

(案)

ぶり類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

2022年〇月

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
I. 評価の経緯及び範囲等 .....	2
1. はじめに .....	2
2. 経緯 .....	2
3. 評価の範囲 .....	2
II. ハザードの特定に関する知見 .....	4
1. マクロライド系抗生物質の名称、化学構造等 .....	4
(1) 名称、化学構造等 .....	4
(2) 評価対象成分の系統 .....	4
(3) 使用方法、規制等 .....	6
(4) 使用状況 .....	7
2. エリスロマイシンの海外における評価状況等 .....	8
(1) 国際機関 .....	8
(2) 米国 .....	8
(3) 欧州 .....	9
(4) 豪州 .....	9
3. 対象水産動物におけるエリスロマイシンの薬物動態 .....	9
(1) 薬物動態試験 .....	9
(2) 残留試験 .....	10
4. 抗菌活性 .....	10
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ .....	10
(2) 抗菌スペクトル .....	10
(3) 対象とするぶり類の病原菌に対する MIC 分布 .....	12
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布 .....	14
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 .....	15
(1) マクロライドに対する耐性の基本的機序 .....	15
(2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性 .....	16
(3) 耐性遺伝子の伝達 .....	19
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） .....	19
(1) マクロライド及び他の系統の抗生物質との交差耐性 .....	19
(2) 他の系統の抗生物質との共耐性 .....	20
(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 .....	21
7. ハザードの特定に係る検討 .....	21
<別紙 検査値等略称> .....	22
<参照> .....	23

## I. 評価の経緯及び範囲等

### 1. はじめに

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等に使用するマクロライド系抗菌性物質に係る薬剤耐性菌に関して、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成16年9月30日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）に基づき、「家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介して人に伝播し、人が当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、人用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度」について、評価を行った。（参照1）

### 2. 経緯

2003年12月8日に、農林水産省から、①飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和28年法律第35号。以下「飼料安全法」という。）第2条第3項の規定に基づき飼料添加物として指定されている抗菌性物質が、飼料添加物として飼料に添加され家畜等に給与された場合及び②医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第14条第1項の規定に基づき承認されている動物用医薬品の主成分のうち、飼料添加物として指定されている抗菌性物質と同一又は同系統で薬剤耐性の交差が認められる抗菌性物質が、医薬品医療機器等法及び獣医師法（昭和24年法律第186号）の規定に従い動物用医薬品として家畜等に投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、食品健康影響評価の要請がなされた。

この評価要請の対象には、動物用医薬品の主成分であるマクロライド系抗生物質が含まれていた。

マクロライド系抗生物質のうち、豚に使用される飼料添加物の16員環マクロライド並びに牛、豚、鶏に使用する動物用医薬品の14員環及び16員環マクロライドについては、2019年2月5日にリスクの程度は低度と考えた旨答申を行っている。なお、蜜蜂及び馬に使用する動物用医薬品のマクロライド系抗生物質は、蜜蜂は生産物であるはちみつの特性等から、また、馬は評価時から起算して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く、従ってリスクの程度は無視できる程度と考えた旨答申を行っている。更に、牛と豚に動物用医薬品として使用するツラスロマイシン及びガミスロマイシン（共に15員環マクロライド）についても、2012年～2017年にかけて、リスクの程度は中等度と考えた旨答申を行っている。

### 3. 評価の範囲

2003年12月8日になされた評価要請の対象のうち、動物用医薬品の主成分であるマクロライド系抗生物質について、既に評価が完了している畜産動物を除き、養殖水産動物に使用されるものを対象として評価を行った。

2022年2月現在、養殖水産動物に使用可能なマクロライド系抗生物質は、エリスロマイシンである。

エリスロマイシンはすずき目魚類の連鎖球菌症の治療に用いられる。

連鎖球菌症は、海水魚及び淡水魚に発生する疾病で、海水魚ではぶり類（すずき目）、マダイ（すずき目）、ヒラメ（かれい目）等に、淡水魚ではサケ科魚類（さけ目）、アユ（きゅうりょうお目）、テラピア（すずき目）などに発生する。ただし、魚病被害の内訳によると、連鎖球菌症の多くがぶり類での報告であり、後述のとおりエリスロマイシンもぶり類に多く使用されていることから、本評価書では、すずき目魚類のうち特にぶり類を対象として食品健康影響評価を行った。ぶり類<sup>1</sup>には、ぶり (はまち)、ひらまさ、かんぱちが含まれる。（参照2、3）

なお、ぶりの連鎖球菌症は、 $\alpha$  溶血性レンサ球菌症（*Lactococcus garvieae* 感染症）と連鎖球菌症があり、前者の原因菌は *Lactococcus garvieae*<sup>2</sup> であるが、後者は *Streptococcus dysgalctiae* 等である。なお、他の養殖魚からは過去に数種の原因菌（*Streptococcus equisimilis*、*s. faecalis*、*s. faecium* 等）が報告されてきており、現在は *S. iniae* が主原因菌と考えられている。（参照2、4）

連鎖球菌による被害額及びエリスロマイシンの使用量は、連鎖球菌症に対する経口及び注射ワクチンがそれぞれ 1997 年及び 2000 年に承認され普及するに伴い減少傾向にあった。しかし、近年、ワクチンによる予防効果が低い、従来と異なるレンサ球菌症原因菌による感染症（II 型  $\alpha$  溶血性レンサ球菌症）がぶり類の養殖場で拡大し問題となっている。従来と異なる診断用血清に凝集する *L. garvieae* を I 型、非凝集性の株を II 型としている。（参照4）

事務局：

- 対象とする動物について記載をする項目が存在しない。
  - ・ぶり類の養殖状況（養殖形態や飼養期間、出荷に至るまでの期間や季節など）
  - ・ぶり類の漁獲高
  - ・養殖魚と天然魚の流通割合
  - ・主な養殖場所や産地等を記載する必要はないか。

- 適応症について記載する項目が存在しない。
  - ・発生する魚種
  - ・原因菌（血清型など）
  - ・疾病の性格（発生数推移、ワクチンの有無）等を記載する必要はないか。取り急ぎ今回は簡易的に記載をしてある。

早山専門委員：

評価対象の背景を明確にするためにも、これらの情報の記載があった方がいいと思います。（適応症について）今回は簡易的な記載とのことですが、簡潔で分かりやすいです。

<sup>1</sup> 魚類 - 条鰭綱 - 新鰭亜綱 - 真骨下綱 - 棘鰭上目 - スズキ目 - スズキ亜目 - Percoidea (スズキ) 上科 - アジ科 - Naucratinae (ブリモドキ) 亜科 - ブリ属

<sup>2</sup> ブリの連鎖球菌症原因菌は *Streptococcus* 属から *Enterococcus* 属に、さらに *Lactococcus* 属に移された経緯がある。

## II. ハザードの特定に関する知見

### 1. マクロライド系抗生物質の名称、化学構造等

マクロライドは、2 つ以上のアミン又は中性糖が結合した様々な大きさのラクトン環から構成されている。マクロライドは、主に 14、15 及び 16 員環に分類される。ラクトン環中の炭素数の違い、新たなマクロライドでの抗菌スペクトル及び抗菌活性の改善等によって、薬物動態学的特性や細菌の耐性機序に対する反応が異なるが、いずれの場合も、グラム陽性菌、マイコプラズマ、クラミジア等に優れた抗菌力を発揮するほか、グラム陰性球菌、一部のグラム陰性桿菌に対しても抗菌活性を示す。(参照5～8)

#### (1) 名称、化学構造等

ぶり類に使用可能なエリスロマイシンの名称、化学構造等を表 1 に示した。エリスロマイシンは、14 員環マクロライドに分類される。(参照 5、9～12)

表 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)
化学名	エリスロマイシン
CAS 番号	114-07-08
IUPAC 英名	エリスロマイシン： (3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-6-{{[(2S,3R,4S,6R)-4-(Dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy}}-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-4-{{[(2R,4R,5S,6S)-5-hydroxy-4-methoxy-4,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy}}-3,5,7,9,11,13-hexamethyloxacyclotetradecane-2,10-dione
分子式	C <sub>37</sub> H <sub>67</sub> NO <sub>13</sub>
分子量	733.93
構造式	

#### (2) 評価対象成分の系統

評価対象であるエリスロマイシンを含む 14 員環マクロライド及び関連する系統の抗生物質について、国内における医薬品医療機器等法に基づくヒトに使用する医薬品及び家畜等に使用する動物用医薬品としての承認状況を表 2 に示した。(参照 5、13、14)

表 2 国内におけるエリスロマイシンを含む 14 員環マクロライド及び関連する系統の抗生物質のヒト用医薬品及び動物用医薬品としての承認状況

系統	成分一般名	ヒト	牛、馬、豚、鶏	蜜蜂	水産動物	イヌ・ネコ
①評価対象成分の系統						
14 員環マクロライド	エリスロマイシン	○	(○)		○	(○)
	クラリスロマイシン	○				
	ロキシスロマイシン	○				
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		(○)			
	ツラスロマイシン		○			
16 員環マクロライド	ジョサマイシン	○				
	スピラマイシン	○				
	タイロシン		○	○		
	チルジピロシン		(○)			
	チルバロシン		○			
	チルミコシン		○			
リンコマイシン系	ミロサマイシン		(○)	(○)		
	クリンダマイシン	○				○(イヌ)
	リンコマイシン	○	○		○	(○)

(○) : 2019 年現在承認はあるが販売されていない製剤。(参照 24)

事務局：

表 2 は 2019 年に家畜のマクロライド系を評価した際に作成してものを事務局がわかる範囲で更新をしたもの。現在詳細を確認中。

### ① 評価対象成分の系統 (14 員環マクロライド)

エリスロマイシンは土壌中の放線菌である *Saccharopolyspora erythraea* により産生される 14 員環マクロライドである。培養産物はエリスロマイシン A を主成分とし、エリスロマイシン B (5%以下) 及びエリスロマイシン C (5%以下) の 3 種の混合物であるが、これらは有機溶剤に対する溶解性に相違がある等の特徴を利用して、A だけを分離精製したものを通常エリスロマイシンと記述している。エリスロマイシンは塩基物質であり、各種の塩や誘導体がつくられ、その目的に応じて選択的に使用されてきた。(参照 5、15、16)

国内では、家畜に使用する動物用医薬品として、エリスロマイシンの注射剤等が承認されている。(参照 5、8、13)

国内でヒトの治療に使用される 14 員環マクロライドは、エリスロマイシン、クラリスロマイシン及びロキシスロマイシンである。(参照 5、8)

テリスロマイシンは、14 員環マクロライドの半合成誘導体であるが、構造変化によりリボソームへの結合性の改善が認められ、抗菌活性、抗菌スペクトル、交差耐性、薬物動態等が従前のマクロライドと異なっており、ケトライド系と呼ばれる。国内では家畜用及びヒト用の承認製剤はない。(参照 5、8、13、14)

## ② 関連する系統

15 員環マクロライドは、国内で牛及び豚に使用する動物用医薬品としてガミスロマイシン及びツラスロマイシンの注射剤が承認されている。ヒト用としては、アジスロマイシンが使用されている。(参照 13、14)

16 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飼料添加剤、飲水添加剤、注射剤等が承認されている。ヒト用医薬品としては、ジョサマイシン及びスピラマイシンが使用されている。(参照 13、14)

また、リンコマイシン系及びストレプトグラミン B 群抗生物質は、マクロライドとは化学構造は異なるものの、重複する作用部位に対し類似した作用機序を示し、マクロライドとともにマクロライド・リンコマイシン・ストレプトグラミン B (MLS<sub>B</sub>) 系抗生物質と呼ばれる。国内では、家畜に使用する動物用医薬品としてリンコマイシン、ヒト用としてクリンダマイシン、リンコマイシンが使用されている。ストレプトグラミン B 群抗生物質については、国内で家畜用及びヒト用の承認製剤はない。(参照 5、7、13、14)

## (3) 使用方法、規制等

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

エリスロマイシンを有効成分とする動物用医薬品は、養殖水産動物ではスズキ目魚類のレンサ球菌症に使用される。用法・用量、使用禁止期間等の詳細は表 3 のとおり。

表 3 エリスロマイシンの使用方法等

対象動物	スズキ目魚類
投与経路	経口投与（飼料添加剤）
対象疾病	レンサ球菌症
用法・用量	50 mg（力価）以下/kg 体重・日（5 日間）
使用禁止期間	食用に供するために水揚げする前 30 日間

農林水産省は都道府県を通じて養殖業者に対し、使用基準の遵守を指導するとともに、適正使用の普及・啓発を行っている。(参照17)

水産分野の抗菌剤は、畜産分野とは異なり、獣医師の関与が義務付けられた医薬品医療機器等法に基づく要指示医薬品制度の対象とはなっていない。このため、2018 年 1 月 1 日から、水産用抗菌剤を使用する際の獣医師、魚類防疫員、薬事監視員等の専門家による指導体制強化のための仕組みを導入した。(参照 17)

養殖水産動物に使用されるエリスロマイシンについて、添付文書に記載すべき事項として共通して設定されている「使用上の注意」は以下のとおりである。(参照18)

- ① 本剤はスズキ目魚類のレンサ球菌症を治療するために使用し、スズキ目魚類以外の魚又は動物には使用しないこと

- ② 本剤は必要量以上使用してもその治療効果は変わらないことから、【用法及び用量】に従って正しく使用すること
- ③ 【用法及び用量】に定められている期間使用した後は、治療の効果の有無にかかわらず、本剤の使用を中止し、繰り返し使用しないこと
- ④ 本剤は病気の治療に必要な最小限の期間の使用に止めることとし、病気が治まった後は使用しないこと
- ⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること
- ⑥ 本剤は指導機関（家畜保健衛生所、魚病診断総合センター、水産試験場等）に相談の上使用すること

事務局：

養殖水産動物に使用される抗菌性物質の規制に関する情報の詳細は農林水産省より評価時に提供を求める予定。

#### （４）使用状況

水産用医薬品として使用されるエリスロマイシンの推定年間販売量を表 4 に示した。全て海水魚用であり、淡水魚用及び観賞魚用としては使用されていなかった。

水産用エリスロマイシンの販売量は、2010 年から 2014 年までは 20 トン/年前後で推移しているが、その後増加傾向がみられ、2019 年は 107.4 トン/年であった。この増加傾向は適応症である連鎖球菌症（ラクトコッカス感染症）の発生に伴うものと推測されている。

事務局：

販売高年報を元に推定年間販売量を記載しているが、明確にわかるのは海産魚用のみ。ぶり類へ特化した使用量については、農水省より全体の 99.7%がぶり類向けと情報提供があった。

詳細は、評価時に農水省に提出を求める。

早山専門委員：

基本的な確認で恐縮ですが、水産分野の場合、魚病の診断、薬剤の処方、薬剤の投与というのは実際どのように行われているのでしょうか。

また、連鎖球菌症の発生に伴い、エリスロマイシンの販売量が増加しているとのことですが、連鎖球菌症の発生が増加している要因は何かあるのでしょうか。ワクチンが効かないタイプの発生が増えていることでしょうか？

事務局：

頂戴したコメントを踏まえ、専門参考人の先生方にプレゼンをお願いしました。



水産用抗菌性物質販売量総計に占める水産用エリスロマイシン販売量の割合は、2010年から2014年までは16.7~25%であったが、その後増加し、2019年は約48.4%であった。また、家畜、イヌ・ネコ等を含む動物用抗菌性物質全体の総計に占める割合は、2010年から2014年までは約2~3%であったが、その後増加し、2019年は約12.7%であった。(参照19、20)

表 4 水産用医薬品として使用されるエリスロマイシンの推定年間販売量 (原末換算)  
(kg)

薬剤系統	原末換算量(kg)/年									
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
動物 <sup>1)</sup> に使用される抗生物質・合成抗菌剤 <sup>2)</sup> の総計	737,672	789,222	763,298	785,532	753,208	787,818	832,558	827,445	824,567	842,547
水産用 <sup>3)</sup> 抗生物質・合成抗菌剤 <sup>2)</sup> の総計	<u>76,946</u>	<u>131,015</u>	<u>127,955</u>	<u>119,932</u>	<u>100,084</u>	<u>131,910</u>	<u>155,104</u>	<u>170,390</u>	<u>168,480</u>	<u>222,091</u>
水産用エリスロマイシン(% <sup>4)</sup> )	19,236.0 ( <u>25.0/2.6</u> )	22,666.0 ( <u>17.3/2.9</u> )	21,370.8 ( <u>16.7/2.8</u> )	21,700 ( <u>18.1/2.8</u> )	17,130.4 ( <u>17.1/2.3</u> )	38,046.0 ( <u>28.8/4.8</u> )	61,436.0 ( <u>39.6/7.4</u> )	68,870.0 ( <u>40.4/8.3</u> )	82,610.0 ( <u>49.0/10.0</u> )	107,400.0 ( <u>48.4/12.7</u> )

1) 家畜、養殖水産動物、イヌ・ネコ等を含む。

2) 「動物用医薬品販売高年報(別冊)各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量」から駆虫剤及び抗原虫剤の販売量を除いたもの。抗真菌性抗生物質を含む。

3) 海水魚、淡水魚及び観賞魚

4) 水産用抗菌性物質製剤販売量に対する割合(%)/動物用抗菌性物質製剤販売量に対する割合(%)

## 2. エリスロマイシンの海外における評価状況等

### (1) 国際機関

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21)

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、(世界的に)重篤な症例の絶対数は相当であると推定している。

### (2) 米国

米国食品医薬品庁(FDA)は、ヒト医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、マクロライドは食中毒の原因となる腸管病原菌の治療薬及びヒト医療で重要な感染症(レジオネラ症、非結核性抗酸菌症の治療又は予防等)の唯一若しくは限定的又は必須の治療薬であるとして、その重要度を3段階評価の1番上である「Critically important」としている。(参照22)

### (3) 欧州

欧州医薬品庁 (EMA) は、ヒト医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、マクロライド (ケトライドを除く) については、非定型市中肺炎、*H. pylori* 感染症、クラミジア属菌感染症等の治療に用いられるほか、ペニシリンやセファロスポリンアレルギーがある場合の有用な代替薬であり、カンピロバクター及び黄色ブドウ球菌がハザードとなり得る菌種とされているが、その分類は4段階中上から3つ目の「カテゴリーC」としている。「カテゴリーC」には、特定の適応症に対して動物用医薬品では代替薬が限られているがヒト用医薬品では代替薬が存在する抗菌性物質が含まれる。多剤耐性遺伝子によって最もリスクが高い「カテゴリーA」に含まれる抗菌性物質に対する耐性を選択する可能性がある抗菌性物質が含まれる。グラム陽性菌、グラム陰性菌及び嫌気性菌から検出される多くの *erm* 遺伝子 (マクロライド耐性遺伝子の1つ) が水平伝播可能であり、マクロライド耐性カンピロバクターは動物由来食品を介してヒトに伝播可能だとしている。(参照23)

### (4) 豪州

豪州の薬剤耐性に関する専門家グループ (ASTAG) は、豪州におけるヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、マクロライドはヒトの医療において耐性化が進行しても他系統の抗菌性物質が数多く利用可能であるとして、その重要度を「Low」としている。(参照24)

## 3. 対象水産動物におけるエリスロマイシンの薬物動態

2013年に食品安全委員会がエリスロマイシンの残留基準の設定に係る食品健康影響評価を行った。水産動物における薬物動態試験及び残留試験の結果は以下のとおり。国内で承認されているエリスロマイシン製剤を同量 (50 mg/kg 体重) ぶり類に単回経口投与すると、血流を介して筋肉、肝臓、腎臓や脾臓等の体内の各組織に移行した。また、同量を10日間連続経口投与した場合、消失の遅い肝臓や脾臓でも最終投与6日後には定量限界未満となった。(参照15)

### (1) 薬物動態試験

はまち (体重約120 g) にエリスロマイシン製剤を単回強制経口投与 (50 mg/kg 体重) した。各臓器の  $T_{max}$  は、血液、肝臓、腎臓及び脾臓で1時間、筋肉では3時間であった。血液、肝臓、腎臓、脾臓及び筋肉中の  $C_{max}$  は、それぞれ、12.9、86.4、50.1、63.3 及び 16.3  $\mu\text{g/g(mL)}$  であった。肝臓、腎臓及び脾臓中の濃度は血中濃度より約4~7倍高く、筋肉中濃度は血中濃度とほぼ同等であった。(参照15)

はまち (体重約300 g、100尾) にエリスロマイシン製剤を単回混餌投与 (展着剤・魚ミンチ混合、50 mg/kg 体重) した。血液及び肝臓では投与1時間後で  $C_{max}$  (2.49 及び 10.48  $\mu\text{g/g}$ ) に達した。腎臓、脾臓及び筋肉では投与3時間後で  $C_{max}$  (11.39、10.22 及び 2.25  $\mu\text{g/g}$ ) に達した。いずれの部位においても、時間の経過とともに濃度は徐々に減少したが、投与24時間後でも検出された。(参照15)

## (2) 残留試験

はまちにエリスロマイシン製剤を 10 日間混餌投与 (50 mg/kg 体重/日) し、血液、肝臓、腎臓、脾臓、筋肉及び胆汁中の残留について調べた。エリスロマイシンは速やかに吸収され、腎臓における 10.53 mg/kg が最高値で、いずれの部位も投与後 1 又は 3 時間で Cmax に達し、その後は一次式に従って消失した。T1/2 は長い方から、腎臓、脾臓、肝臓、筋肉、血液の順に長く、腎臓では 14.8 時間であった。消失速度の遅い腎臓及び脾臓では、血液、肝臓及び筋肉よりも比較的長時間残留がみられたが、最終投与 6 日後には全て定量限界未満になった。(参照 15)

はまちにエリスロマイシン製剤を 10 日間混餌投与 (50 及び 100 mg/kg 体重/日) した。50 mg/kg 体重/日投与群では、上記試験と同様速やかに吸収され、各組織に分布し、Cmax に達した後は一次式に従って消失した。T1/2 は脾臓及び腎臓で長く、それぞれ 15.63 及び 15.89 時間であった。いずれの組織においても最終投与 7 日後には定量限界未満となった。胆汁中濃度は他の組織に比べて高濃度であり、最終投与 3 時間後に Cmax (166.21  $\mu$ g/g : 肝臓の約 10 倍) に達し、最終投与 6 日後には定量限界未満となった。

100 mg/kg 体重/日投与群では、各組織の Cmax は 50 mg/kg 体重/日投与群の 2~4 倍高かったが、Cmax に達した後の消失は一次式に従い、50 mg/kg 体重/日投与群と同様の推移であった。脾臓及び腎臓の T1/2 は、それぞれ 35.41 及び 33.0 時間であり、最終投与 14 日後に定量限界未満になった。胆汁中濃度は最終投与 12 日後に定量限界未満になった。(上記 2 試験の定量限界 : 血液 ; 0.03~0.04、肝臓 ; 0.05~0.07、腎臓 ; 0.07~0.09、脾臓 ; 0.06~0.09、筋肉 ; 0.03~0.06 及び胆汁 ; 0.04~0.05 mg/kg(L)) (参照 15)

## 4. 抗菌活性

### (1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

マクロライドの作用機序は、細菌リボソームの構成ユニットの 1 つである 50S サブユニット中の 23S rRNA にあるドメイン V の 2058 及び 2059 位のアデニン塩基付近に、マクロライドが可逆的に 1:1 の割合で結合することによる。この結果、アミノアシル tRNA 及びペプチジル tRNA のリボソームへの結合を阻害し、細菌のタンパク質合成を阻害することにより、発育・増殖を阻止する静菌作用を示す。(参照 8、25)

マクロライドの作用は時間依存性が高く、濃度上昇よりも暴露時間の持続により抗菌作用が発揮される。(参照 5、26)

### (2) 抗菌スペクトル

エリスロマイシンは、グラム陽性球菌 (*Staphylococcus* 属菌、*Streptococcus* 属菌等)、グラム陽性桿菌 (*Bacillus* 属、*Corynebacterium* 属、*Erysipelothrix* 属、*Lactobacillus* 属、*Listeria* 属、*Rhodococcus* 属、*Trueperella* 属、等)、マイコプラズマ及びある種のグラム陰性菌 (*Actinobacillus* 属、*Avibacterium* 属、*Brucella* 属、*Campylobacter* 属、*Pasteurella* 属、*Haemophilus* 属、*Histophilus* 属、*Leptospira* 属等) に対し有効である。また、*Clostridium* 属、*Fusobacterium* 属、*Bacteroides* 属等の嫌気性菌に活性を有する。(参照 5、16、27、28)

大腸菌 (*Escherichia coli*)、サルモネラ等の腸内細菌科細菌、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 等は、14 員環マクロライドを基質とする多剤トランスポーターにより、エリスロマイシンに自然耐性を示す。(参照 6、29)

エリスロマイシンの参照菌株に対する抗菌作用を表 5 に示した。(参照 5、28)

表 5 参照菌株に対するエリスロマイシンの抗菌作用

菌種	菌株	菌株数	最小発育阻止濃度 (MIC)( $\mu\text{g/mL}$ )
グラム陽性菌			
<i>Staphylococcus aureus</i>	C87, C3, 5260, 5261, ATCC6538P, S5-1, Shishikura2, FDA 209P	8	<0.025~12.5
<i>Staphylococcus hyicus</i>	KK-109, S2-4, Ando2, Ando5	5	<0.025~0.39
<i>Streptococcus agalactiae</i>	埼 37-1-1, IEM60/59	2	<0.025
<i>Streptococcus pyogenes</i>	41, T3 RI	2	<0.025
<i>Streptococcus suis</i>	NAVAL 12, I-1	2	0.05~25
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Marienfelde, N-1, 2	3	0.05
<i>Trueperella (Actinomyces) pyogenes</i>	ATCC19411, 63.10.12.92, 63.10.27.205, NAVAL11, NAVAL42	5	<0.025~25
<i>Actinomyces bovis</i>	KI-104063	1	>100
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC6633	1	>100
	ATCC 6683	1	0.5
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	PW8	1	$\leq$ 0.006
グラム陰性菌			
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	SHP-1, NB001, Hi-1, TH237	4	0.1~12.5
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	S-1, A-19, 2, 3, 4	5	6.25~50
<i>Escherichia coli</i>	NIHJ 他 <sup>1)</sup>	37	12.5~>100
<i>Histophilus somni (Haemophilus somnus)</i>	5485	1	0.78
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Kasaya MNU	1	>100
<i>Mannheimia (Pasteurella) haemolytica</i>	N791, SA-14, NN-2, HU-2	4	3.13
<i>Pasteurella multocida</i>	989, NN-7, TI-19, B-1, B-2, SMP-1	7	1.56~3.13
<i>Proteus mirabilis</i>	記載なし	1	>100
<i>Morganella (Proteus) morganii</i>	Kono	1	>100
<i>Proteus vulgaris</i>	IAM1203	1	>100
<i>Salmonella</i> Dublin	NZX, SF-8, AI-3, L775, GW-1	5	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
<i>Salmonella</i> Infantis	Sa-21, Sa-23, Sa-24, Sa-42, Sa-43	5	100~>100
<i>Salmonella</i> Typhimurium	IH-4, EM-1, SIC-8401, TI-21, EF-85-9, L417	6	50~>100
マイコプラズマ			
<i>Acholeplasma laidlawii</i>	MAFF-1050, PG-10	2	0.05~0.1
<i>Mycoplasma dispar</i>	B41	1	<0.00625
<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	PG-43	1	<0.00625

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

### (3) 対象とするぶり類の病原菌に対する MIC 分布

水産用エリスロマイシンは、すずき目魚類に対して、[Ⅱ. 1. (3)]の表3に記載したとおり、動物用医薬品の承認を取得している。有効菌種は承認事項としては定められていないが、ぶり類の連鎖球菌症から想定される対象菌種としては、*Streptococcus dysgalactiae*, *S. iniae*, *S. agalactiae* 及び *Lactococcus garvieae* がある。(参照 4、5)

#### ① JVARM 病魚由来細菌のモニタリング

JVARM では、野外流行株の薬剤耐性調査において、病魚由来細菌の薬剤感受性調査を実施している。病魚（ぶり類以外を含む）由来 *Lactococcus garvieae* について、2003～2019 年の間継続的に調査してきた薬剤感受性試験の結果を表 6 に示した。(参照30)

2003～2007 年にかけて、MIC90 は高い値で推移していたが、2008 年以降は、2010 年を除いて、低い MIC 値を示しているため、感受性が維持されていると考えられる。

早山専門委員：

健康魚については、薬剤耐性菌をモニタリングするスキームはないという理解でよいでしょうか。

事務局：

頂戴したコメントを踏まえ、専門参考人の先生方にプレゼンをお願いいたしました。

表 6 国内におけるエリスロマイシンの病魚（ぶり類以外を含む）由来 *Lactococcus garvieae* に対する MIC

魚種	菌種 (血清型)	分離年	由来	菌株数	MIC (µg/mL)			(参照)
					範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
ぶり類	<i>Lactococcus garvieae</i>	2003	病魚	170	≦0.125~>512	0.25	512	参照 30
		2004		25	≦0.125~>512	≦0.125	>512	
		2005		33	≦0.125~512	0.25	128	
		2006		46	≦0.125~>512	≦0.125	>512	
		2007		47	≦0.125~512	0.25	512	
		2008		44	≦0.125~>512	≦0.125	0.5	
		2009		26	≦0.125~0.25	≦0.125	0.25	
		2010		19	≦0.125~>512	0.25	>512	
		2011		27	≦0.125~0.5	≦0.125	0.25	
		2012		39	≦0.125~>512	0.25	0.5	
		2013		21	≦0.125~0.25	≦0.125	0.25	
		2014		16	≦0.125~0.25	≦0.125	≦0.125	
		2015		27	≦0.125~8	≦0.125	0.25	
		2016		25	≦0.125~256	≦0.125	0.5	
すずき目、 かれい目、 ふぐ目	<i>Lactococcus garvieae</i> (I 型)	2017	病魚	40	≦0.125~256	0.25	0.5	
		2018		55	≦0.125~0.25	≦0.125	0.25	
		2019		74	34~>512	0.25	1	
すずき目	<i>Lactococcus garvieae</i> (II 型)	2017		65	≦0.125	≦0.125	≦0.125	
		2018		94	≦0.125~0.5	≦0.125	≦0.125	
		2019		120	≦0.125~8	≦0.125	≦0.125	

2011年から2019年まで、レンサ球菌症に対する効能を持つ4薬剤を対象に調査を行った。2019年は、LCMに対する耐性率は55.2%であった。2019年のEMに対する耐性率は3.1%、OTCに対する耐性率は2.6%と、耐性率が低値で維持されていた。フロルフェニコール(FF)については二峰性のMIC分布を示さずBPを設定できなかったため、耐性率を求めることが出来なかったが、全ての株で低いMIC値(≦4μg/ml)を示していたため、感受性が維持されていると考えられる(表7)(参照20)

表7 レンサ球菌症原因菌 *Lactococcus garvieae* の耐性率の推移(%)

薬剤 <sup>*1</sup>	BP	2011年	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	2019年
								<sup>*2*</sup> <sub>*3</sub>		
EM	8	0.0	10.3	0.0	0.0	3.7	8.0	1.9	0	3.1
LCM	4	92.6	76.9	71.4	62.5	59.3	76.0	61.0	31.5	55.2
OTC	8	0.0	12.8	0.0	0.0	3.7	8.0	0.0	0	2.6
検査株数(n)		27	39	21	16	27	25	105	149	194

BPの単位はμg/ml。EM：エリスロマイシン、LCM：リンコマイシン、OTC：オキシテトラサイクリン

\*1：FFについても調査対象としているが、BPが設定できないため、耐性率は掲載していない。

\*2：2016年までぶり類由来株のみを対象にしていたが、2017年からは海産魚由来株を対象としている。

\*3：2016年まで寒天平板希釈法で調査を実施していたが、2017年からは微量液体希釈法で調査を実施している。

## ② その他の調査

国内の病魚由来細菌のエリスロマイシンに対する薬剤感受性試験の結果を表8に示した。(参照31、32、33、34、35、36)

表8 国内におけるエリスロマイシンの病魚(ぶり類以外を含む)由来細菌に対するMIC分布

魚種	菌種 (血清型)	分離年	由来	菌株数	MIC(μg/mL)			(参照)
					範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
ぶり、ひらめ、さば、あゆ、あまご	<i>Streptococcus iniae</i>	1978、1985	病魚	15	0.05	0.05	0.05	参照31
ぶり	<i>Lactococcus garvieae</i> ( <i>Enterococcus seriolicida</i> )	1974~1985	病魚	5	0.05	0.05	0.05	参照31
うなぎ、ひらめ、まだい、あいなめ等	<i>Edwardsiella tarda</i>	1979-1995	病魚	185	12.5-50	25	50	参照32
ブリ、カンパチ、ヒラメ、シマアジ、イサキ	<i>N. seriolae</i>	1999-2001	病魚	60	<0.05->100	50	>100	参照33
ブリ、カンパチ	<i>N. seriolae</i>	2008-2014	病魚 (鹿児島)	16	<0.05->100	1.56	3.13	参照34

				6 (高知)	<0.05->100	-	-	
ブリ	<i>Photobacterium damsela</i> subsp. <i>piscicida</i>	1981-1983	病魚	281	1.6-50	NA	NA	参照35
ブリ	<i>Photobacterium damsela</i> subsp. <i>piscicida</i>	1984-1994	病魚	183	0.4-400	NA	NA	参照36

#### (4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

指標細菌としては〇〇が該当すると考えられる。また、ぶり類に関連する食品媒介性病原菌としてはサルモネラ、**黄色ブドウ球菌**、腸炎ビブリオ (*Vibrio parahaemolyticus*) 等が該当すると考えられる。

これらの指標細菌又は食品媒介性病原菌について、養殖水産動物由来株の薬剤感受性に関する報告は限られているが、平成 29 年度食品安全確保総合調査及び JVARM で収集されたビブリオ属菌に対する MIC を以下の表 9 及び表 10 に示した。(参照 30、37)

事務局：

指標細菌については、別途審議を行い特定を行う。特定され次第、必要に応じて追記する。ただし、全体的に情報が不足しており、ビブリオ属菌以外の細菌に関する情報がほぼ無いほか、ビブリオ属菌についても健康魚由来株の情報は限定的。

木村専門委員：

黄色ブドウ球菌は食中毒細菌としてはエンテロトキシンによる毒素型ですので、感染をおこすことはありません。したがって、薬剤耐性菌の観点では、ここに記載するのは不適當ではないかと考えました。

表 9 国内におけるエリスロマイシンの健康魚及びいけす付着物由来ビブリオ属菌に対する MIC

由来	菌種 (血清型)	分離年	菌株数	MIC (µg/mL)			(参照)
				範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
ぶり及び いけす付着物	<i>Vibrio alginolyticus</i>	2017	60	2~128	4	16	参照37
	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	2017	8	4~16	8	16	

表 10 国内におけるエリスロマイシンの病魚又は養殖環境由来ビブリオ属菌に対する MIC

魚種	菌属・種	分離年	由来	菌株数	MIC (µg/mL)			(参照)
					範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
すずき目、 かれい目、 ふぐ目	<i>Vibrio</i> spp.	2017	病魚	39	≦1~64	8	16	参照30
すずき目、 かさご目、 かれい目、 ふぐ目、 さけ目	<i>Vibrio</i> spp.	2018	病魚	51	≦0.125~128	8	16	
すずき目、 ふぐ目、 さけ目	<i>Vibrio</i> spp.	2019	病魚	40	2~>32	8	32	
— (養殖環境 由来)	<i>Vibrio</i> <i>parahaemolyti</i> <i>cus</i>	2007	養殖 環境	69	1~4	4	4	
		2008		25	0.5~4	1	2	
		2009		22	2~4	2	4	
		2011		53	≦0.125~2	2	2	
		2012		50	≦0.125~2	2	2	

## 5. マクロライドに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

### (1) マクロライドに対する耐性の基本的機序

細菌におけるマクロライドに対する耐性の基本的な機序は以下のとおりである。(参照 6、38、39、40)

耐性の獲得機構には、外来性遺伝子の獲得及び薬剤標的部位等をコードする遺伝子の変異がある。薬剤耐性菌は、一般的に薬剤への暴露により選択される。(参照 8、41、42)

#### ① 標的部位の変化及び修飾

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

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

#### ② 薬剤不活性化

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

#### ③ 薬剤の排出

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



## (2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性

マクロライド及び関連の薬剤に対する耐性に関与する外来遺伝子について、表 11 に示した。(参照 7、38、40、42、43、44)

*erm* 遺伝子を有する細菌は、遺伝子発現により 23S rRNA への結合部位が同じ MLS<sub>B</sub> 系抗生物質に対して交差耐性を示す。(参照 7、38、40、42)

表 11 獲得耐性遺伝子に関連した MLS に対する交差耐性

耐性の機序		獲得耐性遺伝子	耐性の表現型 <sup>1)</sup>			遺伝子の保有が報告された菌属 (一部)
			マクロライド <sup>2)</sup>	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> <sup>2)</sup>	R	R	R(ストレプトグラミン B 群に耐性)	<i>Actinobacillus, Actinomyces, Aeromicrobium, Bacillus, Bacteroides, Campylobacter, Clostridium, Corynebacterium, Enterococcus, Escherichia, Eubacterium, Fusobacterium, Gardnerella, Haemophilus, Klebsiella, Lactobacillus, Lactococcus, Micromonospora, Neisseria, Pasteurella, Pediococcus, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella, Selenomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Streptomyces, Treponema, Veillonella, Wolinella</i>
		<i>cfi</i>	S <sup>3)</sup>	R	R(ストレプトグラミン A 群に耐性)	<i>Campylobacter, Clostridium, Enterococcus, Escherichia, Staphylococcus, Streptococcus</i>
②薬剤 不活化 作用	ホスホリラーゼ	<i>mph</i>	R	S	S	<i>Photobacterium, Pseudomonas, Staphylococcus</i>
	ヌクレオチジルトランスフェラーゼ	<i>lnu</i>	S	R	S	<i>Enterococcus, Staphylococcus</i>
	エステラーゼ	<i>ere</i>	R	-	-	<i>Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Proteus</i>
③薬剤 の排出	ATP トランスポーター	<i>msr</i>	R	S	R(ストレプトグラミン B 群に耐性)	<i>Enterococcus, Staphylococcus</i>
		<i>lsa</i>	S	R	R(ストレプトグラミン A 群に耐性)	<i>Enterococcus, Lactococcus</i>
	主要なファシリテータートランスポーター	<i>mef</i>	R	S	S	<i>Acinetobacter, Corynebacterium, Enterococcus, Lactococcus, Neisseria, Micrococcus, Photobacterium, Staphylococcus, Streptococcus</i>

1) S : 感性、R : 耐性

2) *Erm* は、MLS<sub>B</sub> 系抗生物質の構成部位に作用し、交差耐性を起こさせる。

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

- : 参考文献に記載なし。

国内外におけるすずき目魚類及び養殖場由来細菌からのマクロライド及び関連する薬剤に対する耐性遺伝子の検出状況を表 12 及び表 13 に示した。

国内では、連鎖球菌感染症の原因菌である *L. garvieae* 及び類結節症の原因菌である *P. damsela* subsp. *piscicida* から *erm(B)* 及び *erm(M)* 遺伝子が検出されている (参照45、46)。国内のブリ類由来 *L. garvieae* では、*erm(B)* 遺伝子によってエリスロマイシン及びリンコマイシン耐性が付与されている。2012 年に出現した *L. garvieae* 血清型 II 菌の調査において、2015 年以降、リンコマイシン単剤耐性株が認められ、リンコマイシン耐性菌からリンコサミド、ストレプトグラミン A 及びリユーロムチリン耐性遺伝子である *lsa(D)* が同定されている。なお、リンコマイシン感性株においても *lsa(D)* 遺伝子座は存在するが、感性株では遺伝子配列内に未成熟終止コドンが認められる。(参照47、48)

*P. damsela* subsp. *damsela* は、ブリ類のビブリオ病の原因菌となることがあるとされており、国内ではクロダイ稚魚の死亡例から分離されている (参照 2、49)。マダイ等の養殖場に海水から分離された本菌に *mph(G)* 及び *mef(C)* が検出され、このうち *mph(G)* は単独でマクロライド耐性を付与し、*mef(C)* は単独ではマクロライド耐性を付与しないが、両耐性遺伝子の共存によってより高度の耐性が付与されることが報告されている。(参照50、51)

海外では、病魚由来ではない *V. parahaemolyticus* 及び *Enterococcus* spp. から *erm(B)* 遺伝子が検出されている。(参照52、53)

事務局：

国内の魚由来細菌から検出された耐性遺伝子の情報をまとめていましたが、浅井専門委員から牛乳由来の *L. garvieae* や、同じく *Lactococcus* 属の *L. lactis* から検出された耐性遺伝子 *mdt(A)* に関する以下の論文 2 報を頂戴したため、机上配付資料 3 として配付しています。

- ① Perreten V, Schwarz F V, Teuber M, Levy S.B. *Mdt(A)*, a new efflux protein conferring multiple antibiotic resistance in *Lactococcus lactis* and *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45(4): 1109-14.
- ② Walther C, Rossano A, Thomann A, Perreten V. Antibiotic resistance in *Lactococcus* species from bovine milk: presence of a mutated multidrug transporter *mdt(A)* gene in susceptible *Lactococcus garvieae* strains. *Vet Microbiol.* 2008; 131(3-4): 348-57.

表 12 国内におけるすずき目魚類由来細菌からの耐性遺伝子の検出状況

対象菌種	分離年度	由来	検出された遺伝子	参照
<i>Lactococcus garvieae</i>	2002	ブリ、カンパチ、キングフィッシュ	<i>erm(B)</i>	参照54
	1999-2006	ブリ	<i>erm(B)</i>	参照 45
	2015-2017	ブリ、カンパチ、シマアジ	<i>lsa(D)</i>	参照 47、48
<i>Photobacterium damsela</i> subsp. <i>damsela</i>		海水養殖場 (マダイ、ハタ)	<i>mph(G)</i> 、 <i>mef(C)</i>	参照 50、51
<i>Photobacterium damsela</i> subsp. <i>Piscicida</i>		ブリ	<i>erm(M)</i>	参照 46

表 13 海外におけるすずき目魚類由来細菌からの耐性遺伝子の検出状況

対象菌種		分離年度	由来	検出された遺伝子	参照
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	マレーシア	不明	スズキ	<i>erm(B)</i>	参照 52
<i>Enterococcus faecalis</i>	ポルトガル	2007	ヨーロッパ パヘダイ	<i>erm(B)</i>	参照 53
<i>Enterococcus faecium</i>					

一部のグラム陽性菌におけるマクロライド及びリンコマイシンの耐性遺伝子や耐性の表現型等を表 14 に示した。(参照 7)

MLS<sub>B</sub> 耐性の表現型には誘導型又は構成型がある<sup>3</sup>。14 員環マクロライドには誘導型耐性が認められ、菌株によっては容易に耐性化が起こる。一方、16 員環マクロライドには誘導型耐性が認められておらず、構成型耐性のみである。構成型発現の *Erm* メチラーゼは、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。(参照 5~7、42、55、56)

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

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

<sup>3</sup> 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 56)

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

\* : 殺菌作用は減少

### (3) 耐性遺伝子の伝達

国内のすずき目魚類等由来細菌 (*L. garvieae*, *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* 又は *Photobacterium damsela* subsp. *damsela*) に検出された *erm*、*mph* 及び *mef* 遺伝子はいずれも接合伝達性プラスミド上に存在し、同種又は他菌種 (*E. faecalis*、*E. coli*) の細菌に伝達することが可能である。(参照 32、45、51)

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

### (1) マクロライド及び他の系統の抗生物質との交差耐性

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

#### ① マクロライド

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) は、ヒト医療で使用されるクラリスロマイシン (14 員環)、アジスロマイシン (15 員環) 等と化学構造が類似している。(参照 8、41、57)

14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド間では、構成型耐性では全て耐性を示す等一定の交差耐性が認められる。*Staphylococcus* 属における誘導型耐性では、14 員環マクロライドで耐性が誘導されると、14 員環及び 15 員環マクロライドには耐性を示すが 16 員環マクロライドには耐性を示さない等、14 員環及び 15 員環マクロライドと 16 員環マクロライドの間の交差は不完全である。14 員環マクロライド間での耐性は一貫して認められる (表 14)。(参照 3)

#### ② リンコマイシン系抗生物質

マクロライドの結合部位は、リンコマイシン系及びストレプトグラミン B 群抗生物質のそれと重複し、2058 位のアデニン残基の変異や修飾により MLS<sub>B</sub> 系抗生物質への耐性 (MLS<sub>B</sub> 耐性) が引き起こされる。(参照 6、55、58)

リンコマイシン系抗生物質は、構造上は異なるが、マクロライドと同様に、細菌リボソームの 50S サブユニットに結合してタンパク質合成を阻害し、静菌的に作用する。[II. 5.

(1)]に記載したマクロライド耐性機序のうち、特に薬剤の標的部位が変化した場合は、14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド並びにリンコマイシンの全てに交差耐性を獲得する。(参照 8、41、5759)

なお、ストレプトグラミン B 群抗生物質 (キヌプリスチン) 及びストレプトグラミン A 群抗生物質 (ダルホプリスチン) は、現在国内でヒト用医薬品として使用されていない。

### ③ その他

オキサゾリジノン系合成抗菌剤のリネズリドも、リボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA に結合することにより、タンパク質合成を開始する 70S リボソーム複合体の形成を阻害する。ユニークな結合部位を持つこと及びタンパク質合成の初期段階に作用することから、通常他の系統の抗生物質との交差耐性はみられない。(参照60)

クロラムフェニコールとその同系統の抗生物質は、マクロライドと同様にリボソームの 50S サブユニットに結合し、細菌のタンパク質合成を阻害するが、結合部位がマクロライドと異なることから、通常交差耐性は示さない。(参照61)

*cfr* 遺伝子を保有する株では、リネズリドやクロラムフェニコールの交差耐性が認められる。Cfr は、Erm と同じような 23S rRNA メチラーゼであるが、オキサゾリジノン系合成抗菌剤、クロラムフェニコール系、リンコマイシン系及びストレプトグラミン A 群抗生物質に交差耐性を獲得させる。また、スピラマイシン、タイロシン等の一部の 16 員環マクロライドに対しても低感受性を獲得させる。(参照 43)

#### (2) 他の系統の抗生物質との共耐性

[II. 5. (2)]に記載したとおり、魚由来細菌のマクロライド耐性遺伝子はプラスミド上にコードされることが報告されている。

*L. garvieae* では、*erm(B)*及び*tet(S)*遺伝子が同一プラスミド上に存在し、*E. faecalis* に接合性に共伝達し、エリスロマイシン、リンコマイシン及びテトラサイクリン耐性を付与する。(参照 45)

*P. damsela* subsp. *piscicida* では、*erm(M)*及び*floR* 遺伝子が同一プラスミド上に存在し、*E. coli* に接合性に共伝達し、エリスロマイシン及びクロラムフェニコール耐性を付与する。(参照 46)

*P. damsela* subsp. *damsela* では、*mph(G)*、*mef(C)*、*bla<sub>CARB-9-like</sub>*、*floR*、*sul2*、*tet(M)*及び*tet(B)*遺伝子が同一プラスミド上に存在し、*E. coli* に接合性に共伝達し、エリスロマイシン、アンピシリン、テトラサイクリン及びクロラムフェニコール耐性を付与する (レシピエント株がスルホンアミド耐性のため、スルホンアミド耐性の共伝達は未確認)。(参照 50、51)

その他、海外での報告としては、*V. parahaemolyticus* の *erm(B)*遺伝子保有多剤耐性株では、*floR*、*qnrA*、*strB* 及び *tet(A)*や *aac(3)-IIa*、*bla<sub>p1</sub>*、*floR*、*qnrA*、*strB* 及び *tet(A)*などの耐性遺伝子を同時に保有する株が認められている。(参照 52)

また、*E. faecium* では、エリスロマイシン耐性株 40 株中 37 株で *erm(B)*遺伝子が検出されている。エリスロマイシン耐性株中には少数ではあるが、キヌプリスチン-ダルホプリスチン、テトラサイクリン、カナマイシンやキヌプリスチン-ダルホプリスチン、クロラムフェニコール同時耐性株が認められる。(参照 53)

### (3) マクロライド及び関連する系統の医療分野における重要度

「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」（平成18年4月13日食品安全委員会決定。以下「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。）において、MLS<sub>B</sub>系抗生物質は表15のとおりランク付けされている。養殖水産動物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」となっている。（参照62）

表15 ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおけるMLS<sub>B</sub>系抗生物質のランク

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

国内ではヒトの臨床現場において、マクロライドはカンピロバクター感染症、レジオネラ症、百日咳、マイコプラズマ症、非結核性抗酸菌症及び *Chlamydia trachomatis* による性感染症等の治療に用いられており、大腸菌及び腸球菌に起因する感染症の治療には用いられていない（参照63～65）。サルモネラ感染症にはフルオロキノロン系抗菌性物質（以下「フルオロキノロン」という。）が第一選択薬だが、薬剤感受性試験結果等を考慮し、ホスホマイシン<sup>4</sup>（参照63、65）、第3・4世代セファロsporin系<sup>5</sup>又はオキサセファマイシン系等から、適切と思われる抗菌性物質を選択して使用することがある。

リンコマイシン系抗生物質は、感性の *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*S. pneumoniae*、赤痢菌、*Peptostreptococcus* 属、*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属、マイコプラズマ等による感染症に使用する。（参照14）

## 7. ハザードの特定に係る検討

以下、要検討

<sup>4</sup> 小児の細菌性腸炎では第一選択薬である。（参照63）

<sup>5</sup> セフトリアキソン（保険適応外）等を指す。（参照63）

＜別紙 検査値等略称＞

略称	名称
ASTAG	Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR
BP	ブレイクポイント (Break point)
C <sub>max</sub>	最高血 (漿) 中濃度
EMA	欧州医薬品庁 (European Medicines Agency)
EU	欧州連合 (European Union)
FDA	米国食品医薬品庁 (Food and Drug Administration)
JVARM	動物由来薬剤耐性菌モニタリング (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
MIC	最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration)
MIC <sub>50</sub>	50%最小発育阻止濃度
MIC <sub>90</sub>	90%最小発育阻止濃度
MLS <sub>B</sub>	マクロライド・リンコマイシン・ストレプトグラミン B (Macrolide-lincosamide-streptogramin B)
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
WHO	世界保健機関 (World Health Organization)

## <参照>

- 1 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針. 2004.
- 2 畑井喜司雄, 宗宮弘明, 渡邊翼共著. 魚病学. 学窓社, 1998.
- 3 農林水産省. 魚病被害の発生状況に関する情報.  
[https://www.maff.go.jp/j/syouan/suisan/suisan\\_yobo/disease/gyobyoyou\\_higai\\_jyoukyou.html](https://www.maff.go.jp/j/syouan/suisan/suisan_yobo/disease/gyobyoyou_higai_jyoukyou.html) (accessed 2022-1-20).
- 4 吉田照豊. レンサ球菌感染症およびラクトコッカス感染症. 魚病研究. 2016; 51(2): 44-48.
- 5 農林水産省. マクロライド系抗生物質の報告書. 2017. (非公表)
- 6 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.
- 7 Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. Clin Infect Dis. 2002;34:482-92.
- 8 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.
- 9 O'Neil MJ, Heckelman PE, Dobbelaar PH, Roman KJ, Kenny CM, Karaffa LS. The Merck Index, 15 th ed., The Royal Society of Chemistry, 2013.
- 10 National Center for Biotechnology Information: PubChem.  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (accessed 2022-1-20).
- 11 KEGG DRUG Database. <http://www.genome.jp/kegg/drug/> (accessed 2022-1-20).
- 12 ChemSpider. <http://www.chemspider.com/> (accessed 2018-3-13).
- 13 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.  
<https://www.vm.nval.go.jp/> (accessed 2022-1-20).
- 14 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品情報検索.  
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> (accessed 2022-1-20).
- 15 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.
- 16 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.
- 17 坂本浩子. 水産分野における抗菌剤の適正使用確保のための仕組み. 日獣会誌. 2017;70:342-344.
- 18 農林水産省. 動物用医薬品の使用上の注意の記載例について. 2009.
- 19 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品販売高年報 (別冊) 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量 (2005~2019 年度) . <http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html> (accessed 2022-1-20).
- 20 厚生労働省. 薬剤耐性ワンヘルス動向調査年次報告書 (2020) . 2021.  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000715546.pdf> (accessed 2022-1-20).
- 21 WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically important antimicrobials for human medicine 6 th revision 2018. 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515528> (accessed 2022-1-20).
- 22 FDA/CVM. U.S. Guidance for Industry #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
- 23 EMA. Categorisation of antibiotics in the European Union. Answer to the request from the European Commission for updating the scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. 2019. (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)



- 24 Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG). Importance ratings and summary of antibacterial uses in human and animal health in Australia, version 1.0. 2018.
- 25 Walsh C. Antibiotics that block bacterial protein synthesis. In, Antibiotics: actions, origins, resistance. ASM Press, 2003, p. 51-69.
- 26 Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antimicrobial dosing of mice and men. Clin Infect Dis. 1998;26:1-12.
- 27 Prescott JF. Lincosamides, macrolides and pleuromutilins. In, Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. Prescott JF, Baggot JD, Walker RD eds. 3rd ed., Iowa University Press, 2000, p. 229-62.
- 28 Bryskier A and Berezin E.B. Macrolides, Erythromycin A. In Bryskier A (ed.), Antimicrobial Agents.
- 29 van Duijkeren E, Schink AK, Roberts MC, Wang Y, Schwarz S. Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. Microbiol Spectr. 2018; 6(1).
- 30 農林水産省. 動物医薬品検査所. 野外流行株の薬剤耐性調査 (水産由来細菌のモニタリング) の結果 (平成 15 年～令和元年) .  
[https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai\\_p8.html](https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p8.html) (accessed 2022-1-20).
- 31 佐古浩. 各種化学療法剤に対する  $\beta$  溶血性連鎖球菌症原因菌の感受性. 水産増殖. 1993; 41(3): 397-404.
- 32 森井秀昭, 大場崇徳, 孟飛, 金井欣也. 魚病原細菌 *Edwardsiella tarda* の薬剤耐性とその伝達性. 長崎大学水産学部研究報告. 2007; 88: 109-118.
- 33 板野 公一, 川上 秀昌. 最近分離された *Nocardia seriolae* の薬剤感受性. 魚病研究. 2007; 37(3): 152-153.
- 34 今城雅之, 志水将人, 難波悠介, 大嶋俊一郎. 鹿児島県の養殖ブリおよび高知県の養殖カンパチから分離された *Nocardia seriolae* における薬剤感受性の動向. 高知大学学術研究報告. 2015; 64: 201-205.
- 35 Takashima N, Aoki T, Kitao T. Epidemiological surveillance of drug-resistant strains of *Pasteurella piscicida*. 魚病研究. 1985; 20(2/3): 209-217.
- 36 Morii H, Hayashi N, Uramoto K. Cloning and nucleotide sequence analysis of the chloramphenicol resistance gene on conjugative R plasmids from the fish pathogen *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida*. Dis Aquat Organ. 2003; 53(2):107-13.
- 37 一般財団法人 東京顕微鏡院. 食品安全委員会 平成 29 年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査 (水産関連プロトコルの試行) 報告書. 2018.
- 38 Roberts M, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen L, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43:823-30.
- 39 Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue C, Zhang Q. Antibiotic resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. Future Microbiol. 2009;4(2):189-200.
- 40 Roberts MC. Environmental macrolide-lincosamide-streptogramin and tetracycline resistant bacteria. Front Microbiol. 2011;2:1-8.
- 41 井上松久, 兼子謙一, 中野竜一, 佐藤義則, 新井進. マクロライド及びケトライド耐性肺炎球菌の分子解析による評価. Jpn J Antibiot. 2004;57:425-37.
- 42 Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:1-12.
- 43 Shen J, Wang Y, Schwarz S. Presence and dissemination of the multiresistance

- gene cfr in Gram-positive and Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(8):1697-706.
- 44 Roberts MC. Tetracycline and MLS nomenclature. <http://faculty.washington.edu/marilynr/> (accessed 2019-4-9).
- 45 Maki T, Hirono I, Kondo H, Aoki T. Drug resistance mechanism of the fish-pathogenic bacterium *Lactococcus garvieae*. *Journal of Fish Diseases.* 2008; 31: 461-468.
- 46 森井秀昭, 石川由佳. 魚病原細菌 *Photobacterium damsela* subsp. *piscicida* の伝達性 R プラスミドのクロラムフェニコールおよびエリスロマイシン耐性因子のクローニングと塩基配列解析. 長崎大學水産學部研究報告. 2012; 93: 41-50.
- 47 Shi YZ, Nishiki I, Yanagi S, Yoshida T. Epidemiological study on newly emerging *Lactococcus garvieae* serotype II isolated from marine fish species in Japan. *魚病研究.* 2019; 54(3): 51-57.
- 48 Shi YZ, Yoshida T, Fujiwara A, Nishiki I. Characterization of *Isa(D)*, a Novel Gene Responsible for Resistance to Lincosamides, Streptogramins A, and Pleuromutilins in Fish Pathogenic *Lactococcus garvieae* Serotype II. *Microb Drug Resist.* 2021; 27(3). 301-310. Abstract.
- 49 中西雅幸, 釜石隆, 桐生郁也, 傍島直樹. クロダイ稚魚から分離された *Photobacterium damsela* subsp. *damsela*. 京都府立海洋センター研究報告. 2008; 30. 55-62.
- 50 Nonaka L, Maruyama F, Miyamoto M, Miyakoshi M, Kurokawa K, Masuda M. Novel Conjugative Transferable Multiple Drug Resistance Plasmid pAQU1 from *Photobacterium damsela* subsp. *damsela* Isolated from Marine Aquaculture Environment. *Microbes and Environments.* 2012; 27(3): 263-272.
- 51 Nonaka L, Maruyama F, Suzuki S, Masuda M. Novel macrolide-resistance genes, *mec(C)* and *mph(G)*, carried by plasmids from *Vibrio* and *Photobacterium* isolated from sediment and seawater of a coastal aquaculture site. *Lett Appl Microbiol.* 2015; 61(1): 1-6.
- 52 Faja OM, Sharad AA, Younis KM, Alwan MG, Mohammed BJ, Ahmad A. Isolation, detection of virulence genes, antibiotic resistance genes, plasmid profile, and molecular typing among *Vibrio parahaemolyticus* isolated in Malaysian seawater from recreational beaches and fish. *Vet World.* 2019; 12(7): 1140-1149.
- 53 Barros J, Igrejas G, Andrade M, Radhouani H, López M, Torres C, et al. Gilthead seabream (*Sparus aurata*) carrying antibiotic resistant enterococci. A potential bioindicator of marine contamination? *Mar Pollut Bull.* 2011; 62(6): 1245-8.
- 54 Kawanishi M, Kojima A, Ishihara K, Esaki H, Kijima M, Takahashi T, et al. Drug resistance and pulsed-field gel electrophoresis patterns of *Lactococcus garvieae* isolates from cultured *Seriola* (yellowtail, amberjack and kingfish) in Japan. *Lett Appl Microbiol.* 2005; 40(5): 322-8.
- 55 Nakajima Y. Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics. *J Infect Chemother.* 1999;5:61-74.
- 56 Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(3):577.
- 57 Norcia L, Silvia A, Santoro S, Retsema J, Letavic M, Bronk B, et al. *In vitro* microbiological characterization of a novel azalide, two triamilides and an azalide ketal against bovine and porcine respiratory pathogens. *J Antibiot (Tokyo).* 2004;57:280-8.

- 58 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. 第 55 章 タンパク質合成阻害薬およびその他の抗菌薬, ストレプトグラミン系抗菌薬キヌプリスチン/ダルフォプリスチン配合薬. In, グッドマン・ギルマン薬理書 [下]. 第 12 版, 廣川書店, 2013, p. 1986-8.
- 59 Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, Takahashi T. Characterization of macrolide-resistant *Campylobacter coli* isolates from food-producing animals on farms across Japan during 2004. *J Vet Med Sci.* 2006;68(10):1109-11.
- 60 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. 第 55 章 タンパク質合成阻害薬およびその他の抗菌薬, リネゾリド. In, グッドマン・ギルマン薬理書 [下]. 第 12 版, 廣川書店, 2013, p. 1601-3.
- 61 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. 第 55 章 タンパク質合成阻害薬およびその他の抗菌薬, クロラムフェニコール. In, グッドマン・ギルマン薬理書 [下]. 第 12 版, 廣川書店, 2013, p. 1582-8.
- 62 食品安全委員会. 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて. 2006.
- 63 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会. XVI 腸管感染症, A 成人の細菌性腸炎. In, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019. ライフサイエンス出版, 2019, p. 275-280.
- 64 日本感染症学会/日本化学療法学会. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン—呼吸器感染症—. 日本化学療法学会雑誌. 2014;62(1):1-109.
- 65 日本感染症学会/日本化学療法学会編. 感染症治療ガイドライン 2015—腸管感染症—. 日本化学療法学会雑誌. 2016;64: 31-65.