



府 食 第 8 0 4 号

平成24年9月20日

食品安全委員会

委員長 熊谷 進 殿

肥料・飼料等専門調査会

座長 唐木 英明

微生物・ウイルス専門調査会

座長 渡邊 治雄

薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成21年11月20日付け21消安第9092号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ドラクシン）の承認に係る食品健康影響評価のうち、薬剤耐性菌を介した影響についての審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別添

ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ドラクシン）
の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

2012年9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

	頁
〈審議の経緯〉	4
〈食品安全委員会委員名簿〉	4
〈食品安全委員会肥料・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）専門委員名簿〉	4
要 約	5
I. 評価の経緯及び範囲等	6
1. 経緯	6
2. 評価の対象及びハザードである薬剤耐性菌の考え方	6
II. 評価対象動物用医薬品の概要	7
1. 有効成分	7
2. 効能・効果	7
3. 用法・用量等	7
4. 開発の経緯等	7
5. 有効成分であるツラスロマイシンの名称、構造式等	8
(1) 一般名	8
(2) 化学名	8
(3) 分子式	8
(4) 分子量	8
(5) 構造式	8
(6) 有効成分の系統	9
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販売量	9
7. ツラスロマイシンの海外における評価状況等	9
(1) 米国食品医薬品庁（FDA）	9
III. ハザードの特定に関する知見	11
1. 豚におけるツラスロマイシンの薬物動態及び残留	11
(1) 吸収	11
(2) 分布	11
(3) 代謝・排泄	12
(4) 残留	13
2. ツラスロマイシンにおける抗菌活性の作用機序	14
3. ツラスロマイシンの抗菌スペクトル及び感受性分布	14
(1) 抗菌スペクトル	14
(2) 家畜の病原菌における抗菌スペクトル	14
(3) 国内外の家畜の病原菌に対するツラスロマイシンの最小発育阻止濃度（MIC）の分布	16
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC の分布	17
4. MIC への pH 等の影響	17
(1) 糞便に対するツラスロマイシンの結合活性の検討	17

(2) 糞便及び pH の細菌の増殖に対する影響	18
(3) ツラスロマイシンの活性が腸内で減弱することを示す <i>in vivo</i> 試験	19
5. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性	20
(1) マクロライド系抗生物質及び他の系統の抗生物質との交差耐性	20
(2) マクロライド系抗生物質の医療分野における重要度	22
6. マクロライド系抗生物質に対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について	23
(1) ツラスロマイシンの阻害活性	23
(2) マクロライド系抗生物質に対する耐性の基本的機序	23
(3) 耐性遺伝子及び交差耐性	24
7. ハザードの特定に係る検討	25
(1) 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で治療可能な主要 感染症	25
(2) カンピロバクター感染症	26
8. ハザードの特定	27
IV. 発生評価に関する知見	28
1. 畜産現場におけるマクロライド系抗生物質耐性の状況	28
(1) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査	28
2. 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	30
(1) カンピロバクターにおけるマクロライド耐性機序	30
(2) ハザードの遺伝学的情報	30
(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得率（突然変異率）及び獲得の速度	30
(4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性	30
(5) ツラスロマイシンの耐性選択圧	30
V. 暴露評価に関する知見	31
1. 豚由来食品の消費量	31
2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性	32
(1) 抵抗性、生残性及び増殖性	32
(2) 生存能力及び分布状況等	32
3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性	32
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	33
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	33
6. 豚由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況	34
(1) 豚由来食品がハザードとなりうるカンピロバクターに汚染される可能性	34
(2) ハザードとなりうるカンピロバクターによる豚由来食品の汚染状況	35
VI. 影響評価に関する知見	35
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	35
(1) 発生原因及び発生状況	35
(2) 重篤度	36
2. 疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況	36
3. 当該疾病に関する感染症対策の状況	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）	37
(1) 治療方針及び第一選択薬	37
(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響	37
VII. 食品健康影響評価	37
1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方	37
2. 発生評価について	39
(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）	39
(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布	39
(3) 発生評価に係るその他の要因（薬物動態、使用方法、使用量等）	39
(4) 発生評価の結果	39
3. 暴露評価について	40
(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性	40
(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況	40
(3) 暴露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）	40
(4) 暴露評価の結果	40
4. 影響評価について	41
(1) 当該疾病治療における重要度	41
(2) 当該疾病の重篤性	41
(3) 影響評価に係るその他の要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等）	41
(4) 影響評価の結果	41
5. リスクの推定について	41
(1) リスクの推定の考え方	41
(2) リスクの推定の結果	42
6. 食品健康影響評価について	43
VIII. その他の考察	44
＜別紙 検査値等略称＞	45
＜参照＞	46

〈審議の経緯〉

(ADI の設定等に係る評価)

2009 年 11 月 20 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 (21 消安第 9092 号)

2009 年 11 月 26 日 第 311 回食品安全委員会 (要請事項説明)

2010 年 1 月 21 日 第 35 回肥料・飼料等専門調査会

2010 年 8 月 26 日 第 345 回食品安全委員会(報告)

2010 年 8 月 26 日 から 2010 年 9 月 24 日まで 国民からの御意見・情報の募集

2010 年 10 月 22 日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2010 年 10 月 28 日 第 353 回食品安全委員会 (報告)

同日付で食品安全委員会委員長から農林水産大臣に通知

(薬剤耐性菌に係る評価)

2010 年 9 月 29 日 第 41 回肥料・飼料等/第 15 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)

2012 年 6 月 21 日 第 436 回食品安全委員会 (報告)

2012 年 6 月 21 日 から 2012 年 7 月 20 日まで 国民からの御意見・情報の募集

2012 年 9 月 20 日 肥料・飼料等専門調査会座長及び微生物・ウイルス専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2011 年 1 月 6 日まで)

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

* : 2009 年 7 月 9 日から

(2012 年 6 月 30 日まで)

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

* : 2011 年 1 月 13 日から

(2012 年 7 月 1 日から)

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

〈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) 専門委員名簿〉

青木 宙
池 康嘉
唐木 英明
舘田 一博
戸塚 恭一
細川 正清

荒川 宜親*
多田 有希
田村 豊
渡邊 治雄

* : 2011 年 10 月 1 日から専門参考人

要 約

マクロライド系抗生物質であるツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ドラクシン）の承認に係る食品健康影響評価のうち、家畜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。

評価すべきハザードとして特定した感染症の原因菌は、評価対象動物用医薬品を豚に使用することにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトが豚由来の畜産食品を介してその薬剤耐性菌に起因する感染症を発症した場合、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性がある感染症の原因菌である。その感染症は、具体的には豚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において、マクロライド系抗生物質が第一選択薬とされているカンピロバクター感染症である。

したがって、評価すべきハザードとして、豚に対して評価対象動物用医薬品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ターを特定し、発生評価、暴露評価及び影響評価を行い、それらの結果からリスクを推定した。

発生評価では、豚においてはヒトのカンピロバクター感染症の主要な原因菌である *Campylobacter jejuni* はほとんど分離されないが、本評価対象動物用医薬品が豚に使用された場合にハザードが選択される可能性があり、モニタリング調査において豚由来 *C. coli* のマクロライド系抗生物質に対する耐性率に明らかな上昇は認められていないものの、比較的耐性レベルが高いことから、その程度は中等度であると考えられた。

暴露評価では、ハザードによる影響を受ける可能性があるが、一般的な食中毒対策等により、豚由来の畜産食品が適切に管理及び消費されている限りにおいては、その程度は低度と考えられた。

影響評価では、ハザードによるヒトの疾病の治療におけるマクロライド系抗生物質の重要度、ハザードによるヒトの疾病の重篤性等から、ハ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る可能性があり、その程度は中等度と考えられた。

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評価としては、評価対象動物用医薬品が、豚に使用された結果としてハザードが選択され、豚由来の畜産食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できず、リスクの程度は中等度であると考えられた。

なお、薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえず、また、リスク評価の手法についても国際的にも十分確立されていないと考えられるため、国際機関における検討状況等を含む新たな科学的知見・情報の収集が必要であると考えられた。

本評価対象動物用医薬品については、その適正使用の確保のための措置等の徹底を図ることが不可欠であるとともに、薬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。

また、本評価対象動物用医薬品の薬事法に基づく再審査時には、承認後のリスク管理状況やモニタリング調査結果の検証並びに新たな科学的知見・情報の収集及び検証を行った上で、国際機関等における検討状況等も踏まえ、改めて評価を実施することが必要であると考えられる。

I. 評価の経緯及び範囲等

1. 経緯

本評価は、農林水産省から要請があった動物用医薬品（ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ドラクシン））の薬事法（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あるい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）

2. 評価の対象及びハザード¹である薬剤耐性菌の考え方

評価対象の動物用医薬品は、豚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「豚由来の畜産食品」が介在する場合のものとした。

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否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。

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

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

なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低下しているだけでもヒトの治療に支障をきたす可能性があることが報告されていることから、臨床・検査標準協会（CLSI）等において抗菌性物質のブレイクポイントについて薬剤低感受性も考慮すべきであるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレイクポイントについて、これまでのところ十分な科学的知見が集積されておらず、現時点での評価は困難であるため、今後、科学的知見の収集に努める必要があると考えられる。

○ CLSI のブレイクポイント

国際的に多く利用されているブレイクポイントであり、細菌の実測 MIC と抗菌性物質の血中動態等を考慮し、感性（S）、中間（I）、耐性（R）のカテゴリーに分類されている。しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国の用法用量を基準とし

¹ 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動物用医薬品（ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤）を豚に使用した結果として選択される薬剤耐性菌のうち、ヒトに対する危害因子となるものをいう。

て設定されたものであるため、我が国における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合がある。

○ 日本化学療法学会のブレイクポイント

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

○ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

同一の菌属又は菌種の菌株を多数収集して MIC を測定し、その分布が二峰性を示した場合にその境界値をブレイクポイントとするという設定方法である。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（JVARM）では、CLSI のブレイクポイントを判断基準とするほか、CLSI で規定されていない薬剤については、この細菌学的（疫学的）ブレイクポイントを耐性か感受性かの判断基準としている。

II. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 有効成分

有効成分はツラスロマイシンである。

本製剤 1 mL 中にツラスロマイシンが 100 mg(力価)含まれている。

2. 効能・効果

有効菌種：アクチノバチルス プルロニューモニエ、パスツレラ ムルトシダ、
マイコプラズマ ハイオニューモニエ

適応症：豚の細菌性肺炎

3. 用法・用量等

体重 1 kg 当たりツラスロマイシンとして 2.5 mg(力価)を単回頸部筋肉内注射する。

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らない期間（使用禁止期間）が承認時に設定されることとなっている。

4. 開発の経緯等

ツラスロマイシンは、半合成のマクロライド系抗生物質で、2 種の構造異性体（ツラスロマイシン A 及びツラスロマイシン B）の混合物である。溶液中では 2 種の異性体が安定な平衡状態を維持しており、本製剤（10 %注射剤）においては、ツラスロマイシン A とツラスロマイシン B の比は約 9：1 である。

牛及び豚の細菌性呼吸器疾患の原因菌であるグラム陰性菌及びマイコプラズマに対して抗菌活性を有することが確認されたことから、動物用医薬品として開発が進められ、2003 年に EU において、また、2005 年に米国において牛及び豚の細菌性呼吸器疾患を適応症とした製剤が承認されて以降、オーストラリア、カナダ、アジア諸国等で承認されている。ツラスロマイシンは、ヒト用医薬品としては使用されていない。

今回の日本における承認申請は、豚用の注射剤としての申請である。

5. 有効成分であるツラスロマイシンの名称、構造式等（参照 2）

（1）一般名

和名: ツラスロマイシン

英名: Tulathromycin

（2）化学名

ツラスロマイシン A

CAS (No. 217500-96-4)

英名 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-({2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-4-C-[(propylamino)methyl]- α -L-ribo-hexopyranosyl}oxy)-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-{{3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl}oxy}-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one

ツラスロマイシン B

CAS (No. 280755-12-6)

英名 (2R,3R,6R,8R,9R,10S,11S,12R)-11-({2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-4-C-[(propylamino)methyl]- α -L-ribo-hexopyranosyl}oxy)-2-[(1R,2R)-1,2-dihydroxy-1-methylbutyl]-8-hydroxy-3,6,8,10,12-pentamethyl-9-{{3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl}oxy}-1-oxa-4-azacyclotridecan-13-one

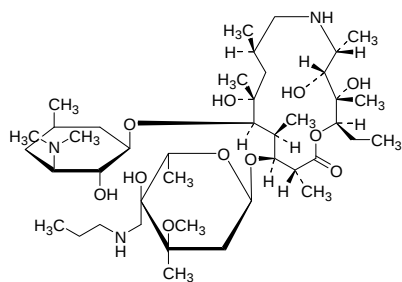
（3）分子式

$C_{41}H_{79}N_3O_{12}$

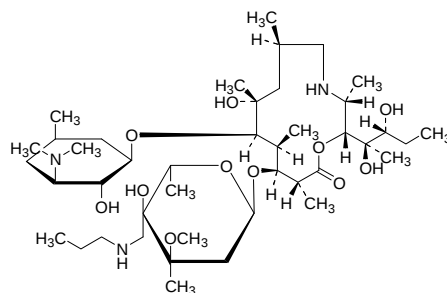
（4）分子量

806.08

（5）構造式



ツラスロマイシン A



ツラスロマイシン B

(6) 有効成分の系統

ツラスロマイシンは、15 員環マクロライド系抗生物質で、2 種の構造異性体（ツラスロマイシン A 及びツラスロマイシン B）の混合物である。細菌リボソームの構成ユニットの一つである 50S サブユニット中の 23S rRNA に結合することでペプチジル tRNA の転移を阻害し、細菌のタンパク質合成を阻害する。

日本でヒト用医薬品として承認されているマクロライド系抗生物質は、アジスロマイシン（15 員環）、クラリスロマイシン（14 員環）、エリスロマイシン（14 員環）、ロキシスロマイシン（14 員環）、ジョサマイシン（16 員環）、ロキタマイシン（16 員環）等がある。

動物用医薬品のマクロライド系抗生物質としては、エリスロマイシン（14 員環）、ジョサマイシン（16 員環）、スピラマイシン（16 員環）、タイロシン（16 員環）、酢酸イソ吉草酸タイロシン（16 員環）、チルミコシン（16 員環）及びミロサマイシン（16 員環）が承認されている。

マクロライド系抗生物質の飼料添加物としては、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）に基づき飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を用途としてセデカマイシン（17 員環）及びタイロシン（16 員環）が指定されている。

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販売量

ツラスロマイシンは、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。ツラスロマイシンと交差耐性を示す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量は表 1 のとおりである。

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推定販売量

動物種	抗生物質	年間推定販売量（原末換算）(Kg)					
		2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年
牛	マクロライド系	1,381	1,596	1,615	1,249	1,706	1,654
	リンコマイシン系	27,559	23,796	23,416	29,657	21,979	31,821
豚	マクロライド系	24,634	31,614	35,427	32,280	35,204	36,116
	リンコマイシン系						

農林水産省提出資料を集計。

7. ツラスロマイシンの海外における評価状況等

(1) 米国食品医薬品庁（FDA）

FDA におけるツラスロマイシンを有効成分とする牛及び豚用の注射剤の承認審査に際して、申請企業が FDA の定めた企業向けガイダンス（参照 3）に基づいて実施した薬剤耐性菌に関する評価について公表されている。

評価すべきハザード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であり、ハザードの要因は牛及び豚に当該ツラスロ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。（参照 4）

① 発生評価

ツラスロマイシンの微生物学的活性は、結腸内容物との結合や pH の低下により減弱する。また、カンピロバクターのマクロライド耐性は、伝達性プラスミドなどを介するマクロライド耐性遺伝子の獲得ではなく、染色体 DNA の突然変異によって発生する。

ツラスロマイシン製剤は、治療用の抗生物質製剤として、動物用医薬品の適正使用の原則に基づき使用されるものである。獣医師の処方の下でのみ、非経口の単回投与で治療が必要な動物に個々に使用されるものであり、飼育されている全ての動物に投与することは意図されていない。

以上のことから、当該製剤の豚への使用に係る発生評価は、マクロライド耐性カンピロバクターが発現する確率として「Low」と定性的に評価されている。

② 暴露評価

暴露評価は、豚肉の消費量及び豚肉のカンピロバクターによる汚染率のデータから評価を行っている。米国の豚肉消費量は 1 人当たり 46.7 ポンド/年で「High」、カンピロバクターによる豚のと体の汚染率は 32 %で「High」とされている。

しかし、申請企業は豚のと体の汚染率が豚肉におけるカンピロバクター汚染率を代表するものではなく、実際の豚肉の汚染率はと体より低く、豚肉の切り身では 1 %であるという調査結果があることから、豚肉の汚染率は、定性的に「Low」とされるべきとしている。

以上のことから、当該製剤の豚への使用に係る暴露評価は、豚肉の消費量については「High」、豚肉のカンピロバクター汚染率は「Low」という結果から、「Medium」と定性的に評価されている。

③ 影響評価

食品生産動物と関連する食品由来病原細菌であるカンピロバクターによる感染症の治療のために使用されること、また、レジオネラ症、*Mycobacterium avium* Complex (MAC) /*Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) による重篤な疾病の予防及び治療に使用されることから、ヒト用の医薬品としてのマクロライド系抗生物質の使用に関しての影響評価は、「Critically important」とされている。

④ リスクの推定

発生、暴露、影響評価の各評価結果から、リスクの推定を行い、影響評価において「Critically important」とされていることから、他の評価の結果に係わらずリスクの推定では「High」とされている。

⑤ 結論

処方せん医薬品であること及び単回非経口投与による限定的な使用であること並びにカンピロバクターのマクロライド耐性は現在モニタリングされていること等のリスク管理措置を考慮すると、当該製剤の承認については、食品の微生物学的な安全性

に関する公衆衛生上のリスクはないとされている。

Ⅲ. ハザードの特定に関する知見

評価指針の第2章第1に基づき、ツラスロマイシンに関する情報から、当該物質を豚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。

1. 豚におけるツラスロマイシンの薬物動態及び残留

(1) 吸収

豚（約2～3か月齢、雌雄各21頭）にツラスロマイシンを単回筋肉内投与（2.5 mg/kg 体重）し、薬物動態について検討した。血漿及び肺試料は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により分析した。

また、別の試験で、豚（約2～3か月齢、雌雄各11頭）にツラスロマイシンを単回筋肉内（2.5 mg(力価)/kg 体重）及び静脈内投与（2.5 mg(力価)/kg 体重）し、薬物動態について検討した。血漿はLC-MS/MS法により分析した。

以上の試験における肺組織・血漿中薬物動態パラメータを表2に示した。（参照5、6）

表2 肺組織・血漿中薬物動態パラメータ

試験	投与量 (mg/kg)	組織	投与経路	T _{max} (時間)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (時間)	AUC (μg・hr/mL)
1	2.5	肺	筋肉内	24	3.47	142	749
		血漿	筋肉内	0.5	0.58	91	12.6
2	2.5	血漿	筋肉内	0.25	0.616	75.6	15.6
			静脈内	—	9.68*	67.5	14.0

*：静脈内では、C_{max}ではなくC(0)

(2) 分布

豚に¹⁴C標識ツラスロマイシンを単回筋肉内投与（2.5 mg/kg 体重）し、投与36日後までの筋肉、皮膚/脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位について組織を採取し、総放射活性、未変化体及び残留マーカ²を測定した。

結果を表3に示した。

未変化体と総残留物の比率は、肝臓 0.96、腎臓 1.02、筋肉 0.96、皮膚/脂肪 0.18、残留マーカ²と総残留物の比率は、肝臓 0.94、腎臓 0.83、筋肉 0.86、皮膚/脂肪 0.28であった。（参照7）

² 組織の酸消化によってツラスロマイシン及びその主な代謝物から生じる共通のフラグメントを残留マーカ²としている。

表 3 豚のツラスロマイシン単回筋肉内投与後の平均各組織中濃度 n=4 (μg/g±標準偏差)

組織	残留物	投与後時間 (日)			
		4	12	24	36
肝臓	未変化体	2.47±0.32	1.18±0.23	0.583±0.104	0.210±0.064
	残留マーカ－*1	2.54±0.25	1.32±0.24	0.538±0.069	0.192±0.060
	総放射活性*1	2.85±0.42	1.39±0.23	0.565±0.101	0.196±0.056
腎臓	未変化体	6.80±0.65	2.6±0.99	0.84±0.18	0.255±0.078
	残留マーカ－*1	5.34±0.64	2.03±0.70	0.698±0.134	0.220±0.068
	総放射活性*1	6.61±0.55	2.50±0.84	0.793±0.160	0.266±0.077
筋肉	未変化体	0.620±0.054	0.135±0.027	0.0464±0.0120	0.0176±0.0048
	残留マーカ－*1	0.557±0.037	0.115±0.293	0.0436±0.0121	0.0116±0.0044
	総放射活性*1	0.613±0.039	0.124±0.026	0.058±0.006	<LLOQ
注射部位	未変化体	4.86±0.52	2.40±0.74	1.44±0.21	0.814±0.425
	残留マーカ－*1	4.14±0.58	2.14±0.64	1.30±0.18	0.680±0.370
	総放射活性*1	4.73±0.69	2.44±0.61	1.40±0.31	0.76±0.41
皮膚/脂肪	未変化体	0.0991±0.0318	0.0282±0.0168	0.0121±0.0048	0.0206±0.0240
	残留マーカ－*1	0.182±0.041	0.0437±0.0249	0.0125±0.0074	0.0042*2±0.0020
	総放射活性*1	0.478±0.058	0.178±0.041	0.100±0.000*3	<LLOQ

残留マーカ－：2N HCl による組織の酸消化により生成される共通フラグメント

LLOQ：定量下限値 (12 cpm)

*1：濃度はツラスロマイシン当量

*2：検出限界値未満の 1 例は除外して平均値を算定

*3：定量下限値未満の 2 例は除外して平均値を算定

(3) 代謝・排泄

体内分布試験で検討された各組織、胆汁、尿及び糞中の代謝物を同定した。いずれの試料においても主要な残留放射活性は未変化体によるものであり、60～95 %を占めた。その他の代謝物の割合はいずれも低かった。

皮膚/脂肪では、デソサミン N-オキシドと同定された代謝物が、残留放射活性の 19.7%を占めたが、皮膚/脂肪における残留放射活性は試験期間の全時点で他のいずれの組織よりはるかに低かった。皮膚/脂肪以外の全ての組織で総放射活性の 6.2%を超える代謝物はなかった。(参照 8)

豚に ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg/kg 体重) し、投与 1～5、12、23 及び 35 日³の尿及び糞を採取して、総放射活性を測定した。排泄物中の放射活性は尿中で投与 24 時間以内に、糞中で投与 3 日以内にピークを示した。また、投与 5 日以内に尿から投与量の約 27.5%、糞から約 43.5%、合計で約 71.0%が排泄され、投与 35 日までに尿及び糞から合計約 95.8%以上が排泄された。(参照 9)

³ 投与群は 23 日までは 8 頭、35 日は 4 頭について、対照群は雌雄各 1 頭の 2 頭について採取。

(4) 残留

豚にツラスロマイシンを単回筋肉内投与（2.5 mg（力価）/kg 体重、対照群：無投与）し、経時的（投与 2、5、10、15 及び 20 日後）にと殺して、組織中のツラスロマイシンの残留性について検討した。

組織試料は、酸処理を行い、LC-MS/MS 法を用いて分析し、生成される共通フラグメント（残留マーカー）の測定値から、換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当濃度を算出した。結果を表 4 に示した。（参照 10）

表 4 豚のツラスロマイシン単回筋肉内投与後の平均組織中濃度 n=4 (µg/g)

組織	投与後時間（日）					
	対照 (n=1)	2	5	10	15	20
筋 肉	<0.03	1.14	0.70	0.27	0.16	0.09
脂 肪	<0.03	0.54	0.37	0.24	0.15	0.07
肝 臓	<0.03	2.21	2.39	1.95	1.15	0.91
腎 臓	<0.03	8.64	3.78	3.27	2.10	1.31
小 腸	<0.03	0.81	0.67	0.55	0.36	0.27
注射部位筋肉*1	<0.03	31.25	13.74	10.40	6.63	5.38
注射部位周辺筋肉 *2	<0.03	5.41	1.74	1.35	0.95	0.36
注射部位 500 g 相 当*3	<0.03	8.91	4.46	2.76	1.89	1.63

定量限界値：0.03 µg/g

*1：注射針刺入位置を中心に 100～104 g 採取

*2：注射部位筋肉採取後の周辺筋肉を 400～404 g 採取

*3：注射針刺入位置を中心に採取した筋肉 500 g に相当する試料。注射部位筋肉と注射部位周辺筋肉をミンチにし、均一化した後に 1:4 の比率で混合して調製。

豚にツラスロマイシンを単回筋肉内投与（2.5 mg（力価）/kg 体重、対照群：無投与）し、経時的（投与 5、12、18、25 及び 36 日後）にと殺して、組織中のツラスロマイシンの残留性について検討した。

組織試料は、酸処理を行い、LC-MS/MS 法を用いて分析し、生成される共通フラグメント（残留マーカー）の測定値から、換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当濃度を算出した。結果を表 5 に示した。（参照 11）

表 5 豚のツラスロマイシン単回筋肉内投与後の平均組織中濃度 n=6 (μg/g±標準偏差)

組織	投与後時間 (日)					
	対照	5	12	18	25	36
肝 臓	<LLOQ	1.7±0.3	0.96±0.13	0.73±0.17	0.28±0.04	0.15±0.04
注射部位*1	<LLOQ	2.3±0.3	1.5±0.6	1.1±0.3	0.5±0.4	0.6±0.2
腎 臓	<LLOQ	2.9±0.5	1.2±0.2	0.8±0.3	0.31±0.07	0.17±0.06
筋 肉	<LLOQ*2	0.44±0.15	0.095±0.015	0.07±0.04	0.035±0.019	0.018±0.007
皮膚/脂肪	<LLOQ*2	0.23±0.06	0.11±0.05	0.06±0.03	0.02±0.009	0.015±0.008

LLOQ：定量下限値（組織分取検体の量と処理した抽出物分取検体の量に依存した）

*1：筋膜と下層の筋肉を含め約 500 g を採取

*2：一部の試料は実測値で定量可能な低い値を示したが、試料処理の時点でのコンタミネーションの可能性が考えられた。

2. ツラスロマイシンにおける抗菌活性の作用機序

ツラスロマイシンの作用機序は他のマクロライド系抗生物質であるエリスロマイシン、チルミコシン及びタイロシンと同様に、細菌リボソームの構成ユニットの一つである 50S サブユニット中の 23S rRNA に結合することでペプチジル tRNA の転移を阻害し、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 12～14）

3. ツラスロマイシンの抗菌スペクトル及び感受性分布

（1）抗菌スペクトル

ツラスロマイシンは広域スペクトルの抗菌薬であり、*in vitro* では豚呼吸器疾患（SRD）にもっとも多く関連する、*Pasteurella multocida*、*Actinobacillus pleuropneumoniae*、*Mycoplasma hyopneumoniae*、*Bordetella bronchiseptica* 等の病原細菌を含めた特定のグラム陰性及びグラム陽性病原菌に対して有効である。（参照 15）

（2）家畜の病原菌における抗菌スペクトル

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、ツラスロマイシンに対する感受性を調査した。MIC は米国臨床検査標準委員会（NCCLS：現在は CLSI）推奨の微量液体希釈法を用いて測定した。

その結果、グラム陰性菌では *Pasteurella multocida* は感受性であったが、*Campylobacter* 属菌、*Enterococcus* 属菌及び *Salmonella* 属菌には低感受性株が認められた。また、グラム陽性菌では、ほとんどの菌種に低感受性株が認められ、*Streptococcus* group G、*Erysipelothrix rhusiopathiae* 及び *Listeria monocytogenes* を除く全ての菌種における MIC₉₀ は 128 μg/mL より大きかった。

結果を表 6 及び 7 に示した。（参照 16）

表 6 グラム陰性菌に対するツラスロマイシンの MIC (2001 年)

菌種	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	微生物学的 ブレイクポイント ³⁾ ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	17	8.0	16	4.0~16	ND
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	31	8.0	8.0	1.0~32	ND
<i>Campylobacter</i> 属 ¹⁾	30	0.5	64	0.25~128	8.0
<i>Escherichia coli</i>	16	8.0	8.0	4.0~8.0	ND
<i>Histophilus somni</i>	61	2.0	4.0	0.25~4.0	ND
<i>Moraxella bovis</i>	7	—	—	0.25~1.0	ND
<i>Mannheimia haemolytica</i>	55	2.0	4.0	2.0~4.0	ND
<i>Pasteurella multocida</i>	55	0.5	1.0	0.12~2.0	ND
<i>Salmonella</i> 属 ²⁾	15	4.0	8.0	4.0~>128	ND

—: 供試菌株数が 10 株未満のため算出せず。ND: 各菌種の感受性分布に 2 峰性が認められないため未設定。

¹⁾: *C. fetus* 2 株、*C. jejuni* 13 株、その他の *Campylobacter* 属 15 株。

²⁾: *S. Choleraesuis* 7 株、*S. Dublin* 6 株、*S. Enteritidis* 2 株

³⁾: 各菌種の感受性分布 (ツラスロマイシン 30 μg ディスク使用時) の 2 峰の中間値を設定。

表 7 グラム陽性菌に対するツラスロマイシンの MIC (2001 年)

菌種	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	微生物学的 ブレイクポイント ¹⁾ ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Staphylococcus aureus</i>	50	4.0	>128	1.0~>128	32
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	13	4.0	>128	2.0~>128	8
<i>Streptococcus intermedius</i>	18	2.0	>128	0.5~>128	8
<i>Streptococcus agalactiae</i>	11	0.5	>128	0.25~>128	8
<i>Streptococcus bovis</i>	7	—	—	0.12~>128	8
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	13	1.0	>128	0.5~>128	8
<i>Streptococcus group G</i>	14	1.0	32	0.5~>128	8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	—	—	0.12~0.25	8
<i>Streptococcus suis</i>	30	8.0	>128	2.0~>128	8
<i>Streptococcus uberis</i>	24	0.5	>128	0.25~>128	8
<i>Enterococcus faecalis</i>	9	—	—	4.0~>128	ND
<i>Enterococcus faecium</i>	21	8.0	>128	4.0~>128	32
<i>Enterococcus</i> 属 ²⁾	8	—	—	4.0~>128	ND
<i>E. rhusiopathiae</i>	10	2.0	2.0	1.0~2.0	ND
<i>L. monocytogenes</i>	25	4.0	4.0	4.0~8.0	ND

ー： 供試菌株数が 10 株未満のため算出せず。ND：各菌種の感受性分布に 2 峰性が認められないため未設定。

1)： 各菌種の感受性分布（ツラスロマイシン 30 µg ディスク使用時）の 2 峰の中間値を設定。

2)： *E. avium* 1 株、*E. gallinarium* 7 株

（3）国内外の家畜の病原菌に対するツラスロマイシンの MIC の分布

国内臨床試験分離株及び国内野外分離株に対するツラスロマイシンに対する薬剤感受性試験を実施した。ツラスロマイシンは豚細菌性肺炎の主要原因菌である *A. pleuropneumoniae*、*P. multocida* 及び *Mycoplasma hyopneumoniae* に対して抗菌活性を有することを示す薬物であることが示唆された。

結果を表 8 に示した。（参照 17）

表 8 国内臨床試験分離株（2006 年）及び国内野外分離株（1993 年～2003 年）に対するツラスロマイシンの MIC

菌種	株数	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	範囲 (µg/mL)
<i>A. pleuropneumoniae</i>	121	2.0	4.0	≤0.12～16
<i>P. multocida</i>	60	0.5	2.0	≤0.12～16
<i>M. hyopneumoniae</i>	35	1.0	4.0	0.25～8.0
<i>S. suis</i>	15	>64	>64	16～>64
<i>Salmonella Choleraesuis</i>	6	16	64	16～64
<i>Haemophilus parasuis</i>	15	≤0.12	>64	≤0.12～>64

欧州 6 か国（デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ及び英国（*M. hyopneumoniae* についてはオランダを除く 5 か国。)) で、野外調査及び臨床試験において呼吸器疾病を自然発生した集団感染豚群における発症豚の肺から分離した *in vitro* 薬剤感受性を測定した。

結果を表 9 に示した。（参照 18、19）

表 9 欧州における野外調査及び臨床試験（1999 年～2001 年）で分離された豚呼吸器病由来菌に対するツラスロマイシンの MIC

菌種	株数	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	範囲 (µg/mL)
<i>A. pleuropneumoniae</i>	56	8	16	4～16
<i>P. multocida</i>	65	0.5	2	0.25～2
<i>H. parasuis</i>	22	1	4	0.25～8
<i>B. bronchiseptica</i>	14	4	4	2～4
<i>S. suis</i>	5	—	—	16～>64
<i>S. Choleraesuis</i>	9	—	—	4
<i>M. hyopneumoniae</i>	58	0.05	0.05	0.0125～>0.4

ー： 供試菌株数が 10 株未満のため算出せず。

(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC の分布

国内外における *Salmonella* 属菌、*E. coli*、*Enterococcus* 属菌及び *Campylobacter* 属菌に対するツラスロマイシンの薬剤感受性試験成績を表 10 及び 11 に示した。(参照 16、20)

表 10 国内における指標細菌及び食品媒介性病原菌に対するツラスロマイシンの MIC (2007 年)

菌種 ¹⁾	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	範囲 ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Campylobacter</i> 属 ²⁾	10	2.0	>128	0.125~>128
<i>Enterococcus</i> 属 ³⁾	29	>128	>128	2.0~>128
<i>E.coli</i> ⁴⁾	53	16	64	4.0~>128
<i>Salmonella</i> 属 ⁵⁾	13	16	32	8.0~32

¹⁾ : 全菌種とも 2007 年分離

²⁾ : *Campylobacter* 属 ; 豚由来 5 株、牛由来 5 株

³⁾ : *Enterococcus* 属 ; 豚由来 10 株、牛由来 19 株

⁴⁾ : *E.coli* ; 豚由来 17 株、牛由来 36 株

⁵⁾ : *Salmonella* 属 ; 全株豚由来

表 11 米国における指標細菌及び食品媒介性病原菌に対するツラスロマイシンの MIC (2001 年)

菌種	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	範囲 ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Campylobacter</i> 属 ¹⁾	30	0.5	64	0.25~128
<i>Enterococcus faecalis</i>	9	8.0	—	4.0~>128
<i>Enterococcus faecium</i>	21	8.0	>128	4.0~>128
<i>Enterococcus</i> 属 ²⁾	8	4.0	—	4.0~>128
<i>E. coli</i>	16	8.0	8.0	4.0~>8.0
<i>Salmonella</i> 属 ³⁾	15	4.0	8.0	4.0~>128

¹⁾ : *C. fetus* 2 株、*C. jejuni* 13 株、その他の *Campylobacter* 属 15 株

²⁾ : *E. avium* 1 株、*E. gallinarium* 7 株

³⁾ : *S. Choleraesuis* 7 株、*S. Dublin* 6 株、*S. Enteritidis* 2 株

— : 未算出

4. MIC への pH 等の影響

(1) 糞便に対するツラスロマイシンの結合活性の検討

ヒト 6 名 (男女各 3 名) から採取された糞便を混合し 0.01 M の CaCl_2 に 1/150~1/5 で希釈して滅菌した溶液に、25 ppm の ^{14}C 標識ツラスロマイシンを添加したときの糞便に対するツラスロマイシンの結合活性を検討した。混合液を遠心分離した上清

に回収された放射活性は 1/150 希釈では約 88%であったが濃度とともに減少し、1/5 希釈では 47%に低下した。1/5 希釈における吸着係数は $K_d=8.5$ と計算された。

また、別の試験において、健常男性（4 名）から採取された糞便を混合し 0.01 M の CaCl_2 で 1/10 に希釈して滅菌した溶液に、 ^{14}C 標識ツラスロマイシンを添加したときの糞便に対するツラスロマイシンの結合活性を検討した。さらに、この試験においては 20 及び 37°Cにおける結合活性の差についても検討した。混合液を遠心分離した上清に回収された放射活性は 20°Cで約 37~43%⁴で $K_d=17$ 、37°Cで 24~28%⁴で $K_d=32$ とされた。

この条件では、ツラスロマイシンはヒトの体温に近い 37°Cでヒト糞便溶液に対しより高い結合活性を示した。

ツラスロマイシンの残留物の糞便への結合を評価するため、糞便と結合した薬物残留物の割合を、牛の糞で測定した。牛の糞に対する吸着係数 K_d は 20°Cで 23.3 であり、この値を用いてツラスロマイシンの糞便物質に対する結合率を算出した。ツラスロマイシンの 74%が牛の糞に結合し、26%が溶液中に遊離したままであった。

(参照 21、22)

(2) 糞便及び pH の細菌の増殖に対する影響

マイクロタイターブロス法 (0.031~128 $\mu\text{g/mL}$ のツラスロマイシンを含み、約 pH 7.1 又は 7.4 及び約 pH 6.5 に調整された培養培地並びに 3%糞便懸濁培地を 96 穴マイクロタイタープレートに満たし、 $5 \times 10^5 \text{ CFU/mL}$ の菌液を各穴に添加し培養)により、種々の濃度のツラスロマイシンを含んだ培地及び糞便懸濁培地で 3 種 (*E. coli*、*Enterococcus* 属菌、*Bifidobacterium* 属菌；各 4 菌株) の細菌を培養し、MIC を測定した。さらに、各プレート穴中の培養液を寒天培地に移植し、寒天培地上にコロニーが得られなかった元のタイタープレートに添加されていたツラスロマイシン濃度を増殖阻止濃度 (CPG) とした。CPG はタイタープレートにおける培養による静菌的な作用によって増殖が認められなかった場合でも、抗菌剤を含まない寒天培地における培養によって発育することが想定され、MIC よりも高い値となると考えられる。

全ての菌で培地培養後の CPG よりも糞便懸濁培地培養後の CPG が高い値を示し、糞便懸濁培地では抗菌活性が低下することが示唆された。特に、先の MIC₅₀ 検討試験において最も感受性の高かった *Bifidobacterium* 属菌については MIC が 0.5、0.5、2、8 であった 4 菌株が使用されたが、培地培養後の CPG に対する糞便懸濁培地培養後の CPG は平均値で約 2~6 倍、個別の比較では 2~16 倍高い値を示し、糞便に対する結合により抗菌活性が低下することが示唆された。

また、*Bifidobacterium* 属菌について、pH6.5 における *in vitro* の MIC は、pH7 におけるその 4 倍程度の活性低下を示した (表 12)。(参照 23)

⁴ 添加 4、20 及び 24 時間後の 3 時点の値。

表 12 糞便及び pH の細菌に及ぼす影響

	(μg/mL)					
	<i>E. coli</i>		<i>Enterococcus</i> 属		<i>Bifidobacterium</i> 属	
	平均	範囲	平均	範囲	平均	範囲
MIC (pH7.1 or 7.4)	5	4～8	6	4～8	4.3	≤0.031～16
MIC (pH6.5)	128	128～>128	128	128～>128	16.3	0.062～64
培地 CPG (pH7.1 or 7.4)	68	8～>128	14	4～32	7.0	0.125～16
培地 CPG (pH6.5)	128	128～>128	128	128～>128	18.3	0.125～64
糞便懸濁培地 CPG (pH7.1 or 7.4)	128	128～>128	128	128～>128	40.5	2～>128
糞便懸濁培地 CPG (pH6.5)	128	>128	128	>128	40.0	8～>128

※平均 CPG の算出に際しては>128 は 128 として扱われた。

培地の pH が *E. coli*、*E. faecalis* 及び *S. aureus* に対するツラスロマイシンの MIC に及ぼす影響を検討した。いずれの細菌も pH の低下に伴い抗菌活性が減弱し、pH 7.2 以下における減弱が顕著であった。

また、別の試験において、*E. coli*、*E. faecalis*、*E. faecium* 及び *Fusobacterium* 属菌に対するツラスロマイシンの抗菌活性に pH が及ぼす影響を検討した。

pH が 7.4 から 6.5 に変化すると、通性嫌気性菌である *E. coli*、*E. faecalis* 及び *E. faecium* に対する抗菌活性は大幅に低下し、ツラスロマイシンの MIC は 20～25 倍に上昇した。この所見は、マクロライド系抗生物質であるエリスロマイシン及びアジスロマイシンの *Fusobacterium* 属菌に対する pH の影響に関する報告と一致する。

ツラスロマイシンの抗菌活性が pH 7.2 以下で低下するというこれらの試験結果は、動物の腸内での薬物活性という意味で重要である。NCCLS の MIC 試験は pH の範囲が 7.2～7.4 に標準化されているが、豚の糞の pH は 7.0 未満であり、豚の盲腸内容物はそれよりもさらに低い。(参照 16、24～30)

マクロライド系抗生物質は非イオン型の場合に細菌細胞によく取り込まれることが知られており、一般にアルカリ性で抗菌作用が増強される。逆に、酸性側の pH においては抗菌作用が低下することが知られており、ツラスロマイシンは NH 基を 2 つ有するため、この傾向が強いと推定されている。

(3) ツラスロマイシンの活性が腸内で減弱することを示す *in vivo* 試験

S. enterica serovar Typhimurium (ST) を豚に感染させた後、10 又は 15 mg/kg 体重のツラスロマイシンを単回筋肉内投与し、投与 28 日後までの糞を採取した。本試験の ST 株に対するツラスロマイシンの MIC は 1.56 μg/mL であったが、各投与群とも対照群との間で糞中の *Salmonella* 属菌の排出量に影響は認められなかった。

投与後 3 日間の豚の糞中のツラスロマイシン濃度は、2.5 mg/kg 体重の筋肉内投与において 10～70 μg/g であることが確認されており、ツラスロマイシンは豚の消化管

内では著しく抗菌活性が低下することが示唆された。

これらのように、*in vitro* の試験において、ツラスロマイシンは糞便等への吸着が示唆され、実際 *in vitro* の抗菌活性は糞便等の存在下では低下した。pH についても、特性上、生体内の pH 条件下では *in vitro* の MIC 測定試験で認められたものよりも抗菌活性が低下する可能性が高いと思われる。さらに、豚の試験において、感染試験時の *Salmonella* 属菌排泄に *in vitro* で求められた MIC の数十倍と推定される濃度のツラスロマイシン存在下でも影響は認められておらず、*in vitro* において示された種々の要因による抗菌活性低下は *in vivo* においても認められることが示唆された。(参照 31)

5. 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) マクロライド系抗生物質及び他の系統の抗生物質との交差耐性

ツラスロマイシンは、動物専用開発された 15 員環のマクロライド系抗生物質であり、ヒトに使用されることはない。しかしながら、ツラスロマイシンは、エリスロマイシン (14 員環)、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おり、また、抗菌スペクトルもほぼ同じであること並びに 14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド間の交差耐性が認められることから、15 員環マクロライド系ツラスロマイシンについては、マクロライド系抗生物質間において、交差耐性を示すと考えられる。*E. coli*、*Enterococcus* 属菌、*Salmonella* 属菌及び *Campylobacter* 属菌について、ツラスロマイシン、エリスロマイシン、タイロシン、チルミコシン、リンコマイシン及びアジスロマイシンの MIC を測定した結果では、それぞれの菌について、ツラスロマイシンとその他のマクロライド、リンコマイシンに交差耐性が認められている。(参照 20)

また、リンコマイシン系抗生物質についても、構造上は違うが、マクロライド系抗生物質と同様に、細菌リボソームの 50S サブユニットに結合し、タンパク質合成を阻害し、静菌的に作用する。マクロライド耐性は、薬剤の標的部位の変化、菌体内のマクロライドを不活化する酵素を産生すること等により獲得されるが、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全てに交差耐性を獲得する。耐性の獲得機構は、外来遺伝子を獲得する場合と遺伝子に変異する場合があり、遺伝子に変異して出現する薬剤耐性菌は、一般的に薬剤への暴露により選択される。(参照 2、15、32～34)

一方、ケトライド系抗生物質は、タンパク質合成阻害剤であり、50S サブユニットの 23S rRNA に結合する点は、マクロライド系抗生物質と同じであるが、ドメイン V (2058・2059 位アデニン) 及びドメイン II (752 位アデニン) の 2 か所に結合する点異なる。ケトライド系抗生物質は、ペニシリン、マクロライド及びキノロン耐性肺炎球菌に対しても強い抗菌活性を有し、他の抗菌薬との間に交差耐性を示さないという特徴を有する。(参照 32、33、35)

クロラムフェニコールとその同系統の抗生物質は、マクロライド系と同様にリボソームの 50S の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系と異なるため交差耐性は示さない。(参照 36) リネゾリドもリボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA に結合することによって、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、他のクラスの薬剤との交差耐性はみられない。(参照 37)

ヒト用医薬品として使用されている、主要なマクロライド系抗生物質であるエリスロマイシン、アジスロマイシン、クラリスロマイシン及びロキタマイシンの構造式等、マクロライド系抗生物質と交差耐性を示すリンコマイシン及びクリンダマイシンの構造式等並びにクロラムフェニコールの構造式等について、表13-1～3に示した。(参照 14、32、33)

表 13-1 ヒト用医薬品として使用される主要なマクロライド系抗生物質の概要

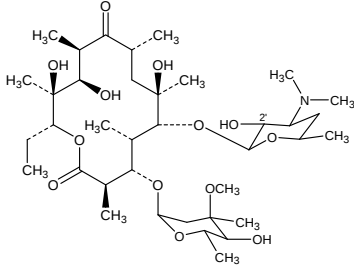
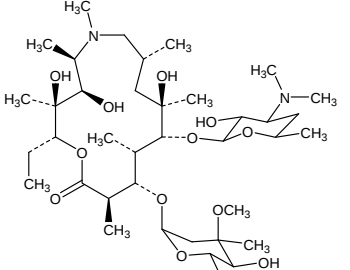
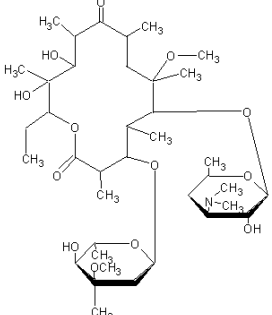
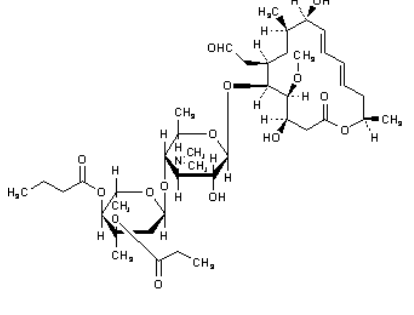
一般名	エリスロマイシン (動物用医薬品としても使用)	アジスロマイシン
構造式		
分子式	$C_{37}H_{67}NO_{13}$	$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$
適応症	皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、骨髄炎等	皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎等
一般名	クラリスロマイシン	ロキタマイシン
構造式		
分子式	$C_{38}H_{69}NO_{13}$	$C_{42}H_{69}NO_{15}$
適応症	表在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、感染性腸炎等	表在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、感染性腸炎等

表 13-2 ヒト用医薬品として使用される主要なリンコマイシン系抗生物質の概要

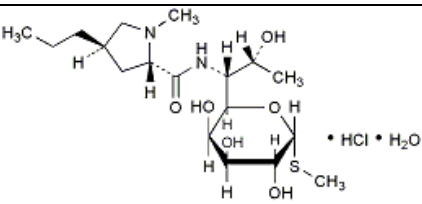
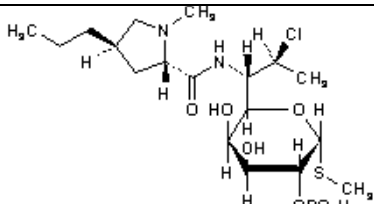
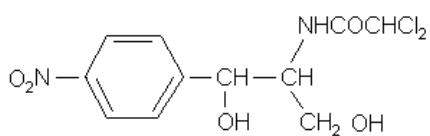
一般名	リンコマイシン (動物用医薬品としても使用)	クリンダマイシン (動物用医薬品 (イヌ用のみ) としても使用)
構造式		
分子式	$C_{18}H_{34}N_2O_6S$	$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$
適応症	敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、乳腺炎、骨髓炎、関節炎、咽頭・喉頭炎等	敗血症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎等

表 13-3 ヒト用医薬品として使用されるクロラムフェニコールの概要

一般名	クロラムフェニコール (動物用医薬品 (イヌ、ネコ用のみ) としても使用)
構造式	
分子式	$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$
適応症	眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、角膜炎 (角膜潰瘍を含む)、細菌性膣炎、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外耳炎、中耳炎等

(2) マクロライド系抗生物質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」(2006年4月13日食品安全委員会決定。以下「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。)において、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。(参照38)

マクロライド系抗生物質は、カンピロバクター感染症、レジオネラ症、百日咳、マイコプラズマ症及び *Chlamydia trachomatis* による性感染症等の治療に用いられている。

なお、ヒトの臨床現場においては、マクロライド系抗生物質はサルモネラ、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 39～47)

6. マクロライド系抗生物質に対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

マクロライド系抗生物質は、細菌のリボソームに結合し、転位プロセス中にリボソームからのペプチジル tRNA の解離を促進することによって、タンパク質の合成を阻害する。

(1) ツラスロマイシンの阻害活性

大腸菌から分離されたマクロライド感受性及び耐性の 30S リボソームサブユニットによるタンパク合成の転写－翻訳試験の結果、マクロライド感受性リボソームの場合は、ツラスロマイシンの阻害活性 (IC_{50} : タンパク質合成を 50 % 阻害する薬物の濃度) は $0.44 \mu\text{M}$ で、エリスロマイシンの $0.57 \mu\text{M}$ 、チルミコシンの $0.39 \mu\text{M}$ 及びクラリスロマイシンの $0.64 \mu\text{M}$ と同等であった。一方、これらの薬物では、マクロライド耐性リボソームから作製した 30 S サブユニットのタンパク質合成を阻害したものはなかった。

別の試験では、ツラスロマイシンのマクロライド感受性リボソームへの結合の特徴がより詳しく検討された。 ^{14}C 標識エリスロマイシンのリボソームからの解離を測定した比較リボソーム結合試験では、放射標識された結合の 50 % を解離する平衡濃度はツラスロマイシンが $0.4 \mu\text{M}$ であったのに対し、非標識エリスロマイシン及びチルミコシンではそれぞれ 1.5 及び $0.78 \mu\text{M}$ であった。これらの結果は、ツラスロマイシンの結合部位がエリスロマイシンの結合部位と重複していることを示している。(参照 48)

以上のことから、ツラスロマイシンも同様にリボソームに結合することが示され、エリスロマイシン等と同じ作用機序を持ち、この過程が妨げられると、感受性が失われる可能性がある。

(2) マクロライド系抗生物質に対する耐性の基本的機序

マクロライド系抗生物質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 49、50)

- ① 最初の耐性の基本的機序は、標的部位の修飾であり、23S rRNA 結合部位の突然変異又は rRNA をメチル化するリボソームメチラーゼをエンコードした *erm* 遺伝子の獲得により修飾は生じる。
- ② 2 番目の基本的機序は、薬物不活性化作用である。アミノ糖の 2'-ヒドロキシ基のリン酸化反応、マクロライドのラクトン環の水酸化又はマクロライドのエステル化により生じる。なお、薬物不活性化作用を引き起こす遺伝子は獲得するものであり、突然変異によるものではない。
- ③ 3 番目の基本的機序は、薬物の排出である。既存の排出ポンプにおける突然変異、他の微生物からの排出ポンプの獲得又はファシリテータートランスポーターの獲得によって生じる。

(3) 耐性遺伝子及び交差耐性

マクロライド耐性を引き起こす可能性がある獲得遺伝子について、表 14 に示した。構成的に発現される *erm* 遺伝子を有する細菌は、マクロライド・リンコサミド・ストレプトグラミン B (MLS_B) 群全体と交差耐性を示す。(参照 49～54)

表 14 マクロライド、リンコサミド、ストレプトグラミン群に対する獲得耐性遺伝子に関連した交差耐性

耐性の機序	耐性の表現型*			遺伝子	報告された細菌
	リンコサミド	マクロライド	ストレプトグラミン群		
rRNA メチラーゼ**	R	R	R (ストレプトグラミン B 群に耐性)	<i>erm</i>	<i>Actinobacillus, Actinomyces, Aeromicrobium, Bacillus, Bacteroides, Clostridium, Corynebacterium, Enterococcus, Escherichia, Eubacterium, Fusobacterium, Gardnerella, Haemophilus, Klebsiella, Lactobacillus, Micromonospora, Neisseria, Pediococcus, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella, Selenomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Streptomyces, Treponema, Veillonella, Wolinella</i>
ATP トランスポーター	S	R	R(ストレプトグラミン B 群に耐性)	<i>msr</i>	<i>Staphylococcus, Enterococcus</i>
	R	S	R(ストレプトグラミン A 群に耐性)	<i>lsa</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
主要なファシリテータートランスポーター	S	R	S	<i>mef</i>	<i>Acinetobacter, Corynebacterium, Enterococcus, Neisseria, Micrococcus, Staphylococcus, Streptococcus</i>
ホスホリラーゼ	S	R	S	<i>mph</i>	<i>Enterococcus, Pseudomonas Staphylococcus,</i>
ヌクレオチジルトランスフェラーゼ	R	S	S	<i>lnu</i>	<i>Staphylococcus Enterococcus faecium</i>
エステラーゼ	—	R	—	<i>ere</i>	<i>Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Proteus</i>

* : S=感受性、R=耐性

** : rRNA メチラーゼは、マクロライド、リンコサミド及びストレプトグラミン B 群の構成部位に高頻度に作用し、交差耐性を起こさせる。

— : 参考文献に記載なし。

7. ハザードの特定に係る検討

(1) 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で治療可能な主要感染症

ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症として、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成10年法律第114号。以下「感染症法」という。）に基づく一類から五類までの感染症及び国立感染症研究所により主要な腸管感染症（食中毒を含む。）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、マクロライド系抗生物質又はマクロライド系抗生物質と交差耐性が認められるリンコマイシン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、その概要や発生状況等を表15及び16にまとめた。（参照55、56）

これらの感染症のうち、その感染経路、発生状況等から国内の豚由来の畜産食品を介して発症する可能性を考慮すべき感染症は、カンピロバクター感染症であると考えられた。

表15 マクロライド系、リンコマイシン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

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	本症の起因菌は、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ている。
			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
			2005	1,358		
			2006	1,504		
			2007	2,932		
			2008	6,753		
			計	14,736		

						である。
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、生物学的には細菌に分類される。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、セフェム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 型溶血性レンサ球菌咽頭炎	<i>Streptococcus pyogenes</i>	2004	207,044	ペニシリン系、エリスロマイシン、第一世代セフェム系、クリンダマイシン	本菌は、上気道炎や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多彩な臨床症状を引き起こす。主な疾患として、急性咽頭炎、膿疱疹等がある。

*：「感染症発生動向調査」における報告数

表 16 マクロライド系、リンコマイシン系抗生物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている腸管感染症

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
ー	カンピロバクター感染症	<i>Campylobacter</i> spp.	2005	3,439	ホスホマイシン	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		

*：「食中毒統計調査（厚生労働省）」における食中毒患者報告数

（２）カンピロバクター感染症

カンピロバクター感染症は、マクロライド系抗生物質が第一選択薬とされている主

要な腸管感染症である。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、3,439 例が感染したと報告されている。

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 年の間に報告されたカンピロバクター分離株に関するデータを、表 17 に示した。2000～2009 年の間に日本国内で 1 年間に報告された *C. jejuni* 及び *C. coli* の数は、2000 年の 798 件から 2003 年の 1,291 件の範囲であった。*C. jejuni* 及び *C. coli* は、日本において分離された全ての腸内細菌の 10～26%を占めている。日本でヒトから分離され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%であると報告されている。（参照 57～59）

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ては、ホスホマイシンがある。

表 17 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細菌の分離株

	分離株の件数（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
<i>C. jejuni</i> 及び <i>coli</i> の合計	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
<i>C. jejuni</i> 及び <i>coli</i> の割合 (%)	10.4	12.0	14.7	19.8	21.9	24.6	21.5	19.2	24.5	25.5

* *C. jejuni* 又は *C. coli* として報告

** *E.coli*、*Shigella* 属菌、*Campylobacter* 属菌及びチフス菌以外の *Salmonella* 属菌

8. ハザードの特定

ハザードとして特定される感染症の原因菌は、ツラスロマイシンを有効成分とする注射剤を豚に使用することにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトが豚由来の畜産食品を介してその薬剤耐性菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性がある感染症の原因菌である。

豚由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症のうち、ヒトの医療分野において、マクロライド系抗生物質が第一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。

豚の腸内細菌叢には、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る。したがって、豚の細菌性肺炎の治療のためにツラスロマイシンを投与した場合、生体内薬物動態等を考慮すると、カンピロバクターにツラスロマイシンに対する薬剤耐性菌が選択される可能性があると考えられる。

以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、豚に対してマクロライド系抗生物質であるツラスロ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ターを特定した。

IV. 発生評価に関する知見

発生評価では、評価指針の第2章第2の1に基づき、評価対象動物用医薬品が豚に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度を評価する。また、発生評価の範囲は、評価対象動物用医薬品を豚に使用した時点から豚が農場を出る時点までとする。

1. 畜産現場におけるマクロライド系抗生物質耐性の状況

(1) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

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ブロックに分けて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年：全国、2000～2003年：第1クール、2004～2007年：第2クール）、2008年からは、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（2008～2009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。

1999年から2009年に日本の豚から分離された、*C. jejuni*及び*C. coli*のマクロライ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18に、指標細菌である*E. 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19～22に示した。（参照60）

豚から分離された主要なカンピロバクターは*C. coli*であり、分離された*C. coli*のエリスロマイシン耐性率は1999年以降約44～62%の間で変動しており、大きな変動はないものと考えられた。ヒトのカンピロバクター感染症の主な原因菌である*C. jejuni*が豚から分離されることは稀である。

表18 豚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
合計	調査菌株数(株)	50	99	68	37	86	72	51	28	64	42	62
	耐性率(%)	52.0	44.4	47.1	54.1	47.7	61.1	45.1	50.0	43.8	61.9	48.4
	MIC 最小値 (μg/mL)	0.39	0.78	1	0.5	1	0.5	0.5	1	0.25	1	1
	MIC 最大値 (μg/mL)	≧200	≧200	>512	>512	>512	>512	512	>512	512	>512	>512
	ブレイクポイント (μg/mL)	25	25	32	32	32	32	32	32	32	32	32
<i>C. jejuni</i>	調査菌株数(株)	3	1	0	2	0	0	2	0	0	0	0
	耐性率 (%)	0	0	-	0	-	-	0	-	-	-	-
<i>C. coli</i>	調査菌株数(株)	47	98	68	35	86	72	49	28	64	42	62
	耐性率 (%)	55.3	44.9	47.1	57.1	47.7	61.1	46.9	50.0	43.8	61.9	48.4

表 19 豚由来腸球菌 (*E. faecalis*) 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
調査菌株数 (株)	121	40	37	38	39	36	11	27	17	21	18
耐性率 (%)	54.5	60	54.1	34.2	64.1	47.2	63.6	33.3	82.4	61.9	72.2
MIC 最小値 (μg/mL)	0.1	≤0.1	0.25	≤0.125	≤0.125	≤0.125	1	≤0.125	≤0.125	0.25	0.5
MIC 最大値 (μg/mL)	>100	>100	512	512	512	>512	>512	>512	>512	>512	>512
ブレイクポイント (μg/mL)	6.25	6.25	8	8	8	8	8	8	8	8	8

表 20 豚由来腸球菌 (*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
調査菌株数 (株)	110	59	31	21	17	21	41	21	19	35	21
耐性率 (%)	23.6	23.7	25.8	42.9	29.4	38.1	22.0	23.8	15.8	28.6	19.0
MIC 最小値 (μg/mL)	0.1	≤0.1	≤0.125	1	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125
MIC 最大値 (μg/mL)	>100	>100	512	512	512	>512	>512	>512	>512	>512	>512
ブレイクポイント (μg/mL)	100	100	8	8	8	8	8	8	8	8	8

表 21 豚由来腸球菌 (*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
調査菌株数 (株)	121	40	37	38	39	36	11	27	17	21	18
耐性率 (%)	—	—	56.8	42.1	64.1	50	63.6	37	76.5	66.7	88.9
MIC 最小値 (μg/mL)	25	12.5	1	1	1	0.25	1	0.25	0.25	16	32
MIC 最大値 (μg/mL)	>100	>100	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512
ブレイクポイント (μg/mL)	—	—	128	128	128	128	128	128	128	128	128

表 22 豚由来腸球菌 (*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
調査菌株数 (株)	110	59	31	21	17	21	41	21	19	35	21
耐性率 (%)	—	—	35.5	38.1	29.4	38.1	24.4	33.3	15.8	45.7	33.3
MIC 最小値 (μg/mL)	0.39	0.39	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	0.25	0.25	≤0.125	0.25	0.5
MIC 最大値 (μg/mL)	>100	>100	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512
ブレイクポイント (μg/mL)	—	—	128	128	128	128	128	128	128	128	128

2. 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

(1) カンピロバクターにおけるマクロライド耐性機序

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 株について、試験を行ったところ、採取された全ての株で、23S rDNA の 2,230 位に突然変異が認められた。(参照 2、61)

(2) ハザードの遺伝学的情報

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、リボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA における染色体突然変異である。それ以外の機序として、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) の制御異常がある。この制御異常は、CmeR リプレッサー結合部位の点突然変異によってリプレッサーが結合できなくなるというものであり、ポンプの活性が上昇した結果 MIC が上昇する。カンピロバク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 2、61~78)

(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得率 (突然変異率) 及び獲得の速度

カンピロバクター 12 株を用いてツラスロマイシン存在下における自然耐性発現頻度試験を実施した。カンピロバクターの 2 株に MIC の 4 及び 8 倍濃度の暴露下において若干高い突然変異頻度 ($1 \times 10^{-1} \sim 1 \times 10^{-4}$) を認めた。本菌株を同じ濃度の薬剤添加培地で継代した結果、耐性株の発現が認められなかったことから、耐性化したとは考えられなかった。カンピロバクターの残りの 10 株の耐性発現頻度は $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-9}$ 未満と低かった。(参照 79)

(4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

カンピロバクター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。マクロライド耐性カンピロバクターが、可動性遺伝因子の伝達を通じて *erm* 遺伝子又は排出ポンプ遺伝子を獲得したとの報告はない。23S rRNA のポイントミューテーションが自然形質転換によって伝達されたという報告はあるが、伝達率は 10^{-7} 以下と低くなっている。(参照 75、80、81)

(5) ツラスロマイシンの耐性選択圧

ツラスロマイシンは、指標細菌である腸球菌に対して抗菌活性を有し、豚にツラスロマイシンを使用した場合に耐性遺伝子を持った腸球菌を選択する可能性がある。しかし、ヒトの腸球菌感染症にマクロライド系又はリンコマイシン系抗菌薬が使用されず、腸球菌はハザードとして特定されていない。

カンピロバクターについて、ツラスロマイシン、エリスロマイシン、タイロシン、チルミコシン、リンコマイシン及びアジスロマイシンの MIC を測定した結果では、ツラスロマイシン及びその他のマクロライド並びにリンコマイシンに交差耐性が認められている。(参照 20)

カンピロバクターに対してツラスロマイシンは抗菌活性を有するとともに、カンピロバクター感染症で第一選択薬とされているマクロライド系抗生物質と交差耐性を示すことから、ツラスロマイシンの耐性選択圧の影響を受ける重要な菌はカンピロバクターである。

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ンピロバクターの出現が危惧される。

ツラスロマイシンは米国で 2005 年から牛及び豚の細菌性呼吸器疾患の治療剤として使用されてきた。さらに、マクロライド系抗生物質も豚に対して日本、EU 及び米国で数十年間使用されてきた。

日本では、豚由来 *C. coli* でエリスロマイシンに対する耐性率が 1999 年以降、43.8～61.9%と比較的高い値で推移している。(参照 60)

米国 USDA の Collaboration in Animal Health and Food Safety Epidemiology (CAHFSE) という調査における豚由来 *C. coli* のエリスロマイシンの耐性率は 59.7% (2004 年) 及び 28.4% (2005 年) であった。また、USDA の National Animal Health Monitoring System (NAHMS) の 2006 年から 2007 年にかけての調査では、豚由来 *C. coli* のエリスロマイシン及びアジスロマイシンの耐性率はそれぞれ 59.4% 及び 59.1% であった。(参照 82～84)

EU における 2009 年の豚由来 *C. coli* のエリスロマイシンの耐性率は、国によって異なり 12～70% (5 か国) であった。(参照 85)

ツラスロマイシンが豚に使用された場合、ハザードが選択される可能性があるが、豚からはヒトのカンピロバクター感染症の主要な原因菌である *C. jejuni* はほとんど分離されない。

V. 暴露評価に関する知見

暴露評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 2 に基づき、ヒトがハザードに暴露され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の程度を推定し、畜産食品を介してハザードの暴露を受ける可能性及びその程度を評価する。暴露評価の範囲は、豚が農場から出荷されてから、ヒトがこれらの畜産食品を入手し、摂取するまでとする。

1. 豚由来食品の消費量

豚由来食品の「1 人 1 年消費量 (kg)」は表 23 のとおりであり、2005 年以降ほぼ横ばい傾向である。(参照 86、87)

表 23 豚由来食品の 1 人 1 年消費量 (単位 : kg)

	1995 年	2000 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年
消費量	11.9	11.9	13.4	12.8	12.8	13.1	12.8
国産	7.5	6.9	6.8	6.9	6.9	6.8	7.2
輸入	4.3	5.0	6.7	5.9	6.0	6.3	5.6

食肉鶏卵をめぐる情勢 (農林水産省)、畜産物の需給関係の諸統計データ ((独) 農畜産業振興機構)、人口推計 (総務省) より作成。

2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性

ハザードとして特定した薬剤耐性カンピロバクターについては、当該感受性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。

(1) 抵抗性、生残性及び増殖性

カンピロバクターは、増殖に比較的高い温度である 30.5℃～45℃を必要とし、温血動物の腸内に近い温度 (37℃～42℃) で最も良く増殖する。本菌は 30℃以下では増殖できない。室温 (21℃) では増殖せず、低温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、乾燥、pH 5.0 未満又は 9.0 以上、消毒剤及び放射線照射によって低下する。

本菌がと体の加工及び肉の流通の過程で遭遇する環境条件の下では生存できないとの報告が多く存在する。それらの報告では、カンピロバクターが酸素に対して感受性があることも示している。カンピロバクターは豚肉の加工中に遭遇する処理、例えば、強制空気による乾燥、冷却及び凍結に対しても感受性がある。したがって、カンピロバクターが環境に対して感受性がある結果として、小売り豚肉の汚染率は、冷却前の段階の汚染率よりも低くなる。(参照 88～95)

(2) 生存能力及び分布状況等

C. jejuni 及び *C. coli* は微好気性細菌であり、*in vitro* 培養時 2～10%の CO₂ を添加した低濃度の酸素 (3～15%O₂) を必要とする。カンピロバクターは複雑な増殖培地を必要とする。

本菌は、増殖のためには正確な条件を必要とするにもかかわらず、様々な環境中で 3 か月間、土壌中では 1 か月間生存することができる。(参照 88、89～92、96、97)

3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

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。*C. jejuni* の病原性には様々な病原因子が寄与すると考えられているが、特定の機序は解明されていない。*C. jejuni* はヒトのカンピロバクター感染症全体の 90～96%の原因であることから、カンピロバクターのコロニー形成及び病原性に関する研究のほとんどが *C. jejuni* によるものであった。豚から分離される主なカンピロバクターは、*C. jejuni* ではなく

*C. coli*である。(参照 59、88、91)

4. ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性

カンピロバクターのマクロライド耐性は染色体上の突然変異の結果として発現するものであり、自然形質転換による伝達の報告はあるが、一般的には伝達可能な薬剤耐性決定因子によるものではない。また、マクロライド耐性カンピロバクターが伝達可能な *erm* 遺伝子又は排出ポンプ遺伝子を獲得したという報告はなく、カンピロバクターにおいてマクロライド耐性遺伝子が伝達される可能性は極めて低いと考えられる。(参照 75、80、81)

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

豚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例は表 24 のとおりで、と殺・加工から販売・調理等までの詳細な過程の一例は表 25 のとおりである。

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 の考え方が導入され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にかかる規定が追加され、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)

表 24 豚が農場から出荷され摂取されるまでの経路（一例）

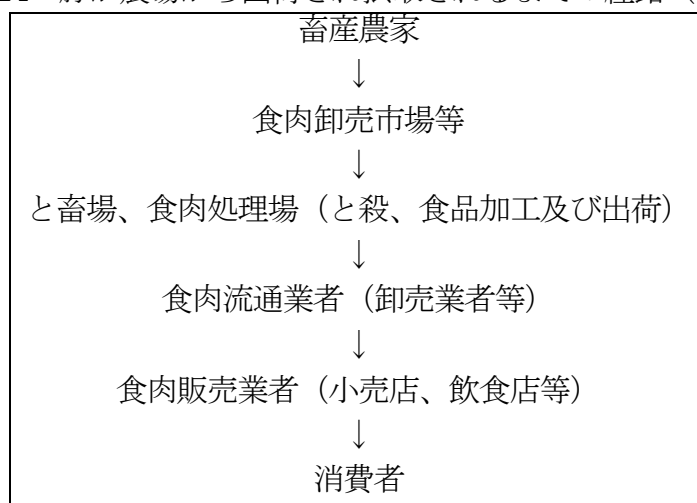
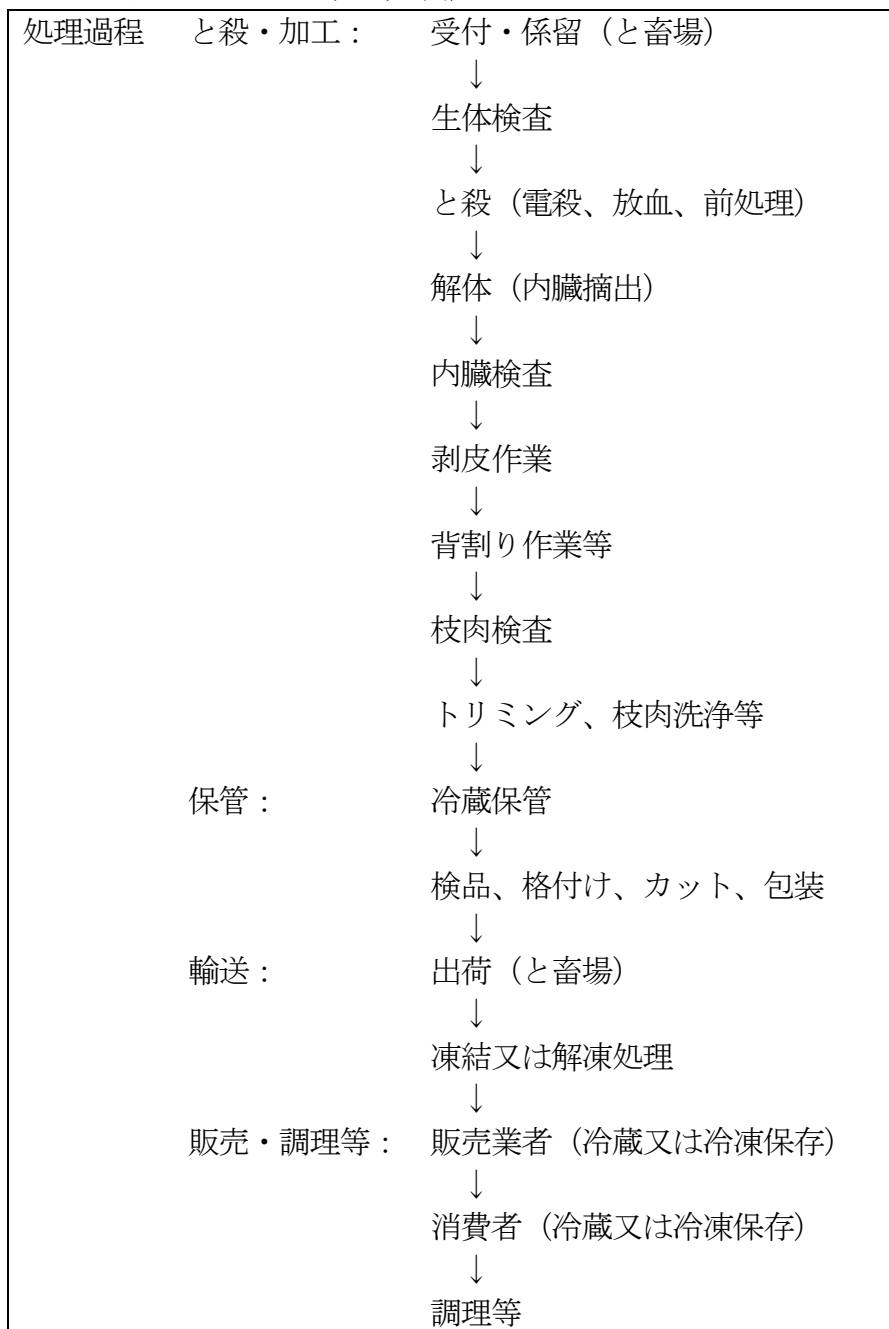


表 25 豚における主な処理過程（一例）



6. 豚由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況

（1）豚由来食品がハザードとなりうるカンピロバクターに汚染される可能性

カンピロバクターの食肉等の可食部位への汚染の可能性として、豚の処理段階で腸内容物による暴露が考えられる。本菌の中でも *C. jejuni* は感染力が特に強く、少量感染（500～800 個/ヒト）が成立する。また、本菌は、発育温度が高く、通常、食品中では増殖しないと考えられているが、輸送中又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増殖はしないが生残するため（ただし、凍結・解凍を繰り返すと減少する。）、食肉及び内臓が十分に洗浄されず出荷され、飲食店の調理施設、家庭等に持ち込まれた場合、調理前に他の食材を汚染する可能性が生じる。（参照 59、89）

(2) ハザードとなりうるカンピロバクターによる豚由来食品の汚染状況

国内のカンピロバクター感染症症例から分離されるカンピロバクターの 95%以上が、*C. jejuni*であり、約 3~4%が *C. coli*であることが明らかにされている。*C. coli*は、健康な豚及び小売りの豚肉切り身から分離される主な菌種であり、*C. jejuni*の分離率はそれよりも低い。(参照 98)

国内の豚から採取した 105 例の糞便検体からカンピロバクターを分離した結果、97%が *C. coli*、3 %が *C. jejuni*であった。(参照 99)

1993~1998 年に収集された小売り豚肉の検体において、*C. jejuni*はいずれの検体からも分離されなかった (0/71)。豚の 344 例の糞便検体の 4.4%で *C. jejuni*が分離された。(参照 100)

ヒト及び食用動物由来のカンピロバクターの血清型及び遺伝子型が調査され、ヒトの菌株と牛の菌株との間に遺伝的関連性のあることが明らかにされているが、この関係はヒトと豚由来の *C. jejuni* 分離株の間には認められないことが多い。(参照 101、102)

デンマークのヒト及び食用動物中のカンピロバクターのサブタイプを検討した結果、豚に認められる *C. jejuni*の主なサブタイプ (23,36) は、ヒトでほとんどみられなかった (2 %未満)。(参照 103)

豚肉がヒトのカンピロバクター感染症の汚染源として関わることはほとんどなく、ヒトの感染症に認められるカンピロバクターである *C. jejuni*が、豚肉又は豚の糞便検体中で検出されることは稀である。(参照 2)

VI. 影響評価に関する知見

影響評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 3 に基づき、本評価書で検討してい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ツラスロマイシンのヒト医療における重要性を考慮して、ヒトにおける治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度を評価する。

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

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、生じる可能性のあるヒトの疾病は、腸管感染症の一種であるカンピロバクター感染症であり、日本における代表的な食中毒である。

カンピロバクター感染症では、下痢、腹痛、悪心、倦怠感、発熱、嘔吐等が認められる。

(1) 発生原因及び発生状況

本症は、少ない菌量で感染が成立することや、潜伏期間が 2~5 日と長いこと、大気条件下では菌が急速に死滅すること等により、発生原因の特定が困難である。生肉料理（牛レバー、鶏肉の刺身及びたたき等）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。

本症の原因菌の90～96%は *C. jejuni* であり、豚で主に分離される *C. coli* は数%のみである。これは食肉処理過程の汚染状況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、*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、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、食材の十分な加熱等の一般的な食中毒対策に加え、調理器具・機材の乾燥、生肉の喫食を避けること等により、感染の予防が可能であると考えられる。

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 年の5年間で約13,000 件が報告されている。近年、学校等での大規模事例が減少し、飲食店等の小規模事例が増加してきたため、患者数は大幅に増減せず推移している。発生時期は5～6 月に多く、7～8 月はやや減少、9～10 月に増加する傾向となっている。(参照 59)

(2) 重篤度

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、全身倦怠感、血便等の症状が認められる。下痢の回数は1 日4～12 回にも及び、また、便性は水様性、泥状で膿、粘液及び血液が混じることもしばしばある。本症の患者の多くは自然治癒し、一部の免疫不全患者を除いて死亡例もなく予後も良好である場合が多いが、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。ギラン・バレー症候群は、急激に筋力低下が発症、進行する運動神経障害優位の末梢性多発神経炎であり、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 59)

2. 疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況

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%であることが報告されている。(参照 104)

また、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されている。(参照 105)

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. 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。フルオロキノロンに対する耐性率は、1979～1990 年が0%、1990～2001 年が11.5%と報告されている。(参照 106)

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性率はいずれも46.3%であった。また、ホスホマイシンに対する耐性率は19.2%であると報告されている。(参照 107)

また、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 42.8 及び 87.5%であったと報告されている。(参照 108)

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タ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。

3. 当該疾病に関する感染症対策の状況

食品衛生の面からみると、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は、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及び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・機材を清潔にし、乾燥に心がけること及び食品の嗜好の面から生肉料理の喫食は避けることが重要となる。(参照 2)

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、また、予後も良好である場合が多く、特別治療を必要としないが、重篤な症状や敗血症などを呈した患者では、対症療法と共に適切な化学療法が必要である。

カンピロバクター感染症に対して、抗菌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に対してカンピロバクターは自然耐性を示すために、治療効果は望めないとされている。

カンピロバクター感染症の他の治療オプションにはホスホマイシンがある。(参照 40、59)

(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響

カンピロバクター感染症が抗菌薬で治療されることは稀であるが、マクロライド系抗生物質は第一選択薬のうちの一つである。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。(参照 88、109、110)

カンピロバクター感染症の治療における、マクロライド系抗生物質の代替薬として、ホスホマイシンを使用することは可能であると考えられる。(参照 88、105～107)

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

表 26 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	「大」0項目かつ「中」1項目	「低度」:ハザードが選択される可能性があるが、その程度は小さい。
	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」	「小」3項目	「無視できる程度」:ハザードが選択される可能性及びその程度は無視できる程度である。
暴露評価	① ハザードを含む当該細菌の生物学的特性(生残性、増殖性等)が懸念されるか	「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	「大」0項目かつ「中」1項目	「低度」:ハザードの暴露を受ける可能性があるが、その程度は小さい。
	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」	「小」3項目	「無視できる程度」:ハザードの暴露を受ける可能性及びその程度は無視できる程度である。
影響評価	① 対象薬剤が、「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けがⅠ(きわめて高度に重要)」かつ「当該疾病の推奨薬」であるか	「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 ①～③について懸念の程度を以下のとおり判断	「大」0項目かつ「中」1項目	「低度」:ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があるが、その程度は小さい。

○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」	「小」3項目	「無視できる程度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度は無視できる程度である。
---	--------	--

2. 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）

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、リボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA における染色体突然変異である。耐性獲得頻度試験において、若干高い突然変異頻度を認めている。

マクロライド耐性遺伝子である *erm* 遺伝子は細菌間で伝達される。ただし、マクロライド耐性カンピロバクターが可動性遺伝因子の伝達を通じて *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、豚から分離された *C. coli* におけるエリスロマイシンの耐性率は、調査を開始した 1999 年から明らかな上昇はみられていないが、耐性率は約 44 ～62 %と比較的高く推移している（懸念は中程度）。

（3）発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）

評価対象動物用医薬品であるツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤については、承認事項におけ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、全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査等が措置されており、また、本製剤は単回投与の注射剤であり、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。さらに、本製剤については、フルオロキノロン製剤と同様に、適正使用確保のための措置及び薬剤耐性菌に関する情報の収集等のリスク管理措置を講じることとしている。豚においては、ヒトのカンピロバクター感染症の主要な原因菌である *C. jejuni* はほとんど分離されない。したがって、本製剤が適切に使用される限りにおいて、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 27 に示した。本製剤が豚に使用された場合に、ハザードが選択される可能性があり、JVARM によるモニタリング調査において豚由来株の *C. coli* 耐性率のデータは、明らかな上昇はみられていないが、比較的耐性レベルが高いことから、その程度は中等度であると考えられる。

なお、豚由来のカンピロバクターについて、引き続き薬剤耐性菌の発生動向に関するより詳細な情報を収集する必要があると考えられる。

表 27 発生評価の内容

区分	評価項目		評価結果
発生評価			中等度
	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	中程度
		③その他要因に係る懸念	小さい

3. 暴露評価について

(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

カンピロバクターは豚の腸内に存在し、かつ、食肉で生存が可能であることから、ヒトが食品を介してハザードに暴露される可能性があると考えられた。本菌の生物学的特性については、比較的高い温度で増殖するが、低い温度でも生存率は低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凍保存下でも増殖はしないが生残する（懸念は中程度）。

(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

豚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豚肉の汚染は少なく、そのハザードによる汚染は更に少ないと考えられた（懸念は小さい）。

(3) 暴露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）

豚肉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、及び熱に極めて弱く、速やかに死滅するため、調理前に手を洗うこと、食材を十分に加熱する等の一般的な食中毒対策により、予防可能であると考えられた（懸念は小さい）。

(4) 暴露評価の結果

暴露評価の結果を表 28 に示した。人が豚由来食品を介してハザードによる暴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、豚由来食品が適切に管理及び消費される限りにおいては、暴露の程度は低いと考えられる（低度）。

ただし、ハザードを含む当該細菌において、マクロライド耐性率や食品の汚染率が上昇すること等により、暴露のリスクが高まる可能性もあることから、それらに関する情報収集は重要であると考えられる。

表 28 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	①生物学的特性に係る懸念	中程度
		②食品の汚染状況に係る懸念	小さい
		③その他要因に係る懸念	小さい

4. 影響評価について

(1) 当該疾病治療における重要度

ツラスロマシンは、15 員環マクロライド系抗生物質であり、ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、15 員環マクロライド系抗生物質は「ランク I（きわめて高度に重要）」とランク付けされている。また、マクロライド系抗生物質は、カンピロバクター感染症に対して第一選択薬とされている（ランク I かつ推奨薬、どちらも該当）。

(2) 当該疾病の重篤性

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・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）。

(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等）

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はないものと考えられた（懸念は小さい）。

(4) 影響評価の結果

影響評価の結果を表 29 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る可能性があり、その程度は、中等度であると考えられた。

表 29 影響評価の内容

区分	評価項目		評価結果
影響評価			中等度
	各項目の評価	①重要度ランク I かつ推奨薬	どちらも該当
		②当該疾病の重篤性に係る懸念	中程度
		③その他要因に係る懸念	小さい

5. リスクの推定について

(1) リスクの推定の考え方

評価指針に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時点での評価結果が

ら、ハザードのリスクを推定した。

リスクの推定に当たっては、原則として、表 30 に示した考え方に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価の結果を踏まえ、総合的に判断することとした。

なお、影響評価において極めて重篤性が高いと考えられる悪影響が懸念される場合等にあつては、表 30 の考え方にかかわらず、影響評価の結果の重み付けを高くすること等、リスクを総合的に推定することが必要であるとする。

表 30 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。

(2) リスクの推定の結果

カンピロバクターについては、評価対象動物用医薬品が豚に使用されることにより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は、豚からヒトのカンピロバクター感染症の主要な原因菌である *C. jejuni* はほとんど分離されない。豚由来 *C. coli* のマクロライド系抗生物質に対する耐性率のデータは、明らかな上昇はみられていないが、比較的耐性レベルが高いことから、発生評価は「中等度」と判断された。

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れたが、当該細菌の豚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予防できること等から、「低度」と判断された。

影響評価としては、ツラスロマイシンがヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて「ランク I（極めて高度に重要）」とランク付けされている 15 員環マクロライド系抗生物質であること、マクロライド系抗生物質はカンピロバクター感染症に対する第一選択薬とされているが当該感染症は症状が重篤化する可能性が大きいとは言えないこと、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

率は比較的低く抑えられていること等から、影響評価は「中等度」と判断された。

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、ハザードによるリスクは中等度と判断された（表 31）。

表 31 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	各項目毎の評価	①発生評価（スコア）	中等度(2)
		②暴露評価（スコア）	低度(1)
		③影響評価（スコア）	中等度(2)
		（スコア合計）	（5）

6. 食品健康影響評価について

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ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ドラクシン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、以下のとおりと考えられた。

- （1）評価対象動物用医薬品が、豚に使用された結果としてハザードが選択され、豚由来の畜産食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できず、リスクの程度は中等度であると考えられた。
- （2）なお、薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえず、また、リスク評価の手法についても国際的にも十分確立されていないと考えられるため、国際機関における検討状況等を含む新たな科学的知見・情報の収集が必要である。

VIII. その他の考察

今回の評価結果を踏まえ、平成 22 年 3 月 25 日付け府食第 240 号により食品安全委員会委員長から農林水産大臣に通知した「牛及び豚に使用するフ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」（参照 111）の「VIII. その他の考察」の内容と同様に、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。

また、本評価対象動物用医薬品の薬事法に基づく再審査時には、特に市販後の耐性状況のデータ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ニタリング調査結果の検証並びに新たな科学的知見・情報等の収集及び検証を行った上で、国際機関等における検討状況等も踏まえ、改めて評価を実施することが必要であると考えられる。

<別紙 検査値等略称>

略称	名称
AUC	血中薬物濃度－時間曲線下面積
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）
Kd	吸着係数
MIC	最小発育阻止濃度
T _{max}	最高濃度到達時間

<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 年.
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品健康影響評価 ツラスロマイシン 抄録 (未公表).
3. Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. Guidance for Industry #152, Evaluating the Safety of Antimicrobial New Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human Health Concern, October 23, 2003.
4. Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. Microbiological Effects on Bacteria of Human Health Concern, A Qualitative Risk Estimation, September 15, 2004.
5. 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品健康影響評価 ツラスロマイシン 資料 4 (未公表).
6. 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品健康影響評価 ツラスロマイシン 資料 5 (未公表).
7. 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品健康影響評価 ツラスロマイシン 資料 6 (未公表).
8. 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品健康影響評価 ツラスロマイシン 資料 7 (未公表).
9. 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品健康影響評価 ツラスロマイシン 資料 8 (未公表).
10. 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品健康影響評価 ツラスロマイシン 資料 9 (未公表).
11. 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品健康影響評価 ツラスロマイシン 資料 10 (未公表).
12. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39:577-585.
13. Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M. The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. *J Mol Biol.* 2003; 330:1005-1014.
14. Yao JDC, Moellering RC Jr. Antibacterial agents. In: *Manual of Clinical Microbiology* 7th ed. editors Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. Washington DC: ASM Press; 1999. Ch. 116 pp. 1474-1504.
15. Norcia L, Silvia AM, Santoro SL, Ritsema J, Letavic MA, et al. In vitro microbiological characterization of a novel azalide, two triamides and an azalide ketal against bovine and porcine respiratory pathogens. *J Antibiot.* 2004; 57:280-288.
16. 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品健康影響評価 ツラスロマイシン 資料 16 (未公表).

17. 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品健康影響評価 ツラスロマイシン 資料 17 (未公表).
18. 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品健康影響評価 ツラスロマイシン 資料 18 (未公表).
19. 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品健康影響評価 ツラスロマイシン 資料 19(未公表)
20. 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品健康影響評価 ツラスロマイシン 資料 20 (未公表).
21. 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品健康影響評価 ツラスロマイシン 資料 29 (未公表).
22. 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品健康影響評価 ツラスロマイシン 資料 30(未公表).
23. 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品健康影響評価 ツラスロマイシン 資料 24 (未公表).
24. Ednie LM, Jacobs MR, Appelbaum PC. Anti-anaerobic activity of erythromycin, azithromycin and clarithromycin: effect of pH adjustment of media to compensate for pH shift caused by incubation in CO₂. *J Antimicrob Chemother.* 1998; 41:387-389.
25. Retsema JA, Brennan LA, Girard AE. Effects of environmental factors on the in vitro potency of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1991; 10:834-842.
26. Johnson MM, Hill SL, Piddock LJV. Effect of carbon dioxide on testing of susceptibilities of respiratory tract pathogens to macrolide and azalide antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43:1862-1865.
27. 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品健康影響評価 ツラスロマイシン 資料 25(未公表).
28. Spangler S, Jacobs M, Appelbaum P. Effect of CO₂ on susceptibilities of anaerobes to erythromycin, azithromycin, clarithromycin, and roxithromycin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994; 38:211-216.
29. Canh T, Verstegen MW, Aarnink AJ, Schrama JW. Influence of dietary factors on nitrogen partitioning and composition of urine and feces of fattening pigs. *J Anim Sci.* 1997; 75:700-706.
30. Allison M, Robinson IM, Bucklin JA, Booth GD. Comparison of bacterial populations of the pig cecum and colon based upon enumeration with specific energy sources. *Appl Environ Microbiol.* 1979; 37:1142-1151.
31. 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品健康影響評価 ツラスロマイシン : 資料 31(未公表).
32. 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: Telithromycin の作用機序・耐性機序も含めて. *Jpn J antibiot.* 2004;57: 425-437.
33. 明石 敏. マクロライド系抗菌薬を中心に. *日本薬理学雑誌.* 2007;130:294-298.

34. 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: 1109-1111.
35. 井上松久, 賀来満夫, 西野武志, 平潟洋一, 河野茂. 新規ケトライド系抗菌薬の細菌学的検討: Telithromycin を中心に. 日本化学療法学会雑誌. 2003;51: 278-288.
36. グッドマン, ギルマン. クロラムフェニコール. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀監訳. グッドマン・ギルマン薬理書 [下]. 東京, 廣川書店, 2003: 1582-1588.
37. グッドマン, ギルマン. リネゾリド. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀監訳. グッドマン・ギルマン薬理書 [下]. 東京, 廣川書店, 2003: 1602-1603.
38. 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 年.
39. Australian Government National Health and Medical Research Council. EAGAR importance ratings and summary of antibiotic uses in humans in Australia. 2006.
40. Heymann D. Control of Communicable Diseases Manual. 18th ed: American Public Health Association; 2004.
41. Goodchild C, Dove B, Riley D, Morris AJ. Antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* species. N Z Med J. 2001; 114:560-561.
42. Nachamkin I, Ung H, Li M. Increasing fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni*, Pennsylvania, USA, 1982-2001. Emerg Infect Dis. 2002; 8:1501-1503.
43. Travers K, Barza M. Morbidity of infections caused by antimicrobial-resistant bacteria. Clin Infect Dis. 2002; 34 Suppl 3:S131-134.
44. Haranaga S, Tateyama M, Higa F, Miyagi K, Akamine M, et al. Intravenous ciprofloxacin versus erythromycin in the treatment of *Legionella* pneumonia. Intern Medicine. 2007; 46:353-357.
45. Aoyama T, Sunakawa K, Iwata S, Takeuchi Y, Fujii R. Efficacy of short-term treatment of pertussis with clarithromycin and azithromycin. J Pediatr. 1996; 129:761-764.
46. Morozumi M, Hasegawa K, Kobayashi R, Inoue N, Iwata S, et al. Emergence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23S rRNA gene mutation. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49:2302-2306.
47. 三鴨廣繁, 玉舎輝彦, 田中香お里, 渡邊邦友. クラミジア咽頭感染の現状と治療方法に関する検討: Jpn J Antibiot. 2006; 59:35-40.
48. 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品健康影響評価 ツラスロマイシン 資料 46(未公表).
49. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, et al. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43:2823-2830.
50. Roberts MC. Resistance to tetracycline, macrolide-lincosamide-streptogramin, trimethoprim, and sulfonamide drug classes. Mol Biotechnol. 2002; 20:261-283.

51. Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45:1-12.
52. Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35:1267-1272.
53. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis.* 2002; 34:482-492.
54. Singh KV, Weinstock GM, Murray BE. An *Enterococcus faecalis* ABC homologue (Lsa) is required for the resistance of this species to clindamycin and quinupristin-dalfopristin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1845-50.
55. 国立感染症研究所 感染症情報センター. 感染症の話.
56. 国立感染症研究所 感染症情報センター. 年別一覧表. IDWR (感染症発生動向調査週報).
57. Taniguchi K, Hashimoto S, Kawado M, Murakami Y, Izumida M, et al. Overview of infectious disease surveillance system in Japan, 1999-2005. *J Epidemiol.* 2007; 17 Suppl:S3-13.
58. Igimi S, Okada Y, Ishiwa A, Yamasaki M, Morisaki N, et al. Antimicrobial resistance of *Campylobacter*: prevalence and trends in Japan. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess.* 2008; 25:1080-1083.
59. 国立感染症研究所 感染症情報センター. 感染症の話 カンピロバクター感染症.
60. 農林水産省、(独) 農林水産消費安全技術センター. 家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査. 平成 11 年度～平成 21 年度.
61. Jensen LB, Aarestrup FM. Macrolide resistance in *Campylobacter coli* of animal origin in Denmark. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45:371-372.
62. Yan W, Taylor DE. Characterization of erythromycin resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991; 35:1989-1996.
63. Pumbwe L, Piddock LJV. Identification and molecular characterisation of CmeB, a *Campylobacter jejuni* multidrug efflux pump. *FEMS Microbiol Lett.* 2002; 206:185-189.
64. Mamelli L, Amoros J-P, Pages J-M, Bolla J-M. A phenylalanine-arginine [beta]-naphthylamide sensitive multidrug efflux pump involved in intrinsic and acquired resistance of *Campylobacter* to macrolides. *Int J Antimicrob Agents.* 2003; 22:237-241.
65. Randall LP, Ridley AM, Cooles SW, Sharma M, Sayers AR, et al. Prevalence of multiple antibiotic resistance in 443 *Campylobacter* spp. isolated from humans and animals. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 52:507-510.
66. Vacher S, Menard A, Bernard E, Megraud F. PCR-restriction fragment length polymorphism analysis for detection of point mutations associated with macrolide resistance in *Campylobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;

- 47:1125-1128.
67. Gibreel A, Kos VN, Keelan M, Trieber CA, Levesque S, et al. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*: molecular mechanism and stability of the resistance phenotype. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49:2753-2759.
 68. Niwa H, Chuma T, Okamoto K, Itoh K. Rapid detection of mutations associated with resistance to erythromycin in *Campylobacter jejuni/coli* by PCR and line probe assay. *Int J Antimicrob Agents.* 2001; 18:359-364.
 69. Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum PC, Depardieu F, Courvalin P, et al. Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 44:3395-3401.
 70. Lin J, Michel LO, Zhang Q. CmeABC functions as a multidrug efflux system in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46:2124-2131.
 71. Mamelli L, Prouzet-Mauleon V, Pages JM, Megraud F, Bolla JM. Molecular basis of macrolide resistance in *Campylobacter*: role of efflux pumps and target mutations. *J Antimicrob Chemother.* 2005; 56:491-497.
 72. Pumbwe L, Randall LP, Woodward MJ, Piddock LJV. Evidence for multiple-antibiotic resistance in *Campylobacter jejuni* not mediated by CmeB or CmeF. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49:1289-1293.
 73. Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58:243-255.
 74. Gibreel A, Skold O. An integron cassette carrying *dfr1* with 90-bp repeat sequences located on the chromosome of trimethoprim-resistant isolates of *Campylobacter jejuni*. *Microb Drug Resist.* 2000; 6:91-98.
 75. Lucey B, Crowley D, Moloney P, Cryan B, Daly M, et al. Integronlike structures in *Campylobacter* spp. of human and animal origin. *Emerg Infect Dis.* 2000; 6:50-55.
 76. O'Halloran F, Lucey B, Cryan B, Buckley T, Fanning S. Molecular characterization of class 1 integrons from Irish thermophilic *Campylobacter* spp. *J Antimicrob Chemother.* 2004; 53:952-957.
 77. Ekkapobyotin C, Padungtod P, Chuanchuen R. Antimicrobial resistance of *Campylobacter coli* isolates from swine. *Int J Food Microbiol.* 2008; 128:325-328.
 78. Cagliero C, Maurel MC, Cloeckaert A, Payot S. Regulation of the expression of the CmeABC efflux pump in *Campylobacter jejuni*: identification of a pointmutation abolishing the binding of the CmeR repressor in an in vitro-selected multidrug-resistant mutant. *FEMS Microbiol Lett.* 2007 ;267:89-94.
 79. 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品健康影響評価 ツラスロマイシン 資料 86(未公表).
 80. Engberg J, Aarestrup FM, Taylor DE, Gerner-Smidt P, Nachamkin I. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: Resistance

- mechanisms and trends in human isolates. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7:24-34.
81. Kim JS, Carver DK, Kathariou S. Natural transformation-mediated transfer of erythromycin resistance in *Campylobacter coli* strains from turkeys and swine. *Appl Environ Microbiol.* 2006;72:1316-1321.
 82. US FDA/CVM. NARMS Retail Meat Annual Report, 2009.
 83. Belanger AE, Shryock TR. Macrolide-resistant *Campylobacter*: the meat of the matter. *J Antimicrob Chemother.* 2007 ;60:715-23.
 84. USDA/APHIS. NAHMS Swine 2006.
 85. EFSA. The Community Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from animals and food in the European Union in 2009.
 86. (独)農畜産業振興機構：畜産物の需給関係の諸統計データ.
 87. 農林水産省生産局畜産部食肉鶏卵課. 食肉鶏卵をめぐる情勢 平成 23 年 10 月.
 88. Altekruze S, Stern NJ, Fields PI, Swerdlow DL. *Campylobacter jejuni* - an emerging foodborne pathogen. *Emerg Infect Dis.* 1999; 5:28-35.
 89. 伊藤武. カンピロバクター食中毒 ―現状と対策―.月刊フードケミカル.2000; 6: 27-32.
 90. 三澤尚明. カンピロバクター感染症. モダンメディア.2005; 51 :1-8
 91. Snelling WJ, Matsuda M, Moore JE, Dooley JS. *Campylobacter jejuni*. *Lett Appl Microbiol.* 2005; 41:297-302.
 92. Food Safety Authority of Ireland. Control of *Campylobacter* species in the food chain. 2002.
 93. Stern NJ, Kazmi SU. *Campylobacter jejuni*. In: Foodborne Bacterial Pathogens Editor(s).Doyle MP. New York: Marcel Dekker Inc.; 1989. Ch. 3 pp. 71-110.
 94. Hedberg CW. 2002. The role of pork as a vehicle for confirmed foodborne disease outbreaks in the United States, 1990-1997. National Pork Board Project #02-145. Pork quality & safety summit of National Pork Board, Iowa, U.S.A.
 95. US FDA-Center for Food Safety & Applied Nutrition. *Campylobacter jejuni*: Foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook, 1992.
 96. Lake R, Hudson A, Cressey P, Nortje G. Risk Profile: *Campylobacter jejuni/coli* in poultry (whole and pieces). Institute of Environmental Science & Research Limited. 2003.
 97. Nicholson FA, Groves SJ, Chambers BJ. Pathogen survival during livestock manure storage and following land application. *Bioresour Technol.* 2005; 96: 135-143.
 98. Mayrhofer S, Paulsen P, Smulders FJ, Hilbert F. Antimicrobial resistance profile of five major food-borne pathogens isolated from beef, pork and poultry. *Int J Food Microbiol.* 2004; 97:23-29.
 99. 森田幸雄, 壁谷英則, 石岡大成, 阪脇廣美, 長井章, 鈴木宣夫, 他. 家畜および市販ひき肉における *Arcobacter*, *Campylobacter*, *Salmonella* の分布状況. 日本獣医師会雑誌. 2004;57:393-397.

100. Ono K, Yamamoto K. Contamination of meat with *Campylobacter jejuni* in Saitama, Japan. Int J Food Microbiol. 1999; 47:211-219.
101. Nielsen EM, Engberg J, Madsen M. Distribution of serotypes of *Campylobacter jejuni* and *C. coli* from Danish patients, poultry, cattle and swine. FEMS Immunol Med Microbiol. 1997; 19:47-56.
102. Hopkins KL, Desai M, Frost JA, Stanley J, Logan JM. Fluorescent amplified fragment length polymorphism genotyping of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* strains and its relationship with host specificity, serotyping, and phage typing. J Clin Microbiol. 2004; 42:229-235
103. Nielsen EM, Fussing V, Engberg J, Nielsen NL, Neimann J. Most *Campylobacter* subtypes from sporadic infections can be found in retail poultry products and food animals. Epidemiol Infect. 2006; 134:758-767.
104. 小花光夫, 相楽裕子, 青木知信, 金龍起, 滝沢慶彦, 角田隆文, 他. 感染性腸炎の最近の動向: 1996~2000 における感染性腸炎研究会の調査成績より. 感染症学雑誌. 2002;76:355-368.
105. 小花光夫. *Campylobacter* 腸炎患者の治療における問題点- 特にニューキノロン剤使用後の耐性菌発現例についての検討. 感染症学雑誌. 1992;66:923-929.
106. Niwa H, Asai Y, Yamai S, Itoh K.. Antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolates in Japan. Vet Rec. 2004; 155:395-396.
107. 竹田義弘, 桑山勝, 大原祥子. 広島県内で分離された腸炎由来カンピロバクターの薬剤耐性. 広島県立総合技術研究所保健環境センター研究報告. 2008;16:5-9.
108. 高山貞男, 佐竹幸子, 石原加奈子. ヒト下痢便から分離された *Campylobacter jejuni* と *Campylobacter coli* の抗菌薬感受性. 感染症学雑誌. 2009;79:169-175.
109. 只野敬子, 新垣正夫, 斉藤香彦, 高橋正樹, 甲斐明美, 柳川義勢, 他. 下痢患者由来 *Campylobacter jejuni* のニューキノロン薬に対する薬剤感受性の年次別推移. 感染症学雑誌. 1996;70:1227-1233.
110. Gupta A, Nelson JM, Barrett TJ, Tauxe RV, Rossiter SP, et al. Antimicrobial resistance among *Campylobacter* strains, United States, 1997-2001. Emerg Infect Dis. 2004; 10:1102-1109.
111. 食品安全委員会. 牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2010.

ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ドラクシン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 24 年 6 月 21 日～平成 24 年 7 月 20 日
2. 提出方法 ファックス
3. 提出状況 1 通
4. 御意見・情報の概要及び肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	意見:抗生物質の使用量は、最新のものを活性成分の重量で示すべきと考えます。 評価対象動物用医薬品の概要として、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が示されています。しかしOIE Terrestrial Animal Health Code (Monitoring of the quantities of antimicrobial agents used in animal husbandry)には、使用した抗菌薬の活性成分の重量がリスクアナリシスにとって重要であるとされています。さらに、審議結果(案)で示された販売高は2005年までと情報が古いことから、日本動物用医薬品協会の統計等から、より有益で新しい情報を引用すべきと考えます。 またこれに関連して、マクロライド系抗生物質の使用量については、飼料添加物としてほ乳期豚に使用されるリン酸タイロシンを含むものかを明らかにし、含まない場合は飼料添加物としての使用量も追記すべきと考えます。 (参考) ・ 社団法人 日本動物用医薬品協会「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(平成17～22年)」 2012	参考としてお示しいただいた「動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器販売高年報」の別冊である「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（平成 17～22 年）2012」（以下「販売高年報」という。）については、今般の評価書（案）作成時には刊行されておらず、販売量に係るデータがなかったことから、製造販売業者が提出した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を記載していたところ です。 販売高年報については、2010 年までのデータが本年 3 月に刊行されたところですが、本年報の取りまとめをしている農林水産省より、より詳細な動物種別の推定販売量（kg）についてデータの提供を受けましたので、評価書（案）中の表 1 を、牛及び豚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 2005 年から 2010 年の販売量の表に変更いたします。 また、今回のツラスロマイシンは動物用医薬品としての評価であるため、この表に飼料添加物の販売量は含んでおりませんが、今後、飼料添加物を含むマクロライド系抗生物質の薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価を行う予定としておりますので、その際には飼料添加物の販売量についても評価書に記載いたします。

ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ドラクシン）に係る評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 447 回会合資料 (変更後)	食品安全委員会第 436 回会合資料 (変更前)																																																																
P5 L24	マクロライド系抗生物質	本製剤																																																																
P9 L6	転移	転位																																																																
P9 L20	販売量	販売高																																																																
P9 表 1	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<u>推定販売量</u> <table><tr><th rowspan="2">動物種</th><th rowspan="2">抗生物質</th><th colspan="6">年間推定販売量（原末換算）（Kg）</th></tr><tr><th>2005 年</th><th>2006 年</th><th>2007 年</th><th>2008 年</th><th>2009 年</th><th>2010 年</th></tr><tr><td>牛</td><td>マクロライド系</td><td><u>1,381</u></td><td><u>1,596</u></td><td><u>1,615</u></td><td><u>1,249</u></td><td><u>1,706</u></td><td><u>1,654</u></td></tr><tr><td rowspan="2">豚</td><td>マクロライド系</td><td><u>27,559</u></td><td><u>23,796</u></td><td><u>23,416</u></td><td><u>29,657</u></td><td><u>21,979</u></td><td><u>31,821</u></td></tr><tr><td>リンコマイシン系</td><td><u>24,634</u></td><td><u>31,614</u></td><td><u>35,427</u></td><td><u>32,280</u></td><td><u>35,204</u></td><td><u>36,116</u></td></tr></table> 農林水産省提出資料を集計。	動物種	抗生物質	年間推定販売量（原末換算）（Kg）						2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	牛	マクロライド系	<u>1,381</u>	<u>1,596</u>	<u>1,615</u>	<u>1,249</u>	<u>1,706</u>	<u>1,654</u>	豚	マクロライド系	<u>27,559</u>	<u>23,796</u>	<u>23,416</u>	<u>29,657</u>	<u>21,979</u>	<u>31,821</u>	リンコマイシン系	<u>24,634</u>	<u>31,614</u>	<u>35,427</u>	<u>32,280</u>	<u>35,204</u>	<u>36,116</u>	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<u>販売高</u> <table><tr><th rowspan="2">動物種</th><th rowspan="2">抗菌薬</th><th colspan="4">年間販売額（百万円）</th></tr><tr><th>2002 年</th><th>2003 年</th><th>2004 年</th><th>2005 年</th></tr><tr><td>牛</td><td>マクロライド系</td><td>318</td><td>374</td><td>454</td><td>481</td></tr><tr><td rowspan="2">豚</td><td>マクロライド系</td><td>1,059</td><td>1,110</td><td>1,005</td><td>901</td></tr><tr><td>リンコマイシン系</td><td>457</td><td>536</td><td>658</td><td>711</td></tr></table>	動物種	抗菌薬	年間販売額（百万円）				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
動物種	抗生物質			年間推定販売量（原末換算）（Kg）																																																														
		2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年																																																											
牛	マクロライド系	<u>1,381</u>	<u>1,596</u>	<u>1,615</u>	<u>1,249</u>	<u>1,706</u>	<u>1,654</u>																																																											
豚	マクロライド系	<u>27,559</u>	<u>23,796</u>	<u>23,416</u>	<u>29,657</u>	<u>21,979</u>	<u>31,821</u>																																																											
	リンコマイシン系	<u>24,634</u>	<u>31,614</u>	<u>35,427</u>	<u>32,280</u>	<u>35,204</u>	<u>36,116</u>																																																											
動物種	抗菌薬	年間販売額（百万円）																																																																
		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																																																													
P14 L9	リボソーム	リボゾーム																																																																
P14 L10	転移	転位																																																																
P27 L5	分離株	分離株数																																																																
P27 表 17	分離株の件数	分離株の数																																																																

※修正箇所は、第 447 回会合資料におけるページ数、行数。

P ; ページ数、L ; 行数