資料２

（案）

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

【事務局より】
- 黄色ハイライトの部分は、情報を確認中・整理中です。
- 表の空欄は、情報を整理中です。
- 評価書案たたき台の作成に当たって、農林水産省提出資料「報告書」（参照 3）、食安委の過去の評価書（蜜蜂用酒石酸タイロシン（参照 2）、豚用ガミスロマイシン、硫酸コリスチン、バージニアマイシン）、審議中のテトラサイクリン系評価書案等を主な参考にしています。

２０１８年２月

食品安全委員会
薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

目次

頁
＜審議の経緯＞ 3
＜食品安全委員会委員名簿＞ 3
＜食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿＞ 3
要　約 4
Ⅰ．評価の経緯及び範囲等 5
１．はじめに 5
２．経緯 5
（１）評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品＜別紙参考１（経緯）＞ 5
２．評価の範囲 6
３．ハザードである薬剤耐性菌の考え方 7
Ⅱ．ハザードの特定に関する知見 8
１．評価対象マクロライドの名称、化学構造等 8
（１）名称、化学構造等 8
（２）有効成分の系統 11
（３）使用方法、規制等 13
（４）使用状況 16
２．マクロライドの海外における評価状況等 18
（１）国際機関 18
（２）米国 18
（３）欧州 18
（４）豪州 19
３．対象家畜におけるマクロライドの薬物動態 19
（１）吸収・分布 20
（２）代謝・排泄 24
（３）残留性 28
４．抗菌活性 31
（１）抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ 31
（２）抗菌スペクトル 31
（３）対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布 36
（４）指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布 43
５．マクロライド対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について 46
（１）マクロライドに対する耐性の基本的機序 46
（２）耐性遺伝子及び交差耐性 47
（３）耐性遺伝子の伝達 50
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 50
（１）マクロライド及び他の系統の抗生物質との交差耐性 50
（２）他の系統の抗生物質との共耐性 53
（３）マクロライド及び関連する系統の医療分野における重要度 54

７．ハザードの特定に係る検討 55
（１）マクロライド及び関連する系統の系抗生物質で治療可能なヒトの主要感染症 55
（２）ヒトの常在菌による感染症の検討 56
８．ハザードの特定 57
＜参照＞ 60

＜審議の経緯＞

2003 年	12 月	8 日	農林水産大臣から薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価について要請（15 消安第 3979 号）
2003 年	12 月	11 日	第 23 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年	1 月	12 日	関係資料の接受
2018 年	2 月	19 日	第 13 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2017 年 1 月 6 日まで）

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

（2017 年 1 月 7 日から）

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

＜食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿＞

（2017 年 9 月 30 日まで）

吉川　泰弘（座長）
田村　　豊（座長代理）
浅井　鉄夫　　佐々木一昭
荒川　宜親　　菅井　基行
今田　千秋　　砂川　富正
植田富貴子　　戸塚　恭一
甲斐　明美　　豊福　　肇

（2017 年 10 月 1 日から）

田村　　豊（座長）
荒川　宜親（座長代理）
浅井　鉄夫　　佐々木一昭
今田　千秋　　菅井　基行
植田富貴子　　砂川　富正
岡村　雅史　　筒井　敦子
甲斐　明美　　豊福　　肇

＜第 13 回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞

池　　康嘉

要　約

飼料添加物として指定されている抗菌性物質であるマクロライド系抗生物質が飼料添加物として飼料に添加され家畜に給与された場合及びマクロライド系抗生物質が動物用医薬品として家畜に投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定）に基づき、評価を実施した。

［以下調査会終了後適宜作成］

Ⅰ．評価の経緯及び範囲等

１．はじめに

食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ~~本評価~~は、2003 年に農林水産省から要請があった家畜に使用するマクロライド系抗生物質（以下「マクロライド」又は「ML」という。）に~~係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価につい~~関して、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）に基づき、「家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、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、評価を行った~~ものである~~。（参照 1）
[食安委_評価指針_2004]

【事務局より】
2014 年 2 月 25 日開催の肥料・飼料等（第 84 回）／微生物・ウイルス（第 49 回）合同専門調査会（薬剤耐性菌に関する WG）において、2003 年 12 月に評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品については、評価の効率化から、基本的に系統としての評価を実施しすることとし、耐性機序やヒトの医療上の重要度ランク等が異なる場合は必要に応じて系統の分割又は個別の成分としての評価を検討することとして了承されました。
会議において、事務局から、当面マクロライドは員環ごとに区分して評価を行うという方針案を説明しましたが、耐性機序や交差耐性が共通するという観点から、本評価では員環での区分は行わず、評価要請のあった全てのマクロライド成分（14 員環及び 16 員環）を対象とし、対象動物については水産動物だけを除くことにしたいと考えています。
以下の「２．経緯」をご確認ください。

２．経緯

（１）評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品＜別紙参考１（経緯）＞

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

この要請の中~~にマクロライドの成分は~~~~で~~、~~①抗菌性~~飼料添加物~~として~~~~である 17 員環マクロライドの~~セデカマイシン及び ~~16 員環マクロライドのリン酸~~タイロシンの 2 成分~~の評価要請がなされており~~、~~②これら 2 成分と同じマクロライド系の抗菌性物質として当時承~~

[1] 薬事法は平成 26 年 11 月 25 日に医薬品、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改正された。

認されていた動物用医薬品としては、14 員環マクロライドのエリスロマイシン、ジョサマイシン、16 員環マクロライドのスピラマイシン、ジョサマイシン、タイロシン、チルバロシン（旧名：酢酸イソ吉草酸タイロシン）、チルミコシン、テルデカマイシン及びミロサマイシン及び酢酸イソ吉草酸タイロシン（チルバロシン）並びに 17 員環マクロライドのテルデカマイシンの 8 成分があった。

その後このうち、セデカマイシンについては 2014〇年に飼料添加物としての指定が取り消されたことから、同 2014 年に評価要請が取り下げられた。また、動物用医薬品のジョサマイシン及びテルデカマイシンについては、それぞれ 2017 年及び 2005〇年に動物用医薬品の承認製剤が整理され、現在、承認製剤はない。

したがって、現時点で家畜等に使用可能なマクロライドは、エリスロマイシン、スピラマイシン、タイロシン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシンの 6 成分である。

なお、上記の評価要請時に国内で承認のなかった新規開発のマクロライド系抗生物質や、新たに追加された対象動物については、当該要請に含まれていない。このため、15 員環マクロライド系抗生物質（ガミスロマイシン及びツラスロマイシン）及び蜜蜂用のタイロシンについては、動物用医薬品の承認又は承認事項変更に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価を個別に実施してきた。

（２）評価の範囲

本評価書は、［Ⅰ．２．（１）］の評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品に係る食品健康影響評価のうち、家畜にマクロライド系抗生物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度について評価を行ったものである。

評価要請のあったマクロライド系抗生物質（以下「マクロライド」又は「ML」という。）のうち現在も使用可能なものは14員環及び16員環マクロライドであり、これら6成分は、家畜（牛、馬、豚、鶏及び蜜蜂）の飼養及び水産動物の養殖過程において使用される。水産動物は知見が十分に集積されていないこと及びその飼養形態、食品の生産・加工工程、ハザードの検討対象となる細菌等が家畜とは異なることから、本評価の対象とはしなかっ家畜由来の畜産食品が介在する場合のものとした。

ただし、蜜蜂に使用する16員環マクロライドについては、上述の蜜蜂用の酒石酸タイロシンの評価において既に知見が整理されていることから、本評価書における詳述は省略した。（参照2）［食安委_蜜蜂TS-T評価書_2017］

評価対象のマクロライドは、飼料添加物としてのリン酸タイロシン及び現在家畜用に承認されている全ての14員環及び16員環マクロライド製剤（蜜蜂用の酒石酸タイロシン製剤を除く。）を含む。これらには、塩基、リン酸塩、酒石酸塩等の承認剤があるが、経口投与により消化液と混合されて溶解した状態や体内に吸収されて体液中に溶解した状態では塩基として作用するため、本評価においては、基本的にこのため、評価の範囲は水産動物にのみ使用可能なスピラマイシンを除く、エリスロマイシン、タイロシン、チルバロシ

ン、チルミコシン及びミロサマイシンの5成分[2]であるとして扱った。

なお、上記の評価要請時に国内で承認のなかった新規開発のマクロライド系抗生物質や、新たに追加された対象動物については、当該要請に含まれていない。これらのたのめ、15員環マクロライド系抗生物質（ガミスロマイシン及びツラスロマイシン）及び蜜蜂用のタイロシンについては、動物用医薬品の承認又は承認事項変更に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価を個別にの要請を受け、評価を実施してきた。

３．ハザード[3]である薬剤耐性菌の考え方

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。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、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）等においては、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、現時点での薬剤低感受性に関する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。

① CLSI におけるブレイクポイント

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濃度から、感性（S）、中間（I）、耐性（R）のカテゴリーに分類されている。しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国における用法・用量を基準として設定されたものであるため、日本国内における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合がある。

② 日本化学療法学会におけるブレイクポイント

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

---

[2] 製剤の有効成分としては、塩基、リン酸塩、酒石酸塩等があるが、投与後家畜の体内で溶解した状態では塩基として作用するため、本評価においては、特にことわりがない限り一般名として記載した。

[3] ハザードとは、ヒトに対する危害因子であり、本評価では、14 員環及び 16 員環マクロライド系抗生物質を有効成分とする動物用医薬品及び飼料添加物を家畜に使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

血症及び尿路感染症における各薬剤のブレイクポイントが提案されている。

③　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ピークの中間値をブレイクポイントとするという設定方法である。国内の動物由来薬剤耐性菌モニタリング（JVARM）では、CLSI のブレイクポイントを判断基準とするほか、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性かの判断基準としている。

Ⅱ．ハザードの特定に関する知見

１．評価対象マクロライドの名称、化学構造等

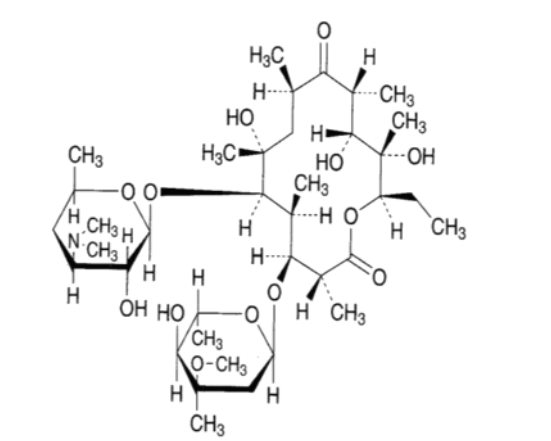
マクロライドは、2 つ以上のアミン又は中性糖が結合した様々な大きさのラクトン環から構成されている。マクロライドは主に 14、15 及び 16 員環に分類される。~~各世代間、~~ラクトン環中の炭素数、各世代間等で、薬物動態学的特性や細菌の耐性機序に対する反応が異なるが、いずれの場合も、グラム陽性菌、マイコプラズマ、クラミジア等に優れた抗菌力を発揮するほか、グラム陰性球菌、一部のグラム陰性桿菌に対しても抗菌活性を示す。（参照 3）[報告書　p15]（参照 4）[Leclercq_CID_2002　p482-483]（参照 5）[小原_日化療会誌_2000 p169-170]（参照 6）[明石_日薬理誌_2007　p294]

（１）名称、化学構造等

評価対象のマクロライドは、飼料添加物としては 16 員環マクロライドのリン酸タイロシン（TS-P）が指定されており、動物用医薬品としては、14 員環マクロライドのエリスロマイシン（EM）及びチオシアン酸エリスロマイシン（EM-T）、16 員環マクロライドのタイロシン（TS）、TS-P、酒石酸タイロシン（TS-T）、~~酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン（~~酒石酸チルバロシン（旧名：酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン）（TYV-T）、チルミコシン（TMS）、リン酸チルミコシン（TMS-P）及びミロサマイシン（MRM）がある。これらの~~各~~成分の名称、化学構造等を表 1-1～1-5 に示した。（参照 3）［報告書　p10-15］

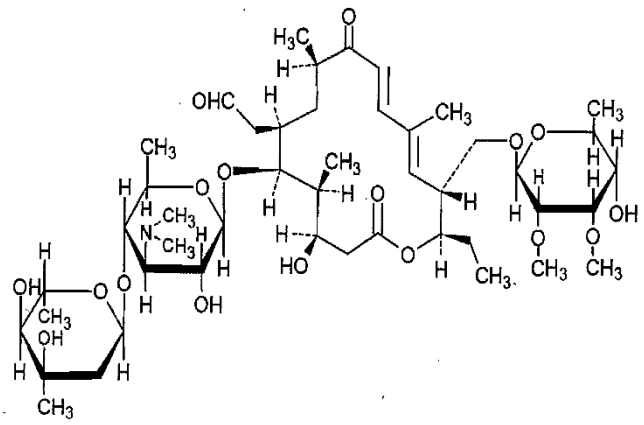
表 1-1　エリスロマイシンの概要

一般名（英名）	エリスロマイシン (Erythromycin)	チオシアン酸エリスロマイシン (Erythromycin thiocyanate)
CAS 番号	114-07-08	【チオシアン酸エリスロマイシンの CAS 番号】
IUPAC 英名	エリスロマイシン A： 【確認中】	
分子式	$C_{37}H_{67}NO_{13}$	
分子量	733.93	

構造式	 第十六改正日本薬局方

1

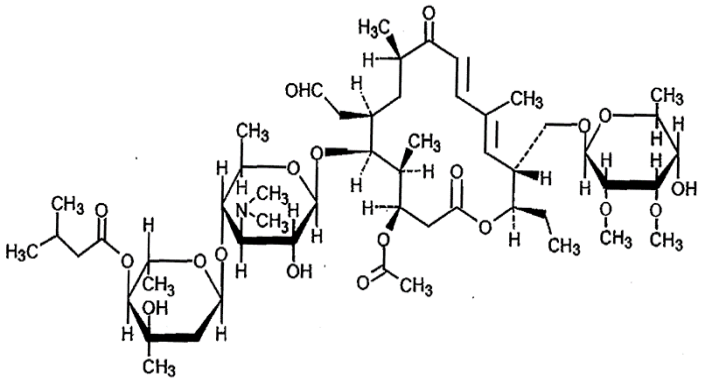
2 表 1-2　タイロシンの概要

一般名（英名）	タイロシン (Tylosin)	リン酸タイロシン (Tylosin phosphate)	酒石酸タイロシン (Tylosin tartrate)
CAS 番号	1401-69-0	1405-53-4	1405-54-5
IUPAC 英名	タイロシン A： 【確認中】		
分子式 分子量	ファクター　分子式　分子量 タイロシン A　$C_{46}H_{77}NO_{17}$　916.10 タイロシン B (デスミコシン)　$C_{39}H_{65}NO_{14}$　~~77~~1.93 タイロシン C(マクロシン)　$C_{45}H_{75}NO_{17}$　902.07 タイロシン D(レロマイシン)　$C_{46}H_{79}NO_{17}$　918.12		
構造式	タイロシン類 Tylosin Antibiotic Drugs  タイロシン A 動物医薬品検査所 HP		

3

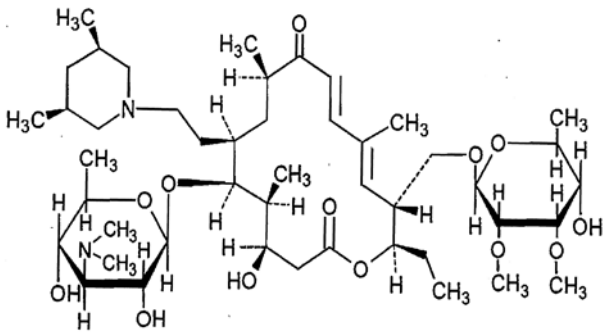
4 表 1-3　チルバロシンの概要

一般名（英名）	チルバロシン~~（酢酸イソ吉草酸タイロシン）~~ (Tylvalosin)	酒石酸チルバロシン (Tylvalosin tartrate)

CAS 番号	63409-12-1	【酒石酸チルバロシンの CAS 番号】
IUPAC 英名	チルバロシン： 【確認中】	
分子式	$C_{53}H_{87}NO_{19}$	
分子量	1042.257	
構造式	チルバロシン類 Tylvalosin Antibiotic Drugs (酢酸イソ吉草酸タイロシン類) (Acetylisovaleryltylosin Antibiotic Drugs)  チルバロシン 動物医薬品検査所 HP	

1

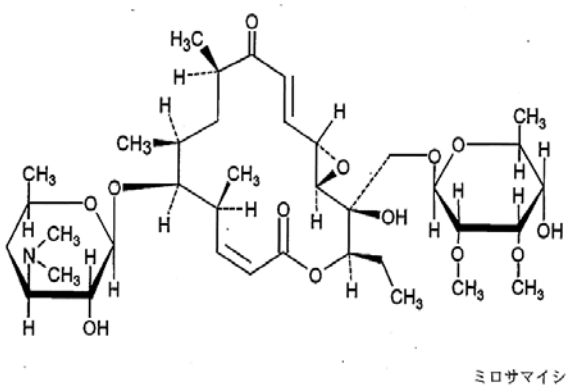
2 表 1-4 チルミコシンの概要

一般名（英名）	チルミコシン(Tilmicosin)	リン酸チルミコシン (Tilmicosin phosphate)
CAS 番号	108050-54-0	【リン酸チルミコシンの CAS 番号】
IUPAC 英名	チルミコシン： 【確認中】	
分子式	$C_{46}H_{80}N_2O_{13}$	
分子量	869.135	
構造式	チルミコシン類 Tilmicosin Antibiotic Drugs  シスーチルミコシン 動物医薬品検査所 HP	

3

4 表 1-5 ミロサマイシンの概要

一般名	ミロサマイシン（Mirosamicin）

CAS 番号	73684-69-2
IUPAC 化学名	【確認中】
分子式	$C_{37}H_{61}NO_{13}$
分子量	727.889
構造式	ミロサマイシン類 Mirosamicin Antibiotic Drugs  ミロサマイシン 動物医薬品検査所 HP

（２）有効成分の系統

評価対象である 14 員環及び 16 員環マクロライド並びに関連する系統の抗生物質を表○に示した。（参照 3）[報告書 p1]（参照 9）[動薬検_DB]（参照 10）[PMDA_DB]

表○　国内における 14 員環及び 16 員環マクロライド並びに関連する系統のヒト及び家畜等における承認状況

系統	一般名	略記号	ヒト	牛、馬、豚、鶏	蜜蜂	水産動物	その他イヌ・ネコ
①有効成分の系統							
14 員環マクロライド系	エリスロマイシン	EM	○	○		○	(○)（イヌ・ネコ）
	クラリスロマイシン	CAM	○				
	ロキシスロマイシン	RXM	○				
16 員環マクロライド系	ジョサマイシン	JS	○				
	スピラマイシン	SPM	○	(○)		(○)	
	タイロシン	TS		○	○		(○)（蜜蜂、イヌ・ネコ）
	チルバロシン	TYV-T		○			
	チルミコシン	TMS		○			

	ミロサマイシン	MRM		(○)	○		~~○（蜜蜂）~~
②関連する系統							
15 員環マクロライド	アジスロマイシン	AZM	○				
	ガミスロマイシン	GAM		(○) 1)			
	ツラスロマイシン	TLTM		○			
リンコマイシン系	クリンダマイシン	CLDM	○				○（イヌ）
	リンコマイシン	LCM	○	○			○~~（イヌ・ネコ）~~
ストレプトグラミン B 群	キヌプリスチン	QPR	○*2)				

（○）：2017 年現在承認はあるが~~現在~~販売されていない製剤。

1) 承認後間もないためまだ販売されていない。

2)*：ダルホプリスチン（ストレプトグラミン A）との配合剤として販売。

① 有効成分の系統

エリスロマイシンは土壌中の放線菌である *Saccaropolyspora erythraea* により産生される 14 員環マクロライドである。培養産物はエリスロマイシン A を主成分とし、エリスロマイシン B（5%以下）及びエリスロマイシン C（5%以下）の 3 種の混合物であるが、これらは有機溶剤に対する溶解性に相違がある等の特徴を利用して、A だけを分離精製したものを通常エリスロマイシンと記述している。エリスロマイシンは、塩基物質で、各種の塩や誘導体がつくられ、その目的に応じて選択的に使用されてきた。（参照 3）[報告書 p6-7]（参照 11）[食安委_EM 評価書_2013]（参照 12）[二宮_動物の抗生物質_1987_EM, p316-7]

タイロシンは土壌中の放線菌の一種である *Streptomyces fradiae* の発酵により産生される 16 員環マクロライドである。~~通常 A だけを分離精製したものをエリスロマイシンと記述している。~~タイロシンは、タイロシン A を主成分とし、その他、デスミコシン（タイロシン B）、マクロシン（タイロシン C）及びレロマイシン（タイロシン D）を少量含有する混合物である。微生物学的活性の大部分はタイロシン A に存在し、タイロシン B、C 及び D 並びにジヒドロデスミコシン（代謝物）の微生物学的活性はタイロシン A のそれぞれ約 83、75、35 及び 31 %であった。（参照 3）[報告書　p6-7]（参照 13）[食安委_TS 評価書_2016]（参照 14）[二宮_動物の抗生物質_1987_TS, p308]

動物用医薬品の 16 員環マクロライドとしては、タイロシン以外にチルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシンが承認されている。チルバロシン及びチルミコシンはタイロシンに化学的に修飾を加えて半合成される 16 員環マクロライドである。チルミコシンは 3 種類の異性体の混合物で、シス-チルミコシン約 84%、トランス-チルミコシン約 14%及び 8-エピ-シス-チルミコシン約 2%を含む。ミロサマイシンは *Micromonospora griseorubida* により産生される 16 員環マクロライドである。これらの成分はタイロシンと類似した抗菌スペクトルを持つ。また、耐性菌の発現機序はタイロシンと同様であり、タイロシンと交差耐性することから、本評価に関する資料においては、タイロシンと同様

のものとして位置付けられる。(参照 3) [報告書　p5-7, p12] (参照 15) [食安委_MRM 評価書_2008]

国内では、家畜に使用する動物用医薬品として、エリスロマイシン、タイロシン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシンの飼料添加剤、飲水添加剤、注射剤等が承認されている。飼料添加物としては、豚用にリン酸タイロシンが指定されている。また、これらの成分のヒト用医薬品としては、エリスロマイシンのみが使用されており、タイロシン、チルバロシン、チルミコシン及び~~、~~ミロサマイシンについては動物にのみ使用されている。(参照 3) [報告書 p2] (参照 9) [動薬検_DB] (参照 6) [明石_日薬理誌_2007　p294]

そのほかの国内でヒトのみに使用される 14 員環及び 16 員環マクロライドに~~として~~は、14 員環のクラリスロマイシン及びロキシスロマイシン、16 員環のジョサマイシン及びスピラマイシンがある。(参照 3) [報告書 p15-16] (参照 6) [明石_日薬理誌_2007　p294]

②　関連する系統

テリスロマイシンは、14 員環マクロライドの半合成誘導体であるが、構造変化によりリボソームへの結合性の改善が認められ、抗菌活性、スペクトラム、交差耐性、薬物動態~~・動力学~~等が従前のマクロライドと異なっており、ケトライド系と呼ばれる。国内では家畜用及びヒト用の承認製剤はない。(参照 3) [報告書 p110] (参照 6) [明石_日薬理誌_2007] (参照 9) [動薬検_DB] (参照 10) [PMDA_DB]

15 員環マクロライドは、国内で家畜に使用する動物用医薬品としてガミスロマイシン（牛用）及びツラスロマイシン（牛及び豚用）の注射剤が承認されている。ヒト用としては、アジスロマイシンが使用されている。(参照 9) [動薬検_DB] (参照 10) [PMDA_DB]

また、リンコマイシン系抗生物質（LCM）及びストレプトグラミンB群は、マクロライドとは化学構造は異なるものの、類似した作用部位に対し類似した作用機序を示し、マクロライドとともにマクロライド・リンコマイシン・ストレプトグラミン B（MLS_B）系抗生物質と呼ばれる。国内では、家畜に使用する動物用医薬品としてリンコマイシン、ヒト用としてクリンダマイシン、リンコマイシン、キヌプリスチン・ダルホプリスチンが使用されている。(参照 3) [報告書 p15-16] (参照 4) [Leclercq_CID_2002　p482-483] (参照 9) [動薬検_DB] (参照 10) [PMDA_DB]

（3）使用方法、規制~~・使用状況~~等

①　動物用医薬品の使用方法、規制等＜別紙参考 2~~1~~（適応症・使用禁止期間）＞＜別紙参考 3~~2~~（承認製剤一覧）＞

動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令（平成 25 年農林水産省令第 44 号。以下「使用規制省令」という。）は、抗菌性物質製剤等の動物用医薬品を食用動物に使用する際の使用基準を定め、その医薬品を使用することができる対象動物、用法及び用量、対象動物に対する使用禁止期間を規定している。

評価対象のマクロライドを有効成分とする動物用医薬品は、牛、馬、豚及び鶏の呼吸器病や消化器病等に使用される。使用規制省令に基づく対象動物及び投与経路並びに承認製剤の有効菌種は表○のとおりである。(参照 3) [報告書 p17-51] (参照 9) [動薬検_DB]

表○　評価対象マクロライド製剤の使用方法等 1)

評価対象成分	投与経路 2)	対象動物 3)				有効菌種（属等）												
						グラム陽性菌				グラム陰性菌							その他	
		牛	馬	豚	鶏	豚丹毒菌	ブドウ球菌	レンサ球菌	コリネバクテリウム	パスツレラ	マンヘミア（パスツレラ）	アビバクテリウム（ヘモフィルス）	アクチノバチルス（ヘモフィルス）	カンピロバクター	ブラキスピラ	ローソニア	マイコプラズマ	ウレアプラズマ
EM	注射	○	○	○	○	○	○	○	○			○		○			○	
	注入・挿入	○					○	○										
EM-T	経口				○		○	○				○					○	
TS	注射	○		○		○	○	○						○			○	
TS-P	経口			○	○		○	○						○	○	○	○	
TS-T	経口	○		○	○		○	○									○	○
TYV-T	経口			○	○											○	○	
TMS	注射	○								○							○	
TMS-P	経口	○		○						○	○		○				○	○
MRM	経口			○	○		○	○				○	○				○	
	注射			○													○	

1) 使用規制省令に掲げられている動物用医薬品のうち、承認薬がないものを除く。また、承認はされているが、近年販売がない成分・投与経路・動物種の組合せがある。（参照 9）[動薬検_DB]

2) 経口には飼料添加剤及び飲水添加剤、注入・挿入には乳房注入剤がある。

3) 牛、馬及び豚は使用可能な月齢等が定められている。鶏は産卵鶏を除く。

抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、医薬品医療機器等法に基づき要指示医薬品に指定されており、獣医師等の処方せん又は指示を受けた者以外には販売してはならないとされている。また、獣医師法により獣医師が要指示医薬品を投与したり、指示書を発行したりする際には自ら診察を行わなければならないとされており、それらの動物用医薬品の使用には必ず専門家としての獣医師の関与が義務付けられている。（参照 3）[報告書 p17-51]

マクロライド製剤について、添付文書に記載すべき事項として共通して設定されている「使用上の注意」は以下のとおりである。

① 本剤は要指示医薬品であるので、獣医師等の処方せん･指示により使用すること。
② 本剤は効能･効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。
③ 本剤は定められた用法･用量を厳守すること。
④ 本剤の使用に当たっては、治療上必要な最小限の期間の投与に止めること、または 1 症例につき 1 回のみの使用に限ること。
⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

また、生産者及び獣医師等による動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関して、農林水産省が 2013 年に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」を公表している。（参照 16）[農水省_慎重使用_2013]

② 飼料添加物に関する使用方法、規制等

a. 対象飼料及び添加量

リン酸タイロシンは、飼料安全法第 2 条第 3 項の規定に基づき、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を用途として飼料添加物に指定されている。

抗菌性飼料添加物は、その成分規格、製造等の方法及び表示の基準、使用方法等について、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令（昭和 51 年農林省令第 35 号。以下「成分規格等省令」という。）により規定されている。同省令の別表第 1 の飼料に定められた量を添加又は混和して使用し、対象以外の家畜等に対しては使用できない。また、搾乳中の牛又は産卵中の鶏若しくはうずら並びに食用を目的としてと殺する前 7 日間の牛（生後概ね 6 月を超えた肥育牛を除く。）、豚、鶏又はうずらに使用してはならない。

リン酸タイロシンの添加が認められている飼料の種類及び添加量は、豚のほ乳期用飼料（体重が概ね 30kg 以内の豚用飼料）及び 11～44 ppm に限定されている。（参照 30）[報告書 p32]

飼料中の添加量が規定の範囲内であることの確認は、独立行政法人農林水産消費安全技術センター（FAMIC）が飼料製造業者に対して行う立入検査の際に行われており、農場におけるリン酸タイロシン添加飼料の家畜への使用制限については、各都道府県が遵守を確認することとなっている。

b．同一飼料に添加することのできる抗菌性飼料添加物及び添加量

抗菌性飼料添加物は、成分規格等省令の別表第 1 の 1（2）において、以下の表〇に示す 4 つの区分に分類されている。表の同一欄内の 2 つ以上の飼料添加物は、同一飼料に併用してはならないとされており、リン酸タイロシンは第 3 欄の抗菌性飼料添加物と同一飼料に併用してはならない。（参照 3）[報告書 p32]

表〇について、各抗菌性飼料添加物の対象家畜を整理すると、リン酸タイロシンと併用可能な抗菌性飼料添加物及びその添加量は、豚ほ乳期用のビコザマイシン（5~20ppm）及び硫酸コリスチン（2~40 ppm）に限定されている。（参照 3）[報告書 p33]

表〇　飼料一般の製造の方法の基準における同一飼料に用いてはならない抗菌性飼料添加物

区分	飼料添加物
第１欄	アンプロリウム・エトパベート、アンプロリウム・エトパベート・スルファキノキサリン、サリノマイシンナトリウム、センデュラマイシンナトリウム、デコキネート、ナイカルバジン、ナラシン、ハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウム、モネンシンナトリウム、ラサロシドナトリウム
第２欄	クエン酸モランテル
第３欄	亜鉛バシトラシン、アビラマイシン、アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン、エフロトマイシン、エンラマイシン、クロルテトラサイクリン、ノシヘプタイド、バージニアマイシン、フラボフォスフォリポール、リン酸タイロシン
第４欄	アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、ビコザマイシン、硫酸コリスチン

（成分規格等省令より）

注）デコキネート、硫酸コリスチン及びバージニアマイシンの飼料添加物としての指定取消しに関する改正省令等が 2017 年 12 月 28 日付けで公布されており、2018 年 7 月 1 日に施行予定。

（4）使用状況

① 動物用医薬品販売量＜別紙参考 43（販売高年報）＞

マクロライド並びにマクロライドと交差耐性を示すリンコマイシン系抗生物質の販売量は表○のとおりである。（参照 17）[動薬検年報 2005-2015]

~~ただし、~~蜜蜂に使用するミロサマイシン~~16員環マクロライド~~については、~~上述の~~蜜蜂用の酒石酸タイロシン製剤の評価において既に知見が整理されていることから、これ以降の情報の記載~~本評価書における詳述は省略する~~した。（参照2）[食安委 蜜蜂TS-T評価書 2017]

また馬用にエリスロマイシン製剤の承認があるが、2005～2015 年の販売実績はない。このため、馬に関する~~ついての~~情報の記載についても~~は~~これ以降省略する。

表○　国内において牛、馬、豚及び鶏に使用される動物用医薬品のマクロライド 1)及びリンコマイシン系 2)抗生物質の年間推定販売量（原末換算）（kg）【2007～2016 年データに整理予定】

動物種	抗生物質系統・員環	動物種別年間推定販売量（原末換算）(kg)										
		2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年
肉用牛	14	1.5	1.1	0.9	0.7	0.9	0.9	0.9	1.0	0.7	0.7	0.7
	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-~~又は 0.0~~
	16	743.2	827.5	862.6	706.4	943.4	912.5	923.1	710.8	714.6	708.3	964.8
	ML・計	744.7	828.6	863.5	707.1	944.3	913.4	924.0	711.8	715.3	709.0	965.5
乳用牛	14	82.4	134.5	134.3	65.1	39.9	60.1	41.0	21.5	44.7	20.7	38.8
	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-~~又は 0.0~~
	16	553.7	630.1	610.1	475.1	720.2	675.2	694.8	470.9	472.8	525.4	757.0
	ML・計	636.1	764.6	744.4	540.2	760.1	735.3	735.8	492.4	517.5	546.1	795.8
馬	14ML	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
豚	14	20.7	19.6	15.8	12.5	16.3	17.0	16.7	17.6	12.9	12.8	12.6
	15	-	-	-	-	-	-	-	0.0	166.7	217.4	285.8
	16	27,438.4	23,770.2	23,391.8	29,658.3	21,976.0	31,796.9	34,308.1	36,045.0	37,743.0	36,548.8	47,649.7
	ML・計	27,459.1	23,789.8	23,407.6	29,670.9	21,992.2	31,813.9	34,324.8	36,062.5	37,755.8	36,561.6	47,662.3
	LCM・計	24,619.0	31,592.7	35,426.4	32,288.8	35,194.4	36,108.6	32,834.9	33,441.0	34,413.7	35,422.1	23,119.5
肉用鶏	14	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	16	7,705.0	5,953.4	7,166.3	7,156.3	12,466.6	9,386.6	11,370.3	11,320.3	9,030.2	9,012.6	7,745.6
	ML・計	7,705.0	5,953.4	7,166.3	7,156.3	12,466.6	9,386.6	11,370.3	11,320.3	9,030.2	9,012.6	7,745.6
	LCM・計	3,411.1	4,643.4	2,624.1	2,634.6	1,907.4	2,520.7	1,992.1	5,006.2	1,439.7	1,215.5	538.1
産卵鶏 3)	14	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	16	11,564.5	8,123.7	7,416.6	9,093.8	9,179.1	4,694.6	6,334.3	6,516.4	6,722.2	6,244.0	2,913.2
	ML・計	11,564.5	8,123.7	7,416.6	9,093.8	9,179.1	4,694.6	6,334.3	6,516.4	6,722.2	6,244.0	2,913.2

	LCM・計	0.0	43.8	0.0	43.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	ML・総計	48,109.4	39,460.0	39,598.4	47,168.2	45,342.5	47,543.8	53,689.2	55,103.4	54,907.7	53,290.7	60,368.2
	LCM・総計	28,030.0	36,280.0	38,050.6	34,966.6	37,101.8	38,629.3	34,827.0	38,447.2	35,853.4	36,637.6	23,657.7
動物[4]に使用される抗生物質・合成抗菌剤[5]の総計		858,784.0	858,318.0	856,894.0	777,168.7	848,763.6	737,672.0	789,222.1	763,298.0	785,532.0	753,208.4	787,817.9

-：承認製剤がない。

1) エリスロマイシン、ジョサマイシン、タイロシン、リン酸タイロシン、酒石酸タイロシン、酒石酸チルバロシン、チルミコシン、リン酸チルミコシン及びミロサマイシンの販売高を含む。チオシアン酸エリスロマイシン（肉用鶏）は2005～2015年の間の販売がない。ジョサマイシン（豚及び肉用鶏）は2007年以降の販売がなく、2017年6月に承認製剤が整理（廃止）された。

2) 塩酸リンコマイシン。塩酸ピルリマイシンは、2013年の承認から2015年までの調査期間中の販売がない。

3) 産卵鶏の育成段階で用いられる。

4) 蜜蜂、水産動物、犬・猫等を含む。

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

② 飼料添加物使用量

飼料安全法に基づき、抗菌性物質の飼料添加物は特定添加物に定められており、原則としてFAMICによる検定を受け合格したものでなければ販売できない。

豚に使用されるリン酸タイロシンの特定添加物検定合格数量を表○に示す。（参照 18）[FAMIC_検定数量_2009-2016]

なお、飼料安全法に基づき、登録特定飼料等製造業者又は外国特定飼料等製造業者が製造し表示が付された飼料添加物は検定を受けずに販売が可能だが、2009～2016年度の間、マクロライド系抗生物質に係る登録特定飼料等製造業者の事業場の登録はない。また、2016年度末時点で、外国特定飼料等製造業者の登録はない。（参照 18）[FAMIC_検定数量_2009-2016]

表○　リン酸タイロシンの特定添加物検定合格数量（実量力価換算量 kg(力価)）

成分	年度							
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
TS-P (構成比(%))[1]	5,631 (3.4)	5,937 (3.1)	5,393 (2.8)	5,418 (2.7)	5,572 (2.8)	5,327 (2.7)	5,498 (2.9)	1,386 (0.7)
特定飼料添加物総計[2]	165,383	194,354	195,174	197,658	199,214	196,735	192,007	210,038

1) 特定飼料添加物総計に対するリン酸タイロシンの割合（%）

2) 検定合格数量及び登録特定飼料等製造業者による製造数量の実量力価換算量の総計

２．マクロライドの海外における評価状況等

（１）国際機関

①WHO

WHO の「ヒト医療において重要な抗菌性物質のリスト」（以下「CIA リスト」という。）は、以下の理由から、エリスロマイシンやテリスロマイシン等のマクロライド及びケトライドの重要性を「Highest priority critically important antimicrobials」としている。（参照 19）[WHO_5thCIA_2016　p.20,24]

マクロライド及びケトライドは動物におけるマクロライド耐性カンピロバクター（特に家きんにおける *Campylobacter jejuni*）を選択することが知られている。また、マクロライドは重篤（serious）なカンピロバクター感染症に対し、特にキノロン系による治療が推奨されない子どもにおいては、数少ない治療薬の一つである。カンピロバクター属菌（特に *C. jejuni*）によるヒト疾病の高い発生率からすれば、重篤な症例の絶対数は相当ある。

②FAO/WHO/OIE 合同専門家会議

2007 年開催の Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials は、リスク評価を最も高い優先度で実施するべき 3 系統の動物用抗菌性物質の一つとしてマクロライドを挙げ、優先順位の高い細菌の組合せとして鶏、牛及び豚由来のカンピロバクターを例示している。（参照 20）[FAO_2008 p14,20]

（２）米国

米国食品医薬品庁（FDA）は、ヒト医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、マクロライドは食中毒の原因となる腸管病原菌の治療薬及びヒト医療で重要な感染症（レジオネラ症、非結核性抗酸菌症の治療又は予防等）の唯一若しくは限定的又は必須の治療薬であるとして、その重要度を「Critically important」としている。（参照 21）[FDA_GFI#152_2003　p32　Table A1]

（３）欧州

①欧州連合（EU）

欧州医薬品庁（EMA）の Committee for Medicinal Products for Veterinary Use（CVMP）は、食品生産動物に対して MLS_B 系抗生物質を使用することについて、公衆衛生に及ぼす耐性菌発現の影響に関する見解（リフレクションペーパー）を 2011 年に公表しており、その概要は以下のとおりである。（参照 22)[EMA_Reflection paper_2011　p27]

家畜由来食品は薬剤耐性カンピロバクターを家畜からヒトに伝達する可能性がある。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自己限定性（self-limiting）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場合は、マクロライドが使用される。マクロライド耐性カンピロバクターによる感染症のヒト医療での治療失敗例に関する公表された成績は見当たらない。リスク分析において、ヒトにおける豚由来マクロライド耐性 *C. coli* 感染症に対するマクロライドの治療効果の減弱のリスクは非常

に低く、肉用鶏又は牛由来マクロライド耐性 *C. jejuni* 感染症に対して準至適治療（suboptimal treatment）となるリスクは更に低いと示唆されている。

②デンマーク

デンマーク食肉協会（Danish Meat Association）は、家畜でのマクロライド使用に関連するマクロライド耐性カンピロバクターがヒトの健康に及ぼす影響について評価を実施しており、その概要は以下のとおりである。（参照 23）[Alban_PVM_2007]

デンマーク及び EU のサーベイランス・データを利用して評価を実施し、EU 域内の牛肉のカンピロバクター汚染率が低いこと及び牛由来カンピロバクターでのマクロライド耐性がまれであることから、牛肉についてはハザードの特定の段階で検討対象から除外された。EU 域内の小売段階での豚肉のカンピロバクター汚染率には大きな幅があるが、一般的に 10%未満であり、その多くはマクロライド耐性である。豚肉及び鶏肉の由来及び消費動向を組込んだ暴露モデルによれば、ヒトのマクロライド耐性カンピロバクター感染症のうち大部分（186 例中 157 例）の原因は輸入豚肉及び鶏肉であり、7 例のみがデンマーク国内の豚におけるマクロライド使用に起因するものと考えることができるとされた。

一般的に、ヒトのカンピロバクター症例は自己限定性であり、マクロライド感受性カンピロバクターに比べて耐性カンピロバクターに感染した場合の過剰リスクが存在するかどうかには疑問の余地がある。結論として、デンマークの豚におけるマクロライドの使用に関連したデンマーク人の健康への影響は低いとみられた。

（4）豪州

豪州の抗菌性物質に関する専門家グループ（ASTAG）は、豪州におけるヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、マクロライドはヒトの医療において耐性化が進行しても他の系統の抗菌性物質が数多く利用可能であるとして、その重要度を「Low」としている。（参照 24)[ASTAG_2015　p9]

３．対象家畜におけるマクロライドの生体内薬物動態

マクロライドは、一般に脂溶性の高い弱塩基性の化合物であるため、組織移行性が良好で、血中濃度以上に組織中濃度が高くなり、また、肺、乳房など治療対象となる標的組織に長期間とどまり、良好な効果を示すことが知られている。しかし、その組織移行性や動態は、各薬剤で大きく異なる。（参照 3）[報告書 p52]

エリスロマイシンについては、2013 年に食品安全委員会において ADI の設定に係る食品健康影響評価が行われており、エリスロマイシンを牛に静脈内又は筋肉内投与を行ったとき、体内各組織への高い移行性がみられた。（参照 11）[食安委_EM 評価書_2013 p9-10]

タイロシンについては、2013 年及び 2016 年に食品安全委員会において ADI の設定に係る食品健康影響評価が行われており、タイロシンを牛、豚及び鶏に静脈内又は筋肉内投与を行ったとき、体内各組織への高い移行性がみられた。経口投与において、牛では吸収は低度であったが、豚及び鶏では比較的よく吸収され、体内各組織への広い分布がみられるとともに、胆汁への移行濃度が著しく高値であった。（参照 13）[食安委_TS 評価書_2016 p13-21]

ミロサマシンについては、2008 年に食品安全委員会において ADI の設定に係る食品健康影響評価が行われており、ミロサマイシンを豚に筋肉内投与を行ったとき、体内各組織への高い移行性がみられ、胆汁への移行濃度が高値であった。（参照 15）[食安委_MRM 評価書_2008]

【事務局より】
マクロライドについて過去に食品安全委員会が実施した ADI 設定に係る食品健康影響評価書の内容を上記のとおりまとめました。薬剤耐性の観点から追記・修正等すべき点があれば御指摘ください。

チルバロシン及びチルミコシンについては、以下に各薬剤の薬物動態について吸収・分布、代謝・排泄及び残留に分けて示したす。

【事務局より】
チルバロシン及びチルミコシンについても、以下の記述を御確認いただいた後は別紙参考に移動し、評価書本文には各成分について 1 パラグラフ程度にまとめた説明を記載にしたいと考えています。

（1）吸収・分布

マクロライドは、中等度～良好な吸収性を示すと考えられるが、非常に組織移行性が高いため、血中濃度は見掛け上低レベルの物質が多い。

① チルバロシン（豚）

豚（去勢雄、体重約 25～30 kg、3 頭/群）にチルバロシンを単回強制経口投与（50 mg/kg）し、吸収試験では、投与前、投与 5 分、15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間及び 12 時間後に採血し、血漿を採取した。分布試験では、投与 2 時間後に剖検し、各組織等を採取した。血漿及び組織中のチルバロシン濃度は *Kocuria rhizophila* ATCC 9341 株を用いた微生物学的方法（定量限界　0.2 µg/g；検出限界　0.04 µg/g）により測定した。血清中濃度の平均値は、投与 2 時間後に最高濃度となり、その後緩やかに減衰した。組織中のチルバロシン濃度を表○に示した。（参照 3）[報告書 p60]（参照 25）[畜安研_AIV-T 試験報告書_1987]

表○　チルバロシン強制経口投与による豚の体内分布

組織等	投与 2 時間後の組織等中チルバロシン濃度（µg/g）
肝臓	23.83
脾	12.36
腎	17.02
心	5.95
肺	8.04
筋肉	4.05
脂肪	2.35
小腸	15.32
大腸	4.43
胆汁	140.06

血清	4.80

n=3

②チルミコシン（牛）

子牛又は肥育牛にチルミコシンを筋肉内又は単回皮下投与（10 mg/kg 体重）した。筋肉内と皮下投与では吸収動態に違いはみられなかった（Thomson、1989）。（参照 3）[報告書　p56]（参照 30~~26~~）[FAO_Tilmicosin, p107 ~~不明、文献リストに記載なし~~]

牛（去勢雄、3 頭/時点/群、平均体重 216 kg（5 mg/kg 体重投与群）及び 240 kg（10 mg/kg 体重投与群））にチルミコシンを単回皮下投与（5 又は 10 mg/kg 体重）した。投与 8、24、48、72、96 時間後に剖検し、血清及び肺組織を採取した。血清中のチルミコシン濃度は *Kocuria rhizophila* ATCC 9341 株を用いた微生物学的方法により、肺中の濃度は HPLC により測定した。測定結果を表〇に示した。チルミコシンは非常に大きな分布容と低い血清中濃度を特徴とし、血清中濃度は 10 mg/kg 体重投与群においてもおおよそ 1 μg/mL を超えることはなかった。肺中濃度は 5 mg/kg 体重投与群に比べて 10 mg/kg 体重投与群で高値であり、*M. haemolytica* に対するチルミコシンの MIC_{95} である 3.12 μg/mL 以上の濃度が少なくとも 3 日間は維持された。（Thomson & Peloso、1992）。（参照 3）[報告書 p61]（参照 27）[FDA_Micotil summary_1992, p2-4]

表〇チルミコシン単回皮下投与による牛の体内分布

組織等	投与量 (mg/kg 体重)	投与後各時間の組織等中チルミコシン濃度（μg/mL）				
		8 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間
血清	5	0.31	0.15	0.08	0.02	0.01
	10	0.35	0.29	0.15	0.07	0.04
肺	5	4.29	4.34	2.69	1.60	1.22
	10	5.50	7.17	5.02	3.63	2.55

子牛（1～4 週齢、着時体重 43～66kg、雌雄各 18 頭、4 頭/群）にチルミコシンを 1 日 2 回 5 日間混餌（代用乳）投与（0、12.5、25 又は 50 mg/kg 体重）し、投与開始時から投与開始後 168 時間まで経時的に採血した。また、同様にチルミコシンを混餌投与（25 mg/kg 体重）し、投与開始後 6、30、54、78 及び 102 時間の時点で 4 頭ずつ剖検し、肺を採取した。血清及び肺中のチルミコシン濃度を HPLC で測定した（検出限界：血清 0.1 μg/mL；肺 0.05 μg/g）。血清濃度には明瞭な用量依存性がみられ、102 時間後（投与開始 4 日目）に最高濃度となった。肺組織中濃度は 6 時間後には検出可能となり、168 時間後まで検出された。チルミコシンの肺：血清濃度比は全時点で 23：1 以上であった薬物動態パラメーターは、C_{max} 0.85 μg/mL（投与開始後 100.5 時間）、AUC 81 μg・hr/mL、$T_{1/2}$ 12.9 時間及び Vd/F 27.7 であった。（参照 3）[報告書 p61]（参照 28）[Peters_リリー社内資料_1997, p6, p23 Table 4]

初生子牛（ホルスタイン種、雄、4 頭/時点）にチルミコシンを単回皮下投与（10 mg/kg 体重）した。肺組織中濃度は 8 時間後に約 15 μg/g となった後、緩やかに減衰し、96 時間

後でも約 4 μg/g であり、肺炎起因菌である *Mannheimia haemolytica* の MIC を超える濃度が維持された。肺 : 血清濃度比は投与 72 時間後に 60 を超え、その後一定となった。(参照 3) [報告書 p61] (参照 29) [Thompson_リリー社内資料_1990, p2]

子牛（体重 157～202kg、去勢雄 4 頭、雄 1 頭）にチルミコシン（^{14}C 標識体）を単回皮下投与（20 mg/kg 体重）した。投与 3（去勢雄牛 1 頭）、21（去勢雄牛 2 頭）、56 日後（去勢雄牛 1 頭、雄牛 1 頭）に各組織を採材した。投与 3 日後の総放射活性濃度は、肝臓で 36.0 μg eq/g、腎臓で 39.2 μg eq/g であったが、その後の濃度は、肝臓が腎臓より高値であった。組織中の最高濃度は投与 3 日後の注射部位の 81.6 μg eq/g であったが、注射部位の濃度は 21 日後で肝臓と同程度、56 日後では肝臓より低値であった(Giera、1986b)。(参照 3) [報告書] (参照 30) [FAO_ Tilmicosin, p4-5 (p108-109)]

子牛（体重約 200kg、2 又は 3 頭/時点）にチルミコシン（^{14}C 標識体）を単回皮下投与（10 mg/kg 体重）した。投与 3、14、28、42 及び 56 日後に剖検し、各組織を採材した。組織中の総放射活性濃度及び未変化体濃度を表○に示した。未変化体濃度は HPLC で測定した（定量限界：肝臓及び筋肉 0.06 μg/g 回収率：60-80%)。注射部位の総放射活性濃度は 4～6 週間持続した。肝臓及び腎臓の総放射活性濃度は投与 3 日後ではほぼ同等であったが、その後の濃度は、肝臓の方が腎臓よりも高値であった。筋肉及び脂肪の総放射活性濃度は肝臓・腎臓及び注射部位よりも極めて低値であった。肝臓では、総放射活性濃度に占める未変化体の割合は投与後 3 日の 37%から投与後 28 日の 7%に減衰したが、接種部位では投与後 3 日、28 日共に未変化体の割合は約 50%であった (Donoho ら、1988)。(参照 3) [報告書 p61] (参照 30) [FAO_Tilmicosin p5-6 (p109-110)]

表○　チルミコシン単回皮下投与による牛の体内分布

組織等	測定	投与後各時点のチルミコシン濃度（μg eq 又は μg/g）				
		3 日 (n=2)	14 日 (n=2)	28 日 (n=3)	42 日 (n=3)	56 日 (n=2)
肝臓	総放射活性	19.44	11.63	5.74	3.52	2.72
	未変化体	7.11	1.99	0.38	<0.10	<0.06
腎臓	総放射活性	18.09	2.51	0.59	0.27	NA
筋肉	総放射活性	0.40	0.09	<0.05	ND	NA
	未変化体	0.18	<0.05	NA	NA	NA
脂肪	総放射活性	0.24	0.05	0.03	<0.04	NA
接種部位	総放射活性	73.53	13.82	5.07	0.94	0.33
	未変化体	42	8.3	2.6	NA	NA

ND：非検出　NA：分析せず

子牛(3～5 日齢、雌雄各 2 頭（35 日後剖検群は雌 3 頭、雄 1 頭）計 4 頭/時点)にチルミコシン（^{14}C 標識体）を 12 時間毎に 5 日間混餌（代用乳）投与（12.5 mg/kg 体重）した。最終投与 7、21、35、49 日後に剖検し、各組織を採材した。総放射活性（検出限界：筋肉及び脂肪 0.01 eq μg/g）及び未変化体（HPLC で測定、定量限界 0.025 μg/g）濃度測定結

果を表○に示した。総放射活性、未変化体ともに肝臓と腎臓に高濃度の分布がみられた。肝臓における総放射活性濃度が最も高く、濃度の減衰が最も緩やかであった。未変化体の濃度は投与後の時間の経過と共に減衰したが、肝臓では最終投与 35 日後の 1 例で高値（当該例は総放射活性濃度も高値）を示したために濃度の上昇がみられた。（参照 3）[報告書 p61-62]（参照 31）[Sweeney_リリー社内資料_1998, p3　p39-40]

表○　チルミコシン 5 日間混餌投与（12.5 mg/kg 体重）による牛の体内分布

組織等	測定	投与後各時点のチルミコシン濃度（μg eq 又は μg/g）			
		7 日	21 日	35 日	49 日
肝臓	総放射活性	75.16	7.19	5.94	1.37
	未変化体	14.85	0.62	<1.13 [a]	<0.05 [a]
腎臓	総放射活性	45.06	3.9	1.21	0.66
	未変化体	17.72	0.66	0.17	NC [b]
筋肉	総放射活性	8.27	0.39	0.08	<0.05 [a]
	未変化体	4.07	0.12	NC [b]	NC [b]
脂肪	総放射活性	0.54	0.06	<0.16 [a]	<0.02 [a]

a：投与群中の 1 例が検出又は定量限界以下の数値を示したために、限界値を用いて平均値を算出

b：投与群中の半数例以上が定量限界値以下の数値を示したために、平均値を算出せず

③チルミコシン（豚）

子豚(交雑種、10 週齢、体重 30 kg 程度、去勢雄 10 頭及び雌 10 頭計 20 頭/投与群、去勢雄 2 頭及び雌 2 頭計 4 頭/対照群)にチルミコシンを 14 日間混餌投与（0、200 又は 400 mg/kg 飼料）した。投与開始 2 日、4 日、10 日及び 14 日目に雌雄 2 頭ずつを剖検、血清と肺組織を採材して HPLC によるチルミコシン濃度測定を実施した（定量限界：血清 0.1 μg/mL、肺 0.05 μg/g）。測定結果を表○に示した。血清中濃度はいずれの投与量でも全般的に低値であった。肺中濃度は両投与群とも投与開始 2 日目から 4 日目にかけて上昇し、その後大きな変化~~へんか~~はみられなかった。（参照 3）[報告書 p56]（参照 32）[Thompson_リリー社内資料_1993　p3　p30-31]

表○　チルミコシン 14 日間混餌投与による豚の体内分布

投与量	組織等	投与開始後各時点におけるチルミコシン濃度（μg/mL 又は g）				
		2 日	4 日	7 日	10 日	14 日
200 mg/kg 飼料	血清	0.12 (1)[a]	<LOQ[b]	<LOQ[b]	0.13 (2) [a]	0.10 (1) [a]
	肺	0.73±0.19	1.11±0.55	0.59±0.19	1.43±1.13	1.20±0.46
400 mg/kg 飼料	血清	0.11±0.01	0.17±0.01	0.22±0.07	0.23±0.08	0.15±0.06
	肺	1.11±0.24	2.29±0.27	2.24±0.88	2.59±1.01	1.61±0.68

a：定量限界値以上の濃度測定値、括弧内はその例数

b：4 例全例で定量限界値未満

子豚（LW 交雑豚、5 週齢、去勢雄、体重約 15 kg、6 頭）にチルミコシンを単回強制経口投与（50 mg/kg 体重）し、3 頭について投与前及び投与後 0.5~24 時間まで経時的に採血した。また、投与後 2 時間で 3 頭を剖検し、各組織を採材した。チルミコシン濃度は

Kocuria rhizophila ATCC 9341 株を用いた微生物学的定量法（検出限界 0.05 μg（力価)/g）によって測定した。血漿中濃度は投与 2 時間目に C_{max} 1.88 μg(力価)/g に達した後、減衰し、24 時間目に 0.09 μg(力価)/g となった。AUC は 12.22 μg(力価)･hr/g、$T_{1/2}$ は 2.3 時間であった。投与 2 時間後の各組織中のチルミコシン濃度は、胆汁が 224 μg(力価)/g と最も高く、肝臓、腎臓、胃、脾臓も 38～55 μg(力価)/g と比較的高い濃度での分布がみられた。標的臓器の肺でも 10 μg(力価)/g と血中に比べ約 8 倍高い濃度であった。（参照 3）[報告書 p56]（参照 33）[岡田_リリー社内資料_1992]

（２）代謝・排泄

マクロライドを各種動物に投与した場合、薬剤や対象動物の種類、投与経路によりその代謝物は異なるが、主に未変化体、その他各種の代謝物が主に糞便中に、一部は尿中に排泄される。（参照 3）[報告書]（参照 34）[JECFAMono_Tylosin_2009]（参照 26）[不明]（参照 31）[Sweeney_リリー社内資料_1998]

① チルバロシン（豚）

豚（LWD 系、雌、8 頭、体重約 15 kg）にチルバロシンを強制経口投与（50 mg(力価)/kg 体重）した。投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間に血漿を採取し、*Kocuria rhizophila* ATCC 9341 株を用いた微生物学的定量法（検出限界 0. 5 μg /mL）によってチルバロシン濃度を測定するとともに、HPLC（検出限界 0.1 μg /mL）によりチルバロシンとその代謝物 3-O-アセチルタイロシン（3-AT）の濃度を分別測定した。測定結果を表○に示した。経口投与後、チルバロシンは速やかに吸収され、抗菌活性の血中濃度は投与 2 時間後に最高濃度（8.75 μg /mL）を示し、4 時間後まで比較的高濃度が持続した後、減衰した。HPLC 分析の結果、血漿中にはチルバロシン未変化体と代謝物 3-AT が認められた。未変化体の血中濃度は投与 2 時間後に最高濃度（2.9 μg /mL）を示し、12 時間後には 0.1 μg /mL に低下した。代謝物 3-AT の血中濃度は未変化体より高濃度で推移し、投与 4 時間後に最高濃度（5.34μg /mL）を示した。（参照 3）[報告書]（参照 35）[三楽_TS 血中濃度, p2]

表○　チルバロシンを強制経口投与した豚における血漿中のチルバロシン及びその代謝物濃度

投与後時間(時間)	血漿中濃度(μg /mL)		
	微生物学的定量	HPLC	
	抗菌活性	チルバロシン	代謝物 3-AT
0.5	2.60±1.69 [a]	1.03±0.68 [a]	1.31±0.96 [a]
1	6.46±2.56	2.47±1.00	3.54±1.21
1.5	7.51±1.65	2.78±0.63	4.25±0.58
2	8.75±1.40	3.06±0.50	4.98±0.47
3	8.09±2.13	2.61±0.75	5.28±1.08
4	8.30±2.79	2.96±1.01	5.41±2.24
6	6.39±3.84	1.59±1.03	4.25±2.65
8	3.61±1.71	0.63±0.47 [a]	2.43±1.66

12	0.53±0.47 [a]	<0.1	0.29±0.38 [a]
24	<0.5	<0.1	<0.1

a：検出限界以下の値は 0 として平均値を算出

② チルバロシン（鶏）

鶏（アーバーエイカー系、雌、50 日齢、4 又は 5 羽/群）にチルバロシンを単回強制経口投与（50 mg(力価)/kg 体重）した。血中濃度測定では鶏 4 羽に投与し、投与後 0.25、0.5、1、2、4，6 及び 8 時間に血漿を採取した。組織内濃度の測定では鶏 5 羽に投与し、投与後 2 時間で剖検し、各種組織を採取した。排泄物中濃度の測定では鶏 5 羽を代謝ケージで個体別に飼育し、投与後 0～4、4～8、8～24、24～48 及び 48～72 時間毎に排泄物を採取した。採取した試料中のチルバロシン及びその代謝物 3-AT の測定は、*Kocuria rhizophila* ATCC 9341 株を用いた微生物学的定量法（定量限界 0.4 μg /mL）及び HPLC（検出限界 0.1 μg /mL）により実施した。

血中濃度の測定結果を表〇に示した。経口投与後、チルバロシンは速やかに吸収され、血中の抗菌活性濃度は投与 30 分後に最高濃度（6.90 μg /mL）を示し、その後緩やかに低下した。チルバロシンの代謝物として 3-AT が認められた。血中濃度は、チルバロシンでは投与 15 分後に最高濃度（3.47μg /mL）を示し、代謝物 3-AT では投与 30 分後に最高濃度（3.85 μg /mL）を示した。いずれもその後緩やかに低下した。投与後 30 分以降は 3-AT 濃度が未変化体濃度より高値を示した。主要臓器の組織中濃度（表〇）は血漿中濃度より高く、組織移行性が大であった。消化管より吸収されたチルバロシンは、一部代謝を受け、3-AT の生成がみられた。チルバロシン及びその代謝物の排泄については、表〇に示したように、未変化体と代謝物 3-AT の投与後 72 時間の累積排泄率はそれぞれ 9.8%及び 9.3%であった。投与後 72 時間までに投与量の約 20%が排泄物中に排泄され、大部分は 48 時間までに排泄された。（参照 3）[報告書]（参照 36）[三楽_TS 体内動態, p4]

表〇　チルバロシンを経口投与した鶏における血漿中のチルバロシン及びその代謝物濃度

投与後時間(時間)	血漿中濃度(μg /mL)		
	微生物学的定量	HPLC	
	抗菌活性	チルバロシン	代謝物 3-AT
0.25	4.60±2.90	3.47±1.92 [a]	0.96±0.94 [a]
0.5	6.90±2.20	2.49±0.48	3.85±1.24
1	5.30±0.65	2.01±0.60	2.90±0.48
2	4.30±0.94	1.05±0.22	2.83±0.53
4	1.80±0.61	0.37±0.22	1.16±0.20
6	1.10±0.17 [a]	0.20±0.20 [a]	0.74±0.13
8	<0.4	<0.1	<0.1

a：検出限界以下の値は 0 として平均値を算出

表〇　チルバロシン経口投与 2 時間後の鶏におけるチルバロシン及びその代謝物の組織中濃度

組織等	血漿中濃度(μg /mL)	
	微生物学的定量	HPLC

	抗菌活性	チルバロシン	代謝物 3-AT
肺	16.50±7.50	6.98±1.62	7.12±5.39
気管	13.60±3.00	2.92±1.09	10.52±2.46
心臓	6.95±2.80	2.51±1.52	4.18±1.69
肝臓	94.90±23.00	13.90±2.51	69.60±18.66
腎臓	38.30±14.70	6.94±2.00	25.98±7.56
脾臓	12.50±3.70	4.61±0.60	6.64±2.99
筋胃	12.60±3.60	1.81±0.60	9.76±3.97
小腸	62.00±12.60	10.92±7.70	45.72±12.22
筋肉	3.80±1.30	0.91±0.65	2.26±1.49
血漿	3.90±1.10	1.04±0.20	2.72±1.02
胆汁	930.0±338.0	96.84±49.31	695.6±127.88

表○　チルバロシンを経口投与した鶏におけるチルバロシン及びその代謝物の累積排泄率

投与後経過時間	累積排泄率(%)		
	微生物学的定量	HPLC	
	抗菌活性	チルバロシン	代謝物 3-AT [a]
0～4	5.94	4.74	1.22
0～8	14.66	7.92	6.10
0～24	18.72	9.40	8.24
0～48	19.38	9.74	9.00
0～72	20.06	9.82	9.30

a：チルバロシンに換算した値により算出

③ チルミコシン（牛）

牛（ホルスタイン雑種、3～5 日齢、4 頭/群）にチルミコシン（^{14}C 標識体）を 1 日 2 回 5 日間混餌（代用乳添加）投与（12.5 mg /kg 体重）した。投与終了後 7、21、31 及び 49 日目の各 4 頭を剖検し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪組織を採取した。また、投与終了後 7 日目に剖検した投与群については、投与前日及び投与開始後 12 日間、各個体から糞便及び尿を採取した。各採取試料について総放射活性残留物濃度を測定（測定結果は（3）残留性に記載）するとともに、HPLC/ESI-MS による代謝物の分析を実施した。肝臓では、主として未変化体及び代謝物 T-1 が検出された。その他に代謝物 T-3、T-8、T-11 及び T-12 が検出された。腎臓及び筋肉での代謝物の検出状況は肝臓と同様であった。投与終了後 7 日目までに、投与量の約 78%が糞便及び尿中に回収され、糞便が主要な排泄経路であった。糞便中には、主として未変化体が検出され、代謝物 T-1、T-4 及び T-11 が同程度の割合で検出された。その他に代謝物 T-3、T-8、T-11、T-12 及び T-13 が検出された。尿中には、主として未変化体が検出され、そのほかに T-1、T11 及び T-12 が検出された。組織中、糞中及び尿中に検出・同定された 7 種類の代謝物は以下のとおりであった。（参照 3）[報告書]（参照 31）[Sweeney_リリー社内資料_1998]

T-1：マイカミノース環のジメチルアミン部の脱メチル化体
T-3：マイカミノース環のジメチルアミン部の水酸基置換体
T-4：還元・硫酸化チルミコシン
T-8：メチル化チルミコシン

T-11：ジデスメチル化チルミコシン　(N,O-ジデスメチルチルミコシン)
T-12：脱メチル化チルミコシン（O-デスメチルチルミコシン）
T-13：T-4 のジデスメチル化体

牛（去勢雄、1 頭）にチルミコシン（^{14}C 標識体）を単回皮下投与（30 mg/kg 体重）した。投与 7 日後までに尿中に投与量の 16%、糞便中に 61%が排泄された。15 日後までに投与量の 90.8%が排泄された。投与量の 3.8%は注射部位に残存し、ごく一部は肝臓（9 µg eq/g）及び腎臓（18 µg eq/g）に残存した(Giera、1986a)。（参照 3）[報告書]（参照 30）[FAO_Tilmicosin, p3]

牛（去勢雄、1 頭）にチルミコシン（^{14}C 標識体）を単回皮下投与（20 mg/kg 体重）した。投与 7 日後まで尿中に投与量の 22.7%、糞便中に 63.5%が排泄された(Giera、1986b)。21 日後には 91.8%が糞便及び尿中に回収され、肝臓、腎臓及び接種部位に 0.3%が検出された。（参照 3）[報告書]（参照 30）[FAO_Tilmicosin, p3]

子牛にチルミコシン（^{14}C 標識体）を単回皮下投与（投与量不明）した。排泄物中には主としてチルミコシンが検出された(Giera & Peloso、1986)。肝臓ではチルミコシン、代謝物 T1（チルミコシンの N-desmetyl 体：mycaminose の-CH2 消失）、代謝物 T2（C84H143N3O26）が主として検出され、その他に、糞中では少量の代謝物 T3（マイカミノース環の-N(CH_3)$_2$ が-OH 置換されたもの）が検出された(Donoho、1988)。（参照 3）[報告書]（参照 30）[FAO_Tilmicosin, p3]

④ チルミコシン（豚）

子豚（体重 20kg 程度）にチルミコシン（^{14}C 標識体）を単回混餌投与（220 mg/kg 飼料）し、投与後 13 日間の尿及び糞便を採取した。投与量の 80%は糞便中、15%は尿中に排泄された (Giera&Thomson、1986)。（参照 3）[報告書]（参照 30）[FAO_Tilmicosin, p4]

子豚（体重 20kg 程度、2 頭）にチルミコシン（^{14}C 標識体）を単回混餌投与（110 mg/kg 飼料）した。投与後 11 日間に投与量の 69%（75.6%及び 62.3%）は糞便中、4.4%（3.9%及び 4.9%）は尿中に排泄された。排泄物中の回収量の 90%以上は投与後 3 日以内に検出された(Donoho & Thomson、1988)。（参照 3）[報告書]（参照 33）[FAO_Tilmicosin, p4]

子豚（体重 20kg 程度、6 頭）にチルミコシン（^{14}C 標識体）を 5 日間混餌投与（400 mg/kg 飼料）した。供試豚のうち、投与終了後 14 日目に剖検された 2 頭について糞及び尿中の排泄を調べた結果、投与量の 64.5%は糞便中、5.6%は尿中に排泄された。投与量の 62.2%は投与後 7 日以内に排泄された。排泄物中には主として未変化体が検出され、尿中には少量の代謝物 T-1、糞便中には代謝物 T-4（炭素の 2 重結合 1 か所が還元され、マクロライド環に-SO_3H が付加）が約 10%の割合で検出された(Donoho ら、1992)。（参照 3）[報告書]（参照 33）[FAO_Tilmicosin, p4]

（3）残留性

マクロライドを各種動物に投与した場合の残留性は、薬剤や対象動物の種類、投与経路により異なるが、タイロシンのように経口投与での残留性が非常に短いものから、チルミコシンのように経口､注射投与で比較的長期間の残留性がみられるものまで多様であった。（参照 3）[報告書]

① チルミコシン（牛）

牛（去勢雄 4 頭、雄 1 頭、体重 157～202 kg）にチルミコシン（^{14}C 標識体）を単回皮下投与（20 mg/kg 体重）した。休薬 3 日目（去勢雄 1 頭）、21 日目（去勢雄 2 頭）及び 56 日目（去勢雄 1 頭、雄 1 頭）に剖検し、組織中の総放射活性残留量を測定した。休薬 3 日目には肝臓及び腎臓の放射活性残留量は同等（36.0 及び 39.2 µg eq/g）であった。その後の残留量の減衰は肝臓の方が緩やかであった。筋肉では、休薬 3 日目に残留が確認（2.0 µg eq/g）され、その後は検出限界以下であった。休薬 3 日目の接種部位の残留量は 81.6 µg eq/g と最も高かったが、21 日目には肝臓と同低度となり、56 日目には肝臓より低値となった（Giera、1986b)。（参照 3）[報告書]（参照 37）[FAOCDR_Tilmicosin, p5]（参照 30）[FAO_Tilmicosin, p4-5]

牛（去勢雄 1 頭、体重約 200 kg）にチルミコシン（^{14}C 標識体）を単回皮下投与（30 mg/kg 体重）した。休薬 15 日目の肝臓、腎臓、筋肉及び接種部位の残留量は、それぞれ 17.6、8.9、0.2 及び 88.4 µg eq/g であった(Ginera、1986a)。（参照 0）[報告書]（参照 37）[FAOCDR_Tilmicosin, p5]（参照 30）[FAO_Tilmicosin, p5]

牛（体重約 200 kg、12 頭（2 又は 3 頭/時点））にチルミコシン（^{14}C 標識体）を単回皮下投与（10 mg/kg 体重）した。投与後の組織中残留濃度を表○に示した。休薬 3 日目の残留量は肝臓と腎臓で同等であった(19 及び 18 µg eq/g)。その後の残留量の減衰は肝臓の方が緩やかであった。筋肉と脂肪の残留量は肝臓・腎臓より大幅に低値であった。注射部位の残留は 4～6 週間持続した。肝臓、筋肉及び接種部位の未変化体の残留濃度を HPLC で測定（定量限界 0.06 µg/g ; 回収率 60～80%）した結果、総残留量に占める未変化体の割合は、肝臓では休薬 3 日目の 37%から 28 日目には 7%に減少した。接種部位での未変化体の割合は休薬 3 日目、28 日目ともに約 50%であった(Donoho、1988)。（参照 3）[報告書]（参照 37）[FAOCDR_Tilmicosin, p5-6]（参照 30）[FAO_Tilmicosin, p5-6]

表○　牛におけるチルミコシン単回皮下投与後の組織中残留濃度

組織	測定	各休薬期間後のチルミコシン濃度(µg eq 又は µg/g)				
		3 日 (n=2)	14 日 (n=2)	28 日 (n=3)	42 日 (n=3)	56 日 (n=2)
肝臓	総放射活性	19.44	11.63	5.74	3.52	2.72
	HPLC/未変化体	7.11	1.99	0.38	<0.10	<0.06
腎臓	総放射活性	18.09	2.51	0.59	0.27	NA
筋肉	総放射活性	0.40	0.09	<0.05	ND	NA
	HPLC/未変化体	0.18	<0.05	NA	NA	NA

脂肪	総放射活性	0.24	0.05	0.03	<0.04	NA
接種部位	総放射活性	73.53	13.82	5.07	0.94	0.33
	HPLC/未変化体	42	8.3	2.6	NA	NA

NA：未分析　ND：非検出

牛（去勢雄 8 頭、雌 4 頭、体重約 200 kg）にチルミコシンを単回皮下投与（10 mg/kg 体重）した。投与後 14、28、35 及び 42 日目にそれぞれ去勢雄 2 頭、雌 1 頭を剖検して組織を採材し、HPLC によって残留濃度を測定した（定量限界 0.05 μg/g ; 回収率（80%以上）によるデータの補正を行わず）。休薬 14 日目の残留濃度は肝臓 0.93 μg/g、腎臓 0.94 μg/g、接種部位 18.94 μg/g であった。筋肉及び脂肪は、休薬 14 日目で定量限界以下であった。休薬 28 日目の残留濃度は肝臓 0.26 μg/g、腎臓 0.14 μg/g 及び接種部位 2.92 μg/g であった(Peloso & Thomson、1988)。（参照 3）[報告書]（参照 37）[FAOCDR_Tilmicosin, p8]（参照 30）[FAO_Tilmicosin_, p7-8]

牛（ホルスタイン雑種、3～5 日齢、4 頭/群）にチルミコシン（^{14}C 標識体）を 1 日 2 回 5 日間混餌（代用乳添加）投与（12.5 mg/kg 体重）した。休薬 7、21、31 及び 49 日目に各 4 頭を剖検し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪組織を採取して総放射活性残留濃度を測定した。休薬 7 日目の残留濃度は肝臓 75.16 μg eq/g、腎臓 45.06 μg eq/g、筋肉 8.27 μg eq/g 及び脂肪 0.54 μg eq/g であった。肝臓は、残留濃度が最も高値であり、残留濃度の減少が最も遅かった。（参照 3）[報告書]（参照 31）[Sweeney_リリー社内資料_1998]

牛（3～5 日齢、雌雄各 2 頭/時点）にチルミコシンを 1 日 2 回 5 日間混餌（代用乳添加）投与（12.5 mg/kg 体重）した。休薬 14、21、28、35、42 及び 49 日目に剖検、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪組織を採材し、残留濃度を HPLC で測定した（定量限界 0.025 μg/g、検出限界 0.00753 μg/g）。ただし、休薬 28 日目の試験群では 1 頭を健康上の理由で試験から除外した。肝臓及び腎臓では高濃度の残留がみられ（休薬 14 日目で 1.5 及び 1.8 μg/g）、残留濃度の減衰も緩やかであった。筋肉及び脂肪では肝臓・腎臓に比べて残留濃度は大幅に低く、脂肪での残留濃度の減衰は他の組織よりも速やかであった。（参照 3）[報告書]（参照 38）[Chang_リリー社内資料_1998]

牛（ホルスタイン種、雄、10～20 日齢、4 頭/時点）にチルミコシンを 1 日 2 回 5 日間混餌（代用乳添加）投与（12.5 mg/kg 体重）した。休薬 14、21、28、35、42 及び 49 日目に剖検、採材し、残留濃度を HPLC で測定した（定量限界 0.025 μg/g、検出限界 0.00178～0.00300　0.025 μg/g）。肝臓及び腎臓での残留濃度は高く（休薬 14 日目で肝臓 2.0 μg/g 及び腎臓 2.5 μg/g）、減衰も緩やかであった。筋肉、脂肪、小腸及び心臓は肝臓・腎臓と比べて残留濃度は大幅に低く、筋肉、小腸及び心臓は休薬 35 日目、脂肪は休薬 42 日目には全例定量限界以下であった。（参照 3）[報告書]（参照 39）[味戸_リリー社内資料_2000]

② チルミコシン（豚）

豚（去勢雄、体重 15.5～18 kg、3 頭（うち非投与対照 1 頭））にチルミコシン（^{14}C 標

識体）を単回混餌投与（220 mg/kg 飼料、およそ 5 mg/kg 体重相当）した。休薬 13 日目の残留濃度は、肝臓 0.07 µg/g、腎臓 0.08 µg/g、筋肉及び脂肪 0.02µg/g 未満であった(Giera & Thomson、 1986)。（参照 3）[報告書]（参照 37）[Tilmicosin_FAOCDR, p7]（参照 30）[FAO_Tilmicosin, p7]

豚（雌雄各 3 頭及び非投与対照 2 頭、体重約 22 kg、）にチルミコシン（^{14}C 標識体）を 1 日 2 回 5 日間混餌投与（400 mg/kg 飼料、18 mg/kg 体重/日相当）した。休薬 0 日、7 日及び 14 日目に雌雄 1 頭ずつを剖検し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して総放射活性及び HPLC により残留濃度を測定した。測定結果を表○に示した。休薬 7 日及び 14 日目の残留濃度は、肝臓 1.42 及び 0.38 µg eq/g、腎臓 0.70 及び 0.16 µg eq/g、筋肉<0.02 µg eq/g、脂肪 0.02 及び<0.01 µg eq/g であった。肝臓に最も高濃度の残留がみられ、主たる残留物は未変化体と推測された(Giera & Thomson、 1986)。（参照 3）[報告書]（参照 37）[FAOCDR_Tilmicosin, p7]（参照 30）[FAO_Tilmicosin, p7]

豚（去勢雄 3 頭及び雌 6 頭、体重約 17 kg、非投与対照 3 頭）にチルミコシン（^{14}C 標識体）を 5 日間混餌投与（600 mg/kg 飼料、23 mg/kg 体重/日相当）した。休薬 0 日（6 時間）、14 日及び 28 日目に 3 頭ずつ剖検し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪を採取して総放射活性及び HPLC により残留濃度を測定した。測定結果を表○に示した。休薬 14 日及び 28 日目の残留濃度は、肝臓 1.58 及び 0.32 µg eq/g、腎臓 0.58 及び 0.15 µg eq/g、筋肉＜0.10 µg eq/g、脂肪<0.06 µg eq/g であり、肝臓に最も高濃度の残留がみられた(Donoho & Kennington, 1993)。（参照 3）[報告書]（参照 37）[FAOCDR_Tilmicosin, p7]（参照 30）[FAO_Tilmicosin, p7]

表○　豚におけるチルミコシン 5 日間混餌投与後の組織中残留濃度

組織	投与量（mg/kg）	測定	各休薬期間後のチルミコシン濃度（µg eq 又は µg/g）			
			0 日	7 日	14 日	28 日
肝臓	400	総放射活性	4.55	1.42	0.38	
		HPLC/未変化体	2.33	0.75	0.19	
	600	総放射活性	10.62		1.58	0.32
		HPLC/未変化体	9.86		1.04	0.14
腎臓	400	総放射活性	4.31	0.70	0.16	
		HPLC/未変化体	2.34	0.35	0.09	
	600	総放射活性	12.28		0.58	0.15
		HPLC/未変化体	12.98		0.41	0.07
筋肉	400	総放射活性	0.39	<0.02	<0.02	
		HPLC/未変化体	0.24	<0.05	<0.05	<0.10
	600	総放射活性	1.09		<0.10	NA
		HPLC/未変化体	1.00		<0.05	
脂肪	400	総放射活性	0.12	<0.02	<0.01	
		HPLC/未変化体	0.13	<0.05	NA	
	600	総放射活性	0.41		<0.06	<0.06

		HPLC/未変化体	0.44		<0.05	NA

NA：未分析

豚（雌雄各 15 頭、体重約 60 kg）にチルミコシンを 21 日間混餌投与（400 mg/kg 飼料）した。休薬 0（6 時間）、7、14 及び 21 日目に雌雄各 3 頭を剖検（非投与対照雌雄各 3 頭は休薬 0 日目）、採材し、残留濃度を HPLC で測定した（定量限界 0.02 μg/g）。残留濃度は肝臓で最も高値であり、休薬 0 日目 4.16μg/g から 7 日目 0.71 μg/g、14 日目 0.19 μg/g、21 日目 0.06 μg/g に減衰した。筋肉及び脂肪の残留濃度は低く、休薬 7 日目では定量限界以下であった(Readnour & Darby、1993)。（参照 3）[報告書]（参照 37）[FAO_CDR_Tilmicosin, p9]（参照 30）[FAO_Tilmicosin, p9]

４．抗菌活性

（１）抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

~~①　抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ~~

マクロライドは、細菌リボソームの構成ユニットの一つである 50S サブユニット中の 23S rRNA にあるドメイン V の 2058 及び 2059 位のアデニン塩基付近に可逆的に 1:1 の割合で結合することによる。この結果、アミノアシル tRNA 及びペプチジル tRNA のリボソームへの結合を阻害し、細菌のタンパク質合成を阻害することにより、発育・増殖を阻止する静菌作用を示す。（参照 40）[Walsh_Antibiotics_2003]（参照 6）[明石_日薬理誌_2007]

マクロライドは一般に静菌的に作用する。また、作用方法は時間依存性が高く、濃度上昇よりも暴露時間の持続により抗菌作用が発揮される。（参照 3）[報告書]（参照 41）[Prescott_Antimicrobial therapy_2000]（参照 42）[Craig_CID_1998]

（２）抗菌スペクトル

マクロライドに共通する事項として、抗菌スペクトラムは比較的狭いといわれている。マクロライドは一般に、グラム陽性球菌（ブドウ球菌、連鎖球菌等）、グラム陽性桿菌（*Arcanobacterim*、*Bacillus*、*Corynebacterium*、*Erysiperothrix*、*Lactobacillus*、*Listeria* 等）、マイコプラズマ属及びある種のグラム陰性菌（*Actinobacillus*、*Brucella*、*Campylobacter*、*Pasteurella*、*Haemophilus*、*Brachyspira*、*Lawsonia*、*Leptospira* 等）に対し有効である。*Clostridium*、*Fusobacterium*、*Bacteroides* 等の嫌気性菌に活性を有する。グラム陰性菌である *E. coli*、*Salmonella* 等の腸内細菌科細菌、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）等は、その外膜構造により、マクロライドが細胞質内に到達できないため自然耐性である。染色体上にコードされた排出ポンプもグラム陰性菌のマクロライド自然耐性に関与するといわれている。（参照 3）[報告書]（参照 5）[小原_日化療会誌_2000]（参照 43）[Nakajima_JIC_1999]（参照 41）[Prescott_Antimicrobial therapy_2000]（参照 44）[Norcia_J Antibiot_1999]

各薬剤の抗菌活性スペクトラムを表〇～〇に示す。（参照 0）[報告書]（参照 45）[稲元_リリー社内資料]（参照 46）[Manor_Lilly RCL_1988]（参照 47~~37~~）[McGuire_ Antibiot Chemother_1961]（参照 48）[三楽_AIV-TS スペクトラム]（参照 49）[Ose_J Antibiotics_1986]

1　表○　標準菌株に対するマクロライド系抗生物質の抗菌スペクトル

菌種	菌株	株数	最小発育阻止濃度（MIC）（μg/mL）				
			EM	TS	TYV	TMS	MRM
グラム陽性菌							
Staphylococcus aureus	C87 、 C3 、5260、5261、ATCC 6538P、S5-1 、Shishikura2、FDA 209P	8	<0.025～12.5	<0.025～50	<0.025～3.13	<0.025～>100	<0.025～25
Staphylococcus hyicus	KK-109、S2-4、Ando2 、Ando5	5	<0.025～0.39	0.05	<0.025～0.1	<0.025～25	<0.025
Streptococcus agalactiae	埼 37-1-1 、IEM60/59	2	<0.025	0.39～0.78	0.2 ～0.78	1.56	3.13～6.25
Streptococcus pyogenes	41、T3 RI	2	<0.025	<0.025～0.1	<0.025～0.2	0.1 ～1.56	<0.025～6.25
Streptococcus suis	NAVAL 12、I-1	2	0.05～25	0.78～<100	0.2 ～<100	0.39 ～100	0.1～50
Erysipelothrix rhusiopathiae	Marienfelde、N-1、2	3	0.05	0.1	0.2	<0.025	0.05
Truepella (*Actinomyces*) *pyogenes*	ATCC 19411、63.10.12.92 、63.10.27.205、NAVAL11 、NAVAL42	5	<0.025～25	<0.025～>100	0.2～>100	<0.025～>100	<0.025～50
Actinomyces bovis	KI-104063	1	>100	>100	>100	>100	>100
Bacillus subtilis	ATCC 6633	1	>100	>100	>100	>100	100
グラム陰性菌							
Actinobacillus pleuropneumoniae	SHP-1 、NB001、Hi-1、TH237	4	0.1～12.5	0.78～50	1.56～100	1.56～25	6.25～50
Bordetella bronchiseptica	S-1、A-19、2、3、4	5	6.25～50	100	50～>100	6.25～50	6.25～50
Escherichia coli	NIHJ 他 [1)]	37	12.5～>100	100～>100	25～>100	25～>100	25～>100
Histophilus somni (*Haemophilus somuns*)	5485	1	0.78	0.78	3.13	1.56	0.39
Klebsiella pneumoniae	Kasaya MNU	1	>100	>100	>100	>100	100
Mannheimia (*Pasteurella*) *haemolytica*	N791、SA-14、NN-2、HU-2	4	3.13	25～50	50～100	6.25	12.5
Pasteurella multocida	989、NN-7、TI-19、B-1、B-2、SMP-1	7	1.56～3.13	25～50	100～>100	3.13 ～6.25	6.25
Proteus mirabilis	記載なし	1	>100	>100	>100	>100	100
Morganella (*Proteus*) *morganii*	Kono	1	>100	>100	>100	>100	>100

Proteus vulgaris	IAM1203	1	>100	>100	>100	>100	100
Salmonella Dublin	NZX、SF-8、AI-3、L775、GW-1	5	100～>100	>100	>100	100	>100
Salmonella Enteritidis	N、Sa-57、Sa-62、Sa-70、Sa-87、Sa-88、Sa-89、Sa-90、Sa-98	9	50～100	>100	>100	100～>100	>100
Salmonella Infantis	Sa-21、Sa-23、Sa-24、Sa-42、Sa-43	5	100～>100	>100	>100	100～>100	>100
Salmonella Typhimurium	IH-4、EM-、SIC-8401、TI-21、EF-85-9、L417	6	50～>100	>100	>100	100～>100	>100
マイコプラズマ							
Acholeplasma laidlawii	MAFF-1050、PG-10	2	0.05～0.1	0.02～3.13	0.2～0.78	0.05～0.78	0.2～3.13
Mycoplasma dispar	B41	1	<0.00625	<0.00625	<0.00625	<0.00625	<0.00625
Mycoplasma bovirhinis	PG-43	1	<0.00625	<0.00625	<0.00625	<0.00625	<0.00625

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

（参照 45）[稲元_リリー社内資料]

【事務局より】
上の表（参照 45）[稲元_リリー社内資料]に評価対象マクロライド 5 成分の MIC が記載されているため、以下の表 3 点（タイロシン、チルバロシン及びチルミコシンの抗菌スペクトル）については削除予定です。

表○　標準菌株及び施設保存株のタイロシンの抗菌スペクトル

菌種 1)	菌株	株数	~~最小発育阻止濃度（MIC）~~ (μg/mL)
グラム陽性菌			
Bacillus subtilis	ATCC 6633	1	0.39
Corynebacterium diphtheriae	PW8M、195M、4631	3	0.1～0.2
Kocuria rhizophila (*Micrococcus luteus*)	ATCC 9341	1	0.2
~~*Staphylococcus albus* 2)~~	~~X21~~	~~1~~	~~0.78~~

Staphylococcus aureus	209P、209P、H9、H11、H12、H21 、 H26 、H61、H67A、H87A 、H135A、H282、H294、H389	14	0.39～3.13
S. aureus （エリスロマイシン耐性）	209P	1	100
S. aureus （ペニシリン耐性）	209P	1	0.78
Streptococcus pneumonia	Park I、Parker II、5W、7E	4	0.2～0.4
Streptococcus pyogenes	C203 、 ATCC 10389、ATCC 10526 、Clement 、Keim	5	0.1～0.2
グラム陰性菌			
Bordetella bronchisepticum	NRRL B-140	1	100
Brucella abortus	A-4640-51	1	>100
Brucella meliteneis	M-5141-51	1	6.25
Brucella suis	S-4712-50	1	12.5
Enterobacter (*Aerobacter*) *aerogenes*	ATCC 8308	1	>100
Escherichia coli	ATCC 4157	1	>100
Klebsiella pneumonia	FDL KL4	1	50
Neisseria meningitidis	ATCC 6253	1	0.78
Pasteurella multocida		1	25
Proteus vulgaris	ATCC 9484	1	>100
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 9027	1	>100
Salmonella Enteritidis	ATCC 9221	1	>100
~~*Shigella paradysenteriae*[2)]~~	~~758~~	~~1~~	~~100~~
抗酸菌			
Mycobacterium avium	ATCC 7992	1	3.13
Mycobacterium phlei	ATCC 355	1	0.39
Mycobacterium sp.	ATCC 607	1	0.2
マイコプラズマ			
Mycoplasma spp. (pleuropneumonia-like organisums (PPLO))	295、299、455	3	<0.09
真菌			
Candida albicans	A17	1	>100
Saccharomyces pastorianus	X52	1	>100
Trichophyton interdigitale	A19	1	>100
Trichophyton rubrum	A20	1	>100

1) (　)内は参照 X に記載されている旧菌種名

~~2) 菌学名承認リストに非掲載の菌種名（参照 51）[Skerman_IJSEM_1980]~~

（参照 46）[Manor_Lilly RCL_1988]（参照 47）[McGuire_ Antibiot Chemother_1961]

表○　標準菌株に対するチルバロシンの抗菌スペクトル

菌種	菌株	MIC（μg/mL）
Staphylococcus aureus	209P	0.78
Staphylococcus epidermidis	-	0.78
Kocuria rhizophila (*Micrococcus luteus*)	ATCC 9341	<0. 05
Corynebacterium flavescens (*Microbacterium flavum*)	ATCC 10340	<0.05
Bacillus subtilis subsp. *spizizenii*	ATCC 6633	0.39
Bacillus circulans	ATCC 9966	<0.05
Bacillus licheniformis	ATCC 25972	0.39
Corynebacterium diphteriae	ATCC 11913	<0.05
Rhodococcus (*Corynebacterium*) *equi*	IAM 1038	0.20
Aerococcus viridans (*catalasicus*)	NCIB 9642	0.39
Sinomonas atrocyanea (*Arthrobacter atrocyaneus*)	ATCC 13752	>100
Bacillus sp. (*Arthrobacter viscosus*)	ATCC 15294	0.39
Streptococcus pyogenes	NY-5	0.39

1) (　)内は参照 48~~X~~に記載されている旧菌種名

- : 不明

（参照 48）[三楽_AIV-TS スペクトラム]

表○　野外分離株に対するチルミコシンの抗菌スペクトル

菌種	菌株数	MIC（μg/mL）[1)]
グラム陽性菌		
Staphylococcus aureus		0.78
Streptococcus agalactiae		3.12
Streptococcus suis		3.12 [a]
Erysipelothrix rhusinppathiae		0.195
Trueperella (*Actinomyces*) *pyogenes*		0.024 [a]
Clostridium perfringens		3.12
C. sordellii		3.12
グラム陰性菌		
Fusobacterium necrophorum		3.12
Brachyspira (*Treponema*) *hyodysenteriae*		>50
Escherichia coli		50
Salmonella Typhimurium		>50
S. Choleraesuis		>50
Actinobacillus pleuropneumoniae	29	1.56
Pasteurella multocida	102	6.25
Mannheimia (*Pasteurella*) *haemolytica*	155	1.56
Bordetella bronchiseptica		12.5
マイコプラズマ等		
Mycoplasma hyopneumoniae		0.78

M. hyorhinis		12.5
M. gallisepticum		0.048 [a]
M. dispar		0.097 [a]
M. alkalescens		0.048
M. bovirhinis		0.024
M. bovoculi		0.048
Acholeplasma laidlawii		0.024
A. modicum		0.048

空欄は菌株数不明

1) 数値は MIC の最頻値

a: MIC 50 μg/mL 以上の臨床分離株を認める

（参照 49） [Ose_J Antibiotics_1986]

（3）対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

動物用医薬品として~~、14 員環マクロライドのエリスロマイシン及び 16 員環の複数の~~マクロライド~~は~~が、表〇のとおり牛、馬、豚及び鶏の各種疾病を適応症と~~に対して、[Ⅱ．1．（3）]の表〇に示した有効菌種で承認を取得~~している。~~（表〇）~~

~~牛では *Mannheimia haemolytica*、*Pasteurella multocida* 及び各種のマイコプラズマ等の肺炎原因菌、*Staphylococcus* spp.及び *Streptococcus* spp.等の乳房炎その他の疾病原因菌、豚では *Mycoplasma hyopneumoniae* その他のマイコプラズマ、*Pasteurella multocida* 及び *Actinobacillus pleuropneumoniae*（豚胸膜肺炎）等の肺炎原因菌、*Lawsonia intracellularis*（慢性型増殖性腸炎）及び *Brachyspira hyodysenteriae*（豚赤痢）等の下痢症原因菌、*Erysipelothrix rhusiopathiae*（豚丹毒）、鶏では *Haemophilus paragallinarum*（伝染性コリーザ）、*Mycoplasma gallisepticum* 及び *Mycoplasma synoviae*（鶏マイコプラズマ病）等である。~~（参照 3）[報告書]

表〇マクロライドの対象疾病及び原因菌

動物種	対象疾病	原因菌	成分				
			EM	TS	TYV	TMS	MRM
牛	肺炎、細菌性肺炎等	*Mannheimia haemolytica*				○	
		Pasteurella multocida				○	
		Mycoplasma spp.	○	○		○	
		Ureaplasma diversum				○	
		Staphylococcus spp.、*Streptococcus* spp.	○	○			
		Corynebacterium spp.	○				
	乳房炎	*Staphylococcus* spp.、*Streptococcus* spp.	○	○			
	子宮内膜炎	*Staphylococcus* spp.、Streptococcus spp.		○			
豚	肺炎	*Actinobacillus pleuropneumoniae*				○	○
		Pasteurella multocida				○	

		Mycoplasma hyopneumoniae、その他マイコプラズマ	○	○	○	○	○
	豚丹毒	*Erysipelothrix rhusiopathiae*	○	○			
	豚増殖性腸炎	*Lawsonia intracellularis*		○	○		
	豚赤痢	*Brachyspira hyodysenteriae*		○			
鶏	呼吸器性マイコプラズマ病	*Mycoplasma gallisepticum*、*M.synovie*	○	○	○		○
	伝染性コリーザ	*Avibacterium (H). paragallinarum*	○				○
	鶏ブドウ球菌症	*Staphylococcus aureus*	○				○

エリスロマイシン、タイロシン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシンが対象とする牛、豚及び鶏の病原菌の一部について、病畜由来野外分離株の感受性について表○-1～○-5 に示した。

【事務局より】
10 株未満のデータ（灰色に塗りつぶしている行）は原則削除予定です。ただし、その菌種に対してほかに MIC のデータがない場合等は、MIC 範囲は記載し、MIC_{50} 及び MIC_{90} の値を削除する予定です。

表○-1　エリスロマイシン製剤の有効菌種に対する MIC【整理中】

動物種	菌種	分離年	分離国	由来	菌株数	MIC (μg/mL)			参照文献
						範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	
牛	*Staphylococcus aureus*	1999~2000	日本	乳汁（潜在性乳房炎）	25	0.06~0.5	0.06	0.25	50[Kamata リリー社内資料 2000]
	Staphylococcus spp.（*S. aureus* を除く。） ~~*Streptococcus*~~				106	<0.03~>64	0.25	>64	
	Mycoplasma bovis（等）	1996~1997	日本	鼻腔スワブ	10	50~>100	100	>100	52[Hirose J VM 2003]
		2008~2009	日本	不明	29	16~>512	512	>512	53[Uemura JVMS 2010]
	Mycoplasma bovirhinis	1996~1997	日本	鼻腔スワブ	68	12.5~>100	100	>100	52[Hirose J VM 2003]
		2008~2009	日本	不明	39	256~>512	512	>512	53[Uemura JVMS 2010]
豚	~~*Erysipelothrix rhusiopathiae*~~								
	Mycoplasma hyopneumoniae	1970~1981	日本	肺炎	54	2.5~20	10	10	55[Yamamoto JVMS 1986]
		不明	日本	不明	7	12.5~25	—	—	62[武田薬品 AIV-TS 1, p3]

	Mycoplasma hyorhinis	1991~1994	日本	呼吸器病・多発性漿膜炎	107	>100	>100	>100	58[Kobayashi_JVMS_1996]
	Mycoplasma hyosynoviae	1980~1984	日本	肺・関節滑液	27	50~>100	>100	>100	
		1994~1995			27	100~>100	>100	>100	
鶏	~~*Haemphilus paragallinarum*~~								
	Mycoplasma gallisepticum (ML 感受性株)	不明	日本	不明	4	0.05~1	—	—	62[武田薬品_AIV-TS_1, p3]
	M. gallisepticum (ML 耐性株)				13	100~>100	>100	>100	
	Mycoplasma synoviae	不明	日本	不明	4	100~>100	—	—	

1 注：空欄は未実施又はデータがない。

2

3 表○-2 タイロシン製剤の有効菌種に対する MIC

動物種	菌種	分離年	分離国 1)	由来	菌株数	MIC (μg/mL) 範囲	MIC$_{50}$	MIC$_{90}$	参照文献
牛	*Staphylococcus aureus*	1999~2000	日本	乳汁（潜在性乳房炎）	25	0.06~16	0.5	4	50[Kamata_リリー社内資料_2000]
	~~CNS (Coagulase negative~~ *Staphylococcus* spp.（*S. aureus* を除く。）				106	<0.03~64<	1	>64	
	Mycoplasma bovis	1996~1997	日本	鼻腔スワブ	10	0.2~6.25	1.56	6.25	52[Hirose_JVM_2003]
		2008~2009	日本	不明	29	1~256	128	128	53[Uemura_JVMS_2010]
		不明	日本 米国 英国 FR/DE/DK	不明	5 5 5 5 計 20	0.025~>100	1	5	61[Hannan_AAC_1997]
	Mycoplasma bovirhinis	1996~1997	日本	鼻腔スワブ	68	<0.05~12.5	0.39	0.78	52[Hirose_JVM_2003]
		2008~2009	日本	不明	39	0.25~128	8	64	53[Uemura_JVMS_2010]
豚	*Mycoplasma hyopneumoniae*	2000~2002	BE	不明	21	<0.015~>1	0.06	0.12	54[Vicca_AAC_2004]
		1970~1981	日本	肺炎	54	0.02~0.16	0.04	0.08	55[Yamamoto_JVMS_1986]

		不明	日本 米国 英国 FR/D E/DK	不明	5 5 5 5 計 20	0.025~ 0.25	0.1	0.25	61[Hannan_ AAC_1997]
		1970~ 1981	日本	肺炎	14	≦ 0.0125 ~0.2	0.05	0.2	56[高橋_リリー社内資料]
		1989~ 1990			25	≦ 0.0125 ~0.1	0.025	0.05	
		1991	日本	肺炎	6	0.025~ 0.1	0.05	0.1	57 [中西_リリー社内資料_1993]
		不明	日本	不明	7	0.05~0. 2	―	―	62[武田薬品_AIV-TS_1] p4
		1988	日本	肺	30	0.025~ 0.2	0.1	0.1	63[東大医動_Mp_感受性, p5]
		1993	英国	肺	11	0.06~1	0.125	0.25	67[Aitoken_ リリー社内資料_1998]
	Mycoplasma hyorhinis	1991~ 1994	日本	呼吸器病・多発性漿膜炎	107	0.39~5 0	0.78	12.5	58[Kobayashi_JVMS_1996]
		不明	日本 米国 英国 FR/D E/DK	不明	5 5 5 5 計 20	0.25~2. 5	0.5	2.5	61[Hannan_ AAC_1997]
		1970～ 1984	日本	肺炎	24	0.39~0. 78	0.78	0.78	64[東大医動_MpMhAIV-TS_感受性, p5]
	Mycoplasma hyosynoviae	1980~ 1984	日本	肺・関節滑液	27	0.05~0. 78	0.1	0.78	58[Kobayashi_JVMS_1996]
		1994~ 1995			27	0.05~2 5	0.2	0.78	
		不明	日本 米国 英国 FR/D E/DK	不明	5 5 5 3 計 18	0.025~ >10	0.25	1	61[Hannan_ AAC_1997]
		1979～ 1984	日本	肺炎・関節炎	26	0.05~3. 13	0.05	1.56	64[東大医動_MpMhAIV-TS 感受性] p4
	Lawsonia intracellularis	不明	英国	増殖性腸炎	3	64	―	―	59[McOrist_JCM_1995]
	Brachyspira hyodysenteriae	1985~ 2000	日本	豚赤痢	27	4~ > 128	>128	>128	60[Ohya_ JVMS_2010]

		2001~2005			15	4~>128	>128	>128	
		2006~2009			30	8~>128	>128	>128	
鶏	*Mycoplasma gallisepticum*	不明	日本 米国 英国 FR/DE/DK	不明	5 5 5 5 計20	~~0.01~~0.025~10	0.01	2.5	61[Hannan_AAC_1997]
	Mycoplasma gallisepticum (ML 感受性株)	不明	日本	不明	4	≦0.003~0.012	―	―	62[武田薬品_AIV-TS_1]p4
	M. gallisepticum (ML 耐性株)				13	0.1~12.5	6.25	6.25	
	Mycoplasma synoviae	不明	日本 米国 英国 FR/DE/DK	不明	5 5 5 13 計28	0.025~50	0.025	50	61[Hannan_AAC_1997]
		不明	日本	不明	4	0.006~0.05	―	―	62[武田薬品_AIV-TS]p4
		1978~1988	日本	不明	15	0.05~0.2	0.1	0.2	65[武田薬品_MsAIV-TS]p3

注：空欄は未実施又はデータがない。

1) BE：ベルギー、FR/DE/DK：フランス、ドイツ又はデンマーク

表○-3　チルバロシン製剤の有効菌種に対する MIC

動物種	菌種	分離年	分離国	由来	菌株数	MIC (μg/mL)			参照文献
						範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	
豚	*Mycoplasma hyopneumoniae*	不明	日本	不明	7	0.006~0.05	0.012	0.05	62[武田薬品_AIV-TS_1, p3]
		1988	日本	肺	30	≦0.013	≦0.013	≦0.013	63[東大医動_Mp 感受性, p5]
	Mycoplasma hyosynoviae	1979~1984	日本	肺炎・関節炎	26	≦0.0125~0.2	≦0.0125	0.05	64[東大医動_MpMhAIV-TS 感受性, p4]
	Mycoplasma hyorhinis	1970~1984		肺炎	24	0.05~0.1	0.1	0.1	64[東大医動_MpMhAIV-TS 感受性, p5]
鶏	*Mycoplasma gallisepticum* (ML 感受性株)	不明	日本	不明	4	≦0.003~0.012	―	―	62[武田薬品_AIV-TS_1, p4]
	Mycoplasma ~~G~~gallisepticum (ML 耐性株)				13	≦0.05~0.78	0.39	0.39	

	Mycoplasma synoviae	不明	日本	不明	4	≦ 0.003~0.025	－≦0.003	－0.025	62[武田薬品_AIV-TS, p4]
		1978~1988	日本	不明	15	0.05~0.2	0.1	0.2	65[武田薬品_MsAIV-TS, p3]

表○-4　チルミコシン製剤の有効菌種に対する MIC

動物種	菌種	分離年	分離国1)	由来	菌株数	MIC (μg/mL)			参照文献
						範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	
牛	*Mannheimia haemolytica*	1983~1985	米国	呼吸器・鼻腔	155	0.78~50	1.56	3.12	49[Ose_J Antibiotics_1986]
		不明	豪州	病性鑑定	25	≦ 0.78~3.12	1.56	1.56	66[Stephens_Australian Vet J_1993]
		1996	DE NL	不明	10 8 計 18	1~＞32	4	16	67[Aitoken_リリー社内資料_1998]
		不明	日本	不明	67	3.13~6.25	3.13	6.253.13	4568[稲元_リリー社内資料_1995]
		1998~2000	日本	肺炎	32	0.39~3.13	3.13	3.13	69[林_リリー社内資料_2000]
		1989~2001	日本	鼻腔スワブ・肺	47	<0.025 ~3.13	1.57	3.13	70[片岡_リリー社内資料_2001a]
	Pasteurella multocida	1984~1985	米国	呼吸器	55	0.39~25	3.12	6.25	49[Ose_J Antibiotics_1986]
		不明	豪州	病性鑑定	25	≦ 0.78~6.25	1.56	3.12	66[Stephens_Australian Vet J_1993]
		1996~1997	DE NL IT	不明	13 18 1 計 32	≦ 0.251~8	1	4	67[Aitoken_リリー社内資料_1998]
		不明	日本	不明	122	0.78~25	6.25	12.5	4568[稲元_リリー社内資料_1995]
		1998~2000	日本	肺炎	34	0.78~3.13	0.78	1.56	69[林_リリー社内資料_2000]
	Mycoplasma bovis	1992~1997	BE/NL 英国	肺	33 12 計 45	≦ <0.015 ~>32	0.25	3216	67[Aitoken_リリー社内資料_1998]
		1996	日本	不明	9	0.20~1.57	0.20	1.57	71[片岡_リリー社内資料_2001b]

		2008~2009	日本	不明	29	64~>512	>512	>512	53[Uemura_JVMS_2010]
	Mycoplasma bovirhinis	1998~2000	日本	肺炎	32	≦0.025~0.39	0.05	0.10	69[林_リリー社内資料_2000]
		1996	日本	不明	10	0.20~6.25	0.39	3.12	71[片岡_リリー社内資料_2001b]
		2008~2009	日本	不明	39	0.25~>512	32	256	53[Uemura_JVMS_2010]
	Mycoplasma dispar	1998~2000	日本	肺炎	5	0.20~25	0.20	25	69[林_リリー社内資料_2000]
						~~0.025~0.2~~	~~0.05~~	~~0.2~~	~~71[片岡_リリー社内資料_2001b]~~
	Mycoplasma spp.	1997	DE	肺	1	0.06	0.06	—	67[Aitoken_リリー社内資料_1998]
	Mycoplasma serogroup 7	1997	DE	不明	2	0.06~0.125	0.06	—	
	Ureaplasma diversum	1996	BE	肺	2	0.03	0.03	—	
		1998~2000	日本	肺炎	7	0.20~0.78	0.20	0.78	69[林_リリー社内資料_2000]
豚	*Actinobacillus pleuropneumoniae*					~~0.78～25~~	~~1.56~~	~~3.13~~	~~45[稲元_リリー社内資料_1995]~~
		1991	日本	鼻腔・気管支周囲リンパ節・肺炎	12	0.2~3.13	1.56	3.13	57[中西_リリー社内資料_1993]
		1994~1996	IR 英国	肺	12 23 計 35	2~8	8	16	67[Aitoken_リリー社内資料_1998]
		1986~1989	日本	肺（胸膜肺炎）	35	0.78~25	1.56	3.13	68[稲元_リリー社内資料]
	Pasteurella multocida	不明	米国	不明	36	0.78～6.25	3.12	6.25	49[Ose_J Antibiotics_1986]
						~~0.1～≧100~~	~~3.13~~	~~12.5~~	~~45[稲元_リリー社内資料_1995]~~
		1991	日本	鼻腔・気管支周囲リンパ節・肺炎	8	0.39~1.56	0.78	1.56	57[中西_リリー社内資料_1993]
		1991~1997	IR DE 英国	肺・鼻腔スワブ	28 3 16 計 47	0.5~16	2	8	67[Aitoken_リリー社内資料_1998]
		1985~1989	日本	肺	61	0.1~ ≧100	3.13	12.5	68[稲元_リリー社内資料]

	Mycoplasma hyopneumoniae	1970~1981	日本	肺炎	14	0.025~0.78	0.39	0.78	56[高橋_リリー社内資料]
		1989~1990			25	≦0.0125~0.39	0.1	0.39	
		1991	日本	肺炎	6	0.1 ～0.2	0.1	0.2	57[中西_リリー社内資料_1993]
		2000~2002	BE	不明	21	0.25~>16	0.5	0.5	54[Vicca_AAC_2004]
		1993	英国	肺	11	0.125~1	0.5	1	67[Aitoken_リリー社内資料_1998]

—：未実施又はデータがない。

1) BE：ベルギー、DE：ドイツ、IR：アイルランド、IT：イタリア、NL：オランダ

表○-5　ミロサマイシン製剤の有効菌種に対する MIC

動物種	菌種	分離年	分離国	由来	菌株数	MIC (μg/mL)			参照文献
						範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	
豚	*Actinobacillus pleuropneumoniae*	1986~1989	日本	肺炎	35	6.25~≧100	50	50	72[Inamoto_JVMS_1994a]
	Mycoplasma hyopneumoniae	1970~1990	日本	肺炎	14	≦0.0125~1.56~~/0.05~3.13~~[a]	0.39~~/0.78~~[a]	1.56~~/3.13~~[a]	73[Inamoto_JVMS_1994b]
		1989~1990			25	0.05~3.13	0.78	3.13	

~~a：1970~1981 年分離株/1989~1990 年分離株~~

（4）指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する~~マクロライド系抗生物質の~~ MIC 分布

現在、国内でマクロライド系抗生物質を使用している家畜は牛、豚及び鶏であり、それらに由来する主な食品媒介性病原菌としては、グラム陰性菌である腸管出血性大腸菌、カンピロバクター、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。

これらのうち、サルモネラ及び大腸菌はマクロライド系抗生物質に対し自然耐性である。（参照 3）[報告書]

国内の農場において牛、豚及び鶏から分離されたカンピロバクター（*C. jejuni* 及び *C. coli*）及び腸球菌（*Enterococcus faecalis* 及び *E. faecium*）に対するエリスロマイシンの MIC を表○-1～~~及び~~○-4 に示した。（参照 74）[動薬検_JVARM_2001-2015]

表○　農場における健康牛、豚及び鶏由来 *C. jejuni* に対する~~カンピロバクターの~~エリスロマイシンの MIC に対する感受性 **~~【動物種別のデータを整理中】~~**

動物種	項目	年									
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015

牛	菌株数	4	22	33	45	51	51	47	71	60	45
	MIC 範囲	0.25-4	0.25-2	0.5-4	0.5-4	0.25-2	0.13-4	0.13-4	0.25-2	<0.12-2	<0.12-2
	MIC_{50}	0.5	1	1	2	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5
	MIC_{90}	4	2	2	2	1	0.5	1	1	1	1
	耐性率 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
豚	菌株数	0	0	0	0	0	1	2	2	1	0
	MIC 範囲	-	-	-	-	-	1	0.5-1	1	1	-
	MIC_{50}	-	-	-	-	-	0.5	0.5	0.5	1	-
	MIC_{90}	-	-	-	-	-	0.5	1	0.5	1	-
	耐性率 (%)	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0	0.0	-
肉用鶏	菌株数	24	57	34	58	56	0	32	56	48	49
	MIC 範囲	0.5-16	0.5-4	0.5-4	0.5-8	0.13-2	-	0.13-2	0.25-2	<0.12-1	<0.12-2
	MIC_{50}	1	2	1	2	0.5	-	0.5	0.5	0.25	0.25
	MIC_{90}	4	4	4	2	2	-	2	2	1	0.5
	耐性率 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	0.0	0.0	0.0	0.0
産卵鶏	菌株数	12	53	43	49	60	91	47	79	49	62
	MIC 範囲	0.25-4	0.12-16	0.5-4	0.5-4	0.13-8	0.13-2	0.13-4	0.13-4	<0.12-1	<0.12-2
	MIC_{50}	1	1	1	2	0.5	0.5	0.5	0.5	0.25	0.5
	MIC_{90}	2	4	2	4	2	1	2	2	0.5	2
	耐性率 (%)	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

1 MIC の単位は μg/mL。ブレイクポイントは 32μg/mL。

2

3 表○　農場における健康牛、豚及び鶏由来 *C. coli* に対するエリスロマイシンの MIC

動物種	項目	年									
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
牛	菌株数	0	5	3	6	3	9	6	4	6	6
	MIC 範囲	-	4	4->512	2-16	2	1->128	0.5->128	0.5-4	1->128	2->128
	MIC_{50}	-	4	8	4	2	4	1	1	2	2
	MIC_{90}	-	4	>512	16	2	>128	>128	4	>128	>128
	耐性率 (%)	-	0.0	33.3	0.0	0.0	22.2	16.7	0.0	33.3	16.7
豚	菌株数	28	64	42	62	62	45	57	42	59	38
	MIC 範囲	1->512	0.25-512	4->512	1->512	0.5->128	0.25->128	0.25->128	0.25->128	0.25->128	0.25->128
	MIC_{50}	>512	8	>512	16	>128	4	4	2	2	2
	MIC_{90}	>512	512	>512	>512	>128	>128	>128	>128	>128	>128
	耐性率 (%)	-	-	-	-	-	44.4	42.1	42.9	44.1	-
肉用鶏	菌株数	3	7	4	6	12	17	3	5	8	12
	MIC 範囲	0.25-8	0.5->512	0.25-8	0.5-8	0.13->128	0.5->128	0.5->128	0.25-2	0.13-32	0.25-1
	MIC_{50}	0.25	2	0.25	1	0.25	1	0.5	1	0.25	0.5

	MIC_{90}	8	>512	8	8	>128	64	>128	2	32	1
	耐性率 (%)	0.0	28.6	0.0	0.0	16.7	-	33.3	0.0	12.5	0.0
産卵鶏	菌株数	12	15	8	7	10	17	11	10	9	12
	MIC 範囲	0.5-4	0.13-8	1-16	0.5-4	0.25-4	0.13->128	0.13-2	0.13-1	0.13-1	<0.12-2
	MIC_{50}	2	1	4	2	1	1	0.25	0.25	0.5	1
	MIC_{90}	4	2	16	4	2	1	2	1	1	2
	耐性率 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	5.9	0.0	0.0	0.0	0.0

MIC の単位は μg/mL。ブレイクポイントは 32μg/mL。

表○　農場における健康牛、豚及び鶏由来~~の~~腸球菌（*E. faecalis*）に対するエリスロマイシンの MIC**【整理中】**

動物種	項目	年									
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
牛	菌株数	12	6	10	8	6	8	14	3	6	5
	MIC 範囲	≦0.125-4	≦0.125-2	0.5-512	0.5-4	2	0.25-4	≦0.125-2	0.5-2	1->128	0.5-2
	MIC_{50}	0.25	0.5	2	1	2	1	0.5	2	4	2
	MIC_{90}	2	2	512	4	2	4	2	2	≥128	2
	耐性率 (%)	0.0	0.0	20.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	50.0	0.0
豚	菌株数	27	17	21	18	30	13	39	22	8	16
	MIC 範囲	≦0.125->512	≦0.125->512	0.25->512	0.5->512	1->512	1->128	0.25->128	0.5->128	4->128	≦0.125->128
	MIC_{50}	2	512	512	512	512	>128	16	>128	≥128	8
	MIC_{90}	≥512	≥512	>512	>512	512	>128	>128	>128	≥128	≥128
	耐性率 (%)	33.3	82.4	61.9	72.2	60	76.9	53.8	59.1	62.5	56.3
肉用鶏	菌株数	40	59	39	50	124	54	90	55	31	67
	MIC 範囲	≦0.125->512	≦0.125->512	≦0.125->512	≦0.125->512	≦0.125->512	≦0.125->128	0.5->128	0.25->128	≦0.125->128	0.25->128
	MIC_{50}	1	4	256	2	128	4	16	4	2	4
	MIC_{90}	≥512	≥512	512	512	512	>128	>128	>128	≥128	≥128
	耐性率 (%)	35.0	47.5	64.1	44	52.4	50	53.3	49.1	48.4	44.8
産卵鶏	菌株数	64	52	67	65	123	65	76	67	56	89
	MIC 範囲	≦0.125->512	≦0.125->512	≦0.125->512	≦0.125->512	≦0.125->512	≦0.125->128	≦0.125->128	≦0.125->128	≦0.125->128	0.25->128
	MIC_{50}	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2
	MIC_{90}	≥512	512	512	512	512	>128	>128	>128	≥128	≥128
	耐性率 (%)	31.3	40.4	35.8	35.4	33.3	21.5	27.6	23.9	17.9	14.6

MIC の単位は μg/mL。ブレイクポイントは 8 μg/mL。

表○　農場における健康畜由来の腸球菌（*E. faecium*）に対するエリスロマイシンの MIC**【整理中】**

動物種	項目	年									
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
牛	菌株数	23	13	53	24	16	38	44	10	27	25
	MIC 範囲	≦0.125-512	≦0.125-2	≦0.125-16	≦0.125-512	≦0.125-16	≦0.125->128	≦0.125->128	1-8	≦0.125->128	≦0.125-8
	MIC_{50}	≦0.125	≦0.125	≦0.125	4	4	2	1	4	2	4
	MIC_{90}	2	2	2	512	16	>128	8	8	8	4
	耐性率 (%)	4.3	0.0	3.8	20.8	43.8	28.9	11.4	30.0	11.1	8.0
豚	菌株数	21	19	35	21	33	30	33	18	47	16
	MIC 範囲	≦0.125->512	≦0.125->512	≦0.125->512	≦0.125->512	≦0.125-512	0.25->128	≦0.125->128	≦0.125->128	≦0.125->128	≦0.125->128
	MIC_{50}	2	2	2	2	2	4	2	4	2	4
	MIC_{90}	512	>512	>512	8	512	>128	16	>128	>128	>128
	耐性率 (%)	23.8	15.8	28.6	19.0	36.4	33.3	15.2	50.0	27.7	37.5
肉用鶏	菌株数	26	19	63	31	40	49	84	46	107	13
	MIC 範囲	≦0.125->512	≦0.125-512	≦0.125->512	≦0.125-512	≦0.125-512	≦0.125->128	≦0.125->128	≦0.125->128	≦0.125->128	≦0.125->128
	MIC_{50}	0.5	1	1	1	1	2	1	0.5	0.5	4
	MIC_{90}	512	8	512	512	512	64	>128	>128	>128	>128
	耐性率 (%)	15.4	15.8	34.9	22.6	32.5	24.5	32.1	23.9	22.4	38.5
産卵鶏	菌株数	19	30	33	23	30	42	64	22	69	11
	MIC 範囲	≦0.125-512	≦0.125->512	≦0.125->512	0.25-16	≦0.125-512	≦0.125-8	≦0.125-8	≦0.125-8	≦0.125->128	0.25-8
	MIC_{50}	0.5	0.25	1	1	4	2	0.5	0.5	1	1
	MIC_{90}	4	2	256	4	16	8	4	4	4	4
	耐性率 (%)	5.3	10.0	15.2	8.7	46.7	19.0	6.3	9.1	8.7	9.1

MIC の単位は μg/mL。ブレイクポイントは 8 μg/mL。

5．マクロライド対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

（1）マクロライドに対する耐性の基本的機序

細菌におけるマクロライドに対する耐性の基本的な機序は以下のとおりである。（参照 75）[Roberts_AAC_1999]（参照 5）[小原_日化療会誌_2000]（参照 76）[Luangtongkum_Future Microbiol_2009]（参照 77）[Roberts_Front Microbiol_2011]

耐性の獲得機構は、外来遺伝子を獲得する場合と薬剤標的物質の遺伝子が変異する場合があり、遺伝子が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 6）[明石_日薬学誌_2007]（参照 78）[井上_Jpn J Antibiot_2004]（参照 79）[Norcia_J Antibiot_2004]

①　標的部位の変化及び修飾

内因性の耐性機序：マクロライドの結合部位である 23S rRNA のドメイン V の塩基置換並びに 50S リボソームの構成要素である L4 及び L22 リボソームタンパクのアミノ酸

置換等突然変異による標的部位の構造変化によって生じる。

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

② 薬物不活性化作用

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

③ 薬物の排出

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

（2）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○に示した。（参照 75）[Roberts_AAC_1999]（参照 77）[Roberts_Front Microbiol_2011]（参照 80）[Vester_AAC_2001]（参照 4）[Leclercq_CIDis_2002]

erm 遺伝子を有する細菌は遺伝子発現により、23S rRNA への結合部位が同じ MLS_B に対して交差耐性を示す。（参照 75）[Roberts_AAC_1999]（参照 77）[Roberts_Front Microbiol_2011]（参照 80）[Vester_AAC_2001]（参照 4） [Leclercq_CID_2002]

これらのマクロライド獲得耐性遺伝子を発現する菌種の中で、マクロライド耐性が問題となるヒトの主要な感染症原因菌は、グラム陽性菌の黄色ブトウ球菌（*S. aureus*）、*Streptcoccus 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* 遺伝子である。黄色ブドウ球菌では *ermB*、*ermA* 及び *ermC* 遺伝子、*S. pyogenes* では *ermB*、*ermA*、*mefA* 及び *mefE* 遺伝子、*S. pneumoniae* では *ermB*、*mefE* 及び *mefA* 遺伝子、腸球菌では *ermB* 遺伝子が一般的であり、よく解析されている。（参照 77）[Roberts_Front Microbiol_2011]（参照 4）[Leclercq_CID_2002]（参照 81）[Robinson_AAC_2006]（参照 82）[Varaldo_AAC_2009]（参照 83）[Del Grosso_AAC_2011]

これらのマクロライド耐性決定因子は、細菌の可動性遺伝因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 Tn*3*（～5 kb）トランスポゾン又は Tn*917*（5,614 kb、*ermB* 遺伝子）（*E. faecalis*）に若しくは接合トランスポゾンである Tn*916*（～18 kb、*tetM* 遺伝子）（*E. faecalis*）を原型とする複合トランスポゾン（20～26 kb）上に存在することが多い。（参照 82）[Varaldo_AAC_2009]（参照 84）[Tomich_J Bacteriol_1980]（参照 85）[Franke_J Bacteriol_1981]（参照 86）[Ike_J Bacteriol_1984]（参照 87）[Clewell_J Bacteriol_1988]

S. pneumoniae のこのような複合トランスポゾン上には *ermB*、*mefA*、*mefE* 遺伝子等が存在する。*S. pyogenes* 及び *S. pneumoniae* の *mefA* 遺伝子は 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. pyogenes* 及び *S. pneumoniae* では染色体上に

存在することが一般的である。（参照 82）[Varaldo_AAC_2009]（参照 88）[Banks_J Infect Dis_2003]（参照 89）[Giovanetti_JAC_2005]（参照 90）[Palmieri_AAC_2012]

表○　獲得耐性遺伝子に関連した MLS に対する交差耐性

耐性の機序		獲得耐性遺伝子	耐性の表現型 1)			遺伝子の保有が報告された細菌属（一部）
			マクロライド	リンコマイシン	ストレプトグラミン群	
①標的部位の変化及び修飾	23S rRNA メチラーゼ	*erm* 2)	R	R	R(ストレプトグラミン B 群に耐性)	*Actinobacillus, Actinomyces, Aeromicrobium, Bacillus, Bacteroides, Campylobacter, Clostridium, Corynebacterium, Enterococcus, Escherichia, Eubacterium, Fusobacterium, Gardnerella, Haemophilus, Klebsiella, Lactobacillus, Micromonospora, Neisseria, Pediococcus, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella, Selenomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Streptomyces, Treponema, Veillonella, Wolinella*
		cfr 3)	S(ただし、タイロシン等の一部の 16 員環マクロライドに低感受性を付与)	R	R(ストレプトグラミン A 群に耐性)	*Clostridium, Staphylococcus, Streptococcus*
③薬物の排出	ATP トランスポーター	*msr*	R	S	R(ストレプトグラミン B 群に耐性)	*Enterococcus, Staphylococcus*
		lsa	S	R	R(ストレプトグラミン A 群に耐性)	*Enterococcus*
	主要なファシリテータートランスポーター	*mef*	R	S	S	*Acinetobacter, Corynebacterium, Enterococcus, Neisseria, Micrococcus, Staphylococcus, Streptococcus*
②薬剤不活化作用	ホスホリラーゼ	*mph*	R	S	S	*Pseudomonas, Staphylococcus*
	ヌクレオチジルトランスフェラーゼ	*lnu*	S	R	S	*Enterococcus, Staphylococcus*
	エステラーゼ	*ere*	R	－	－	*Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Proteus*

1) S：感受性、R：耐性

2) Erm は、マクロライド、リンコマイシン及びストレプトグラミン B 群の構成部位に作用し、交差耐

性を起こさせる。

3) Cfr は、Erm と同じような 23S rRNA メチラーゼであるが、フェニコール系、オキサゾリジノン系、リンコマイシン系及びストレプトグラミン A 群に交差耐性を獲得させる。更にスピラマイシン、タイロシン等の一部の 16 員環マクロライドに対しても低感受性を獲得させる。（参照 91）[Shen_JAC_2013]

－：参照文献に記載なし。

一部のグラム陽性菌における~~対して 16 員環マクロライドは他の~~マクロライド及びやリンコマイシンの耐性遺伝子や耐性の表現型等を~~と異なる薬剤感受性を示す場合があり、~~表○に示した。（参照 4）[Leclercq_CID_2002]

MLS_B 耐性には誘導型又は構成型がある[4]。構成型ではマクロライド及びリンコマイシン系の交差耐性が生じるが、誘導型ではみられない。14 員環マクロライドには誘導型耐性[5]が認められ、菌株によっては容易に耐性化が起こる。一方、16 員環マクロライドには誘導型耐性が認められておらず、構~~造~~成型耐性のみである。（参照 80）[Vester_AAC_2001]（参照 4）[Leclercq_CID_2002]（参照 5）[小原_日化療会誌_2000]（参照 43）[Nakajima_JIC_1999]

表○　グラム陽性菌における~~対す~~る 14 及び 15 員環マクロライド、16 員環マクロライド並びにリンコマイシンに対するマクロライド耐性の表現型及び~~獲得耐性~~遺伝子型~~に関連した交差耐性~~

菌種	耐性機序	獲得遺伝子	~~薬剤による耐性の~~表現型別	耐性の表現型~~薬剤~~		
				14 又は 15 員環 ML~~マクロライド系~~	16 員環 ML~~マクロライド系~~	クリンダマイシン
Staphylococcus spp.	標的部位の修飾	*erm*	MLS_B 誘導型~~的~~	R[1)]	s~~S~~[2)]	s[3)]
			MLS_B 構成型~~的（非誘導的）~~	R	R	R
	薬剤の排出	*msr*(A)	MS_B 型~~構成的~~	R	S	S
	薬物不活性化	*lnu*(A)	リンコマイシン型~~サミン誘導的~~	S	S	S*
Streptococcus spp.及び *Enterococcus* spp.	標的部位の修飾	*erm*	MLS_B 誘導型~~的~~	R or I[4)]	R or I or s	R or I or s
			MLS_B 構成~~的（非誘導的）~~	R	R	R
	薬剤の排出	*mef*(A)	マクロライド~~誘導的~~	R or I	S	S

[4] MLS_B 耐性の発現には誘導型又は構成型がある。誘導型耐性では、細菌はメチラーゼをコードしない非活性型の mRNA を産生し、mRNA は誘導剤となるマクロライド存在下でのみ活性化する。一方、構成型耐性では、誘導剤の存在がなくともメチラーゼをコードする活性型の mRNA が産生される。誘導剤の存在により、mRNA の再構成が起こり、リボソームがメチラーゼをコードする配列を転写可能になると考えられている。誘導型 *erm* 遺伝子を保有する株は、誘導剤のマクロライドに対しては耐性となるが、非誘導剤のマクロライド及びリンコマイシン系抗生物質には感受性を保つ。（参照 4）[Leclercq_CID_2002]

Enterococcus faecium	薬剤の不活性化	*lnu*(B)	リンコマイシン型~~サミン誘導的~~	S	S	S*

1) R：耐性
2) S：感受性
3) s：*in vitro* では感受性を示すが *in vivo* では構成的な耐性菌を選択する可能性がある。
4) I：耐性と感受性の中間
*) 殺菌作用は減少

（3）耐性遺伝子の伝達

染色体上のマクロライド耐性遺伝子及び転移遺伝子上のマクロライド耐性遺伝子は、細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との接合により直接同種及び他菌種の他の菌に伝達することが可能である。

細菌の遺伝子伝達又は交換機構は腸球菌の接合伝達性プラスミド、*S. pneumoniae* の形質転換、黄色ブドウ球菌及び *S. pyogenes* のファージによる形質導入等が一般的である。（参照 87）[Clewell_J Bacteriol_1988]（参照 89）[Giovanetti_JAC_2005]

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。動物の腸管常在グラム陰性病原菌では自然形質転換はまれであるが、カンピロバクター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 92）[Wang_J Bacteriol_1990]

[Ⅱ．５．（２）]で記載した腸球菌は、ヒト及び牛、豚及び鶏の腸内細菌叢に生息する。一方、牛、豚及び鶏由来の食品媒介性病原菌であるカンピロバクターもこれら動物の腸内に生息する。（参照 93）[Horrocks_Anaerob_2009]そのため、腸球菌の薬剤耐性遺伝子により動物の体内で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）マクロライド及び他の系統の抗生物質との交差耐性

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

また、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であるクラリスロマイシン及びアジスロマイシン、マクロライドと交差耐性を示すリンコマイシン系抗生物質であるリンコマイシン及びクリンダマイシン、ストレプトグラミン系抗生物質であるキヌプリスチン及びダルホプリスチン並びにクロラムフェニコールの構造式等を表○-1～○-4 に示した。（参照 94）[Yao_MCM_1999]（参照 6）[明石_日薬学誌_2007]（参照 78）[井上_Jpn J Antibiot_2004]

①　マクロライド系

ヒト及び動物用医薬品として使用されているエリスロマイシン（14 員環）、動物用医薬品として使用されているタイロシン、チルバロシン、チルミコシン及びミロサマイシン（いずれも 16 員環）は、ヒト医療で使用されるクラリスロマイシン（14 員環）、アジスロマイシン（15 員環）等と化学構造が類似している。（参照 6）[明石_日薬学誌_2007]（参照 78）[井

上_Jpn J Antibiot_2004]（参照 79）[Norcia_J Antibiot_2004]

14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド間では一定の交差耐性が認められるが、タイロシン等 16 員環マクロライドと 14 員環、15 員環マクロライドとの交差は不完全である。14 員環マクロライド間での耐性は一貫して認められる。14 員環と 16 員環マクロライド間の耐性は多く認められるが、14 員環マクロライドは時に MLS_B 耐性を誘導するが 16 員環マクロライドではみられない等の違いがある（表○【↑上記の表】）。（参照 3）[報告書 p126, p134]。

② ケトライド系

ケトライド系抗生物質は、14 員環マクロライドの誘導体であり、3 位クラジノースをカルボニル基（ケトン体）に置換した構造となっている。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と同じであるが、23S rRNA のドメイン V（2058 及び 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ことが大腸菌で確認されている。このため、14 及び 15 員環マクロライドに比べ抗菌力が強く、23SrRNA アデニン・ジメチラーゼ合成を阻害するため 14 及び 15 員環マクロライドへの誘導型耐性株にも強い抗菌力を発揮する。このことから、マクロライドとケトライドとの交差耐性は限定的であるといえる。（参照 3）[報告書]（参照 78）[井上_Jpn J Antibiot_2004]（参照 80）[Vester_AAC_2001]（参照 4）[Leclercq_CID_2002]（参照 95）[山口_日化療会誌_2003]

③ リンコマイシン系及びストレプトグラミン系

マクロライドの結合部位はリンコマイシン及びストレプトグラミン B のそれと重複し、2058 位のアデニン残基の変異や修飾により、マクロライド・リンコマイシン・ストレプトグラミン B への同時耐性（MLS_B 耐性）が引き起こされる。（参照 96）[高折_グッドマン・ギルマン薬理書_2003c_p1599]（参照 5）[小原_日化療会誌_2000]（参照 43）[Nakajima_JIC_1999]

リンコマイシン系抗生物質は、表 19 に示すように構造上は異なるが、マクロライドと同様に、細菌リボソームの 50S サブユニットに結合してタンパク質合成を阻害し、静菌的に作用する。[II．５．（１）]に記載したマクロライド耐性機序のうち、特に薬剤の標的部位が変化した場合は、14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド並びにリンコマイシン全てに交差耐性を獲得する。（参照 6）[明石_日薬学誌_2007]（参照 78）[井上_Jpn J Antibiot_2004]（参照 79）[Norcia_J Antibiot_2004]（参照 97）[Harada_JVMS_2006]

ストレプトグラミン B（キヌプリスチン）及びストレプトグラミン A（ダルホプリスチン）は、いずれも 50S リボソームサブユニットと結合してタンパク質合成を阻害する。ストレプトグラミン B は、マクロライドと同一部位に結合して同様の作用を示すが、ストレプトグラミン A は、近隣部位に結合し、50S リボソームの立体構造を変化させることによって、ストレプトグラミン B の標的部位への結合を相乗的に促進する。14 及び 16 員環マクロライドとの交差耐性はまれである。(参照 96) [高折_グッドマン・ギルマン薬理書_2003c_p1599]（参照 5）[小原_化療学会誌_2000]（参照 43）[Nakajima_JIC_1999]

構造耐性での作用部位の変化による交差耐性（*erm* 遺伝子）は MLS_B のいずれにも耐性化をもたらすが、ストレプトグラミン A は影響を受けず感受性のままである。さらに、薬剤排泄機序による耐性についても影響を受けない。そのためストレプトグラミン A＋B は感受性を保持できる。ストレプトグラミンの耐性化は A、B の両者が耐性になって初めて

認められるもので、MLS_B 耐性によってもストレプトグラミン A+B への交差耐性は発現しない。(参照 3) [報告書 p134] (参照 98) [Laclercq_AAC_1991a] (参照 99) [Laclercq_AAC_1991b]

④ オキサゾリジノン系

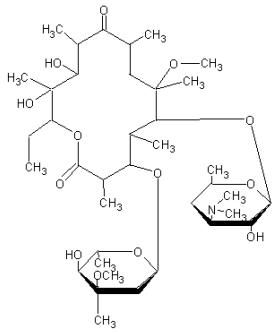
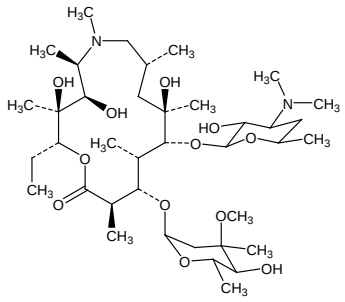
リネゾリドも、リボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA に結合することによって、タンパク質合成を開始する 70S リボソーム複合体の形成を阻害する。ユニークな結合部位を持つこと及びタンパク質合成の初期段階に作用することから、他の系統の薬剤との交差耐性はみられない。(参照 100) [高折_グッドマン・ギルマン薬理書_2003a]

⑤ その他

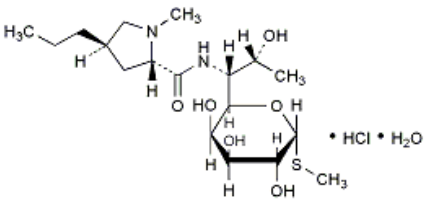
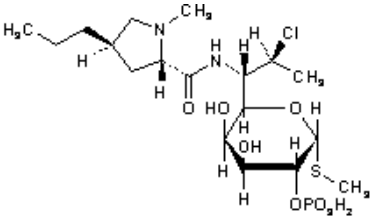
表 20 に示すクロラムフェニコールとその同系統の抗生物質は、マクロライドと同様にリボソームの 50S サブユニットに結合し、細菌のタンパク質合成を阻害するが、結合部位がマクロライドと異なることから、*cfr* 遺伝子保有株を除き通常では交差耐性は示さない。*cfr* 遺伝子保有株は 16 員環マクロライド系抗生物質に対し低感受性を獲得する。(参照 91) [Shen_JAC_2013] (参照 101) [高折_グッドマン・ギルマン薬理書_2003b]

【事務局より】
以下の表 4 点は、後ほど別紙参考として評価書案から切り分ける予定です。

表○-1 ヒト用医薬品として使用される主要なマクロライドの概要

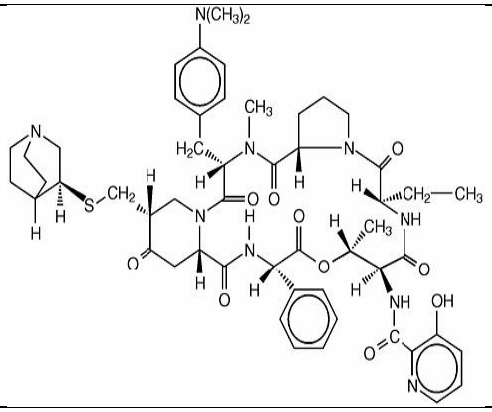
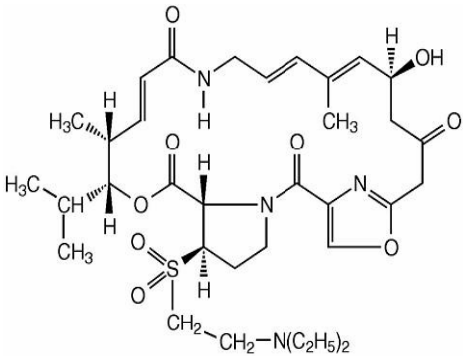
一般名	クラリスロマイシン	アジスロマイシン
構造式		
分子式	$C_{38}H_{69}NO_{13}$	$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$
適応症	表在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、感染性腸炎等	皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎等

表○-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

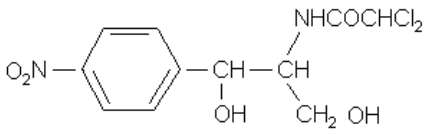
一般名	リンコマイシン (動物用医薬品としても使用)	クリンダマイシン (動物用医薬品(イヌ用のみ)としても使用)
構造式		
分子式	$C_{18}H_{34}N_2O_6S$	$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$

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○-3　ヒト用医薬品として使用される主要なストレプトグラミン系抗生物質の概要

一般名	キヌプリスチン（ストレプトグラミン B）	ダルホプリスチン（ストレプトグラミン A）
構造式		
分子式	$C_{53}H_{67}N_9SO_{10}S$	$C_{34}H_{50}N_4O_9S$
適応症	バンコマイシン耐性 *E. faecium* 感染症	

表○-4　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）他の系統の抗生物質との共耐性

［Ⅱ．５．（２）］で記載したとおり *ermB* 遺伝子は腸球菌において詳しく解析され、プラスミドやトランスポゾン上にコードされることが報告されている。

ermB 遺伝子と~~同一のプラスミド上には~~ *vatD* 又は *vatE* 遺伝子（ストレプトグラミン A 耐性）~~や及び~~ *vanA* 遺伝子（バンコマイシンを含むグリコペプタイド耐性）が同一プラスミド上~~同時~~に存在することが報告されている。米国やデンマークの調査では、鶏由来 *E. faecium* 又は市販家きん肉由来 *E. fecalis* では、プラスミド上に *ermB* 及び *vatD* 又は *vatE* 遺伝子が近接して存在し、両遺伝子が腸球菌間で接合伝達すること、染色体上に *ermB* 及び *vatE* 遺伝子が近接して存在すること等が報告されている。（参照 3）[報告書 p131]（参照

X）[Hammerum_AAC_2001]（参照 102）[Simjee_AAC_2002]（参照 X）[Bozdogan_AAC_1999]（参照 X）[Jensen_AAC_2000]

一方で、これらの遺伝子はそれぞれ独立した発現機構（プロモーター）を保持しており、複数の遺伝子が同一プラスミド上に存在する意義はわか解っていない。

~~マクロライドとストレプトグラミンは耐性機序を共有しており、マクロライドの *ermB* 遺伝子とストレプトグラミンの *vatE* 遺伝子が双方の耐性を発現する可動性耐性遺伝子であることが解明されているが（参照 3）[報告書 p134]（参照 102）[Simjee_AAC_2002]、米国における調査から、これらの遺伝子による臨床的なストレプトグラミン耐性への寄与はないと示唆されている。~~米国における調査では、鶏由来から分離されたストレプトグラミン耐性 *E. faecium* の一部~~ほとんど~~の株~~は~~から *ermA* 遺伝子（6%）及び *ermB* 遺伝子（10%）が検出されたが~~を保有しておらず~~、*vatD* 及び *vatE* 遺伝子は検出されなかった。さらに、ヒト菌血症由来 *E. faecalis* 及び *E. faecium* ~~から分離された~~（ストレプトグラミン耐性 *E. faecium* を含む。）~~*ermB* を保有しておらず一部が~~から *vatD* 及び *vatE* 遺伝子は検出されず、*E. faecalis* の *vatE* 遺伝子の保有や *E. faecium* への伝達が臨床上の問題となる可能性は低いとしている~~を保有しているのみであった~~。~~共耐性を示唆するような双方の遺伝子の共同保有についての報告はない。~~（参照 3）[報告書 p131~~134~~]（参照 102）[Simjee_AAC_2002]（参照 103）[Jones_AAC_2004]（参照 104）[Hayes_JAC_2005]

また、国内における動物由来腸球菌の検討では、遺伝子学的な検討はされていないものの、表現~~原~~型としての耐性においてマクロライドと~~及び~~ストレプトグラミン系抗生物質の感受性分布には一定の関連性はみられず、両者間での交差耐性又は共耐性を裏づけるようなデータは得られていない。（参照 3）[報告書 p119-120, p131]（参照 105）[Kojima_ Zoonosis Pulblic Health_2010]（参照 106）[飼料事業_2004]

バンコマイシンやリネゾリド等のその他の系統の抗生物質については、動物へのマクロライド使用がこれらの共耐性獲得に関連するという報告はない。（参照 3）[報告書 p131]

（3）マクロライド及び関連する系統の医療分野における重要度

「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」（平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定。以下「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。）において、MLS_B 系抗生物質は表○のとおりランク付けされている。家畜に使用されるマクロライド系抗生物質は、エリスロマイシンが「Ⅱ：高度に重要」、16 員環マクロライドが「Ⅲ：重要」となっている。（参照 107）[食安委_抗菌性物質重要度ランク_2006]

表○　ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおける MLS_B 系抗生物質のランク

抗菌性物質	ランク	基準
・14 員環[a]及び 15 員環構造を有するマクロライド系に属するもの（エリスロマイシンを除く。）	Ⅰ：きわめて高度に重要	ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんど無いもの

・ストレプトグラミン系に属するもの ・リンコマイシン系に属するもの ・マクロライド系のエリスロマイシン	Ⅱ:高度に重要	当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合に、有効な代替薬があるが、その数がⅢにランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない場合
・16 員環構造を有するマクロライド系に属するもの	Ⅲ：重要	当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合にも、同系統又は異なった系統に有効な代替薬が十分にあるもの

a: ケトライド系を含む。

ヒトの臨床現場において、マクロライドはカンピロバクター感染症、レジオネラ症、百日咳、マイコプラズマ症、非結核性抗酸菌症及び *Chlamydia trachomatis* による性感染症等の治療に用いられている。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）[JAID/JSC_感染症治療 GL_呼吸器_2014]（参照）[JAID/JSC_感染症治療 GL_腸管_2016]

リンコマイシン系抗生物質は、-感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、赤痢菌、*Peptostreptococcus* 属、*Bacteroides* 属、*Prevotella* 属、マイコプラズマ等による感染症に使用する（表〇-2）。（参照 10）[PMDA_DB]

ヒト用ストレプトグラミン系抗生物質であるキヌプリスチン・ダルホプリスチン製剤の適応症は「キヌプリスチン・ダルホプリスチンに感性のバンコマイシン耐性エンテロコッカス・フェシウム」による各種感染症である（表〇-3）。（参照 10）[PMDA_DB]それ以外のヒトの腸球菌による日和見感染症においてストレプトグラミン系抗生物質は推奨薬とされていない。

7．ハザードの特定に係る検討

（1）マクロライド及び関連する系統の系抗生物質で治療可能なヒトの主要感染症

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）に基づく一類から五類までの感染症及び主要な腸管感染症（食中毒を含む。）として国立感染症研究所のウェブサイトに掲載されている感染症のうち、病原体が細菌であり、マクロライド又はマクロライドと交差耐性が認められる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た。それらの感染経路、発生状況等を検討した結果、国内の牛、豚及び鶏由来の畜産食品を介して感染・発症する可能性を考慮すべき感染症は、カンピロバクター感染症であると考えられた。

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。2016 年におけるカンピロバクターを原因とする食中毒発生件数は 339 件、患者数は 3,272 名と報告されており、細菌による食中毒の原因として最も多い。（参照 110）[厚労省_食中毒統計_2006-2016]

国立感染症研究所感染症疫学センター（IDSC）が、国内におけるヒトの下痢原性病原菌の分離例を収集しており、2004～2017 年に報告されたカンピロバクターの分離例数を表

○に示した。この期間において、1 年間に報告された *C. jejuni* 及び *C. coli* の分離例数の幅は、279 件（2017 年）～1,240 件（2005 年）であった。*C. jejuni* 及び *C. coli* の分離例は、日本において分離報告された全ての腸内細菌分離例の約 19～30%を占めていた。また、分離されるカンピロバクターの大多数は *C. jejuni* で約 89～96%であり、*C. coli* は約 2～11%であった。（参照 111）[感染研_IASR 2004-2016]（参照 112）[感染研_IASR 2016-2017]

カンピロバクター感染症の治療においては、マクロライドが第一選択薬として推奨されているが、ホスホマイシン（経口薬）なども使用されている。（参照 109）[JAID/JSC_感染症治療 GL_腸管_2016]（参照 113）[感染研__IDWR_2005]

表○　国内におけるヒト腸疾患由来カンピロバクター及び腸内細菌の分離例数 1)

	分離例数(全体に対する割合(%))													
	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年 a)	2017 年 a)
C. jejuni 2)	1,150 (96,4)	1,189 (95.9)	995 (92.6)	1,039 (95.1)	1,119 (92.3)	863 (89.8)	892 (92.0)	770 (92.4)	763 (93.2)	693 (96.0)	846 (93.5)	178 (93.7)	492 (89.3)	262 (93.9)
C. coli 2)	26 (2.2)	30 (2.4)	46 (4.3)	35 (3.2)	67 (5.5)	77 (8.0)	63 (6.5)	62 (7.4)	56 (6.8)	26 (3.6)	55 (6.1)	12 (6.3)	58 (10.5)	16 (5.7)
C. jejuni /coli 3)	17	21	34	19	26	21	15	1	－	3	4	0	1	1
C. jejuni 及び *coli* の合計 4)	1,193 (22.0)	1,240 (24.6)	1,075 (21.5)	1,093 (19.0)	1,212 (24.1)	961 (24.7)	970 (26.0)	833 (21.8)	819 (27.3)	722 (25.2)	905 (28.7)	487 (24.1)	551 (30.4)	279 (20.3)
腸内細菌分離株全体 5)	5,428	5,038	5,008	5,741	5,022	3,886	3,731	3,813	2,997	2,867	3,148	2,024	1,811	1,376

1) 分離例数は輸入症例を含む。

2) 下段括弧内は、カンピロバクター分離例全体数に対する *C. jejuni* 又は *C. coli* のそれぞれの菌種の割合（%）

3) *C. jejuni* 又は *C. coli* として報告

4) 下段括弧内は、腸内細菌分離例全体数に対する *C. jejuni* 及び *C. coli* の分離例合計数の割合（%）

5) 大腸菌、赤痢菌、カンピロバクター属菌並びにチフス菌及びパラチフス A 菌以外のサルモネラ属菌。2016 年は赤痢菌の分離報告がない。

a) 速報値

（２）ヒトの常在菌による感染症の検討

牛、豚及び鶏の腸管常在菌のうち、腸球菌等のヒトの腸管にも常在している菌についても、牛、豚及び鶏に対してマクロライドを使用した結果としてマクロライド耐性菌が選択される可能性があるが、一般的にそれらの菌の病原性は非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられる。これらの菌の薬剤耐性が問題となるのは、食品を介してヒトの腸管等の細菌叢に定着し、間接的に医療環境を

汚染した場合であると考えられる。疾病治療のため医療機関に入院し、手術等を受けることで感染症に対する抵抗力が低下した患者では、腸球菌等による感染症は予後の悪化を招くため、医療現場では警戒されている。

これまでに牛、豚及び鶏並びにヒトにおいて同一の又は同系統の抗菌性物質に対する薬剤耐性が獲得され、遺伝的性状が類似している菌株が分離される等の報告がある常在菌については、ハザードの特定において検討する必要がある。(参照 114) [Hammerum_Foodborne Pathog Dis_2010] (参照 115) [Biavasco_Appl Environ Microbiol_2007] (参照 116) [山口_Jpn J Antibiot_2010]

グラム陰性菌である大腸菌、*Klebsiella*、*Enterobacter* 等の腸内細菌科細菌、緑膿菌等は、動物やヒトの腸管から分離され、ヒトにおいて日和見感染症の原因となるが、[Ⅱ．４．（２）]に記載したとおり、これらはマクロライドに対して自然耐性である。

グラム陽性菌である腸球菌に対しては、マクロライドは抗菌活性を示し、マクロライド耐性腸球菌は薬剤耐性決定因子を保有している可能性があるが、ヒトの腸球菌感染症の治療にマクロライドは用いられていない。

一方、他系統の抗生物質に対する交差耐性及び共耐性や他の菌属・菌種へ耐性因子を伝達する可能性については、腸球菌では 16 員環マクロライドによるストレプトグラミン B との交差耐性の報告がある。腸球菌を母体とする耐性菌による感染症としてはバンコマイシン耐性 *E. faecium* (VRE) 感染症があるが、その治療薬であるストレプトグラミン A＋B (キヌプリスチン・ダルホプリスチン製剤) への感受性は保持されること、動物由来腸球菌がヒトの腸管に定着する可能性や動物由来腸球菌からヒトの腸球菌やその他の菌に耐性因子が伝達される可能性についてはこれまでの知見から比較的低いと考えられることなどから、ハザードとして特定されないと考えられる。(参照 3) [報告書 p136]

なお、VRE 感染症の治療薬には、オキサゾリジノン系のリネゾリドも使用される。(参照 10) [PMDA_DB]

８．ハザードの特定

ハザードとして特定される細菌は、家畜に 14 員環及び 16 員環マクロライドを使用することにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトが家畜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細菌である。

家畜のうち、馬については、2005 年以降マクロライド製剤の販売実績がないことから、特定すべきハザードはないと判断した。また、蜜蜂については、酒石酸タイロシン製剤に関する評価書において、蜜蜂及びその生産物であるはちみつの特性を検討した結果、特定すべきハザードはないと判断しており、本評価書の対象である蜜蜂に使用するミロサマイシンについても、同様の考え方によりハザードは特定されないと判断した。

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

牛、豚及び鶏は、腸内細菌叢に大腸菌及び腸球菌を保菌しており、また、サルモネラ及びカンピロバクターも保菌していることがある。したがって、これらの動物に対してマク

ロライドを使用した場合、薬物動態等を考慮すると、これらの細菌においてマクロライド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は、マクロライドに対して自然耐性であり、これらに起因するヒトの感染症の治療にマクロライドは用いられていない。

腸球菌に対しては、マクロライドは抗菌活性を示し、マクロライド耐性腸球菌は薬剤耐性決定因子を保有している可能性があるが、ヒトの腸球菌感染症においてもマクロライドは治療に用いられていないこと、マクロライドとストレプトグラミンBとの交差耐性によって、ストレプトグラミンA+Bとしての感受性が失われないこと、動物由来腸球菌がヒト腸内細菌叢へ定着する可能性やヒトの腸球菌等への耐性因子の伝達の可能性は比較的低いと考えられること等から、ハザードとして特定されないと判断した。

カンピロバクターに対しては、マクロライドは抗菌活性を示し、牛、豚及び鶏由来のカンピロバクターにおいてマクロライド耐性株が報告されている。また、ヒトのカンピロバクター感染症において、マクロライドは第一選択薬として治療に用いられている。

以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、牛、豚及び鶏に対して14員環及び16員環マクロライドを使用した結果として選択される薬剤耐性カンピロバクター（*C. jejuni* 及び *C. coli*）を特定した。

1 ＜別紙　検査値等略称＞【整理中】

略称	名称
C_{max}	血（漿）中最高濃度
CDC	米国疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention）
CLSI	臨床検査標準協会（Clinical and Laboratory Standards Institute）
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
EU	欧州連合（European Union）
FDA	米国食品医薬品庁（Food and Drug Administration）
HACCP	危害分析重要管理点（Hazard Analysis and Critical Control Point）
JVARM	動物由来薬剤耐性菌モニタリング（Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System）
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（liquid chromatography-tandem mass spectrometry）
LSC	液体シンチレ ションカウンター（liquid scintillation counting）
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（minimum inihibitory concetnration）
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 typing
NARMS	全米薬剤耐性菌監視システム（National Antimicrobial Resistance Monitoring System）
PFGE	パルスフィールドゲル電気泳動（pulsed-field gel electrophoresis）
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高濃度到達時間
USDA	米国農務省（United States Department of Agriculture）

2

＜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. [食安委_評価指針_2004]
2. 食品安全委員会. 酒石酸タイロシンを有効成分とする牛、豚及び鶏の飲水添加剤並びに蜜蜂の飼料添加剤（タイラン水散）に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2017. [食安委_蜜蜂 TS-T 評価書_2017]
3. 農林水産省. マクロライド系抗生物質の報告書. 2017.（非公表） [報告書]
4. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. Clin Infect Dis. 2002;34: 482-92. （参照 M4） [Leclercq_CID_2002]
5. 小原康治. 今日のマクロライド系抗菌薬の耐性化の傾向. 日本化学療法学会雑誌. 2000;48(3):169-90.（参照 M5） [小原_日化療会誌_2000]
6. 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: 294-8.（参照 M6） [明石_日薬理誌_2007]
7. 第十六改正日本薬局方
8. 農新水産省. 動物医薬品検査所. 動物用抗生物質医薬品基準（平成 28 年 3 月 31 日をもって廃止）. http://www.maff.go.jp/nval/kentei_kensa/kousei/index.html
9. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品等データベース. http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp.[動薬検_DB]
10. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品情報検索. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/. [PMDA_DB]
11. 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書　エリスロマイシン. 2013（参照 M17） [食安委_EM 評価書_2013]
12. 二宮幾代治. 7.2 エリスロマイシン. 動物の抗生物質. (株)養賢堂. 1987:316-322.[二宮_動物の抗生物質_1987_EM]
13. 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書　タイロシン（第 2 版）. 2016. [食安委_TS 評価書_2016]
14. 二宮幾代治. 7.1 タイロシン. 動物の抗生物質. (株)養賢堂. 1987:308-316.（参照 M1） [二宮_動物の抗生物質_1987_TS]
15. 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書　ミロサマイシン. 2008. [食安委_MRM 評価書_2008]
16. 農林水産省. 消費・安全局. 畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方について. 2013. http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf. [農水省_慎重使用_2013]
17. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品販売高年報（別冊）各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量（2005～2015 年度）. http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/attach/pdf/h27-koukinzai_re.pdf (accessed 201X-X-X)（参照 GAM10） [動薬検年報 2005-2015]
18. 独立行政法人農林水産消費安全技術センター（FAMIC）. 特定添加物検定結果. 2009-2016. http://www.famic.go.jp/ffis/feed/sub4_kentei.html. [FAMIC_検定数量_2009-2016]

19. WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically important antimicrobials for human medicine 5th revision 2016. 2017. http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/. [WHO_5thCIA_2016]
20. FAO. Report of the Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials. 2007. http://www.fao.org/3/a-i0204e.pdf. [FAO_2008]
21. FDA/CVM. U.S. Guidance for Industry #152. ~~of~~ Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.（参照 GAM11）[FDA_ GFI#152_2003]
22. 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.（参照 GAM14）[EMA_Reflection paper_2011]
23. Alban L, Nielsen EO, Dahl J. A human health risk assessment for macrolide-resistant Campylobacter associated with the use of macrolides in Danish pig production. Prev Vet Med. 2008;83(2):115-29. [Alban_PVM_2007]
24. Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG). Importance ratings and summary of antibacterial uses in humans in Australia- Version 1.1. 2015.（参照 GAM16）[ASTAG_2015]
25.（財）畜産生物科学安全研究所. AIV-T の豚による吸収・排泄及び分布試験報告書. 1987.（非公表）（参照 M218）[畜安研_AIV-T 試験報告書_1987]
26.（欠番）~~（参照 M9）[不明、文献リストに記載なし]~~
27. FDA. Freedom of Information Summary. NADA 140-929. Tilmicosin (Micotil). 1992.（参照 M13）[FDA_Micotil summary_1992, p3]
28. Peters A. R. Tilmicosin soluble pharmacokinetic study in calves following oral administration in milk substitute, The Royal Vet College, 試験番号 ELA-96-08. リリー社社内資料, 1997.（非公表）（参照 M10）[Peters_リリー社内資料_1997]
29. Thomson T. D. Serum and lung tilmicosin levels in neonatal calves following a single 10 mg/kg subcutaneous injection with the bovine parenteral formulation, Lilly Research Laboratories, 試験番号 T5C768806. リリー社社内資料, 1990.（非公表）（参照 M8）[Thompson_リリー社内資料_1990, p2]
30. FAO. TILMICOSIN. http://www.fao.org/docrep/W4601E/w4601e0e.htm#tilmicosin.（参照 M219）[FAO_Tilmicosin]
31. Sweeney D. J., Ehrenfried K. M., Fossler S. C., *et al.* [^{14}C]Tilmicosin milk tissue residue decline and metabolism study in calves, Elanco Animal Health, ~~、~~試験番号 T5C969601, リリー社社内資料, 1998.（非公表）（参照 M18）[Sweeney_リリー社内資料_1998, p10]
32. Thomson T. D., Darby J. M., Moran J. W., *et al.* Serum and lung tilmicosin concentration in swine following dosing with tilmicosin fortified feed, Lilly research Laboratories, 試験番号 T5CAX9302. リリー社社内資料, 1993.（非公表）（参照 M11）[Thompson_リリー社内資料_1993]
33. 岡田真里子. EL-870 の豚における吸収・分布試験、財団法人畜産生物科学安全研究所, 試験番号 92-041. リリー社社内資料, 1992.（非公表）（参照 M12）[岡田_リリー社内資料_1992]
34. JECFA. Residue evaluation of certain veterinary drugs. Monographs 6. Tylosin. 2009（参照 M7）

[JECFA Mono_Tylosin_2009, p6, p9]

35. 三楽（株）、豚における 3-0-Acetyl-4”-0-isovaleryltylosin 及び Tylosin の血中濃度.（非公表）（参照 M224）[三楽_TS 血中濃度, p2]

36. 三楽（株）、鶏における 3-0-Acetyl-4”-0-isovaleryltylosin の体内動態.（非公表）（参照 M223）[三楽_TS 体内動態, p4]

37. FAO CORPORATE DOCUMENT REPOSITORY. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. Tilmicosin.（参照 M222）[FAOCDR_Tilmicosin, p5]

38. Chang J.P., Sbrams S.A., Fossler S.C. Tilmicosin milk replacer medication tissue residue decline study in calves, Eli Lilly and Company, 、、試験番号 T5C949603, 、、リリー社社内資料, 1998.（非公表）（参照 M25）[Chang_リリー社内資料_1998]

39. 味戸忠春. NZ87 の牛における残留試験, 、、日本全薬工業株式会社, 、、試験番号 NZ87-13B-1, 、、リリー社社内資料, 2000.（非公表）（参照 M26）[味戸_リリー社内資料_2000]

40. Walsh C. Antibiotics that block bacterial protein synthesis. In, Antibiotics: actions, origins, resistance. ASM Press, Washington, D. C. 2003. p. 51-69.（参照 M28）[Walsh_Antibiotics_2003]

41. Prescott J.F. Lincosamides, macrolides and pleuromutilins. In, J. F. Prescott JF, Baggot, J. D., and R. D. Walker RD (ed.), Antimicrobial therapy in veterinary medicine (3rd ed.). Iowa University Press, Ames, IA. 2000. p. 229-262.（参照 M30）[Prescott_Antimicrobial therapy_2000]

42. Craig W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antimicrobial dosing of mice and men. Clin Infect Dis. 1998;26:1-12.（参照 M31）[Craig_CID_1998]

43. Nakajima Y. Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics, J.Infect Chemother. 1999;5:61-74（参照 M29）[Nakajima_JIC_1999]

44. Norcia L.J.L., Silvia A.M., and Hayashi S. F. Studies in time-kill kinetics of different classes of antibiotics against veterinary pathogenic bacteria including *Pasturella*, *Actinobacillus* and *Escherichia coli*. J Antibiot. 1999;52:52-60.（参照 M32）[Norcia_J Antibiot_1999]

45. 稲元民夫、安藤太助、幸田力ら. チルミコシンの各種細菌に対する抗菌活性、東北大学農学部動物微生物科学講座、リリー社社内資料.（非公表）（参照 M55）[稲元_リリー社内資料]

46. Manor E.W., Surrey W. Information for the review of Tylan products Part V Microbiology. Lilly Research Centra Limited, 1988.（非公表）（参照 M33）[Manor_Lilly RCL_1988]

47. McGuire JM, Boniece WS, Higgens CE, Hoehn MM, Stark WM, Westhead J, *et al*. Tylosin, a New Antibiotic : I. Microbiological Studies. Antibiot Chemother. 1961; 11(5): 320-7. [McGuire_Antibiot Chemother_1961]

48. 三楽（株）、3-0-Acetyl-4”-0-イソバレリルタイロシンの抗菌スペクトラム.（非公表）（参照 M225）[三楽_AIV-TS スペクトラム]

49. Ose E.E. *In vitro* antibacterial properties of EL-870, A new semi-synthetic macrolide antibiotic. J.Antibiotics. 1986;40:190-194.（参照 M3）[Ose_J Antibiotics_1986]

50. Kamata S, Investigation of antibiotic susceptibility of *Staphylococcus* species isolated from milk, 日本獣医生命科学大学, 試験番号 T5CD3JA9915、リリー社社内資料, 2000.（非公表）（参照 M35）[Kamata_リリー社内資料_2000]

51. Skerman VBD, McGowan V, Sneath, PHA. Approved lists of bacterial names. Int J Syst Evol Microbiol. 1980; 30: 225-40. [Skerman_IJSEM_1980]

52. Hirose K., Kobayashi H., Ito N., Kawasaki Y., Zako M., Kotani K., *et al.* Isolation of *Mycoplasma* from nasal swabs of calves affected with respiratory diseases and antimicrobial susceptibility of their isolates. J.Vet.Med.Series B. 2002;50(7):347-351（参照 M38）[Hirose_JVM_2003]

53. Uemura R., Sueyoshi M, and Nagatomo H. Antimicrobial susceptibilities of four species of *Mycoplasma* isolates in 2008 and 2009 from cattle in Japan. J.Vet.Med.Sci. 2010;72(12):1661-16623（参照 M39）[Uemura_JVMS_2010]

54. Vicca J., Stakenborg T., Maes E., Butaye P., Peeters J., deKruif A., *et al. In vitro* susceptibilities of *Mycoplasma hyopneumoniae* field isolates. Antimicrob. Agents Chemother. 2004;48(11):4470-44472（参照 M41）[Vicca_AAC_2004]

55. Yamamoto K., Koshimizu K. and, Ogata M. *In vitro* susceptibility of *Mycoplasma hyopneumoniae* to antibiotics. J. Vet. Med. Sci. 1986;48(1):1-5（参照 M42）[Yamamoto_JVMS_1986]

56. 高橋洋匡、稲元民夫、山本孝史ら、Mycoplasma hyopneumoniae の薬剤感受性、東北大学農学部動物微生物科学講座、リリー社社内資料.（非公表）（参照 M43）[高橋_リリー社内資料]

57. 中西信夫. 豚の細菌性肺炎に対する EL-870 の治療効果試験（野外臨床試験）、京都動物検査センター、試験番号 S0912017、リリー社社内資料, 1993.（非公表）（参照 M40）[中西_リリー社内資料_1993]

58. Kobayashi H., Sonmez N, Morozumi T., Mitani K., Ito N., Shiono H., *et al. In vitro* susceptibility of *Mycoplasma hyosynoviae* and *M. Hhyorhinis* to antimicrobial agents. J Vet Med Sci. 1996;58(11):1107-11.（参照 M44）[Kobayashi_JVMS_1996]

59. McOrist S., Mackie R.A., and Lawson G.H. Antimicrobial susceptibility of ileal symbiont intracellularis isolated from pigs with proliferative enteropathy. J Clin Microbiol. 1995;33(5) 1314-13177.（参照 M45）[McOrist_JCM_1995]

60. Ohya T, Sueyoshi M. *In vitro* antimicrobial susceptibility of *Brachyspira hyodysenteriae* strains isolated in Japan from 1985 to 2009. J Vet Med Sci. 2010;72(12):1651-16553（参照 M46）[Ohya_JVMS_2010]

61. Hannan PCT, Windsor GD, De Jong A, Schmeer N, Stegemann M. Comparative susceptibilities of various animal-pathogenic mycoplasmas to fluoroquinolones, Antimicrob Agents Chemother. 1997;41(9):2037-40.（参照 M47）[Hannan_AAC_1997]

62. 武田薬品工業株式会社、3-0-アセチル-4”-0-イソバレリルタイロシンの各種マイコプラズマに対する *in vitro* 抗菌活性.（非公表）（参照 M196）[武田薬品_AIV-TS_1]

63. 東京大学医学部付属動物実験施設、*Mycoplasma hyopneumoniae* 野外分離株の薬剤感受性について.（非公表）（参照 M198）[東大医動_Mp 感受性]

64. 東京大学医学部付属動物実験施設、*Mycoplasma hyopneumoniae* 及び *Mycoplasma hyorhinis* に対する AIV の抗菌活性について.（非公表）（参照 M199）[東大医動_MpMhAIV-TS 感受性]

65. 武田薬品工業株式会社、AIV-T の *Mycoplasma synoviae* 野外分離株に対する *in vitro* 抗菌活性.（非公表）（参照 M197） [武田薬品_MsAIV-TS]

66. Stephens C.P., Blackwall P.J., Wade L.K., Lowe L.B. *In-vitro* antibacterial properties of tilmicosin against Australian isolates of *Pasteurella multocida* and *Pasteurella haemolytica* from cattle. Australian Vet J. 1993;70(10):391-3932.（参照 M49）[Stephens_Australian Vet J_1993]

67. Aitoken I.A. *In vitro* assessment of the susceptibility of porcine, ovine, bovine and avian bacterial

isolates tilmicosin and 11 other antimicrobial agents and porcine, bovine and avian *Mycoplasma* and *Ureaplasma* isolates to tilmicosin and 7 other antimicrobial agents, Institute for Animal Health、試験番号 T5CMIC9601、リリー社社内資料，1998.（非公表）（参照 M50）[Aitoken_リリー社内資料_1998]

68. 稲元民夫、菊池克明、飯島宏明ら、近年豚の肺炎病巣部から分離した *Pasteurella multicida* と *Actinobacillus pleuropneumoniae* の抗生物質感受性について、東北大学農学部動物微生物科学講座、リリー社社内資料.（非公表）（参照 M51）[稲元_リリー社内資料]

69. 林純子．牛肺炎由来菌に対するチルミコシンその他の薬剤の MIC 測定試験（一般細菌及びマイコプラズマ）、京都動物検査センター、試験番号 NI007019、リリー社社内資料，2000.（非公表）（参照 M52）[林_リリー社内資料_2000]

70. 片岡康．牛肺炎由来 *Pasteurella haemolytica* の薬剤感受性試験、日本獣医畜産大学獣医微生物学教室、試験番号 T5CB3JA0102-1、リリー社社内資料，2001.（非公表）（参照 M53）[片岡_リリー社内資料_2001a]

71. 片岡康．牛肺炎由来 *Mycoplasma* spp.の薬剤感受性試験、日本獣医畜産大学獣医微生物学教室、試験番号 T5CB3JA0102-2、リリー社社内資料, 2001.（非公表）（参照 M54）[片岡_リリー社内資料_2001b]

72. Inamoto T, Kikuchi K, Iijima H, Kawashima Y, Nakai Y, Ogimoto K. Antibacterial activity of tilmicosin against *Pasteurella multocida* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolated from pneumonic lesions in swine. J Vet Med Sci. 1994;56(5):917-21.[Inamoto_JVMS_1994a~~b~~]

~~72.~~73. Inamoto T, Takahashi H, Yamamoto K, Nakai Y, Ogimoto K. Antibiotic susceptibility of *Mycoplasma hyopneumoniae* isolated from swine. J Vet Med Sci. 1994;56(2):393-4. [Inamoto_JVMS_1994b~~a~~]

~~73.~~27. ~~Inamoto T, Kikuchi K, Iijima H, Kawashima Y, Nakai Y, Ogimoto K. Antibacterial activity of tilmicosin against *Pasteurella multocida* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolated from pneumonic lesions in swine. J Vet Med Sci. 1994;56(5):917-21.[Inamoto_JVMS_1994b]~~

74. 家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査成績(動物医薬品検査所)（参照 M72）[動薬検_JVARM_2001-2015]

75. Roberts M, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen L, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43: 2823-30.（参照 GAM33）[Roberts_AAC_1999]

76. Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue C, Zhang Q. Antibiotic resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. Future Microbiol. 2009;4: 189-200.（参照 GAM35）[Luangtongkum_Future Microbiol _2009]

77. Roberts MC. Environmental macrolide-lincosamide-streptogramin and tetracycline resistant bacteria. Front Microbiol. 2011;2:1-8. ~~http://faculty.washington.edu/marilynr/.~~（参照 GAM36）[Roberts_Front Microbiol_2011]

78. 井上松久，兼子謙一，中野竜一，佐藤義則，新井進．マクロライド及びケトライド耐性肺炎球菌の分子解析による評価. Jpn J Antibiot~~i~~. 2004;57:425-37.（参照 GAM37）[井上_Jpn J Antibiot_2004]

79. Norcia L, Silvia A, Santoro S, Retsema J, Letavic M, Bronk B, *et al. In vitro* microbiological characterization of a novel azalide, two triamilides and an azalide ketal against bovine and porcine respiratory pathogens. J Antibiot (Tokyo). 2004;57:280-8.（参照 GAM38）[Norcia_J Antibiot_2004]

80. Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA.

Antimicrob Agents Chemother. 2001;45: 1-12.（参照 GAM40）[Vester_AAC_2001]

81. Robinson D, Sutcliffe J, Tewodros W, Manoharan A, Bessen D. Evolution and global dissemination of macrolide-resistant group A streptococci. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50: 2903-11.（参照 GAM42）[Robinson_AAC_2006]

82. Varaldo P, Montanari M, Giovanetti E. Genetic elements responsible for erythromycin resistance in streptococci. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53: 343-53.（参照 GAM43）[Varaldo_AAC_2009]

83. Del Grosso M, Camilli R, Barbabella G, Northwood J, Farrell D, Pantosti A. Genetic resistance elements carrying *mef* subclasses other than *mef*(A) in *Streptococcus pyogenes*. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55: 3226-30.（参照 GAM44）[Del Grosso_AAC_2011]

84. Tomich P, An F, Clewell D. Properties of erythromycin-inducible transposon Tn*917* in *Streptococcus faecalis*. J Bacteriol. 1980;141: 1366-74.（参照 GAM45）[Tomich_ J Bacteriol_1980]

85. Franke A, Clewell D. Evidence for a chromosome-borne resistance transposon (Tn*916*) in *Streptococcus faecalis* that is capable of "conjugal" transfer in the absence of a conjugative plasmid. J Bacteriol. 1981;145: 494-502.（参照 GAM46）[Franke_J Bacteriol_1981]

86. Ike Y, Clewell D. Genetic analysis of the pAD1 pheromone response in *Streptococcus faecalis*, using transposon Tn*917* as an insertional mutagen. J Bacteriol. 1984;158: 777-83.（参照 GAM47）[Ike_J Bacteriol_1984]

87. Clewell D, Flannagan S, Ike Y, Jones J, Gawron-Burke C. Sequence analysis of termini of conjugative transposon Tn*916*. J Bacteriol. 1988;170:3046-52.（参照 GAM48）[Clewell_J Bacteriol_1988]

88. Banks D, Porcella S, Barbian K, Martin J, Musser J. Structure and distribution of an unusual chimeric genetic element encoding macrolide resistance in phylogenetically diverse clones of group A *Streptococcus*. J Infect Dis. 2003;188:1898-908.（参照 GAM49）[Banks_J Infect Dis_2003]

89. Giovanetti E, Brenciani A, Vecchi M, Manzin A, Varaldo P. Prophage association of *mef*(A) elements encoding efflux-mediated erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*. J Antimicrob Chemother. 2005;55:445-51.（参照 GAM50）[Giovanetti_JAC_2005]

90. Palmieri C, Mingoia M, Massidda O, Giovanetti E, Varaldo P. *Streptococcus pneumoniae* transposon Tn*1545*/Tn*6003* changes to Tn*6002* due to spontaneous excision in circular form of the *erm*(B)- and *aphA3*-containing macrolide-aminoglycoside-streptothricin (MAS) element. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:5994-7.（参照 GAM51）[Palmieri_AAC_2012]

91. Shen J, Wang Y, Schwarz S. Presence and dissemination of the multiresistance gene *cfr* in Gram-positive and Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother. 2013;68(8):1697-706.（参照 GAM52）[Shen_JAC_2013]

92. Wang Y, Taylor DE. Natural transformation in *Campylobacter* species. J Bacteriol. 1990;172:949-955.（参照 GAM53）[Wang_J Bacteriol_1990]

93. Horrocks SM, Anderson RC, Nisbet DJ, Ricke SC. Incidence and ecology of *Campylobacter jejuni* and *coli* in animals. Anaerobe. 2009;15:18-25.（参照 GAM54）[Horrocks_Anaerob_2009]

94. Yao J, Moellering Jr R, Chapter 116. Antibacterial agents, in Manual of Clinical Microbiology 7th ed., M PR, B EJ, P MA, T FC, Y RH, Eds. 1999, ASM Press: Washington DC. p. 1474-504.（参照

GAM24）[Yao_MCM_1999]

95. 山口惠三, 宮崎修一, 岡本博樹. Telithromycin の *in vitro* 抗菌活性および *in vivo* 感染防御効果. 日本化学療法学会誌. 2003;51 S-1:55-65.（参照 M163）[山口_日化療会誌_2003]

96. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 第 47 章 抗微生物薬. キヌプリスチン/ダルフォプリスチン配合薬 ~~XXXXX~~, in グッドマン・ギルマン薬理書［下], 高折修二、福田英臣、赤池昭紀監訳, Editor. 2003, 廣川書店: 東京. p1599-601~~-1601-3~~. [高折_グッドマン・ギルマン薬理書_2003c]

97. 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;68:1109-11.（参照 GAM39）[Harada_JVMS_2006]

98. Laclercq R. and Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35:1267-72.（参照 M164）[L~~e~~aclercq_AAC_1991a]

99. Laclercq R. and Courvalin P. Intrinsic and unusual resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics in bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 1991;35:1273-6.（参照 M165）[L~~e~~aclercq_AAC_1991b]

100. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 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], 高折修二、福田英臣、赤池昭紀監訳, Editor. 2003, 廣川書店: 東京. p. 1601-3.（参照 GAM56）[高折_グッドマン・ギルマン薬理書_2003a]

101. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 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], 高折修二、福田英臣、赤池昭紀, Editor. 2003, 廣川書店: 東京. p. 1582-8.（参照 GAM57)[高折_グッドマン・ギルマン薬理書_2003b]

102. Simjee S~~.~~, White D~~.~~G~~.~~, Wagner D~~.~~D~~.~~ *et al*. Identification of *vat*(E) in *Enterococcus faecalis* isolates from retail poultry and its transferability to *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:3823-8.（参照 M115）[Simjee_AAC_2002]

103. Jones R~~.~~N~~.~~, ~~and~~ Deshpande L~~.~~M. Are *Enterococcus faecalis* strains with *vat*(E) in poultry a reservoir for human streptogramin resistance? *vat*(E) occurrence in human enterococcal bloodstream infection in North America (SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2002). Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:360-1.（参照 M113）[Jones_AAC_2004]

104. Hayes J~~.~~R~~.~~, Wagner D~~.~~D~~.~~, English L~~.~~L~~.~~ *et al*. Distribution of streptogramin resistance determinants among *Enterococcus faecium* from a poultry production environment of the USA. J Antimicrob Chemother. 2005;55:123-6.（参照 M117）[Hayes_JAC_2005]

105. Kojima A~~.~~, Morioka A~~.~~, Kijima M~~.~~, *et al*. Classification and ~~A~~antimicrobial ~~S~~susceptibilities of *Enterococcus* ~~S~~species ~~I~~isolated from ~~A~~apparently ~~H~~healthy ~~F~~food-~~P~~producing ~~A~~animals in Japan. Zoonosis Pulblic Health. 2010;57:137-41（参照 M88）[Kojima_ Zoonosis Pulblic Health _2010].

106. 平成 15 年度飼料生産安定向上対策推進事業（飼料安全性向上緊急対策事業）報告書. 科学飼料協会. 2004 年 3 月.（参照 M118）[飼料事業_2004]

107. 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.（参照 GAM59) [食安委_抗菌性物質重要度ランク_2006]

108. 日本感染症学会/日本化学療法学会. JAID/JSC 感染症治療ガイドライン－呼吸器感染症－. 日本化学療法学会雑誌. 2014;62(1):1-109.（参照 GAM62）[JAID/JSC_感染症治療 GL_呼吸器_2014]

109. 日本感染症学会/日本化学療法学会,-編. 感染症治療ガイドライン2015. —腸管感染症—. 日本化学療法学会雑誌. 2016;64: 31-65.（参照 GAM63）[JAID/JSC_感染症治療 GL_腸管_2016]
110. 厚生労働省. 食中毒統計.食中毒発生状況（2006～2015 年）. http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/shokuhin/syokuchu/04.html (accessed 201X-X-X).（参照 GAM64）[厚労省_食中毒統_2006-2015
111. 国立感染症研究所. 病原微生物検出情報（2004～2014 年）. http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/230-iasr-data/3037-iasr-table-b-pm.html (accessed 201X-X-X).（参照 GAM65）[感染研_IASR_2004-2014]
112. 国立感染症研究所. 病原微生物検出情報（2015 年 8 月～2017 年 1 月）. http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr/511-surveillance/iasr/tables/1525-iasrb.html (accessed 201X-X-X)（参照 GAM66）[感染研_IASR_ 2015-2017]
113. 国立感染症研究所. 感染症情報センター. 感染症の話. カンピロバクター感染症. 感染症週報. 2005;7(19):11-3.（参照 GAM67）[感染研_IDWR _2005]
114. Hammerum AM, Lester CH, Heuer OE. Antimicrobial-resistant enterococci in animals and meat: a human health hazard? Foodborne Pathog Dis. 2010; 7:1137-11-46.（参照 VGM78）[Hammerum_Foodborne Pathog Dis_2010]
115. Biavasco F, Foglia G, Paoletti C, *et al.* VanA-type enterococci from humans, animals, and food: species distribution, population structure, Tn*1546* typing and location, and virulence determinants. Appl Environ Microbiol. 2007; 73:3307-3319.（参照 VGM79）[Biavasco_Appl Environ Microbiol_2007]
116. 山口高広，吉田勇，伊藤喜久，橘峰司，高橋長一郎，賀来満夫他. 各種抗菌薬に対する 2006 年臨床分離好気性グラム陽性球菌および嫌気性菌の感受性サーベイランス． Jpn J Antibiot. 2010;63(6):431-456.（参照 VGM80）[山口_Jpn J Antibiot_2010]

X. Hammerum AM, Flannagan SE, Clewell DB, Jensen LB. Indication of transposition of a mobile DNA element containing the *vat*(D) and *erm*(B) genes in *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:3223-5.（参照 VGM52）[Hammerum_AAC_2001]
X. Bozdogan B, Leclercq R. Plasmid-Mediated Coresistance to Streptogramins and Vancomycin in *Enterococcus faecium* HM1032. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Aug; 43(8): 2097–2098. [Bozdogan_AAC_1999]
X. Jensen LB, Hammerum AM, Aarestrup FM. Linkage of *vat*(E) and *erm*(B) in streptogamin-resistant *Enterococcus faecium* isolates from Europe. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000;44:2231-2.（参照 VGM65）[Jensen_AAC_2000]

別紙参考１

家畜等に使用するマクロライド系抗生物質の評価要請の経緯

員環	2003 年に評価要請されたマクロライドの成分	
	① 飼料添加物	② ①の飼料添加物と同一又は同系統で薬剤耐性の交差が認められる動物用医薬品
14 員環		● エリスロマイシン
16 員環	● タイロシン	● ~~ジョサマイシン~~ ● スピラマイシン ● タイロシン ● チルバロシン（旧名：酢酸イソ吉草酸タイロシン） ● チルミコシン ● ミロサマイシン
17 員環	● ~~セデカマイシン~~	● ~~テルデカマイシン~~
2003 年 12 月時点成分数	2 成分	8 成分
2018 年 2 月現在成分数	1 成分	6 成分

注 1）タイロシンは、①と②の両方で使用可能。

注 2）取消線は、2003 年 12 月以降、指定が取消された飼料添加物及び承認が整理された動物用医薬品。

注 3）②の動物用医薬品 6 成分（2018 年 2 月現在）のうち、スピラマイシンは家畜用の承認製剤がなく、水産動物のみに使用可能であるため、本評価の対象外。

別紙参考２

国内で動物用医薬品として承認されているマクロライド系及びリンコマイシン系抗生物質

表1 国内で承認のある主要なマクロライド系抗生物質製剤

主成分		投与経路	対象動物								適応症	使用禁止期間
			牛	馬	豚	鶏*	犬	猫	魚	蜜蜂		
14員環	エリスロマイシン	経口	－	－	－	－	－	－	○	－	すずき目魚類:連鎖球菌症	すずき目魚類:30日間
		注射	○	○	○	○	○	○	－	－	牛:肺炎, 気管支炎, 咽喉頭炎 馬:肺炎, 気管支炎, 咽喉頭炎 豚:肺炎, 気管支炎, 豚丹毒, 細菌性下痢症 鶏:伝染性コリーザ, 呼吸器性マイコプラズマ病 犬・猫:肺炎, 気管支炎, 外耳炎, 化膿性皮膚炎, 術後感染症の予防	牛(生後6月を超えるものを除く.):42日間 馬(生後12月を超えるものを除く.):42日間 豚:15日間 鶏(産卵鶏を除く.):12日間
		乳房注入	○	－	－	－	－	－	－	－	牛:泌乳期の乳房炎	牛(泌乳しているものに限る.):5日間, 牛乳:72時間
	チオシアン酸エリスロマイシン	経口	－	－	－	○	－	－	－	－	鶏:伝染性コリーザ, ブドウ球菌症, 呼吸器性マイコプラズマ病	鶏(産卵鶏を除く.):5日間
15員環	ガミスロマイシン	注射	○	－	－	－	－	－	－	－	牛:細菌性肺炎	牛(生後13月を超える雌の乳牛(食用に供するための搾乳がされなくなったものを除く.)を除く.):49日間
	ツラスロマイシン	注射	○	－	○	－	－	－	－	－	牛:細菌性肺炎 豚:細菌性肺炎	牛(生後13月を超える雌の乳牛(食用に供するための搾乳がされなくなったものを除く.)を除く.):53日間 豚(生後1月を超えるものを除く.):28日間
16員環	エンボン酸スピラマイシン	経口	－	－	－	－	－	－	○	－	すずき目魚類:連鎖球菌症	すずき目魚類:30日間
	タイロシン	注射	○	－	○	○	○	○	－	－	牛:肺炎, 乳房炎, 子宮内膜炎 豚:豚丹毒, 肺炎, 細菌性下痢症, 細菌性関節炎 犬・猫:気管支炎, 肺炎, 子宮内膜炎, 外耳炎, 術後感染症の予防	牛:28日間, 牛乳:96時間 豚:28日間
	酒石酸タイロシン	経口(蜜蜂は散布もあり)	○	－	○	○	－	－	－	○	牛:マイコプラズマ性肺炎 豚:豚マイコプラズマ性肺炎 鶏:呼吸器性マイコプラズマ病 蜜蜂:アメリカ腐蛆病の予防	牛(生後3月を超えるものを除く.):14日間 豚(生後1月を超えるものを除く.):3日間 鶏(産卵鶏を除く.):3日間 蜜蜂:28日間
		経口	－	－	○	○	－	－	－	－	豚:流行性肺炎 鶏:呼吸器性マイコプラズマ病	豚(生後1月を超えるものを除く.):3日間 鶏(産卵鶏を除く.):3日間
	リン酸タイロシン	経口	－	－	○	○	－	－	－	－	豚:肺炎, 細菌性下痢症, または, マイコプラズマ性肺炎, 豚赤痢, 増殖性腸炎 鶏:呼吸器性マイコプラズマ病	豚:3日間 鶏(産卵鶏を除く.):3日間

	酒石酸チルバロシン（旧名：酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン）	経口	－	－	○	○	－	－	－	－	豚：流行性肺炎，慢性型増殖性腸炎 鶏：呼吸器性マイコプラズマ病	豚：3日間 鶏（産卵鶏を除く．）：5日間
	チルミコシン	注射	○	－	－	－	－	－	－	－	牛：肺炎	牛（生後15月を超えるものを除く．）：76日間
	リン酸チルミコシン	経口	○	－	○	－	－	－	－	－	牛：肺炎 豚：肺炎	牛（生後3月を超えるものを除く．）：47日間 豚：4日間
	ミロサマイシン	経口	－	－	○	○	－	－	－	○	豚：豚マイコプラズマ性肺炎，豚胸膜肺炎 鶏：呼吸器性マイコプラズマ病，伝染性コリーザ 蜜蜂：アメリカ腐蛆病の予防	豚：7日間 鶏（産卵鶏を除く．）：5日間（飼料添加），7日間（飲水添加） 蜜蜂：14日間
		注射	－	－	○	－	－	－	－	－	豚：豚マイコプラズマ肺炎	豚（生後4月を超えるものを除く．）：25日間

* 産卵鶏を除く.

表2 国内で承認のある主要なリンコマイシン系抗生物質製剤

主成分	投与経路	対象動物								適応症	使用禁止期間
		牛	馬	豚	鶏*	犬	猫	魚	蜜蜂		
塩酸クリンダマイシン	経口	－	－	－	－	○	－	－	－	犬：歯周病	
塩酸ピルリマイシン	乳房注入	○	－	－	－	－	－	－	－	牛：泌乳期の乳房炎	牛（泌乳しているものに限る.）：20日間，牛乳：60時間
塩酸リンコマイシン	経口	－	－	－	○	－	－	○	－	豚：豚マイコプラズマ性肺炎，豚赤痢 鶏：壊死性腸炎 すずき目魚類：連鎖球菌症	豚：4日間 鶏（産卵鶏を除く.）：3日間 すずき目魚類：10日間
	注射	－	－	○	－	○	○	－	－	豚：豚赤痢，豚マイコプラズマ肺炎 犬・猫：呼吸器感染症，消化器感染症，膿瘍，蜂窩織炎，外耳炎，術後感染防止	豚：4日間

* 産卵鶏を除く.

<引用文献（一部改変）>
木島まゆみ. ―動物用抗菌性物質を取り巻く現状（XVI）―動物用抗菌剤の各論（その5） マクロライド系及びリンコマイシン系抗生物質. 日獣会誌. 2017;70:772-6.

別紙参考３

国内で家畜用に承認されているマクロライド系抗生物質製剤一覧

表 1　エリスロマイシン製剤一覧

投与経路	製剤名称	製造販売会社名称	力価
筋肉内注射	エリスロマイシン注 50、100	共立製薬株式会社	50mg/mL
乳房内投与	ガーディアン L ガーディアン CL	フジタ製薬株式会社	300mg（力価）/1容器
飲水添加	エリスロマイシン散「コーキン」 エリスロマイシン可溶散「コーキン」	コーキン化学株式会社	750mg（力価）/1g 100mg（力価）/1g
	エリスロマイシン可溶散「フジタ」	フジタ製薬株式会社	55mg（力価）/1g

表 2　タイロシン製剤一覧

投与経路	製剤名称	製造販売会社名称	力価
筋肉内注射	~~タイラン５０注射液~~	~~日本イーライリー株式会社~~	~~50mg/ml~~
	タイラン２００注射液	エランコジャパン株式会社~~日本イーライリー株式会社~~	200mg/mL
	~~タイロシン注２００「ＩＶＫＫ」~~	~~株式会社インターベット~~	~~200mg/ml~~
	タイロシン注２００「KS」	共立製薬株式会社	200mg/mL
	~~タイロシン注５０「KS」~~	~~共立製薬株式会社~~	~~50mg/ml~~
	タイロシン注２００「SP」	ナガセ医薬品株式会社	200mg/mL
	動物用タイラン２００注射液	日本全薬工業株式会社	200mg/mL
	動物用タイラン５０注射液	日本全薬工業株式会社	50mg/mL
経口（飼料添加）	タイランプレミックス－10%	エランコジャパン株式会社~~日本イーライリー株式会社~~	100mg（力価）/1g
	タイランプレミックス－100	エランコジャパン株式会社~~日本イーライリー株式会社~~	385mg（力価）/1g
	タイランプレミックス－2%	エランコジャパン株式会社~~日本イーライリー株式会社~~	20mg（力価）/1g
	タイランプレミックス－20	エランコジャパン株式会社~~日本イーライリー株式会社~~	77mg（力価）/1g
	タイランプレミックス－200	エランコジャパン株式会社~~日本イーライリー株式会社~~	770mg（力価）/1g
	~~タイランプレミックス 25%~~	~~日本イーライリー株式会社~~	~~250mg（力価）/1g~~

	タイランプレミックス－5%	エランコジャパン株式会社~~日本イーライリー株式会社~~	50mg（力価）/1g
	タイラン 100「IV」	株式会社科学飼料研究所	385mg（力価）/1g
	タイラン 20「IV」	株式会社科学飼料研究所	77mg（力価）/1g
	タイラン 200「IV」	株式会社科学飼料研究所	770mg（力価）/1g
	タイラン 100「科飼研」	株式会社科学飼料研究所	385mg（力価）/1g
	タイラン 20「科飼研」	株式会社科学飼料研究所	77mg（力価）/1g
	タイラン 200「科飼研」	株式会社科学飼料研究所	770mg（力価）/1g
	タイロシン P200「KS」	共立製薬株式会社	200g（力価）/1kg
	タイロシン P20「KS」	共立製薬株式会社	20g（力価）/1kg
	~~タイロシン 50「KS」~~	~~共立製薬株式会社~~	~~50g（力価）/1kg~~
	タイロシン－200BIVJ	ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン株式会社 ~~BIVJ 株式会社~~	200g（力価）/1kg
	タイロシン－20BIVJ	ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン株式会社 ~~BIVJ 株式会社~~	20g（力価）/1kg
	~~タイロシン 50BIVJ~~	~~BIVJ 株式会社~~	~~50g（力価）/1kg~~
経口（飲水添加）	~~タイラン経口用~~	~~日本イーライリー株式会社~~	~~100mg（力価）/1g~~
	タイラン水溶散	エランコジャパン株式会社~~日本イーライリー株式会社~~	385mg（力価）/1g
	タイラン経口用「IV」	株式会社科学飼料研究所	385mg（力価）/1g
	タイラン経口用「科飼研」	株式会社科学飼料研究所	77mg（力価）/1g
	タイロシン水溶散 BIJV	ベーリンガーインゲルハイムアニマルヘルスジャパン株式会社 ~~BIVJ 株式会社~~	200g（力価）/1kg
	タイロシン水溶散「フジタ」	フジタ製薬株式会社	20g（力価）/1kg

表 3　チルバロシン製剤一覧

投与経路	製剤名称	製造販売会社名称	力価
経口（飼料添加）	アイブロシンプラス－10、－50	株式会社エコアニマルヘルスジャパン	10mg（力価）/1g
	バロシン－10、－50	株式会社エコアニマルヘルスジャパン	10mg（力価）/1g
経口（飲水添加）	アイブロシン水溶散	株式会社エコアニマルヘルスジャパン	850mg（力価）/1g

表 4　チルミコシン製剤一覧

投与経路	製剤名称	製造販売会社名称	力価
注射	ミコチル３００	エランコジャパン株式会社~~日本イーライリリー株式会社~~	300mg（力価）/1mL
注射（皮下）	ミコチル３００注射液	日本全薬工業株式会社	300mg（力価）/1mL
注射	チルミコシン注３０%「タムラ」	田村製薬株式会社	30g（力価）/100mL
注射	チルミコシン注３００「KS」	共立製薬株式会社	300mg（力価）/1mL
注射	チルミコシン注３００「フジタ」	フジタ製薬株式会社	300mg（力価）/1mL
経口（代用乳添加）	ミコラル経口液	日本全薬工業株式会社	250mg（力価）/1mL
	~~経口用ミコラル~~	~~日本イーライリリー~~	
	チルミコシン経口液「タムラ」	田村製薬株式会社	250mg（力価）/1mL
経口（飼料添加）	~~プルモチルプレミックス１００~~	~~日本イーライリリー株式会社~~	~~100mg~~
	プルモチルプレミックスー１００	エランコジャパン株式会社~~日本イーライリリー株式会社~~	100mg
	プルモチルプレミックスー２０	エランコジャパン株式会社~~日本イーライリリー株式会社~~	20mg
	~~プルモチルプレミックス２００~~	~~日本イーライリリー株式会社~~	~~200mg~~
	~~プルモチルプレミックス４０~~	~~日本イーライリリー株式会社~~	~~40mg~~
	プルモチルプレミックスー５０	エランコジャパン株式会社~~日本イーライリリー株式会社~~	50mg
	チルミコシン１０%散「KS」	共立製薬株式会社	100mg
	チルミコシン２%散「KS」	共立製薬株式会社	20mg
	チルミコシン２０%散「KS」	共立製薬株式会社	200mg
	チルミコシン４%散「KS」	共立製薬株式会社	40mg
	チルミコシン５%散「KS」	共立製薬株式会社	50mg
	チルミコシン２%散「タムラ」	田村製薬株式会社	20mg
	チルミシン散２%	DS ファーママニマルヘルス株式会社	20mg
	チルミシン散５%	DS ファーママニマルヘルス株式会社	50mg

	チルミコシン散１００「フジタ」	フジタ製薬株式会社	100mg
	チルミコシン散２００「フジタ」	フジタ製薬株式会社	200mg
	チルミコシン散２０「フジタ」	フジタ製薬株式会社	20mg
	チルミコシン散４０「フジタ」	フジタ製薬株式会社	40mg
	チルミコシン散５０「フジタ」	フジタ製薬株式会社	50mg

表 5　ミロサマシン製剤一覧

投与経路	製剤名称	製造販売会社名称	力価
筋肉内注射	マイプラビン注１００	共立製薬株式会社	100mg（力価）/1mL
飲水又は飼料で経口投与	マイプラビンリキッド 10%、20%	共立製薬株式会社	100mg（力価）/1mL
飲水投与			200mg（力価）/1mL
飲水投与	マイプラビン散	共立製薬株式会社	100mg（力価）/1mL
飼料添加	マイプラビンプレミックス１０，２０、１００	共立製薬株式会社	10g（力価）/1kg 20g（力価）/1kg 100g 力価 1kg
	みつばち用アピテン	アリスタヘルスアンドニュートリションサイエンス株式会社	156.25mg（力価）/100g

別紙参考４

国内で家畜に使用するマクロライド系及びリンコマイシン系抗生物質の年間推定販売量（原末換算）（kg）

年度	系統	区分	投与経路	原末換算量(Kg)	対象動物別推定原末換算量(kg)										
					肉用牛	乳用牛	馬	豚	肉用鶏	産卵鶏	犬・猫	水産用(淡水)	水産用(海水)	観賞魚	その他
2005	マクロライド系	エリスロマイシン	経口	24,937.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	24,937.1	0.0	0.0
			注射	23.4	1.5	1.2	0.0	20.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			注入・挿入	81.2	0.0	81.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	25,041.7	1.5	82.4	0.0	20.7	0.0	0.0	0.0	0.0	24,937.1	0.0	0.0
		チオシアン酸エリスロマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		14員環・計		25,041.7	1.5	82.4	0.0	20.7	0.0	0.0	0.0	0.0	24,937.1	0.0	0.0
		エンボン酸スピラマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ジョサマイシン	経口	4.8	0.0	0.0	0.0	4.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	4.8	0.0	0.0	0.0	4.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		タイロシン	注射	926.0	364.8	386.1	0.0	175.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	926.0	364.8	386.1	0.0	175.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸タイロシン	経口	26,606.0	0.0	0.0	0.0	14,287.4	3,299.1	8,939.6	0.0	0.0	0.0	0.0	79.8
			成分計	26,606.0	0.0	0.0	0.0	14,287.4	3,299.1	8,939.6	0.0	0.0	0.0	0.0	79.8
		酒石酸タイロシン	経口	4,734.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3,058.2	1,638.0	0.0	0.0	0.0	0.0	37.9
			成分計	4,734.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3,058.2	1,638.0	0.0	0.0	0.0	0.0	37.9
		酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン	経口	8,994.4	0.0	0.0	0.0	6,997.6	1,304.2	692.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	8,994.4	0.0	0.0	0.0	6,997.6	1,304.2	692.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		チルミコシン	注射	351.3	281.0	70.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	351.3	281.0	70.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸チルミコシン	経口	6,081.7	97.3	97.3	0.0	5,874.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	12.2
			成分計	6,081.7	97.3	97.3	0.0	5,874.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	12.2
		ミロサマイシン	経口	444.0	0.0	0.0	0.0	98.6	43.5	294.4	0.0	0.0	0.0	0.0	7.5
			成分計	444.0	0.0	0.0	0.0	98.6	43.5	294.4	0.0	0.0	0.0	0.0	7.5
		16員環・計		48,142.2	743.2	553.7	0.0	27,438.4	7,705.0	11,564.5	0.0	0.0	0.0	0.0	137.4
		14・16員環ML・計		73,183.9	744.7	636.1	0.0	27,459.1	7,705.0	11,564.5	0.0	0.0	24,937.1	0.0	137.4
		テルデカマイシン（17員環）	経口	164.0	0.0	0.0	0.0	85.8	78.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	164.0	0.0	0.0	0.0	85.8	78.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ML系統・計		73,348.0	744.7	636.1	0.0	27,544.9	7,783.2	11,564.5	0.0	0.0	24,937.1	0.0	137.4
	リンコマイシン系	塩酸クリンダマイシン	経口	43.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	43.1	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	43.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	43.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		塩酸リンコマイシン	経口	31,294.1	0.0	0.0	0.0	24,346.8	3,411.1	0.0	219.1	0.0	3,317.2	0.0	0.0
			注射	276.6	0.0	0.0	0.0	272.2	0.0	0.0	4.4	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分系	31,570.7	0.0	0.0	0.0	24,619.0	3,411.1	0.0	223.5	0.0	3,317.2	0.0	0.0
		LCM系統・計		31,614.0	0.0	0.0	0.0	24,619.0	3,411.1	0.0	266.6	0.0	3,317.2	0.0	0.0
	抗生物質・合成抗菌剤の総計			858,784.0											

年度	系統	区分	投与経路	原末換算量(Kg)	対象動物別推定原末換算量(kg)										
					肉用牛	乳用牛	馬	豚	肉用鶏	産卵鶏	犬・猫	水産用(淡水)	水産用(海水)	観賞魚	その他
2006	マクロライド系	エリスロマイシン	経口	33,578.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	33,578.0	0.0	0.0
			注射	21.8	1.1	1.1	0.0	19.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			注入・挿入	133.4	0.0	133.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	33,733.2	1.1	134.5	0.0	19.6	0.0	0.0	0.0	0.0	33,578.0	0.0	0.0
		チオシアン酸エリスロマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		14員環・計		33,733.2	1.1	134.5	0.0	19.6	0.0	0.0	0.0	0.0	33,578.0	0.0	0.0
		エンボン酸スピラマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ジョサマイシン	経口	19.2	0.0	0.0	0.0	19.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	19.2	0.0	0.0	0.0	19.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		タイロシン	注射	1,002.0	397.8	423.8	0.0	180.4	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	1,002.0	397.8	423.8	0.0	180.4	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸タイロシン	経口	22,879.2	0.0	0.0	0.0	13,155.5	3,157.3	6,566.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	22,879.2	0.0	0.0	0.0	13,155.5	3,157.3	6,566.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		酒石酸タイロシン	経口	2,299.2	0.0	0.0	0.0	115.0	1,609.4	574.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	2,299.2	0.0	0.0	0.0	115.0	1,609.4	574.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン	経口	8,005.1	0.0	0.0	0.0	6,099.9	1,152.7	752.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	8,005.1	0.0	0.0	0.0	6,099.9	1,152.7	752.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		チルミコシン	注射	372.4	297.9	74.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	372.4	297.9	74.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸チルミコシン	経口	4,391.7	131.8	131.8	0.0	4,123.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	4,391.7	131.8	131.8	0.0	4,123.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ミロサマイシン	経口	349.1	0.0	0.0	0.0	76.5	33.9	230.1	0.0	0.0	0.0	0.0	8.7
			成分計	349.1	0.0	0.0	0.0	76.5	33.9	230.1	0.0	0.0	0.0	0.0	8.7
		16員環・計		39,317.9	827.5	630.1	0.0	23,770.2	5,953.4	8,123.7	0.1	0.0	0.0	0.0	8.7
		14・16員環ML・計		73,051.1	828.6	764.6	0.0	23,789.8	5,953.4	8,123.7	0.1	0.0	33,578.0	0.0	8.7
		ML系統・計		73,051.0	828.6	764.6	0.0	23,789.8	5,953.4	8,123.7	0.1	0.0	33,578.0	0.0	8.7
	リンコマイシン系	塩酸クリンダマイシン	経口	16.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	16.4	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	16.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	16.4	0.0	0.0	0.0	0.0
		塩酸リンコマイシン	経口	43,806.0	0.0	0.0	0.0	31,321.3	4,643.4	43.8	219.0	0.0	7,578.4	0.0	0.0
			注射	276.4	0.0	0.0	0.0	271.4	0.0	0.0	5.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分系	44,082.4	0.0	0.0	0.0	31,592.7	4,643.4	43.8	224.0	0.0	7,578.4	0.0	0.0
		LCM系統・計		44,099.0	0.0	0.0	0.0	31,592.7	4,643.4	43.8	240.4	0.0	7,578.4	0.0	0.0
	抗生物質・合成抗菌剤の総計			858,318.0											

年度	系統	区分	投与経路	原末換算量(Kg)	対象動物別推定原末換算量(kg)										
					肉用牛	乳用牛	馬	豚	肉用鶏	産卵鶏	犬・猫	水産用(淡水)	水産用(海水)	観賞魚	その他
2007	マクロライド系	エリスロマイシン	経口	44,764.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	44,764.0	0.0	0.0
			注射	17.6	0.9	0.9	0.0	15.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			注入・挿入	136.7	0.0	133.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	44,918.3	0.9	134.3	0.0	15.8	0.0	0.0	0.0	0.0	44,764.0	0.0	0.0
		チオシアン酸エリスロマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		14員環・計		44,918.3	0.9	134.3	0.0	15.8	0.0	0.0	0.0	0.0	44,764.0	0.0	0.0
		エンボン酸スピラマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ジョサマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		タイロシン	注射	918.8	370.3	391.4	0.0	152.5	0.0	0.0	5.5	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	918.8	370.3	391.4	0.0	152.5	0.0	0.0	5.5	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸タイロシン	経口	22,417.2	0.0	0.0	0.0	12,105.3	4,012.7	6,276.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	22,417.2	0.0	0.0	0.0	12,105.3	4,012.7	6,276.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		酒石酸タイロシン	経口	1,941.2	0.0	0.0	0.0	194.1	1,455.9	291.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	1,941.2	0.0	0.0	0.0	194.1	1,455.9	291.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン	経口	8,475.3	0.0	0.0	0.0	6,212.4	1,661.2	601.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	8,475.3	0.0	0.0	0.0	6,212.4	1,661.2	601.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		チルミコシン	注射	456.0	364.8	91.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	456.0	364.8	91.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸チルミコシン	経口	4,905.4	127.5	127.5	0.0	4,645.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	4,905.4	127.5	127.5	0.0	4,645.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ミロサマイシン	経口	372.9	0.0	0.0	0.0	82.0	36.5	246.9	0.0	0.0	0.0	0.0	7.5
			成分計	372.9	0.0	0.0	0.0	82.0	36.5	246.9	0.0	0.0	0.0	0.0	7.5
		16員環・計		39,486.8	862.6	610.1	0.0	23,391.8	7,166.3	7,416.6	5.5	0.0	0.0	0.0	7.5
		14・16員環ML・計		84,405.1	863.5	744.4	0.0	23,407.6	7,166.3	7,416.6	5.5	0.0	44,764.0	0.0	7.5
		ML系統・計		84,405.0	863.5	744.4	0.0	23,407.6	7,166.3	7,416.6	5.5	0.0	44,764.0	0.0	7.5
	リンコマイシン系	塩酸クリンダマイシン	経口	28.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	28.9	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	28.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	28.9	0.0	0.0	0.0	0.0
		塩酸リンコマイシン	経口	47,711.7	0.0	0.0	0.0	35,115.8	2,624.1	0.0	190.8	0.0	9,733.2	0.0	0.0
			注射	316.0	0.0	0.0	0.0	310.6	0.0	0.0	5.4	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分系	48,027.7	0.0	0.0	0.0	35,426.4	2,624.1	0.0	196.2	0.0	9,733.2	0.0	0.0
		LCM系統・計		48,057.0	0.0	0.0	0.0	35,426.4	2,624.1	0.0	225.1	0.0	9,733.2	0.0	0.0
	抗生物質・合成抗菌剤の総計			856,894.0											

年度	系統	区分	投与経路	原末換算量(Kg)	対象動物別推定原末換算量(kg)										
					肉用牛	乳用牛	馬	豚	肉用鶏	産卵鶏	犬・猫	水産用(淡水)	水産用(海水)	観賞魚	その他
2008	マクロライド系	エリスロマイシン	経口	32,244.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	32,244.4	0.0	0.0
			注射	13.9	0.7	0.7	0.0	12.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			注入・挿入	64.4	0.0	64.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	32,322.7	0.7	65.1	0.0	12.5	0.0	0.0	0.0	0.0	32,244.4	0.0	0.0
		チオシアン酸エリスロマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		14員環・計		32,322.7	0.7	65.1	0.0	12.5	0.0	0.0	0.0	0.0	32,244.4	0.0	0.0
		エンボン酸スピラマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ジョサマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		タイロシン	注射	670.2	233.2	257.4	0.0	179.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	670.2	233.2	257.4	0.0	179.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸タイロシン	経口	25,527.6	0.0	0.0	0.0	14,167.8	3,727.0	7,658.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	25,527.6	0.0	0.0	0.0	14,167.8	3,727.0	7,658.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		酒石酸タイロシン	経口	2,435.3	0.0	0.0	0.0	190.0	1,673.1	572.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	2,435.3	0.0	0.0	0.0	190.0	1,673.1	572.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン	経口	10,712.8	0.0	0.0	0.0	8,302.4	1,724.8	685.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	10,712.8	0.0	0.0	0.0	8,302.4	1,724.8	685.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		チルミコシン	注射	425.7	340.6	85.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	425.7	340.6	85.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸チルミコシン	経口	6,979.6	132.6	132.6	0.0	6,714.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	6,979.6	132.6	132.6	0.0	6,714.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ミロサマイシン	経口	320.5	0.0	0.0	0.0	104.2	31.4	177.6	0.0	0.0	0.0	0.0	7.4
			成分計	320.5	0.0	0.0	0.0	104.2	31.4	177.6	0.0	0.0	0.0	0.0	7.4
		16員環・計		47,071.7	706.4	475.1	0.0	29,658.3	7,156.3	9,093.8	0.0	0.0	0.0	0.0	7.4
		14・16員環ML・計		79,394.4	707.1	540.2	0.0	29,670.9	7,156.3	9,093.8	0.0	0.0	32,244.4	0.0	7.4
		ML系統・計		79,394.0	707.1	540.2	0.0	29,670.9	7,156.3	9,093.8	0.0	0.0	32,244.4	0.0	7.4
	リンコマイシン系	塩酸クリンダマイシン	経口	32.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	32.2	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	32.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	32.2	0.0	0.0	0.0	0.0
		塩酸リンコマイシン	経口	43,190.2	0.0	0.0	0.0	31,960.7	2,634.6	43.2	216.0	0.0	8,378.9	0.0	0.0
			注射	334.1	0.0	0.0	0.0	328.1	0.0	0.0	6.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分系	43,524.3	0.0	0.0	0.0	32,288.8	2,634.6	43.2	222.0	0.0	8,378.9	0.0	0.0
		LCM系統・計		43,557.0	0.0	0.0	0.0	32,288.8	2,634.6	43.2	254.2	0.0	8,378.9	0.0	0.0
	抗生物質・合成抗菌剤の総計				777,168.7										

年度	系統	区分	投与経路	原末換算量(Kg)	対象動物別推定原末換算量(kg)										
					肉用牛	乳用牛	馬	豚	肉用鶏	産卵鶏	犬・猫	水産用(淡水)	水産用(海水)	観賞魚	その他
2009	マクロライド系	エリスロマイシン	経口	29,529.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	29,529.4	0.0	0.0
			注射	18.1	0.9	0.9	0.0	16.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			注入・挿入	39.0	0.0	39.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	29,586.5	0.9	39.9	0.0	16.3	0.0	0.0	0.0	0.0	29,529.4	0.0	0.0
		チオシアン酸エリスロマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		14員環・計		29,586.5	0.9	39.9	0.0	16.3	0.0	0.0	0.0	0.0	29,529.4	0.0	0.0
		エンボン酸スピラマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ジョサマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		タイロシン	注射	1,201.0	446.8	475.6	0.0	277.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	1,201.0	446.8	475.6	0.0	277.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸タイロシン	経口	28,258.4	0.0	0.0	0.0	11,840.3	8,223.2	8,194.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	28,258.4	0.0	0.0	0.0	11,840.3	8,223.2	8,194.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		酒石酸タイロシン	経口	3,366.5	0.0	0.0	0.0	511.7	2,087.2	767.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	3,366.5	0.0	0.0	0.0	511.7	2,087.2	767.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン	経口	5,339.9	0.0	0.0	0.0	3,139.9	2,130.6	69.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	5,339.9	0.0	0.0	0.0	3,139.9	2,130.6	69.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		チルミコシン	注射	420.0	336.0	84.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	420.0	336.0	84.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸チルミコシン	経口	6,425.9	160.6	160.6	0.0	6,104.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	6,425.9	160.6	160.6	0.0	6,104.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ミロサマイシン	経口	258.3	0.0	0.0	0.0	81.9	25.6	147.2	0.0	0.0	0.0	0.0	3.9
			注射	20.2	0.0	0.0	0.0	20.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	278.5	0.0	0.0	0.0	102.1	25.6	147.2	0.0	0.0	0.0	0.0	3.9
		16員環・計		45,290.2	943.4	720.2	0.0	21,976.0	12,466.6	9,179.1	0.0	0.0	0.0	0.0	3.9
		14・16員環ML・計		74,876.7	944.3	760.1	0.0	21,992.2	12,466.6	9,179.1	0.0	0.0	29,529.4	0.0	3.9
		ML系統・計		74,876.6	944.3	760.1	0.0	21,992.2	12,466.6	9,179.1	0.0	0.0	29,529.4	0.0	3.9
	リンコマイシン系	塩酸クリンダマイシン	経口	35.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	35.8	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	35.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	35.8	0.0	0.0	0.0	0.0
		塩酸リンコマイシン	経口	43,350.7	0.0	0.0	0.0	34,897.3	1,907.4	0.0	173.4	0.0	6,372.6	0.0	0.0
			注射	302.2	0.0	0.0	0.0	297.1	0.0	0.0	5.1	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分系	43,652.9	0.0	0.0	0.0	35,194.4	1,907.4	0.0	178.5	0.0	6,372.6	0.0	0.0
		LCM系統・計		43,689.0	0.0	0.0	0.0	35,194.4	1,907.4	0.0	214.3	0.0	6,372.6	0.0	0.0
	抗生物質・合成抗菌剤の総計			848,763.6											

年度	系統	区分	投与経路	原末換算量(Kg)	対象動物別推定原末換算量(kg)										
					肉用牛	乳用牛	馬	豚	肉用鶏	産卵鶏	犬・猫	水産用(淡水)	水産用(海水)	観賞魚	その他
2010	マクロライド系	エリスロマイシン	経口	19,236.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	19,236.0	0.0	0.0
			注射	18.9	0.9	0.9	0.0	17.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			注入・挿入	59.2	0.0	59.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	19,314.1	0.9	60.1	0.0	17.0	0.0	0.0	0.0	0.0	19,236.0	0.0	0.0
		チオシアン酸エリスロマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		14員環・計		19,314.1	0.9	60.1	0.0	17.0	0.0	0.0	0.0	0.0	19,236.0	0.0	0.0
		エンボン酸スピラマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ジョサマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		タイロシン	注射	1,033.6	399.0	415.5	0.0	219.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	1,033.6	399.0	415.5	0.0	219.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸タイロシン	経口	26,353.3	0.0	0.0	0.0	16,839.8	5,191.6	4,321.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	26,353.3	0.0	0.0	0.0	16,839.8	5,191.6	4,321.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		酒石酸タイロシン	経口	2,452.3	0.0	0.0	0.0	743.0	1,464.0	242.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	2,452.3	0.0	0.0	0.0	743.0	1,464.0	242.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン	経口	9,001.5	0.0	0.0	0.0	6,292.0	2,709.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	9,001.5	0.0	0.0	0.0	6,292.0	2,709.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		チルミコシン	注射	423.0	338.4	84.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	423.0	338.4	84.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸チルミコシン	経口	7,958.5	175.1	175.1	0.0	7,600.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	7,958.5	175.1	175.1	0.0	7,600.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ミロサマイシン	経口	219.7	0.0	0.0	0.0	64.4	21.5	129.8	0.0	0.0	0.0	0.0	3.7
			注射	38.2	0.0	0.0	0.0	38.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	257.9	0.0	0.0	0.0	102.6	21.5	129.8	0.0	0.0	0.0	0.0	3.7
		16員環・計		47,480.1	912.5	675.2	0.0	31,796.9	9,386.6	4,694.6	0.0	0.0	0.0	0.0	3.7
		14・16員環ML・計		66,794.2	913.4	735.3	0.0	31,813.9	9,386.6	4,694.6	0.0	0.0	19,236.0	0.0	3.7
		ML系統・計		66,794.0	913.4	735.3	0.0	31,813.9	9,386.6	4,694.6	0.0	0.0	19,236.0	0.0	3.7
	リンコマイシン系	塩酸クリンダマイシン	経口	38.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	38.3	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	38.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	38.3	0.0	0.0	0.0	0.0
		塩酸リンコマイシン	経口	44,223.2	0.0	0.0	0.0	35,776.6	2,520.7	0.0	221.1	0.0	5,704.8	0.0	0.0
			注射	337.4	0.0	0.0	0.0	332.0	0.0	0.0	5.4	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分系	44,560.6	0.0	0.0	0.0	36,108.6	2,520.7	0.0	226.5	0.0	5,704.8	0.0	0.0
		LCM系統・計		44,599.0	0.0	0.0	0.0	36,108.6	2,520.7	0.0	264.8	0.0	5,704.8	0.0	0.0
	抗生物質・合成抗菌剤の総計			737,672.0											

年度	系統	区分	投与経路	原末換算量(Kg)	対象動物別推定原末換算量(kg)										
					肉用牛	乳用牛	馬	豚	肉用鶏	産卵鶏	犬・猫	水産用(淡水)	水産用(海水)	観賞魚	その他
2011	マクロライド系	エリスロマイシン	経口	22,666.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	22,666.0	0.0	0.0
			注射	18.6	0.9	0.9	0.0	16.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			注入・挿入	40.1	0.0	40.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	22,724.7	0.9	41.0	0.0	16.7	0.0	0.0	0.0	0.0	22,666.0	0.0	0.0
		チオシアン酸エリスロマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		14員環・計		22,724.7	0.9	41.0	0.0	16.7	0.0	0.0	0.0	0.0	22,666.0	0.0	0.0
		エンボン酸スピラマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ジョサマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		タイロシン	注射	1,038.6	391.6	411.3	0.0	235.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	1,038.6	391.6	411.3	0.0	235.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸タイロシン	経口	30,395.2	0.0	0.0	0.0	17,994.0	6,808.5	5,592.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	30,395.2	0.0	0.0	0.0	17,994.0	6,808.5	5,592.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		酒石酸タイロシン	経口	2,679.6	0.0	0.0	0.0	785.1	1,264.8	629.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	2,679.6	0.0	0.0	0.0	785.1	1,264.8	629.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン	経口	10,508.7	0.0	0.0	0.0	7,230.0	3,278.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	10,508.7	0.0	0.0	0.0	7,230.0	3,278.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		チルミコシン	注射	413.4	330.7	82.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	413.4	330.7	82.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸チルミコシン	経口	8,366.9	200.8	200.8	0.0	7,965.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	8,366.9	200.8	200.8	0.0	7,965.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ミロサマイシン	経口	188.3	0.0	0.0	0.0	53.3	18.3	111.9	0.0	0.0	0.0	0.0	4.9
			注射	44.7	0.0	0.0	0.0	44.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	233.0	0.0	0.0	0.0	98.0	18.3	111.9	0.0	0.0	0.0	0.0	4.9
		16員環・計		53,635.4	923.1	694.8	0.0	34,308.1	11,370.3	6,334.3	0.0	0.0	0.0	0.0	4.9
		14・16員環ML・計		76,360.1	924.0	735.8	0.0	34,324.8	11,370.3	6,334.3	0.0	0.0	22,666.0	0.0	4.9
		ML系統・計		76,360.0	924.0	735.8	0.0	34,324.8	11,370.3	6,334.3	0.0	0.0	22,666.0	0.0	4.9
	リンコマイシン系	塩酸クリンダマイシン	経口	43.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	43.8	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	43.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	43.8	0.0	0.0	0.0	0.0
		塩酸リンコマイシン	経口	38,309.4	0.0	0.0	0.0	32,524.7	1,992.1	0.0	0.0	0.0	3,792.6	0.0	0.0
			注射	314.0	0.0	0.0	0.0	310.2	0.0	0.0	3.8	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分系	38,623.4	0.0	0.0	0.0	32,834.9	1,992.1	0.0	3.8	0.0	3,792.6	0.0	0.0
		LCM系統・計		38,667.0	0.0	0.0	0.0	32,834.9	1,992.1	0.0	47.6	0.0	3,792.6	0.0	0.0
	抗生物質・合成抗菌剤の総計			789,222.1											

年度	系統	区分	投与経路	原末換算量(Kg)	対象動物別推定原末換算量(kg)										
					肉用牛	乳用牛	馬	豚	肉用鶏	産卵鶏	犬・猫	水産用(淡水)	水産用(海水)	観賞魚	その他
2012	マクロライド系	エリスロマイシン	経口	21,370.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	21,370.8	0.0	0.0
			注射	19.5	1.0	1.0	0.0	17.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			注入・挿入	20.5	0.0	20.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	21,410.7	1.0	21.5	0.0	17.6	0.0	0.0	0.0	0.0	21,370.8	0.0	0.0
		チオシアン酸エリスロマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		14員環・計		21,410.7	1.0	21.5	0.0	17.6	0.0	0.0	0.0	0.0	21,370.8	0.0	0.0
		エンボン酸スピラマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ジョサマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		タイロシン	注射	970.2	371.6	386.1	0.0	212.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	970.2	371.6	386.1	0.0	212.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸タイロシン	経口	34,748.2	0.0	0.0	0.0	20,987.9	7,575.1	6,185.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	34,748.2	0.0	0.0	0.0	20,987.9	7,575.1	6,185.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		酒石酸タイロシン	経口	2,795.0	0.0	0.0	0.0	832.9	1,732.9	229.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	2,795.0	0.0	0.0	0.0	832.9	1,732.9	229.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン	経口	5,393.8	0.0	0.0	0.0	3,398.1	1,995.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	5,393.8	0.0	0.0	0.0	3,398.1	1,995.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		チルミコシン	注射	424.0	339.2	84.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	424.0	339.2	84.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸チルミコシン	経口	10,541.0	0.0	0.0	0.0	10,541.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	10,541.0	0.0	0.0	0.0	10,541.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ミロサマイシン	経口	173.2	0.0	0.0	0.0	47.3	16.6	102.0	0.0	0.0	0.0	0.0	7.3
			注射	25.3	0.0	0.0	0.0	25.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	198.5	0.0	0.0	0.0	72.6	16.6	102.0	0.0	0.0	0.0	0.0	7.3
		16員環・計		55,070.7	710.8	470.9	0.0	36,045.0	11,320.3	6,516.4	0.0	0.0	0.0	0.0	7.3
		14・16員環ML・計		76,481.4	711.8	492.4	0.0	36,062.5	11,320.3	6,516.4	0.0	0.0	21,370.8	0.0	7.3
		ツラスロマイシン(15員環)	注射	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ML系統・計		76,481.0	711.8	492.4	0.0	36,062.5	11,320.3	6,516.4	0.0	0.0	21,370.8	0.0	7.3
	リンコマイシン系	塩酸クリンダマイシン	経口	77.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	77.2	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	77.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	77.2	0.0	0.0	0.0	0.0
		塩酸リンコマイシン	経口	3,286.9	0.0	0.0	0.0	2,369.9	0.0	0.0	0.0	0.0	917.0	0.0	0.0
			注射	167.0	0.0	0.0	0.0	167.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分系	3,453.9	0.0	0.0	0.0	2,536.9	0.0	0.0	0.0	0.0	917.0	0.0	0.0
		塩酸リンコマイシン水和物	経口	39,111.0	0.0	0.0	0.0	30,780.4	5,006.2	0.0	0.0	0.0	3,324.4	0.0	0.0
			注射	123.8	0.0	0.0	0.0	123.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分系	39,234.8	0.0	0.0	0.0	30,904.2	5,006.2	0.0	0.0	0.0	3,324.4	0.0	0.0
		LCM系統・計		42,766.0	0.0	0.0	0.0	33,441.0	5,006.2	0.0	77.2	0.0	4,241.5	0.0	0.0
	抗生物質・合成抗菌剤の総計			763,298.0											

年度	系統	区分	投与経路	原末換算量(Kg)	対象動物別推定原末換算量(kg)										
					肉用牛	乳用牛	馬	豚	肉用鶏	産卵鶏	犬・猫	水産用(淡水)	水産用(海水)	観賞魚	その他
2013	マクロライド系	エリスロマイシン	経口	21,699.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	173.6	21,525.9	0.0	0.0
			注射	14.3	0.7	0.7	0.0	12.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			注入・挿入	44.0	0.0	44.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	21,757.9	0.7	44.7	0.0	12.9	0.0	0.0	0.0	173.6	21,525.9	0.0	0.0
		チオシアン酸エリスロマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		14員環・計		21,757.9	0.7	44.7	0.0	12.9	0.0	0.0	0.0	173.6	21,525.9	0.0	0.0
		エンボン酸スピラマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ジョサマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		タイロシン	注射	969.8	371.4	387.0	0.0	211.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	969.8	371.4	387.0	0.0	211.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸タイロシン	経口	36,176.8	0.0	0.0	0.0	23,189.3	6,113.9	5,788.3	1,049.1	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	36,176.8	0.0	0.0	0.0	23,189.3	6,113.9	5,788.3	1,049.1	0.0	0.0	0.0	0.0
		酒石酸タイロシン	経口	2,464.0	0.0	0.0	0.0	559.3	1,081.7	823.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	2,464.0	0.0	0.0	0.0	559.3	1,081.7	823.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン	経口	5,554.2	0.0	0.0	0.0	3,738.0	1,816.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	5,554.2	0.0	0.0	0.0	3,738.0	1,816.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		チルミコシン	注射	429.0	343.2	85.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	429.0	343.2	85.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸チルミコシン	経口	9,971.6	0.0	0.0	0.0	9,971.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	9,971.6	0.0	0.0	0.0	9,971.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ミロサマイシン	経口	189.6	0.0	0.0	0.0	54.6	18.4	110.9	0.0	0.0	0.0	0.0	5.9
			注射	18.7	0.0	0.0	0.0	18.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	208.2	0.0	0.0	0.0	73.3	18.4	110.9	0.0	0.0	0.0	0.0	5.9
		16員環・計		55,773.6	714.6	472.8	0.0	37,743.0	9,030.2	6,722.2	1,049.1	0.0	0.0	0.0	5.9
		14・16員環ML・計		77,531.5	715.3	517.5	0.0	37,755.8	9,030.2	6,722.2	1,049.1	173.6	21,525.9	0.0	5.9
		ツラスロマイシン(15員環)	注射	166.7	0.0	0.0	0.0	166.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	166.7	0.0	0.0	0.0	166.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ML系統・計		77,698.0	715.3	517.5	0.0	37,922.5	9,030.2	6,722.2	1,049.1	173.6	21,525.9	0.0	5.9
	リンコマイシン系	塩酸クリンダマイシン	経口	90.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	90.6	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	90.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	90.6	0.0	0.0	0.0	0.0
		塩酸リンコマイシン	経口	702.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	702.0	0.0	0.0
			注射	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分系	702.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	702.0	0.0	0.0
		塩酸リンコマイシン水和物	経口	37,886.0	0.0	0.0	0.0	34,097.4	1,439.7	0.0	0.0	0.0	2,311.0	0.0	0.0
			注射	316.3	0.0	0.0	0.0	316.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分系	38,202.3	0.0	0.0	0.0	34,413.7	1,439.7	0.0	0.0	0.0	2,311.0	0.0	0.0
		LCM系統・計		38,995.0	0.0	0.0	0.0	34,413.7	1,439.7	0.0	90.6	0.0	3,013.0	0.0	0.0
	抗生物質・合成抗菌剤の総計			785,532.0											

年度	系統	区分	投与経路	原末換算量(Kg)	対象動物別推定原末換算量(kg)										
					肉用牛	乳用牛	馬	豚	肉用鶏	産卵鶏	犬・猫	水産用(淡水)	水産用(海水)	観賞魚	その他
2014	マクロライド系	エリスロマイシン	経口	17,130.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	17,130.4	0.0	0.0
			注射	14.2	0.7	0.7	0.0	12.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			注入・挿入	20.0	0.0	20.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	17,164.5	0.7	20.7	0.0	12.8	0.0	0.0	0.0	0.0	17,130.4	0.0	0.0
		チオシアン酸エリスロマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		14員環・計		17,164.5	0.7	20.7	0.0	12.8	0.0	0.0	0.0	0.0	17,130.4	0.0	0.0
		エンボン酸スピラマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ジョサマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		タイロシン	注射	623.6	173.4	190.8	0.0	259.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	623.6	173.4	190.8	0.0	259.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸タイロシン	経口	31,171.2	0.0	0.0	0.0	19,762.5	5,517.3	5,891.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	31,171.2	0.0	0.0	0.0	19,762.5	5,517.3	5,891.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		酒石酸タイロシン	経口	2,407.0	0.0	0.0	0.0	659.5	1,485.1	262.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	2,407.0	0.0	0.0	0.0	659.5	1,485.1	262.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン	経口	5,685.4	0.0	0.0	0.0	3,689.8	1,995.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	5,685.4	0.0	0.0	0.0	3,689.8	1,995.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		チルミコシン	注射	443.1	321.7	121.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	443.1	321.7	121.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸チルミコシン	経口	12,541.4	213.2	213.2	0.0	12,115.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	12,541.4	213.2	213.2	0.0	12,115.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ミロサマイシン	経口	152.5	0.0	0.0	0.0	41.8	14.6	90.3	0.0	0.0	0.0	0.0	5.8
			注射	20.7	0.0	0.0	0.0	20.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	173.2	0.0	0.0	0.0	62.5	14.6	90.3	0.0	0.0	0.0	0.0	5.8
		16員環・計		53,044.9	708.3	525.4	0.0	36,548.8	9,012.6	6,244.0	0.0	0.0	0.0	0.0	5.8
		14・16ML系統・計		70,209.4	709.0	546.1	0.0	36,561.6	9,012.6	6,244.0	0.0	0.0	17,130.4	0.0	5.8
		ツラスロマイシン(15員環)	注射	217.4	0.0	0.0	0.0	217.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	217.4	0.0	0.0	0.0	217.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ML系統・計		70,427.0	709.0	546.1	0.0	36,779.0	9,012.6	6,244.0	0.0	0.0	17,130.4	0.0	5.8
	リンコマイシン系	塩酸クリンダマイシン	経口	93.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	93.8	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	93.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	93.8	0.0	0.0	0.0	0.0
		塩酸リンコマイシン	経口	957.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	957.6	0.0	0.0
			成分系	957.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	957.6	0.0	0.0
		塩酸リンコマイシン水和物	経口	41,912.4	0.0	0.0	0.0	35,122.6	1,215.5	0.0	0.0	0.0	5,616.3	0.0	0.0
			注射	299.5	0.0	0.0	0.0	299.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分系	42,211.9	0.0	0.0	0.0	35,422.1	1,215.5	0.0	0.0	0.0	5,616.3	0.0	0.0
		系統計		43,263.0	0.0	0.0	0.0	35,422.1	1,215.5	0.0	93.8	0.0	6,573.9	0.0	0.0
	抗生物質・合成抗菌剤の総計			753,208.4											

年度	系統	区分	投与経路	原末換算量(Kg)	対象動物別推定原末換算量(kg)										
					肉用牛	乳用牛	馬	豚	肉用鶏	産卵鶏	犬・猫	水産用(淡水)	水産用(海水)	観賞魚	その他
2015	マクロライド系	エリスロマイシン	経口	38,046.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	38,046.0	0.0	0.0
			注射	14.0	0.7	0.7	0.0	12.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			注入・挿入	38.1	0.0	38.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	38,098.2	0.7	38.8	0.0	12.6	0.0	0.0	0.0	0.0	38,046.0	0.0	0.0
		チオシアン酸エリスロマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		14員環・計		38,098.2	0.7	38.8	0.0	12.6	0.0	0.0	0.0	0.0	38,046.0	0.0	0.0
		エンボン酸スピラマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ジョサマイシン	経口	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		タイロシン	注射	1,002.5	392.0	378.9	0.0	231.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	1,002.5	392.0	378.9	0.0	231.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸タイロシン	経口	37,598.0	0.0	0.0	0.0	30,980.8	3,947.8	2,669.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	37,598.0	0.0	0.0	0.0	30,980.8	3,947.8	2,669.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		酒石酸タイロシン	経口	2,472.2	0.0	0.0	0.0	561.2	1,700.9	210.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	2,472.2	0.0	0.0	0.0	561.2	1,700.9	210.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン	経口	6,615.0	0.0	0.0	0.0	4,524.7	2,090.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	6,615.0	0.0	0.0	0.0	4,524.7	2,090.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		チルミコシン	注射	504.4	349.5	154.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	504.4	349.5	154.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		リン酸チルミコシン	経口	11,748.6	223.2	223.2	0.0	11,313.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	11,748.6	223.2	223.2	0.0	11,313.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ミロサマイシン	経口	71.4	0.0	0.0	0.0	25.3	6.6	33.6	0.0	0.0	0.0	0.0	5.9
			注射	12.3	0.0	0.0	0.0	12.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	83.7	0.0	0.0	0.0	37.6	6.6	33.6	0.0	0.0	0.0	0.0	5.9
		16員環・計		60,024.4	964.8	757.0	0.0	47,649.7	7,745.6	2,913.2	0.0	0.0	0.0	0.0	5.9
		14・16ML系統・計		98,122.6	965.5	795.8	0.0	47,662.3	7,745.6	2,913.2	0.0	0.0	38,046.0	0.0	5.9
		ツラスロマイシン(15員環)	注射	285.8	0.0	0.0	0.0	285.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	285.8	0.0	0.0	0.0	285.8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		ML系統・計		98,408.0	965.5	795.8	0.0	47,948.1	7,745.6	2,913.2	0.0	0.0	38,046.0	0.0	5.9
	リンコマイシン系	塩酸クリンダマイシン	経口	111.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	111.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分計	111.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	111.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		塩酸リンコマイシン	経口	1,340.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1,340.0	0.0	0.0
			成分系	1,340.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1,340.0	0.0	0.0
		塩酸リンコマイシン水和物	経口	26,907.0	0.0	0.0	0.0	22,817.1	538.1	0.0	0.0	0.0	3,551.7	0.0	0.0
			注射	302.4	0.0	0.0	0.0	302.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
			成分系	27,209.4	0.0	0.0	0.0	23,119.5	538.1	0.0	0.0	0.0	3,551.7	0.0	0.0
		LCM系統・計		28,660.0	0.0	0.0	0.0	23,119.5	538.1	0.0	111.0	0.0	4,891.7	0.0	0.0
	抗生物質・合成抗菌剤の総計				787,817.9										

※対象動物別推定原末換算量(kg)は、原末換算量(kg)と対象動物別推定割合(%)を元に算出した。
※対象動物別推定割合(%)の合計が100%ではないことがあるため、対象動物別推定原末換算量(kg)の合計は原末換算量(kg)と一致しないことがある。