資料2－6

平 成 31年 1 月 30日

食品安全委員会
　委員長　佐藤　洋　殿

薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
座長　田村　豊

薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成15年12月８日付け15消安第3979号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められた薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価のうち、家畜に使用するマクロライド系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について、当ワーキンググループにおいて審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別添

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

２０１９年２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
○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 5
○要　約 6

Ⅰ．評価要請の経緯（＜別添＞[Ⅰ．]参照） 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） 8
　　（１）ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等） 8
　　（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要因（薬物動態、使用方法、使用量等） 9
　　（４）発生評価の結果 9
　３．暴露評価（＜別添＞[Ⅳ．]参照） 10
　　（１）ハザードを含む当該細菌の生物学的特性（生残性、増殖性等） 10
　　（２）ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況 10
　　（３）暴露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等） 10
　　（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（＜別添＞[Ⅵ．]参照） 13
　６．食品健康影響評価の結果 13

Ⅲ．その他の考察 14

＜別添＞ 15
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．評価対象マクロライドの名称、化学構造等 18
（１）名称、化学構造等 18
（２）評価対象成分の系統 21
（３）使用方法、規制等 23
（４）使用状況 25
２．マクロライドの海外における評価状況等 27
（１）国際機関 27
（２）米国 27
（３）欧州 28
（４）豪州 28
３．対象家畜におけるマクロライドの薬物動態 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 29
（３）対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布 31
（４）指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布 34
５．マクロライドに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について 38
（１）マクロライドに対する耐性の基本的機序 38
（２）耐性遺伝子の分布及び交差耐性 38
（３）耐性遺伝子の伝達 41
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）マクロライド及び他の系統の抗生物質との交差耐性 41
（２）他の系統の抗生物質との共耐性 42
（３）マクロライド及び関連する系統の医療分野における重要度 43
７．ハザードの特定に係る検討 44
（１）マクロライド又は関連する系統の抗菌性物質で治療可能なヒトの主要な食品媒介性感染症 44
（２）家畜及びヒトの常在菌によるヒトの食品媒介性感染症 45
（３）その他のヒトの感染症 45
８．ハザードの特定 46

Ⅲ．発生評価に関する知見 47
１．畜産現場におけるマクロライド耐性の状況 47
（１）健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査 47

（２）マクロライドの使用による耐性の出現 48
２．ハザードの耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報 49
（１）カンピロバクターにおけるマクロライド耐性機序及びその遺伝学的情報..... 49
（２）突然変異による薬剤耐性の獲得率（突然変異率）及び獲得の速度 51
（３）薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性..... 52
（４）多剤耐性等..... 53
（５）家畜分野におけるマクロライド耐性に関するその他の知見..... 54
（６）使用量..... 55

Ⅳ．暴露評価に関する知見 56
１．牛、豚及び鶏由来食品の消費量..... 56
２．ハザードを含む当該細菌の生物学的特性..... 56
（１）抵抗性、生残性及び増殖性..... 56
（２）生体外における生存能力及び分布状況 57
（３）ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性..... 58
（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..... 59
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..... 60
４．牛、豚及び鶏由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況..... 61
（１）牛、豚及び鶏由来食品がハザードを含む当該細菌に汚染される可能性 61
（２）ハザード及びハザードを含む当該細菌による牛、豚及び鶏由来食品の汚染状況..... 62

Ⅴ．影響評価に関する知見 66
１．ハザードを含む当該細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病 66
（１）発生原因及び発生状況..... 66
（２）重篤度..... 68
２．当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況 70
（１）カンピロバクター・レファレンスセンターにおける調査 70
（２）その他の報告..... 71
３．当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療..... 71
（１）治療方針及び第一選択薬 71
（２）当該疾病の治療におけるハザードの影響..... 72

Ⅵ．食品健康影響評価の考え方 73
１．発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方 73
２．リスクの推定の考え方..... 74

＜別紙　検査値等略称＞ 75
＜参照＞..... 76

＜審議の経緯＞

2003 年	12 月	8 日	農林水産大臣から薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価について要請（15 消安第 3979 号）
2003 年	12 月	11 日	第 23 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年	1 月	12 日	関係資料の接受
2018 年	2 月	19 日	第 13 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2018 年	3 月	19 日	第 14 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2018 年	7 月	12 日	第 16 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2018 年	9 月	3 日	第 17 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2018 年	10 月	29 日	第 18 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2018 年	12 月	25 日	第 725 回食品安全委員会（報告）
2018 年	12 月	26 日	から 2019 年 1 月 24 日まで　国民からの意見・情報の募集
2019 年	1 月	30 日	薬剤耐性菌に関するワーキンググループ座長から食品安全委員会委員長へ報告
2019 年	2 月	5 日	第 729 回食品安全委員会

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

＜食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿＞

（2018年9月30日まで）		（2018年10月1日から）	
田村　　豊（座長）		田村　　豊（座長）	
荒川　宜親（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
今田　千秋	菅井　基行	今田　千秋	菅井　基行
植田富貴子	砂川　富正	植田富貴子	砂川　富正
岡村　雅史	筒井　敦子	岡村　雅史	豊福　　肇
甲斐　明美	豊福　　肇	甲斐　明美	早川佳代子

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

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

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

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

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

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

＜第17回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞

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

＜第18回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞

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

要　約

マクロライド系抗生物質が家畜に対し、飼料添加物として給与された場合及び動物用医薬品として投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定）に基づき、評価を実施した。

評価対象抗菌性物質は、豚に使用する飼料添加物の 16 員環マクロライド（タイロシン）並びに牛、馬、豚、鶏及び蜜蜂に使用する動物用医薬品の 14 員環（エリスロマイシン）及び 16 員環マクロライド（タイロシン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシン）である。このうち、蜜蜂は生産物であるはちみつの特性等から、馬は直近 10 年以上マクロライドの販売実績がないことから、それぞれ特定すべきハザードはないと判断した。牛、豚及び鶏由来の畜産食品を介して伝播する可能性があり、かつ、ヒトの医療分野においてマクロライドが第一選択薬とされている腸管感染症は、カンピロバクター感染症である。したがって、評価すべきハザードとして、牛、豚及び鶏に対して評価対象マクロライドを使用することによりマクロライド耐性が選択されたカンピロバクター（*Campylobacter jejuni* 及び *C. coli*）を特定した。

発生評価では、評価対象マクロライドが牛、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価し、*C. jejuni* 及び *C. coli* のマクロライド耐性機序、国内の牛、豚及び鶏におけるマクロライド耐性状況等を検討した結果、その程度は牛及び鶏では低度、豚では中等度と考えた。

暴露評価では、ヒトが牛、豚及び鶏由来の畜産食品を介してハザードに暴露される可能性及びその程度を評価し、ヒトがハザードに暴露され得る各経路でのハザードの増加又は減弱の程度、ハザードによる食品の汚染状況等を検討した結果、その程度は牛では無視できる程度、豚では低度、鶏では中等度と考えた。

影響評価では、ヒトにおける治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度を評価し、評価対象マクロライドと一定の交差耐性を示すヒト用マクロライドの医療における重要性、ハザードに起因する感染症の重篤性等を検討した結果、その程度は牛、豚及び鶏で低度と考えた。

以上の各評価結果から、総合的にハザードのリスクを推定したところ、評価対象マクロライドが牛、豚及び鶏に使用された結果として、ハザードが選択され、これらの家畜由来の畜産食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できないが、リスクの程度は低度であると考えた。また、蜜蜂及び馬については、特定すべきハザードがないことから、リスクの程度は無視できる程度と考えた。

なお、薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえず、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。

Ⅰ．評価要請の経緯（＜別添＞[Ⅰ．]参照）

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に投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、食品健康影響評価の要請がなされた。

この評価要請に含まれ、現時点で家畜（牛、馬、豚、鶏及び蜜蜂）に使用可能なマクロライド系抗生物質（以下「マクロライド」という。）は、飼料添加物としてのタイロシン、動物用医薬品としてのエリスロマイシン、タイロシン、チルバロシン（旧名：酢酸イソ吉草酸タイロシン）、チルミコシン及びミロサマイシンの 5 成分（以下「評価対象マクロライド」という。）である。なお、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、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、本評価の対象とせず、別途評価することとした。

食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループは、これらの評価対象マクロライドに関して、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）に基づき、家畜に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱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。（参照 1）　なお、評価に当たり参照した知見を＜別添＞に示した。

Ⅱ．食品健康影響評価

１．ハザードの特定（＜別添＞[Ⅱ．]参照）

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

（１）動物用抗菌性物質に関する情報

評価対象抗菌性物質は、豚に使用する飼料添加物の 16 員環マクロライド（タイロシン）並びに牛、馬、豚、鶏及び蜜蜂に使用する動物用医薬品の 14 員環（エリスロマイシン）及び 16 員環マクロライド（タイロシン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシン）である。

このうち蜜蜂については、酒石酸タイロシン製剤に関する評価において、蜜蜂及びその生産物であるはちみつの特性等を検討した結果、特定すべきハザードはないと判断しており、本評価の対象である蜜蜂に使用するミロサマイシンについても、同様の考え方によりハザードは特定されないと判断した。また、2005 年以降、馬用のマクロライド製剤の販売実績がないことから、馬についても特定すべきハザードはないと判断した。

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

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

家畜にマクロライドを使用した場合に選択圧を受けるのは、承認製剤の有効菌種及び家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と考えられる。牛、豚及び鶏は、薬剤感受性に関する指標細菌の腸球菌及び大腸菌を腸内細菌叢として保菌しており、また、食品由来病原菌のサルモネラ及びカンピロバクターも保菌していることがある。このうち、大腸菌及びサルモネラは評価対象マクロライドに対して自然耐性である。

（２）薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報

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

（３）関連するヒト用抗菌性物質の概要

14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド間で一定の交差耐性を示すほか、マクロライドと結合部位が重複するリンコマイシン系及びストレプトグラミン B 群抗生物質についてもマクロライド・リンコマイシン・ストレプトグラミン B 交差耐性（MLS_B 耐性）が生じる。

国内のヒト医療において、マクロライドはカンピロバクター感染症、レジオネラ症、百日咳、マイコプラズマ症、非結核性抗酸菌症及び *Chlamydia trachomatis* による性感染症等の治療に用いられ、腸球菌感染症の治療には用いられていない。交差耐性を生じるリンコマイシン系抗生物質は、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*S. pneumoniae*、赤痢菌及びマイコプラズマによる感染症、ストレプトグラミン A＋B 合剤はバンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium*（VREF）による各種感染症の治療に用いられるが、MLS_B 耐性菌はストレプトグラミン A＋B 合剤に対して感受性を失わない。

ヒト医療において、評価対象マクロライド又はこれらと交差耐性を示す抗菌性物質が第一選択薬又は推奨薬とされている腸管感染症のうち、牛、豚及び鶏由来の畜産食品を介した感染・発症を考慮すべき感染症は、カンピロバクター感染症である。

（４）ハザードの特定

以上のことから、評価すべきハザードとして、牛、豚及び鶏に対して評価対象の 14 員環及び 16 員環マクロライドを使用した結果として選択されるマクロライド耐性カンピロバクター（*Campylobacter jejuni* 及び *C. coli*）を特定した。

カンピロバクターは、動物種により分布する菌種が異なること等から、ハザードとして特定したマクロライド耐性カンピロバクター（*C. jejuni* 及び *C. coli*）について動物種ごとに評価を行った。

２．発生評価（＜別添＞[Ⅲ．]参照）

（１）ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）

カンピロバクターの最も一般的なマクロライド耐性機序は、染色体 DNA の突然変異によるリボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA の構造変化であり、マクロライド高度耐性を示す。

耐性株出現頻度は、フルオロキノロン系抗菌性物質（以下「フルオロキノロン」という。）に比べて低く、マクロライドの治療的投与量以下の低用量での長期連用によって獲得されることが示唆されている。

マクロライド耐性遺伝子である *erm* 遺伝子はグラム陽性菌が保有し、また菌間で伝達されるが、カンピロバクターでの保有報告は世界的にまれである。中国及びスペインでは、ヒト、豚、鶏等から分離された *C. coli* から染色体上又はプラスミド上に存在する *ermB* 遺伝子が媒介する 23S rRNA の修飾による耐性が報告されているが、*C. jejuni* での報告は極めてまれである。また、国内では *C. coli* からの分離報告が 1 件のみある。中国での報告は、多種類の薬剤による長期的かつ過剰な選択圧によると推測された。

（懸念は中程度。）

（２）ハザードを含む当該細菌の感受性分布

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

C. jejuni の 23S rRNA の構造変化によるマクロライド耐性株では、生存性が著しく低下することが報告されており、これが *C. jejuni* の耐性率の低さに寄与していると考えた。

（牛及び鶏では懸念は小さい、豚では懸念は中程度。）

（３）発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）

牛、豚及び鶏におけるマクロライドを有効成分とする動物用医薬品の使用量は、直近 10 年では豚における 16 員環マクロライド（特に経口剤）が突出（平均 66.4%）しており、次いで鶏が多い（平均 30.6%）。エリスロマイシンは牛及び豚に注射剤及び乳房注入剤として使用されており、使用量は少ない。飼料添加物としては、タイロシンが豚ほ乳期用のみ使用可能となっている。

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

（牛及び鶏では懸念は小さい、豚では懸念は中程度。）

（４）発生評価の結果

以上のことから、食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループは、評価対象マクロライドが牛、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は、牛及び鶏では低度、豚では中等度と考えた（表 1）。

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

表１　発生評価の内容

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

３．暴露評価（＜別添＞[Ⅳ．]参照）

（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）

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

また、*C. jejuni* では、23S rRNA の変異による適応負担（fitness cost）が生じ、食肉での生残性やヒト腸管への定着性が低下するとの示唆がある。*C. coli* ではこうした適応負担はみられない。

なお、ヒトの腸内細菌や病原菌にカンピロバクターからマクロライド耐性遺伝子が伝達される可能性については、カンピロバクターが *ermB* 遺伝子を保有しているという報告はまれであり、その可能性は低いと考えた。

（牛では懸念は小さい、豚及び鶏では懸念は中程度。）

（２）ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

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

食品安全確保総合調査における食肉等におけるマクロライド耐性カンピロバクターの出現実態調査では、鶏肉から主に *C. jejuni* が検出された（31.7～34.4%）が、分離菌株のエリスロマイシン耐性率は極めて低かった（0～1.1%）。*C. coli* の陽性率は低かった（3.1～4.4%）が、エリスロマシン耐性が認められた（28.6～33.3%）。2013 年にと畜場で採取された牛及び豚の肝臓からはカンピロバクターが分離されたが、牛肝臓由来 *C. jejuni* 及び豚肝臓由来 *C. coli* のエリスロマイシン耐性株陽性率は低かった（それぞれ 0.4 及び 6.4%）。

C. jejuni の 23S rRNA の構造変化によるマクロライド耐性株では、生存性が著しく低下することが報告されており、これが *C. jejuni* の耐性率の低さに寄与していると考えた。

なお、食中毒菌汚染実態調査では、牛及び豚由来の市販食肉等のカンピロバクター陽性率は低く（牛肉・牛ひき肉：0～0.7%、豚ひき肉：0～0.6%）、鶏由来の市販食肉等のカンピロバクター陽性率は高かった（鶏肉・鶏ひき肉：0～62.5%）が、そのマクロライド耐性については不明である。

（懸念は小さい。）

（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）

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、法令に基づき食肉処理工程等において衛生管理が実施されている。更に牛肉については生食用の規格基準が策定され、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、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、大きな懸念を生じさせるその他の要因はないと考えた。また、鶏肉については、厚生労働省及び消費者庁が加熱用を生食用として流通・提供しないよう通知している。

また、カンピロバクターは比較的少ない菌数で発症することから、調理時等における二次汚染に注意すべきと考えられるが、カンピロバクターは、一般的に空気、乾燥及び熱に極めて弱く速やかに死滅するため、調理前に手を洗うこと、ほかの食材、特に調理済み食品との交差汚染を防ぐこと、食材を十分に加熱すること等の一般的な食中毒対策により、予防可能であると考えられた。

（牛及び豚では懸念は小さい、鶏では懸念は中程度。）

（４）暴露評価の結果

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

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

表 2　暴露評価の内容

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

４．影響評価（＜別添＞[Ⅴ．]参照）

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

「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けについて」（平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定）において、評価対象マクロライドのうちエリスロマイシンはⅡ（高度に重要）[1]、16 員環マクロライドはⅢ（重要）[2]である。ヒト医療において、カンピロバクター感染症に対して抗菌性物質を投与する場合の第一選択薬として、クラリスロマイシン（14 員環）、アジスロマイシン（15 員環）、エリスロマイシンが推奨されている。また、アジスロマイシンはカンピロバクターを含む細菌性腸炎の経験的治療（empiric therapy）[3]の第二選択薬として推奨されている。評価対象マクロライドはこれらの 14 員環及び 15 員環マクロライドの推奨薬と一定の交差耐性を示す。

---

[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。

[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。

（ランクⅠではないが推奨薬（懸念は中程度。）。）

（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）

カンピロバクター感染症は代表的な食中毒であり、鶏由来の食品を介した発生件数が多く、その原因のほとんどは *C. jejuni* である。しかしながら、マクロライド耐性 *C. jejuni* による発生件数は少ないと考えた。

C. jejuni 感染症とギラン･バレー症候群との関連性が指摘されているものの、カンピロバクター感染症は通常下痢等の症状のみで多くは自然治癒し、症状が重篤化する可能性は大きくないと考えた。

マクロライド耐性カンピロバクター感染症患者では、感性株による感染に比べて有害健康事象が増加したという報告がある一方で、エリスロマイシン感受性に基づき感性群と耐性群に分類した比較解析では、両群間に臨床的に有意な差はみられなかったという報告もある。また、*in vitro* や動物における研究では、*C. jejuni* の 23S rRNA 変異によるマクロライド耐性株は感性株に比べて増殖速度や腸管での定着性等が低下する等の報告がある。

これらの現時点で利用可能な知見に基づけば、ヒト臨床においてカンピロバクターがマクロライド耐性を獲得したことが主たる原因で、患者の症状がより重篤化又は予後が悪化したという報告はみられず、また、マクロライド耐性 *C. jejuni* の生物学的特性からその病原性がマクロライド感性株に比べて高くなるとはいえないと考えた。

（懸念は小さい。）

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

国内のヒト医療分野におけるカンピロバクターのマクロライド耐性率はフルオロキノロン等に比べて低く抑えられ、*C. jejuni* のマクロライド耐性はほとんどみられない（1～3%程度）。*C. coli* は *C. jejuni* に比べて耐性率が高い傾向がみられる（0～66.7%）が、分離報告数は少ない。また、カンピロバクター感染症については、抗菌薬による治療を行う場合の治療薬として系統の異なる抗菌薬が存在することから、大きな懸念を生じさせるその他の要因はないと考えた。

（懸念は小さい。）

（４）影響評価の結果

以上のことから、食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループは、ハザードに暴露されることにより起こり得るヒトの健康上の影響及びヒト用抗菌性物質の医療における重要性を考慮して、ヒトにおける治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度は、牛、豚及び鶏で低度と考えた（表 3）。

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

表３　影響評価の内容

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

５．リスクの推定（＜別添＞[Ⅵ．]参照）

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、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評価結果から、牛、豚及び鶏について総合的にハザードのリスクを推定した結果、リスクの程度は低度と判断した（表４）。

表４　リスクの推定の内容

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

６．食品健康影響評価の結果

以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく家畜に使用するマクロライド系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、以下のとおりと考えた。

（１）評価対象マクロライドが牛､豚及び鶏に使用された結果としてハザードが選択され、これらの家畜由来の畜産食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できないが、リスクの程度は低度であると考えた。また、蜜蜂及び馬については、特定すべきハザードがないことから、リスクの程度は無視できる程度と考えた。

（２）なお、薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえず、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。

Ⅲ．その他の考察

今回の評価においては、リスクの程度は低度と評価したが、評価対象マクロライドについては、適正使用の確保のための措置、薬剤耐性菌に関する情報収集等のリスク管理措置の徹底が図られるとともに、薬剤耐性菌に関する科学的知見・情報を収集した上で随時検証を行い、必要となるリスク管理措置が講じられることが不可欠である。

併せて、薬剤耐性菌に係るモニタリングについては、「牛及び豚に使用するフ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」（平成 22 年 3 月 25 日付け府食第 240 号）のⅧの内容を受けて農林水産省が実施しているところであるが、引き続きその充実が望まれる。

また、カンピロバクター感染症については、一般的な食中毒対策を行うことにより予防できると考えられるため、2018 年 5 月に食品安全委員会が公表した「食品健康影響評価のためのリスクプロファイル～鶏肉等における *Campylobacter jejuni/coli*」で示されたとおり、フードチェーンの各段階において関係者がリスク管理措置や取組を引き続き実施していくことが重要である。

なお、マクロライドについては、引き続き国内外の新たな科学的知見・情報等の収集及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、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）に基づく承認・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ると考える。

＜別添＞

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

Ⅰ．評価の経緯及び範囲等

１．はじめに

食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループは、2003 年に農林水産省から要請があった家畜に使用するマクロライド系抗生物質（以下「マクロライド」という。）に係る薬剤耐性菌に関して、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）に基づき、「家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度」について、評価を行った。（参照 1）

２．経緯

（１）評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品

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 項の規定に基づき飼料添加物として指定されている抗菌性物質が、飼料添加物として飼料に添加され家畜等に給与された場合、及び②医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）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、食品健康影響評価の要請がなされた。

この評価要請の中にマクロライドの成分は、飼料添加物としてのセデカマイシン及びタイロシンの 2 成分、動物用医薬品としてのエリスロマイシン、ジョサマイシン、スピラマイシン、タイロシン、チルバロシン（旧名：酢酸イソ吉草酸タイロシン）、チルミコシン、テルデカマイシン及びミロサマイシンの 8 成分があった。

その後、セデカマイシンは 2014 年に飼料添加物としての指定が取り消され、同年に評価要請が取り下げられた。また、ジョサマイシン及びテルデカマイシンは、それぞれ 2017 年及び 2005 年に動物用医薬品の承認が整理され、現在、承認製剤はない。

したがって、現時点で家畜等に使用可能なマクロライドは、エリスロマイシン、スピラマイシン、タイロシン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシンの 6 成分である。

（２）評価の範囲

（１）のマクロライド6成分は、家畜（牛、馬、豚、鶏及び蜜蜂）の飼養及び水産動物の養殖過程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、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、本評価の対象とせず、別途評価することとした。

このため、評価の範囲は現在水産動物にのみ使用可能なスピラマイシンを除く、エリス

ロマイシン、タイロシン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシンの5成分[4]（以下「評価対象マクロライド」という。）である。

なお、上記の評価要請時に国内で承認のなかった新規のマクロライドや、既存のマクロライドに対して新たに追加された対象動物については、当該要請に含まれていない。このため、15 員環マクロライド（ガミスロマイシン及びツラスロマイシン）及び蜜蜂用のタイロシンについては、動物用医薬品の承認又は承認事項変更に係る個別の要請を受け、評価を実施してきた。（参照 2）（参照 3）（参照 4）（参照 5）（参照 6）

３．ハザード[5]である薬剤耐性菌の考え方

薬剤耐性菌とは、抗菌性物質等の薬剤に対して感受性を示さない（薬剤が効かない）性質を持つ菌である。対象菌が薬剤に対して発育できるか否かを判断する最小発育阻止濃度（MIC）が「耐性」のブレイクポイント（耐性限界値）よりも大きい場合、その薬剤に対して耐性であると判断される。

薬剤耐性菌の判断基準となるブレイクポイントは、以下に示すように幾つかの異なる考え方に基づき設定されたものが存在しており、各知見によって、薬剤耐性率の判断基準は異なる場合がある。

したがって、本評価においては、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐性菌を定義して評価することは困難であると考えられることから、評価に用いた各知見で採用しているブレイクポイントを明確にした上で薬剤耐性率等のデータを検討し、薬剤耐性菌のリスクについて総合的に評価することとする。

なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低下しているだけでもヒトの治療に支障をきたす可能性があると報告されていることから、米国の臨床検査標準協会（CLSI）等においては、抗菌性物質のブレイクポイントについては薬剤低感受性も考慮すべきであるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレイクポイントについては、現時点で十分な科学的知見が集積されておらず、薬剤低感受性に関する評価は困難であるため、今後、科学的知見の収集に努める必要があると考えられる。

① CLSI におけるブレイクポイント

国際的に多く利用されているブレイクポイントであり、細菌の実測 MIC 及び抗菌性物質の血中濃度から、感性（S）、中間（I）、耐性（R）のカテゴリーに分類されている。しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国における用法・用量を基準として設定されたものであるため、日本国内における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合がある。

② 日本化学療法学会におけるブレイクポイント

感染症に対する抗菌性物質の臨床効果が 80%以上の有効率で期待できる MIC として、感染症･感染部位別にブレイクポイントが設定されている。これまでに呼吸器感染症、敗血症及び尿路感染症における各薬剤のブレイクポイントが提案されている。

---

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

[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、14 員環及び 16 員環マクロライドを有効成分とする動物用医薬品及び飼料添加物を家畜に使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

③ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

同一の菌属又は菌種の菌株を多数収集して MIC を測定し、その分布が二峰性を示した場合にそのピークの中間値をブレイクポイントとするという設定方法である。国内の動物由来薬剤耐性菌モニタリング（JVARM）では、CLSI のブレイクポイントを判断基準とするほか、CLSI で規定されていない薬剤については、この細菌学的（疫学的）ブレイクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

Ⅱ．ハザードの特定に関する知見

１．評価対象マクロライドの名称、化学構造等

マクロライドは、2 つ以上のアミン又は中性糖が結合した様々な大きさのラクトン環から構成されている。マクロライドは、主に 14、15 及び 16 員環に分類される。ラクトン環中の炭素数の違い、新たなマクロライドでの抗菌スペクトラム及び抗菌活性の改善等によって、薬物動態学的特性や細菌の耐性機序に対する反応が異なるが、いずれの場合も、グラム陽性菌、マイコプラズマ、クラミジア等に優れた抗菌力を発揮するほか、グラム陰性球菌、一部のグラム陰性桿菌に対しても抗菌活性を示す。（参照 7）（参照 8）（参照 9）（参照 10）

（１）名称、化学構造等

評価対象マクロライドは、飼料添加物としては 16 員環マクロライドのリン酸タイロシンが指定されており、動物用医薬品としては、14 員環マクロライドのエリスロマイシン及びチオシアン酸エリスロマイシン、16 員環マクロライドのタイロシン、リン酸タイロシン、酒石酸タイロシン、酒石酸チルバロシン（旧名：酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン）、チルミコシン、リン酸チルミコシン及びミロサマイシンがある。これらの成分の名称、化学構造等を表 1-1～1-5 に示した。（参照 7）（参照 11）（参照 12）（参照 13）（参照 14）

表 1-1　エリスロマイシンの概要

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

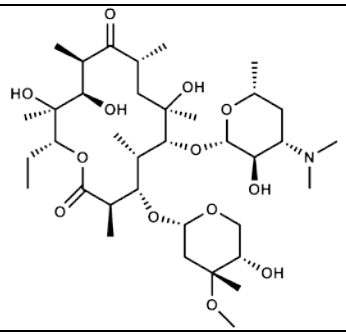
構造式	

表 1-2　タイロシンの概要

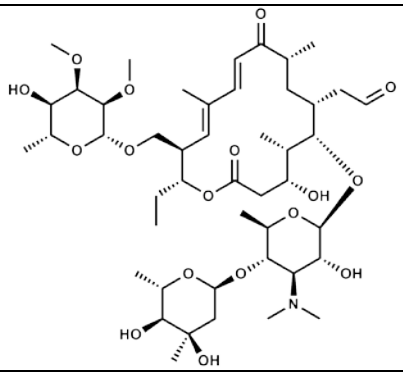
一般名 (英名)	タイロシン (Tylosin)	リン酸タイロシン (Tylosin phosphate)	酒石酸タイロシン (Tylosin tartrate)
化学名	タイロシン	タイロシンリン酸塩	タイロシン酒石酸塩
CAS 番号	1401-69-0	1405-53-4	1405-54-5
IUPAC 英名	タイロシン A： [(2R,3R,4E,6E,9R,11R,12S,13S,14R)-12-{[3,6-Dideoxy-4-O-(2,6-dideoxy-3-C-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyl)-3-(dimethylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy}-2-ethyl-14-hydroxy-5,9,13-trimethyl-8,16-dioxo-11-(2-oxoethyl)oxacyclohexadeca-4,6-dien-3-yl]methyl-6-deoxy-2,3-di-O-methyl-β-D-allopyranoside		
分子式 分子量	ファクター　分子式　分子量 タイロシン A　$C_{46}H_{77}NO_{17}$　916.10 タイロシン B (デスミコシン)　$C_{39}H_{65}NO_{14}$　771.93 タイロシン C (マクロシン)　$C_{45}H_{75}NO_{17}$　902.07 タイロシン D (レロマイシン)　$C_{46}H_{79}NO_{17}$　918.12		
構造式			

表 1-3　チルバロシンの概要

一般名 (英名)	チルバロシン (Tylvalosin)	酒石酸チルバロシン (Tylvalosin tartrate)
化学名	チルバロシン	チルバロシン酒石酸塩
CAS 番号	63409-12-1	63428-13-7
IUPAC 英名	チルバロシン： [(2S,3S,4R,6S)-6-[(2R,3S,4R,5R,6R)-6-[[(4R,5S,6S,7R,9R,11E,13E,15R,16R)-4-acetyloxy-16-ethyl-15-[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]-5,9,13-trimethyl-2,10-dioxo-7-(2-oxoethyl)-1-oxacyclohexadeca-11,13-dien-6-yl]oxy]-4-(dimethylamino)-5-hydroxy-2-methyloxan-3-yl]oxy-4-hydroxy-2,4-dimethyloxan-3-yl] 3-methylbutanoate	
分子式	$C_{53}H_{87}NO_{19}$	
分子量	1042.25	

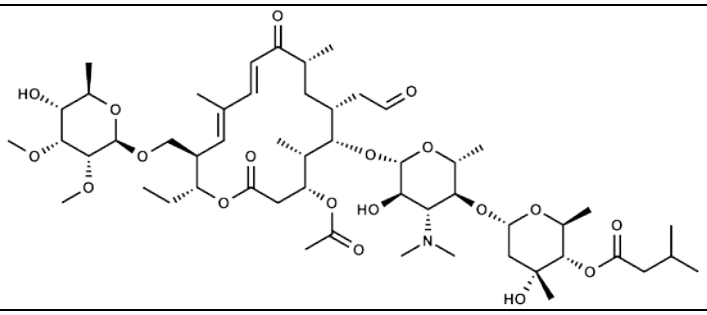
構造式	

表 1-4　チルミコシンの概要

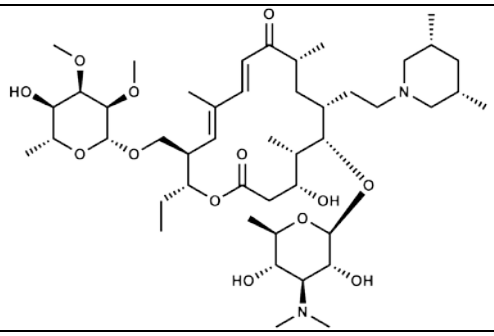
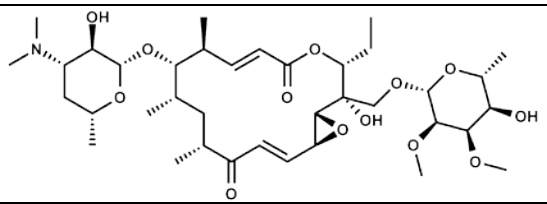
一般名 (英名)	チルミコシン (Tilmicosin)	リン酸チルミコシン (Tilmicosin phosphate)
化学名	チルミコシン	チルミコシンリン酸塩
CAS 番号	108050-54-0	137330-13-3
IUPAC 英名	チルミコシン： (10E,12E)-(3R,4S,5S,6R,8R,14R,15R)-14-(6-deoxy-2,3-di-O-methyl-b-d-allo-hexopyranosyoxymethyl)-5-(3,6-dideoxy-3-dimethylamino-b-d-gluco-hexapyranosyloxy)-6-[2-(cis-3,5-dimethyl-piperidino)ethyl]-3-hydroxy-4,8,12-trimethyl-9-oxohepta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

表 1-5　ミロサマイシンの概要

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

（2）評価対象成分の系統

評価対象である14員環及び16員環マクロライド並びに関連する系統の抗生物質について、国内における医薬品医療機器等法に基づくヒトに使用する医薬品及び家畜等に使用する動物用医薬品としての承認状況を表2に示した。（参照7）（参照15）（参照16）

蜜蜂については、2017年に実施した酒石酸タイロシン製剤に関する評価において、蜜蜂及びその生産物であるはちみつの特性等を検討した結果、特定すべきハザードはないと判断しており（参照2）、本評価の対象である蜜蜂に使用するミロサマイシンについても、同様の考え方によりハザードは特定されないと判断した。

表2　国内における14員環及び16員環マクロライド並びに関連する系統の抗生物質のヒト用医薬品及び動物用医薬品としての承認状況

系統	成分一般名	ヒト	牛、馬、豚、鶏	蜜蜂	水産動物	イヌ・ネコ
①評価対象成分の系統						
14員環マクロライド	エリスロマイシン	○	○		○	(○)
	クラリスロマイシン	○				
	ロキシスロマイシン	○				
16員環マクロライド	ジョサマイシン	○				
	スピラマイシン	○			(○)	
	タイロシン		○	○		(○)
	チルバロシン		○			
	チルミコシン		○			
	ミロサマイシン		(○)	○		
②関連する系統						
15員環マクロライド	アジスロマイシン	○				
	ガミスロマイシン		(○)[1)]			
	ツラスロマイシン		○			
リンコマイシン系	クリンダマイシン	○				○(イヌ)
	リンコマイシン	○	○		○	○
ストレプトグラミンB群	キヌプリスチン	○[2)]				

(○)：2017年現在承認はあるが販売されていない製剤。

1) 承認後間もないためまだ販売されていない。

2) ダルホプリスチン（ストレプトグラミンA）との配合剤として承認。

①　評価対象成分の系統（14員環及び16員環マクロライド）

エリスロマイシンは土壌中の放線菌である *Saccharopolyspora erythraea* により産生される14員環マクロライドである。培養産物はエリスロマイシンAを主成分とし、エリスロマイシンB（5%以下）及びエリスロマイシンC（5%以下）の3種の混合物であるが、これらは有機溶剤に対する溶解性に相違がある等の特徴を利用して、Aだけを分離精製したものを通常エリスロマイシンと記述している。エリスロマイシンは塩基物質であり、各種の塩や誘導体がつくられ、その目的に応じて選択的に使用されてきた。（参照7）（参照17）（参照18）

タイロシンは土壌中の放線菌の一種である *Streptomyces fradiae* の発酵により産生さ

れる 16 員環マクロライドである。タイロシンは、タイロシン A を主成分とし、そのほか、デスミコシン（タイロシン B）、マクロシン（タイロシン C）及びレロマイシン（タイロシン D）を少量含有する混合物である。微生物学的活性の大部分はタイロシン A に存在し、タイロシン B、C 及び D 並びにジヒドロデスミコシン（代謝物）の微生物学的活性はタイロシン A のそれぞれ約 83、75、35 及び 31%であった。（参照 7）（参照 19）（参照 20）

動物用医薬品の 16 員環マクロライドとしては、タイロシン以外にチルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシンが承認されている。チルバロシン及びチルミコシンはタイロシンに化学的に修飾を加えて半合成される 16 員環マクロライドである。チルミコシンは 3 種類の異性体の混合物で、シス-チルミコシン約 84%、トランス-チルミコシン約 14%及び 8-エピ-シス-チルミコシン約 2%を含む。ミロサマイシンは *Micromonospora griseorubida* により産生される 16 員環マクロライドである。これらの成分はタイロシンと類似した抗菌スペクトルを持つ。また、耐性菌の発現機序はタイロシンと同様であり、タイロシンと交差耐性することから、本評価に関する資料においては、タイロシンと同様のものとして位置付けられる。（参照 7）（参照 21）

国内では、家畜に使用する動物用医薬品として、エリスロマイシン、タイロシン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシンの飼料添加剤、飲水添加剤、注射剤等が承認されている。飼料添加物としては、豚用にリン酸タイロシンが指定されている。また、これらの成分のヒト用医薬品としては、エリスロマイシンのみが使用されており、タイロシン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシンについては動物にのみ使用されている。（参照 7）（参照 10）（参照 15）

そのほかの国内でヒトのみに使用される 14 員環及び 16 員環マクロライドには、14 員環のクラリスロマイシン及びロキシスロマイシン、16 員環のジョサマイシン及びスピラマイシンがある。（参照 7）（参照 10）

② 関連する系統

テリスロマイシンは、14 員環マクロライドの半合成誘導体であるが、構造変化によりリボソームへの結合性の改善が認められ、抗菌活性、スペクトラム、交差耐性、薬物動態等が従前のマクロライドと異なっており、ケトライド系と呼ばれる。国内では家畜用及びヒト用の承認製剤はない。（参照 7）（参照 10）（参照 15）（参照 16）

15 員環マクロライドは、国内で家畜に使用する動物用医薬品としてガミスロマイシン（牛及び豚用）及びツラスロマイシン（牛及び豚用）の注射剤が承認されている。ヒト用としては、アジスロマイシンが使用されている。（参照 15）（参照 16）

また、リンコマイシン系及びストレプトグラミン B 群抗生物質は、マクロライドとは化学構造は異なるものの、重複する作用部位に対し類似した作用機序を示し、マクロライドとともにマクロライド・リンコマイシン・ストレプトグラミン B（MLS_B）系抗生物質と呼ばれる。国内では、家畜に使用する動物用医薬品としてリンコマイシン、ヒト用としてクリンダマイシン、リンコマイシン、キヌプリスチン・ダルホプリスチンが使用されている。（参照 7）（参照 9）（参照 15）（参照 16）

（3）使用方法、規制等

①　動物用医薬品の使用方法、規制等

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。）において、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。

評価対象マクロライドを有効成分とする動物用医薬品は、牛、馬、豚及び鶏の呼吸器病、消化器病等に使用される。使用規制省令に基づく投与経路及び対象動物並びに承認製剤の有効菌種は表 3 のとおりである。（参照 7）（参照 15）

表 3　評価対象マクロライド製剤の使用方法等 1)

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

1) 使用規制省令に掲げられている動物用医薬品のうち、現在承認薬がないものを除く。また、承認はされているが、近年販売がない成分・投与経路・動物種の組合せがある。（参照 15）

2) 経口には飼料添加剤及び飲水添加剤が、注入・挿入には乳房注入剤がある。

3) 製剤によって、牛、馬及び豚での使用可能な月齢等が定められている。鶏は産卵鶏を除く。

16 員環マクロライドの動物用医薬品の販売量が多い豚（後述）について、主な適応症とその原因菌の概要について表 4 に示した。（参照 22）

表 4　16 員環マクロライドの豚における適応症とその原因菌の概要（一例）

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

- : 適応がない。

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。（参照 7）

マクロライド製剤について、添付文書に記載すべき事項として共通して設定されている「使用上の注意」は以下のとおりである。

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、または 1 症例につき 1 回のみの使用に限ること。
⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

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 23）

② 飼料添加物に関する使用方法、規制等

a. 対象飼料及び添加量

リン酸タイロシンは、飼料安全法第 2 条第 3 項の規定に基づき、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を目的として 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、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。）により規定されており、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してはならないとされている。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とされている。

リン酸タイロシンの添加が認められている飼料の種類及び添加量は、豚のほ乳期用飼料（体重がおおむね 30 kg 以内の豚用飼料）及び 11～44 ppm に限定されている。（参照 7）

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

b．同一飼料に添加することのできる抗菌性飼料添加物及び添加量

抗菌性飼料添加物は、成分規格等省令の別表第 1 の 1（2）において、表 5 に示した 4 つの区分に分類されている。表の同一欄内の 2 つ以上の飼料添加物は、同一飼料に併用してはならないとされており、リン酸タイロシンは第 3 欄の抗菌性飼料添加物と同一飼料に併用してはならない。（参照 7）

表 5 について、各抗菌性飼料添加物の対象家畜を整理すると、リン酸タイロシンと併用可能な抗菌性飼料添加物及びその添加量は、豚ほ乳期用のビコザマイシン（5～20 ppm）に限定されている。（参照 7）

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物

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

（4）使用状況

①　動物用医薬品販売量

国内でのマクロライド及びマクロライドと交差耐性を示すリンコマイシン系抗生物質の販売量は表 6 のとおりである。（参照 24）

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

表 6　牛、馬、豚及び鶏に動物用医薬品として使用されるマクロライド [1]及びリンコマイシン系抗生物質 [2]の推定年間販売量（原末換算）（kg）

動物種	系統・員環	原末換算量(kg)/年									
		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
肉用牛	14 員環	0.9	0.7	0.9	0.9	0.9	1.0	0.7	0.7	0.7	0.8
	15 員環	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0
	16 員環	862.6	706.4	943.4	912.5	923.1	710.8	714.6	708.3	964.8	1,085.2
	ML 計	863.5	707.1	944.3	913.4	924.0	711.8	715.3	709.0	965.5	1,086.0
乳用牛	14 員環	134.3	65.1	39.9	60.1	41.0	21.5	44.7	20.7	38.8	18.5
	15 員環	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0
	16 員環	610.1	475.1	720.2	675.2	694.8	470.9	472.8	525.4	757.0	880.8
	ML 計	744.4	540.2	760.1	735.3	735.8	492.4	517.5	546.1	795.8	899.2
	LCM 計	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	4.5
馬	14 員環 ML	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
豚	14 員環	15.8	12.5	16.3	17.0	16.7	17.6	12.9	12.8	12.6	13.5
	15 員環	-	-	-	-	-	0.0	166.7	217.4	285.8	311.5
	16 員環	23,391.8	29,658.3	21,976.0	31,796.9	34,308.1	36,045.0	37,743.0	36,548.8	47,649.7	58,263.6
	ML 計	23,407.6	29,670.9	21,992.2	31,813.9	34,324.8	36,062.5	37,755.8	36,561.6	47,662.3	58,588.6
	LCM 計	35,426.4	32,288.8	35,194.4	36,108.6	32,834.9	33,441.0	34,413.7	35,422.1	23,119.5	15,052.3
肉用鶏	14 員環	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	16 員環	7,166.3	7,156.3	12,466.6	9,386.6	11,370.3	11,320.3	9,030.2	9,012.6	7,745.6	8,959.8
	ML 計	7,166.3	7,156.3	12,466.6	9,386.6	11,370.3	11,320.3	9,030.2	9,012.6	7,745.6	8,959.8
	LCM 計	2,624.1	2,634.6	1,907.4	2,520.7	1,992.1	5,006.2	1,439.7	1,215.5	538.1	556.8
産卵鶏 [3]	14 員環	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	16 員環	7,416.6	9,093.8	9,179.1	4,694.6	6,334.3	6,516.4	6,722.2	6,244.0	2,913.2	3,154.6
	ML 計	7,416.6	9,093.8	9,179.1	4,694.6	6,334.3	6,516.4	6,722.2	6,244.0	2,913.2	3,154.6
	LCM 計	0.0	43.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	ML 総計	39,598.4	47,168.2	45,342.5	47,543.8	53,689.2	55,103.4	54,907.7	53,290.7	60,368.2	72,688.1
	LCM 総計	38,050.6	34,966.6	37,101.8	38,629.3	34,827.0	38,447.2	35,853.4	36,637.6	23,657.7	15,609.2
動物 [4]に使用される抗生物質・合成抗菌剤 [5]の総計		856,894.0	777,168.7	848,763.6	737,672.0	789,222.1	763,298.0	785,532.0	753,208.4	787,817.9	806,065.0

ML：マクロライド、LCM：リンコマイシン、-：承認製剤がない。

1) エリスロマイシン、ツラスロマイシン、ジョサマイシン、タイロシン、リン酸タイロシン、酒石酸タイロシン、酒石酸チルバロシン、チルミコシン、リン酸チルミコシン及びミロサマイシンの販売高を含む。チオシアン酸エリスロマイシン（肉用鶏）は 2005～2016 年の間の販売がない。ジョサマイシン（豚及び肉用鶏）は 2007 年以降の販売がなく、2017 年 6 月に承認製剤が整理（廃止）された。

2) 塩酸ピルリマイシン及び塩酸リンコマイシン。

3) 産卵鶏の育成段階で用いられる。

4) 蜜蜂、水産動物、イヌ・ネコ等を含む。

5)「動物用医薬品販売高年報（別冊）各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量」から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。

2006～2017 年の 14 員環マクロライドの販売量は比較的少なく、そのほとんどは乳用牛及び豚に使用されている。16 員環マクロライドの販売量では、豚用の販売量の占める割合が高く（約 48.5～80.6%；平均 66.4%）、次いで肉用鶏及び産卵鶏用（16.7～47.7%；平均 30.6%）に販売されている。豚ではリンコマイシン系抗生物質の販売量も多い。

②　飼料添加物使用量

飼料安全法に基づき、抗菌性物質の飼料添加物は特定添加物に分類されており、原則として FAMIC による検定を受け合格したものでなければ販売できない。

豚に使用されるリン酸タイロシンの特定添加物検定合格数量を表 7 に示す。（参照 25）

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造し表示が付された飼料添加物は検定を受けずに販売が可能だが、2009～2016 年度の間、マクロライドに係る登録特定飼料等製造業者の事業場の登録はない。また、2016 年度末時点で、外国特定飼料等製造業者の登録はない。（参照 25）

表 7　リン酸タイロシンの特定添加物検定合格数量（実量力価換算）(kg 力価)

成分	実量力価換算量(kg 力価)/年度							
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
ﾘﾝ酸ﾀｲﾛｼﾝ (構成比(%))[1)]	5,631 (3.4)	5,937 (3.1)	5,393 (2.8)	5,418 (2.7)	5,572 (2.8)	5,327 (2.7)	5,498 (2.9)	1,386 (0.7)
特定添加物総計[2)]	165,383	194,354	195,174	197,658	199,214	196,735	192,007	210,038

1) 特定飼料添加物総計に対するリン酸タイロシンの割合（%）

2) 検定合格数量及び登録特定飼料等製造業者による製造数量の実量力価換算量の総計

２．マクロライドの海外における評価状況等

（１）国際機関

①　WHO

WHO の「ヒト医療において重要な抗菌性物質のリスト」は、エリスロマイシンやテリスロマイシン等のマクロライド及びケトライドの重要性を「Highest priority critically important antimicrobials」としており、その概要は以下のとおりである。（参照 26）

マクロライド及びケトライドは、動物におけるマクロライド耐性カンピロバクター（特に家きんにおける *Campylobacter jejuni*）を選択することが知られている。また、マクロライドは重篤（serious）なカンピロバクター感染症に対し、特にキノロン系による治療が推奨されない子どもにおいては、数少ない治療薬の一つである。カンピロバクター（特に *C. jejuni*）によるヒト疾病の高い発生率からすれば、（世界的な）重篤な症例の絶対数は相当あると推定している。

②　FAO/WHO/OIE 合同専門家会議

2007 年開催の Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials は、リスク評価を最も高い優先度で実施するべき 3 系統の動物用抗菌性物質の一つとしてマクロライドを挙げ、優先順位の高い細菌の組合せとして鶏、牛及び豚由来のカンピロバクターを例示している。（参照 27）

（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、マクロライドは食中毒の原因となる腸管病原菌の治療薬及びヒト医療で重要な感染症（レジオネラ症、非結核性抗酸菌症の治療又は予防等）の唯一若しくは限定的又は必須の治療薬であるとして、その重要度を 3 段階評価の 1 番上である「Critically important」としている。（参照 28）

（3）欧州

① 欧州連合（EU）

欧州医薬品庁（EMA）の欧州医薬品庁動物用医薬品委員会（CVMP）は、食品生産動物に対して MLS_B 系抗生物質を使用することについて、公衆衛生に及ぼす耐性菌発現の影響に関する見解（リフレクションペーパー）を 2011 年に公表しており、その概要は以下のとおりである。（参照 29）

家畜由来食品は、薬剤耐性カンピロバクターを家畜からヒトに伝達する可能性がある。欧州では、2005 年から 2009 年にかけて、カンピロバクター感染症が最も多い人獣共通腸管感染症であり、ヒトのカンピロバクター感染症の 90%は *C. jejuni* が原因である。カンピロバクター感染症の多くの症例は自己限定性（self-limiting）であり、侵襲性となることは一般的にまれであるが、抗菌性物質による治療が必要な場合は、マクロライドが使用される。マクロライド耐性カンピロバクター感染症のヒト医療での治療失敗例に関する公表された成績は見当たらない。リスクアナリシスの研究において、ヒトにおける豚由来マクロライド耐性 *C. coli* 感染症に対するマクロライドの治療効果の減弱のリスクは非常に低く、肉用鶏又は牛由来マクロライド耐性 *C. jejuni* 感染症に対して準至適治療（suboptimal treatment）となるリスクは更に低いと示唆されている。

② デンマーク

デンマーク食肉協会（Danish Meat Association）は、家畜でのマクロライド使用に関連するマクロライド耐性カンピロバクターがヒトの健康に及ぼす影響について評価を実施しており、その概要は以下のとおりである。（参照 30）

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

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

（4）豪州

豪州の薬剤耐性に関する専門家グループ（ASTAG）は、豪州におけるヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、マクロライドはヒトの医療において耐性化が進行しても他系統の抗菌性物質が数多く利用可能であるとして、その重要度を「Low」としている。（参照 31）

３．対象家畜におけるマクロライドの薬物動態

マクロライドは、一般に脂溶性の高い弱塩基性の化合物であるため、組織移行性が良好で、血中濃度以上に組織中濃度が高くなり、また、肺、乳房等治療対象となる標的組織に長期間とどまり、良好な効果を示すことが知られている。しかし、その組織移行性や動態は、各薬剤で大きく異なる。(参照 7)

エリスロマイシンについては、2013 年に食品安全委員会において残留基準の設定に係る食品健康影響評価が行われた。エリスロマイシンを牛に静脈内又は筋肉内投与する試験では、体内各組織への高い移行性がみられた。(参照 17)

タイロシンについては、2013 年及び 2016 年に食品安全委員会において残留基準の設定に係る食品健康影響評価が行われた。タイロシンを牛、豚及び鶏に静脈内又は筋肉内投与する試験では、体内各組織への高い移行性がみられた。経口投与する試験では、牛では吸収は低度であったが、豚及び鶏では比較的よく吸収され、体内各組織への広い分布がみられるとともに、胆汁への移行濃度が著しく高値であった。(参照 19)

ミロサマシンについては、2008 年に食品安全委員会において残留基準の設定に係る食品健康影響評価が行われた。ミロサマイシンを豚に筋肉内投与する試験では、体内各組織への高い移行性がみられ、胆汁への移行濃度が高値であった。(参照 21)

チルバロシンを豚に経口投与する試験では、胆汁に最も高濃度に、肝臓へ比較的高濃度に分布した。標的臓器の肺及び小腸へは血清中濃度に比べ高い濃度で分布したが、大腸への分布は血清よりも低かった。豚及び鶏に経口投与を行ったとき、チルバロシンは速やかに吸収され、血漿中には未変化体と代謝物 3-O-アセチルチルバロシンが認められた。

チルミコシンを牛に皮下又は混餌投与、また、豚に経口又は混餌投与する試験では、いずれについても胆汁に最も高濃度に、肝臓へ比較的高濃度に分布した。標的臓器の肺については、血清中濃度に比べ高い濃度で分布した。主に糞便中に排泄され、排泄物中には主として未変化体が検出された。肝臓及び腎臓では高濃度の残留がみられ、残留濃度の減衰も緩やかであった。

４．抗菌活性

（１）抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

マクロライドの作用機序は、細菌リボソームの構成ユニットの一つである 50S サブユニット中の 23S rRNA にあるドメイン V の 2058 及び 2059 位のアデニン塩基付近に、マクロライドが可逆的に 1:1 の割合で結合することによる。この結果、アミノアシル tRNA 及びペプチジル tRNA のリボソームへの結合を阻害し、細菌のタンパク質合成を阻害することにより、発育・増殖を阻止する静菌作用を示す。(参照 32)（参照 10）

マクロライドの作用は時間依存性が高く、濃度上昇よりも暴露時間の持続により抗菌作用が発揮される。(参照 7)（参照 33）

（２）抗菌スペクトル

評価対象マクロライドは、一般に、グラム陽性球菌（*Staphylococcus* 属菌、*Streptococcus* 属菌等）、グラム陽性桿菌（*Arcanobacterium* 属、*Bacillus* 属、*Corynebacterium* 属、

Erysipelothrix 属、*Lactobacillus* 属、*Listeria* 属等)、マイコプラズマ属及びある種のグラム陰性菌（*Actinobacillus* 属、*Brucella* 属、*Campylobacter* 属、*Pasteurella* 属、*Haemophilus* 属、*Brachyspira* 属、*Lawsonia* 属、*Leptospira* 属等）に対し有効である。また、*Clostridium* 属、*Fusobacterium* 属、*Bacteroides* 属等の嫌気性菌に活性を有する。（参照 7）（参照 8）（参照 34）（参照 35）（参照 36）

グラム陰性菌である大腸菌（*Escherichia coli*）、サルモネラ等の腸内細菌科細菌、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）等は、その外膜構造により、評価対象マクロライドが細胞質内に到達できないため自然耐性である。染色体上にコードされた排出ポンプもグラム陰性菌のマクロライド自然耐性に関与するといわれている。（参照 7）（参照 8）（参照 35）

各評価対象マクロライドの抗菌活性スペクトラムを表 8 に示した。（参照 7）（参照 37）

表 8　標準菌株に対する評価対象マクロライドの抗菌スペクトル

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

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

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

（3）対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

評価対象マクロライドは、牛、豚及び鶏に対して、[Ⅱ．１．（３）]の表３に記載した有効菌種で動物用医薬品の承認を取得している。

牛では、*Mannheimia haemolytica*、*Pasteurella multocida*、マイコプラズマ（*Mycoplasma bovis*、*M. bovirhinis*、*M. dispar* 等）等の肺炎原因菌、*Staphylococcus* 属及び *Streptococcus* 属等の乳房炎及びその他の疾病原因菌、豚では、マイコプラズマ（*M. hyopneumoniae* 等）、*Actinobacillus pleuropneumoniae*（豚胸膜肺炎）、*P. multocida* 等の肺炎原因菌、*Lawsonia intracellularis*（増殖性腸炎）、*Brachyspira hyodysenteriae*（豚赤痢）等の下痢症原因菌、*Erysipelothrix rhusiopathiae*（豚丹毒）、鶏では、*Haemophilus paragallinarum*（伝染性コリーザ）、マイコプラズマ（*M. gallisepticum*、*M. synoviae* 等）（呼吸器性マイコプラズマ病）等がある。（参照 7）

エリスロマイシン、タイロシン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシンが対象とする牛、豚及び鶏の病原菌の一部について、国内における病畜由来野外分離株の感受性を表 9-1～9-5 に示した。

表 9-1　国内におけるエリスロマイシンの有効菌種に対する MIC

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数	MIC (μg/mL)			(参照)
					範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	
牛	*Staphylococcus aureus*	1999~2000	乳汁(潜在性乳房炎)	25	0.06~0.5	0.06	0.25	38
	Staphylococcus spp. (*S. aureus* を除く。)			106	<0.03~≧64	0.25	≧64	
	Mycoplasma bovis	1996~1997	鼻腔スワブ	10	50~>100	100	>100	39
		2008~2009	不明	29	16~>512	512	>512	40
	Mycoplasma bovirhinis	1996~1997	鼻腔スワブ	68	12.5~>100	100	>100	39
		2008~2009	不明	39	256~>512	512	>512	40
豚	*Mycoplasma hyopneumoniae*	1970~1981	肺炎	54	2.5~20	10	10	41
	Mycoplasma hyorhinis	1991~1994	呼吸器病・多発性漿膜炎	107	>100	>100	>100	42
	Mycoplasma hyosynoviae	1980~1984	肺・関節滑液	27	50~>100	>100	>100	
		1994~1995		27	100~>100	>100	>100	
鶏	*Mycoplasma gallisepticum* (ML 感性株)	不明	不明	4	0.05~1	NA	NA	43
	M. gallisepticum (ML 耐性株)			13	100~>100	>100	>100	
	Mycoplasma synoviae	不明	不明	4	100~>100	NA	NA	

NA：菌株数が 10 株未満のため、MIC_{50} 及び MIC_{90} の記載は省略した。

表 9-2　国内におけるタイロシンの有効菌種に対する MIC

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数 1)	MIC (μg/mL)			(参照)
					範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	
牛	*Staphylococcus aureus*	1999~2000	乳汁(潜在性乳房炎)	25	0.06~16	0.5	4	38
	Staphylococcus spp. (*S. aureus* を除く。)			106	<0.03~≧64	1	≧64	
	Mycoplasma bovis	1996~1997	鼻腔スワブ	10	0.2~6.25	1.56	6.25	39
		2008~2009	不明	29	1~256	128	128	40
	Mycoplasma bovirhinis	1996~1997	鼻腔スワブ	68	<0.05~12.5	0.39	0.78	39
		2008~2009	不明	39	0.25~128	8	64	40
		1970~1981	肺炎	54	0.02~0.16	0.04	0.08	41
		1970~1981	肺炎	14	≦0.0125~0.2	0.05	0.2	44
		1989~1990		25	≦0.0125~0.1	0.025	0.05	

		1988	肺	30	0.025~0.2	0.1	0.1	45
	Mycoplasma hyorhinis	1991~1994	呼吸器病・多発性漿膜炎	107	0.39~50	0.78	12.5	42
		1970~1984	肺炎	24	0.39~0.78	0.78	0.78	46
	Mycoplasma hyosynoviae	1980~1984	肺・関節滑液	27	0.05~0.78	0.1	0.78	42
		1994~1995		27	0.05~25	0.2	0.78	
		1979~1984	肺炎・関節炎	26	0.05~3.13	0.05	1.56	46
	Lawsonia intracellularis	不明	増殖性腸炎	英国 3	64	NA	NA	47
	Brachyspira hyodysenteriae	1985~2000	豚赤痢	27	4~>128	>128	>128	48
		2001~2005		15	4~>128	>128	>128	
		2006~2009		30	8~>128	>128	>128	
鶏	*Mycoplasma gallisepticum*	不明	不明	日本 5 米国 5 英国 5 他 2) 5 計 20	0.025~10	0.01	2.5	49
	M. gallisepticum (ML 感性株)	不明	不明	4	≦0.003~0.012	NA	NA	43
	M. gallisepticum (ML 耐性株)			13	0.1~12.5	6.25	6.25	
	Mycoplasma synoviae	1978~1988	不明	15	0.05~0.2	0.1	0.2	50

1) 海外の調査については、分離国を示した。

2) デンマーク、ドイツ及びフランス

NA：菌株数が 10 株未満のため、MIC50 及び MIC90 の記載は省略した。

表 9-3　国内におけるチルバロシンの有効菌種に対する MIC

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数	MIC (μg/mL)			(参照)
					範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	
豚	*Mycoplasma hyopneumoniae*	1988	肺	30	≦0.013	≦0.013	≦0.013	45
	Mycoplasma hyosynoviae	1979~1984	肺炎・関節炎	26	≦0.0125~0.2	≦0.0125	0.05	46
	Mycoplasma hyorhinis	1970~1984	肺炎	24	0.05~0.1	0.1	0.1	46
鶏	*Mycoplasma gallisepticum* (ML 感性株)	不明	不明	4	≦0.003~0.012	NA	NA	43
	M.gallisepticum (ML 耐性株)			13	≦0.05~0.78	0.39	0.39	
	Mycoplasma synoviae	1978~1988	不明	15	0.05~0.2	0.1	0.2	50

NA：菌株数が 10 株未満のため、MIC_{50} 及び MIC_{90} の記載は省略した。

表 9-4　国内におけるチルミコシンの有効菌種に対する MIC

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数	MIC (μg/mL)			(参照)
					範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	
牛	*Mannheimia haemolytica*	不明	不明	67	3.13~6.25	3.13	6.25	37
		1998~2000	肺炎	32	0.39~3.13	3.13	3.13	51
		1989~2001	鼻腔スワブ・肺	47	<0.025~3.13	1.57	3.13	52
	Pasteurella multocida	不明	不明	122	0.78~25	6.25	12.5	37
		1998~2000	肺炎	34	0.78~3.13	0.78	1.56	51
	Mycoplasma bovis	2008~2009	不明	29	64~>512	>512	>512	40
	Mycoplasma bovirhinis	1998~2000	肺炎	32	≦0.025~0.39	0.05	0.1	51
		1996	不明	10	0.2~6.25	0.39	3.12	53
		2008~2009	不明	39	0.25~>512	32	256	40
	Mycoplasma dispar	1998~2000	肺炎	5	0.2~25	NA	NA	51
	Ureaplasma diversum	1998~2000	肺炎	7	0.2~0.78	NA	NA	51
豚	*Actinobacillus pleuropneumoniae*	1991	鼻腔・気管支周囲リンパ節・肺炎	12	0.2~3.13	1.56	3.13	54
		1986~1989	肺(胸膜肺炎)	35	0.78~25	1.56	3.13	55
	Pasteurella multocida	1985~1989	肺	61	0.1~≧100	3.13	12.5	55
	Mycoplasma hyopneumoniae	1970~1981	肺炎	14	0.025~0.78	0.39	0.78	56
		1989~1990		25	≦0.0125~0.39	0.1	0.39	

NA：菌株数が 10 株未満のため、MIC_{50} 及び MIC_{90} の記載は省略した。

表 9-5　国内におけるミロサマイシンの有効菌種に対する MIC

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数	MIC (μg/mL)			(参照)
					範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	
豚	*Actinobacillus pleuropneumoniae*	1986~1989	肺炎	35	6.25~≧100	50	50	57
	Mycoplasma hyopneumoniae	1970~1990	肺炎	14	≦0.0125~1.56	0.39	1.56	58
		1989~1990		25	0.05~3.13	0.78	3.13	

（4）指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

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

ラム陰性菌である大腸菌及びグラム陽性菌である腸球菌である。

これらのうち、サルモネラ及び大腸菌は評価対象マクロライドに対し自然耐性である。（参照 7）

JVARM[6]における調査で、2000～2015 年度（第 1～6 クール）に国内の農場において健康家畜から分離されたカンピロバクター（*C. jejuni* 及び *C. coli*）及び 2004～2015 年度（第 2～6 クール）に同様に分離された腸球菌（*Enterococcus faecalis* 及び *E. faecium*）に対するエリスロマイシンの MIC を表 10-1～10-4 に示した。（参照 59）

カンピロバクターでは、*C. jejuni* は牛及び鶏からの分離が多く、エリスロマイシン耐性はみられなかったのに対し、*C. coli* は豚からの分離が多く、耐性率は比較的一定で高く推移（34.0～53.8%）した（表 10-1 及び 10-2）。

腸球菌では、*E. faecalis* は豚及び鶏からの分離が多く、特に豚及び肉用鶏での耐性率は比較的一定で高く推移（豚：51.6～66.7%、肉用鶏：45.9～52.8%）した。牛では *E. faecalis* の分離菌株数が少なく、ほぼ感受性を示した。*E. faecium* でも同様に、牛及び産卵鶏に比較して豚及び肉用鶏での MIC が高い傾向にあったが、耐性率は豚で 24.5～34.9%、肉用鶏で 24.2～30.9%と *E. faecalis* に比べて低かった（表 10-3 及び 10-4）。

表 10-1　農場における健康牛、豚及び鶏由来 *C. jejuni* に対するエリスロマイシンの MIC

動物種	項目	クール(年度)						
		第 1 (2000~2003)*		第 2 (2004~2007)	第 3 (2008~2009)	第 4 (2010~2011)	第 5 (2012~2013)	第 6 (2014~2015)
牛	菌株数	131		75	78	102	118	105
	MIC 範囲	0.78~3.13	0.5~4	0.125~8	0.5~4	0.125~4	0.125~4	0.125~2
	MIC_{50}	0.78	2	1	2	0.5	0.5	0.5
	MIC_{90}	1.56	4	2	2	1	1	1
	BP	50	32	32	32	32	32	32
	耐性株数	0		0	0	0	0	0
	耐性率(%)	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
豚	菌株数	3		2	0	1	4	1
	MIC 範囲	3.13	2	2	-	0.5	0.5~1	0.25
	MIC_{50}	NA	NA	NA	-	NA	NA	NA
	MIC_{90}	NA	NA	NA	-	NA	NA	NA
	BP	50	32	-	-	-	-	-
	耐性株数	0		0	-	0	0	0
	耐性率(%)	NA		NA	-	NA	NA	NA
肉用鶏	菌株数	164		143	92	56	88	97
	MIC 範囲	0.39~3.13	0.25~8	0.125~16	0.5~8	0.125~2	0.125~2	0.125~2
	MIC_{50}	0.78	2	2	1	0.5	0.5	0.25
	MIC_{90}	3.13	4	4	2	2	2	1
	BP	50	32	32	32	32	32	32
	耐性株数	0		0	0	0	0	0

[6] JVARM における健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査は、国内の都道府県で同じ細菌について、1999 年度は全国で、2000 年度から 2007 年度までは 4 ブロックに分けて 1 年に 1 ブロックずつ調査を行い、4 年間で全国を調査するという体制（2000～2003 年度：第 1 クール、2004～2007 年度：第 2 クール）で、2008 年度からは、2 ブロックに分けて 2 年間で全国を調査する体制（2008～2009 年度：第 3 クール、2010～2011 年度：第 4 クール、2012～2013 年度：第 5 クール、2014～2015 年度：第 6 クール）で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。（参照 59）

	耐性率(%)	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
採卵鶏	菌株数	233		174	92	151	126	111
	MIC 範囲	0.2~12.5	0.25~8	0.125~16	0.5~4	0.125~8	0.125~4	0.125~2
	MIC_{50}	0.78	1	1	1	0.5	0.5	0.5
	MIC_{90}	1.56	4	4	4	1	2	1
	BP	50	32	32	32	32	32	32
	耐性株数	0		0	0	0	0	0
	耐性率(%)	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

MIC の単位は μg/mL。BP：ブレイクポイント。

*：2000 年は MIC 測定濃度が異なる。

NA：菌株数が 10 株未満のため、MIC_{50}、MIC_{90}及び耐性率の記載は省略した。

表 10-2　農場における健康牛、豚及び鶏由来 *C. coli* に対するエリスロマイシンの MIC

動物種	項目	クール(年度)						
		第 1 (2000~2003)*		第 2 (2004~2007)	第 3 (2008~2009)	第 4 (2010~2011)	第 5 (2012~2013)	第 6 (2014~2015)
牛	菌株数	11		5	9	12	10	12
	MIC 範囲	>100	4~8	4	2~>512	1~>128	0.5->128	1~>128
	MIC_{50}	NA	NA	NA	NA	2	1	2
	MIC_{90}	NA	NA	NA	NA	>128	4	>128
	BP	50	32	NA	NA	32	32	32
	耐性株数	4		0	1	2	1	3
	耐性率(%)	36.4		NA	NA	16.7	10.0	25.0
豚	菌株数	287		213	104	107	99	97
	MIC 範囲	0.78~>100	1~>512	0.25~>512	1~>512	0.25~>128	0.25~>128	0.25~>128
	MIC_{50}	3.13	16	128	512	128	4	2
	MIC_{90}	>100	>512	>512	>512	>128	>128	>128
	BP	50	32	32	32	32	32	32
	耐性株数	137		110	56	57	42	33
	耐性率(%)	47.7		51.6	53.8	53.3	42.4	34.0
肉用鶏	菌株数	25		14	10	29	8	20
	MIC 範囲	>100	0.5~>512	0.25~>512	0.25~8	0.125~>128	0.25~>128	0.125~32
	MIC_{50}	NA	2	1	1	1	NA	0.5
	MIC_{90}	NA	64	512	8	>128	NA	1
	BP	50	32	32	32	32	32	32
	耐性株数	5		2	0	4	1	1
	耐性率(%)	20.0		14.3	0.0	13.8	NA	5.0
採卵鶏	菌株数	50		53	15	27	21	21
	MIC 範囲	0.78~>100	0.25~8	0.125~256	0.5~16	0.125~>128	0.125~2	0.125~2
	MIC_{50}	NA	2	1	2	1	0.25	0.5
	MIC_{90}	NA	8	4	8	4	2	1
	BP	50	32	32	32	32	32	32
	耐性株数	2		1	0	1	0	0
	耐性率(%)	4.0		1.9	0.0	3.7	0.0	0.0

MIC の単位は μg/mL。BP：ブレイクポイント。

*：2000 年は MIC 測定濃度が異なる。牛 3 株、肉用鶏 1 株、採卵鶏 5 株。

NA：菌株数が 10 株未満のため、MIC_{50}、MIC_{90}及び耐性率の記載は省略した。

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

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

MIC の単位は μg/mL。ブレイクポイントは 8 μg/mL。

表 10-4　農場における健康牛、豚及び鶏由来の腸球菌（*E. faecium*）に対するエリスロマイシンの MIC

動物種	項目	クール(年度)				
		第 2 (2004~2007)	第 3 (2008~2009)	第 4 (2010~2011)	第 5 (2012~2013)	第 6 (2014~2015)
牛	菌株数	75	77	54	54	52
	MIC 範囲	≦0.125~>512	≦0.125~512	≦0.125~>128	≦0.125~>128	≦0.125~>128
	MIC_{50}	≦0.125	0.25	4	2	2
	MIC_{90}	2	4	>128	8	4
	耐性株数	5	7	18	8	5
	耐性率(%)	6.7	9.1	33.3	14.8	9.6
豚	菌株数	102	56	63	51	63
	MIC 範囲	≦0.125~>512	≦0.125~>512	≦0.125~>128	≦0.125~>128	≦0.125~>128
	MIC_{50}	2	2	4	2	4
	MIC_{90}	>512	>512	>128	>128	>128

	耐性株数	25	14	22	14	19
	耐性率(%)	24.5	25.0	34.9	27.5	30.2
肉用鶏	菌株数	99	94	89	130	120
	MIC 範囲	≦0.125~512	≦0.125~512	≦0.125~>128	≦0.125~>128	≦0.125~>128
	MIC_{50}	1	1	2	0.5	0.5
	MIC_{90}	512	512	>128	>128	>128
	耐性株数	28	29	25	38	29
	耐性率(%)	28.3	30.9	28.1	29.2	24.2
産卵鶏	菌株数	100	56	72	86	80
	MIC 範囲	≦0.125~>512	≦0.125~512	≦0.125~>128	≦0.125~8	≦0.125~>128
	MIC_{50}	0.5	1	4	0.5	1
	MIC_{90}	512	16	16	4	4
	耐性株数	17	7	22	6	7
	耐性率(%)	17.0	12.5	30.6	7.0	8.8

MIC の単位は μg/mL。ブレイクポイントは 8 μg/mL。

５．マクロライドに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

（１）マクロライドに対する耐性の基本的機序

細菌におけるマクロライドに対する耐性の基本的な機序は以下のとおりである。(参照 8)（参照 60）（参照 61）（参照 62）

耐性の獲得機構には、外来性遺伝子の獲得及び薬剤標的部位等をコードする遺伝子の変異がある。薬剤耐性菌は、一般的に薬剤への暴露により選択される。(参照 10)（参照 63）（参照 65）

① 標的部位の変化及び修飾

内因性の耐性機序：マクロライドの結合部位である 23S rRNA のドメイン V の塩基置換並びに 50S リボソームの構成要素である L4 及び L22 リボソームタンパクのアミノ酸置換等突然変異による標的部位の構造変化により生じる。

外因性の耐性機序：伝達性プラスミド等を介した 23S rRNA の特定の塩基をメチル化するメチルトランスフェラーゼ（ErmB や ErmC 等）をコードした *erm* 遺伝子の獲得により生じる。

② 薬剤不活性化

アミノ糖の 2'-ヒドロキシ基のリン酸化反応、マクロライド（エリスロマイシン）のラクトン環内のエステル結合の加水分解等により生じる。なお、薬剤不活性化作用を引き起こす遺伝子は外部からの獲得によるものであり、突然変異によるものではない。

③ 薬剤の排出

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

（２）耐性遺伝子の分布及び交差耐性

マクロライド耐性に関係する外来遺伝子について、表 11 に示した。(参照 9)（参照 60）（参照 62）（参照 65）

erm 遺伝子を有する細菌は遺伝子発現により、23S rRNA への結合部位が同じ MLS_B 系抗生物質に対して交差耐性を示す。（参照 9）（参照 60）（参照 62）（参照 65）

グラム陽性菌の黄色ブトウ球菌（*Staphylococcus aureus*）、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae* 及び腸球菌におけるマクロライド獲得耐性遺伝子の主なものは、*erm* 及び *mef* 遺伝子である。黄色ブドウ球菌では *ermB*、*ermA* 及び *ermC* 遺伝子、*S. pyogenes* では *ermB*、*ermA*、*mefA* 及び *mefE* 遺伝子、*S. pneumoniae* では *ermB*、*mefE* 及び *mefA* 遺伝子、腸球菌では *ermB* 遺伝子が一般的であり、よく解析されている。（参照 9）（参照 62）（参照 66）（参照 67）（参照 68）

これらのマクロライド耐性決定因子は、細菌の可動性遺伝因子上に存在することがある。それらは、最も一般的なトランスポゾンである Tn*3*（~5 kb）型トランスポゾンの Tn*917*（5,614 kb、*ermB* 遺伝子）（*E. faecalis*）又は接合トランスポゾンである Tn*916*（～18 kb、*tetM* 遺伝子）（*E. faecalis*）を原型とする複合トランスポゾン（20～26 kb）上に存在することが多い。（参照 67）（参照 69）（参照 70）（参照 71）（参照 72）

S. pneumoniae のこのような複合トランスポゾン上には *ermB*、*mefA*、*mefE* 遺伝子等が存在する。*S. pyogenes* 及び *S. pneumoniae* の *mefA* 遺伝子は recombinase/integrase が関与する転移遺伝子上に存在することもある。このような転移遺伝子は腸球菌ではプラスミド上に、*S. pyogenes* 及び *S. pneumoniae* では染色体上に存在することが一般的である。（参照 67）（参照 73）（参照 74）（参照 75）

表 11　獲得耐性遺伝子に関連した MLS に対する交差耐性

耐性の機序		獲得耐性遺伝子	耐性の表現型 1)			遺伝子の保有が報告された菌属（一部）
			ﾏｸﾛﾗｲﾄﾞ	ﾘﾝｺﾏｲｼﾝ	ｽﾄﾚﾌﾟﾄｸﾞﾗﾐﾝ	
①標的部位の変化及び修飾	23S rRNA メチラーゼ	*erm* 2)	R	R	R(ｽﾄﾚﾌﾟﾄｸﾞﾗﾐﾝ B 群に耐性)	*Actinobacillus, Actinomyces, Aeromicrobium, Bacillus, Bacteroides, Campylobacter, Clostridium, Corynebacterium, Enterococcus, Escherichia, Eubacterium, Fusobacterium, Gardnerella, Haemophilus, Klebsiella, Lactobacillus, Micromonospora, Neisseria, Pediococcus, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella, Selenomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Streptomyces, Treponema, Veillonella, Wolinella*
		cfr	S3)	R	R(ｽﾄﾚﾌﾟﾄｸﾞﾗﾐﾝ A 群に耐性)	*Clostridium, Staphylococcus, Streptococcus*
②薬剤不活化作用	ホスホリラーゼ	*mph*	R	S	S	*Pseudomonas, Staphylococcus*
	ヌクレオチジルトランスフェラーゼ	*lnu*	S	R	S	*Enterococcus, Staphylococcus*
	エステラーゼ	*ere*	R	-	-	*Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Proteus*
③薬剤の排出	ATP トランスポーター	*msr*	R	S	R(ｽﾄﾚﾌﾟﾄｸﾞﾗﾐﾝ B 群に耐性)	*Enterococcus, Staphylococcus*
		lsa	S	R	R(ｽﾄﾚﾌﾟﾄｸﾞﾗﾐﾝ A 群に耐性)	*Enterococcus*
	主要なファシリテータートランスポーター	*mef*	R	S	S	*Acinetobacter, Corynebacterium, Enterococcus, Neisseria, Micrococcus, Staphylococcus, Streptococcus*

1) S：感性、R：耐性

2) Erm は、MLS_B 系抗生物質の構成部位に作用し、交差耐性を起こさせる。

3) ただし、タイロシン等の一部の 16 員環マクロライドに低感受性を付与する。

－：参照文献に記載なし。

一部のグラム陽性菌におけるマクロライド及びリンコマイシンの耐性遺伝子や耐性の表現型等を表 12 に示した。（参照 9）

MLS_B 耐性の表現型には誘導型又は構成型がある[7]。14 員環マクロライドには誘導型耐性が認められ、菌株によっては容易に耐性化が起こる。一方、16 員環マクロライドには誘導型耐性が認められておらず、構成型耐性のみである。（参照 7）（参照 8）（参照 9）（参照 34）（参照 65）

表 12　グラム陽性菌における 14 員環及び 15 員環マクロライド、16 員環マクロライド並びにリンコマイシンに対するマクロライド耐性の表現型及び遺伝子型

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

1) ML：マクロライド、R：耐性、S：感性、s：*in vitro* では感性だが *in vivo* では構成的な耐性菌を選択する可能性がある、I：耐性と感性の中間

*：殺菌作用は減少

---

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

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

メチラーゼ遺伝子の恒常型発現は、リーダーペプチド遺伝子（調節領域）の変異（突然変異、欠失、変換等）によりヘアピン構造の形成が変化し、常にメチラーゼ翻訳開始領域が開示される状態が起きることによる。（参照 244）

（３）耐性遺伝子の伝達

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

①　グラム陽性菌

細菌の遺伝子伝達又は交換機構は、腸球菌の接合伝達性プラスミド、*S. pneumoniae* の形質転換、黄色ブドウ球菌及び *S. pyogenes* のファージによる形質導入等が一般的である。（参照 72）（参照 74）

これらの機構により他の菌属又は菌種の菌にも遺伝子が伝達する可能性はあるが、同一菌種間又は同一菌属間での伝達が効率的であり、かつ一般的でもあると考えられる。

なお、世界各地のヒト（病院内外）又は動物由来 *E. faecium* の遺伝学的解析から、院内感染事例から分離されたヒト由来バンコマイシン耐性 *E. faecium*（VREF）株は、家畜由来株とは遺伝学的に異なり、また、院内由来株に特徴的な遺伝子群があったことから、世界中で院内感染の原因となっている VREF 感染症の大部分は単一クローンが院内環境に適応し、ヒトからヒトに伝播したものと示唆されている。（参照 7）（参照 76）

②　グラム陰性菌

動物の腸管常在グラム陰性病原菌では自然形質転換はまれであるが、カンピロバクターの遺伝子交換機構として自然形質転換が報告されている。

カンピロバクターの自然形質転換では、カンピロバクター及び近縁菌に特異的な DNA 及び染色体 DNA の取込み（uptake）が効率的であるとされている。（参照 77）　*C. jejuni* の自然形質転換における DNA の細菌細胞内への取込みでは、細胞外膜の特異的なタンパクが、メチル化された特異的な DNA 塩基配列を認識し、効率よく細胞内に取り込むと考えられている。（参照 78）（参照 79）

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）

（１）マクロライド及び他の系統の抗生物質との交差耐性

以下に、作用機序にリボソームの 50S サブユニットが関与するタンパク質合成阻害作用を持つ代表的な抗生物質を挙げ、マクロライドとの交差耐性の有無について記載する。

①　マクロライド

ヒト及び動物用医薬品として使用されているエリスロマイシン（14 員環）、動物用医薬品として使用されているタイロシン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシン（いずれも 16 員環）は、ヒト医療で使用されるクラリスロマイシン（14 員環）、アジスロマイシン（15 員環）等と化学構造が類似している。（参照 10）（参照 63）（参照 64）

14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド間では、構成型耐性では全て耐性を示す等一定の交差耐性が認められる。*Staphylococcus* 属における誘導型耐性では、14 員環マクロライドで耐性が誘導されると、14 員環及び 15 員環マクロライドには耐性を示すが 16 員環マクロライドには耐性を示さない等、14 員環及び 15 員環マクロライドと 16 員環マクロライドの間の交差は不完全である。14 員環マクロライド間での耐性は一貫して認められる（表 12）。（参照 7）

② リンコマイシン系及びストレプトグラミン系抗生物質

マクロライドの結合部位は、リンコマイシン系及びストレプトグラミンB群抗生物質のそれと重複し、2058 位のアデニン残基の変異や修飾により MLS_B 系抗生物質への耐性（MLS_B耐性）が引き起こされる。（参照 8）（参照 34）（参照 80）

リンコマイシン系抗生物質は、構造上は異なるが、マクロライドと同様に、細菌リボソームの 50S サブユニットに結合してタンパク質合成を阻害し、静菌的に作用する。[Ⅱ．５．（１）]に記載したマクロライド耐性機序のうち、特に薬剤の標的部位が変化した場合は、14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド並びにリンコマイシンの全てに交差耐性を獲得する。（参照 10）（参照 63）（参照 64）（参照 81）

ストレプトグラミンB群抗生物質（キヌプリスチン）及びストレプトグラミンA群抗生物質（ダルホプリスチン）は、いずれも 50S リボソームサブユニットと結合してタンパク質合成を阻害する。ストレプトグラミンB群抗生物質は、マクロライドと重複する部位に結合して同様の作用を示すが、ストレプトグラミン A 群抗生物質は、近隣部位に結合し、50S リボソームの立体構造を変化させることにより、ストレプトグラミンB群抗生物質の標的部位への結合を相乗的に促進する。14 員環及び 16 員環マクロライドとの交差耐性はまれである。（参照 7）（参照 8）（参照 34）（参照 80）

構成型耐性での作用部位の変化による交差耐性（*erm* 遺伝子）は、MLS_B系抗生物質のいずれにも耐性化をもたらすが、ストレプトグラミンA群抗生物質は影響を受けず感性のままである。さらに、薬剤排泄機序による耐性についても影響を受けない。そのためストレプトグラミンA＋B 合剤は感受性を保持できる。ストレプトグラミン系抗生物質の耐性化はA群及びB群の両者が耐性になって初めて認められるもので、MLS_B耐性によってもストレプトグラミンA＋B 合剤への交差耐性は発現しない。（参照 7）（参照 82）（参照 83）

③ その他

オキサゾリジノン系合成抗菌剤のリネゾリドも、リボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA に結合することにより、タンパク質合成を開始する 70S リボソーム複合体の形成を阻害する。ユニークな結合部位を持つこと及びタンパク質合成の初期段階に作用することから、通常他の系統の抗生物質との交差耐性はみられない。（参照 84）

クロラムフェニコールとその同系統の抗生物質は、マクロライドと同様にリボソームの 50S サブユニットに結合し、細菌のタンパク質合成を阻害するが、結合部位がマクロライドと異なることから、通常交差耐性は示さない。（参照 85）

cfr 遺伝子を保有する株では、リネゾリドやクロラムフェニコールの交差耐性が認められる。Cfr は、Erm と同じような 23S rRNA メチラーゼであるが、オキサゾリジノン系合成抗菌剤、クロラムフェニコール系、リンコマイシン系及びストレプトグラミンA群抗生物質に交差耐性を獲得させる。また、スピラマイシン、タイロシン等の一部の 16 員環マクロライドに対しても低感受性を獲得させる。（参照 86）

（２）他の系統の抗生物質との共耐性

[Ⅱ．５．（２）]に記載したとおり *ermB* 遺伝子は腸球菌において詳しく解析され、プラスミドやトランスポゾン上にコードされることが報告されている。

E. faecium では、*ermB* 遺伝子及び *vatD* 遺伝子（ストレプトグラミンA耐性）、*vatE*

遺伝子（ストレプトグラミンA耐性）又は *vanA* 遺伝子（バンコマイシンを含むグリコペプチド耐性）が同一プラスミド上に存在することが報告されている。（参照 87）（参照 88）（参照 89）（参照 90）　米国やデンマークの調査では、鶏由来 *E. faecium* 又は市販家きん肉由来 *E. faecalis* では、プラスミド上に *ermB* 及び *vatD* 又は *vatE* 遺伝子が近接して存在し、両遺伝子が腸球菌間で接合伝達すること、染色体上に *ermB* 及び *vatE* 遺伝子が近接して存在すること等が報告されている。（参照 7）（参照 87）（参照 88）（参照 89）（参照 90）

一方で、これらの遺伝子はそれぞれ独立した発現機構（プロモーター）を保持しており、複数の遺伝子が同一プラスミド上に存在する意義は分かっていない。

米国における調査では、鶏由来ストレプトグラミン耐性 *E. faecium* の一部の株から *ermA* 遺伝子（6%）及び *ermB* 遺伝子（10%）が検出されたが、*vatD* 及び *vatE* 遺伝子は検出されなかった。さらに、ヒト菌血症由来 *E. faecalis* 及び *E. faecium*（ストレプトグラミン耐性 *E. faecium* を含む。）から *vatD* 及び *vatE* 遺伝子は検出されず、*E. faecalis* の *vatE* 遺伝子の保有や *E. faecium* への伝達が臨床上の問題となる可能性は低いとしている。（参照 7）（参照 90）（参照 91）（参照 92）

また、国内における動物由来腸球菌の検討では、遺伝学的な検討はされていないものの、表現型としての耐性においてマクロライド及びストレプトグラミン系抗生物質の感受性分布には一定の関連性はみられず、両者間での交差耐性又は共耐性を裏付けるようなデータは得られていない。（参照 7）（参照 93）（参照 94）

バンコマイシン、リネゾリド等のその他の系統の抗生物質については、動物へのマクロライド使用がこれらの共耐性獲得に関連するという報告はない。（参照 7）

（3）マクロライド及び関連する系統の医療分野における重要度

「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」（平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定。以下「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。）において、MLS_B 系抗生物質は表 13 のとおりランク付けされている。家畜に使用されるマクロライドは、エリスロマイシンが「Ⅱ：高度に重要」、16 員環マクロライドが「Ⅲ：重要」となっている。（参照 95）

表 13　ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおける MLS_B 系抗生物質のランク

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

国内ではヒトの臨床現場において、マクロライドはカンピロバクター感染症、レジオネラ症、百日咳、マイコプラズマ症、非結核性抗酸菌症及び *Chlamydia trachomatis* による性感染症等の治療に用いられている。大腸菌及び腸球菌に起因する感染症の治療には用いられていない。（参照 96）（参照 97）（参照 98）サルモネラ感染症にはフルオロキノロン系抗菌性物質（以下「フルオロキノロン」という。）が第一選択薬だが、薬剤感受性試験結果等を考慮し、ホスホマイシン[8]（参照 96）（参照 98）、第 3・4 世代セファロスポリン系[9]又はオキサセファマイシン系等から、適切と思われる抗菌性物質を選択して使用することがある。

リンコマイシン系抗生物質は、感性の *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*S. pneumoniae*、赤痢菌、*Peptostreptococcus* 属、*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属、マイコプラズマ等による感染症に使用する。（参照 16）

ヒト用ストレプトグラミン系抗生物質であるキヌプリスチン・ダルホプリスチン製剤の適応症は「キヌプリスチン・ダルホプリスチンに感性のバンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム」による各種感染症である。（参照 16） それ以外のヒトの腸球菌による日和見感染症において、ストレプトグラミン系抗生物質は推奨薬とされていない。

７．ハザードの特定に係る検討

（１）マクロライド又は関連する系統の抗菌性物質で治療可能なヒトの主要な食品媒介性感染症

ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症として、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成 10 年法律第 114 号）に基づく一類から五類までの感染症及び主要な腸管感染症（食中毒を含む。）として国立感染症研究所のウェブサイトに掲載されている感染症（参照 99）のうち、病原体が細菌であり、評価対象マクロライド又はこれらと交差耐性が認められる抗菌性物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症を抽出した。それらの感染経路、発生状況等を検討した結果、国内の牛、豚及び鶏由来の畜産食品を介して感染・発症する可能性を考慮すべき感染症は、カンピロバクター感染症であると考えられた。

カンピロバクター感染症は、マクロライドが第一選択薬とされている主要な腸管感染症である。

国内における 2017 年のカンピロバクターを原因とする食中毒発生件数は 320 件、患者数は 2,315 名と報告されており、病因物質が細菌と報告されている事件数として最も多い。また、国内における 2017 年のヒトの下痢原性病原菌分離例では、カンピロバクターの分離例数は 340 件であり、その大多数は *C. jejuni*（92.6%）であった。

カンピロバクター感染症の治療には、マクロライドが第一選択薬として推奨されているが、ホスホマイシン（経口薬）等も使用されている。（参照 98）（参照 100）

[8] 小児の細菌性腸炎では第一選択薬。（参照 96）
[9] セフトリアキソン（保険適応外）等（参照 96）

（２）家畜及びヒトの常在菌によるヒトの食品媒介性感染症

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

これまでに牛、豚及び鶏並びにヒトにおいて同一の又は同系統の抗菌性物質に対する薬剤耐性が獲得され、遺伝的性状が類似している菌株が分離される等の報告がある常在菌については、ハザードの特定において検討する必要がある。（参照 101）（参照 102）（参照 103）

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

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

なお、腸球菌において他系統の抗生物質に対する交差耐性又は共耐性が生じる可能性については、*ermB* 遺伝子によるマクロライドとストレプトグラミン B 群抗生物質との交差耐性の報告がある。腸球菌を母体とする耐性菌による感染症としては VREF 感染症があるが、その治療薬であるストレプトグラミン A＋B 合剤（キヌプリスチン・ダルホプリスチン製剤）への感受性は保持される。また、VREF 感染症の治療薬には、オキサゾリジノン系合成抗菌剤のリネゾリドも使用される。（参照 7）（参照 16）

また、腸球菌から他の菌属へ耐性因子を伝達する可能性については、[Ⅱ．５．（３）]に記載したとおり、家畜由来腸球菌がヒトの腸管に定着する可能性やヒトの腸内細菌叢の腸内細菌科細菌等の他の菌属に耐性因子を伝達する可能性はこれまでの知見から比較的低いと考えられる。なお、腸内細菌科細菌は上述のとおり評価対象マクロライドに自然耐性であるため、家畜におけるマクロライドの使用は薬剤耐性の選択圧とならない。

したがって、腸球菌はハザードとして特定されないと考えられる。

（３）その他のヒトの感染症

Clostridioides difficile（*Clostridium difficile*）は、近年、院内感染の起因菌として、特にヒトで重篤な感染症を引き起こす株の広がりが問題となっている。（参照 104） 本菌は、ヒト及び動物が保菌しており、鶏、豚の腸管等からも分離される。（参照 105）（参照 106）（参照 107）（参照 108） 国内の鶏における *C. difficile* に関する知見は得られなかったが、海外では幼雛で陽性率が高く（60%）、出荷時には低く（2～5%）なることが報告されている。（参照 105）（参照 108）（参照 109） 豚については、国内においてほ乳期子豚で陽性率が高い（69/120（57.5%））（参照 110）が、肥育期の豚ではほとんど分離されない

（2/250（0.8%））と報告されている。（参照 111）　さらに、同じ調査の中で子豚由来株とヒト由来株ではリボタイプが異なっていたと報告されている。（参照 110）　また、ヒトにおける *C. difficile* 感染症においては、バンコマイシンやメトロニダゾールが第一選択薬とされており、マクロライドは治療薬として推奨されていない。（参照 96）

*Mycoplasma pneumoniae*によるヒトのマイコプラズマ症の治療にはマクロライドが第一選択薬となる。しかしながら、多くのマイコプラズマ種は宿主特異性が強く、同一の種が複数の宿主から分離される確率は低く、同一のマイコプラズマ種が複数の異種動物に起病性を示すことはまれである。（参照96）（参照112）（参照113）

８．ハザードの特定

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

対象動物のうち、蜜蜂については、酒石酸タイロシン製剤に関する評価書において、蜜蜂及びその生産物であるはちみつの特性等を検討した結果、特定すべきハザードはないと判断しており、本評価の対象である蜜蜂に使用するミロサマイシンについても、同様の考え方によりハザードは特定されないと判断した。また、馬については、2005 年以降マクロライド製剤の販売実績がないことから、特定すべきハザードはないと判断した。

牛、豚及び鶏由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症のうち、ヒトの医療分野において、マクロライドが第一選択薬とされている腸管感染症は、カンピロバクター感染症である。

牛、豚及び鶏は、腸内細菌叢に大腸菌及び腸球菌を保菌しており、また、サルモネラ及びカンピロバクターも保菌していることがある。したがって、これらの動物に対して抗菌性物質を使用した場合、薬物動態等を考慮すると、本来感受性を示す菌種ではマクロライド耐性株が選択される可能性があると考えられる。

このうち、サルモネラ及び大腸菌は、評価対象マクロライドに対して自然耐性である。腸球菌に対しては、マクロライドは抗菌活性を示し、マクロライド耐性腸球菌は薬剤耐性決定因子を保有している可能性があるが、ヒトの腸球菌感染症においてもマクロライドは治療に用いられていないこと、VRE 感染症の治療薬であるストレプトグラミン A+B 合剤はマクロライドとストレプトグラミン B 群抗生物質の交差耐性が生じても感受性が失わないこと、動物由来腸球菌がヒト腸管へ定着する可能性やヒトの腸内細菌叢の腸内細菌科等の他の菌属への耐性因子の伝達の可能性は比較的低いと考えられること等から、ハザードとして特定されないと判断した。

カンピロバクターに対しては、マクロライドは抗菌活性を示し、牛、豚及び鶏由来のカンピロバクターにおいてマクロライド耐性株が報告されている。また、ヒトのカンピロバクター感染症において、マクロライドは第一選択薬として治療に用いられている。

以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、牛、豚及び鶏に対して 14 員環及び 16 員環マクロライドを使用した結果として選択される薬剤耐性カンピロバクター（*C. jejuni* 及び *C. coli*）を特定した。

Ⅲ．発生評価に関する知見

発生評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 1 に基づき、動物用抗菌性物質が牛、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価する。また、発生評価の範囲は、動物用抗菌性物質を牛、豚及び鶏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る時点までとする。

１．畜産現場におけるマクロライド耐性の状況

（１）健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

①　農場における健康家畜由来細菌の感受性

[Ⅱ．４．（４）]の表 10-1 及び 10-2 に、2000～2015 年度（第 1～6 クール）に国内の農場において健康家畜から分離された *C. jejuni* 及び *C. coli* のエリスロマイシンに対する耐性率を示した。牛及び鶏では *C. jejuni* が、豚では *C. coli* が高頻度に分離された。調査期間中に分離された *C. jejuni* においてエリスロマイシン耐性はみられなかった。これに対し、*C. coli* のエリスロマイシン耐性率は第 1～6 クールの間は 34.0～53.8%と比較的高い値で推移しており、大きな変動はないものと考えられた。

②　と畜場等における健康家畜由来細菌の感受性

2012～2015 年度に国内のと畜場及び食肉処理場において家畜の糞便から分離された *C. jejuni* 及び *C. coli* のエリスロマイシンに対する耐性率を表 14-1 及び 14-2 に示した。（参照 59）

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

と畜場及び食鳥処理場におけるモニタリングを開始した 2012 年度以降、明らかな耐性率の増減は認められなかった。（参照 59）

表 14-1　国内のと畜場等における健康家畜糞便由来 *C. jejuni* のエリスロマイシン耐性の状況

動物種	項目	年度			
		2012	2013	2014	2015
牛	菌株数	82	143	132	157
	MIC 範囲	0.13~4	0.13~>64	0.25~4	0.12~>64
	MIC_{50}	0.5	0.5	0.5	0.5
	MIC_{90}	2	1	1	1
	耐性株数	0	1	0	2
	耐性率(%)	0.0	0.7	0.0	1.3
肉用鶏	菌株数	71	81	57	94
	MIC 範囲	0.13~2	0.13~8	0.12~4	0.12~4
	MIC_{50}	0.5	0.25	0.25	0.5
	MIC_{90}	1	1	1	1
	耐性株数	0	0	0	0
	耐性率(%)	0.0	0.0	0.0	0.0

MIC の単位は μg/mL。ブレイクポイントは 32 μg/mL。

注）豚の糞便から *C. jejuni* は分離されなかった。

表 14-2　国内のと畜場等における健康家畜糞便由来 *C. coli* のエリスロマイシン耐性の状況

動物種	項目	年度			
		2012	2013	2014	2015
牛	菌株数	68	37	47	81
	MIC 範囲	0.5~>64	1~>64	0.5~>64	1~>64
	MIC_{50}	2	2	2	2
	MIC_{90}	>64	4	4	4
	耐性株数	13	2	3	2
	耐性率(%)	19.1	5.4	6.4	2.5
豚	菌株数	102	106	93	65
	MIC 範囲	0.5~>64	0.5~>64	0.5~>64	0.5~>64
	MIC_{50}	4	4	2	2
	MIC_{90}	>64	>64	>64	>64
	耐性株数	15	47	40	17
	耐性率(%)	14.7	44.3	43.0	26.2
肉用鶏	菌株数	10	18	10	18
	MIC 範囲	0.25~>64	0.13~4	0.25~>64	0.25~>64
	MIC_{50}	1	1	0.5	0.5
	MIC_{90}	2	2	2	4
	耐性株数	1	0	1	1
	耐性率(%)	10.0	0.0	10.0	5.6

MIC の単位は μg/mL。ブレイクポイントは 32 μg/mL。

（2）マクロライドの使用による耐性の出現

カンピロバクターのマクロライド耐性獲得の特徴として、フルオロキノロンに比べて薬剤投与下での耐性株の出現が緩やかであることが挙げられる。（参照 61）

C. jejuni 及び *C. coli* 実験感染鶏では、タイロシンの単回治療的投与（飲水添加 0.53g/L の 3 日間連続投与）後にエリスロマイシン耐性株は選択されず、3 回の治療的投与後も選択されなかった。一方、*C. jejuni* 感染鶏にタイロシンを飼料添加物として連日混餌投与（飼料添加 50 mg/kg）した場合、暴露開始後数週でエリスロマイシン耐性株の出現がみられた。（参照 61）（参照 114）

同様に、タイロシンの治療的投与量以下での鶏への連続混餌投与では、治療的投与に比べてエリスロマイシン耐性 *C. jejuni* 及び *C. coli* が出現しやすいことが示された。（参照 61）（参照 115）

Luangtongkum らは、以上の *in vivo* の実験条件下での知見は、後述の *in vitro* で観察された低いエリスロマイシン耐性獲得率と一致するものであり、カンピロバクターのマクロライド耐性の出現には長期のマクロライドへの連続暴露が必要であることを示唆していると考察している。（参照 61）

一方、フィンランドの農場における離乳豚の増殖性腸炎に対する飼料添加によるタイロシンの治療的投与において、投与 4 日後から *C. coli* のエリスロマイシン耐性株が検出され

るようになり、同一豚からの *C. coli* 分離株の耐性率は投与前（0%）に比べて投与 6 日後（58.3%）及び投与 13 日後（75%）で有意に高く、耐性株の MIC はいずれも≧512 μg/mL であった。タイロシン投与終了 7 か月後には耐性率は有意に低下（9.7%）し、エリスロマイシン高度耐性は選択圧不在下では不安定であることが示唆された。著者らは、上述の Lin ら（参照 114）及び Ladely ら（参照 115）による実験感染鶏におけるマクロライド耐性出現状況との違いについて、農場では多数の動物に *C. coli* の多様な菌株が定着しており、タイロシン投与前の分離株はエリスロマイシン感受性株であったものの、当該農場の *C. coli* 菌群にはマクロライドに対して低度の耐性を獲得した株が含まれており、タイロシン投与によって速やかに高度耐性株が選択され、治療期間中にこれらが優勢となったと考察している。（参照 116）

国内の農場における 30 日齢健康豚へのエリスロマイシン筋肉内（7 日間）又はタイロシン飼料添加（14 日間）による治療的投与において、投与 5 日後及び 9 日後の両投与群の糞便中タイロシン耐性カンピロバクター菌数は非投与対照群に比べて有意に高く、エリスロマイシン及びタイロシンの投与経路によらず、それぞれの投与期間中は豚の腸管内で耐性カンピロバクター菌群の選択が生じたことが示唆された。（参照 117）

２．ハザードの耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報

（１）カンピロバクターにおけるマクロライド耐性機序及びその遺伝学的情報

① 23S rRNA 遺伝子の突然変異による標的部位の変化

カンピロバクターのマクロライド耐性の機序として、最も一般的で高度耐性（エリスロマイシンの MIC＞128 μg/mL）となるのは、リボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA における染色体 DNA の突然変異である。（参照 61）

23S rRNA の 2074 位及び 2075 位の突然変異によりマクロライドの結合阻害が認められ、A2075G の塩基置換が高度マクロライド耐性に最も一般的に寄与する。ゲノム上の 3 コピーの 23S rRNA 遺伝子のうち少なくとも 2 コピーに塩基置換が生じると、高度のエリスロマイシン耐性（512 μg/mL 以上）が付与される。（参照 61）（参照 118）

② L リボソームタンパクの突然変異による標的部位の変化

カンピロバクターでは、リボソームタンパク L4 及び L22 をそれぞれコードする *rplD* 及び *rplV* 遺伝子の突然変異によって低度のマクロライド耐性が付与される（エリスロマイシンの MIC＝32 μg/mL）。（参照 118）（参照 119）（参照 120）（参照 121） また、同時に 23S rRNA 遺伝子の変異を有する株では、高度のマクロライド耐性（MIC＞256 μg/mL）を示す。（参照 120）（参照 121）

これらのリボソームタンパクでは、マクロライド耐性に関与する様々なアミノ酸置換及び挿入が報告されている。（参照 121）

③ *ermB* 遺伝子の獲得による標的部位の酵素的修飾

ａ．カンピロバクターからの *ermB* 遺伝子の検出状況

ermB 遺伝子にコードされる ErmB（メチルトランスフェラーゼ）が 23S rRNA 遺伝子 2074 位のアデニンをジメチル化すると、薬剤の結合が阻害され、MLS_B 耐性が起こる。（参

照 9)

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

2014 年、中国で *C. coli* の豚糞便由来株（2008 年分離）において、カンピロバクターで初めて *ermB* 遺伝子の保有が報告された。（参照 122） 同報告及びその後の調査で、中国で分離されたヒト胃腸炎患者並びに豚、鶏及びあひるの糞便又はと体由来カンピロバクター1,554 株（*C. jejuni* 1,157 株及び *C. coli* 397 株）（2001～2012 年分離）のうち 58 株（3.7%）（*C. coli* 57 株及び *C. jejuni* 1 株）が *ermB* 遺伝子を保有しており（参照 123）、*ermB* 遺伝子は染色体上の多剤耐性遺伝子が集積した領域（multidrug-resistance genomic islands：MDRGI）上又はプラスミド上に存在することが報告された。（参照 122）（参照 123）

また、スペインにおいて、2016 年に鶏由来のエリスロマイシン耐性 *C. coli* 1 株、2017 年に七面鳥由来エリスロマイシン耐性 *C. coli* 2 株が、染色体上の MDRGI に *ermB* 遺伝子を保有していることが報告された。（参照 124）（参照 125）

なお、米国の調査では、マレーシア渡航歴のあるカンピロバクター腸炎患者から 2016 年に分離されたマクロライドを含む多剤耐性 *C. jejuni* が MDRGI 上に *ermB* 遺伝子を保有することが最近報告されたが（参照 126）、米国内で分離された 2000～2016 年のヒト、市販食肉、家きん糞便由来のマクロライド耐性 *C. jejuni* 及び *C. coli* の調査では *ermB* 遺伝子が検出されておらず（参照 127）（参照 128）（参照 129）、米国のカンピロバクターにおける *ermB* 遺伝子の獲得及び拡散が比較的遅いことが示唆された。（参照 129）

国内においては、上記の中国の報告を受けて、2014 年に健康豚由来のエリスロマイシン耐性 *C. coli* 69 株（2011～2013 年分離）を調査した結果、2 株が MDRGI ではない染色体上に *ermB* 遺伝子を保有することが報告された。（参照 130） なお、国内のヒト由来カンピロバクターから *erm* 遺伝子が検出された報告はない。

b．*ermB* 遺伝子保有カンピロバクターのマクロライド耐性の特徴

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

カンピロバクターにおける *ermB* 遺伝子所在部位については、豚由来 *C. coli* の *ermB* 遺伝子保有株のうち 43.1%がプラスミド上であったことが報告されているが（参照 123）、ヒト及び鶏由来 *C. coli* の *ermB* 遺伝子は染色体上の MDRGI 上にあることが報告されている。（参照 123）（参照 131）

ermB 遺伝子保有 MDRGI については、中国のヒト及び鶏分離株でⅢ及びⅣ型が最も多いことが報告されており、Ⅴ型及びⅥ型もヒト及び鶏での検出が報告されている。（参照 123）（参照 131）（参照 132）

中国の調査では、ヒト及び家畜由来の *ermB* 遺伝子保有 *C. coli* の多くの ST 型は Clonal complex (CC) 828 に分類され、*ermB* 遺伝子の保有が特定の ST 型と関連している可能性があると推測されている。（参照 123）（参照 131）（参照 132）

ermB 遺伝子保有カンピロバクター（*C. coli* 57 株、*C. jejuni* 1 株）は高度のエリスロマ

イシン耐性（MIC＝512 μg/mL）を示し、同時に 23S rRNA 遺伝子に A2075G の塩基置換を持つ株（22 株）とこの変異のみられない株（36 株）との間でエリスロマイシンに対する MIC に有意差はみられなかった。（参照 123） *C. jejuni* については、これまでに 5 株の *ermB* 遺伝子保有株が報告されているが、この 5 株中 2 株が MIC 16 μg/mL であったと報告されている。（参照 123）（参照 133）

④ 多剤排出ポンプの制御異常による薬剤の排出

カンピロバクターの主要な薬剤排出システムである CmeABC は、グラム陰性菌の薬剤耐性に主として関与する Resistance-nodulation-cell division (RND) 排出ポンプファミリーの一種であり、様々な抗菌性物質や化合物の排出を行う。（参照 134）（参照 135）（参照 136）（参照 137） *cmeABC* の発現は主に CmeR（リプレッサー）により制御されており、CmeR は *cmeABC* オペロンのプロモーター領域に結合して転写を抑制する。*C. jejuni* では、*cmeB* 遺伝子に突然変異が起こると CmeR が結合できなくなり、CmeABC の過剰発現の結果、エリスロマイシンを含む抗菌性物質の MIC が中等度に上昇することが報告されている。（参照 138）（参照 139）

中国の豚及び鶏由来 *C. jejuni* 及び *C. coli* では、シプロフロキサシンやフロルフェニコールに対して高度耐性を示す CmeR 結合部位の遺伝子変異株が報告されており、*C. jejuni* での検出率は 2012 年（30.8%）から 2014 年（67.5%）までにかけて有意に上昇した。一方、*C. coli* における検出率は低く（2.7～4.6%）、上昇傾向は認められなかった。著者らは、*C. coli* は *C. jejuni* に比べてマクロライド耐性が多いため大きな影響を受けず、一方 *C. jejuni* は薬剤選択圧の存在下で耐性と適応を高めるための手段として変異 *cmeABC* 遺伝子を獲得するよう進化した可能性があると考察している。（参照 140）

中等度又は低度のマクロライド耐性株では、CmeABC の不活性化により感性への完全復帰がみられる。（参照 114）（参照 141）（参照 142） また、23S rRNA 遺伝子の A2074G 又は A2075G 変異を有するマクロライド高度耐性株においても、CmeABC の不活性化によりマクロライド耐性の低下がみられることから、CmeABC は 23S rRNA 遺伝子変異と共同的に作用すると考えられている。（参照 114）（参照 144）（参照 143）（参照 144） さらに、CmeABC とリボソームタンパク L4 及び L22 の変異の間でもマクロライド耐性への共同作用がみられる。（参照 144）（参照 145）

（２）突然変異による薬剤耐性の獲得率（突然変異率）及び獲得の速度

カンピロバクターの薬剤耐性獲得における染色体 DNA の突然変異の役割は大きいが、突然変異による耐性株の出現には複数の機序が関与することが知られている。カンピロバクターは他の細菌で認められる DNA 修復に関与する幾つかの遺伝子を欠損しており、これが突然変異や薬剤耐性の獲得に寄与している可能性がある。（参照 146）（参照 147）（参照 148）

一方で、マクロライド耐性についての報告では、*C. jejuni* 及び *C. coli* のエリスロマイシン耐性株出現頻度はフルオロキノロン耐性の出現に比べて低い（3×10^{-9}～$<5.41\times10^{-10}$/cell/generation）との報告がある。（参照 114） エリスロマイシン又はタイロシン添加培地での単回選択によって得られるエリスロマイシン耐性株は、低度から中等度（MIC＝

8～64 μg/ml）の耐性を示すことが多い。（参照 61）（参照 114）（参照 145）（参照 149）単回選択により得られたマクロライド耐性株には、L4 及び L22 リボソームタンパクの変異がみられる、又はリボソームタンパク及び 23S rRNA のいずれの変異もみられず、これらの耐性はマクロライド不在下では不安定である。（参照 61）（参照 145）（参照 149） より高度なマクロライド耐性の獲得には段階的な耐性株の選択又はマクロライドへの低用量での長期暴露が必要と考えられる。（参照 61）（参照 114） *C. jejuni* では、一度エリスロマイシン高度耐性の 23S rRNA 変異が獲得されると、*in vivo* 及び *in vitro* におけるマクロライドによる選択圧不在下でも安定に保たれる。（参照 118）（参照 145）

C. jejuni のエリスロマイシン又はタイロシンの培地中添加濃度を上昇させながら段階的に選択されたマクロライド耐性株では、L4 及び L22 変異や *cmeB* を含む排出関連遺伝子の一時的な過剰発現が 23S rRNA 遺伝子の変異に先行してみられ、高度耐性の獲得を促進している可能性があることが示唆された。L4 及び L22 の変異は一般的に高度マクロライド耐性獲得に関与するが、耐性選択に使用されたマクロライドの成分や環境によってアミノ酸置換部位や残基等が異なる可能性があり、その変異によっては 23S rRNA 変異と同時に存在できず、高度耐性変異株の出現を阻害する可能性があると考察されている。（参照 120）

野外分離株におけるマクロライド耐性は通常 *C. jejuni* よりも *C. coli* で高率にみられるが、エリスロマイシン添加濃度を段階的に増加した培地に塗抹した *in vitro* の実験及び実験感染鶏にタイロシンの治療的投与量を使用した *in vivo* の実験において、*C. coli* のエリスロマイシン耐性株出現頻度は *C. jejuni* と有意な差がないことが示されており、*C. coli* が本質的に（intrinsically）*C. jejuni* よりも突然変異を起こしやすいということではないと示唆されている。（参照 114）

（３）薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

カンピロバクターにおける耐性遺伝子は染色体性のものが主要であり、その主な伝達機序は自然形質転換と考えられている。また、接合伝達及び形質導入による薬剤耐性遺伝子の水平伝達による獲得も認められ、*tet* 遺伝子等のプラスミド性の耐性遺伝子の伝達では接合伝達が主要な役割を果たすと考えられている。（参照 61）

① プラスミドの伝達

プラスミド保有多剤耐性 *C. jejuni* から *C. fetus* への接合伝達試験において、エリスロマイシンを含む耐性の表現型及び複数のプラスミドの伝達がみられたことが報告されている[10]。（参照 150）

[Ⅲ．２．（１）③]に記載した中国の調査では、*C. coli* のプラスミド上に *ermB* 遺伝子が検出されているが、これについては *C. coli* 及び *C. jejuni* の実験株への自然形質転換及び電気穿孔法による形質転換が起こらなかったことが報告された。その理由として、カンピロバクターでのプラスミド DNA による形質転換は染色体 DNA による形質転換より効率が悪いこと及び *ermB* 遺伝子を保有する多くのプラスミドのサイズが大きかったことが考

10 エリスロマイシン耐性とプラスミドの関連性については調査されていない。

察されている。なお、これらの *ermB* 遺伝子保有プラスミドの接合伝達の有無については不明である。(参照 123)

② 染色体 DNA の伝達

カンピロバクターの染色体上のエリスロマイシン耐性遺伝子の自然形質転換による伝達については、*in vitro* において 23S rRNA 遺伝子の A2075G 変異 *C. coli* 株由来染色体 DNA をドナーDNA とした自然形質転換により七面鳥及び豚由来の *C. coli* へエリスロマイシン耐性が伝達され、伝達頻度はレシピエント株が七面鳥由来株の場合で 10^{-6} から 10^{-5}、豚由来株の場合で 10^{-7} 以下であった。この伝達頻度が低い理由は明らかではないが、エリスロマイシン高度耐性となるには、ゲノムの 3 コピーのうち 2 コピー以上で 23S rRNA 遺伝子の A2075G 変異が生じる必要があるためと推測された。(参照 149)

染色体上の MDRGI に保有される *ermB* 遺伝子の伝達については、前述の中国の調査において、*C. coli* の染色体上の *ermB* 遺伝子保有 MDRGI が、*in vitro* での自然形質転換によって *C. jejuni* 標準株に伝達されたことが報告された。(参照 122)(参照 123)　*ermB* 及びその周辺の遺伝子配列の相同性の高さから、これらの MDRGI はグラム陽性菌に由来し、*C. jejuni* 及び *C. coli* に伝播したことが考察された。(参照 123)

また、前述のスペインの調査では、鶏由来のエリスロマイシン耐性 *C. coli* 1 株の *ermB* 遺伝子を保有する MDRGI の遺伝子配列は、他の *C. coli*[11]由来プラスミド DNA の一部と高い相同性を持つ配列の中に、ヒト腸内細菌[12]株由来の *ermB* 遺伝子保有 DNA 領域と高い相同性を持つ配列が挿入されていることから、プラスミドを介した染色体への *ermB* 遺伝子挿入が起きている可能性が示唆された。(参照 124)　さらに、七面鳥由来のエリスロマイシン耐性 *C. coli* が保有する *ermB* 遺伝子の比較解析の結果、豚やヒト由来の *Enterococcus*、*Streptococcus* 等が保有する *ermB* 遺伝子と同一であり、その起源としてグラム陽性菌からの水平伝達が示唆された。(参照 125)

インテグロンや可動性遺伝因子(トランスポゾン、挿入配列(insertion sequence)等)は、細菌における薬剤耐性の伝達や拡散に重要な役割を果たすが、カンピロバクターではマクロライド耐性の水平伝達におけるインテグロンや可動性遺伝因子の役割は大きくないと考えられている。(参照 61)

(4) 多剤耐性等

カンピロバクターはストレプトグラミン B 群抗生物質を含む多くの抗菌性物質(バシトラシン、ノボビオシン、リファンピン、トリメトプリム、バンコマイシン等)に自然耐性を示すとされている。その耐性機構は明らかではないが、膜透過性の低さや多剤排出ポンプの関与が考えられている。(参照 61)

[Ⅲ. 2.(1)④]に記載したとおり、カンピロバクターのマクロライド耐性機序のうち、薬剤排出亢進による感受性低下については、多剤排出ポンプ CmeABC の関与が知られている。この薬剤排出亢進による薬剤感受性の低下は中等度であり、カンピロバクターの構

---

11 米国産鶏肉由来 *C. coli* CVM N29710-1

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

造的に異なる系統の抗菌性物質の自然耐性に寄与すると考えられている。(参照 134)

リボソームのメチル化については、*ermB* 遺伝子保有カンピロバクターは、その発現により 23S rRNA の結合部位が同じマクロライド及びリンコマイシン系抗生物質へ耐性を示す。(参照 60)(参照 62)(参照 65)(参照 9)　この *ermB* 遺伝子は、テトラサイクリン耐性やアミノグリコシド耐性決定因子とともに染色体上の MDRGI に存在することが報告されている。(参照 122)(参照 123)(参照 124)(参照 125)

中国では、多剤耐性カンピロバクターが高頻度に分離されることが報告されている。(参照 151)　2014 年には、*C. coli* の豚由来株で初めて *ermB* 遺伝子の保有が報告された。(参照 122)　同報告及びその後の調査で分離されたヒト、豚及び家きん由来の多剤耐性 *C. coli* が保有する *ermB* 遺伝子は、染色体上又はプラスミド上の MDRGI に存在したことが報告されている。(参照 122)(参照 123)　中国においては、年間 21,000 トン(推定)の抗菌性物質が生産され、このうち半分が家畜に使用されていること及びこのような環境において抗菌性物質を使用する豚農場由来の糞便等から薬剤耐性遺伝子が高頻度に検出されることが報告されている。(参照 152)(参照 153)(参照 154)(参照 155)

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

(5)家畜分野におけるマクロライド耐性に関するその他の知見

23S rRNA 遺伝子変異を保有しない低度から中等度のエリスロマイシン耐性カンピロバクター変異株は、マクロライド不在下の培地中や動物体内では不安定である。(参照 61)(参照 145)　一方、23S rRNA 遺伝子変異を保有する株は高度かつ安定的なエリスロマイシン耐性を示し、*C. jejuni* は他のカンピロバクター感染のない鶏体内で存続が可能だったことが示されている。(参照 61)(参照 118)(参照 145)　*C. coli* では、感性株との競合条件下でも鶏体内で 23S rRNA 変異を持つマクロライド耐性株が保持され安定だった。(参照 156)

薬剤耐性をもたらす遺伝子の変異や耐性因子の獲得は増殖性等の細菌の生理機能に影響を与え、それによって更に薬剤不在の環境下での適応性に影響を与える可能性がある。薬剤による選択圧の不在下において、薬剤耐性カンピロバクターは適応負荷 (fitness burden) を示す場合がある。(参照 61)

23S rRNA に塩基置換変異を持つエリスロマシン耐性カンピロバクターは、フルオロキノロン耐性カンピロバクターと異なり、野生株に比較して高い適応負荷を示す。(参照 61)　*C. jejuni* の野生株とそれらから作出されたマクロライド耐性 23S rRNA 変異株について *in vitro* での単独培養及び混合培養で増殖性を比較した場合、耐性株では増殖性の低下を示す傾向がみられ(参照 157)(参照 158)(参照 159)、*in vivo* では同居鶏への伝達能及び鶏腸管内での定着能の低下がみられた。(参照 119)(参照 175)　一方、*C. coli* のマクロライド耐性株(23S rRNA 遺伝子の A2075G 塩基置換)では、*in vitro* の増殖性で感性株との間に差はみられず、*in vivo* での同居鶏への伝達能及び鶏腸管内での定着能は野生株と同等であった。(参照 156)

中国 5 県における調査では、2008、2009 及び 2012 年にかけて肉用鶏から分離された優勢菌種が *C. jejuni* から *C. coli* へ交代し、著者らは肉用鶏生産におけるマクロライド選択圧の増大によりマクロライド耐性 *C. jejuni* より適応性や生存性が高いマクロライド耐性 *C. coli* へ交代した可能性を考察している。(参照 151)

なお、鶏由来 *C. jejuni* のフルオロキノロン及びマクロライド耐性を含む多剤耐性株は、標準株に比べて、鶏の腸管への定着性や症状、*in vitro* では細胞毒性、バイオフィルム形成能、細胞への接着性・侵入性、細胞内での生残性等の病原因子の上昇を示し、著者らは、当該株では複雑な機構の働きによって多剤耐性と病原性の上昇が起きた可能性を示唆している。(参照 160)

(6) 使用量

動物用医薬品として、エリスロマイシンは飼料添加による経口投与、筋肉内注射及び乳房炎内注入で、タイロシンは飼料添加又は飲水添加による経口投与及び筋肉内注射で、チルバロシンは飼料添加又は飲水添加による経口投与で、チルミコシンは飼料添加又は代用乳添加による経口投与及び皮下注射で、ミロサマイシンは飼料添加又は飲水添加による経口投与及び筋肉内注射で使用できる。なお、エリスロマイシンの経口剤として鶏用の承認製剤があるが、2005 年以降販売がない。(参照 24)

[Ⅱ. 1.(4)]に動物種別に員環ごとのマクロライド販売量を記載したが、これら成分の投与経路別の販売量を表 15 に示した。(参照 24)

家畜に動物用医薬品として使用される 14 員環マクロライドの販売量がマクロライド全体の販売量に占める割合は比較的少なく、直近 10 年ではその全量が乳用牛及び豚に注射剤又は挿入剤として使用されている。これに対し、16 員環マクロライドでは経口剤が多く、豚に使用されるタイロシン、チルミコシン、チルバロシンや、鶏に使用されるタイロシン、チルバロシンが多い。牛では使用量が少ない。

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

表 15　牛、豚及び鶏に動物用医薬品として使用されるマクロライドの推定年間販売量 (投与経路別) (原末換算) (kg)

動物種	投与経路	成分	原末換算量(kg)/年										計
			2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	
牛	注	ｴﾘｽﾛﾏｲｼﾝ	1.8	1.4	1.8	1.8	1.8	2.0	1.4	1.4	1.4	1.6	16.4
	挿	ｴﾘｽﾛﾏｲｼﾝ	133	64	39	59	40	21	44	20	38	18	476
	注	ﾀｲﾛｼﾝ	762	491	922	815	803	758	758	364	771	926	7,369
		ﾁﾙﾐｺｼﾝ	456	426	420	423	413	424	429	443	504	542	4,480
		計	1,218	916	1,342	1,238	1,216	1,182	1,187	807	1,275	1,467	11,849
	経	ﾁﾙﾐｺｼﾝ	255	265	321	350	402	0	0	426	446	499	2,965
豚	注	ｴﾘｽﾛﾏｲｼﾝ	16	13	16	17	17	18	13	13	13	14	148
	注	ﾀｲﾛｼﾝ	153	180	277	219	236	213	211	259	232	296	2,275
		ﾐﾛｻﾏｲｼﾝ	-	-	20	38	45	25	19	21	12	8	188
		計	153	180	298	257	281	238	230	280	244	303	2,463
	経	ﾀｲﾛｼﾝ	12,299	14,358	12,352	17,583	18,779	21,821	23,749	20,422	31,542	37,719	210,624
		ﾁﾙﾊﾞﾛｼﾝ	6,212	8,302	3,140	6,292	7,230	3,398	3,738	3,690	4,525	4,103	50,630

		ﾁﾙﾐｺｼﾝ	4,645	6,714	6,105	7,600	7,965	10,541	9,972	12,115	11,314	16,139	93,110
		ﾐﾛｻﾏｲｼﾝ	82	104	82	64	53	47	55	42	25	0	555
		計	23,239	29,479	21,678	31,540	34,028	35,807	37,513	36,269	47,406	57,960	354,919
肉用鶏	経	ﾀｲﾛｼﾝ	5,469	5,400	10,310	6,656	8,073	9,308	7,196	7,002	5,649	7,002	72,065
		ﾁﾙﾊﾞﾛｼﾝ	1,661	1,725	2,131	2,710	3,279	1,996	1,816	1,996	2,090	1,957	21,360
		ﾐﾛｻﾏｲｼﾝ	37	31	26	22	18	17	18	15	7	0	190
		計	7,166	7,156	12,467	9,387	11,370	11,320	9,030	9,013	7,746	8,960	93,615
産卵鶏	経	ﾀｲﾛｼﾝ	6,568	8,231	8,963	4,565	6,222	6,414	6,611	6,154	2,880	3,155	59,762
		ﾁﾙﾊﾞﾛｼﾝ	602	686	69	0	0	0	0	0	0	0	1,357
		ﾐﾛｻﾏｲｼﾝ	247	178	147	130	112	102	111	90	34	0	1,150
		計	7,417	9,094	9,179	4,695	6,334	6,516	6,722	6,244	2,913	3,155	62,269

1) 注：注射剤、挿：挿入剤、経：経口剤

Ⅳ. 暴露評価に関する知見

暴露評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 2 に基づき、ヒトがハザードに暴露され得る経路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱の程度を推定し、畜産食品を介してハザードの暴露を受ける可能性及びその程度を評価する。暴露評価の範囲は、牛、豚及び鶏又は当該家畜から生産された畜産食品が農場から出荷された時点から、ヒトがこれらの畜産食品を入手し、摂取する時点までとする。

1．牛、豚及び鶏由来食品の消費量

牛、豚及び鶏由来の年度別畜産物需給の推移を表 16 に示した。（参照 161） 1 人当たり消費量はほぼ横ばいで推移している。

表 16　牛、豚及び鶏由来食品の年間 1 人当たり消費量（純食料ベース）（kg）

品目	消費量	年度									
		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
牛肉	消費量(kg)	5.7	5.7	5.8	5.9	6.0	5.9	6.0	5.9	5.8	6.0
	自給率(%)	43	44	43	42	40	42	41	42	40	38
牛乳乳製品	消費量(kg)	93.1	86.0	84.5	86.4	88.6	89.5	89.0	-	91.9	91.3
	自給率(%)	66	70	71	67	65	65	64	63	62	62
豚肉	消費量(kg)	11.5	11.7	11.5	11.7	11.9	11.8	11.8	11.9	12.2	12.4
	自給率(%)	52	52	55	53	52	53	54	51	51	50
鶏肉	消費量(kg)	10.7	10.8	11.0	11.3	11.4	12.0	12.0	12.2	12.6	13.0
	自給率(%)	69	70	70	68	66	66	66	67	66	65
鶏卵	消費量(kg)	17.1	16.7	16.5	16.5	16.7	16.7	16.8	16.7	16.9	16.9
	自給率(%)	96	96	96	96	95	95	95	95	96	97

注：自給率は重量ベース

2．ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

ハザードとして特定したマクロライド耐性カンピロバクターについて、カンピロバクターの一般的な生物学的特性及び当該感性菌と生物学的特性が異なること等を示す知見を整理した。

（1）抵抗性、生残性及び増殖性

C. jejuni 及び *C. coli* は、カンピロバクターの中でも高温性あるいは耐熱性カンピロバ

クター（thermophilic/thermotolerant *Campylobacter*）と呼ばれ、37～42℃で最もよく増殖する。本菌は 30℃以下では増殖できない。（参照 162）（参照 163）（参照 164）（参照 165）

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

C. jejuni のマクロライド耐性については、マイクロアレイによる遺伝子の発現変動解析の結果、リボソームタンパク（L4 及び L22）及び *cmeR* の変異並びに 23S rRNA 及びリボソームタンパク（L4）の変異を保有するエリスロマイシン耐性株ではタンパク質合成関連遺伝子の発現上昇、熱ショック応答、運動性及びエネルギー代謝関連遺伝子の発現低下がみられ、マクロライド耐性の発現がカンピロバクターに生理学的な影響を与え、増殖負荷や適応負担（fitness cost）[13]をもたらす可能性が示唆された。（参照 120）

ermB 遺伝子については、その保有に伴う *C. jejuni* の代謝物の変動を解析した結果、主として細胞シグナル伝達、細胞膜の完全性及び安定性、燃料・エネルギー源並びにそれらの貯蔵及び栄養に関する代謝物に変動がみられた。*ermB* 遺伝子保有株のバイオフィルム形成能は同系の *ermB* 遺伝子非保有株に比べて明らかに低下しており、*ermB* 遺伝子が細胞膜の完全性・安定性に影響を与えることが示された。（参照 166）

（２）生体外における生存能力及び分布状況

C. jejuni 及び *C. coli* は微好気性細菌であり、*in vitro* 培養時は 2～10%の CO_2 及び低濃度の酸素（3～15%O_2）を混合した環境で増殖する。（参照 162）

本菌は、微好気性環境下で発育し、大気中の通常の酸素濃度では発育しないほか、乾燥条件下では死滅が早い、塩分濃度 0.5%前後を至適とした好塩性を有する等の特性から、通常の食品中では増殖が困難であると考えられる。（参照 100）（参照 163）（参照 167）

凍結における生残性では、*C. jejuni* は鶏肉の凍結及び解凍を繰り返した場合に冷凍状態で保存した検体より顕著な菌数の減少が認められ、菌の死滅は主に凍結又は解凍時に起こると考えられている。（参照 168）　また、鶏ひき肉では冷凍処理期間に応じて *C. jejuni* の生存菌数が経時的に減少し、また、食鳥処理直後に表面急速冷凍処理を行った食鳥部分肉ではチルド処理を行った検体に比べて *C. jejuni* の検出菌数が低くなることが示されており、冷凍処理が鶏肉におけるカンピロバクターの生残性を減少させることを示唆している。（参照 169）

本菌は室温（21℃）では増殖せず、大気や乾燥には極めて弱いが、湿潤な環境では長期間生存すると考えられ、低温で保存した食品中では比較的長期間生存することが可能である。（参照 167）

家畜排泄物中では、堆肥等で 2～4 日、スラリーや汚水で 16～32 日、それらの土壌への散布では 4 日から最大 1 か月間程度生存することが報告されている。（参照 170）

また、カンピロバクターは環境中では生きているが人工培地で培養できない、いわゆる

---

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

VBNC（Viable But Nonculturable）と呼ばれる状態となる。（参照 164） VBNC が感染性を維持しているかどうかには不明な点が多いが、人工培地で培養できなくなった菌を実験動物に経口投与したところ、腸管内から培養可能な菌が回収されたとする報告があり（参照 171）、環境中での生存性に関与している可能性がある（参照 172）。

C. jejuni 及び *C. coli* が、と体の加工及び肉の流通の過程で遭遇する環境条件の下では生存できないとの報告が多く存在する。これらの報告では、カンピロバクターが酸素に対して感受性があることも示している。カンピロバクターは牛肉や豚肉の加工中に遭遇する処理、例えば、強制換気による乾燥、冷却及び凍結に対しても感受性がある。（参照 164）（参照 173）（参照 174）（参照 175）（参照 176）（参照 177）

したがって、カンピロバクターが環境に対して感受性がある結果として、牛肉の一般的な流通形態での長期保存においては、温度等の条件や菌株により菌数が減少すると報告されている。（参照 177）（参照 178）（参照 179） 一方、菌数の減少は認められないという報告もあった。（参照 180） また、小売り豚肉の汚染率は、冷却前の段階の汚染率よりも低くなる。（参照 174）（参照 175） なお、鶏肉では、カンピロバクターの検出率は、包装されたばかりの鶏肉ではほとんど 100%になる。貯蔵中にカンピロバクターは減少するが、小売店で販売されている新鮮な冷凍鶏肉では検出率は 50%を超える。（参照 181）

マクロライド耐性株の性状としては、[Ⅲ．２．（５）]に記載したとおり、*C. jejuni* のマクロライド耐性 23S rRNA 変異株は、感性の野生株に比べて *in vitro* での増殖性が低下する傾向がみられ（参照 157）（参照 158）（参照 159）、鶏皮膚片上での生残性については、耐性株は単独培養及び感性株との混合培養ではそれぞれ接種後 5 及び 3 日で検出不可能となったが、感性株の単独培養では接種後 18 日でも検出可能だった。（参照 156） 一方で、マクロライド耐性株の低温耐性は感性株と同等であり、鶏肉加工の低温処理を通して耐性株及び感性株の生残性は同程度となる可能性があると考察されている。（参照 157）

C. coli のマクロライド耐性 23S rRNA 変異株では、*in vitro* での増殖曲線の比較において感性株との間に有意な差はみられず、鶏皮膚片上での生残性は、耐性株の単独培養及び感性株との混合培養でともに耐性株と感性株で同等であり、接種後 18 日以降でも検出可能であった。（参照 156）

（３）ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

C. jejuni 及び *C. coli* はヒトの腸管内で一過性に定着することができるが、腸内細菌叢として定着し、長期にわたり存在する可能性は少ないものと考えられている。なお、便培養時にカンピロバクター検出用の特殊培地を使用しない限り分離されることはない。

カンピロバクター腸炎患者では、症状の回復後 2～5 週間経過した際にも排菌が認められており、健常者の便からも *C. jejuni* が検出されている。（参照 163）（参照 182） しかし、少ない菌量で感染するにもかかわらず、ヒトからヒトへの感染の事例はほとんど報告されておらず（参照 163）、腸内細菌叢として定着し、長期にわたり存在する可能性は少ないものと考えられている。（参照 7）

カンピロバクターの病原性には様々な病原因子が寄与すると考えられているが、特定の機序は解明されていない。病原因子であると疑われるものとして、腸管上皮への付着及び定着に必要な走化性、運動性、鞭毛等がある。（参照 173）（参照 162） また、カンピロバ

クターにおける胆汁酸塩抵抗性は腸管内におけるカンピロバクターの *in vivo* 適応に必須である。(参照 134)(参照 183)　さらに、バイオフィルム形成は、ストレス環境下での生残、宿主免疫からの回避及び抗菌性物質治療への耐性において重要な役割を果たし、持続性の慢性感染に寄与すると考えられている。(参照 184)

薬剤耐性カンピロバクターの定着性については、*C. jejuni* は、23S rRNA の変異によるマクロライド耐性を獲得した菌の生存性が著しく低下するという報告がある。(参照 158)ヒトの腸内での定着性・侵入性を推察する調査として、鶏由来 *C. jejuni* のエリスロマイシン耐性 23S rRNA 変異株では、*in vitro* で感性株に比べて胆汁酸耐性がやや高かったが、ヒト大腸癌細胞株又はマウスマクロファージ細胞株への付着・侵入能の低下及びマクロファージ細胞内での生残能の低下が、*in vivo* でマウス腸管内定着能の低下がみられた。(参照 159)

多剤排出ポンプ CmeABC は、*C. jejuni* においてマクロライド耐性に寄与するとともに、胆汁酸抵抗性の上昇を通じて *C. jejuni* の鶏腸管内での定着性を上昇させ(参照 183)、また、バイオフィルム形成においても重要な役割を果たしていると考えられている。(参照 185)(参照 186)　ヒト、動物、環境由来カンピロバクターのエリスロマイシン耐性 23S rRNA 変異株は、感性株に比べ、胆汁酸及びデオキシコール酸ナトリウムに対して低い耐性を示し、多剤排出機構に影響を与えること(参照 187)、鶏由来カンピロバクターのバイオフィルム形成能とクリンダマイシン及びエリスロマイシン耐性には正の相関があること(参照 184)等が報告されている。

ヒト及び食用動物由来のカンピロバクターの血清型及び遺伝子型が調査され、ヒトの臨床分離株と牛及び鶏由来の *C. jejuni* 分離株の間に遺伝学的関連性のあることが明らかにされているが(参照 188)(参照 189)(参照 190)(参照 191)、この関係はヒト及び豚由来の *C. jejuni* 分離株の間には認められないことが多い。(参照 188)(参照 190)(参照 189)一方で、豚及び鶏由来の *C. coli* では宿主特異性がみられることが報告されている。(参照 189)

中国のヒト及び家畜由来の *ermB* 遺伝子保有 *C. coli* では、同一の ST 型の株は同一の PFGE 型に対応する傾向がみられ、異なる地域から分離されたヒト由来 1 株及び豚由来 1 株が同一の ST 及び PFGE 型クラスターに属することから、クローン株がヒトと家畜の間で拡散している可能性が示唆された。(参照 123)(参照 132)

(4)ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性

カンピロバクターの遺伝子交換機構は自然形質転換が知られている。カンピロバクターのマクロライド耐性は主に染色体 DNA 上の突然変異の結果として発現する。自然形質転換による伝達の報告はあるが、一般的には可動性遺伝因子上の薬剤耐性決定因子によるものではない。(参照 61)(参照 149)

[Ⅲ. 2.(3)②]に記載したとおり、中国のヒト、豚及び鶏由来カンピロバクターの調査において、エリスロマイシン耐性 *C. coli* の染色体上の MDRGI が保有する *ermB* 遺伝子が *in vitro* で *C. jejuni* の標準株に自然形質転換したことが示唆された。遺伝子解析の結果、これらの MDRGI はグラム陽性菌に由来し、*C. jejuni* 及び *C. coli* に伝播したことが考察された。(参照 123)(参照 122)(参照 192)　また、スペインの調査では、鶏由来エ

リスロマイシン耐性 *C. coli* 1 株が染色体上に *ermB* 遺伝子を保有する MDRGI を保有しており、MDRGI 及び *ermB* 遺伝子の解析の結果、プラスミドを介した染色体への *ermB* 遺伝子挿入が起きている可能性が示唆された。(参照 124)　一方、国内の調査で報告された豚由来エリスロマイシン耐性 *C. coli* 2 株から検出された *ermB* 遺伝子は、MDRGI ではない染色体上に存在した。(参照 130)

カンピロバクターのマクロライド耐性遺伝子がヒトの常在菌に伝達されたという報告はない。

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

農場では、家畜伝染病予防法（昭和 26 年法律第 166 号）に基づく飼養衛生管理基準により、家畜の伝染性疾病の予防が図られるとともに、家畜生産段階における HACCP の考え方が取り入れられた「家畜の生産段階における衛生管理ガイドライン」（2002 年）及び「畜産農場における飼養衛生管理向上の取組認証基準（農場 HACCP 認証基準)」（2009 年）により、微生物等の汚染防止対策が講じられている。(参照 193)

と畜場では、と畜場法施行規則（昭和 28 年厚生省令第 44 号)、食鳥処理場では食鳥処理の事業の規制及び食鳥検査に関する法律施行規則（平成 2 年厚生省令第 40 号。以下「食鳥検査法施行規則」という。）において、HACCP システムの考え方を含んだ衛生管理の導入を図るため、と畜場又は食鳥処理場の衛生管理基準及び構造設備基準が定められており、食肉又は食鳥処理段階における微生物汚染防止が図られている。

また、2014 年 4 月に改正されたと畜場法施行規則及び食鳥検査法施行規則において、と畜業者等及び食鳥処理業者の講ずべき衛生措置の基準が改正され、従来の基準に加え、新たに HACCP を用いて衛生管理を行う場合の基準が規定された。なお、事業者はいずれかの基準を選択できる。(参照 194)

生食用牛肉については、2011 年 10 月に、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）に基づく食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）（以下「規格基準」という。）が改正され、生食用食肉（生食用として販売される牛の食肉（内臓を除く。））の規格基準が策定された。肉塊の表面から深さ 1 cm 以上の部分までを 60℃で 2 分間以上加熱する方法又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌を行うこと、腸内細菌科菌群が陰性でなければならないこと等が規定された。さらに、規格基準の改正により、2012 年 7 月には、牛肝臓の生食用としての販売・提供は禁止された。(参照 195)（参照 196)

豚の食肉（内臓を含む。）については、2015 年 6 月に、規格基準の改正により、食肉販売店、飲食店等において生食用としての提供が禁止された。(参照 197)

鶏の食肉については、厚生労働省及び消費者庁が、食鳥処理場から出荷される鶏肉の加熱用の表示等の情報伝達の指導、飲食店での加熱用鶏肉の生又は加熱不十分による食中毒発生時の指導・監視等について通知した。(参照 198)（参照 199)　一部の地方自治体において、生食用食鳥肉の衛生対策（カンピロバクター陰性の成分規格目標、と体の体表の焼烙による殺菌の基準目標等）が定められ、関係事業者に対し指導等を行っている（参照 198)（参照 200)（参照 201)

牛乳については、乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（昭和 26 年厚生省令第 52 号）に基づく牛乳の殺菌条件（63℃で 30 分間加熱殺菌するか、又はこれと同等以上の殺菌効

果を有する方法で加熱殺菌（国内では 120～130℃で 2～3 秒での加熱処理が主流））することが規定されている[14]。さらに、乳製品についても牛乳と同等の加熱殺菌をしたものが製造・加工に用いられている。

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 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上の効果を有する殺菌剤を用いることとされている。また、液卵は、規格基準により、殺菌液卵はサルモネラが検体 25 g につき陰性、未殺菌液卵は細菌数が検体 1 g につき 10^6 以下でなければならないと定められている。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は、70℃で 1 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しなければならないと定められている。

４．牛、豚及び鶏由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況

（１）牛、豚及び鶏由来食品がハザードを含む当該細菌に汚染される可能性

カンピロバクターによる牛及び豚の食肉等の可食部位の汚染の可能性として、と殺解体工程での腸内容物等による暴露が考えられる。なお、カンピロバクターは感染力が強く、少量菌感染が成立する。（参照 167）（参照 174）

鶏肉については、食鳥処理場内における汚染拡大の主な原因としては、と体同士が接触して処理されること、腸管等の内臓破損が起こりやすいこと、皮付きであること、処理工程全般にわたって大量の水を必要とすること、と体に対する次亜塩素酸ナトリウムの殺菌効果が低いこと等が挙げられる。（参照 202）

また、本菌は発育温度が高く、微好気性細菌であるため、通常食品中では増殖しないと考えられているが、輸送又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増殖はしないが生残する（ただし、凍結・解凍を繰り返すと減少する。）ため、と殺解体工程で汚染された後、食肉及び内臓がトリミング、洗浄等の適切な処理が十分されずに出荷され、飲食店の調理場、家庭の台所等に持ち込まれる可能性がある。（参照 100）（参照 167）

しかし、カンピロバクターは一般的に空気、乾燥、熱に極めて弱く速やかに死滅するため、調理前に食材を扱うときに手をよく洗う、肉類等は十分に加熱する等の一般的な食中毒対策に加えて、調理器具・器材の洗浄・消毒・乾燥・二次汚染を防ぐ保管、生肉の喫食を避けること等により、予防可能であると考えられる。（参照 175）（参照 100）（参照 167）

生乳については、糞便による汚染が考えられるが、生乳からのカンピロバクターの検出率は低い。また、カンピロバクターは乳酸に感受性であるため、生乳を利用した発酵乳製品は感染源とならない。鶏卵については、糞便由来のカンピロバクターの卵殻表面への付着が考えられる。卵殻を通してカンピロバクターが卵内に侵入する可能性はあるが、実験では菌が内卵殻膜にとどまり、卵内容物を汚染する可能性は極めて低いものと考えられる。（参照 181）（参照 203）（参照 204）

---

[14] 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することが可能。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）。

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

（2）ハザード及びハザードを含む当該細菌による牛、豚及び鶏由来食品の汚染状況

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

ａ．ハザードの食肉等からの検出状況

2013 年に実施した食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」において、食鳥処理場における鶏肉 192 検体からカンピロバクターの分離を行ったところ、69 検体（35.9%）がカンピロバクター陽性であった。また、分離された *C. jejuni* 66 株（34.4%）、*C. coli* 6 株（3.1%）の計 72 株（3 検体からは *C. jejuni* 及び *C. coli* の両方が分離）の薬剤感受性試験を実施した結果、*C. jejuni* ではエリスロマイシン耐性株が認められなかったが、*C. coli* では 3 株（33.3%）でエリスロマイシン耐性が認められた（表 17）。（参照 205）

表 17　国内の食鳥処理場における鶏肉由来カンピロバクターのエリスロマイシン耐性の状況（2013 年）

検体	検体数	陽性検体数 (陽性率(%))	菌種	調査株数 (陽性率(%))	耐性株数 (耐性率(%))	MIC (μg/mL)		
						範囲	MIC_{50}	MIC_{90}
鶏肉	192	69 (35.9)	*C. jejuni*	66 (34.4)	0 (0.0)	0.5~8	1	4
			C. coli	6 (3.1)	2 (33.3)	4~>256	NA	NA

ブレイクポイントは 32 μg/mL。

NA：菌株数が 10 株未満のため、MIC_{50} 及び MIC_{90} の記載は省略した。

2013 年に実施した食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」において、と畜場で採取された牛の肝臓 505 検体からカンピロバクターの分離を行ったところ、109 検体（21.6%）がカンピロバクター陽性であった。また分離された *C. jejuni* 99 株のうち 2 株（2%）でエリスロマイシン耐性（MIC=128 μg/mL）が認められ、いずれも 23S rRNA の A2075G の点変異が認められたが、*C. coli* 10 株ではエリスロマイシン耐性は認められなかった。また、豚の肝臓 500 検体からカンピロバクターの分離を行ったところ、74 検体（14.8%）（*C. jejuni* 3 株及び *C. coli* 72 株）が陽性であった。1 検体からは *C. jejuni* と *C. coli* の両方が分離された。また、*C. coli* 72 株のうち 32 株（44.4%）でエリスロマイシン耐性（MIC≧128 μg/mL）が認められ、耐性株の多くで 23S rRNA の A2075G の点変異が認められた（表 18）。（参照 205）

表 18　国内のと畜場における牛及び豚肝臓由来カンピロバクターのエリスロマイシン耐性の状況（2013 年）

検体	検体数	陽性検体数 (陽性率(%))	菌種	調査株数 (陽性率(%))	耐性株数 (耐性率(%))	MIC (μg/mL)		
						範囲	MIC_{50}	MIC_{90}
牛肝臓	505	109 (21.6)	*C. jejuni*	99 (19.6)	2 (2.0)	0.25~128	1	2
			C. coli	10 (2.0)	0 (0.0)	1~16	8	8

豚肝臓	500	74 (14.8)	*C. jejuni*	3 (4.1)	0 (0.0)	0.25~4	NA	NA
			C. coli	72 (14.4)	32 (44.4)	≦0.125~ >256	8	256

ブレイクポイントは 32 μg/mL。

NA：菌株数が 10 株未満のため、MIC_{50} 及び MIC_{90} の記載は省略した。

b．ハザードを含む当該細菌のと体からの検出状況

牛のと体のカンピロバクター汚染は、と殺及び内臓摘出時に生じる。処理された牛のと体における微生物学的汚染の研究は多くの国で実施されているが、カンピロバクターの陽性率は 5%以下である。（参照 206）（参照 207）（参照 208）（参照 209）

国内において処理された豚のと体におけるカンピロバクターの陽性率について表 19 に示した。

表 19　国内における豚のと体からの *C. jejuni* 及び *C. coli* の検出状況

検体	検体数	陽性率(%)	調査年	(参照)
豚枝肉ドリップ	21	0	2008.5～2009.9	210

②　ハザード及びハザードを含む当該細菌の市販食肉等からの検出状況

a．ハザードの食肉等からの検出状況

2006 年に実施した食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」において、市販鶏肉 304 検体からカンピロバクターの分離を行ったところ、145 検体（47.7%）がカンピロバクター陽性であった。また分離された *C. jejuni* 315 株及び *C. coli* 23 株のうち、*C. jejuni* 91 株、*C. coli* 9 株の計 100 株について薬剤感受性試験を実施した結果、4 株（4.0%）でエリスロマイシン耐性が認められた（表 20）。（参照 211）

2013 年に実施した同調査において、市販鶏肉 315 検体からカンピロバクターの分離を行ったところ、109 検体（34.6%）がカンピロバクター陽性であった。分離された *C. jejuni* 100 株及び *C. coli* 14 株の計 114 株（5 検体からは *C. jejuni* 及び *C. coli* の両方が分離）の薬剤感受性試験を実施した結果、*C. jejuni* ではエリスロマイシン耐性株が認められなかったが、*C. coli* では 4 株（28.6%）でエリスロマイシン耐性が認められた（表 20）。（参照 205）

表 20　国内における市販鶏肉由来カンピロバクターのエリスロマイシン耐性の状況

検体	検体数	陽性検体数 (陽性率(%))	菌種	調査株数 (陽性率(%))	耐性株数 (耐性率(%))	MIC (μg/mL)			調査年	(参照)
						範囲	MIC_{50}	MIC_{90}		
市販鶏肉	304	145 (47.7)	*C. jejuni*	91[1)]	1 (1.1)	0.25~128	2	4	2006	211
			C. coli	9[1)]	3 (33.3)	1~512	NA	NA		
市販鶏肉	315	109 (34.6)	*C. jejuni*	100 (31.7)	0 (0.0)	0.25~8	1	2	2013	205
			C. coli	14 (4.4)	4 (28.6)	≦0.5~ >256	4	>256		

ブレイクポイントは 32 μg/mL。

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

NA：菌株数が 10 株未満のため、MIC_{50} 及び MIC_{90} の記載は省略した。

地方自治体が報告している市販流通食肉等におけるマクロライド耐性カンピロバクターの汚染調査結果を表 21 に示した。

表 21　国内における食肉等由来カンピロバクターのエリスロマイシン耐性の状況

検体	検体数	陽性検体数(陽性率((%))	菌種	各菌種の陽性検体数(陽性率((%))	調査株数	耐性株数(耐性率(%))	調査年	(参照)
市販鶏肉 1)	154	94 (61.0)	*C. jejuni*	-	182	0 (0.0)	2004.4~2011.12	212
			C. coli	-	6	0 (0.0)		
生食用鶏肉等 2)	-	-	*C. jejuni*	-	64	0 (0.0)	2007~2010	213
市販鶏肉 3)	100	71 (71.0)	*C. jejuni*	64 (64.0)	65	0 (0.0)	2010.7~2010.10	214
			C. coli	14 (14.0)	9	0 (0.0)		
食肉処理場及び市販牛内臓肉 4)	104	50 (48.1)	*C. jejuni*	42 (40.4)	50	0 (0.0)	2010.7~2013.8	215
			C. coli	16 (15.4)	16	0 (0.0)		

1) もも肉、むね肉、手羽先

2) 鶏刺し、レバ刺し、砂肝刺し、一部の検体にはたたき、加熱用を含む。

3) もも肉、むね肉、ささみ等

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

b．ハザードを含む当該細菌の食肉等からの検出状況

国内において、厚生労働省が市販流通食品を対象にした食中毒菌の汚染実態調査[15]を実施している。2008～2017 年度の食肉等におけるカンピロバクター（*C. jejuni* 及び *C. coli*）の検出状況を表 22 に示した。（参照 216）

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

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

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

検体	項目	年度									
		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
牛ひき肉	検体数	137	-	-	-	10	3	-	5	1	-
	陽性検体数	1	-	-	-	0	0	-	0	0	-
	陽性率(%)	0.7	-	-	-	0	0	-	0	0	-
ひき肉(牛を含むもの)1)	検体数	-	-	-	-	9	6	2	6	2	2
	陽性検体数	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0

15 2000～2017 年度の調査では、岩手県、秋田県、山形県、埼玉県、さいたま市、千葉県、東京都、神奈川県、川崎市、横浜市、富山県、富山市、福井県、長野県、岐阜県、静岡県、静岡市、神戸市、岡山県、山口県、愛媛県、福岡県、北九州市、福岡市、長崎県、宮崎県、沖縄県のうち 17～24 地方自治体が実施自治体となっている。

	陽性率(%)	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0
カットステーキ肉	検体数	-	-	-	-	2	3	-	-	1	-
	陽性検体数	-	-	-	-	0	0	-	-	0	-
	陽性率(%)	-	-	-	-	0	0	-	-	0	-
牛結着肉	検体数	-	-	-	-	5	1	-	7	-	-
	陽性検体数	-	-	-	-	0	0	-	0	-	-
	陽性率(%)	-	-	-	-	0	0	-	0	-	-
牛生食用食肉[2)]	検体数	-	-	-	-	-	2	4	1	-	1
	陽性検体数	-	-	-	-	-	0	0	0	-	0
	陽性率(%)	-	-	-	-	-	0	0	0	-	0
ローストビーフ	検体数	-	-	-	-	1	8	5	7	-	1
	陽性検体数	-	-	-	-	0	0	0	0	-	0
	陽性率(%)	-	-	-	-	0	0	0	0	-	0
牛肝臓(生食用)[3)]	検体数	11	17	21	-	-	-	-	-	-	-
	陽性検体数	2	3	2	-	-	-	-	-	-	-
	陽性率(%)	18.2	17.6	9.5	-	-	-	-	-	-	-
牛肝臓(加熱加工用)	検体数	212	207	209	225	229	2	-	-	-	-
	陽性検体数	18	22	22	34	37	0	-	-	-	-
	陽性率(%)	8.5	10.6	10.5	15.1	16.1	0	-	-	-	-
豚ひき肉	検体数	177	-	-	-	10	3	1	3	-	-
	陽性検体数	1	-	-	-	0	0	0	0	-	-
	陽性率(%)	0.6	-	-	-	0	0	0	0	-	-
鶏ひき肉	検体数	196	216	198	159	210	8	3	5	-	1
	陽性検体数	46	65	71	60	76	5	0	1	-	0
	陽性率(%)	23.5	30.1	35.9	37.7	36.2	62.5	0	20.0	-	0
鶏生食用食肉[4)]	検体数	-	-	-	-	8	8	6	19	5	3
	陽性検体数	-	-	-	-	2	5	3	4	3	1
	陽性率(%)	-	-	-	-	25.0	62.5	50.0	21.1	60.0	33.3
中心部まで十分加熱されない食肉(鶏)[5)]	検体数	45	45	48	33	25	29	41	32	26	13
	陽性検体数	9	5	8	4	3	3	7	5	3	0
	陽性率(%)	20.0	11.1	16.7	12.1	12.0	10.3	17.1	15.2	11.5	0

- : 調査していない。

1) 牛豚混合、牛豚鶏混合

2) 生食用牛肉の規格基準が 2011 年に策定されたため、規格基準に適合したもののみ流通が認められている。（参照 195）

3) 生食用牛肝臓の販売は 2012 年に禁止された。（参照 196）

4) 生食用として流通されている鶏肉

5) たたき、湯引き刺身等

Ⅴ．影響評価に関する知見

影響評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 3 に基づき、本評価書で特定したハザードに暴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ヒト用抗菌性物質の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その程度を評価する。

１．ハザードを含む当該細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病

ハザードを含む当該細菌による暴露の結果、生じる可能性のあるヒトの疾病は、腸管感染症の一種であるカンピロバクター感染症であり、日本における代表的な食中毒である。

（１）発生原因及び発生状況

①　発生原因

本症は、少ない菌量で感染が成立することや、潜伏期間が 2～5 日と長いこと、大気条件下では菌が急速に死滅すること等により、発生原因の特定が困難である。(参照 100)（参照 167）

国内における本症の原因菌の約 90～96%は *C. jejuni* であり、*C. coli* は数%のみである。（参照 217）

C. jejuni は感染力が強く、若年成人ボランティアに菌を混ぜた牛乳を投与したチャレンジ試験によると、8×10^2 CFU で感染が認められたとの報告がある。(参照 218)　また、1 例ではあるが、*C. jejuni* を 5×10^2 個牛乳に加えて飲んだ結果として、下痢及び腹痛を発症したとの報告がある。(参照 219)　これらのことから、10^2 オーダー以下の低い菌数でも発症が認められるものと考えられる。(参照 163)　さらに、上記チャレンジ試験を含むメタアナリシスにより作成された用量反応モデルでは、チャレンジ試験での InfD50[16]及び IllD50[17]の中間値はそれぞれ 1.91 及び 3.30×10^3、自然集団感染での InfD50 及び IllD50 の中間値はそれぞれ 2.11 及び 3.45 と予測された。(参照 220)

原因食品として、生肉料理（鶏肉の刺身やたたき、牛肝臓等）や鶏肉調理食品等が推定されているが、食品以外でも井戸水等の水系感染事例も報告されている。(参照 100)　なお、[Ⅳ．３．]に記載したとおり、厚生労働省において、2011 年に生食用食肉（牛肉）の規格基準の策定及び2012 年に牛肝臓の生食用としての販売･提供を禁止した。(参照 196)　規制の前後でカンピロバクターによる食中毒件数を比較すると、規制前の 2010 年では牛肝臓を原因とする食中毒は 16 件だったが、規制後の 2013～2015 年では 1 件だった。(参照 221)　さらに、2015 年には豚の食肉（肝臓を含む。）の生食用としての提供を禁止した。(参照 197)

本菌は空気、乾燥、熱に弱く、速やかに死滅するため、調理前の手洗いや食材の十分な加熱等の一般的な食中毒対策に加え、調理器具・器材の洗浄・消毒・乾燥・二次汚染を防ぐ保管、生肉の喫食は避けること等により、感染の予防が可能であると考えられる。(参照 100)

---

[16] InfD50（50%感染量）：投与された集団の半数を感染させると推定される菌数。
[17] IllD50（50%発症量）：投与された集団の半数を発症させると推定される菌数。

② 食中毒統計

厚生労働省の食中毒統計から、「カンピロバクター・ジェジュニ／コリ」（*C. jejuni* 及び *C. coli*）による食中毒の発生状況を表 23 に示した。（参照 222）

2008～2017 年の 10 年間で事件数は 3,390 件、患者数は約 22,000 名、死者数は 0 名と報告され、病因物質が細菌と報告されている事件数で第 1 位となっている。（参照 222）

近年、大規模事例が減少し、飲食店等の小規模事例が増加してきたため、患者数は大幅に増減せず推移している。発生時期は 5～6 月に多く、7～8 月はやや減少、9～10 月に上昇する傾向となっている。（参照 100）（参照 222）

表 23　国内におけるカンピロバクター食中毒発生状況 1)

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

1) 国外、国内外不明の事例は除く。

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

③ 病原微生物検出情報

国立感染症研究所感染症疫学センターは、全国の地方衛生研究所又は保健所から報告された、国内におけるカンピロバクターを含むヒトの下痢原性病原菌及び原虫・寄生虫の分離例情報を収集している。下痢原性病原菌について、2008～2017 年の情報を表 24 に示した。（参照 217）

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

表 24　国内における地方衛生研究所又は保健所から報告されたヒト下痢原性病原菌に含まれるカンピロバクターの分離例数 1)

菌種	分離例数(割合(%))/年									
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017 2)
C. jejuni 3)	1,119 (92.3)	863 (89.8)	892 (92.0)	770 (92.4)	763 (93.2)	693 (96.0)	846 (93.5)	450 (92.4)	512 (89.7)	315 (92.6)
C. coli 3)	67 (5.5)	77 (8.0)	63 (6.5)	62 (7.4)	56 (6.8)	26 (3.6)	55 (6.1)	36 (7.4)	58 (10.2)	24 (7.1)
C. jejuni/*coli* 4)	26	21	15	1	－	3	4	1	1	1
C. jejuni 及び *coli* の合計 5)	1,212 (20.4)	961 (20.4)	970 (21.1)	833 (17.8)	819 (22.2)	722 (20.5)	905 (25.1)	487 (20.7)	571 (23.6)	340 (-)
下痢原性病原菌計	5,951	4,705	4,604	4,670	3,693	3,516	3,602	2,349	2,416	-

1) 分離例数は輸入症例を含む。

2) 速報値（国立感染症研究所感染症疫学センター第 2 室：砂川富正室長より病原体検出情報システムから暫

定データ提供（2018 年 3 月 9 日 19 時現在））

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

4) *C. jejuni* 又は *C. coli* として報告

5) 下段括弧内は、下痢原性病原菌分離例全体数に対する *C. jejuni* 及び *C. coli* の分離例合計数の割合（%）

④ 人口動態統計

2007～2016 年に、人口動態統計において死因がカンピロバクター腸炎となっている死亡者数[18]は 5 名と報告されている。年齢別では 75～79 歳が 2 名、80～84 歳が 3 名となっている。（参照 223）

⑤ カンピロバクター感染症患者数実態推定

国内のカンピロバクター感染症患者数の実態について推定した研究報告では、1 県内の臨床検査機関における下痢症患者由来便検体からの年間病原体検出数及び検査機関の人口のカバー率、住民電話調査で求めた有症者の医療機関受診率及び受診者の検便実施率を組み合せたモデルを作成し、モンテカルロシミュレーション法により県内の食品由来のカンピロバクターによる下痢症の年間患者数を推定した結果、日本全国に外挿した場合の患者数は 2005 年度 1,545,506 人、2006 年度 1,644,158 人であった。（参照 224）（参照 225）（参照 226） 推定の各段階において不確実性の大きい要素や未確認要素が含まれる推定値ではあるが、食中毒被害実態が食中毒統計の報告患者数に比較して大きいことを定量的に示したものと著者らは考察している。（参照 224） なお、当該研究において、2 年間の平均患者数が年間約 160 万人であることから、人口 10 万人当たりの患者数は 1,333 人と推定された。（参照 163）

（2）重篤度

本症は、汚染された食品の摂取後 2～5 日で、下痢、腹痛、発熱、嘔吐、頭痛、全身倦怠感、血便等の症状が認められる。下痢の回数は 1 日 4～12 回にも及び、また、便性は水様性又は泥状で、膿、粘液又は血液が混じることも少なくない。本症の患者の多くは自然治癒し、一部の免疫不全患者を除いて死亡例もなく予後も良好である場合が多いが、まれに合併症として菌血症・敗血症、肝炎、胆管炎、蜂窩織炎、髄膜炎、関節炎、ギラン・バレー症候群等を起こすことがある。ギラン・バレー症候群は、急激に筋力低下が発症、進行する運動神経障害優位の末梢性多発神経炎である。疫学的データからカンピロバクター感染がギラン・バレー症候群の先行感染症の一つとして考えられているが、その発症機序については未解明の部分がある。*C. jejuni* 感染症からギラン・バレー症候群に進展する確率は 1/1,000～1/3,000 と推定している疫学的データもある。（参照 100）（参照 163）（参照 227）

マクロライド耐性カンピロバクター感染による疾病の重篤度に関する調査報告は数が少ないが、以下に示した。

---

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

①　マクロライド耐性株の影響

デンマークにおける調査では、エリスロマイシン耐性カンピロバクターの感染は、エリスロマイシン感性株の感染と比較し、性別、年齢、合併症で調整した後、侵襲性疾患や死亡といった有害健康事象の増加に関連したことが報告されている。著者らは、有害事象が起きた患者はエリスロマイシンで治療されておらず、事象は 90 日以内の長期間で起きていることから、有害健康事象がエリスロマイシンの治療効果の減弱に起因するものとは考えにくいと考察している。なお、有害事象が起きた患者における他の薬剤投与歴、有害事象の起きなかった患者におけるエリスロマイシンを含めた投与歴等の治療に関する情報等は不明である。(参照 228)　また、同報告について、編集論評（editorial commentary）は、観察された有害健康事象にエリスロマイシン耐性がどのように直接関連していたのかは不明であり、治療失敗に直接関連するのではなく、本報告では明らかになっていない別のリスク因子に関連している可能性もあると考察している。（参照 229）

台湾における調査では、*C. jejuni* 感染症の小児患者から分離された *C. jejuni* のエリスロマイシン感受性に基づき感性群と耐性群に分類し、血液生化学的検査結果、臨床症状、治療法、転帰等を比較解析した結果、両群における有意差はみられず、著者らはエリスロマイシン耐性 *C. jejuni* の感染は小児において臨床的意義（clinical significance）を持たないことを示したと結論している。(参照 230)

②　マクロライド耐性と病原因子発現の関連

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

鶏由来 *C. jejuni* のエリスロマイシン感性株及び同株から作出した 23S rRNA 変異（A2074C）エリスロマイシン耐性株の性状の比較解析において、耐性株は胆汁酸耐性がやや高かったが、腸管上皮細胞株（ヒト大腸癌細胞株）やマウスマクロファージ細胞株への付着能・侵入能、マクロファージ細胞株内での生残能及びマウス腸管内での定着能のいずれにおいても低下及び倍加時間の延長がみられた。(参照 159)

また、上記の *C. jejuni* エリスロマイシン耐性変異株に加えて、同様に作出したアジスロマイシン耐性株及びクラリスロマイシン耐性株、またエリスロマイシン耐性株の染色体 DNA を供与 DNA とした形質転換株について、鞭毛形成能及び運動性を解析した結果、エリスロマシン耐性変異株では鞭毛形成及び運動性がみられなかったが、形質転換株ではこれら両方がみられ、マクロライド耐性の鞭毛形成・運動性への影響は菌株の遺伝学的背景やマクロライド耐性化に伴う他の遺伝子の変異が関与している可能性を考察している。(参照 231)

鶏由来 *C. jejuni* 及び *C. coli* のマクロライド（エリスロマイシン、アジスロマイシン及びタイロシン）感性株並びにそれらから作出した 23S rRNA 変異耐性株について、*in vitro* での腸管上皮細胞（ヒト大腸癌細胞株）に対する各種性状を比較解析したところ、*C. jejuni* では、付着能及び細胞毒性については感性株と耐性株の間に違いがみられず、運動性については耐性株の一部で感性株に比べて有意な低下がみられた。*C. coli* では感性株と耐性株

の違いはみられなかった。(参照 232)

また、[Ⅲ．２．（１）④]に記載したとおり、多剤排出ポンプ CmeABC は *C. jejuni* におけるマクロライド耐性に寄与するとともに、胆汁酸耐性を通じて腸管内定着性の上昇に寄与し、バイオフィルム形成においても重要な役割を果たしていると考えられている。エリスロマイシン耐性とバイオフィルム形成能の相関が報告されている一方で、エリスロマイシン耐性株での胆汁酸耐性は感性株に比べて上昇及び低下の両方の報告がある。(参照 183)（参照 184）(参照 185）(参照 186）(参照 187)

③ マクロライド耐性と病原遺伝子保有の関連

臨床研究では、耐性と病原遺伝子の保有の間で相関がみられたという複数の報告がある。例えば、チリにおけるヒト下痢症患者、家畜、市販食肉由来のカンピロバクター分離株では、エリスロマイシン耐性と幾つかの病原遺伝子の保有の間に正及び負の両方の相関がみられたとの報告[19]がある。(参照 233)

２．当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況

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

（１）カンピロバクター・レファレンスセンターにおける調査

国内の腸炎由来 *C. jejuni* の血清型別検出動向を調査する目的で、1988 年から衛生微生物技術協議会の 7 支部センター[20]が国内で発生した集団及び散発のカンピロバクター腸炎由来菌株の血清型別に係わるレファレンスサービス並びに *C. jejuni* 及び *C. coli* の耐性菌の動向調査を行っている。1997～2017 年の間の調査結果の一部を表 25 に示した。

C. jejuni のエリスロマイシン及びキノロン系薬剤に対する耐性状況は 1997～2017 年で変動はみられていない（2009、2010 及び 2016 年の結果は不明。）。また、*C. jejuni* に比較し、*C. coli* の方がエリスロマイシン及びフルオロキノロンに対し高い耐性を示した。

表 25　国内におけるカンピロバクター・レファレンスセンターから報告されたヒト散発下痢症由来カンピロバクターの耐性状況

調査年	菌種	調査株数	感性株数(%)	耐性株数(耐性率(%))						(参照)
				EM	NFLX	OFLX	CPFX	NA	TC	
1997	*C. jejuni*	422	277 (65.6)	14 (3.3)	113 (26.8) [1)]				-	234
1998~2004	*C. jejuni*	4,183	2,216 (53.0)	1~3%で推移	30~40%で推移				30~40%で推移	235
2005~2008	*C. jejuni*	2,366	1,125 (47.5)	17 (0.7)	788 (33.3) [2)]			na	833 (35.2)	236
	C. coli	75[3)]	29 (38.7)	16 (21.3)	47 (62.7) [2)]			na	56 (74.7)	
2011	*C. jejuni*	na	na	na (2.3)	na (47.6)[4)]				-	237
2017	*C. jejuni*	170	80 (47.1)	2 (1.2)	73 (42.9)[5)]			69 (40.6)	57 (33.5)	238

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

[19] 分離株の由来や耐性機構についての詳細は不明。

[20] 秋田県、東京都、愛知県、大阪府、広島市、山口県及び熊本県

- : 調査していない。na : 不明

1) 4 剤全てに耐性の株数。2～5 剤耐性を合わせると 134 株（31.7%）。

2) 3 剤全てに耐性の株数。

3) 6 剤全てに対する感性株（29 株）とフルオロキノロン 3 剤耐性株（47 株）の合計は供試菌株数（75 株）を超えている。

4) 「キノロン耐性 : NFLX・OFLX・CPFX・NA 耐性」の株の出現率として記載。

5) 「フルオロキノロン」の耐性株数として記載。

（2）その他の報告

厚生労働科学研究において、地方公共団体が散発下痢症由来カンピロバクターの薬剤耐性動向調査を行っており、2011～2016 年の調査結果を表 26 及び 27 に示した。(参照 239)（参照 240）（参照 241）（参照 242）

エリスロマイシン及びフルオロキノロン（ノルフロキサシン、オフロキサシン及びシプロフロキサシン）に対する *C. jejuni*（83～125 株）の耐性率はそれぞれ 0.8～3.7%及び 37.1～62.7%、*C. coli*（7～14 株）の耐性率はそれぞれ 0.0～28.6 及び 35.7～87.5%で *C. coli* の方で高い傾向であった。（参照 239）（参照 240）（参照 241）（参照 242）

2016 年の散発下痢症患者由来 *C. jejuni* のフルオロキノロン耐性率は 52.2%で、2015 年より耐性率は高かった。一方、*C. coli* における同耐性率は 35.7%であり、2011 年以降では最も低い耐性率であった。ただし、*C. coli* では供試菌株数が少ないことも考慮に入れる必要がある。（参照 239）（参照 240）

表 26　地方公共団体におけるヒト散発下痢症由来 *C. jejuni* の耐性率（%）

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

*：ノルフロキサシン、オフロキサシン及びシプロフロキサシン。

表 27　地方公共団体におけるヒト散発下痢症由来 *C. coli* の耐性率（%）

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

*：ノルフロキサシン、オフロキサシン及びシプロフロキサシン。

3．当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療

（1）治療方針及び第一選択薬

カンピロバクター感染症の患者の多くは自然治癒し、また、予後も良好である場合が多

く、特別治療を必要としないが、重篤な症状や敗血症等を呈した患者では、対症療法と共に適切な化学療法が必要である。カンピロバクター感染症に対して、抗菌性物質で治療することはまれであるが、抗菌性物質を投与する場合は第一選択薬としてマクロライド（クラリスロマイシン、アジスロマイシン、エリスロマイシン等）が推奨されている。セファロスポリン系抗生物質に対してカンピロバクターは自然耐性を示すために、治療効果は望めないとされている。カンピロバクター感染症の他の治療オプションにはホスホマイシン（経口薬）がある。フルオロキノロンを使用する場合には耐性菌の増加を念頭に入れた処方が必要である。（参照 96）（参照 98）（参照 100）（参照 243）

また、細菌性腸炎の経験的治療（empiric therapy）[21]において、第一選択薬のフルオロキノロンに耐性又はアレルギーの場合の第二選択薬として 15 員環マクロライドのアジスロマイシンが推奨されている。（参照 96）

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

（２）当該疾病の治療におけるハザードの影響

カンピロバクター感染症が抗菌性物質で治療されることはまれであるが、抗菌性物質を投与する場合はマクロライドが第一選択薬である。（参照 96）（参照 98）（参照 100）（参照 243） [Ⅴ．２．]に記載したとおり、国内のヒト臨床分離株におけるエリスロマイシン耐性率は、長年にわたり低い値で安定している。

また、上述（１）のとおり、カンピロバクター感染症の治療において、マクロライドのほかにホスホマイシン（経口薬）も推奨されている。

[21] 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。

Ⅵ. 食品健康影響評価の考え方

１．発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方

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

各評価に当たっては、原則として、表 28 に示した考え方に基づき、主に 3 つの判断項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。

表 28　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

<table>
<tr><th></th><th>判断項目</th><th colspan="2">評価区分</th></tr>
<tr><td rowspan="4">発生評価</td><td rowspan="4">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」</td><td>「大」2 項目以上</td><td>「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。</td></tr>
<tr><td>「大」1 項目又は「中」2 項目以上</td><td>「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。</td></tr>
<tr><td>「大」0 項目かつ「中」1 項目</td><td>「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。</td></tr>
<tr><td>「小」3 項目</td><td>「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。</td></tr>
<tr><td rowspan="4">暴露評価</td><td rowspan="4">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」</td><td>「大」2 項目以上</td><td>「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。</td></tr>
<tr><td>「大」1 項目又は「中」2 項目以上</td><td>「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。</td></tr>
<tr><td>「大」0 項目かつ「中」1 項目</td><td>「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。</td></tr>
<tr><td>「小」3 項目</td><td>「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。</td></tr>
<tr><td rowspan="4">影響評価</td><td rowspan="4">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」</td><td>「大」2 項目以上</td><td>「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。</td></tr>
<tr><td>「大」1 項目又は「中」2 項目以上</td><td>「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。</td></tr>
<tr><td>「大」0 項目かつ「中」1 項目</td><td>「低度」: ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があるが、その程度は小さい。</td></tr>
</table>

	○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。

２．リスクの推定の考え方

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

リスクの推定に当たっては、原則として、表 29 に示した考え方に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価の結果を踏まえ、総合的に判断することとする。

なお、影響評価において極めて重篤性が高いと考えられる悪影響が懸念される場合等にあっては、表 29 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等、リスクを総合的に推定することが必要であると考える。

表 29　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 ◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	②暴露評価 ◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	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。

＜別紙　検査値等略称＞

略称	名称
ASTAG	Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR
CC	クローナル・コンプレックス（Clonal complex）
CFU	コロニー形成単位（Colony-forming unit）
CLSI	臨床検査標準協会（Clinical and Laboratory Standards Institute）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
EU	欧州連合（European Union）
FAMIC	独立行政法人農林水産消費安全技術センター（Food and Agricultural Materials Inspection Center）
FDA	米国食品医薬品庁（Food and Drug Administration）
FAO	国際連合食糧農業機関（Food and Agriculture Organization of the United Nations）
HACCP	危害分析重要管理点（Hazard Analysis and Critical Control Point）
InfD50	50%感染量
IllD50	50%発症量
JVARM	動物由来薬剤耐性菌モニタリング（Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System）
MDRGI	Multidrug resistant genomic island
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
MLS_B	マクロライド・リンコマイシン・ストレプトグラミン B（Macrolide-lincosamide-streptogramin B）
MLST	Multilocus sequence typing
OIE	国際獣疫事務局（World Organisation for Animal Health）
PFGE	パルスフィールドゲル電気泳動（Pulsed-field gel electrophoresis）
RND	Resistance-nodulation-cell division
ST	Sequence type
VBNC	Viable But Nonculturable
VREF	バンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium*
WHO	世界保健機関（World Health Organization）

＜参照＞

1. 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針. 2004.
2. 食品安全委員会. 酒石酸タイロシンを有効成分とする牛、豚及び鶏の飲水添加剤並びに蜜蜂の飼料添加剤（タイラン水散）に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2017.
3. 食品安全委員会. ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ドラクシン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2012.
4. 食品安全委員会. ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2014.
5. 食品安全委員会. ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン C）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2015.
6. 食品安全委員会. ガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ザクトラン　メリアル）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2017.
7. 農林水産省. マクロライド系抗生物質の報告書. 2017.（非公表）
8. 小原康治. 今日のマクロライド系抗菌薬の耐性化の傾向. 日化療会誌. 2000;48(3):169-90.
9. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. Clin Infect Dis. 2002;34:482-92.
10. 明石 敏. マクロライド系抗菌薬を中心に. 日薬理誌. 2007;130:294-8.
11. O'Neil MJ, Heckelman PE, Dobbelaar PH, Roman KJ, Kenny CM, Karaffa LS. The Merck Index, 15th ed., The Royal Society of Chemistry, 2013.
12. National Center for Biotechnology Information: PubChem. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ (accessed 2018-3-13).
13. KEGG DRUG Database. http://www.genome.jp/kegg/drug/ (accessed 2018-3-7).
14. ChemSpider. http://www.chemspider.com/ (accessed 2018-3-13).
15. 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 (accessed 2018-3-13).
16. 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. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/ (accessed 2018-3-13).
17. 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書　エリスロマイシン. 2013.
18. 二宮幾代治. 7.2 エリスロマイシン. In, 動物の抗生物質. (株)養賢堂, 1987, p. 316-22.
19. 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書　タイロシン（第 2 版）. 2016.
20. 二宮幾代治. 7.1 タイロシン. In, 動物の抗生物質. (株)養賢堂, 1987, p. 308-16.
21. 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書　ミロサマイシン. 2008.
22. 明石博臣, 大橋和彦, 小沼操, 菊池直哉, 後藤義孝, 高井伸二, 他編. 動物の感染症. 第 3 版, (株)近代出版, 2011.
23. 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て. 2013. http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf (accessed 2018-2-8).
24. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品販売高年報（別冊）各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量（2005～2016 年度）. http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html (accessed 2018-2-18).
25. 独立行政法人 農林水産消費安全技術センター. 特定添加物検定結果（2009～2016 年度）. http://www.famic.go.jp/ffis/feed/sub4_kentei.html (accessed 2018-10-24).

26. WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically important antimicrobials for human medicine 5th revision 2016. 2017. http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/.
27. FAO. Report of the Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials. 2007. http://www.fao.org/3/a-i0204e.pdf.
28. FDA/CVM. U.S. Guidance for Industry #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
29. EMA. Reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health. 2011.
30. Alban L, Nielsen EO, Dahl J. A human health risk assessment for macrolide-resistant *Campylobacter* associated with the use of macrolides in Danish pig production. Prev Vet Med. 2008;83(2):115-29.
31. Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG). Importance ratings and summary of antibacterial uses in humans in Australia- Version 1.1. 2015.
32. Walsh C. Antibiotics that block bacterial protein synthesis. In, Antibiotics: actions, origins, resistance. ASM Press, 2003, p. 51-69.
33. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antimicrobial dosing of mice and men. Clin Infect Dis. 1998;26:1-12.
34. Nakajima Y. Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics. J Infect Chemother. 1999;5:61-74.
35. Norcia LJL, Silvia AM, Hayashi SF. Studies in time-kill kinetics of different classes of antibiotics against veterinary pathogenic bacteria including *Pasturella*, *Actinobacillus* and *Escherichia coli*. J Antibiot. 1999;52:52-60.
36. Prescott JF. Lincosamides, macrolides and pleuromutilins. In, Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. Prescott JF, Baggot JD, Walker RD eds. 3rd ed., Iowa University Press, 2000, p. 229-62.
37. 稲元民夫, 安藤太助, 幸田力ら. チルミコシンの各種細菌に対する抗菌活性. 東北大学農学部動物微生物科学講座. リリー社社内資料. (非公表)
38. Kamata S. Investigation of antibiotic susceptibility of *Staphylococcus* species isolated from milk. 日本獣医生命科学大学. 試験番号 T5CD3JA9915. リリー社社内資料. 2000. (非公表)
39. Hirose K, Kobayashi H, Ito N, Kawasaki Y, Zako M, Kotani K, *et al.* Isolation of *Mycoplasma* from nasal swabs of calves affected with respiratory diseases and antimicrobial susceptibility of their isolates. J Vet Med Series B. 2002;50(7):347-51.
40. Uemura R, Sueyoshi M, and Nagatomo H. Antimicrobial susceptibilities of four species of *Mycoplasma* isolates in 2008 and 2009 from cattle in Japan. J Vet Med Sci. 2010;72(12):1661-3.
41. Yamamoto K, Koshimizu K, Ogata M. *In vitro* susceptibility of *Mycoplasma hyopneumoniae* to antibiotics. J Vet Med Sci. 1986;48(1):1-5.
42. Kobayashi H, Sonmez N, Morozumi T, Mitani K, Ito N, Shiono H, *et al. In vitro* susceptibility of *Mycoplasma hyosynoviae* and *M. hyorhinis* to antimicrobial agents. J Vet Med Sci. 1996;58(11):1107-11.
43 武田薬品工業株式会社. 3-0-アセチル-4"-0-イソバレリルタイロシンの各種マイコプラズマに対する *in vitro* 抗菌活性. (非公表)
44. 高橋洋匡, 稲元民夫, 山本孝史ら. *Mycoplasma hyopneumoniae* の薬剤感受性. 東北大学農学部動物微生物科学講座. リリー社社内資料. (非公表)

45. 東京大学医学部付属動物実験施設. *Mycoplasma hyopneumoniae* 野外分離株の薬剤感受性について. (非公表)
46. 東京大学医学部付属動物実験施設. *Mycoplasma hyopneumoniae* 及び *Mycoplasma hyorhinis* に対する AIV の抗菌活性について. (非公表)
47. McOrist S, Mackie RA, Lawson GH. Antimicrobial susceptibility of ileal symbiont intracellularis isolated from pigs with proliferative enteropathy. J Clin Microbiol. 1995;33(5):1314-7.
48. Ohya T, Sueyoshi M. *In vitro* antimicrobial susceptibility of *Brachyspira hyodysenteriae* strains isolated in Japan from 1985 to 2009. J Vet Med Sci. 2010;72(12):1651-3.
49. Hannan PCT, Windsor GD, De Jong A, Schmeer N, Stegemann M. Comparative susceptibilities of various animal-pathogenic mycoplasmas to fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41(9):2037-40.
50. 武田薬品工業株式会社. AIV-T の *Mycoplasma synoviae* 野外分離株に対する *in vitro* 抗菌活性. (非公表)
51. 林純子. 牛肺炎由来菌に対するチルミコシンその他の薬剤の MIC 測定試験 (一般細菌及びマイコプラズマ). 京都動物検査センター. 試験番号 NI007019. リリー社社内資料. 2000. (非公表)
52. 片岡康. 牛肺炎由来 *Pasteurella haemolytica* の薬剤感受性試験. 日本獣医畜産大学獣医微生物学教室. 試験番号 T5CB3JA0102-1. リリー社社内資料. 2001. (非公表)
53. 片岡康. 牛肺炎由来 *Mycoplasma* spp.の薬剤感受性試験. 日本獣医畜産大学獣医微生物学教室. 試験番号 T5CB3JA0102-2. リリー社社内資料. 2001. (非公表)
54. 中西信夫. 豚の細菌性肺炎に対する EL-870 の治療効果試験 (野外臨床試験). 京都動物検査センター. 試験番号 S0912017. リリー社社内資料. 1993. (非公表)
55. 稲元民夫, 菊池克明, 飯島宏明ら. 近年豚の肺炎病巣部から分離した *Pasteurella multicida* と *Actinobacillus pleuropneumoniae* の抗生物質感受性について. 東北大学農学部動物微生物科学講座. リリー社社内資料. (非公表)
56. 高橋洋匡, 稲元民夫, 山本孝史ら. *Mycoplasma hyopneumoniae* の薬剤感受性. 東北大学農学部動物微生物科学講座. リリー社社内資料. (非公表)
57. Inamoto T, Kikuchi K, Iijima H, Kawashima Y, Nakai Y, Ogimoto K. Antibacterial activity of tilmicosin against *Pasteurella multocida* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolated from pneumonic lesions in swine. J Vet Med Sci. 1994;56(5):917-21.
58. Inamoto T, Takahashi H, Yamamoto K, Nakai Y, Ogimoto K. Antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hyopneumoniae* isolated from swine. J Vet Med Sci. 1994;56(2):393-4.
59. 農林水産省. 動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (2000～2015 年). http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html (accessed 2018-8-23).
60. Roberts M, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen L, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43:823-30.
61. Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue C, Zhang Q. Antibiotic resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. Future Microbiol. 2009;4(2):189-200.
62. Roberts MC. Environmental macrolide-lincosamide-streptogramin and tetracycline resistant bacteria. Front Microbiol. 2011;2:1-8.
63. 井上松久, 兼子謙一, 中野竜一, 佐藤義則, 新井進. マクロライド及びケトライド耐性肺炎球菌の分子解析による評価. Jpn J Antibiot. 2004;57:425-37.
64. Norcia L, Silvia A, Santoro S, Retsema J, Letavic M, Bronk B, *et al. In vitro* microbiological characterization of a novel azalide, two triamilides and an azalide ketal against bovine and porcine respiratory pathogens. J Antibiot (Tokyo). 2004;57:280-8.

65. Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:1-12.
66. Robinson D, Sutcliffe J, Tewodros W, Manoharan A, Bessen D. Evolution and global dissemination of macrolide-resistant group A streptococci. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:2903-11.
67. Varaldo P, Montanari M, Giovanetti E. Genetic elements responsible for erythromycin resistance in streptococci. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:343-53.
68. Del Grosso M, Camilli R, Barbabella G, Northwood J, Farrell D, Pantosti A. Genetic resistance elements carrying *mef* subclasses other than *mef*(A) in *Streptococcus pyogenes*. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:3226-30.
69. Tomich P, An F, Clewell D. Properties of erythromycin-inducible transposon Tn*917* in *Streptococcus faecalis*. J Bacteriol. 1980;141:1366-74.
70. Franke A, Clewell D. Evidence for a chromosome-borne resistance transposon (Tn*916*) in *Streptococcus faecalis* that is capable of "conjugal" transfer in the absence of a conjugative plasmid. J Bacteriol. 1981;145:494-502.
71. Ike Y, Clewell D. Genetic analysis of the pAD1 pheromone response in *Streptococcus faecalis*, using transposon Tn*917* as an insertional mutagen. J Bacteriol. 1984;158:777-83.
72. Clewell D, Flannagan S, Ike Y, Jones J, Gawron-Burke C. Sequence analysis of termini of conjugative transposon Tn*916*. J Bacteriol. 1988;170:3046-52.
73. Banks D, Porcella S, Barbian K, Martin J, Musser J. Structure and distribution of an unusual chimeric genetic element encoding macrolide resistance in phylogenetically diverse clones of group A *Streptococcus*. J Infect Dis. 2003;188:1898-908.
74. Giovanetti E, Brenciani A, Vecchi M, Manzin A, Varaldo P. Prophage association of *mef*(A) elements encoding efflux-mediated erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*. J Antimicrob Chemother. 2005;55:445-51.
75. Palmieri C, Mingoia M, Massidda O, Giovanetti E, Varaldo P. *Streptococcus pneumoniae* transposon Tn*1545*/Tn*6003* changes to Tn*6002* due to spontaneous excision in circular form of the *erm*(B)- and *aphA3*-containing macrolide-aminoglycoside-streptothricin (MAS) element. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:5994-7.
76. Willems RJL, Top J, van Santen M, Robinson DA, Coque TM, Baquero F, *et al*. Global spread of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. Emerg Infect Dis. 2005;11(6):821-8.
77. Wang Y, Taylor DE. Natural transformation in *Campylobacter* species. J Bacteriol. 1990;172:949-55.
78. Beauchamp JM, Leveque RM, Dawid S, DiRita VJ. Methylation-dependent DNA discrimination in natural transformation of *Campylobacter jejuni*. Proc Nat Acad Sci. 2017;114(38):E8053-61.
79. Murray IA, Clark TA, Morgan RD, Boitano M, Anton BP, Luong K, *et al*. The methylomes of six bacteria. Nucleic Acids Res. 2012;40(22):11450-62.
80. 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. 第 55 章 タンパク質合成阻害薬およびその他の抗菌薬, ストレプトグラミン系抗菌薬キヌプリスチン/ダルフォプリスチン配合薬. In, グッドマン・ギルマン薬理書 [下]. 第 12 版, 廣川書店, 2013, p. 1986-8.
81. Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, Takahashi T. Characterization of macrolide-resistant *Campylobacter coli* isolates from food-producing animals on farms across Japan during 2004. J Vet Med Sci. 2006;68(10):1109-11.
82. Laclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35:1267-72.
83. Laclercq R, Courvalin P. Intrinsic and unusual resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics

in bacteria. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35:1273-6.

84. 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. 第 55 章 タンパク質合成阻害薬およびその他の抗菌薬, リネゾリド. In, グッドマン・ギルマン薬理書［下］. 第 12 版, 廣川書店, 2013, p. 1601-3.
85. 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. 第 55 章 タンパク質合成阻害薬およびその他の抗菌薬, クロラムフェニコール. In, グッドマン・ギルマン薬理書［下］. 第 12 版, 廣川書店, 2013, p. 1582-8.
86. Shen J, Wang Y, Schwarz S. Presence and dissemination of the multiresistance gene *cfr* in Gram-positive and Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother. 2013;68(8):1697-706.
87. Bozdogan B, Leclercq R. Plasmid-mediated coresistance to streptogramins and vancomycin in *Enterococcus faecium* HM1032. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43(8):2097-8.
88. Jensen LB, Hammerum AM, Aarestrup FM. Linkage of *vat*(E) and *erm*(B) in streptogamin-resistant *Enterococcus faecium* isolates from Europe. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44:2231-2.
89. Hammerum AM, Flannagan SE, Clewell DB, Jensen LB. Indication of transposition of a mobile DNA element containing the *vat*(D) and *erm*(B) genes in *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:3223-5.
90. Simjee S, White DG, Wagner DD, Meng J, Qaiyumi S, Zhao S, *et al*. Identification of *vat*(E) in *Enterococcus faecalis* isolates from retail poultry and its transferability to *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46(12):3823-8.
91. Jones RN, Deshpande LM. Are *Enterococcus faecalis* strains with *vat*(E) in poultry a reservoir for human streptogramin resistance? *vat*(E) occurrence in human enterococcal bloodstream infection in North America (SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2002). Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(1):360-1.
92. Hayes JR, Wagner DD, English LL, Carr LE, Joseph SW. Distribution of streptogramin resistance determinants among *Enterococcus faecium* from a poultry production environment of the USA. J Antimicrob Chemother. 2005;55(1):123-6.
93. Kojima A, Morioka A, Kijima M, Ishihara K, Asai T, Fujisawa T, *et al*. Classification and antimicrobial susceptibilities of *Enterococcus* species isolated from apparently healthy food-producing animals in Japan. Zoonosis Pulblic Health. 2010;57(2):137-41.
94. 社団法人 科学飼料協会. 平成 15 年度飼料生産安定向上対策推進事業（飼料安全性向上緊急対策事業）報告書. 2004.
95. 食品安全委員会. 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて. 2006.
96. JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会. XVI 腸管感染症, A 成人の細菌性腸炎. In, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014. ライフサイエンス出版, 2015, p. 274-7.
97. 日本感染症学会/日本化学療法学会. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン－呼吸器感染症－. 日本化学療法学会雑誌. 2014;62(1):1-109.
98. 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－腸管感染症－. 日本化学療法学会雑誌. 2016;64: 31-65.
99. 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 (accessed 2018-12-19).
100. 国立感染症研究所. 感染症情報センター. 感染症の話. カンピロバクター感染症. 感染症週報. 2005;7(19):11-3.
101. Biavasco F, Foglia G, Paoletti C, Zahdri G, Magi G, Guaglianone E, *et al*. VanA-type enterococci from humans, animals, and food: species distribution, population structure, Tn*1546* typing and location, and virulence determinants. Appl Environ Microbiol. 2007;73(10):3307-19.
102. Hammerum AM, Lester CH, Heuer OE. Antimicrobial-resistant enterococci in animals and meat: a human health

hazard? Foodborne Pathog Dis. 2010;7:1137-46.

103. 山口高広, 吉田勇, 伊藤喜久, 橘峰司, 高橋長一郎, 賀来満夫, *et al.* 各種抗菌薬に対する 2006 年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2010;63(6):431-56.

104. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, *et al.* Host and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. N Engl J Med. 2011;365:1693-703.

105. Zidaric V, Zemlijic M, Janezic S, Kocuvan A, Rupnik M. High diversity of *Clostridium difficile* genotypes isolated from a single poultry farm producing replacement laying hens. Anaerobe. 2008;14(6):325-7.

106. Songer JG. *Clostridium difficile* in retail meat products, USA, 2007. Emerg Infect Dis. 2009;15:819-21.

107. Weese JS, Reid-Smith RJ, Avery BP, Rousseau J. Detection and characterization of *Clostridium difficile* in retail chicken. Lett Appl Microbiol. 2010;50:362-5.

108. Harvey RB, Norman KN, Andrews K, Hume ME, Scanlan CM, Callaway TR, *et al. Clostridium difficile* in poultry and poultry meat. Foodborne Pathog Dis. 2011;144:433-9.

109. Rodriguez-Palacios A, Borgmann S, Kline TR, LeJeune JT. *Clostridium difficile* in foods and animals: history and measures to reduce exposure. Anim Health Res Rev. 2013;14:11-29.

110. Usui M, Nanbu Y, Oka K, Takahashi M, Inamatsu T, Asai T, *et al.* Genetic relatedness between Japanese and European isolates of *Clostridium difficile* originating from piglets and their risk associated with human health. Front Microbiol. 2014;5:513.

111. Asai T, Usui M, Hiki M, Kawanishi M, Nagai H, Sasaki Y. *Clostridium difficile* isolated from the fecal contents of swine in Japan. J Vet Med Sci. 2013;75(4):539-41.

112. 鹿江雅光, 新城敏晴, 高橋英司, 田淵清, 原澤亮編. 最新家畜微生物学. 訂正版, 朝倉書店, 1998.

113. 見上彪監修. 獣医微生物学. 第 2 版, 文英堂, 2003.

114. Lin J, Yan M, Sahin O, Pereira S, Chang Y-J, Zhang Q. Macrolide usage on emergence of erythromycin-resistant *Campylobacter* isolates in chickens. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(5):1678-86.

115. Ladely SR, Harrison MA, Fedorka-Cray PJ, Berrang ME, Englen MD, Meinersmann RJ. Development of macrolide-resistant *Campylobacter* in broilers administered subtherapeutic or therapeutic concentrations of tylosin. J Food Prot. 2007;70(8):1945-51.

116. Juntunen P, Heiska H, Olkkola S, Myllyniemi AL, Hänninen ML. Antimicrobial resistance in *Campylobacter coli* selected by tylosin treatment at a pig farm. Vet Microbiol. 2010;146(1-2):90-7.

117. Usui M, Uchida I, Tamura Y. Selection of macrolide-resistant *Campylobacter* in pigs treated with macrolides. Vet Rec. 2014;175(17):430.

118. Gibreel A, Kos V, Keelan M, Trieber C, Levesque S, Michaud S, *et al.* Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*: molecular mechanism and stability of the resistance phenotype. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:2753-9.

119. Luangtongkum T, Shen Z, Seng VW, Sahin O, Jeon B, Liu P, *et al.* Impaired fitness and transmission of macrolide-resistant *Campylobacter jejuni* in its natural host. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:1300-8.

120. Hao H, Yuan Z, Shen Z, Han J, Sahin O, Liu P, *et al.* Mutational and transcriptomic changes involved in the development of macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:1369-78.

121. Bolinger H, Kathariou S. The current state of macrolide resistance in *Campylobacter* spp: Trends and impacts of resistance mechanisms. Appl Environ Microbiol. 2017;83(12):e00416-17.

122. Qin S, Wang Y, Zhang Q, Zhang M, Deng F, Shen Z, *et al.* Report of ribosomal RNA methylase gene *erm*(B) in

multidrug-resistant *Campylobacter coli*. J Antimicrob Chemother. 2014;69: 964-8.

123. Wang Y, Zhang M, Deng F, Shen Z, Wu C, Zhang J, *et al*. Emergence of multidrug-resistant *Campylobacter* species isolates with a horizontally acquired rRNA methylase. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:5405-12.
124. Florez-Cuadrado D, Ugarte-Ruiz M, Quesada A, Palomo G, Domínguez L, Porrero C. Description of an *erm*(B)-carrying *Campylobacter coli* isolate in Europe. J Antimicrob Chemother. 2016;71:841-7.
125. Florez-Cuadrado D, Ugarte-Ruiz M, Meric G, Quesada A, Porrero MC, Pascoe B, *et al*. Genome comparison of erythromycin resistant *Campylobacter* from turkeys identifies hosts and pathways for horizontal spread of *erm*(B) genes. Front Microbiol. 2017;8:2240.
126. Chen JC, Tagg KA, Joung YJ, Bennett C, Watkins LF, Eikmeier D, *et al*. Report of *erm*(B)+ *Campylobacter jejuni* in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(6):e02615-17.
127. Zhao S, Tyson GH, Chen Y, Li C, Mukherjee S, Young S, *et al*. Whole-genome sequencing analysis accurately predicts antimicrobial resistance phenotypes in *Campylobacter* spp. Appl Environ Microbiol. 2016;82(2):459-66.
128. Whitehouse CA, Young S, Li C, Hsu CH, Martin G, Zhao S. Use of whole-genome sequencing for *Campylobacter* surveillance from NARMS retail poultry in the United States in 2015. Food Microbiol. 2018;73:122-8.
129. Bolinger HK, Zhang Q, Miller WG, Kathariou S. Lack of evidence for *erm*(B) infiltration into erythromycin-resistant *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* from commercial turkey production in eastern North Carolina: A major turkey-growing region in the United States. Foodborne Pathog Dis. 2018;15(11):698-700.
130. 川西路子ら. 平成 26 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応に関する研究」, 分担課題「家畜由来薬剤耐性菌のサーベイランスに関する研究」. 2015. http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201426008A (accessed 2017-3-10).
131. Zhang A, Song L, Liang H, Gu Y, Zhang C, Liu X, *et al*. Molecular subtyping and erythromycin resistance of *Campylobacter* in China. J Appl Microbiol. 2016;121(1):287-93.
132. Liu D, Deng F, Gao Y, Yao H, Shen Z, Wu C, *et al*. Dissemination of *erm*(B) and its associated multidrug-resistance genomic islands in *Campylobacter* from 2013 to 2015. Vet Microbiol. 2017;204:20-4.
133. Zhou J, Zhang M, Yang W, Fang Y, Wang G, Hou F. A seventeen-year observation of the antimicrobial susceptibility of clinical *Campylobacter jejuni* and the molecular mechanisms of erythromycin-resistant isolates in Beijing, China. Int J Infect Dis. 2016;42:28-33.
134. Lin J, Overbye M, Zhang Q. CmeABC functions as a multidrug efflux system in *Campylobacter jejuni*. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:2124-31.
135. Pumbwe L, Piddock L. Identification and molecular characterisation of CmeB, a *Campylobacter jejuni* multidrug efflux pump. FEMS Microbiol Lett. 2002;206:185-9.
136. Mamelli L. A phenylalanine–arginine β-naphthylamide sensitive multidrug efflux pump involved in intrinsic and acquired resistance of *Campylobacter* to macrolides. Int J Antimicrob Agents. 2003;22:237-41.
137. Guo B, Lin J, Reynolds DL, Zhang Q. Contribution of the multidrug efflux transporter CmeABC to antibiotic resistance in different *Campylobacter* species. Foodborne Pathog Dis. 2010;7:77-83.
138. Lin J, Akiba M, Sahin O, Zhang Q. CmeR functions as a transcriptional repressor for the multidrug efflux pump CmeABC in *Campylobacter jejuni*. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:1067-75.
139. Cagliero C, Maurel M-C, Cloeckaert A, Payot S. Regulation of the expression of the CmeABC efflux pump in *Campylobacter jejuni*: identification of a point mutation abolishing the binding of the CmeR repressor in an *in vitro* selected multidrug-resistant mutant. FEMS Microbiol Lett. 2007;267:89-94.

140. Yao H, Shen Z, Wang Y, Deng F, Liu D, Naren G, *et al.* Emergence of a potent multidrug efflux pump variant that enhances *Campylobacter* resistance to multiple antibiotics. mBio. 2016;7:e01543-16.
141. Mamelli L, Prouzet-Mauleon V, Pages JM, Megraud F, Bolla JM. Molecular basis of macrolide resistance in *Campylobacter*: role of efflux pumps and target mutations. J Antimicrob Chemother. 2005;56:491-7.
142. Cagliero C, Mouline C, Payot S, Cloeckaert A. Involvement of the CmeABC efflux pump in the macrolide resistance of *Campylobacter coli*. J Antimicrob Chemother. 2005;56:948-50.
143. Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. J Antimicrob Chemother. 2006;58:243-55.
144. Cagliero C, Mouline C, Cloeckaert A, Payot S. Synergy between efflux pump CmeABC and modifications in ribosomal proteins L4 and L22 in conferring macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(11):3893-6.
145. Caldwell DB, Wang Y., Lin J. Development, stability, and molecular mechanisms of macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:3947-54.
146. Wieczorek K, Osek J. Antimicrobial resistance mechanisms among *Campylobacter*. BioMed Res Int. 2013;2013.
147. Parkhill J, Wren BW, Mungall K, Ketley JM, Churcher C, Basham D, *et al.* The genome sequence of the food-borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences. Nature. 2000;403(6770):665-8.
148. Zhang Q, Sahin O, McDermott PF, Payot S. Fitness of antimicrobial-resistant *Campylobacter* and *Salmonella*. Microb Infect 8. 2006;8:1972-8.
149. Kim J-S, Carver D, Kathariou S. Natural transformation-mediated transfer of erythromycin resistance in *Campylobacter coli* strains from turkeys and swine. Appl Environ Microbiol. 2006;72:316-21.
150. Ansary A, Radu S. Conjugal transfer of antibiotic resistances and plasmids from *Campylobacter jejuni* clinical isolates. FEMS Microbiol Lett. 1992;91:125-8.
151. Wang Y, Dong Y, Deng F, Liu D, Yao H, Zhang Q, *et al.* Species shift and multidrug resistance of *Campylobacter* from chicken and swine, China, 2008-14. J Antimicrob Chemother. 2016;71:666-9.
152. Chee-Sanford, Mackie RI, Koike S, Krapac IG, Lin Y-F, Yannarell AC, *et al.* Fate and transport of antibiotic residues and anitibiotic resistance genes following land application of manure waste. J Environ Qual. 2009;38:1086-108.
153. Hvistendahl M. China takes aim at rampant antibiotic resistance. Science. 2012;336:795.
154. Zhu Y-G, Johnson TA, Su J-Q, Qiao M, Guo G-X, Stedtfeld RD, *et al.* Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(9):3435-40.
155. Larson C. China's lakes of pig manure spawn antibiotic resistance. Science. 2015;347:704.
156. Zeitouni S, Collin O, Andraud M, Ermel G, Kempf I. Fitness of macrolide resistant *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni*. Microb Drug Resist. 2012;18(2):101-8.
157. Han F, Pu S, Wang F, Meng J, Ge B. Fitness cost of macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*. Int J Antimicrob Agents. 2009;34:462-6.
158. Hao H. Dai M, Wang Y, Peng D, Liu Z, Yuan Z. 23S rRNA mutation A2074C conferring high-level macrolide resistance and fitness cost in *Campylobacter jejuni*. Microb Drug Resist. 2009;15(4):239-44.
159. Almofti YA, Dai M, Sun Y, Haihong H, Yuan Z. Impact of erythromycin resistance on the virulence properties and fitness of *Campylobacter jejuni*. Microb Pathog. 2011;50(6):336-42.
160. Hao H, Ren N, Han J, Foley SL, Iqbal Z, Cheng G, *et al.* Virulence and genomic feature of multidrug resistant

Campylobacter jejuni isolated from broiler chicken. Front Microbiol. 2016;7:1605.

161. 農林水産省. 平成28年度食料需給表. https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&lid=000001202544 (accessed 2018-5-1).
162. Snelling W, Matsuda M, Moore J, Dooley J. *Campylobacter jejuni*. Lett Appl Microbiol. 2005;41:297-302.
163. 食品安全委員会. 微生物・ウイルス評価書　鶏肉中のカンピロバクター・ジェジュニ／コリ. 2009.
164. 三澤尚明. カンピロバクター感染症. モダンメディア. 2005;51:45-52.
165. 品川邦汎ら. 平成15年度農林水産省食品製造工程管理情報高度化促進事業, 平成15年度病原微生物データ分析実験作業成果報告書「凍結・解凍回数及び保存温度による食肉中のカンピロバクターとサルモネラの菌数の変動」. 2004.
166. Fu Q, Liu D, Wang Y, Li X, Wang L, Yu F, *et al*. Metabolomic profiling of *Campylobacter jejuni* with resistance gene *ermB* by ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry and tandem quadrupole mass spectrometry. J Chromatogr B. 2018;1079:62-8.
167. 伊藤武. カンピロバクター食中毒ー現状と対策ー. 月刊フードケミカル. 2000;6:27-32.
168. 小野一晃, 安藤陽子, 川森文彦, 尾関由姫恵, 柳川敬子. 冷凍保存鶏肉における *Campylobacter jejuni* の生存性とパルスフィールド・ゲル電気泳動法による分離菌株の遺伝子解析. 日食微誌. 2005;22(2):59-65.
169. 朝倉宏, 山本詩織, 橘理人, 吉村昌徳, 山本茂貴, 五十君靜信. 冷凍処理による鶏肉中でのカンピロバクター汚染低減効果に関する検討. 日食微誌. 2015;32(3):159-66.
170. Nicholson F, Groves S, Chambers B. Pathogen survival during livestock manure storage and following land application. Bioresour Technol. 2005;96:135-43.
171. Baffone W, Casaroli A, Citterio B, Pierfelici L, Campana R, Vittoria E, *et al*. *Campylobacter jejuni* loss of culturability in aqueous microcosms and ability to resuscitate in a mouse model. Int J Food Microbiol. 2006;107:83-91.
172. 三澤尚明. カンピロバクターとヒトとの戦いー人類は多様な生存戦略を持つカンピロバクターを防除できるのか？ー. 日食微誌. 2014;31(3):144-7.
173. Altekruse S, Stern N, Fields P, Swerdlow D. *Campylobacter jejuni* — an emerging foodborne pathogen. Emerg Infect Dis. 1999;5:28-35.
174. Food Safety Authority of Ireland. Control of *Campylobacter* species in the food chain. 2002. http://www.fsai.ie/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=1342.
175. Stern N, Kazmi S, Chapter 3 *Campylobacter jejuni*. In, Foodborne Bacterial Pathogens. Doyle MP, ed. Marcel Dekker Inc., 1989, p. 71-110.
176. FDA. *Campylobacter jejuni*. In, Bad Bug Book, Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins. 2nd ed., 2012.
177. Balamurugan S, Nattress F, Baker L, Dilts B. Survival of *Campylobacter jejuni* on beef and pork under vacuum packaged and retail storage conditions: Examination of the role of natural meat microflora on *C. jejuni* survival. Food Microbiol. 2011;28:1003-10.
178. Gill CO, Harris LM. Survival and growth of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* on meat and in cooked foods. Appl Environ Microbiol. 1982;44:259-63.
179. Hänninen ML, Korkeala H, Pakkala P. Effect of various gas atmospheres on the growth and survival of *Campylobacter jejuni* on beef. J Appl Bacteriol. 1984;57:89-94.
180. Dykes GA, Moorhead SM. Survival of *Campylobacter jejuni* on vacuum or carbon dioxide packaged primal beef cuts stored at -1.5 ℃. Food Control. 2001;12:553-7.

181. 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ー健康危害と予防のための衛生管理ー. 廣川書店, 2003.
182. 伊藤武, 斉藤香彦, 柳川義勢, 甲斐明美, 高橋正樹, 稲葉美佐子, *et al.* 1979 年～1981 年間に東京都内で発生した *Campylobacter jejuni* による 15 事例の集団下痢症に関する調査. 感染症誌. 1983;57(7):576-86.
183. Lin J, Martinez AL. Effect of efflux pump inhibitors on bile resistance and *in vivo* colonization of *Campylobacter jejuni*. J Antimicrob Chemother. 2006;58(5):966-72.
184. Zhang T, Dong J, Cheng Y, Lu Q, Luo Q, Wen G, *et al.* Genotypic diversity, antimicrobial resistance and biofilm-forming abilities of *Campylobacter* isolated from chicken in Central China. Gut Pathog. 2017;9:62.
185. Teh AHT, Lee SM, Dykes GA. Identification of potential *Campylobacter jejuni* genes involved in biofilm formation by EZ-Tn5 Transposome mutagenesis. BMC Res Notes. 2017;10(1):182.
186. Kvist M, Hancock V, Klemm P. Inactivation of efflux pumps abolishes bacterial biofilm formation. Appl Environ Microbiol. 2008;74(23):7376-82.
187. Mavri A, Smole Možina S. Resistance to bile salts and sodium deoxycholate in macrolide-and fluoroquinolone-susceptible and resistant *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains. Microb Drug Resist. 2013;19(3):168-74.
188. Nielsen EM, Engberg J, Madsen M. Distribution of serotypes of *Campylobacter jejuni* and *C. coli* from Danish patients, poultry, cattle and swine. FEMS Immunol Med Microbiol. 1997;19:47-56.
189. Hopkins KL, Desai M, Frost JA, Stanley J, Logan JM. Fluorescent amplified fragment length polymorphism genotyping of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains and its relationship with host specificity, serotyping, and phage typing. J Clin Microbiol. 2004;42:229-35.
190. Nielsen EM, Fussing V, Engberg J, Nielsen NL, Neimann J. Most *Campylobacter* subtypes from sporadic infections can be found in retail poultry products and food animals. Epidemiol Infect. 2006;134:758-67.
191. Ishihara K, Yamamoto T, Satake S, Takayama S, Kubota S, Negishi H, *et al.* Comparison of *Campylobacter* isolated from humans and food-producing animals in Japan. J Appl Microbiol. 2006;100(1):153-60.
192. Deng F, Shen J, Zhang M, Wu C, Zhang Q, Wang Y. Constitutive and inducible expression of the rRNA methylase gene *erm*(B) in *Campylobacter*. Antimicrob Agents Chemother. 2105;59:6661-4.
193. 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）. http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/katiku_yobo/k_haccp/index.html (accessed 2018-5-7).
194. 厚生労働省. と畜場法施行規則及び食鳥処理の事業の規制及び食鳥検査に関する法律施行規則の一部を改正する省令の公布等について（平成26年5月12日付け食安発0512第3号厚生労働省医薬食品局食品安全部長）.
195. 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（平成 23 年 9 月 28 日付け食安基発 0928 第 1 号厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長）.
196. 厚生労働省. 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について（平成 24 年 6 月 25 日食安発 0625 第 1 号厚生労働省医薬食品局食品安全部長）.
197. 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 号厚生労働省医薬食品局食品安全部長）.
198. 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*. 2018
199. 厚生労働省, 消費者庁. カンピロバクター食中毒対策の推進について（平成 29 年 3 月 31 日付け生食監発 0331 第 3 号厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安全課長, 消食表第 193 号消費者庁食品表示企画課長）.
200. 宮崎県. 生食用食鳥肉の衛生対策. 2007.

201. 鹿児島県. 生食用食鳥肉等の安全確保について（通知） 生食用食鳥肉の衛生基準（平成 12 年 2 月 14 日付け生衛第 719 号鹿児島県保健福祉部長）.
202. Mead GC, Hudson WR, Hinton MH. Effect of changes in processing to improve hygiene control on contamination of poultry carcasses with *Campylobacter*. Epidemiol Infect. 1995;115:495-500.
203. Newell DG, Fearnley C. Sources of *Campylobacter* colonization in broiler chickens. Appl Environ Microbiol. 2003;69(8):4343-51.
204. 森重正幸, 金城俊夫, 源宣之. *Campylobacter jejuni* の鶏卵汚染の可能性について. 食品と微生物. 1984;1(2):114-8.
205. 一般財団法人 東京顕微鏡院. 食品安全委員会 平成 25 年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書. 2014.
206. Beach JC, Murano EA, Acuff GR. Prevalence of *Salmonella* and *Campylobacter* in beef cattle from transport to slaughter. J Food Prot. 2002;65:1687-93.
207. Grau FH. *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter hyointestinalis* in the intestinal tract and on the carcasses of calves and cattle. J Food Prot. 1988;51:857-61.
208. Minihan D, Whyte P, O'Mahony M, Fanning S, McGill K, Collins JD. *Campylobacter* spp. in Irish feedlot cattle: a longitudinal study involving pre-harvest and harvest phases of the food chain. J Vet Med B. 2004;51:28-33.
209. Vanderlinde PB, Shay B, Murray J. Microbiological quality of Australian beef carcass meat and frozen bulk packed beef. J Food Prot. 1998;61:437-43.
210. 熱田純子, 黒崎守人, 高橋起男, 川瀬遵. 島根県における食肉のカンピロバクターとサルモネラの汚染状況及びヒト由来株との関連性について. 島根県保健環境科学研究所報. 2009;51:52-6.
211. 一般財団法人 東京顕微鏡院. 食品安全委員会 平成 18 年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書. 2006.
212. 小野一晃. 市販鶏肉のカンピロバクター及びサルモネラ汚染状況と分離株の薬剤感受性. 日獣会誌. 2014;67(6):442-8.
213. 松田正法, 徳島智子, 重村久美子, 樋脇弘, 古田宗宜, 小田隆弘. 下痢症患者や鶏肉類から分離された *Campylobacter jejuni* のギランバレー症候群（GBS）関連遺伝子保有状況と薬剤耐性. 日食微誌. 2013;30(1):39-42.
214. Furukawa I, Ishihara T, Teranishi H, Saito S, Yatsuyanagi J, Wada E, *et al*. Prevalence and characteristics of *Salmonella* and *Campylobacter* in retail poultry meat in Japan. Jpn J Infect Dis. 2017;70(3):239-47.
215. 下島優香子, 井田美樹, 西野由香里, 石塚理恵, 黒田寿美代, 仲真晶子, *et al*. 東京都内に流通する牛内臓肉からの糞便系大腸菌群, ベロ毒素産生性大腸菌, *Campylobacter jejuni/coli*, *Salmonella* および *Listeria monocytogenes* 検出状況. 日食微誌. 2015;32(4):209-14.
216. 厚生労働省. 食品の食中毒菌汚染実態調査（2006 ～ 2017 年）. http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/shokuhin/syokuchu/01.html (accessed 2016-11-25).
217. 国立感染症研究所. 病原微生物検出情報（2004～2016 年）. http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/230-iasr-data/3037-iasr-table-b-pm.html (accessed 2018-8-16).
218. Black R, Levine M, Clements M, Hughes T, Blaser M. Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans. J Infect Dis. 1988;157:472-9.
219. Robinson D. Infective dose of *Campylobacter jejuni* in milk. Br Med J. 1981;282:1584.
220. Teunis PF, Bonačić Marinović A, Tribble DR, Porter CK, Swart A. Acute illness from *Campylobacter jejuni* may require high doses while infection occurs at low doses. Epidemics. 2018;24:1-20.
221. 厚生労働省. カンピロバクター食中毒予防について（Q&A）（作成：平成 19 年 3 月 5 日、最終改正：平成 28 年 6 月

2 日）. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000126281.html (accessed 2018-9-21).

222. 厚生労働省. 食中毒統計. 食中毒発生状況（2006 ～ 2017 年）. http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/shokuhin/syokuchu/04.html (accessed 2018-6-6).

223. 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 (accessed 2018-8-29).

224. 春日文子, 窪田邦宏ら. 厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）平成 19 年度分担研究報告書「食品衛生関連情報の効率的な活用に関する研究」. 分担研究「宮城県における積極的食品由来感染症病原体サーベイランスならびに急性下痢症疾患の実被害者推定」（微生物に起因する原因不明食中毒の実態調査に関する研究）. 2007.

225. Kubota K, Kasuga F, Iwasaki E, Inagaki S, Sakurai Y, Komatsu M, *et al*. Estimating the burden of acute gastroenteritis and foodborne illness caused by *Campylobacter*, *Salmonella*, and *Vibrio parahaemolyticus* by using population-based telephone survey data, Miyagi Prefecture, Japan, 2005 to 2006. J Food Prot. 2011;74(10):1592-8.

226. 窪田邦宏, 天沼宏. 食中毒被害実態の推定手法. 日獣会誌. 2017;70:529-34.

227. 田坂佳資, 松原康策, 仁紙宏之, 岩田あや, 磯目賢一, 山本剛. 侵襲性 *Campylobacter jejuni/coli* 感染症－2000～2015 年における当院 9 症例報告と日本人症例の文献的検討－. 感染症誌. 2016;90(3):297-304.

228. Helms M, Simonsen J, Olsen KE, Mølbak K. Adverse health events associated with antimicrobial drug resistance in *Campylobacter* species: a registry-based cohort study. J Infect Dis. 2005;191(7):1050-5.

229. Jones TF, Schaffner W. New perspectives on the persistent scourge of foodborne disease. J Infect Dis. 2005;191(7):1029-31.

230. Wang SM, Huang FC, Wu CH, Tang KS, Tiao MM. Clinical significance of erythromycin-resistant *Campylobacter jejuni* in children. J Microbiol Immunol Infect. 2011;44(1):63-6.

231. Almofti YA, Dai M, Sun Y, Hao H, Liu Z, Cheng G, *et al*. The physiologic and phenotypic alterations due to macrolide exposure in *Campylobacter jejuni*. Int J Food Microbiol. 2011;151(1):52-61.

232. Zeitouni S, Guyard-Nicodème M, Kempf I. Comparison of adhesion, invasion, motility, and toxin production of *Campylobacter* strains and their resistant mutants. Microb Drug Resist. 2013;19(2):130-7.

233. Lapierre L, Gatica MA, Riquelme V, Vergara C, Yañez JM, San Martín B, *et al*. Characterization of antimicrobial susceptibility and its association with virulence genes related to adherence, invasion, and cytotoxicity in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolates from animals, meat, and humans. Microb Drug Resist. 2016;22(5):432-44.

234. カンピロバクター血清型別レファレンスグループ. わが国における腸炎由来 *Campylobacter jejuni* 血清型の検出動向および散発下痢症由来 *C. jejuni* のキノロン剤に対する耐性菌の出現－カンピロバクター・レファレンスセンター. IASR. 1999;20:109-10. http://idsc.nih.go.jp/iasr/20/231/dj2311.html (accessed 2018-8-30).

235. カンピロバクター血清型別レファレンスグループ. わが国における腸炎由来 *Campylobacter jejuni* の血清型別検出動向およびキノロン剤に対する耐性菌の出現状況－カンピロバクター・レファレンスセンター. IASR. 2006;27:173-5. http://idsc.nih.go.jp/iasr/27/317/dj3175.html (accessed 2018-8-30).

236. カンピロバクター血清型別レファレンスグループ. わが国における腸炎由来 *Campylobacter jejuni* の血清型別検出動向およびキノロン剤に対する耐性菌の出現状況、2005～2008－カンピロバクター・レファレンスセンター. IASR. 2010;31(359):15-7. http://idsc.nih.go.jp/iasr/31/359/dj3599.html (accessed 2017-2-27).

237. 衛生微生物技術協議会 第 33 回研究会 レファレンスセンター等報告. 衛生微生物技術協議会 第 33 回研究会・横浜

リファレンスセンター関連会議「カンピロバクター」. 2012. https://www.niid.go.jp/niid/ja/33reference.html (accessed 2018-9-4).
238. 衛生微生物技術協議会 第 39 回研究会（滋賀）レファレンスセンター等報告. 衛生微生物技術協議会・第 39 回研究会　リファレンスセンター会議　カンピロバクター. 2018. https://www.niid.go.jp/niid/ja/reference/8162-reference-report39.html (accessed 2018-9-4).
239. 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. 厚生労働省, 2017.
240. 薬剤耐性ワンヘルス動向調査検討会. 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 2018. 厚生労働省, 2018.
241. 小西典子ら. 厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）平成 28 年度分担研究報告書「食品由来薬剤耐性菌の発生動向及び衛生対策に関する研究」, 分担課題「ヒトおよび食品由来腸内細菌の薬剤耐性の疫学的研究」. 2017.
242. 小西典子ら. 厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進研究事業）平成 29 年度分担研究報告書「食品由来薬剤耐性菌の発生動向及び衛生対策に関する研究」, 分担課題「ヒトおよび食品由来腸内細菌の薬剤耐性の疫学的研究」. 2018.
243. 相楽裕子. カンピロバクター感染症. 化学療法の領域. 2006;22: 25-32.
244. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(3):577.

参考

家畜に使用するマクロライド系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に関する審議結果についての意見・情報の募集結果について

１．実施期間　平成 30 年 12 月 26 日～平成 31 年 1 月 24 日

２．提出方法　インターネット、ファックス、郵送

３．提出状況　１通

４．意見・情報の概要及び薬剤耐性菌に関するワーキンググループの回答

	意見・情報の概要※	ワーキンググループの回答
1	要約部でそれぞれのリスクについて、中程度とか低程度と評価されています。その評価基準を表 28 で見ますと、判断項目として「懸念の程度」が挙げられています。この様な「主観によって大きく左右される基準」を基にしますと、判断者あるいは判断者を選んだ方の「意図」が評価に大きく影響を与えることになりかねません。つまり、国民の健康より目先の経済を優先すれば甘い判断になるでしょうし、逆に国民の健康を最優先にすれば厳しい判断になります。一国民としては、当然後者を優先すべきと考えています。今後の審議あるいは判断にあたってはご留意頂きたく存じます。	御意見ありがとうございました。 食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正にリスク評価を行っており、ワーキンググループでも同様です。 なお、薬剤耐性菌に関するリスク評価の手法については国際的に十分確立されていないと考えますので、引き続き国際機関における検討状況等を含め新たな科学的知見・情報の収集に努めて参ります。

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

薬剤耐性菌「家畜に使用するマクロライド系抗生物質」に係る評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会 第 729 回会合資料 （変更後）	食品安全委員会 第 725 回会合資料 （変更前）
6 頁 3 行目	マクロライド系抗生物質 が 家畜に対し、飼料添加物として給与された場合及び動物用医薬品として投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、	抗菌性物質 が飼料添加物として 家畜に 給与された場合及び動物用医薬品として 家畜に 投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、
6 頁 21 行目	暴露評価では、ヒトが牛、豚及び鶏由来の畜産食品を介してハザードに暴露 され る可能性及びその程度を評価し、ヒトがハザードに暴露され得る各経路でのハザードの増加又は減弱の程度、ハザードによる食品の汚染状況等を検討した結果、その程度は牛では無視できる程度、豚では低度、鶏では中等度と考えた。	暴露評価では、ヒトが牛、豚及び鶏由来の畜産食品を介してハザードに よる 暴露 を受け る可能性及びその程度を評価し、ヒトがハザードに暴露され得る各経路でのハザードの増加又は減弱の程度、ハザードによる食品の汚染状況等を検討した結果、当該食品が適切に管理及び消費される限りにおいては、その程度は牛では無視できる程度、豚では低度、鶏では中等度と考えた。
6 頁 29 行目	以上の各評価結果から、	以上の 現時点での 各評価結果から、
13 頁 4 行目	発生評価、暴露評価及び影響評価に係る評価結果から、	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、
13 頁 11 行目	これまでに得られている科学的知見に基づく家畜に使用するマクロライド系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、	これまでに得られている科学的知見に基づく 現時点での 家畜に使用するマクロライド系抗生物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、
70 頁 表 25 3 行目	1997 *C. jejuni* 422 277 (65.6) 14 (3.3) 113 (26.8) [1)] - 234	1997 *C. jejuni* 422 277 (65.6) 14 (3.3) 134 (31.7) [1)] - 234
71 頁 4 行目	1) 4 剤全てに耐性の株数 。2～5 剤耐性を合わせると 134 株（31.7%）。	1) 4 剤全てに耐性の株数

※修正箇所は、第 729 回会合資料における頁等