

(案)

家畜に使用するテトラサイクリン系抗生物質に係る 薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

【事務局より】

- 発生評価及び暴露評価に関する知見では、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（表の行・列の入替え、表・図番号、参考文献番号等を除く。）。
- 影響評価に関する知見及び食品健康影響評価では、事前送付後の修正は、校閲機能の変更履歴（見消し）で表示しています（表番号、参考文献番号等を除く。）。
- 事前送付後の修正は黄色網掛けで表示しています（表番号、参考文献番号等を除く。）。
- 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
(4) ハザードの特定.....	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.....	10
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）.....	12
(4) 影響評価の結果.....	12
5. リスクの推定.....	13
III. その他の考察.....	14
＜別添＞	
I. 評価の経緯及び範囲等.....	16
1. はじめに.....	16
2. 経緯.....	16

(1) 評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品.....	16
(2) 評価の範囲.....	16
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方.....	17
II. ハザードの特定に関する知見.....	18
1. 評価対象 TC 系の名称、化学構造等.....	18
(1) 名称、化学構造等.....	18
(2) 有効成分の系統.....	19
(3) 使用方法、規制等.....	21
(4) 使用状況.....	24
2. TC 系の海外における評価状況等.....	27
(1) WHO.....	27
(2) 米国.....	27
(3) 欧州.....	27
(4) 豪州.....	28
3. 対象家畜における TC 系の薬物動態.....	29
4. 抗菌活性.....	29
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ.....	29
(2) 抗菌スペクトル<別紙参考③>.....	30
(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布及び耐性率<別紙参考④>.....	30
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する TC 系の MIC 分布及び耐性率<別紙参考⑤、⑥>.....	33
5. TC 系に対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について.....	36
(1) 耐性の基本的機序.....	36
(2) 耐性遺伝子の分布と伝達.....	38
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）.....	41
(1) TC 系及び他の系統の抗生物質との交差耐性等.....	41
(2) TC 系の医療分野における重要度.....	45
7. ハザードの特定に係る検討.....	46
(1) TC 系で治療可能なヒトの主要な食品媒介性感染症<別紙参考①、⑦、⑧、⑨、⑩>.....	46
(2) 黄色ブドウ球菌感染症.....	48
(3) 常在菌による感染症の検討.....	49
8. ハザードの特定.....	49
III. 発生評価に関する知見.....	51
1. 畜産現場における TC 系耐性の状況.....	51
(1) 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況.....	51
(2) 家畜分野における TC 系耐性に関するその他の知見.....	54

2.	ハザードの耐性機序及び薬剤耐性決定因子の出現及び選択の可能性	55
(1)	ハザードの TC 系耐性機序	55
(2)	ハザードの薬剤耐性決定因子	56
(3)	突然変異による薬剤耐性の獲得	57
(4)	薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性	58
(5)	TC 系の耐性選択圧及び交差耐性	59
(6)	使用量	59
IV	暴露評価に関する知見	60
1.	牛、豚及び鶏由来食品の消費量	60
2.	ハザードを含む当該細菌の生物学的特性	61
(1)	抵抗性、生残性及び増殖性	61
(2)	生体外における生存能力と分布状況	61
(3)	ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性	62
(4)	ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性	63
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<別紙参考〇>	64
4.	牛、豚及び鶏由来食品がハザードとなり得る細菌に汚染される可能性及び汚染状況	66
(1)	健康家畜における汚染状況	67
(2)	と畜場、食鳥処理場等における汚染状況	68
(3)	食品材料、食品及び調理施設等における汚染状況	70
(4)	小売畜産食品等における汚染状況	70
V.	影響評価に関する知見	73
1.	ハザードとなり得る細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病	73
(1)	発生原因及び発生状況	73
(2)	重篤度	78
2.	当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療	79
(1)	治療方針及び第一選択薬	79
(2)	当該疾病の治療におけるハザードの影響	80
(3)	ヒト臨床分野における TC 系抗生物質耐性菌の状況等	81
VII.	食品健康影響評価の考え方	87
1.	発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方	87
2.	リスクの推定の考え方	88
	<別紙 検査値等略称>【整理中】	89
	<参照>	91
	<別紙参考>	106

<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）
2013年	3月	7日	関係資料の接受
2017年	9月	4日	第 11 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2017年	11月	6日	第 12 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2018年	5月	17日	第 15 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
<u>2018年</u>	<u>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>

(2006年6月30日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一
* : 2007年2月1日から
** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉 直子 (委員長)
 見上 彪 (委員長代理*)
 長尾 拓
 野村 一正
 畑江 敬子
 廣瀬 雅雄
 村田 容常
 * : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

小泉 直子 (委員長)
 熊谷 進 (委員長代理*)
 長尾 拓
 野村 一正
 畑江 敬子
 廣瀬 雅雄
 村田 容常
 * : 2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)

熊谷 進 (委員長)
 佐藤 洋 (委員長代理)
 山添 康 (委員長代理)
 三森 国敏 (委員長代理)
 石井 克枝
 上安平冽子
 村田 容常

(2017年1月6日まで)

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

(2018年6月30日まで)

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

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
 山本 茂貴 (委員長代理)
 川西 徹
 吉田 緑
 香西みどり
 堀口 逸子
 吉田 充

<食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿>

(2017年9月30日まで)

吉川 泰弘 (座長)

(~~2017~~年 ~~10~~月 ~~13~~日 から まで)

田村 豊 (座長)

田村 豊 (座長代理)		荒川 宜親 (座長代理)	
浅井 鉄夫	佐々木一昭	浅井 鉄夫	佐々木一昭
荒川 宜親	菅井 基行	今田 千秋	菅井 基行
今田 千秋	砂川 富正	植田富貴子	砂川 富正
植田富貴子	戸塚 恭一	岡村 雅史	筒井 敦子
甲斐 明美	豊福 肇	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>佐々木一昭</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 11 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 12 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 15 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)

藤本 修平 (東海大学医学部医学科基礎医学系生体防御学教授)

要 約

飼料添加物として指定されている抗菌性物質であるテトラサイクリン系抗生物質が飼料に添加され家畜に給与された場合及びテトラサイクリン系抗生物質が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関する評価を「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定）に基づき実施した。

[以下調査会終了後適宜作成]

1 I. 評価要請の経緯

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
6 た。

7 この評価要請に含まれ、現時点で家畜（牛、豚及び鶏）に使用可能なテトラサイクリン
8 系抗生物質（以下「TC系~~抗生物質~~」という。）は、飼料添加物としてオキシテトラサイク
9 リン（~~OTC~~）及びクロルテトラサイクリン（~~CTC~~）、動物用医薬品として ~~OTC オキシテ~~
10 ~~トラサイクリン~~、~~CTC クロルテトラサイクリン~~及びドキシサイクリン（~~DOXY~~）の3成分
11 である。

12 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 TC系~~抗~~
13 ~~生物質~~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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 した。

20

21 II. 食品健康影響評価

22 1. ハザードの特定（<別添>[II.]参照）

23 ハザードとして特定される細菌は、評価対象 TC系~~抗生物質~~を家畜に使用することによ
24 り選択され、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
25 場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性がある細菌である。

26 (1) 動物用抗菌性物質に関する情報

27 評価対象抗菌性物質の対象動物は牛、豚及び鶏であり、使用方法は動物用医薬品（~~OTC~~
28 ~~オキシテトラサイクリン~~、塩酸 ~~OTC オキシテトラサイクリン~~、塩酸 ~~CTC クロルテトラサ~~
29 ~~イクリン~~、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（~~OTC-Q~~）
30 及び塩酸 ~~DOXY ドキシサイクリン~~）及び飼料添加物（~~OTC-Q アルキルトリメチルアンモ~~
31 ~~ニウムカルシウムオキシテトラサイクリン~~及び ~~CTC クロルテトラサイクリン~~）である。

32 TC系~~抗生物質~~の主な作用機序は、細菌リボソームの30Sサブユニットに結合すること
33 によるタンパク質合成阻害であり、静菌作用を示す。グラム陽性菌及び陰性菌、抗酸菌、
34 マイコプラズマ等に対して有効である。

35 TC系~~抗生物質~~を有効成分とする動物用医薬品の有効菌種には、ブドウ球菌、レンサ球
36 菌、パストレラ、大腸菌、サルモネラ、マイコプラズマ等があり、~~適応症としては、~~牛で
37 は肺炎、下痢症、乳房炎、関節炎、趾間腐爛等、豚では肺炎、下痢症等、鶏では呼吸器病、
38 下痢症、関節炎等に対して使用される。

39 家畜に TC系~~抗生物質~~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
40 畜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。

1 (2) 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報

2 細菌における TC 系耐性の主な機序は、①排出ポンプによる薬剤の排出、②リボソーム
3 保護タンパクによるリボソームの保護・防御及び③修飾酵素による薬剤の不活化である。
4 グラム陽性菌では②が、グラム陰性菌では①が主要な耐性機構である。いずれの場合も各
5 種の *tet* 遺伝子が付与する耐性である。*tet* 遺伝子は多くの細菌に分布しており、しばしば
6 接合性プラスミドやトランスポゾン上に存在し、別の新しい菌属への耐性伝達を起こす。

7 (3) 関連するヒト用抗菌性物質の概要

8 交差耐性が生じる可能性があるヒト医療用の抗生物質は、同系統の TC 系抗生物質及び
9 化学構造が類似するグリシルサイクリン系抗生物質である。第 1 世代 TC 系抗生物質(OTC、
10 CTC、テトラサイクリン (TC) 及び デメチルクロルサイクリン (DMCTC)) の間では交
11 差耐性がみられるが、第 2 世代 (DOXY 及び ミノサイクリン (MINO)) は第 1 世代の耐
12 性菌に対しても抗菌力を持つ。また、グリシルサイクリン系抗生物質であるチゲサイクリ
13 ン (TGC) は *tet* 遺伝子によって臨床上の耐性とはならない。なお、国内の健康家畜由来
14 細菌で TGC 耐性は報告されていない。

15 国内のヒト医療において、TC 系抗生物質は細胞内寄生細菌や原虫等の治療の際に第一
16 選択薬として用いられ、また皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・
17 喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎等の治療に用いられる。TGC は、国内では多剤耐性
18 グラム陰性菌感染症治療薬として承認されており、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌
19 (CRE) 感染症 もへの適応症に含まれを有する。

20 (4) ハザードの特定

21 TC 系抗生物質の抗菌スペクトルは広範囲であるため、その有効菌種及び適応症は多数
22 ある。その中で、以下の表 1 に示したのとおり、家畜に TC 系抗生物質 (OTC、CTC 及
23 び DOXY) を使用することにより耐性菌が選択され、その耐性菌が畜産物を介してヒトに
24 伝播し、医療現場で問題となる可能性があると考えられる細菌として、黄色ブドウ球菌、
25 腸球菌及び大腸菌及び腸球菌が考えられた。

26 このうち、ヒト医療において TC 系抗生物質又は TC 系抗生物質と交差耐性を示す抗菌
27 性物質が第一選択薬又は推奨薬とされている感染症 は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
28 (MRSA) を含む黄色ブドウ球菌感染症 であると考えた。黄色ブドウ球菌は毒素型食中毒
29 の代表だが、畜産食品から分離され、ヒトが暴露される可能性があり、最近ヒト医療現場
30 等では MRSA による感染症が問題となっている。

31
32 表 1 国内における主要な食品媒介性細菌感染症

原因菌種	国内の家畜で検出・発生	畜産食品の経口摂取由来病原菌	感染症法一～五類感染症	ヒト治療に TC 系使用
黄色ブドウ球菌 ¹⁾ <i>Staphylococcus aureus</i>	○	○	○ MRSA：五類 VRSA：五類	○ MSSA、CA-MRSA： MINO
腸球菌 ³⁾ <i>Enterococcus faecium, E. faecalis</i>	○	○	○ VRE：五類	×
大腸菌 ²⁾ <i>Escherichia coli</i>	○	○	○ EHEC：三類 CRE：五類	×

33 MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、VRSA：バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌、CA-MRSA：市中感

1 染型 MRSA、EHEC：腸管出血性大腸菌、CRE：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌、VRE：バンコマイシン
2 耐性腸球菌
3

4 以上のことから、ハザードとして、牛、豚及び鶏に対して TC 系抗生物質を使用した結
5 果として選択される TC 系抗生物質耐性黄色ブドウ球菌（MRSA を含む。）を特定した。
6

7 2. 発生評価（＜別添＞[Ⅲ.]参照）

8 （1）ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）

9 黄色ブドウ球菌の主要な TC 耐性機序には、薬剤排出及びリボソーム保護及び薬剤排出
10 でがある。薬剤排出ポンプが発現した場合は MINO に対しては感受性を維持するが、リボ
11 ソーム保護では MINO に対して耐性となる。これらの TC 系耐性は、プラスミド又はトラ
12 ンスポゾンによる耐性遺伝子獲得が主である。TC 系耐性遺伝子である *tet* 遺伝子は
13 *Staphylococcus* 属菌にも数多く存在する。黄色ブドウ球菌で主要な *tet* 遺伝子は *tet(K)* 遺
14 伝子（薬剤排出）及び *tet(M)* 遺伝子（リボソーム保護）である。*tet(M)* 遺伝子は宿主範囲
15 の広い Tn916 型トランスポゾン上に存在し、最も多くの菌属から発見されている。

16 MRSA には、臨床的に院内感染型 MRSA（HA-MRSA）及び市中感染型 MRSA
17 （CA-MRSA）が区別されており、このほかに家畜関連型 MRSA（LA-MRSA）がある。
18 それぞれ細菌学的にあるいは遺伝子型に特徴がある。LA-MRSA の遺伝学的性状としての
19 MLST（multilocus sequence typing）は、欧州では ST398、アジアでは ST9 が優勢であ
20 る。国内の家畜由来株では ST5 や ST9 等がみられ、ST398 の報告は数例ある。LA-MRSA
21 ST398 は通常多剤耐性で、*tet(M)* 遺伝子を保有する。

22 （懸念は中程度）

23 （2）ハザードを含む当該細菌の感受性分布

24 JVARM では病畜由来黄色ブドウ球菌の薬剤感受性調査が実施され、牛、豚及び鶏の病
25 性鑑定材料由来株から OTC 又は TC に対する耐性株が検出されているが、分離株数が少
26 ないことから耐性率の推移傾向をみることはできない。また、国内の家畜からの MRSA
27 の分離報告があるものの、その分離率は低い。欧州の家畜では LA-MRSA ST398 の分離
28 率が高く、ST398 はほぼ TC 耐性であると報告されているが、国内の家畜からの ST398
29 の分離報告は僅かであり、TC 耐性率を含めて不明な点が多い。

30 国内外で体系的なサーベイランスが実施されていないことから海外との比較もは容易
31 ではないものの、国内の家畜由来 TC 耐性黄色ブドウ球菌の検出率は低い。

32 （懸念は小さい）

33 （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）

34 動物用医薬品として販売される TC 系抗生物質は、抗菌性物質販売量総計の 45%前後
35 （2016 年：41.1%（約 330 トン））を占める。このうち、70%程度が豚に使用され、そのほ
36 とんどが経口投与剤である。

37 飼料添加物としての TC 系抗生物質の検定合格数量は、動物用医薬品としての販売量に
38 比べて 0.7%程度であり、これらは鶏にほぼ 100%鶏に使用されている。

39 ~~なお、~~家畜に使用する評価対象 TC 系抗生物質については、法令により使用方法等が定
40 められ、腸球菌、大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクター、サルモネラ、腸球菌の TC

1 系**抗生物質**に対する全国規模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
2 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。

3 (懸念は中程度)

4 (4) 発生評価の結果

5 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、TC 系**抗生物質**が
6 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中等度と考えた(表
7 2)。

8 なお、国内外の家畜における黄色ブドウ球菌の TC 系耐性状況については情報が限られ
9 ていた。その中で、輸入豚で LA-MRSA (ST398) が分離されており、豚では TC 系の使
10 用量が比較的多く、ハザード発生リスクに影響を与える可能性もあることから、引き続
11 き国内外の状況について情報収集を行うことが重要であると考えた。10/26 浅井専門委員修正

12
13 表2 発生評価の内容

判断項目	懸念の程度
評価結果	中等度
①ハザードの出現に係る懸念	中程度
②ハザードの感受性に係る懸念	小さい
③その他要因に係る懸念	中程度

14 3. 暴露評価 (<別添>[IV.]参照)

15 (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)

16 黄色ブドウ球菌は乾燥、冷蔵・冷凍等に抵抗性があり、食品製造工場の中でもよく
17 生存するが、ヒト胃腸管の常在菌ではない。MRSA を含む黄色ブドウ球菌のヒトの腸管で
18 の保菌率は20%程度と報告されているが、主要な保菌部位である鼻腔での保菌との関連等
19 を考慮すると、食品とともに経口摂取した家畜由来黄色ブドウ球菌が腸管に定着する可能
20 性は低いと考えた 10/26 荒川専門委員指摘関連。LA-MRSA はヒトから家畜への**宿主**適応過程
21 において、ヒトへの定着性等の低下が起きたと考えられている。ヒトが家畜との直接接触
22 によって鼻腔等に保菌した場合でも、家畜との接触がない場合は持続的定着性に乏しいと
23 示唆されている。

24
25 黄色ブドウ球菌からヒトの腸内細菌や病原菌に TC **系**耐性遺伝子が伝達される可能性に
26 ついては、黄色ブドウ球菌は細菌間での伝達が起こりやすいと考えられるプラスミドやト
27 ランスポゾン上~~に~~の tet 遺伝子を保有しているが、ヒト胃腸管内の常在菌ではないことか
28 ら、腸内において腸内細菌叢に家畜由来黄色ブドウ球菌から可動性遺伝因子が伝達する可
29 能性は低いと考えられた。

30 (懸念は小さい)

31 (2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

32 牛、豚及び鶏のと体や市販食肉等から黄色ブドウ球菌は検出されるが、TC 耐性黄色ブ
33 ドウ球菌の報告は少なく、また MRSA の検出率も低い。また、食品から分離される黄色
34 ブドウ球菌及び MRSA は主にヒト由来の汚染と考えられている。

35 (懸念は小さい)

1 (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）

2 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
3 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、
4 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。したがって、
5 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においては、大きな
6 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、鶏肉については加熱用
7 を生食用として流通・提供しないよう通知している。10/22 藤本専門委員指摘

8 また、黄色ブドウ球菌への食品を介した感染は、調理前に手を洗うこと、他の食材、特
9 に調理済み食品との交差汚染を防ぐこと、食材を十分に加熱すること等の一般的な食中毒
10 対策により、予防可能であると考えられた。

11 （懸念は小さい）

12 (4) 暴露評価の結果

13 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、ヒトが畜産食品を
14 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無視できる程度と考えた（表3）。
15 なお、【留意事項等があれば記載】と考えた。

16
17 表3 暴露評価の内容

判断項目	懸念の程度
評価結果	無視できる程度
①生物学的特性に係る懸念	小さい
②食品の汚染状況に係る懸念	小さい
③その他要因に係る懸念	小さい

18 4. 影響評価（＜別添＞[V.]参照）

19 (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

20 「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ランク付
21 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TC系抗生
22 物質のうちDOXYはⅡ（高度に重要）¹、OTC及びCTCはⅢ（重要）²である。

23 ヒト医療において、メチシリン感性MRSA以外の黄色ブドウ球菌（MSSA）による感
24 染症に対して抗菌性物質を投与する場合、感染症の部位や起因株の薬剤感受性試験結果を
25 考慮しつつ、~~の~~第一選択薬としては、セファゾリン等の第1世代セファロスポリンセフェ
26 ム系、ペニシリン系とβ-ラクタマーゼ阻害剤との合剤、カルバペネム系等をが使用されず
27 るが10/23 荒川専門委員修正、肺炎や皮膚軟部組織感染症の第二選択薬としてMINOが推奨

1 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。

2 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。

1 されている。また、市中の非定型肺炎の経験的治療 (empiric therapy)³では、第二選択
2 薬としてMINOが推奨されている。

3 MRSAによる感染症の場合でも、CA-MRSAによる肺炎や皮膚軟部組織感染症では
4 CA-MRSAによることが多く、10/23 荒川専門委員修正、感受性があればMINOが使用可能で
5 ある。

6 (推奨薬ではあるが、ランクIではない(懸念は中程度))

7 (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)

8 黄色ブドウ球菌による感染症は、鼻腔や鼻前庭の常在菌による内因性の感染が多く、家
9 畜由来黄色ブドウ球菌が畜産食品を介した感染事例の報告はない。

10 海外でのLA-MRSAの疫学的・遺伝学的報告からは、ヒトにおけるLA-MRSA感染の
11 主な伝播経路は動物との物理的な接触によるものと考えられている。国内においてはヒト
12 からのLA-MRSAの分離報告はない。

13 黄色ブドウ球菌感染症は健常者に対しては一般的には無害だが、易感染者に対して重症
14 感染症を引き起こす可能性がある。HA-MRSAの病原性は黄色ブドウ球菌と同程度だが、
15 多剤耐性のため治療が難渋化し、重症化する事例も多い。海外では白血球溶解毒素(PVL)
16 を産生する強毒性のCA-MRSAクローンが問題になっており、近年は国内でも増加傾向に
17 あるとの報告もみられる。LA-MRSAについては、国内のヒトからの分離報告は国内では
18 なく、海外ではLA-MRSA ST398の病原因子の保有は極めて極めてまれとの報告が
19 ある。

20 (懸念は小さい)

21 (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)

22 国内のヒト医療分野における黄色ブドウ球菌のTC耐性率については、メチシリン感受
23 性黄色ブドウ球菌(MSSA)ではMINO耐性率は極めて低く、一方でMRSAでは入院
24 及び外来ともにMINO耐性率は高いものの、2010年以降は減少傾向にある。また、黄色
25 ブドウ球菌感染症やMRSA感染症感染症については、抗菌薬による治療を行う場合、
26 MINO以外に系統の異なる薬が多く存在することから、大きな懸念を生じさせるその他の
27 要因はないものと考えられた。

28 (懸念は小さい)

29 (4) 影響評価の結果

30 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
31 れることにより起こり得るヒトの健康上の影響結果及びヒト用抗菌性物質の医療におけ
32 る重要性を考慮して、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
33 は低度と考えた(表4)。

34 なお、海外ではTC系耐性を持つLA-MRSA(ST398)の伝播様式やヒト医療における
35 影響が研究されているが、国内では不明な点が多いことから、今後も国内外の状況につい

³ 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。10/23 荒川専門委員修
正

1 て情報収集を行うことが重要であると考えた。 10/26 荒川専門委員指摘関連

2
3 表4 影響評価の内容

判断項目	懸念の程度
評価結果	低度
①重要度ランク I かつ推奨薬	中程度
②当該疾病の重篤性に係る懸念	小さい
③その他要因に係る懸念	小さい

4
5 **5. リスクの推定**

6 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
7 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、
8 総合的なリスクの程度は、以下のとおりと考えた（表5）。

9 （1）評価対象 TC 系抗生物質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
10 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
11 又は喪失する可能性は否定できないが、そのリスクの程度は低度であると考えた。

12 （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
13 とはいえず、また、リスク評価の手法についても国際的に十分確立されていないと考える
14 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。

15
16 表5 リスクの推定の内容

評価項目	評価結果
リスクの推定（スコア合計）	低度(3)
①発生評価（スコア）	中等度(2)
②暴露評価（スコア）	無視できる程度(0)
③影響評価（スコア）	低度(1)

17

1 **Ⅲ. その他の考察**

2 今回の評価結果においては、リスクの程度は低度としたが、評価対象TC系抗生物質に
3 ついては、適正使用の確保のための措置、薬剤耐性菌に関する情報収集等のリスク管理措
4 置の徹底が図られるとともに、薬剤耐性菌に関する科学的知見・情報を収集した上で随時
5 検証を行い、必要となるリスク管理措置が講じられることが不可欠である。

6 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
7 240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
8 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.
9 その他の考察」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
10 充実が望まれる。

11 なお、TC系抗生物質については、引き続き国内外の新たな科学的知見・情報等の収集
12 及び検証を行った上で、国際機関等における検討状況等も踏まえ、医薬品医療機器等法に
13 基づく承認・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
14 ると考える。

15

<別添>

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

家畜に使用するテトラサイクリン系抗生物質に係る
薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価
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年に本評価は、農林水
4 産省から要請があった家畜に使用するテトラサイクリン（TC）系抗生物質（以下「TC系
5 という。）に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について、「家畜等への抗菌性物
6 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
7 30日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）に基づき、「家畜等に動物用抗菌性
8 物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当
9 該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱ある
10 いは喪失する可能性及びその程度」について、評価を行ったものである。（参照0-1）[食安
11 委_評価指針_2004]

12

13 2. 経緯

14 (1) 評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品

15 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
16 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
17 き飼料添加物として指定されている抗菌性物質について、それらが飼料添加物として飼料
18 に添加され、家畜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
19 性の確保等に関する法律⁴（昭和35年法律第145号。以下「医薬品医療機器等法」という。）
20 第14条第1項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
21 して指定されて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
22 質が医薬品医療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
23 薬品として家畜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
24 の要請がなされた。

25 この評価要請に含まれ、現時点で家畜（牛、豚及び鶏）に使用可能なTC系は、飼料添
26 加物としてオキシテトラサイクリン（OTC）及びクロルテトラサイクリン（CTC）、動物
27 用医薬品としてオキシテトラサイクリン（OTC）、クロルテトラサイクリン（CTC）及び
28 ドキシサイクリン（DOXY）の3成分である。

29

30 (2) 評価の範囲

31 本評価書は、[I. 2. (1)]の評価対象飼料添加物及び動物用医薬品に係る食品健康影
32 響評価のうち、TC系抗生物質を家畜に使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品
33 を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌
34 性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度について評価を行ったもの
35 である。

36 この評価要請に含まれ、現時点で家畜（牛、豚及び鶏）に使用可能なTC系抗生物質は、
37 飼料添加物としてオキシテトラサイクリン）及びクロルテトラサイクリン、動物用医薬品

⁴ 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 としてオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びドキシサイクリンの3成分
2 である。

3 (1)のTC系抗生物質3成分は、家畜（牛、豚及び鶏）の飼養及び水産動物の養殖過程
4 において使用される。水産動物は知見が十分に集積されていないこと及びその飼養形態、
5 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ことから、
6 本評価の対象は家畜由来の畜産食品が介在する場合のものとした。

8 3. ハザード⁵である薬剤耐性菌の考え方

9 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
10 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
11 (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
12 して耐性であると判断される。

13 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
14 考え方に基づき設定されたものが存在しており、各種の知見によって、薬剤耐性率の判断
15 基準は異なる場合がある。

16 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
17 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
18 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
19 菌のリスクについて総合的に評価することとする。

20 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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 られる。

27 ① CLSIにおけるブレイクポイント

28 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
29 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。

30 しかし、CLSIにおけるブレイクポイントは、米国における用法・用量を基準として設
31 定されたものであるため、日本国内における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている
32 場合がある。

33 ② 日本化学療法学会におけるブレイクポイント

34 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、
35 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、
36 敗血症及び尿路感染症における各薬剤のブレイクポイントが提案されている。

⁵ ハザードとは、ヒトに対する危害因子であり、本評価では、TC系抗生物質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 ③ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

2 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
 3 た場合にそのピークの間接値をブレイクポイントとするという設定方法である。日本国
 4 内の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
 5 断基準とするほか、CLSI で規定されていない薬剤については、この細菌学的（疫学的）
 6 ブレイクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

7

8 II. ハザードの特定に関する知見

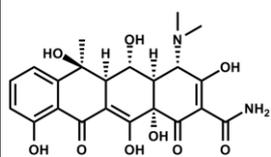
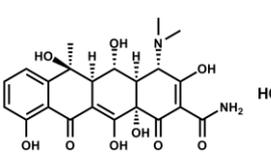
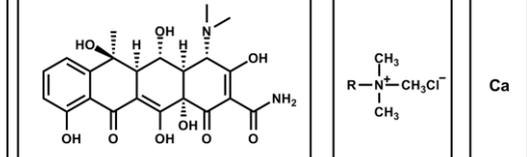
9 1. 評価対象 TC 系抗生物質の名称、化学構造等

10 (1) 名称、化学構造等

11 評価対象の TC 系抗生物質は、飼料添加物としてはアルキルトリメチルアンモニウムカ
 12 ルシウムオキシテトラサイクリン（OTC-Q）及びクロルテトラサイクリン（CTC）の 2
 13 成分が指定されており、動物用医薬品としては OTC-Q、オキシテトラサイクリン（OTC）、
 14 塩酸オキシテトラサイクリン（OTC-HCl）、塩酸クロルテトラサイクリン（CTC-HCl）、
 15 塩酸ドキシサイクリン（DOXY-HCl）の 5 成分がある。これら成分それぞれの名称、化学
 16 構造等を表 1-1～1-3 に示した。（参照 0）[農水省_抄録_2013 p2-4]（参照 0-2）[Merck_2013]（参
 17 照 0-3）[PubChem]

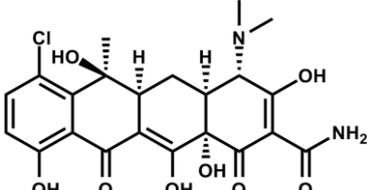
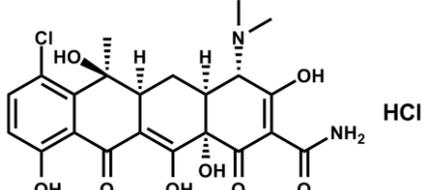
18

19 表 1-1 オキシテトラサイクリン（OTC）、塩酸オキシテトラサイクリン（OTC-HCl）及
 20 び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（OTC-Q）の概要

一般名 【英名】	オキシテトラサイクリン 【Oxytetracycline】	塩酸オキシテトラサイクリン 【Oxytetracycline hydrochloride】	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 【Alkyltrimethylammonium calcium oxytetracycline】
化学名	オキシテトラサイクリン	オキシテトラサイクリン 塩酸塩	オキシテトラサイクリンアルキルトリメチル アンモニウムカルシウム塩
CAS 番号	79-57-2	2058-46-0	—
IUPAC 英名	(4S,4aR,5S,5aR,6S,12aR)-4-(dimethylamino)-1,5,6,10,11,12a-hexahydroxy-6-methyl-3,12-dioxo-4,4a,5,5a-tetrahydrotetracene-2-carboxamide	(4S,4aR,5S,5aR,6S,12aR)-4-(dimethylamino)-1,5,6,10,11,12a-hexahydroxy-6-methyl-3,12-dioxo-4,4a,5,5a-tetrahydrotetracene-2-carboxamide;hydrochloride	—
分子式	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₉	C ₂₂ H ₂₅ ClN ₂ O ₉	—
分子量	460.44	496.90	—
構造式			

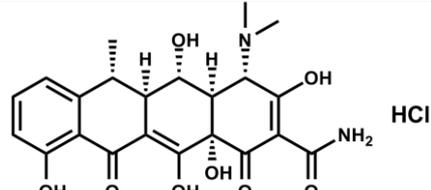
21

22 表 1-2 クロルテトラサイクリン（CTC）及び塩酸クロルテトラサイクリン（CTC-HCl）
 23 の概要

一般名 【英名】	クロルテトラサイクリン 【Chlortetracycline】	塩酸クロルテトラサイクリン 【Chlortetracycline hydrochloride】
化学名	クロルテトラサイクリン	クロルテトラサイクリン塩酸塩
CAS 番号	57-62-5	64-72-2
IUPAC 英名	(4S,4aS,5aS,6S,12aR)-7-chloro-4-(dimethylamino)-1,6,10,11,12a-pentahydroxy-6-methyl-3,12-dioxo-4,4a,5,5a-tetrahydrotetracene-2-carboxamide	(4S,4aS,6S,12aR)-7-chloro-4-(dimethylamino)-1,6,10,11,12a-pentahydroxy-6-methyl-3,12-dioxo-4,4a,5,5a-tetrahydrotetracene-2-carboxamide hydrochloride
分子式	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₂ O ₈	C ₂₂ H ₂₃ ClN ₂ O ₈ · HCl
分子量	478.88	515.34
構造式		

1

2 表 1-3 塩酸ドキシサイクリン (DOXY-HCl) の概要

一般名 【英名】	塩酸ドキシサイクリン 【Doxycycline hydrochloride】
化学名	ドキシサイクリン塩酸塩
CAS 番号	10592-13-9
IUPAC 英名	(4S,4aR,5S,5aR,6R,12aR)-4-(dimethylamino)-1,5,10,11,12a-pentahydroxy-6-methyl-3,12-dioxo-4a,5,5a,6-tetrahydro-4H-tetracene-2-carboxamide;hydrochloride
分子式	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₈ · HCl
分子量	480.90
構造式	

3

4 (2) 有効成分の系統

5 TC系抗生物質は3世代に分類することができる。第1世代はTC、OTC、CTC等の天
6 然型、第2世代はドキシサイクリン(DOXY)、ミノサイクリン(MINO)等の半合成型
7 で、より脂溶性が高く胃腸から吸収されやすい。第3世代には新たに命名されたグリシル
8 サイクリン系を含み、古い世代のTC系抗生物質に対して耐性を持つ菌株にも効果がある
9 新規の拡張型(novel extended-spectrum class)抗生物質である。(参照11)
10 [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001] (参照109) [Thaker_CellMolLifeSci_2010]

11 これらの国内におけるヒト及び家畜等への使用の承認状況について表2に示した。(参
12 照1-4b) [PMDA_DB] (参照1-5) [動薬検_DB]

13

14 表2 国内におけるTC系抗生物質及び関連する系統のヒト及び家畜等における承認状況

系統・世代	成分一般名	略語	ヒト用医薬品・動物用医薬品	飼料
-------	-------	----	---------------	----

			ヒト	牛豚鶏	水産動物	イヌ・ネコ犬猫	添加物
第1世代 TC系	テトラサイクリン	TC	○				
	オキシテトラサイクリン	OTC	○	○	○	○	○
	クロルテトラサイクリン	CTC		○			○
	デメチルクロルテトラサイクリン	DMCTC	○				
第2世代 TC系	ドキシサイクリン	DOXY	○	○	○		
	ミノサイクリン	MINO	○				
グリシルサイクリン系 (第3世代 TC系)	チゲサイクリン	TGC	○				

① 評価対象成分の系統 (第1及び第2世代 TC系)

OTC 及び CTC は、TC 系の広域スペクトル抗生物質であり、それぞれ *Streptomyces rimosus* 及び *Streptomyces aureofaciens* によって産生される。OTC 及び CTC は世界各国でヒト用及び動物用医薬品として長い使用経験を有する。(参照 1-1, 1-2, 1-3) [食安委_OTC-CTC-TC 評価書_2016][グッドマンギルマン_2013][JECFA_1995] DOXY は、OTC 又は TC から化学的に誘導して得られた TC 系の抗生物質である。(参照 1-2, 1-4) [グッドマンギルマン_2013][食安委_DOXY 評価書_2012]

OTC、CTC 及び DOXY は、国内では、動物用医薬品としては、牛、豚、鶏、魚類等を対象に OTC-Q、OTC、OTC-HCl、CTC-HCl 及び DOXY-HCl の飼料添加剤、注射剤等が承認されており、飼料添加物としては、牛、豚及び鶏を対象に OTC-Q 及び CTC が指定されている。また、ヒト用医薬品としては、OTC-HCl 及び DOXY-HCl の外用剤、経口剤、注射剤等が使用されている。(参照 0, 1-1, 1-2, 1-3, 1-4) [農水省_抄録_2013][食安委_OTC-CTC-TC 評価書_2016][グッドマンギルマン_2013][JECFA_1995][食安委_DOXY 評価書_2012]

このほか、国内でヒト用医薬品として使用されている TC 系抗生物質には、塩酸 TC (TC-HCl)、塩酸デメチルクロルテトラサイクリン (DMCTC-HCl) 及び塩酸ミノサイクリン (MINO-HCl) がある。(参照 0) [農水省_抄録_2013]

TC 系抗生物質は抗菌スペクトルの広い静菌的薬剤で、リケッチア、クラミジア、マイコプラズマ、放線菌などにも有効であり、ヒトのクラミジア、マイコプラズマ及びリケッチアの感染に対しては第一選択薬となっている。(参照 0, 52) [農水省_抄録_2013][細川_臨床と微生物_2006]

なお、農薬として、OTC がグラム陽性菌及び陰性菌、マイコプラズマなど広範囲に抗菌作用を示すことが明らかとされ、国内では OTC が 1957 年に初回登録されている。2013 年度の OTC の国内出荷量は約 10.5 トン (有効成分換算) であった。(参照 1-1) [食安委_OTC-CTC-TC 評価書_2016] (参照 1-4a) [厚労省_OH 動向調査_2017]

② 関連する系統（グリシルサイクリン系（第3世代TC））

TC系耐性菌に対しても効力を持つ新しいグリシルサイクリン系抗生物質として、MINOの誘導体であるチゲサイクリン（TGC）が開発され、ヒト用医薬品として米国で2005年に、欧州連合（EU）で2006年に承認され、日本国内では2012年9月に承認された。（参照0, 54-2, 62-2）[農水省_抄録_2013] [IF_タイガシル_2015] [JSC_TGC_適正使用_2014] TGCは動物用医薬品としては承認されていない。

TGCは静菌的に抗菌作用を示し、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）やバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）などの多剤耐性グラム陽性菌のほか、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）産生のグラム陰性菌にも抗菌活性を示し、広域な抗菌スペクトルを有す。（参照62-2）[JSC_TGC_適正使用_2014 p319]

ただし、国内での適応菌種は「本剤に感性の大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、アシネトバクター属。ただし、他の抗菌薬に耐性を示した菌株に限る。」となっている。（参照0）[農水省_抄録_2013]（参照62-2）[JSC_TGC_適正使用_2014 p319]

(3) 使用方法、規制・使用状況等

① 動物用医薬品の使用方法、規制等<別紙参考①>

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

評価対象のTC系抗生物質を有効成分とする動物用医薬品は、家畜の呼吸器病や下痢症等に使用される。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薬の有効菌種は表3のとおりである。（参照1-5）[動薬検_DB]

表3 評価対象TC系OTC、CTC及びDOXY製剤の使用状況等¹⁾

評価対象成分	投与経路 ²⁾	対象動物 ³⁾			有効菌種等												
		牛	豚	鶏	グラム陽性菌				グラム陰性菌					その他			
					豚丹毒菌	ブドウ球菌	レンサ球菌	コリネバクテリウム	パストレラ	ボルデテラ	アピバクテリウム（ヘモフィルス）	アクチノバチルス（ヘモフィルス）	カンピロバクター	大腸菌	サルモネラ	マイコプラズマ	ウレアプラズマ
OTC-Q	経口	○	○	○		○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
OTC	経口	○	○	○		○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
	注射	○	○		○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	○
OTC-HCl	経口	○	○	○		○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
	注射	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		○	○	○	○	
	注入・挿入	○				○	○	○					○				
CTC-HCl	経口	○	○	○		○	○		○	○	○		○	○	○		
DOXY-HCl	経口		○	○		○						○	○		○		

1) 使用規制省令に掲げられている動物用医薬品のうち、現在承認薬のないものを剤型は除く。

- 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。
- 3) 製剤によって、牛及び豚での使用可能な月齢、**搾乳牛や産卵鶏での使用禁止**等が定められている。
鶏は産卵鶏を除く。

使用禁止期間は成分、投与経路、対象動物等によって異なるが、食用に供するためにと殺する前の牛（搾乳牛を除く。）で5～62日間、豚で5～30日間、鶏（産卵鶏を除く。）で5～13日間、食用に供するために搾乳する前の牛で72～144時間、食用に供する卵の産卵前の鶏で15日間である。（参照 1-5）**[動薬検_DB]**

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

TC系**抗生物質**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「使用上の注意」は以下のとおりである。（参照 1-5）**[動薬検_DB]**

- 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。
- 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。
- ③ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
- 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**とし、週余にわたる連続投与は行わないこと。**
- ⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

なお、使用規制省令に基づき、使用している飼料に飼料添加物のOTC又はCTCが含まれている場合は、定められた用量の上限値からその含量を差引いた用量以内で使用することとされている。

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、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る基本的な考え方」を公表している。（参照 1-6）**[農水省_慎重使用]**

② 飼料添加物に関する使用方法、規制等

a. 対象飼料及び添加量

TC系**抗生物質**は、飼料安全法第2条第3項の規定に基づき、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を**目的用途**として1976年に飼料添加物に指定された。

抗菌性飼料添加物は、その成分規格、製造等の方法及び表示の基準、使用方法等については、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令（昭和51年農林省令第35号。以下「成分規格等省令」という。）により規定されている。同省令の別表第1の対象飼料に定められた量を添加又は混和して使用し、対象以外の家畜等に対しては使用できない。また、搾乳中の牛又は産卵中の鶏若しくはうずら並びに食用を目的としてと殺する前7日間の牛（生後おおむね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。

OTC-Q及びCTCの添加が認められている飼料の種類及び添加量は、表4のとおり限定されている。

1 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
 2 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
 3 おける OTC-Q 又は CTC 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
 4 認することとなっている。（参照 0）[\[農水省_抄録_2013 p11\]](#)

6 表 4 TC 系抗菌性飼料添加物の対象飼料及び添加量 **(g 力価/トン)**

対象飼料の添加量 (g 力価/トン)	鶏（ブロイラーを 除く。）用 ¹⁾	ブロイラー用 ²⁾	豚用 ³⁾	牛用 ⁴⁾	
	幼すう用 中すう用	前期用	ほ乳期用	ほ乳期用	幼齢期用
OTC-Q	5～55	5～55	5～70	20～50	20～50
CTC	10～55	10～55	-	10～50	10～50

7 1) 幼すう用－ふ化後おおむね 4 週間以内の鶏用飼料、中すう用－ふ化後おおむね 4 週間を超え 10 週間以内
 8 の鶏用飼料

9 2) 前期用－ふ化後おおむね 3 週間以内のブロイラー用飼料

10 3) ほ乳期用－体重がおおむね 30 kg 以内の豚用飼料

11 4) ほ乳期用－生後おおむね 3 月以内の牛用飼料、幼齢期用－生後おおむね 3 月を超え 6 月以内の牛用飼料

12 注) 抗菌性飼料添加物のうずら用飼料への使用は鶏用に準じて行われているが、OTC-Q 及び CTC のうずら
 13 用飼料への使用実態はない。（参照 0）[\[農水省_抄録_2013 p9\]](#)

15 **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**

16 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**
 17 **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
 18 併用してはならないとされており、OTC-Q 及び CTC は第 3 及び第 4 欄の抗菌性飼料添加
 19 物と同一飼料に併用してはならない。

21 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
 22 物

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

23 (成分規格等省令より)

25 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、OTC-Q 又は CTC と併用
 26 可能な抗菌性飼料添加物及びその添加量は、**以下の表 6 の**とおりである。各区分より 1 種
 27 類ずつ併用が可能である。

1 表6 飼料添加物であるTC系抗生物質と併用可能な抗菌性飼料添加物及びその添加量(飼
 2 料1トン当たりの有効成分量)

区分	飼料添加物名	単位	鶏(ブロイラーを除く。)用		ブロイラー用	豚用	牛用	
			幼すう用、中すう用	前期用	前期用	ほ乳期用	ほ乳期用	幼齢期用
第1欄	サリノマイシンナトリウム	g力価	50		50	—	—	15
	センドュラマイシンナトリウム	g力価	25		25	—	—	—
	ナラシン	g力価	80		80	—	—	—
	モネンシンナトリウム	g力価	80		80	—	30	30
	ラサロシドナトリウム	g力価	75		75	—	—	—
	アンプロリウム・エトパベート	g	アンプロリウム	40~250	40~250	—	—	—
			エトパベート	2.56~16	2.56~16	—	—	—
アンプロリウム・エトパベート・スルファキノキサリン	g	アンプロリウム	100	100	—	—	—	
		エトパベート	5	5	—	—	—	
		スルファキノキサリン	60	60	—	—	—	
第2欄	クエン酸モランテル	g	—	—	30	—	—	
第1欄	デコキネート	g	20~40	20~40	—	—	—	
	ナイカルバジン	g	—	100	—	—	—	
	ハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウム	g	40	40	—	—	—	

3 (成分規格等省令より)

4
 5 **(4) 使用状況**

6 OTC-Qは、飼料安全法改正前は、1961年に動物用医薬品として承認された後、配合飼
 7 料会社向けと末端農家向けに製造販売が行われてきた。その後1975年の飼料安全法の改
 8 正によって飼料添加物に指定され、動物用医薬品と分離された。(参照0) [農水省_抄録_2013
 9 p48-49]

10 CTCは、1955年に動物用医薬品として承認された後、OTC-Qと同様に1975年の飼料
 11 安全法改正により飼料添加物に指定された。(参照0) [農水省_抄録_2013 p49]

12
 13 **① 動物用医薬品販売量<別紙参考②>**

14 国内において2007~2016年に動物用医薬品として販売された抗菌性物質(抗生物質及
 15 び合成抗菌剤)全体並びにTC系抗生物質の推定年間販売量を表7に示した。TC系は抗
 16 菌性物質販売量総計の45%前後(2016年:41.1%(331,550kgト))を占めている。(参
 17 照75) [動薬検_販売高年報_2005-2015]

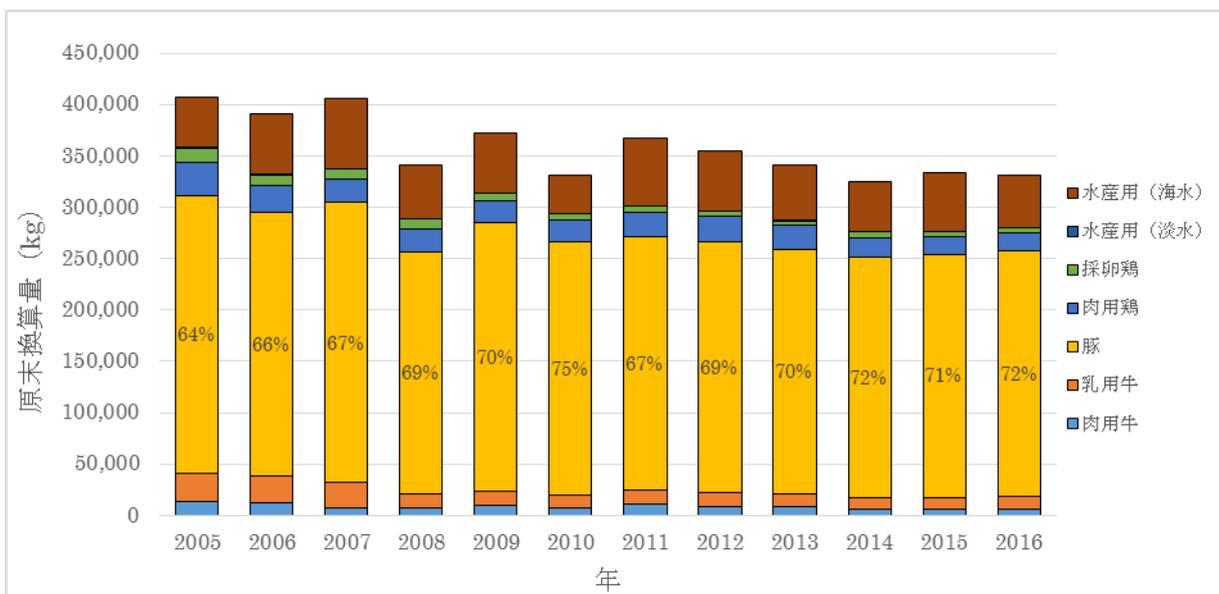
18
 19 表7 動物用抗菌性物質及びTC系抗生物質を有効成分とする動物用医薬品の推定年間販

1 売量（原末換算、kg 力価）

薬剤系統	年									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
動物用抗菌性 物質製剤 ¹⁾ 総 計	856,894	777,169	848,764	737,672	789,222	763,298	785,532	753,208	787,818	806,065
TC系 ²⁾ 抗生物 質製剤 ³⁾ *	405,305 (47.3)	341,552 (43.9)	372,482 (43.9)	331,491 (44.9)	367,191 (46.5)	355,499 (46.6)	340,524 (43.3)	324,845 (43.1)	333,859 (42.4)	331,550 (41.1)

- 2 1) 「動物用医薬品販売高年報（別冊）各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量」か
3 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。
4 2) OTC-Q、OTC、OTC-HCl、CTC-HCl 及び DOXY-HCl。対象動物種は牛、豚、鶏、犬・猫、水産用及び
5 その他。
6 3) 動物用抗菌性物質販売量に対して TC 系²⁾抗生物質製剤販売量が占める割合(%)

8 TC 系²⁾抗生物質の対象動物別の年間販売量を図 1 に示した。2005⁷⁾～2016 年では 64～
9 75%が豚用に販売されている。（参照 75）[\[動薬検_販売高年報_2005-2016\]](#)



11 図1 家畜等に使用される TC 系動物用医薬品の推定年間販売量(対象動物別)（原末換算、
12 kg 力価）。注：割合(%)は TC 系²⁾抗生物質製剤販売量に占める豚用販売量推定割合。TC 系²⁾抗生物質製剤販売
13 量の対象動物種は牛、豚、鶏、犬・猫、水産用（淡水及び海水）及びその他。犬・猫及びその他の動物種につ
14 いては、計上されている年でも販売量は 1 kg 以下。

16
17 TC 系²⁾抗生物質の配合剤として、アミノグリコシド系の硫酸フラジオマイシン又はサル
18 ファ剤のスルファジミジンとの配合剤が販売されている。2011～2015 年の年間販売量を
19 表 8 に示した。（参照 75-1）[\[農水省_TC 配合剤\]](#)

20 配合剤としての TC 系²⁾抗生物質の販売量は、表 7 の TC 系²⁾抗生物質製剤販売量の内数と
21 なっている。

22 国内で販売される硫酸フラジオマイシンのうち、経口用の全量が TC 系²⁾抗生物質との配

1 合剤であり、肉用牛、乳用牛及び豚に使用されている。特に豚での使用が多い(2011～2015
 2 年：84.9～98.0%)。スルファジミジンは全量が豚に使用する経口用配合剤として販売され
 3 ている。(参照 75) [動薬検_販売高年報_2005-2016]

5 表8 TC系抗生物質を含む配合剤の推定年間販売量(原末換算、kg力価)

成分		年									
		2011		2012		2013		2014		2015	
主剤1	主剤2	主剤1	主剤2	主剤1	主剤2	主剤1	主剤2	主剤1	主剤2	主剤1	主剤2
OTC-Q	硫酸フラジオマイシン	554	421	438	333	725	552	524	399	582	443
OTC-HCl	硫酸フラジオマイシン	94	66	96	67	104	73	101	71	110	77
CTC-HCl	スルファジミジン	1,705	1,705	1,586	1,586	1,268	1,268	1,043	1,043	354	354

7 ② 飼料添加物使用量

8 飼料安全法に基づき、TC系抗生物質の飼料添加物は特定添加物に定められており、原
 9 則としてFAMICによる検定を受け合格したものでなければ販売できない。

10 OTC-Qの特定添加物としての検定合格数量は、1977年から約10年間は10,000kg(力
 11 価)/年間を超えていたが、その後減少した。(参照0) [農水省_抄録_2013 p49]

12 2007～2016年度のTC系抗生物質の特定添加物検定合格数量の実量力価換算量を表9
 13 に示した。飼料添加物としてのOTC-Q及びCTCの検定合格数量は、2,300kg前後で推
 14 移しており、飼料添加物検定合格数量総計のそれぞれ2%未満である。OTC-Qは動物用医
 15 薬品としての販売量と比較すると平均0.79%程度である。(参照74) [FAMIC_検定数量
 16 _2009-2016] (参照75) [動薬検_販売高年報_2005-2016]

17 農林水産省からの報告によると、飼料添加物として使用されるTC系抗生物質はOTC-Q
 18 及びCTCともに鶏にほぼ100%鶏に使用されている(2015及び2016年度)。

19 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
 20 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、2007～2016年度の
 21 TC系抗生物質に係る登録特定飼料等製造業者の事業場の登録はない。また、2016年度末
 22 時点で、外国特定飼料等製造業者の登録はない。(参照74) [FAMIC_検定数量_2009-2016]

24 表9 TC系抗生物質の特定添加物検定合格数量(実量力価換算量kg) 5/17 田村専門委員指

25 摘

成分	年度									
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
特定飼料添加物総計 ²⁾	156,208	169,079	165,383 108,336	194,354 103,643	195,174 111,863	197,658 108,560	199,214 107,648	196,735 104,784	192,007 88,499	210,038 93,088
OTC-Q 構成比(% ¹⁾)	1,600 (1.0)	800 (0.5)	1,008 (0.9)	800 (0.8)	1,600 (1.4)	800 (0.7)	- -	800 (0.8)	1,200 (1.4)	560 (0.6)
CTC 構成比(% ¹⁾)	2,400 (1.5)	1,200 (0.7)	1,200 (1.1)	1,200 (1.2)	800 (0.7)	1,200 (1.1)	1,600 (1.5)	1,440 (1.4)	1,400 (1.6)	1,400 (1.5)

26 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 (%)

27 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

28

2. TC系抗生物質の海外における規制・評価状況等

(1) WHO

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」という。)は、2011年の第3版改訂において、TC系抗生物質の重要性を「Critically Important」から「Highly Important」へと一段階引き下げた。これは、TC系抗生物質は動物由来 *Brucella* 感染症の主要な治療薬ではあるものの、近年 *Brucella* 感染症は多くの国で動物レズルボア(病原巣)の撲滅に伴い重要性が低くなりつつあることによる。(参照 1-7) [WHO_3rdCIA_2012]

(2) 米国

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て、TC系抗生物質はヒト医療で重要な感染症(リケッチア病、炭疽の治療又は予防等)の唯一若しくは限定的又は必須の治療薬であるとして、その重要度を3段階評価の中間である「Highly important」としている。(参照 1-8) [FDA_2003_GFI#152] (参照 1-9) [FDA_2013_GFI#213]

2013年に、FDAは、食料生産動物において飼料添加又は飲水添加によって食料生産動物に投与使用されるヒト医療において重要な抗菌性物質(「medically important antimicrobials」)について、獣医師の監督下での使用に切り替えるとともに、生産目的(家畜の成長促進又は飼料利用効率の改善)での使用を不適切とする見解を示した。動物用医薬品業界に対して、既存承認抗菌性物質の生産目的での使用を自主的に取下げるよう推奨し、2017年1月に手続が完了した。(参照 1-9, 1-10) [FDA_2013_GFI#213] [FDA_2017]

なお、米国では、2016年時点で、食料生産動物に治療又は予防目的で使用可能なTC系抗生物質の動物用医薬品としてCTC、OTC、TCが承認・販売されており、米国内の動物用抗菌性物質販売量全体10/22藤本専門参考人指摘の最大量(約42%(約5,866.6トン))を占め、そのうち49%は牛に、43%は豚に使用された。(参照 1-11) [FDA_2017_ADUFA2016 p26, 36]

(3) 欧州

EUでは、飼料添加物に関する改正法令の導入により、2006年から抗菌性飼料添加物の区分が廃止されたことを受けて、TC系を含む抗菌性物質を成長促進目的で食料生産動物に使用することが禁止されている。(参照 1-12, 1-13) [EC_1999] [EC_2001]

欧州医薬品庁(EMA)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て、TC系抗生物質は *Brucella* 症に対する限定的な治療薬であり、耐性 *Brucella* 菌がハザードとなり得ると挙げているものの、EU域内における *Brucella* 症の発生率は低いとし、その分類をヒト医療へのリスクは低い又は限定的である「カテゴリー1」としている。(参照 1-13a) [EMA_2014_rank]

EUでは、2015年時点で、食料生産動物の治療目的で使用可能なTC系抗生物質の動物

⁶ 牛、山羊、羊、豚、馬、家きん、うさぎ、七面鳥、魚。

1 用医薬品として CTC、OTC、TC 及び DOXY が EU 規則で定められており、EMA の 2015
2 年の動物用医薬品販売量に関する報告書において、欧州 30 か国（EU 及び欧州経済地域
3 （EEA）加盟国の一部⁷並びにスイス）における食料生産動物用の抗菌性物質販売量⁸のう
4 ち、TC 系抗生物質の販売量は 2,722.8 トン（32.8%、mg/PCU⁹の割合で計算）で最も多
5 かった。TC 系抗生物質販売量の剤型別では、プレミックス、経口液剤、経口散剤が 53.4、
6 23.6 及び 19.5%であった。（参照 1-14） [EMA_2017_ESVAC2015]

7 EU では、グリシルサイクリン系及び関連する系統の抗生物質を動物に使用することの
8 ヒトの公衆衛生への影響について欧州委員会からの評価要請を受け、EMA が 2013 年に評
9 価を行った。その概要は以下のとおりである。（参照 62-1） [EMA_2013_Glycylcyclines]

10 TC 系抗生物質は EU において最も広く使用される動物用抗菌性物質であり、ある種の
11 食料生産動物には第一次選択薬として使用されることから、食料生産動物におけるその使
12 用削減の工程がマクロライド系やフルオロキノロン系等の「critically important
13 antimicrobials」の使用量を増加させる可能性がある。動物における TC 系抗生物質の使
14 用が TGC に対する「pre-resistance」¹⁰機構を選択する可能性はあるが、こうした耐性決
15 定因子は既に動物及びヒトの細菌において広範にみられるものである。動物における適切
16 な使用のためのガイドラインに従い、TC 系抗生物質の慎重使用が強く提言される。他の
17 抗菌性物質と同様に、TC 系抗生物質も感染症の治療目的に使用されるべきであり、予防
18 的な使用をしないことを推奨する。（参照 62-1） [EMA_2013_Glycylcyclines p12]

【豊福専門委員 ← 5/28 事務局】

EMA の報告書（参照 62-1） [EMA_2013_Glycylcyclines p12] では食料生産動物とコンパニオンアニ
マルの両方を対象としているため、同じパラグラフの中で“food producing animal species”や“food
animals”は「食料生産動物」、「animals」は「動物」と訳しました。

文中の「動物における適切な使用のためのガイドライン」（“guidelines for appropriate use in
animals”）が指していると思われる“EC Guidelines for the prudent use of antimicrobials in
veterinary medicine (2015/C 299/04)”は、食料生産動物以外にペット等も含んでいます。

【5/29 豊福専門委員】

OK です。

19

20 (4) 豪州

21 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

⁷ EU 加盟国からマルタ、EEA 加盟国からリヒテンシュタインを除く。

⁸ イオノフォア系抗コクシジウム剤の飼料添加物は本データに含まれていない。

⁹ 個体数調整単位（population correction unit）：ある動物集団の大きさを表すため、各畜種の飼養頭数と 1 頭当たり重量の積を合計したもの。各加盟国の動物集団の大きさを飼養頭数等（量）で補正することにより、加盟国間で動物用医薬品の使用量を比較するために EMA が開発した指標。（参照 1-14a）

[EMA_2011_Trend2005-2009]

¹⁰ TC 系抗生物質排出ポンプが臨床的な TGC 耐性に関与しているとの知見はないが、TC 系抗生物質耐性機構を持つ腸内細菌科細菌では野生株に比べて 2~4 倍程度の TGC の MIC 上昇が起き、また、tet 遺伝子の変異により TGC の MIC 上昇が起こることが *in vitro* で確認されている。（参照 62-1） [EMA_2013_Glycylcyclines] 「pre-resistance」は、臨床的 TGC 耐性ではないものの、tet 遺伝子等を保有している細菌が、長期間の TC 系抗生物質の使用等により TGC 耐性を獲得する可能性がある状態などを指すと考えられる。5/17 田村専門委

1 物質の重要度ランク付けにおいて、TC 系抗生物質はヒトの医療において耐性化が進行し
2 ても他の系統の抗菌性物質が数多く利用可能であるとして、その重要度を「Low」として
3 いる。(参照 1-15) [ASTAG_2015]

5 3. 対象家畜における TC 系抗生物質の生体内薬物動態

6 OTC、CTC 及び TC については 2013 年に、DOXY については 2012 年に食品安全委員
7 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いる。このほか、EMA、JECFA
8 において TC 系抗生物質の試験データから評価が行われている。それらの報告によると、
9 TC 系抗生物質製剤を使用対象動物である牛、豚及び鶏に定められた用法の投与経路のう
10 ち経口投与を行ったとき、消化管からの吸収は高く、体内に広く分布し、特に腎臓と肝臓
11 から高濃度で検出される。(参照 1-1, 1-4) [食安委_OTC-CTC-TC 評価書_2016] [食安委_DOXY 評価
12 書_2012]

13 OTC は経口投与された場合、主に胃と小腸上部で吸収され、体内に広く分布する。腸管
14 より吸収された OTC は肝臓で濃縮されて胆汁に排泄され、一部は腸管から再吸収されて、
15 腸、肝臓、胆汁の間を循環するため長時間にわたり少量ではあるが生体内に維持される。
16 (参照 0, 2) [農水省_抄録_2013] [二宮_1987] 静脈内又は筋肉内投与された場合は、腎臓に最
17 も多く分布し、主に尿中に排出される。(参照 1-1) [食安委_OTC-CTC-TC 評価書_2016]

18 CTC は、経口的又は非経口的投与により、よく吸収され、生体各部によく分布する。(参
19 照 0, 2) [農水省_抄録_2013] [二宮_1987] 経口投与では主に糞中、筋肉内投与の場合は主に尿
20 及び胆汁に排泄されると考えられる。(参照 1-1) [食安委_OTC-CTC-TC 評価書_2016 p23]

21 DOXY は、他の TC 系抗生物質に比べ経口投与による消化管からの吸収性が高く、体内
22 各部によく分布する。静脈内注射による血中濃度も他剤に比べて高く、胆汁が主な排出経
23 路と考えられている。(参照 2) [二宮_1987]

24 牛における OTC 及び CTC の体内動態についてを表 10 に示した。(参照 1-16) [農水省
25 BRDC_GB_2016] (参照 1-17) [動物用抗菌剤マニュアル_2013]

27 表 10 TC 系抗生物質の PK/PD パラメータ 【整理中】

薬剤	作用	抗菌効果	投与量*	半減期 (h)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC (h/µg/mL)
OTC	静菌	AUC/MIC	20 (i.m.)	22.4	5.2	2.8	168.0
CTC	静菌	AUC/MIC	29 (p.o)		2.4	4.0	

28 *: パラメータを求めた際の薬物投与量

30 4. 抗菌活性

31 (1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

32 TC 系抗生物質は、細菌の 70S リボソームの構成ユニットの 1 つである 30S サブユニッ
33 トと結合し、タンパク合成過程のペプチド鎖延長反応において、アミノアシル-tRNA が

1 mRNA-リボソーム複合体上のアクセプター (A) 部位に入るのを阻止することにより、タ
2 ンパク合成を阻害する。(参照 0, 1-2) [農水省_抄録_2013][グッドマンギルマン_2013]

3 また、TC 系抗生物質はリボソームへの結合が可逆的であるため、通常これらの抗菌作
4 用は静菌的となる。(参照 10, 11, 12, 52, 109) [田中信夫_1995] [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001]
5 [Suarez_1965] [細川_臨床と微生物_2006] [Thaker_CellMolLifeSci_2010]

6

7 (2) 抗菌スペクトル<別紙参考③>

8 TC 系抗生物質は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、抗酸菌、さらにマイコプラズマ、ク
9 ラミジア、リケッチアなどに対して幅広い抗菌力を持つ。一方、真菌には抗菌作用を示さ
10 ない。(参照 0) [農水省_抄録_2013 p18] (参照 1-2) [グッドマンギルマン_2013]

11 全ての TC 系抗生物質で抗菌活性はほぼ同様であるが、抗菌活性は一般に脂溶性が高い
12 ほど強くなるため、TC 系抗生物質の世代間で差がみられる。(参照 191) [Bryskier_2005]

13 OTC、CTC 及び TC の抗菌スペクトル及び抗菌活性はほぼ同様である。(参照 0) [農水
14 省_抄録_2013] (参照 2) [二宮_1987] (参照 J) [English_1953]

15 DOXY の抗菌スペクトルは、他の TC 系抗生物質とほぼ同様であるが、*in vitro* での抗
16 菌活性は TC の 2~4 倍増強されており、黄色ブドウ球菌を含むグラム陽性菌に対して、
17 より強力に作用する。(参照 13-1) [中沢_1969]

18

19 (3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布及び耐性率<別紙参考④>

20 ① JVARM 病畜由来細菌のモニタリング

21 JVARM では、野外流行株の薬剤耐性調査 (病畜由来細菌のモニタリング) において、
22 病畜由来細菌の薬剤感受性調査を実施している。2006~2015 年 (大腸菌については 2005
23 年を含む。) の間の調査結果を表 11-1~11-4 に示した。(参照 15-1) [動薬検_JVARM_病性鑑定]

24 OTC 又は TC の MIC 値は、黄色ブドウ球菌に対して 0.125~>256 µg/mL (菌株数の
25 多い牛由来では耐性率 0~8.3%)、サルモネラに対して 0.5~512 µg/mL (耐性率 12.1~
26 83.3%)、大腸菌に対して ≤0.5~512 µg/mL (耐性率 50.9~79.1%)、サルモネラに対して
27 0.5~512 µg/mL (耐性率 12.1~83.3%)、*Pasteurella multocida* に対して ≤0.25~128
28 µg/mL、*Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* に対して ≤0.5~32 µg/mL (耐性率 15.1
29 ~24.6%) となった。大腸菌とサルモネラと大腸菌では、比較的高い耐性率が認めとめら
30 れた。(参照 0, 15-1) [農水省_抄録_2013] [動薬検_JVARM_病性鑑定_2008-2015]

31

32 表 11-1 病畜由来黄色ブドウ球菌に対する OTC 又は TC の MIC 分布 5/17WG 池専門参考人

33 指摘

動物種		年度									
		2006	2007 ¹⁾	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
牛	菌株数	17	35	45	85	132	109	88	109	90	75
	MIC 範囲	0.25~ 256	-	0.25~ 0.5	0.125~ 0.5	≤0.125~ 32	≤0.125~ 0.5	0.25~ >128	≤0.125~ 128	≤0.125~ 32	0.25~ 32
	MIC ₅₀	0.25	-	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5	0.25	0.5
	MIC ₉₀	8	-	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5	1	0.5	1
	耐性株	1	-	0	0	6	0	2	9	5	5

	数										
	耐性率 (%)	5.9	-	0.0	0.0	4.5	0.0	2.3	8.3	5.6	6.7
豚	菌株数	1	3	3	4	1	5	4	5	3	2
	MIC 範囲	0.25	-	0.25~0.5	0.25~128	32	0.25~64	0.5~128	0.5~64	32~64	64
	MIC ₅₀	0.25	-	0.25	0.5	32	32	64	0.5	32	64
	MIC ₉₀	0.25	-	0.5	128	32	64	128	64	64	64
	耐性株数	0	-	0	2	1	3	3	2	3	2
	耐性率 (%)	0	-	0.0	50.0	100	60.0	75.0	40.0	100	100
鶏	菌株数	0	10	3	3	4	8	20	24	13	6
	MIC 範囲	-	-	128~256	0.25~256	0.25	≤0.12~64	0.25~32	0.25~0.5	0.25~32	0.25~>256
	MIC ₅₀	-	-	128	128	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5	0.5
	MIC ₉₀	-	-	256	256	0.25	64	0.5	0.5	32	128
	耐性株数	-	-	3	2	0	3	1	0	2	1
	耐性率 (%)	-	-	100	66.7	0.0	37.5	5.0	0.0	15.4	16.7

1 --: OTC 及び TC いずれの調査も実施していない。

2 2009 年度まで OTC、2010 年度から TC。MIC の単位は µg/mL。ブレイクポイントは 16 µg/mL。鶏は肉用鶏及び卵用鶏。

4 豚及び鶏由来菌株数が 10 株未満の年度は、MIC₅₀、MIC₉₀ 及び耐性率の記載は省略した。

5

6 表 11-2 病畜由来大腸菌に対する OTC 又は TC の MIC 分布

動物種		年度										
		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
牛	菌株数	-	-	-	-	-	-	-	-	57	45	47
	MIC 範囲	-	-	-	-	-	-	-	-	1~>64	1~>64	2~>64
	MIC ₅₀	-	-	-	-	-	-	-	-	16	64	64
	MIC ₉₀	-	-	-	-	-	-	-	-	>64	>64	>64
	耐性株数	-	-	-	-	-	-	-	-	29	30	31
	耐性率 (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	50.9	66.7	66.0
豚	菌株数	-	-	-	-	-	-	-	-	158	115	108
	MIC 範囲	-	-	-	-	-	-	-	-	1~>64	1~>64	1~>64
	MIC ₅₀	-	-	-	-	-	-	-	-	64	>64	64
	MIC ₉₀	-	-	-	-	-	-	-	-	>64	>64	>64
	耐性株数	-	-	-	-	-	-	-	-	125	87	82
	耐性率 (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	79.1	75.7	75.9
鶏	菌株数	28	41	53	-	-	-	-	82	96	-	48
	MIC 範囲	1~512	1~512	1~512	-	-	-	-	1~128	≤0.5~>64	-	1~>64

MIC ₅₀	128	256	256	-	-	-	-	128	64	-	64
MIC ₉₀	256	512	512	-	-	-	-	128	>64	-	>64
耐性株数	17	34	39	-	-	-	-	61	59	-	34
耐性率 (%)	60.7	82.9	73.6	-	-	-	-	74.4	61.5	-	70.8

1 2009年度まで OTC、2010年度から TC。MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $16 \mu\text{g/mL}$ 。鶏は肉用
2 鶏及び卵用鶏。

3

4 表 11-3 病畜由来サルモネラに対する OTC 又は TC の MIC 分布

動物種		年度									
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
牛	菌株数	35	62	73	84	94	50	82	56	63	76
	MIC 範囲	0.5~256	1~256	1~512	1~512	1~>64	1~>64	1~>64	1~>64	1~>64	1~>64
	MIC ₅₀	64	8	2	2	32	2	2	>64	32	>64
	MIC ₉₀	256	256	256	256	>64	>64	>64	>64	>64	>64
	耐性株数	18	31	31	28	50	15	27	37	32	42
	耐性率 (%)	51.4	50.0	42.5	33.3	53.2	30.0	32.9	66.1	50.8	55.3
豚	菌株数	25	48	92	22	59	63	83	60	58	49
	MIC 範囲	1~256	0.5~512	1~512	0.5~512	1~>64	1~>64	$\leq 0.5 \sim >64$	2~>64	1~>64	1~>64
	MIC ₅₀	256	256	256	2	64	>64	>64	64	64	64
	MIC ₉₀	256	512	512	512	>64	>64	>64	>64	>64	>64
	耐性株数	17	40	75	16	42	39	44	40	35	30
	耐性率 (%)	68.0	83.3	81.5	72.2	71.2	61.9	53.0	66.7	60.3	61.2
鶏	菌株数	51	59	57	36	33	25	32	50	51	7
	MIC 範囲	0.5~256	1~256	1~512	1~256	1~64	1~64	$\leq 0.5 \sim >64$	1~>64	1~>64	2~>64
	MIC ₅₀	1	2	128	16	2	2	2	2	2	2
	MIC ₉₀	256	256	256	256	64	64	64	64	64	>64
	耐性株数	16	29	29	9	4	9	11	15	20	3
	耐性率 (%)	31.4	49.2	50.9	25.0	12.1	36.0	34.4	30.0	39.2	42.9

5 2009年度まで OTC、2010年度から TC。MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $16 \mu\text{g/mL}$ 。鶏は肉用
6 鶏及び卵用鶏。

7

8 表 11-4 病畜由来のその他の菌種に対する OTC 又は TC の MIC 分布

菌種	菌分離年度	薬剤	動物種	菌株数	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	ブレイクポイント	耐性株数	耐性率 (%)
<i>Pasteurella multocida</i>	2008	OTC	牛	68	0.25~64	1	2	8	5	7.4
			豚	51	0.5~128	2	2	8	5	9.8
			鶏	5	0.5	0.5	0.5	-	0	0
<i>Mannheimia (Pasteurella)</i>	2011	TC	牛	65	$\leq 0.5 \sim 32$	1	32	8	16	24.6
	2014	TC	牛	66	$\leq 0.5 \sim 32$	1	16	8	13	19.7

<i>haemolytica</i>	2015	TC	牛	53	≤0.5~>64	1	16	8	8	15.1
<i>Haemophilus parasuis</i>	2015	TC	豚	20	≤0.5~16	≤0.5	1	4	1	5.0
<i>Klebsiella</i> spp. 5/17WG 筒井専門委員 指摘	2015	TC	牛	10	1~>64	2	64	16	2	20.0
			豚	1	>64	>64	>64	16	1	100
			鶏	2	64~>64	64	>64	16	2	100

MIC の単位は µg/mL。鶏は肉用鶏及び卵用鶏。

② その他の調査 5/17WG 池専門参考人指摘関連

【確認中】2017年に農林水産省が家畜におけるMRSAの調査を実施した。・・・(参照)

☐

(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する TC 系抗生物質の MIC 分布及び耐性率<別紙参考⑤、⑥>

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

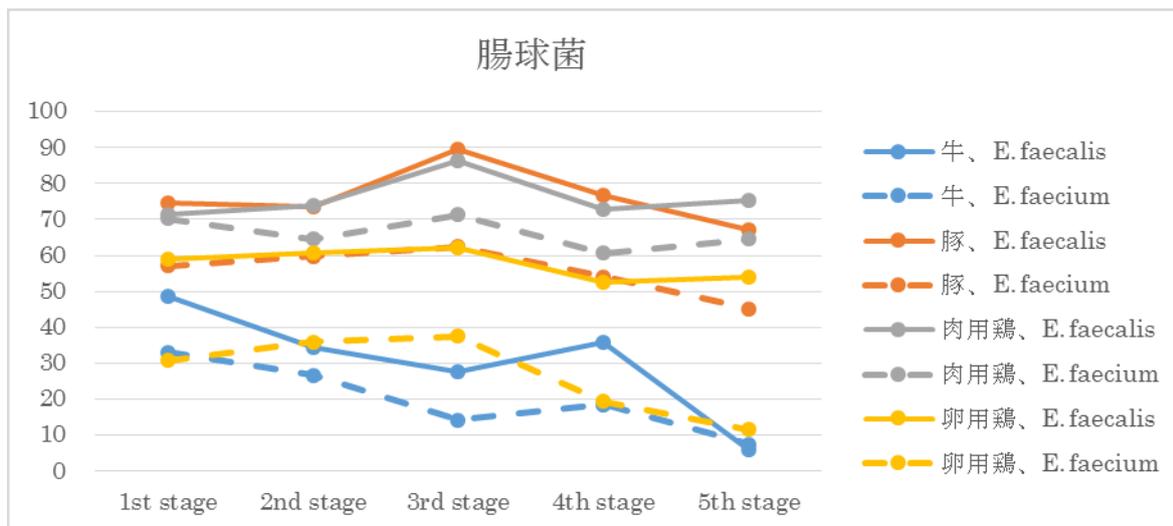
JVARM で 2000~2015 年度に実施した農場における健康家畜糞便由来大腸菌、カンピロバクター (*C. jejuni* 又は *C. coli*)¹¹、サルモネラ及び腸球菌 (*E. faecalis* 及び *E. faecium*) の TC 系抗生物質に対する感受性試験結果から耐性率をそれぞれ図 2-1、2-2、2-3 及び 2-4 に示した。なお、サルモネラについては、2008 年以降は病性鑑定材料由来分離について調査されており、その結果は[Ⅱ. 4. (3)]表 11-3 に記載した。(参照 45-1~45-5) [動薬検_JVARM_2000-2015] <別紙参考⑤>

<更新中>サルモネラに対する OTC の MIC 値は 0.2~512µg/ml (耐性率 22.7~80.6%)、カンピロバクター ≤0.05~>512µg/ml (耐性率 47.1~85.1%)、腸球菌 ≤0.125~>512µg/ml (耐性率 43.3~68.2%)、大腸菌 ≤0.06~>512µg/ml (耐性率 36.4~53.3%) となり、いずれの菌種においても耐性株が高頻度に検出された。(参照 0) [農水省_抄録_2013]

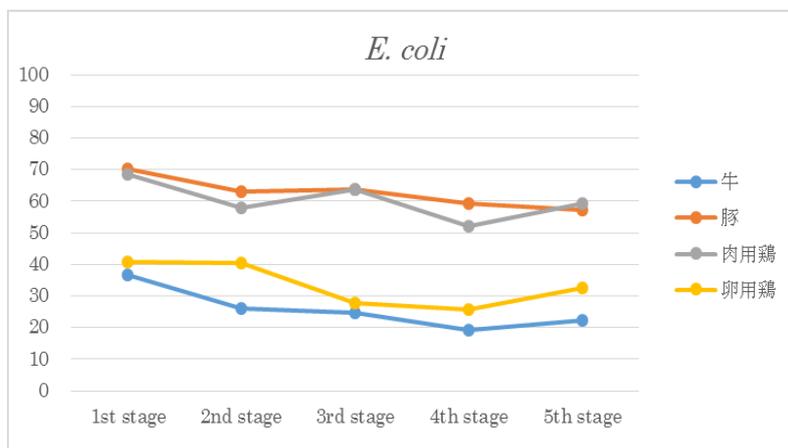
特に、豚由来株ではいずれの 4 菌種も TC 系抗生物質に対して高い耐性率 (56.7~89.7%) を示した。また、肉用鶏では大腸菌及び腸球菌が高い耐性率 (52.5~86.5%) を示した。

<更新中。軸ラベル、凡例等修正中>

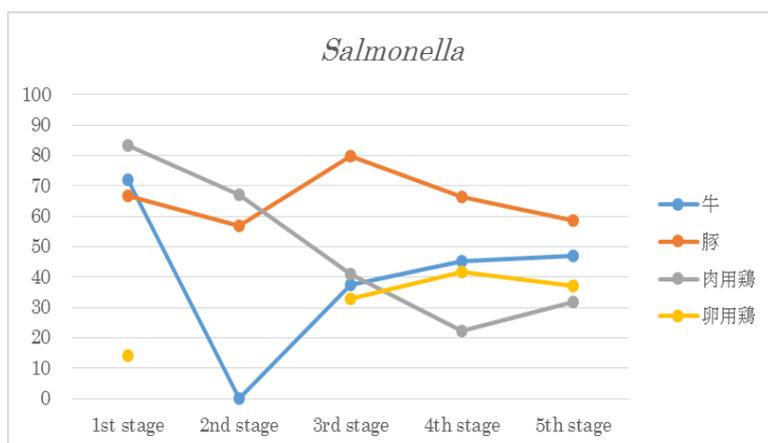
¹¹ 牛及び鶏では *C. jejuni* のみ、豚では *C. coli* のみ。



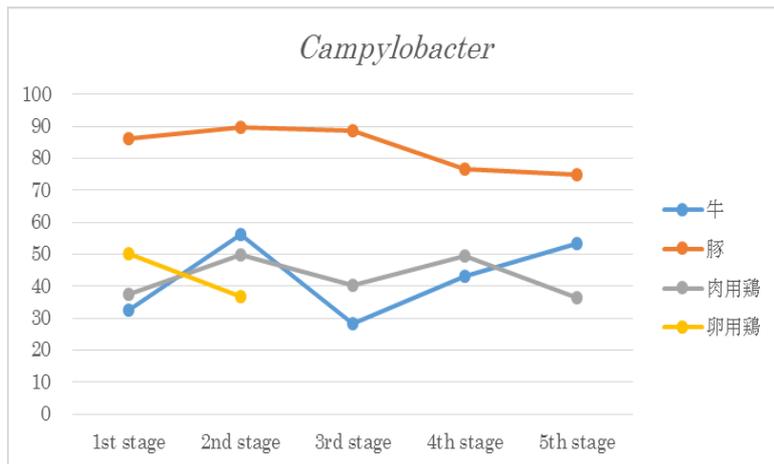
1
2 図 2-1 腸球菌の OTC 又は TC 耐性の推移 (2000~2013 年度)
3



4
5 図 2-2 大腸菌の OTC 又は TC 耐性の推移 (2000~2013 年度)
6



7
8 図 2-3 サルモネラの OTC 又は TC 耐性の推移 (2000~2013 年度)
9



1
2 図 2-4 カンピロバクターの OTC 又は TC 耐性の推移 (2000~2013 年度)

3

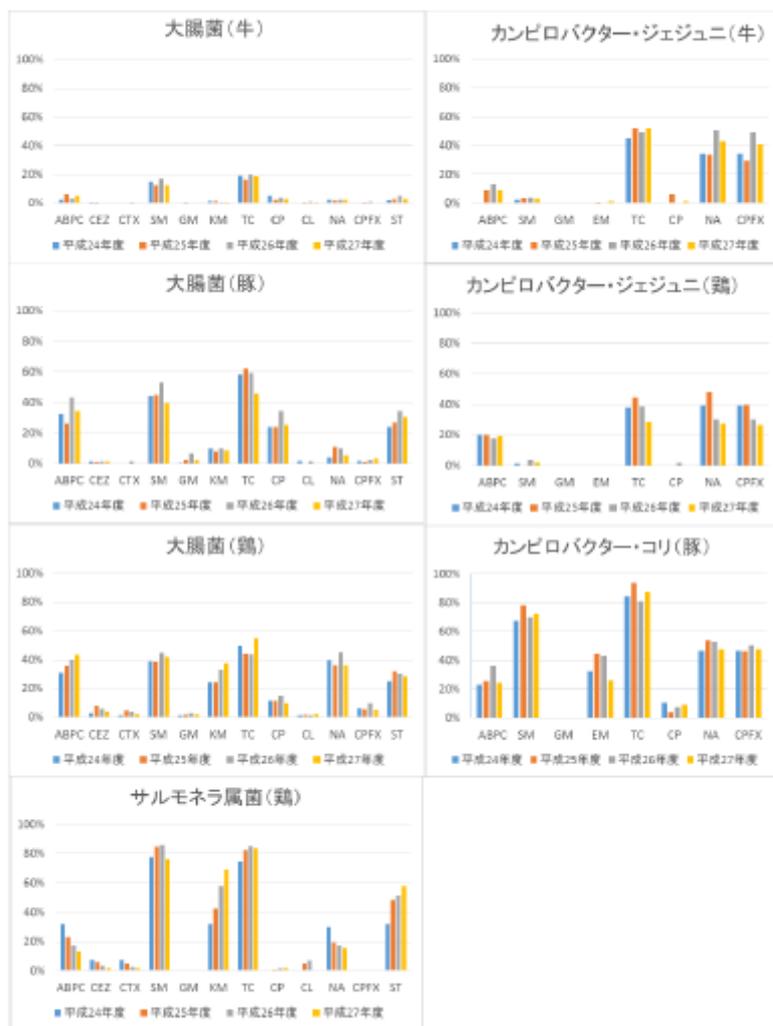
4 また、JVARM では、2012 年度からと畜場及び食鳥処理場における薬剤耐性菌のモニタリングを開始している。健康家畜糞便由来腸球菌、大腸菌、腸球菌、サルモネラ及び
5
6 びカンピロバクター (*C. jejuni* 又は *C. coli*) 及びサルモネラの TC 系抗生物質に対する
7 感受性試験結果から耐性率の推移を図 3 に示した。なお、腸球菌については、2013
8 年度は調査を実施していない。(参照 45-6) [動薬検_JVARM_と畜場_2012-2015] <別紙参考⑥

9 >

10 各菌種において、TC 系抗生物質の耐性率は他の系統の抗生物質と比較して高く、
11 2012 年度以降の調査において明らかな増減は認められない。

12 <図を作成中。下図は参照 45-6 より抜粋>

— 図 各菌種における耐性率の推移 —



1
2 図3 各菌種における耐性率の推移

3
4 **5. TC系に対する薬剤耐性機序菌及び薬剤耐性決定因子について**

5 (1) 耐性の基本的機序

6 TC系抗生物質に対する細菌の耐性機構は、主に①排出ポンプによる薬剤の菌体外への
7 能動的排出、②リボソーム保護タンパク質の産生によるリボソームの保護・防御、③修飾
8 酵素による薬剤の不活化の3つがある。特に①及び②が主要な機序であり、両機序を有す
9 る菌属も存在する。(参照 1-2, 109) [グッドマンギルマン_2013][Thaker_CellMolLifeSci_2010]

10
11 ① 薬剤の菌体外への能動的排出

12 細胞膜に内在するタンパク質により、TC系分子を単独で排出するのではなく、Mg²⁺な
13 どの2価カチオンとのキレート体をH⁺とアンチポート(対向輸送)することにより、細
14 胞内のTC系を細胞外に能動的に排出する。(参照 0, 64, 65, 109) [農水省_抄録_2013 p37][山
15 口_臨床と微生物_1995][山口_ファルマシア_1992][Thaker_CellMolLifeSci_2010]

1 これらの排出タンパクはグラム陽性菌及びグラム陰性菌の双方に広く存在し、特にグラ
2 ム陰性菌で主要な耐性機構である。グラム陰性菌では Tet(B)、次いで Tet(A)が幅広く存在
3 する。Tet(B)は OTC、CTC、TC、DOXY 及び MINO を排出できるが、TGC は排出でき
4 ない。Tet(B)以外の排出タンパクは、OTC、CTC、TC 及び DOXY を排出できるが、MINO
5 及び TGC は排出できない。(参照 11) [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001] (参照 64) [山口_臨
6 床と微生物_1995] (参照 57) [Tuckman_AAC_2007] (参照 62-2) [JSC_TGC 適正使用_2014] (参照 57-1)
7 [Roberts_FrontMicrobiol_2011] (参照 109) [Thaker_CellMolLifeSci_2010]

9 ② リボソームの保護・防御

10 リボソーム保護タンパク質 (ribosomal protection proteins : RPPs) により、TC 系か
11 らリボソームの A 部位を保護する。この耐性機構の主なタンパク質は Tet(M)及び Tet(O)
12 である。RPP はグラム陽性菌及びグラム陰性菌の双方に広く存在し、Tet(M)が最も幅広く
13 存在する。グラム陽性菌では薬剤排出機構よりも広く分布していると考えられる。(参照
14 0) [農水省_抄録_2013 p37] (参照 64) [山口_臨床と微生物_1995] (参照 66, 67) [Connell_AAC_2003]
15 [Taylor_AAC_1996]

16 TC 系抗生物質は、リボソームのペプチド延長サイクルにおいてリボソームの 30S サブ
17 ユニットに結合し、複合体の A 部位にアミノアシル-tRNA が結合できないため、タンパク
18 質合成阻害が起きる。しかし、耐性菌が生産する Tet(O)等の RPP は、A 部位近傍に存在
19 する伸長因子結合部位であるリボソーム 50S サブユニットの L11 領域に結合して 30S サ
20 ブユニット上の結合部位から TC を解離させることにより、この非生産性サイクルからリ
21 ボソームを正常化させることができる。TC の解離を助長した後、RPP は結合している
22 GTP を加水分解してリボソームから離れ、リボソームの延長サイクルが回復する。(参照
23 0, 66, 67) [農水省_抄録_2013 p37][Connell_AAC_2003 p3677][Taylor_AAC_1996]

24 RPP は CTC、OTC、TC、DOXY 及び MINO に対して耐性を与えるが、TGC への感
25 受性は維持される。(参照 11, 57, 57-1, 109) [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001]
26 [Tuckman_AAC_2007] [Roberts_FrontMicrobiol_2011] [Thaker_CellMolLifeSci_2010]

28 ③ 修飾酵素による薬剤の不活化

29 他の抗菌性物質に対して一般的な耐性機構である不活化酵素による化学修飾は、TC 系
30 抗生物質ではまれである。Tet(X)のみが *in vitro* で活性を確認されている。(参照 67-1)
31 [Forsberg_ChemBiol_2015] (参照 109) [Thaker_CellMolLifeSci_2010]

32 *Bacteroides* 属が保有する *tet(X)* 遺伝子は、NADPH 依存性のモノオキシゲナーゼ Tet(X)
33 をコードしている。この酵素は TC 系抗生物質の炭素 11a 位を水酸化し、リボソームへの
34 結合能を低下させ、不活化する。また、Tet(X)は TGC も不活化する。この反応は酸素を
35 必要とするが、*Bacteroides* 属は偏性嫌気性菌であり、菌体内で Tet(X)の活性は確認され
36 ていない。(参照 57-1, 68, 69, 109) [Roberts_FrontMicrobiol_2011] [Speer_JBacteriol_1989]
37 [Speer_JBacteriol_1991] [Thaker_CellMolLifeSci_2010]

39 ④ その他

40 a. 多剤排出タンパク

1 TC系に特異的な排出タンパクが関与する耐性機序以外では、TC系の排出に関与する多
2 剤排出タンパクポンプとして、グラム陽性菌ではMFS型やその変種のMATE型、SMR
3 型、グラム陰性菌ではRND型が挙げられる¹²。(参照0) [農水省_抄録_2013] (参照69-1)
4 [Kadlec_ClinMicrobiolInfect_2012] (参照69-2) [Handzlik_Antibiotics_2013]

5 グラム陽性菌では、MATE型の排出タンパクで、TC系抗生物質を基質とするTet38並
6 びにフルオロキノロン系及びグリシルサイクリン系を基質とするMepAが黄色ブドウ球
7 菌で報告されている。(参照69-2) [Handzlik_Antibiotics_2013]

8 グラム陰性菌では、大腸菌で20種類の多剤排出タンパクが確認されているが、その中
9 でTC系を含め最も薬剤感受性に関係するのがRND型のAcrAB-TolC複合体であり、抗
10 生物質、消毒剤、抗がん剤、色素性毒素や界面活性剤など多種多様な物質を、膜を介した
11 プロトン濃度勾配の駆動力を用いて細胞膜外へ排出する。(参照0, 111, 112) [農水省_抄録
12 _2013] [山口_日本細菌学雑誌_2008] [村上_Spring-8_Information_2007] (参照11)
13 [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001]

14 15 b. 細胞膜透過性低下

16 グラム陰性菌は細胞壁外膜のリポ多糖の存在により複数の抗生物質に自然耐性を示すが、
17 TC系抗生物質はOmpF等のポリンチャンネルにより外膜を容易に通過する。大腸菌では、
18 TC系抗生物質、クロラムフェニコール等の存在下で、MarA¹³が過剰発現し、上述の多剤
19 排出タンパクポンプAcrABの発現を誘導するとともに、OmpF合成を抑制する。これに
20 より細胞内へのTC系の蓄積及び取込みの両方が減少し、薬剤耐性を示す。(参照109)
21 [Thaker_CellMolLifeSci_2010] (参照192) [Cohen_AAC_1989] (参照193)
22 [Aleksun_TrendsMicrobiol_1999]

23 24 (2) 耐性遺伝子の分布と伝達

25 上記(1)①~③のTC系耐性機構に関与する因子として、以下の表12に示した⁵⁹遺
26 伝子が発見されている¹⁴。これらの遺伝子はその遺伝子産物であるタンパク質のアミノ酸相
27 同性によって分類されている。(参照11, 57-1, 109)
28 [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001] [Roberts_FrontMicrobiol_2011] [Thaker_CellMolLifeSci_2010] (参照

¹² 多剤排出ポンプには、遺伝子塩基配列と機能の類似性からMFS (major facilitator superfamily)、SMR (small multidrug resistance)、ABC (ATP-binding cassette)、MATE (multidrug and toxic compound extrusion)及びRND (resistance nodule division)の5型 (family)がある。染色体上にコードされ、細菌の薬剤自然抵抗性の主因を成す。MFS型には一部のTet排出タンパクポンプも含まれる。(参照11) [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001] (参照69-2) [Handzlik_Antibiotics_2013] (参照111) [山口_日本細菌学雑誌_2008]

¹³ MarAはmarRABオペロンの活性因子であるとともに、様々な遺伝子の発現を誘導する。marRABオペロンは大腸菌の染色体上のmultiple-antibiotic resistance (mar) 遺伝子座に存在し、内在性の多剤耐性を制御している。TC系抗生物質等によりmar抑制因子であるMarRが不活化されるとmarRABオペロンの発現が誘導され、MarAの産生が上昇する。一度MarRが不活化されると、marRABオペロンの発現は構成型になる。(参照193) [Aleksun_TrendsMicrobiol_1999]

¹⁴ モザイク遺伝子の記載は省略。

1 70-1) [Roberts_2017]

2

3 表 12 TC 系抗生物質耐性遺伝子

耐性機構	遺伝子
排出タンパク遺伝子 (33種)	<i>tet(A)</i> , <i>tet(B)</i> , <i>tet(C)</i> , <i>tet(D)</i> , <i>tet(E)</i> , <i>tet(59)</i> , <i>tet(G)</i> , <i>tet(H)</i> , <i>tet(J)</i> , <i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>tetA(P)</i> , <i>tet(V)</i> , <i>tet(Y)</i> , <i>tet(Z)</i> , <i>tet(30)</i> , <i>tet(31)</i> , <i>tet(33)</i> , <i>tet(57)</i> , <i>tet(35)</i> , <i>tet(38)</i> , <i>tet(45)</i> , <i>tet(58)</i> , <i>tet(39)</i> , <i>tet(40)</i> , <i>tet(41)</i> , <i>tet(42)</i> , <i>tcr3</i> , <i>otr(B)</i> , <i>ott(C)</i> <i>tet(43)</i> , <i>tetAB(46)</i> , <i>tetAB(60)</i>
RPP 遺伝子 (12種)	<i>tet(M)</i> , <i>tet(O)</i> , <i>tet(Q)</i> , <i>tet(S)</i> , <i>tet(T)</i> , <i>tet(W)</i> , <i>tetB(P)</i> , <i>tet(32)</i> , <i>tet(36)</i> , <i>tet</i> , <i>otr(A)</i> , <i>tet(44)</i>
酵素的な不活化遺伝子 (13種)	<i>tet(X)</i> , <i>tet(34)</i> , <i>tet(37)</i> , <i>tet(47)</i> , <i>tet(48)</i> , <i>tet(49)</i> , <i>tet(50)</i> , <i>tet(51)</i> , <i>tet(52)</i> , <i>tet(53)</i> , <i>tet(54)</i> , <i>tet(55)</i> , <i>tet(56)</i>
機能が不明な遺伝子 (1種)	<i>tet(U)</i>

4

5 TC 系抗生物質の動物用医薬品の有効菌種や指標細菌が保有する排出タンパク遺伝子、
6 RPP 遺伝子等 **を**について表 13 にまとめた。(参照 57-1) [Roberts_FrontMicrobiol_2011] (参
7 照 70-1) [Roberts_2017]

8 これらのうち最も多くの菌属から発見されているのが *tet(M)* であり、*tet(B)*、*tet(W)*、*tet(A)*、
9 *tet(L)*、*tet(Q)* 及び *tet(K)* も多くの菌から検出されている。ほとんどの菌属で、複数の排出タ
10 ンパク遺伝子及び RPP 遺伝子が検出されている。(参照 57-1, 68, 69, 109)
11 [Speer_JBacteriol_1989] [Speer_JBacteriol_1991] [Thaker_CellMolLifeSci_2010]
12 [Roberts_FrontMicrobiol_2011]

13 なお、TC 系抗生物質の有効菌種の家畜由来株では、*tet(X)* 遺伝子の保有は報告されてい
14 ない。

15

16 表 13 国内で使用される動物用 TC 系抗生物質製剤の主な有効菌種及び指標細菌の *tet* 遺伝
17 子保有状況

菌属	排出タンパク遺伝子	RPP 遺伝子	酵素的 不活化 遺伝子	機能が 不明な 遺伝子
グラム陽性菌				
<i>Corynebacterium</i> 属	<i>tet(Z)</i> , <i>tet(33)</i> , <i>tet(39)</i>	<i>tet(M)</i> , <i>tet(W)</i>		
<i>Enterococcus</i> 属	<i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>tet(58)</i>	<i>tet(M)</i> , <i>tet(O)</i> , <i>tet(S)</i> , <i>tet(T)</i>		<i>tet(U)</i>
<i>Erysipelothrix</i> 属		<i>tet(M)</i>		
<i>Staphylococcus</i> 属	<i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>tet(38)</i> , <i>tet(42)</i> , <i>tet(43)</i> , <i>tet(45)</i>	<i>tet(M)</i> , <i>tet(O)</i> , <i>tet(S)</i> , <i>tet(W)</i> , <i>tet(44)</i>		<i>tet(U)</i>
<i>Streptococcus</i> 属	<i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>tet(40)</i> , <i>tetAB(46)</i>	<i>tet(M)</i> , <i>tet(O)</i> , <i>tet(Q)</i> , <i>tet(S)</i> , <i>tet(T)</i> , <i>tet(W)</i> , <i>tet(32)</i>		<i>tet(U)</i>
グラム陰性菌				
<i>Actinobacillus</i> 属	<i>tet(B)</i> , <i>tet(H)</i> , <i>tet(L)</i>	<i>tet(O)</i>		
<i>Bordetella</i> 属	<i>tet(A)</i> , <i>tet(C)</i> , <i>tet(31)</i>			
<i>Escherichia</i> 属	<i>tet(A)</i> , <i>tet(B)</i> , <i>tet(C)</i> , <i>tet(D)</i> , <i>tet(E)</i> , <i>tet(G)</i> , <i>tet(J)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>tet(Y)</i>	<i>tet(M)</i> , <i>tet(W)</i>	<i>tet(X)</i>	

<i>Salmonella</i> 属	<i>tet(A)</i> , <i>tet(B)</i> , <i>tet(C)</i> , <i>tet(D)</i> , <i>tet(G)</i> , <i>tet(L)</i>			
<i>Haemophilus</i> 属	<i>tet(B)</i> , <i>tet(K)</i>	<i>tet(M)</i>		
<i>Pasteurella</i> 属	<i>tet(B)</i> , <i>tet(D)</i> , <i>tet(G)</i> , <i>tet(H)</i> , <i>tet(L)</i>	<i>tet(M)</i> , <i>tet(O)</i>		
<i>Campylobacter</i> 属		<i>tet(O)</i> , <i>tet(44)</i>		
その他				
<i>Mycoplasma</i> 属	<i>tet(M)</i>			

1

2 国内における家畜由来株からの *tet* 遺伝子の検出状況を表 14 に示した。

3

4 表 14 国内における家畜由来株からの *tet* 遺伝子の検出状況

対象菌種	分離年度	由来	検出された遺伝子	参照
<i>Salmonella</i> <i>Infantis</i>	2001～2003	健康肉用鶏糞便	<i>tet(A)</i>	(参 照 109-1) [Asai_FoodProtection_2006]]*
<i>S. Infantis</i>	1989～1998 2001～2003	肉用鶏 健康肉用鶏糞便	<i>tet(A)</i>	(参 照 109-2) [Asai_MicrobiolImmunol_2007]]*
<i>Actinobacillus</i> <i>pleuropneumoniae</i>	1986～1987 1999～2000 2002～2005	病豚	<i>tet(A)</i> , <i>tet(B)</i> , <i>tet(H)</i> , <i>tet(O)</i>	(参 照 109-3) [Morioka_JVetMedSci_2008] *
<i>Erysipelothrix</i> <i>rhusipasiae</i>	1988-1998	豚丹毒罹患豚	<i>tet(M)</i>	(参 照 109-4) [Yamamoto_JVetMedBInfectDisVetPublicHealth_2001]

5 * : JVARМ における調査

6

7 *tet* 遺伝子は様々な農業環境において多種にわたる細菌に分布していることが示されている。
8 国内の家畜 (豚及び鶏) 糞便、家畜 (牛、豚及び鶏) 堆肥及び土壌から分離された TC 耐性菌
9 350 株における *tet* 遺伝子の存在を調べたところ、249 株から検査対象 *tet* 遺伝子 19 タイプ
10 のうち 15 タイプの少なくとも 1 つ以上が検出された。そのうち 140 株が排出タンパク遺伝子、
11 109 株が RPP 遺伝子を保有していた。(参照 0, 110) [農水省_抄録_2013]
12 [Kobayashi_MicrobesEnviron_2007]

13 家畜糞便由来株で最も多く検出された遺伝子は *tet(M)* であり、豚糞便由来株の 39.3% (24/61
14 株) 及び鶏糞便由来株の 44.8%¹⁵ (43/96 株) に認められた。*tet(M)* 陽性株で最も多かったの
15 は *Enterococcus* 属であり、2 番目に多かった *tet(H)* 陽性株 (鶏由来で 32.3% (31/96 株)) は
16 *Escherichia* 属が主流であった。堆肥由来株からは主に *tet(B)*, *tet(J)*, *tet(M)*, *tet(S)* 及び *tet(W)*
17 が検出された。また堆肥を使用した土壌由来株からは主に *tet(B)*, *tet(J)* 及び *tet(W)* が検出
18 され、堆肥を使用していない土壌からも *tet(G)*, *tet(J)*, *tet(M)* 及び *tet(W)* などが検出された。
19 (参照 0, 110) [農水省_抄録_2013] [Kobayashi_MicrobesEnviron_2007]

20

¹⁵ 参照 110 では 43.8% と記載されている。

1 TC 耐性遺伝子はグラム陽性菌及び陰性菌に広く分布しているが、グラム陰性菌の TC
2 耐性はほとんどがプラスミド性の排出タンパクポンプに関連する遺伝子による耐性である。
3 (参照 65) [山口_ファルマシア_1992 p870]

4 *tet* 遺伝子はしばしば接合性プラスミドやトランスポゾン上に存在し、プラスミドの伝
5 達接合 5/17WG 池専門参考人修正 やトランスポゾンの転移によって 別の新しい 菌属への耐性
6 伝達を起こす。接合性トランスポゾンは、接合性プラスミドより広い宿主域を持ち、つ。
7 5/17WG 池専門参考人修正 *tet(M)* 遺伝子が最も多くの菌属から検出されている理由として、
8 *tet(M)* 遺伝子が極めて広い宿主範囲を持つ Tn916 型接合性トランスポゾン 上に存在する
9 ことが関与すると考えられている 5/17WG 池専門参考人修正。(参照 0, 11, 70) [農水省_抄録
10 _2013] [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001] [Roberts_FEMSMicrobiolLett_2005]

11 少量の TC の存在が *tet* 遺伝子の接合性転移を増加させることが、*tet(M)* 遺伝子とグラ
12 ム陰性球菌及び桿菌を用いた実験で示されている。大腸菌では、MIC の 150 分の 1 の濃
13 度の TC で、複数の耐性因子 (プラスミド) の水平伝達を促進することが示されており、
14 低濃度の抗菌性物質は他属菌への接合性トランスポゾンの伝達を促進する可能性がある。
15 また、*Bacteroides* 属菌でも、TC により *tet(Q)* 遺伝子の転移の誘導が認められている。(参
16 照 0, 11, 110-1) [農水省_抄録_2013] [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001] [Jutkina_2016]

17 18 6. 関連するヒト用抗菌性物質について (交差耐性を生じる可能性及び医療分野における 19 重要性)

20 (1) TC 系抗生物質及び他の系統の抗生物質との交差耐性等

21 家畜に使用される TC 系抗生物質 36 成分 (~~OTC-Q~~、~~OTC~~、~~OTC-HCl~~、~~CTC~~、~~CTC-HCl~~
22 及び ~~DOXY-HCl~~) と化学構造が類似し、交差耐性を生じる可能性のあるヒト医療用の抗生
23 物質は、同系統の TC 系抗生物質及びグリシルサイクリン系抗生物質である。これらの名
24 称、化学構造式、適応症等を表 15 にまとめた。(参照 0, 54-2) [農水省_抄録_2013] [IF_タイガ
25 シル_2015] (参照 0-2) [Merck_2013] (参照 0-3) [PubChem] (参照 53) [日本医薬品集_2010]

26 27 ① 第 1 及び第 2 世代 TC 系抗生物質間での交差耐性

28 OTC 及び CTC は第 1 世代の TC 系抗生物質との間に交差耐性がみられる。一方、第
29 2 世代の DOXY 及び MINO は脂溶性が高いため良好な組織浸透性を示し、第 1 世代 TC の耐
30 性菌に対しても抗菌力を持つ。(参照 0, 52, 56, 59, 60, 61, 62, 108) [農水省_抄録_2013] [細川_
31 臨床と微生物_2006] [Jones_AAC_2006] [Pijpers_JVetPharmacolTher_1989]
32 [Wright_ProcSocExpBiolMed_1954] [McMurry_AAC_1982] [Candanoza_AAC_1975] [Horiyama_JAC_2011]

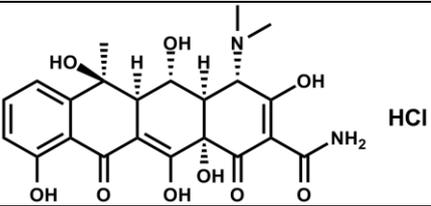
33 34 ② グリシルサイクリン系 (第 3 世代 TC 系) 抗生物質との交差耐性

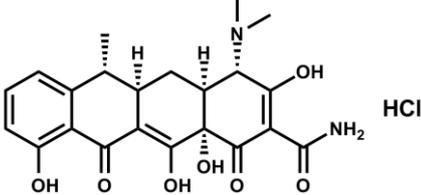
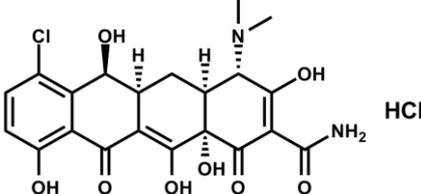
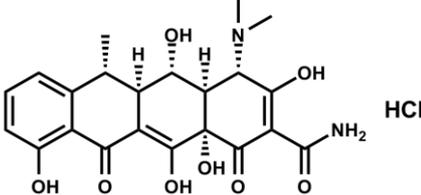
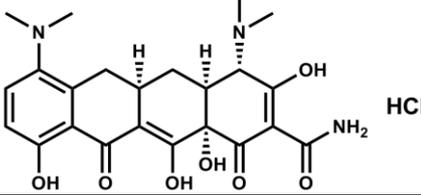
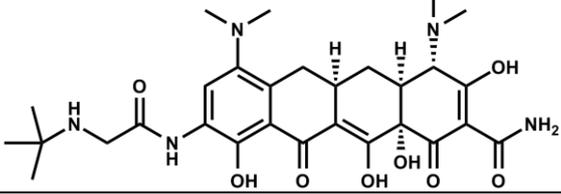
35 グリシルサイクリン系の TGC は、薬剤排出ポンプと RPP の両方を持つ TC 系耐性株に対
36 しても抗菌力を有する。しかし、近年大腸菌やサルモネラや大腸菌などのグラム陰性菌で研
37 究が進んでいる RND 型多剤排出ポンプが、他の TC 系抗生物質と同様に TGC の耐性に関与
38 していることが示されている。(参照 0, 52, 56, 108) [農水省_抄録_2013] [細川_臨床と微生物_2006]
39 [Jones_AAC_2006] [Horiyama_JAC_2011] (参照 54-2) [IF_タイガシル_2015] (参照 62-2) [JSC_TGC 適
40 正使用_2014]

1 [II. 2. (3)]に記載したとおり、EU では 2013 年に EMA がグリシルサイクリン系
 2 及び関連する系統の抗生物質の動物への使用によるヒト公衆衛生への影響について評価を
 3 行っている。EU では TGC は複雑性皮膚・軟部組織感染症及び複雑性腹腔内感染症を適
 4 応として 2006 年に承認されている。プラスミドやトランスポゾン上の可動性の TC 系耐
 5 性因子は、臨床上の耐性とはならない程度の TGC の MIC の軽度な上昇を起こす。不活化
 6 酵素の Tet(X)は例外的に (*in vitro* で) TGC 耐性を付与するが、その臨床的な意義は確認
 7 されていない。一方、臨床的な TGC 耐性は、RND 型や MATE 型の多剤排出ポンプの制
 8 御遺伝子の染色体変異によって起こることが報告されており、水平伝達は起こらない。
 9 TGC 耐性は主に TGC の使用によって選択されるが、フルオロキノロン系等の他の抗菌性
 10 物質が、共通の薬剤排出機構によって TGC 耐性選択に関連する可能性がある。TC 系抗生
 11 物質は EU において最も広く使用される動物用抗菌性物質であり、その使用が TC 系耐性
 12 因子の選択を通じて TGC に対する「pre-resistance」機構を選択する可能性があるが、こ
 13 うした耐性因子は既に動物及びヒトの細菌において広範にみられるものである。獣医領域
 14 における TC 系又はフルオロキノロン系抗**菌性生物質**の使用が TGC 耐性に与える影響の
 15 可能性は推定が困難である **5/17WG 甲斐専門委員修正**。動物由来細菌における TC 系耐性は一
 16 般的にみられるが、動物由来株の定期的な TGC 感受性調査が行われていないこともあり、
 17 TGC 耐性についてはほとんど報告がない。(参照 62-1) [EMA_2013_Glycylcyclines]

18 また、農林水産省 **はにおいて**、家畜由来大腸菌及び黄色ブドウ球菌について、TGC と TC、
 19 DOXY 及び MINO 間の交差耐性を調査した。2015 年に分離された健康家畜（牛、豚及び肉
 20 用鶏）由来大腸菌 100 株（TC 耐性株を中心に選択）では、TC、DOXY 及び/又は MINO 耐
 21 性株が検出されたが、それらは全て TGC 感受性であった。また、2016 年に分離された病畜
 22 （牛、豚及び鶏）由来黄色ブドウ球菌 71 株では、TGC 耐性株（MIC=1.0 µg/mL）が 4 株認
 23 められた。TGC 耐性 4 株の由来は、豚由来 3 株、産卵鶏由来 1 株であった。この 4 株中 3 株は
 24 TC、DOXY 及び MINO にも耐性を示し、1 株は TC 及び DOXY のみに耐性を示し MINO には
 25 感受性であった。(参照 70-2) [農水省_TGC_2018]

26
 27 表 15 家畜に使用される TC 系抗**生物質**と交差耐性を生ずる可能性のある国内で販売され
 28 るヒト用の TC 系抗**生物質**

名称	CAS 番号	化学構造式、適応症
第 1 世代 TC 系		
塩酸オキシテトラサイクリン (oxy-tetracycline hydrochloride)	2058-46-0	 <p>表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、乳腺炎、骨髓炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎 等</p>

塩酸テトラサイクリン (tetracycline hydrochloride)	64-75-5	 <p>表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎 等</p>
塩酸デメチルクロルテトラサイクリン (demethyl-chlortetracycline hydrochloride (JAN); demecloxytetracycline hydrochloride (INN))	64-73-3	 <p>表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎 等</p>
第2世代 TC 系		
塩酸ドキシサイクリン (doxycycline hydrochloride)	10592-13-9	 <p>表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷および手術創等の二次感染、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎 等</p>
塩酸ミノサイクリン (minocycline hydrochloride)	13614-98-7	 <p>表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、乳腺炎、骨髄炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎 等</p>
グリシルサイクリン系 (第3世代 TC 系)		
チゲサイクリン (tigecycline)	220620-09-7	 <p>深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎</p>

- 1
- 2 **③ 他の主な抗生物質との交差耐性**
- 3 主な抗生物質であるペニシリン (ペニシリン系)、ストレプトマイシン (アミノグリコシド
- 4 系)、バントラシン (ペプチド系)、ポリミキシン B (ペプチド系)、ネオマイシン (アミノグ
- 5 リコシド系) 及びエリスロマイシン (マクロライド系) との間に交差耐性はみられない。(参

1 照 0, 60) [農水省_抄録_2013] [Wright_ProcSocExpBiolMed_1954]

2 また、TC 系抗生物質の耐性遺伝子 (*tet(K)*、*tet(L)*、*tet(M)*、*tet(O)*) は、近年多剤耐
3 性菌の治療薬として開発され、グラム陽性菌に対して広い抗菌スペクトルを持つリネゾリ
4 ド (LZD) (オキサゾリジノン系) への感受性に対して影響を与えず、交差耐性はみられ
5 ない。(参照 0, 63) [農水省_抄録_2013] [Fines_JAC_2000]

7 ④ 多剤耐性 (共耐性¹⁶等)

8 黄色ブドウ球菌では、スペインのヒト臨床由来リネゾリド (LZD) 耐性のメチシリン耐
9 性黄色ブドウ球菌 (MRSA) から、耐性遺伝子の *cfi* (オキサゾリジノン系、クロラムフ
10 フェニコール系、リンコサミド系、プロイロムチリン系及びストレプトグラミン A)、
11 *ant(4)-Ia* (トブラマイシン)、*tet(L)* (TC 系) 及び *dfxK* (トリメトプリム) を保有する
12 多剤耐性接合性プラスミドが検出されたとの報告がある。(参照 70-3) [de Gopegui_AAC_2012]

13 大腸菌では、β-ラクタマーゼの遺伝子と、アミノグリコシド系、クロラムフェニコール
14 系、スルホンアミド系、TC 系、トリメトプリム又は水銀イオン等の他のいくつかの薬剤
15 に対する耐性遺伝子を同時に保有する多剤耐性プラスミドが高い頻度で認められる。(参照
16 194) [Batchelor_2005] (参照 195) [Jacoby_2005_NEJM] (参照 196) [Arlet_2006_MicrobesInfect]
17 (参照 197) [Alvarez_2004_AAC] (参照 198) [Hasman_2005_AAC] (参照 199) [Horton_1999_CID] (参
18 照 200) [Winokur_2000_AAC] (参照 201) [Chiu_2004_Lancet] (参照 202) [Weill_2005_AAC] (参照
19 203) [Madec_2012_JAC] (参照 204) [Fischer_2014_JAC] (参照 205) [Esaki_2004_MicrobiolImmun]

20 サルモネラでは、1999~2001 年に JVARM において国内の牛、及び豚及び鶏から分離
21 された *S. Typhimurium* 107 株のうち 57 株 (牛 46/64 株、豚 11/35 株、鶏 0/8 株) が *S.*
22 *Typhimurium* ファージタイプ DT104 であり、~~ったと報告されている。この *S.*~~
23 ~~*Typhimurium* DT104 に対する薬剤感受性試験では、57 株このうち 45 株 (牛 37/46 株、~~
24 ~~豚 8/11 株) が多剤耐性を示し、ACSSuT (アンピシリン、クロラムフェニコール、ストレ~~
25 ~~プトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン) 耐性であった。を示したが、5/17WG~~
26 甲斐専門委員指摘 第 1、第 2、第 3 世代セファロスポリンのセファゾリン、セフロキシム
27 及びセフトオフルに耐性を示すものはなかった。(参照 205) [Esaki_2004_MicrobiolImmun]

28 また、国内において 2016 年に実施された病畜 (肉用牛、乳用牛及び豚) 由来サルモネ
29 ラ 126 株の薬剤感受性試験の結果を表 16 に示した。(参照 112-1) [農水省_サルモネラ多剤耐
30 性]

31 最も多かった多剤耐性パターンは、アンピシリン、ストレプトマイシン及び TC に対す
32 る 3 剤耐性であり、~~そのうち 72.2% (13/18 株) が *Salmonella* O4:i:-~~であった (18/126 株
33 (14.3%))。TC を含む多剤耐性サルモネラのうち、豚由来でフルオロキノロン系 (シプロ
34 フロキサシン (CPFx))、乳用牛由来 *S. Typhimurium* で第 3 世代セファロスポリン系 (セ
35 フオタキシム (CTX)) に対して耐性を示す株がそれぞれ 1 及び 3 株 (0.8 及び 2.4%) 認
36 みとめられた。(参照 112-1) [農水省_サルモネラ多剤耐性]

16 他系統の薬剤によって、同一プラスミド上の複数の遺伝子が共選択されることなどにより、複数の異

1
2

表 16 病畜由来サルモネラが多剤耐性パターン

耐性薬剤数	多剤耐性パターン	肉用牛 (n=21)	乳用牛 (n=48)	豚 (n=57)	株数 (n=126)
2	ABPC,KM	0	8	0	8
	ABPC,SM	0	0	1	1
	NA,CPFX	0	0	1	1
	SM,TMP	0	0	1	1
	SM,TC	0	1	1	1
3	ABPC,SM,TC	5	6	7	18
	SM,KM,TC	0	0	1	1
	SM,TC,TMP	0	0	1	1
4	ABPC,SM,GM,TC	0	0	2	2
	ABPC,SM,KM,TC	0	5	0	5
	ABPC,SM,TC,CP	3	0	3	6
	ABPC,SM,TC,TMP	0	0	1	1
	ABPC,SM,CP,TMP	0	0	2	2
	SM,TC,CP,TMP	0	0	1	1
	SM,TC,NA,CPFX	0	0	1	1
5	ABPC,SM,GM,TC,CL	1	0	2	3
6	ABPC,GM,KM,TC,NA,TMP	1	0	0	1
	ABPC,SM,GM,KM,TC,TMP	0	0	2	2
	ABPC,SM,GM,TC,CP,TMP	1	0	0	1
	ABPC,SM,GM,TC,NA,TMP	0	0	1	1
	ABPC,SM,KM,GM,TC,TMP	0	0	2	2
	ABPC,SM,KM,TC,CP,TMP	0	1	0	1
7	ABPC,SM,GM,KM,TC,NA,TMP	0	0	1	1
8	ABPC,CEZ,CTX,SM,KM,TC,NA,CP	0	3	0	3
	合計株数	11	24	31	65
	耐性率	52%	50%	54%	52%

3 ABPC : アンピシリン、CEZ : セファゾリン、CL : コリスチン、CP : クロラムフェニコール、CPFX :
4 シプロフロキサシン、CTX : セフトキシム、GM : ゲンタマイシン、KM : カナマイシン、NA : ナリ
5 ジクス酸、SM : ストレプトマイシン、TC : テトラサイクリン、TMP : トリメトプリム

6
7 なお、大腸菌の Mar 変異株では、非特異的な膜透過性の低下により、TC、クロラムフ
8 ェニコール、β-ラクタム薬、ピューロマイシン（アミノヌクレオシド系）、ナリジクス酸、
9 ペニシリン、フルオロキノロン、有機溶媒等の幅広い薬剤に耐性を示すことが報告されて
10 いる。（参照 109）[Thaker_CellMolLifeSci_2010]（参照 192）[Cohen_AAC_1989]（参照 206）
11 [Wilkinson_CurrIssuesMolBiol_2006]

12
13 **（２）TC 系抗生物質の医療分野における重要度**

14 **① 重度感染症、公衆衛生上重要度の高い感染症、食品由来感染症への治療の選択肢**

なる系統の薬剤に耐性を示す。

1 としての重要度

2 「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
3 けについて」（平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定）においては、「テトラサイクリ
4 ン系の天然型に属するもの」（OTC、TC 及び DMCTC）が「当該抗菌性物質に対する薬
5 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」
6 として「Ⅲ：重要」に、「テトラサイクリン系の活性の持続性を強化したもの」（DOXY
7 及び MINO）が「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
8 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」として「Ⅱ：
9 高度に重要」に、「グリシルサイクリン系に属するもの」（TGC）が「ある特定のヒトの
10 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」として「Ⅰ：き
11 わめて高度に重要」とランク付けされている。（参照 106）[食安委_重要度ランク_2006]

12 TC 系 **抗生物質** は大きな副作用が少なく、価格も安いため以前は広く使用されていたが、
13 1970 年代以降耐性菌が増加し、新規の抗菌剤が多数開発されたこともあり、臨床的な有効
14 性が減少した。現在では主に、クラミジアやリケッチアなどの細胞壁にペプチドグリカン
15 を持たない細胞内寄生細菌や原虫の治療の際に第一選択薬として用いられ、または他の系
16 統の抗菌剤が無効なときに投与されている。現在ヒトの臨床でよく用いられているのは、
17 第 2 世代 TC 系 **抗生物質** の DOXY と MINO である。（参照 0, 50, 51, 52, 53）[農水省_抄録
18 _2013] [後藤_臨床医_1992] [副島_臨床成人病_1987] [細川_臨床と微生物_2006] [日本医薬品集_2010]

20 ② 代替物質の有無及びその名称

21 各種細菌において TC 系 **抗生物質** に対する高い耐性率が検出されているが、代替薬とし
22 てマクロライド系やフルオロキノロン系等の **抗菌性生物質** が使用されている **5/17WG 荒川**
23 **専門委員指摘**。（参照 52, 56, 57）[細川_臨床と微生物_2006] [Jones_AAC_2006] [Tuckman_AAC_2007]

24 また、TGC は、国内では **多剤耐性グラム陰性菌感染症治療薬** として承認されており、**カ**
25 **ルバペネム耐性腸内細菌科細菌（CRE）感染症** への適応を有する。なお、欧米では MRSA
26 及び VRE 等の耐性グラム陽性菌、嫌気性菌、ESBL 産生菌にも抗菌活性を有し、承認さ
27 れているが、国内では十分な評価がなされていないため使用しない。（参照 62-2）[JSC_TGC
28 適正使用_2014]

30 7. ハザードの特定に係る検討

31 (1) TC 系 **抗生物質** で治療可能な **ヒトの主要な食品媒介性感染症** <別紙参考①、⑦、⑧、
32 **⑨、⑩**>

33 ①国内の家畜に使用する TC 系 **抗生物質** の有効菌種、②主要な腸管感染症（食中毒を含
34 む。）として国立感染症研究所のウェブサイトに掲載されている感染症のうち、病原体が
35 細菌であり、国内の家畜から生産された畜産食品の経口摂取を介してヒトに感染し得る感
36 染症及び③感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成 10 年法律第
37 114 号）（以下「感染症法」という。）に基づく一類から五類までの感染症のうち、TC
38 系 **抗生物質** が第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症に当てはまるものを抽出し、
39 表 17 **で国内の家畜に TC 系を使用することにより耐性菌が選択され、家畜由来の食品を**
40 **介してヒトがその耐性菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治**

療効果が減弱又は喪失する可能性がある細菌を検討したに記載した。(参照 1-5, 137-1) [動
薬検_DB] [感染研_腸管感染症] <別紙参考①、⑦、⑧>

また、指標細菌である腸球菌及び大腸菌に加え、国内では、畜産食品を介した食中毒の
原因微生物としてサルモネラやカンピロバクターの報告が多いため、これらについても特
に表 17 に記載し、検討した。(参照 138) [厚労省_食中毒統計] <別紙参考⑨>

しかしながら、サルモネラ及びカンピロバクターによる細菌性腸炎の治療では一般的に
対症療法を中心とし、抗菌薬の投与は推奨されていない。免疫不全患者や重症患者例に抗
菌薬の投与を検討する場合、サルモネラ感染症については、フルオロキノロン系薬（レボ
フロキサシン、トスフロキサシン、シフロプロキサシン）が第一選択薬となり、第二選択
薬としては第 3 世代セファロスポリン（セフトリアキソン）及びマクロライド系抗生物質
（アジスロマイシン）がある。カンピロバクター感染症では、マクロライド系抗生物質（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）が第一選択薬であり、キノロ
ン系薬に対しては近年耐性菌が増加している。(参照 139, 137-2) [JAID/JSC_感染症ガイド
2014] [JAID/JSC_腸管感染症_2015]

表 17 ハザードの特定に係る検討において考慮する細菌国内において主要な食品媒介性
細菌感染症

原因菌種等	国内の家畜で検出・発生	畜産食品の経口摂取由来病原菌	感染症法一～五類感染症	ヒト治療に TC 系使用
黄色ブドウ球菌 ¹⁾ <i>Staphylococcus aureus</i>	○	○	○ MRSA：五類 VRSA：五類	○ MSSA, CA-MRSA：MINO
豚丹毒菌 <i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	○	×	×	△
豚レンサ球菌 <i>Streptococcus suis</i>	○	△	×	△
エルシニア <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Y. pseudotuberculosis</i>	○	△	×	△
Q 熱コクシエラ <i>Coxiella burnetii</i>	△	△	○ 四類	○
レプトスピラ <i>Leptospira interrogans</i>	△	×	○ 四類	○
リステリア <i>Listeria monocytogenes</i>	△	△	×	△
腸球菌 ³⁾ <i>Enterococcus faecium</i> , <i>E. faecalis</i>	○	○	○ VRE：五類	×
大腸菌 ²⁾ <i>Escherichia coli</i>	○	○	○ EHEC：三類 CRE：五類	×
サルモネラ <i>Salmonella</i> Typhimurium, <i>S.</i> <i>Choleraesuis</i> 等	○	○	×	×
カンピロバクター <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>C. coli</i>	○	○	×	×

1) MRSA、バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌（VRSA）を含む。

2) 病原大腸菌（腸管出血性大腸菌（EHEC）、下痢原性大腸菌感染症（ETEC、EIEC、EPEC、EAEC））、
CRE を含む。

3) VRE を含む。

1
2 これらを検討した結果、ハザードの特定に係る検討において考慮すべき感染症は、黄色
3 ブドウ球菌並びに常在菌である腸球菌及び大腸菌及び腸球菌による感染症であると考えら
4 れた。

5 6 (2) 黄色ブドウ球菌による感染症

7 黄色ブドウ球菌は、毒素型食中毒を起こすほかし、ヒトや動物の化膿性疾患の主要な原
8 因菌であり、熱傷様皮膚症候群、毒素性ショック症候群 5/17WG 菅井専門委員修正、敗血症、
9 菌交代性腸炎及び院内感染の原因菌でもある。健常人でも皮膚や粘膜、鼻腔（特に鼻前庭）
10 及び咽喉頭に常在細菌叢の一部として定着しており、その保菌率は約 30%とみられている
11 5/17WG 岡村専門委員修正。（参照 113-1） [坂崎_食水系感染症_2000 p460, 463]

12 黄色ブドウ球菌による感染症の治療にはβ-ラクタム薬を使用するほか、MINO、バンコ
13 マイシン（VCM）、マクロライド系等が使用される。β-ラクタム薬が無効の場合はMRSA
14 を疑う。（参照 139） [JAID/JSC_感染症ガイド_2014]

15 MRSA はヒトの医療関連感染を起こす代表的な細菌であり、院内で分離される耐性菌と
16 して最も分離頻度が高い。MRSA には、従来から知られている院内感染型 MRSA
17 （HA-MRSA：hospital-acquired MRSA）¹⁷と性状が異なる市中感染型 MRSA
18 （CA-MRSA：community-acquired MRSA）及び家畜関連型 MRSA（LA-MRSA：
19 livestock-associated MRSA）が存在している（後述）。（参照 137-5） [JAID/JSC_MRSA GL_2017
20 p340-341]

21 国内で使用可能な抗 MRSA 薬は、グリコペプチド系薬（VCM、テイコプラニン（TEIC））、
22 アミノグリコシド系薬（アルベカシン（ABK））、オキサゾリジノン系薬（LZD）、環状リ
23 ポペプチド系薬（ダプトマイシン（DAP））の 4 系統 5 薬品である。国内で MRSA 感染症
24 に使用されている抗 MRSA 薬以外の抗菌薬には、リファンピシン（RFP）、スルファメト
25 キサゾール/トリメトプリム（ST）合剤¹⁸、MINO などがある。（参照 137-5） [JAID/JSC_MRSA
26 GL_2017]

27 CA-MRSA は、HA-MRSA である SCC_{mec} II 型以外の型が多くみられ、II 型ほど多剤
28 耐性化は進んでいない。そのため、抗 MRSA 薬以外に、クリンダマイシン（CLDM）、
29 MINO、キノロン系薬、アミノグリコシド系薬に感性和と判断される場合が多い。（参照
30 137-5） [JAID/JSC_MRSA GL_2017]

31 MRSA 感染症に対して抗菌薬を選択する場合は、伝染性膿痂疹などの浅在性皮膚軟部組
32 織感染症に対しては、CA-MRSA が原因であることが多いため、中等症以下であれば、ST
33 合剤又は MINO¹⁹を選択する。また、尿路感染症においても、腎周囲膿瘍等には DAP、
34 VCM、TEIC、LZD とともに、感受性が確認されれば ST 合剤や MINO との併用も考慮

¹⁷ 病院と療養施設を含めて医療施設関連型 MRSA（healthcare-associated MRSA）とも呼ばれる。

¹⁸ RFP 及び ST 合剤は、ブドウ球菌属及び皮膚軟部組織感染症に対する適応は国内未承認。（参照 137-5） [JAID/JSC_MRSA GL_2017]

¹⁹ 8 歳未満の小児には使用できない。（参照 137-5） [JAID/JSC_MRSA GL_2017]

1 する。(参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA_GL_2017]

2 なお、米国の臨床治療指針では、**バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (VRSA)** の治療
3 には、DAP を他の抗菌性物質 (ゲンタマイシン、RFP、LZD、ST 合剤、 β -ラクタム薬等)
4 とともに使用する。DAP に対しても耐性の場合は、QPR/DPR、ST 合剤、LZD 又はテラ
5 バンシン²⁰等を使用する。(参照 140) [Liu_CID_2011_IDSA_GL]

6 [II. 4. (3)]に記載したとおり、JVARM の病畜由来細菌モニタリングにおいて、
7 病畜由来黄色ブドウ球菌の薬剤感受性調査が実施されている。牛、豚及び鶏由来株から
8 OTC 又は TC に対する耐性株が検出されているが、分離株数が少ないため耐性率の推移の
9 傾向をみることはできない。(参照 15-1) [動薬検_JVARM_病性鑑定]

11 (3) 常在菌による感染症の検討

12 **腸球菌**、**大腸菌**、**腸球菌**等のヒトの腸管にも常在し、ヒトにおいて日和見感染症の原因
13 となる種々の細菌が、家畜の腸管からも分離される。このため、家畜に対して TC 系**抗生**
14 **物質**を使用した結果として、これらの常在菌において TC 系耐性遺伝子を保有する株が選
15 択され、食品を介してヒトに伝播し、ヒトの腸内細菌叢の感受性菌に TC 系耐性遺伝子を
16 伝達する可能性はある。

17 したがって、これまでに家畜及びヒトにおいて、同一の又は同系統の抗菌性物質に対す
18 る薬剤耐性が獲得され、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
19 菌については、ハザードの特定において検討する必要がある。

20 一般的に、常在菌の病原性は非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を
21 直接引き起こす可能性は低いと考えられる。しかし、疾病治療のため医療機関に入院し、
22 手術等を受けることで感染症に対する抵抗力が低下した患者では、**腸球菌**や**大腸菌**や**腸球**
23 **菌**等による感染症は予後の悪化を招くため、医療現場では警戒されている。特に、家畜や
24 ヒトの常在性の細菌が多剤耐性を獲得した CRE や VRE による感染症が問題となっている。

25 しかしながら、CRE 及び VRE 感染症の治療にはそれぞれコリスチン、TGC、ホスホマ
26 イシン及びアミノグリコシド系薬並びに LZD 及び QPR/DPR 等が使用され、TGC 以外の
27 TC 系**抗生物質**は使用されない。(参照 137-8, 139) [下野_2016] [JAID/JSC_感染症ガイド_2014]

29 8. ハザードの特定

30 ハザードとして特定される細菌は、TC 系**抗生物質** (OTC、CTC 及び DOXY) を牛、
31 豚及び鶏に使用することにより選択される薬剤耐性菌であり、ヒトが牛、豚及び鶏由来の
32 畜産食品を介してその薬剤耐性菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質
33 による治療効果が減弱又は喪失する可能性がある感染症の原因菌である。

34 TC 系**抗生物質**の抗菌スペクトルは広範囲であるため、その有効菌種及び適応症は多数
35 ある。その中で、家畜に TC 系**抗生物質** (OTC、CTC 及び DOXY) を使用することによ
36 り耐性菌が選択され、その耐性菌が畜産物を介してヒトに伝播し、重篤な問題となる可能

²⁰ テラバンシン (Telavancin) は国内未承認。

1 性があると考えられるヒトの疾病は、最近医療現場等で問題となっている MRSA を含む
2 黄色ブドウ球菌による感染症が考えられる。
3 最近ではヒトの治療薬として OTC を用いることはほとんどなく、使用されているのは
4 第2世代 TC 系 抗生物質 の DOXY 及び MINO である。MRSA 感染症の治療にも MINO
5 が使用される場合がある。これら第2世代 TC 系 抗生物質 は組織浸透性の違いから、一般
6 に OTC 又は CTC 耐性菌に対しても抗菌力を示すが、耐性機構がリボソーム保護の場合は
7 交差耐性を生じる。
8 以上のことからより、リスクを評価すべきハザードとしては、牛、豚及び鶏に対して TC
9 系を使用した結果として選択される TC 系抗生物質耐性を有する黄色ブドウ球菌 (MRSA
10 を含む。) を特定したであると考える。
11

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 TC 系抗生物質耐性の状況

9 (1) 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況

10 [Ⅱ. 4. (3)]に記載したとおり、JVARM の病畜由来細菌モニタリングにおいて、牛、
11 豚及び鶏由来の病性鑑定材料病畜由来から分離された黄色ブドウ球菌の薬剤感受性調査が
12 実施されている 5/17WG 豊福専門委員修正。牛、豚及び鶏由来株から OTC 又は TC に対す
13 る耐性株が検出されているが、分離株数が少ないため耐性率の推移の傾向をみることはで
14 きない (表 11-1)。

15 MRSA²¹では、HA-MRSA、CA-MRSA、LA-MRSA の間で遺伝子型及び表現型に相違
16 がある。それぞれの特徴を表 18 に示した。(参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA_GL_2017] (参照 161)
17 [Price_mBio_2012 p4]

18 HA-MRSA と CA-MRSA の鑑別については、臨床的な観点からは入院患者から分離さ
19 れる た-MRSA を HA-MRSA、市中の健康人に感染し、から分離されるた-MRSA を
20 CA-MRSA とそれぞれ定義している 5/17WG 菅井専門員指摘。一方、細菌学的には SCC*mec*²²
21 の遺伝子型が、HA-MRSA では I、II 及び III 型が多くを HA-MRSA、CA-MRSA では IV
22 及び V 型が多いを CA-MRSA とそれぞれ定義している 5/17WG 菅井専門員指摘。LA-MRSA
23 の明確な定義はなされていないが、家畜に関連し、HA-MRSA 及び CA-MRSA の遺伝子
24 型と区別される MRSA である。(参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA_GL_2017]

25 LA-MRSA の遺伝学的性状については、MLST (multilocus sequence typing) 型は欧
26 州では ST398 (clonal complex (CC) 398²³に属する。)が多く、アジアでは ST9 (CC9)

²¹ MRSA は β-ラクタム薬と結合親和性の極めて低い penicillin-binding protein 2' (PBP2') と呼ばれる細胞壁合成酵素が産生されることで、β-ラクタム薬が存在しても細胞壁合成を遂行でき、分裂・増殖し続けることができる。この PBP2'産生を支配する構造遺伝子 *mecA* を持ちメチシリンに耐性を示す黄色ブドウ球菌を MRSA と定義しているが、実際にはメチシリン、オキサシリンなどの狭域半合成ペニシリンばかりでなく、その後開発されたセファロスポリン系抗菌薬を含むほとんど全ての β-ラクタム薬に耐性を示す。(参照 0) [農水省_抄録_2013] (参照 78) [清水_獣畜新報_2001] (参照 79) [清水_畜産研究_2001] (参照 113) [感染研_IDWR_MRSA] (参照 114) [山本_モダンメディア_2008]

²² Staphylococcal cassette chromosome (SCC)はゲノムアイランドで、可動性遺伝因子として *Staphylococcus* 属間の耐性因子や病原因子の水平伝達に関与する。SCC の中で、メチシリン耐性に関与する *mec* 遺伝子を持つものを SCC*mec* と呼び、*mecA*、*mecB*、*mecC* 遺伝子の保有が報告されている。(参照 148) [Hanssen_FEMS ImmunolMedMicrobiol_2006]

²³ ST型バリエーションが多数存在すると clonal complex (CC) が形成される。CC398内の STはほとんどが ST398 である。(参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA_GL_2017] (参照 149) [Graveland_IJMM_2011] このため、特に必要のない限り、参照文献において「CC398」と記載されているものを含め、以下「ST398」と記載する。 5/17WG

荒川専門委員・菅井専門員指摘関連

1 が優勢であるが、ST398 の分離も報告されている **5/17WG 甲斐専門委員指摘・筒井専門委員**
 2 **修正・豊福専門委員修正**。また、*spa* 型²⁴や *SCCmec* 型でもヒト由来 MRSA と明確に区別さ
 3 れる。(参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA_GL_2017] (参照 141) [De Neeling_VetMicrobiol_2007] (参照
 4 156) [Lewis_EID_2008] (参照 143) [Khana_VetMicrobiol_2008] (参照 144) [Smith_PLoSOne_2009]
 5 (参照 145) [Li_AAC_2011] (参照 146) [FSA_2017]

7 表 18 HA-MRSA、CA-MRSA 及び LA-MRSA の主な性状の比較

性状	HA-MRSA	CA-MRSA	LA-MRSA
由来	医療施設	不明	家畜
薬剤感受性	多剤耐性	多くの抗菌薬に感受性	多剤耐性
TC 系感受性	耐性	MINO 感受性株が多い	MINO 含め TC 系耐性 (<i>tet(M)</i> 保有)
毒素	種々の毒素	PVL が特徴的 (国内では少ない)	
SCC <i>mec</i> 型	I, II, III 型	IV, V 型	IVa, V 型
<i>spa</i> 型	t002	t018, t019, t021	t011 or t034
MLST 型	ST5	ST30	ST398

8
 9 国内の家畜における MRSA 及び TC **系**耐性の検出状況について表 19 に示した。
 10 国内では、2010 年に豚の鼻腔スワブから MRSA (0.9%) が分離され、*SCCmec* 型別は
 11 できなかったが、ST221 (CC5) で *spa* 型は t002 であり、**アンピシリン、メチシリン、**
 12 **ストレプトマイシン**に耐性を示した**が**、TC には**感受性**であった。(参照 137-5)
 13 [JAID/JSC_MRSA_2017 p340-341] (参照 147) [Baba_IntJAA_2010]

14 2012 年に豚の鼻腔スワブから分離された MRSA のうち、同一農場の豚 4 頭から分離さ
 15 れた 11 株は全て ST398 であった。そのうち 1 株の全ゲノム解析では、*SCCmec* 型が海外
 16 で報告されているものとは異なる新規の型であると同定された。本株は *mecA* のほか、
 17 *norA*、*ermB*、*ermT*、*tet(38)*、*tet(L)*、*tet(M)*、*tet(S)* 遺伝子を保有しており、**アンピシリン**
 18 **系**、TC、エリスロマイシン、ストレプトマイシン、クロラムフェニコールに耐性を示した。
 19 (参照 207) [H25_厚労科研]

20 2013 年の調査で養豚地帯の豚の鼻腔スワブから MRSA (8%) が分離された。分離され
 21 た MRSA は ST97/*spa* t1236/*SCCmec* V 及び ST5/*spa* t002/非定型 *SCCmec* であり、**ア**
 22 **ンピシリン、オキサシリン**、TC に耐性を示した。(参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA_2017 p340-341]
 23 (参照 150) [Sato_JglobalAntimicrobResist_2015]

【5/17WG 池専門参考人指摘】

LA-MRSA は、上記 3 パラグラフに記載のアンピシリン、メチシリン、オキサシリン以外にも、
 β-ラクタム剤全般に対して高度耐性を示すのかどうか質問あり。

24 また、乳房炎罹患牛由来の牛乳から MRSA が分離され、ST5/*spa* t002 又は t375/*SCCmec*
 25 II 及び ST89/*spa* t5266/*SCCmec* IIIa の性状を示し、ヒト由来 MRSA **にと**類似していた。
 26 (参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA_GL_2017 p340-341] (参照 151) [Hata_JClinMicrobiol_2010] 他の乳

²⁴ 黄色ブドウ球菌の病原因子である **プロテイン Protein-A** 遺伝子の多変領域の塩基配列を元にした型。

1 房炎関連 MRSA 分離株では、ST5/*spa* t002/SCC*mec* II の OTC 耐性株や ST8/*spa*
 2 t1767/SCC*mec* IVI が認められている。(参照 151) [Hata_JVetDiagnInvest_2016] (参照 152)
 3 [Sato_PLoSOne_2017]

4 また、**MRSA ST398** については、2016 年 7 月～2017 年 2 月に 5 か国**から由来の**輸入
 5 **された**検疫豚 125 頭中 2 か国**から輸入された由来** 41 頭の鼻腔スワブから MRSA (24.1 及
 6 び 89.5%) が分離され、MLST 型別を実施した 12 株全てが ST398/SCC*mec* V 又は非定
 7 型であった。(参照 153) [Furuno_JGlobAntimicrobResist_2018] **なお、さらに**国内の豚から分
 8 離されたメチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (**MSSA**) では、その 40%が ST398/*spa* t034
 9 であった。(参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA_GL_2017 p340-341] (参照 154) [Asai_JJID_2012]

10

11 表 19 国内の農場における MRSA の検出状況

動物種	分離年	都道府県数	農場数	頭数/検体数	由来	SA 分離株数	MRSA 分離株数	CC 又は ST*	<i>spa</i> 遺伝子	SCC <i>mec</i>	TC 系耐性	参考文献
牛	1998 年 5 月～2005 年 5 月	21	260	-	牛乳	363	4	ST5 ST5 ST89	t002 t375 t5266	II II IIIa		(参照 155) [Hata_JCM_2010]
牛	2005 年 3 月～12 月	1	1	78	乳房炎発生牛群の乳、乳頭、搾乳器具、タオル	97	70	ST5	t002	II	OTC 耐性 MIC=6.4	(参照 151) [Hata_JVetDiagnInvest_2016]
牛	2011	1	1	7	乳房炎 乳		7	ST8	t1767	IVI		(参照 152) [Sato_PLoSOne_2017]
豚	2009 年 3 月～9 月	7	23	115	と畜場搬入豚鼻腔スワブ		115 頭中 1 頭 (0.9%) の分離株	ST221	t002	UT	OTC 感性	(参照 147) [Baba_IntJAA_2010]
豚	2003～2009 年				病豚 (皮膚炎 7 頭、関節炎 1 頭、その他不明)	15	0 全て MSSA	ST398 ST9 ST5 ST97 ST705	t034 t1298 t3934 t337 t526 t1430 t6158 t179 t2112 t529			(参照 154) [Asai_JJID_2012]
豚	2012 年	4 地方	5	500	鼻腔スワブ	不明	14 株 1 農場 4 頭 11 株 1 農場 1 頭 3 株	ST398 ST5	不明	class A-A1B3 不明	耐性 (<i>tet</i> (38), <i>tet</i> (L), <i>tet</i> (M), <i>tet</i> (S) 保有)	(参照 207) [H25 厚労科研]
豚	2013 年 2 月～3 月	1	21	100	と畜場搬入豚鼻腔スワブ		8 株 (8%) (5 株)	ST97	t1236	V	TC 耐性	(参照 150) [Sato_JG1]

							(3株)	ST5	t002	非定型		obAntimicrob Resist 2015]
輸入検査豚	2016年7月～2017年2月	5か国	15ロット	125	鼻腔スワブ		41頭41株	ST398 (n=12)		V非定型	耐性	(参照153) [Furuno_J Glob Antimicrob Resist_2018]

1 *MSSA 及び MRSA が分離された場合は、MRSA の CC 又は ST 型。MSSA のみ分離された場合は MSSA
2 の CC 又は ST 型。

3

4 (2) 家畜分野における TC 系抗生物質耐性に関するその他の知見

5 海外では、家畜から分離された LA-MRSA の分離について報告がある。

6 LA-MRSA ST398 は 2004 年にオランダの養豚従事者の家族から最初に分離が報告され
7 た。その後、短期間に欧州の牛や家畜農場に拡散し、ヒトにも伝播した。(参照 137-5)
8 [JAID/JSC_MRSA_GL_2017] (参照 141) [De Neeling_VetMicrobiol_2007] (参照 142) [Voss_EID_2005]
9 (参照 156) [Lewis_EID_2008] (参照 143) [Khana_VetMicrobiol_2008] (参照 144)
10 [Smith_PLoSOne_2009]

11 LA-MRSA ST398 の欧州や北米における豚の保菌率は 24.9～85.7%と報告され、また、
12 養豚従事者では 9.3～64%が陽性であり、本菌が広く養豚農場に浸潤していることが明らか
13 となった。(参照 135-7) [JAID/JSC_MRSA_2017 p340-341] (参照 141) [De Neeling_VetMicrobiol_2007]
14 (参照 156) [Lewis_EID_2008] (参照 143) [Khanna_VetMicrobiol_2008] (参照 144)
15 [Smith_PlosOne_2009] (参照 157) [Morcillo_FoodbornePathogDis_2012_未入手]

16 オランダ欧州ではにおいて、豚及び肉用子牛は、ヒトへの LA-MRSA 感染のリスク要因
17 となっていると考えられている 5/17WG 豊福専門委員指摘。(参照 158) [Van Rijen_CID_2008]

【豊福専門委員 ← 5/28 事務局】
オランダの Search-and-Destroy 政策の基になった疫学研究 (症例対照研究) (参照 158) において、オッズ比の算出により、豚又は肉用子牛へ暴露されているヒトが高リスクであるという文脈でした。「要因」を追記し、「リスク要因」と修正しました。
【5/29 豊福専門委員】
OK

18

19 さらに LA-MRSA ST398 は、イランの家畜、カナダ、米国、中国、韓国の豚からも
20 分離されたという報告がなされている。ほとんどの分離株は TC 系、β-ラクタム系、マ
21 クロライド系、リンコマイシン系、ストレプトグラミン系薬剤に対して多剤耐性を示す。
22 (参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA_2017 p340-341] (参照 208) [Yan_IntJMedMicrobiol_2014] (参照 209)
23 [Wang_BiomedEnvironSci_2017] (参照 158-1) [Lim_VM_2012]

24 マレーシアにおける調査では、養豚農場の 30% (9/30 農場) から MRSA が分離され、
25 豚豚及び養豚従事者での陽性率はそれぞれ 1.4% (5/360 頭) 及び 5.5% (5/90 人) であっ
26 た。分離された MRSA (ST9 又は ST1/spa t4538 又は t1784/SCCmecV) 10 株は全て、
27 エリスロマイシン、セフトリアキソン、セフォキシチン、シプロフロキサシン、ゲンタマ

1 イシン、TC、ST 合剤、CLDM 及び QPR/DPR に耐性を示した。このうち 8 株が TGC に
2 対して耐性を示した²⁵。(参照 159) [Nee1a_JCM_2009]

3 LA-MRSA の動物とヒトとの間での伝播は第一義的に物理的な接触による。また、
4 MRSA が定着した養豚農場では、MRSA に汚染した塵埃により作業員への感染が起こる
5 との報告がある。ただし、LA-MRSA のヒト-ヒトの伝播は極めてまれとされる。(参照
6 137-5) [JAID/JSC_MRSA_GL_2017 p341]

7

8 **2. ハザードの耐性機序薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現及び選択の可能性**

9 **(1) ハザードの TC 系抗生物質耐性機序**

10 *Staphylococcus* 属における TC 系抗生物質耐性では、能動的薬剤排出とリボソーム保護
11 の 2 種類が主な耐性機構として知られている。

12 黄色ブドウ球菌において、薬剤排出ポンプが発現した場合は TC に対して耐性となるが、
13 MINO に対しては感受性となる。一方、リボソーム保護では、TC や MINO を含む第 1
14 及び第 2 世代 TC 系抗生物質に対して耐性を付与する。ただし、グリシルサイクリン系(第
15 3 世代 TC 系)抗生物質である TGC に対しては、いずれも耐性に寄与しない。(参照 56)
16 [Jones_2006_AAC] (参照 126) [Schmitz_2001] (参照 160) [Fluit_AAC_2005]

17 また、これら以外に、多剤排出ポンプのうち MFS、MATE、SMR 型の 3 種類が黄色ブ
18 ドウ球菌で見られ、*in vitro* では MATE 型多剤排出ポンプによる TGC への感受性低下が
19 報告されている。(参照 69-1) [Kadlec_ClinMicrobiolInfect_2012] (参照 69-2)
20 [Handzlik_Antibiotics_2013]

21 黄色ブドウ球菌における *tet* 遺伝子の検出状況と TC 系抗生物質耐性の表現型を
22 表 20 に示した。

23

24 表 20 黄色ブドウ球菌における *tet* 遺伝子の検出状況と TC 系抗生物質耐性の表現型

菌種等	耐性機構		(参照)
	薬剤排出	リボソーム保護 (PPR)	
<i>Staphylococcus</i> 属で報告されている TC 耐性遺伝子 ¹⁾	<i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>tet(38)</i> , <i>tet(42)</i> , <i>tet(43)</i> , <i>tet(45)</i>	<i>tet(M)</i> , <i>tet(O)</i> , <i>tet(S)</i> , <i>tet(W)</i> , <i>tet(44)</i>	(参照 70) [Roberts_FEMSMicrobiolLett_2005] (参照 69-1) [Kadlec_ClinMicrobiolInfect_2012] (参照 11) [Chopra_ MicrobiolMolBiolRev_2001] (参照 70-1) [Roberts_2017]
LA-MRSA ST398 で報告されている TC 耐性遺伝子 ²⁾	<i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i>	<i>tet(M)</i>	(参照 69-1) [Kadlec_ClinMicrobiolInfect_2012]
LA-MRSA ST398 における存在部位	プラスミド又は染色体上	トランスポゾン又は染色体上	(参照 69-1) [Kadlec_ClinMicrobiolInfect_2012] (参照

²⁵ 豚由来 ST9 : 5 株、養豚従事者由来 ST9 及び ST1 : それぞれ 3 株及び 2 株の計 10 株。TGC 耐性株 8 株の内訳は不明。

				210)[Truong-Bolduc_2005_JBacteriol] (参照 211)[Trzcinski_2000_JAC]
黄色ブドウ球菌 の TC 系感受性	TC	R	R	(参照 62-2)[JSC_TGC 適正使用_2014 p324] (参照 212) [Petersen_AAC_1999]
	DOXY	S	R	(参照 164)[Linkevicius_AAC_2016]
	MINO	S	R	(参照 62-2)[JSC_TGC 適正使用_2014 p324] (参照 164)[Linkevicius_AAC_2016] (参照 212) [Petersen_AAC_1999]
	TGC	S	S	(参照 69-2)[JSC_TGC 適正使用_2014 p324] (参照 212) [Petersen_AAC_1999]
MRSA の TC 系 感受性 (ポーラ ンドのヒト臨床 由来株及び欧州 の由来不明株)	TC	R	R	(参照 211)[Trzcinski_2000_JAC]
	DOXY	R	R	(参照 211)[Trzcinski_2000_JAC]
	MINO	S	R	(参照 211)[Trzcinski_2000_JAC]
	TGC	-	-	

1) 加えて、*Staphylococcus* 属では TC 耐性決定因子として、*tet(U)* (耐性機序不明) と *mepA* (MATE 型多剤排出ポンプ) が報告されている。(参照 69-1) [Kadlec_ClinMicrobiolInfect_2012]

2) 黄色ブドウ球菌では *tet(K)* 遺伝子が最も一般的にみられる。(参照 11) [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001]

(2) ハザードの薬剤耐性決定因子

表 20 に示したとおり、黄色ブドウ球菌の主要な TC 系抗生物質耐性遺伝子には、*tet(K)* (薬剤排出) 及び *tet(M)* (リボソーム保護) がある。*tet(K)* 遺伝子のみを保有する場合は MINO に対しては感受性を示し、*tet(M)* 遺伝子を保有する場合は MINO を含めて TC 系抗生物質に対して耐性となる。(参照 56) [Jones_AAC_2006] (参照 126) [Schmitz_JAC_2001] (参照 160) [Fluit_AAC_2005]

近年欧州で問題となっている LA-MRSA ST398 は通常多剤耐性であり、*tet(M)* 遺伝子を保有し、TC や MINO に耐性である。(参照 69-1) [Kadlec_ClinMicrobiolInfect_2012] (参照 161) [Price_mBio_2012]

そのほか、*tet(L)* 遺伝子は黄色ブドウ球菌での保有率は高くないが、LA-MRSA ST398 が保有するプラスミド上に *tet(L)* が存在することが報告されており、このプラスミド上に同時に存在する *cfr* 遺伝子等のその他の耐性遺伝子により TC 系抗生物質と LZD 等との共耐性を起こす可能性がある。(参照 69-1) [Kadlec_ClinMicrobiolInfect_2012]

また、黄色ブドウ球菌の *mepRAB* 遺伝子クラスターは MarR family 抑制タンパク (*mepA* 発現抑制が知られている MepR)、MATE 型多剤排出タンパクポンプ (MepA) 及び機能不明タンパク (MepB) をコードしている。MepA は TGC を基質としており、*in vitro* で *mepA* 遺伝子を過剰発現させると TGC への感受性が低下するとの報告がある。(参照 162) [McAleese_AAC_2005] (参照 163) [Kaartz_AAC_2006] (参照 69-1) [Kadlec_ClinMicrobiolInfect_2012] (参照 69-2) [Handzlik_Antibiotics_2013]

① 薬剤耐性決定因子の分離状況

JVARM の病畜由来細菌モニタリングにおける病畜由来黄色ブドウ球菌の薬剤感受性調査では、2000 年度にメチシリン耐性遺伝子 (*mec* 遺伝子) が牛及び豚から 1 株ずつ分離

1 されている。それ以外の年度では、*tet* 遺伝子や *mec* 遺伝子の検査は行われていない。(参
2 照 15-1) [動薬検_JVARM_病性鑑定]

3 また、[Ⅲ. 1. (1)]に記載したとおり、2012年の調査で *mecA*、*norA*、*ermB*、*ermT*、
4 *tet(38)*、*tet(L)*、*tet(M)*、*tet(S)* 遺伝子を保有する MRSA ST398 の分離が報告されている。
5 (追加文献) [H25_厚労科研]

7 ②黄色ブドウ球菌において *tet* 遺伝子が TC 系抗生物質の MIC に与える影響

8 各種 TC 系耐性遺伝子を保有する黄色ブドウ球菌の実験株又は標準株に対する TC、
9 MINO 及び TGC の MIC の報告では、薬剤排出タンパク遺伝子 *tet(K)* 保有株では MINO
10 及び TGC の MIC 上昇はみられないが、RPP 遺伝子 *tet(M)* 保有株では MINO の MIC 上
11 昇がみられる (表 21)。(参照 212) [Petersen_AAC_1999]

12

13 表 21 黄色ブドウ球菌の保有 TC 耐性遺伝子の異なる株に対する TC、MINO 及び TGC
14 の *in vitro* 抗菌活性

系統	耐性遺伝子	MIC (µg/mL)		
		TC	MINO	TGC
UBMS 88-7	<i>tet(K)</i>	>32	0.25	0.5
UBMS 88-5	<i>tet(M)</i>	>32	4	0.5
UBMS 90-1	<i>tet(M)</i>	>32	4	0.25
UBMS 90-2	<i>tet(M)</i>	32	2	0.25
UBMS 90-3	感受性	0.12	0.06	0.25
ATCC 29213	コントロール	0.25	0.06	0.5
Smith	感受性	0.12	0.06	0.25

15 1989~1994年の米国及びカナダの臨床由来株

16

17 (3) 突然変異による薬剤耐性の獲得

18 TC 系抗生物質耐性は、プラスミドあるいはトランスポゾンによる耐性遺伝子獲得によ
19 るメカニズムが主である。(参照 0) [農水省_抄録_2013 p46]

20 突然変異による耐性獲得としては、グラム陽性菌の *Propionibacterium acnes*、
21 *Streptococcus pneumoniae*、*Mycoplasma bovis* やグラム陰性菌の *Helicobacter pylori* で
22 は 16S rRNA の点突然変異による TC 耐性が報告されている。(参照 109)
23 [Thaker_CellMolLifeSci_2010] (参照 190) [Grossman_CSHPM_2016] また、グラム陽性菌の *Bacillus*
24 *subtilis*、*E. faecium*、*E. faecalis* や黄色ブドウ球菌、グラム陰性菌の大腸菌、*Acinetobacter*
25 *baumannii*、*Neisseria gonorrhoeae* や *Klebsiella pneumoniae* では、臨床由来株におい
26 て、30S リボソームタンパク S10 をコードする *rpsJ* 遺伝子の点突然変異や欠失変異によ
27 る TC や TGC 耐性が報告されており、*S. pneumoniae* では 30S リボソームタンパク S3
28 をコードする *rpsC* 遺伝子の点突然変異による TC や TGC 耐性が報告されている。(参照
29 190) [Grossman_CSHPM_2016]

30 黄色ブドウ球菌における突然変異による耐性獲得率についてはあまり報告されていない。
31 (参照 0) [農水省_抄録_2013 p46]

32 また、第 1 及び第 2 世代 TC 系抗生物質と TGC 間の交差耐性はないとされているが、

1 大腸菌を用いた *in vitro* の試験で、*tet(A)*、*tet(K)*、*tet(M)*及び *tet(X)* 遺伝子に人為的にア
2 ミノ酸置換を起こした場合、いずれも大腸菌における TGC の MIC の顕著な増加を示し、
3 特に変異 Tet(A)及び Tet(X)産生株では臨床的に意義のある MIC（それぞれ 2 µg/mL 及び
4 3 µg/mL）に達したとの報告がある。ただし、変異 Tet(X)以外では、TGC と第 1 及び第 2
5 世代 TC 系抗生物質の化学的構造の違いから TGC 耐性獲得に伴い TC、DOXY 及び MINO
6 の MIC は低下した。（参照 164） [Linkevicius_AAC_2016] 野外株での同様の変異の報告はな
7 い。

9 (4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

10 [II. 5. (2)]に記載したとおり、TC 耐性遺伝子は、ヒト、動物及び環境中から分離
11 された様々な細菌から検出されている。これは、TC 耐性遺伝子の大部分が接合性プラス
12 ミドやトランスポゾンと関連しており、細菌間での伝達が起こりやすいためであると考え
13 られる。（参照 0） [農水省_抄録_2013 p46]（参照 11） [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001]

14 *tet(K)*及び *tet(L)* 遺伝子は、ヒト、動物、土壌に関連するグラム陽性菌に広く分布して
15 いる。1990 年代後半には、それまで抗生物質耐性因子が報告されていなかった
16 *Mycobacterium* 属や *Nocardia* 属からも *tet(K)*及び *tet(L)* 遺伝子が検出され、TC 耐性グ
17 ラム陽性細菌とこれらの属や *Streptomyces* 属の間で遺伝子交換が起きたことが示唆され
18 た。（参照 0） [農水省_抄録_2013 p46-47]（参照 11） [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001 p247]

19 *tet(M)* 遺伝子は、接合因子 Tn916/Tn1545 ファミリーとの関連が深い。このグループの
20 因子は、細胞内転移と細胞間接合伝達転移のいずれにも必須である非複製性の環状中間体
21 を形成する。*E. faecalis* においては、株ごとに形成される環状中間体の数が異なり、それ
22 が接合頻度 ($5.1 \times 10^{-8} \sim 2.8 \times 10^{-6}$) に影響を与えることが示唆されている。また、TC 存在
23 下で培養すると環状中間体の数が増加することも示されている。Tn916 の宿主範囲は広く、
24 *tet(M)* 遺伝子はグラム陽性菌、グラム陰性菌、マイコプラズマを含む多くの菌に導入され
25 得る。（参照 0） [農水省_抄録_2013 p47]（参照 11） [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001 p247]（参
26 照 X） [Flannagan_Plamid_1994]

【菅井専門委員・池専門参考人 ← 事務局】

5/17WG での細胞内転移 (intracellular transposition) と細胞間接合伝達転移 (intercellular conjugative transfer) についての御質問に関連して、(参照 11) [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001 p247] が引用している conjugative transposon Tn916 の文献 (参照 213) [Flannagan_Plamid_1994] を追加しました。訳等に修正の必要があれば御指摘ください。

27
28 なお、*tet(S)* 遺伝子に関してはあまり研究が行われていないが、*tet(S)* 保有 *E. faecalis* から
29 プラスミドを持たない *E. faecalis* 又は *Listeria monocytogenes* への接合伝達頻度は、
30 $10^{-4} \sim 10^{-9}$ であることが示されている。*tet(O)* 遺伝子は接合因子と関連はなく、接合性プラ
31 スミド上にあるときのみ伝達可能であり、レンサ球菌属及びカンピロバクター属菌の中で
32 伝達される。*tet(Q)* 遺伝子はグラム陽性菌で見られ、接合因子上に位置しており、マクロ
33 ライド耐性に関与する *erm(F)* 遺伝子とリンクしていることが示されている。（参照 0） [農
34 水省_抄録_2013 p47]（参照 11） [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001 p248]

1 (5) TC系抗生物質の耐性選択圧及び交差耐性

2 黄色ブドウ球菌の11株について、OTC添加寒天培地上で漸次濃度を高めながら継代し、
3 30代後の同菌のOTCに対する耐性獲得度を検討したところ、感受性は1/20~1/80に低下
4 した。(参照0) [農水省_抄録_2013 p40,46] (参照71) [久保_慈恵医大誌_1953]

5 牛及び鶏由来黄色ブドウ球菌の3株について、OTC添加培地を用いた試験管内耐性獲
6 得試験を行った。そのうちの1株では、継代6代目までは耐性が認められず、7代目で
7 MIC値が2倍となり、20代目でMIC値が128倍という緩い耐性化がみられた。他の2
8 株の20代目のMIC値は64倍及び256倍であった。(参照0) [農水省_抄録_2013 p46] (参照
9 130) [清水_神大農研報_1977]

10 *tet(M)*遺伝子を保有する黄色ブドウ球菌は、発育阻止濃度以下のTCで前処理すること
11 により、*tet(M)*のmRNA転写物量が増加し、TC耐性度が上昇することが報告されている。

12 (参照11) [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001 p242]

13 また、全ゲノムシーケンス解析 (Whole-genome sequence typing) に基づく系統発生
14 の調査により、LA-MRSA **STCC398** はヒト由来 MSSA を起源とし、家畜への伝播に伴っ
15 て病原因子を喪失し、その後 TC 耐性遺伝子因子 (*tet(M)*) 及びメチシリン耐性媒介因子

16 (*SCCmec*) を獲得したことが推察されている **5/17WG 荒川専門委員修正**。家畜由来の
17 **STCC398** MRSA 及び MSSA はほぼ *tet(M)* を保有していたが、ヒト由来 **STCC398** には
18 存在しなかった。家畜生産における TC 使用は MRSA 又は MSSA の区別なく *tet(M)* を保
19 有する黄色ブドウ球菌 **STCC398** を選択すると考えられる。MRSA は、家畜生産における
20 広域スペクトラムのセファロsporin系抗生物質の使用による選択や亜鉛等の金属の使用
21 による共選択を受ける可能性がある。(参照161) [Price_mBio_2012] (参照165)
22 [Cavaco_VM_2011]

23
24 OTC、CTC 耐性を有する黄色ブドウ球菌は、同世代 TC系抗生物質の TC 及び DMCTC
25 に対して交差耐性を示す。また、第2世代の DOXY 及び MINO に対しては、耐性機序が
26 *tet(M)* 遺伝子等によるリボソーム保護である場合は交差耐性を示す可能性がある。(参照
27 0) [農水省_抄録_2013 p47]

28 [II. 6. (1) ②]に記載したとおり、農林水産省で JVARM の病畜由来黄色ブドウ球
29 菌株を用いて TC、DOXY、MINO 及び TGC の耐性について調査した。・・・(参照70-2)

30 [農水省_TGC_2018]

32 (6) 使用量

33 [II. 1. (4)]で TC系抗生物質の動物用医薬品及び飼料添加物としての推定使用量を
34 記載した。が、

35 特に動物用医薬品については、特にとしての使用量の多い豚について、投与経路別の推
36 定年間販売量を表22に示した。 **5/17WG 菅井専門委員指摘関連** (参照75) [動薬検_販売高年
37 報_2005-2016]

38 大部分は経口投与剤(飲水添加剤又は飼料添加剤)であり、**230トン前後販売されてい**
39 **る。**注射剤の割合は各 TC系抗生物質の年間販売量の**それぞれ3%未満**である。

1 表 22 豚に使用される TC 系動物用医薬品の推定年間販売量（投与経路別）（kg）

投与経路	年											
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
経口	268,668	254,974	271,388	234,691	260,708	245,802	245,473	243,161	236,101	232,520	235,488	238,359
注射	1,271	1,352	1,336	1,189	996	1,262	1,086	1,066	972	954	851	717

2

3 飼料添加物については、そのほぼ 100%が鶏に使用されている。なお、鶏で使用可能な
 4 期間は成分規格等省令に基づき肉用鶏でふ化後概ね 3 週間以内、それ以外の鶏で概ね 10
 5 週間以内となっている。5/17WG 菅井専門委員指摘として使用される OTC-Q 及び CTC の検
 6 定合格数量は[II. 1. (4)]の表 8 に示した。

7 2007～2016 年度の飼料添加物としての OTC-Q 及び CTC の検定合格数量は、2,300 kg
 8 前後で推移しており、飼料添加物検定合格数量全体や TC 系抗生物質の動物用医薬品とし
 9 ての販売量と比較すると少ない。（参照 74, 75）[FAMIC_検定数量_2009-2016] [動薬検_販売高年報
 10 _2005-2016]

11 ~~なお、そのほぼ 100%が鶏に使用されている。鶏で使用可能な期間は成分規格等省令に
 12 基づき肉用鶏でふ化後おおむね 3 週間以内、それ以外の鶏でおおむね 10 週間以内となっ
 13 ている。~~

14

15 **IV 暴露評価に関する知見**

16 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
 17 経路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱の程度を推定し、畜産
 18 食品を介してハザードの暴露を受ける可能性及びその程度を評価する。暴露評価の範囲は、
 19 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
 20 がこれらの畜産食品を入手し、摂取する時点までとする。

21

22 **1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量**

23 牛、豚及び鶏由来食品の需給の推移を表 23 に示した。（参照 166）[農水省_食料需給表_2016]

24

25 表 23 牛、豚及び鶏由来食品の年間 1 人当たり消費量（kg）（純食料ベース）

品目	年	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
牛肉	消費量(kg)	5.7	5.7	5.8	5.9	6.0	5.9	6.0	5.9	5.8	6.0
	自給率(%)	43	44	43	42	40	42	41	42	40	38
牛乳 乳製品	消費量(kg)	93.1	86.0	84.5	86.4	88.6	89.4	88.9	89.5	91.9	91.3
	自給率(%)	66	70	71	67	65	65	64	63	62	62
豚肉	消費量(kg)	11.5	11.7	11.5	11.7	11.9	11.8	11.8	11.8	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	16.6	16.8	16.7	16.9	16.9
	自給率(%)	96	96	96	96	95	95	95	95	96	97

26 注：自給率は重量ベース

27

2. ハザードを含む当該となり得る細菌の生物学的特性

ハザードとして特定した TC 系耐性黄色ブドウ球菌 (TC 系耐性 MRSA を含む。) について、黄色ブドウ球菌の一般的な生物学的特性を中心に整理した。TC 系感受性菌と耐性菌で生物学的特性が異なること等を示す知見がある場合はその点を記載した。

(1) ハザードとなり得る細菌の抵抗性、生残性及び増殖性

黄色ブドウ球菌はグラム陽性通性嫌気性球菌であり、至適温度は 30~37℃であるが、7~46℃でも増殖可能である。また酸性やアルカリ性にも強く、耐塩性で 7.5%の塩濃度でも増殖できる。60℃、30~60 分の加熱で死滅する。菌が産生するエンテロトキシンは耐熱性で、120℃、20 分でも完全には分解できず、トリプシンやキモトリプシンなどの酵素でも失活できない。(参照 0) [農水省_抄録_2013_p50] 5/17WG 豊福専門委員指摘関連

平成 21 年度食品安全確保総合調査「食品により媒介される感染症等に関する文献調査報告書」から黄色ブドウ球菌の食品中での生残性等に関する項目を表 24 に示した。(参照 170) [H21 調査事業_畜技協] 5/29 豊福専門委員修正

黄色ブドウ球菌は、乾燥、冷蔵、冷凍、室温での保存では抵抗性がある。(参照 167) [吉田_戸田新細菌学_2002] (参照 168) [FSAI_2011] 低温条件下での生残性については、-20℃で 24 時間の冷凍保存後のニシン刺身表面の菌数低下は生じず、凍結に対する黄色ブドウ球菌の耐性が高いことが報告されている。(参照 169) [田村_北海道立食品加工研究センター_2007]

平成 21 年度食品安全確保総合調査「食品により媒介される感染症等に関する文献調査報告書」から黄色ブドウ球菌の食品中での生残性等に関する項目を表○に示した。(参照 170) [H21 調査事業_畜技協]

表 24 黄色ブドウ球菌の食品中での生残性等

項目		概要	
微生物等に関する情報	生化学的性状	通性嫌気性のグラム陽性球菌。食中毒を起こす黄色ブドウ球菌は高食塩濃度 (7~8%) の培地でも発育し、マンニット食塩卵黄寒天培地ではマンニット分解による培地の黄色化と卵黄反応による白濁環を呈する。また、コアグラゼ産生を示し、ウサギ血漿を凝固する。細胞壁にプロテイン Protein-A という特異タンパクを保有する。	
	毒素	エンテロトキシンは極めて耐熱性が高く、100℃、20 分間の加熱によっても完全に失活しない。また、種々のタンパク質分解酵素に対しても抵抗性を示す。5/17WG 豊福専門委員指摘	
媒介食品に関する情報	食品中での増殖・生残性	温度	本菌の増殖温度は 5~8~47.8℃ (至適 30~37℃)。エンテロトキシン産生温度は 10~46℃ (至適 35~40℃)。
		pH	本菌の増殖 pH は 4.0~10.0 (至適 6.0~7.0)。エンテロトキシン産生 pH は 4.0~9.8 (至適 6.5~7.3)。
		水分活性	0.90~0.94~0.99 以上。
	殺菌条件	62℃、30 分の加熱で死滅。次亜塩素酸ソーダ 100 ppm、1 分で死滅。	

(2) 生体外におけるハザードとなり得る細菌の生存能力と分布の状況

黄色ブドウ球菌は全ての食料生産動物及びヒトを含むほとんどの恒温動物の皮膚及び粘膜にみられ、広く存在する細菌である。生肉やバルク乳等の動物由来食品で通常検出され

1 るが、他菌との競争に弱く増殖できないため、生の食品（乳房炎罹患牛由来の生乳を除く。）
2 で食中毒を起こすことはまれである。（参照 168） [FSAI_2011] (参照 171) [Varnam_食品汚染病
3 原_2003_p246]

4 黄色ブドウ球菌は食品製造工場の環境中でもよく生存し、加工機械の細菌叢の一部とな
5 り汚染・再汚染源となることがあり得る。（参照 168） [FSAI_2011] (参照 171) [Varnam_食品
6 汚染病原_2003_p246]

8 (3) 牛、豚及び鶏由来の黄色ブドウ球菌がヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

9 黄色ブドウ球菌は、ヒトや動物の皮膚や鼻腔などの常在菌である。り、健康人でも特に
10 鼻前庭及び咽喉頭の常在細菌叢の一部として定着しており、その保菌率は約 30%とみられ
11 ている。（参照 0） [農水省_抄録_2013_p52] (参照 113-1) [坂崎_食水系感染症_2000_p460,463] 健
12 常人及び入院患者の調査をまとめた報告では、MRSA を含む黄色ブドウ球菌の鼻腔保菌者
13 は 40%、腸管保菌者は 20%であり、鼻腔と腸管に由来する菌株は同一であることが多いが、
14 腸管保菌者のうち 37%は鼻腔での保菌がみられなかった。（参照 214）

15 [Acton_2009_EurJClinMicrobiolInfectDis]10/26 荒川専門委員指摘関連

16 成人は一般に、ブドウ球菌の感染に対してかなりの抵抗力がある。実験動物においても
17 感染を成立させるにはかなり大量の菌を必要とする。このような自然抵抗性の本態はよく
18 わかっていない。（参照 167） [吉田_戸田新細菌学_2002]

19 MRSA についても、健康者の皮膚や粘膜において一過性に存在するが、MRSA 保菌者
20 に対して広域スペクトル抗菌薬を不適切に長期投与すると、正常細菌叢が崩れ、菌交代現
21 象により MRSA が優勢となる場合がある。（参照 0） [農水省_抄録_2013_p52] (参照 135) [片
22 岡_感染症誌_2002]

23 ヒト臨床由来 HA-MRSA 株及び MSSA 株（他の抗生物質（ペニシリン等）への耐性株
24 を含む。）の付着及び生残性についての比較では、HA-MRSA では宿主定着性に関与する
25 と考えられているフィブロネクチンへの結合能力が感受性株に比べて有意に低く
26 報告されている。（参照 131） [Duckworth_JMedMicrobiol_1990]

27 また LA-MRSA STCC398 では、ヒトから家畜への宿主適応過程において、ヒトへの定
28 着性、伝達性及び病原性の低下が起きたと考えられている。LA-MRSA STCC398 のヒト
29 への第一義的な感染経路は家畜との接触と考えられているが、家畜飼養従事者の鼻腔及び
30 咽喉頭における LA-MRSA STCC398 の感染持続性は家畜との接触期間に依存し、高暴露
31 集団であっても家畜との接触がない場合の感染は主に一過性であり、LA-MRSA はヒトに
32 おける持続的定着性に乏しいと示唆されている。（参照 172） [Graveland_PLoSone_2011] (参
33 照 161) [Price_mBio_2012]

34 デンマークの調査では、家畜との明らかな接触のない都市居住者で LA-MRSA
35 CC9/CC398²⁶株の感染がみられ、ヒト、動物、食品からの CC9/CC398 分離株の系統解析
36 において家きん及び家きん肉由来株が多く含まれる系統群 (clade) クレードに属していた。

²⁶ CC398 のゲノムに CC9 の *spa* 遺伝子を含む領域が組み込まれた新たなハイブリッド型。

1 著者らは家きん肉によるヒトへの感染の媒介が示唆されるとし、ヒトでの LA-MRSA の疫
2 学における食品媒介性伝播の役割は小さいという一般的な見解を変えるのに十分な知見で
3 はないものの、LA-MRSA の幅広い宿主への高い適応性を示したともものと考察している。

4 (参照 172-1) [Larsen_CID_2016]

6 (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

7 *Staphylococcus* 属菌から黄色ブドウ球菌への *mecA* 遺伝子の水平伝達や腸球菌から黄色
8 ブドウ球菌へのバンコマイシン耐性決定因子の水平伝達についての報告がある。(参照
9 173) [Palmer_CurrOpinMicrobiol_2010] (参照 174) [Lowry_JClinInvest_2003]

10 バクテリオファージによる形質導入を介して黄色ブドウ球菌と *Staphylococcus*
11 *epidermidis*、*Staphylococcus xylosus*、*L. monocytogenes* 等の他の菌種間で耐性遺伝子
12 が伝達されることが報告されており、可動性遺伝因子である staphylococcal pathogenicity
13 island (SaPI) に挿入された *tet(M)* 遺伝子の伝達を確認されている。(参照 174-1)

14 [Haaber_TrendsMicrobiol_2017 p900]

15 ヒト並びに豚肉及び鶏肉加工施設の食品由来 *Listeria* 属菌 (*L. monocytogenes* 及び *L.*
16 *innocua*) の *tet(M)* 遺伝子は、分子系統解析において黄色ブドウ球菌、*Lactobacillus* 属、
17 *Enterococcus* 属の *tet(M)* 遺伝子相同性グループと同一又は近傍に分類され、他のグラム陽
18 性菌から獲得されたことが示唆されている。(参照 0) [農水省_抄録_2013 p52] (参照 137)

19 [Bertrand_JMedMicrobiol_2005]

20 自然界での薬剤耐性の伝達についての知見は限られているが、ヒトや動物宿主への細菌
21 の定着時に伝達が生じると考えられている。黄色ブドウ球菌の系統内では頻繁に可動性遺
22 伝因子の交換が生じていることがヒト由来株の疫学的知見から示唆されている。(参照

23 174-1) [Haaber_TrendsMicrobiol_2017 p901] 最近、黄色ブドウ球菌 STCC398 の豚及びヒト由
24 来株を同時に皮膚へ接種したノトバイオト豚での定着試験において、豚由来株からヒト
25 由来株への可動性遺伝因子の伝達は菌接種後 4 時間で認められ、16 日間の実験期間中にバ
26 クテリオファージの伝達やプラスミドのファージ媒介性の伝達が高頻度に起こり、様々な

27 可動性遺伝因子を保有する菌株が鼻腔及び体表に定着したことが報告されている 5/17WG

28 池専門参考人指摘。可動性遺伝因子の獲得が定着における宿主適応に寄与する可能性が示唆
29 されている。なお、本試験では *tet(K)* 保有プラスミドの伝達はみられたが、Tn916 *tet(M)*
30 の伝達はみられなかった。(参照 174-2) [McCarthy_GenomeBiolEvol_2014] 一方、ヒト腸内に
31 おける豚由来株からヒト腸内細菌叢保有細菌への耐性決定因子やその他の可動性遺伝因子
32 の伝達性を示唆に関する試験の報告はない。

33 黄色ブドウ球菌は感染時や埋め込み医療機器表面においてバイオフィルムを形成するが、
34 バイオフィルム形成過程では接合や薬剤耐性遺伝子の伝達や可動化が促進されること、浮
35 遊培養の状態よりもバイオフィルム中でファージの放出が亢進し、形質導入の可能性が高
36 まることから、バイオフィルム環境において遺伝子伝達が高頻度に生じている可能性が示
37 唆されている。また、可動性遺伝因子である SaPI_{bov2} や *tet(L)* 保有接合性プラスミド
38 pAFS11 にはバイオフィルム形成に関与する遺伝子が認められており、可動性遺伝因子そ
39 のものが遺伝子伝達の好発条件の形成に関与する可能性が示唆されている。(参照 174-1)

40 [Haaber_TrendsMicrobiol_2017]

1 抗生物質が薬剤耐性の伝達に関与する可能性としては、致死濃度以下の抗生物質（シ
2 プロフロキサシン、オキサシリン等）による SOS 応答の誘導がファージを介した耐性遺
3 伝子の伝達を引き起こす可能性や、β-ラクタム薬によるリコンビナーゼ遺伝子 *ccrC1* の発
4 現誘導が染色体からの *SCCmec* の切出し除去を起こし、*SCCmec* が接合性プラスミドに
5 転移する可能性が示唆されている **5/17WG 菅井専門委員修正**。（参照 174-1）[Haaber_Trends
6 *Micorbiol_2017*]

8 **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O>**

9 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
10 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
11 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
12 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）
13 により、微生物等腸管出血性大腸菌やサルモネラの汚染防止対策が講じられている。（参
14 照 175）[農水省_農場 HACCP 等]

15 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
16 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
17 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
18 が導入を図るためされた、**5/29 豊福専門委員修正**と畜場又は食鳥処理場の衛生管理基準及び
19 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対策が図
20 られている。（参照 215）[河村_2001_公衆衛生研究]

【豊福専門委員 ← 5/28 事務局】

厚労省の通知等では「HACCP の考え方が導入された」の文言は確認できませんでしたが、添付
ファイルに以下の記述がありました。

(2) 食肉及び食鳥処理施設に対する HACCP システムの導入

国内で処理される食肉については、と畜場法により処理施設の施設設備の基準、衛生管理の
基準が定められおり、各処理施設において衛生的に処理されている。

平成 8 年、我が国において腸管出血性大腸菌 O157 による食中毒が相次いで発生し、食肉処
理施設の衛生管理の徹底の重要性が改めて指摘された。このような状況を踏まえ、同年、と畜
場法施行規則の一部を改正し、HACCP システムの考え方を含んだ衛生管理の導入を図ってい
る。

また、食鳥肉については、食鳥処理の事業の規則及び食鳥検査に関する法律により、衛生確
保を図っているところであるが、平成 3 年に「食鳥処理場における HACCP 方式による衛生
管理指針」を策定し、営業者に対しこの指針の遵守を指導している。

(引用) 河村成彦, 松岡隆介. 食品保健行政と HACCP システム. 公衆衛生研究. 2001;50(2);75-8.
(<https://www.niph.go.jp/journal/data/50-2/j50-2.html>)

【5/29 豊福専門委員】

記述を忠実に入れてみました

21
22 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、
23 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、
24 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 **5/17WG 豊福専門委員指摘**
25 関連。なお、事業者はいずれかの基準を選択できる。（参照 176）[厚労省_と畜場法省令改正]

【豊福専門委員 ← 5/28 事務局】

平成 26 年 5 月 12 日付け厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知（参照 176）（添付）の表現に合わせました。

選択制については、食安委への評価要時の説明文を参照しました。

<http://www.fsc.go.jp/fscis/attachedFile/download?retrievalId=kya20131212419&fileId=001>

【5/29 豊福専門委員】

OK

1

2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 ないこと等が規定された。さらに、同規格基準の改正により、2012 年 7 月には、牛肝臓
8 の生食用としての販売・提供は禁止された。（参照 177）[厚労省_牛肉]（参照 178）[厚労省
9 _牛肝臓]

10 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
11 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 179）[厚労省_豚肉]

12 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
13 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
14 毒発生時の指導・監視について通知した。（参照 216）[食安委_カンピロ RP_2018]（参照 217）
15 [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（黄色
16 ブドウ球菌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、
17 関係事業者に対し指導等を行っている（参照 216）[食安委_カンピロ RP_2018]（参照 218）[宮
18 崎県_生食用食鳥肉の衛生対策_2007]（参照 219）[鹿児島県_生食用食鳥肉の衛生基準_2000]

19 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）
20 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
21 果を有する方法で加熱殺菌（国内では 120～135℃で 1～3 秒での加熱処理が主流） する
22 ことが規定されている²⁷。 により排除されるものと考えられる。 さらに、乳製品について
23 も牛乳と同等の加熱殺菌を しされたものが を製造・加工に用いられており、 ハザード
24 は排除されるものと考えられる。（参照 219-1）[厚生省 S34 告示 370]

【豊福専門委員 ← 5/28 事務局】

脚注に、特別牛乳について追記しました。

2016 年度の食品関係営業施設数統計によれば、北海道、群馬、神奈川、京都、福岡の計 5 施設
が許可されています。

各施設ウェブサイトを確認したところ、北海道の 1 施設のみ未殺菌乳を製造しており、3 施設は
低温殺菌乳を製造、残り 1 施設は特別牛乳の製造を中止しているようです。

原則的に、食品衛生における微生物リスクの問題を土台とした上に、薬剤耐性菌としてのリスク

²⁷ 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）。5/17WG 豊福専門委員指摘

があることを考えると、流通する牛乳のうち未殺菌乳を介してヒトに伝播する薬物耐性菌の公衆衛生上のリスクは無視できるレベルと考えられるのではないかと思ひ、本文には特段の記載をしていません。

また、乳製品の製造・加工における原料乳の規定は、食品、添加物等の規格基準の告示（添付）にありました。

なお、ハザードが排除されるという判断部分については、次の[IV. 4.]の項目に移動させ、牛乳と鶏卵についてまとめて記載しました。

【5/29 豊福専門委員】

勘違いしていました。これでOK

1
2 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 25
3 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、洗卵に当たっ
4 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同等以
5 上の効果を有する殺菌剤を用いることとされている。黄色ブドウ球菌の殺菌条件（表 24）
6 を超える濃度での処理が行われていおり、ハザードは排除されるものと考えられる。また、
7 液卵は食品、添加物等の規格基準により、殺菌液卵はサルモネラ属菌が検体 25 g につき陰
8 性、未殺菌液卵は、細菌数が検体 1 g につき 1,000,000 以下でなければならないと定めら
9 れている。同規格基準により、未殺菌液卵を使用して食品を製造、加工又は調理する場合
10 は、70°C1 分間以上加熱するか、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌
11 しなければならないと定められている。

12 13 4. 牛、豚及び鶏由来食品がハザードとなり得る細菌に汚染される可能性及び汚染状況

14 生肉はと畜過程におけると体汚染によって MRSA を含む可能性がある牛、豚及び鶏で
15 は、皮膚や鼻腔が黄色ブドウ球菌の主な定着部位であるとともに考えられているが、腸
16 管にも存在している 5/17WG 豊福専門委員指摘、おり（参照 143）[Khanna_VM_2008]（参照 181）
17 [Szabo_AEM_2012]（参照 181-1）[Swayne_Dis Poult_2013]—このため、と体はと殺解体畜工程に
18 おいて保菌部位から黄色ブドウ球菌に汚染される可能性がある 5/17WG 豊福専門委員修正。
19 また、と体や小売り肉から CA-MRSA と同系統の株が分離されることがあり、食肉処理工
20 程においてヒトから汚染される可能性を示唆している。（参照 182）[de
21 Boer_IntJFoodMicrobiol_2009]（参照 183）[Lassok_JFoodProtect_2013]（参照 184）
22 [Beneke_JFoodProtect_2011]（参照 87）[Kitai_JVMS_2005]（参照 185）[Pu_AEM_2009]（参照 186）
23 [Lim_MicrobiolBiotechnol_2010]

24 鶏卵への汚染の可能性としては、糞便との直接又は間接的な接触が考えられる。

25 黄色ブドウ球菌は、無芽胞病原菌の中では熱、乾燥、pH などの細菌の生残性に影響を
26 を及ぼす諸因子に対して抵抗性の強い菌である。食品中の黄色ブドウ球菌は容易に死滅せ
27 ず、50°C前後の高温でも長時間生残し、45°Cでも増殖する。また低温にも抵抗性を示し、
28 冷蔵や冷凍保存では長期間生存する。室温の培地上では数か月生存する。乾燥した状態
29 も 2~3 か月生存する。（参照 167）[吉田_戸田新細菌学_2002]（参照 113-1）[坂崎_食水系統感
30 症_2000]

31 このため、と殺解体工程で黄色ブドウ球菌に汚染された後、食肉等がトリミングや洗浄
32 等の適切な処理が十分されずに出荷され、飲食店の調理場や家庭の台所等に持ち込まれた

1 場合、調理前及び調理中に他の食材を汚染する可能性があるが、調理の際に十分加熱する
 2 ことにより黄色ブドウ球菌は排除されるものと考えられる。

3 なお、畜産物加工場及び市販食肉における TC 耐性黄色ブドウ球菌の報告は少なく、ま
 4 た検出率も低い。(参照 0) [農水省_抄録_2013]

5 牛の生乳は少数の黄色ブドウ球菌を含んでおり、乳房炎由来の牛乳の場合菌数は高くな
 6 る。鶏卵への汚染の可能性としては、卵殻表面に黄色ブドウ球菌等のグラム陽性菌が検出
 7 され、鶏腸管(糞便)由来と考えられる。未殺菌液卵ではグラム陰性菌が検出され、卵殻
 8 を通して内部に侵入すると考えられる。(参照 171) [Varnam_食品汚染病原_2003] (参照 220)
 9 [指原_食衛誌_1979]

10 したがって、生乳及び鶏卵では黄色ブドウ球菌による汚染の可能性はあるが、[IV. 3.]
 11 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、黄色
 12 ブドウ球菌は排除されるものと考えられる。 5/17WG 豊福専門委員指摘関連・5/29 豊福専門委員
 13 修正

15 (1) 健康家畜における汚染状況

16 2004～2006 年に 1 県の農場又はと畜場で採取された家畜糞便又はと畜場で採取された
 17 家畜のスワブ検体からの黄色ブドウ球菌及び MRSA の検出状況を表 25 に示した。黄色ブ
 18 ドウ球菌の陽性率は、牛(鼻腔スワブ)で 13% (13/100 検体)、豚(鼻腔スワブ)で
 19 28% (28/100 検体)、ブロイラー(皮膚スワブ)で 9% (9/100 検体)であったから
 20 黄色ブドウ球菌が検出された。黄色ブドウ球菌はアンピシリン及び TC に最も高い耐性率
 21 を示し、市販又は食肉市場で購入した牛肉由来株の TC 耐性率(6.8%)は豚肉由来株
 22 (34.9%)及び鶏肉由来株(29.1%)に比べて有意に低かった。食肉由来検体での MRSA
 23 分離率は 3%(9/300 検体)であり、TC 耐性は豚肉由来株のみでみられた(50%(2/4 株))。
 24 以上から、食料生産動物及び小売り食肉における MRSA の陽性率は低かった。(参照 187)
 25 [農水省_リスクプロファイル_2016] (参照 188) [Hiroi_JFoodProtect_2012]

27 表 25 小売り生食肉等並びに家畜糞便及びスワブ並びに食肉における黄色ブドウ球菌及
 28 び MRSA の陽性率及び TC 耐性率

検体の種類	検体数	黄色ブドウ球菌		うち MRSA	
		陽性検体数(陽性率(%))	TC 耐性検体数(耐性率(%))	陽性検体数(陽性率(%))	TC 耐性検体数(耐性率(%))
乳用牛糞便	25	0	-	0	-
肉用牛糞便	25	0	-	0	-
豚糞便	25	0	-	0	-
採卵鶏糞便	25	2 (8.0)	0	0	-
肉用鶏糞便	25	0	-	0	-
牛鼻腔スワブ	100	13 (13.0)	4 (30.8)	0	-
豚鼻腔スワブ	100	28 (28.0)	16 (57.1)	0	-
肉用鶏皮膚スワブ	100	9 (9.0)	8 (88.9)	0	-
牛肉	100	44 (44.0)	3 (6.8)	1 (1.0)	0
豚肉	100	63 (63.0)	22 (34.9)	4 (4.0)	2 (50.0)

鶏肉	100	79 (79.0)	23 (29.1)	4 (4.0)	0
----	-----	-----------	-----------	---------	---

1
2 (2) と畜場、食鳥処理場等における汚染状況

3 ① と畜場及び食肉処理場

4 2006年にと畜場1施設において、搬入された肥育豚20頭について、同一と体のと殺開
5 始直後から最終工程までの各処理工程における汚染状況が調査された(表26)。その結果、
6 と殺・放血直後の外皮で黄色ブドウ球菌、サルモネラ、黄色ブドウ球菌及びカンピロバク
7 ターが高率に分離され、また黄色ブドウ球菌は外皮臀部と最終枝肉の足根部で約半数の個
8 体から分離された。足根部の汚染が高い原因としては、フットカッターにより外皮から汚
9 染され、最終枝肉まで付着したものと考察されている。(参照0) [農水省_抄録_2013 p58] (参
10 照84) [金沢_2007]

11
12 表26 各処理工程における豚と体からの分離菌の陽性率 (%)

採材処理工程	拭き取り部位	黄色ブドウ球菌	サルモネラ	カンピロバクター	リステリア
と殺・放血直後	外皮臀部	60	35	55	0
	直腸便	55	5	100	0
最終洗浄直後 (急速冷蔵庫内)	最終枝肉(胸部)	30	0	25	0
	最終枝肉(臀部)	15	0	0	0
	最終枝肉(足根部切 断面)	50	0	10	0

13 n=20

14
15 4県のと畜場4施設において、と畜場から牛及び豚の枝肉又は部分肉が搬出される工程
16 について、汚染源としての器具、機械及び作業者が調査された(表27-1及び27-2)。黄色
17 ブドウ球菌は枝肉及び作業従事者の使用手袋から検出され、器具等からは検出されなかつ
18 た。(参照0) [農水省_抄録_2013 p58-60] (参照85) [品川_2000]

19
20 表27-1 搬出工程における拭き取り細菌検査結果(牛)

調査場所	拭取り検体	検体 数	生菌数(CFU/cm ²)					大腸菌群 陽性率 (%)	大腸菌 陽性率 (%)	黄色ブドウ 球菌 陽性率(%)
			<10	10≤	10 ² ≤	10 ³ ≤	10 ⁴ ≤			
せり場	壁	13	1		1	2	9	0.0	0.0	0.0
	その他	3				3	0.0	0.0	0.0	
搬入出場 (プラットフォーム)	床	5			1	4	100.0	60.0	0.0	
	壁	21	5	6	7	3	0.0	0.0	0.0	
	コンベア	19	4	3	9	3	18.2	10.5	0.0	
	枝肉	9	7	2			0.0	0.0	0.0	
	その他	33	23	7	1	1	1	0.0	0.0	0.0
枝肉保管 冷蔵庫	ドア入口(木製)	14	7	4	2	1	0.0	0.0	0.0	
	壁	23	13	3	5	2	0.0	0.0	0.0	
	枝肉	68	13	28	22	5	23.5	10.3	13.2	
	その他	23	5	14	3	1	4.8	0.0	4.3	
懸垂型	壁	4	4				0.0	0.0	0.0	
	床	8	4	4			0.0	0.0	0.0	

搬送車 (1台)	枝肉	9	5	4			22.2	0.0	0.0	
	その他	6	1	5			0.0	0.0	0.0	
横積型 搬送車 (5台)	壁	6	2	3	1		0.0	0.0	0.0	
	床	18	3	2	2	3	8	14.3	0.0	0.0
	枝肉	4	1		2	1		—	25.0	25.0
	その他	3		1	2			—	0.0	0.0
作業 従事者	樹脂製手袋	29	4	12	13			12.0	0.0	6.9
	軍手	33		6	17	9	1	28.6	12.1	6.1
	長衣服	3			3			—	0.0	0.0
	長靴底	9	1	1	1	6		16.7	11.1	0.0
その他		63	9	20	21	12	1	34.4	21.9	23.9

1

2 表 27-2 搬出工程における拭き取り細菌検査結果 (豚)

調査場所	拭取り検体	検体 数	生菌数 (CPU/cm ²)					大腸菌群 陽性率 (%)	大腸菌 陽性率 (%)	黄色ブドウ 球菌 陽性率(%)
			<10	10≤	10 ² ≤	10 ³ ≤	10 ⁴ ≤			
搬入出場 (プラットフォーム)	壁	5	2		2	1		0.0	0.0	0.0
枝肉保管 冷蔵庫	通路(汚染部)	8		2	2	4		—	0.0	0.0
	壁	5	2	1	1		1	—	—	—
	枝肉	44			16	12	16	42.9	14.3	0.0
懸垂型 搬送車 (2台)	壁	6	5		1			—	0.0	0.0
	床	4	1				3	—	0.0	0.0
	その他	6		1	3	2		—	0.0	0.0
横積型 搬送車 (5台)	壁	28	3	12	2	8	3	0.0	0.0	0.0
	床	28	1	3	3	10	12	40.0	0.0	11.1
	その他	11		10	1			—	0.0	0.0
作業 従事者	樹脂製手袋	6		5	1			16.7	0.0	16.7
	軍手	12		3	2	4	3	0.0	16.71	8.3
	衣服	6	2	4				—	0.0	0.0
	長靴底	6			1	5		—	16.7	0.0
その他		5	5					34.4	21.9	23.9

3

4 ② 食鳥処理場における汚染状況

5 全国のブロイラー処理場 82 施設及び成鶏処理場 31 施設において、食鳥と体、予備冷却
6 水及び本冷却水の細菌汚染状況が調査された。食鳥と体が本冷却槽から出てきた開始時間
7 直後では、と体において黄色ブドウ球菌はブロイラー処理場の 37%、成鶏処理場の 55%
8 から検出された。予備冷却水においては、ブロイラー処理場 11%、成鶏処理場 12%、本冷
9 却水においては、ブロイラー処理場 9%、成鶏処理場 7%から検出された。黄色ブドウ球菌
10 の検出率は、食鳥と体では処理時間の経過であまり変わらなかったが、予備冷却水及び本
11 冷却水では 120 分後で陽性施設率、平均菌数ともに高い傾向がみられた。(参照 0) [農水省
12 抄録_2013 p57-58] (参照 82) [清水_日獣会誌_1998]

13 食鳥処理場内の処理工程ごとの黄色ブドウ球菌の分離では、全体で 506 検体中 89 検体
14 (17.6%) から黄色ブドウ球菌が検出されたが、PCR 法による *mecA* 遺伝子の検査におい
15 て MRSA は検出されなかった。健康鶏の鼻腔や皮膚翼下部に付着・定着しているコアグ

1 ラーゼ II 型菌が本調査において生鳥及びと体に共通して検出されていること、また、冷却
 2 前後のと体及び製品から分離された TC 耐性株が生鳥からも分離されていることから、生
 3 鳥に由来する黄色ブドウ球菌が生産工程においても継続的に検出されることが示唆されて
 4 いる。(参照 0) [農水省_抄録_2013 p57] (参照 117) [新井_日獣会誌_2004]

6 (3) 食品材料、食品及び調理施設等における汚染状況

7 食品材料及び食品(市販食品を除くは含まない。)並びに食品製造施設、調理施設等に由
 8 来する 9,844 検体のうち、畜産物の調査結果を表 28 に示した。MRSA が検出された 19
 9 検体を種類別で見ると、未加熱惣菜 5 検体、加熱惣菜 4 検体、弁当類 3 検体、魚介類 2 検
 10 体、調理施設・器具の拭き取り 2 検体、水産加工品(魚粉) 1 検体、肉類加工品 1 検体、
 11 洋生菓子 1 検体であった。著者らは、食品衛生学的にみて、食品から検出される黄色ブド
 12 ウ球菌は主にヒトからの汚染と考えられることから、検出された黄色ブドウ球菌及び
 13 MRSA は主に調理従事者あるいはその周辺の器材・器具由来のものとみるのが妥当と考察
 14 している。(参照 0) [農水省_抄録_2013 p60] (参照 118) [村上_日食微誌_2002]

16 表 28 畜産食品における黄色ブドウ球菌及び MRSA の検出状況

検体の種類	検体数	黄色ブドウ球菌陽性検 体数(陽性率(%))	うち MRSA 陽性検体 数(陽性率(%)) ¹⁾
生肉	276	136 (49.3)	0 (0)
肉類加工品	132	7 (5.3)	1 (0.8)
卵と液卵	135	9 (6.7)	0 (0)
乳製品	71	5 (7.0)	0 (0)

17 検体採取期間：1997～2000 年

18 1) 陽性率は検体数に占める割合

20 (4) 小売畜産食品等における汚染状況

21 国内の食品の黄色ブドウ球菌の汚染率は、生乳及び乳製品、豚肉、鶏肉、牛肉で 20～40%
 22 である。(参照 113-2) [食安委_ファクトシート_2011] (参照 113-3) [品川_2003_HACCP_未入手] (参
 23 照 113-4) [重茂_食品衛生研究_2009_未入手]

24 黄色ブドウ球菌や MRSA について、畜産食品における全国的な汚染状況の調査は行わ
 25 れていない。(参照 0) [農水省_抄録_2013]

26 国内の小売食肉の黄色ブドウ球菌及び MRSA 汚染状況に関する報告を表 29 に示した。

27 2002 年 5 月～2003 年 8 月に 47 都道府県の小売店から採取された鶏の生肉及び内臓等
 28 444 検体のうち、292 検体 (65.8%) が黄色ブドウ球菌陽性であった。この 292 検体から
 29 分離された黄色ブドウ球菌 714 株のうち、鶏もも生肉及び鶏レバーから *mecA* 遺伝子を保
 30 有する SCC*mecIV* の MRSA 2 株 (0.3%) が分離された。国内の鶏生肉からの MRSA 分
 31 離例についての初の報告であった。なお、この 2 株は、ヒト由来株に特徴的なヒト生物型
 32 (biovar) であったことから、加工工程で鶏生肉を取扱う従業員によって伝播されたもの
 33 であることが示唆された。(参照 87) [Kitai_JVMS_2005]

34 2002 年 5 月～2004 年 9 月に分離された牛精肉由来 18 株、豚精肉由来 18 株、鶏精肉由

1 来 196 株、2005 年 5～10 月に分離された牛ひき肉由来 26 株、豚ひき肉由来 30 株、鶏ひ
 2 き肉由来 32 株の黄色ブドウ球菌において、*mecA* 遺伝子を保有する MRSA は豚ひき肉由
 3 来の 1 株だけであった。(参照 121) [藤尾_2007]

4 2003 年 4 月～2011 年 3 月に採取された市販食肉 305 検体 (牛肉、豚肉、鶏肉、しか肉、
 5 いのしし肉、かも肉等。輸入食肉を含む。)のうち、68 検体 (22.3%) が黄色ブドウ球菌
 6 陽性であった。この 68 検体から分離された黄色ブドウ球菌 78 株のうち、MRSA は 4 検
 7 体 (豚肉 1 検体、鶏肉 2 検体及びかも肉 1 検体) から分離され、鶏肉及びかも肉由来株は
 8 ST8/t1767/ SCC*mec* IV であった。なお、散発下痢症患者由来 MRSA 14 株との分子疫学
 9 的比較では、ヒト糞便由来 1 株と鶏肉及びかも肉由来の 1 株ずつの POT 型及び PFGE パ
 10 ターンが一致した。著者らは、少なくともコアグラゼⅢ型・エンテロトキシン C 型のう
 11 ち一部特定の遺伝子型の MRSA は、食肉などの食品を介して市中に蔓延している可能性
 12 があることが示唆されたが、この MRSA が生産段階で家きんが保菌していたものか、あ
 13 るいは食鳥処理工程でヒトから汚染されたものかは不明であるとしている。(参照 137-5)
 14 [JAID/JSC_MRSA_2017 p340-341] (参照 189) [緒方_産業医大誌_2014]

15 2008 年～2009 年に分離された牛ひき肉由来 3 株、豚肉由来 2 株、豚ひき肉由来 1 株、
 16 鶏肉由来 1 株及び台湾産あひる肉由来 1 株の MRSA は、ST8/*spa* t1767/SCC*mec* IVI (牛
 17 ひき肉及び豚ひき肉由来 2 株)、ST8/*spa* t1767/SCC*mec* 型別不能 (豚肉及び鶏肉由来 2
 18 株)、ST8/*spa* t4133/SCC*mec* IVI (牛ひき肉 1 株)、ST88/*spa* t1028/SCC*mec* IV (豚肉 1
 19 株)、ST59/*spa* t3385/SCC*mec* V (牛ひき肉由来 1 株) 及び ST573/*spa* t3525/SCC*mec* IV
 20 (あひる肉由来 1 株) であった。これらの MRSA 株のうち、ST8/*spa* t1767 又は
 21 t4133/SCC*mec* IVI の 3 株は、ヒト由来市中感染型 MRSA 10 株 (ST8/*spa* t1767 又は
 22 t17177/SCC*mec* IVI) 及び牛乳房炎由来 MRSA 1 株 (ST8/*spa* t1767/SCC*mec* IVI) と同
 23 一の PFGE パターンを示し、疫学的関連性が示唆された。(参照 152) [Sato_PLoSOne_2017]

24

25 表 29 市販小売食肉からの黄色ブドウ球菌及び MRSA 検出汚染状況

検体	年月	都道府県 数/ 小売店舗 数	検体数	黄色ブド ウ球菌陽 性検体数 (陽性率 (%))	黄色ブド ウ球菌分 離株数	MRSA 陽 性検体 (菌 株) 数(陽性 率(%))	型別	参照
鶏肉 (内臓 を含む)	2002 年 5 月～2003 年 8 月	47/145	444	292 (65.8)	714	2	SCC <i>mec</i> IV	(参照 87)[Kitai _JVMS_200 5]
鶏精肉	2002 年 5 月～2004 年 9 月	47/131			196	0		(参照 87)[Kitai _JVMS_200 5]
豚精肉		2/18			18	0		
牛精肉		2/18			18	0		
鶏ひき肉	2005 年 5 月～10 月	2/32			32	0		
豚ひき肉		2/30			30	1 (3.3)	NT	
牛ひき肉		2/26			26	0		
鶏肉	2003 年 4 月～2011 年 3 月	不明/1	107	38 (35.5)	41	2 (1.9)	ST8/t1767 / SCC <i>mec</i> IV	(参照 189)[緒方 _産業医大 誌_2014]
牛肉			95	12 (12.6)	13	0		
豚肉			65	5 (7.7)	5	1 (1.5)	NT	

鹿肉			21	9 (42.9)	13	0		
いのしし肉			5	2 (40.0)	3	0		
馬肉			5	0	0	0		
狩猟鳥肉			4	0	0	0		
あひる肉			2	2 (100)	3	1 (50.0)	ST8/t1767 / SCCmec IV	
うずら肉			1	0	0	0		
食品 (食肉を含む)	2008年から2009年	不明/不明	5,435 (食肉検体数不明)			8 (0.15)		(参照152)[Sato_PLoSOne_2017]
						(2) 牛・豚ひき肉	ST8/t1767 / SCCmec IVI	
						(2) 豚肉・鶏肉	ST8/t1767 / SCCmec 型別不能	
						(1) 牛ひき肉	ST8/t4133 / SCCmec IVI	
						(1) 豚肋肉	ST88/t1028 / SCCmec IV	
						(1) 牛ひき肉	ST59/t3385 / SCCmec V	
						(1) あひる肉	ST573/t3525 / SCCmec IV	

1 NT: not tested

2

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検討している
3 ハザードに暴露されることにより起こり得るヒトの健康上の影響及びTC系抗生物質のヒ
4 ト医療における重要性を考慮して、ヒトにおける治療効果が減弱又は喪失する可能性及び
5 その程度を評価する。

6 以下に、2017年に実施した食品安全確保総合調査「食品を介してヒトに伝播される薬剤
7 耐性菌に関する文献等調査報告書（テトラサイクリン系抗生物質等に関するヒト医療にお
8 ける状況）」において整理した知見を活用した。（参照221）[\[H29食安委調査事業\]](#)

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

11 ハザードとなり得る細菌である黄色ブドウ球菌による暴露の結果、生じる可能性のある
12 ヒトの疾病としては、毒素型食中毒、化膿性疾患、熱傷様皮膚症候群、毒素性ショック症
13 候群、敗血症、術後感染性腸炎や、種々の及び院内感染症等がある。

15 (1) 発生原因及び発生状況

16 ① 発生原因

17 黄色ブドウ球菌による菌血症や呼吸器感染症は、鼻腔や鼻前庭の常在菌が手術等で皮膚
18 や粘膜への侵入が可能となった場合に起こる内因性の感染が多いことが遺伝学的調査によ
19 って報告されている。（参照222）[\[Corne_2005_JCM\]](#)（参照223）[\[Kasper_2015_原稿\]](#)（参照224）
20 [\[von Eiff_2001_NEJM\]](#)

21 黄色ブドウ球菌腸炎は術後感染性腸炎の一つであり、発生機序として、上気道に定着し
22 た黄色ブドウ球菌の胃への侵入、胃切除や抗潰瘍剤の投与による胃酸pHの上昇に伴う黄
23 色ブドウ球菌の増殖及び腸への侵入が考えられる。さらにMRSA腸炎の場合は、抗菌性
24 物質投与による腸内細菌叢の変動及びMRSAの選択・増殖があると考えられ、菌交代性
25 腸炎の一つである。重症化にはTSST-1（Toxic Shock Syndrome Toxin-1）等の毒素が関
26 与しているとされている。MRSA腸炎の報告は少数である。（参照225）[\[保里_感染症誌_1989\]](#)
27 （参照226）[\[竹末_1994_日臨外医学会誌\]](#)（参照227）[\[渡辺_感染症誌_1996\]](#)

28 一般的に、MRSAの経口摂取では、胃酸や胃腸管内の正常細菌叢がMRSAの胃腸管内
29 への定着を阻止し、感染は成立しないと考えられる。（参照228）[\[Kluytmans_1995_JCM\]](#) 世界
30 的にみて食品からのMRSA感染事例報告は2例あるが、1例は毒素型食中毒であり（参照
31 229）[\[Jones_2002_EID\]](#)、他方は保菌者による汚染食品が院内感染の原因となった例である（参
32 照228）[\[Kluytmans_1995_JCM\]](#)ことから、現段階でMRSA伝播や感染症の原因として汚染食
33 肉はあまり重要ではないと考えられる。（参照230）[\[Koeck_2010_EuroServei11\]](#)

35 HA-MRSAは院内感染の主要な原因菌であり、多くの施設において分離される菌のトッ
36 プを占めている。HA-MRSAは入院患者や医療関係者、医療施設から分離され、主に病院
37 内で感染する。（参照0）[\[農水省_抄録_2013\]](#)（参照231）[\[前崎_2010_日救急医学会誌\]](#) 50歳以上
38 の易感染者が感染を起こしやすく、感染のリスク因子として、入院あるいは手術、長期療
39 養施設への長期入所、透析、カテーテルの留置などが挙げられる。（参照0）[\[農水省_抄録](#)
40 [_2013\]](#)（参照232）[\[山本_2008_MM\]](#)

1 上記の HA-MRSA リスク因子に該当しない患者（過去 1 年以内に入院歴がない外来患
2 者）から分離される MRSA を CA-MRSA として区別しており、これによる死亡例がは
3 1997 年以降に世界的にみで死亡例が見られるようになった。感染者の多くは小児から青年
4 層で、皮膚接触によって感染する。感染リスクが高い環境やリスク因子としては、学校、
5 軍隊、競技チーム、刑務所、入れ墨等が挙げられる。（参照 0）[農水省_抄録_2013]（参照
6 232）[山本_2008_MM]

7 LA-MRSA のヒトに対する影響は知見が限られているが、これまで幾つかの報告がなさ
8 れている。欧州では、ST398 株の豚での陽性率が高い地域では、院内感染に大きな影響を
9 与えている可能性が指摘されている。オランダの報告では、豚飼養密度が高い地域の病院
10 は MRSA 罹患率が 3 倍上昇し（参照 230）[Koeck_2010_EuroSurveill]（参照 158）[van
11 Rijen_2008_CID]、ドイツの報告では、家畜飼養密度が高い地域の病院は入院時 MRSA 定着
12 患者の 22%が農場由来の株であったとしている（参照 230）[Koeck_2010_EuroSurveill]（参照
13 233）[Koeck_2009_EurJClinMicrobiolInfectDis]。また、欧州では ST398 株の院内感染症事例の
14 報告があり、さらに同株はヒトに対して心内膜炎、軟部組織感染症、人工呼吸器関連肺炎
15 など重症感染症を引き起こすことが報告されている。（参照 230）[Koeck_2010_EuroSurveill]
16 LA-MRSA の疫学的・遺伝学的報告からは、ヒトにおける LA-MRSA 感染の主な伝播経路
17 は動物との物理的な接触によるものと考えられている。（参照 230）[Koeck_2010_EuroSurveill]
18 国内においてはヒトからの LA-MRSA の分離報告はない。

② 病原体検出状況

21 MRSA を含む黄色ブドウ球菌の検出状況について、病原微生物検出情報（IASR）及び
22 院内感染対策サーベイランス（JANIS）で公開されている情報を整理した。

23 IASR 月報における各都道府県市の地方衛生研究所等からの黄色ブドウ球菌検出報告数
24 を図 4 に示した（月別の報告数を年単位に合計している）。（参照 221）[H29 食安委調査事業]
25 （参照 234）[感染研_IASR_2009-2013]（参照 235）[感染研_IASR_2014-2018]

26 なお、IASR における黄色ブドウ球菌は、感染症法で規定された報告対象疾患の起因菌
27 ではないため、本報告は全国の地方衛生研究所等から寄せられた情報の累積である。長年
28 に渡り実施されてきたため、ある程度の動向の傾向は把握できると考えられるが、厳密な
29 定量性を有しないことに注意を要する。（参照 221）[H29 食安委調査事業]

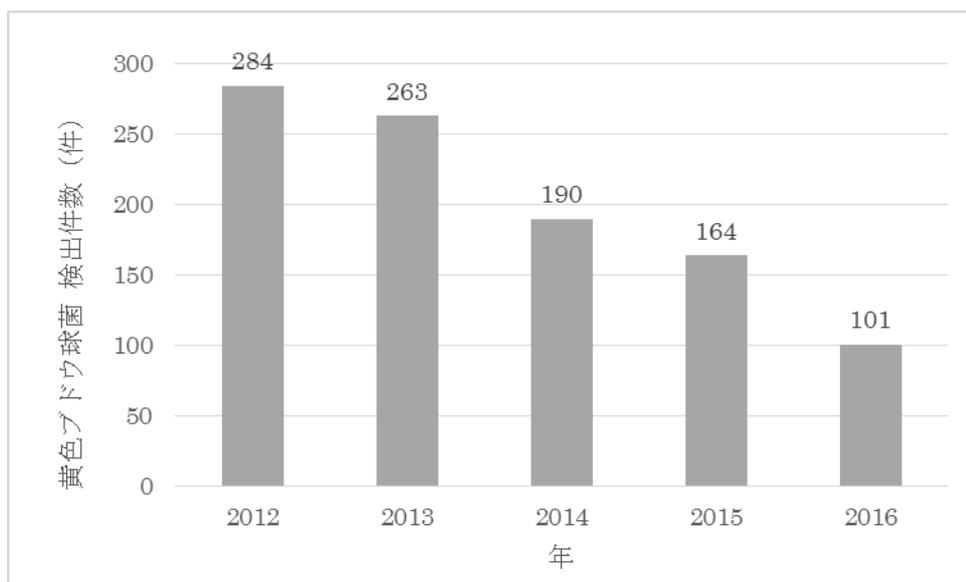


図4 IASR における黄色ブドウ球菌検出報告数^{28,29}

JANIS 検査部門公開情報 2016 年 1 月～12 月年報によると、入院として報告された検体のうち、黄色ブドウ球菌が分離された患者数の割合は図 5 以下のとおりである。（参照 221） [H29 食安委調査事業]（参照 236） [厚労省_JANIS_検査]

なお、JANIS の参加医療機関数は、2012 年（734 機関）から 2016 年（1,696 機関）にかけて年々増加していることから、検体数の増加を考慮して割合で表示してある。（参照 221） [H29 食安委調査事業]

²⁸ <http://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/510-iasr/graphs/4274-iasrgb2013.html>

²⁹ <https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr/510-surveillance/iasr/graphs/1524-iasrgb.html>

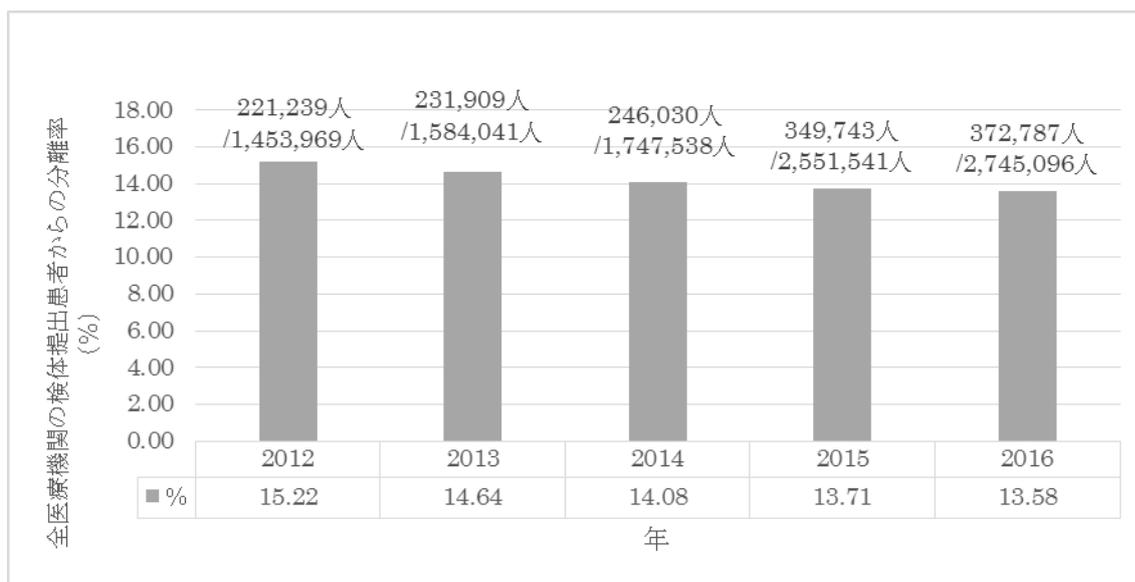


図5 JANISにおける黄色ブドウ球菌検出検体提出患者数の割合（入院）

③ 感染症発生状況

厚生労働省の感染症発生動向調査（NESID）年別報告数（五類定点把握）における2007～2016年のMRSA感染症報告数を表30に示した。全国約500か所の基幹定点（月単位報告）による報告数としては年間20,000件程度が報告されており、定点（指定届出機関）当たりでは年間約50件となっているが、2013年以降は減少傾向にある。（参照0）[\[農水省_抄録_2013\]](#)（参照221）[\[H29_食安委調査事業\]](#)（参照237）[\[感染研_NESID_2016_五類定点\]](#)

VRSA感染症は世界的にもまれで、感染症発生動向調査年別報告数（五類全数把握）によると、届出対象となった2003年11月から2016年までの報告において、国内での発生はない。（参照221）[\[H29_食安委調査事業\]](#)（参照238）[\[感染研_NESID_2016_五類全数\]](#)

表30 感染症発生動向調査年別報告数におけるMRSA感染症患者報告数（定点把握）

年	MRSA感染症 定点把握（月単位報告）	
	報告数	定点あたり
2007	24,926	53.15
2008	24,898	52.75
2009	23,359	49.70
2010	23,860	50.77
2011	23,463	49.82
2012	22,129	46.78
2013	20,155	42.43
2014	18,082	37.83
2015	17,057	35.61
2016	16,338	34.11

厚生労働省のJANIS全入院患者部門のデータによれば、2007～2017年の入院患者におけるMRSA新規感染症患者数の割合は3～6%程度であった（表31）。（参照0）[\[農水省_抄録_2013\]](#)（参照239）[\[JANIS_入院_2007-2017\]](#) この期間において、JANISが対象とする薬剤

1 耐性菌による新規感染症発症患者数の合計のうち、MRSA が占める割合は 90%程度であ
 2 った。(参照 239) [JANIS_入院_2007-2017]

3
 4 表 31 院内感染対策サーベイランス全入院患者部門における MRSA 新規感染症患者数の
 5 推移

年	新規感染症患者数	総入院患者数
	MRSA 感染症 (罹患率)	
2007*	6,098 (6.19%)	984,882
2008	14,385 (6.05%)	2,377,350
2009	15,093 (5.27%)	2,865,088
2010	13,178 (4.96%)	2,655,911
2011	17,162 (4.81%)	3,571,708
2012	16,577 (4.28%)	3,874,874
2013	15,509 (3.61%)	4,292,431
2014	16,081 (3.39%)	4,749,180
2015	17,756 (3.27%)	5,422,251
2016	17,728 (3.11%)	5,693,149
2017	17,454 (3.03%)	5,766,473

6 *: 2007 年は 7 月～12 月分の集計

7
 8 厚生労働省の人口動態統計調査結果によると、黄色ブドウ球菌に関連する感染症による
 9 死亡者数は表 32 以下のとおりである。(参照 221) [H29 食安委調査事業] (参照 240) [厚労省_
 10 人口動態調査_2007-2017]

11
 12 表 32 人口動態調査における黄色ブドウ球菌が関連する感染症を死因とする死亡者数の
 13 推移

死因	死亡数 (年)									
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
MRSA 腸炎	-	-	-	-	-	-	-	23	24	14
ブドウ球菌性 食中毒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄色ブドウ球 菌による敗血 症	222	278	269	246	218	226	177	207	195	198
MRSA 敗血症	209	257	248	218	200	202	152	173	161	164
VRSA 敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
薬剤耐性黄色 ブドウ球菌敗 血症	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
その他	13	20	21	28	18	23	25	33	34	34
MRSA 感染症 (部位不明)	62	54	55	50	69	50	58	48	56	64
VRSA 感染症 (部位不明)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MRSA 肺炎	1,020	945	992	900	888	772	631	649	611	381

VRSA 肺炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
黄色ブドウ球菌による新生児の敗血症	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1
計	1,308 2,453	1,277 2,350	1,316 2,417	2,197 196	2,182 175	1,958 048	1,589 66	1,669 27	1,638 86	1,156 58

(2) 重篤度

① 黄色ブドウ球菌感染症

黄色ブドウ球菌は、ヒトや動物の皮膚等の体表面に常在しており、通常の感染防御能力を有する健常者に対しては一般的に無害である。しかし、易感染者に対しては、皮膚の切創や刺創などに伴う化膿症（創傷感染）、毛囊炎や膿痂疹などの皮膚軟部組織感染症、肺炎や敗血症など様々な重症感染症を引き起こす原因菌となる。（参照 0）[\[農水省_抄録_2013\]](#)（参照 241）[\[感染研_IDWR_2002\]](#)

② MRSA 感染症

一般的に MRSA は通常の黄色ブドウ球菌と比べて病原性に違いはなく、それらと同程度の各種感染症を起こす。（参照 0）[\[農水省_抄録_2013\]](#)（参照 241）[\[感染研_IDWR_2002\]](#) 易感染状態の患者の MRSA 感染症に対して抗菌化学療法を実施する場合、各種の抗菌薬に抵抗性を示すため、治療が難渋し重症化する事例も多い。（参照 241）[\[感染研_IDWR_2002\]](#)

MRSA 感染では、一般的には外科系疾患を有する患者で問題となる場合が多く、骨折後の骨髓炎、開腹・開胸手術後の術後感染などで治療困難な例も多い。また、悪性消耗性疾患（血液疾患やがん等）を基礎疾患に持つ患者、新生児や高齢者ではリスクが高くなる。

（参照 0）[\[農水省_抄録_2013\]](#)（参照 241）[\[感染研_IDWR_2002\]](#) また、MRSA では、TSST-1 以外に少数ではあるが表皮剥脱毒素を産生する株も散見され、新生児 TSS 様発疹症

（Neonatal TSS-like Exanthematous Disease : NTED）以外にブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群（Staphylococcal Scalded Skin Syndrome : SSSS）を呈する症例もある。（参照 221）

[\[H29 食安委調査事業\]](#)（参照 241）[\[感染研_IDWR_2002\]](#)

黄色ブドウ球菌による肺炎では、組織の破壊による空洞や化膿病巣、膿胸などの壊死病変がみられることが多い。（参照 137-5）[\[JAID/JSC_MRSA-GL_2017 p353\]](#)（参照 242）[\[Nguyen_2008_J Thorac Imaging_未入手\]](#)

これらの病変の形成には病原因子の一つとして白血球溶解毒素（Panton-Valentine leukocidin : PVL）が関与しているとされている。（参照 137-5）

[\[JAID/JSC_MRSA-GL_2017 p353\]](#)（参照 243）[\[Gillet_2002_Lancet_未入手\]](#)（参照 244）[\[Prince_2017_JID\]](#)

HA-MRSA は PVL の産生株の頻度は低い。（参照 137-5）[\[JAID/JSC_MRSA-GL_2017 p353\]](#)（参照 245）[\[Vandenesch_2003_EID\]](#)（参照 246）[\[Naimi_2003_JAMA\]](#)

CA-MRSA については、米国等の海外では SCC*mec* type IV、病原因子として重要な白血球溶解毒素（Panton-Valentine leukocidin : PVL）遺伝子を有する強毒性のクローンが重大な問題となっている。（参照 137-5）[\[JAID/JSC_MRSA-GL_2017\]](#)（参照 247）[\[Glaser_MBio_2016\]](#)

CA-MRSA による主な疾患として皮膚軟部組織感染症が挙げられ、その予後は良好であるが、まれに肺炎を起こすと致死率が高い。（参照 137-5）[\[JAID/JSC_MRSA-GL_2017\]](#)（参照 248）

1 [Karampela_2012_Minerva_Anesthesiol] 国内の CA-MRSA では従来 PVL 産生株はまれだったが、
2 最近増加傾向との報告もみられる。(参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA-GL_2017 p370] (参照 249)
3 [Yamaguchi_MDR_2015_未入手] 国内における 2008～2009 年での MRSA の菌株では SCCmec
4 type IV の検出は外来患者で 33.3%、入院患者で 17.8%、院内型である SCCmec II
5 (HA-MRSA) は外来患者で 59.8%、入院患者では 75.8%と報告された。徐々に type IV
6 も検出されつつあるが、PVL 遺伝子の陽性率は SCCmec II タイプでは 0%、SCCmec IV
7 タイプで 2.3%であると報告された。(参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA-GL_2017 p370] (参照 250)
8 [Yanagihara_2012_DiagnMicrobiolInfectDis] (参照 251) [Mine_JDermatol_2011_未入手] (参照 252)
9 [Uehara_JIC_2015] (参照 253) [Kawaguchiya_JMedMicrobiol_2013]

10 LA-MRSA ST398 の調査では、SE 及び TSST-1 の保有は極めてまれにしか報告されて
11 おらず、動物や家畜関連由来の MRSA ST398 からは *IkS/F-PV* 遺伝子はほぼ検出されてい
12 ない。(参照 254) [Ballhausen_VM_2017]

13 ③ VRSA 感染症

14 臨床症状としては、一般的な黄色ブドウ球菌による感染と同じで、皮膚の切創や刺創な
15 どに伴う化膿、毛囊炎などの皮膚組織の炎症から、肺炎、腹膜炎、敗血症、髄膜炎などに
16 至るまで様々な症状がある。細菌感染症に対する抵抗力が低下した入院患者などが感染し
17 た場合、特に手術後の患者は感染の危険性が高くなり、免疫が低下した人などでは様々な
18 疾患の原因となる、いわゆる日和見感染症の原因となる。(参照 221) [H29 食安委調査事業]
19 (参照 255) [東京都感染症情報センター_2016] 日本において VRSA が出現し増加した場合、
20 バンコマイシンによる感染症の治療が非常に困難となり、患者の予後を悪化させ、治療期
21 間の延長などにより、社会的、経済的損失をもたらすと考えられている。(参照 221) [H29
22 食安委調査事業] (参照 256) [感染研_IDSC_VRSA]

25 2. 当該疾病のヒト用抗菌性ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するテトラサイクリン 26 系抗生物質による治療

27 (1) 治療方針及び第一選択薬

28 ① 黄色ブドウ球菌感染症

29 黄色ブドウ球菌は一般的に無害だが、易感染者には敗血症、髄膜炎、肺炎、~~一~~関節炎、皮
30 膚軟部組織感染症等を起こすことがある。抗菌性物質を投与する場合には、感染部位や感
31 染症起因株の薬剤感受性試験結果を考慮しつつ、の第一選択薬としては、セファゾリン等
32 の第 1 世代セファロsporinセフェム系、ペニシリン系とβ-ラクタマーゼ阻害剤との合剤、
33 カルバペネム系等があり、それらの中から適切と思われる抗菌性物質を選択して使用する
34 10/23 荒川専門委員修正。肺炎や皮膚軟部組織感染症の第二選択薬として、MINO を使用する
35 ことがある。(参照 139) [JAID/JSC_感染症ガイド2014]

36 また、市中の非定型肺炎の経験的治療 (empiric therapy) ³⁰では、マクロライド系 (ア

³⁰ 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。10/23 荒川専門委員修

1 ジスロマイシン及びクラリスロマイシン) とともに MINO が第一選択薬とされている。
2 (参照 139) [JAID/JSC_治療ガイド2014]
3 ~~MRSA 腸炎の報告は少数である。~~患者の便から黄色ブドウ球菌が検出された場合、多く
4 は他の原因による腸炎で、黄色ブドウ球菌は保菌されているだけの状態を見ている可能性
5 がある。このため、通常便中から検出される黄色ブドウ球菌 (MRSA を含む。) を治療対
6 象とする状況はまれである。(参照 109) [JAID/JSC_感染症治療GL_腸管_2016]

7 8 ② MRSA 感染症

9 国内において認可されている抗 MRSA 薬は、注射薬としてアミノグリコシド系 (アル
10 ベカシン)、グリコペプチド系 (バンコマイシン及びテイコプラニン)、オキサゾリジノ
11 ン系 (リネゾリド) 及び環状ポリペプチド系 (ダプトマイシン) の 4 系統 5 種類、経口薬
12 としてグリコペプチド系 (バンコマイシン) 及びオキサゾリジノン系 (リネゾリド) の 2
13 系統 2 種類がある。作用機序及び作用様式は個々の抗菌薬で異なるが、いずれも単剤で高
14 い有効性を有する。(参照 0) [農水省_抄録_2013] (参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA-GL_2017] (参
15 照 231) [前崎_2010_日救急医学会誌]

16 易感染状態の患者の MRSA 感染症に対して抗菌化学療法を実施する場合には、より有
17 効な抗菌薬の選択と投与方法を見極めることが重要なポイントとなる。MRSA の治療には抗
18 MRSA 薬の投与が必須というわけでない。薬剤感受性を確認すると意外に多くの抗菌剤に
19 感受性を示す場合があり、有効な薬剤があればそれが用いられる。特に、CA-MRSA はオ
20 キサシリン以外のほとんどの抗菌剤に対して感受性を示すとされており、β-ラクタム系薬
21 剤以外³¹で感受性を示す薬剤はクリンダマイシン、~~TC テトラサイクリン系~~抗生物質
22 (MINO)、キノロン系薬、アミノグリコシド系薬であることが多いため、これらの薬剤に
23 対する感受性を確認すべきである。(参照 0) [農水省_抄録_2013] (参照 231) [前崎_2010_日救
24 急医学会誌] (参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA-GL_2017]

25 市中肺炎や皮膚軟部組織感染症で MRSA の場合、多くは CA-MRSA であるため、ST
26 合剤等を投与する。感受性が確認できれば MINO も使用できる。(参照 139) [JAID/JSC_感
27 染症ガイド2014]

28 29 (2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響

30 MRSA 感染症、特に CA-MRSA 感染症の治療において、薬剤感受性試験の結果により
31 TC 系~~抗生物質~~ (MINO) が用いられることがある。そのため、CA-MRSA が TC 耐性を
32 有することにより、使用できる薬剤の選択肢が減るという可能性がある。

正関連

³¹ CLSI の M100-S15 (2005 年度版) によると、「MRSA はオキサシリンに耐性を示す限り、たとえオキサ
シリン以外の β-ラクタム系薬剤に *in vitro* で感受性を示しても臨床上の有効性は低いと考えられるため、感受
性とは表記しないこと」との注意書きがあり、基本的に β-ラクタム系薬剤は使用しない。(参照 0) [農水省_
抄録_2013] (参照 TC125) [前崎_2010_日救急医学会誌] CA-MRSA は β-ラクタム薬に感性を示す場合がある
が、β-ラクタム薬で容易に高度耐性化するので β-ラクタム薬は使用しない。(参照 137-5)
[JAID/JSC_MRSA-GL_2017]

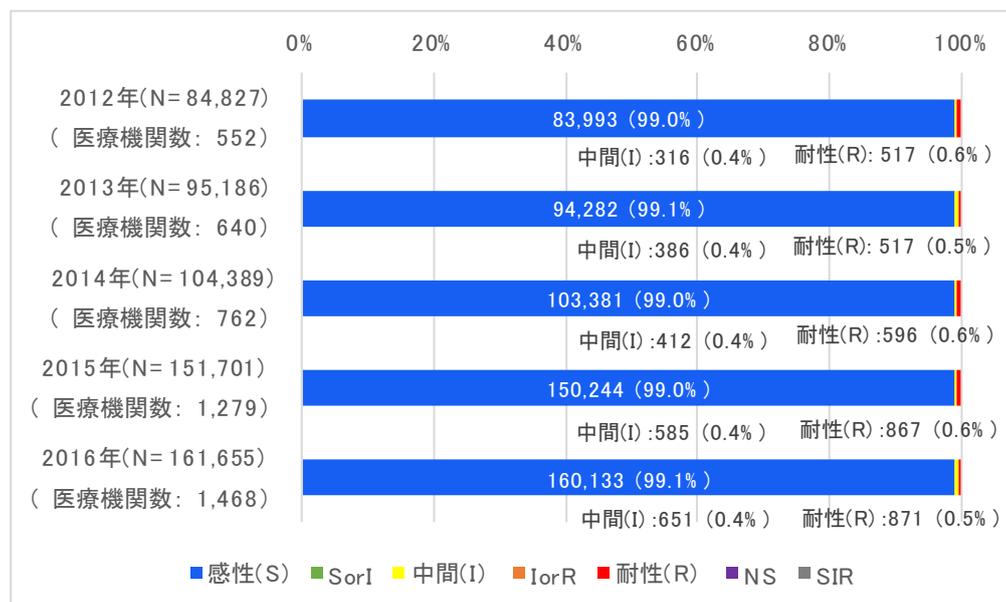
1 ただし、[Ⅱ. 4. (2)]に記載したとおり、第2世代 TC 系抗生物質は脂溶性で組織
 2 浸透性が高く、TC 耐性菌に対しても有効性を示すことがある。(参照 0) [農水省_抄録_2013]
 3 国内では、CA-MRSA には ST 合剤や MINO が有効であるほか、CLDM、キノロン系薬、
 4 カルバペネム系薬、ファロペネム FRPM も有効なことが示唆されており (参照 137-5)
 5 [JAID/JSC_MRSA-GL_2017]、使用に当たっては個々の感受性試験で確認することが重要となる。
 6 (参照 0) [農水省_抄録_2013]

7 また、国内では上述のとおり 4 系統 5 種類の抗 MRSA 薬が承認されている。HA-MRSA
 8 は各施設に特有の株が存在し薬剤感受性パターンが異なるため、抗 MRSA 薬を含め抗菌
 9 薬に対する感受性を把握することが必要である。(参照 137-5) [JAID/JSC_MRSA-GL_2017]

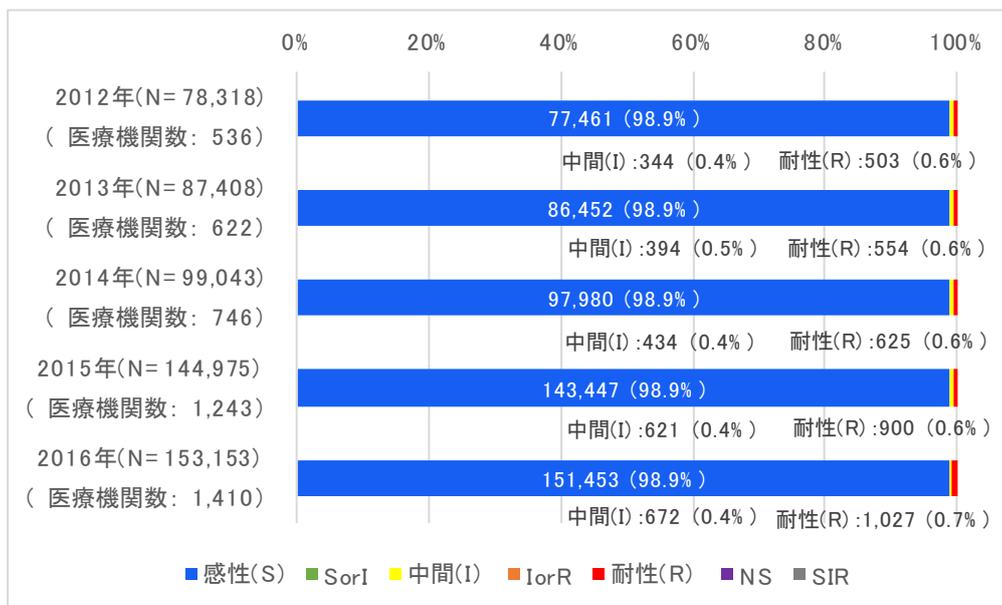
10 なお、新しいグリシルサイクリン系抗生物質 (第3世代 TC 系テトラサイクリン) であ
 11 る TGC チダサイクリン は、米国や欧州では抗 MRSA 薬として承認されている。国内では
 12 2012 年 9 月に承認されたが、MRSA は適応菌種となっていない。(参照 0) [農水省_抄録
 13 _2013] (参照 62-2) [JSC_TGC 適正使用_2014 p319]

15 **(3)—ヒト臨床分野における TC テトラサイクリン系抗生物質耐性菌の状況等**

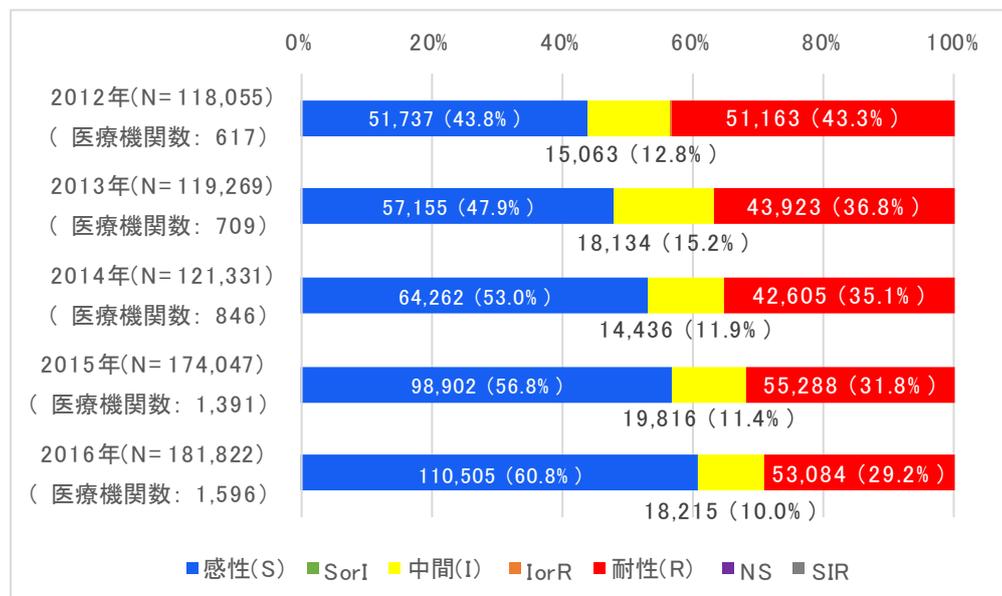
16 JANIS の 2012~2016 年の検査部門データに基づく MSSA 及び MRSA の MINO 耐性
 17 の経年的推移を図 6-1~6-4 に示した。(参照 221) [H29 食安委調査事業]



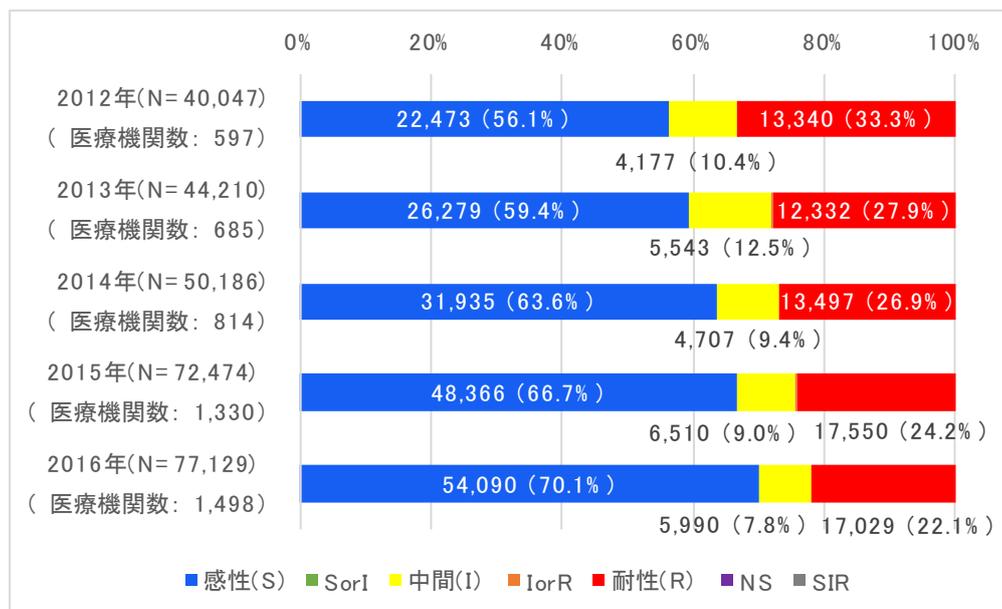
19 図 6-1 MSSA の MINO に対する SIR 判定数 (入院)



1
2 図 6-2 MSSA の MINO に対する SIR 判定数 (外来)
3



4
5 図 6-3 MRSA の MINO に対する SIR 判定数 (入院)
6



1
2 図 6-4 MRSA の MINO に対する SIR 判定数 (外来)

3
4 また、国内で分離された黄色ブドウ球菌臨床分離株における TC テトラサイクリン系抗
5 生物質の MIC を表 33 に示した。

6
7 表 33 国内で分離された黄色ブドウ球菌臨床由来株における TC 系抗生物質の MIC

分離年	医療機関数	由来	供試菌株		薬剤	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	耐性率 (%)	参照
			種類	株数						
1998年4月~2007年3月	34	術部感染	MSSA	71	MINO	0.06~1.56	0.13	0.39	NA	(参照 257)[Suzuki_2011_JIC]
			MRSA	240		0.06~32	8	16	NA	
2006年	8	とびひ	MSSA	197	MINO	≤0.5	NA	≤0.5	0	(参照 258)[Nakaminami_2008_JMedMicrobiol]
			MRSA	76		≤0.5	NA	≤0.5	0	
2006年1~8月	32	呼吸器感染	SA	205	MINO	≤0.06~32	0.25	16	NA	(参照 259)[Niki_2008_JIC]
			MSSA	75		≤0.06~0.5	0.125	0.25	NA	
			MRSA	130		≤0.06~32	8	16	NA	
2008年1~4月	46	呼吸器感染	SA	189	MINO	≤0.06~16	0.25	16	NA	(参照 260)[Niki_2011_JIC]
			MSSA	76		≤0.06~16	0.125	0.125	NA	
			MRSA	113		≤0.06~16	8	16	NA	
2009年1月~4月	46	呼吸器感染	SA	130	MINO	≤0.06~16	0.25	16	NA	(参照 261)[Watanabe_2012_JIC]
			MSSA	54		≤0.06~16	0.125	0.25	NA	
			MRSA	76		0.125~16	16	16	NA	
2010年	27	術部感染	MSSA	40	MINO	0.06~0.25	0.125	0.125	0	(参照 262)[Takesue_2012_JIC]
			MRSA	103		0.06~32	8	16	45.6	
2008年1月~2011	14	血液	MRSA	830	MINO	≤0.125~>32	8	16	42.2	(参照 263)[Hanaki_2

年5月										014_JIC]
2010年4月~9月	34	呼吸器感染	SA	206	MINO	≤0.06~32	0.125	16	23.3	(参照264)[Yanagihara_2015_JIC]
			MSSA	102		≤0.06~8	0.125	0.125	0	
			MRSA	104		≤0.06~32	8	16	46.2	
2011年1月~9月	42	尿路感染	MRSA	55	MINO	0.125~16	16	16	52.7	(参照265)[Ishikawa_2015_JIC]
2014年	不明	皮膚感染	MSSA	26 ^a 24 ^b	TC	0.25~0.5	0.5	0.5	NA	(参照266)[Kanayama_2016_JIC]
			MRSA	32 ^a 18 ^b		0.25~>64 0.25~64	64 0.25	>64 0.5	NA	
2013年1月~10月	40	皮膚・軟部組織感染	MSSA	438	MINO	≤0.06~16	0.125	0.125	0.5	(参照267)[Watanabe_2017_JIC]
			MRSA	141		≤0.06~32	0.125	16	36.2	
2012年1月~12月	35	呼吸器感染	SA	232	MINO	≤0.06~16	0.25	16	25.9	(参照268)[Yanagihara_2017_JIC]
			MSSA	113		≤0.06~16	0.125	0.25	1.8	
			MRSA	119		≤0.06~16	8	16	48.7	
2014年1月~2015年2月	27	術部感染	MRSA	86	TGC	0.125~1	0.5	1	0	(参照269)[Takesue_2017_JIC]
2014年1月~2015年2月	24	術後腹腔内感染	MRSA	38	TGC	0.125~1	0.5	1	42.1	(参照270)[Takesue_2018_JIC]

1 a : 患者年齢 15 歳以上

2 b : 患者年齢 15 歳以下

3

4 国内の三次医療機関において 2005~2012 年に分離された MRSA 2339 株の SCCmec
5 型及び MINO 耐性状況の経年的変化を表 34 に示した。HA-MRSA の主要な SCCmec 型
6 である II 型の割合は 90% (2005~2006 年) から 74.3% (2011~2012 年) にかけてと有意
7 に低下し、CA-MRSA の主要な SCCmec 型である IV 型の割合は 5.8% (2005~2006
8 年) から 16.3% (2011~2012 年) にかけてと有意に上昇した。MINO 耐性率は年次毎に
9 有意な低下がみられた。また、SCCmec IV/V 型の株の MINO 耐性率は SCCmec I/II 型の
10 株に比べて有意に低かった。 (参照 271) [Ito_2015_J Med Microbiol]

11

12 表 34 国内の三次医療機関における MRSA SCCmec 型及び MINO 耐性の経年的変化

		菌株数 (%)				合計 (n=2339)
		2005~2006 (n=708)	2007~2008 (n=610)	2009~2010 (n=488)	2011~2012 (n=533)	
SCCmec 型	I	9 (1.3)	19 (3.1)	11 (2.3)	9 (1.7)	48 (2.1)
	II	637 (90.0)	537 (88.0)	405 (83.0)	396 (74.3)	1975 (84.4)
	IV	41 (5.8)	35 (5.7)	51 (10.5)	87 (16.3)	214 (9.1)
	V	2 (0.3)	3 (0.5)	1 (0.2)	7 (1.3)	13 (0.6)
	型別不能	19 (2.7)	16 (2.6)	20 (4.1)	34 (6.4)	89 (3.8)
MINO 耐性	MIC ₅₀	32	16	8	8	16
	MIC ₉₀	32	32	32	16	32
	耐性率	73.2	63.6	48.6	47.3	59.6

13 MIC の単位は µg/mL。

14

1 国内の HA-MRSA 及び CA-MRSA の TC 系抗生物質耐性を表 35 に示した。

2

3 表 35 国内のHA-MRSA 及び CA-MRSA の TC 系抗生物質耐性

分離年	供試菌株			薬剤	耐性株数	耐性率 (%)	薬剤耐性遺伝子	参照
	種別	ST/SCCmec	株数					
2003~2004年	CA-MRSA	8/IV/PVL+	3	TC	0	50	<i>tet(K)</i> プラスミド pGKT1	(参照 272)[Takizawa2005_JCM]
		30/IV/PVL+	2		1			
		89/IV	1		0			
		91/IV	2		0			
		89/NT	7		0			
	HA-MRSA	5/II	9		9	100	不明	
		91/IV	2	0				
1980~1990年代	HA-MRSA	30/IV/PVL+	6	TC/MINO	3/1	50	<i>tet(K)</i> プラスミド 3株/ <i>tet(M)</i> 1株	(参照 273)[Tanaike_2006_FEBSLett]
2000年代	HA-MRSA	5/II/PVL+	2		2/2	100	<i>tet(M)</i> 2株	
	CA-MRSA	30/IV/PVL+	2		1/0	50	<i>tet(K)</i> プラスミド pGKT1 1株	
2009~2010年	CA-MRSA	89/II	6	MINO	0			(参照 274)[Kikuta_2011_IntJPediatr]
		2117/II	1		0			
		8/IV	1		0			
		91/IV	1		0			
		121/V	1		0			
		5/NT	1		1	100	不明	
		89/NT	2	0				
2002年	CA-MRSA	89/II	6	TC	0			(参照 275)[Hisata_2011_JIC]
		5/IV	1		0			
		81/IV	1		0			
		88/IV	3		0			
		89/IV	1		0			
		91/IV	1		0			
		89/V	4		0			
2000~2008年	CA-MRSA	765/I/PVL+	1	TC	0	33.3	<i>tet(K)</i> プラスミド pGKT1	(参照 276)[Isobe_2012_BiomedRes]
		30/IV/PVL+	6		2			
		1335/IV/PVL+	2		0			
2003~2010年	CA-MRSA	8/IV	18	TC	0			(参照 277)[Iwano_2012_JIC]
		1344/IV	1		0			
		New/IV	2		0			
2008~	CA-及び	-/II	631	MINO	453	71.8	不明	(参照

2009年	HA-MRSA	-/IV	171		8	4.7		250) [Yanagihara_2012_DiagMicrobiolInfectDis]
2011年	外来患者由来	5/II	2	TC/MINO	0			(参照253) [Kawaguchiya_2013_JMedMicrobiol]
		30/II	1		0			
		89/II	1		0			
		764/II	14		13/13	92.9	tet(M) 14株 tet(L) 2株	
		8/IV	7		2/0	28.6	tet(K) 2株 tet(M) 1株	
		30/IV	2		0			
		89/IV	1		0			
		5/V	1		0			
		121/V	1		0		tet(M) 1株	
		772/VI	1	0				
2009~2014年	CA-MRSA	30/I	1	MINO			不明	(参照278) [Nakaminami_2017_JIC]
		8/IV	3					
		30/IV	3					
		1/V	1					
		59/V	2					
			計 10	1	10.0			
2012~2013年	CA-MRSA	IV, V	13	MINO/DOXY	1/0	7.7/0 ^a	不明	(参照279) [Inomata_2015_JIC]
	HA-MRSA	I, II	13		11/8	84.6/61.5 ^a		
		IV, V	64		1/1	1.6/1.6 ^a		
		I, II, III	129		105/93	81.4/72.1 ^a		

1 a : 非感受性 (耐性及び中等度耐性) 株の割合

2

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 36 に示した考え方に基づき、主に三つの判断項
6 目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、総合的に評価することとする。

7

8 表 36 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 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 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 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」	「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。
		「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。
		「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。
		「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 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 ③その他要因（食肉処理工程、流通経路等） が懸念されるか ①～③について懸念の程度を以下のとおり 判断 ○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「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。
		「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。
		「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。
		「小」3項目	「無視できる程度」：ハザードの暴 露を受ける可能性及びその程度は 無視できる程度である。
影 響 評 価	①対象薬剤が、「ヒト用抗菌性物質の重要 度ランク付けがⅠ（きわめて高度に重 要）」かつ「当該疾病の推奨薬」であるか ②ハザードに起因する感染症の重篤性等 （発生状況、発生原因、症状等）が懸念 されるか ③その他要因（代替薬の状況、医療分野の 薬剤耐性の状況等）が懸念されるか ①～③について懸念の程度を以下のとおり 判断 ○懸念が大きい（①は該当する）「大」	「大」2項目以 上	「高度」：ハザードに起因する感染 症に対する治療効果が減弱又は喪 失する可能性があり、その程度も 大きい。
		「大」1項目又 は「中」2項目 以上	「中等度」：ハザードに起因する感 染症に対する治療効果が減弱又は 喪失する可能性があり、その程度 は中程度である。
		「大」0項目か つ「中」1項目	「低度」：ハザードに起因する感染 症に対する治療効果が減弱又は喪 失する可能性はあるが、その程度 は小さい。

○懸念が中程度 (①はどちらか一方のみ該当する)「中」 ○懸念が小さい (①はどちらも該当しない)「小」	「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。
---	--------	--

1

2 **2. リスクの推定の考え方**

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評価結果から、
4 ハザードのリスクを推定する。

5 リスクの推定に当たっては、原則として、表 37 に示した考え方に基づき、発生評価、
6 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。

7 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
8 あっては、表 37 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、
9 リスクを総合的に推定することが必要であるとする。

10

11 表 37 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

13

1 <別紙 検査値等略称> 【整理中】

略称	名称
ABC	ATP-binding cassette
ATP	アデノシン三リン酸
CA-MRSA	市中感染型 MRSA (community-acquired MRSA)
CLSI	臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute)
<u>CRE</u>	<u>カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae)</u>
CTC	クロルテトラサイクリン
CTC-HCl	塩酸クロルテトラサイクリン
DOXY	ドキシサイクリン
DOXY-HCl	塩酸ドキシサイクリン
EF	ペプチド鎖延長因子 (Elongation factors)
ESBL	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (extended-spectrum β-lactamase)
HA-MRSA	院内感染型 MRSA (hospital-acquired MRSA)
JVARM	動物由来薬剤耐性菌モニタリング (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
LA-MRSA	家畜関連型 MRSA (livestock-associated MRSA)
MATE	Multidrug and toxic compound excrusion
MFS	Major facilitator superfamily
MIC	最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration)
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
MINO	ミノサイクリン
MINO-HCl	塩酸ミノサイクリン
MLST	multilocus sequence typing
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (meticillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)
<u>MSSA</u>	<u>メチシリン感性黄色ブドウ球菌 (meticillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>)</u>
mRNA	メッセンジャーRNA (リボ核酸)
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OTC	オキシテトラサイクリン
OTC-HCl	塩酸オキシテトラサイクリン
OTC-Q	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
PCU	個体数調整単位 (population correction unit)
RND	Resistance-noduration-division
rRNA	リボーム RNA
RPP	リボソーム保護タンパク質 (Ribosomal protectin proteins)
SCC _{mec}	staphylococcal cassette chromosome <i>mec</i>
SMR	Small multidrug resistance
TC	テトラサイクリン
TGC	チゲサイクリン
tRNA	トランスファー (転移) RNA

VRE	バンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin-resistant <i>Enterococci</i>)
WGST	<u>全前</u> ゲノムシーケンス解析 (Whole-genome sequence typing)

1

1 <参照>

- 2 0. 農林水産省. 食品健康影響評価に関する資料(抄録) テトラサイクリン系. 2013. [農水省_抄録_2013]
- 3 0-1. 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.
4 2004. [食安委_評価指針_2004]
- 5 0-2. O'Neil MJ, ed. The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 15th ed. New Jersey:
6 Merck, 2013. [Merck_2013]
- 7 0-3. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=54675776,
8 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound/> (accessed 2018-5-2). [PubChem]
- 9 1-1. 食品安全委員会. 動物用医薬品、飼料添加物及び農薬評価書 オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及
10 びテトラサイクリン (第3版) . 2016. [食安委_OTC-CTC-TC 評価書_2016]
- 11 1-2. 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. グッドマンギルマン薬理書 (下) 第12版. 東京; 廣川書店. 2013.
12 [グッドマンギルマン_2013]
- 13 1-3. JECFA. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO FOOD ADDITIVES
14 SERIES 36, CHLORTETRACYCLINE and TETRACYCLINE. 1995. [JECFA_1995]
- 15 1-4. 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書 ドキシサイクリン. 2012. [食安委_DOXY 評価書_2012]
- 16 1-4a. 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. 2017. [厚労省_OH動向調査
17 _2017]
- 18 1-4b. 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.
19 <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>. [PMDA_DB]
- 20 1-5. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品等データベース. http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp. [動
21 薬検_DB]
- 22 1-6. 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
23 て. 2013. http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf. [農水省_慎重使用]
- 24 1-7. WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically important
25 antimicrobials for human medicine 3rd revision 2011. 2012.
26 <http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-third/en/>. [WHO_3rdCIA_2012]
- 27 1-8. FDA/CVM. U.S. Guidance for Industry #152 of Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with
28 regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003. [FDA_2003_GFI#152]
- 29 1-9. FDA/CVM. Guidance for Industry #213. New Animal Drugs and New Animal Drug Combination Products
30 Administered in or on Medicated Feed or Drinking Water of Food-Producing Animals: Recommendations for
31 Drug Sponsors for Voluntarily Aligning Product Use Conditions with GFI #209. 2013. [FDA_2013_GFI#213]
- 32 1-10. FDA/CVM. FDA Announces Implementation of GFI #213, Outlines Continuing Efforts to Address
33 Antimicrobial Resistance Update. 2017.
34 <https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/CVMUpdates/ucm535154.htm>. [FDA_2017]
- 35 1-11. FDA. 2016 Summary Report on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals. 2017.
36 <https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/AnimalDrugUserFeeActADUFA/UCM588085.pdf>.
37 [FDA_2017_ADUFA2016]
- 38 1-12. European Commission. Scientific Steering Committee. Opinion of the Scientific Steering Committee on
39 Antimicrobial Resistance 28 May 1999. 1999. [EC_1999]
- 40 1-13. European Commission. Scientific Steering Committee. 2nd Opinion on Anti-microbial Resistance. Adopted on

- 1 10-11 MAY 2001. 2001. [EC_2001]
- 2 1-13a. EMA, Answers to the requests for scientific advice on the impact on public health and animal health of the use
3 of antibiotics in animals. 2014. (EMA/381884/2014). [EMA_2014_rank]
- 4 1-14. EMA. European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2017. 'Sales of veterinary
5 antimicrobial agents in 30 European countries in 2015'. (EMA/184855/2017). [EMA_2017_ESVAC2015]
- 6 1-14a. EMA, 2011. "Trends in the sales of veterinary antimicrobial agents in nine European countries (2005-2009)
7 (EMA/238630/2011). [EMA_2011_Trend2005-2009]
- 8 1-15. Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG). Importance ratings and summary of
9 antibacterial uses in humans in Australia- Version 1.1. 2015. [ASTAG_2015]
- 10 1-16. 農林水産省. 平成 27 年食の安全・消費者の信頼確保対策事業抗菌性物質薬剤耐性菌評価情報整備事業. 牛呼吸器
11 病 (BRDC) における抗菌剤治療ガイドブック. 2016. http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/pdf/brdc_guidebook.pdf.
12 [農水省_BRDC_GB_2016]
- 13 1-17. 動物用抗菌剤研究会編. 最新データ動物用抗菌剤マニュアル第 2 版. 東京: インターズー. 2013. [動物用抗菌剤マニ
14 ュアル_2013]
- 15 2. 二宮幾代治. 5.3 オキシテトラサイクリン. 動物の抗生物質. (株養賢堂. 1987:213-7. [二宮_1987]
- 16 10 田中信男, 中村昭四郎. タンパク合成系に作用する抗生物質. 抗生物質大要 (第 4 版) 化学と生物活性. 東京大学出
17 版会. 1995. pp299-304.
- 18 11. Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotic: Mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology
19 of bacterial resistance. Microbiol Mol Biol Rev. 2001;65(2):232-60. [Chopra_MicrobiolMolBiolRev_2001]
- 20 12. Suarez G, Nathans D. Inhibition of aminoacyl-sRNA binding to ribosomes by tetracycline. Biochem Biophys Res
21 Commun. 1965;18:743-9. [Suarez_1965]
- 22 13-1. 中沢昭三, 小野尚, 子小林慎子, 小松初子. 新しいテトラサイクリン誘導体 Doxycycline に関する細菌学的研究.
23 Chemotherapy (Tokyo). 1969;17(2):123. [中沢_1969]
- 24 15-1. 農林水産省. 動物用医薬品検査所. 動物用医薬品の事故防止・被害対応業務において収集した病性鑑定由来細菌の
25 薬剤感受性 (2008~2015 年度) . http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-2.html. [動薬検_JVARM_病性鑑
26 定_2008-2015]
- 27 45-1~45-5. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 食品媒介性病原細菌・指標細菌の薬剤耐性調査 (健康家畜由来細菌のモニタ
28 リング) の結果 (2000~2015 年度) . http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-3.html. [動薬検
29 _JVARM_2000-2015]
- 30 45-6. 農林水産省. 動物医薬品検査所. と畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング結果 (2012
31 ~2015 年度) . http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-3.html. [動薬検_JVARM_と畜場_2012-2015]
- 32 50. 後藤陽一郎. Tetracycline. 臨床医. 1992;18(3):40-2. [後藤_臨床医_1992]
- 33 51. 副島林蔵, 二木芳人, 角優. テトラサイクリン系抗生剤. 臨床成人病. 1987 年増刊号; 91-97. [副島_臨床成人病
34 _1987]
- 35 52. 細川直登. テトラサイクリン系抗菌薬 新規 tigecycline も含めて. 臨床と微生物. 2006; 33(5):55-59. [細川_臨床
36 と微生物_2006]
- 37 53. 日本医薬品集フォーラム監修. オキシテトラサイクリン塩酸塩, テトラサイクリン塩酸塩, デメチルクロールテトラ
38 サイクリン塩酸塩, ドキシサイクリン塩酸塩水和物, ミノサイクリン塩酸塩. 日本医薬品集 2010 医療薬. じほう.
39 pp2010:634-635, 1578-1580, 1595-1596, 1666-1667, 2558-2563. [日本医薬品集_2010]
- 40 54-2. 医薬品インタビューフォーム. グリシルサイクリン系抗生物質製剤タイガシル®点滴静脈注用 50mg (第 4 版) . 2015.

- 1 [IF_タイガシル_2015]
- 2 56. Jones CH, Tuckman M, Howe AYM, Orlowski M, Mullen S, Chan K, *et al.* Diagnostic PCR analysis of the
3 occurrence of methicillin and tetracycline resistance genes among *Staphylococcus aureus* isolates from phase 3
4 clinical trials of tigecycline for complicated skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother.*
5 2006; 50(2):505-10. [Jones_AAC_2006]
- 6 57. Tuckman M, Petersen PJ, Howe AYM, Orlowski M, Mullen S, Chan K, *et al.* Occurrence of tetracycline
7 resistance genes among *Escherichia coli* isolates from phase 3 clinical trials of tigecycline. *Antimicrob Agents*
8 *Chemother.* 2007;51(9): 3205-11. [Tuckman_AAC_2007]
- 9 57-1. Roberts MC. Environmental macrolide-lincosamide-streptogramin and tetracycline resistant bacteria. *Front*
10 *Microbiol.* 2011;2:1-8.[Roberts_FrontMicrobiol_2011]
- 11 59. Pijpers A, Van Klingeren B, Schoevers EJ, Verheijden JHM, Van Miert ASJPAM. In vitro activity of five
12 tetracyclines and some other antimicrobial agents against four porcine respiratory tract pathogens. *J Vet*
13 *Pharmacol Ther.* 1989;12(3):267-76. [Pijpers_JVetPharmacolTher_1989]
- 14 60. Wright SS, Finland M. Cross-resistance among 3 tetracyclines. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1954;85:40-42.
15 [Wright_ProcSocExpBiolMed_1954]
- 16 61. McMurry LM, Cullinane JC, Levy SB. Transport of the lipophilic analog minocycline differs from that of
17 tetracycline susceptible and resistant *Escherichia coli* strains. *Antimicrob Agents Chemother.*
18 1982;22(5):791-799. [McMurry_AAC_1982]
- 19 62. Candanoza C, Ellner PD. Differences in susceptibility of *Enterobacteriaceae* and penicillin-resistant
20 *Staphylococcus aureus* to tetracycline and minocycline. *Antimicrob Agents Chemother.* 1975; 7(3):227-8.
21 [Candanoza_AAC_1975]
- 22 62-1. EMA. Use of glycylyclines in animals in the European Union: development of resistance and possible impact
23 on human and animal health (EMA/291760/2013). 2013.
24 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/07/WC500146814.pdf.
25 [EMA_2013_Glycylyclines]
- 26 62-2. 日本化学療法学会編. チゲサイクリン適正使用のための手引き 2014. 日本化学療法学会雑誌. 2014;62(3): 311-66.
27 [JSC_TGC_適正使用_2014]
- 28 63. Fines M, Leclercq R. Activity of linezolid against gram-positive cocci possessing genes conferring resistance to
29 protein synthesis inhibitors. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:797-802. [Fines_JAC_2000]
- 30 64. 山口明人. テトラサイクリン系薬の耐性機構. *臨床と微生物.* 1995;22(5):31-5. [山口_臨床と微生物_1995]
- 31 65. 山口明人, 澤井哲夫. 抗生物質の細菌細胞膜透過機構. *ファルマシア* 1992;28(8):867-71. [山口_ファルマシア
32 _1992]
- 33 66. Connell SR, Tracz DM, Nierhaus KH, Taylor DE. Ribosomal protection proteins and their mechanism of
34 tetracycline resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(12):3675-81. [Connell_AAC_2003]
- 35 67. Taylor DE, Chau A. Tetracycline resistance mediated by ribosomal protection. *Antimicrob Agents Chemother.*
36 1996;40(1):1-5. [Taylor_AAC_1996]
- 37 67-1. Forsberg KJ, Patel S, Wencewicz TA, Dantas G. The tetracycline destructases: a novel family of
38 tetracycline-inactivating enzymes. *Chem Biol.* 2015;22(7):888-97. [Forsberg_ChemBiol_2015]
- 39 68. Speer B, Salyers AA. Novel aerobic tetracycline resistance gene that chemically modifies tetracycline. *J*
40 *Bacteriol.* 1989;171(1):148-53. [Speer_JBacteriol_1989]

- 1 69. Speer BS, Bedzyk L, Salyers AA. Evidence that a novel tetracycline resistance gene found on two *Bacteroides*
2 transposons encodes an NADP-requiring oxidoreductase. *J Bacteriol.* 1991;173(1):176-83.
3 [Speer_JBacteriol_1991]
- 4 69.1. Kadlec K, Fessler AT, Hauschild T, Schwarz S. Novel and uncommon antimicrobial resistance genes in
5 livestock-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:745–55.
6 [Kadlec_ClinMicrobiolInfect_2012]
- 7 69.2. Handzlik J, Matys A, Kieć-Kononowicz K. Recent Advances in Multi-Drug Resistance (MDR) Efflux Pump
8 Inhibitors of Gram-Positive Bacteria *S. aureus*. *Antibiotics.* 2013;2:28-45. [Handzlik_Antibiotics_2013]
- 9 70. Roberts MC. Update on acquired tetracycline resistance genes. *FEMS Microbiol Lett.* 2005;245:195-203.
10 [Roberts_FEMSMicrobiolLett_2005]
- 11 70-1. Roberts MC. Tetracycline and MLS nomenclature. <http://faculty.washington.edu/marilynr/>. (accessed
12 2018-4-24). [Roberts_2017]
- 13 70-2. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 家畜由来細菌におけるチゲサイクリンとその他のテトラサイクリン系抗菌性物質
14 との耐性の交差について (非公表) . 2018. [農水省_TGC_2018]
- 15 70-3. de Gopegui ER, Juan C, Zamorano L, Pérez JL, Oliver A. Transferable multidrug resistance plasmid carrying
16 *cfi* associated with *tet(L)*, *ant (4)-Ia*, and *dfiK* genes from a clinical ethicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
17 ST125 strain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(4):2139-42. [de Gopegui_AAC_2012]
- 18 71 久保文明. 諸種葡萄球菌の Terramycin に対する動態に就いての研究. 東京慈恵会医科大学雑誌. 1953;67(7):50-59.
19 [久保_慈恵医大誌 1953]
- 20 74. 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 年度) .
21 http://www.famic.go.jp/ffis/feed/sub4_kentei.html. [FAMIC_検定数量_2009-2016]
- 22 75. 農林水産省. 動物用医薬品検査所. 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器販売高年報 (別冊) 各種抗生物質・合
23 成抗菌剤・駆虫剤・抗寄生虫剤の販売高と販売量 (2005~2016 年) .
24 <http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html>. 2017. [動薬検_販売高年報_2005-2016]
- 25 75-1. 農林水産省. 動物医薬品検査所. テトラサイクリン配合剤の販売量 (非公表) . [農水省_TC 配合剤]
- 26 78 清水晃. 動物におけるメチシリン耐性ブドウ球菌の生態と疫学解析. 獣医畜産新報. 2001;54(9):739-741. [清水_獣
27 畜新報_2001]
- 28 79 清水晃. 動物用抗菌性物質をめぐる最近の話題 (5) -5.メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)-. 畜産の研究.
29 2002;56(5):75-80. [清水_畜産研究_2001]
- 30 82 清水泰美, 星野利得, 石岡大成, 森田幸雄, 黒田晃, 花里康夫. 食鳥処理場における細菌汚染調査. 日本獣医師会雑
31 誌. 1998;51:608-612. [清水_日獣会誌_1998]
- 32 84 金沢亨, 月沢毅, 宮野佳子. 豚と体の食中毒菌汚染状況調査について. 秋田県食肉衛生検査所 業務概要 平成 19 年
33 度(平成 18 年度業績). 35-39. [金沢_2007]
- 34 85 品川邦汎. 食肉・食鳥肉処理における微生物コントロールに関する研究. 厚生科学研究費補助金 生活安全総合研
35 究事業 平成 11 年度総括研究報告書. 平成 12 年 7 月. [品川_2000]
- 36 87. Kitai S, Shimizu A, Kawano J, Sato E, Nakano C, Uji T, *et al*. Characterization of methicillin-resistant
37 *Staphylococcus aureus* isolated from retail raw chicken meat in Japan. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 107-10.
38 [Kitai_JVMS_2005]
- 39 106. 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.
40 2006. [食安委_重要度ランク_2006]

- 1 108. Horiyama T, Nikaido E, Yamaguchi A, Nishino K. Role of *Salmonella* multidrug efflux pumps in tigecycline
2 resistance. J Antimicrob Chemother. 2011;66: 105-10. [Horiyama_JAC_2011]
- 3 109. Thaker M, Spanogiannopoulos P, Wright GD. The tetracycline resistome. Cell Mol Life Sci. 2010;67(3):419-31.
4 [Thaker_CellMolLifeSci_2010]
- 5 109-1. Asai T, Itagaki M, Shiroki Y, Yamada M, Tokoro M, Kojima A, *et al.* Antimicrobial resistance types and genes
6 in *Salmonella enterica* Infantis isolates from retail raw chicken meat and broiler chickens on farms. J Food
7 Protection. 2006;69:214-6. [Asai_JFoodProtection_2006]
- 8 109-2. Asai T, Ishihara K, Harada K, Kojima A, Tamura Y, Sato S, *et al.* Long-term prevalence of
9 antimicrobial-resistant *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Infantis in broiler chicken industry in
10 Japan. Microbiol Immunol. 2007;51(1):111-5. [Asai_MicrobiolImmunol_2007]
- 11 109-3. Morioka A, Asai T, Nitta H, Yamamoto K, Ogikubo Y, Takahashi T, *et al.* Recent trends in antimicrobial
12 susceptibility and the presence of the tetracycline resistance gene in *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolates
13 in Japan. J Vet Med Sci. 2008;70(11):1261-4. [Morioka_JVetMedSci_2008]
- 14 109-4. Yamamoto K, Sasaki Y, Ogikubo Y, Noguchi N, Sasatsu M, Takahashi T. Identification of the tetracycline
15 resistance gene, *tet(M)*, in *Erysipelothrix rhusiopathiae*. J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health.
16 2001;48(4):293-301. [Yamamoto_JVetMedBInfectDisVetPublicHealth_2001]
- 17 110. Kobashi Y, Hasebe A, Nishio M, Uchiyama H. Diversity of tetracycline resistance genes in bacteria isolated
18 from various agricultural environment. Microbes Environ. 2007;22(1):44-51.
19 [Kobayashi_MicrobesEnviron_2007]
- 20 110-1. Jutkina J, Rutgersson C, Flach CF, *et al.* An assay for determining minimal concentrations of antibiotics that
21 drive horizontal transfer of resistance. Sci Total Environ. 2016; 548–549:131–8. [Jutkina_2016]
- 22 111. 山口明人. 細菌異物排出タンパクの構造・機能とその発現制御に関する研究. 日本細菌学雑誌. 2008;63(4):437-46.
23 [山口_日本細菌学雑誌_2008]
- 24 112. 村上聡. 多剤排出トランスポーターの立体構造と作動機構. SPring-8 Information. 2007;12(3):283-6. [村上
25 _SPring-8 Information_2007]
- 26 112-1. 農林水産省. 動物医薬品検査所. サルモネラの多剤耐性パターン (非公表). 2017. [農水省_サルモネラ多剤耐性]
- 27 113-1. 坂崎利一編集. 新訂 食水系感染症と細菌性食中毒. 中央法規出版. 2000. [坂崎_食水系感染症_2000]
- 28 113-2. 食品安全委員会. ファクトシート, ブドウ球菌食中毒. 2011.
29 <http://www.fsc.go.jp/sonota/factsheets/09staphylococcal.pdf>. [食安委_ファクトシート_2011]
- 30 113-3. 品川邦汎. 4.黄色ブドウ球菌. HACCP: 衛生管理計画の作成と実践 改訂データ編. p. 72-85, 熊谷進 (編集代
31 表), 中央法規出版, 東京 (2003) [品川_2003_HACCP_未入手]
- 32 113-4. 重茂克彦. 黄色ブドウ球菌とエンテロトキシン. 食品衛生研究. 59,17-23(2009) [重茂_食品衛生研究_2009_未入手]
- 33 114 山本達男, 高野智洋, Baranovich T, 樋口渉, 西山晃史. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA). モダンメディア,
34 2008;54(3):95-103. [山本_モダンメディア_2008]
- 35 117. 新井孝典, 岡田秀平, 清水晃. 食鳥処理場における *Staphylococcus aureus* の汚染状況と分離株の性状. 日本獣医師
36 会雑誌. 2004;57:460-464. [新井_日獣会誌_2004]
- 37 118. 村上和保, 石橋弥, 和田貴臣. 食品材料、食品および調理施設からのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の検
38 出. 日本食品微生物学雑誌. 2002;19(3):127-131. [村上_日食微誌_2002]
- 39 121. 藤尾公輔, 清水晃, 松村浩介, 河野潤一, 北川浩, 五十君静信. 市販食肉、健康人、豚および鶏から分離された黄色
40 ブドウ球菌の薬剤耐性. 日本食品微生物学会雑誌. 2007;24(2): 100-106. [藤尾_2007]

- 1 126 Schmitz FJ, Krey A, Sadurski R, Verhoef J, Milatovic D, Fluit AC. Resistance to tetracycline and distribution
2 of tetracycline resistance genes in European *Staphylococcus aureus* isolates. *J Antimicrob Chemother.*
3 2001;47:239-246. [Schmitz_JAC_2001]
- 4 130 清水晃. 動物由来黄色ブドウ球菌に対するオレアンドマイシンとオキシテトラサイクリンの試験管内における併用
5 効果について. 神戸大学農学部研究報告. 1977;12:325-331. [清水_神大農研報_1977]
- 6 131 Duckworth GJ, Jordens JZ. Adherence and survival properties of an epidemic methicillin-resistant strain of
7 *Staphylococcus aureus* compared with those of methicillin-sensitive strains. *Journal of Medical Microbiology.*
8 1990;32:195-200. [Duckworth_JMedMicrobiol_1990]
- 9 135 片岡大輔, 藤原弘光, 谷本綾子, 田中吉紀. 鳥取大学医学部附属病院におけるグラム陰性桿菌の抗菌薬感受性成績
10 ー狭域スペクトル抗菌薬活用の可能性ー. *感染症学雑誌.* 2002; 76(7):542-549. [片岡_感染症誌_2002]
- 11 137. Bertrand S, Huys G, Yde M, D'Haene K, Tardy F, Vrints M, *et al.* Detection and characterization of *tet(M)* in
12 tetracycline-resistant *Listeria* strains from human and food-processing origins in Belgium and France. *J Med*
13 *Microbiol.* 2005;54:1151-6. [Bertrand_JMedMicrobiol_2005]
- 14 137-1. 国立感染症研究所. 食中毒と腸管感染症. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/route/intestinal.html>. [感染研_腸管感染
15 症]
- 16 137-2. 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.
17 2016;64: 31-65. [JAID/JSC_腸管感染症_2015]
- 18 137-5. 日本感染症学会/日本化学療法学会編. MRSA 感染症の治療ガイドラインー2017 年改訂版. 日本化学療法学会雑誌.
19 2017;65(3):323-425. [JAID/JSC_MRSA_GL_2017]
- 20 137-8. 下野信行, 西田留梨子. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE) 感染症の治療. 日本化学療法学会雑誌.
21 2016;64(5):742-9.138. [下野_2016]
- 22 138. 厚生労働省. 食中毒統計資料. 食中毒発生状況 (2006~2016
23 年) .http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/04.html. (accessed
24 2017-11-6). [厚労省_食中毒統計]
- 25 139. 日本感染症学会/日本化学療法学会編. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014. ライフサイエンス出版. 2015. [JAID/JSC_
26 感染症ガイド 2014]
- 27 140. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, *et al.* Clinical Practice Guidelines by the
28 Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*
29 Infections in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2011;52 (3):e18-e55. [Liu_CID_2011_IDSA_GL]
- 30 141. De Neeling AJ, van den Broek MJM, Spalburg EC, van Santen-Verheuver MG, Dam-Deisz WD, Boshuizen HC.
31 High prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs. *Vet Microbiol.* 2007; 122: 3660-372. [De
32 Neeling_VetMicrobiol_2007]
- 33 142. Voss A, Loeffen F, Bakker J, Klaassen C, Wulf M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming.
34 *Emerg Infect Dis.* 2005; 11: 1965-6. [Voss_EID_2005]
- 35 143. Khana T, Friendship R, Dewey C, Weese JS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in pigs
36 and pig farmers. *Vet Microbiol* 2008; 128: 298-303. [Khana_VetMicrobiol_2008]
- 37 144. Smith TC, Male MJ, Harper AL, Kroeger JS, Tinkler GP, Moritz ED, *et al.* Methicillin-resistant
38 *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain ST398 is present in Midwestern U.S. swine and swine workers. *PLoS*
39 *One.* 2009; 4:e4258. [Smith_PLoSOne_2009]
- 40 145. Li S, Skov RL, Han X, Larsen A R, Larsen J, Soerum M, *et al.* Novel types of staphylococcus cassette

- 1 chromosome *mec* elements identified in clonal 398 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains.
2 Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55: 3046-50. [Li_AAC_2011]
- 3 146. FSA. Risk Assessment on Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), with a focus on
4 Livestock-associated MRSA, in the UK Food Chain. 2017. [FSA_2017]
- 5 147. Baba K, Ishihara K, Ozawa M, Tamura Y, Asai T: Isolation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
6 (MRSA) from swine in Japan. Int J Antimicrob Agents 2010; 36: 352-4. [Baba_IntJAA_2010]
- 7 148. Hanssen AM, Ericson Sollid JU. SCCmec in staphylococci: genes on the move. FEMS Immunol Med Microbiol.
8 2006;46:8–20. [Hanssen_FEMS ImmunolMedMicrobiol_2006]
- 9 149. Gravelanda H, Duimb B, van Duijkerenb E, Heederika D, Wagenaar JA. Livestock-associated
10 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in animals and humans. Int J Med Microbiol. 2011;301:630–4.
11 [Graveland_IJMM_2011]
- 12 150. Sato T, Usui M, Motoya T, Sugiyama T, Tamura Y. Characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus*
13 *aureus* ST97 and ST5 isolated from pigs in Japan. J Global Antimicrob Resist. 2015; 3: 283-5.
14 [Sato_JGlobAntimicrobResist_2015]
- 15 151. Hata E. Bovine mastitis outbreak in Japan caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* New
16 York/Japan clone. J Vet Diagn Invest. 2016;28(3):291-8. [Hata_JVetDiagnInvest_2016]
- 17 152. Sato T, Usui M, Konishi N, Kai A, Matsui H, Hanaki H, *et al.* Closely related methicillin-resistant
18 *Staphylococcus aureus* isolates from retail meat, cows with mastitis, and humans in Japan.. PLoS One. 2017;
19 12(10):e0187319. [Sato_PLoSOne_2017]
- 20 153. Furuno M, Uchiyama M, Nakahara Y, Uenoyama K, Fukuhara H, Morino S, *et al.* A Japanese trial to monitor
21 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in imported swine during the quarantine period. J Glob
22 Antimicrob Resist. 2018;14:182-4. [Furuno_JGlobAntimicrobResist_2018]
- 23 154. Asai T, Hiki M, Baba K, Usui M, Ishihara K, Tamura Y. Presence of *Staphylococcus aureus* ST398 and ST9 in
24 Swine in Japan. Jpn J Infect Dis. 65:2012:551-2. [Asai_JJID_2012]
- 25 155. Hata E, Katsuda K, Kobayashi H, Uchida I, Tanaka K, Eguchi M. Genetic variation among *Staphylococcus*
26 *aureus* strains from bovine milk and their relevance to methicillin-resistant isolates from humans. J Clin
27 Microbiol 2010; 48: 2130-9. [Hata_JCM_2010]
- 28 156. Lewis HC, Moelbak K, Reese C, Aarestrup FM, Selchau M, Sørum M, *et al.* Pigs as source of
29 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 infections in humans, Denmark. Emerg Infect Dis. 2008;
30 14: 1383-9. [Lewis_EID_2008]
- 31 157. Morcillo A, Castro B, Rodriguez-Alvarez C, Gonzalez JC, Sierra A, Montesinos MI, *et al.* Prevalence and
32 characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pigs and pig workers in Tenerife, Spain.
33 Foodborn Pathog Dis. 2012; 9: 207-10. [Morcillo_FoodbornePathogDis_2012_未入手]
- 34 158. Van Rijen MM, van Keulen PH, Kluytmans JA. Increase in a Dutch hospital of methicillin-resistant
35 *Staphylococcus aureus* related to animal farming. Clin Infect Dis. 2008; 46: 261-3. [Van Rijen_CID_2008]
- 36 158-1. Lim SK, Nam HM, Jang GC, Lee HS, Jung SC, Kwak HS. The first detection of methicillin-resistant
37 *Staphylococcus aureus* ST398 in pigs in Korea. Veterinary microbiology. 2012;155(1):88-92. [Lim_VM_2012]
- 38 159. Neela V, Zafrul AM, Mariana NS, van Belkum AF, Liew YK, Rad EG. Prevalence of ST9 methicillin-resistant
39 *Staphylococcus aureus* among pigs and pig handlers in Malaysia. J Clin Microbiol. 2009;47(12):4138–40.
40 [Neela_JCM_2009]

- 1 160. Fluit AC, Florijn A, Verhoef J, Milatovic D. Presence of tetracycline resistance determinants and susceptibility
2 to tigecycline and minocycline. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(4):1636-8. [Fluit_AAC_2005]
- 3 161. Price LB, Stegger M, Hasman H, Aziz M, Larsen J, Andersen PS, *et al.* 2012. *Staphylococcus aureus* CC398:
4 host adaptation and emergence of methicillin resistance in livestock. *mBio.* 2012;3(1):e00305-11.
5 [Price_mBio_2012]
- 6 162. McAleese F, Petersen P, Ruzin A, Dunman PM, Murphy E, Projan SJ, *et al.* A novel MATE family efflux pump
7 contributes to the reduced susceptibility of laboratory-derived *Staphylococcus aureus* mutants to tigecycline.
8 *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(5):1865-71. [McAleese_AAC_2005]
- 9 163. Kaatz GW, DeMarco CE, Seo SM. MepR, a repressor of the *Staphylococcus aureus* MATE family multidrug
10 efflux pump MepA, is a substrate-responsive regulatory protein. *Antimicrob Agents Chemother.*
11 2006;50(4):1276-81. [Kaartz_AAC_2006]
- 12 164. Linkevicius M, Sandegren L, Andersson DI. Potential of tetracycline resistance proteins to evolve tigecycline
13 resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(2):789-96. [Linkevicius_AAC_2016]
- 14 165. Cavaco LM, Hasman H, Aarestrup FM, Wagenaar JA, Graveland H, Veldman K, *et al.* Zinc resistance of
15 *Staphylococcus aureus* of animal origin is strongly associated with methicillin resistance. *Vet Microbiol.*
16 2011;150(3-4):344-8. [Cavaco_VM_2011]
- 17 166. 農林水産省. 平成 28 年度食料需給表.
18 <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&lid=000001202544>. (accessed 2018-05-01)
19 [農水省_食料需給表_2016]
- 20 167. 吉田眞一, 柳雄介編. 戸田新細菌学 改訂第32版. 南山堂. 2002. [吉田_戸田新細菌学_2002]
- 21 168. Food Safety Authority of Ireland. Microbial factsheet series: *Staphylococcus aureus*. 2011;1. [FSAI_2011]
- 22 169. 田村吉史, 酒井和吉, 中野敦博, 竹田誠一, 渡辺義政. 凍結高圧処理による大腸菌及び黄色ブドウ球菌への殺菌効果.
23 北海道立食品加工研究センター研究報告. 2007; 7:1-6. [田村_北海道立食品加工研究センター_2007]
- 24 170. 社団法人畜産技術協会. 平成 21 年度食品安全確保総合調査 食品により媒介される感染症等に関する文献調査報告
25 書.2010. [H21 調査事業_畜技協]
- 26 171. 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
27 のための衛生管理-. 廣川書店. 2003. [Varnam_食品汚染病原_2003]
- 28 172. Graveland H, Wagenaar JA, Bergs K, Heesterbeek H, Heederik D. Persistence of livestock associated MRSA
29 CC398 in humans is dependent on intensity of animal contact. *PloS one.* 2011;6(2):e16830.
30 [Graveland_PLoSone_2011]
- 31 172-1. Larsen J, Stegger M, Andersen PS, Petersen A, Larsen AR, Westh H, Agersø Y, Fetsch A, Kraushaar B,
32 Käsbohrer A, Feßler AT. Evidence for human adaptation and foodborne transmission of livestock-associated
33 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis.* 2016;63(10):1349-52. [Larsen_CID_2016]
- 34 173. Palmer KL, Kos VN, Gilmore MS. Horizontal gene transfer and the genomics of enterococcal antibiotic
35 resistance. *Current opinion in microbiology.* 2010;13(5):632-9. [Palmer_CurrOpinMicrobiol_2010]
- 36 174. Lowy FD. Antimicrobial resistance: the example of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Invest.* 2003;111(9):1265-73.
37 [Lowry_JClinInvest_2003]
- 38 174-1. Haaber J, Penadés JR, Ingmer H. Transfer of Antibiotic Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Trends*
39 *Microbiol.* 2017; 25(11):893-905. [Haaber_TrendsMicrobiol_2017]
- 40 174-2. McCarthy AJ, Loeffler A, Witney AA, Gould KA, Lloyd DH, Lindsay JA. Extensive horizontal gene transfer

- 1 during *Staphylococcus aureus* co-colonization in vivo. Genome Biol Evol. 2014; 6(10):2697-708.
2 [McCarthy_GenomeBioEvol_2014]
- 3 175. 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) .
4 http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/katiku_yobo/k_haccp/index.html. (accessed 2018-5-7) (参照CL138) [農
5 水省_農場HACCP等]
- 6 176. 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
7 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]
- 8 177. 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]
- 9 178. 厚生労働省. 牛の肝臓の基準に関する Q&A について. 2012. (参照 CL141) [厚労省_牛肝臓]
- 10 179. 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 号).
11 厚生労働省. 豚の食肉の基準に関する Q&A について. 2015. (参照 GAM132) [厚労省_豚肉]
- 12 181. Szabo I, Beck B, Friese A, Fetsch A, Tenhagen BA, Roesler U. Colonization kinetics of different
13 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sequence types in pigs and host susceptibilities. Appl Environ
14 Microbiol. 2012;78(2):541-8. [Szabo_AEM_2012]
- 15 181-1. Other Bacterial Diseases. In Diseases of Poultry, 13th ed. Swayne, DE (Ed.). Wiley-Blackwell. 2013.
16 [Swayne_Dis Poult_2013]
- 17 182. de Boer E, Zwartkruis-Nahuis JT, Wit B, Huijsdens XW, de Neeling AJ, Bosch T, *et al*. Prevalence of
18 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in meat. Int J Food Microbiol. 2009; 134(1-2):52-6. [de
19 Boer_IntJFoodMicrobiol_2009]
- 20 183. Lassok B, Tenhagen BA. From pig to pork: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the pork production
21 chain. J Food Prot. 2013;76(6):1095-108. [Lassok_JFoodProtect_2013]
- 22 184. Beneke B, Klees S, Stührenberg B, Fetsch A, Kraushaar B, Tenhagen BA. Prevalence of methicillin-resistant
23 *Staphylococcus aureus* in a fresh meat pork production chain. J Food Prot. 2011;74(1):126-9.
24 [Beneke_JFoodProtect_2011]
- 25 185. Pu S, Han F, Ge B. Isolation and characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains from
26 Louisiana retail meats. Appl Environ Microbiol. 2009;75(1):265-7. [Pu_AEM_2009]
- 27 186. Lim SK, Nam HM, Park HJ, Lee HS, Choi MJ, Jung SC, Lee JY, Kim YC, Song SW, Wee SH. Prevalence and
28 characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in raw meat in Korea. J Microbiol Biotechnol.
29 2010;20(4):775-8. [Lim_MicrobiolBiotechnol_2010]
- 30 187. 農林水産省. 食品安全に関するリスクプロファイルシート (細菌) , 黄色ブドウ球菌. 2016. [農水省_リスクプロフ
31 アイル_2016]
- 32 188. Hiroi M, Kawamori F, Harada T, Sano Y, Miwa N, Sugiyama K, Hara-Kudo Y, Masuda T. Antibiotic
33 resistance in bacterial pathogens from retail raw meats and food-producing animals in Japan. J Food Protect.
34 2012; 75(10):1774-82. [Hiroi_JFoodProtect_2012]
- 35 189. 緒方喜久代, 成松浩志, 鈴木匡弘, 樋口 渉, 山本達男, 谷口初美: 市中感染型 MRSA の分子疫学調査—市販流
36 通食肉がその感染媒体である可能性の検討—. 産業医大誌. 2014; 36(3): 179-90. [緒方_産業医大誌_2014]
- 37 190. Grossman TH. Tetracycline antibiotics and resistance. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016; 6(4):a025387.
38 J. English AR, P'an SY, Gardotki JF, Wright WA. Tetracycline - Microbiologic, Pharmacologic, and Clinical
39 Evaluation. Antibiotics Ann., 70 (1953-1954) [English_1953]

- 1 191. Bryskier. Antimicrobial Agents. 2005. [Bryskier_2005]
- 2 192.. Cohen SP, McMurry LM, Hooper DC, Wolfson JS, Levy SB. Cross-resistance to fluoroquinolones in
3 multiple-antibiotic-resistant (Mar) *Escherichia coli* selected by tetracycline or chloramphenicol: decreased drug
4 accumulation associated with membrane changes in addition to OmpF reduction. Antimicrob Agents
5 Chemother. 1989;33(8):1318-25. [Cohen_AAC_1989]
- 6 193. Alekshun MN and Levy SB. Regulation of chromosomally mediated multiple antibiotic resistance: the *mar*
7 regulon. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41:2067-75. [Alekshun_TrendsMicrobiol_1999]
- 8 194. Batchelor M, Threlfall EJ, Liebana E. Cephalosporin resistance among animal-associated *Enterobacteria*: a
9 current perspective. Expert Rev Anti-Infect Ther. 2005; 3: 403-17. (参照CEF7) [Batchelor_2005]
- 10 195. Jacoby GA, Monuz-Price LS. The new β -lactamases. New Engl J Med. 2005; 352: 380-91. (参照CEF48)
11 [Jacoby_2005_NEJM]
- 12 196. Arlet G, Barrett TJ, Butaye P, Cloeckaert A, Mulvey MR, White DG. *Salmonella* resistant to
13 extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology. Microbes Infect. 2006; 8: 1945-54. (参照
14 CEF63) [Arlet_2006_MicrobesInfect]
- 15 197. Alvarez M, Tran JH, Chow N, Jacoby GA. Epidemiology of conjugative plasmid-mediated AmpC β -lactamases
16 in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2004; 48: 533-7. (参照CEF104) [Alvarez_2004_AAC]
- 17 198. Hasman H, Mevius D, Veldman K, Olesen I, Aarestrup FM. β -lactamases among extended-spectrum
18 β -lactamase (ESBL)-resistant *Salmonella* from poultry, poultry products and human patients in The
19 Netherlands. J Antimicrob Chemother. 2005; 56: 115-21. (参照CEF105) [Hasman_2005_AAC]
- 20 199. Horton JM, Sing RF, Jenkins SG. Multidrug-resistant *Salmonella* associated with AmpC hyperproduction.
21 Clin Infect Dis. 1999; 29: 1348. (参照CEF108) [Horton_1999_CID]
- 22 200. Winokur PL, Brueggemann A, DeSalvo DL, Hoffmann L, Apley MD, Uhlenhopp EK, *et al.* Animal and human
23 multidrug-resistant, cephalosporin-resistant *Salmonella* isolates expressing a plasmid-mediated CMY-2
24 AmpC β -lactamase. Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44: 2777-83. (参照CEF109) [Winokur_2000_AAC]
- 25 201. Chiu CH, Su LH, Chu C, Chia JH, Wu TL, Lin TY, *et al.* Isolation of *Salmonella enterica* serotype choleraesuis
26 resistant to ceftriaxone and ciprofloxacin. Lancet. 2004; 363: 1285-6. (参照CEF110) [Chiu_2004_Lancet]
- 27 202. Weill FX, Fabre L, Grandry B, Grimont PAD, Casin I. Multiple-antibiotic resistance in *Salmonella enterica*
28 serotype Paratyphi B isolates collected in France between 2000 and 2003 is due mainly to strains harboring
29 *Salmonella* genomic islands 1,1-B, and 1-C. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49: 2793-801. (参照CEF111)
30 [Weill_2005_AAC]
- 31 203. Madec JY, Poirel L, Saras E, Gourguechon A, Girlich D, Nordmann P, *et al.* Non-ST131 *Escherichia coli* from
32 cattle harbouring human-like blaCTX-M-15-carrying plasmids. J Antimicrob Chemother. 2012. 67: 578-81. (参
33 照CEF172) [Madec_2012_JAC]]
- 34 204. Fischer J, Rodríguez I, Baumann B, Guiral E, Beutin L, Schroeter A, *et al.* blaCTX-M-15-carrying *Escherichia*
35 *coli* and *Salmonella* isolates from livestock and food in Germany. J Antimicrob Chemother. 2014; 69: 2951-8.
36 (参照CEF173) [Fischer_2014_JAC]
- 37 205. Esaki H, Morioka A, Kijima A, Ishihara K, Asai T, Tamura Y, *et al.* Epidemiological characterization of
38 *Salmonella* Typhimurium DT104 prevent among food-producing animals in the Japanese Veterinary
39 Antimicrobial Resistance Monitoring program. (1999-2001). Microbiol Immun. 2004; 48: 553-6. (参照CEF176)
40 [Esaki_2004_MicrobiolImmun]

- 1 206. Wilkinson SP, Grove A. Ligand-responsive transcriptional regulation by members of the MarR family of
2 winged helix proteins. *Current issues in molecular biology*. 2006;8(1):51. [Wilkinson_CurrIssuesMolBiol_2006]
- 3 207. 小島明美, *et al.* 平成 25 年度食品安全確保推進研究事業「食品由来細菌の薬剤耐性サーベイランスの強化と国際対
4 応に関する研究」家畜由来薬剤耐性菌のサーベイランスに関する研究. 2014. [H25_厚労科研]
- 5 208. Yan X, Yu X, Tao X, Zhang J, Zhang B, Dong R, *et al.* *Staphylococcus aureus* ST398 from slaughter pigs in
6 northeast China. *Int J Med Microbiol*. 2014;304(3-4):379-83. [Yan_IntJMedMicrobiol_2014]
- 7 209. Wang W, Liu F, Zulqarnain B, Zhang CS, Ma K, Peng ZX, *et al.* Genotypic characterization of
8 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from pigs and retail foods in China. *Biomed Environ Sci*.
9 2017;30(8):570-80. [Wang_BiomedEnvironSci_2017]
- 10 210. Truong-Bolduc QC, Dunman PM, Strahilevitz J, Projan SJ, Hooper DC. MgrA is a multiple regulator of two
11 new efflux pumps in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*. 2005;187(7):2395-405.
12 [Truong-Bolduc_2005_JBacteriol]
- 13 211. Trzcinski K, Cooper BS, Hryniewicz W, Dowson CG. Expression of resistance to tetracyclines in strains of
14 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45(6):763-70,
15 [Trzcinski_2000_JAC]
- 16 212. Petersen PJ, Jacobus NV, Weiss WJ, Sum PE, Testa RT. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a novel
17 glycylcycline, the 9-t-butyglucylamido derivative of minocycline (GAR-936). 1999. *Antimicrob Agents*
18 *Chemother*. 1999;43(4):738-44. [Petersen_AAC_1999]
- 19 213. Flannagan SE., Zitzow LA, Su YA, Clewell DB. 1994. Nucleotide sequence of the 18-kb conjugative transposon
20 Tn916 from *Enterococcus faecalis*. *Plasmid* 32:350-354. [Flannagan_Plamid_1994]
- 21 214. Acton DS, Plat-Sinnige MT, van Wamel W, de Groot N, van Belkum A. Intestinal carriage of *Staphylococcus*
22 *aureus*: how does its frequency compare with that of nasal carriage and what is its clinical impact?. *Eur J Clin*
23 *Microbiol Infect Dis*. 2009;28(2):115. [Acton_2009_EurJClinMicrobiolInfectDis]
- 24 215. 河村成彦, 松岡隆介. 食品保健行政と HACCP システム. *公衆衛生研究*. 2001;50(2):75-8. [河村_2001_公衆衛生研
25 究]
- 26 216. 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*.
27 2018 年 5 月. (参照 X) [食安委_カンピロ RP_2018]
- 28 217. 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
29 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
30 労省_カンピロ対策通知_2017]
- 31 218. 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]
- 32 219. 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]
- 33 219-1. 厚生省．食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）．
34 [https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/jigyousya/shokuhin_kikaku/370b.ht](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/jigyousya/shokuhin_kikaku/370b.html)
35 [ml](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/jigyousya/shokuhin_kikaku/370b.html) (accessed 2018-05-25). [厚生省 S34 告示 370]
- 36 220. 指原信広, 水谷宏, 高山澄江, 小沼博隆, 鈴木昭, 今井忠平. 液全卵（凍結卵）の原料、製品および製造工程における
37 細菌汚染について. *食品衛生学雑誌*. 1979;20(2):127-36.
- 38 221. 平成 29 年食品安全確保総合調査「食品を介してヒトに伝播される薬剤耐性菌に関する文献等調査報告書（テトラ
39 サイクリン系抗生物質等に関するヒト医療における状況）．
40 <http://www.fsc.go.jp/fscis/survey/show/cho20180050001>. [H29 食安委調査事業]

- 1 222. Corne P, Marchandin H, Jonquet O, Campos J, Banuls AL. Molecular evidence that nasal carriage of
2 *Staphylococcus aureus* plays a role in respiratory tract infections of critically ill patients. J Clin Microbiol.
3 2005;43(7):3491-3. [Corne_2005_JCM]
- 4 223. Kasper U, Kriegeskorte A, Schubert T, Peters G, Rudack C, Pieper DH, *et al*. The culturome of the human
5 nose habitats reveals individual bacterial fingerprint patterns. Environ Microbiol. 2016;18(7):2130-42.
6 [Kasper_2015_原稿]
- 7 224. von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus*
8 bacteremia. N Engl J Med. 2001; 344: 11–16. [von Eiff_2001_NEJM]
- 9 225. 保里恵一, 由良二郎, 品川長夫, 桜井敏, 真下啓二, 水野章. 術後感染性腸炎, 特に MRSA 腸炎の実態. 感染症学
10 雑誌. 1989 Jul 20;63(7):701-7. [保里_感染症誌_1989]
- 11 226. 竹末芳生, 横山隆, 児玉節, 山東敬弘, 村上義昭, 宮本勝也, 津村裕昭, 立本直邦, 松浦雄一郎. メチシリン耐性黄色
12 ブドウ球菌 (MRSA) 腸炎の検討. 日本臨床外科医学会雑誌. 1994;55(8):1921-5. [竹末_1994_日臨外医学会誌]
- 13 227. 渡辺浩, 佐藤哲史, 栗田伸一, 佐藤晃嘉, 吉嶺裕之, 田中宏史, 末長宜弘, 渡辺貴和雄, 力富直人, 永武毅. MRSA 便
14 培養陽性 18 例の臨床的検討. 感染症学雑誌. 1996 Nov 20;70(11):1170-5. [渡辺_感染症誌_1996]
- 15 228. Kluytmans J, van Leeuwen W, Goessens W, Hollis R, Messer S, Herwaldt L, *et al*. Food-initiated outbreak of
16 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* analyzed by pheno- and genotyping. J Clin Microbiol.
17 1995;33(5):1121-8. [Kluytmans_1995_JCM]
- 18 229. Jones TF, Kellum ME, Porter SS, Bell M, Schaffner W. An outbreak of community-acquired foodborne illness
19 caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Emerg Infect Dis. 2002;8(1):82-4. [Jones_2002_EID]
- 20 230. Köck R, Becker K, Cookson B, van Gemert-Pijnen JE, Harbarth S, Kluytmans JA, *et al*. Methicillin-resistant
21 *Staphylococcus aureus* (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe. Euro Surveill.
22 2010;15(41):pii=19688. [Koeck_2010_EuroSurveill]
- 23 231. 前崎繁文, 救急で問題となる薬剤耐性菌 —MRSA から MDRP まで—. 日本救急医学会雑誌. 2010;21:51-62. (参
24 照 TC125) [前崎_2010_日救急医学会誌]
- 25 232. 山本達男, 高野智洋, Baranovich T, 樋口涉, 西山晃史. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA). モダンメディア,
26 2008;54(3):95-103. (参照 TC114) [山本_2008_MM]
- 27 233. Köck R, Harlizius J, Bressan N, Laerberg R, Wieler LH, Witte W, *et al*. Prevalence and molecular
28 characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) among pigs on German farms and
29 import of livestock-related MRSA into hospitals. Euro J Clin Microbiol Infect Dis. 2009;28(11):1375.
- 30 234. 国立感染症研究所. 病原微生物検出情報 (2009~2013年).
31 <http://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/510-iasr/graphs/4274-iasrgb2013.html> (accessed
32 2018-10-25). [感染研_IASR_2009-2013]
- 33 235. 国立感染症研究所. 病原微生物検出情報 (2014~2018年).
34 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr/510-surveillance/iasr/graphs/1524-iasrgb.html> (accessed 2018-10-25) [感染研
35 _IASR_2014-2018]
- 36 236. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業. 公開情報 2016年1月~12月年報 (全集計対象医療機関) 院内感
37 染対策サーベイランス検査部門.
38 https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2016/3/1/ken_Open_Report_201600.pdf (accessed 2018-1-15). [厚労
39 省_JANIS_検査]
- 40 237. 国立感染症研究所. 感染症発生動向調査年別報告数一覧 (定点把握). 五類感染症 (定点).

- 1 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/7314-report-jb2016.html> (accessed 2018-10-3). (参照
2 TC107) [感染研_NESID_2016_五類定点]
- 3 238. 国立感染症研究所. 感染症発生動向調査年別報告数一覧 (全数把握). 五類感染症 (全数).
4 <https://www.niid.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/7312-report-ja2016-30.html> (accessed 2018-10-3). [感染研
5 _NESID_2016_五類全数]
- 6 239. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業.全入院患者部門 JANIS (一般向け) 期報・年報. 病床数別公開情報.
7 <https://janis.mhlw.go.jp/report/zen.html> (accessed 2018-xx-xx). [JANIS_入院_2007-2017]
- 8 240. 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
9 GAM148) [厚労省_人口動態調査_2007-2017]
- 10 241. 国立感染症研究所感染症情報センター. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症. 感染症の話, 2002 年第 18 週号.
11 http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k02_g1/k02_18.html. (参照 TC113) [感染研_IDWR_2002]
- 12 242. Nguyen E T, Kanne J P, Hoang L M, Reynolds S, Dhingra V, Bryce E, *et al*. Community-acquired
13 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: radiographic and computed tomography findings. J
14 Thorac Imaging. 2008; 23: 13-9.[Nguyen_2008_J Thorac Imaging_未入手]
- 15 243. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet J C, Lina G, Bes M, *et al*. Association between *Staphylococcus aureus*
16 strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young
17 immunocompetent patients. Lancet. 2002; 359: 753-9.[Gillet_2002_Lancet_未入手]
- 18 244. Prince A, Wang H, Kitur K, Parker D. Humanized mice exhibit increased susceptibility to *Staphylococcus*
19 *aureus* pneumonia. J Infect Dis. 2016; DOI: 10.1093/infdis/jiw425. [Prince_2017_JID]
- 20 245. Vandenesch F, Naimi T, Enright M C, Lina G, Nimmo G R, Heffernan H, *et al*. Community-acquired
21 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide
22 emergence. Emerg Infect Dis. 2003; 9: 978-84.[Vandenesch_2003_EID]
- 23 246. Naimi T S, LeDell K H, Como-Sabetti K, Borchardt S M, Boxrud D J, Etienne J, *et al*. Comparison of
24 community-and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. JAMA 2003; 290:
25 2976-84.[Naimi_2003_JAMA]
- 26 247. Glaser P, Martins-Simões P, Villain A, Barbier M, Tristan A, Bouchier C, *et al*. Demography and
27 Intercontinental Spread of the USA300 Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*
28 Lineage. MBio 2016; 7: e02183-15.[Glaser_MBio_2016]
- 29 248. Karampela I, Poulakou G, Dimopoulos G. Community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*
30 pneumonia: an update for the emergency and intensive care physician. Minerva Anesthesiol. 2012; 78(8): 930-40.
31 [Karampela_2012_Minerva Anesthesiol]
- 32 249. Yamaguchi T, Okamura S, Miura Y, Koyama S, Yanagisawa H, Matsumoto T. Molecular characterization of
33 community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from skin and pus samples of
34 outpatients in Japan. Microb Drug Resist. 2015; 21: 441-7. [Yamaguchi_MDR_2015_未入手]
- 35 250. Yanagihara K, Araki N, Watanabe S, Kinebuchi T, Kaku M, Maesaki S, *et al*. Antimicrobial susceptibility and
36 molecular characteristics of 857 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from 16 medical centers
37 in Japan (2008-2009): nationwide survey of community-acquired and nosocomial MRSA. Diagn Microbiol
38 Infect Dis. 2012; 72: 253-7.[Yanagihara_2012_Diagn Microbiol Infect Dis]
- 39 251. Mine Y, Higuchi W, Taira K, Nakasone I, Tateyama M, Yamamoto T, *et al*. Nosocomial outbreak of
40 multidrug-resistant USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* causing severe furuncles and

- 1 carbuncles in Japan. *J Dermatol.* 2011; 38: 1167-71. [Mine_JDermatol_2011_未入手]
- 2 252. Uehara Y, Ito T, Ogawa Y, Hirotaki S, Shoji T, Tame T, *et al.* Molecular epidemiologic study of
3 community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with Panton-Valentine leukocidin gene
4 among family members in Japan. *J Infect Chemother.* 2015; 21: 700-2. [Uehara_JIC_2015]
- 5 253. Kawaguchiya M, Urushibara N, Ghosh S, Kuwahara O, Morimoto S, Ito M, *et al.* Genetic diversity of
6 emerging Panton-Valentine leukocidine/arginine catabolic mobile element (ACME)-positive ST8 SCCmec-IVa
7 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains and ACME-positive CC5 (ST5/ST764) MRSA
8 strains in Northern Japan. *J Med Microbiol.* 2013; 62: 1852-63. [Kawaguchiya_JMedMicrobiol_2013]
- 9 254. Ballhausen B, Kriegeskorte A, van Alen S, Jung P, Köck R, Peters G, *et al.* The pathogenicity and host
10 adaptation of livestock-associated MRSA CC398. *Vet Microbiol.* 2017;200:39-45. [Ballhausen_VM_2017]
- 11 255. 東京都感染症情報センター. バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症 Vancomycin-Resistant *Staphylococcus*
12 *Aureus* (VRSA) infection. 2016. <http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/diseases/vrsa/> (accessed 2018-10-9)
- 13 256. 国立感染症研究所. 感染症情報センター. バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌感染症 Vancomycin Resistant
14 *Staphylococcus Aureus* (VRSA) 一般向け解説. <http://idsc.nih.go.jp/disease/vrsa/guide01.html>. (accessed
15 2018-10-9)
- 16 257. Suzuki M, Miyaki M, Sekine K, Kurihara T, Abe S, Aikawa N, *et al.* Antimicrobial-susceptible patterns of
17 *Staphylococcus aureus* isolated from surgical infections: a new approach. *J Infect Chemother.* 2011; 17: 34-39.
18 [Suzuki_2011_JIC]
- 19 258. Nakaminami H, Noguchi N, Ikeda M, Hasui M, Sato M, Yamamoto S, *et al.* Molecular epidemiology and
20 antimicrobial susceptibilities of 273 exfoliative toxin-encoding-gene-positive *Staphylococcus aureus* isolates
21 from patients with impetigo in Japan. *J Med Microbiol.* 2008; 57: 1251-8. [Nakaminami_2008_J Med Microbiol]
- 22 259. Niki Y, Hanaki H, Yagisawa M, Kohno S, Aoki N, Watanabe A, *et al.* The first nationwide surveillance of
23 bacterial respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. Part 1: a general view of
24 antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother.* 2008; 14: 279-90. [Niki_2008_JIC]
- 25 260. Niki Y, Matsumoto T, Yagisawa M, Kohno S, Aoki N, Watanabe A, *et al.* Nationwide surveillance of bacterial
26 respiratory pathogens conducted by the Japanese Society of Chemotherapy in 2008: general view of the
27 pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother.* 2011; 17: 510-23. [Niki_2011_JIC]
- 28 261. Watanabe A, Yanagihara K, Matsumoto T, Kohno S, Aoki N, Oguri T, *et al.* Nationwide surveillance of
29 bacterial respiratory pathogens conducted by the Surveillance Committee of Japanese Society of
30 Chemotherapy, Japanese Association for Infectious Diseases, and Japanese Society for Clinical Microbiology in
31 2009: general view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother.* 2012; 18: 609-20.
32 [Watanabe_2012_JIC]
- 33 262. Takesue Y, Watanabe A, Kusachi S, Matsumoto T, Iwamoto A, Totsuka K, *et al.* Nationwide surveillance of
34 antimicrobial susceptibility patterns of pathogens isolated from surgical site infections (SSI) in Japan. *J Infect*
35 *Chemother.* 2012; 18: 816-26. [Takesue_2012_JIC]
- 36 263. Hanaki H, Cui L, Ikeda-Dantsuji Y, Nakae T, Honda J, Yanagihara K, *et al.* Antibiotic susceptibility survey of
37 blood-borne MRSA isolates in Japan from 2008 through 2011. *J Infect Chemother.* 2014; 20: 527-34.
38 [Hanaki_2014_JIC]
- 39 264. Yanagihara K, Kadota J, Aoki N, Matsumoto T, Yoshida M, Yagisawa M, *et al.* Nationwide surveillance of
40 bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy,

- 1 the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2010:
2 General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother.* 2015; 21: 410-20.
3 [\[Yanagihara_2015_JIC\]](#)
- 4 265. Ishikawa K, Hamasuna R, Uehara S, Yasuda M, Yamamoto S, Hayami H, *et al.* Japanese nationwide
5 surveillance in 2011 of antibacterial susceptibility patterns of clinical isolates from complicated urinary tract
6 infection cases. *J Infect Chemother.* 2015; 21: 623-33. [\[Ishikawa_2015_JIC\]](#)
- 7 266. Kanayama S, Ikeda F, Okamoto K, Nakajima A, Matsumoto T, Ishii R, *et al.* *In vitro* antimicrobial activity of
8 ozenoxacin against methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *S. aureus* and
9 *Streptococcus pyogenes* isolated from clinical cutaneous specimens in Japan. *J Infect Chemother.* 2016; 22:
10 720-3. [\[Kanayama_2016_JIC\]](#)
- 11 267. Watanabe S, Ohnishi T, Yuasa A, Kiyota H, Iwata S, Kaku M, *et al.* The first nationwide surveillance of
12 antibacterial susceptibility patterns of pathogens isolated from skin and soft-tissue infections in dermatology
13 departments in Japan. *J Infect Chemother.* 2017; 23: 503-11. [\[Watanabe_2017_JIC\]](#)
- 14 268. Yanagihara K, Watanabe A, Aoki N, Matsumoto T, Yoshida M, Sato J, *et al.* Nationwide surveillance of
15 bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy,
16 the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2012:
17 General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother.* 2017;23:587-97.
18 [\[Yanagihara_2017_JIC\]](#)
- 19 269. Takesue Y, Kusachi S, Mikamo H, Sato J, Watanabe A, Kiyota H, *et al.* Antimicrobial susceptibility of
20 pathogens isolated from surgical site infections in Japan: Comparison of data from nationwide surveillance
21 studies conducted in 2010 and 2014–2015. *J Infect Chemother.* 2017; 23: 339-48. [\[Takesue_2017_JIC\]](#)
- 22 270. Takesue Y, Kusachi S, Mikamo H, Sato J, Watanabe A, Kiyota H, *et al.* Antimicrobial susceptibility of common
23 pathogens isolated from postoperative intra-abdominal infections in Japan. *J Infect Chemother.* 2018; 24:
24 330-40. [\[Takesue_2018_JIC\]](#)
- 25 271. Ito A, Nakaminami H, Fujii T, Utsumi K, Noguchi N. Increase in SCCmec type IV strains affects trends in
26 antibiograms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary-care hospital. *J Med Microbiol.*
27 [2015;64\(7\):745-51, \[Ito_2015_J Med Microbiol\]](#)
- 28 272. Takizawa Y, Taneike I, Nakagawa S, Oishi T, Nitahara Y, Iwakura N, *et al.* A Panton-Valentine leucocidin
29 (PVL)-positive community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strain, another such
30 strain carrying a multiple-drug resistance plasmid, and other more-typical PVL-negative MRSA strains found
31 in Japan. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 3356-63. [\[Takizawa_2005_JCM\]](#)
- 32 273. Taneike I, Otsuka T, Dohmae S, Saito K, Ozaki K, Takano M, *et al.* Molecular nature of methicillin-resistant
33 *Staphylococcus aureus* derived from explosive nosocomial outbreaks of the 1980s in Japan. *FEBS Lett.* 2006;
34 580: 2323-34. [\[Taneike_2006_FEBS Lett\]](#)
- 35 274. Kikuta H, Shibata M, Nakata S, Yamanaka T, Sakata H, Akizawa K, *et al.* Predominant dissemination of
36 PVL-negative CC89 MRSA with SCCmecType II in children with impetigo in Japan. *Int J Pediatr.* 2011; 2011:
37 1-8. [\[Kikuta_2011_Int J Pediatr\]](#)
- 38 275. Hisata K, Ito T, Jin J, Li S, Watanabe S, Hiramatsu K, *et al.* Dissemination of multiple MRSA clones among
39 community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections from Japanese children with
40 impetigo. *J Infect Chemother.* 2011; 17: 609-21. [\[Hisata_2011_JIC\]](#)

- 1 276. Isobe H, Takano T, Nishiyama A, Hung W C, Kuniyuki S, Shibuya Y, *et al*. Evolution and virulence of
2 Panton-Valentine leukocidin-positive ST30 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the past 30 years in
3 Japan. Biomed Res. 2012; 33: 97-109. [[Isobe_2012_Biomed Res](#)]
- 4 277. Iwao Y, Ishii R, Tomita Y, Shibuya Y, Takano T, Hung WC, *et al*. The emerging ST8 methicillin-resistant
5 *Staphylococcus aureus* clone in the community in Japan: associated infections, genetic diversity, and
6 comparative genomics. J Infect Chemother. 2012; 18: 228-40. [[Iwao_2012_JIC](#)]
- 7 278. Nakaminami H, Ito A, Sakanashi D, Suematsu H, Yamagishi Y, Mikamo H , *et al*. Genetic diversity of
8 pvl-positive community-onset methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated at a university hospital in
9 Japan. J Infect Chemother. 2017; 23: 856-8. [[Nakaminami_2017_JIC](#)]
- 10 279. Inomata S, Yano H, Tokuda K, Kanamori H, Endo S, Ishizawa C, *et al*. Microbiological and molecular
11 epidemiological analyses of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary
12 care hospital in Japan. J Infect Chemother. 2015; 21: 729-36. [[Inomata_2015_JIC](#)]

13

14 <別紙参考>

15