

(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

2018年3-~~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	5
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方	6
II. ハザードの特定に関する知見	7
1. 評価対象マクロライドの名称、化学構造等	7
(1) 名称、化学構造等	7
(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	19
(1) 国際機関.....	19
(2) 米国	19
(3) 欧州	19
(4) 豪州	20
3. 対象家畜におけるマクロライドの薬物動態	20
(1) 吸収・分布	21
(2) 代謝・排泄	26
(3) 残留性.....	30
4. 抗菌活性	35
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ.....	35
(2) 抗菌スペクトル.....	35
(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布	39
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布	45
5. マクロライドに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について	48
(1) マクロライドに対する耐性の基本的機序.....	48
(2) 耐性遺伝子及び交差耐性	49
(3) 耐性遺伝子の伝達	52
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	53
(1) マクロライド及び他の系統の抗生物質との交差耐性.....	53
(2) 他の系統の抗生物質との共耐性	56
(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.....	57

7. ハザードの特定に係る検討	58
(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な食品 媒介性感染症	58
(2) 家畜及びヒトの常在菌によるヒトの食品媒介性感染症	60
(3) その他のヒトの感染症 2/19WG 荒川専門員指摘	61
8. ハザードの特定	62
<別紙 検査値等略称>【整理中】	64
<参照>	65

<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
<u>2018年</u>	<u>3月</u>	<u>19日</u>	<u>第 14 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ</u>

<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

<第 14 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

マクロライド系抗生物質が飼料添加物として家畜に給与された場合及び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]

1 I. 評価の経緯及び範囲等

2 1. はじめに

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は、2003年に農林水産省から
4 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」
5 という。）に関して、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健
6 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」
7 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
8 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、
9 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、
10 評価を行った。（参照1）[\[食安委_評価指針_2004\]](#)

11

12 2. 経緯

13 (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)>

14 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
15 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
16 き飼料添加物として指定されている抗菌性物質が飼料添加物として飼料に添加され、家畜
17 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關す
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 た。

24 この要請の中にマクロライドの成分は、飼料添加物としてセデカマイシン及びタイロシ
25 ンの2成分、動物用医薬品としてエリスロマイシン、ジョサマイシン、スピラマイシン、
26 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
27 マイシン及びミロサマイシンの8成分があった。

28 その後、セデカマイシンは2014年に飼料添加物としての指定が取り消され、同年に評
29 価要請が取り下げられた。また、ジョサマイシン及びテルデカマイシンは、それぞれ2017
30 年及び2005年に動物用医薬品の承認が整理され、現在、承認製剤はない。

31 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
32 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。

33

34 (2) 評価の範囲

35 (1)のマクロライド6成分は、家畜（牛、馬、豚、鶏及び蜜蜂）及び水産動物に使用
36 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等が家畜とは異

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。

1 なることから、本評価の対象とはしなかった。

2 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
3 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。

4 なお、上記の評価要請時に国内で承認のなかった新規のマクロライドや、新たに追加さ
5 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 15 員環マクロライド (ガ
6 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
7 品の承認又は承認事項変更に係る個別の要請を受け、評価を実施してきた。(参照 2) [食安
8 委 蜜蜂 TS-T 評価書 2017] (参照 2-1) [食安委 豚 TLTM 評価書 2012] (参照 2-2) [食安委 牛 GAM
9 評価書 2014] (参照 2-3) [食安委 牛 TLTM 評価書 2015] (参照 2-4) [食安委 豚 GAM 評価書 2017]

10

11 3. ハザード³である薬剤耐性菌の考え方

12 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
13 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
14 (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
15 して耐性であると判断される。

16 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
17 考え方に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
18 は異なる場合がある。

19 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
20 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
21 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
22 菌のリスクについて総合的に評価することとする。

23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 られる。

30 ① CLSI におけるブレイクポイント

31 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
32 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
33 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
34 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
35 合がある。

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。

- 1 ② 日本化学療法学会におけるブレイクポイント
 2 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、
 3 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
 4 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。
 5 ③ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント
 6 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
 7 た場合にそのピークの間中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
 8 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
 9 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
 10 イクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

11 II. ハザードの特定に関する知見

12 1. 評価対象マクロライドの名称、化学構造等

13 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
 14 ら構成されている。マクロライドは主に 14、15 及び 16 員環に分類される。ラクトン環中
 15 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、
 16 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
 17 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
 18 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
 19 6) [明石_日薬理誌_2007 p294]

20 (1) 名称、化学構造等

21
 22 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
 23 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
 24 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
 25 イロシン-~~(TS)~~、リン酸タイロシン TS-P、酒石酸タイロシン-~~(TS-T)~~、酒石酸チルバロシ
 26 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
 27 ルミコシン-~~(TMS-P)~~及びミロサマイシン-~~(MRM)~~がある。これらの成分の名称、化学
 28 構造等を表 1-1~1-5 に示した 2/19WG 田村専門委員・池専門参考人指摘関連。(参照 3) [報告書
 29 p10-15] (参照 7-1) [Merck Index] (参照 7-2) [PubChem] (参照 7-3) [KEGG] (参照 7-4) [ChemSpider]

30
 31
 32 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 (<u>エリスロマイシンチオシアン酸塩</u>) (Erythromycin thiocyanate)
CAS 番号	114-07-08	<u>7704-67-8</u>
IUPAC 英名	エリスロマイシン A : <u>(3R,4S,5S,6R,7R,9R,11R,12R,13S,14R)-6-{{(2S,3R,4S,6R)-4-(Dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyltetrahydro-2H-pyran-2-yl}oxy}-14-ethyl-7,12,13-trihydroxy-4-{{(2R,4R,5S,6S)-5-hydroxy-4-methoxy-4,6-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-yl}oxy}-3,5,7,9,11,13-hexamethylloxacyclotetradecane-2,10-dione</u>	
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

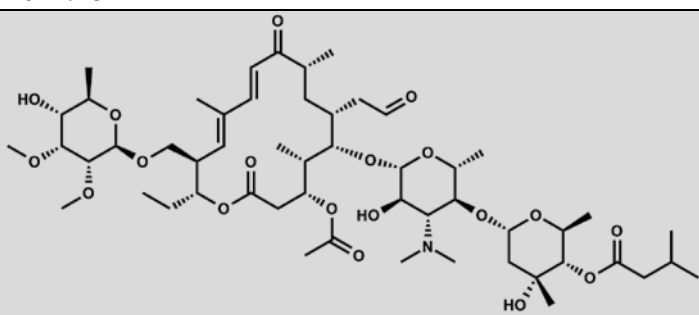
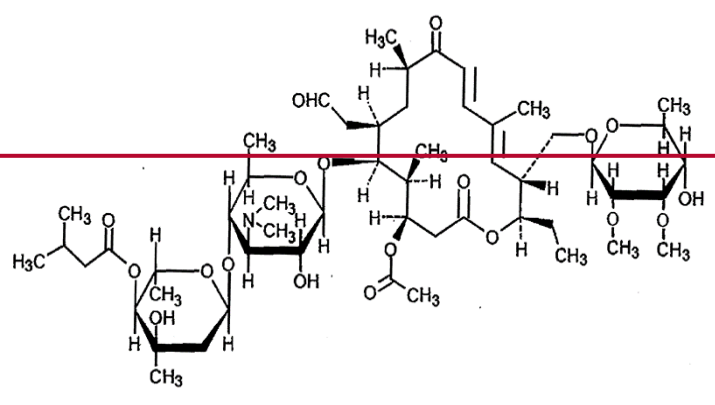
2 表 1-2 タイロシンの概要

一般名 (英名)	タイロシン (Tylosin)	リン酸タイロシン (タイロシンリン酸塩) (Tylosin phosphate)	酒石酸タイロシン (タイロシン酒石酸塩) (Tylosin tartrate)
CAS 番号	1401-69-0	1405-53-4	1405-54-5
IUPAC 英名	タイロシン A : <u>[(2R,3R,4E,6E,9R,11R,12S,13S,14R)-12-[[3,6-Dideoxy-4-O-(2,6-dideoxy-3-C-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyl)-3-(dimethylamino)-β-D-glucopyranosyl]oxy]-2-ethyl-14-hydroxy-5,9,13-trimethyl-8,16-dioxo-11-(2-oxoethyl)oxacyclohexadeca-4,6-dien-3-yl]methyl-6-deoxy-2,3-di-O-methyl-β-D-allopyranoside</u>		
分子式	ファクター	分子式	分子量
分子量	タイロシン A	C ₄₆ H ₇₇ NO ₁₇	916.10
	タイロシン B (デスマコシン)	C ₃₉ H ₆₅ NO ₁₄	771.93
	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			

動物医薬品検査所 HP

3

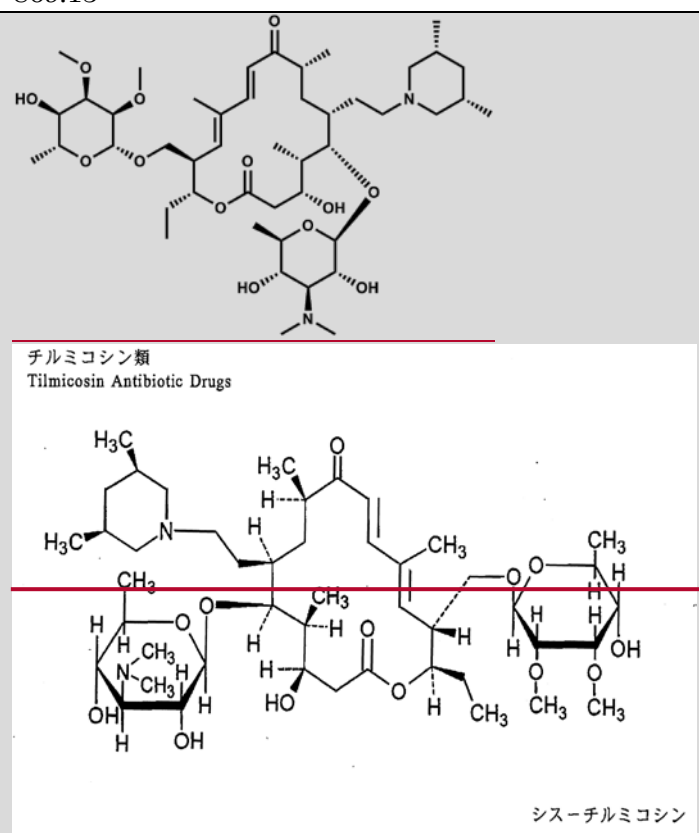
1 表 1-3 チルバロシンの概要

一般名 (英名)	チルバロシン(Tylvalosin)	酒石酸チルバロシン (<u>チルバロシン酒石酸塩</u>) (Tylvalosin tartrate)
CAS 番号	63409-12-1	<u>63428-13-7</u>
IUPAC 英名	チルバロシン： <u>[(2S,3S,4R,6S)-6-[(2R,3S,4R,5R,6R)-6-[[[(4R,5S,6S,7R,9R,11E,13E,15R,16R)-4-acetyloxy-16-ethyl-15-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]-5,9,13-trimethyl-2,10-dioxo-7-(2-oxoethyl)-1-oxacyclohexadeca-11,13-dien-6-yl]oxy]-4-(dimethylamino)-5-hydroxy-2-methyloxan-3-yl]oxy-4-hydroxy-2,4-dimethyloxan-3-yl] 3-methylbutanoate</u>	
分子式	C ₅₃ H ₈₇ NO ₁₉	
分子量	1042.25	
構造式	 <p>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)</p>  <p>チルバロシン</p> <p style="text-align: right;">動物医薬品検査所 HP</p>	

2

3 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 (<u>チルミコシンリン酸塩</u>) (Tilmicosin phosphate)
CAS 番号	108050-54-0	<u>137330-13-3</u>
IUPAC 英名	チルミコシン： <u>(10E,12E)-(3R,4S,5S,6R,8R,14R,15R)-14-(6-deoxy-2,3-di-O-methyl-b-d-allo-hexopyranosyoxymethyl)-5-(3,6-dideoxy-3-dimethylamino-b-d-gluco-hexapyranosyloxy)-6-[2-(cis-3,5-dimethyl-piperidino)ethyl]-3-hydroxy-4,8,12-trimethyl-9-oxoheptadeca-10,12-dien-15-olide</u>	

分子式	$C_{46}H_{80}N_2O_{13}$
分子量	869.13
構造式	 <p>チルミコシン類 Tilmicosin Antibiotic Drugs</p> <p>シス-チルミコシン</p>

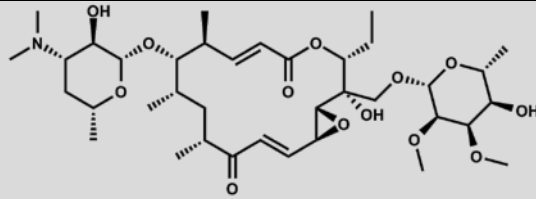
動物医薬品検査所 HP

1

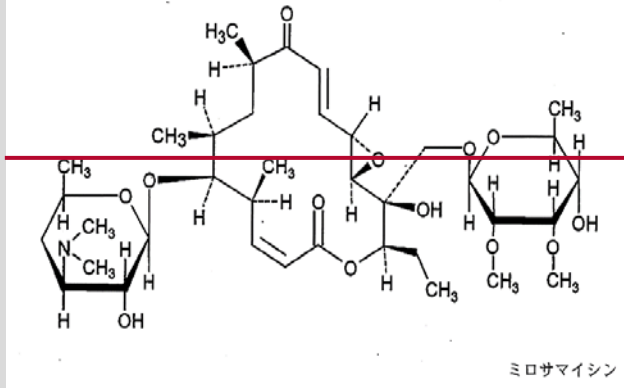
2 表 1-5 ミロサマイシンの概要

一般名	ミロサマイシン (Mirosamicin)
CAS 番号	73684-69-2
IUPAC 化学名	<u>(1R,2E,5R,7S,8S,9S,10E,14R,15S,16S)-8-[(2S,3R,4S,6R)-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-14-ethyl-15-hydroxy-15-[[2R,3R,4R,5R,6R)-5-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]-5,7,9-trimethyl-13,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-2,10-diene-4,12-dione</u>
分子式	$C_{37}H_{61}NO_{13}$
分子量	727.88

構造式



ミロサマイシン類
Mirogamycin Antibiotic Drugs



ミロサマイシン

動物医薬品検査所HP

1
2
3
4
5
6
7

(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〇に示した。(参照 3) [報告書 p1] (参照 9) [動薬検_DB] (参照 10) [PMDA_DB]

表〇 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 2/19WG 田村専門委員・池専門参考人指摘関連

系統	一般名	略記号	ヒト	牛、馬、豚、鶏	蜜蜂	水産動物	イヌ・ネコ
①有効成分の系統							
14 員環マクロライド	エリスロマイシン	EM	○	○		○	(○)
	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	ジョサマイシン	JS	○				
	スピラマイシン	SPM	○			(○)	
	タイロシン	TS		○	○		(○)
	チルバロシン	TYV		○			
	チルミコシン	TMS		○			
	ミロサマイシン	MRM		(○)	○		
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	○	○		○	○
ストレプトグラミンB群	キヌプリスチン	QPR	○ ²⁾				

- 1 (○)：2017年現在承認はあるが販売されていない製剤。
2 1) 承認後間もないためまだ販売されていない。
3 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。

5 ① 有効成分の系統

6 エリスロマイシンは土壤中の放線菌である *Saccaropolyspora erythraea* により産生さ
7 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
8 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、
9 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
10 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
11 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
12 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]

13 タイロシンは土壤中の放線菌の一種である *Streptomyces fradiae* の発酵により産生さ
14 れる 16 員環マクロライドである。タイロシンは、タイロシン A を主成分とし、その他、
15 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
16 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、
17 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
18 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)
19 [食安委_TS 評価書_2016] (参照 14) [二宮_動物の抗生物質_1987_TS p308]

20 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
21 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
22 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
23 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
24 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*
25 *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
26 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、
27 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
28 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]

29 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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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]

35 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は、14 員

1 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
 2 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]

3
 4 **② 関連する系統**

5 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
 6 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、薬物動態等
 7 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
 8 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
 9 検_DB] (参照10) [PMDA_DB]

10 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
 11 (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
 12 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]

13 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
 14 ドとは化学構造は異なるものの、**重複する類似した**作用部位に対し **3/10 浅井専門委員指摘関**
 15 **連**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
 16 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
 17 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・
 18 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
 19 p482-483] (参照9) [動薬検_DB] (参照10) [PMDA_DB]

20
 21 **(3) 使用方法、規制等**

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

24 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。
 25 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
 26 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
 27 象動物に対する使用禁止期間を規定している。

28 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
 29 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
 30 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]

31
 32 表○ 評価対象マクロライド製剤の使用法等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	パステレラ	(パストツレラ)	マンヘミア	(ヘモフィルス)	アピバクテリウム	(ヘモフィルス)	アクチノバチルス	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
2/19WG 田村専門 委員・池 専門参考 人指摘関 連																					

エリスロマイシン EM	注射	○	○	○	○	○	○	○	○			○		○		○		
	注入・挿入	○					○	○										
チロシン酸エリスロマイシン EM-T	経口				○		○	○				○				○		
タイロシン TS	注射	○		○		○	○	○						○			○	
リン酸タイロシン TS-P	経口				○	○		○	○					○	○	○	○	
酒石酸タイロシン TS-T	経口	○			○	○		○	○								○	○
酒石酸チルハロシン TYV-T	経口				○	○											○	○
チルミコシン TMS	注射	○								○							○	
リン酸チルミコシン TMS-P	経口	○			○					○	○			○			○	○
ミロサマイシン MRM	経口				○	○		○	○				○	○			○	
	注射				○												○	

- 1 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
- 2 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) [\[動薬検_DB\]](#)
- 3 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。
- 4 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。

16 員環マクロライドの動物用医薬品の販売量が多い豚(後述)について、主な適応症とその原因菌の概要について表○に示した。[2/19WG 浅井専門委員指摘関連 \(参照 X\) \[明石 動物の感染症 2002\]](#)

表○ 16 員環マクロライドの豚における適応症とその原因菌の概要 (一例) [3/12 浅井専門委員提供・改変](#)

成分	豚の適応症			
	肺炎	豚丹毒	下痢症	関節炎
タイロシン	<u><i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> (豚マイコプラズマ性肺炎)</u>	<u><i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i></u>	<u><i>Lawsonia intracellularis</i> (増殖性腸炎)</u> <u><i>Brachispira hyodysenteriae</i> (豚赤痢)</u>	<u><i>Streptococcus suis</i>, <i>S. dysgalactiae</i> 等 (豚のレンサ球菌症)</u>
チルバロシン	<u><i>M. hyopneumoniae</i> (豚マイコプラズマ性肺炎)</u>		<u><i>L. intracellularis</i> (増殖性腸炎)</u>	
チルミコシン	<u><i>Pasteurella multocida</i> (豚パスツレラ肺炎)</u> <u><i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i></u>			

	<u>(豚胸膜肺炎)</u> <u><i>M. hyopneumoniae</i> (豚</u> <u>マイコプラズマ性肺</u> <u>炎)</u>			
<u>ミロサマイシ</u> <u>ン</u>	<u><i>M. hyopneumoniae</i> (豚</u> <u>マイコプラズマ性肺</u> <u>炎)</u> <u><i>A. pleuropneumoniae</i></u> <u>(豚胸膜肺炎)</u>			

1

2 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
3 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
4 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
5 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
6 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) [\[報告書 p17-51\]](#)

7 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
8 「使用上の注意」は以下のとおりである。

- 9 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。
10 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。
11 ③ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
12 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
13 症例につき 1 回のみ使用に限ること。
14 ⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

15 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、
16 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
17 る基本的な考え方」を公表している。(参照 16) [\[農水省_慎重使用_2013\]](#)

18

19 ② 飼料添加物に関する使用方法、規制等

20 a. 対象飼料及び添加量

21 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
22 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。

23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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。

29 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
30 (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) [\[報](#)
31 [告書 p32\]](#)

32 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

1 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
 2 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
 3 認することとなっている。

4

5 **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**

6 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○に示す
 7 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
 8 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
 9 に併用してはならない。（参照3）[【報告書 p32】](#)

10 表○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
 11 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**
 12 **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】](#)

13

14 表○ 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
 15 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、アピラマイシン、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

16 （成分規格等省令より）

17

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。

18

19 **(4) 使用状況**

20 **① 動物用医薬品販売量<別紙参考4(販売高年報)>**

21 マクロライド**及び並びに**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
 22 販売量は表○のとおりである。（参照17）[【動薬検年報 2005-2015】](#)

23 蜜蜂に使用するミロサマイシンについては、蜜蜂用の酒石酸タイロシン製剤の評価にお
 24 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は省略する。（参照2）[【食安委_蜜蜂TS-T評価書_2017】](#)

25
 26 また馬用にエリスロマイシン製剤の承認があるが、2005~~~2016~~**2015**年の販売実績はな
 27 い。このため、馬に関する情報の記載についてもこれ以降省略する。

28

29 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

1 ノンマイシン系²⁾抗生物質の年間推定販売量（原末換算）（kg）

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	2016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	<u>0.8</u>
	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<u>0.0</u>
	16	743.2	827.5	862.6	706.4	943.4	912.5	923.1	710.8	714.6	708.3	964.8	<u>1,085.2</u>
	ML・計	744.7	828.6	863.5	707.1	944.3	913.4	924.0	711.8	715.3	709.0	965.5	<u>1,086.0</u>
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	<u>18.5</u>
	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	<u>0.0</u>
	16	553.7	630.1	610.1	475.1	720.2	675.2	694.8	470.9	472.8	525.4	757.0	<u>880.8</u>
	ML・計	636.1	764.6	744.4	540.2	760.1	735.3	735.8	492.4	517.5	546.1	795.8	<u>899.2</u>
馬	14ML	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	<u>0.0</u>
豚	14	20.7	19.6	15.8	12.5	16.3	17.0	16.7	17.6	12.9	12.8	12.6	<u>13.5</u>
	15	-	-	-	-	-	-	-	0.0	166.7	217.4	285.8	<u>311.5</u>
	16	27.43	23.77	23.39	29.65	21.97	31.79	34.30	36.04	37.74	36.54	47.64	<u>58.26</u>
		8.4	0.2	1.8	8.3	6.0	6.9	8.1	5.0	3.0	8.8	9.7	<u>3.6</u>
	ML・計	27.45	23.78	23.40	29.67	21.99	31.81	34.32	36.06	37.75	36.56	47.66	<u>58.58</u>
	9.1	9.8	7.6	0.9	2.2	3.9	4.8	2.5	5.8	1.6	2.3	<u>8.6</u>	
	LC M・計	24.61	31.59	35.42	32.28	35.19	36.10	32.83	33.44	34.41	35.42	23.11	<u>15.05</u>
		9.0	2.7	6.4	8.8	4.4	8.6	4.9	1.0	3.7	2.1	9.5	<u>2.3</u>
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	<u>0.0</u>
	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	<u>8,959.8</u>
	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	<u>8,959.8</u>
	LC M・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	<u>556.8</u>
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	<u>0.0</u>
	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	<u>3,154.6</u>
	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	<u>3,154.6</u>
	LC M・計	0.0	43.8	0.0	43.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	<u>0.0</u>
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	<u>72,688.1</u>
	LC M・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	<u>15,609.2</u>

動物 ⁴⁾ に 使用され る抗生物 質・合成 抗菌剤 ⁵⁾ の総計	858,7 84.0	858,3 18.0	856,8 94.0	777,1 68.7	848,7 63.6	737,6 72.0	789,2 22.1	763,2 98.0	785,5 32.0	753,2 08.4	787,8 17.9	806.0 65.0
--	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------	---------------

1 ML: マクロライド、LCM: リンコマイシン、-: 承認製剤がない。

2 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
3 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
4 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
5 販売がなく、2017年6月に承認製剤が整理（廃止）された。

6 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。

7 3) 産卵鶏の育成段階で用いられる。

8 4) 蜜蜂、水産動物、犬・猫等を含む。

9 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
10 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。

11
12 14員環マクロライドの販売量は比較的少ない。16員環マクロライドでは、豚用に使用
13 されるリン酸タイロシン、リン酸チルミコシン、酒石酸チルバロシンの経口剤の販売割合
14 が多い。〈別紙参考4〉2/19WG 浅井専門委員指摘

【事務局より】

2/19WGで浅井専門委員から、豚ではタイロシンは主に肺炎又は腸管感染症、チルミコシンは肺炎に使用されるとの御指摘をいただきました。使用量の多い成分・畜種・剤型等の組合せは、発生評価で再度記載し、検討する予定です。

15 ② 飼料添加物使用量

16 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
17 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。

18 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〇に示す。（参照 18）

19 [FAMIC_検定数量_2009-2016]

20 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
21 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、
22 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、
23 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
24 _2009-2016]

25
26
27 表〇 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」としており、その概要は以下のとおりである。(参照 19) [WHO_5thCIA_2016 p20, p24]

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、(世界的な) 重篤な症例の絶対数は相当あると推定している 3/10 浅井専門委員指摘。

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, p20]

(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]

1 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
2 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
3 感染症であり、ヒトのカンピロバクター感染症の 90%は *C.ampylobacter jejuni*が原因で
4 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
5 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
6 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
7 敗例に関する公表された成績は見当たらない。リスク [アナリシスの研究分析において](#)
8 [2/19WG 豊福専門委員指摘](#)、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
9 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
10 *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
11 示唆されている。

12 13 ②デンマーク

14 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
15 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
16 ており、その概要は以下のとおりである。(参照 23) [\[Alban_PVM_2007\]](#)

17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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られるとされた。

25 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
26 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
27 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
28 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。

29 30 (4) 豪州

31 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
32 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
33 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。

34 (参照 24) [\[ASTAG_2015 p9\]](#)

35 36 3. 対象家畜におけるマクロライドの薬物動態

37 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
38 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
39 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
40 態は、各薬剤で大きく異なる。(参照 3) [\[報告書 p52\]](#)

1 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
2 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
3 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]

4 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
5 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
6 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
7 は低度であったが、豚及び鶏では比較的良好に吸収され、体内各組織への広い分布がみられ
8 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-
9 21]

10 ミロサマイシンについては、2008年に食品安全委員会においてADIの設定に係る食品健
11 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
12 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
13 書_2008]

14

15 チルバロシンを豚に経口投与を行ったとき、胆汁に最も高濃度に、肝臓へ比較的高濃度
16 に分布した。標的臓器の肺及び小腸へは血清中濃度に比べ高い濃度で分布したが、大腸へ
17 の分布は血清よりも低かった。豚及び鶏に経口投与を行ったとき、チルバロシンは速やか
18 に吸収され、血漿中には未変化体と代謝物 3-O-アセチルチルバロシンが認められた。〈別
19 紙参考 5〉

20 チルミコシンを牛に皮下又は混餌投与並びに豚に経口又は混餌投与を行ったとき、胆汁
21 に最も高濃度に、肝臓へ比較的高濃度に分布した。標的臓器の肺へは血清中濃度に比べ高
22 い濃度で分布した。主に糞便中に排泄され、排泄物中には主として未変化体が検出された。
23 肝臓及び腎臓では高濃度の残留が見られ、残留濃度の減衰も緩やかであった。〈別紙参考
24 5〉

【佐々木専門委員コメント】

薬剤耐性菌 WG の薬物動態学的記載事項としては、耐性菌を生み出す恐れのある部位にお
ける薬物暴露の動態学的特徴の情報が重要ですので、その剤の基本的な特徴および特筆事項があれ
ばそれを要約して、それ以外の情報は別紙、ということだと思います。

←【事務局より】

チルバロシン及びチルミコシンについても、以下の詳述を別紙参考に移し、上記のように1
パラグラフずつにまとめたいと思います。

上記評価対象の5成分について、耐性菌を発生観点から追記・修正すべき点について御教
示ください。(エリスロマイシン、タイロシン及びミロサマイシンについては、CD-R でお送
りした食安委のADI 評価書(参照 11、13、15)、チルバロシン及びチルミコシンは以下の別
紙参考を参照しました。)

25

26 〈別紙参考 5〉-----

27 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
28 布、代謝・排泄及び残留に分けて記載示した。

29

30 **(1) 吸収・分布**

31 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

1 いため、見かけの血中濃度は見掛け上低レベルの物質が多い 3/14 佐々木専門委員修文。(参
2 照 3) [報告書 p52]

4 ① チルバロシン (豚)

5 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)
6 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、
7 8 時間及び 12 時間後に採血し、血清漿を採取した。分布試験では、投与 2 時間後に剖検
8 し、各組織等を採取した。血清漿及び組織中のチルバロシン濃度は *Kocuria rhizophila*
9 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
10 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
11 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
12 安研_AIV-T 試験報告書_1987]

13
14 表○ 豚におけるチルバロシン強制経口投与 2 時間後の血清、胆汁及び組織中濃度による
15 豚の体内分布 3/14 佐々木専門委員修文

<u>組織等試料</u>	<u>平均濃度投与 2 時間後の組</u> <u>織等中</u> <u>チルバロシン濃度 (µg/g)</u>
<u>血清</u>	<u>4.80</u>
肝臓	23.83
脾臓	12.36
腎臓	17.02
心臓	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
<u>血清</u>	<u>4.80</u>

16 n=3

18 ②チルミコシン (牛)

19 ~~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~~
20 ~~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~~
21 ~~書 p56] (参照 30) [FAO_Tilmicosin, p107]~~

22
23 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
24 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
25 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
26 濃度は *Kocuria rhizophila* ATCC 9341 株を用いた微生物学的方法により、肺組織中の濃
27 度は HPLC により測定した。測定結果を表○に示した。チルミコシンは非常に大きな分布

1 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最大で0.35
 2 おおよそ1 µg/mL (投与8時間後)であったを超えることはなかった。肺組織中濃度は5
 3 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、*Mannheimia haemolytica*
 4 に対するチルミコシンのMIC₉₅である3.12 µg/mL以上の濃度が少なくとも3日間は維持
 5 された。(Thomson & Peloso, 1992)。(参照3) [報告書 p61] (参照27) [FDA_Micotil
 6 summary_1992 p2-4]

7
 8 表○ 牛におけるチルミコシン単回皮下投与後の血清及び肺組織中濃度による牛の体内分
 9 布

組織等試料	投与量 (mg/kg 体重)	平均投与後各時間の組織等中チルミコシン 濃度 (µg/mL) 3/14 佐々 木専門委員修文				
		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

10
 11 子牛 (乳用雑種、1~4週齢、体重43~66kg、雌雄各18頭、4頭/群)にチルミコシンを
 12 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
 13 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
 14 mg/kg 体重)し、投与開始後6、30、54、78時間及び投与開始後4日102時間の各時点
 15 で4頭ずつ剖検し、肺を採取した。血清及び肺組織中のチルミコシン濃度をHPLCで測定
 16 した(検出限界:血清0.1 µg/mL; -肺0.05 µg/g)。血清濃度には明らかな線な用量依存
 17 性がみられ、102時間後(投与開始4日後日)に最高濃度となった。肺組織中濃度は6時
 18 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
 19 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
 20 100.5時間後)、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)
 21 [報告書 p61] (参照28) [Peters_リリー社内資料_1997 p6, p23 Table 4]

22
 23 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
 24 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
 25 後ではも約4 µg/gであったり、肺炎起因菌である*Mannheimia haemolytica*のMICを超
 26 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
 27 た。(参照3) [報告書 p61] (参照29) [Thompson_リリー社内資料_1990 p2]

28
 29 子牛(体重157~202kg、去勢雄4頭、雄1頭)にチルミコシン(¹⁴C標識体)を単回皮
 30 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
 31 勢雄牛1頭、雄牛1頭)に各組織を採取採材した。投与3日後の総放射活性濃度は、肝臓
 32 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
 33 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、投与注
 34 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（¹⁴C 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、各組織を採取採材した。組織中の総放射活性濃度及び未変化体濃度を表〇に示した。肝臓、筋肉及び投与部位の未変化体濃度を 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%）。投与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、腎臓及び投与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、投与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)]

表〇 牛におけるチルミコシン単回皮下投与後の組織中総放射活性濃度 (µg eq/g) 及び未変化体濃度 (µg/g) チルミコシン単回皮下投与による牛の体内分布

組織等試料	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
	未変化体	0.40	0.09	<0.05	ND	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
投与接種部位	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

表〇 牛におけるチルミコシン単回皮下投与後の組織中総放射活性濃度 (µg eq/g) 及び未変化体濃度 (µg/g)

試料	総放射活性濃度 (µg eq/g)					未変化体濃度 (µg/g)				
	最終投与後日数 (日)					最終投与後日数 (日)				
	3 (n=2)	14 (n=2)	28 (n=3)	42 (n=2)	56 (n=2)	3 (n=2)	14 (n=2)	28 (n=3)	42 (n=2)	56 (n=2)
肝臓	19.44	11.63	5.74	3.52	2.72	7.11	1.99	0.38	<0.10	<0.06
腎臓	18.09	2.51	0.59	0.27	NA	NA	NA	NA	NA	NA
筋肉	0.40	0.09	<0.05	ND	NA	0.18	<0.05	NA	NA	NA
脂肪	0.24	0.05	0.03	<0.04	NA	NA	NA	NA	NA	NA
投与部位	73.53	13.82	5.07	0.94	0.33	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

1 コシン (¹⁴C 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。
 2 最終投与 7、21、35、49 日後に各組織を採取採材した。総放射活性 (検出限界: 筋肉及び
 3 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
 4 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
 5 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
 6 は最終投与 35 日後の 1 例の肝臓を除き、投与後の時間の経過と共に減衰したが、肝臓で
 7 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
 8 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-
 9 40]

10

11 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

12 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

13 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

14

15 表○ 牛におけるチルミコシン 5 日間混餌投与後 (12.5 mg/kg 体重) の組織中総放射活性
 16 濃度 (µg eq/g) 及び未変化体濃度 (µg/g)

試料	総放射活性濃度 (µg eq/g)				未変化体濃度 (µg/g)			
	最終投与後日数 (日)				最終投与後日数 (日)			
	7	21	35	49	7	21	35	49
肝臓	75.16	7.19	5.94	1.37	14.85	0.62	<1.13 ^a	<0.05 ^a
腎臓	45.06	3.95	1.21	0.66	17.72	0.66	0.17	NC ^b
筋肉	8.27	0.39	0.08	<0.05 ^a	4.07	0.12	NC ^b	NC ^b
脂肪	0.54	0.06	<0.16 ^a	<0.02 ^a	NA	NA	NA	NA

17 NA: 分析せず

18 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、限界値を用いて平均値を算出

19 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、平均値を算出せず

20

21 ③チルミコシン (豚)

22 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
 23 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
 24 mg/kg 飼料) した。投与開始 2 日、4 日、10 日及び 14 日目に雌雄各 2 頭から ~~ずつ~~ づつ を剖検、
 25 血清及び肺組織を採取採材して、HPLC による り チルミコシン濃度を測定を実施した

1 (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。血清中濃度は両
 2 投与群いずれの投与量でも全般的に低値であった。肺組織中濃度は両投与群とも投与開始
 3 2日目から4日目にかけて上昇し、その後大きな変化はみられなかった。(参照3) [報告書
 4 p56] (参照32) [Thompson_リリー社内資料_1993 p3, p30-31]

6 表○ 豚におけるチルミコシン 14 日間混餌投与 (0、200 又は 400 mg/kg 飼料) 中の血清
 7 及び組織中チルミコシン濃度 (µg/mL 又は g) による豚の体内分布

投与量	組織 等試 料	投与開始後日数 (日) 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

8 a：定量限界値以上の濃度測定値、括弧内はその例数

9 b：4 例全例で定量限界値未満

11 子豚 (LW 交雑種豚、5 週齢、体重約 15 kg、去勢雄、体重約 15 kg、6 頭) にチルミコシ
 12 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
 13 まで経時的に採血した。また、投与後 2 時間後に3 頭からを剖検し、各組織を採取採材
 14 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
 15 (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 時間後に日に C_{max}
 16 1.88 µg (力価)/g に達した後、減衰し、24 時間後日に 0.09 µg (力価)/g となった。AUC は
 17 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
 18 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
 19 比較的高い濃度での分布がみられた。標的臓器の肺ではも 10 µg (力価)/g と血中に比べ約 8
 20 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]

22 (2) 代謝・排泄

23 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
 24 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
 25 泄される。(参照3) [報告書] (参照34) [JECFAMono_Tylosin_2009] (参照 3026) [FAO TMS 平
 26 明] (参照31) [Sweeney_リリー社内資料_1998]

28 ① チルバロシン (豚)

29 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
 30 体重) した。投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、12 及び 24 時間後に血漿を採
 31 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)
 32 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

1 ルバロシンとその代謝物 3-O-アセチルタイロシン (3-AT) ⁴の濃度を分別測定した。測定
 2 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
 3 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
 4 た後、減衰した。HPLC による測定分析の結果、血漿中には~~チルバロシン~~未変化体と代謝
 5 物 3-AT が認められた。未変化体の血漿中濃度は投与 2 時間後に最高濃度 (3.06~~2.9~~ µg/mL)
 6 を示し、12 時間後には**検出限界未満であった 0.1 µg/mL に低下した**。代謝物 3-AT の血
 7 漿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 (5.34~~41~~µg/mL) を示
 8 した。(参照 3) [報告書] (参照 35) [三楽_TS 血中濃度 p2]

9
 10 表○ 豚におけるチルバロシンを強制経口投与 (50 mg(力価)/kg 体重) 後のした豚におけ
 11 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 抗菌活性	HPLC	
		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

12 a : 検出限界以下の値は 0 として平均値を算出

13
 14 **② チルバロシン (鶏)**

15 鶏 (肉用種アーバーエーカー系、50 日齢、雌、50 日齢、4 又は 5 羽/群) にチルバロシ
 16 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、
 17 投与後 0.25、0.5、1、2、4、6 及び 8 時間後に血漿を採取した。組織中濃度の測定では
 18 鶏 5 羽に投与し、投与後 2 時間にで剖検し、各種組織を採取した。排泄物中濃度の測定で
 19 は鶏 5 羽を代謝ケージで個別別に飼育し、投与後 0~4、4~8、8~24、24~48 及び 48~
 20 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 の濃
 21 度測定は、*Kocuria rhizophila* ATCC 9341 株を用いた微生物学的定量法 (定量限界 0.4 µg
 22 /mL) 及び HPLC (検出限界 0.1 µg/mL) により**実施測定**した。

23 血漿中濃度の測定結果を表○に示した。経口投与後、チルバロシンは速やかに吸収され、
 24 **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
 25 下した。チルバロシンの代謝物として 3-AT が認められた。血漿中濃度は、チルバロシン

⁴ チルバロシン及びその代謝物 3-AT の *Mycoplasma gallisepticum* に対する抗菌活性は同様。(参照 X) [科飼研 1987]

1 では投与 15 分後に最高濃度 (3.47 μ g/mL) を示し、代謝物 3-AT では投与 30 分後に最高
 2 濃度 (3.85 μ g/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-
 3 AT 濃度が チルバロシン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○) は
 4 血漿中濃度より高く、組織移行性が 大きいことが示されたであった。消化管より吸収され
 5 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
 6 物の排泄については、表○に示したように、チルバロシン未変化体と代謝物 3-AT の投与
 7 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
 8 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**
 9 **(参照 36) [三楽_TS 体内動態 p4]**

10

11 表○ 鶏におけるチルバロシンを経口投与後のした鶏における血漿中のチルバロシン及び
 12 その代謝物濃度

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

13 a : 検出限界以下の値は 0 として平均値を算出

14

15 表○ 鶏におけるチルバロシン経口投与 2 時間後の組織中鶏におけるチルバロシン及びそ
 16 の代謝物の組織中濃度

組織等試料	血漿中濃度(μ g/mL)		
	<u>微生物学的定量</u>	HPLC	
	抗菌活性	チルバロシン	代謝物 3-AT
<u>血漿</u>	<u>3.90\pm1.10</u>	<u>1.04\pm0.20</u>	<u>2.72\pm1.02</u>
<u>肝臓</u>	<u>94.90\pm23.00</u>	<u>13.90\pm2.51</u>	<u>69.60\pm18.66</u>
<u>腎臓</u>	<u>38.30\pm14.70</u>	<u>6.94\pm2.00</u>	<u>25.98\pm7.56</u>
<u>筋肉</u>	<u>3.80\pm1.30</u>	<u>0.91\pm0.65</u>	<u>2.26\pm1.49</u>
肺	16.50 \pm 7.50	6.98 \pm 1.62	7.12 \pm 5.39
気管	13.60 \pm 3.00	2.92 \pm 1.09	10.52 \pm 2.46
心臓	6.95 \pm 2.80	2.51 \pm 1.52	4.18 \pm 1.69
<u>肝臓</u>	<u>94.90\pm23.00</u>	<u>13.90\pm2.51</u>	<u>69.60\pm18.66</u>
<u>腎臓</u>	<u>38.30\pm14.70</u>	<u>6.94\pm2.00</u>	<u>25.98\pm7.56</u>
脾臓	12.50 \pm 3.70	4.61 \pm 0.60	6.64 \pm 2.99
筋胃	12.60 \pm 3.60	1.81 \pm 0.60	9.76 \pm 3.97
小腸	62.00 \pm 12.60	10.92 \pm 7.70	45.72 \pm 12.22
<u>筋肉</u>	<u>3.80\pm1.30</u>	<u>0.91\pm0.65</u>	<u>2.26\pm1.49</u>
<u>血漿</u>	<u>3.90\pm1.10</u>	<u>1.04\pm0.20</u>	<u>2.72\pm1.02</u>
胆汁	930.0 \pm 338.0	96.84 \pm 49.31	695.6 \pm 127.88

表〇 ~~鶏における~~チルバロシンを~~経口投与後のした鶏における~~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 (¹⁴C 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 頭から各組織を剖検し、~~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、T-11 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 (¹⁴C 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% は投与注射部位に残存し、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]

1
2 牛（去勢雄、1頭）にチルミコシン（¹⁴C 標識体）を単回皮下投与（20 mg/kg 体重）し
3 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)。
4 21日後には91.8%が糞便及び尿中に回収され、肝臓、腎臓及び投与接種部位に0.3%が検
5 出された。（参照3）[\[報告書\]](#)（参照30）[\[FAO_Tilmicosin p3\]](#)

6
7 子牛にチルミコシン（¹⁴C 標識体）を単回皮下投与（投与量不明）した。排泄物中には主
8 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
9 物 T1 ~~（チルミコシンの N-desmethyl 体：mycaminose の-CH₂ 消失）~~、代謝物 T2
10 ~~（C₈H₁₄N₃O₂）~~が主として検出され、その他に、糞便中では少量の代謝物 T3 ~~（マイ~~
11 ~~カミノース環の-N(CH₃)₂が-OH 置換されたもの）~~が検出された(Donoho、1988)。（参照3）
12 [\[報告書\]](#)（参照30）[\[FAO_Tilmicosin p3\]](#)

13 14 ④ チルミコシン（豚）

15 子豚（体重20kg程度）にチルミコシン（¹⁴C 標識体）を単回混餌投与（220 mg/kg 飼
16 料）し、投与後13日間の尿及び糞便を採取した。投与された放射活性量の80%は糞便中、
17 15%は尿中に排泄された（Giera&Thomson、1986）。（参照3）[\[報告書\]](#)（参照30）
18 [\[FAO_Tilmicosin p4\]](#)

19
20 子豚（体重20kg程度、2頭）にチルミコシン（¹⁴C 標識体）を単回混餌投与（110 mg/kg
21 飼料）した。投与後11日間に投与された放射活性量の69%（75.6%及び62.3%）は糞便
22 中、4.4%（3.9%及び4.9%）は尿中に排泄された。排泄物から中の回収された放射活性量
23 の90%以上は投与後3日以内に検出された(Donoho & Thomson、1988)。（参照3）[\[報告](#)
24 [書\]](#)（参照30）[\[FAO_Tilmicosin p4\]](#)

25
26 子豚（体重20kg程度、6頭）にチルミコシン（¹⁴C 標識体）を5日間混餌投与（400 mg
27 /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頭について糞便及び尿
28 中の排泄を調べた。結果、投与された放射活性量の64.5%は糞便中、5.6%は尿中からに排
29 泄回収され、そのほとんどは、投与量の（投与された放射活性の62.2%）は投与後7日以
30 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、糞便中には代謝物 T-4 が約
31 10%、尿中には少量の代謝物 T-1 が検、糞便中には代謝物 T-4（炭素の2重結合1か所が
32 還元され、マクロライド環に-SO₃H が付加）が約10%の割合で検出された(Donoho ら、
33 1992)。（参照3）[\[報告書\]](#)（参照30）[\[FAO_Tilmicosin p4\]](#)

34 35 (3) 残留性

36 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
37 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
38 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。
39 （参照3）[\[報告書\]](#)

① チルミコシン (牛)

牛 (体重 157~202 kg 去勢雄 4 頭、雄 1 頭、~~体重 157~202 kg~~) にチルミコシン (¹⁴C 標識体) を単回皮下投与 (20 mg/kg 体重) した。最終投与体薬 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) 日後に剖検し、各組織中の総放射活性残留量濃度を測定した。最終投与体薬 3 日後目におけるは肝臓及び腎臓中濃度の放射活性残留量は同等 (36.0 及び 39.2 µg eq/g) であった。その後の濃度残留量の減衰は肝臓の方が緩やかであった。筋肉では、最終投与体薬 3 日後目に筋肉中放射活性濃度は残留が確認 (2.0 µg eq/g であり)され、その後は検出限界⁵以下であった。体薬最終投与 3 日後の投与接種部位の放射活性濃度残留量は 81.6 µg eq/g と最も高かったが、21 日目には肝臓と同程度となり、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 (¹⁴C 標識体) を単回皮下投与 (30 mg/kg 体重) した。最終投与体薬 15 日後目の肝臓、腎臓、筋肉及び投与接種部位の総放射活性濃度残留量は、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 (¹⁴C 標識体) を単回皮下投与 (10 mg/kg 体重) した。投与後の組織中総放射活性残留濃度を表○に示した。最終投与体薬 3 日後目の放射活性濃度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。筋肉と脂肪の放射活性濃度残留量は肝臓・腎臓より大幅に低値であった。投与注射部位の残留は 4~6 週間持続した。肝臓、筋肉及び投与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、肝臓では最終投与体薬 3 日後目の 37% から 28 日目には 7% に減少した。投与接種部位での未変化体の割合は最終投与体薬 3 日目、28 日後目ともに約 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	各体薬期間後のチルミコシン濃度(µg eq 又は µg/g)				
		3 日目 (n=2)	14 日目 (n=2)	28 日目 (n=3)	42 日目 (n=3)	56 日目 (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

⁵ 検出限界不明

	HPLC/未変化体	42	8.3	2.6	NA	NA
--	-----------	----	-----	-----	----	----

1 ~~NA: 未分析—ND: 非検出~~

2
3 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
4 体重）した。投与後-14、28、35 及び 42 日 ~~後日にそれぞれ去勢雄 2 頭、雌 1 頭を剖検し~~
5 ~~て各組織を採取採材し、HPLC によりチルミコシンで残留濃度を測定した~~（定量限界
6 0.05 µg/g；回収率（80%以上）によるデータの補正を行わず）。~~投与体薬 14 日後の残留~~
7 ~~濃度は肝臓 0.93 µg/g、腎臓 0.94 µg/g、投与接種部位 18.94 µg/g であった。~~筋肉及び脂肪
8 は、~~投与体薬 14 日後日では~~定量限界（定量限界不明）以下であった。~~投与体薬 28 日後日~~
9 ~~の残留濃度は肝臓 0.26 µg/g、腎臓 0.14 µg/g 及び投与接種部位 2.92 µg/g であった~~(Peloso
10 & Thomson、1988)。(参照 3) [報告書] (参照 37) [FAOCDR_Tilmicosin p8] (参照 30)
11 [FAO_Tilmicosin p7-8]

12
13 牛（ホルスタイン雑種、3～5 日齢、4 頭/群）にチルミコシン（¹⁴C 標識体）を 1 日 2 回
14 5 日間混餌（代用乳添加）投与（12.5 mg/kg 体重）した。~~最終投与体薬 7、21、31 及び~~
15 ~~49 日後日に各 4 頭からを剖検し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪組織を採取して総放射活性残~~
16 ~~留濃度を測定した。最終投与体薬 7 日後の総放射活性濃度残留濃度は肝臓 75.16 µg eq/g、~~
17 ~~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
18 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_
19 リリー社内資料_1998]

20
21 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）
22 投与（12.5 mg/kg 体重）した。~~最終投与体薬 14、21、28、35、42 及び 49 日後日に各剖~~
23 ~~検、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪組織を採取採材し、残留濃度を HPLC によりチルミコシン~~
24 ~~濃度を~~測定した（定量限界 0.025 µg/g、検出限界 0.00753 µg/g）。ただし、体薬 28 日目
25 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
26 みられ（~~最終投与体薬 14 日後日~~で 1.5 及び 1.8 µg/g）、残留濃度の減衰も緩やかであった。
27 筋肉及び脂肪では肝臓及び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
28 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]

29
30 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
31 混餌（代用乳添加）投与（12.5 mg/kg 体重）した。~~体薬最終投与 14、21、28、35、42 及~~
32 ~~び 49 日後日に各組織を採取剖検、採材し、残留濃度を HPLC によりチルミコシン濃度を~~
33 ~~で測定した~~（定量限界 0.025 µg/g 又は µg/mL；—検出限界 筋肉 0.00197 µg/g 肝臓
34 0.00300 µg/g 腎臓 0.00254 µg/g 脂肪 0.00178 µg/g 小腸 0.00258 µg/g 心臓 0.00283
35 µg/g 血清 0.00195 µg/mL0.00178～0.00300—0.025 µg/g）。肝臓及び腎臓での残留濃度は
36 高く（~~体薬最終投与 14 日後日~~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。
37 筋肉、脂肪、小腸及び心臓は肝臓及び腎臓と比べて残留濃度は大幅に低く、筋肉、小腸
38 及び心臓は~~体薬最終投与 35 日後日~~、脂肪は~~体薬 42 日後日~~には全例定量限界以下であっ
39 た。血清の残留濃度は最終投与 14 日後日には全例定量限界以下であった。（参照 3) [報告書]

1 (参照 39) [味戸_リリー社内資料_2000]

2 ② チルミコシン (豚)

3 豚 (去勢雄、体重 15.5~18 kg、~~23 頭 (うち非投与対照 1 頭)~~) にチルミコシン (¹⁴C 標
4 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。投与体薬 13
5 日後目の残留濃度は、肝臓 0.07 eq µg/g、腎臓 0.08 eq µg/g、筋肉及び脂肪 0.02 eq µg/g 未
6 満であった(Giera & Thomson, 1986)。 (参照 3) [報告書] (参照 37) [Tilmicosin_FAOCDR p7]
7 (参照 30) [FAO_Tilmicosin p7]

8
9
10 豚 (~~雌雄各 3 頭及び非投与対照 2 頭~~、体重約 22 kg、雌雄各 3 頭) にチルミコシン (¹⁴C
11 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。最
12 終投与 0 体薬 0 日、7 日及び 14 日後日に各組織雌雄 1 頭ずつを剖検し、肝臓、腎臓、筋
13 肉及び脂肪を採取し、各組織中の総放射活性濃度 (検出限界: 筋肉 0.01 mg/kg、脂肪
14 0.02 mg/kg) 及び HPLC によるチルミコシン残留濃度 (検出限界: 筋肉及び脂肪 0.05
15 mg/kg) を測定した。測定結果を表○に示した。最終投与体薬 7 日及び 14 日後目のチルミ
16 コシン残留濃度は、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
17 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た。ま
18 た、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
19 照 37) [FAOCDR_Tilmicosin p7] (参照 30) [FAO_Tilmicosin p7]

20
21 表○ 豚におけるチルミコシン 5 日間混餌投与後 (400 mg/kg 飼料) の組織中総放射活性
22 濃度 (µg eq/g) 及び未変化体濃度 (µg/g)

試料	総放射活性濃度 (µg eq/g)			未変化体濃度 (µg/g)		
	最終投与後日数 (日)			最終投与後日数 (日)		
	0*	7	14	0*	7	14
肝臓	4.55	1.42	0.38	2.33	0.75	0.19
腎臓	4.31	0.70	0.16	2.34	0.35	0.09
筋肉	0.39	<0.02	<0.02	0.24	<0.05	<0.05
脂肪	0.12	<0.02	<0.01	0.13	<0.05	NA

23 NA : 分析せず

24 * : 最終投与 6 時間後

25
26 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 (¹⁴C 標
27 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。体薬最終投与
28 0 日 (6 時間後並びに)、14 日及び 28 日後日に 3 頭ずつ剖検し、肝臓、腎臓、筋肉及び脂
29 肪各組織を採取し、総放射活性濃度及びチルミコシン HPLC により残留濃度を測定し
30 た。測定結果を表○に示した。最終投与体薬 14 日及び 28 日後目の放射活性残留濃度濃度
31 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
32 <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)。
33 (参照 3) [報告書] (参照 37) [FAOCDR_Tilmicosin p7] (参照 30) [FAO_Tilmicosin p7]

1 表○ 豚におけるチルミコシン 5 日間混餌投与後 (600 mg/kg 飼料) の組織中総放射活性
 2 濃度 (µg eq/g) 及び未変化体濃度 (µg/g)

試料	総放射活性濃度 (µg eq/g)			未変化体濃度 (µg/g)		
	最終投与後日数 (日)			最終投与後日数 (日)		
	0*	14	28	0*	14	28
肝臓	10.62	1.58	0.32	9.86	1.04	0.14
腎臓	12.28	0.58	0.15	12.98	0.41	0.07
筋肉	1.09	<0.10	<0.10	1.00	<0.05	NA
脂肪	0.41	<0.06	<0.06	0.44	<0.05	NA

3 NA: 分析せず

4 *: 最終投与 6 時間後

5

6 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	各体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

7 NA: 未分析

8

9 豚 (体重約 60 kg、雌雄各 915 頭、体重約 60 kg) にチルミコシンを 21 日間混餌投与
 10 (400 mg/kg 飼料) した。体薬最終投与 0 (6 時間)、7、14 及び 21 日目後に雌雄各 3 頭
 11 から各組織を剖検 (非投与対照雌雄各 3 頭は体薬 0 日目)、採取材し、HPLC によりチル
 12 ミコシン残留濃度を 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
 13 であり、体薬最終投与 0、7、14 及び 21 日目日後でそれぞれ 4.16、µg/g から 7 日目 0.71、
 14 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
 15 く、体薬最終投与 7 日目後では定量限界以下であった (Readnour & Darby, 1993)。(参照
 16 3) [報告書] (参照 37) [FAO_CDR_Tilmicosin p9] (参照 30) [FAO_Tilmicosin p9]

17 -----<別紙参考 5>

4. 抗菌活性

(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

マクロライドは、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。~~
評価対象 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。また、*Clostridium*、*Fusobacterium*、*Bacteroides* 等の嫌気性菌に活性を有する。(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] 3/13 筒井専門委員指摘

評価対象マクロライドは、グラム陰性菌である**大腸菌 (*Escherichia coli*)**、**サルモネラ *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] 3/13 筒井専門委員指摘

各薬剤の抗菌活性スペクトラムを表○～○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) [McGuire_Antibiot Chemother_1961] (参照 48) [三楽_AIV-TS スペクトラム] (参照 49) [Ose_J Antibiotics_1986]

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)				
			エリスロマイシン EM	タイロシン TS	チルパロシン TYV	チルミコシン TMS	ミロサマイシン MRM
グラム陽性菌							
<i>Staphylococcus aureus</i>	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

<i>Staphylococcus hyicus</i>	KK-109、S2-4、Ando2、Ando5	5	<0.025~0.39	0.05	<0.025~0.1	<0.025~25	<0.025
<i>Streptococcus agalactiae</i>	埼 37-1-1、IEM60/59	2	<0.025	0.39~0.78	0.2~0.78	1.56	3.13~6.25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	41、T3 RI	2	<0.025	<0.025~0.1	<0.025~0.2	0.1~1.56	<0.025~6.25
<i>Streptococcus suis</i>	NAVAL 12、I-1	2	0.05~25	0.78~<100	0.2~<100	0.39~100	0.1~50
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Marienfelde、N-1、2	3	0.05	0.1	0.2	<0.025	0.05
<i>Truepella (Actinomyces) pyogenes</i>	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
<i>Actinomyces bovis</i>	KI-104063	1	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	1	>100	>100	>100	>100	100
グラム陰性菌							
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	SHP-1、NB001、Hi-1、TH237	4	0.1~12.5	0.78~50	1.56~100	1.56~25	6.25~50
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	S-1、A-19、2、3、4	5	6.25~50	100	50~>100	6.25~50	6.25~50
<i>Escherichia coli</i>	NIHJ 他 ¹⁾	3 7	12.5~>100	100~>100	25~>100	25~>100	25~>100
<i>Histophilus somni (Haemophilus somuns)</i>	5485	1	0.78	0.78	3.13	1.56	0.39
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Kasaya MNU	1	>100	>100	>100	>100	100
<i>Mannheimia (Pasteurella) haemolytica</i>	N791、SA-14、NN-2、HU-2	4	3.13	25~50	50~100	6.25	12.5
<i>Pasteurella multocida</i>	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
<i>Proteus mirabilis</i>	記載なし	1	>100	>100	>100	>100	100
<i>Morganella (Proteus) morgani</i>	Kono	1	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Proteus vulgaris</i>	IAM1203	1	>100	>100	>100	>100	100
<i>Salmonella Dublin</i>	NZX、SF-8、AI-3、L775、GW-1	5	100~>100	>100	>100	100	>100
<i>Salmonella Enteritidis</i>	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

<i>Salmonella</i> Infantis	Sa-21、Sa-23、 Sa-24、Sa-42、 Sa-43	5	100～ >100	>100	>100	100～ >100	>100
<i>Salmonella</i> 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							
<i>Acholeplasma</i> <i>laidlawii</i>	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
<i>Mycoplasma</i> <i>dispar</i>	B41	1	<0.0062 5	<0.0062 5	<0.0062 5	<0.0062 5	<0.0062 5
<i>Mycoplasma</i> <i>bovirhinis</i>	PG-43	1	<0.0062 5	<0.0062 5	<0.0062 5	<0.0062 5	<0.0062 5

1 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-
2 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、
3 T-2、533-3、B2C、Edema、UK-A、B719、B32、B275、O149

(参照 45) [稲元_リリー社内資料]

表〇—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 ^{*)}	菌株	株数	MIC (μg/mL)–
グラム陽性菌			
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	1	0.39
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	PW8M、195M、 4631	3	0.1～0.2
<i>Kocuria rhizophila</i> (<i>Micrococcus</i> <i>luteus</i>)–	ATCC 9341	1	0.2
<i>Staphylococcus aureus</i>	209P、209P、 H9、H11、H12、 H21、H26、 H61、H67A、 H87A、 H135A、H282、 H294、H389	14	0.39～3.13
<i>S. aureus</i> –(エリスロマイシン耐 性)–	209P	1	100
<i>S. aureus</i> –(ペニシリン耐性)–	209P	1	0.78
<i>Streptococcus pneumonia</i>	Park I、Parker II、5W、7E	4	0.2～0.4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	C203、ATCC 10389、ATCC 10526、 Clement、 Keim	5	0.1～0.2
グラム陰性菌			
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	NRRL B-140	1	100
<i>Brucella abortus</i>	A-4640-51	1	>100
<i>Brucella melitensis</i>	M-5141-51	1	6.25

<i>Brucella suis</i>	S-4712-50	±	12.5
<i>Enterobacter aerogenes</i> (<i>Aerobacter</i>)	ATCC 8308	±	>100
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 4157	±	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	FDL KL4	±	50
<i>Neisseria meningitidis</i>	ATCC 6253	±	0.78
<i>Pasteurella multocida</i>		±	25
<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 9484	±	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027	±	>100
<i>Salmonella Enteritidis</i>	ATCC 9221	±	>100
抗酸菌			
<i>Mycobacterium avium</i>	ATCC 7992	±	3.13
<i>Mycobacterium phlei</i>	ATCC 355	±	0.39
<i>Mycobacterium sp.</i>	ATCC 607	±	0.2
マイコプラズマ			
<i>Mycoplasma</i> spp. (pleuropneumonia-like-organisms (PPLO))	295、299、455	3	<0.09
真菌			
<i>Candida albicans</i>	A17	±	>100
<i>Saccharomyces pastorianus</i>	X52	±	>100
<i>Trichophyton interdigitale</i>	A19	±	>100
<i>Trichophyton rubrum</i>	A20	±	>100

- 1) ()内は参照 X に記載されている旧菌種名
2) ()内は参照 46) [Manor_Lilly_RCL_1988] (参照 47) [McGuire_Antibiot_Chemother_1961]

3)

4) 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)
<i>Staphylococcus aureus</i>	209P	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	=	0.78
<i>Kocuria rhizophila</i> (<i>Micrococcus luteus</i>)	ATCC 9341	<0.05
<i>Corynebacterium flavescens</i> (<i>Microbacterium flavum</i>)	ATCC 10340	<0.05
<i>Bacillus subtilis</i> subsp. <i>spizizenii</i>	ATCC 6633	0.39
<i>Bacillus circulans</i>	ATCC 9966	<0.05
<i>Bacillus licheniformis</i>	ATCC 25972	0.39
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	ATCC 11913	<0.05
<i>Rhodococcus</i> (<i>Corynebacterium</i>) <i>equi</i>	IAM 1038	0.20
<i>Aerococcus viridans</i> (<i>catalasicus</i>)	NCIB 9642	0.39
<i>Sinomonas atrocyanea</i> (<i>Arthrobacter atrocyaneus</i>)	ATCC 13752	>100
<i>Bacillus sp.</i> (<i>Arthrobacter viscosus</i>)	ATCC 15294	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i>	NY-5	0.39

- 5) ()内は参照 48) に記載されている旧菌種名

6) -: 不明

7) ()内は参照 48) [三樂_AIV-TS スペクトラム]

8)

1 表〇 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		
<i>Staphylococcus aureus</i>		0.78
<i>Streptococcus agalactiae</i>		3.12
<i>Streptococcus suis</i>		3.12 ^a
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>		0.195
<i>Trueperella (Actinomyces) pyogenes</i>		0.024 ^a
<i>Clostridium perfringens</i>		3.12
<i>C. sordellii</i>		3.12
グラム陰性菌		
<i>Fusobacterium necrophorum</i>		3.12
<i>Brachyspira (Treponema) hyodysenteriae</i>		>50
<i>Escherichia coli</i>		50
<i>Salmonella</i> Typhimurium		>50
<i>S. Choleraesuis</i>		>50
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	29	1.56
<i>Pasteurella multocida</i>	102	6.25
<i>Mannheimia (Pasteurella) haemolytica</i>	155	1.56
<i>Bordetella bronchiseptica</i>		12.5
マイコプラズマ等		
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>		0.78
<i>M. hyorhinis</i>		12.5
<i>M. gallisepticum</i>		0.048 ^a
<i>M. dispar</i>		0.097 ^a
<i>M. alkaliseens</i>		0.048
<i>M. bovirhinis</i>		0.024
<i>M. bovoculi</i>		0.048
<i>Acholeplasma laidlawii</i>		0.024
<i>A. modicum</i>		0.048

2 空欄は菌株数不明

3 1) 数値はMICの最頻値

4 a) MIC 50 μg/mL以上の臨床分離株を認める

5 ~~—(参照 49) [Ose_JAntibiotics_1986]~~

7 (3) 対象とする家畜の病原菌に対するMIC分布

8 動物用医薬品としてマクロライドは、表〇のとおり牛、馬、豚及び鶏の各種疾病を適応
9 症とに対して、[Ⅱ. 1. (3)]の表〇に記載した有効菌種で承認を取得している。

10 牛では、*Mannheimia haemolytica*、*Pasteurella multocida*、マイコプラズマ
11 (*Mycoplasma bovis*、*M. bovirhinis*、*M. dispar*等)等の肺炎原因菌、*Staphylococcus*属
12 菌及び *Streptococcus* 属菌等の乳房炎及びその他の疾病原因菌、豚では、マイコプラズマ
13 (*M. hyopneumoniae*等)、*Actinobacillus pleuropneumoniae* (豚胸膜肺炎)、*P. multocida*
14 等の肺炎原因菌、*Lawsonia intracellularis* (増殖性腸炎)、*Brachyspira hyodysenteriae*
15 (豚赤痢)等の下痢症原因菌、*Erysipelothrix rhusiopathiae* (豚丹毒)、鶏では、

- 1 *Haemophilus paragallinarum* (伝染性コリーザ)、マイコプラズマ (*M. gallisepticum*、
 2 *M. synoviae* 等) (呼吸器性マイコプラズマ病) 等がある。(参照 3) [報告書_p85]

【事務局より】

農水省から、承認製剤ごとに「対象動物と適応症」及び「有効菌種」が設定されているが、適応症と有効菌種の対応関係は限定されていないとの回答があり、以下に記載していた表形式での整理は困難なため、削除しました。

上記のパラグラフでは、一般的にみて、有効菌種と適応症が結び付けられると考えられるものを一部記載しています。追記・削除が必要であれば御指摘ください。

3

4 表○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	<i>Mannheimia haemolytica</i>				○	
		<i>Pasteurella multocida</i>				○	
		<i>Mycoplasma</i> spp.	○	○		○	
		<i>Ureaplasma diversum</i>				○	
		<i>Staphylococcus</i> spp.、 <i>Streptococcus</i> spp.	○	○			
		<i>Corynebacterium</i> spp.	○				
	乳房炎	<i>Staphylococcus</i> spp.、 <i>Streptococcus</i> spp.	○	○			
子宮内膜炎	<i>Staphylococcus</i> spp.、 <i>Streptococcus</i> spp.		○				
豚	肺炎	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>				○	○
		<i>Pasteurella multocida</i>				○	
		<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> 、 その他マイコプラズマ	○	○	○	○	○
	豚丹毒	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	○	○			
	豚増殖性腸炎	<i>Lawsonia intracellularis</i>		○	○		
	豚赤痢	<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>		○			
鶏	呼吸器性マイコプラズマ病	<i>Mycoplasma gallisepticum</i> 、 <i>M. synoviae</i>	○	○	○		○
	伝染性コリーザ	<i>Avibacterium (H. paragallinarum)</i>	○				○
	鶏ブドウ球菌症	<i>Staphylococcus aureus</i>	○				○

5

6 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
 7 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
 8 ○-1～○-5 に示した。

9

10 表○-1 エリスロ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)			参考文献
						範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	

牛	<i>Staphylococcus aureus</i>	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]
	<i>Staphylococcus</i> spp. (<i>S. aureus</i> を除く。)				106	<0.03~ ≥64	0.25	≥64	
	<i>Mycoplasma bovis</i>	1996~1997	日本	鼻腔スワブ	10	50~>100	100	>100	52[Hirose_JV M_2003]
		2008~2009	日本	不明	29	16~>512	512	>512	53[Uemura_JV MS_2010]
	<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	1996~1997	日本	鼻腔スワブ	68	12.5~>100	100	>100	52[Hirose_JV M_2003]
		2008~2009	日本	不明	39	256~>512	512	>512	53[Uemura_JV MS_2010]
豚	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	1970~1981	日本	肺炎	54	2.5~20	10	10	55[Yamamoto_JVMS_1986]
	<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	1991~1994	日本	呼吸器病・多発性漿膜炎	107	>100	>100	>100	58[Kobayashi_JVMS_1996]
	<i>Mycoplasma hyosynoviae</i>	1980~1984	日本	肺・関節滑液	27	50~>100	>100	>100	
		1994~1995			27	100~>100	>100	>100	
鶏	<i>Mycoplasma gallisepticum</i> (ML 感受性株)	不明	日本	不明	4	0.05~1	—	—	62[武田薬品_AIV-TS_1 p3]
	<i>M. gallisepticum</i> (ML 耐性株)				13	100~>100	>100	>100	
	<i>Mycoplasma synoviae</i>	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)			参考文献
						範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
牛	<i>Staphylococcus aureus</i>	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]
	<i>Staphylococcus</i> spp. (<i>S. aureus</i> を除く。)				106	<0.03~64<	1	≥64	
牛	<i>Mycoplasma bovis</i>	1996~1997	日本	鼻腔スワブ	10	0.2~6.25	1.56	6.25	52[Hirose_JV M_2003]
		2008~2009	日本	不明	29	1~256	128	128	53[Uemura_JV MS_2010]
		不明	日本 米国 英国 FR/D E/DK	不明	5 5 5 5 計20	0.025~>100	1	5	61[Hannan_A AC_1997]
牛	<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	1996~1997	日本	鼻腔スワブ	68	<0.05~12.5	0.39	0.78	52[Hirose_JV M_2003]
		2008~2009	日本	不明	39	0.25~128	8	64	53[Uemura_JV MS_2010]

豚	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	2000~ 2002	BE	不明	21	< 0.015~ >1	0.06	0.12	54[Vienna_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_AC_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	
		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]
<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	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_AC_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]	
<i>Mycoplasma hyosynoviae</i>	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_AC_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]	
<i>Lawsonia intracellularis</i>	不明	英国	増殖性 腸炎	3	64	—	—	59[McOrist_JC M_1995]	
<i>Brachyspira hyodysenteriae</i>	1985~ 2000	日本	豚赤痢	27	4~> 128	>128	>128	60[Ohya_JVMS_2010]	
	2001~ 2005			15	4~>12 8	>128	>128		
	2006~ 2009			30	8~>12 8	>128	>128		

鶏	<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	不明	日本 米国 英国 FR/D E/DK	不明	5 5 5 5 計 20	0.025~ 10	0.01	2.5	61[Hannan_A AC_1997]
	<i>Mycoplasma gallisepticum</i> (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]
	<i>M. gallisepticum</i> (ML 耐性株)				13	0.1~12 .5	6.25	6.25	
	<i>Mycoplasma synoviae</i>	不明	日本 米国 英国 FR/D E/DK	不明	5 5 5 13 計 28	0.025~ 50	0.025	50	61[Hannan_A AC_1997]
	1978~ 1988	日本	不明	15	0.05~0 .2	0.1	0.2	65[武田薬品 _MsAIV-TS p3]	

1 注：空欄は未実施又はデータがない。

2 ~~1) BE：ベルギー、FR/DE/DK：フランス、ドイツ又はデンマーク~~

3

4 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)			参考文献
						範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
豚	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	1988	日本	肺	30	≤0.013	≤0.013	≤0.013	63[東大医 動_Mp 感 受性 p5]
	<i>Mycoplasma hyosynoviae</i>	1979~ 1984	日本	肺炎・関 節炎	26	≤ 0.0125~ 0.2	≤ 0.0125	0.05	64[東大医 動 _MpMhAI V-TS 感 受性 p4]
	<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	1970~ 1984		肺炎	24	0.05~ 0.1	0.1	0.1	64[東大医 動 _MpMhAI V-TS 感 受性 p5]
鶏	<i>Mycoplasma gallisepticum</i> (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]
	<i>Mycoplasma gallisepticum</i> (ML 耐性株)				13	≤0.05~ 0.78	0.39	0.39	
	<i>Mycoplasma synoviae</i>	1978~ 1988	日本	不明	15	0.05~ 0.2	0.1	0.2	65[武田薬 品 _MsAIV- TS p3]

5

6 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)			参考文献
						範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	

牛	<i>Mannheimia haemolytica</i>	1983~1985	米国	呼吸器・鼻腔	15 5	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	6.25	45[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]
牛	<i>Pasteurella multocida</i>	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	≤ 0.25~ 8	1	4	67[Aitoken_リリー社内資料_1998]
		不明	日本	不明	12 2	0.78~ 25	6.25	12.5	45[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]
牛	<i>Mycoplasma bovis</i>	1992~1997	BE/NL 英国	肺	33 12 計 45	≤ 0.015~ >32	0.25	32	67[Aitoken_リリー社内資料_1998]
		2008~2009	日本	不明	29	64~ >512	>512	>512	53[Uemura_JVMS_2010]
牛	<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	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]
牛	<i>Mycoplasma dispar</i>	1998~2000	日本	肺炎	5	0.20~ 25	0.20	25	69[林_リリー社内資料_2000]
		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	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	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]
	<i>Pasteurella multocida</i>	不明	米国	不明	36	0.78~ 6.25	3.12	6.25	49[Ose_J- Antibiotics_1986]
		1991~ 1997	IR DE 英国	肺・鼻 腔スロ 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]
	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	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	
		2000~ 2002	BE	不明	21	0.25~ >16	0.5	0.5	54[Vicca_AAC_200 4]
		1993	英国	肺	11	0.125~ 1	0.5	1	67[Aitoken_リリー 社内資料_1998]

1 ー：未実施又はデータがない。

2 ~~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~~

3

4 表〇-5 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)			参考文献
						範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
豚	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1986~ 1989	日本	肺炎	35	6.25~ ≥100	50	50	72[Inamoto _JVMS_19 94a]
	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	1970~ 1990	日本	肺炎	14	≤ 0.0125~1 .56	0.39	1.56	73[Inamoto _JVMS_19 94b]
		1989~ 1990			25	0.05~ 3.13	0.78	3.13	

5

6 (4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

7 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
8 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
9 ピロバクター、サルモネラがある。また、薬剤感受性に関する指標細菌として重要な
10 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。

11 これらのうち、サルモネラ及び大腸菌は評価対象マクロライド系抗生物質に対し自然耐
12 性である [3/13 筒井専門委員指摘]。(参照 3) [報告書]

13 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.*

1 *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
 2 MIC を表〇-1～〇-4 に示した。(参照 74) [動薬検_JVARM_2001-2015]

3

4 表〇 農場における健康牛、豚及び鶏由来 *C. jejuni* 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	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 (%)	0.0 0	0.0 0	0.0 0	0.0 0	0.0 0	0.0 0	0.0 0	0.0 0	0.0 0	0.0 0

5 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $32\ \mu\text{g/mL}$ 。

6

7 表〇 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

1 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $32\ \mu\text{g/mL}$ 。

2

3 表○ 農場における健康牛、豚及び鶏由来腸球菌 (*E. faecalis*) に対するエリスロマイシ
4 ンの MIC

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	≤ 0.12 5-4	≤ 0.12 5-2	0.5- 512	0.5-4	2	0.25-4	\leq 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	≤ 0.12 5->512	\leq 0.125- >512	0.25- >512	0.5- >512	1->512	1->128	0.25- >128	0.5- >128	4->128	≤ 0.12 5->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	≤ 0.12 5->512	≤ 0.12 5->512	\leq 0.125- >512	\leq 0.125- >512	\leq 0.125- >512	\leq 0.125- >128	0.5- >128	0.25- >128	≤ 0.12 5->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	≤ 0.12 5->512	≤ 0.12 5->512	\leq 0.125- >512	\leq 0.125- >512	\leq 0.125- >512	\leq 0.125- >128	\leq 0.125- >128	\leq 0.125- >128	≤ 0.12 5->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

1 MICの単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $8 \mu\text{g/mL}$ 。

2

3 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

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	≤ 0.12 5-512	≤ 0.12 5-2	\leq 0.125- 16	\leq 0.125- 512	\leq 0.125- 16	\leq 0.125- >128	\leq 0.125- >128	1-8	≤ 0.12 5->128	≤ 0.12 5-8
	MIC ₅₀	\leq 0.125	\leq 0.125	\leq 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	≤ 0.12 5->512	≤ 0.12 5->512	\leq 0.125- >512	\leq 0.125- >512	\leq 0.125- 512	0.25- >128	\leq 0.125- >128	\leq 0.125- >128	≤ 0.12 5->128	≤ 0.12 5->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	≤ 0.12 5->512	≤ 0.12 5->512	\leq 0.125- >512	\leq 0.125- 512	\leq 0.125- 512	\leq 0.125- >128	\leq 0.125- >128	\leq 0.125- >128	≤ 0.12 5->128	≤ 0.12 5->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	≤ 0.12 5-512	≤ 0.12 5->512	\leq 0.125- >512	0.25- 16	\leq 0.125- 512	\leq 0.125- 8	\leq 0.125- 8	\leq 0.125- 8	≤ 0.12 5->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

4 MICの単位は $\mu\text{g/mL}$ 。ブレイクポイントは $8 \mu\text{g/mL}$ 。

5

6 5. マクロライドに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

7 (1) マクロライドに対する耐性の基本的機序

8 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
9 75) [Roberts_AAC_1999] (参照 5) [小原_日化療会誌_2000] (参照 76) [Luangtongkum_Future
10 Microbiol_2009] (参照 77) [Roberts_Front Microbiol_2011]

11 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部位等をコードするの遺

1 伝子に変異する場合があります、遺伝子に変異して出現する薬剤耐性菌は、一般的に薬剤への
2 暴露により選択される [3/10 浅井専門委員指摘](#)。(参照 6) [\[明石_日薬学誌_2007\]](#) (参照 78) [\[井上](#)
3 [_Jpn J Antibiot_2004\]](#) (参照 79) [\[Norcia_J Antibiot_2004\]](#)

4 ① 標的部位の変化及び修飾

5 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
6 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
7 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。

8 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
9 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
10 って生じる。

11 ② 薬剤物不活性化

12 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
13 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、薬剤物不活性化作用を引き
14 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。

15 ③ 薬剤物の排出

16 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
17 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
18 現によって生じる。

19 (2) 耐性遺伝子及び交差耐性

20 マクロライド耐性を発現する可能性がある獲得に関する外来遺伝子について、表〇に
21 示した [3/10 浅井専門委員修文](#)。(参照 75) [\[Roberts_AAC_1999\]](#) (参照 77) [\[Roberts_Front](#)
22 [Microbiol_2011\]](#) (参照 80) [\[Vester_AAC_2001\]](#) (参照 4) [\[Leclercq_CIDis_2002\]](#)

23 *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
24 対して交差耐性を示す。(参照 75) [\[Roberts_AAC_1999\]](#) (参照 77) [\[Roberts_Front Microbiol_2011\]](#)
25 (参照 80) [\[Vester_AAC_2001\]](#) (参照 4) [\[Leclercq_CID_2002\]](#)

26 ~~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~~
27 ~~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ドウ球菌 (*Staphylococcus*~~
28 ~~*aureus*)、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae* 及び腸球菌におけるであ~~
29 ~~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
30 る。黄色ブドウ球菌では *ermB*、*ermA* 及び *ermC* 遺伝子、*S. pyogenes* では *ermB*、*ermA*、
31 *mefA* 及び *mefE* 遺伝子、*S. pneumoniae* では *ermB*、*mefE* 及び *mefA* 遺伝子、腸球菌で
32 は *ermB* 遺伝子が一般的であり、よく解析されている。(参照 77) [\[Roberts_Front](#)
33 [Microbiol_2011\]](#) (参照 4) [\[Leclercq_CID_2002\]](#) (参照 81) [\[Robinson_AAC_2006\]](#) (参照 82)
34 [\[Valardo_AAC_2009\]](#) (参照 83) [\[Del Grosso_AAC_2011\]](#)

35 これらのマクロライド耐性決定因子は、細菌の可動性遺伝子上に存在することがある。
36 それらは、最も一般的なトランスポゾンである Tn3 (~5 kb) トランスポゾン又は Tn917
37 (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 Tn916 (~
38 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
39 存在することが多い。(参照 82) [\[Valardo_AAC_2009\]](#) (参照 84) [\[Tomich_J Bacteriol_1980\]](#) (参
40

1 照 85) [Franke_J Bacteriol_1981] (参照 86) [Ike_J Bacteriol_1984] (参照 87) [Clewell_J
2 Bacteriol_1988]

3 *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
4 が存在する。*S. pyogenes* 及び *S. pneumoniae* の *mefA* 遺伝子は recombinase/integrase
5 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
6 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
7 る。(参照 82) [Valardo_AAC_2009] (参照 88) [Banks_J Infect Dis_2003] (参照 89)
8 [Giovanetti_JAC_2005] (参照 90) [Palmieri_AAC_2012]

9

10 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	<i>erm</i> ²⁾	R	R	R(ストレブ トグラミンB 群に耐性)	<i>Actinobacillus</i> , <i>Actinomyces</i> , <i>Aeromicrobium</i> , <i>Bacillus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Micromonospora</i> , <i>Neisseria</i> , <i>Pediococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Selenomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Streptomyces</i> , <i>Treponema</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Wolinella</i>
		<i>cfi</i> 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(ストレブ トグラミンA 群に耐性)	<i>Clostridium</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Streptococcus</i>
②薬剤不活 化作用 2/19WG 普 井専門委員 指摘	ホスホリラ ーゼ	<i>mph</i>	<u>R</u>	<u>S</u>	<u>S</u>	<u><i>Pseudomonas</i></u> , <u><i>Staphylococcus</i></u>
	ヌクレオチ ジルトラン スフェラー ゼ	<i>lnu</i>	<u>S</u>	<u>R</u>	<u>S</u>	<u><i>Enterococcus</i></u> , <u><i>Staphylococcus</i></u>
	エステラー ゼ	<i>ere</i>	<u>R</u>	<u>=</u>	<u>=</u>	<u><i>Citrobacter</i></u> , <u><i>Enterobacter</i></u> , <u><i>Escherichia</i></u> , <u><i>Klebsiella</i></u> , <u><i>Proteus</i></u>
③薬剤物の 排出	ATP トラ ンスポータ ー	<i>msr</i>	R	S	R(ストレブ トグラミンB 群に耐性)	<i>Enterococcus</i> , <i>Staphylococcus</i>
		<i>lsa</i>	S	R	R(ストレブ トグラミンA 群に耐性)	<i>Enterococcus</i>

	主要なファシリテータートランスポーター	<i>mef</i>	R	S	S	<i>Acinetobacter, Corynebacterium, Enterococcus, Neisseria, Micrococcus, Staphylococcus, Streptococcus</i>
②薬剤不活化作用	ホスホリラゼ	<i>mph</i>	R	S	S	<i>Pseudomonas, Staphylococcus</i>
	ヌクレオチジルトランスフェラーゼ	<i>lnu</i>	S	R	S	<i>Enterococcus, Staphylococcus</i>
	エステラーゼ	<i>ere</i>	R	=	=	<i>Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Proteus</i>

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]

2/18 荒川専門委員指摘関連

— : 参照文献に記載なし。

一部のグラム陽性菌におけるマクロライド及びリンコマイシンの耐性遺伝子や耐性の表現型等を表○に示した。(参照 4) [Leclercq_CID_2002]

MLS_B 耐性の表現型には誘導型又は構成型がある⁶。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。3/10 浅井専門委員修文 14 員環マクロライドには誘導型耐性が認められ、菌株によっては容易に耐性化が起こる。一方、16 員環マクロライドには誘導型耐性が認められておらず、構成型耐性のみである。(参照 3) [報告書 p126] (参照 80) [Vester_AAC_2001] (参照 4) [Leclercq_CID_2002] (参照 5) [小原_日 治療会誌_2000] (参照 43) [Nakajima_JIC_1999]

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

菌種	耐性機序	獲得遺	表現型別	耐性の表現型 ¹⁾
----	------	-----	------	----------------------

⁶ 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]

		伝子 3/13池 専門参 考人修 文		14 又は 15 員環 ML	16 員環 ML	クリンダマ イシン
<i>Staphylococcus</i> spp.	標的部位の 修飾	<i>erm</i>	MLS _B 誘導型	R ¹⁾	s ²⁾	s ³⁾
	薬剤の排出	<i>msr</i> (A)	MLS _B 構成型	R	R	R
	薬剤物不活 性化	<i>lnu</i> (A)	リンコマイシ ン型	S	S	S*
<i>Streptococcus</i> spp.及び <i>Enterococcus</i> spp.	標的部位の 修飾	<i>erm</i>	MLS _B 誘導型	R or I ⁴⁾	R or I or s	R or I or s
	薬剤の排出	<i>met</i> (A)	マクロライド	R or I	S	S
<i>Enterococcus</i> <i>faecium</i>	薬剤の不活 性化	<i>lnu</i> (B)	リンコマイシ ン型	S	S	S*

1 1)ML : マクロライド、-R : 耐性、

2 2)S : 感受性、

3 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 4)I : 耐性と感受性の中間

5 *) 殺菌作用は減少

6

7 (3) 耐性遺伝子の伝達

8 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
9 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
10 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。

11 ① グラム陽性菌

12 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
13 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。

14 (参照 87) [Clewell_J Bacteriol_1988] (参照 89) [Giovanetti_JAC_2005]

15 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
16 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。

17 なお、世界各地のヒト (病院内外) 又は動物由来 *E. faecium* の遺伝学的解析から、院内
18 感染事例から分離されたヒト由来バンコマイシン耐性 *E. faecium* (VRE) 株は、家畜由来
19 株とは遺伝学的に異なり、また、院内由来株に特徴的な遺伝子群があったことから、世界
20 中で院内感染の原因となっている VRE 感染症の大部分は単一クローンが院内環境に適応
21 し、ヒトからヒトに伝播したものと示唆されている。 2/19WG 池専門参考人指摘関連 (参照
22 M108) [Willems EID 2005]

23 ② グラム陰性菌

24 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
25 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。ただし、カンピロバクター属菌
26 及び近縁菌に特異的な染色体 DNA の取込み (uptake) 機構であり、相同性のないプラス
27 ミド DNA の取込み率は非常に低いことが示されている。 2/19WG 池専門参考人指摘関連 (参

1 照 92) [Wang_J Bacteriol_1990]

2 [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。
3 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
4 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
5 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

9 以下に、作用機序にリボソームの 50S サブユニットが関与するタンパク質合成抗生阻害
10 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。

11 ~~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~~
12 ~~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~~
13 ~~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~~
14 ~~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~~
15 ~~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~~
16 ~~Antibiot_2004]~~

① マクロライド系

18 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
19 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
20 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
21 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
22 上_Jpn J Antibiot_2004] (参照 79) [Norcia_J Antibiot_2004]

23 14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド間では、構造型耐性では全て耐性を示すなど
24 一定の交差耐性が認められる。~~が、Staphylococcus 属菌における誘導型耐性では、14 員環~~
25 ~~マクロライドで耐性が誘導されると、14 員環及び 15 員環マクロライドには耐性を示すが~~
26 ~~タイロシン等 16 員環マクロライドには耐性を示さないなど、と 14 員環及び 15 員環マ~~
27 ~~クロライドと 16 員環マクロライドの間~~の交差は不完全である [3/10 浅井専門委員指摘]。14 員
28 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
29 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
30 ロライドではみられない等の違いがある (表○【↑上記の表】) [2/19WG 浅井専門委員・田村
31 専門委員指摘]。(参照 3) [報告書 p126, p134]

② ケトライド系

33 ケトライド系抗生物質は、14 員環マクロライドの誘導體であり、3 位クラジノースをカル
34 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
35 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
36 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
37 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
38 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
39 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
40 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

1 ~~Antibiot_2004~~ (参照 80) ~~[Vester AAC_2001]~~ (参照 4) ~~[Leclercq_CID_2002]~~ (参照 95) ~~[山口_日化~~
2 ~~療会誌_2003]~~ 3/13 筒井専門委員指摘

3 **③② リンコマイシン系及びストレプトグラミン系**

4 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、
5 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
6 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~~
7 ~~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]~~

8 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
9 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
10 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
11 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
12 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]~~
13 (参照 79) ~~[Norcia_J Antibiot_2004]~~ (参照 97) ~~[Harada_JVMS_2006]~~

14 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
15 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
16 ~~トレプトグラミン B は、マクロライドと重複する同一部位に結合して~~ 3/10 浅井専門委員指
17 ~~摘関連~~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
18 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
19 乗的に促進する。14 員環及び 16 員環マクロライドとの交差耐性はまれである。(参照 3)
20 [報告書 p134] (参照 96) ~~[高折_グッドマン・ギルマン薬理書_20132003c_p1986-1599]~~ (参照 5) ~~[小原_~~
21 ~~化療学会誌_2000]~~ (参照 43) ~~[Nakajima_JIC_1999]~~

22 構成型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
23 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、
24 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
25 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
26 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
27 現しない。(参照 3) [報告書 p134] (参照 98) ~~[Laclercq AAC_1991a]~~ (参照 99) ~~[Laclercq AAC_1991b]~~

28 **④③ その他オキサゾリジノン系** 2/19WG 荒川専門委員指摘

29 オキサゾリジノン系のリネゾリドも、リボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA に結
30 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
31 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、
32 通常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~~
33 ~~_20132003a]~~

34 **⑤ その他**

35 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
36 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
37 がマクロライドと異なることから、~~*efr* 遺伝子保有株を除き通常では~~交差耐性は示さない。
38 ~~*efr* 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)
39 ~~[Shen_JAC_2013]~~ (参照 101) ~~[高折_グッドマン・ギルマン薬理書_20132003b]~~

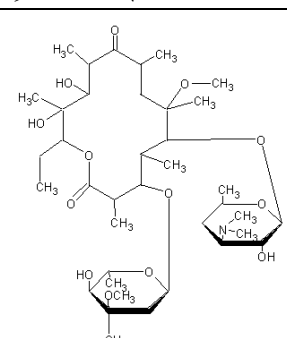
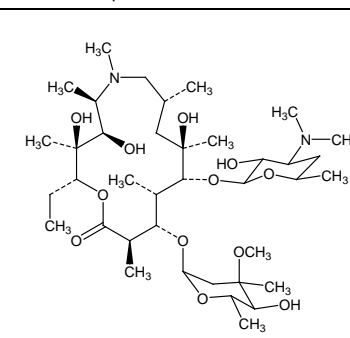
40 *efr* 遺伝子を保有する株では、リネゾリドやクロラムフェニコールの交差耐性がみと認

められる。Cfr は、Erm と同じような 23S rRNA メチラーゼであるが、オキサゾリジノン系、クロラムフェニコール系 [3/10 浅井専門委員指摘](#)、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。また、スピラマイシン、タイロシン等の一部の 16 員環マクロライドに対しても低感受性を獲得させる。(参照 91) [\[Shen JAC 2013\]](#) [2/18 荒川専門委員指摘](#)

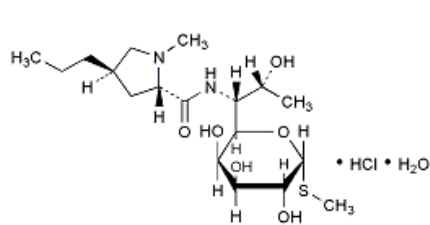
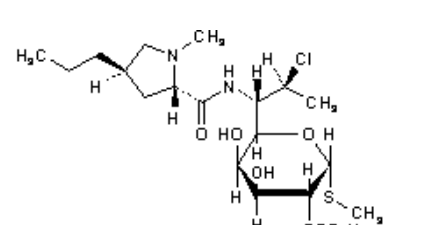
<別紙参考 6>-----

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〇-1~〇-4に示した。(参照 94) [\[Yao MCM 1999\]](#) (参照 6) [\[明石 日薬学誌 2007\]](#) (参照 78) [\[井上 Jpn J Antibiot 2004\]](#)

表〇-1 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 ₂ O 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

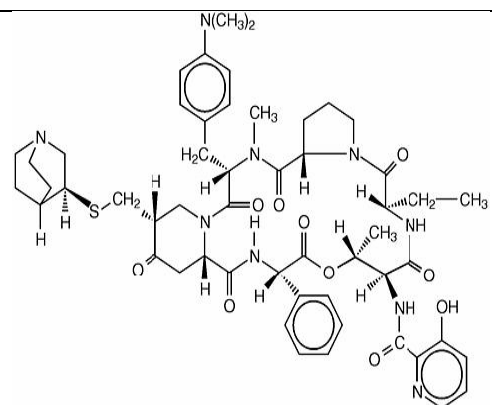
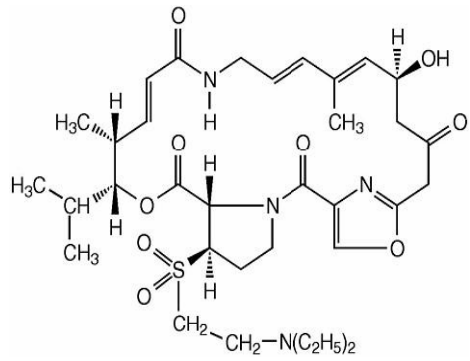
表〇-2 ヒト用医薬品として使用される主要なリンコマイシン系抗生物質の概要

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 ₂ O ₆ S	C ₁₈ H ₃₃ ClN ₂ O ₅ S

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
-----	--	---

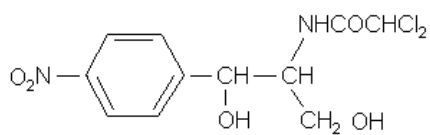
1

2 表〇-3 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	$C_{53}H_{67}N_9SO_{10}$	$C_{34}H_{50}N_4O_9S$
適応症	バンコマイシン耐性 <i>E. faecium</i> 感染症	

3

4 表〇-4 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

5 -----<別紙参考 6>

6

7 (2) 他の系統の抗生物質との共耐性

8 [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
9 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。

10 *ermB* 遺伝子と *vatD* 又は *vatE* 遺伝子 (ストレプトグラミン A 耐性) や *vanA* 遺伝子
11 (バンコマイシンを含むグリコペプチド耐性) が同一プラスミド上に存在することが報
12 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.*
13 *faecalis* 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
14 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

1 すること等が報告されている。(参照 3) [報告書 p131] (参照 102-1X) [Hammerum_AAC_2001]
 2 (参照 102) [Simjee_AAC_2002] (参照 102-2X) [Bozdogan_AAC_1999] (参照 102-3X)
 3 [Jensen_AAC_2000]

4 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、
 5 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っていない。

6 米国における調査では、鶏由来ストレプトグラミン耐性 *E. faecium* の一部の株から
 7 *ermA* 遺伝子 (6%) 及び *ermB* 遺伝子 (10%) が検出されたが、*vatD* 及び *vatE* 遺伝子は
 8 検出されなかった。さらに、ヒト菌血症由来 *E. faecalis* 及び *E. faecium* (ストレプトグラ
 9 ミン耐性 *E. faecium* を含む。) から *vatD* 及び *vatE* 遺伝子は検出されず、*E. faecalis* の
 10 *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。

11 (参照 3) [報告書 p131] (参照 102) [Simjee_AAC_2002] (参照 103) [Jones_AAC_2004] (参照
 12 104) [Hayes_JAC_2005]

13 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
 14 の、表現型としての耐性においてマクロライドとストレプトグラミン系抗生物質の感受性
 15 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
 16 タは得られていない。(参照 3) [報告書 p119-120, p131] (参照 105) [Kojima_Zoonosis Public
 17 Health_2010] (参照 106) [飼料事業_2004]

18 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
 19 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]

21 (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

22 「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク
 23 付けについて」(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
 24 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
 25 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
 26 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
 27 度ランク_2006]

29 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

30 ^a：ケトライド系を含む。

1
2 **国内では**ヒトの臨床現場において、マクロライドはカンピロバクター感染症、レジオネ
3 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
4 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
5 治療には用いられていない。**サルモネラ感染症にはキノロン系製剤が第一選択薬だが、感
6 受性の低下又はアレルギーがある場合はセフトリアキソン（セフェム系）又はアジスロマ
7 イシンが第二選択薬となる。**3/13 筒井専門委員指摘（参照 108）[JAID/JSC_感染症治療 GL_呼吸
8 器_2014]（参照 109）[JAID/JSC_感染症治療 GL_腸管_2016]

9 リンコマイシン系抗生物質は、感性の *Staphylococcus* **ブドウ球菌**属、*Streptococcus* **←
10 ンサ球菌**属、*S. pneumoniae* **肺炎球菌**、赤痢菌、*Peptostreptococcus* 属、*Bacteroides* 属、
11 *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]
12 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
13 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
14 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
15 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
16 ていない。

17 18 7. ハザードの特定に係る検討

19 (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**主要な食品媒介性 20 感染症**

21 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
22 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
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 た。

29
30 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
31 腸管感染症である。

32 **厚生労働省の食中毒統計においてから、カンピロバクター食中毒の発生状況を表〇に示
33 した。**（参照 110）[厚労省_食中毒統計_2006-2016] 3/12 豊福専門委員指摘

34 2016 年**のにおける**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
35 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
36 食中毒統計_2006-2016]~~

37
38 **表〇 国内におけるカンピロバクター食中毒発生状況** 3/12 豊福専門委員指摘

細菌	件数	年									
		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016

カンピロバクター・ジェジュニ/コリ	事件数 (件)	416	509	345	361	336	266	227	306	318	339
	患者数 (人)	2,396	3,071	2,206	2,092	2,341	1,834	1,551	1,893	2,089	3,272
	割合 (%) ¹⁾	(31.6)	(49.2)	(54.3)	(35.0)	(33.0)	(58.9)	(44.0)	(59.5)	(46.2)	(68.2)
	死者数 (人)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腸内細菌 ²⁾	患者数 (人)	7,575	6,238	4,065	5,974	7,090	3,115	3,524	3,180	4,525	4,798

1 * 国外、国内外不明の事例は除く

2 1) 腸内細菌⁸⁾の患者数に占める「カンピロバクター・ジェジュニ/コリ」の患者数の割合 (%)

3 2) 食中毒統計における「サルモネラ属菌」、「腸管出血性大腸菌 (VT 産生)」、「その他の病原大腸菌」、「カン
4 ピロバクター・ジェジュニ/コリ」の合計

【3/12 豊福専門委員コメント】

「表〇 国内におけるヒト由来カンピロバクターの分離例数」を見ると、*C. jejuni* 及び *C. coli* の分離例数はこの3年間減少しているように見えますが、食中毒統計では減少していません。患者数は2016年の細菌性食中毒のトップ。最近、鶏からカンピロバクターがとれなくなったわけでは決してないと思います。

5
6 国立感染症研究所感染症疫学センター (IDSC) がは、全国の地方衛生研究所又は保健所
7 から報告された、国内におけるカンピロバクターを含むヒトの下痢原性病原菌の分離例及
8 び原虫・寄生虫の情報を収集しており、20082004～2017年の情報に報告されたカンピロ
9 バクターの分離例数を表〇に示した 3/9 砂川専門委員修文。(参照 111) [感染研_IASR 2004-2016]
10 (参照 112) [感染研_IASR 2016-2017]

11 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、340279
12 件 (2017年) ～1,2121,240件 (20085年) であった。*C. jejuni* 及び *C. coli* の分離例は、
13 日本において分離報告された全ての腸内細菌 ⁷⁾分離例の約 2219～2930%を占めていた。また、
14 分離されるカンピロバクターの大多数は *C. jejuni* で約 9089～96%であり、*C. coli* は
15 約 42～1041%であった。~~(参照 111) [感染研_IASR 2004-2016] (参照 112) [感染研_IASR 2016-~~
16 ~~2017]~~

17 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
18 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
19 治療_GL_腸管_2016] (参照 113) [感染研_IDWR_2005]

7 食中毒統計及び感染症発生动向調査 (NESID) の報告対象である食中毒病因物質の細菌及び下痢原性病原
菌のうち、家畜の腸管に生息し、畜産物を介してヒトに疾病を起こす食中毒原因菌と知られている主要な細菌
を腸内細菌として整理した。 2/19WG 豊福専門委員指摘

表○ 国内における地方衛生研究所又は保健所から報告されたヒト腸疾患由来下痢原性病
原菌及び原虫・寄生虫に含まれるカンピロバクター及び腸内細菌の分離例数¹⁾ 3/9 砂川専

門委員修文

菌種	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 ^{a)}	2016年 ^{a)}	2017年 ^{a)}
<i>C. jejuni</i> ²⁾	1,159 (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)	450+78 (92.4 93.7)	512+92 (89.7 89.3)	315+62 (92.6 93.9)
<i>C. coli</i> 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)	36+2 (7.4 -3)	58+58 (10.2 10.5)	24+6 (7.1 -7)
<i>C. jejuni</i> <i>i</i> / <i>coli</i> ³⁾	17	21	34	19	26	21	15	1	—	3	4	19	1	1
<i>C. jejuni</i> 及び <i>coli</i> の合計 ⁴⁾	1,185 (92.0)	1,219 (94.6)	1,041 (92.5)	1,074 (91.0)	1,185 (92.1)	940 (96.7)	955 (96.0)	831 (91.8)	819 (93.0)	719 (95.2)	900 (98.7)	487 (52.1)	571+51 (27.5 30.4)	340+79 (21.9 20.3)
腸内細菌分離例株全体 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	2,080+11 0+8 11	1,556+3 6+3 76

- 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、(2016年から報告対象に *Escherichia albertii* を含む。)、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 (国立感染症研究所感染症疫学センター第2室：砂川富正室長より病原体検出情報システムから暫定データ提供 (2018年3月9日19時現在))

(2) 家畜及びヒトの常在菌によるヒトの食品媒介性感染症の検討

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

1 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
2 くため、医療現場では警戒されている。

3 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
4 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
5 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
6 Pathog Dis_2010] (参照 115) [Biavasco_Appl Environ Microbiol_2007] (参照 116) [山口_Jpn J
7 Antibiot_2010]

8 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
9 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.

10 (2)]に記載したとおり、これらは評価対象マクロライドに対して自然耐性である [3/13 筒
11 井専門委員指摘関連]。

12 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
13 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
14 療にマクロライドは用いられていない。

15 ~~なお、腸球菌において他系統の抗生物質に対する交差耐性や及び共耐性が生じるや他の~~
16 ~~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~~ermB 遺伝子による 16
17 員環マクロライドとによる ストレプトグラミン B との交差耐性の報告がある [2/19 浅井専門
18 委員指摘]。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.*
19 *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
20 スチン・ダルホプリスチン製剤) への感受性は保持される。~~またこと、なお、VRE 感染症~~
21 ~~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 3) [報告書 p136] (参
22 照 10) [PMDA DB]

23 ~~また、腸球菌から他の菌属・菌種へ耐性因子を伝達する可能性については、[Ⅱ. 5. (3)]~~
24 ~~に記載したとおり、家畜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~~
25 ~~からヒトの腸内細菌叢腸球菌やその他の菌に耐性因子をが伝達される可能性については~~
26 ~~これまでの知見から比較的低いと考えられる~~ [2/19WG 池専門参考人指摘]。~~ことなどから、な~~
27 ~~お、腸内細菌科細菌は上述のとおり評価対象マクロライドに自然耐性であるため、家畜に~~
28 ~~おける薬剤耐性の選択圧とならない~~ [3/13 筒井専門委員指摘]。

29 ~~したがって、腸球菌は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]
30 ~~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
31 照 10) [PMDA DB]

【2/19WG 池専門参考人指摘事項】 ← 【事務局より】

腸球菌間の耐性プラスミドの伝達率は低いという御指摘に基づき、家畜由来腸球菌のヒト腸管への定着及び他の菌種への耐性因子の伝達は比較的低いという文章に修正しました。以下の「8. ハザードの特定」も同様に修正しました。

「比較的低い」とする根拠として、農水省提出の報告書(参照 3)をもとに、[Ⅱ. 5. (3)]の耐性遺伝子の伝達に追記・修正を行いました。農水省から提供のあった 2003 及び 2005 年の文献を参照していますが、より新しい知見があれば御教示ください。

32

33 (3) その他のヒトの感染症 [2/19WG 荒川専門員指摘]

34 *Clostridium difficile* は、近年、院内感染の起因菌として、特にヒトで重篤な感染症を引

1 き起こす株の広がりとなっている。(参照 117) [Loo_N Engl J Med 2011]本菌は、ヒト
2 や動物が保菌しており、鶏や豚の腸管等からも分離される。(参照 118) [Weese Lett Appl
3 Microbiol 2010] (参照 119) [Songer EID 2009] (参照 120) [Harvey Foodborne Pathog Dis 2011]
4 (参照 121) [Zidaric Anaerobe 2008]国内の鶏における *C. difficile* に関する知見は得られな
5 かったが、海外では幼雛で陽性率が高く (60%)、出荷時には低く (2~5%) なることが報
6 告されている。(参照 120) [Harvey Foodborne Pathog Dis 2011] (参照 121)
7 [Zidaric Anaerobe 2008] (参照 122) [Rodriguez-Palacios Anim Health Res Rev 2013]豚については、
8 国内において子豚では多く分離される (77/120 (50.5%)) が出荷直前の豚ではほとんど分
9 離されない (2/250 (0.8%)) と報告されている。(参照 123) [Usui Front Microbiol 2014] (参
10 照 124) [Asai JVMS 2013]さらに、同じ調査の中で子豚由来株とヒト由来株ではリポタイプ
11 が異なっていたと報告されている。(参照 123) [Usui Front Microbiol 2014]また、ヒトにおけ
12 る *C. difficile* 感染症においては、バンコマイシンやメトロニダゾールが第一選択薬とされ
13 ており、マクロライド系抗生物質は治療薬として推奨されていない。(参照 125) [JAID/JSC
14 治療ガイド 2014]
15 *Mycoplasma pneumoniae*によるヒトのマイコプラズマ症の治療にはマクロライドが第
16 一選択薬となる。しかしながら、多くのマイコプラズマ種は宿主特異性が強く、同一の種
17 が複数の宿主から分離される確率は低く、同一のマイコプラズマ種が複数の異種動物に起
18 病性を示すことはまれである。(参照 125) [JAID/JSC 治療ガイド 2014] (参照 126) [鹿江 家畜微
19 生物学 1998] (参照 127) [見上 獣医微生物学 2003]

21 8. ハザードの特定

22 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
23 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
24 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
25 可能性がある細菌である。

26 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、
27 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
28 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
29 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
30 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。

31 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
32 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
33 感染症である。

34 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
35 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**抗菌**
36 **性物質マクロライド**を使用した場合、薬物動態等を考慮すると、**感受性菌ではこれらの細**
37 **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。

38 このうち、サルモネラ及び大腸菌は、**評価対象**マクロライドに対して自然耐性で**ありあ**
39 **るり、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** 3/13 筒井
40 **専門委員指摘。**

1 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
2 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
3 は治療に用いられていないこと、VRE 感染症の治療薬であるストレプトグラミン A+B は
4 マクロライドとストレプトグラミン B との交差耐性が生じによつても、~~ストレプトグラミ~~
5 ~~ン A+B として~~の感受性が失われないこと 2/19 浅井専門委員指摘、動物由来腸球菌がヒト腸
6 管内細菌叢へ定着する可能性やヒトの腸内細菌叢の他の菌腸球菌等への耐性因子の伝達の
7 可能性は比較的低いと考えられること 2/19WG 池専門参考人指摘等から、ハザードとして特
8 定されないと判断した。

9 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
10 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
11 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。

12 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
13 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.*
14 *jejuni* 及び *C. coli*) を特定した。

15

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 inhibitory concentration）
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
<u>MLS_B</u>	<u>マクロライド・リンコマイシン・ストレプトグラミン B（macrolide, lincosamid, streptogramin B）</u>
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

1 <参照>

- 2 1. 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針. 2004. [食安委_評価指針_2004]
- 3
- 4 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]
- 5
- 6
- 7 2-1. 食品安全委員会. ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ドラクシン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2012. [食安委_豚 TLTM 評価書_2012]
- 8
- 9 2-2. 食品安全委員会. ガミスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ザクトラン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2014. [食安委_牛 GAM 評価書_2014]
- 10
- 11 2-3. 食品安全委員会. ツラスロマイシンを有効成分とする牛の注射剤（ドラクシン C）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2015. [食安委_牛 TLTM 評価書_2015]
- 12
- 13 2-4. 食品安全委員会. ガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ザクトラン メリアル）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2017. [食安委_豚 GAM 評価書_2017]
- 14
- 15 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]
- 16 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]
- 17
- 18
- 19 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]
- 20
- 21 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]
- 22
- 23 7. (欠番) 第十六改正日本薬局方
- 24 7-1. Merck Index, 15th Ed. 2013. [Merck Index]
- 25 7-2. National Center for Biotechnology Information: PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/>. (accessed 2018-3-13) [PubChem]
- 26
- 27 7-3. KEGG DRUG Database. <http://www.genome.jp/kegg/drug/>. (accessed 2018-3-7) [KEGG]
- 28 7-4. ChemSpider. <http://www.chemspider.com/>. (accessed 2018-3-13) [ChemSpider]
- 29 8. (欠番) 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
- 30
- 31 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]
- 32
- 33 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]
- 34
- 35 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]
- 36
- 37 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]
- 38
- 39 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]
- 40 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

- 1 [抗生物質_1987_TS](#)
- 2 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. [\[食安委_MRM 評価書_2008\]](#)
- 3 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
4 考え方について. 2013. http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf. [\[農水省](#)
5 [_慎重使用_2013\]](#)
- 6 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
7 剤・抗原虫剤の販売高と販売量 (2005～2015年度).
8 http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/attach/pdf/h27-koukinzai_re.pdf (accessed 201X-
9 X-X) (参照 GAM10) [\[動薬検年報_2005-2015\]](#)
- 10 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.
11 http://www.famic.go.jp/ffis/feed/sub4_kentei.html. [\[FAMIC_検定数量_2009-2016\]](#)
- 12 19. WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR).
13 Critically important antimicrobials for human medicine 5th revision 2016. 2017.
14 <http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/>. [\[WHO_5thCIA_2016\]](#)
- 15 20. FAO. Report of the Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials.
16 2007. <http://www.fao.org/3/a-i0204e.pdf>. [\[FAO_2008\]](#)
- 17 21. FDA/CVM. U.S. Guidance for Industry #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal
18 drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003. (参
19 照 GAM11) [\[FDA_GFI#152_2003\]](#)
- 20 22. EMA. Reflection paper on the use of macrolides, lincosamides and streptogramins (MLS) in food-
21 producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and
22 animal health. 2011. (参照 GAM14) [\[EMA_Reflection paper_2011\]](#)
- 23 23. Alban L, Nielsen EO, Dahl J. A human health risk assessment for macrolide-resistant
24 *Campylobacter* associated with the use of macrolides in Danish pig production. *Prev Vet Med.*
25 2008;83(2):115-29. [\[Alban_PVM_2007\]](#)
- 26 24. Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG). Importance ratings and
27 summary of antibacterial uses in humans in Australia- Version 1.1. 2015. (参照 GAM16)
28 [\[ASTAG_2015\]](#)
- 29 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)
30 (参照 M218) [\[畜安研_AIV-T 試験報告書_1987\]](#)
- 31 26. (欠番)
- 32 27. FDA. Freedom of Information Summary. NADA 140-929. Tilmicosin (Micotil). 1992. (参照 M13)
33 [\[FDA_Micotil summary_1992, p3\]](#)
- 34 28. Peters AR. Tilmicosin soluble pharmacokinetic study in calves following oral administration in
35 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)
36 (参照 M10) [\[Peters_リリー社社内資料_1997\]](#)
- 37 29. Thomson TD. Serum and lung tilmicosin levels in neonatal calves following a single 10 mg/kg
38 subcutaneous injection with the bovine parenteral formulation, Lilly Research Laboratories, 試験
39 番号 T5C768806. リリー社社内資料, 1990. (非公表) (参照 M8) [\[Thompson_リリー社社内資料_1990,](#)
40 [p2\]](#)

- 1 30. FAO. TILMICOSIN. <http://www.fao.org/docrep/W4601E/w4601e0e.htm#tilmicosin>. (参照 M219)
2 [FAO_Tilmicosin]
- 3 31. Sweeney DJ, Ehrenfried KM, Fossler SC, *et al.* [¹⁴C]Tilmicosin milk tissue residue decline and
4 metabolism study in calves, Elanco Animal Health, 試験番号 T5C969601. リリー社社内資料, 1998.
5 (非公表) (参照 M18) [Sweeney_リリー社内資料_1998, p10]
- 6 32. Thomson TD, Darby JM, Moran JW, *et al.* Serum and lung tilmicosin concentration in swine
7 following dosing with tilmicosin fortified feed, Lilly research Laboratories, 試験番号 T5CAX9302.
8 リリー社社内資料, 1993. (非公表) (参照 M11) [Thompson_リリー社内資料_1993]
- 9 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-
10 041. 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]
- 11 34. JECFA. Residue evaluation of certain veterinary drugs. Monographs 6. Tylosin. 2009 (参照 M7)
12 [JECFA Mono_Tylosin_2009, p6, p9]
- 13 35. 三楽 (株). 豚における 3-O-Acetyl-4'-O-isovaleryltylosin 及び Tylosin の血中濃度. (非公表) (参照
14 M224) [三楽_TS 血中濃度, p2]
- 15 36. 三楽 (株). 鶏における 3-O-Acetyl-4'-O-isovaleryltylosin の体内動態. (非公表) (参照 M223) [三楽
16 _TS 体内動態, p4]
- 17 37. FAO CORPORATE DOCUMENT REPOSITORY. Residues of some veterinary drugs in animals
18 and foods. Tilmicosin. (参照 M222) [FAOCDR_Tilmicosin, p5]
- 19 38. Chang JP, Sbrams SA, Fossler SC. Tilmicosin milk replacer medication tissue residue decline
20 study in calves, Eli Lilly and Company, 試験番号 T5C949603. リリー社社内資料, 1998. (非公表)
21 (参照 M25) [Chang_リリー社内資料_1998]
- 22 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
23 内資料, 2000. (非公表) (参照 M26) [味戸_リリー社内資料_2000]
- 24 40. Walsh C. Antibiotics that block bacterial protein synthesis. In, Antibiotics: actions, origins,
25 resistance. ASM Press, Washington, D. C. 2003. p. 51-69. (参照 M28) [Walsh_Antibiotics_2003]
- 26 41. Prescott JF Lincosamides, macrolides and pleuromutilins. In, Prescott JF, Baggot JD, and Walker
27 RD (ed.), Antimicrobial therapy in veterinary medicine (3rd ed.). Iowa University Press, Ames, IA.
28 2000. p. 229-62. (参照 M30) [Prescott_Antimicrobial therapy_2000]
- 29 42. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antimicrobial dosing of
30 mice and men. Clin Infect Dis. 1998;26:1-12. (参照 M31) [Craig_CID_1998]
- 31 43. Nakajima Y. Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics, J.Infect Chemother.
32 1999;5:61-74 (参照 M29) [Nakajima_JIC_1999]
- 33 44. Norcia LJL, Silvia AM, and Hayashi SF. Studies in time-kill kinetics of different classes of
34 antibiotics against veterinary pathogenic bacteria including *Pasturella*, *Actinobacillus* and
35 *Escherichia coli*. J Antibiot. 1999;52:52-60. (参照 M32) [Norcia_J Antibiot_1999]
- 36 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
37 生物学講座, リリー社社内資料. (非公表) (参照 M55) [稲元_リリー社内資料]
- 38 46. Manor EW, Surrey W. Information for the review of Tylan products Part V Microbiology. Lilly
39 Research Centra Limited, 1988. (非公表) (参照 M33) [Manor_Lilly RCL_1988]

- 1 47. McGuire JM, Boniece WS, Higgens CE, Hoehn MM, Stark WM, Westhead J, *et al.* Tylosin, a New
2 Antibiotic : I. Microbiological Studies. *Antibiot Chemother.* 1961; 11(5): 320-7. [McGuire_Antibiot
3 Chemother_1961]
- 4 48. 三楽 (株)、3-O-Acetyl-4'-O-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
5 楽_AIV-TS スペクトラム]
- 6 49. Ose EE. *In vitro* antibacterial properties of EL-870, A new semi-synthetic macrolide antibiotic.
7 *J.Antibiotics.* 1986;40:190-194. (参照 M3) [Ose_J Antibiotics_1986]
- 8 50. Kamata S, Investigation of antibiotic susceptibility of *Staphylococcus* species isolated from milk,
9 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)
10 [Kamata_リリー社社内資料_2000]
- 11 51. Skerman VBD, McGowan V, Sneath, PHA. Approved lists of bacterial names. *Int J Syst Evol*
12 *Microbiol.* 1980; 30: 225-40. [Skerman_IJSEM_1980]
- 13 52. Hirose K, Kobayashi H, Ito N, Kawasaki Y, Zako M, Kotani K, *et al.* Isolation of *Mycoplasma* from
14 nasal swabs of calves affected with respiratory diseases and antimicrobial susceptibility of their
15 isolates. *J.Vet.Med.Series B.* 2002;50(7):347-51 (参照 M38) [Hirose_JVM_2003]
- 16 53. Uemura R, Sueyoshi M, and Nagatomo H. Antimicrobial susceptibilities of four species of
17 *Mycoplasma* isolates in 2008 and 2009 from cattle in Japan. *J.Vet.Med.Sci.* 2010;72(12):1661-3 (参
18 照 M39) [Uemura_JVMS_2010]
- 19 54. Vicca J, Stakenborg T, Maes E, Butaye P, Peeters J, deKruif A, *et al.* *In vitro* susceptibilities of
20 *Mycoplasma hyopneumoniae* field isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(11):4470-2 (参
21 照 M41) [Vicca_AAC_2004]
- 22 55. Yamamoto K, Koshimizu K, Ogata M. *In vitro* susceptibility of *Mycoplasma hyopneumoniae* to
23 antibiotics. *J Vet Med Sci.* 1986;48(1):1-5 (参照 M42) [Yamamoto_JVMS_1986]
- 24 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
25 物微生物科学講座、リリー社社内資料. (非公表) (参照 M43) [高橋_リリー社社内資料]
- 26 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
27 ー、試験番号 S0912017、リリー社社内資料, 1993. (非公表) (参照 M40) [中西_リリー社社内資料
28 _1993]
- 29 58. Kobayashi H, Sonmez N, Morozumi T, Mitani K, Ito N, Shiono H, *et al.* *In vitro* susceptibility of
30 *Mycoplasma hyosynoviae* and *M. hyorhinis* to antimicrobial agents. *J Vet Med Sci.*
31 1996;58(11):1107-11. (参照 M44) [Kobayashi_JVMS_1996]
- 32 59. McOrist S, Mackie RA, Lawson GH. Antimicrobial susceptibility of ileal symbiont intracellularis
33 isolated from pigs with proliferative enteropathy. *J Clin Microbiol.* 1995;33(5) 1314-7. (参照 M45)
34 [McOrist_JCM_1995]
- 35 60. Ohya T, Sueyoshi M. *In vitro* antimicrobial susceptibility of *Brachyspira hyodysenteriae* strains
36 isolated in Japan from 1985 to 2009. *J Vet Med Sci.* 2010;72(12):1651-3 (参照 M46) [Ohya_
37 JVMS_2010]
- 38 61. Hannan PCT, Windsor GD, De Jong A, Schmeer N, Stegemann M. Comparative susceptibilities of
39 various animal-pathogenic mycoplasmas to fluoroquinolones, *Antimicrob Agents Chemother.*
40 1997;41(9):2037-40. (参照 M47) [Hannan_AAC_1997]

- 1 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
2 *in vitro* 抗菌活性. (非公表) (参照 M196) [武田薬品_AIV-TS_1]
- 3 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.
4 (非公表) (参照 M198) [東大医動_Mp 感受性]
- 5 64. 東京大学医学部付属動物実験施設、*Mycoplasma hyopneumoniae* 及び *Mycoplasma hyorhinis* に対
6 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]
- 7 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
8 公表) (参照 M197) [武田薬品_MsAIV-TS]
- 9 66. Stephens CP, Blackwall PJ, Wade LK, Lowe LB. *In-vitro* antibacterial properties of tilmicosin
10 against Australian isolates of *Pasteurella multocida* and *Pasteurella haemolytica* from cattle.
11 Australian Vet J. 1993;70(10):391-2. (参照 M49) [Stephens_Australian Vet J_1993]
- 12 67. Aitoken IA. *In vitro* assessment of the susceptibility of porcine, ovine, bovine and avian bacterial
13 isolates tilmicosin and 11 other antimicrobial agents and porcine, bovine and avian *Mycoplasma*
14 and *Ureaplasma* isolates to tilmicosin and 7 other antimicrobial agents, Institute for Animal
15 Health、試験番号 T5CMIC9601、リリー社社内資料、1998. (非公表) (参照 M50) [Aitoken_リ
16 ー社内資料_1998]
- 17 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 multocida* と
18 *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、
19 リリー社社内資料. (非公表) (参照 M51) [稲元_リリー社内資料]
- 20 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
21 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
22 M52) [林_リリー社内資料_2000]
- 23 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
24 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
25 資料_2001a]
- 26 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
27 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]
- 28 72. Inamoto T, Kikuchi K, Iijima H, Kawashima Y, Nakai Y, Ogimoto K. Antibacterial activity of
29 tilmicosin against *Pasteurella multocida* and *Actinobacillus pleuropneumoniae* isolated from
30 pneumonic lesions in swine. J Vet Med Sci. 1994;56(5):917-21. [Inamoto_JVMS_1994a]
- 31 73. Inamoto T, Takahashi H, Yamamoto K, Nakai Y, Ogimoto K. Antibiotic susceptibility of
32 *Mycoplasma hyopneumoniae* isolated from swine. J Vet Med Sci. 1994;56(2):393-4.
33 [Inamoto_JVMS_1994b]
- 34 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]
- 35 75. Roberts M, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen L, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide and
36 macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. Antimicrob Agents Chemother.
37 1999;43: 2823-30. (参照 GAM33) [Roberts_AAC_1999]
- 38 76. Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue C, Zhang Q. Antibiotic resistance in
39 *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. Future Microbiol. 2009;4: 189-200. (参
40 照 GAM35) [Luangtongkum_Future Microbiol_2009]

- 1 77. Roberts MC. Environmental macrolide-lincosamide-streptogramin and tetracycline resistant
2 bacteria. *Front Microbiol.* 2011;2:1-8. (参照 GAM36) [Roberts_Front Microbiol_2011]
- 3 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
4 子解析による評価. *Jpn J Antibiot.* 2004;57:425-37. (参照 GAM37) [井上_Jpn J Antibiot_2004]
- 5 79. Norcia L, Silvia A, Santoro S, Retsema J, Letavic M, Bronk B, *et al.* *In vitro* microbiological
6 characterization of a novel azalide, two triamilides and an azalide ketal against bovine and porcine
7 respiratory pathogens. *J Antibiot (Tokyo).* 2004;57:280-8. (参照 GAM38) [Norcia_J Antibiot_2004]
- 8 80. Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA.
9 *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45: 1-12. (参照 GAM40) [Vester_AAC_2001]
- 10 81. Robinson D, Sutcliffe J, Tewodros W, Manoharan A, Bessen D. Evolution and global dissemination
11 of macrolide-resistant group A streptococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50: 2903-11. (参
12 照 GAM42) [Robinson_AAC_2006]
- 13 82. Varaldo P, Montanari M, Giovanetti E. Genetic elements responsible for erythromycin resistance
14 in streptococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53: 343-53. (参照 GAM43)
15 [Varaldo_AAC_2009]
- 16 83. Del Grosso M, Camilli R, Barbabella G, Northwood J, Farrell D, Pantosti A. Genetic resistance
17 elements carrying *mef* subclasses other than *mefA* in *Streptococcus pyogenes*. *Antimicrob Agents*
18 *Chemother.* 2011;55: 3226-30. (参照 GAM44) [Del Grosso_AAC_2011]
- 19 84. Tomich P, An F, Clewell D. Properties of erythromycin-inducible transposon Tn917 in
20 *Streptococcus faecalis*. *J Bacteriol.* 1980;141: 1366-74. (参照 GAM45) [Tomich_J Bacteriol_1980]
- 21 85. Franke A, Clewell D. Evidence for a chromosome-borne resistance transposon (Tn916) in
22 *Streptococcus faecalis* that is capable of "conjugal" transfer in the absence of a conjugative plasmid.
23 *J Bacteriol.* 1981;145: 494-502. (参照 GAM46) [Franke_J Bacteriol_1981]
- 24 86. Ike Y, Clewell D. Genetic analysis of the pAD1 pheromone response in *Streptococcus faecalis*, using
25 transposon Tn917 as an insertional mutagen. *J Bacteriol.* 1984;158: 777-83. (参照 GAM47) [Ike_J
26 Bacteriol_1984]
- 27 87. Clewell D, Flannagan S, Ike Y, Jones J, Gawron-Burke C. Sequence analysis of termini of
28 conjugative transposon Tn916. *J Bacteriol.* 1988;170:3046-52. (参照 GAM48) [Clewell_J
29 Bacteriol_1988]
- 30 88. Banks D, Porcella S, Barbian K, Martin J, Musser J. Structure and distribution of an unusual
31 chimeric genetic element encoding macrolide resistance in phylogenetically diverse clones of group
32 A *Streptococcus*. *J Infect Dis.* 2003;188:1898-908. (参照 GAM49) [Banks_J Infect Dis_2003]
- 33 89. Giovanetti E, Brenciani A, Vecchi M, Manzin A, Varaldo P. Prophage association of *mefA*
34 elements encoding efflux-mediated erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes*. *J*
35 *Antimicrob Chemother.* 2005;55:445-51. (参照 GAM50) [Giovanetti_JAC_2005]
- 36 90. Palmieri C, Mingoia M, Massidda O, Giovanetti E, Varaldo P. *Streptococcus pneumoniae*
37 transposon Tn1545/Tn6003 changes to Tn6002 due to spontaneous excision in circular form of the
38 *erm(B)*- and *aphA3*-containing macrolide-aminoglycoside-streptothricin (MAS) element.
39 *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5994-7. (参照 GAM51) [Palmieri_AAC_2012]
- 40 91. Shen J, Wang Y, Schwarz S. Presence and dissemination of the multiresistance gene *cfi* in Gram-

- 1 positive and Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother. 2013;68(8):1697-706. (参照 GAM52)
2 [\[Shen_JAC_2013\]](#)
- 3 92. Wang Y, Taylor DE. Natural transformation in *Campylobacter* species. J Bacteriol. 1990;172:949-
4 955. (参照 GAM53) [\[Wang_J Bacteriol_1990\]](#)
- 5 93. Horrocks SM, Anderson RC, Nisbet DJ, Ricke SC. Incidence and ecology of *Campylobacter jejuni*
6 and *coli* in animals. Anaerobe. 2009;15:18-25. (参照 GAM54) [\[Horrocks_Anaerob_2009\]](#)
- 7 94. Yao J, Moellering Jr R, Chapter 116. Antibacterial agents, in Manual of Clinical Microbiology 7th
8 ed., M PR, B EJ, P MA, T FC, Y RH, Eds. 1999, ASM Press: Washington DC. p. 1474-504. (参照
9 GAM24) [\[Yao_MCM_1999\]](#)
- 10 95. 山口恵三, 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
11 化学療法学会誌. 2003;51 S-1:55-65. (参照 M163) [\[山口_日化療会誌_2003\]](#)
- 12 96. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 第 [5547](#) 章 [タンパク質合成阻害薬およびその他の抗菌薬抗微生物薬.](#)
13 [ストレプトグラミン系抗菌薬キヌプリスチン/ダルフォプリスチン配合薬](#), in グッドマン・ギルマン
14 薬理書 [下], 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀監訳, [第 12 版, 2013Editor. 2003](#), 廣川書店: 東京. p. [1986-](#)
15 [81599-601](#). [\[高折_グッドマン・ギルマン薬理書_20132003c\]](#).
- 16 97. Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, Takahashi T. Characterization of macrolide-resistant
17 *Campylobacter coli* isolates from food-producing animals on farms across Japan during 2004. J
18 Vet Med Sci. 2006;68:1109-11. (参照 GAM39) [\[Harada_JVMS_2006\]](#)
- 19 98. Laclercq R. and Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin
20 antibiotics by target modification. Antimicrob Agents Chemother. 1991;35:1267-72. (参照 M164)
21 [\[Leclercq_AAC_1991a\]](#)
- 22 99. Laclercq R. and Courvalin P. Intrinsic and unusual resistance to macrolide, lincosamide, and
23 streptogramin antibiotics in bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 1991;35:1273-6. (参照 M165)
24 [\[Leclercq_AAC_1991b\]](#)
- 25 100. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 第 [5547](#) 章 [タンパク質合成阻害薬およびその他の抗菌薬抗微生物薬.](#)
26 [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, [第 12 版,](#)
27 [2013Editor. 2003](#), 廣川書店: 東京. p. 1601-3. (参照 GAM56) [\[高折_グッドマン・ギルマン薬理書](#)
28 [_20132003a\]](#)
- 29 101. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 第 [5547](#) 章 [タンパク質合成阻害薬およびその他の抗菌薬抗微生物薬.](#)
30 [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, [第 12](#)
31 [版, 2013Editor. 2003](#), 廣川書店: 東京. p. 1582-8. (参照 GAM57) [\[高折_グッドマン・ギルマン薬理書](#)
32 [_20132003b\]](#)
- 33 102. Simjee S, White DG, Wagner DD, *et al.* Identification of *vat(E)* in *Enterococcus faecalis* isolates
34 from retail poultry and its transferability to *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents Chemother.
35 2002;46:3823-8. (参照 M115) [\[Simjee_AAC_2002\]](#)
- 36 [102-1.](#) Hammerum AM, Flannagan SE, Clewell DB, Jensen LB. Indication of transposition of a mobile
37 DNA element containing the *vat(D)* and *erm(B)* genes in *Enterococcus faecium*. Antimicrob Agents
38 Chemother. 2001;45:3223-5. (参照 VGM52) [\[Hammerum_AAC_2001\]](#)
- 39 [102-2.](#) Bozdogan B, Leclercq R. Plasmid-Mediated Coresistance to Streptogramins and Vancomycin in
40 *Enterococcus faecium* HM1032. Antimicrob Agents Chemother. 1999 Aug; 43(8): 2097–2098.

1 [Bozdogan_AAC_1999]

- 2 102-3. Jensen LB, Hammerum AM, Aarestrup FM. Linkage of *vat*(E) and *erm*(B) in streptogramin-
3 resistant *Enterococcus faecium* isolates from Europe. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
4 2000;44:2231-2. (参照 VGM65) [Jensen_AAC_2000]
- 5 103. Jones RN, Deshpande LM. Are *Enterococcus faecalis* strains with *vat*(E) in poultry a reservoir for
6 human streptogramin resistance? *vat*(E) occurrence in human enterococcal bloodstream infection
7 in North America (SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2002). Antimicrob Agents
8 Chemother. 2004;48:360-1. (参照 M113) [Jones_AAC_2004]
- 9 104. Hayes JR, Wagner DD, English LL, *et al.* Distribution of streptogramin resistance determinants
10 among *Enterococcus faecium* from a poultry production environment of the USA. J Antimicrob
11 Chemother. 2005;55:123-6. (参照 M117) [Hayes_JAC_2005]
- 12 105. Kojima A, Morioka A, Kijima M, *et al.* Classification and antimicrobial susceptibilities of
13 *Enterococcus* species isolated from apparently healthy food-producing animals in Japan. Zoonosis
14 Public Health. 2010;57:137-41 (参照 M88) [Kojima_Zoonosis Public Health_2010].
- 15 106. 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.
16 2004 年 3 月. (参照 M118) [飼料事業_2004]
- 17 107. 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
18 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]
- 19 108. 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
20 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]
- 21 109. 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
22 法学会雑誌. 2016;64: 31-65. (参照 GAM63) [JAID/JSC_感染症治療 GL_腸管_2016]
- 23 110. 厚生労働省. 食中毒統計. 食中毒発生状況 (2006 ~ 2015 年) .
24 http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/04.html
25 (accessed 201X-X-X). (参照 GAM64) [厚労省_食中毒統_2006-2015]
- 26 111. 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-](http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/230-iasr-data/3037-iasr-table-b-pm.html)
27 [iasr-data/3037-iasr-table-b-pm.html](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-
28 [2014\]](http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr-sp/230-iasr-data/3037-iasr-table-b-pm.html)
- 29 112. 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) .
30 <http://www.nih.go.jp/niid/ja/iasr/511-surveillance/iasr/tables/1525-iasrb.html> (accessed 201X-X-X)
31 (参照 GAM66) [感染研_IASR_2015-2017]
- 32 113. 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.
33 2005;7(19):11-3. (参照 GAM67) [感染研_IDWR_2005]
- 34 114. Hammerum AM, Lester CH, Heuer OE. Antimicrobial-resistant enterococci in animals and meat:
35 a human health hazard? Foodborne Pathog Dis. 2010; 7:1137-46. (参照 VGM78)
36 [Hammerum_Foodborne Pathog Dis_2010]
- 37 115. Biavasco F, Foglia G, Paoletti C, *et al.* VanA-type enterococci from humans, animals, and food:
38 species distribution, population structure, Tn1546 typing and location, and virulence
39 determinants. Appl Environ Microbiol. 2007; 73:3307-19. (参照 VGM79) [Biavasco_Appl Environ
40 Microbiol_2007]

- 1 116. 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
2 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.*
3 2010;63(6):431-56. (参照 VGM80) [[山口_Jpn J Antibiot_2010](#)]
- 4 [117. Loo VG, Bourgault A-M, Poirier L, et al. Host and pathogen factors for *Clostridium difficile*](#)
5 [infection and colonization. *N Engl J Med.* 2011;365:1693-703. \(参照 VGM82\) \[Loo *N Engl J*](#)
6 [Med 2011\]](#)
- 7 [118. Weese JS, Reid-Smith RJ, Avery BP, Rousseau J. Detection and characterization of *Clostridium*](#)
8 [difficile in retail chicken. *Lett Appl Microbiol.* 2010;50:362-5. \(参照 VGM83\) \[Weese *Lett Appl*](#)
9 [Microbiol 2010\]](#)
- 10 [119. Songer JG. *Clostridium difficile* in retail meat products, USA, 2007. *Emerg Infect Dis.*](#)
11 [2009;15:819-21. \(参照 VGM84\) \[Songer *EID 2009\]*](#)
- 12 [120. Harvey RB, Norman KN, Andrews K, et al. *Clostridium difficile* in poultry and poultry meat.](#)
13 [Foodborne Pathog Dis. 2011;144:433-9. \(参照 VGM85\) \[Harvey *Foodborne Pathog Dis 2011\]*](#)
- 14 [121. Zidaric V, Zemljic M, Janezic S, Kocuvan A, Rupnik M. High diversity of *Clostridium difficile*](#)
15 [genotypes isolated from a single poultry farm producing replacement laying hens. *Anaerobe.*](#)
16 [2008;14\(6\):325-7. \(参照 VGM86\) \[Zidaric *Anaerobe 2008\]*](#)
- 17 [122. Rodriguez-Palacios A, Borgmann S, Kline TR, LeJeune JT. *Clostridium difficile* in foods and](#)
18 [animals: history and measures to reduce exposure. *Anim Health Res Rev.* 2013;14:11-29. \(参照](#)
19 [VGM87\) \[Rodriguez-Palacios *Anim Health Res Rev 2013\]*](#)
- 20 [123. Usui M, Nanbu Y, Oka K, Takahashi M, Inamatsu T, Asai T, et al. Genetic relatedness between](#)
21 [Japanese and European isolates of *Clostridium difficile* originating from piglets and their risk](#)
22 [associated with human health. *Front Microbiol.* 2014;5:513. \(参照 VGM88\) \[Usui *Front*](#)
23 [Microbiol 2014\]](#)
- 24 [124. Asai T, Usui M, Hiki M, Kawanishi M, Nagai H, Sasaki Y. *Clostridium difficile* isolated from the](#)
25 [fecal contents of swine in Japan. *J Vet Med Sci.* 2013;75\(4\):539-41. \(参照 VGM89\)](#)
26 [\[Asai *JVMS 2013\]*](#)
- 27 [125. JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会. XVI 腸管感染症 A 成人の細菌性腸炎, in](#)
28 [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014. ライフサイエンス出版, 東京, 2015:274-7. \[JAID/JSC 治療ガイ](#)
29 [ド 2014\]](#)
- 30 [126. 鹿江雅光ほか編. 最新家畜微生物学 \(訂正版\). 朝倉書店, 東京, 1998. \[鹿江 家畜微生物学 1998\]](#)
- 31 [127. 見上彪監修. 獣医微生物学第 2 版. 文英堂, 東京, 2003. \[見上 獣医微生物学 2003\]](#)
- 32
- 33 [X. 株式会社科学飼料研究所. AIV 代謝物の抗菌活性試験. 1987. \(非公表\) \(追加資料⑩\) \[科飼研 1987\]](#)
- 34

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。

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		
塩酸クシダマイシン	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. 一動物用抗菌性物質を取り巻く現状(XVI)一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.

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「コーキン」	コーキン化学株式会社	750mg (力価) /1g
	エリスロマイシン可溶散「コーキン」		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200注射液	エランコジャパン株式会社	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	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	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	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	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	770mg (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	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-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	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	20g (力価) /1kg
経口 (飲 水添加)	タイラン水溶散	エランコジャパン株式会社	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	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	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
	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	エランコジャパン株式会 社	100mg
	プルモチルプレミックス-20	エランコジャパン株式会 社	20mg
	プルモチルプレミックス-50	エランコジャパン株式会 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	マイブラビン注100	共立製薬株式会社	100mg (力価) /1mL
飲水又は飼料 で経口投与	マイブラビンリキッド 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	マイブラビン散	共立製薬株式会社	100mg (力価) /1mL
飼料添加	マイブラビンプレミック 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

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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	0.0	
		ジオサマイシン	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	0.0
			成分計	44,918.3	0.9	134.3	0.0	15.8	0.0	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	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	0.0
		14員環・計				44,918.3	0.9	134.3	0.0	15.8	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	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	0.0
		ジオサマイシン	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	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	0.0
		タイロシン	注射	918.8	370.3	391.4	0.0	152.5	0.0	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	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	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	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	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	0.0
		酒石酸酢酸イノ吉草酸タイロシン	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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		経口	48,027.7	0.0	0.0	0.0	35,426.4	2,624.1	0.0	0.0	196.2	0.0	9,733.2	0.0	0.0	
		成分系	48,027.7	0.0	0.0	0.0	35,426.4	2,624.1	0.0	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	0.0	
			成分計	32,322.7	0.7	65.1	0.0	12.5	0.0	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	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	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	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	0.0	
		ジオサマイシン	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	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	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	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	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	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	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	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	0.0	
		酒石酸酢酸イノ吉草酸タイロシン	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	0.0	
		ジオサマイシン	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	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	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	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	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	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	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	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	0.0	
		酒石酸酢酸イノ吉草酸タイロシン	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	0.0	
		ジオサマイシン	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	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	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	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	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	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	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	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	0.0	
		酒石酸酢酸イノ吉草酸タイロシン	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	0.0	
		ジオサマイシン	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	0.0	
		ジオサマイシン	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	77.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
成分計	77.2			0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	77.2	0.0	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	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	0.0		
成分系				3,453.9	0.0	0.0	0.0	2,536.9	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	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	0.0		
成分系				39,234.8	0.0	0.0	0.0	30,904.2	5,006.2	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		
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	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	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	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	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	0.0	
		ジオサマイシン	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	111.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
成分計	111.0			0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	111.0	0.0	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								

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		
2016	マクロライド系	エリスロマイシン	経口	61,436.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	61,436.0	0.0	0.0		
			注射	15.0	0.8	0.8	0.0	13.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
			注入・挿入	17.7	0.0	17.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
			成分計	61,468.7	0.8	18.5	0.0	13.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	61,436.0	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	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	0.0	
		14員環・計				61,468.7	0.8	18.5	0.0	13.5	0.0	0.0	0.0	0.0	61,436.0	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	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	0.0	
		ジオサマイシン	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	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	0.0	
		タイロシン	注射	1,221.5	471.5	454.4	0.0	295.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
			成分計	1,221.5	471.5	454.4	0.0	295.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		リン酸タイロシン	経口	44,505.0	0.0	0.0	0.0	36,271.6	5,207.1	3,026.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
			成分計	44,505.0	0.0	0.0	0.0	36,271.6	5,207.1	3,026.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		酒石酸タイロシン	経口	3,374.6	0.0	0.0	0.0	1,447.7	1,795.3	128.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
			成分計	3,374.6	0.0	0.0	0.0	1,447.7	1,795.3	128.2	0.0	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	6,060.0	0.0	0.0	0.0	4,102.6	1,957.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
			成分計	6,060.0	0.0	0.0	0.0	4,102.6	1,957.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		チルミコシン	注射	541.5	364.4	177.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
			成分計	541.5	364.4	177.1	0.0	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	16,620.5	249.3	249.3	0.0	16,138.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
			成分計	16,620.5	249.3	249.3	0.0	16,138.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		ミロサマイシン	経口	7.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	7.5	
			注射	7.6	0.0	0.0	0.0	7.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
			成分計	15.1	0.0	0.0	0.0	7.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	7.5	
		16員環・計				72,338.2	1,085.2	880.8	0.0	58,263.6	8,959.8	3,154.6	0.0	0.0	0.0	0.0	7.5
		14・16ML系統・計				133,806.9	1,086.0	899.2	0.0	58,277.1	8,959.8	3,154.6	0.0	0.0	61,436.0	0.0	7.5
		ツラスロマイシン(15員環)	注射	311.5	0.0	0.0	0.0	311.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
			成分計	311.5	0.0	0.0	0.0	311.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
		ML系統・計				134,118.0	1,086.0	899.2	0.0	58,588.6	8,959.8	3,154.6	0.0	0.0	61,436.0	0.0	7.5
		リンコマイシン系	塩酸クリンダマイシン	経口	126.9	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	126.9	0.0	0.0	0.0	0.0
成分計	126.9			0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	126.9	0.0	0.0	0.0	0.0		
塩酸リンコマイシン	経口		4.5	0.0	4.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
	成分系		4.5	0.0	4.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
塩酸リンコマイシン水和物	経口		21,417.2	0.0	0.0	0.0	14,735.0	556.8	0.0	0.0	0.0	0.0	6,125.3	0.0	0.0		
	注射		317.3	0.0	0.0	0.0	317.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
	成分系		21,734.5	0.0	0.0	0.0	15,052.3	556.8	0.0	0.0	0.0	0.0	6,125.3	0.0	0.0		
LCM系統・計				21,866.0	0.0	4.5	0.0	15,052.3	556.8	0.0	126.9	0.0	6,125.3	0.0	0.0		
抗生物質・合成抗菌剤の総計								806,065.0									

※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。