

(案)

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

(第2版)

【事務局より】

- ・ 2018年11月22日に、16員環マクロライドのチルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤の製造販売承認申請に係る農林水産省からの評価要請がありました。
- ・ 14員環及び16員環マクロライドに関する本評価書（2019年2月5日に第1版答申）に、チルジピロシンについてのデータを追記し、改版する形の案となっております。
- ・ チルジピロシンの概要、抗菌スペクトル、海外の評価状況、薬物動態、耐性状況、使用量等を中心に追記を行いました。
- ・ また、全体的、統計データ等の更新を行いました。
- ・ チルジピロシンに関する追記情報を御確認いただくとともに、マクロライド全般について、新たな知見等がございましたら御提供ください。
- ・ なお、飼料添加物のリン酸タイロシンについては、指定の取消しが予定されていることから、脚注に注記しています。

2019年4-2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
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿	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）	9
(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）	9
(2) ハザードを含む当該細菌の感受性分布	9
(3) 発生評価に係るその他の要因（薬物動態、使用方法、使用量等）	9
(4) 発生評価の結果	10
3. 暴露評価（＜別添＞[IV.]参照）	10
(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性（生残性、増殖性等）	10
(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況	10
(3) 暴露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）	11
(4) 暴露評価の結果	11
4. 影響評価（＜別添＞[V.]参照）	12
(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	12
(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	13
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	15
＜別添＞	16
I. 評価の経緯及び範囲等	17
1. はじめに	17

2. 経緯	17
(1) 評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品	17
(2) 評価の範囲	18
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方	18
II. ハザードの特定に関する知見	19
1. 評価対象マクロライドの名称、化学構造等	19
(1) 名称、化学構造等	19
(2) 評価対象成分の系統	22
(3) 使用方法、規制等	25
(4) 使用状況	28
2. マクロライドの海外における評価状況等	30
(1) 国際機関	30
(2) 米国	30
(3) 欧州	31
(4) 豪州	32
3. 対象家畜におけるマクロライドの薬物動態	32
4. 抗菌活性	33
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ	33
(2) 抗菌スペクトル	33
(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布	35
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布	40
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	45
(1) マクロライドに対する耐性の基本的機序	45
(2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性	46
(3) 耐性遺伝子の伝達	49
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）	49
(1) マクロライド及び他の系統の抗生物質との交差耐性	49
(2) 他の系統の抗生物質との共耐性	51
(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	51
7. ハザードの特定に係る検討	52
(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	52
(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	53
(3) その他のヒトの感染症	54
8. ハザードの特定	54
III. 発生評価に関する知見	56
1. 畜産現場におけるマクロライド耐性の状況	56

(1) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査	56
(2) マクロライドの使用による耐性の出現	57
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	58
(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	58
(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	60
(3) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性	61
(4) 多剤耐性等	62
(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	63
(6) 使用量	64
IV. 暴露評価に関する知見	66
1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量	66
2. ハザードを含む当該細菌の生物学的特性	66
(1) 抵抗性、生残性及び増殖性	66
(2) 生体外における生存能力及び分布状況	67
(3) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性	68
(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	69
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	70
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	71
(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	71
(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	72
V. 影響評価に関する知見	76
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	76
(1) 発生原因及び発生状況	76
(2) 重篤度	78
2. 当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況	80
(1) カンピロバクター・レファレンスセンターにおける調査	80
(2) その他の報告	81
3. 当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療	81
(1) 治療方針及び第一選択薬	81
(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響	82
VI. 食品健康影響評価の考え方	83
1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方	83
2. リスクの推定の考え方	84
・ 別紙 検査値等略称	85
・ 参照	86

<審議の経緯>

第1版関係：薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価

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 (同日付けで農林水産大臣に通知)

第2版関係：製造販売の承認に係る食品健康影響評価

<u>2018年</u>	<u>11月</u>	<u>22日</u>	<u>農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（30消安第3902号）、関係書類の接受</u>
<u>2018年</u>	<u>11月</u>	<u>27日</u>	<u>第722回食品安全委員会（要請事項説明）</u>
<u>2019年</u>	<u>4月</u>	<u>11日</u>	<u>第20回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ</u>

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田 雅昭 (委員長)	寺田 雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉 直子 (委員長代理*)
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	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)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 (委員長代理)
野村 一正	野村 一正	三森 国敏 (委員長代理)
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

(2017年1月6日まで)

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

(2018年6月30日まで)

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

(2018年7月1日から)

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

<食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿>

(2018年9月30日まで)

田村 豊 (座長)
荒川 宜親 (座長代理)
浅井 鉄夫
今田 千秋
植田 富貴子
岡村 雅史
甲斐 明美

佐々木一昭
菅井 基行
砂川 富正
筒井 敦子
豊福 肇

(2018年10月1日から)

田村 豊 (座長)
荒川 宜親 (座長代理)
浅井 鉄夫
今田 千秋
植田 富貴子
岡村 雅史
甲斐 明美

佐々木一昭
菅井 基行
砂川 富正
豊福 肇
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)

<第20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

[以下調査会終了後適宜修正]

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。

1 I. 評価要請の経緯（＜別添＞[I.]参照）

2 2003年12月8日に、農林水産省から、飼料添加物として指定されている抗菌性物質が
3 飼料に添加され家畜等に給与された場合及び飼料添加物として指定されている抗菌性物質
4 と同一又は同系統で薬剤耐性の交差が認められる抗菌性物質が動物用医薬品として家畜等
5 に投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、食品健康影響評価の要請がなされた。

6 今般、農林水産省からチルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤の承認に係る薬剤耐
7 性菌に関する食品健康影響評価の要請がなされた。

8 2003年時点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
9 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
10 イロシン¹、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：
11 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成分であり、また、現
12 在チルジピロシンの承認申請がなされていることから、評価の対象範囲はエリスロマイシ
13 ン、タイロシン、チルジピロシン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシンの6
14 成分である。（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
15 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
16 検討対象となる細菌等が家畜とは異なることから、水産動物に使用するマクロライドは本
17 評価の対象とせず、別途評価することとした。

18 食品安全委員会は、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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 見を＜別添＞に示した。

25

26 II. 食品健康影響評価

27 1. ハザードの特定（＜別添＞[II.]参照）

28 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
29 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
30 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。

31 （1）動物用抗菌性物質に関する情報

32 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）
33 ¹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）
34 及び16員環マクロライド（タイロシン、チルジピロシン²、チルバロシン、チルミコシン
35 及びミロサマイシン）である。

36 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
37 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

¹ 2019年4月現在、飼料添加物としての指定取消しが予定されている。

² 製造販売の承認に係る申請中。

1 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
2 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
3 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。

4 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
5 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
6 ム陰性菌に対して有効である。

7 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
8 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。

9 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
10 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、
11 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、
12 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、
13 大腸菌及びサルモネラはチルジピロシンを除く評価対象マクロライドに対して自然耐性
14 である。大腸菌及びサルモネラに対するチルジピロシンの抗菌活性は比較的弱く、これら
15 に起因するヒトの感染症の治療に16員環マクロライドは用いられていない。

16 (2) 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報

17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 は、カンピロバクターの自然形質転換等も知られている。

23 (3) 関連するヒト用抗菌性物質の概要

24 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
25 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
26 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
27 じる。

28 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
29 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
30 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
31 コマイシン系抗生物質は、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*S. pneumoniae*、赤痢菌
32 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
33 *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
34 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。

35 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
36 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
37 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。

38 (4) ハザードの特定

39 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
40 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

1 クター (*Campylobacter jejuni* 及び *C. coli*) を特定した。
2 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
3 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
4 に評価を行った。

5

6 2. 発生評価 (<別添>[Ⅲ.]参照)

7 (1) ハザードの出現 (薬剤耐性機序、遺伝学的情報等)

8 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
9 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
10 性を示す。

11 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。)
12 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
13 ることが示唆されている。

14 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
15 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、
16 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
17 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
18 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
19 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。

20 以上から、(懸念の程度は中程度と考えた。)

21 (2) ハザードを含む当該細菌の感受性分布

22 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
23 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
24 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、
25 *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：
26 34.0~53.8%) している。

27 *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
28 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。

29 以上から、(牛及び鶏では懸念の程度は小さい、豚では懸念の低度は中程度と考えた。)

30 (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)

31 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
32 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
33 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
34 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
35 用可能となっている³。**

36 今般、製造販売承認申請がなされたチルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤は、単
37 回頸部筋肉内に注射するものであり、これまでの 16 員環マクロライドの使用をチルジピ
38 ロシンで代替する場合、マクロライド全体の使用量の増加は見込まれないと考えられる。

³ 2019 年 4 月現在、飼料添加物としての指定取消しが予定されている。

1 家畜に使用する評価対象マクロライドについては、動物用医薬品及び医薬品の使用の規
 2 制に関する省令（平成 25 年農林水産省令第 44 号）と畜場法施行規則（昭和 28 年厚生省
 3 令第 44 号）等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
 4 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
 5 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。

6 以上から、（牛及び鶏では懸念の程度は小さい、豚では懸念の程度は中程度と考えた。）

7 (4) 発生評価の結果

8 以上のことから、食品安全委員会は、評価対象マクロライドが牛、豚及び鶏に使用され
 9 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
 10 度と考えた（表 1）。

11 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
 12 は不明な点が多い。特に可動性遺伝子上の *erm* 遺伝子は、ハザード発生リスクに影
 13 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
 14 が重要であると考えた。

15
16 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

17 18 3. 暴露評価（＜別添＞[IV.]参照）

19 (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）

20 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
 21 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
 22 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
 23 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。

24 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
 25 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
 26 はみられない。

27 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
 28 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
 29 まれであり、その可能性は低いと考えた。

30 以上から、（牛では懸念の程度は小さい、豚及び鶏では懸念の程度は中程度と考えた。）

31 (2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

32 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
 33 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。

34 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
 35 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

1 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～
 2 4.4%）が、エリスロマイシン耐性が認められた（28.6～33.3%）。2013年にと畜場で採取さ
 3 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
 4 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%）。

5 *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
 6 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。

7 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
 8 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
 9 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
 10 については不明である。

11 以上から、（懸念の程度は小さいと考えた。）

12 **（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）**

13 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
 14 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
 15 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
 16 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、
 17 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
 18 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。

19 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
 20 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
 21 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
 22 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、
 23 予防可能であると考えられた。

24 以上から、（牛及び豚では懸念の程度は小さい、鶏では懸念の程度は中程度と考えた。）

25 **（4）暴露評価の結果**

26 以上のことから、食品安全委員会は、ヒトが牛、豚及び鶏由来の畜産食品を介してハザ
 27 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
 28 では中等度と考えた（表 2）。

29 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
 30 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
 31 を行うことが重要であると考えた。

32
 33 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

1 4. 影響評価（＜別添＞[V.]参照）

2 (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

3 「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
4 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
5 ドのうちエリスロマイシンはⅡ（高度に重要）⁴、16員環マクロライドはⅢ（重要）⁵であ
6 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
7 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
8 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
9 腸炎の経験的治療（empiric therapy）⁶の第二選択薬として推奨されている。評価対象マ
10 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
11 す。

12 以上から、（ランクⅠではないが、推奨薬であることから、（懸念の程度は中程度と考
13 た。））

14 (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）

15 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
16 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*
17 による発生件数は少ないと考えた。

18 *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
19 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
20 大きくないと考えた。

21 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
22 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
23 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
24 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
25 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。

26 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
27 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
28 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
29 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。

30 以上から、（懸念の程度は小さいと考えた。）

31 (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）

32 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
33 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%
34 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
35 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

⁴ 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。

⁵ 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。

⁶ 起炎菌が不明時に疫学的情報や経験的な判断を参考に抗菌薬を選択して行う治療法。

1 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
2 の要因はないと考えた。

3 以上から、(懸念の程度は小さいと考えた。)

4 **(4) 影響評価の結果**

5 以上のことから、食品安全委員会は、ハザードに暴露されることにより起こり得るヒト
6 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
7 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)。

8 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
9 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
10 行うことが重要であると考えた。

11

12 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

13

14 **5. リスクの推定 (<別添>[VI.]参照)**

15 食品安全委員会は、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
16 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
17 は低度と判断した (表 4)。

18

19 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)

20

21 **6. 食品健康影響評価の結果**

22 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
23 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。

24 (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、
25 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
26 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
27 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
28 は無視できる程度と考えた。

29 (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

- 1 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
- 2 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。
- 3

1 Ⅲ. その他の考察

2 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
3 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
4 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
5 証を行い、必要となるリスク管理措置が講じられることが不可欠である。

6 併せて、薬剤耐性菌に係るモニタリングについては、「牛及び豚に使用するフルオロキノ
7 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
8 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
9 き続きその充実が望まれる。

10 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
11 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
12 のためのリスクプロファイル～鶏肉等における *Campylobacter jejuni/coli*」で示したとお
13 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
14 いくことが重要である。

15 なお、マクロライドについては、[承認後のリスク管理状況、モニタリング調査結果の検](#)
16 [証等と併せて](#)、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、
17 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
18 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、
19 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
に当たり参照した知見

1 I. 評価の経緯及び範囲等

2 1. はじめに

3 食品安全委員会は、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
4 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
5 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
6 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
7 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、
8 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
9 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）

10 今般、農林水産省から要請があったチルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤の承認
11 に係る薬剤耐性菌に関して、同様に評価指針に基づき評価を行った。

12

13 2. 経緯

14 (1) 評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品

15 2003年12月8日に、農林水産省から、①飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する
16 法律（昭和28年法律第35号。以下「飼料安全法」という。）第2条第3項の規定に基づ
17 き飼料添加物として指定されている抗菌性物質が、飼料添加物として飼料に添加され家畜
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 なされた。

25 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~~16員環マクロライド~~
26 のタイロシン及び17員環マクロライドのセデカマイシン及びタイロシンの2成分、動物
27 用医薬品として~~14員環マクロライドの~~エリスロマイシン、16員環マクロライドのジョ
28 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
29 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並びに17員環マクロライド
30 のテルデカマイシンの8成分があった。

31 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
32 価要請が取り下げられた⁷。また、ジョサマイシン、スピラマイシン及びテルデカマイシン
33 は、それぞれ2017、2018〇〇年及び2005年に動物用医薬品の承認が整理され、現在、承
34 認製剤はない。

35 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
36 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56成分であ
37 る。

38 今般、農林水産省から16員環マクロライドのチルジピロシンを有効成分とする豚の注

⁷ 2019年4月現在、リン酸タイロシンの飼料添加物としての指定取消しが予定されている。

1 射剤の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の要請がなされた。

3 (2) 評価の範囲

4 (1) のマクロライド⁵⁷⁶成分は、家畜（牛、馬、豚、鶏及び蜜蜂）の飼養及び水産動物
5 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
6 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
7 ることから、水産動物に使用するマクロライドは本評価の対象とせず、別途評価すること
8 とした。

9 このため、評価の対象範囲は家畜に使用する現在水産動物にのみ使用可能なスピラマイ
10 シン⁸を除く、エリスロマイシン、タイロシン、チルジピロシン、チルバロシン、チルミコ
11 シン及びミロサマイシンの⁶⁵成分⁹（以下「評価対象マクロライド」という。）である。

12 なお、上記の評価要請時に国内で承認のなかった新規の **15 員環**マクロライドや、既存
13 の **14 員環及び 16 員環**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
14 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
15 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
16 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
17 照 6）

3. ハザード¹⁰である薬剤耐性菌の考え方

18 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
19 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
20 （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
21 して耐性であると判断される。

22 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
23 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
24 異なる場合がある。

25 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
26 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
27 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
28 のリスクについて総合的に評価することとする。

29 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
30 の治療に支障をきたす可能性があることと報告されていることから、米国の臨床検査標準協会
31 （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
32 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
33 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
34
35

⁸ 〇〇年〇月に承認製剤が整理（廃止）された。

⁹ 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。

¹⁰ 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。

1 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。

2 ① CLSIにおけるブレイクポイント

3 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
4 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。
5 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
6 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
7 場合がある。

8 ② 日本化学療法学会におけるブレイクポイント

9 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、
10 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
11 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。

12 ③ 細菌学的 (疫学的) ブレイクポイント

13 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
14 た場合にそのピークの間中値をブレイクポイントとするという設定方法である。国内の
15 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
16 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
17 イクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

18

19 **II. ハザードの特定に関する知見**

20 **1. 評価対象マクロライドの名称、化学構造等**

21 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
22 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
23 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ルスペクトラム及び抗菌活性の
24 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
25 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、
26 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)
27 (参照 9) (参照 10)

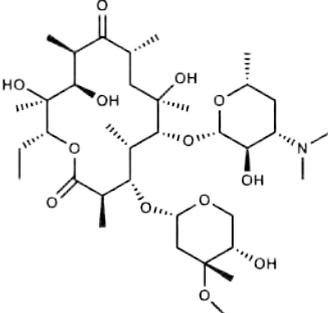
28

29 **(1) 名称、化学構造等**

30 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**
31 **が指定されており¹¹**、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
32 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、
33 酒石酸タイロシン、チルジピロシン、酒石酸チルバロシン (旧名: 酒石酸酢酸イソ吉草酸
34 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
35 分の名称、化学構造等を表 1-1~1-65 に示した。(参照 7) [\[農水省_報告書_2017_p1\]](#) (参照 11)
36 [\[O'Neil_The_Merck_Index_2013\]](#) (参照 12) [\[PubChem\]](#) (参照 13) [\[KEGG_DRUG_Database\]](#) (参照 14)
37 [\[ChemSpider\]](#) (参照 245) [\[申請書_p8\]](#) (参照 246) [\[概要書_p24\]](#) (参照 247) [\[添付資料1-1\]](#) (参
38 [照_248\]](#) [\[食安委肥飼料_PMT_評価書案_2019\]](#)

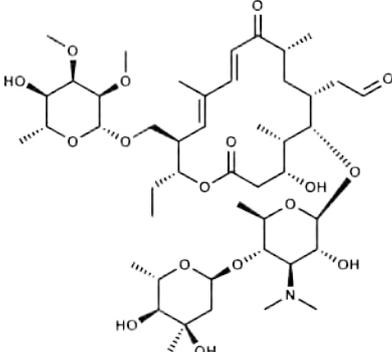
¹¹ 2019年4月現在、飼料添加物としての指定取消しが予定されている。

1 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		

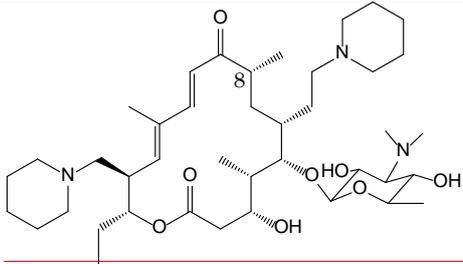
2

3 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	<table border="0" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width:33%;"></td> <td style="width:33%;">ファクター</td> <td style="width:33%;">分子式</td> <td style="width:33%;">分子量</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">分子量</td> <td>タイロシン A</td> <td>C₄₆H₇₇NO₁₇</td> <td>916.10</td> </tr> <tr> <td>タイロシン B (デスミコシン)</td> <td>C₃₉H₆₅NO₁₄</td> <td>771.93</td> </tr> <tr> <td>タイロシン C (マクロシン)</td> <td>C₄₅H₇₅NO₁₇</td> <td>902.07</td> </tr> <tr> <td>タイロシン D (レロマイシン)</td> <td>C₄₆H₇₉NO₁₇</td> <td>918.12</td> </tr> </table>				ファクター	分子式	分子量	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
	ファクター	分子式	分子量																	
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																				

4

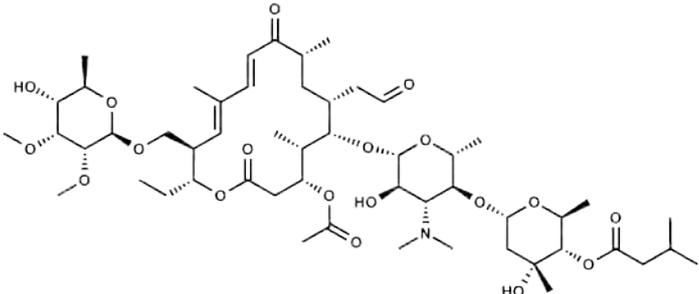
5 表 1-3 チルジピロシンの概要

一般名 (英名)	チルジピロシン(Tildipirosin)
化学名	チルジピロシン
CAS 番号	328898-40-4
IUPAC 英名	(11E,13E)-(4R,5S,6S,7R,9R,15R,16R)-6-(4-Dimethylamino-3,5-dihydroxy-6-methyl-tetrahydropyran-2-yloxy)-16-ethyl-4-hydroxy-5,9,13-trimethyl-7-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-15-piperidin-1-ylmethyl-oxacyclohexadeca-11,13-diene-2,10-dione
分子式	C ₄₁ H ₇₁ N ₃ O ₈
分子量	734.0
構造式	

1 (参照 245) [申請書 p8] (参照 246) [概要書 p24] (参照 247) [添付1-1] (参照 248) [食安委
2 PMT 評価書案_2019(予定)]

3

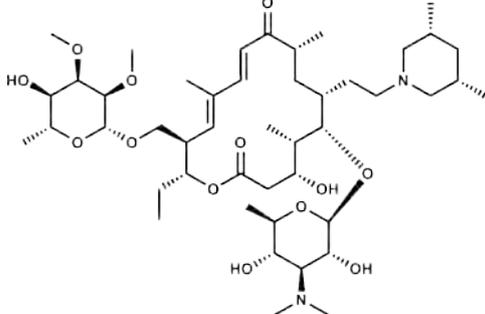
4 表 1-43 チルバロシンの概要

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		

5

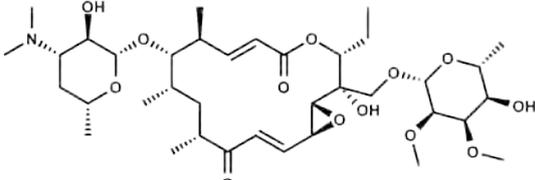
6 表 1-54 チルミコシンの概要

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 ₂ O ₁₃
分子量	869.13
構造式	

1

2 表 1-65 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	

3

4 (2) 評価対象成分の系統

5 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、
6 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
7 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)

8 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
9 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
10 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
11 様の考え方によりハザードは特定されないと判断した。

12

13 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
14 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		○	○		(○)
	<u>チルジピロシン</u>		<u>○¹⁾</u>			
	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⁾				

- 1 (○) : 2017 年現在承認はあるが販売されていない製剤。(参照 24) [動薬検_販売高年報 20057-2017]
2 1) 現在、豚の注射剤が製造販売の承認に係る申請中である。(参照 252) [農水省_説明資料_2019]
3 ~~1) 承認後問もないためまだ販売されていない。~~
4 ~~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。~~
5

① 評価対象成分の系統 (14 員環及び 16 員環マクロライド)

7 エリスロマイシンは土壤中の放線菌である *Saccharopolyspora erythraea* により産生さ
8 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
9 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、
10 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
11 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
12 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
13 照 17) (参照 18)

14 タイロシンは土壤中の放線菌の一種である *Streptomyces fradiae* の発酵により産生さ
15 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、
16 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
17 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、
18 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
19 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)

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
21 ミコシン及びミロサマイシンが現在承認されている。今般、新たにチルジピロシンを有効
22 成分とする製剤の製造販売承認申請がなされている。チルジピロシン、チルバロシン及び
23 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
24 ある。チルジピロシンは 8 位の不斉炭素原子における 2 種類の立体異性体の混合物で、構
25 成比はおよそ 94 : 6 である。(参照 246) [概要書 p1] (参照 247) [添付資料 1-1 p1]チルミコ

1 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
2 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*
3 *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
4 と類似した抗菌スペクトルを持つ。また、耐性菌の**主要な**発現機序はタイロシンと同様で
5 あり、タイロシンと交差耐性する**と考えられる**ことから、本評価に関する資料においては、
6 タイロシンと同様のものとして位置付けられる。(参照7) [\[農水省 報告書_2017 p5-7, p12\]](#) (参
7 照21) [\[食安委_MRM 評価書_2008\]](#) (参照246) [\[概要書\]](#) (参照247) [\[添付1-1 p1-2\]](#) (参照249)
8 [\[添付資料1-2\]](#) (参照250) [\[添付資料1-3\]](#) (参照251) [\[添付資料1-4\]](#)

【事務局より】

申請書情報に基づき、チルジピロシンの抗菌スペクトル、耐性機序、交差耐性について、タイロシン等の他の16員環マクロライドと同様のものとみなし、評価書案を記載しています。

(参照247) [\[添付1-1 p1-2\]](#)、(参照249) [\[添付1-2\]](#)、(参照250) [\[添付1-3\]](#)、(参照251) [\[添付1-4\]](#)、(参照253) [\[EMA_CVMP Rep_2011\]](#)等の情報を御確認ください。

9
10 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
11 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
12 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¹²**。また、
13 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
14 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
15 いる。(参照7) (参照10) (参照15)

16 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
17 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
18 イシンがある。(参照7) (参照10)

② 関連する系統

21 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
22 ボソームへの結合性の改善が認められ、抗菌活性、[抗菌スペクトルスペクトラム](#)、交差耐
23 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
24 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)

25 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
26 (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
27 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)

28 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
29 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
30 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。
31 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
32 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)
33 (参照9) (参照15) (参照16)

34

¹² 2019年4月現在、飼料添加物としての指定取消しが予定されている。

1 (3) 使用方法、規制等

2 ① 動物用医薬品の使用方法、規制等

3 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。
4 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
5 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
6 等を規定している。

7 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、
8 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
9 有効菌種は表 3 のとおりである。（参照 7）（参照 15）（参照 252） 〔農水省 説明資料 2019〕

10
11 表 3 評価対象マクロライド製剤の使用法等¹⁾

評価対象成分	投与経路 ²⁾	対象動物 ³⁾				有効菌種等													
		牛	馬	豚	鶏	グラム陽性菌				グラム陰性菌						その他			
						豚丹毒菌	ブドウ球菌	レンサ球菌	コリネバクテリウム	パストツレラ	(パストツレラ)	マンヘミア	アビバクテリウム	(ヘモフィルス)	アクチノバチルス	(ヘモフィルス)	カンピロバクター	ブラキスピラ	ローソニア
エリスロマイシン	注射	○	○	○	○	○	○	○	○				○		○			○	
	注入・挿入	○					○	○											
チオアン酸 エリスロマイシン	経口				○		○	○					○					○	
タイロシン	注射	○		○		○	○	○						○				○	
リン酸タイロシン	経口			○	○		○	○						○	○	○	○	○	
酒石酸 タイロシン	経口	○		○	○		○	○										○	○
<u>チルジピロシン⁴⁾</u>	<u>注射</u>			<u>○</u>						<u>○</u>				<u>○</u>					
酒石酸 チルパロシン	経口			○	○												○	○	
チルミコシン	注射	○								○								○	
リン酸 チルミコシン	経口	○		○						○	○			○				○	○
ミコマイシン	経口			○	○		○	○					○	○				○	
	注射			○														○	

12 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（チルジピロシンを除く）。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）

13 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。

14 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。

15 4) 現在、製造販売の承認に係る申請中であり、使用規制省令への記載はない。投与経路、対象動物、有効菌種は農林水産省の要請事項説明資料に基づく。（参照 252） 〔農水省 説明資料 2019〕

1 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
 2 その原因菌の概要について表 4 に示した。（参照 22）[\[明石_動物の感染症_2011\]](#)（参照 252）
 3 [\[農水省_説明資料_2019\]](#)

5 表 4 16 員環マクロライドの豚における適応症及びその原因菌の概要（一例）

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

6 -：適応がない。

7
 8 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
 9 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
 10 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
 11 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
 12 用には必ず獣医師の関与が義務付けられている。（参照 7）

13 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
 14 「使用上の注意」は以下のとおりである。

- 15 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。
- 16 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。
- 17 ③ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
- 18 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
 19 症例につき 1 回のみ使用に限ること。
- 20 ⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

1 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
2 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
3 本的な考え方」を公表している。(参照 23)

4 5 **② 飼料添加物に関する使用方法、規制等**¹³

6 **a. 対象飼料及び添加量**

7 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
8 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。

9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 てはならないとされている。

16 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
17 (体重がおおむね 30 kg 以内の豚用飼料)及び 11~44ppm に限定されている。(参照 7)

18 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
19 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
20 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
21 認することとなっている。

22 23 **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**

24 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
25 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
26 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
27 用してはならない。(参照 7)

28 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
29 可能な抗菌性飼料添加物及びその添加量は、豚ほ乳期用のビコザマイシン(5~20ppm)
30 に限定されている。(参照 7)

31
32 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
33 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

¹³ 2019 年 4 月現在、リン酸タイロシンの飼料添加物としての指定取消しが予定されている。本項の情報は、第 1 版評価書(2019 年 2 月)時点の成分規格等省令に基づく。

第3欄	亜鉛バシトラシン、アピラマイシン、アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン、エンラマイシン、クロルテトラサイクリン、ノシヘブタイド、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) [\[動薬検 販売高年報 2005-2017\]](#)

また馬用にエリスロマイシン製剤の承認があるが、2005～~~2016~~2017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	2017
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	0.5
	15員環	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0	83
	16員環	862.6	706.4	943.4	912.5	923.1	7110.8	7154.6	708.3	9654.8	1,085.2	1,117
	ML計	863.5	707.1	944.3	913.4	924.0	7121.8	715.3	709.0	965.5	1,086.0	1,200
乳用牛	14員環	134.3	65.1	4039.9	60.1	41.0	21.5	454.7	210.7	398.8	18.5	6.5
	15員環	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0
	16員環	610.1	475.1	720.2	675.2	6954.8	4710.9	4732.8	525.4	757.0	8810.8	804
	ML計	744.4	540.2	760.1	735.3	7365.8	492.4	517.5	546.1	7965.8	899.2	811
	LCM計	-	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	4.5	5.2
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	0.0
豚	14員環	15.8	132.5	16.3	17.0	176.7	187.6	132.9	132.8	132.6	143.5	9.0
	15員環	-	-	-	-	-	0.0	1676.7	217.4	2865.8	3121.5	332
	16員環	23,391.8	29,658.3	21,976.0	31,797.6	34,308.1	36,045.0	37,743.0	36,549.8	47,650.4	58,264.3	58,655
	ML計	23,407.6	29,671.0	21,992.2	31,814.3	34,325.4	36,063.2	37,923.7	36,779.5	47,948.6	58,589.8	58,996
	LCM計	35,426.4	32,289.8	35,194.4	36,109.8	32,835.4	33,441.0	34,413.7	35,422.1	23,120.1	15,052.3	18,792
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	0.0
	16員環	7,166.3	7,156.3	12,467.6	9,387.6	11,370.3	11,320.3	9,030.2	9,013.2	7,746.5	8,960.5	8,663
	ML計	7,166.3	7,156.3	12,467.6	9,387.6	11,370.3	11,320.3	9,030.2	9,013.2	7,746.5	8,960.5	8,663
	LCM計	2,624.1	2,635.6	1,907.4	2,521.7	1,992.1	5,006.2	1,440.7	1,215.5	538.1	557.6	595
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	0.0
	16員環	7,416.6	9,094.8	9,179.1	4,695.4	6,334.3	6,516.4	6,722.2	6,244.0	2,913.2	3,155.4	2,292
	ML計	7,416.6	9,094.8	9,179.1	4,695.4	6,334.3	6,516.4	6,722.2	6,244.0	2,913.2	3,155.4	2,292
	LCM計	0.0	43.2	0.0	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	47,544.3	53,689.2	55,103.4	54,908.7	53,291.0	60,368.2	72,688.1	71,962
	LCM総計	38,050.6	34,967.6	37,102.1	38,629.3	34,827.0	38,447.2	35,853.4	36,638.6	23,658.7	15,614.0	19,393
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	777,169.7	848,764.3	737,672.0	789,222.1	763,298.0	785,532.0	753,208.4	787,818.7	832,558.0	827,445.0

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

- 1 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。チオン
 2 アン酸エリスロマイシン（肉用鶏）は 2005～~~2016~~2017 年間の販売がない。ジョサマイシン（豚及び肉用
 3 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。
- 4 2) 塩酸ピルリマイシン及び塩酸リンコマイシン。
 5 3) 産卵鶏の育成段階で用いられる。
 6 4) 蜜蜂、水産動物、イヌ・ネコ等を含む。
 7 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
 8 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。

9
 10 ~~2006~~2008～2017 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
 11 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
 12 る割合が高く（~~約~~48.5～82.080.6%；平均 68.866.4%）、次いで肉用鶏及び産卵鶏用
 13 （15.216.7～47.7%；平均 28.430.6%）に販売されている。豚ではリンコマイシン系抗生物
 14 質の販売量も多い。

15
 16 **② 飼料添加物使用量 ¹⁴**

17 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
 18 して FAMIC による検定を受け合格したものでなければ販売できない ¹⁵。

19 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）
 20 [FAMIC_検定数量_2009-2017]

21 ~~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
 22 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、
 23 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
 24 点で、外国特定飼料等製造業者の登録はない。（参照 25）~~

25
 26 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	2017
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)	<u>3,468</u> <u>(1.7)</u>
特定添加物 総計 ²⁾	165,383	194,354	195,174	197,658	199,214	196,735	192,007	210,038	<u>204,045</u>

27 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 (%)

28 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

29
 14 2019 年 4 月現在、リン酸タイロシンの飼料添加物としての指定取消しが予定されている。

15 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、2009～2017 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、2017 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）[FAMIC_検定数量_2009-2017]

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（特に家畜における *Campylobacter jejuni*）を選択することが知られている。また、マクロライドは重篤（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で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

a. 食料生産動物に使用する MLS_B系抗生物質

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)

b. チルジピロシンを有効成分とする牛の注射剤

抗菌性物質の承認申請に関して FDA が定めた企業向けガイダンスに基づき、チルジピロシンを有効成分とする牛の注射剤の評価が申請企業により提出されており、承認後の2012年に FDA が概要書を公表している。その中で食品の微生物の安全に関して薬剤耐性を評価しており、その概要は以下のとおりである。(参照 253) [FDA_FOI_2012_p18-19]

チルジピロシンの定性的リスク評価において、ハザードはチルジピロシンで治療された牛由来の牛肉の消費に起因し、マクロライド耐性カンピロバクターを原因菌とし、ヒト用マクロライドによって治療されるカンピロバクター感染症と定義された。1) 発生評価において、牛におけるチルジピロシンの使用条件が耐性食品媒介性病原菌の出現を起こす確率は「medium」、2) 暴露評価において、牛由来食品の消費を通じてヒトが耐性食品媒介性病原菌に暴露される蓋然性は「medium」、及び3) 影響評価において、マクロライドはヒトの感染症治療における「critically important drugs」にランク付けされておりマクロライドの医学的重要性を考慮し、耐性食品媒介性病原菌への暴露に起因する潜在的なヒ

1 トの健康への影響は「high」と判断され、総合的なリスクの推定は「high」となった。し
2 たがって、当該製剤使用条件はFDA リスク管理戦略のカテゴリー1に該当するが、その使
3 用条件はカテゴリー1 薬剤のリスク管理措置に適合（要処方せん薬であり、個々の動物の
4 牛呼吸器疾患又は *H. haemolytica* 等に関連した高リスク牛での高い動物の牛呼吸器疾患
5 のコントロールに用いる注射剤であるため、使用期間及び使用対象動物量が比較的少ない。）
6 しており、承認後プロセスとして必要とされるモニタリングについては、現行の全米薬剤
7 耐性菌監視システム（NARMS）で使用している代替薬剤（エリスロマイシン及びアジス
8 ロマイシン）を使用している現行の全米薬剤耐性菌監視システム（NARMS）により
9 実施実行可能と考えられる。

11 (3) 欧州

12 ① 欧州連合 (EU)

13 a. 食料生産動物に使用する MLS_B系抗生物質

14 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、食料品生産動
15 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
16 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
17 のとおりである。(参照 29)

18 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。
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 treatment) となるリスクは更に低いと示唆されている。

29 b. チルジピロシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤

30 2011 年に CVMP は牛及び豚に使用するチルジピロシン製剤の評価を公表している。そ
31 の中でヒトの食品を介した薬剤耐性菌及び耐性遺伝子への暴露によるリスクを評価して
32 おり、その概要は以下のとおりである。(参照 254) [EMA_CVMP Rep_2011 p10]

33 チルジピロシンは、カンピロバクター、サルモネラ及び大腸菌に中程度 (moderate) の
34 抗菌活性を示す。提出された牛及び豚由来の糞便内容物における in vivo 及び in vitro 試
35 験の情報からは、治療後の食料生産動物の腸内細菌叢の暴露の程度及び暴露される動物数
36 の推定は困難である。しかしながら、チルジピロシンは欧州で既に販売されている同様の
37 抗菌スペクトルスペクトラムを有する抗生物質と同系統であることから、牛及び豚におけ
38 るチルジピロシンの使用がヒトの健康上の懸念となる薬剤耐性菌を選択するリスクは、欧
39 州で既に販売されている同様の抗菌スペクトルスペクトラムを有するマクロライドと同程
40 度であると推測される。チルジピロシンの追加によってこれらマクロライドの全體的な

1 使用量が増加しない場合においては、対象動物種における全総合的なリスクは変わらない
2 と推測される。

4 ② デンマーク

5 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
6 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
7 ており、その概要は以下のとおりである。(参照 30)

8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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られるとされた。

16 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
17 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
18 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
19 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。

21 (4) 豪州

22 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
23 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
24 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
25 照 31)

27 3. 対象家畜におけるマクロライドの薬物動態

28 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
29 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
30 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
31 は、各薬剤で大きく異なる。(参照 7)

32 エリスロマイシンについては、2013 年に食品安全委員会がにおいて残留基準の設定に
33 係る食品健康影響評価を行っられた。エリスロマイシンを牛に静脈内又は筋肉内投与す
34 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)

35 タイロシンについては、2013 年及び 2016 年に食品安全委員会がにおいて残留基準の設
36 定に係る食品健康影響評価を行っられた。タイロシンを牛、豚及び鶏に静脈内又は筋肉
37 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
38 では吸収は低度であったが、豚及び鶏では比較的良好に吸収され、体内各組織への広い分布
39 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)

40 チルジピロシンについては、2019 年に食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会が残留基

1 準の設定に係る食品健康影響評価を行っているた。チルジピロシンを豚に筋肉内投与す
2 る試験では、体内で比較的長時間濃度が維持され、腎臓、肝臓、肺等に多く分布して、肝
3 臓ではS-システイン抱合体又は脱メチル化チルジピロシンからなる代謝物が最も多く検
4 出されたが、他の臓器・組織では未変化体の割合が最も高く検出された。残留試験では、
5 筋肉内投与後各臓器・組織中の濃度は経時的に低下するものの、試験期間中を通して（最
6 長投与後32日間）、肝臓、腎臓等において検出された¹⁶。（参照248）〔食安委肥飼料PMT評
7 価書2019(予定)〕

8 ミロサマシンについては、2008年に食品安全委員会がにおいて残留基準の設定に係る
9 食品健康影響評価を行っつわれた。ミロサマイシンを豚に筋肉内投与する試験では、体内
10 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）

11 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
12 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
13 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
14 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。

15 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
16 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
17 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
18 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
19 も緩やかであった。

20 21 4. 抗菌活性

22 (1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

23 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
24 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
25 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
26 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
27 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）

28 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
29 用が発揮される。（参照7）（参照33）

30 31 (2) 抗菌スペクトル

32 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*
33 属菌等)、グラム陽性桿菌 (*Arcanobacterium* 属、*Bacillus* 属、*Corynebacterium* 属、
34 *Erysipelothrix* 属、*Lactobacillus* 属、*Listeria* 属等)、マイコプラズマ属及びある種のグ
35 ラム陰性菌 (*Actinobacillus* 属、*Brucella* 属、*Campylobacter* 属、*Pasteurella* 属、
36 *Haemophilus* 属、*Brachyspira* 属、*Lawsonia* 属、*Leptospira* 属等) に対し有効である。

16 主な排泄経路は糞便中である。チルジピロシンはpH5以下の酸性又はpH8以上のアルカリ性の保存条
件下では加水分解が進む。代謝された有効成分は腸管内を通過して排泄されるが、ラットの試験において腸
管内でのチルジピロシンの抗菌活性が著しく低下することが報告されている。（参照246）〔概要書 p21〕

1 また、*Clostridium* 属、*Fusobacterium* 属、*Bacteroides* 属等の嫌気性菌に活性を有する。
 2 (参照 7) (参照 8) (参照 34) (参照 35) (参照 36)

3 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
 4 菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 等は、その外膜構造により、評価対象マクロライド (チル
 5 ジピロシンを除く。) が細胞質内に到達できないため自然耐性である。チルジピロシンにつ
 6 いては、*M. haemolytica* 及び *P. multocida* 等への抗菌活性の改善を目的に創製されてお
 7 り、一部のグラム陰性菌に活性を有することが報告されている。染色体上にコードされた
 8 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)
 9 [農水省 報告書 2017] (参照 8) [小原 日治療会誌 2004] (参照 35) [Norcia JAntibiot 1999] (参照
 10 255) [Anderson AAC 2012 p1]

11 各評価対象マクロライドの抗菌スペクトル活性スペクトラムを表 8-1~8-4 に示した。
 12 (参照 7) [農水省 報告書 2017] (参照 37) [稲元 リリー社内資料] (参照 255) [Anderson AAC 2012]
 13 (参照 256) [Rose J Vet Pharmacol Therap 2012]

14

15

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)($\mu\text{g/mL}$)				
			エリスロマイシン	タイロシン	チルバロシン	チルミコシン	ミロサマイシン
グラム陽性菌							
<i>Staphylococcus aureus</i>	C87, C3, 5260, 5261, ATCC 6538P, S5-1, Shishikura2, FDA 209P	8	<0.025~12.5	<0.025~50	<0.025~3.13	<0.025~>100	<0.025~25
<i>Staphylococcus hyicus</i>	KK-109, S2-4, Ando2, Ando5	5	<0.025~0.39	0.05	<0.025~0.1	<0.025~25	<0.025
<i>Streptococcus agalactiae</i>	埼 37-1-1, IEM60/59	2	<0.025	0.39~0.78	0.2~0.78	1.56	3.13~6.25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	41, T3 RI	2	<0.025	<0.025~0.1	<0.025~0.2	0.1~1.56	<0.025~6.25
<i>Streptococcus suis</i>	NAVAL 12, I-1	2	0.05~25	0.78~<100	0.2~<100	0.39~100	0.1~50
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Marienfelde, N-1, 2	3	0.05	0.1	0.2	<0.025	0.05
<i>Trueperella (Actinomyces) pyogenes</i>	ATCC 19411, 63.10.12.92, 63.10.27.205, NAVAL11, NAVAL42	5	<0.025~25	<0.025~>100	0.2~>100	<0.025~>100	<0.025~50
<i>Actinomyces bovis</i>	KI-104063	1	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	1	>100	>100	>100	>100	100
グラム陰性菌							
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	SHP-1, NB001, Hi-1, TH237	4	0.1~12.5	0.78~50	1.56~100	1.56~25	6.25~50
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	S-1, A-19, 2, 3, 4	5	6.25~50	100	50~>100	6.25~50	6.25~50
<i>Escherichia coli</i>	NIHJ 他 ¹⁾	37	12.5~>100	100~>100	25~>100	25~>100	25~>100
<i>Histophilus somni (Haemophilus somnus)</i>	5485	1	0.78	0.78	3.13	1.56	0.39

<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Kasaya MNU	1	>100	>100	>100	>100	100
<i>Mannheimia (Pasteurella) haemolytica</i>	N791, SA-14, NN-2, HU-2	4	3.13	25~50	50~100	6.25	12.5
<i>Pasteurella multocida</i>	989, NN-7, TI-19, B-1, B-2, SMP-1	7	1.56~3.13	25~50	100~>100	3.13~6.25	6.25
<i>Proteus mirabilis</i>	記載なし	1	>100	>100	>100	>100	100
<i>Morganella (Proteus) morganii</i>	Kono	1	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Proteus vulgaris</i>	IAM1203	1	>100	>100	>100	>100	100
<i>Salmonella</i> Dublin	NZX, SF-8, AI-3, L775, GW-1	5	100~>100	>100	>100	100	>100
<i>Salmonella</i> Enteritidis	N, Sa-57, Sa-62, Sa-70, Sa-87, Sa-88, Sa-89, Sa-90, Sa-98	9	50~100	>100	>100	100~>100	>100
<i>Salmonella</i> Infantis	Sa-21, Sa-23, Sa-24, Sa-42, Sa-43	5	100~>100	>100	>100	100~>100	>100
<i>Salmonella</i> Typhimurium	IH-4, EM-1, SIC-8401, TI-21, EF-85-9, L417	6	50~>100	>100	>100	100~>100	>100
マイコプラズマ							
<i>Acholeplasma laidlawii</i>	MAFF-1050, PG-10	2	0.05~0.1	0.02~3.13	0.2~0.78	0.05~0.78	0.2~3.13
<i>Mycoplasma dispar</i>	B41	1	<0.00625	<0.00625	<0.00625	<0.00625	<0.00625
<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	PG-43	1	<0.00625	<0.00625	<0.00625	<0.00625	<0.00625

1 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,
2 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,
3 Edema, UK-A, B719, B32, B275, O149

4

5 表 8-2 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	MIC(μg/mL)				
		タイロシン	チルミノシン	チルジピロシン	チルミコシン	ツラスロマイシン
<i>Mannheimia haemolytica</i>	11935	64	4	0.5	4	2
<i>Pasteurella multocida</i>	4407	32	4	1	4	0.5
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	512	128	16	128	16
	AS19rlmA [*]	1	2	0.5	2	1

6 *: 膜透過性の高い株 AS19 に由来し、23S rRNA の G745 ヌクレオチドが RlmA^{*} メチル化されていない。

7 (参照 255) [Anderson AAC 2012 p1]

8

9 表 8-3 標準菌株に対するチルジピロシンの抗菌スペクトル

菌種	菌株	MIC(μg/mL)
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	8

<u><i>Mannheimia haemolytica</i></u>	<u>ATCC 33396</u>	<u>0.25~1</u>
<u><i>Pasteurella multocida</i></u>	<u>ATCC 43137</u>	<u>0.125~0.5</u>
<u><i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i></u>	<u>ATCC 27090</u>	<u>8</u>
<u><i>Histophilus somni</i></u>	<u>ATCC 700025</u>	<u>2~4</u>
<u><i>Staphylococcus aureus</i></u>	<u>ATCC 29213</u>	<u>4~8</u>

5 回の測定値

(参照 256) [Rose_J Vet Pharmacol Therap_2012 p9]

(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、チルジピロシン、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	<i>Staphylococcus aureus</i>	1999~2000	乳汁(潜在性乳房炎)	25	0.06~0.5	0.06	0.25	38
	<i>Staphylococcus</i> spp. (<i>S. aureus</i> を除く。)			106	<0.03~≥64	0.25	≥64	
	<i>Mycoplasma bovis</i>	1996~1997	鼻腔スワブ	10	50~>100	100	>100	39
		2008~2009	不明	29	16~>512	512	>512	40
	<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	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	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	1970~1981	肺炎	54	2.5~20	10	10	41
	<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	1991~1994	呼吸器病・多発性漿膜炎	107	>100	>100	>100	42
	<i>Mycoplasma hyosynoviae</i>	1980~1984	肺・関節滑液	27	50~>100	>100	>100	
		1994~1995		27	100~>100	>100	>100	

鶏	<i>Mycoplasma gallisepticum</i> (ML 感性株)	不明	不明	4	0.05~ 1	NA	NA	43
	<i>M. gallisepticum</i> (ML 耐性株)			13	100~ >100	>100	>100	
	<i>Mycoplasma synoviae</i>	不明	不明	4	100~ >100	NA	NA	

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

2

3 表 9-2 国内におけるタイロシンの有効菌種に対する MIC

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数 ¹⁾	MIC (µg/mL)			(参照)
					範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
牛	<i>Staphylococcus aureus</i>	1999~ 2000	乳汁(潜在性 乳房炎)	25	0.06~ 16	0.5	4	38
	<i>Staphylococcus</i> spp. (<i>S. aureus</i> を除く。)			106	<0.03~ ≥64	1	≥64	
	<i>Mycoplasma bovis</i>	1996~ 1997	鼻腔スワブ	10	0.2~ 6.25	1.56	6.25	39
		2008~ 2009	不明	29	1~ 256	128	128	40
	<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	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	
	<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	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
	<i>Mycoplasma hyosynoviae</i>	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
<i>Lawsonia intracellularis</i>	不明	増殖性腸炎	英国 3	64	NA	NA	47	
<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>	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	<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	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
	<i>M. gallisepticum</i> (ML 感性株)	不明	不明	4	≤0.003~ 0.012	NA	NA	43
	<i>M. gallisepticum</i> (ML 耐性株)			13	0.1~ 12.5	6.25	6.25	
	<i>Mycoplasma synoviae</i>	1978~ 1988	不明	15	0.05~ 0.2	0.1	0.2	50

- 1) 1) 海外の調査については、分離国を示した。
2) 2) デンマーク、ドイツ及びフランス
3) 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 国内におけるチルジピ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	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	2011	肺炎	24	4~16	16	16	246[概要書 p211-216]- 257[添付資料 10-4]
		2011	肺炎	6	4~8	NA	NA	246[概要書 p243-261]- 258[添付資料 14-1]
	<i>Pasteurella multocida</i>	2012	肺炎	18	1~2	1	2	246[概要書 p217-222]- 259[添付資料 10-5]
		2011	肺炎	20	0.25~ 0.5	0.5	0.5	246-[概要書 p243-261]- 258[添付資料 14-1]

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

参考 海外におけるチルジピロシンの有効菌種に対する MIC 【確認後削除予定】

動物種	菌種	分離国	分離年	由来	菌株数	MIC (µg/mL)			参考文献
						範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
豚	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	ドイツ	2011	呼吸器病	20	4~8	8	8	246[概要書 p18] 参考[添付資料 1-10]
		フランス	2013	呼吸器病罹患豚及び病豚接触豚	11	4	4	4	246[概要書 p18] 参考[添付資料 1-11]
		欧州 EU-8 各国	2011~ 2013	呼吸器病	50	0.5~4	2	4	246[概要書 p18] 参考[添付資料 1-12]
		欧州 EU-9 各国	2002~ 2005	呼吸器病又は髄膜炎罹患豚	118 a 108 b	1~8 0.25~>16	4 4	8 8	246[概要書 p204-206] 参考[添付資料 10-1]

		欧州 EU-8 か国	2004~ 2008	呼吸器 病	50 b	2~8	4	8	246[概要書 p204, 206-207] 参考[添付資料 10- 2]
<i>Pasteurella multocida</i>		フラン ス -(n=2 0) ドイ ツ -(n=36)	2011	呼吸器 病	56	0.25~ 4	1	2	246[概要書 p18] 参考[添付資料 1- 10]
		フラン ス -(n=9 7) ドイ ツ -(n=5 4) スペ イン -(n=1)	2013	呼吸器 病罹患 豚及び 病豚接 触豚	152	0.5~ 4	1	2	246[概要書 p18] 参考[添付資料 1- 11]
		欧州 EU-8 か国	2011~ 2014	呼吸器 病	50	0.25~2	0.5	1	246[概要書 p18] 参考[添付資料 1- 12]
		欧州 EU-9 か国	2002~ 2005	呼吸器 病又は 髄膜炎 罹患豚	8162 b	0.016~ 0.5	0.125	0.25	246[概要書 p204- 206] 参考[添付資料 10- 1]
		欧州 EU-8 か国	2004~ 2008	呼吸器 病	50 b	0.25~2	0.5	1	246[概要書 p204, 206-207] 参考[添付資料 10- 2]
		中国	2013~ 2016	臨床分 離株	112	0.0625~ 32	0.5	2	参 考 [Lei_Front Pharmacol_2018]

1 a: 寒天平板希釈法

2 b: 微量液体希釈法

3

4 表 9-43 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	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	1988	肺	30	≤0.013	≤0.013	≤0.013	45
	<i>Mycoplasma hyosynoviae</i>	1979~ 1984	肺炎・関節炎	26	≤0.0125~ 0.2	≤0.0125	0.05	46
	<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	1970~ 1984	肺炎	24	0.05~ 0.1	0.1	0.1	46
鶏	<i>Mycoplasma gallisepticum</i> (ML 感性株)	不明	不明	4	≤0.003~ 0.012	NA	NA	43
	13			≤0.05~ 0.78	0.39	0.39		
	<i>Mycoplasma synoviae</i>	1978~ 1988	不明	15	0.05~ 0.2	0.1	0.2	50

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

6

7 表 9-54 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	<i>Mannheimia haemolytica</i>	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
	<i>Pasteurella multocida</i>	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
	<i>Mycoplasma bovis</i>	2008~ 2009	不明	29	64~ >512	>512	>512	40
	<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	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
	<i>Mycoplasma dispar</i>	1998~ 2000	肺炎	5	0.2~ 25	NA	NA	51
<i>Ureaplasma diversum</i>	1998~ 2000	肺炎	7	0.2~ 0.78	NA	NA	51	
豚	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1991	鼻腔・気管支 周囲リンパ 節・肺炎	12	0.2~ 3.13	1.56	3.13	54
		1986~ 1989	肺(胸膜肺炎)	35	0.78~ 25	1.56	3.13	55
	<i>Pasteurella multocida</i>	1985~ 1989	肺	61	0.1~ ≥100	3.13	12.5	55
	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	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	

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

2

3 表 9-65 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	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1986~ 1989	肺炎	35	6.25~ ≥100	50	50	57
		1970~ 1990			≤0.0125~ 1.56	0.39	1.56	
	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	1989~ 1990		25	0.05~ 3.13	0.78	3.13	58

4

5 (4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

6 現在、国内でマクロライドを使用している家畜は牛、豚及び鶏であり、それらに由来す
7 る主な食品媒介性病原菌としては、グラム陰性菌である腸管出血性大腸菌、カンピロバク
8 ター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
9 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チルジピロシンを除く評価対象マクロライドに対し自然耐性である。[大腸菌及びサルモネラに対するチルジピロシンの抗菌活性は比較的弱い。](#) (参照 7) [\[農水省_報告書_2017\]](#) (参照 246) [\[概要書 p18-20\]](#)

① JVARM：農場における家畜由来細菌の薬剤耐性菌モニタリング

JVARM¹⁷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

¹⁷ 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）

	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
	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

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

2 *：2000年はMIC測定濃度が異なる。

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

4

5 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

6 MICの単位は $\mu\text{g/mL}$ 。BP：ブレイクポイント。

7 *：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。

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

1
2
3

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

4 MICの単位は µg/mL。ブレイクポイントは 8 µg/mL。

5
6
7

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

1 MICの単位は µg/mL。ブレイクポイントは 8 µg/mL。

2 ② その他調査 浅井専門委員指摘関係

3 a. 国内

4 2012年に4都道府県の農場において健康豚から採取した糞便由来の大腸菌、カンピロ
5 バクテリア及び腸球菌に対するチルジピロシンのMICを表10-5に示した。サルモネラはす
6 べての検体から検出されなかった。(参照246) [概要書 p20] (参照260) [添付資料1-14]

7 大腸菌、C. coli及び腸球菌 E. faeciumに対するチルジピロシンのMICの範囲はそれぞ
8 れ2~16 µg/mL、0.5~>512 µg/mL (MIC₅₀=>512 µg/mL)及び4~>512 µg/mL
9 (MIC₅₀=8 µg/mL) だであった。

10 表10-5 農場における健康豚由来の大腸菌、カンピロバクテリア及び腸球菌に対するチルジ
11 ピロシンのMIC

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数	MIC (µg/mL)		
					範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
豚	<i>Escherichia coli</i>	2012	4都道府県	40	2~16	8	8
	<i>Campylobacter coli</i>		4都道府県	36	0.5~>512	>512	>512
	<i>Enterococcus faecium</i>		3都道府県	20	4~>512	8	>512
	<i>Enterococcus durans</i>		1都道府県	20	16~32	16	32

12 (参照246) [概要書 p20] (参照260) [添付資料1-14]

13 b. 海外

14 2002~2005年に欧州10か国において健康な牛及び豚の糞便から採取した大腸菌、サル
15 モネラ、カンピロバクテリア及び腸球菌に対するマクロライド (エリスロマイシン、チルジ
16 ピロシン、チルミコシン及びツラスロマイシン) 及びリンコマイシン系 (クリンダマイシ
17 ン) のMICを表〇に示した。(参照246) [概要書 p18-20] (参考261) [添付1-13]

18 サルモネラは、チルジピロシンと比較してツラスロマイシンの方が僅かに感受性は高く、
19 MIC₉₀は16 µg/mL (PMT) 及び8 µg/mL (TLTM) を示した。その他の薬剤については
20 いずれも感受性は認められなかった (≥64 µg/mL)。(参照246) [概要書 p19]

1 大腸菌は、チルジピロシンとツラスロマイシンの感受性に差は認められず、いずれの
 2 MIC₉₀も 16 µg/mL であった。その他の薬剤についてはいずれも感受性は認められなかつ
 3 た (32 又は ≥64 µg/mL)。各薬剤とも、標準株の大腸菌 ATCC 25922 の MIC に違いは認
 4 められなかった。(参照 246) [概要書 p19]

5 *C. jejuni*はツラスロマイシンに対する感受性が最も高く MIC₉₀は 1 µg/mL であり、次
 6 いでクリンダマイシン 2 µg/mL、エリスロマイシン 4 µg/mL、チルミコシン 8 µg/mL 及び
 7 チルジピロシン 16 µg/mL であった。チルジピロシンは *C. jejuni* の標準株と同様の MIC
 8 を示した。*C. coli*はいずれの薬剤の MIC₉₀も 64 µg/mL 以上で低感受性を示し、*C. coli*の
 9 標準株の感受性と比べて、明らかに菌株の耐性化が認められた。(参照 246) [概要書 p19]

10 *E. faecalis* 及び *E. faecium* は薬剤の種類により MIC₅₀ の感受性に違いは認められるも
 11 の、MIC₉₀ではいずれの薬剤も低感受性 (≥64 µg/mL 以上) を示した。(参照 246) [概
 12 要書 p20]

13
 14 表○ 海外の農場における健康家畜由来の大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター及び腸
 15 球菌に対するマクロライドの MIC

菌種	株数	MIC(µg/mL)					
		項目	エリスロマイシン	チルジピロシン	チルミコシン	ツラスロマイシン	クリンダマイシン
<i>Escherichia coli</i>	牛 20	MIC 範囲	32~≥64	4~≥64	≥64	4~32	≥64
	豚 20	MIC ₅₀	≥64	8	≥64	8	≥64
		MIC ₉₀	≥64	16	≥64	16	≥64
<i>E. coli</i> ATCC25922	-	MIC 範囲	64~≥64	8	≥64	8	≥64
<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i>	牛 20	MIC 範囲	≥64	4~16	≥64	2~8	≥64
	豚 20	MIC ₅₀	≥64	8	≥64	8	≥64
		MIC ₉₀	≥64	16	≥64	8	≥64
<i>Campylobacter jejuni</i>	牛 20	MIC 範囲	0.125~16	1~16	1~8	0.5~2	0.5~2
	豚 8	MIC ₅₀	2	8	4	0.5	1
		MIC ₉₀	4	16	8	1	2
<i>C. jejuni</i> ATCCC33560	-	MIC 範囲	2	16	4	0.5~1	1
<i>Campylobacter coli</i>	牛 12	MIC 範囲	0.5~≥64	4~≥64	1~≥64	0.25~≥64	0.5~≥64
	豚 19	MIC ₅₀	2	8	8	0.5	1
		MIC ₉₀	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64
<i>C. coli</i> ATCC33559	-	MIC 範囲	2~4	2~4	2	0.25~0.5	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	牛 12	MIC 範囲	0.125~≥64	32~≥64	8~≥64	2~≥64	0.5~≥64
	豚 19	MIC ₅₀	8	32	16	8	32
		MIC ₉₀	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64
<i>Enterococcus faecium</i>	牛 20	MIC 範囲	0.063~≥64	4~≥64	2~≥64	1~≥64	0.125~≥64
	豚 8	MIC ₅₀	4	16	8	2	8
		MIC ₉₀	≥64	≥64	≥64	≥64	≥64

16 寒天平板希釈法 (カンピロバクターのみ) 及び微量液体希釈法 (カンピロバクター以外)

17 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

18 (1) マクロライドに対する耐性の基本的機序

19 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)

1 (参照 60) (参照 61) (参照 62)

2 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
3 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)
4 (参照 65)

5 ① 標的部位の変化及び修飾

6 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
7 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
8 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。

9 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
10 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
11 り生じる¹⁸。

12 ② 薬剤不活性化

13 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
14 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
15 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。

16 ③ 薬剤の排出

17 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
18 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
19 現により生じる。

20

21 (2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性

22 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)
23 [\[Leclercq_CID_2002\]](#) (参照 60) [\[Roberts_AAC_1999\]](#) (参照 62) [\[Roberts_FrontMicrobiol_2011\]](#) (参
24 照 65) [\[Vester_AAC_2001\]](#) (参照 262) [\[Roberts_Website_2018\]](#)

25 *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
26 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)

27 グラム陽性菌の黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、*Streptococcus pyogenes*、
28 *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
29 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、
30 *S. pyogenes* では *ermB*、*ermA*、*mefA* 及び *mefE* 遺伝子、*S. pneumoniae* では *ermB*、
31 *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。

32 (参照 9) (参照 62) (参照 66) (参照 67) (参照 68)

33 これらのマクロライド耐性決定因子は、細菌の可動性遺伝子上に存在することがある。
34 それらは、最も一般的なトランスポゾンである Tn3 (~5 kb) 型トランスポゾンの Tn917
35 (5,614 kb、*ermB* 遺伝子) (*E. faecalis*) 又は接合トランスポゾンである Tn916 (~18 kb、
36 *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
37 ことが多い。(参照 67) (参照 69) (参照 70) (参照 71) (参照 72)

¹⁸ チルジピロシンについても、*erm* 遺伝子により、黄色ブドウ球菌、*P. multocida* 及び *E. coli* で耐性がみとめられたことから、細菌のタンパク合成を阻害する作用機序が確認された。(参照 246) [概要書 p2]

1 *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
 2 が存在する。*S. pyogenes* 及び *S. pneumoniae* の *mefA* 遺伝子は recombinase/integrase
 3 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
 4 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
 5 る。(参照 67) (参照 73) (参照 74) (参照 75)

6 グラム陰性菌有効菌種においては、*A. pleuropneumoniae* で *ermA* 及び *ermC* 遺伝子
 7 が検出され、これらの耐性遺伝子の接合伝達が確認されたという報告 (参照 263)
 8 [Wasteson_VM_1996] 並びに *P. multocida* で *ermB*, *ermT* 及び *erm42* 遺伝子が検出されたと
 9 いう報告がある (参照 264) [Yeh_Vet Rec 2017] が、*A. pleuropneumoniae* のマクロライドの
 10 MIC が高い株で *erm* 等のマクロライド耐性に関わる外来遺伝子の獲得や染色体上のマク
 11 ロライド標的部位遺伝子の変異が認められないという報告ことがある。(参照 265)
 12 [Matter_VM_2007] (参照 266) [Dayao_Aust Vet J_2016] (参照 267) [Daya_Microb Drug Resist_2016]
 13 (参照 268) [Bosse_Front Microbiol_2017] また、*A. pleuropneumoniae* の多剤耐性株で検出
 14 された Integrative conjugative element (ICE) (*ICEAplChn1*) において、初めて *erm42*
 15 遺伝子が確認されている。(参照 269) [Xu_VM_2018]

17 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)
			マクロライド	リンコマイシン	ストレプトグラミン	
①標的部 位の変化 及び修飾	23S rRNA メチラ ーゼ	<i>erm</i> ²⁾	R	R	R(ストレプトグラ ミン B 群に耐性)	<i>Actinobacillus, Actinomyces,</i> <i>Aeromicrobium, Bacillus, Bacteroides,</i> <i>Campylobacter, Clostridium,</i> <i>Corynebacterium, Enterococcus,</i> <i>Escherichia, Eubacterium,</i> <i>Fusobacterium, Gardnerella,</i> <i>Haemophilus, Klebsiella, Lactobacillus,</i> <i>Micromonospora, Neisseria, Pasteurella,</i> <i>Pediococcus, Peptostreptococcus,</i> <i>Porphyromonas, Prevotella,</i> <i>Selenomonas, Staphylococcus,</i> <i>Streptococcus, Streptomyces,</i> <i>Treponema, Veillonella, Wolinella</i>
		<i>cf</i>	S ³⁾	R	R(ストレプトグラ ミン A 群に耐性)	<i>Clostridium, Staphylococcus,</i> <i>Streptococcus</i>
②薬剤不 活化作用	ホスホリラーゼ	<i>mph</i>	R	S	S	<i>Pseudomonas, Staphylococcus</i>
	ヌクレオチジルト ランスフェラーゼ	<i>lnu</i>	S	R	S	<i>Enterococcus, Staphylococcus</i>
	エステラーゼ	<i>ere</i>	R	-	-	<i>Citrobacter, Enterobacter, Escherichia,</i> <i>Klebsiella, Proteus</i>
③薬剤の 排出	ATP トランスポー ター	<i>msr</i>	R	S	R(ストレプトグラ ミン B 群に耐性)	<i>Enterococcus, Staphylococcus</i>
		<i>lsa</i>	S	R	R(ストレプトグラ ミン A 群に耐性)	<i>Enterococcus</i>
	主要なファシリテ ータートランスポ ーター	<i>mef</i>	R	S	S	<i>Acinetobacter, Corynebacterium,</i> <i>Enterococcus, Neisseria, Micrococcus,</i> <i>Staphylococcus, Streptococcus</i>

18 1) S : 感性、R : 耐性

19 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。

20 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。

1 - : 参照文献に記載なし。

2

3 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
4 現型等を表 12 に示した。(参照 9) [\(参照 246\) \[概要書 p2, 48\]](#) [\(参照 249\) \[添付 1-2\]](#)

5 MLS_B 耐性の表現型には誘導型又は構成型がある¹⁹。14 員環マクロライドには誘導型耐
6 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
7 導型耐性が認められておらず、構成型耐性のみである。構成型発現の Erm メチラーゼは、
8 誘導物質の存在にかかわらず、全てのマクロライド及びリンコサミドに対して耐性を示す。

9 (参照 7) [\[農水省 報告書 2017\]](#) (参照 8) [\[小原 日化療会誌 2004\]](#) (参照 9) [\[Leclercq CID 2002\]](#)

10 (参照 34) [\[Nakajima JIC 1995\]](#) (参照 65) [\[Vester AAC 2001\]](#) (参照 246) [\[概要書 p2, 48\]](#)

11

12 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
13 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
<i>Staphylococcus</i> spp.	標的部位の修飾	<i>erm</i>	MLS _B 誘導型	R	s	s
			MLS _B 構成型	R	R	R
	薬剤の排出	<i>msr</i>	MS _B 型	R	S	S
	薬剤不活性化	<i>lnu</i>	リンコマイシン型	S	S	S*
<i>Streptococcus</i> spp. 及び <i>Enterococcus</i> spp.	標的部位の修飾	<i>erm</i>	MLS _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
<i>Enterococcus</i> <i>faecium</i>	薬剤の排出	<i>mef</i>	マクロライド	R or I	S	S
	薬剤の不活性化	<i>lnu</i>	リンコマイシン型	S	S	S*

14 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
15 可能性がある、I : 耐性と感性の中間

16 * : 殺菌作用は減少

17

¹⁹ 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)

1 (3) 耐性遺伝子の伝達

2 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
3 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
4 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。

5 ① グラム陽性菌

6 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
7 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。

8 (参照 72) (参照 74)

9 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
10 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。

11 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
12 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
13 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
14 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
15 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)

16 ② グラム陰性菌

17 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
18 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。

19 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
20 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*
21 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
22 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
23 えられている。(参照 78) (参照 79)

25 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)

26 (1) マクロライド及び他の系統の抗生物質との交差耐性

27 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
28 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。

29 ① マクロライド

30 国内において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)、
31 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
32 マイシン(いずれも 16 員環) 並びに動物用医薬品として製造販売承認申請がなされてい
33 るチルジピロシン(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)、
34 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) [明石_日薬学誌_2007]
35 (参照 63) [井上_Jpn J Antibiot_2004] (参照 64) [Norcia_J Antibiot_2004] (参照 246) [概要書]
36 (参照 247) [添付 1-1 pl]

37 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
38 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
39 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
40 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

1 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
2 る (表 12)。(参照 7) [\[農水省_報告書_2017 p126, p134\]](#) (参照 246) [概要書] (参照 247) [添付
3 [1-1 p2\]](#) (参照 249) [添付 1-2]

5 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

6 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
7 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
8 (MLS_B 耐性) が引き起こされる。(参照 8) (参照 34) (参照 80)

9 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
10 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.
11 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
12 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
13 獲得する。(参照 10) (参照 63) (参照 64) (参照 81)

14 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
15 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
16 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
17 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、
18 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
19 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
20 まれである。(参照 7) (参照 8) (参照 34) (参照 80)

21 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
22 いずれにも耐性化をもたらずが、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
23 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
24 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
25 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
26 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)

27 ③ その他

28 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
29 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
30 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
31 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)

32 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
33 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
34 ドと異なることから、通常交差耐性は示さない。(参照 85)

35 *cf* 遺伝子を保有する株では、リネゾリドやクロラムフェニコールの交差耐性が認めら
36 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
37 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
38 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
39 ロライドに対しても低感受性を獲得させる。(参照 86)

1 (2) 他の系統の抗生物質との共耐性

2 [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
3 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。

4 *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*
5 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
6 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)

7 (参照 89) (参照 90) 米国やデンマークの調査では、鶏由来 *E. faecium* 又は市販家さん
8 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
9 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
10 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
11 90)

12 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、
13 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。

14 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
15 *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
16 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
17 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
18 *vatE* 遺伝子の保有や *E. faecium* への伝達が臨床上的の問題となる可能性は低いとしている。

19 (参照 7) (参照 90) (参照 91) (参照 92)

20 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、
21 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
22 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
23 は得られていない。(参照 7) (参照 93) (参照 94)

24 【確認後削除予定】腸球菌以外では、欧州で豚から分離された *A. pleuropneumoniae* 及
25 び *P. multocida* について、チルジピロシンの MIC 範囲で最も感受性の低い 10 株を選別
26 (それぞれ 8~16 µg/mL 及び 1~2 µg/mL) し、チルミコシン、ツラスロマイシン、リン
27 コマイシン、アモキシシリン、セフキノム、エンロフロキサシン、フロルフェニコール及
28 びオキシテトラサイクリンとの MIC を比較した報告がある。*A. pleuropneumoniae* では、
29 アモキシシリン及びオキシテトラサイクリンに二峰性が認められたものの、両薬剤に耐性
30 の多剤耐性株は認められなかった。*P. multocida* では、オキシテトラサイクリン以外に耐
31 性はみられず、マクロライドでの高い活性が認められた。これらの結果から、[今回行った
32 試験では供試株にチルジピロシン耐性株が認められなかったことから、共耐性の有無を確
33 認することはできなかった/限られた菌株数での調査ではあるものの、マクロライド及び
34 その他の薬剤間の共耐性、マクロライド間での交差耐性はないものと示唆された]。(参照
35 246) [概要書 p48, 208-210]

36 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
37 ライド使用がこれらの共耐性獲得に関連するという報告はない。(参照 7)

39 (3) マクロライド及び関連する系統の医療分野における重要度

40 「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク

1 付けについて」（平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定。以下「ヒト用抗菌性物質の重
 2 要度ランク付け」という。）において、MLS_B系抗生物質は表 13 のとおりランク付けされ
 3 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
 4 環マクロライドが「Ⅲ：重要」となっている。（参照 95）

5

6 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

7

8 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
 9 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
 10 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
 11 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
 12 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
 13 果等を考慮し、ホスホマイシン²⁰（参照 96）（参照 98）、第 3・4 世代セファロスポリン系
 14 ²¹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
 15 とがある。

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

19 ヒト用ストレプトグラミン系抗生物質であるキヌプリスチン・ダルホプリスチン製剤の
 20 適応症は「キヌプリスチン・ダルホプリスチンに感性のバンコマイシン耐性エンテロコッ
 21 カス・フェシウム」による各種感染症である。（参照 16）それ以外のヒトの腸球菌による
 22 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。

23

24 7. ハザードの特定に係る検討

25 (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 26 感染症

27 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
 28 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
 29 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

²⁰ 小児の細菌性腸炎では第一選択薬。（参照 96）

²¹ セフトリアキソン（保険適応外）等（参照 96）

1 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
2 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
3 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
4 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
5 あると考えられた。

6 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
7 である。

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

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

15 (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

16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 化を招くため、医療現場では警戒されている。

24 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
25 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
26 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
27 103）

28 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
29 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.

30 (2)]に記載したとおり、これらはチルジピロシンを除く評価対象マクロライドに対して
31 自然耐性である。大腸菌及びサルモネラに対するチルジピロシンの抗菌活性は比較的弱く、
32 これらに起因するヒトの感染症の治療に 16 員環マクロライドは用いられていない。

33 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
34 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
35 療にマクロライドは用いられていない。

36 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
37 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
38 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
39 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
40 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

1 系合成抗菌剤のリネゾリドも使用される。(参照 7) (参照 16)

2 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
3 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
4 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
5 と考えられる。なお、腸内細菌科細菌は上述のとおりチルジピロシンを除く評価対象マク
6 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
7 ならない。チルジピロシンについては、大腸菌及びサルモネラに中程度の抗菌活性を示す
8 ことが報告されているが、これらに起因するヒトの感染症の治療に 16 員環マクロライド
9 は用いられていない。

10 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。

12 (3) その他のヒトの感染症

13 *Clostridioides difficile* (*Clostridium difficile*) は、近年、院内感染の起因菌として、特
14 にヒトで重篤な感染症を引き起こす株の広がりとなっている。(参照 104) 本菌は、
15 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)
16 (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
17 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
18 ている。(参照 105) (参照 108) (参照 109) 豚については、国内においてはほ乳期子豚で
19 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
20 (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
21 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
22 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
23 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)

24 *Mycoplasma pneumoniae*によるヒトのマイコプラズマ症の治療にはマクロライドが第
25 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
26 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
27 病性を示すことはまれである。(参照96) (参照112) (参照113)

29 8. ハザードの特定

30 ハザードとして特定される細菌は、家畜に 14 員環及び 16 員環マクロライドを使用する
31 ことにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトが家畜由来の食品を介してその薬剤耐性菌に起因
32 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
33 性がある細菌である。

34 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
35 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
36 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
37 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
38 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。

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

1 感染症である。

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

6 このうち、サルモネラ及び大腸菌は、チルジピロシンを除く評価対象マクロライドに対
7 して自然耐性である。大腸菌及びサルモネラに対するチルジピロシンの抗菌活性は比較的
8 弱く、これらに起因するヒトの感染症の治療に16員環マクロライドは用いられていない。

9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 ードとして特定されないと判断した。

16 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
17 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
18 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。

19 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
20 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.*
21 *jejuni* 及び *C. coli*) を特定した。

1 Ⅲ. 発生評価に関する知見

2 発生評価では、評価指針の第2章第2の1に基づき、動物用抗菌性物質が牛、豚及び鶏
3 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
4 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
5 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。

7 1. 畜産現場におけるマクロライド耐性の状況

8 (1) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

9 ① 農場における健康家畜由来細菌の感受性

10 [Ⅱ. 4. (4) ①]の表 10-1 及び 10-2 に、JVARM において 2000～2015 年度 (第 1～
11 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
12 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
13 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
14 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～
15 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。

16 [Ⅱ. 4. (4) ②]の表 10-5 に、2012 年に国内の農場において健康豚から分離された *C.*
17 *coli* に対するチルジピロシンの MIC 分布を示したが、MIC の範囲は 0.5～>512 µg/mL、
18 MIC₅₀ 及び MIC₉₀ はともに >512 µg/mL と高値であった。(参照 246) [概要書 p20] (参照
19 260) [添付資料 1-14]

21 ② と畜場等における健康家畜由来細菌の感受性

22 JVARM において 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
23 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
24 14-2 に示した。(参照 59)

25 *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
26 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)。

27 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
28 率の増減は認められなかった。(参照 59)

30 表 14-1 国内のと畜場等における健康家畜糞便由来 *C. jejuni* のエリスロマイシン耐性の
31 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

1 MICの単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $32 \mu\text{g/mL}$ 。

2 注) 豚の糞便から *C. jejuni* は分離されなかった。

3

4 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
5 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

6 MICの単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $32 \mu\text{g/mL}$ 。

7

8 (2) マクロライドの使用による耐性の出現

9 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
10 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)

11 *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 0.53 g/L
12 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
13 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
14 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
15 た。(参照 61) (参照 114)

16 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
17 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
18 61) (参照 115)

19 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

1 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
2 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
3 ると考察している。(参照 61)

4 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
5 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
6 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
7 (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 $\geq 512 \mu\text{g/mL}$
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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*
13 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
14 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
15 いる。(参照 116)

16 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
17 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
18 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
19 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
20 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)

21 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

22 (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

23 ① 23S rRNA 遺伝子の突然変異による標的部位の変化

24 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
25 マイシンの $\text{MIC} > 128 \mu\text{g/mL}$) となるのは、リボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA
26 における染色体 DNA の突然変異である。(参照 61)

27 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
28 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
29 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
30 スロマイシン耐性 ($512 \mu\text{g/mL}$ 以上) が付与される。(参照 61) (参照 118)

31 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

32 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*
33 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
34 イシンの $\text{MIC} = 32 \mu\text{g/mL}$)。 (参照 118) (参照 119) (参照 120) (参照 121) また、同時
35 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 ($\text{MIC} > 256 \mu\text{g/mL}$)
36 を示す。(参照 120) (参照 121)

37 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
38 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

1 123) (参照 131) (参照 132)

2 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
3 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
4 があると推測されている。(参照 123) (参照 131) (参照 132)

5 *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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 と報告されている。(参照 123) (参照 133)

11

12 ④ 多剤排出ポンプの制御異常による薬剤の排出

13 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
14 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
15 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
16 136) (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、
17 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
18 は、*cmeB* 遺伝子に突然変異が起これると CmeR が結合できなくなり、CmeABC の過剰発
19 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
20 れている。(参照 138) (参照 139)

21 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
22 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*
23 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
24 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、
25 *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.*
26 *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
27 子を獲得するよう進化した可能性があると考えしている。(参照 140)

28 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
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 の共同作用がみられる。(参照 144) (参照 145)

35

36 (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

37 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
38 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
39 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
40 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

1 照 148)

2 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
3 ン耐性株出現頻度はフルオロキノロン耐性の出現に比べて低い ($3 \times 10^{-9} \sim < 5.41 \times 10^{-}$
4 $10/\text{cell/generation}$) 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
5 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=
6 $8 \sim 64 \mu\text{g/ml}$) の耐性を示すことが多い。(参照 61) (参照 114) (参照 145) (参照 149)
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 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
13 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)

14 *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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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えられている。(参照
21 120)

22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 示唆されている。(参照 114)

28

29 (3) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

30 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
31 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
32 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
33 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)

34

35 ① プラスミドの伝達

36 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
37 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
38 る²²。(参照 150)

²² 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。

1 [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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 不明である。(参照 123)

8 9 ② 染色体 DNA の伝達

10 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
11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 の A2075G 変異が生じる必要があるためと推測された。(参照 149)

17 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
18 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
19 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*
20 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
21 し、*C. jejuni* 及び *C. coli*に伝播したことが考察された。(参照 123)

22 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*
23 遺伝子を保有する MDRGI の遺伝子配列は、他の *C. coli*²³由来プラスミド DNA の一部と
24 高い相同性を持つ配列の中に、ヒト腸内細菌²⁴株由来の *ermB* 遺伝子保有 DNA 領域と高
25 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
26 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
27 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
28 *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
29 グラム陽性菌からの水平伝達が示唆された。(参照 125)

30 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)
31 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
32 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
33 と考えられている。(参照 61)

34 35 (4) 多剤耐性等

36 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
37 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

²³ 米国産鶏肉由来 *C. coli* CVM N29710-1

²⁴ ヒト臨床分離 *Bacteroides uniformis* WH207 (米国) 及び *Eggerthella* sp. YY7918 (日本)

1 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
2 プの関与が考えられている。(参照 61)

3 [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、
4 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
5 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
6 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)

7 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
8 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
9 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
10 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
11 告されている。(参照 122) (参照 123) (参照 124) (参照 125)

12 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
13 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。

14 (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
15 *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
16 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)
17 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
18 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
19 れることが報告されている。(参照 152) (参照 153) (参照 154) (参照 155)

20 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
21 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、
22 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、
23 耐性菌が選択された可能性が推測される。

24 (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

25 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
26 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)

27 (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
28 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
29 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
30 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。

31 (参照 156)

32 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
33 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
34 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)
35 を示す場合がある。(参照 61)

36 23S rRNA に塩基置換変異を持つエリスロマイシン耐性カンピロバクターは、フルオロキ
37 ノロン耐性カンピロバクターと異なり、野生株と比較して高い適応負荷を示す。(参照 61)
38 *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
39 *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
40

1 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
2 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
3 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
4 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
5 同等であった。(参照 156)

6 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
7 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
8 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
9 性 *C. coli* へ交代した可能性を考察している。(参照 151)

10 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、
11 標準株に比べて、鶏の腸管への定着性や症状、*in vitro* では細胞毒性、バイオフィーム形成
12 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、
13 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
14 いる。(参照 160)

15 (6) 使用量

16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 製剤があるが、2005 年以降販売がない。(参照 24) [\[動薬検 販売高年報 2005-2017\]](#)

22 [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
23 の投与経路別の販売量を表 15 に示した。(参照 24) [\[動薬検 販売高年報 2005-2017\]](#)

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
25 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
26 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、
27 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、
28 チルバロシンが多い。牛では使用量が少ない。

29 今般、製造販売承認申請がなされたチルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤は、単
30 回頸部筋肉内に注射するものである。り、現在国内で承認されているマクロライドで、豚
31 における *A. pleropneumoniae* を有効菌種とするのはチルミコシン及びミロサマイシンの
32 経口剤、*P. multocida* を有効菌種とするのはチルミコシンの経口剤であり (表 3)、これま
33 での 16 員環マクロライドの使用をチルジピロシンで代替する場合、マクロライド全体の
34 使用量の増加は見込まれないと考えられる。なお、これまで *A. pleropneumoniae* 及び *P.
35 multocida* を原因とする豚の呼吸器感染症に使用されてきた注射剤のうち、アモキシシリ
36 ン、エンロフロキサシン及びセフトフル製剤の少数並びにガミスロマイシン及びツラス
37

1 [ロマイシン製剤²⁵を除いては、1～5日間程度の投与が必要である。\(参照 15\) \[動薬検_DB\] \(参](#)
 2 [照 246\) \[概要書 p11\]](#)

3 [飼料添加物は豚のみ使用が可能であり²⁶、2009～2017年の検定合格数量は5～6トン](#)
 4 [程度である\(表7\)。](#)

5

6 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
 7 与経路別)(原末換算)(kg)

動物種	投与経路 ¹⁾	成分	原末換算量(kg)/年										計	
			2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016		2017
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	1.0	17.4
		挿	133	64	39	59	40	21	44	20	38	18	6	482
	注	タイロシン	762	491	922	815	803	758	758	364	771	926	727	8,096
		フルビコシン	456	426	420	423	413	424	429	443	504	542	541	5,021
	計	1,218	916	1,342	1,238	1,216	1,182	1,187	807	1,275	1,467	1,268	13,117	
	経	フルビコシン	255	265	321	350	402	0	0	426	446	499	653	3,618
豚	注	エリスロマイシン	46	13	16	17	17	18	13	13	13	14	9	157
	注	タイロシン	153	180	277	219	236	213	211	259	232	296	217	2,492
		ミロサマイシン	-	-	20	38	45	25	19	21	12	8	2	189
		計	153	180	298	257	281	238	230	280	244	303	219	2,681
	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	34,398	245,022
		フルバ ²⁾ ロシン	6,212	8,302	3,140	6,292	7,230	3,398	3,738	3,690	4,525	4,103	4,284	54,914
		フルビコシン	4,645	6,714	6,105	7,600	7,965	10,541	9,972	12,115	11,314	16,139	19,755	112,865
		ミロサマイシン	82	104	82	64	53	47	55	42	25	0	0	555
		計	23,239	29,479	21,678	31,540	34,028	35,807	37,513	36,269	47,406	57,960	58,436	413,355
	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	6,376
フルバ ²⁾ ロシン			1,661	1,725	2,131	2,710	3,279	1,996	1,816	1,996	2,090	1,957	2,286	23,646
ミロサマイシン			37	31	26	22	18	17	18	15	7	0	0	190
計			7,166	7,156	12,467	9,387	11,370	11,320	9,030	9,013	7,746	8,960	8,663	102,277
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	2,292	62,054
		フルバ ²⁾ ロシン	602	686	69	0	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	0	1,150
		計	7,417	9,094	9,179	4,695	6,334	6,516	6,722	6,244	2,913	3,155	2,292	64,561
													62,269	

²⁵ エンロフロキサシン、セフトオフル、ガミスロマイシン及びツラスロマイシンの製剤は第二次選択薬として承認されている。

²⁶ 2019年4月現在、リン酸タイロシンの飼料添加物としての指定取消しが予定されている。

1) 注：注射剤、挿：挿入剤、経：経口剤

2

3 IV. 暴露評価に関する知見

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

9

10 1. 牛、豚及び鶏由来食品の消費量

11 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) [\[農水省 食糧](#)
12 [需給表 2017\]](#) 1人当たり消費量はほぼ横ばいで推移している。

13

14 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	2017
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	6.3
	自給率(%)	43	44	43	42	40	42	41	42	40	38	36
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	93.5
	自給率(%)	66	70	71	67	65	65	64	63	62	62	60
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	12.8
	自給率(%)	52	52	55	53	52	53	54	51	51	50	49
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	13.4
	自給率(%)	69	70	70	68	66	66	66	67	66	65	64
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	17.3
	自給率(%)	96	96	96	96	95	95	95	95	96	97	96

15 注：自給率は重量ベース

16

17 2. ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

18 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、カンピロバクテ
19 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
20 理した。

21

22 (1) 抵抗性、生残性及び増殖性

23 *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
24 クター (thermophilic/thermotolerant *Campylobacter*) と呼ばれ、37~42°Cで最もよく
25 増殖する。本菌は30°C以下では増殖できない。(参照162) [\[Snelling LettApplMicrobiol_2005\]](#)
26 (参照163) [\[食安委_カンピロ評価書_2009\]](#) (参照164) [\[三澤_モダンメディア_2005\]](#) (参照165)
27 [\[品川_H15農水事業_2004\]](#) (参照198) [\[食安委_カンピロ RP_2018\]](#)

28 *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
29 照射により低下する。

30 *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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 荷や適応負担 (fitness cost) ²⁷をもたらす可能性が示唆された。(参照 120)

6 *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
7 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
8 の貯蔵及び栄養に関する代謝物に変動がみられた。*ermB* 遺伝子保有株のバイオフィーム
9 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
10 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)

11 (2) 生体外における生存能力及び分布状況

12 *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 CO₂ 及び低濃
13 度の酸素 (3~15%O₂) を混合した環境で増殖する。(参照 162)

14 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
15 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
16 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)

17 ~~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
18 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
19 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*
20 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
21 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示されて
22 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
23 る。(参照 169)~~

24 本菌は室温 (2130°C以下) では増殖できせず、大気や乾燥には極めて弱いが、湿潤な環
25 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
26 が可能である。(参照 167) [伊藤_フードケミカル_2000] (参照 198) [食安委_カンピロ RP_2018]

27 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
28 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) 市販肝
29 臓からカンピロバクターが高率に検出されることと関連して、牛及び鶏肝臓の溶出液によ
30 ってカンピロバクターの低温での生残性が高まること示されている。(参照 270)
31 [Karki_Sci Rep_2019]

32 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
33 VBNC (Viable But Nonculturable) と呼ばれる状態となる。(参照 164) VBNC が感染
34 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
35 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
36

27 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。

1 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)。

2 *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
3 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
4 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
5 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)
6 (参照 173) (参照 174) (参照 175) (参照 176) (参照 177)

7 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
8 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
9 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*
10 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
11 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
12 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
13 る。(参照 169)

14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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、
20 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)

21 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
22 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
23 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、
24 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
25 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、
26 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
27 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えられている。(参照 157)

28 *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
29 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
30 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
31 能であった。(参照 156)

32 (3) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

34 *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
35 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
36 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。

37 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
38 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
39 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
40 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

1 いものと考えられている。(参照 7)

2 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
3 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
4 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
5 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
6 である。(参照 134) (参照 183) さらに、バイオフィーム形成は、ストレス環境下での生
7 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
8 性の慢性感染に寄与すると考えられている。(参照 184)

9 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
10 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)
11 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
12 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、
13 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
14 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
15 照 159)

16 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、
17 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
18 た、バイオフィーム形成においても重要な役割を果たしていると考えられている。(参照
19 185) (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
20 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
21 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
22 オフィー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
23 (参照 184) 等が報告されている。

24 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
25 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
26 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
27 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)
28 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
29 189)

30 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
31 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
32 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
33 で拡散している可能性が示唆された。(参照 123) (参照 132)

34

35 (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

36 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
37 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
38 換による伝達の報告はあるが、一般的には可動性遺伝子上の薬剤耐性決定因子によるも
39 のではない。(参照 61) (参照 149)

40 [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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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*
6 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
7 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
8 ない染色体上に存在した。(参照 130)

9
10 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
11 ない。

12 13 **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**

14 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
15 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
16 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
17 「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
18 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)

19 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
20 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
21 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
22 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、
23 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。

24 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、
25 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、
26 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
27 かの基準を選択できる。(参照 194)

28 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
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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)

35 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
36 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)

37 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
38 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
39 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
40 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

1 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)
2 (参照 200) (参照 201)

3 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)
4 に基づく牛乳の殺菌条件(63°Cで 30 分間加熱殺菌するか、又はこれと同等以上の殺菌効
5 果を有する方法で加熱殺菌(国内では 120~130°Cで 2~3 秒での加熱処理が主流))する
6 ことが規定されている²⁸。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
7 製造・加工に用いられている。

8 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
9 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
10 たっては、洗浄水及びすすぎ水は 150ppm 以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液又はこれと
11 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
12 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
13 き 10⁶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
14 て食品を製造、加工又は調理する場合は、70°Cで 1 分間以上加熱するか、又はこれと同
15 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。

16 17 **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**

18 **(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**

19 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
20 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、
21 少量菌感染が成立する。(参照 167) (参照 174)

22 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
23 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
24 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
25 効果が低いこと等が挙げられる。(参照 202)

26 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
27 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
28 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
29 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
30 の台所等に持ち込まれる可能性がある。(参照 100) (参照 167)

31 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
32 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
33 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
34 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)

35 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
36 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

²⁸ 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)。

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)

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)	<i>C. jejuni</i>	66 (34.4)	0 (0.0)	0.5~8	1	4
			<i>C. coli</i>	6 (3.1)	2 (33.3)	4~>256	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、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ 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)

1 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
 2 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)	<i>C. jejuni</i>	99 (19.6)	2 (2.0)	0.25~128	1	2
			<i>C. coli</i>	10 (2.0)	0 (0.0)	1~16	8	8
豚肝臓	500	74 (14.8)	<i>C. jejuni</i>	3 (4.1)	0 (0.0)	0.25~4	NA	NA
			<i>C. coli</i>	72 (14.4)	32 (44.4)	≤0.125~ >256	8	256

3 ブレイクポイントは 32 µg/mL。

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

5

6 **b. ハザードを含む当該細菌のと体からの検出状況**

7 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
 8 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
 9 性率は 5%以下である。(参照 206) (参照 207) (参照 208) (参照 209)

10

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

13

14 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

15

16 **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**

17 **a. ハザードの食肉等からの検出状況**

18 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
 19 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
 20 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.*
 21 *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
 22 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)

23 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
 24 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*
 25 100 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)
 26 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
 27 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)。

28 (参照 205)

29

30 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)	<i>C. jejuni</i>	91 ¹⁾	1 (1.1)	0.25~128	2	4	2006	211
			<i>C. coli</i>	9 ¹⁾	3 (33.3)	1~512	NA	NA		

市販鶏肉	315	109 (34.6)	<i>C. jejuni</i>	100 (31.7)	0 (0.0)	0.25~8	1	2	2013	205
			<i>C. coli</i>	14 (4.4)	4 (28.6)	≤0.5~>256	4	>256		

1 ブレイクポイントは 32 µg/mL。

2 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。

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

4

5 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。

7

8 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)	<i>C. jejuni</i>	-	182	0 (0.0)	2004.4~ 2011.12	212
			<i>C. coli</i>	-	6	0 (0.0)		
生食用鶏肉等 ²⁾	-	-	<i>C. jejuni</i>	-	64	0 (0.0)	2007~ 2010	213
市販鶏肉 ³⁾	100	71 (71.0)	<i>C. jejuni</i>	64 (64.0)	65	0 (0.0)	2010.7~ 2010.10	214
			<i>C. coli</i>	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)	<i>C. jejuni</i>	42 (40.4)	50	0 (0.0)	2010.7~ 2013.8	215
			<i>C. coli</i>	16 (15.4)	16	0 (0.0)		

9 1) もも肉、むね肉、手羽先

10 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。

11 3) もも肉、むね肉、ささみ等

12 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。

13

14 b. ハザードを含む当該細菌の食肉等からの検出状況

15 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²⁹⁾を実
16 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*)
17 の検出状況を表 22 に示した。(参照 216)

18 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
19 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
20 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。

21 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
22 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
23 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。

24

25 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
26 労働省指定品目)

²⁹⁾ 2000~2017 年度の調査では、岩手県、秋田県、山形県、埼玉県、さいたま市、千葉県、東京都、神奈川県、川崎市、横浜市、富山県、富山市、福井県、長野県、岐阜県、静岡県、静岡市、神戸市、岡山県、山口県、愛媛県、福岡県、北九州市、福岡市、長崎県、宮崎県、沖縄県のうち 17~24 地方自治体を実施自治体となっている。

検体	項目	年度									
		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
牛ひき肉	検体数	137	-	-	-	10	3	-	5	1	-
	陽性検体数	1	-	-	-	0	0	-	0	0	-
	陽性率(%)	0.7	-	-	-	0	0	-	0	0	-
ひき肉(牛を含むもの) ¹⁾	検体数	-	-	-	-	9	6	2	6	2	2
	陽性検体数	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0
	陽性率(%)	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0
カットステーキ肉	検体数	-	-	-	-	2	3	-	-	1	-
	陽性検体数	-	-	-	-	0	0	-	-	0	-
	陽性率(%)	-	-	-	-	0	0	-	-	0	-
牛結着肉	検体数	-	-	-	-	5	1	-	7	-	-
	陽性検体数	-	-	-	-	0	0	-	0	-	-
	陽性率(%)	-	-	-	-	0	0	-	0	-	-
牛生食用食肉 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

1 - : 調査していない。

2 1) 牛豚混合、牛豚鶏混合

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

4 (参照 195)

5 3) 生食用牛肝臓の販売は2012年に禁止された。(参照 196)

6 4) 生食用として流通されている鶏肉

7 5) たたき、湯引き刺身等

8

1 V. 影響評価に関する知見

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

7 1. ハザードを含む当該細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病

8 ハザードを含む当該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
9 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。

11 (1) 発生原因及び発生状況

12 ① 発生原因

13 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
14 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
15 照167)

16 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。
17 (参照217)

18 *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
19 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、
20 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
21 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
22 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
23 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InfD50³⁰及び
24 IIIID50³¹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IIIID50
25 の中間値はそれぞれ2.11及び3.45と予測された。(参照220)

26 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
27 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
28 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
29 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)
30 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
31 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
32 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
33 た。(参照197)

34 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
35 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
36 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
37 100)

³⁰ 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。

³¹ IIIID50 (50%発症量): 投与された集団の半数を発症させると推定される菌数。

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⁾
<i>C. jejuni</i> 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)
<i>C. coli</i> 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)
<i>C. jejuni/coli</i> ⁴⁾	26	21	15	1	-	3	4	1	1	1
<i>C. jejuni</i> 及び <i>C. coli</i> 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

- 1 定データ提供 (2018年3月9日19時現在)
- 2 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 (%)
- 3 4) *C. jejuni* 又は *C. coli* として報告
- 4 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 (%)

6 ④ 人口動態統計

7 20082007~20162017 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
8 ている死亡者数³²は 65名と報告されている。年齢別では 75~79 歳が 2 名、80~84 歳が
9 43名となっている。(参照 223) [厚労省 人口動態統計 2004-2017]

11 ⑤ カンピロバクター感染症患者数実態推定

12 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
13 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
14 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
15 み合わ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
16 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
17 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)
18 (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
19 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
20 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
21 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
22 推定された。(参照 163)

24 (2) 重篤度

25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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
35 227)

36 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
37 ないが、以下に示した。

38 ³² 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、エリスロマイ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

1 の違いはみられなかった。(参照 232)
 2 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
 3 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
 4 与し、バイオフィーム形成においても重要な役割を果たしていると考えられている。エリ
 5 スロマイシン耐性とバイオフィーム形成能の相関が報告されている一方で、エリスロマイ
 6 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)
 7 (参照 184) (参照 185) (参照 186) (参照 187)

8

9 **③ マクロライド耐性と病原遺伝子保有の関連**

10 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。
 11 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
 12 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
 13 られたとの報告³³がある。(参照 233)

14

15 **2. 当該疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況**

16 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*)
 17 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。

18

19 **(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**

20 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
 21 技術協議会の 7 支部センター³⁴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
 22 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
 23 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。

24 *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
 25 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
 26 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。

27

28 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
 29 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	<i>C. jejuni</i>	422	277 (65.6)	14 (3.3)	113 (26.8) ¹⁾			NA	234	
1998~ 2004	<i>C. jejuni</i>	4,183	2,216 (53.0)	1~3% で推移	30~40%で推移			30~40% で推移	235	
2005~ 2008	<i>C. jejuni</i>	2,366	1,125 (47.5)	17 (0.7)	788 (33.3) ²⁾			na	833 (35.2)	
	<i>C. coli</i>	75 ³⁾	29 (38.7)	16 (21.3)	47 (62.7) ²⁾			na	56 (74.7)	
2011	<i>C. jejuni</i>	na	na	na (2.3)	na (47.6) ⁴⁾			-	237	
2017	<i>C. jejuni</i>	170	80 (47.1)	2 (1.2)	73 (42.9) ⁵⁾			69 (40.6)	57 (33.5)	238

30 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、

31 NA: ナリジクス酸、TC: テトラサイクリン

³³ 分離株の由来や耐性機構についての詳細は不明。

³⁴ 秋田県、東京都、愛知県、大阪府、広島市、山口県及び熊本県

- 1 - : 調査していない。na : 不明
 2 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%)。
 3 2) 3 剤全てに耐性の株数。
 4 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
 5 超えている。
 6 4) 「キノロン耐性 : NFLX・OFLX・CPFX・NA 耐性」の株の出現率として記載。
 7 5) 「フルオロキノロン」の耐性株数として記載。

8

9 **(2) その他の報告**

10 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
 11 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)
 12 (参照 240) (参照 241) (参照 242)

13 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
 14 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
 15 ～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
 16 方で高い傾向であった。(参照 239) (参照 240) (参照 241) (参照 242)

17 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
 18 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
 19 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
 20 要がある。(参照 239) (参照 240)

21

22 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

23 *: 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。

24

25 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

26 *: 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。

27

28 **3. 当該疾病のヒト用抗菌性物質による治療**

29 **(1) 治療方針及び第一選択薬**

30 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 （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
8 方が必要である。（参照 96）（参照 98）（参照 100）（参照 243）

9 また、細菌性腸炎の経験的治療（empiric therapy）³⁵において、第一選択薬のフルオロ
10 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
11 ロマイシンが推奨されている。（参照 96）

12 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
13 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
14 る。

15

16 **（2）当該疾病の治療におけるハザードの影響**

17 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
18 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
19 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
20 耐性率は、長年にわたり低い値で安定している。

21 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
22 ほかにもホスホマイシン（経口薬）も推奨されている。

23

³⁵ 起炎菌が不明時に疫学的情報や経験的な判断を参考に抗菌薬を選択して行う治療法。

1 **VI. 食品健康影響評価の考え方**

2 **1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方**

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

5 各評価に当たっては、原則として、表 28 に示した考え方に基づき、主に 3 つの判断項
6 目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、総合的に評価することとする。

7

8 表 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

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

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

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

2. リスクの推定の考え方

評価指針に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る評価結果から、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する。

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

12

1 <別紙 検査値等略称>

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
IID50	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
NARMS	全米薬剤耐性菌監視システム (National Antimicrobial Resistance Monitoring System)
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 <i>Enterococcus faecium</i>
WHO	世界保健機関 (World Health Organization)

2

1 <参照>

- 2 1. 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針. 2004.
- 3 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
- 4 水散）に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2017.
- 5 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
- 6 品健康影響評価. 2012.
- 7 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
- 8 品健康影響評価. 2014.
- 9 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
- 10 食品健康影響評価. 2015.
- 11 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
- 12 に関する食品健康影響評価. 2017.
- 13 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) [\[農水省_報告書_2017\]](#)
- 14 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. [\[小原_日化療会誌_2004\]](#)
- 15 9. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their
- 16 clinical implications. Clin Infect Dis. 2002;34:482-92. [\[Leclercq_CID_2002\]](#)
- 17 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. [\[明石_日薬学誌_2007\]](#)
- 18 11. O'Neil MJ, Heckelman PE, Dobbelaar PH, Roman KJ, Kenny CM, Karaffa LS. The Merck Index, 15 th ed., The
- 19 Royal Society of Chemistry, 2013. [\[O'Neil_The Merck Index_2013\]](#)
- 20 12. National Center for Biotechnology Information: PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/>
- 21 (accessed 2018-3-13). [\[PubChem\]](#)
- 22 13. KEGG DRUG Database. <http://www.genome.jp/kegg/drug/> (accessed 2018-3-7). [\[KEGG DRUG Database\]](#)
- 23 14. ChemSpider. <http://www.chemspider.com/> (accessed 2018-3-13). [\[ChemSpider\]](#)
- 24 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
- 25 (accessed 2019-4-3-913). [\[動薬検_DB\]](#)
- 26 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.](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/)
- 27 [go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/) (accessed 2018-3-13).
- 28 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.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 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. [\[食安委_MRM_評価書_2008\]](#)
- 33 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.
- 34 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.
- 35 2013. http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuji/pdf/prudent_use.pdf (accessed 2018-2-8).
- 36 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
- 37 売高と販売量 (2005~2017年度) . <http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html> (accessed 2019-
- 38 [32-518](#)). [\[動薬検_販売高年報_2005-2017\]](#)
- 39 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.](http://www.famic.go.jp/ffis/feed/sub4_kentei.html)
- 40 [go.jp/ffis/feed/sub4_kentei.html](http://www.famic.go.jp/ffis/feed/sub4_kentei.html) (accessed 2019-3-10-624). [\[FAMIC_検定数量_2009-2017\]](#)

- 1 26. WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically important
2 antimicrobials for human medicine 5 th revision 2016. 2017.
3 <http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/>.
- 4 27. FAO. Report of the Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials. 2007.
5 <http://www.fao.org/3/a-i0204e.pdf>.
- 6 28. FDA/CVM. U.S. Guidance for Industry #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard
7 to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
- 8 29. EMA. Reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing
9 animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health. 2011.
- 10 30. Alban L, Nielsen EO, Dahl J. A human health risk assessment for macrolide-resistant *Campylobacter* associated
11 with the use of macrolides in Danish pig production. *Prev Vet Med.* 2008;83(2):115-29.
- 12 31. Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG). Importance ratings and summary of
13 antibacterial uses in humans in Australia- Version 1.1. 2015.
- 14 32. Walsh C. Antibiotics that block bacterial protein synthesis. In, *Antibiotics: actions, origins, resistance.* ASM Press,
15 2003, p. 51-69.
- 16 33. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antimicrobial dosing of mice and men.
17 *Clin Infect Dis.* 1998;26:1-12.
- 18 34. Nakajima Y. Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics. *J Infect Chemother.* 1999;5:61-74.
19 [\[Nakajima_JIC_1995\]](#)
- 20 35. Norcia LJL, Silvia AM, Hayashi SF. Studies in time-kill kinetics of different classes of antibiotics against
21 veterinary pathogenic bacteria including *Pasturella*, *Actinobacillus* and *Escherichia coli*. *J Antibiot.* 1999;52:52-
22 60. [\[Norcia_JAntibiot_1999\]](#)
- 23 36. Prescott JF. Lincosamides, macrolides and pleuromutilins. In, *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine.*
24 Prescott JF, Baggot JD, Walker RD eds. 3rd ed., Iowa University Press, 2000, p. 229-62.
- 25 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
26 リー社社内資料. (非公表) [\[稲元_リリー社内資料\]](#)
- 27 38. Kamata S. Investigation of antibiotic susceptibility of *Staphylococcus* species isolated from milk. 日本獣医生命科
28 学大学. 試験番号 T5CD3JA9915. リリー社社内資料. 2000. (非公表)
- 29 39. Hirose K, Kobayashi H, Ito N, Kawasaki Y, Zako M, Kotani K, *et al.* Isolation of *Mycoplasma* from nasal swabs of
30 calves affected with respiratory diseases and antimicrobial susceptibility of their isolates. *J Vet Med Series B.*
31 2002;50(7):347-51.
- 32 40. Uemura R, Sueyoshi M, and Nagatomo H. Antimicrobial susceptibilities of four species of *Mycoplasma* isolates in
33 2008 and 2009 from cattle in Japan. *J Vet Med Sci.* 2010;72(12):1661-3.
- 34 41. Yamamoto K, Koshimizu K, Ogata M. *In vitro* susceptibility of *Mycoplasma hyopneumoniae* to antibiotics. *J Vet*
35 *Med Sci.* 1986;48(1):1-5.
- 36 42. Kobayashi H, Sonmez N, Morozumi T, Mitani K, Ito N, Shiono H, *et al.* *In vitro* susceptibility of *Mycoplasma*
37 *hyosynoviae* and *M. hyorhinis* to antimicrobial agents. *J Vet Med Sci.* 1996;58(11):1107-11.
- 38 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.
39 (非公表)
- 40 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.

- 1 リリー社社内資料. (非公表)
- 2 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)
- 3 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
- 4 活性について. (非公表)
- 5 47. McOrist S, Mackie RA, Lawson GH. Antimicrobial susceptibility of ileal symbiont intracellularis isolated from
- 6 pigs with proliferative enteropathy. J Clin Microbiol. 1995;33(5):1314-7.
- 7 48. Ohya T, Sueyoshi M. *In vitro* antimicrobial susceptibility of *Brachyspira hyodysenteriae* strains isolated in Japan
- 8 from 1985 to 2009. J Vet Med Sci. 2010;72(12):1651-3.
- 9 49. Hannan PCT, Windsor GD, De Jong A, Schmeer N, Stegemann M. Comparative susceptibilities of various animal-
- 10 pathogenic mycoplasmas to fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother. 1997;41(9):2037-40.
- 11 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)
- 12 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
- 13 物検査センター. 試験番号 NI007019. リリー社社内資料. 2000. (非公表)
- 14 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
- 15 T5CB3JA0102-1. リリー社社内資料. 2001. (非公表)
- 16 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
- 17 T5CB3JA0102-2. リリー社社内資料. 2001. (非公表)
- 18 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
- 19 S0912017. リリー社社内資料. 1993. (非公表)
- 20 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 multocida* と *Actinobacillus*
- 21 *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)
- 22 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.
- 23 リリー社社内資料. (非公表)
- 24 57. Inamoto T, Kikuchi K, Iijima H, Kawashima Y, Nakai Y, Ogimoto K. Antibacterial activity of tilmicosin against
- 25 *Pasteurella multocida* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolated from pneumonic lesions in swine. J Vet Med
- 26 Sci. 1994;56(5):917-21.
- 27 58. Inamoto T, Takahashi H, Yamamoto K, Nakai Y, Ogimoto K. Antibiotic susceptibility of *Mycoplasma*
- 28 *hyopneumoniae* isolated from swine. J Vet Med Sci. 1994;56(2):393-4.
- 29 59. 農林水産省. 動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System
- 30 (2000~2015年). http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html (accessed 2018-8-23).
- 31 60. Roberts M, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen L, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-
- 32 lincosamide-streptogramin B resistance determinants. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43:823-30.
- 33 [\[Roberts AAC 1999\]](#)
- 34 61. Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue C, Zhang Q. Antibiotic resistance in *Campylobacter*:
- 35 emergence, transmission and persistence. Future Microbiol. 2009;4(2):189-200.
- 36 62. Roberts MC. Environmental macrolide-lincosamide-streptogramin and tetracycline resistant bacteria. Front
- 37 Microbiol. 2011;2:1-8. [\[Roberts FrontMicrobiol 2011\]](#)
- 38 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.
- 39 Jpn J Antibiot. 2004;57:425-37. [\[井上 Jpn J Antibiot 2004\]](#)
- 40 64. Norcia L, Silvia A, Santoro S, Retsema J, Letavic M, Bronk B, et al. *In vitro* microbiological characterization of a

- 1 novel azalide, two triamilides and an azalide ketal against bovine and porcine respiratory pathogens. J Antibiot
2 (Tokyo). 2004;57:280-8. [\[Norcia_J Antibiot_2004\]](#)
- 3 65. Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. Antimicrob Agents
4 Chemother. 2001;45:1-12. [\[Vester_AAC_2001\]](#)
- 5 66. Robinson D, Sutcliffe J, Tewodros W, Manoharan A, Bessen D. Evolution and global dissemination of macrolide-
6 resistant group A streptococci. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:2903-11.
- 7 67. Varaldo P, Montanari M, Giovanetti E. Genetic elements responsible for erythromycin resistance in streptococci.
8 Antimicrob Agents Chemother. 2009;53:343-53.
- 9 68. Del Grosso M, Camilli R, Barbabella G, Northwood J, Farrell D, Pantosti A. Genetic resistance elements carrying
10 *mef* subclasses other than *mef(A)* in *Streptococcus pyogenes*. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:3226-30.
- 11 69. Tomich P, An F, Clewell D. Properties of erythromycin-inducible transposon Tn917 in *Streptococcus faecalis*. J
12 Bacteriol. 1980;141:1366-74.
- 13 70. Franke A, Clewell D. Evidence for a chromosome-borne resistance transposon (Tn916) in *Streptococcus faecalis*
14 that is capable of "conjugal" transfer in the absence of a conjugative plasmid. J Bacteriol. 1981;145:494-502.
- 15 71. Ike Y, Clewell D. Genetic analysis of the pAD1 pheromone response in *Streptococcus faecalis*, using transposon
16 Tn917 as an insertional mutagen. J Bacteriol. 1984;158:777-83.
- 17 72. Clewell D, Flannagan S, Ike Y, Jones J, Gawron-Burke C. Sequence analysis of termini of conjugative transposon
18 Tn916. J Bacteriol. 1988;170:3046-52.
- 19 73. Banks D, Porcella S, Barbian K, Martin J, Musser J. Structure and distribution of an unusual chimeric genetic
20 element encoding macrolide resistance in phylogenetically diverse clones of group A *Streptococcus*. J Infect Dis.
21 2003;188:1898-908.
- 22 74. Giovanetti E, Brenciani A, Vecchi M, Manzin A, Varaldo P. Prophage association of *mef(A)* elements encoding
23 efflux-mediated erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*. J Antimicrob Chemother. 2005;55:445-51.
- 24 75. Palmieri C, Mingoa M, Massidda O, Giovanetti E, Varaldo P. *Streptococcus pneumoniae* transposon
25 Tn1545/Tn6003 changes to Tn6002 due to spontaneous excision in circular form of the *erm(B)*- and *aphA3*-
26 containing macrolide-aminoglycoside-streptothricin (MAS) element. Antimicrob Agents Chemother.
27 2012;56:5994-7.
- 28 76. Willems RJL, Top J, van Santen M, Robinson DA, Coque TM, Baquero F, *et al*. Global spread of vancomycin-
29 resistant *Enterococcus faecium* from distinct nosocomial genetic complex. Emerg Infect Dis. 2005;11(6):821-8.
- 30 77. Wang Y, Taylor DE. Natural transformation in *Campylobacter* species. J Bacteriol. 1990;172:949-55.
- 31 78. Beauchamp JM, Leveque RM, Dawid S, DiRita VJ. Methylation-dependent DNA discrimination in natural
32 transformation of *Campylobacter jejuni*. Proc Nat Acad Sci. 2017;114(38):E8053-61.
- 33 79. Murray IA, Clark TA, Morgan RD, Boitano M, Anton BP, Luong K, *et al*. The methylomes of six bacteria. Nucleic
34 Acids Res. 2012;40(22):11450-62.
- 35 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
36 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
37 書店, 2013, p. 1986-8.
- 38 81. Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, Takahashi T. Characterization of macrolide-resistant *Campylobacter*
39 *coli* isolates from food-producing animals on farms across Japan during 2004. J Vet Med Sci. 2006;68(10):1109-11.
- 40 82. Laclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target

- 1 modification. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:1267-72.
- 2 83. Laclercq R, Courvalin P. Intrinsic and unusual resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics
3 in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:1273-6.
- 4 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.
5 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.
- 6 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
7 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.
- 8 86. Shen J, Wang Y, Schwarz S. Presence and dissemination of the multiresistance gene *cfi* in Gram-positive and
9 Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(8):1697-706.
- 10 87. Bozdogan B, Leclercq R. Plasmid-mediated coresistance to streptogramins and vancomycin in *Enterococcus*
11 *faecium* HM1032. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(8):2097-8.
- 12 88. Jensen LB, Hammerum AM, Aarestrup FM. Linkage of *vat(E)* and *erm(B)* in streptogramin-resistant
13 *Enterococcus faecium* isolates from Europe. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:2231-2.
- 14 89. Hammerum AM, Flannagan SE, Clewell DB, Jensen LB. Indication of transposition of a mobile DNA element
15 containing the *vat(D)* and *erm(B)* genes in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:3223-5.
- 16 90. Simjee S, White DG, Wagner DD, Meng J, Qaiyumi S, Zhao S, *et al.* Identification of *vat(E)* in *Enterococcus faecalis*
17 isolates from retail poultry and its transferability to *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother.*
18 2002;46(12):3823-8.
- 19 91. Jones RN, Deshpande LM. Are *Enterococcus faecalis* strains with *vat(E)* in poultry a reservoir for human
20 streptogramin resistance? *vat(E)* occurrence in human enterococcal bloodstream infection in North America
21 (SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2002). *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(1):360-1.
- 22 92. Hayes JR, Wagner DD, English LL, Carr LE, Joseph SW. Distribution of streptogramin resistance determinants
23 among *Enterococcus faecium* from a poultry production environment of the USA. *J Antimicrob Chemother.*
24 2005;55(1):123-6.
- 25 93. Kojima A, Morioka A, Kijima M, Ishihara K, Asai T, Fujisawa T, *et al.* Classification and antimicrobial
26 susceptibilities of *Enterococcus* species isolated from apparently healthy food-producing animals in Japan.
27 *Zoonosis Public Health.* 2010;57(2):137-41.
- 28 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.
- 29 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.
30 2006.
- 31 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
32 症治療ガイド 2014. ライフサイエンス出版, 2015, p. 274-7.
- 33 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.
34 2014;62(1):1-109.
- 35 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.
36 2016;64: 31-65.
- 37 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).
- 38 100. 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.
- 39 101. Biavasco F, Foglia G, Paoletti C, Zahdri G, Magi G, Guaglianone E, *et al.* VanA-type enterococci from humans,
40 animals, and food: species distribution, population structure, Tn1546 typing and location, and virulence

- 1 determinants. Appl Environ Microbiol. 2007;73(10):3307-19.
- 2 102. Hammerum AM, Lester CH, Heuer OE. Antimicrobial-resistant enterococci in animals and meat: a human health
3 hazard? Foodborne Pathog Dis. 2010;7:1137-46.
- 4 103. 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
5 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.
- 6 104. Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N, *et al.* Host and pathogen factors for
7 *Clostridium difficile* infection and colonization. N Engl J Med. 2011;365:1693-703.
- 8 105. Zidaric V, Zemlijic M, Janezic S, Kocuvan A, Rupnik M. High diversity of *Clostridium difficile* genotypes isolated
9 from a single poultry farm producing replacement laying hens. Anaerobe. 2008;14(6):325-7.
- 10 106. Songer JG. *Clostridium difficile* in retail meat products, USA, 2007. Emerg Infect Dis. 2009;15:819-21.
- 11 107. Weese JS, Reid-Smith RJ, Avery BP, Rousseau J. Detection and characterization of *Clostridium difficile* in retail
12 chicken. Lett Appl Microbiol. 2010;50:362-5.
- 13 108. Harvey RB, Norman KN, Andrews K, Hume ME, Scanlan CM, Callaway TR, *et al.* *Clostridium difficile* in poultry
14 and poultry meat. Foodborne Pathog Dis. 2011;144:433-9.
- 15 109. Rodriguez-Palacios A, Borgmann S, Kline TR, LeJeune JT. *Clostridium difficile* in foods and animals: history and
16 measures to reduce exposure. Anim Health Res Rev. 2013;14:11-29.
- 17 110. Usui M, Nanbu Y, Oka K, Takahashi M, Inamatsu T, Asai T, *et al.* Genetic relatedness between Japanese and
18 European isolates of *Clostridium difficile* originating from piglets and their risk associated with human health.
19 Front Microbiol. 2014;5:513.
- 20 111. Asai T, Usui M, Hiki M, Kawanishi M, Nagai H, Sasaki Y. *Clostridium difficile* isolated from the fecal contents of
21 swine in Japan. J Vet Med Sci. 2013;75(4):539-41.
- 22 112. 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.
- 23 113. 見上彪監修. 獣医微生物学. 第 2 版, 文英堂, 2003.
- 24 114. Lin J, Yan M, Sahin O, Pereira S, Chang Y-J, Zhang Q. Macrolide usage on emergence of erythromycin-resistant
25 *Campylobacter* isolates in chickens. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51(5):1678-86.
- 26 115. Ladely SR, Harrison MA, Fedorka-Cray PJ, Berrang ME, Englen MD, Meinersmann RJ. Development of
27 macrolide-resistant *Campylobacter* in broilers administered subtherapeutic or therapeutic concentrations of
28 tylosin. J Food Prot. 2007;70(8):1945-51.
- 29 116. Juntunen P, Heiska H, Olkkola S, Myllyniemi AL, Hänninen ML. Antimicrobial resistance in *Campylobacter coli*
30 selected by tylosin treatment at a pig farm. Vet Microbiol. 2010;146(1-2):90-7.
- 31 117. Usui M, Uchida I, Tamura Y. Selection of macrolide-resistant *Campylobacter* in pigs treated with macrolides. Vet
32 Rec. 2014;175(17):430.
- 33 118. Gibreel A, Kos V, Keelan M, Trieber C, Levesque S, Michaud S, *et al.* Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*
34 and *Campylobacter coli*: molecular mechanism and stability of the resistance phenotype. Antimicrob Agents
35 Chemother. 2005;49:2753-9.
- 36 119. Luangtongkum T, Shen Z, Seng VW, Sahin O, Jeon B, Liu P, *et al.* Impaired fitness and transmission of macrolide-
37 resistant *Campylobacter jejuni* in its natural host. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:1300-8.
- 38 120. Hao H, Yuan Z, Shen Z, Han J, Sahin O, Liu P, *et al.* Mutational and transcriptomic changes involved in the
39 development of macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:1369-78.
- 40 121. Bolinger H, Kathariou S. The current state of macrolide resistance in *Campylobacter* spp: Trends and impacts of

- 1 resistance mechanisms. *Appl Environ Microbiol.* 2017;83(12):e00416-17.
- 2 122. Qin S, Wang Y, Zhang Q, Zhang M, Deng F, Shen Z, *et al.* Report of ribosomal RNA methylase gene *erm(B)* in
3 multidrug-resistant *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69: 964-8.
- 4 123. Wang Y, Zhang M, Deng F, Shen Z, Wu C, Zhang J, *et al.* Emergence of multidrug-resistant *Campylobacter* species
5 isolates with a horizontally acquired rRNA methylase. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:5405-12.
- 6 124. Florez-Cuadrado D, Ugarte-Ruiz M, Quesada A, Palomo G, Domínguez L, Porrero C. Description of an *erm(B)*-
7 carrying *Campylobacter coli* isolate in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:841-7.
- 8 125. Florez-Cuadrado D, Ugarte-Ruiz M, Meric G, Quesada A, Porrero MC, Pascoe B, *et al.* Genome comparison of
9 erythromycin resistant *Campylobacter* from turkeys identifies hosts and pathways for horizontal spread of *erm(B)*
10 genes. *Front Microbiol.* 2017;8:2240.
- 11 126. Chen JC, Tagg KA, Joung YJ, Bennett C, Watkins LF, Eikmeier D, *et al.* Report of *erm(B)*+ *Campylobacter jejuni*
12 in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(6):e02615-17.
- 13 127. Zhao S, Tyson GH, Chen Y, Li C, Mukherjee S, Young S, *et al.* Whole-genome sequencing analysis accurately
14 predicts antimicrobial resistance phenotypes in *Campylobacter* spp. *Appl Environ Microbiol.* 2016;82(2):459-66.
- 15 128. Whitehouse CA, Young S, Li C, Hsu CH, Martin G, Zhao S. Use of whole-genome sequencing for *Campylobacter*
16 surveillance from NARMS retail poultry in the United States in 2015. *Food Microbiol.* 2018;73:122-8.
- 17 129. Bolinger HK, Zhang Q, Miller WG, Kathariou S. Lack of evidence for *erm(B)* infiltration into erythromycin-
18 resistant *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni* from commercial turkey production in eastern North
19 Carolina: A major turkey-growing region in the United States. *Foodborne Pathog Dis.* 2018;15(11):698-700.
- 20 130. 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
21 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.
22 go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201426008A](http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201426008A) (accessed 2017-3-10).
- 23 131. Zhang A, Song L, Liang H, Gu Y, Zhang C, Liu X, *et al.* Molecular subtyping and erythromycin resistance of
24 *Campylobacter* in China. *J Appl Microbiol.* 2016;121(1):287-93.
- 25 132. Liu D, Deng F, Gao Y, Yao H, Shen Z, Wu C, *et al.* Dissemination of *erm(B)* and its associated multidrug-resistance
26 genomic islands in *Campylobacter* from 2013 to 2015. *Vet Microbiol.* 2017;204:20-4.
- 27 133. Zhou J, Zhang M, Yang W, Fang Y, Wang G, Hou F. A seventeen-year observation of the antimicrobial susceptibility
28 of clinical *Campylobacter jejuni* and the molecular mechanisms of erythromycin-resistant isolates in Beijing,
29 China. *Int J Infect Dis.* 2016;42:28-33.
- 30 134. Lin J, Overbye M, Zhang Q. CmeABC functions as a multidrug efflux system in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob
31 Agents Chemother.* 2002;46:2124-31.
- 32 135. Pumbwe L, Piddock L. Identification and molecular characterisation of CmeB, a *Campylobacter jejuni* multidrug
33 efflux pump. *FEMS Microbiol Lett.* 2002;206:185-9.
- 34 136. Mamelli L. A phenylalanine-arginine β -naphthylamide sensitive multidrug efflux pump involved in intrinsic and
35 acquired resistance of *Campylobacter* to macrolides. *Int J Antimicrob Agents.* 2003;22:237-41.
- 36 137. Guo B, Lin J, Reynolds DL, Zhang Q. Contribution of the multidrug efflux transporter CmeABC to antibiotic
37 resistance in different *Campylobacter* species. *Foodborne Pathog Dis.* 2010;7:77-83.
- 38 138. Lin J, Akiba M, Sahin O, Zhang Q. CmeR functions as a transcriptional repressor for the multidrug efflux pump
39 CmeABC in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:1067-75.
- 40 139. Cagliero C, Maurel M-C, Cloeckaert A, Payot S. Regulation of the expression of the CmeABC efflux pump in

- 1 *Campylobacter jejuni*: identification of a point mutation abolishing the binding of the CmeR repressor in an *in*
2 *vitro*-selected multidrug-resistant mutant. FEMS Microbiol Lett. 2007;267:89-94.
- 3 140. Yao H, Shen Z, Wang Y, Deng F, Liu D, Naren G, *et al*. Emergence of a potent multidrug efflux pump variant that
4 enhances *Campylobacter* resistance to multiple antibiotics. mBio. 2016;7:e01543-16.
- 5 141. Mamelli L, Prouzet-Mauleon V, Pages JM, Megraud F, Bolla JM. Molecular basis of macrolide resistance in
6 *Campylobacter*: role of efflux pumps and target mutations. J Antimicrob Chemother. 2005;56:491-7.
- 7 142. Cagliero C, Mouline C, Payot S, Cloeckert A. Involvement of the CmeABC efflux pump in the macrolide
8 resistance of *Campylobacter coli*. J Antimicrob Chemother. 2005;56:948-50.
- 9 143. Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. J Antimicrob
10 Chemother. 2006;58:243-55.
- 11 144. Cagliero C, Mouline C, Cloeckert A, Payot S. Synergy between efflux pump CmeABC and modifications in
12 ribosomal proteins L4 and L22 in conferring macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter*
13 *coli*. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50(11):3893-6.
- 14 145. Caldwell DB, Wang Y., Lin J. Development, stability, and molecular mechanisms of macrolide resistance in
15 *Campylobacter jejuni*. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:3947-54.
- 16 146. Wieczorek K, Osek J. Antimicrobial resistance mechanisms among *Campylobacter*. BioMed Res Int. 2013;2013.
- 17 147. Parkhill J, Wren BW, Mungall K, Ketley JM, Churcher C, Basham D, *et al*. The genome sequence of the food-
18 borne pathogen *Campylobacter jejuni* reveals hypervariable sequences. Nature. 2000;403(6770):665-8.
- 19 148. Zhang Q, Sahin O, McDermott PF, Payot S. Fitness of antimicrobial-resistant *Campylobacter* and *Salmonella*.
20 Microb Infect 8. 2006;8:1972-8.
- 21 149. Kim J-S, Carver D, Kathariou S. Natural transformation-mediated transfer of erythromycin resistance in
22 *Campylobacter coli* strains from turkeys and swine. Appl Environ Microbiol. 2006;72:316-21.
- 23 150. Ansary A, Radu S. Conjugal transfer of antibiotic resistances and plasmids from *Campylobacter jejuni* clinical
24 isolates. FEMS Microbiol Lett. 1992;91:125-8.
- 25 151. Wang Y, Dong Y, Deng F, Liu D, Yao H, Zhang Q, *et al*. Species shift and multidrug resistance of *Campylobacter*
26 from chicken and swine, China, 2008-14. J Antimicrob Chemother. 2016;71:666-9.
- 27 152. Chee-Sanford, Mackie RI, Koike S, Krapac IG, Lin Y-F, Yannarell AC, *et al*. Fate and transport of antibiotic
28 residues and antibiotic resistance genes following land application of manure waste. J Environ Qual.
29 2009;38:1086-108.
- 30 153. Hvistendahl M. China takes aim at rampant antibiotic resistance. Science. 2012;336:795.
- 31 154. Zhu Y-G, Johnson TA, Su J-Q, Qiao M, Guo G-X, Stedtfeld RD, *et al*. Diverse and abundant antibiotic resistance
32 genes in Chinese swine farms. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110(9):3435-40.
- 33 155. Larson C. China's lakes of pig manure spawn antibiotic resistance. Science. 2015;347:704.
- 34 156. Zeitouni S, Collin O, Andraud M, Ermel G, Kempf I. Fitness of macrolide resistant *Campylobacter coli* and
35 *Campylobacter jejuni*. Microb Drug Resist. 2012;18(2):101-8.
- 36 157. Han F, Pu S, Wang F, Meng J, Ge B. Fitness cost of macrolide resistance in *Campylobacter jejuni*. Int J Antimicrob
37 Agents. 2009;34:462-6.
- 38 158. Hao H, Dai M, Wang Y, Peng D, Liu Z, Yuan Z. 23S rRNA mutation A2074C conferring high-level macrolide
39 resistance and fitness cost in *Campylobacter jejuni*. Microb Drug Resist. 2009;15(4):239-44.
- 40 159. Almofti YA, Dai M, Sun Y, Haihong H, Yuan Z. Impact of erythromycin resistance on the virulence properties and

- 1 fitness of *Campylobacter jejuni*. Microb Pathog. 2011;50(6):336-42.
- 2 160. Hao H, Ren N, Han J, Foley SL, Iqbal Z, Cheng G, *et al*. Virulence and genomic feature of multidrug resistant
- 3 *Campylobacter jejuni* isolated from broiler chicken. Front Microbiol. 2016;7:1605.
- 4 161. 農林水産省 . 平成 ~~29~~28 年度食料需給表 . [https://www.e-stat.go.jp/stat-](https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&lid=000001202544)
- 5 [search/files?page=1&layout=datalist&lid=000001202544](https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&lid=000001202544) (accessed 2019-35-61). [農水省_食糧需給表_2017]
- 6 162. Snelling W, Matsuda M, Moore J, Dooley J. *Campylobacter jejuni*. Lett Appl Microbiol. 2005;41:297-302.
- 7 [\[Snelling_LettApplMicrobiol_2005\]](#)
- 8 163. 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・ジエジュニ/コリ. 2009. [\[食安委_カンピロ](#)
- 9 [評価書_2009\]](#)
- 10 164. 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. [\[三澤_モダンメディア_2005\]](#)
- 11 165. 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
- 12 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.
- 13 [\[品川_H15農水事業_2004\]](#)
- 14 166. Fu Q, Liu D, Wang Y, Li X, Wang L, Yu F, *et al*. Metabolomic profiling of *Campylobacter jejuni* with resistance
- 15 gene *ermB* by ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight mass spectrometry and
- 16 tandem quadrupole mass spectrometry. J Chromatogr B. 2018;1079:62-8.
- 17 167. 伊藤武. カンピロバクター食中毒—現状と対策—. 月刊フードケミカル. 2000;6:27-32. [\[伊藤_フードケミカル_2000\]](#)
- 18 168. 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
- 19 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.
- 20 169. 朝倉宏, 山本詩織, 橋理人, 吉村昌徳, 山本茂貴, 五十君静信. 冷凍処理による鶏肉中でのカンピロバクター汚染低減
- 21 効果に関する検討. 日食微誌. 2015;32(3):159-66.
- 22 170. Nicholson F, Groves S, Chambers B. Pathogen survival during livestock manure storage and following land
- 23 application. Bioresour Technol. 2005;96:135-43.
- 24 171. Baffone W, Casaroli A, Citterio B, Pierfelici L, Campana R, Vittoria E, *et al*. *Campylobacter jejuni* loss of
- 25 culturability in aqueous microcosms and ability to resuscitate in a mouse model. Int J Food Microbiol. 2006;107:83-
- 26 91.
- 27 172. 三澤尚明. カンピロバクターとヒトとの戦い—人類は多様な生存戦略を持つカンピロバクターを防除できるのか?—.
- 28 日食微誌. 2014;31(3):144-7.
- 29 173. Altekruse S, Stern N, Fields P, Swerdlow D. *Campylobacter jejuni* — an emerging foodborne pathogen. Emerg
- 30 Infect Dis. 1999;5:28-35.
- 31 174. Food Safety Authority of Ireland. Control of *Campylobacter* species in the food chain. 2002.
- 32 <http://www.fsai.ie/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=1342>.
- 33 175. Stern N, Kazmi S, Chapter 3 *Campylobacter jejuni*. In, Foodborne Bacterial Pathogens. Doyle MP, ed. Marcel
- 34 Dekker Inc., 1989, p. 71-110.
- 35 176. FDA. *Campylobacter jejuni*. In, Bad Bug Book, Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins. 2 nd
- 36 ed., 2012.
- 37 177. Balamurugan S, Nattress F, Baker L, Dilts B. Survival of *Campylobacter jejuni* on beef and pork under vacuum
- 38 packaged and retail storage conditions: Examination of the role of natural meat microflora on *C. jejuni* survival.
- 39 Food Microbiol. 2011;28:1003-10.
- 40 178. Gill CO, Harris LM. Survival and growth of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* on meat and in cooked foods. Appl

- 1 Environ Microbiol. 1982;44:259-63.
- 2 179. Hänninen ML, Korkeala H, Pakkala P. Effect of various gas atmospheres on the growth and survival of
3 *Campylobacter jejuni* on beef. J Appl Bacteriol. 1984;57:89-94.
- 4 180. Dykes GA, Moorhead SM. Survival of *Campylobacter jejuni* on vacuum or carbon dioxide packaged primal beef
5 cuts stored at -1.5°C. Food Control. 2001;12:553-7.
- 6 181. 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—健康危害と予防の
7 ための衛生管理—. 廣川書店, 2003.
- 8 182. 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
9 *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.
- 10 183. Lin J, Martinez AL. Effect of efflux pump inhibitors on bile resistance and *in vivo* colonization of *Campylobacter*
11 *jejuni*. J Antimicrob Chemother. 2006;58(5):966-72.
- 12 184. Zhang T, Dong J, Cheng Y, Lu Q, Luo Q, Wen G, *et al.* Genotypic diversity, antimicrobial resistance and biofilm-
13 forming abilities of *Campylobacter* isolated from chicken in Central China. Gut Pathog. 2017;9:62.
- 14 185. Teh AHT, Lee SM, Dykes GA. Identification of potential *Campylobacter jejuni* genes involved in biofilm formation
15 by EZ-Tn5 Transposome mutagenesis. BMC Res Notes. 2017;10(1):182.
- 16 186. Kvist M, Hancock V, Klemm P. Inactivation of efflux pumps abolishes bacterial biofilm formation. Appl Environ
17 Microbiol. 2008;74(23):7376-82.
- 18 187. Mavri A, Smole Možina S. Resistance to bile salts and sodium deoxycholate in macrolide- and fluoroquinolone-
19 susceptible and resistant *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains. Microb Drug Resist.
20 2013;19(3):168-74.
- 21 188. Nielsen EM, Engberg J, Madsen M. Distribution of serotypes of *Campylobacter jejuni* and *C. coli* from Danish
22 patients, poultry, cattle and swine. FEMS Immunol Med Microbiol. 1997;19:47-56.
- 23 189. Hopkins KL, Desai M, Frost JA, Stanley J, Logan JM. Fluorescent amplified fragment length polymorphism
24 genotyping of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains and its relationship with host specificity,
25 serotyping, and phage typing. J Clin Microbiol. 2004;42:229-35.
- 26 190. Nielsen EM, Fussing V, Engberg J, Nielsen NL, Neimann J. Most *Campylobacter* subtypes from sporadic
27 infections can be found in retail poultry products and food animals. Epidemiol Infect. 2006;134:758-67.
- 28 191. Ishihara K, Yamamoto T, Satake S, Takayama S, Kubota S, Negishi H, *et al.* Comparison of *Campylobacter*
29 isolated from humans and food-producing animals in Japan. J Appl Microbiol. 2006;100(1):153-60.
- 30 192. Deng F, Shen J, Zhang M, Wu C, Zhang Q, Wang Y. Constitutive and inducible expression of the rRNA methylase
31 gene *erm(B)* in *Campylobacter*. Antimicrob Agents Chemother. 2005;49:6661-4.
- 32 193. 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.
33 go.jp/j/syouan/douei/katiku_yobo/k_haccp/index.html](http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/katiku_yobo/k_haccp/index.html) (accessed 2018-5-7).
- 34 194. 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
35 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) .
- 36 195. 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
37 第 1 号厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長) .
- 38 196. 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
39 労働省医薬食品局食品安全部長) .
- 40 197. 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

- 1 厚生労働省医薬食品局食品安全部長) .
- 2 198. 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.
- 3 [\[食安委_カンピロ RP_2018\]](#)
- 4 199. 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
- 5 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) .
- 6 200. 宮崎県. 生食用食鳥肉の衛生対策. 2007.
- 7 201. 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
- 8 719 号鹿児島県保健福祉部長) .
- 9 202. Mead GC, Hudson WR, Hinton MH. Effect of changes in processing to improve hygiene control on contamination
- 10 of poultry carcasses with *Campylobacter*. *Epidemiol Infect.* 1995;115:495-500.
- 11 203. Newell DG, Fearnley C. Sources of *Campylobacter* colonization in broiler chickens. *Appl Environ Microbiol.*
- 12 2003;69(8):4343-51.
- 13 204. 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.
- 14 205. 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
- 15 の出現実態調査報告書. 2014.
- 16 206. Beach JC, Murano EA, Acuff GR. Prevalence of *Salmonella* and *Campylobacter* in beef cattle from transport to
- 17 slaughter. *J Food Prot.* 2002;65:1687-93.
- 18 207. Grau FH. *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter hyointestinalis* in the intestinal tract and on the carcasses of
- 19 calves and cattle. *J Food Prot.* 1988;51:857-61.
- 20 208. Minihan D, Whyte P, O'Mahony M, Fanning S, McGill K, Collins JD. *Campylobacter* spp. in Irish feedlot cattle: a
- 21 longitudinal study involving pre-harvest and harvest phases of the food chain. *J Vet Med B.* 2004;51:28-33.
- 22 209. Vanderlinde PB, Shay B, Murray J. Microbiological quality of Australian beef carcass meat and frozen bulk packed
- 23 beef. *J Food Prot.* 1998;61:437-43.
- 24 210. 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
- 25 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.
- 26 211. 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
- 27 の出現実態調査報告書. 2006.
- 28 212. 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.
- 29 213. 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*
- 30 *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.
- 31 214. Furukawa I, Ishihara T, Teranishi H, Saito S, Yatsuyanagi J, Wada E, *et al.* Prevalence and characteristics of
- 32 *Salmonella* and *Campylobacter* in retail poultry meat in Japan. *Jpn J Infect Dis.* 2017;70(3):239-47.
- 33 215. 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
- 34 便系大腸菌群, ペロ毒素産生性大腸菌, *Campylobacter jejuni/coli*, *Salmonella* および *Listeria monocytogenes* 検出
- 35 状況. *日食微誌.* 2015;32(4):209-14.
- 36 216. 厚生労働省. 食品の食中毒菌汚染実態調査 (2006 ~ 2017 年) . [http://www.mhlw.](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/01.html)
- 37 [go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/01.html](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/01.html) (accessed 2016-11-25).
- 38 217. 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-](http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/230-iasr-data/3037-iasr-table-b-pm.html)
- 39 [iasr-table-b-pm.html](http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/230-iasr-data/3037-iasr-table-b-pm.html) (accessed 2018-8-16).
- 40 218. Black R, Levine M, Clements M, Hughes T, Blaser M. Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans. *J*

- 1 Infect Dis. 1988;157:472-9.
- 2 219. Robinson D. Infective dose of *Campylobacter jejuni* in milk. Br Med J. 1981;282:1584.
- 3 220. Teunis PF, Bonačić Marinović A, Tribble DR, Porter CK, Swart A. Acute illness from *Campylobacter jejuni* may
4 require high doses while infection occurs at low doses. Epidemics. 2018;24:1-20.
- 5 221. 厚生労働省. カンピロバクテリア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
6 2日). <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000126281.html> (accessed 2018-9-21).
- 7 222. 厚生労働省. 食中毒統計. 食中毒発生状況 (2006～2017年). [http://www.mhlw.
8 go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/04.html](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/04.html) (accessed 2018-6-6).
- 9 223. 厚生労働省. 人口動態統計. [http://www.e-stat.
10 go.jp/SG1/estat/OtherList.do?bid=000001041646&cycode=7](http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/OtherList.do?bid=000001041646&cycode=7)
(accessed 2019-3-8-629). [厚労省_人口動態統計_2004-2017]
- 11 224. 春日文字, 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
12 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
13 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).
14 2007.
- 15 225. Kubota K, Kasuga F, Iwasaki E, Inagaki S, Sakurai Y, Komatsu M, *et al.* Estimating the burden of acute
16 gastroenteritis and foodborne illness caused by *Campylobacter*, *Salmonella*, and *Vibrio parahaemolyticus* by using
17 population-based telephone survey data, Miyagi Prefecture, Japan, 2005 to 2006. J Food Prot. 2011;74(10):1592-
18 8.
- 19 226. 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.
- 20 227. 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～
21 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.
- 22 228. Helms M, Simonsen J, Olsen KE, Mølbak K. Adverse health events associated with antimicrobial drug resistance
23 in *Campylobacter* species: a registry-based cohort study. J Infect Dis. 2005;191(7):1050-5.
- 24 229. Jones TF, Schaffner W. New perspectives on the persistent scourge of foodborne disease. J Infect Dis.
25 2005;191(7):1029-31.
- 26 230. Wang SM, Huang FC, Wu CH, Tang KS, Tiao MM. Clinical significance of erythromycin-resistant *Campylobacter*
27 *jejuni* in children. J Microbiol Immunol Infect. 2011;44(1):63-6.
- 28 231. Almofti YA, Dai M, Sun Y, Hao H, Liu Z, Cheng G, *et al.* The physiologic and phenotypic alterations due to
29 macrolide exposure in *Campylobacter jejuni*. Int J Food Microbiol. 2011;151(1):52-61.
- 30 232. Zeitouni S, Guyard-Nicodème M, Kempf I. Comparison of adhesion, invasion, motility, and toxin production of
31 *Campylobacter* strains and their resistant mutants. Microb Drug Resist. 2013;19(2):130-7.
- 32 233. Lapierre L, Gatica MA, Riquelme V, Vergara C, Yañez JM, San Martín B, *et al.* Characterization of antimicrobial
33 susceptibility and its association with virulence genes related to adherence, invasion, and cytotoxicity in
34 *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolates from animals, meat, and humans. Microb Drug Resist.
35 2016;22(5):432-44.
- 36 234. カンピロバクテリア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
37 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—カンピロバクテリア・レファレンスセンター.
38 IASR. 1999;20:109-10. <http://idsc.nih.go.jp/iasr/20/231/dj2311.html> (accessed 2018-8-30).
- 39 235. カンピロバクテリア血清型別レファレンスグループ. わが国における腸炎由来 *Campylobacter jejuni* の血清型別検出
40 動向およびキノロン剤に対する耐性菌の出現状況—カンピロバクテリア・レファレンスセンター. IASR. 2006;27:173-

- 1 5. <http://idsc.nih.gov/iasr/27/317/dj3175.html> (accessed 2018-8-30).
- 2 236. 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
3 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.
4 2010;31(359):15-7. <http://idsc.nih.gov/iasr/31/359/dj3599.html> (accessed 2017-2-27).
- 5 237. 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
6 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>
7 (accessed 2018-9-4).
- 8 238. 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
9 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-](https://www.niid.go.jp/niid/ja/reference/8162-reference-report39.html)
10 [report39.html](https://www.niid.go.jp/niid/ja/reference/8162-reference-report39.html) (accessed 2018-9-4).
- 11 239. 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.
- 12 240. 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.
- 13 241. 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
14 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」.
15 2017.
- 16 242. 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
17 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」.
18 2018.
- 19 243. 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.
- 20 244. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(3):577.
- 21

245. [株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズブレボ 40 注射液」申請書. 2016. \(非公表\) –\[申請書\]](#)
246. [株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズブレボ 40 注射液」添付資料概要書. 2016.– \(非公表\) \[概要書\]](#)
247. [株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズブレボ 40 注射液」添付資料 1-1. 2016. \(非公表\) \[添付 1-1\]](#)
248. [食品安全委員会動肥料・飼料等専門調査会. \(案\) 動物用医薬品評価書 チルジピロシン. 2019. \(非公表\) –\[食安委肥飼料_PMT 評価書案_2019 \(予定\) \]](#)
249. [株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズブレボ 40 注射液」添付資料 1-2. 2016. \(非公表\) \[添付 1-2\]](#)
250. [株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズブレボ 40 注射液」添付資料 1-3. 2016. \(非公表\) \[添付 1-3\]](#)
251. [株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズブレボ 40 注射液」添付資料 1-4. 2016. \(非公表\) \[添付 1-4\]](#)
252. [農林水産省. 承認に当たり意見を聴取する動物用医薬品の概要 チルジピロシンを有効成分とする豚の注射剤 \(ズブレボ 40 注射液\) . 2019. \[農水省_説明資料_2019\]](#)
253. [FDA. Freedom of Information Summary. NADA 141-334. ZUPREVO, Tildipirosin 18% Injectable Solution, Beef and Non-Lactating Dairy Cattle. May 14, 2012. \[FDA_FOI_2012\]](#)
254. [EMA CVMP. CVMP assessment report Zuprevo. 2011. \[EMA CVMP Rep_2011\]](#)
255. [Andersen NM, Poehlsgaard J, Warrass R and Douthwaitea S. Inhibition of protein synthesis on the ribosome by Tildipirosin compared with other veterinary macrolides. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56\(11\):6033-6. \[Anderson AAC_2012\]](#)
256. [Rose M, Menge M, Bohland C, Zschiesche E, Wilhelm C, Kilp S, et al. Pharmacokinetics of tildipirosin in porcine plasma, lung tissue, and bronchial fluid and effects of test conditions on in vitro activity against reference strains and field isolates of *Actinobacillus pleuropneumoniae*. J Vet Pharmacol Ther. 2012;36\(2\):140-53. \[Rose_\] Vet Pharmacol Therap_2012\]](#)
257. [株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズブレボ 40 注射液」添付資料 10-4. 2016. \(非公表\) \[添付 10-4\]](#)
258. [株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズブレボ 40 注射液」添付資料 14-1. 2016. \(非公表\) \[添付 14-1\]](#)
259. [株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズブレボ 40 注射液」添付資料 10-5. 2016. \(非公表\) \[添付 10-5\]](#)
260. [株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズブレボ 40 注射液」添付資料 1-14. 2016. \(非公表\) \[添付 1-14\]](#)
261. [株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズブレボ 40 注射液」添付資料 1-13. 2016. \(非公表\) \[添付 1-13\]](#)
262. [Roberts MC. Tetracycline and MLS nomenclature. <http://faculty.washington.edu/marilynr/> \(accessed 2019-4-9\).\[Roberts_Website_2018\]](#)
263. [Wasteson Y, Roe DE, Falk K, Roberts MC. Characterization of tetracycline and erythromycin resistance in *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Vet Microbiol. 1996;48\(1-2\):41-50. \[Wasteson_VM_1996\]](#)
264. [Yeh JC, Lo DY, Chang SK, Chou CC, and Kuo HC. Antimicrobial susceptibility, serotypes and genotypes of *Pasteurella multocida* isolates associated with swine pneumonia in Taiwan. Vet Rec. 2017;181:323. \[Yeh Vet](#)

[Rec_2017\]](#)

265. [Matter D, Rossano A, Limat S, Vorlet-Fawer L, Brodard I, Perreten V. Antimicrobial resistance profile of *Actinobacillus pleuropneumoniae* and *Actinobacillus porcitoncillarum*. Vet Microbiol. 2007;122:146-56. \[Matter_VM_2007\]](#)
266. [Dayao D, Gibson JS, Blackall PJ, Turni C. Antimicrobial resistance genes in *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Haemophilus parasuis* and *Pasteurella multocida* isolated from Australian pigs. Aust Vet J. 2016;94:227-31. \[Dayao_Aust Vet J_2016\]](#)
267. [Dayao D A, Seddon J M, Gibson J S, Blackall P J, Turni C. Whole genome sequence analysis of pig respiratory bacterial pathogens with elevated minimum inhibitory concentrations for macrolides. Microb Drug Resist. 2016;22:531-37. \[Daya_Microb Drug Resist_2016\]](#)
268. [Bosse J T, Li Y, Rogers J, Fernandez Crespo R, Li Y, Chaudhuri R R, et al. Whole genome sequencing for surveillance of antimicrobial resistance in *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Front Microbiol. 2017;8:311. \[Bosse_Front Microbiol_2017\]](#)
269. [Xu J, Jia H, Cui G, Tong H, Wei J, Shao D, et al. ICEAplChn1, a novel SXT/R391 integrative conjugative element \(ICE\), carrying multiple antibiotic resistance genes in *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Vet Microbiol. 2018;220:18-23. \[Xu_VM_2018\]](#)
270. [Karki AB, Wells H, Fakhr MK. Retail liver juices enhance the survivability of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* at low temperatures. Sci Rep. 2019;9:2733. \[Karki_Sci Rep_2019\]](#)