

(案)

塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー）  
の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

2011年 月

食品安全委員会  
肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会  
(薬剤耐性菌に関するワーキンググループ)

## 目次

1		
2		
3	〈審議の経緯〉	4
4	〈食品安全委員会委員名簿〉	4
5	〈食品安全委員会肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会	
6	(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
7	要 約	6
8	I. 評価の経緯及び範囲等	7
9	1. 経緯	7
10	2. 評価の対象及びハザードである薬剤耐性菌の考え方	7
11	II. 評価対象動物用医薬品の概要	7
12	1. 有効成分	7
13	2. 効能・効果	7
14	3. 用法・用量	7
15	4. 開発の経緯等	7
16	5. 有効成分であるピルリマイシンの名称、構造式等	8
17	(1) 一般名	8
18	(2) 化学名	8
19	(3) 分子式	8
20	(4) 分子量	8
21	(5) 構造式	8
22	(6) 有効成分の系統	8
23	6. 動物用マクロライド系抗生物質及びリンコマイシン系抗生物質の使用量	9
24	7. 海外における評価状況等	9
25	(1) 米国食品医薬品庁 (FDA)	9
26	III. ハザードの特定に関する知見	10
27	1. 薬物動態及び残留	10
28	(1) 吸収	10
29	(2) 分布	10
30	(3) 代謝・排泄	11
31	(4) 排泄	12
32	(5) 残留	12
33	2. 抗菌活性の作用機序	14
34	3. 抗菌スペクトル及び感受性分布	15
35	(1) 抗菌スペクトル	15
36	(2) 対象とする家畜等の病原菌 (有効菌種) に対する最小発育阻止濃度の分布	15
37	(3) 食品由来細菌等に対する最小発育阻止濃度の分布	17
38	4. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性	18
39	(1) 交差耐性を生じる可能性	18
40	(2) リンコマイシン及びマクロライド系抗生物質の医療分野における重要度	20

1	(3) ヒト用リンコマイシン系抗生物質	21
2	(4) ヒト用マクロライド系抗生物質	21
3	6. リンコマイシン系抗生物質及びマクロライド系抗生物質に対する薬剤耐性機序及	
4	び薬剤耐性決定因子について	21
5	7. ハザードの特定に係る検討	22
6	(1) リンコマイシン系抗生物質又はマクロライド系抗生物質で治療可能な主要感染	
7	症	22
8	(2) カンピロバクター感染症	24
9	8. ハザードの特定	24
10	IV. 発生評価に関する知見	25
11	1. ピルリマイシンの耐性選択圧について	25
12	2. 畜産現場におけるリンコマイシン系抗生物質及びリンコマイシン系抗生物質と部	
13	分的交差耐性のあるマクロライド系抗生物質耐性の状況	26
14	(1) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査	26
15	3. 薬剤耐性菌の耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報	28
16	(1) カンピロバクターにおけるマクロライド耐性機序	28
17	(2) ハザードの遺伝学的情報	28
18	(3) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性	28
19	V. 暴露評価に関する知見	28
20	1. 牛由来畜産食品の消費量	29
21	2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性	29
22	(1) 抵抗性、生残性及び増殖性	29
23	(2) 生存能力及び分布状況等	29
24	3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性	30
25	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	30
26	5. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路	30
27	6. ハザードの生存能力と分布の状況の変化	33
28	(1) 牛乳へのカンピロバクターの暴露	33
29	(2) 牛肉へのカンピロバクターの暴露	33
30	7. ハザードに汚染される可能性及び汚染状況	33
31	VI. 影響評価に関する知見	34
32	1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病	34
33	(1) 発生原因及び発生状況	34
34	(2) 重篤度	34
35	2. 疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況	35
36	3. 当該疾病に関する感染症対策の状況	35
37	4. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対する治療（カンピロバクター感染症）	36
38	(1) 治療方針及び第一選択薬	36
39	(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響	36
40	VII. 食品健康影響評価	36

1	1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方	36
2	2. 発生評価について	38
3	(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）	38
4	(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布	38
5	(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）	38
6	(4) 発生評価の結果	38
7	3. 暴露評価について	39
8	(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性	39
9	(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況	39
10	(3) 暴露評価に係るその他要因（食肉処理工程、流通経路等）	39
11	(4) 暴露評価の結果	39
12	4. 影響評価について	40
13	(1) 当該疾病治療における重要度	40
14	(2) 当該疾病の重篤性	40
15	(3) 影響評価に係るその他要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況	
16	等）	40
17	(4) 影響評価の結果	40
18	5. リスクの推定について	41
19	(1) リスクの推定の考え方	41
20	(2) リスクの推定の結果	41
21	6. 食品健康影響評価について	42
22	VIII. その他の考察	43
23	<別紙1 検査値等略称>	44
24	<参照>	45
25		
26		

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

〈審議の経緯〉

2008年 2月 12日 農林水産大臣より製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（19 消安第 12824 号）、関係書類の接受  
2008年 2月 14日 第 226 回食品安全委員会（要請事項説明）

（ADI の設定等に係る評価）

2008年 2月 29日 第 89 回動物用医薬品専門調査会  
2008年 3月 27日 第 231 回食品安全委員会（報告）  
2008年 3月 27日 より 2008年 4月 25日 国民からの御意見・情報の募集  
2008年 5月 7日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告  
2008年 5月 8日 第 237 回食品安全委員会（報告）  
（同日付で農林水産大臣に通知）

（薬剤耐性菌に関する評価）

2011年 2月 25日 薬剤耐性菌に関する追加資料の接受  
2011年 6月 6日 第 46 回肥料・飼料等/第 22 回微生物・ウイルス専門調査会  
（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2009年 6月 30 日まで）

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

（2011年 1月 6 日まで）

小泉 直子（委員長）  
見上 彪（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\* : 2009年 7月 9 日から

（2011年 1月 7 日から）

小泉 直子（委員長）  
熊谷 進（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\* : 2011年 1月 13 日から

1 <食品安全委員会肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会  
2 (薬剤耐性菌に関するワーキンググループ) 専門委員名簿>

唐木 英明 (座長)	荒川 宜親
青木 宙	多田 有希
池 康嘉	田村 豊
舘田 一博	渡邊 治雄
戸塚 恭一	
細川 正清	

3

DRAFT

## 要 約

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8

塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー）の承認に係る食品健康影響評価のうち、家畜等に使用された場合に選択される薬剤耐性菌に関する評価を、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（2004年9月30日食品安全委員会決定）に基づき実施した。  
以降、調査会后、作成

DRAFT

## 1 I. 評価の経緯及び範囲等

### 2 1. 経緯

3 本評価は、農林水産省から要請があった動物用医薬品（塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー））の薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）に基づく承認に係る食品健康影響評価のうち、「当該動物用医薬品を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度」について、「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 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、評価を行ったものである。（参照 1：評価指針）

11

### 12 2. 評価の対象及びハザード<sup>1</sup>である薬剤耐性菌の考え方

13 評価対象の動物用医薬品は、牛の飼養過程において使用されることから、評価指針に基づき、評価の対象を「牛由来の畜産食品」が介在する場合とした。

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

19

## 20 II. 評価対象動物用医薬品の概要

### 21 1. 有効成分

22 有効成分はピルリマイシン塩酸塩水和物である。

23 本製剤 1 容器 10mL 中にピルリマイシン塩酸塩水和物が 50 mg(力価)含まれている。

24

### 25 2. 効能・効果

26 有効菌種：ブドウ球菌、レンサ球菌

27 適応症：牛の泌乳期の乳房炎

28

### 29 3. 用法・用量

30 泌乳期乳房炎の牛に 1 日 1 回 1 乳房当たり 1 容器（10 mL）を 2 日間注入する。

31 （リスク管理機関において、本製剤投与後、食用に供する目的で出荷等を行ってはない期間（使用禁止期間）が設定されることとなっている。）

32

### 34 4. 開発の経緯等

35 ピルリマイシンはリンコマイシン系抗生物質で、乳房炎の原因菌として一般的な *Staphylococcus* 属（*S. aureus*）及び *Streptococcus* 属（*S. agalactiae*、*S. uberis*、*S.*

36

---

<sup>1</sup> ハザードとは、ヒトに対する危害因子（リスク要因）であり、本評価では、今回承認申請されているツラスロマイシンを有効成分とする注射剤たる動物用医薬品を豚に使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

1 *dysgalactiae*) 等のグラム陽性菌に対して強い抗菌活性を有することが確認されたこと  
2 から、乳牛の乳房炎治療を目的とする動物用医薬品として開発が進められ、1993年、米  
3 国において泌乳期乳牛の乳房炎治療薬として承認を得ており、EU においても 2001年  
4 に承認されている。(参照 5：塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤(ピルスー) 評価書)

5 ピルリマイシンは、ヒト用医薬品としては使用されていない。

6 今回、日本において牛用の乳房注入剤の承認申請が行われたものである。

## 8 5. 有効成分であるピルリマイシンの名称、構造式等

### 9 (1) 一般名

10 和名：ピルリマイシン塩酸塩水和物

11 英名：Pirlimycin hydrochloride hydrate

### 13 (2) 化学名

14 ピルリマイシン

15 CAS (No.79548-73-5)

16 英名：(2*S*-*cis*)-Methyl 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-[[[(4-ethyl-2-piperidinyloxy)carbonyl]amino]-1-thio-L-threo- $\alpha$ -D-galactooctopyranoside

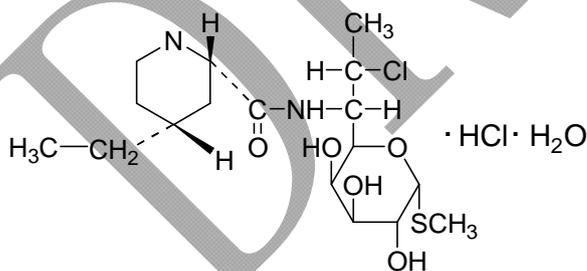
### 19 (3) 分子式

20  $C_{17}H_{31}ClN_2O_5S \cdot HCl \cdot H_2O$

### 22 (4) 分子量

23 465.43

### 25 (5) 構造式



### 28 (6) 有効成分の系統

29 ピルリマイシンは、リンコマイシン系抗生物質であり、細菌細胞のリボソーム 50S サ  
30 ブユニットに結合し、ペプチド転移酵素反応を阻止しタンパク合成を阻害する。

31 日本でヒト用医薬品として承認されているリンコマイシン系抗生物質は、リンコマイ  
32 シン及びクリンダマイシンがある。(参照 2：p28)

33 日本で動物用医薬品として承認されているリンコマイシン系抗生物質は、リンコマイ  
34 シン(豚、鶏(産卵鶏を除く。))及びすずき目魚類を使用対象動物とした製剤)及びクリ  
35 ンダマイシン(犬を使用対象動物とした製剤)がある。

6. 動物用マクロライド系抗生物質及びリンコマイシン系抗生物質の使用量

ピルリマイシンは、日本においては未承認のため使用実績に関するデータはない。牛の乳房炎に対する治療薬はセファロスポリン系抗生物質やアミノグリコシド系抗生物質が主体であり、ピルリマイシンと部分的交差耐性を示すマクロライド系抗生物質の市場占有率は全市場の2.5%以下である（表1～3）。（参照2：p33）

表1 動物用マクロライド系抗生物質及びリンコマイシン系抗生物質の販売高

	抗菌薬	年間販売額			
		2002年	2003年	2004年	2005年
牛	マクロライド系	318	374	454	481
豚	マクロライド系	1,059	1,110	1,005	901
	リンコマイシン系	457	536	658	711

表2 乳牛の登録頭数と乳房炎と診断された罹患頭数

年	乳房炎と診断される頭数 (A)	農業共済組合の登録頭数 (B)	A/B %
2001	209,000	1,412,000	14.8
2002	189,000	1,447,000	13.1
2003	171,000	1,433,000	11.9

表3 牛の乳房炎用抗生物質の販売高（2003年度）

	総計		泌乳期用		乾乳期用	
	販売高 (百万円)	占有率 (%)	販売高 (百万円)	占有率 (%)	販売高 (百万円)	占有率 (%)
セファロスポリン系	1,166	64.6	684	57.7	482	78.0
アミノグリコシド系	474	26.3	385	32.5	89	14.4
ペニシリン系	114	6.3	67	5.6	47	7.6
マクロライド系	26	1.4	26	2.2	NA	NA
テトラサイクリン系	24	1.3	24	2.0	NA	NA
計	1,804	100	1,186	100	618	100

7. 海外における評価状況等

(1) 米国食品医薬品庁 (FDA)

米国では、ピルリマイシンを有効成分とする泌乳牛の乳房炎の治療薬について、申請企業がFDAの定めた企業向けガイダンス（参照4：Guide for Industry #152）に基づいて実施した薬剤耐性菌に関する評価書を作成・提出し、FDAによりその評価が終了（2006年6月）している。（参照3：参考資料）

その概要は以下のとおりである。

評価すべきハザードとしては、マクロライド耐性カンピロバクターによるカンピロバクター感染症、ハザードの要因は泌乳牛に当該ピルリマイシン製剤を使用した結果としてのマクロライド耐性カンピロバクターを特定している。

1 ① 発生評価

2 ピルリマイシンの使用により、マクロライド耐性カンピロバクターが発生する可能  
3 性は、「Low」と評価される。

4  
5 ② 暴露評価

6 乳牛由来の食品中のマクロライド耐性カンピロバクターに人が暴露する可能性は、  
7 「Low」と評価される。

8  
9 ③ 影響評価

10 リンコサミド系抗菌薬はヒト用医薬品において重要であるものの、カンピロバクテ  
11 ー及び他の人畜共通の食品由来感染症の治療に使用されていないため、ヒト用医薬品  
12 におけるマクロライド系抗菌薬の影響評価は「Highly Important」と評価され  
13 る。

14  
15 ④ リスクの推定

16 以上の結果から、全般的なリスクの推定は「Low」と評価された。

17  
18 Ⅲ. ハザードの特定に関する知見

19 評価指針の第2章の第1ハザードの特定に基づき、ピルリマイシンに関する情報から、  
20 当該物質を牛に使用した結果として出現し、食品を介してヒトに対して健康上の危害を与  
21 える可能性のあるハザード（薬剤耐性菌）を特定する。なお、薬剤耐性決定因子によって  
22 薬剤耐性形質を獲得した薬剤耐性菌については、当該因子についても考慮する。

23  
24 1. 薬物動態及び残留

25 (1) 吸収

26 泌乳牛(12頭)を用いた<sup>14</sup>C標識ピルリマイシンの乳房内投与(1分房当たり200mg×4  
27 分房、24時間間隔2回)における $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $T_{1/2}$ 、AUCは次の通りであった。血液試  
28 料は第1回投与後96時間(第2回投与後72時間)まで17時点で採取された。

29 乳房内に投与されたピルリマイシンは大部分が投与後12時間以内に排泄され、これ  
30 らは血中に移行せずに排泄されたものと考えられたが、一部は血液/乳房を介して全身の  
31 組織循環に入り、2相性の薬物動態が認められた。 $T_{max}$ は第1回投与時が9~12時間、  
32 第2回投与時が6~12時間、 $C_{max}$ は第1回投与時が平均0.083 µg/mL、第2回投与時が  
33 平均0.131 µg/mLであった。第2回投与時は第1回投与時の影響があり、約1.5倍であ  
34 った。 $T_{1/2}(\alpha相)$ は平均2.89時間、 $T_{1/2}(\beta相)$ は37.6時間であった。血中薬物濃度-時間  
35 曲線下面積(AUC<sub>0-120</sub>)は2.269~7.114 µg·hr/mLであった。(参照2:p3、参照6:ピ  
36 ルリマイシン評価書(第2版)p8)

37  
38 (2) 分布

39 <sup>14</sup>C標識ピルリマイシン(1分房当たり200mg×4分房)を24時間間隔で2回、泌乳

1 牛(12頭)に乳房内投与し、第2回投与後4、6、14、28日に各3頭を用いた肝臓、腎臓、  
 2 筋肉、脂肪中の残留量が総放射活性により測定されている。組織中濃度は調査されたい  
 3 ずれの時点においても肝臓で最も高く、ついで腎臓、脂肪、筋肉の順であったが経時的  
 4 に減少した。

5 以上、結果を表4に示した。(参照2:p4、参照6:ピルリマイシン評価書(第2版)p8)

8 表4 乳房内投与時の臓器・組織中薬物濃度 n=3 (µg/g±標準偏差)

最終投与 後日数	組織内濃度 (µg-Eq/g)				
	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	乳房
4	9.183±1.372	1.957±0.713	0.100±0.036	0.215±0.220	0.972±0.624
6	7.130±1.281	0.784±0.169	0.053±0.011	0.027±0.008	0.130* <sup>1</sup>
14	3.567±0.393	0.261±0.053	0.017±0.005	0.013±0.005	0.034±0.006
28	0.504±0.370	0.012±0.008	—	—	—

9 \*<sup>1</sup>:1頭のみ検出され、他の2頭では検出されず

10 —:いずれも0.01µg-Eq/g未満であった。

12 (3) 代謝・排泄

13 <sup>14</sup>C 標識ピルリマイシン(1分房当たり200mg×4分房)を24時間間隔で2回、泌乳牛  
 14 (12頭)に乳房内投与し、第2回投与後4、6、14、28日に各3頭を用いて組織を採取し  
 15 た。また、それまでの間乳汁を12時間間隔、糞尿を24時間間隔で採取した。採取され  
 16 た総サンプルの尿、糞、乳汁、肝臓中それぞれの代謝物の平均存在比は次のとおりであ  
 17 った。

18 尿中では、ピルリマイシン未変化体が80.6%、ピルリマイシンスルホキシドが8.0%、  
 19 未同定の極性物質1が3.8%、2が6.7%、その他0.4%であった。糞中ではピルリマイシ  
 20 ン未変化体が44.6%、ピルリマイシンスルホキシドが1.5%、未同定の極性物質1が  
 21 32.2%、2が17.8%、その他2.6%であった。肝臓中ではピルリマイシン未変化体が21.9%、  
 22 ピルリマイシンスルホキシドが76.5%であった。乳汁ではピルリマイシン未変化体が  
 23 90.0%以上を占めていた。

24 以上、結果を表5に示した。(参照2:p4、参照6:ピルリマイシン評価書(第2版)p9)

26 表5 乳房内投与時のピルリマイシン及びその代謝物の比率

試料	総薬物組成率 (%) * <sup>1</sup>				
	ピルリマイシン	ピルリマイシン スルホキシド	極性物質1	極性物質2	その他* <sup>2</sup>
乳汁	94.0±2.3	—	—	—	6.0±2.3
肝臓* <sup>3</sup>	21.9±9.4	76.5±8.6	—	—	1.5±2.1
尿* <sup>4</sup>	80.6±5.2	8.0±2.8	3.8±2.8	6.7±4.8	0.4±1.1
糞* <sup>4</sup>	44.6±18.3	1.5±3.2	32.2±14.8	17.8±11.7	2.6±3.4
合計	67.7±5.3	2.9±0.9	8.0±3.0	4.7±2.2	3.4±1.4

#### 1 (4) 排泄

2 最終投与後 4、6、14 及び 28 日休業し、その間それぞれ 3 頭について乳汁を 12 時間  
3 間隔、糞尿を 24 時間間隔で採取し、乳汁中、尿中及び糞中への回収率が測定された。

4 総回収率には休業による明確な差は認められず、平均総回収率は乳汁に約 50%、尿中  
5 に約 10%、糞中に約 24%であった。

6 1 回目投与後 24 時間の糞から 0.73 ppm、尿中から 4.73 ppm が検出された。その後、  
7 糞及び尿ともに放射性濃度は上昇し、2 回目投与後 24 時間の糞で 2.14 ppm、尿中で 10.75  
8 ppm と最も高い値を示した。その後、穏やかに放射性濃度は減少した。

9 乳汁中濃度は、液体シンチレーションカウンタ、バイオアッセイによるいずれの測定  
10 方法ともほぼ同一の値を示し、2 回目投与後 12 時間ではそれぞれ 43.95 µg-Eq/mL、41.48  
11 µg/mL であり、2 回目投与後 96 時間ではそれぞれ 0.14 µg-Eq/mL、0.15 µg/mL であっ  
12 た。

13 液体シンチレーション法での濃度推移を例にとると、1 回目投与後 12 時間に 50.64  
14 µg-Eq/mL が検出されたが、1 回目投与後 24 時間の乳汁では 5.28 µg-Eq/mL と大幅に放射  
15 性濃度は減少していた。1 回目投与後 36 時間 (2 回目投与後 12 時間) の乳汁からは 43.95  
16 µg-Eq/mL が検出されたが、1 回目投与後 48 時間(2 回目投与後 24 時間)の乳汁からは 5.14  
17 µg-Eq/mL と大幅に放射性濃度は減少していた。その後、乳汁中の放射性濃度は緩やか  
18 に減少していき、1 回目投与後 192 時間には 0.04 µg-Eq/mL まで減少した。(参照 2 : p6  
19 ~p7)

#### 21 (5) 残留

##### 22 ① 国内における乳汁中残留試験

23 泌乳期の乳牛 (20 頭) を用いてピルリマイシンの 1 日 1 回 2 日間 (24 時間間隔)  
24 の乳房内投与 (常用量 : 50 mg(力価)/分房×4 分房) 試験が実施された。乳汁試料は経  
25 時的 (2 回目投与 12、24、36、48、60、72、84、96 時間後) に採取され、乳汁中ピ  
26 ルリマイシン濃度を微生物学的定量法で測定した。

27 試料分析の結果は、表 6 のとおりである。

28 測定の結果、2 回目投与 12 時間後に平均 8.0 µg(力価)/mL が検出されたが、2 回目  
29 投与 24 時間後は 0.63 µg(力価)/mL であった。その後も経時的に減少し、2 回目投与  
30 96 時間後には、20 例中 2 例が定量限界値 (0.04 µg(力価)/mL) を示すのみで、他は  
31 定量限界未満となった。(参照 2 : p9、参照 6 : ピルリマイシン評価書 (第 2 版) p9~10)

##### 33 ② 米国における乳汁中残留試験

34 泌乳期の乳牛 (20 頭) を用いてピルリマイシンの 1 日 1 回 2 日間 (24 時間間隔)  
35 の乳房内投与 (常用量 : 50 mg(力価)/分房×4 分房) 試験が実施された。乳汁試料は経  
36 時的 (1 回目投与 12、24 時間後、2 回目投与 12、24、36、48、60、72、84、96 時  
37 間後) に採取され、乳汁中ピルリマイシン濃度を微生物学的定量法で測定した。

38 試料分析の結果は、表 6 のとおりである。

39 測定の結果、2 回目投与 12 時間後に平均 13.6 µg(力価)/mL が検出されたが、2 回

1 目投与 24 時間後は平均 0.77  $\mu\text{g}$ (力価)/mL であった。その後も経時的に減少し、2 回  
 2 目投与 96 時間後には、16 例中 10 例で平均 0.02  $\mu\text{g}$ (力価)/mL を示し、他は定量限界  
 3 (0.02  $\mu\text{g}$ (力価)/mL) 未満となった。(参照 2 : p9~10、参照 6 : ピルリマイシン評価書 (第  
 4 2 版) p10)

7 表 6 乳房内投与後の乳汁中平均ピルリマイシン濃度 (  $\mu\text{g}$ (力価)/mL )

試料採取時期 (投与後の時間)	乳汁中ピルリマイシン濃度	
	日本における試験 (定量限界=0.04 $\mu\text{g}$ (力価)/mL)	米国における試験 (定量限界=0.02 $\mu\text{g}$ (力価)/mL)
	平均 $\pm$ 標準偏差 (n=20)	平均 $\pm$ 標準偏差 (n=16-20) <sup>5)</sup>
1 回目・12 時間		10.3 $\pm$ 4.43
1 回目・24 時間		0.82 $\pm$ 1.20
2 回目・12 時間	8.0 $\pm$ 1.9	13.6 $\pm$ 7.18
2 回目・24 時間	0.63 $\pm$ 0.19	0.77 $\pm$ 0.86
2 回目・36 時間	0.13 $\pm$ 0.03	0.22 $\pm$ 0.23
2 回目・48 時間	0.08 $\pm$ 0.02	0.10 $\pm$ 0.06
2 回目・60 時間	— <sup>1)</sup>	0.05 $\pm$ 0.02
2 回目・72 時間	— <sup>2)</sup>	0.03 $\pm$ 0.02 <sup>6)</sup>
2 回目・84 時間	— <sup>3)</sup>	0.03 $\pm$ 0.01 <sup>7)</sup>
2 回目・96 時間	— <sup>4)</sup>	0.02 $\pm$ 0.01 <sup>8)</sup>

8 <sup>1)</sup>: 未算出 (20 例中 3 例が定量限界未満。)

9 <sup>2)</sup>: 未算出 (20 例中 13 例が定量限界未満。)

10 <sup>3)</sup>: 未算出 (20 例中 16 例が定量限界未満。)

11 <sup>4)</sup>: 未算出 (20 例中 2 例が定量限界値。)

12 <sup>5)</sup>: 2 回目投与 60 時間後から n=16

13 <sup>6)</sup>: 16 例中 5 例で定量限界未満

14 <sup>7)</sup>: 16 例中 2 例で定量限界未満

15 <sup>8)</sup>: 16 例中 6 例で定量限界未満

### 17 ③ 国内における組織中残留試験

18 泌乳期の乳牛 (4 頭/時点) を用いてピルリマイシンの 1 日 1 回 2 日間 (24 時間間  
 19 隔) の乳房内投与 (常用量 : 50 mg(力価)/分房 $\times$ 4 分房) 試験が実施された。組織 (肝  
 20 臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸) 試料は経時的 (2 回目投与 1、2、7 及び 14 日後)  
 21 に採取され、ピルリマイシンの組織中濃度を微生物学的定量法で測定した。

22 試料分析の結果は、表 7 のとおりである。

23 最終投与 1 日後において、筋肉及び脂肪では 4 例中 2 例で定量限界 (筋肉:0.05  $\mu\text{g}$ (力  
 24 価)/mL、脂肪 : 0.02  $\mu\text{g}$ (力価)/mL) 未満であったが、その他の部位においては全例に  
 25 ピルリマイシンの残留が認められた。最終投与 2 日後には筋肉、7 日後には脂肪、14  
 26 日後には腎臓及び小腸の全例が定量限界 (腎臓 : 0.05  $\mu\text{g}$ (力価)/mL、小腸 : 0.02  $\mu\text{g}$ (力  
 27 価)/mL) 未満となったが、肝臓では最終投与 14 日後においても全例にピルリマイシ  
 28 ンが検出されている。(参照 2 : p10、参照 6 : ピルリマイシン評価書 (第 2 版) p11)

④ 米国における組織中残留試験

泌乳期の乳牛（4頭/群）を用いてピルリマイシンの1日1回2日間（24時間間隔）の乳房内投与（常用量：50 mg(力価)/分房×4分房）試験が実施された。組織（肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び乳房）試料は経時的（2回目投与2、7、14、21及び28日後）に採取され、ピルリマイシンの組織中濃度をHPLC/TSP/MS法で測定した。

試料分析の結果は、表7のとおりである。

最終投与2日後において、筋肉では4例中2例、脂肪では4例中3例が定量限界（0.025 µg(力価)/mL）未満であったが、その他の部位においては全例にピルリマイシンの残留が認められた。最終投与7日後には脂肪、最終投与14日後には腎臓及び筋肉、最終投与21日には乳房の全例が定量限界未満となった。肝臓については、最終投与28日後に1例のみ0.14µg(力価)/mLであったが、4例中3例は定量限界（0.025 µg(力価)/mL）未満であった。（参照2：p11、参照6：ピルリマイシン評価書（第2版）p11）

表7 乳房内投与後の組織中平均ピルリマイシン濃度（µg(力価)/g）（n=4）

	定量限界 (µg(力価)/g)	試料 部位	最終投与後日数（日）					
			1	2	7	14	21	28
日本	0.05	肝臓	2.2	1.8	0.78	0.28	/	
		腎臓	1.1	0.46	0.05 <sup>3)</sup>	<0.05		
		筋肉	0.06 <sup>4)</sup>	<0.05	<0.05	<0.05		
	0.02	脂肪	0.06 <sup>4)</sup>	0.08 <sup>5)</sup>	<0.02	<0.02		
		小腸	0.30	0.18	0.03 <sup>3)</sup>	<0.02		
米国 <sup>1)</sup>	0.025	肝臓 <sup>2)</sup>	1.69±0.21	0.61±0.19	0.21±0.12	0.06±0.06	0.14 <sup>5)</sup>	
		腎臓	0.46±0.07	0.06±0.01	<0.025	<0.025	<0.025	
		筋肉	0.05 <sup>4)</sup>	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	
		脂肪	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	
		乳房	1.04±0.35	0.15±0.11	0.04 <sup>5)</sup>	<0.025	<0.025	

1)：平均値±標準偏差

2)：肝臓酵素による代謝により代謝物成分に部分的な変化が起こり、ピルリマイシンスルホキドがピルリマイシン親化合物へと可逆的な変化が起こることから、37℃で24時間インキュベート後に分析

3)：4例中1例で定量限界未満

4)：4例中2例で定量限界未満

5)：4例中3例で定量限界未満

2. 抗菌活性の作用機序

ピルリマイシンの作用機序は、リンコマイシン系抗生物質であるリンコマイシン及びクリンダマイシンと同様、細菌細胞のリボソーム50Sサブユニットに結合してペプチド転移酵素反応を阻害することによるタンパク合成の阻害であり、微生物の発育・増殖を阻止する静菌作用を示す。（参照2：p11）

1 3. 抗菌スペクトル及び感受性分布

2 (1) 抗菌スペクトル

3 米国において保存菌株の中から臨床的病原性細菌（動物の感染症由来）を選択して、  
4 ピルリマイシンに対する感受性を調査した結果、グラム陽性菌のほとんどの菌種は、ピ  
5 ルリマイシンに対して感受性であったが、*S. suis*の感受性が低かった。

6 グラム陰性菌は、ピルリマイシンに対してほとんど感受性がなかった。（参照2：p12）

7

8 表 8 グラム陽性菌に対するピルリマイシンの最小発育阻止濃度（MIC、 $\mu\text{g/mL}$ ）

菌種	株数	範囲
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	<0.06~0.13
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC29213	1	0.13
<i>Staphylococcus intermedius</i>	2	0.25~8.0
<i>Staphylococcus equines</i>	2	<0.06
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	2.0
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC29212	1	2.0
<i>Enterococcus faecium</i>	1	0.06
<i>Streptococcus agalactiae</i>	5	<0.06
<i>Streptococcus uberis</i>	3	<0.06
<i>Streptococcus suis</i>	2	32.0~>64.0
<i>Streptococcus equi</i>	1	0.25
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1	<0.06
<i>Rhodococcus equi</i>	1	2.0
<i>Micrococcus luteus</i>	1	<0.06
<i>Listeria monocytogenes</i>	1	4.0

9

10 表 9 グラム陰性菌に対するピルリマイシンの最小発育阻止濃度（MIC、 $\mu\text{g/mL}$ ）

菌種	株数	範囲
<i>Pasteurella multocida</i> - <i>Pasteurella haemolytica</i> ( <i>Manhemia haemolytica</i> )	6	16.0~>64.0
<i>Pasteurella multocida</i>	4	16.0~>64.0
<i>Escherichia coli</i>	5	>64.0
<i>Escherichia coli</i> ATCC25292	1	>64.0
<i>Salmonella choleraesuis</i>	2	>64.0
<i>Salmonella typhimurium</i>	4	>64.0
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	3	>64.0
<i>Klebsiella pneumonia</i>	2	>64.0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	>64.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC27853	1	>64.0

11

12 (2) 対象とする家畜等の病原菌（有効菌種）に対する最小発育阻止濃度の分布

13 ① 国内野外分離菌に対する薬剤感受性

14 2004年~2006年に国内で乳房炎の牛から分離された菌を用いてピルリマイシンに  
15 対する薬剤感受性試験を実施した。

1 乳房炎の主な原因菌である *S. aureus*、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌(CNS)、*S.*  
2 *agalactiae*、*S. dysgalactiae* 及び *S. uberis* についての MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> は表 10 の  
3 とおりであり、ピルリマイシンは、国内野外分離株に対して高い抗菌活性を示す薬物  
4 であることが示唆された。(参照 2 : p13)

5

6 表 10 国内野外分離株に対するピルリマイシンの最小発育阻止濃度 (MIC、 $\mu\text{g/mL}$ )

菌種	株数	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	耐性限界値	耐性率 (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	51	0.25	0.5	16	2.0
CNS	187	0.25	0.5	64	1.1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	ND	ND	ND	ND
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	30	$\leq 0.063$	0.5	8	3.3
<i>Streptococcus uberis</i>	33	$\leq 0.063$	0.5	8~16	3.0

7 ND : 分離株が 10 株未満のため設定できず

8

9 ② 未経産乳牛の乳腺から分離された細菌の薬剤感受性

10 米国において未経産乳牛の乳腺由来細菌 1,494 株を用いて抗菌性物質に対する薬剤  
11 感受性試験を実施した。MIC の測定は、NCCLS のガイドラインに準拠し、微量液体  
12 希釈法を用いて実施した。結果を表 11 に示した。(参照 2 : p13)

13

14 表 11 未経産乳牛乳腺由来細菌に対するピルリマイシンの最小発育阻止濃度 (MIC、 $\mu\text{g/mL}$ )

菌種	株数	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	最頻値	範囲
<i>Staphylococcus aureus</i>	135	0.25	0.5	0.5	$\leq 0.06 \sim 2.0$
<i>Staphylococcus</i> spp	1,222	0.25	0.5	0.25	$\leq 0.06 \sim > 64.0$
<i>Streptococcus</i> spp.	42	$\leq 0.06$	32.0	$\leq 0.06$	$\leq 0.06 \sim > 64.0$
<i>Enterococcus</i> spp.	15	2.0	4.0	2.0	$\leq 0.06 \sim > 64.0$
腸内細菌 <sup>1)</sup>	60	$\geq 64.0$	$> 64.0$	$> 64.0$	$\leq 0.06 \sim 0.25 \sim > 64.0$

15 1)内訳 : *Citrobacter* 属 (2 株)、*Enterobacter* (5 株)、大腸菌 (39 株)、*Klebsiella* 属 (6  
16 株)、*Morganella morganii* (1 株) 及び *Serratia* (6 株)

17

18 ③ 未経産乳牛の乳腺から分離された細菌の薬剤感受性

19 2002 年に米国とカナダにおいて、乳房炎の牛から分離された菌を用いてピルリマイ  
20 シンに対する感受性試験を行った。MIC の測定は、NCCLS の微量液体希釈法のガイ  
21 ドラインに適合した市販品を用いて実施した。乳房炎の主な原因菌である *S. aureus*  
22 及びそれ以外のブドウ球菌、*S. agalacties*、*S. uberis*、*S. dysgalactiae* 等についての  
23 結果を表 12 に示した。

24 ピルリマイシンはグラム陽性の乳房炎原因に対して高い抗菌活性を示すことが示  
25 唆された。(参照 2 : p14)

26

27

1 表 12 主な乳房炎原因菌に対するピルリマイシンの最小発育阻止濃度 (MIC、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

		株数	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	範囲
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i>	190	0.12	0.25	$\leq 0.06 \sim > 64.0$
	<i>Staphylococcus</i> spp.	162	0.12	2.0	0.12 $\sim$ >64.0
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	51	$\leq 0.06$	0.12	$\leq 0.06 \sim 2.0$
	<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	139	$\leq 0.06$	2.0	$\leq 0.06 \sim 64.0$
	<i>Streptococcus uberis</i>	129	0.12	32.0	$\leq 0.06 \sim 64.0$
	<i>Streptococcus</i> spp.	162	0.12	2.0	$\leq 0.06 \sim 64.0$
	<i>Enterococcus</i> spp.	56	2.0	32.0	0.12 $\sim$ >64.0
	その他のグラム陽性菌	19	0.25	8.0	$\leq 0.06 \sim > 64.0$
グラム陰性菌	<i>Escherichia coli</i>	184	>64.0	>64.0	>64.0
	<i>Klebsiella</i> spp.	55	>64.0	>64.0	>64.0
	<i>Pseudomonas</i> spp.	10	>64.0	>64.0	>64.0
	その他のグラム陰性菌	18	>64.0	>64.0	>64.0

2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25

4 (3) 食品由来細菌等に対する最小発育阻止濃度の分布

5 文献等により、食品由来分離菌についてのピルリマイシンに対する感受性試験成績並  
6 びに牛及び鶏から分離したカンピロバクターのエリスロマイシン感受性及び耐性株を用  
7 いて実施した感受性試験成績を表 13 に示した。

8 ピルリマイシンは他のリンコマイシン系抗生物質と同様に大腸菌及びサルモネラに対  
9 しては自然耐性であると考えられる。

10 また、腸球菌に対しては活性を示しているものの、lsa (リンコマイシン及びストレプ  
11 トグラミン B) トランスポーターには本質的にリンコマイシンに対する耐性機構が備わ  
12 っているため、自然耐性と考えられている。

13 一方、牛及び鶏から分離したカンピロバクターにおいて、エリスロマイシン感受性株  
14 に対しては高い活性、エリスロマイシン耐性株に対しては低い活性を示す傾向が見られ、  
15 エリスロマイシンとピルリマイシン間には交差耐性があると考えられる。(参照 2 : p14~  
16 15)

1 表 13 食品由来各種細菌に対するピルリマイシン最小発育阻止濃度 (MIC、 $\mu\text{g}/\text{m}$ )

菌種		株数	MIC <sub>90</sub>	範囲	報告年
<i>E. faecalis</i>		11	4.0	1.0~64	1995 年
		25	2	$\leq 0.03\sim 8$	1993 年
		3	ND	0.125~4	1982 年
<i>E. faecium</i>		3	ND	$\leq 0.06\sim 1$	1995 年
<i>E. coli</i>		13	>128	>128	1995 年
		39	$\geq 64$	$\geq 64$	1995 年
		59	$\geq 32$	$\geq 32$	1993 年
		6	ND	$\geq 64$	1991 年
<i>S. enterica</i>		2	ND	>128	1988 年
		7	ND	>32	1984 年
<i>C. jejuni</i>	エリスロマイシン MIC $\leq 4$	10	NA	0.12~0.5	2005 年
	エリスロマイシン MIC>64	7	NA	16~32	2005 年
<i>C. coli</i>	エリスロマイシン MIC $\leq 4$	8	NA	0.12~2	2005 年
	エリスロマイシン MIC>64	4	NA	2~64	2005 年

2 ND : 分離株が 10 株未満のため設定できず。

3 NA : エリスロマイシンの MIC 値に基づいて株を選択したため設定せず。

4

#### 5 4. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性

##### 6 (1) 交差耐性を生じる可能性

7 ピルリマイシンは、動物用医薬品であり、ヒトに使用されることはない。しかしなが  
8 ら、ピルリマイシンと同系統に属するリンコマイシン及びその誘導体であるクリンダマイ  
9 シンは広くヒト臨床において利用されている。このヒト及び動物の両方に用いられる  
10 リンコマイシン系抗菌薬であるリンコマイシン及びその誘導体であるクリンダマイシン  
11 と化学構造が類似しており、また、抗菌スペクトルもほぼ同じであることから、これら  
12 のリンコマイシン系抗菌薬と交差耐性を示すことが推察される。(参照 2 : p15)

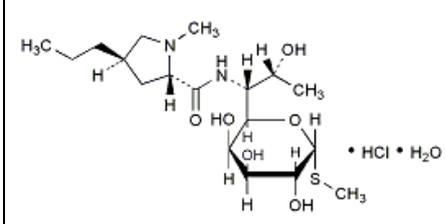
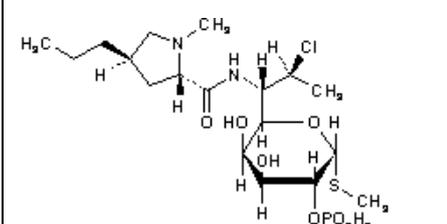
13 日本においてリンコマイシンは、1965 年から、また、クリンダマイシンは 1971 年か  
14 らそれぞれヒト用の医薬品として使用されている。リンコマイシン及びクリンダマイシ  
15 ンについてはペニシリン、セファロスポリン、テトラサイクリン系抗菌薬及びフルオロ  
16 キノロン系抗菌薬との交差耐性は証明されていない。(参照 2 : p16)

17 一方、マクロライド系抗生物質は、リンコマイシン系抗生物質と化学構造は異なるが、  
18 抗菌作用部位が類似している。細菌の 70S リボソームの 50S サブユニット中の  
19 23SrRNA に結合し、タンパクの合成を阻害するため、リンコマイシン系抗生物質とマ  
20 クロライド系抗生物質との間には部分的交差耐性が認められている。(参照 2 : p16)

21 ヒト用医薬品として使用されているリンコマイシン系抗生物質であるリンコマイシ  
22 ン及びクリンダマイシン並びにヒト用マクロライド系抗生物質の構造式等について、表  
23 14 及び 15 に示した。(参照 2 : p15~16)

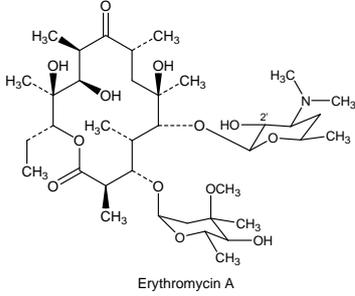
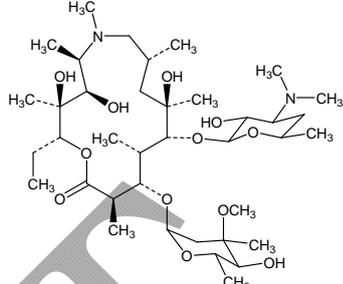
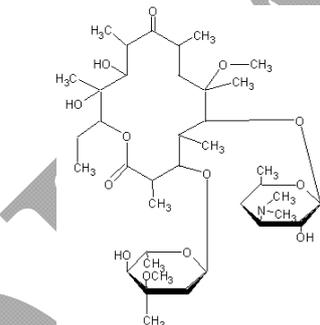
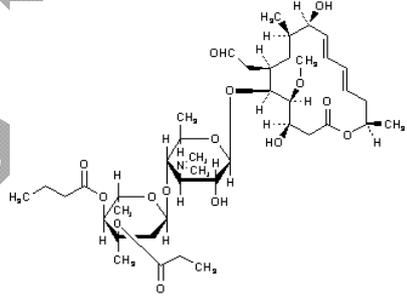
24

1 表 14 ヒト用医薬品として使用されるリンコマイシン系抗生物質の概要

一般名	リンコマイシン (動物用医薬品としても使用)	クリンダマイシン
構造式		
分子式	$C_{18}H_{34}N_2O_6S$	$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$
適応症	敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、乳腺炎、骨髓炎、関節炎、咽頭・喉頭炎等	敗血症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎等

2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25

1 表 15 ヒト用医薬品として使用されるマクロライド系抗生物質の概要

一般名	エリスロマイシン (動物用医薬品としても使用)	アジスロマイシン
構造式		
分子式	$C_{37}H_{67}NO_{13}$	$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$
適応症	皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、 骨髄炎等	皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎 等
一般名	クラリスロマイシン	ロキタマイシン
構造式		
分子式	$C_{38}H_{69}NO_{13}$	$C_{42}H_{69}NO_{15}$
適応症	表在性皮膚感染症、リンパ管・リン パ節炎、感染性腸炎等	表在性皮膚感染症、リンパ管・リン パ節炎、感染性腸炎等

2

3

4 (2) リンコマイシン及びマクロライド系抗生物質の医療分野における重要度

5 「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  
6 ク付けについて」(2006年4月13日 食品安全委員会決定。以下、「ヒト用抗菌性物質  
7 の重要度ランク付け」という。)において、リンコマイシン系抗生物質は、「当該抗菌性  
8 物質に対する薬物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  
9 ンク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない場合。」という理由から、「Ⅱ：高度に重  
10 要」とランク付けされている。

11 ただし、リンコマイシン系抗生物質は、マクロライド系抗生物質と部分的交差耐性を  
12 示し、エリスロマイシンを除く14員環及び15員環構造を有するマクロライド系抗生物

1 質は、「ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である又は代替薬がほとんどな  
2 い。」という理由から、「Ⅰ：きわめて高度に重要」とランク付けされている。エリスロ  
3 マイシンは「Ⅱ：高度に重要」と、16員環構造を有するマクロライド系抗生物質につい  
4 ては、「Ⅲ：重要」とランク付けされている。(参照7：ヒト用抗菌剤ランク付け)

### 6 (3) ヒト用リンコマイシン系抗生物質

7 日本で承認されているヒト用のリンコマイシン及びクリンダマイシンの有効菌種は、  
8 リンコマイシン系抗菌薬に感受性を示すブドウ球菌属、レンサ球菌属及び肺炎球菌であ  
9 る(リンコマイシンはこれらの他に赤痢菌が含まれる。)。これらの菌による重篤な肺炎、  
10 皮膚炎及び軟組織感染症等の治療にリンコマイシン系抗生物質が使用されるが、  
11 ~~ブドウ球菌感染症の治療には~~ Clostridium difficile による偽膜性大腸炎が発生する危険性  
12 があり、使用には注意が必要である制限がある。腸球菌感染症に対してはリンコマイシ  
13 ン系抗生物質での治療は推奨は適応とされていない。

14 また、嫌気性のグラム陽性菌 (Peptostreptococcus spp.)、嫌気性のグラム陰性菌  
15 (Bacteroides spp.、Prevotella spp.) 及び Mycoplasma spp. に対してリンコマイシン  
16 系抗生物質は強い抗菌力を示すため、これらの嫌気性菌による胸膿、  
17 ~~無気性肺炎、肺膿~~ 症及び敗血症等の治療にクリンダマイシンが使用されている。

18 E. coli や Salmonella 属などの腸内細菌群に対してリンコマイシン系抗生物質は、  
19 in vitro において抗菌活性を示さないため、これらの感染症の治療に使用されない。

20 Campylobacter jejuni は、クリンダマイシンに対して in vitro で感受性を示すが、カ  
21 ンピロバクター感染症の一般的治療薬としてクリンダマイシンが用いられることはない。

22 (参照2：p16~17)

### 6 (4) ヒト用マクロライド系抗生物質

25 ヒトの医療においてマクロライド系抗生物質は重要なクラスの抗菌薬の一つである。  
26 エリスロマイシンは最初のマクロライド系抗生物質として1952年に製品化され、特に、  
27 ペニシリン過敏症の人におけるブドウ球菌属やレンサ球菌属などのグラム陽性菌感染症  
28 の代替薬として広く使用されてきた。

29 マクロライド系抗生物質は、市中肺炎、レジオネラ症、百日咳を含む呼吸器感染症等  
30 の治療に広く使用されている。カンピロバクター感染症に対してはマクロライド系抗生  
31 物質が第一選択薬である。(参照2：p17、参照8：国立感染症研究所感染症情報センター)

## 6. リンコマイシン系抗生物質及びマクロライド系抗生物質に対する薬剤耐性機序及び薬 34 剤耐性決定因子について

35 リンコマイシン耐性菌の耐性機序は、薬剤の不活化及び作用点であるリボソーム RNA  
36 の修飾により生じる。

37 耐性遺伝子として、lnu 遺伝子及び erm 遺伝子がある。

38 lnu 遺伝子は、リンコマイシン系に特異的であり、マクロライドの抗菌活性は不活化  
39 されない。

40 リンコマイシン系抗生物質に対する耐性変異株において 23SrRNA を修飾する erm 遺

1 伝子が見いだされている。

2 ピルリマイシンは、リンコマイシン系抗生物質であるクリンダマイシンと完全に交差  
3 耐性を示す。また、*Campylobacter jejuni* 及び *C. coli* に対してマクロライド系抗生物  
4 質と交差耐性を示すが、長年、ヒト、豚、鶏でリンコマイシン系抗生物質が使用されて  
5 きたが、カンピロバクターにおける *Inu* 遺伝子は立証されていない。(参照 2 : p18)

## 7 ハザードの特定に係る検討

### (1) リンコマイシン系抗生物質又はマクロライド系抗生物質で治療可能な主要感染症

9 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  
10 に対する医療に関する法律（平成 10 年法律第 114 号。以下「感染症法」という。）に基  
11 づく一類から五類までの感染症及び国立感染症研究所により主要な腸管感染症（食中毒  
12 を含む。）として公表されている感染症のうち、病原体が細菌であり、リンコマイシン系  
13 抗生物質又はリンコマイシン系抗生物質との部分的交差耐性が認められるマクロライド  
14 系抗生物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症を抽出し、その概要や発生  
15 状況等を表 16、17 にまとめた。

16 これらの感染症のうち、その感染経路等から国内の牛由来の畜産食品を介して発症す  
17 る可能性を考慮すべき感染症は、カンピロバクター感染症であると考えられた。(参照  
18 8 : 国立感染症研究所感染症情報センター)

23 表 16 リンコマイシン系抗生物質又はマクロライド系抗生物質が第一推奨薬又は推奨治療薬の感染症

類別	疾患名	細菌名	報告数*		代替物質	感染症の概要及び背景
2 類	ジフテリア	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	2004	0	ペニシリン	本症はジフテリア菌の感染によって生じる上気道粘膜疾患であるが、眼瞼結膜・中耳・陰部・皮膚などがおかされることもある。
			2005	0		
			2006	0		
			2007	0		
			2008	0		
			計	0		
4 類	レジオネラ症	<i>Legionella pneumophila</i>	2004	161	リファンピシン、フルオロキノロン	本症の起原菌は、土壌細菌として環境等に常在している。近年、冷却塔、給湯系、渦流浴等の水系の人工環境にアメーバを宿主として増殖し、エアロゾルの発生する可能性のある温水より空気感染する機会が増加した。
			2005	281		
			2006	518		
			2007	668		
			2008	892		
			計	2,520		
4 類	オウム病 (Psittacosis)	<i>Chlamydia psittaci</i>	2004	40	テトラサイクリン、フルオロキノロン	本症は、病鳥の排泄物からの <i>Chlamydia psittaci</i> の吸入が主体であるが、口移しの給餌等や噛まれて感染することもまれにある。
			2005	34		
			2006	22		
			2007	29		
			2008	9		
			計	134		

5類	百日咳 (Pertussis)	<i>Bordetella pertussis</i>	2004	2,189	—	本症は、特有のけいれん性の咳発作を特徴とする急性気道感染症である。グラム陰性菌である百日咳菌の感染によるが、一部はパラ百日咳菌も原因となる。感染経路は鼻咽頭や気道からの分泌物による飛沫感染及び接触感染である。
			2005	1,358		
			2006	1,504		
			2007	2,932		
			2008	6,753		
	計	14,736				
5類	性器クラミジア感染症	<i>Chlamydia trachomatis</i>	2004	38,155	テトラサイクリン系、フルオロキノロン	本症は日本で最も多い性感染症であるが、主に成人では性行為、新生児では産道感染による。
			2005	35,057		
			2006	32,112		
			2007	29,939		
			2008	28,398		
	計	163,661				
5類	マイコプラズマ肺炎	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2004	6,014	テトラサイクリン系、フルオロキノロン	本症は、肺炎マイコプラズマであるが、自己増殖可能な最小の微生物で、生物学的には最近に分類される。他の細菌と異なり細胞壁を持たないので、多形態性を示し、ペニシリン、セファロスポリンなどの細胞壁合成阻害の抗菌薬には感受性がない。感染様式は、感染患者からの飛沫感染と接触感染によるが、濃厚接触が必要と考えられており、地域での感染拡大の速度は遅い。
			2005	7,077		
			2006	9,505		
			2007	9,565		
			2008	9,738		
	計	41,899				
5類	A群溶血性レンサ球菌咽頭炎	<i>Streptococcus pyogenes</i>	2004	207,044	ペニシリン系、第一世代セファロスポリン	上気道炎や化膿性皮膚感染症などの原因菌としてよくみられるグラム陽性菌で、菌の侵入部位や組織によって急性咽頭炎、膿痂疹等、多彩な臨床症状を引き起こす。さらに、発症機序、病態生理は不明であるが、軟部組織壊死を伴い、敗血症性ショックを来たす劇症型溶血性レンサ球菌感染症（レンサ球菌性毒素性ショック症候群）は重篤な病態として問題である。
			2005	184,720		

1 ※「感染症発生動向調査」における報告数

2

3 表 17 マクロライド系抗生物質が第一選択薬又は推奨治療薬である腸管感染症

類別	疾患名	細菌名	報告数※		代替物質	感染症の概要及び背景
—	カンピロバクター感染症	<i>Campylobacter</i>	2005	3,439	ホスホマイシン、フルオロキノロン	本症は日本の代表的な食中毒の原因となるカンピロバクターによるものである。 <i>C.jejuni</i> の食中毒発生時における感染源の特定は、少量感染及び潜伏期間が長いこと等から、極めて困難である。
			2006	2,297		
			2007	2,396		
			2008	3,071		
			2009	2,206		
			計	13,409		

1 ※「食中毒統計（厚生労働省）」における食中毒患者報告数

2  
3 (2) カンピロバクター感染症

4 リンコマイシン系抗生物質を第一選択薬としている主要な腸管感染症はないが、リン  
5 コマイシン系抗生物質と交差耐性を示す、マクロライド系抗生物質が第一選択薬とされ  
6 ている主要な腸管感染症としては、カンピロバクター感染症があげられる。

7 2005年には、カンピロバクターを原因とする感染症は645件発生し、3439例が感染  
8 したと報告されている。

9 また、ヒトの腸疾患からも、国立感染症研究所感染症情報センター（IDSC）がカン  
10 ピロバクター分離株についてのデータを収集しており、2000～2009年の間に報告され  
11 たカンピロバクター分離株数に関するデータを、表18に示した。2000～2009年の間に  
12 日本国内で1年間に報告されたカンピロバクター分離株（*C. jejuni*及び*C. coli*）の数は、  
13 2000年の757件から2003年の1246件の範囲であった。カンピロバクターは、日本に  
14 において分離されたすべての腸内菌の10～26%を占めている。日本でヒトから分離され  
15 るカンピロバクターの大多数は*C. jejuni*で90～96%であり、*C. coli*は1%～8%であ  
16 ると報告されている。（参照11：ツラスロマイシン評価書案）

17 カンピロバクター感染症の治療において、マクロライド系抗生物質の代替治療薬とし  
18 ては、ホスホマイシン及びフルオロキノロン系抗菌性物質を使用することが可能である。

19  
20 表18 国内におけるヒトから分離されたカンピロバクター及び腸内菌の分離株

	分離株の数（全体に対する%）									
	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年
<i>C. jejuni</i>	737 (93%)	878 (92%)	814 (94%)	1,205 (93%)	1,150 (96%)	1,189 (96%)	993 (93%)	1,032 (95%)	1,105 (93%)	860 (90%)
<i>C. coli</i>	20 (3%)	19 (2%)	13 (1%)	41 (3%)	26 (2%)	30 (2%)	46 (4%)	35 (3%)	67 (6%)	77 (8%)
<i>C. jejuni/coli</i>	41	62	43	45	17	21	34	19	26	21
カンピロバク ターの計	798	959	870	1,291	1,193	1,240	1,073	1,086	1,198	958
腸内細菌分離株 全体*	7,665	8,010	5,913	6,525	5,457	5,041	4,986	5,661	4,897	3,751
カンピロバク ターの割合 (%)	10.4	12.0	14.7	19.8	21.9	24.6	21.5	19.2	24.5	25.5

21 \* 大腸菌、赤痢菌、カンピロバクター及びチフス菌以外のサルモネラ菌

22  
23 8 ハザードの特定

24 ハザードとして特定される感染症の原因菌は、塩酸ピルリマイシンを有効成分とする  
25 乳房注入剤を牛に使用することにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトが牛由来の畜産食品  
26 を介してその薬剤耐性菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による  
27 治療効果が減弱又は喪失する可能性がある感染症の原因菌である。

28 牛の腸内細菌叢には、ヒトの健康を害するカンピロバクターを保菌していることもあ  
29 る。

1 したがって、牛の乳房炎の治療のためにピルリマイシンを投与した場合、生体内薬物  
2 動態等を考慮すると、カンピロバクターにピルリマイシンに対する薬剤耐性菌が選択さ  
3 れる可能性があると考えられる。

4 牛由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症であり、かつヒトの医療分野  
5 において、リンコマイシン系抗生物質と交差耐性のあるマクロライド系抗生物質が第一  
6 選択薬として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と考えられる。

7 以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、牛に対してリンコマイシン系抗  
8 生物質であるピルリマイシンを使用することにより薬剤耐性が選択されたカンピロバク  
9 ターを特定した。

#### 11 IV. 発生評価に関する知見

12 発生評価では、評価指針の第2章第2の1 発生評価に基づき、評価対象動物用医薬品  
13 が牛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、  
14 発生評価の範囲は、評価対象動物用医薬品を牛に使用した時点から、牛が農場を出るまで  
15 とする。

##### 17 1. ピルリマイシンの耐性選択圧について

18 ピルリマイシンは、食品由来病原細菌であるサルモネラや *E. coli* などのグラム陰性菌  
19 に対して抗菌活性を示さない。

20 また、指標細菌である腸球菌に対して抗菌活性を有するが、ヒトの腸球菌感染症にリ  
21 ンコマイシン系抗菌薬が使用されない。

22 カンピロバクターに対してピルリマイシンは抗菌活性を有するとともに、マクロライ  
23 ド系抗生物質と交差耐性を示すことから、ピルリマイシンの耐性選択圧として重要な菌  
24 はカンピロバクターである。

25 カンピロバクターにおけるリンコマイシン系抗生物質及びマクロライド系抗生物質に  
26 対する耐性獲得は、23SrRNA 遺伝子における点変異によることがもっとも多い。まれ  
27 なケースとして排出ポンプによる細胞からの薬剤排出によりマクロライド系抗菌薬に対  
28 する耐性が起きる。*in vitro* におけるカンピロバクターのエリスロマイシン耐性出現頻  
29 度は  $10^{-8}$ ~ $10^{-9}$  以下で非常に低く、ピルリマイシンの存在の有無にかかわらず、エリス  
30 ロマイシン耐性出現頻度は同レベルと推察される。

31 さらに、マクロライド耐性遺伝子である *erm* 遺伝子あるいは排出ポンプを獲得したマ  
32 クロライド耐性カンピロバクターの報告は確認されていない。また、エリスロマイシン  
33 耐性カンピロバクターが構造的に異なるリンコマイシンに耐性を伝達させたとの報告も  
34 ない。したがって、カンピロバクターにおけるピルリマイシンの伝達性耐性遺伝子の獲  
35 得は無視できる。

36 ヒトのカンピロバクター感染症ではその多くが治療を必要としない場合が多いが、治  
37 療が必要な場合での第一選択薬はマクロライド系抗生物質であり、マクロライド耐性カ  
38 ンピロバクターの出現が危惧される。

39 ピルリマイシンは米国で1993年から牛の乳房炎の治療剤として使用されてきた。

40 さらに、マクロライド系抗生物質も牛に対して日本、EU及び米国で数十年間使用さ

1 れてきた。

2 米国の健康な肥育場の牛から分離されたカンピロバクターについて発表された調査で  
3 は、*C. jejuni*の分離株の0.5% (2/384株) 及び*C. coli*の分離株の3.0% (2/67株) の  
4 みにエリスロマイシン耐性が認められている。(参照2 : p32)

5

## 6 2. 畜産現場におけるリンコマイシン系抗生物質及びリンコマイシン系抗生物質と部分的 7 交差耐性のあるマクロライド系抗生物質耐性の状況

### 8 (1) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

9 JVARM における健康家畜 (肥育牛、肥育豚、採卵鶏及びブロイラー) 由来細菌の抗  
10 菌性物質感受性調査は、国内の都道府県を同じ細菌について、2007年までは4ブロッ  
11 クにおいて1年に1ブロックずつ調査を行い、4年で全国を調査するという体制 (1999  
12 年 : 全国、2000~2003年 : 第1クール、2004~2007年 : 第2クール)、2008年から  
13 は、カンピロバクターについては、2ブロックに分けて2年で全国を調査する体制 (2008  
14 ~2009年 : 第3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。

15 1999年から2009年に日本の牛から分離された、*C. jejuni*及び*C. coli*のマクロライ  
16 ド系抗生物質であるエリスロマイシンに対する耐性率を表19に、指標細菌である*E.*  
17 *faecalis*及び*E. faecium*のエリスロマイシン及びリンコマイシンに対する耐性率を表20  
18 ~23に示した。(参照9 : 農林水産省JVARMモニタリングデータ)

19

20 表19 牛由来カンピロバクターにおけるエリスロマイシン耐性の状況

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
牛由来 合計	調査菌株数 (株)	34	46	33	28	36	37	12	4	27	36	51
	耐性率 (%)	0.0	6.5	3.0	0	0	0	0	0	0	2.8	0
	MIC 最小値 ( $\mu\text{g/mL}$ )	0.39	0.78	1	1	0.5	$\leq 0.125$	1	0.25	0.25	0.5	0.5
	MIC 最高値 ( $\mu\text{g/mL}$ )	3.13	>200	>512	4	8	4	8	4	4	>512	16
	ブレイクポイント ( $\mu\text{g/mL}$ )	25	25	32	32	32	32	32	32	32	32	32
牛由来 <i>C. jejuni</i>	調査菌株数 (株)	34	43	28	26	34	37	12	4	22	33	45
	耐性率 (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
牛由来 <i>C. coli</i>	調査菌株数 (株)	0	3	5	2	2	0	0	0	5	3	6
	耐性率 (%)	-	100	20.0	0	0	-	-	-	0	33.3	0

21

22

23

24

1 表 20 牛由来腸球菌 (*E. faecalis*) におけるエリスロマイシン耐性の状況

2

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
牛由来合計	調査菌株数(株)	19	10	17	6	4	7	7	12	6	10	8
	耐性率(%)	15.8	30	23.5	16.7	25	0	14.3	0	0	20	0
	MIC 最小値(μg/mL)	0.2	0.2	1	≤0.125	0.5	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	0.5	0.5
	MIC 最高値(μg/mL)	>100	>100	≥512	≥512	16	2	≥512	4	2	512	4
	ブレイクポイント(μg/mL)	6.25	6.25	8	8	8	8	8	8	8	8	8

3

4 表 21 牛由来腸球菌 (*E. faecium*) におけるエリスロマイシン耐性の状況

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
牛由来合計	調査菌株数(株)	146	42	26	21	17	11	28	23	13	53	24
	耐性率(%)	4.1	2.4	15.4	9.5	5.9	18.2	7.1	4.3	0	3.8	20.8
	MIC 最小値(μg/mL)	0.1	0.05	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125
	MIC 最高値(μg/mL)	>100	>100	≥512	≥512	8	16	>512	512	2	16	512
	ブレイクポイント(μg/mL)	100	100	8	8	8	8	8	8	8	8	8

5

6

7 表 22 牛由来腸球菌 (*E. faecalis*) におけるリンコマイシン耐性の状況

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
牛由来合計	調査菌株数(株)	19	10	17	6	4	7	7	12	6	10	8
	耐性率(%)	-	-	35.3	50	25	0	14.3	0	0	20	0
	MIC 最小値(μg/mL)	25	12.5	8	32	16	16	16	16	16	32	32
	MIC 最高値(μg/mL)	200	200	≥512	≥512	≥512	32	512	64	64	>512	64
	ブレイクポイント(μg/mL)	-	-	128	128	128	128	128	128	128	128	128

1 表 23 牛由来腸球菌 (*E. faecium*) におけるリンコマイシン耐性の状況

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
牛 由 来 合 計	調査菌株数 (株)	146	42	26	21	17	11	28	23	13	53	24
	耐性率(%)	-	-	7.7	38.1	5.9	18.2	10.7	4.3	0	3.8	8.3
	MIC 最小値 ( $\mu\text{g/mL}$ )	0.39	0.39	$\leq 0.125$	0.25	0.5	$\leq 0.125$	0.25	0.5	0.25	0.25	0.5
	MIC 最高値 ( $\mu\text{g/mL}$ )	200	200	256	$\geq 512$	128	512	$> 512$	$> 512$	23	256	$> 512$
	ブレイクポイント ( $\mu\text{g/mL}$ )	-	-	128	128	128	128	128	128	128	128	128

2  
3  
4 3. 薬剤耐性菌の耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報

5 (1) カンピロバクターにおけるマクロライド耐性機序

6 カンピロバクターのマクロライド耐性は、リボソームの突然変異に起因することが多  
7 い。牛及び豚に由来するエリスロマイシン耐性 (MIC:  $> 8 \mu\text{g/mL}$ ) *C. coli* の 54 株に  
8 ついて、試験を行ったところ、採取されたすべての株で、23SrDNA の 2230 位に突然  
9 変異が認められた。(参照 11: ツラスロマイシン評価書案)

10  
11 (2) ハザードの遺伝学的情報

12 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なものは、rRNA の  
13 23S サブユニットにおける染色体突然変異である。カンピロバクターのマクロライド耐  
14 性機序は、細菌の細胞壁に存在する多剤排出ポンプ (*cmeB* トランスポーター) の制御  
15 異常である。この制御異常については、点突然変異の結果として生じる。カンピロバク  
16 ターのマクロライド耐性分離株においては、*erm* 遺伝子は報告されていない。(参照  
17 11: ツラスロマイシン評価書案)

18  
19 (3) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

20 カンピロバクターのマクロライド耐性は、染色体の突然変異の結果として発現する。  
21 カンピロバクターにおいては、マクロライド耐性が伝達可能な遺伝的要素によるもので  
22 あることは報告されていない。マクロライド耐性カンピロバクターが、遺伝的要素の伝  
23 達を通じて *erm* 又は排出ポンプ遺伝子を獲得したとの報告はない。したがって、カンピ  
24 ロバクターにおけるマクロライド耐性遺伝子の伝達は、無視できるほど低率であると考  
25 えられる。(参照 11: ツラスロマイシン評価書案)

26  
27  
28 V. 暴露評価に関する知見

29 暴露評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 2 暴露評価に基づき、ヒトがハザードに暴露

1 されうる経路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱を推定し、畜  
2 産食品を介してハザードの暴露を受ける可能性及びその程度を評価する。暴露評価の範囲  
3 は、牛及び牛由来の畜産食品が農場から出荷され、輸送、と殺、加工等され、ヒトがこれ  
4 らの畜産食品を入手し、摂取するまでとする。

5

## 6 1. 牛由来畜産食品の消費量

7 牛由来の畜産食品の「1人1年供給純食料 (kg)」は表 24 のとおりであり、2000年  
8 以降ほぼ横ばい傾向である。(参照 2 : p38 畜産物の需給関係の諸統計データ)

9

10 表 24 牛由来食品の1人1年供給純食料 (単位 : kg)

	1975年	1985年	2000年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年
牛乳・乳製品	53.6	70.6	93.0	93.9	91.8	92.2	93.3	86.3
牛肉	2.5	3.9	7.3	5.6	5.6	5.5	5.7	5.7

11

## 12 2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性

13 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は、当該感受性  
14 菌と生物学的特性が異なることにより病原性が高まること等を示すデータは報告されて  
15 おらず、カンピロバクターの一般的な生物学的特性の概要についてまとめた。

16

### 17 (1) 抵抗性、生残性及び増殖性

18 本菌は微好気性環境下 (酸素濃度 3~15%) で発育するため、通常酸素濃度 (23%  
19 程度) の大気中では発育しない。また、増殖に比較的高い温度である 30.5℃~45℃を必  
20 要とする好熱性細菌であり、温血動物の腸内に近い温度 (37℃~42℃) で最も良く増殖  
21 する。本菌は増殖に 30℃以下では増殖できない。室温 (21℃) は増殖を支持せず、低温  
22 で保存した食品中では生存することが可能である。*C. jejuni* の生存率は、凍結、加熱、  
23 乾燥、pH 5.0 未満、消毒剤及び放射線照射によって低下する。また、炭水化物は好氣的・  
24 嫌氣的に利用できず、NaCl 濃度 0.5%を至適とした好塩性を有する。(参照 2 : p34、参  
25 照 11 : ツラスロマイシン評価書案)

26

### 27 (2) 生存能力及び分布状況等

28 *C. jejuni* は、牛、羊及び鶏等の家禽類の腸管内に常在菌として保菌されており、*C. coli*  
29 は豚での保菌率が高いとされている。

30 市販の牛肉や豚肉での検出率は低い、鶏肉で高率に検出されているため、鶏肉の生  
31 食が食中毒の原因となりやすい。食鳥処理場及び市販の鶏肉からの検出率については  
32 様々な報告がある。カンピロバクターが認められた市販胸肉中、*C. jejuni* は 94.8%、*C.*  
33 *coli* は 5.2 %であったという報告がある。また、最近、健康な牛の肝臓及び胆汁からも  
34 カンピロバクターが検出されたという報告がある。

35 本菌は、微好気性であること、発育温度が 30 度以上で乾燥にも極めて弱く、酸素に  
36 暴露すると死滅しやすいという性質上、通常食品内では増殖が困難である。本菌は大

1 気や乾燥には極めて弱い湿潤な環境では長期間生存することから、飲料水や牛乳等が  
2 原因となりやすいと考えられる。

3 本菌は、食肉中（牛肉及び鶏肉）において、好気・微好気条件下でも 20℃及び 32℃  
4 で菌数は減少し、好気条件下での減少が顕著である。4℃では好気・微好気条件下で菌  
5 の減少傾向は緩やかで、むしろ低温の好気条件下では生存性が良好で菌数の減少がわず  
6 かである。

7 また、本菌は食肉を凍結・解凍を繰り返すことで顕著な減少がみられ、保存期間の長  
8 短より凍結・解凍回数による影響が大きいと考えられる。（参照 2：p34）

### 10 3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

11 カンピロバクターはヒトの消化管内で一過性にコロニーを形成することができる。こ  
12 の菌がヒトの正常な腸管及び糞便細菌叢から日常的に分離されることはない。ヒトの腸  
13 内に常在する細菌のほとんどは偏性嫌気性菌であり、互いに共生しながら腸内細菌叢を  
14 形成している。カンピロバクターは、ヒトに病原性を示すことから、ヒトの感染防御能  
15 あるいは抗菌剤による治療等により除菌されるため、腸内細菌叢に定着する可能性は低  
16 いと考えられる。（参照 2：p34、参照 11：ツラスロマイシン評価書案）

### 18 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

19 カンピロバクターのマクロライド耐性について、耐性プラスミドを含有する臨床分離  
20 菌の存在は報告されておらず、伝達する可能性についての実験的証明もされていない。  
21 （参照 2：p35）

### 23 5. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路

24 牛乳及び廃用となった乳牛が農場から出荷され、消費者に摂取されるまでの経路の一  
25 例は表 25 のとおりで、と殺・加工から調理等までの詳細な過程の一例は表 26 のとおり  
26 である。

1 表 25 牛及び牛乳が農場から出荷され摂取されるまでの経路（一例）

牛の可食部位	牛乳
<p style="text-align: center;">酪農農家</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">食肉卸売市場等</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">と畜場、食肉処理場 (と殺、食品加工及び出荷)</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">食肉流通業者（卸売業者等）</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">食肉販売業者（小売店、飲食店等）</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">消費者</p>	<p style="text-align: center;">酪農農家（低温貯蔵）</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">（農協等）</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">食品会社の工場等 (検査、処理、充填、包装)</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">食品販売業者（小売店等）</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">消費者</p>

DRAFT

1 表 26 牛及び牛乳における主な処理過程（一例）

処理過程	牛	牛乳
と殺・加工	受付・係留（と畜場） ↓ 生体検査 ↓ と殺（スタンニング、放血） ↓ 解体（内臓摘出） ↓ 内臓検査 ↓ 剥皮作業 ↓ 背割り作業等 ↓ 枝肉検査 ↓ 枝肉洗浄等 ↓ 冷蔵、冷却保管	受入・検査（乳処理） ↓ 清浄化 ↓ 冷却 ↓ 貯乳 ↓ 予備加熱、均質化、殺菌、冷却 ↓ 充填 ↓ 冷却保存（24 時間） ↓ 商品検査
保管	↓ 検品、格付け、カット、包装 ↓	↓
輸送	出荷（と畜場） ↓ 凍結又は解凍処理 ↓	出荷（乳処理場等） ↓
販売・調理等	販売業者（冷蔵又は冷凍保存） ↓ 消費者（冷蔵又は冷凍保存） ↓ 調理等	販売業者（冷蔵保存） ↓ 消費者（冷蔵保存）

2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10

また、と畜場では、平成 8 年に改正されたと畜場法施行規則（昭和 28 年 9 月 28 日厚生省令第 44 号）において、HACCP の考え方を導入したと畜場における食肉の取扱いの規定が盛り込まれ、平成 9 年に改正された同法施行令（昭和 28 年 8 月 25 日政令第 216 号）において、と畜場の衛生管理基準及び構造設備基準が追加され、食肉処理段階における微生物汚染防止が図られている。（参照 2 : p41）

1 6. ハザードの生存能力と分布の状況の変化

2 カンピロバクターは、牛の解体処理工程において、腸内容物から枝肉、ひき肉へと汚  
3 染が広がると考えられる。本菌の発育可能な温度は、30~46℃と高く、30℃以下ではほ  
4 とんど増殖できないため、食品となる肉類や内臓は冷蔵又は冷凍保存が望ましいが、冷  
5 凍状態でも菌は死滅せず生残する。しかしながら、本菌は通常加熱調理で死滅する。  
6

7 (1) 牛乳へのカンピロバクターの暴露

8 牛乳は、市乳を製造する工場において殺菌されるためカンピロバクターは死滅する。  
9 したがって、通常、消費者が牛乳を介してカンピロバクターに暴露されることはないも  
10 のと考えられる。

11  
12 (2) 牛肉へのカンピロバクターの暴露

13 ① 牛のと体におけるカンピロバクターの陽性率

14 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。しかし、これ  
15 らの菌はと殺場で行われる乾燥及び凍結に感受性である。

16 処理された牛肉のと体における微生物学的汚染の研究は、多くの国で実施されてい  
17 るが、カンピロバクターの陽性率は5%以下である。

18  
19 ② 小売り牛肉におけるカンピロバクターの陽性率

20 日本の小売牛肉におけるカンピロバクターの陽性率は0%であるとの研究報告があ  
21 るが、米国、オーストラリア、ヨーロッパにおいても0~3.2%の低い陽性率となっ  
22 ている。

23  
24 ③ 消費者に対するカンピロバクターの暴露

25 温度が55℃以上でカンピロバクターは死滅する。そのため、適切な肉の料理はヒト  
26 がカンピロバクターに暴露されることを防ぐ。

27 食品介在性の薬剤耐性病原菌の汚染レベルを調査するため、全国的な薬剤耐性モニ  
28 タリングプログラムで牛肉のいろいろな段階での調査が行われた。その結果、牛肉か  
29 らのマクロライド耐性カンピロバクター (*C.jejuni*) 分離率は非常に低いことが立証  
30 されたかった (0%)。(参照2 : p37)

31  
32 7. ハザードに汚染される可能性及び汚染状況

33 カンピロバクター感染症の起因菌で日本の分離頻度の多い *C.jejuni* は、牛の腸内常在  
34 菌であり、牛の肝臓及び胆汁における保菌も報告されている。

35 生乳への汚染の可能性としては、腸内容物である糞便との接触が考えられる。

36 本菌の食肉等の可食部位への汚染の可能性として、家畜の処理段階で腸内容物 (牛で  
37 は胆汁も含む) による暴露が考えられる。カンピロバクターの中でも *C.jejuni* は感染力  
38 が高く、少量感染 (500~800 個/ヒト) が成立する。

39 また、本菌は、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  
40 め、食肉及び内臓が十分に洗浄されず出荷され、飲食店や家庭等にもちこまれた場合、

1 調理前に他の食材を汚染する可能性が生じる。

2 しかしながら、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  
3 滅するため、調理前に手を洗うことや肉類等は十分に加熱する等の一般的な食中毒対策  
4 に加えて、調理器具・機材の乾燥、生肉の喫食は避けること等により、予防可能である  
5 と考えられる。(参照 2 : p38)

## 7 VI. 影響評価に関する知見

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

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

14 ハザードとなりうる細菌であるカンピロバクターによる暴露の結果、生じる可能性の  
15 あるヒトの疾病は、腸管感染症の一種であるカンピロバクター感染症であり、日本にお  
16 ける代表的な食中毒である。

#### 18 (1) 発生原因及び発生状況

19 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  
20 条件下では菌が急速に死滅すること等により、発生原因の特定が困難である。生肉料理  
21 (牛レバー、鶏肉の刺身やたたき等) や鶏肉調理食品等が発生原因として推定されてい  
22 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。

23 本症の原因菌の 90~96 %は *C. jejuni* であり、*C. coli* は数%のみである。これは食肉  
24 処理過程や食習慣の違いが影響していると考えられている。カンピロバクターの中でも、  
25 *C. jejuni* は感染力が強く、500~800 個の比較的少ない菌数で感染が成立する。しかし、  
26 本菌は空気、乾燥、熱に極めて弱く、速やかに死滅するため、調理前の手洗いや食材は  
27 十分に加熱する等の一般的な食中毒対策に加え、調理器具・機材の乾燥、生肉の喫食は避  
28 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。

29 本症は、国内においてサルモネラ感染症と同様に代表的な食中毒で、2005~2009 年  
30 の 5 年間で約 13,000 件が報告されている。近年、学校等の大規模事例が減少し、飲食  
31 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  
32 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  
33 2 : p39、参照 11 : ツラスロマイシン評価書案)

#### 36 (2) 重篤度

37 本症は、汚染された食品の摂取後 1~7 日で、下痢、腹痛、発熱、嘔吐、頭痛、全身  
38 倦怠感、血便等の症状が認められる。下痢は 1 日 4~12 回にも及び、便性は水様性、泥  
39 状で膿、粘液、血液が混じることも少なくない。本症の患者の多くは自然治癒し、一部  
40 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、合併症として  
敗血症、肝炎、胆管炎、髄膜炎、関節炎、ギラン・バレー症候群等を起こすことがある。

1 ギラン・バレー症候群は、急激に筋力低下が発症、進行する運動神経障害優位の末梢性多  
2 発神経炎であり、近年、本菌の後感染性疾患として、関連性が指摘されている。(参照  
3 11：ツラスロマイシン評価書案)

## 4 5 2. 疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況

6 1996～2000 年に実施された日本の病院における感染性疾患のカンピロバクターの薬  
7 剤耐性に関する調査では、カンピロバクターの臨床分離株間のエリスロマイシン耐性率  
8 は 2.5 %であるが、フルオロキノロン耐性の割合は 26 %であることを報告している。  
9 (参照 2：p4041)

10  
11 別の報告において、カンピロバクター腸炎患者から分離された *C. jejuni* 分離株はいず  
12 れもマクロライド系抗生物質に対して高感受性であると報告している。(参照 2：p40)

13  
14 1979～1990 年及び 1990～2001 年の 2 期間に実施した調査結果では、ヒトからの *C.*  
15 *jejuni* 分離株のテトラサイクリン耐性率が低下したとの報告がある。また、カンピロバ  
16 クターはゲンタマイシンに対して耐性を持たないとしている報告もある。(参照 2：p40)

17  
18 ヒト腸炎由来カンピロバクターについては、エリスロマイシンに対する耐性率は  
19 4.0 %と低かったが、ナリジクス酸、ノルフロキサシン及びオフロキサシンに対する耐  
20 性率はいずれも 46.3 %との報告がある。(参照 2：p40)

21  
22 ヒト下痢便から分離された *C. jejuni* 及び *C. coli* のエリスロマイシンに対する耐性率  
23 はそれぞれ 0 %及び 62.5 % (8 株中 5 株) であり、また、シプロフロキサシンに対する  
24 耐性率はそれぞれ 22.0 %及び 62.5 %、テトラサイクリンに対する耐性率はそれぞれ  
25 42.8 %及び 87.5 %であったと報告されている。(参照 2：p40)

26  
27 以上のように近年、国内において、ヒト腸炎由来のマクロライド耐性カンピロバクテ  
28 ーの報告がみられるが、その報告の多くにおいて耐性率は低く、現時点では、マクロラ  
29 イド耐性カンピロバクターが流行するような重大な問題も発生していない。(参照 2：  
30 p40)

## 31 32 3. 当該疾病に関する感染症対策の状況

33 カンピロバクター感染症に対する流通後の一般的な対策としては、食品衛生の面から  
34 みると、他の細菌性食中毒と同様に、家畜の肉類 (特に鶏肉) 調理時の十分な加熱処理、  
35 また、調理器具や手指等を介した生食野菜・サラダ等への二次汚染に注意することであ  
36 る。また、本病原菌は乾燥条件では、生残性が極めて低いことから、調理器具・機材の  
37 清潔、乾燥に心がけること、また、食品の嗜好の面から生肉料理の喫食は避けることも  
38 重要となる。(参照 2：p41)

#### 4. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対する治療（カンピロバクター感染症）

##### (1) 治療方針及び第一選択薬

本症の患者の多くは自然治癒し、予後も良好である場合が多く、特別治療を必要としないが、重篤な症状や敗血症などを呈した患者では、対症処療法と共に必要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、抗菌薬で治療されることは稀であるが、抗菌性物質を投与する場合は、第一選択薬としては、マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン、ロキタマイシン）が推奨されている。セファロスポリン系抗生物質は自然耐性を示すために治療効果は望めない、とされている。

カンピロバクター感染症の他の治療オプションにはホスホマイシン及びフルオロキノロン系抗菌性物質がある。（参照 11：ツラスロマイシン評価書案）

##### (2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響

カンピロバクター感染症の急性下痢症に対しては、細菌感染症であっても原則として対症療法を行うことが多い。ただし、原因不明の初期治療では、重症度と患者背景を考慮した適応基準によって抗菌剤を使用することがある。臨床現場では、抗菌薬投与は軽症例には行わないが、重症例、易感染性要因をもつ患者、二次感染を起こす危険のある集団生活者等に対しては、抗菌薬を投与することになる。

ヒトからの臨床分離株におけるエリスロマイシン耐性の割合は、国内外で長年にわたり安定している。

本症の第一選択薬として推奨されているマクロライド系抗生物質の代替薬として、ホスホマイシン及びフルオロキノロン系抗菌性物質をカンピロバクター感染症に使用することは可能であると考えられる。（参照 2：p42、参照 11：ツラスロマイシン評価書案）

## VII. 食品健康影響評価

### 1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方

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

各評価に当たっては、原則として、表 27 に示した考え方に基づき、主に 3 三 の判断項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、各ハザードについて総合的に評価することとした。

1 表 27 発生評価、暴露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方

	判断項目	評価区分	
発生評価	① ハザードの出現に係る情報（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）が懸念されるか	「大」2項目以上	「高度」：ハザードが選択される可能性があり、その程度も大きい。
	② ハザードを含む当該細菌の感受性分布が懸念されるか	「大」1項目又は「中」2項目以上	「中等度」：ハザードが選択される可能性があり、その程度は中程度である。
	③ その他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）が懸念されるか		「低度」：ハザードが選択される可能性があるが、その程度は小さい。
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「大」0項目かつ「中」1項目	「無視できる程度」：ハザードが選択される可能性及びその程度は無視できる程度である。
暴露評価	①ハザードを含む当該細菌の生物学的特性（生残性、増殖性等）が懸念されるか	「大」2項目以上	「高度」：ハザードの暴露を受ける可能性があり、その程度も大きい。
	②ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況が懸念されるか	「大」1項目又は「中」2項目以上	「中等度」：ハザードの暴露を受ける可能性があり、その程度は中程度である。
	③その他要因（食肉処理工程、流通経路等）が懸念されるか		「低度」：ハザードの暴露を受ける可能性があるが、その程度は小さい。
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「大」0項目かつ「中」1項目	「無視できる程度」：ハザードの暴露を受ける可能性及びその程度は無視できる程度である。
影響評価	①対象薬剤が、「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けがⅠ（きわめて高度に重要）」かつ「当該疾病の推奨薬」であるか	「大」2項目以上	「高度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度も大きい。
	②ハザードに起因する感染症の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）が懸念されるか	「大」1項目又は「中」2項目以上	「中等度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は中程度である。
	③その他要因（代替薬の状況、医療分野の薬剤耐性の状況等）が懸念されるか		「低度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があるが、その程度は小さい。
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい（①は該当する）「大」 ○懸念が中程度（①はどちらか一方のみ該当する）「中」 ○懸念が小さい（①はどちらも該当しない）「小」	「大」0項目かつ「中」1項目	「無視できる程度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度は無視できる程度である。

2

## 2. 発生評価について

### (1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）

牛の乳房内に投与されたピルリマイシンは、一部は血液/乳房を介して全身の組織循環に入り、糞中にも排泄されることから、ピルリマイシンの投与により牛の腸管内でハザードであるマクロライド系抗生物質耐性カンピロバクターが選択される可能性がある。

リンコマイシン耐性菌の耐性機序は、薬剤の不活化及び作用点であるリボソーム RNA の修飾により生じる。耐性遺伝子として、*Inu* 遺伝子及び *erm* 遺伝子がある。*Inu* 遺伝子は、リンコマイシン系に特異的であり、マクロライドの抗菌活性は不活化されない。

*erm* 遺伝子は、マクロライド系抗生物質と同じ 23SrRNA を修飾する。

リンコマイシン系抗生物質に対する抵抗性は染色体 DNA の変異に基づき、カンピロバクターにおけるリンコマイシン系抗菌薬及びマクロライド系抗菌薬に対する耐性獲得は、23rRNA 遺伝子における点変異によることが多い。

ただし、マクロライド耐性カンピロバクターが遺伝的要素の伝達を通じて *erm* 遺伝子を獲得したとの報告はない。（懸念は中程度）。

### (2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布

JVARM の調査結果において、牛から分離された *C. jejuni* 及び *C. coli* におけるエリスロマイシンの耐性率は、分離株数は少数であるものの、調査を開始した 1999 年から耐性率の上昇はみられていない。

特に、ヒトのカンピロバクター感染症の主な原因菌とされる *C. jejuni* の牛由来菌株については、これまでに JVARM において耐性菌は分離されていない。（懸念は小さい）。

### (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）

評価対象動物用医薬品である塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房炎注入剤については、承認事項及び使用基準による使用期間や使用方法の限定、法令による獣医師の関与の義務付け等の適正使用の確保のための措置が講じられることとなる。また、全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査がカンピロバクターのマクロライド系抗生物質に対する耐性率について措置されている。

また、本製剤は 1 日 1 回 2 日間投与の乳房注入剤であり、治療を必要とする動物に限定的に使用されるものと考えられる。また、ピルリマイシンを 2 日間、乳房内に注入しても、乳及び組織に対する蓄積性はない。

したがって、本製剤が適切に使用される限りにおいて、カンピロバクターのハザードの発生について、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないものと考えられた。

（懸念は小さい）。

### (4) 発生評価の結果

発生評価の結果を表 28 に示した。カンピロバクターについては、ハザードが選択される可能性があるが、JVARM によるモニタリング調査において、牛由来の *C. jejuni* について耐性菌は分離されておらず、*C. coli* についても耐性率の上昇はみられていない。また、本製剤の限定的な使用方法や適正使用のための措置等を考慮すると大きな懸念を

1 生じさせるようなその他の要因はないものと考えられる。

2 以上より、発生評価としては低度と考えられた。

3  
4 **表 28 発生評価の内容**

区分	評価項目	評価結果	
発生評価	各項目の評価	①ハザードの出現に係る懸念	中程度
		②ハザードの感受性に係る懸念	小さい
		③その他要因に係る懸念	小さい
			低度

5  
6 **3. 暴露評価について**

7 **(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性**

8 カンピロバクターは牛の腸内に存在し、かつ食肉で生存が可能であることから、ハザ  
9 ードが食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられた。本菌の生物学的特性に  
10 ついては、好熱性細菌であり、比較的高い温度で増殖するが、低い温度でも生存率は低  
11 いものの、生存することが可能である。また、本菌は、輸送中又は保存中の冷蔵及び冷  
12 凍保存下でも増殖はしないが生残する。(懸念は中程度)。

13  
14 **(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況**

15 牛乳は、市乳を製造する工場において殺菌されるためカンピロバクターは死滅する。  
16 したがって、通常、消費者が牛乳を介してカンピロバクターに暴露されることはないも  
17 のと考えられる。

18 また、牛肉が適切に管理される限りにおいては、カンピロバクターによる牛肉の汚染  
19 は少なく、そのハザードによる汚染はさらに少ないと考えられた。(懸念は小さい)。

20  
21 **(3) 暴露評価に係るその他要因（食肉処理工程、流通経路等）**

22 牛肉及び乳が適切に管理及び消費される限りにおいては、大きな懸念を生じさせるよ  
23 うなその他の要因はないと考えられた。また、カンピロバクターは一般的に空気、乾燥、  
24 熱に極めて弱く、速やかに死滅するため、調理前に手を洗う、加熱する等の一般的な食  
25 中毒対策により、予防可能であると考えられた。(懸念は小さい)。

26  
27 **(4) 暴露評価の結果**

28 暴露評価の結果を表 29 に示した。カンピロバクターについては、ハザードによる暴  
29 露を受ける可能性があるが、一般的な食中毒対策等により、牛由来の畜産食品が適切に  
30 管理及び消費されている限りにおいては、暴露の程度は低いと考えられる。(低度)。

1 表 29 暴露評価の内容

区分	評価項目	評価結果	
暴露評価		低度	
	各項目の評価	生物学的特性に係る懸念	中程度
		食品の汚染状況に係る懸念	小さい
	其他要因に係る懸念	小さい	

2

3

4 4. 影響評価について

5 (1) 当該疾病治療における重要度

6 「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  
7 ク付けについて」（2006年4月13日 食品安全委員会決定。以下、「ヒト用抗菌性物質  
8 の重要度ランク付け」という。）において、リンコマイシン系抗生物質は、「当該抗菌性  
9 物質に対する薬物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  
10 ンク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない場合。」という理由から、「Ⅱ：高度に重  
11 要」とランク付けされている。（ランクⅡ）。また、リンコマイシン系抗生物質は、カン  
12 ピロバクター感染症に対して第一選択薬又は推奨薬とはされていない。（ランクⅡ、推奨  
13 薬でない、どちらも非該当。）

14 しかしながら、リンコマイシン系抗生物質と部分的交差耐性のあるマクロライド系抗  
15 生物質は、エリスロマイシンを除く14員環及び15員環構造を有するものについて「ラ  
16 ンクⅠ：極めて高度に重要」とされ、当該疾病の第一選択薬となっていることを考慮し  
17 て判断を行うこととした。（ランクⅠ、推奨薬、どちらも該当。）

18

19 (2) 当該疾病の重篤性

20 カンピロバクター感染症については、食品を介した感染症の発生件数が多く、ギラン・  
21 バレー症候群との関連性も指摘されているが、患者の多くは自然治癒し、症状が重篤化  
22 する可能性が大きいとはいえないと考えられた。（懸念は中程度）

23

24 (3) 影響評価に係る其他要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等）

25 医療分野におけるカンピロバクターのマクロライド系抗生物質に対する耐性率はフル  
26 ルオロキノロン等に比べて低く抑えられている。また、カンピロバクター感染症につい  
27 ては、系統の異なる代替薬が存在することから、大きな懸念を生じさせるその他の要因  
28 はないものと考えられた。（懸念は小さい。）

29

30 (4) 影響評価の結果

31 影響評価の結果を表 30 に示した。医療分野における現状を総合的に考慮すると、ハ  
32 ザードに起因する感染症に対するマクロライド系抗生物質の治療効果が減弱又は喪失す  
33 る可能性があり、その程度は、中等度であると考えられた。

34

35

1 表 30 影響評価の内容

区分	評価項目	評価の結果	
影響評価		中等度	
	各項目の評価	重要度ランク I かつ推奨薬	どちらも該当
		当該疾病の重篤性に係る懸念	中程度
	その他要因に係る懸念	小さい	

2

3 5. リスクの推定について

4 (1) リスクの推定の考え方

5 評価指針に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時点での評価結果から、  
6 カンピロバクターのハザードのリスクを推定した。

7 リスクの推定にあたっては、原則として、表 31 に示した考え方に基づき、発生評価、  
8 暴露評価及び影響評価の結果を踏まえ、各ハザードについて総合的に判断することとし  
9 た。

10 なお、影響評価において極めて重篤性の高いと考えられる悪影響が懸念される場合等  
11 にあつては、表 31 の考え方にかかわらず、影響評価の結果の重み付けを高くすること  
12 等、リスクを総合的に推定することが必要であるとする。

13

14

表 31 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。

15

16 (2) リスクの推定の結果

17 カンピロバクターについては、評価対象動物用医薬品が牛に使用されることによりハ  
18 ザードが選択される可能性があるが、JVARM によるモニタリング調査において、牛由  
19 来の *C. jejuni* については耐性菌は分離されておらず、*C. coli* についても耐性率の上昇は

1  みられていない。

2  また、本製剤の限定的な使用方法や適正使用のための措置等を考慮すると大きな懸念  
3  を生じさせるようなその他の要因はないものと考えられ、発生評価の程度は「低度」で  
4  あると考えられた。

5  暴露評価においては、ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えら  
6  れたが、当該細菌の牛肉における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対策により感染が  
7  予防できること等から、「低度」と判断された。

8  影響評価としては、ピルリマイシンと部分的交差耐性のあるマクロライド系抗生物質  
9  の一部が「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」でランク I とされていること、マク  
10  ロライド系抗生物質がカンピロバクター感染症の推奨薬となっていること、当該感染症  
11  は症状が重篤化する可能性が大きいとは言い切れないこと、医療分野におけるカンピロ  
12  バクターのマクロライド系抗生物質に対する耐性率は比較的強く抑えられていること等  
13  から、影響評価は「中等度」と判断された。

14  以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、カンピロバクタ  
15  ーのハザードによるリスクは低度と判断された（表 32）。

16  
17  表 32 リスクの推定の内容

区分	評価項目	評価結果	
リスクの推定		低度	
	各項目の評価	発生評価（スコア）	低度(1)
		暴露評価（スコア）	低度(1)
		影響評価（スコア）	中等度(2)
	（スコア合計）	（4）	

18  
19  
20  **6. 食品健康影響評価について**

21  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現時点での豚生に使用  
22  する塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注射剤（ピルスー）の承認に係る薬剤耐  
23  性菌に関する食品健康影響評価は、以下のとおりと考えられた。

24  
25  (1) 評価対象動物用医薬品が牛に使用された結果としてハザードが選択され、牛由来食  
26  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  
27  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られた。

28  
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  
30  とはいえず、また、リスク評価の手法についても国際的にも十分確立されていないと  
31  考えられるため、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  
32  が必要である。

1 **VIII. その他の考察**

2 今回の評価結果においては、リスクの程度は低度とされたが、本評価対象動物用医薬  
3 品については、適正使用の確保のための措置、薬剤耐性菌に関する情報収集等のリスク  
4 管理措置等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  
5 た上で随時検証を行い、必要なリスク管理措置が講じられることが不可欠である。

6 併せて、薬剤耐性菌に係るモニタリングについては、平成 22 年 3 月 25 日付け府食第  
7 240 号により食品安全委員会委員長から農林水産大臣に通知した「牛及び豚に使用する  
8 フルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」(参  
9 照 10：牛豚のフルオロキノロン系抗菌性物質評価書)の「その他の考察 (p69)」の内  
10 容と同様に、その充実が望まれるを踏まえ、平成 22 年 3 月 25 日付け府食第 240 号によ  
11 り食品安全委員会委員長から農林水産大臣に通知した「牛及び豚に使用するフルオロキ  
12 ノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」(参照 10：牛豚  
13 のフルオロキノロン系抗菌性物質評価書)の「その他の考察 (p69～72)」の内容と同様  
14 に、本評価対象動物用医薬品についても、適正使用の確保のための措置、薬剤耐性菌に  
15 関する情報収集等のリスク管理措置等の徹底を図ること等が不可欠であるとともに、薬  
16 剤耐性菌に係るモニタリングについては、その充実が望まれる。

17 また、本評価対象動物用医薬品の承認に当たっては、特に市販後の耐性状況のデータ  
18 等を踏まえてリスク評価を実施する必要もあることから、承認後のリスク管理状況やモ  
19 ニタリング調査結果、新たな科学的知見・情報等の収集、検証を行った上で、国際機関  
20 等における検討状況等も踏まえ、薬事法に基づく再審査時にそれらの情報に基づき改め  
21 て評価を実施することが必要であると考えられる。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11

<別紙1 検査値等略称>

略称	名称
AUC	血中薬物濃度-時間曲線
$C_{max}$	最高濃度
FDA	米国食品医薬品庁
HACCP	危害分析重要管理点
JVARM	我が国の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
MIC	最小発育阻止濃度
$T_{max}$	最高濃度到達時間

12  
13

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  
3 康影響に関する評価指針，2004年  
4 [http://www.fsc.go.jp/senmon/hisiryoutaiseikin\\_hyoukasisin.pdf](http://www.fsc.go.jp/senmon/hisiryoutaiseikin_hyoukasisin.pdf)  
5 2. ファイザー株式会社、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  
6 品健康影響評価 ピルリマイシン 概要（未公表）（送付資料）  
7 3. ファイザー株式会社、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  
8 品健康影響評価 ピルリマイシン参考資料：Microbiological Effects on Bacteria of  
9 Human Health Concern A Qualitative Risk Estimation （送付資料）  
10 4. Guidance for Industry #152, Evaluating the Safety of Antimicrobial New Animal  
11 Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human Health  
12 Concern  
13 [http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcemen  
14 t/GuidanceforIndustry/ucm052519.pdf#search='152 fda'](http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/ucm052519.pdf#search='152 fda')  
15 5. 塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー）評価書（毒性等に関する  
16 評価（答申済み））  
17 [http://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kya20080212002&fil  
18 eId=002](http://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kya20080212002&fileId=002)  
19 6. ピルリマイシン評価書（第2版）（毒性等に関する評価（答申済み））  
20 [http://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kya20081030081&fil  
21 eId=06\\_001\\_001](http://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kya20081030081&fileId=06_001_001)  
22 7. 「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  
23 付けについて」（2006年4月13日 食品安全委員会決定）  
24 [http://www.fsc.go.jp/senmon/hisiryoutaiseikin\\_rank.pdf](http://www.fsc.go.jp/senmon/hisiryoutaiseikin_rank.pdf)  
25 8. 国立感染症研究所感染症情報センター：IDWR 感染症の話  
26 <http://idsc.nih.gov/idwr/kansen/index.html>  
27 9. 農林水産省、健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査結果（JVARM）  
28 10. 「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する  
29 食品健康影響評価」  
30 [http://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kya20071024051&fil  
31 eId=06\\_001\\_003](http://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kya20071024051&fileId=06_001_003)  
32 11. ツラスロマイシン評価書案（薬剤耐性菌 WG 審議終了後、現在修文作業中のもの）  
33 [http://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kai20100929ff1&fileI  
34 d=009](http://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kai20100929ff1&fileId=009)  
35 本ページに記載した URL のリンク先が「Ctrl キーを押しながらクリック」で開かな  
36 い場合には、お手数ですが、URL をコピーして URL ボックスに直接貼り付けていた  
37 だくと開くと思います。