



府 食 第 5 6 6 号

平成 2 7 年 7 月 8 日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

肥料・飼料等専門調査会

座長 津田 修治

微生物・ウイルス専門調査会

座長 岡部 信彦

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 2 7 年 3 月 1 0 日付け 2 6 消安第 6 0 2 4 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牛の注射剤（ドラクシン C）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牛の注射剤（ドラクシン C）
の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

2015年7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（参照 5）.....	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.....	9
(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.....	10
(1) 米国食品医薬品庁（FDA）.....	10
(2) 欧州医薬品庁（EMA）.....	11
(3) 豪州.....	12
III. ハザードの特定に関する知見.....	12
1. 牛におけるツラスロマイシンの薬物動態及び残留.....	12
(1) 吸収.....	12
(2) 分布.....	13
(3) 代謝.....	14
(4) 排泄.....	15
(5) 残留.....	15
2. ツラスロマイシンにおける抗菌活性の作用機序.....	17
3. ツラスロマイシンの抗菌スペクトル及び感受性分布.....	17
(1) 抗菌スペクトル.....	17

(2) 家畜の病原菌に対するツラスロマイシンの MIC の分布.....	18
(3) 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 の分布...	19
4. MIC への pH 等の影響.....	20
(1) 糞便に対するツラスロマイシンの結合活性の検討.....	20
(2) 糞便及び pH の細菌の増殖に対する影響.....	20
(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.....	22
5. 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.....	22
(1) ツラスロマイシンの阻害活性.....	22
(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.....	23
(4) 耐性遺伝子の伝達.....	25
6. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性.....	26
(1) マクロライド系抗生物質及び他の系統の抗生物質との交差耐性.....	26
(2) マクロライド系抗生物質の医療分野における重要度.....	28
7. ハザードの特定に係る検討.....	28
(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.....	28
(2) カンピロバクター感染症.....	29
(3) 常在菌による感染症の検討.....	30
8. ハザードの特定.....	30
IV. 発生評価に関する知見.....	30
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.....	31
(1) 家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査.....	31
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.....	32
(1) カンピロバクターにおけるマクロライド耐性機序.....	32
(2) ハザードの遺伝学的情報.....	32
(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.....	32
(4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性.....	32
(5) ツラスロマイシンの耐性選択圧.....	33
V. 暴露評価に関する知見.....	35
1. 牛由来食品の消費量.....	35
2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性.....	36
(1) 抵抗性、生残性及び増殖性.....	36
(2) 生存能力及び分布状況等.....	36
3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性.....	36
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.....	37
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.....	37
6. 牛由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況.....	39

(1) 牛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	39
(2) ハザードとなりうるカンピロバクターによる牛由来食品の汚染状況	39
VI. 影響評価に関する知見	40
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	40
(1) 発生原因及び発生状況	40
(2) 重篤度	41
2. 疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況	41
3. 当該疾病に関する感染症対策の状況	42
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）	42
(1) 治療方針及び第一選択薬	42
(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響	42
VII. 食品健康影響評価	42
1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方	42
2. 発生評価について	44
(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）	44
(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布	44
(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）	44
(4) 発生評価の結果	45
3. 暴露評価について	45
(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性	45
(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況	45
(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）	46
(4) 暴露評価の結果	46
4. 影響評価について	46
(1) 当該疾病治療における重要度	46
(2) 当該疾病の重篤性	46
(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）	47
(4) 影響評価の結果	47
5. リスクの推定について	47
(1) リスクの推定の考え方	47
(2) リスクの推定の結果	48
6. 食品健康影響評価について	48
VIII. その他の考察	50
＜別紙 検査値等略称＞	51
＜参照＞	52

〈審議の経緯〉

	ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン C）
農林水産大臣から 食品健康影響評価要請	2015年3月10日 (26 消安第 6024 号)
要請事項説明	2015年3月17日 (第 553 回食品安全委員会)

2015 年 3 月 18 日 関係資料の接受
 2015 年 4 月 6 日 第 101 回肥料・飼料等/第 61 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)
 2015 年 5 月 26 日 第 562 回食品安全委員会 (報告)
 5 月 27 日 から 6 月 25 日まで国民からの意見・情報の募集
 2015 年 7 月 8 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
 長から食品安全委員会委員長へ報告

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2015 年 6 月 30 日まで)	(2015 年 7 月 1 日から)
熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)	熊谷 進
三森 国敏 (委員長代理)	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝
上安平 洸子	堀口 逸子
村田 容常	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〉

(2013 年 10 月 1 日から)	
津田 修治 (座長代理)	吉川 泰弘 (座長)
荒川 宜親	甲斐 明美
池 康嘉	砂川 富正
今田 千秋	田村 豊
戸塚 恭一	豊福 肇
細川 正清	

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牛の注射剤（ドラクシン C）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。

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感染症は、カンピロバクター感染症である。したがって、評価すべきハザードとして、牛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、評価対象動物用医薬品が牛に使用された場合にハザードが選択される可能性があるが、国内の JVARM におけるモニタリング調査において 1999～2013 年までは牛由来の *Campylobacter jejuni* について、ツラスロマイシンと同系統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株は分離されず、*Campylobacter coli* についてはエリスロマイシン耐性株が分離されているが耐性率の上昇は認められていないことから、その程度は低度と考えた。

暴露評価では、ヒトが牛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、牛由来食品が適切に管理及び消費される限りにおいては、その程度は無視できる程度と考えた。

影響評価では、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、その程度は中等度と考えた。

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、牛に使用された結果としてハザードが選択され、牛由来の畜産食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できないが、リスクの程度は低度であると考えた。

なお、薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえず、また、リスク評価の手法についても国際的に十分確立されていないと考えられるため、国際機関における検討状況等を含め新たな科学的知見・情報の収集が必要である。

評価対象動物用医薬品については、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。

評価対象動物用医薬品は、承認後のリスク管理状況やモ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、国際機関等における検討状況等も踏まえ、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく再審査時のみならず必要に応じ、改めて評価を実施することが必要である。

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牛の注射剤（ドラクシン C））の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）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）

ツラスロマイシンを有効成分とする動物用医薬品については、豚の注射剤（ドラクシン）の食品健康影響評価を 2012 年に行った。また、ツラスロマイシンと同系統の 15 員環マクロライド系抗生物質であるガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）について、食品健康影響評価を 2014 年に行ったことから、今回の評価においては、基本的にこれらの評価書における構成に沿って、ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤についての知見に基づき作成した。（参照 2、3）

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、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が、当該動物用医薬品は、乳牛には使用されないことから牛乳・乳製品は評価の対象とはしなかった。

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「耐性」のブレイクポイント（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、米国の臨床検査標準協会（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

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牛の注射剤）牛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。

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て設定されたものであるため、日本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。国内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他、CLSI で規定されていない薬剤については、この細菌学的（疫学的）ブレイクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

II. 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：マンヘミア ヘモリチカ、パスツレラ ムルトシダ、ヒストフィルス ソムニ、マイコプラズマ ボビス、ウレアプラズマ ディバーサム

適応症：牛（生後 13 月を超える雌の乳牛(食用に供するために搾乳されなくなったものを除く。)を除く。)を除く。): 細菌性肺炎

3. 用法・用量等

牛（生後 13 月を越える雌の乳牛(食用に供するために搾乳されなくなったものを除く。)を除く。)に体重 1 kg 当たりツラスロマイシンとして 2.5 mg（力価）を単回皮下投与する。

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。（参照 2、4）

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。国内において 2013 年に豚の細菌性呼吸器疾患を適応症とした注射剤が承認されている。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、牛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 5）

（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

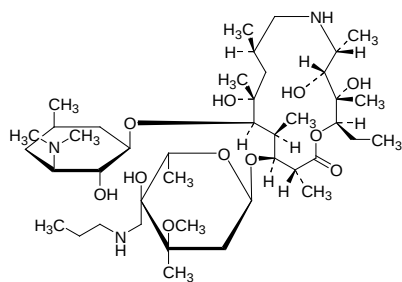
（3）分子式

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

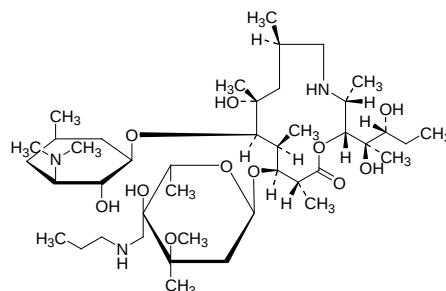
（4）分子量

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ある。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。（参照 4～7）

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。

日本では動物用医薬品として牛に使用するマクロライド系抗生物質としては、エリスロマイシン、タイロシン（16 員環）及びチルミコシン（16 員環）が承認されている。

牛以外の動物種に使用するマクロライド系抗生物質として、エリスロマイシン（豚及び水産用）、ツラスロマイシン（15 員環）（豚）、タイロシン²、リン酸チルミコシン（16 員環）（豚）及びミロサマイシン（16 員環）（豚及び鶏）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、豚に使用するリン酸タイロシンが指定されている。

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

牛に使用する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。（参照 8、9）

² リン酸タイロシン（豚・鶏・イヌ及びネコ）、酒石酸タイロシン（豚及び鶏）、酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン（豚及び鶏）。

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	抗菌性物質	年間推定販売量（原末換算）(kg)								
		2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年
牛	マクロライド系	1,381	1,593	1,611	1,247	1,704	1,649	1,660	1,204	1,232
豚	マクロライド系	27,545	23,771	23,408	29,671	21,992	31,814	34,325	40,762	37,886
	リンコマイシン系	24,619	31,598	35,426	32,289	35,194	36,109	32,835	33,441	34,414

7. ツラスロマイシンの海外における評価状況等

〔Ⅱ. 4. 〕で述べたとおり、ツラスロマイシンは牛及び豚の細菌性呼吸器疾患を適応症とした製剤が米国、EU 等で承認・使用されている。

（1）米国食品医薬品庁（FDA）

FDA における薬剤耐性菌に関する評価は、牛及び豚に使用するツラスロマイシンを有効成分とする注射剤の評価（参照 10）について、動物用医薬品の承認審査時に、FDA の定めた企業向けガイダンス（参照 11）に基づいて、2004 年に申請企業が薬剤耐性菌の食品健康影響評価書を作成しているため、その概要を記載する。

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。

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、伝達性プラスミド等を介するマクロライド耐性遺伝子の獲得ではなく、rDNA 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、牛肉及び豚肉の消費量並びに牛肉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。米国の牛肉消費量は 1 人当たり 64.5 ポンド (29.3 kg) /年で「High」、カンピロバクターによる牛のと体及びひき肉の汚染率は 0～4%で「Low」とされている。したがって、当該製剤の牛への使用に係る暴露評価は、牛肉の消費量については「High」、牛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。

一方、米国の豚肉消費量は 1 人当たり 48.2 ポンド (21.9 kg) /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

食用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する影響評価は、「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、他の評価の結果にかか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。

(2) 欧州医薬品庁 (EMA)

食用動物に対してマクロライド系抗生物質、リンコサミド系抗生物質及びストレプトグラミン系抗生物質を使用することについて、公衆衛生に及ぼす耐性菌発現の影響に関する見解（リフレクションペーパー）が 2011 年に公表されている。（参照 12）

その中で、動物由来食品は薬剤耐性カンピロバクターを動物からヒトに伝達する可能性があるとしてされている。欧州では 2005 年から 2009 年にかけてカンピロバクター感染症が最も多い人獣共通腸管感染症であり、ヒトのカンピロバクター感染症の 90%は *Campylobacter jejuni* が原因である。カンピロバクター感染症の多くの症例は症状が限定的であり、侵襲性となることは一般的にまれであるが、抗菌性物質による治療が必要なときはマクロライド系抗生物質が使用される。しかし、マクロライド耐性カンピロバクター感染症において、ヒト医療で治療の失敗例の報告はない。リスク分析によって、豚由来のマクロライド耐性 *Campylobacter coli* の感染におけるヒトでのマクロライド系抗生物質の治療効果の減弱のリスクは非常に低く、鶏又は牛由来のマクロライド耐性 *C. jejuni* の感染において治療が不適切となるリスクはさらに低いとされて

いる。

公表されているリスク評価の研究結果の多くにおいては、食用動物に対してマクロライド系抗生物質を使用しても公衆衛生に及ぼすリスクは非常に低いと推察されている。

(3) 豪州

2006 年に、オーストラリアの抗菌性物質に関する専門家グループは、オーストラリアにおけるヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、マクロライド系抗生物質は、ヒトの医療において耐性化が進行しても、他の系統の抗菌性物質が数多く利用可能であるとして、重要度を「Low」とした。(参照 13)

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. 牛におけるツラスロマイシンの薬物動態及び残留

(1) 吸収

牛（約 6～8 か月齢、雌及び去勢雄計 42 頭³⁾）にツラスロマイシンを単回皮下投与（2.5mg/kg 体重）し、薬物動態について検討した。血漿については、最長投与 360 時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺について、投与 12、24、72、144、240 及び 360 時間後に各 6 頭から組織を採取した。

表 2 に示すように、血漿中の T_{max} は 0.5～1.8 時間、 C_{max} は 0.36～1.3 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 58～99 時間であった。一方、肺組織中の T_{max} は 24 時間、 C_{max} は 4.1 $\mu\text{g/g}$ 、 $T_{1/2}$ は 184 時間であった。(参照 4)

牛（約 5～6 か月齢、雌及び去勢雄計 18 頭⁴⁾）にツラスロマイシンを単回皮下（2.5 mg/kg 体重）及び静脈内投与（2.5 mg/kg 体重）し、薬物動態について検討した。血漿については、各投与群で最長投与 144 時間及び 336 時間後まで経時的に採取した。また、最も高濃度の残留が想定されている肺については、各投与群で投与 168 及び 360 時間後に各 4 頭から組織を採取した。

皮下投与時の血漿中 T_{max} は 0.25 時間、 C_{max} は 0.41 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 92 時間であった。静脈内投与時の血漿中 T_{max} は投与直後、 C_{max} ⁵⁾は 2.0 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 65 時間であった。一方、表 3 に示すように、肺組織中濃度は投与 168 時間後に皮下投与で 2.4 $\mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で 2.2 $\mu\text{g/g}$ 、投与 360 時間後に皮下投与で 1.2 $\mu\text{g/g}$ 、静脈内投与で 0.7 $\mu\text{g/g}$ であった。(参照 4)

³⁾ 無投与対照群 6 頭を含む。

⁴⁾ 無投与対照群 2 頭を含む。

⁵⁾ C_0

表 2 牛のツラスロマイシン単回皮下投与（2.5 mg/kg 体重）試験における血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	投与経路	試験番号	T _{max} (時間)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (時間)
2.5	皮下	1	0.5~1.8	0.36~1.3	58~99
		2	0.25	0.41	92
	静脈内	2	投与直後	2.0	65

表 3 牛のツラスロマイシン単回皮下及び静脈内投与（2.5 mg/kg 体重）試験における肺組織中濃度（μg/g）

投与量 (mg/kg 体重)	投与経路	投与後時間（時間）	
		168	360
2.5	皮下	2.4	1.2
	静脈内	2.2	0.7

（2）分布

牛（約 5～7 か月齢、雌及び去勢雄計 26 頭⁶）に ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを単回皮下投与（2.5 mg/kg 体重）し、投与 48 日後までの筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び投与部位について組織を経時的に採取し、総放射活性及び未変化体を測定した。総放射活性は液体シンチレーションカウンター（LSC）法、未変化体は HPLC 法及び LC-MS/MS 法を用いて測定した。

結果を表 4 に示した。組織中濃度は投与部位を除き調査したいずれの時点においても肝臓で最も高く、次いで腎臓、脂肪、筋肉の順であったが経時的に減少し、投与 36 日後の時点で筋肉、投与 48 日後の時点で脂肪が検出限界未満となった。投与 48 日後の肝臓及び腎臓における残留量は 1.2 及び 0.25 μg/g であった。投与 0.5 から 48 日後までの間に摘出した組織中の未変化体と総残留物の比率の平均は肝臓が 0.40、腎臓が 0.62、投与部位が 0.77、筋肉が 0.71 という結果が得られ、肝臓での代謝物の割合が最も高かった。投与部位については投与直後（投与 0.5 日後）の時点では最も高い残留が認められたが、投与 5 日以降は肝臓より低くなり、その後経時的に減少した。（参照 14）

⁶ 無投与対照群の雌及び去勢雄各 1 頭を含む。

表 4 牛のツラスロマイシン単回皮下投与（2.5 mg/kg 体重）試験における組織中濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

組織	残留物	投与後時間（日）					
		0.5	5	15	25	36	48
肝臓	未変化体	2.57 $\pm$ 0.09	5.3 $\pm$ 1.4	3.4 $\pm$ 0.8	1.9 $\pm$ 0.16	1.1 $\pm$ 0.4	0.38 $\pm$ 0.16
	総放射活性*1	6.4 $\pm$ 1.9	13 $\pm$ 3	6.4 $\pm$ 0.8	5 $\pm$ 2	3.6 $\pm$ 0.8	1.2 $\pm$ 0.4
腎臓	未変化体	4.2 $\pm$ 0.4	4.8 $\pm$ 0.4	1.7 $\pm$ 0.3	0.9 $\pm$ 0.3	0.36 $\pm$ 0.11	0.16 $\pm$ 0.03
	総放射活性*1	7.3 $\pm$ 0.6	7.5 $\pm$ 0.6	2.7 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.3	0.62 $\pm$ 0.14	0.25 $\pm$ 0.03
筋肉	未変化体	1.44 $\pm$ 0.1	0.83 $\pm$ 0.15	0.13 $\pm$ 0.04	0.041 $\pm$ 0.007	0.022 $\pm$ 0.006	0.0106 $\pm$ 0.0016
	総放射活性*1	1.8 $\pm$ 0.1	1.12 $\pm$ 0.18	0.18 $\pm$ 0.04	0.067 $\pm$ 0.009	—	—
投与部位	未変化体	170 $\pm$ 30	9 $\pm$ 2	3.5 $\pm$ 1.3	1.9 $\pm$ 0.6	1.5 $\pm$ 0.6	0.6 $\pm$ 0.3
	総放射活性*1	200 $\pm$ 40	13 $\pm$ 6	6 $\pm$ 2	2.5 $\pm$ 0.7	1.8 $\pm$ 0.7	0.7 $\pm$ 0.3
脂肪	未変化体	0.19 $\pm$ 0.04	0.17 $\pm$ 0.07	0.045 $\pm$ 0.016	0.017 $\pm$ 0.003	0.0112 $\pm$ 0.0012	0.0083 $\pm$ 0.0005
	総放射活性*1	0.56 $\pm$ 0.13	0.5 $\pm$ 0.16	0.21 $\pm$ 0.06	0.104 $\pm$ 0.015	0.05 $\pm$ 0.02	—

n=26（平均値 $\pm$ 標準偏差）

—：一部の試料で検出限界未満のため算定されていない（検出限界は不明）

*1：濃度はツラスロマイシン当量

① ツラスロマイシンの血漿タンパク結合性について

10%リン酸溶液で pH を 7.4 に調整した牛の血漿に ^{14}C 標識ツラスロマイシン（比放射能：1422 kBq）を 0.1、0.5 及び 1 μg （力価）/mL となるように加えた試料溶液と、67 mmol/L リン酸ナトリウム緩衝液（pH7.4）とを 6 時間、37°C で平衡透析後、両溶液中の総放射活性を LSC 法で測定し、*in vitro* でのタンパク結合率を算出した。

結果を表 5 に示した。ツラスロマイシンは血漿タンパクと結合し、添加したツラスロマイシン濃度 0.1～1 μg （力価）/mL において、その血漿タンパク結合率は 32～39% であり、ツラスロマイシン濃度が変動しても結合率に変化はみられなかった。（参照 15）

表 5 ツラスロマイシンの *in vitro* での血漿タンパク結合率

ツラスロマイシン濃度（ μg （力価）/mL）	タンパク結合率（%）
0.1	32 $\pm$ 4*
0.5	39 $\pm$ 1
1	38 $\pm$ 2

*：算術平均値 $\pm$ 標準偏差

（3）代謝

〔Ⅲ. 1.（2）〕で検討された各組織、胆汁、尿及び糞中の代謝物の同定を実施した。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、筋肉、肝臓で約 66%、腎臓で約 77%、脂肪では約 36% を占めた。（参照 14）主要代謝物はツラスロマイシンの脱クラディノース体であったが、その含有量は最大で糞中の約 8.76% であった。胆汁中で認められたツラスロマイシンの脱プロピル体（約 16.3%）を除き、その他の代謝物の平均割合は 10% 未満であった。（参照 16）

(4) 排泄

牛（約 5～7 か月齢、雌及び去勢雄計 10 頭⁷）に ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを単回皮下投与（2.5 mg/kg 体重）し、投与 1～4、14、24、35 及び 47 日に尿及び糞を採取して、総放射活性を測定した。

排泄物中の総放射活性はいずれも投与 24 時間以内にピークとなった。表 6 に示すように、投与 5 日以内に尿から投与量の約 24.1%、糞から約 23.7%、合計約 47.8%が排泄され、投与後 35 日では尿と糞を併せて約 62.8%、投与後 47 日では約 68.7%が排泄された。（参照 16）

表 6 牛における ¹⁴C 標識ツラスロマイシン単回皮下投与（2.5 mg/kg 体重）試験における糞尿中の累積放射活性率（%）

試料	投与後時間（日）		
	5	35	47
尿	24.1	62.8	68.7
糞	23.7		

(5) 残留

① 残留試験①

牛（ホルスタイン種雄及び交雑種雌、4～8 か月齢、体重 151～197 kg、雌雄各 2 頭/時点）にツラスロマイシンを単回皮下投与（2.5 mg/kg 体重）し、投与 4、10、18、26、36 及び 46 日後の組織中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、酸処理を用い、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 7 に示した。投与 4 日後では、最も高い残留濃度は肝臓（6.40 µg/g）で認められ、次いで腎臓（5.15 µg/g）及び投与部位周辺筋肉（1.35 µg/g）であった。投与部位筋肉を除く各組織中残留濃度は、時間の経過に伴い減少した。（参照 17、18）

表 7 牛のツラスロマイシン単回皮下投与後の組織中残留濃度*1（µg/g）

試料 (n=4)	投与後時間（日）					
	4	10	18	26	36	46
肝臓	6.40	6.23	4.45	2.19	1.50	1.21
腎臓	5.15	3.97	1.43	<0.03～ 1.02	0.33	0.21
筋肉	0.56	0.27	0.08	<0.03～ 0.05	<0.03	<0.03
脂肪	0.41	0.21	0.11	<0.03～ 0.15	<0.03～ 0.05	<0.03～ 0.03
小腸	0.91	0.59	0.31	<0.03～ 0.19	0.06	<0.03～ 0.05

⁷ 無投与対照群雌及び去勢雄各 1 頭を含む。

投与部位筋肉*2	1.25	0.50	1.67	<0.03～ 0.17	<0.03～ 0.03	<0.03～ 0.16
投与部位*3	1.35	0.72	0.93	<0.03～ 0.31	<0.03～ 0.05	<0.03～ 0.23
投与部位筋肉*4	1.20	0.63	1.04	<0.03～ 0.21	<0.03～ 0.05	0.08

*1：組織中濃度平均値を示した。定量限界未満（<0.03 µg(力価)/g）の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。定量限界：0.03 µg/g

*2：注射針刺入位置を中心に 100～104 g 採取

*3：投与部位筋肉採取後の周辺部筋肉を 400～404 g 採取

*4：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

② 残留試験②

牛（ホルスタイン種雄及び交雑種雌、4～8 か月齢、投与前日体重 151～194 kg、去勢雄及び雌各 2 頭/時点）にツラスロマイシンを単回皮下投与（2.5 mg/kg 体重）し、投与 4、10、18、26、36 及び 46 日後の組織中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、酸処理を用い、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 8 に示した。投与 4 日後では、最も高い残留濃度は肝臓（7.78 µg/g）で認められ、次いで腎臓（7.12 µg/g）及び投与部位周辺筋肉（1.21 µg/g）であった。各組織中残留濃度は、時間の経過に伴い減少した。（参照 18、19）

表 8 牛のツラスロマイシン単回皮下投与後の組織中残留濃度*1（µg/g）

試料 (n=4)	投与後時間（日）					
	4	10	18	26	36	46
肝臓	7.78	6.37	4.10	2.53	1.65	1.01
腎臓	7.12	3.40	1.93	0.78	0.51	0.34
筋肉	0.90	0.32	0.12	0.04	<0.03	<0.03
脂肪	0.30	0.24	0.21	0.08	<0.03～ 0.18	<0.03
小腸	1.13	0.73	0.52	0.19	0.15	0.08
投与部位筋肉*2	1.01	0.73	0.37	0.34	<0.03～ 0.04	<0.03～ 0.48
投与部位*3	1.21	0.50	0.28	0.22	<0.03～ 0.04	<0.03～ 0.09
投与部位筋肉*4	0.91	0.53	0.29	0.21	<0.03～ 0.03	<0.03～ 0.14

*1：組織中濃度平均値を示した。定量限界未満（<0.03 µg(力価)/g）の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。

定量限界：0.03 µg/g

*2：注射針刺入位置を中心に 100～104 g 採取

*3：投与部位筋肉採取後の周辺部筋肉を 400～404 g 採取

*4：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

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 5～7、20～22)

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* では牛呼吸器疾患 (BRD) にもっとも多く関連する *Mannheimia haemolytica*、*Pasteurella multocida*、*Histophilus somni*、*Mycoplasma bovis*、*Ureaplasma diversum* 等の病原細菌を含めた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 23、24)

2001 年に米国において、保存菌株の中から選択した、動物の呼吸器感染症病原細菌に対するツラスロマイシンの感受性を調査した。MIC は CLSI が推奨する微量液体希釈法を用いて測定した。

表 9 及び 10 に示すように、グラム陰性菌のうち *M. haemolytica*、*P. multocida* 及び *H. somni* はツラスロマイシンに感受性を示したが、カンピロバクター及びサルモネラは低い感受性を示していた。また、グラム陽性菌もほとんどの菌種が低い感受性を示しており、*Streptococcus* group G、*Erysipelothrix rhusiopathiae* 及び *Listeria monocytogenes* を除く全ての菌種に対する MIC₉₀ は 128 µg/mL より大きかった。(参照 25)

表 9 グラム陰性菌 (施設保存株) に対するツラスロマイシンの MIC (2001 年)

菌種	株数	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	MIC 範囲 (µg/mL)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	17	8.0	16	4.0～16
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	31	8.0	8.0	1.0～32
<i>Campylobacter</i> spp. ¹⁾	30	0.5	64	0.25～128
<i>Escherichia coli</i>	16	8.0	8.0	4.0～8.0
<i>Histophilus somni</i>	61	2.0	4.0	0.25～4.0
<i>Moraxella bovis</i>	7	—	—	0.25～1.0
<i>Mannheimia haemolytica</i>	55	2.0	4.0	2.0～4.0
<i>Pasteurella multocida</i>	55	0.5	1.0	0.12～2.0
<i>Salmonella</i> spp. ²⁾	15	4.0	8.0	4.0～>128

— : 供試菌株数が 10 株未満のため算出せず。

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

表 10 グラム陽性菌（施設保存株）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 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Enterococcus faecalis</i>	9	—	—	4.0～>128
<i>Enterococcus faecium</i>	21	8.0	>128	4.0～>128
<i>Enterococcus</i> spp. ²⁾	8	—	—	4.0～>128
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	10	2.0	2.0	1.0～2.0
<i>Listeria monocytogenes</i>	25	4.0	4.0	4.0～8.0
<i>Staphylococcus aureus</i>	50	4.0	>128	1.0～>128
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	13	4.0	>128	2.0～>128
<i>Streptococcus intermedius</i>	18	2.0	>128	0.5～>128
<i>Streptococcus agalactiae</i>	11	0.5	>128	0.25～>128
<i>Streptococcus bovis</i>	7	—	—	0.12～>128
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	13	1.0	>128	0.5～>128
<i>Streptococcus</i> group G	14	1.0	32	0.5～>128
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	—	—	0.12～0.25
<i>Streptococcus suis</i>	30	8.0	>128	2.0～>128
<i>Streptococcus uberis</i>	24	0.5	>128	0.25～>128

—：供試菌株数が 10 株未満のため算出せず。

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

（２）家畜の病原菌に対するツラスロマイシンの MIC の分布

2008 年に国内において、細菌性肺炎に罹患した牛から分離、同定した菌株に対するツラスロマイシンの薬剤感受性を調査した。表 11 に示すように、ツラスロマイシンはこれらの菌種に対して抗菌活性を示した。（参照 26）

表 11 細菌性肺炎罹患牛から分離した菌株に対するツラスロマイシンの MIC

菌種（株数）	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Histophilus somni</i>	11	1	1	1～2
<i>Mannheimia haemolytica</i>	12	2	2	2
<i>Mycoplasma bovis</i>	19	8	16	1～32
<i>Pasteurella multocida</i>	104	1	2	≤0.12～4
<i>Ureaplasma diversum</i>	31	2	8	0.5～16

1999 年に米国において、細菌性肺炎に罹患した牛から分離、同定した菌株に対するツラスロマイシンの薬剤感受性を調査した。表 12 に示すように、ツラスロマイシンはこれらの菌種に対して抗菌活性を示した。（参照 27、28）

表 12 米国における野外分離株に対するツラスロマイシンの MIC (1999 年)

菌種 (株数)	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Histophilus somni</i>	36	4	4	1~4
<i>Mannheimia haemolytica</i>	660	2	2	0.5~64
<i>Mycoplasma bovis</i>	35	0.125	1	$\leq 0.063 \sim 2$
<i>Pasteurella multocida</i>	227	0.5	1	0.25~64

(3) 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 の分布

評価対象動物用医薬品の対象家畜は牛であり、牛に由来する食品媒介性病原細菌としては、グラム陰性菌であるカンピロバクター及びサルモネラがある。また、薬剤感受性の指標細菌として重要な菌種はグラム陰性菌である大腸菌及びグラム陽性菌である腸球菌である。

国内外におけるサルモネラ、大腸菌、腸球菌及びカンピロバクターに対するツラスロマイシンの薬剤感受性試験の結果を表 13 及び 14 に示した。(参照 25、29)

表 13 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 (2002~2007 年)

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

¹⁾ : 全菌株 2002~2007 年分離、菌株由来家畜の健康状態は不明

²⁾ : *Campylobacter* spp. ; 牛由来 *C. jejuni* 5 株、豚由来 *C. coli* 5 株

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

⁴⁾ : *E. coli* ; 牛由来 36 株、豚由来 17 株

⁵⁾ : *Salmonella* spp. ; 全株豚由来

表 14 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 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Campylobacter</i> spp. 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> spp. ²⁾	8	4.0	—	4.0~>128
<i>E. coli</i>	16	8.0	8.0	4.0~>8.0
<i>Salmonella</i> spp. 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

4) : 菌株由来家畜の健康状態は不明

— : 未算出

4. MIC への pH 等の影響

牛の腸内において、pH 条件や糞便との結合により、ツラスロマイシンの抗菌活性が減弱することが報告されている。

(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 mol/L 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。(参照 30)

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 mol/L 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%⁸で $K_d=17$ 、37°Cで 24~28%⁸で $K_d=32$ とされた。(参照 31)

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。その結果、ツラスロマイシンの 79%が牛の糞に結合し、21%が溶液中に遊離していたと推測された。(参照 30)

(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* spp.⁹、*Bifidobacterium* spp.¹⁰ ; 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

8 添加 4、20 及び 24 時間後の 3 時点の値。

9 *E. faecium* 2 株、*E. faecalis* 2 株

10 *Bifidobacterium dentium* 1 株、*Bifidobacterium* sp. 3 株

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：concentration preventing growth）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* spp.については MIC が 0.5、0.5、2 及び 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（表 15）。（参照 32）

表 15 糞便及び pH の細菌に及ぼす影響

	<i>E. coli</i>		<i>Enterococcus</i> spp.		<i>Bifidobacterium</i> spp.	
	平均	MIC 範囲	平均	MIC 範囲	平均	MIC 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

単位：μg/mL

※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*、*Enterococcus faecalis* 及び *Staphylococcus aureus* の MIC に及ぼす影響を調査した。いずれの細菌においても、pH の低下に伴い抗菌活性が減弱し、pH7.2 以下における減弱が顕著であった（表 16）。（参照 25）

また、別の試験においても、培地の pH が *E. coli*、*E. faecalis*、*E. faecium* 及び *Bifidobacterium* spp. の MIC に及ぼす影響について調査されている。表 14 に示すように、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* に対するツラスロマイシンの MIC 値は 16 倍以上に上昇し、その抗菌活性が減弱した。嫌気性菌である *Bifidobacterium* spp.についても、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、同様の傾向が認められた（表 15）。（参照 32）この pH の影響は、*Fusobacterium* spp.に対する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 MIC においても報告されている。（参照 33）

ツラスロマイシンの抗菌活性が pH7.2 以下で低下するというこれらの試験結果は、

牛の腸内での薬物活性という意味で重要である。CLSI の MIC 試験は pH の範囲が 7.2～7.4 に標準化されているが、牛の糞の pH は 7.0 未満である。(参照 34、35)

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。(参照 23)

表 16 培地の pH がツラスロマイシンの MIC に及ぼす影響

細菌名	菌株名	MIC (μg/mL) *					
		pH 6.5	pH 7.0	pH 7.2	pH 7.4	pH 7.6	pH 8.0
<i>E. coli</i>	ATCC 25922	>128	18.4	4.59	2.0	2.0	2.0
<i>E. faecalis</i>	ATCC 29212	>128	36.8	12.1	3.48	2	2.3
<i>S. aureus</i>	ATCC 29213	>128	24.3	8	3.03	1.74	2

* MIC 値は 5 回測定した MIC の平均値である。

(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

Salmonella Typhimurium (ST) を豚 (10 頭/投与群、約 7 週齢、平均体重 13.6 kg) 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。過去に実施した豚を用いたツラスロマイシンの排泄試験では、2.5 mg/kg を単回筋肉内投与した後、最初の 3 日間の糞便中のツラスロマイシンに相当する残留物の量は 10～70 μg/g であることが明らかにされている。したがって、この試験の 10～15 mg/kg という高用量を投与後、腸管内における *Salmonellae* のツラスロマイシン残留物への暴露量は、10～70 μg/g よりも 4～6 倍高いと見込まれた。その結果、ツラスロマイシン各投与群では共に対照群との間に糞中の *Salmonellae* の排出量に影響が認められなかった。(参照 36)

上述のように、*in vitro* の各種試験において、ツラスロマイシンは糞便等へ吸着され、ツラスロマイシンの抗菌活性は糞便の存在下で低下した。また、生体内の pH 条件下では *in vitro* の MIC 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 *Salmonellae* の排泄に *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の存在が見込まれる実験でもツラスロマイシンの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。

5. 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、転移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。(参照 5～7、20～22)

(1) ツラスロマイシンの阻害活性

E. coli 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

によるタンパク質合成の転写－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%阻害する薬剤の濃度。）は $0.44 \mu\text{mol/L}$ であり、エリスロマイシン（ $0.57 \mu\text{mol/L}$ ）、チルミコシン（ $0.39 \mu\text{mol/L}$ ）及びクラリスロマイシン（ $0.64 \mu\text{mol/L}$ ）と同等であった。一方、これらの薬剤では、マクロライド耐性リボソームから作製した 30S 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。（参照 37）

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 $0.4 \mu\text{mol/L}$ 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 $1.5 \mu\text{mol/L}$ 及び $0.78 \mu\text{mol/L}$ 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 37）

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の他のマクロライド系抗生物質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 20、21）

- ① 最初の基本的機序は、内因性の耐性機序であり、マクロライドの結合部位である 23S rRNA のドメイン V の塩基置換及び 50S リボソームの構成要素である L ペプチドのアミノ酸置換等による標的部位の構造変化である。外因性の耐性機序としては、伝達性プラスミド等を介した 23S rRNA の特定の塩基をメチル化するメチル基転移酵素（*ermB*や*ermC*等）をコードした *erm* 遺伝子の獲得である。
- ② 2 番目の基本的機序は、薬剤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、薬剤不活性化作用を引き起こす遺伝子は外来性に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、薬剤の排出である。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・発現又はファシリテータートランスポーターの獲得・発現によって生じる。

（3）耐性遺伝子及び交差耐性

マクロライド耐性を発現する可能性がある獲得遺伝子について、表 17 に示した。

erm 遺伝子を有する細菌は遺伝子発現により、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 20、21、38～42）

この中で、マクロライド系抗生物質耐性が問題となるヒトの主要な感染症原因菌は、グラム陽性菌の *S. aureus*、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae* 及び腸球菌である。これらの菌のマクロライド獲得耐性遺伝子の主なものは、*erm* 及

び *mef* である。*S. aureus* では *ermB*, *ermA* 及び *ermC* が、*S. pyogenes* では *ermB*, *ermA* 及び *mefA* が、*S. pneumoniae* では *ermB*, *mefE* 及び *mefA* が、腸球菌では *ermB* が一般的でよく解析されている（参照 20、43～45）。これらのマクロライド耐性決定因子は、細菌の可動性遺伝子上に存在することがある。それらは最も一般的なトランスポゾンである Tn3 型（～5 kb）トランスポゾン、Tn917 (5,614kb, *ermB*) (*E. faecalis*) 又は接合転移遺伝子 Tn916（～18 kb, *tetM*) (*E. faecalis*) を原型とする複合トランスポゾン（20～26 kb）上に存在することが多い。（参照 46～50）*S. pneumoniae* のこのような複合トランスポゾン上には *ermB*, *mefA*, *mefE* 等が存在する。*S. pyogenes*, *S. pneumoniae* の *mefA* は recombinase/integrase が関与する転移遺伝子上に存在することもある。このような転移遺伝子は腸球菌ではプラスミド上に、*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* は染色体上に存在することが一般的である。（参照 51～55）

表 17 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</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Aeromicrobium</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Micromonospora</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Pediococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Selenomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Streptomyces</i> , <i>Treponema</i> , <i>Veillonella</i> , <i>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</i> , <i>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</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Micrococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i>
ホスホリラーゼ	S	R	S	<i>mph</i>	<i>Enterococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>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</i> , <i>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で作用し、交差耐性を起こさせる。

— : 参考文献に記載なし

牛の呼吸器感染症の主要な原因菌は *P. multocida* 及び *M. haemolytica* であり、治療には主にマクロライド系抗生物質が用いられる。これらの細菌の主要なマクロライド耐性遺伝子は *erm42*、*msrE* 及び *mphE* で、それぞれ rRNA メチル化酵素、薬剤排出タンパク及びマクロライドリン酸化酵素をコードしている。なお、*msrE* 及び *mphE* は同一オペロン内の 1 プロモーター制御下に存在し、連動して発現する。(参照 56)

米国において牛の鼻腔から分離された *P. multocida* 及び *M. haemolytica* に対する数種のマクロライド系抗生物質の MIC とマクロライド耐性遺伝子の保有について調査した。マクロライド耐性遺伝子の保有している菌株は 4 群に分けることができた。第 1 群は、*erm42* 遺伝子のみを有する菌株群であり、16 員環マクロライドであるチルジピロシン及びチルミコシンの MIC が大きくなる一方、15 員環マクロライドであるガミスロマイシン及びツラスロマイシンの MIC の上昇も認められるものの小さいものであった。第 2 群は、*msrE* 及び *mphE* を有する菌株群であり、チルジピロシン、ガミスロマイシン及びツラスロマイシンの MIC 上昇がみられた。第 3 群は 3 種の耐性遺伝子を保有する菌株群で、被験した全てのマクロライド系抗生物質の MIC が上昇していた。また、第 4 群すなわちマクロライド耐性遺伝子を保有しない菌株は、ガミスロマイシン、チルジピロシン及びツラスロマイシンの MIC が 0.5~2 µg/mL と小さく、感受性を示していた。

以上のように、野外分離された *P. multocida* 及び *M. haemolytica* は、マクロライド耐性遺伝子を保有することにより、マクロライド系抗生物質のチルジピロシン、チルミコシン、ガミスロマイシン及びツラスロマイシンで交差耐性を示し、MIC が上昇した。(参照 57)

(4) 耐性遺伝子の伝達

マクロライド耐性遺伝子及び転移遺伝子上のマクロライド耐性遺伝子は細菌に特異的な遺伝子伝達機構により他の菌に伝達することがある。また接合転移遺伝子は菌と菌の接合により直接他の菌に伝達することが可能である。

細菌の遺伝子伝達機構又は遺伝子交換機構は、腸球菌の接合伝達性プラスミド、*S. pneumoniae* の形質転換、*S. aureus* 及び *S. pyogenes* のファージによる形質導入等が一般的である。(参照 48、55) これらの機構により他の属又は種の菌にも遺伝子が伝達する可能性はあるが、同一菌種間又は同一属間での伝達が効率的で、一般的であると考えられる。腸管常在グラム陰性病原細菌では自然形質転換はまれであるが、カンピロバクターの遺伝子交換機構として自然形質転換が報告されている。(参照 58)

腸球菌とカンピロバクターはいずれも腸内細菌叢に生息する。そのため、腸球菌の薬剤耐性遺伝子によりカンピロバクターが形質転換される可能性は否定できない。

6. 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、動物用医薬品として開発された 15 員環のマクロライド系抗生物質であり、ヒトには使用されていない。しかしながら、表 18 に示すように、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抗生物質であるツラスロマイシンについても、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。（参照 2、23、59～61）

国内において、2007 年にサルモネラ、大腸菌、腸球菌及びカンピロバクターに、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、それぞれの細菌について、ツラスロマイシンとその他のマクロライド及びリンコマイシン系抗生物質に交差耐性が認められている。（参照 29）

また、リンコマイシン系抗生物質についても、表 19 に示すように、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、23、59～61）

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、23S rRNA のドメイン V（2058・2059 位アデニン）及びドメイン II（752 位アデニン）の二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、他の抗菌性物質との間に交差耐性を示さないという特徴を有する。（参照 13、38、40）

表 20 に示す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 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 62）

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 63）

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 18～20 に示した。

表 18 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

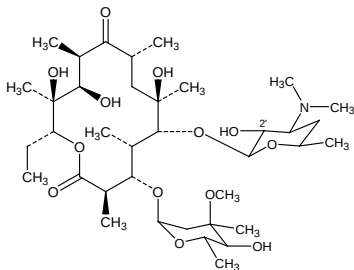
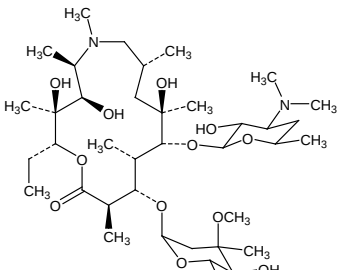
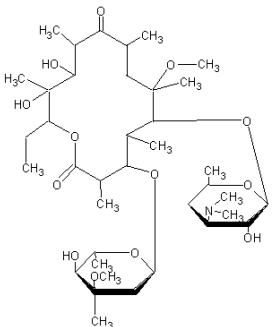
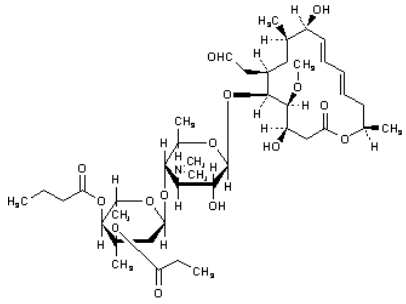
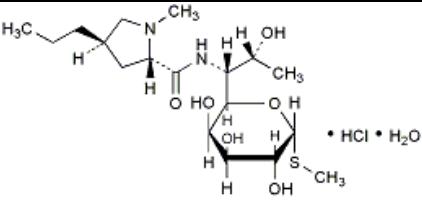
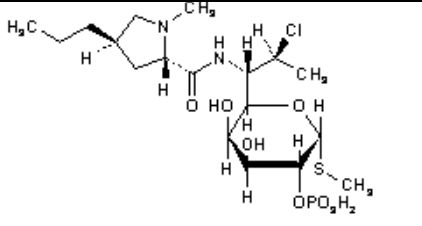
一般名	エリスロマイシン (動物用医薬品としても使用)	アジスロマイシン
構造式		
分子式	$C_{37}H_{67}NO_{13}$	$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$
適応症	皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、骨髄炎等	皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎等
一般名	クラリスロマイシン	ロキタマイシン
構造式		
分子式	$C_{38}H_{69}NO_{13}$	$C_{42}H_{69}NO_{15}$
適応症	表在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、感染性腸炎等	表在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、感染性腸炎等

表 19 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、骨髄炎、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 20 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(2014年3月改正)。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 64）

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 13、65～72）

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検討したところ、その感染経路、発生状況等から国内の牛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。

サルモネラ感染症については、サルモネラはマクロライド系抗生物質に対する感受性が比較的低く、ヒトのサルモネラ感染症の治療にマクロライド系抗生物質は使用されていない。

(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。2013 年には、カンピロバクターを原因とする食中毒は 227 件発生し、患者数は 1,551 名と報告されている。(参照 73)

国立感染症研究所感染症疫学センター (IDSC) において、ヒトの腸疾患由来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、2000～2012 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 21 に示した。2000～2012 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 10～27%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。(参照 74、75)

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 21 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数

	分離株数 (全体に対する%)									
	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年
<i>C. jejuni</i>	1,150 (96%)	1,189 (96%)	995 (93%)	1,039 (95%)	1,119 (92%)	863 (90%)	892 (92%)	770 (92%)	763 (93%)	693 (96%)
<i>C. coli</i>	26 (2%)	30 (2%)	46 (4%)	35 (3%)	67 (6%)	77 (8%)	63 (6%)	62 (8%)	56 (7%)	26 (4%)
<i>C. jejuni</i> <i>/coli</i> *	17	21	34	19	26	21	15	1	—	3
<i>C. jejuni</i> 及び <i>C.</i> <i>coli</i> の合 計	1,193	1,240	1,075	1,093	1,212	961	970	833	819	722
腸内細菌 分離株全 体**	5,428	5,038	5,008	5,741	5,022	3,886	3,731	3,727	2,997	2,787
<i>C. jejuni</i> 及び <i>C.</i> <i>coli</i> の割 合 (%)	22.0	24.6	21.5	19.0	24.1	24.7	26.0	22.4	27.3	25.9

* *C. jejuni* 又は *C. coli* として報告

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

(3) 常在菌による感染症の検討

動物の腸管に常在している大腸菌や腸球菌等のヒトの常在菌についても、動物にマクロライド系抗生物質が投与された場合、マクロライド耐性菌が選択される可能性が考えられる。

しかし、大腸菌はマクロライド系抗生物質に対する感受性が比較的 low、ヒトの大腸菌感染症の治療にマクロライド系抗生物質は用いられていない。

腸球菌に対しては、マクロライド系抗生物質は抗菌活性を示し、マクロライド耐性腸球菌は薬剤耐性決定因子を保有している可能性があるが、ヒトの腸球菌感染症においてもマクロライド系抗生物質は治療に用いられていない。

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。

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されている腸管感染症は、カンピロバクター感染症である。

牛の腸内細菌叢には、大腸菌及び腸球菌を保菌し、またサルモネラ及びカンピロバクターも保菌していることがある。

したがって、牛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、これらの細菌においてツラスロマイシン耐性株が選択される可能性があると考えられる。

このうち、サルモネラ及び大腸菌に対しては、ツラスロマイシンの抗菌活性は比較的弱く、これらに起因するヒトの感染症の治療にマクロライド系抗生物質は用いられていない。

腸球菌に対しては、ツラスロマイシンは抗菌活性を示し、マクロライド耐性腸球菌は薬剤耐性決定因子を保有している可能性があるが、ヒトの腸球菌感染症においてもマクロライド系抗生物質は治療に用いられていない。

カンピロバクターに対しては、ツラスロマイシンは抗菌活性を示し、牛由来のカンピロバクターでマクロライド耐性株が報告されている。また、ヒトのカンピロバクター感染症において、マクロライド系抗生物質は第一選択薬とされている。

以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、牛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選択された薬剤耐性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、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から出荷される時点までとする。

1. 畜産現場におけるマクロライド系抗生物質耐性の状況

(1) 家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

JVARM における家畜（肥育牛、肥育豚、採卵鶏及び肉用鶏）由来細菌の抗菌性物質感受性調査では、国内の都道府県を同じ細菌について、1999 年は全国で、2000 年から 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）、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、2010～2011 年：第 4 クール、2012～2013 年：第 5 クール）で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。（参照 77）

なお、カンピロバクターについては、2010 年からそれまでの寒天平板希釈法から微量液体希釈法に測定方法が変更された。

1999 年から 2013 年までの間に日本の牛から分離された、*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 22 に示した。牛から分離された主要なカンピロバクターは *C. jejuni* であり、分離された *C. jejuni* において、エリスロマイシン耐性は認められなかった。*C. coli* では調査した株数は少ないが耐性株が認められた。（参照 78、79）

表 22 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

年		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
合 計	調査菌株数 (株)	34	46	33	28	36	37	12	4	27	36	51	54	60	52	75
	耐性率 (%)	0.0	6.5	3.0	0	0	0	0	0	0	2.8	0	0	3.3	1.9	0
	MIC 最小値 (μg/mL)	0.39	0.78	1	1	0.5	≤ 0.125	1	0.25	0.25	0.5	0.5	0.25	≤ 0.125	≤ 0.125	0.25
	MIC 最大値 (μg/mL)	3.13	>200	>512	4	8	4	8	4	4	>512	16	2	>128	>128	4
	ブレイクポイント (μg/mL)	25	25	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
<i>C. jejuni</i>	調査菌株数 (株)	34	43	28	26	34	37	12	4	22	33	45	51	51	47	71
	耐性率 (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. coli</i>	調査菌株数 (株)	0	3	5	2	2	0	0	0	5	3	6	3	9	5	4
	耐性率 (%)	-	100	20.0	0	0	-	-	-	0	33.3	0	0	22.2	20	0

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 80)

(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 サブユニットを構成する 23S rRNA の遺伝子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。(参照 80~97)

標的部位の修飾に関与する *erm* 遺伝子については、国内の家畜及びヒトから分離されたカンピロバクターから検出された報告はない。中国においてヒト胃腸炎患者、豚、鶏及びあひる由来の *C. jejuni* 及び *C. coli* の染色体上の多剤耐性遺伝子が集積した領域 (multidrug resistance genomic islands : MDRGIs) に担われていることが、報告された。(参照 42、98)

(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。このうちの 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 ($1 \times 10^{-1} \sim 1 \times 10^{-4}$) が認められた。同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 99)

(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、主に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。[IV. 2. (2)]で述べた中国の調査では、プラスミド上の *erm* 遺伝子が検出されているが、これについてはカンピロバクターの実験株への形質転換が起こらなかったことが報告され、その理由としてカンピロバクターではプラスミド DNA による形質転換は染色体 DNA による形質転換より効率が悪いこと及び *ermB* 遺伝子を保有するプラスミドのサイズが大きかったことが考察されている。

カンピロバクターの遺伝子交換機構は自然形質転換が知られている。形質転換によりカンピロバクターが薬剤耐性を獲得する可能性はある。*in vitro* において *C. coli* で 23S rRNA の A2075G 置換を引き起こす遺伝子の突然変異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、伝達率は七面鳥由来株で 10^{-6} から 10^{-5} 、豚由来株で 10^{-7} 以下となっている。一方で、前述の中国の調査では、ヒト胃腸炎患者並びに豚、鶏及びあひる糞便由来 *C. coli* の *ermB* が *in vitro* で *C. jejuni* 標準株に形質転換したことが報告されている。また、同調査で検出されたヒト胃腸炎患者並びに豚、鶏及びあひる糞便由来 *C. coli* の *ermB* 遺伝子は、染色体上に存在する MDRGs に担われており、本来はグラム陽性菌から由来したものであると考えられているが、さらに *C. coli* の間で伝播しつつあることが示唆された。また、*ermB* 遺伝子を保有するヒト由来 1 株及び豚由来 2 株の *C. coli* の MLST 解析による遺伝子型が一致し、PFGE パターンも同一サブタイプに属していたことから、同一のクローンがヒト及び豚の間で伝播した可能性が示唆された。(参照 42、94、98、100、101)

(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、牛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生物質が使用されず、腸球菌はハザードとして特定されていない。

マクロライドの薬剤感受性低下のメカニズムとして、ターゲットとなるリボソームのメチル化及び薬剤排出亢進がよく知られている。リボソームのメチル化では、23S rRNA の 2058 位のアデニン・ジメチル化によって薬剤結合部位が変異し、マクロライド結合能が低下する。この耐性機序は、ツラスロマイシンやアジスロマイシンのような 15 員環のみならず、14、16 員環マクロライドのほとんどに共通することが知られている。また、薬剤排出亢進によるマクロライド系抗生物質の感受性低下では、*mefA* 遺伝子の関与が知られている。この薬剤排出亢進による薬剤感受性の低下は軽度～中程度であり、14 及び 15 員環マクロライド系抗生物質にみられるが、16 員環マクロライド系抗生物質に対しては感受性を示す。(参照 60)

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と推定されることから、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牛に対して国内、EU 及び米国で使用されている。

1997 年から 2005 年にかけてデンマークにおいて牛から分離された *C. jejuni* に対するエリスロマイシンの耐性率は 0～8%と報告されている。(参照 102)

EU における 2000 から 2012 年までの牛由来 *C. jejuni* 及び *C. coli* に対するエリスロマイシンの耐性率は、国によって異なっており、いずれも 0～6.8%であった(表 23 及び 24)。

米国における 1999～2000 年及び 2008 年の牛由来 *C. jejuni* に対するエリスロマイシンの耐性率は、それぞれ 0.5 及び 0.4% であった（表 23）。

〔IV. 1. (1)〕で示したとおり、国内の JVARM では、牛由来 *C. jejuni* においてエリスロマイシン耐性は認められていない。しかしながら、牛由来 *C. coli* では、株数は少ないながらエリスロマイシン耐性株が報告されている（表 24）。（参照 79、103）

表 23 欧州及び米国における牛由来 *C. jejuni* のエリスロマイシン耐性の状況

分離国	分離年	分離株数	耐性率 (%)	ブレイクポイント	参照
欧州*1	2000-2001	141	4.3	8	参照 104
欧州*2	2002-2003	105	0	32	参照 105
欧州*3	2003-2005	168	0～1	4	参照 106
欧州*4	2004	168	0～0.8	4	参照 107
欧州*5	2005	280	0～6.8	4	参照 107
欧州*6	2006	574	0～6.8	4	参照 107
欧州*7	2007	412	0～1.2	4	参照 107
欧州*8	2012	518	0～2.7	4	参照 108
米国	1999-2000	381	0.5	8	参照 109
米国	2008	244	0.4	32	参照 110

*1：英国

*2：ドイツ、フランス、イタリア、アイルランド、英国

*3：フランス、ドイツ、イタリア、英国

*4：オーストリア、デンマーク

*5：オーストリア、デンマーク、イタリア、オランダ

*6：オーストリア、デンマーク、イタリア、オランダ、スウェーデン、スイス

*7：オーストリア、デンマーク、オランダ、スペイン

*8：デンマーク、フィンランド、ドイツ、オランダ、スペイン、スイス

表 24 欧州及び米国における牛由来 *C. coli* のエリスロマイシン耐性の状況

分離国	分離年	分離株数	耐性率 (%)	ブレイクポイント	参照
欧州*1	2000-2001	17	0	8	参照 104
欧州*2	2002-2003	62	0	32	参照 105
欧州*3	2003-2005	51	0～1	32	参照 106
欧州*4	2004	17	0～0.8	16	参照 107
欧州*5	2005	81	0～6.8	16	参照 107
欧州*6	2006	138	0～6.8	16	参照 107
欧州*7	2007	91	0～1.2	16	参照 107
米国	1999-2000	67	3	8	参照 109

*1：英国、イタリア、ドイツ

*2：ドイツ、フランス

*3：ドイツ、フランス、英国

*4：オーストリア

*5：オーストリア、オランダ

*6：オーストリア、デンマーク、イタリア、オランダ、スイス

*7：オランダ、スペイン

*C. jejuni*において、23S rRNA における染色体突然変異によってマクロライド耐性を獲得した菌の生存性が著しく低下するという報告がある。(参照 111) この現象が *C. jejuni* でマクロライド耐性株がほとんど認められていない原因の一つと考えられる。また、今回の評価対象動物用医薬品は単回投与の注射剤であるが、生体内薬物動態等を考慮すると、カンピロバクターでマクロライド耐性菌が選択される可能性がある。しかしながら、本剤はその可能性をできるだけ抑制するために、治療を必要とする動物に限定的に使用されるものである。

ツラスロマイシンが牛に使用された場合、薬剤耐性菌が選択される可能性があるが、近年の国内外において、牛から分離された、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* に対するエリスロマイシンの耐性率は低いものであった。

中国の報告で、多剤耐性 *C. coli* の高頻度な分離の報告がある。2008～2009 年に中国の 2 地域から分離された豚由来 *C. coli* 190 株の薬剤耐性の調査では、エリスロマイシン、シプロフロキサシン、カナマイシン、アンピシリン等の耐性株が高頻度に分離された。また、調査株のうちでは、多剤耐性株の割合が高かった (76.8%)。(参照 112) この 190 株のうち、エリスロマイシン高度耐性を示す 2 株 (MIC $\geq$ 128 μ g/mL) の中に *ermB* を保持している多剤耐性株が 1 株存在した。(参照 42) また、2001～2012 年にヒト胃腸炎患者並びに豚、鶏及びあひる糞便から分離されたカンピロバクター 1,554 株 (*C. coli* 1,157 株、*C. jejuni* 397 株) の解析では 58 株 (3.7%) から *ermB* 遺伝子が検出された。*ermB* 遺伝子は染色体上の MDRGI に存在した。(参照 42、98、113) 中国においては、年間 21,000 トン (推定) の抗菌性物質が生産され、このうち半分が家畜に使用されていること及びこのような環境において、抗菌性物質を使用する豚農場由来の糞便等から薬剤耐性遺伝子が高頻度に検出されることが報告されている。(参照 114～117)

これらのことから、中国における調査の結果は多種類の薬剤による長期かつ過剰な選択圧によると推測される。(参照 112) このように多剤耐性遺伝子が集積する機構は不明であるが、各種抗菌剤の使用等により腸管内の正常細菌叢が乱れた中で、細菌間で耐性因子の伝播が起こり、耐性菌が選択された可能性が推測され、(参照 118) 今後の海外での動向及び国内への耐性菌の輸入に充分注意を払う必要がある。

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、牛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. 牛由来食品の消費量

牛由来食品の需給の推移は表 25 のとおりである。(参照 119、120)

表 25 牛肉の年間 1 人当たり消費量（純食料ベース）

	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年
消費量(kg)	5.6	5.5	5.7	5.7	5.8	5.9	6.0	5.9
自給率(%)	43	43	43	44	43	42	40	42

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

C. jejuni 及び *C. coli* は、増殖に比較的高い温度である 30.5～45℃を必要とし、恒温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。そのため室温（21℃）では増殖しないが、低温で保存した食品中では生存することが可能である。また、環境中では生きているが人工培地で培養できない、いわゆる VBNC（Viable But Non Culturable）と呼ばれる状態となる。（参照 121）
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牛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り、（参照 121～125、127、128）牛肉の一般的な流通形態での長期保存においては、温度等の条件や菌株によって菌数が減少すると報告されている。（参照 128～130）一方、菌数の減少は認められないという報告もあった。（参照 131）

（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。

本菌は、増殖のための条件が限定されているにもかかわらず、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 121～124、126、132、133）

また、*C. jejuni* は牛、めん羊、鶏等の腸管内に広く常在菌として保菌されており、*C. coli* は豚での保菌率が高いとされている。（参照 134）

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。(参照 122、123、134)

薬剤耐性カンピロバクターの定着性については、[IV. 2. (5)]で述べたとおり、*C. jejuni* については、マクロライド耐性を獲得した菌の生存性が著しく低下するという報告がある。(参照 111)

4. ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性

カンピロバクターの遺伝子交換機構は自然形質転換が知られている。カンピロバクターのマクロライド耐性は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、一般的には可動性遺伝子上の薬剤耐性決定因子によるものではない。(参照 94、100、101) 中国のヒト胃腸炎患者並びに豚、鶏及びあひる糞便由来カンピロバクターの調査において、*C. coli* の *ermB* が *C. jejuni* の標準株に自然形質転換したこと、*C. coli* の MDRGI 上の *ermB* 遺伝子が *C. coli* の間で伝播した可能性等が示唆されているが、カンピロバクターにおいて、マクロライド耐性遺伝子がヒトの常在菌に伝達されたという報告はない。(参照 42、98)

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

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例は表 26 のとおりで、とさつ・加工から販売・調理等までの詳細な過程の一例は表 27 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係る規定が追加され、食肉処理段階における微生物汚染防止が図られている。

生食用牛肉については、2011 年 10 月に、食品衛生法に基づく規格基準が策定され、肉塊の表面から深さ 1 cm 以上の部分までを 60℃で 2 分間以上加熱する方法、又はこれと同等以上の効果を有する方法で加熱殺菌を行うことや腸内細菌科菌群が陰性でなければならないこと等が規定された。さらに 2012 年 7 月には、牛肝臓の生食用としての販売・提供は禁止された。(参照 135、136)

表 26 牛が農場から出荷され消費者に摂取されるまでの経路（一例）

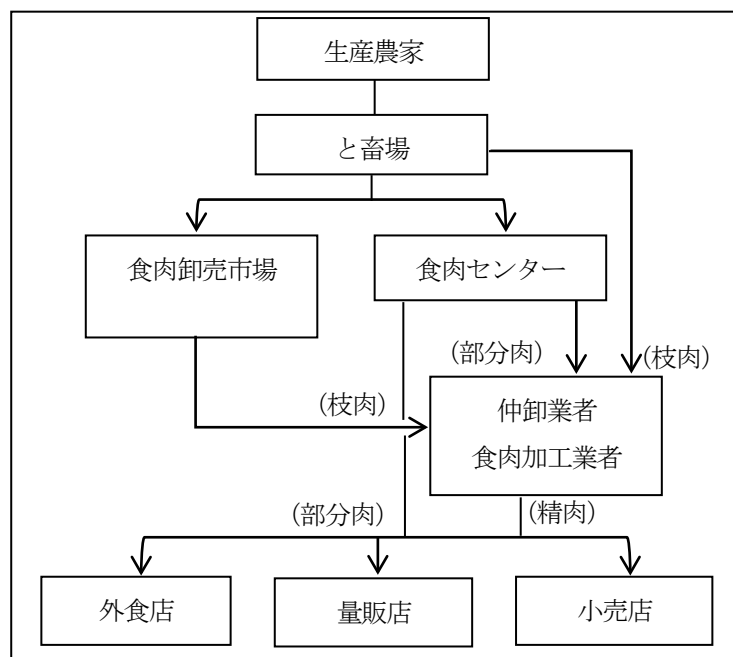
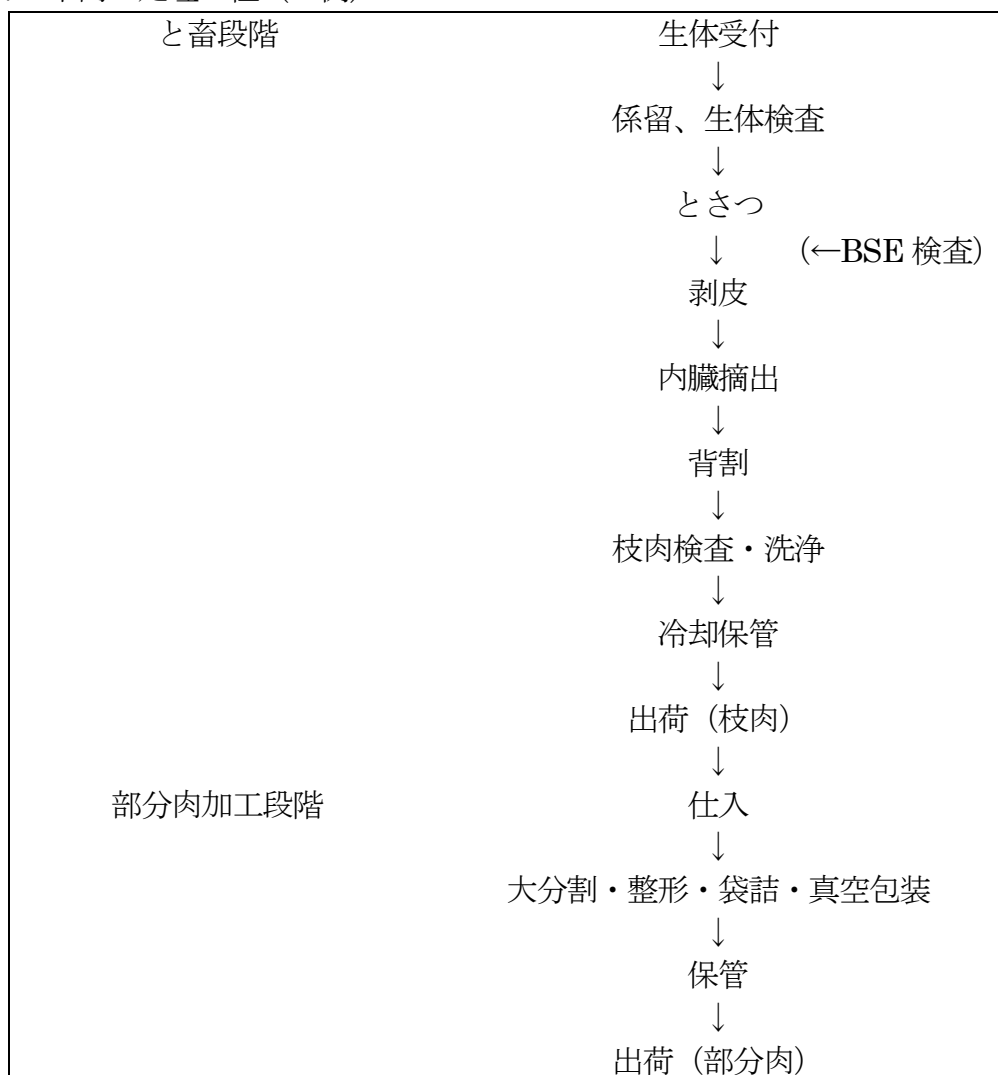
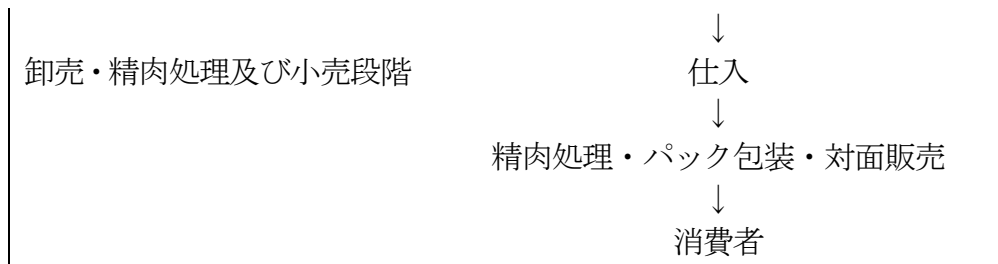


表 27 牛肉の処理工程（一例）





6. 牛由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況

(1) 牛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

カンピロバクター感染症の起因菌で、日本での分離頻度の高い *C. jejuni* は、牛の腸内にも存在し、牛の肝臓及び胆汁における保菌も報告されている。(参照 137)

本菌の食肉等の可食部位への汚染の可能性として、牛のとさつ・解体時、牛の処理段階で腸内容物(胆汁を含む。)による暴露が考えられる。*C. jejuni* は感染力が強く、 8×10^2 CFU で感染が成立したとの報告がある。(参照 138)

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(凍結・解凍を繰り返すと減少)、食肉及び内臓が十分に洗浄されず出荷され、飲食店の調理施設や家庭等に持ち込まれた場合、調理前及び調理中に他の食材を汚染する可能性が生じる。(参照 126、134)

しかし、カンピロバクターは一般的に空気、乾燥、熱に極めて弱く速やかに死滅するため、調理前に食材を扱うときに手をよく洗う、肉類等は十分に加熱する等の一般的な食中毒対策に加えて、調理器具・器材の洗浄・消毒・乾燥・二次汚染を防ぐ保管、生肉の喫食を避けること等により、予防可能であると考えられる。(参照 122、123)

(2) ハザードとなりうるカンピロバクターによる牛由来食品の汚染状況

① 牛のと体におけるカンピロバクターの陽性率

牛のと体のカンピロバクター汚染は、とさつ及び内臓摘出時に生じる。

処理された牛のと体における微生物学的汚染の研究は、多くの国で実施されているが、カンピロバクターの陽性率は 5%以下である。(参照 139～142)

② 市販牛肉におけるカンピロバクターの陽性率

日本の市販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る。また、米国、オーストラリア及び欧州においても 0 から 3.2%までと低い陽性率となっている。(参照 143～145)

③ 市販牛肝臓におけるカンピロバクターの陽性率

市販牛肝臓 41 検体からカンピロバクターの分離を行ったところ、15 検体(36.6%)からカンピロバクターが分離された。これらの分離株において、エリスロマイシン耐性は認められなかった。(参照 146)

2013 年に実施された平成 25 年度食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬

剤耐性菌の出現実態調査」において、と畜場で採取された牛の肝臓 505 検体からカンピロバクターの分離を行ったところ、109 検体 (21.6%) がカンピロバクター陽性であった。また分離された *C. jejuni* 99 株のうち 2 株 (2%) でエリスロマイシン耐性 (MIC : 128 µg/mL) が認められ、いずれも PCR-RFLP により 23S rRNA の A2075G の点変異が認められたが、*C. coli* 10 株ではエリスロマイシン耐性は認められなかった。(参照 103)

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。

本症の原因菌の 90～96%は *C. jejuni* であり、*C. coli* は数%のみである。

C. jejuni は感染力が強く、 8×10^2 CFU で感染が認められたとの報告がある。また、人への投与実験では、*C. jejuni* を 5×10^2 個牛乳に加えて飲んだところ下痢と腹痛を発症したとの一報告もあることから、 10^2 オーダー以下の低い菌量でも発症が認められるものと考えられる。(参照 138、147、148)

原因食品として、生肉料理 (牛レバー、鶏肉の刺身やたたき等) や鶏肉調理食品等が推定されているが、食品以外でも井戸水等の水系感染事例も報告されている。(参照 134)

本菌は空気、乾燥、熱に弱く、速やかに死滅するため、調理前の手洗いや食材は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・器材の洗浄・消毒・乾燥・二次汚染を防ぐ保管、生肉の喫食は避けること等により、感染の予防が可能であると考えられる。(参照 134) また、牛肝臓については、[V. 5.] で述べたとおり、生食用としての販売・提供は禁止された。(参照 135、136)

本症は、国内において代表的な食中毒であり、食中毒統計におけるカンピロバクター・ジェジュニ／コリによる食中毒は、2004～2013 年の 10 年間で事件数は約 4,000 件、患者数は 24,000 名、死者数は 0 名と報告され、2003 年以降 2013 年現在、細菌性食中毒の病因物質別事件数で第一位となっている。(参照 73、149)

また、同期間に、人口動態統計において死因がカンピロバクター腸炎による腸管感染症となっている死亡者数¹¹は2名と報告されている。(参照 150)

近年、学校等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月に上昇する傾向となっている。(参照 73、134、149)

(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、便性は水様性又は泥状で、膿、粘液又は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る。疫学的データからカンピロバクター感染がギラン・バレー症候群の先行感染症の一つとして考えられているが、その発症機序については未解明の部分がある。疫学的データによれば、*C. jejuni*感染症からギラン・バレー症候群に進展する確率は1/1,000～1/3,000と考えられている。(参照 134、148)

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 151)

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 152)

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 153)

2001～2003年の調査によると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 127)

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

¹¹ 厚生労働省人口動態統計において、基本死因分類「A04.5 カンピロバクター腸炎」となっているもの。

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 154)

2005～2008 年に国内で発生した集団及び散発のカンピロバクター腸炎から分離された菌株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のエリスロマイシン耐性率は *C. jejuni* で 0.7%と非常に低かったが、テトラサイクリン耐性は 35%、フルオロキノロン耐性の割合は 33%であることが報告されている。これに対し *C. coli* ではエリスロマイシン耐性率は 21%、テトラサイクリン耐性は 75%、フルオロキノロン耐性の割合は 63%と *C. jejuni* に比べて高いことが報告されている。(参照 155)

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、家畜由来の肉類（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・器材を清潔にし、乾燥を心がけかつ保管時の二次汚染を防ぐこと及び生肉料理の喫食は避けることが重要となる。(参照 134)

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等を呈した患者では、対症療法とともに適切な化学療法が必要である。

カンピロバクター感染症に対して、抗菌性物質で治療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 156、157)

（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低い値で安定している。(参照 122、158、159)

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 152～154)

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（参照 1）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 28 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 28 発生評価、暴露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方

	判断項目	評価区分	
発生評価	① ハザードの出現に係る情報(薬剤耐性機序、遺伝学的情報等)が懸念されるか	「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が、この機序によりマクロライド耐性を獲得した *C. jejuni* は生存性が著しく低下することが報告されていることから、牛にツラスロマイシンが投与された場合にマクロライド系抗生物質耐性 *C. jejuni* が選択される可能性は低いと考えられる。しかし、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はあり、JVARM でも牛由来 *C. coli* で耐性が報告されている。

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。*erm* 遺伝子を保有するカンピロバクターの報告はまれであり、現時点で国内での分離報告はない。中国でヒト胃腸炎患者並びに豚、鶏及びあひる糞便から分離された *C. coli* の解析で、*ermB* は染色体上の MDRGI に存在し、*in vitro* で自然形質転換により *C. jejuni* の標準株に MDRGI 領域とともに伝達（伝達率は不明）されたことが報告され、また *ermB* 遺伝子が *C. coli* の間で伝播したことが示唆されている。これらの結果は多種類の薬剤による長期かつ過剰な選択圧によると推測される。このように多剤耐性遺伝子が集積する機構は不明であるが、各種抗菌剤の使用等により腸管内の正常細菌叢が乱れた中で、細菌間で耐性因子の伝播が起こり、耐性菌が選択された可能性が推測される（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、肥育牛から分離された *C. jejuni* におけるエリスロマイシンの耐性は認められていない。肥育牛から分離された *C. coli* では、株数は少ないながらエリスロマイシン耐性株が報告されているが、耐性率の上昇は認められていない（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ツラスロマイシンを有効成分とする牛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ることとなる。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が講じられるものと考えられる。

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 29 に示した。

本製剤が牛に使用された場合にハザードが選択される可能性があるが、1999～2013 年の国内のJVARMによるモニタリング調査において牛由来の *C. jejuni* についてエリスロマイシン耐性株は分離されておらず、*C. coli* においてはエリスロマイシン耐性株が分離されているが耐性率の上昇は認められていない。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。

以上より、発生評価としては低度と考えられた。

ただし、国内における牛由来カンピロバクターの *erm* 遺伝子の保有は、現時点では不明であり、発生リスクに影響を与える可能性もあることから、それに関する情報収集は重要であると考えられる。

表 29 発生評価の内容

区分	評価項目		評価結果
発生評価			低度
	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	小さい
		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牛の腸内に存在し、かつ、食肉中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としては、比較的高い温度で増殖するが、包装形態及び保存期間により菌数が減少することの知見があることから、鶏肉と比較して保存期間の長い牛肉の場合、輸送中又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下では条件等によっては徐々に死滅し、保存期間が長期間に及ぶ場合には検出できなくなることも考えられる。国内の家畜由来カンピロバクターにおいて、*ermB* を保有しているという報告はない。マクロライド耐性遺伝子がヒトの病原菌に伝達される可能性があるが、国内の牛由来の食品についてはその可能性は低いと考えられる（懸念は小さい）。

（２）ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

牛が衛生的にとさつ、解体、処理され、かつ牛肉が適切に衛生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は少なく、マクロライド耐性カンピロバクターによる汚染はさらに少ないと考えられた。市販牛肝臓のカンピロバクター陽性

率は市販牛肉と比較して高いが、マクロライド耐性株は分離されていない。またと畜場で採取された牛肝臓由来の *C. jejuni* ではエリスロマイシン耐性株が報告されているが、耐性率は非常に低いと考えられる（懸念は小さい）。

（３）暴露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）

牛肉が適切に処理、保管、流通及び消費される限りにおいては、大きな懸念を生じさせる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、他の食材、特に調理済み食品との交差汚染を防ぎ、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。また、牛肝臓の加熱義務化及び牛生食肉の規格基準の設定により、リスクはさらに低くなったと考えられる（懸念は小さい）。

（４）暴露評価の結果

暴露評価の結果を表 30 に示した。

ヒトが牛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、牛由来食品が適切に管理及び消費される限りにおいては、暴露の程度は低度と考えられた。

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 30 暴露評価の内容

区分	評価項目		評価結果
暴露評価			無視できる程度
	各項目の評価	①生物学的特性に係る懸念	小さい
		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

ツラスロマイシンは、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、「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 31 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 31 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から、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 32 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 32 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 32 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牛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。1999～2013 年の国内の JVARM によるモニタリング調査において、牛からヒトへのカンピロバクター感染症の主要な原因菌である *C. jejuni* が主に分離されるが、牛由来 *C. jejuni* ではマクロライド耐性は認められていないことから、発生評価は「低度」と判断した。

暴露評価としては、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予防できること等から、「無視できる程度」と判断した。

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（きわめて高度に重要）」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に対するマクロライド系抗生物質の耐性率は比較的強く抑えられていること等から、影響評価は「中等度」と判断した。

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低度と判断した（表 33）。

表 33 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	各項目の評価	①発生評価（スコア）	低度(1)
		②暴露評価（スコア）	無視できる程度(0)
		③影響評価（スコア）	中等度(2)
		（スコア合計）	(3)
			低度

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牛の注射剤（ドラクシン C）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、以下のとおりと考えた。

(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

の畜産食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できないが、リスクの程度は低度であると考えた。

- (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め新たな科学的知見・情報の収集が必要である。

VIII. その他の考察

今回の評価結果においては、リスクの程度は低度としたが、本評価対象動物用医薬品については、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管理措置の徹底が図られるとともに、薬剤耐性菌に関する科学的知見・情報を収集したうえで随時検証を行い、必要となるリスク管理措置が講じられることが不可欠である。

併せて、薬剤耐性菌に係るモニタリングについては、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 160）の「VIII.その他の考察」の内容のとおり、その充実が望まれる。

評価対象動物用医薬品は、承認後、特に市販後の耐性状況のデータ等を踏まえたリスク評価が必要とされることから、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、医薬品医療機器等法に基づく再審査時のみならず必要に応じ、これらの情報に基づき改めて評価を実施することが必要であると考ええる。

<別紙 検査値等略称>

略称	名称
ATCC	American Type Culture Collection
BRD	牛呼吸器疾患
CFU	Colony forming unit
C _{max}	血（漿）中最高濃度
CLSI	臨床検査標準協会
CO ₂	二酸化炭素
CPG	増殖阻止濃度：concentration preventing growth
EMA	欧州医薬品庁
EU	欧州連合
FDA	米国食品医薬品庁
HACCP	危害要因分析重要管理点（Hazard Analysis and Critical Control Point）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	タンパク質合成を 50%阻害する薬剤の濃度：Inihibitory concentration
IDSC	国立感染症研究所感染症疫学センター
JVARM	国内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
LC-MS/MS 法	高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LSC 法	液体シンチレーションカウンター法
MDRGI	多剤耐性遺伝子が集積する領域（multidrug-resistant genomic island）
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
MLST	Multilocus Sequence Type
PCR-RFLP	Polymerase Chain Reaction - Restriction Fragment Length Polymorphism
PFGE	パルスフィールドゲル電気泳動
rRNA	リボソーム RNA
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
VBNC	Viable But Non Culturable

<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 9 月.
2. 食品安全委員会. ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ドラクシン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2012 年 9 月.
3. 食品安全委員会. ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2014 年 9 月.
4. Nowakowski MA, Inskeep PB, Risk JE, Skogerboe TL, Benchaoui HA, Meinert TR, et al. Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin, a new triamilide antibiotic, in cattle. *Veterinary Therapeutics*. 2004;5:60-74. (未公表)
添付資料 12-1. 別添 1. ファイザー社. Plasma and lung pharmacokinetics of a single 2.5 mg/kg dose of subcutaneously administered CP-472,295(e). STUDY 1530N-60-99-293. 2001.
添付資料 12-1. 別添 2. ファイザー社. Plasma pharmacokinetics in cattle following subcutaneous or intravenous administration of a single 2.5 mg/kg dose of CP-472,295(e). STUDY 1530N-60-99-329. 2001.
5. Yao JDC, Moellering, Jr RC. Chapter 116. Antibacterial agents. In: *Manual of Clinical Microbiology*. 7th ed. Editors: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. Washington D.C. ASM Press. 1999;1474-1504.
6. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1995;39:577-585.
7. 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. *Journal of Molecular Biology*. 2003;330:1005-1014.
8. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器製造販売高年報（別冊）. 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量. 2006～2011.
9. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器製造販売高年報（別冊）. 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量. 2005、2012.
10. Tulathromycin solution for parenteral injection. For treatment of bovine and swine respiratory diseases. Microbiological effects on bacteria of human health concern. A qualitative risk estimation. 2004.
11. FDA/CVM. Guidance for industry #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
12. EMA. Reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health. 2011.
13. Australian Government. National Health and Medical Research Council. EAGAR

- importance ratings and summary of antibiotic uses in humans in Australia. 2006.
14. ファイザー社. Radiotracer residue depletion study in edible tissues and injection site of cattle treated subcutaneously with [¹⁴C]-CP-472,295(e). STUDY 1535N-60-99-294. 2001. (未公表)
 15. ファイザー社. Protein binding of CP-472,295(e) in cattle, swine, dog, and rat plasma. STUDY 1670E-60-00-220. 2001. (未公表)
 16. ファイザー社. Analysis of total [¹⁴C] residues in bile, blood, intestinal samples, mesenteric lymph nodes, intestinal contents and excreta and metabolic profiling of selected excreta from calves medicated with a single subcutaneous dose of [¹⁴C]CP-472,295(e) at 2.5 mg/kg body weight(B.W.). STUDY 1535N-60-99-296. 2001. (未公表)
 17. ファイザー社. PC-5145 の牛における残留試験. 試験番号 06-061. 2008. (未公表)
 18. ファイザー社. PC-5145 の牛における残留試験. ～牛の臓器・組織中ツラスロマイシン分析法の確立試験～. 試験番号 06-061-V. 2008. (未公表)
 19. ファイザー社. PC-5145 の牛における組織中残留試験. 試験番号 07-173. 2008. (未公表)
 20. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999;43:2823-2830.
 21. Roberts MC. Resistance to tetracycline, macrolide-lincosamide-streptogramin, trimethoprim, and sulfonamide drug classes. *Molecular Biotechnology*. 2002;20:261-283.
 22. Alvarez-Elcoro S, Enzler MJ. The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Symposium on Antimicrobial Agents-Part IX. Mayo Clinic Proceedings*. 1999;74:613-634.
 23. Norcia LJJ, Silvia AM, Santoro SL, Retsema J, Letavic MA, Bronk BS, et al. In vitro microbiological characterization of a novel azalide, two triamilides and an azalide ketal against bovine and porcine respiratory pathogens. *The Journal of Antibiotics*. 2004;57:280-288.
 24. Godinho KS. Susceptibility testing of tulathromycin: interpretative breakpoints and susceptibility of field isolates. *Veterinary Microbiology*. 2008;129:426-432.
 25. ファイザー社. Relative in vitro antimicrobial activity of CP 472,295(e), spectrum of activity and determination of optimal disk content. 1671E-60-01-233. 2001. (未公表)
 26. ファイザー社. 国内野外条件下における牛の細菌性肺炎に対する PC-5145 投与の有効性および安全性. 試験番号 : 1332R-06-07-622. 2009. (未公表)
 27. ファイザー社. Determination of minimum inhibitory concentrations of CP-472,295(e) against bacteria associated with bovine respiratory disease (BRD). SUTDY 1671C-60-00-207. 2001. (未公表)

28. ファイザー社. Determination of minimum inhibitory concentration of CP-472,295(e) against *Mycoplasma* spp. associated with bovine respiratory disease (BRD). STUDY 1671C-60-00-206. 2001. (未公表)
29. ファイザー社. 食品媒介細菌および指標細菌に対するアジスロマイシン、マクロライド系抗菌性物質およびリンコマイシンの最小発育阻止濃度. 試験番号 08-061. 2009. (未公表)
30. ファイザー社. Adsorption/desorption of 14C-CP-472,295(e) in soils, cattle and human faeces. STUDY 1A72N-60-00-203. 2001. (未公表)
31. ファイザー社. Binding of [14C]CP-472,295(e) to human feces - effect of temperature on the sorption coefficient (Kd). 2002. (未公表)
32. ファイザー社. Effect of faecal binding and pH on antibacterial activity of CP-472,295(e): comparative MIC determinations. Study 1671N-03-01-226. 2001. (未公表)
33. ファイザー社. Effect of pH on the minimum inhibitory concentration (MIC) of CP-472,295(e) against *Fusobacterium* strains of human gut origin. STUDY 1671N-03-01-232. 2001. (未公表)
34. Wheeler WE, Noller CH. Gastrointestinal tract pH and starch in feces of ruminants. *Journal of Animal Science*. 1977;44:131-135.
35. Scott T, Wilson C, Bailey D, Klopfenstein T, Milton T, Moxley R, et al. Influence of diet on total and acid resistant *E. coli* and colonic pH. *Nebraska Beef Report*. 2000;39-41.
36. ファイザー社. Evaluation of CP-472,295 and CP-524,200 in pigs infected with *Salmonella typhimurium*. STUDY 98-RJY-002. 1998. (未公表)
37. ファイザー社. Study report on in vitro inhibitory activity of triamilide CP-472,295(e) against ribosomes isolated from *Escherichia coli*. STUDY 50472;119,124. 2000. (未公表)
38. Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001;45:1-12.
39. Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1991;35:1267-1272.
40. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34:482-492.
41. 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. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46:1845-50.
42. Qin S, Wang Y, Zhang Q, Zhang M, Deng F, Shen Z, et al. Report of ribosomal RNA methylase gene *erm*(B) in multidrug-resistant *Campylobacter coli*. *Journal of*

- Antimicrobial Chemotherapy. 2014;69:964-968.
43. Del Grosso M, Camilli R, Barbabella G, Northwood JB, Farrell DJ, Pantosti A. Genetic resistance elements carrying *mef* subclasses other than *mef(A)* in *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55:3226-3230.
 44. Robinson DA, Sutcliffe JA, Tewodros W, Manoharan A, Bessen DE. Evolution and global dissemination of macrolide-resistant group A *Streptococci*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006;50:2903-2911.
 45. Santagati M, Iannelli F, Oggioni MR, Stefani S, Pozzi G. Characterization of a genetic element carrying the macrolide efflux gene *mef(A)* in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000; 44:2585-2587.
 46. Tomich PK, An FY, Clewell DB. Properties of erythromycin-inducible transposon Tn917 in *Streptococcus faecalis*. *Journal of Bacteriology*. 1980;141:1366-1374.
 47. Ike Y, Clewell DB. Genetic analysis of the pAD1 pheromone response in *Streptococcus faecalis*, using transposon Tn917 as an insertional mutagen. *Journal of Bacteriology*. 1984;158:777-783.
 48. Clewell, DB, Flannagan SE, Ike Y, Jones JM, Gawron-Burke C. Sequence analysis of termini of conjugative transposon Tn916. *Journal of Bacteriology*. 1988;170:3046-3052.
 49. Franke, AE, and Clewell DB. Evidence for a chromosome-borne resistance transposon (Tn916) in *Streptococcus faecalis* that is capable of “conjugal” transfer in the absence of a conjugative plasmid. *Journal of Bacteriology*. 1981;145:494-502.
 50. Clewell, DB, Flannagan SE, Ike Y, Jones JM, Gawron-Burke C. Sequence analysis of termini of conjugative transposon Tn916. *Journal of Bacteriology*. 1988;170:3046-3052.
 51. Varaldo PE, Montanari MP, Giovanetti E. Genetic elements responsible for erythromycin resistance in *Streptococci*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009;53:343-353.
 52. Palmieri C, Mingoia M, Massidda O, Giovanetti E, Varaldo PE. *Streptococcus pneumoniae* transposon *Tn1545/ Tn6003* changes to *Tn6002* due to spontaneous excision in circular form of the *erm(B)*- and *aphA3*-containing macrolide-aminoglycoside-streptothricin (MAS) element. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56:5994-5997.
 53. Li Y, Tomita H, Lv Y, Liu J, Xue F, Zheng B, et al. Molecular characterization of *erm(B)*- and *mef(E)*-mediated erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in China and complete DNA sequence of Tn2010. *Journal of Applied Microbiology*. 2010;110:254-265.
 54. Banks DJ, Porcella SF, Barbian KD, Martin JM, Musser JM. Structure and distribution of an unusual chimeric genetic element encoding macrolide resistance in phylogenetically diverse clones of group A *Streptococcus*. *The Journal of*

- Infectious Diseases. 2003;188:1898-1908.
55. Giovanetti E, Brenciani A, Vecchi M, Manzin A, Varaldo PE. Prophage association of *me(A)* elements encoding efflux-mediated erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2005;55:445-451.
 56. Michael GB, Eidam C, Kadlec K, Meyer K, Sweeney MT, Murray RW, et al. Increased MICs of gamithromycin and tildipirosin in the presence of the genes *erm(42)* and *msr(E)-mph(E)* for bovine *Pasteurella multocida* and *Mannheimia haemolytica*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012;67:1555-1557.
 57. Rose S, Desmolaize B, Jaju P, Wilhelm C, Warrass R, Douthwaite S. Multiplex PCR to identify macrolide resistance determinants in *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012;56:3664-3669.
 58. Wang Y, Taylor DE. Natural transformation in *Campylobacter* species. Journal of Bacteriology. 1990;172:949-955.
 59. 明石敏. マクロライド系抗菌薬を中心に. 日薬理誌. 2007;130:294-298.
 60. 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-. The Japanese Journal of Antibiotics. 2004;57:425-437.
 61. 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. The Journal of Veterinary Medical Science. 2006;68:1109-1111.
 62. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀監訳. 第 47 章 抗微生物薬. クロラムフェニコール. In: グッドマン・ギルマン薬理書 [下]. 第 10 版. 東京. 廣川書店. 2003:1582-1588.
 63. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀監訳. 第 47 章 抗微生物薬. リネゾリド. In: グッドマン・ギルマン薬理書 [下]. 第 10 版. 東京. 廣川書店. 2003:1601-1603.
 64. 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 (第 2 版) . 2006 (2014 年 3 月改定) .
 65. Heymann DL. Control of Communicable Diseases Manual. 18th ed. Washington DC. American Public Health Association. 2004;81-84.
 66. Goodchild C, Dove B, Riley D, Morris AJ. Antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* species. New Zealand Medical Journal. 2001;114:560-561.
 67. Nachamkin I, Ung H, Li M. Increasing fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni*, Pennsylvania, USA, 1982-2001. Emerging Infectious Diseases. 2002;8:1501-1503.
 68. Travers K, Barza M. Morbidity of infections caused by antimicrobial-resistant bacteria. Clinical Infectious Diseases. 2002;34(Suppl 3):S131-134.
 69. Haranaga S, Tateyama M, Higa F, Miyagi K, Akamine M, Azuma M, et al. Intravenous ciprofloxacin versus erythromycin in the treatment of *Legionella* pneumonia. Internal Medicine. 2007;46:353-357.

70. Aoyama T, Sunakawa K, Iwata S, Takeuchi Y, Fujii R. Efficacy of short-term treatment of pertussis with clarithromycin and azithromycin. *The Journal of Pediatrics*. 1996;129:761-764.
71. Morozumi M, Hasegawa K, Kobayashi R, Inoue N, Iwata S, Kuroki H, et al. Emergence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23S rRNA gene mutation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005;49:2302-2306.
72. 三嶋廣繁, 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. *The Japanese Journal of Antibiotics*. 2006;59:35-40.
73. 厚生労働省. 食中毒統計. 食中毒発生状況 (平成 25 年) .
74. 国立感染症研究所 感染症情報センター. 病原微生物検出情報. 2005-2009-1. Infectious Agents Surveillance Report. <http://www.nih.go.jp/niid/ja/typhi-m/iasr-reference/230-iasr-data/3038-iasr-table-b-py.html>.
75. 国立感染症研究所 感染症情報センター. 病原微生物検出情報. 2012-1. <http://www.nih.go.jp/niid/images/iasr/table/bacteria/pbm121.pdf>.
76. 国立感染症研究所. 感染症情報センター. 病原微生物検出情報. 2000-2009-1.
77. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 我が国の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリング体制. http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/monitor/index.html.
78. Haruna M, Sasaki Y, Murakami M, Mori T, Asai T, Ito K, et al. Prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* isolates from beef cattle and pigs in Japan. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2013;75:625-628.
79. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 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 25 年度.
80. Jensen LB, Aarestrup FM. Macrolide resistance in *Campylobacter coli* of animal origin in Denmark. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001;45:371-372.
81. Yan W, Taylor DE. Characterization of erythromycin resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1991;35:1989-1996.
82. Pumbwe L, Piddock LJV. Identification and molecular characterisation of CmeB, a *Campylobacter jejuni* multidrug efflux pump. *FEMS Microbiology Letters*. 2002;206:185-189.
83. Mamelli L, Amoros J-P, Pagès J-M, Bolla J-M. A phenylalanine-arginine β -naphthylamide sensitive multidrug efflux pump involved in intrinsic and acquired resistance of *Campylobacter* to macrolides. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2003;22:237-241.
84. Randall LP, Ridley AM, Cooles SW, Sharma M, Sayers AR, Pumbwe L, et al. Prevalence of multiple antibiotic resistance in 443 *Campylobacter* spp. isolated from humans and animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003;52:507-510.
85. Vacher S, Ménard A, Bernard E, Mégraud F. PCR-restriction fragment length

- polymorphism analysis for detection of point mutations associated with macrolide resistance in *Campylobacter* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47:1125-1128.
86. Gibreel A, Kos VN, Keelan M, Trieber CA, Levesque S, Michaud S, et al. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*: molecular mechanism and stability of the resistance phenotype. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005;49:2753-2759.
 87. 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. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2001;18:359-364.
 88. Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum PC, Depardieu F, Courvalin P, Petitpas J, et al. Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000;44:3395-3401.
 89. Lin J, Michel LO, Zhang Q. CmeABC functions as a multidrug efflux system in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46:2124-2131.
 90. Mamelli L, Prouzet-Mauléon V, Pagès J-M, Mégraud F, Bolla J-M. Molecular basis of macrolide resistance in *Campylobacter*: role of efflux pumps and target mutations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;56:491-497.
 91. Pumbwe L, Randall LP, Woodward MJ, Piddock LJV. Evidence for multiple-antibiotic resistance in *Campylobacter jejuni* not mediated by CmeB or CmeF. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005;49:1289-1293.
 92. Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;58:243-255.
 93. Gibreel A, Sköld O. An integron cassette carrying *dfr1* with 90-bp repeat sequences located on the chromosome of trimethoprim-resistant isolates of *Campylobacter jejuni*. *Microbial Drug Resistance*. 2000;6:91-98.
 94. Lucey B, Crowley D, Moloney P, Cryan B, Daly M, O'Halloran F, et al. Integronlike structures in *Campylobacter* spp. of human and animal origin. *Emerging Infectious Diseases*. 2000;6:50-55.
 95. O'Halloran F, Lucey B, Cryan B, Buckley T, Fanning S. Molecular characterization of class 1 integrons from Irish thermophilic *Campylobacter* spp. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;53:952-957.
 96. Ekkapobyotin C, Padungtod P, Chuanchuen R. Antimicrobial resistance of *Campylobacter coli* isolates from swine. *International Journal of Food Microbiology*. 2008;128:325-328.
 97. Cagliero C, Maurel M-C, Cloeckaert A, Payot S. Regulation of the expression of the CmeABC efflux pump in *Campylobacter jejuni*: identification of a point mutation abolishing the binding of the CmeR repressor in an *in vitro*-selected

- multidrug-resistant mutant. FEMS Microbiology Letters. 2007;267:89-94.
98. Wang Y, Zhang M, Deng F, Shen Z, Congming W, Zhang J, et al. Emergence of multidrug-resistant *Campylobacter* spices isolates with a horizontally acquired rRNA methylase. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2014;58:5405-5412.
 99. ファイザー社. Frequency of spontaneous resistance to triamilide CP-472,295 against food-borne pathogens, *Salmonella*, *E. coli*, *Enterococcus* and *Campylobacter*. Study no. 43894;50-88/47287;1-67. 2001. (未公表)
 100. 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. Emerging Infectious Diseases. 2001;7:24-34.
 101. Kim J-S, Carver DK, Kathariou S. Natural transformation-mediated transfer of erythromycin resistance in *Campylobacter coli* strains from turkeys and swine. Applied and Environmental Microbiology. 2006;72:1316-1321.
 102. Belanger AE, Shryock TR. Macrolide-resistant *Campylobacter*: the meat of the matter. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2007;60:715-723.
 103. 食品安全委員会. 平成 25 年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書. 2014.
 104. Bywater R, Deluyker H, Deroover E, de Jong A, Marion H, McConville M, et al. A European survey of antimicrobial susceptibility among zoonotic and commensal bacteria isolated from food-producing animals. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2004;54:744-754.
 105. de Jong A, Bywater R, Butty P, Deroover E, Godinho K, Klein U, et al. A pan-European survey of antimicrobial susceptibility towards human-use antimicrobial drugs among zoonotic and commensal enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2009;63:733-744.
 106. de Jong A, Thomas V, Simjee S, Godinho K, Schiessl B, Klein U, et al. Pan-European monitoring of susceptibility to human-use antimicrobial agents in enteric bacteria isolated from healthy food-producing animals. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012;67:638-651.
 107. EFSA. The community summary report. Antimicrobial resistance in zoonotic agents from animals and food in the European Union in 2004-2007. The EFSA Journal. 2010;8:1309.
 108. EFSA, ECDC. SCIENTIFIC REPORT OF EFSA AND ECDC. The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2012. EFSA Journal. 2014;12:3590.
 109. Englen MD, Fedorka-Cray PJ, Ladely SR, Dargatz DA. Antimicrobial resistance patterns of *Campylobacter* from feedlot cattle. Journal of Applied Microbiology. 2005;99:285-291.

- 110.USDA/APHIS. Beef 2007-08. Antimicrobial drug use and antimicrobial resistance on U.S. cow-calf operations, 2007-08. 2012.
- 111.Hao H, Dai M, Wang, Y, Peng D, Liu Z, Yuan Z. 23S rRNA mutation A2074C conferring high-level macrolide resistance and fitness cost in *Campylobacter jejuni*. Microbial Drug Resistance. 2009;15:239-244.
- 112.Qin S-S, Wu C-M, Wang Y, Jeon B, Shen Z-Q, Wang Y et al. Antimicrobial resistance in *Campylobacter coli* isolated from pigs in two provinces of China. International Journal of Food Microbiology. 2011;146:94-98.
- 113.Qin S, Wang Y, Zhang Q, Chen X, Shen Z, Deng F, et al. Identification of a novel genomic island conferring resistance to multiple aminoglycoside antibiotics in *Campylobacter coli*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012;56:5332-5339.
- 114.Larson C. China's lakes of pig manure spawn antibiotic resistance. Science. 2015;347:704.
- 115.Zhu Y-G, Johnson TA, Su J-Q, Qiao M, Guo G-X, Stedtfeld RD, et al. Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2013;110:3435-3440.
- 116.Hvistendahl M. China takes aim at rampant antibiotic resistance. Science. 2012;336:795.
- 117.Chee-Sanford, Mackie RI, Koike S, Krapac IG, Lin Y-F, Yannarell AC, et al. Fate and transport of antibiotic residues and antibiotic resistance genes following land application of manure waste. Journal of Environmental Quality. 2009;38:1086-1108.
- 118.Sullivan Å, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. The Lancet Infectious Diseases. 2001;1:101-114.
- 119.（独）農畜産業振興機構．畜産物の需給関係の諸統計データ．
<http://lin.alic.go.jp/alic/statis/dome/data2/nstatis.htm>.
- 120.農林水産省. 食料需給表 平成 24 年度. 2013 年 8 月.
- 121.三澤尚明. カンピロバクター感染症. モダンメディア.2005;51:1-8.
- 122.Altekruse SF, Stern NJ, Fields PI, Sberdlow DL. *Campylobacter jejuni* - an emerging foodborne pathogen. Emerging Infectious Diseases. 1999;5:28-35.
- 123.Snelling WJ, Matsuda M, Moore JE, Dooley JSG. Under the microscope. *Campylobacter jejuni*. Letters in Applied Microbiology. 2005;41:297-302.
- 124.Food Safety Authority of Ireland. Control of *Campylobacter* species in the food chain. 2002. http://www.cmai.ie/uploads/downloads/campylobacter_report.pdf.
- 125.Stern NJ, Kazmi SU. Chapter 3. *Campylobacter jejuni*. In: Foodborne Bacterial Pathogens. Editor(s). Doyle MP. New York. Marcel Dekker, Inc. 1989; 71-110.
- 126.伊藤武. カンピロバクター食中毒. ー現状と対策ー. 月刊フードケミカル. 2000;6:27-32.
- 127.FDA. Center for Food Safety and Applied Nutrition. *Campylobacter jejuni*. In: The

- “Bad Bug Book”. Foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook. 1992.
128. Balamurugan S, Nattress FM, Baker LP, Dilts BD. Survival of *Campylobacter jejuni* on beef and pork under vacuum packaged and retail storage conditions: Examination of the role of natural meat microflora on *C. jejuni* survival. Food Microbiology. 2011;28:1003-1010.
 129. Gill CO, Harris LM. Survival and growth of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* on meat and in cooked foods. Applied and Environmental Microbiology. 1982;44:259-263.
 130. Hänninen M-L, Korkeala H, Pakkala P. Effect of various gas atmospheres on the growth and survival of *Campylobacter jejuni* on beef. Journal of Applied Bacteriology. 1984;57:89-94.
 131. Dykes GA, Moorhead SM. Survival of *Campylobacter jejuni* on vacuum or carbon dioxide packaged primal beef cuts stored at -1.5 °C. Food Control. 2001;12:553-557.
 132. Nicholson FA, Groves SJ, Chambers BJ. Pathogen survival during livestock manure storage and following land application. Bioresource Technology. 2005;96:135-143.
 133. 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.
http://www.foodsafety.govt.nz/elibrary/industry/Risk_Profile_Campylobacter_Jejuni-Science_Research.pdf
 134. IDSC. IDWR. 感染症の話 . カンピロバクター感染症 . 2005.
http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k05/k05_19/k05_19.html.
 135. 厚生労働省. 生食用食肉（牛肉）の規格基準設定に関する Q&A について（平成 23 年 9 月 28 日付） .
 136. 厚生労働省. 牛の肝臓の基準に関する Q&A について（平成 24 年 6 月 27 日付） .
 137. 品川邦汎. 食品製造の高度衛生管理に関する研究. 厚生科学研究費補助金生活総合安全総合研究事業. 平成 13 年度総括研究報告書. 2002.
 138. Black RE, Levine MM, Clements ML, Hughes TP, Blaser MJ. Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans. The Journal of Infectious Diseases. 1988;157:472-479.
 139. Beach JC, Murano EA, Acuff GR. Prevalence of *Salmonella* and *Campylobacter* in beef cattle from transport to slaughter. Journal of Food Protection. 2002;65:1687-1693.
 140. Grau FH. *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter hyointestinalis* in the intestinal tract and on the carcasses of calves and cattle. Journal of Food Protection. 1988;51:857-861.
 141. Minihan D, Whyte P, O'Mahony M, Fanning S, McGill K, Collins JD.

- Campylobacter* spp. in Irish feedlot cattle: a longitudinal study involving pre-harvest and harvest phases of the food chain. The Journal of Veterinary Medicine, Series B. 2004;51:28-33.
142. Vanderlinde PB, Shay B, Murray J. Microbiological quality of Australian beef carcass meat and frozen bulk packed beef. Journal of Food Protection. 1998;61:437-443.
 143. Tokumaru M, Konuma H, Umesako M, Konno S, Shinagawa K. Rates of detection of *Salmonella* and *Campylobacter* in meats in response to the sample size and the infection level of each species. International Journal of Food Microbiology. 1990;13:41-46.
 144. Ono K, Yamamoto K. Contamination of meat with *Campylobacter jejuni* in Saitama, Japan. International Journal of Food Microbiology. 1999;47:211-219.
 145. 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. 日獣会誌. 2004;57:393-397.
 146. 一色ゆかり, 石原加奈子, 臼井優, 田村豊. レバー由来及び糞便由来カンピロバクターの薬剤耐性と遺伝子型の解析. 北獣会誌. 2012;56:436.
 147. Robinson DA. Infective dose of *Campylobacter jejuni* in milk. British Medical Journal. 1981;282:1584.
 148. 食品安全委員会. 微生物・ウイルス評価書. 鶏肉中のカンピロバクター・ジェジュニ／コリ. 2009年6月.
 149. 厚生労働省. 食中毒統計調査. 結果の概要. 過去の食中毒発生状況(平成20~24年). <http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuchu/04.html>.
 150. 厚生労働省. 人口動態統計. 下巻 1-2: 死亡数, 性・死因(死因基本分類)別. 1999~2013年.
 151. 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 :ー1996~2000における感染性腸炎研究会の調査成績よりー. 感染症学雑誌. 2002;76:355-368.
 152. 小花光夫, 松岡康夫, 入交昭一郎, 殿岡弘敏. *Campylobacter* 腸炎患者の治療における問題点. ー特に、ニューキノロン剤使用後の耐性菌発現例に関しての検討ー. 感染症学雑誌. 1992;66:923-929.
 153. Niwa H, Asai Y, Yamai S, Itoh K. Antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* and *C. coli* isolates in Japan. The Veterinary Record. 2004;155:395-396.
 154. 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. 2005;79:169-175.
 155. 竹田義弘, 桑山勝, 大原祥子, 妹尾正登. 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;No.16:5-9.
 156. IDSC. カンピロバクター腸炎 2006~2009. Infectious Agents Surveillance Report. 2010;31:1-3. <http://idsc.nih.gov/iasr/31359-j.html>.

- 157.相楽裕子. カンピロバクター感染症. 化学療法の領域. 2006;22:25-32.
- 158.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.
- 159.日本感染症学会, 日本化学療法学会 編. II-4-2. (内科系感染症) 腸管感染症. In: 抗菌薬使用のガイドライン. 2005;129-133.
- 160.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 年 3 月.

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

1. 実施期間 平成27年5月27日～平成27年6月25日
2. 提出方法 郵送、インターネット、ファックス
3. 提出状況 ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン C）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。

ドラクシン C に係る評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 570 回会合資料 (変更後)	食品安全委員会第 562 回会合資料 (変更前)
P5 L ↓ 13	牛由来の <i>Campylobacter jejuni</i> について、ツラスロマイシンと同系統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株が	牛由来の <i>Campylobacter jejuni</i> について、エリスロマイシン耐性株が
P17, 18 表 9, 10	MIC 範囲	範囲
P25 L ↑ 4	(参照 48、55)	(参照 55、48)
P30 L ↓ 17	第一選択薬とされている	第一選択薬としてされている
P31 L ↑ 2	認められなかった。 <i>C. coli</i> では	認められなかったが、 <i>C. coli</i> では
P40 L ↑ 15	人への投与実験では、	人体投与実験では、
P48 L ↓ 5	牛由来 <i>C. jejuni</i> ではマクロライド耐性は認められていないことから、	牛由来 <i>C. jejuni</i> ではマクロライド耐性は認められていない。また 2013 年度の調査において <i>C. jejuni</i> のエリスロマイシン耐性株が分離されたが、耐性率は非常に低かった (2%) ことから、
P51 L ↓ 11	危害要因分析重要管理点 (Hazard Analysis and Critical Control Point)	危害分析重要管理点
P51 L ↓ 13	IC ₅₀	IC ₁₀

※ 修正箇所は、第 562 回会合資料におけるページ数、行数
P ; ページ数、L ↓ ; 当該ページの上から数えた行数