

(案)

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

2010年9月

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

目次

1		
2		
3	〈ADIの審議の経緯〉	4
4	〈薬剤耐性菌の審議の経緯〉	4
5	〈食品安全委員会委員名簿〉	4
6	〈食品安全委員会肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会	
7	(薬剤耐性菌に関するワーキンググループ) 専門委員名簿〉	4
8	要約	5
9	1. 経緯	6
10	2. 評価の対象範囲及びハザードである薬剤耐性菌の考え方	6
11	II. 評価対象動物用医薬品の概要	6
12	1. 有効成分	6
13	2. 効能・効果	6
14	3. 用法・用量	6
15	4. 開発の経緯等	6
16	5. 有効成分であるツラスロマイシンの名称、構造式等	7
17	(1) 一般名	7
18	(2) 化学名	7
19	(3) 分子式	7
20	(4) 分子量	7
21	(5) 構造式	8
22	(6) 有効成分の系統	8
23	6. ツラスロマイシンの海外における評価状況等	8
24	(1) 米国食品医薬品庁 (FDA)	8
25	III. ハザードの特定に関する知見	9
26	1. 豚におけるツラスロマイシンの薬物動態	10
27	(1) 吸収	10
28	(2) 分布	10
29	(3) 代謝・排泄	11
30	(4) 残留	11
31	2. ツラスロマイシンにおける抗菌活性の作用機序	13
32	3. ツラスロマイシンの抗菌スペクトル及び感受性分布	13
33	(1) 抗菌スペクトル	13
34	(2) 家畜の病原菌における抗菌スペクトル	13
35	(3) 国内外の家畜の病原菌におけるツラスロマイシンの MIC 分布	15
36	4. 最小発育阻止濃度への pH 等の影響	16
37	(1) 糞便に対するツラスロマイシンの結合活性の検討	16
38	(2) 糞便と pH の細菌の増殖に対する影響	17
39	(3) ツラスロマイシンの活性が腸内で減弱することを示す <i>in vivo</i> 試験	18
40	5. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性	19

1	(1) マクロライド系抗生物質との交差耐性.....	19
2	(2) マクロライド系抗生物質の医療分野における重要度.....	20
3	6 マクロライド系抗生物質に対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について...	20
4	(1) ツラスロマイシンの阻害活性.....	20
5	(2) マクロライド系抗生物質に対する耐性の基本的機序.....	21
6	(3) 耐性遺伝子及び交差耐性.....	21
7	7 ハザードの特定に係る検討.....	22
8	(1) マクロライド系抗生物質で治療可能な主要感染症.....	22
9	(2) カンピロバクター感染症.....	25
10	8 ハザードの特定.....	26
11	IV. 発生評価に関する知見.....	26
12	1. 畜産現場におけるマクロライド系抗生物質耐性の状況.....	26
13	(1) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査.....	26
14	2. 薬剤耐性菌の耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報.....	27
15	(1) カンピロバクターにおけるマクロライド耐性機序.....	27
16	(2) ハザードの遺伝学的情報.....	27
17	(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得率（突然変異率）及び獲得の速度.....	28
18	(4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性.....	28
19	V. 暴露評価に関する知見.....	28
20	1. 豚由来食品の消費量.....	28
21	2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性.....	28
22	(1) 抵抗性、生残性及び増殖性.....	29
23	(2) 生存能力及び分布状況等.....	29
24	3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性.....	29
25	4. ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性.....	29
26	5. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路.....	29
27	6. 豚由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況.....	31
28	(1) 豚由来食品がハザードとなりうるカンピロバクターに汚染される可能性.....	31
29	(2) ハザードとなりうるカンピロバクターによる豚由来食品の汚染状況.....	31
30	VI. 影響評価に関する知見.....	32
31	1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病.....	32
32	(1) 発生原因及び発生状況.....	32
33	(2) 重篤度.....	32
34	2. 疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況.....	33
35	3. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対する治療（カンピロバクター感染症）...33	
36	(1) 治療方針及び第一選択薬.....	33
37	(2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響.....	34
38	VII. 食品健康影響評価.....	34
39	1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方.....	34
40	2. 発生評価について.....	36

1	(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）	36
2	(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布	36
3	(3) 発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）	36
4	(4) 発生評価の結果	36
5	3. 暴露評価について	37
6	(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性	37
7	(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況	37
8	(3) 暴露評価に係るその他要因（食肉処理工程、流通経路等）	37
9	(4) 暴露評価の結果	37
10	4. 影響評価について	37
11	(1) 当該疾病治療における重要度	37
12	(2) 当該疾病の重篤性	38
13	(3) 影響評価に係るその他要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況	
14	等）	38
15	(4) 影響評価の結果	38
16	5. リスクの推定について	38
17	(1) リスクの推定の考え方	38
18	(2) リスクの推定の結果	39
19	6. 食品健康影響評価について	40
20	VIII. その他の考察	41
21	<別紙1 検査値等略称>	42
22	<参照>	43
23		

1

2 <ADIの審議の経緯>

2009年 11月 20日 農林水産大臣より製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請(21消安第9092号)

2009年 11月 26日 第311回食品安全委員会(要請事項説明)

2010年 1月 21日 第35回肥料・飼料等専門調査会

2010年 8月 26日 第345回食品安全委員会(報告)

2010年 8月 26日 から9月24日 国民からのご意見・情報の募集

3

4

5 <薬剤耐性菌の審議の経緯>

2010年 9月 29日 第41回肥料・飼料等/第15回微生物・ウイルス専門調査会
(薬剤耐性菌に関するワーキンググループ)

6

7 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年7月1日から)

小泉 直子 (委員長)

見上 彪 (委員長代理*)

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

*: 2009年7月9日から

8

9 <食品安全委員会肥料・飼料等/微生物・ウイルス合同専門調査会

10 (薬剤耐性菌に関するワーキンググループ) 専門委員名簿>

青木 宙 荒川 宜親

池 康嘉 多田 有希

唐木 英明 田村 豊

舘田 一博 渡邊 治雄

戸塚 恭一

細川 正清

要 約

- 1
- 2 ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ドラクシン）の承認に係る食品健康影
- 3 響評価のうち、家畜等に使用された場合に選択される薬剤耐性菌に関する評価を、「家畜等
- 4 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」
- 5 （2004年9月30日食品安全委員会決定）に基づき実施した。
- 6 以降、調査会后、作成

DRAFT

1 I. 評価の経緯及び範囲等

2 1. 経緯

3 本評価は、農林水産省から要請があった動物用医薬品（ツラスロマイシンを有効成分
4 とする豚の注射剤（ドラクシン））の薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）に基づく承認に
5 係る食品健康影響評価のうち、「当該動物用医薬品を使用することにより選択される薬
6 剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場
7 合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度」
8 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
9 関する評価指針」（2004 年 9 月 30 日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）
10 に基づき、評価を行ったものである。（参照 1：追加資料 1）

11

12 2. 評価の対象範囲及びハザード¹である薬剤耐性菌の考え方

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

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

19

20 II. 評価対象動物用医薬品の概要

21 1. 有効成分

22 有効成分はツラスロマイシンである。

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

24

25 2. 効能・効果

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

28 適応症：豚の細菌性肺炎

29

30 3. 用法・用量

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

32 リスク管理機関において、使用禁止期間が設定されることとなっている。

33

34 4. 開発の経緯等

35 ツラスロマイシンは、半合成のマクロライド系抗生物質で、2 種の構造異性体（ツラ
36 スロマイシン A 及びツラスロマイシン B）の混合物である。溶液中では 2 種の異性体が

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

1 安定な平衡状態を維持しており、本剤（10%注射剤）においては、ツラスロマイシン A
2 とツラスロマイシン B は約 9:1 である。

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

8 今回の日本における承認申請は、豚用の注射剤としての申請である。

10 5. 有効成分であるツラスロマイシンの名称、構造式等

11 (1) 一般名

12 和名:ツラスロマイシン

13 英名:Tulathromycin

15 (2) 化学名

16 ツラスロマイシン A

17 CAS (No. 217500-96-4)

18 英名 (2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-({2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-
19 methyl-4-C-[(propylamino)methyl]- α -L-ribo-hexopyranosyl}oxy)-2-ethyl-3,
20 4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-11-{{3,4,6-trideoxy-3-
21 (dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl}-oxy}-1-oxa-6-
22 azacyclopentadecan-15-one

24 ツラスロマイシン B

25 CAS (No. 280755-12-6)

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

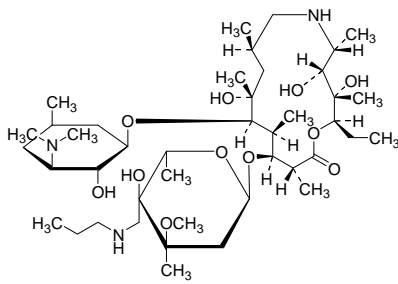
32 (3) 分子式

33 $C_{41}H_{79}N_3O_{12}$

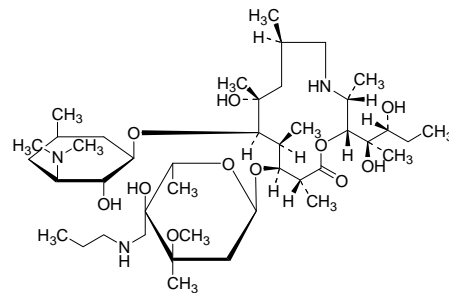
35 (4) 分子量

36 806.08

1 (5) 構造式



ツラスロマイシン A
217500-96-4



ツラスロマイシン B
280755-12-6

2
3 (6) 有効成分の系統

4 ツラスロマイシンは、15員環マクロライド系抗生物質であり、細菌リボソームの構成
5 ユニットのの一つである 50S サブユニット中の 23SrRNA に結合することでペプチジル
6 tRNA の転位を阻害し、細菌の蛋白質合成を阻害する。

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

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

15 マクロライド系抗生物質の飼料添加物としては、「飼料の安全性の確保及び品質の改
16 善に関する法律」(昭和 28 年法律第 35 号。以下「飼料安全法」という。)に基づき飼
17 料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を用途としてセデカマイシン (17員環)
18 及びタイロシン (16員環) が指定されている。

19
20 6. ツラスロマイシンの海外における評価状況等

21 (1) 米国食品医薬品庁 (FDA) (参照 3)

22 FDA におけるツラスロマイシンを有効成分とする牛及び豚用の注射剤の承認審査
23 に際して、申請企業が FDA の定めた企業向けガイダンス (参照 4: 追加資料 3) に基づ
24 いて実施した薬剤耐性菌に関する評価について公表されている。

25 評価すべきハザードとしては、マクロライド耐性カンピロバクターによるカンピロ
26 バクター感染症、ハザードの要因は牛及び豚に当該ツラスロマイシン製剤を使用した
27 結果としてのマクロライド耐性カンピロバクターを特定している。

28
29 ①発生評価

30 ツラスロマイシンの微生物学的活性は、結腸内容物との結合や pH の低下により減
31 弱する。また、カンピロバクターのマクロライド耐性は、マクロライド耐性遺伝子の
32 獲得ではなく、突然変異によって発生する。

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

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

9 ②暴露評価

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

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

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

21 ③影響評価

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

28 ④リスクの推定

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

33 ⑤結論

34 処方せん医薬品であること、単回非経口投与であることによる限定的な使用である
35 こと、また、カンピロバクターのマクロライド耐性は現在モニタリングされているこ
36 と等のリスク管理措置を考慮すると、当該製剤の承認については、食品の微生物学的
37 な安全性に関する公衆衛生上のリスクはないとしている。

39 Ⅲ. ハザードの特定に関する知見

40 評価指針の第2章第1ハザードの特定に基づき、ツラスロマイシンに関する情報から、

1 当該物質を豚に使用した結果として出現し、食品を介してヒトに対して健康上の危害を与
 2 える可能性のあるハザード（薬剤耐性菌）を特定する。なお、薬剤耐性決定因子によって
 3 薬剤耐性形質を獲得した薬剤耐性菌については、当該因子についても考慮する。

4
 5 **1. 豚におけるツラスロマイシンの薬物動態**

6 **(1) 吸収**

7 豚（約2~3ヶ月齢、雌雄各21頭）にツラスロマイシンを単回筋肉内（2.5 mg/kg 体
 8 重）し、薬物動態について検討した。血漿及び肺試料はLC-MS/MSにより分析した。

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

12 以上、肺組織・血漿中薬物動態パラメーターを表1に示した。（参照2:p4~6、参照54、
 13 65：添付資料4、5）

14
 15 表1 肺組織・血漿中薬物動態パラメーター

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

16 ¹⁾ 静脈内では、C_{max}ではなくC(0)

17 ²⁾ 試料採取期間が360時間の群

18
 19 **(2) 分布**

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

23 以上、結果を表2に示した。

24 未変化体と総残留物の比率は、肝臓0.96、腎臓1.02、筋肉0.96、皮膚/脂肪0.18、残
 25 留マーカ-と総残留物の比率は、肝臓0.94、腎臓0.83、筋肉0.86、皮膚/脂肪0.28であ
 26 った。（参照2:p7、参照76：添付資料6）

27
 28 表2 豚のツラスロマイシン単回筋肉内投与後の平均各組織中濃度 n=4 (µg/g±標準偏差)

組織	残留物	投与後時間（日）			
		4	12	24	36
肝臓	未変化体	2.47±0.32	1.18±0.23	0.583±0.104	0.210±0.064
	残留マーカ-* ¹	2.54±0.25	1.32±0.24	0.538±0.069	0.192±0.060
	総放射活性* ¹	2.85±0.42	1.39±0.23	0.565±0.101	0.196±0.056

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

腎臓	未変化体	6.80±0.65	2.6±0.99	0.84±0.18	0.255±0.078
	残留マーカ- ^{*1}	5.34±0.64	2.03±0.70	0.698±0.134	0.220±0.068
	総放射活性 ^{*1}	6.61±0.55	2.50±0.84	0.793±0.160	0.266±0.077
筋肉	未変化体	0.620±0.054	0.135±0.027	0.0464± 0.0120	0.0176± 0.0048
	残留マーカ- ^{*1}	0.557±0.037	0.115±0.293	0.0436± 0.0121	0.0116± 0.0044
	総放射活性 ^{*1}	0.613±0.039	0.124±0.026	0.058±0.006	<LLOQ
注射部位	未変化体	4.86±0.52	2.40±0.74	1.44±0.21	0.814±0.425
	残留マーカ- ^{*1}	4.14±0.58	2.14±0.64	1.30±0.18	0.680±0.370
	総放射活性 ^{*1}	4.73±0.69	2.44±0.61	1.40±0.31	0.76±0.41
皮膚/脂肪	未変化体	0.0991± 0.0318	0.0282± 0.0168	0.0121± 0.0048	0.0206± 0.0240
	残留マーカ- ^{*1}	0.182±0.041	0.0437± 0.0249	0.0125± 0.0074	0.0042 ^{*2} ± 0.0020
	総放射活性 ^{*1}	0.478±0.058	0.178±0.041	0.100±0.000 ^{*3}	<LLOQ

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

2 LLOQ : 定量下限値 (12 cpm)

3 ^{*1} : 濃度はツラスロマイシン当量

4 ^{*2} : 検出限界下限値未満の 1 例は除外して平均値を算定

5 ^{*3} : 定量限界下限値未満の 2 例は除外して平均値を算定

6

7 (3) 代謝・排泄

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

11 皮膚/脂肪では、デソサミン N-オキシドと同定された代謝物が、残留放射活性の 19.7 %
12 を占めたが、皮膚/脂肪における残留放射量は試験期間の全時点で他のいずれの組織より
13 はるかに低かった。皮膚/脂肪以外のすべての組織で総放射活性の 6.2 %を超える代謝物
14 はなかった。(参照 2 : p8~9、参照 87 : 添付資料 7)

15 豚に ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg/kg 体重) し、投与 1~5 及
16 び 12、23、35 日³の尿及び糞を採取して、総放射活性を測定した。排泄物中の放射活性
17 は尿中で投与 24 時間以内、糞中で投与 3 日以内にピークを示した。また、投与 5 日
18 以内に尿から投与量の約 27.5 %、糞から約 43.5 %、合計で約 71.0 %が排泄され、投与 35
19 日までに尿と糞を併せ約 95.8 %以上が排泄された。(参照 2 : p9~10、参照 98 : 添付資料 8)

20

21 (4) 残留

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

25 組織試料は、酸処理を行い、LC-MS/MS 法を用いて分析し、生成される共通フラグメ

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

1 ント（残留マーカ）の測定値から、換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当
 2 濃度を算出した。結果を表 3 に示した。（参照 2 : p11 :、参照 109 : 添付資料 9）

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

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

5 定量限界 : 0.03 µg/g

6 *1 : 注射針刺入位置を中心に 100~104 g 採取。

7 *2 : 注射部位筋肉採取後の周辺筋肉を 400~404 g 採取。

8 *3 : 注射針刺入位置を中心に採取した筋肉 500 g に相当する試料。注射部位筋肉と注射部位周辺筋
 9 肉をミンチにし、均一化した後に 1:4 の比率で混合して調製

10
 11 豚にツラスロマイシンを単回筋肉内投与 (2.5 mg(力価)/kg 体重、対照群:無投与) し、
 12 経時的 (投与 5、12、18、25 及び 36 日後) にと殺して、組織中のツラスロマイシンの
 13 残留性について検討した。

14 組織試料は、酸処理を行い、LC-MS/MS 法を用いて分析し、生成される共通フラグメン
 15 ト (残留マーカ) の測定値から、換算式を用いて各組織中のツラスロマイシン相当
 16 濃度を算出した。結果を表 4 に示した。（参照 2 : p12~13、参照 1110 : 添付資料 10）

17
 18 表 4 豚のツラスロマイシン単回筋肉内投与後の平均組織中濃度 n=6 (µg/g±標準偏差)

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

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

20 *1 : 筋膜と下層の筋肉を含め約 500 g を採取。

21 *2 : 一部の試料は実測値で定量可能な低い値を示したが、試料処理の時点でのコンタミネーショ
 22 ンの可能性が考えられた。

2. ツラスロマイシンにおける抗菌活性の作用機序

ツラスロマイシンの作用機序は他のマクロライド系抗生物質であるエリスロマイシン、チルミコシン及びタイロシンと同様に、細菌リボゾームの構成ユニットの一つである50Sサブユニット中の23SrRNAに結合することでペプチジル tRNA の転位を阻害し、細菌の蛋白質合成を阻害する。(参照 2 : p13、参照 1211~1413 : 添付資料 1~3)

マクロライド系抗生物質の蛋白質合成阻害は感受性細胞上で静菌作用を示すのが一般的であるが、いくつかの薬物-菌種の組み合わせでの殺菌作用が認められている。最終的には、この性質は薬物濃度、細菌種及び *in vitro* での試験条件に依存している。

最小発育阻止濃度 (MIC)、最小殺菌濃度 (MBC) 及び殺滅時間動力学的研究から、ツラスロマイシンが動物から分離された *Campylobacter coli* 及び *C. jejuni* に対して殺菌作用を、また、動物からの分離株である腸球菌、黄色ブドウ球菌、大腸菌及び *Salmonella* S. enterica 血清型 Typhimurium に対して静菌作用を示すことが明らかになっている。また、いくつかの動物由来分離株の対象病原菌について、ツラスロマイシンの殺菌作用が認められている。(参照 2 : p13~14、参照 1413~1918 : 添付資料 3、11、12、13、14、15)

3. ツラスロマイシンの抗菌スペクトル及び感受性分布

(1) 抗菌スペクトル

ツラスロマイシンは広域スペクトルの抗菌薬であり、*in vitro* ではブタ呼吸器疾患 (SRD) にもっとも多く関連する、*Pasteurella multocida*、*Actinobacillus pleuropneumoniae*、*Mycoplasma hyopneumoniae*、*Bordetella bronchiseptica* などの病原細菌を含めた特定のグラム陰性及びグラム陽性病原菌に対して有効である。(参照 2 : p14、参照 1918 : 添付資料 15)

(2) 家畜の病原菌における抗菌スペクトル

米国において保存菌株の中から臨床的病原性細菌 (動物の感染症由来) を選択して、ツラスロマイシンに対する感受性を調査した。最小発育阻止濃度 (MIC) は NCCLS (米国臨床検査標準委員会) 推奨の微量液体希釈法を用いて測定した。

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

結果を表 5、6 に示した。(参照 2 : p14、参照 2019 : 添付資料 16)

1 表 5 グラム陰性菌に対するツラスロマイシンの最小発育阻止濃度 (2001年)

2

MIC (µg/mL)

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

3

—: 供試菌株数が10株未満のため算出せず。ND: 各菌種の感受性分布(資料9)に2峰性が認められないため未設定

4

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

5

2): *S. choleraesuis* 7株、*S. dublin* 6株、*S. enteritidis* 2株

6

3): 各菌種の感受性分布(資料9、ツラスロマイシン 30 µg ディスク使用時)の2峰の中間値を設定。

7

8 表 6 グラム陽性菌に対するツラスロマイシンの最小発育阻止濃度 (2001年)

9

(MIC、µg/mL)

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

10

—: 供試菌株数が10株未満のため算出せず。ND: 各菌種の感受性分布(資料9)に2峰性が認められないため未設定

11

1): 各菌種の感受性分布(資料9、ツラスロマイシン 30 µg ディスク使用時)の2峰の中間値を設定。

12

2): *E. avium* 1株、*E. gallinarium* 7株

1
2 (3) 国内外の家畜の病原菌におけるツラスロマイシンの MIC 分布

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

7 結果を表 7 に示した。(参照 2:p15~16、参照 2120 : 添付資料 17)

8
9 表 7 国内臨床試験分離株 (2006 年) 及び国内野外分離株 (1993 年~2003 年) に対
10 する最小発育阻止濃度 MIC (µg/mL)

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

11
12 欧州 6 カ国 (デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ及び英国 (*M.*
13 *hyopneumoniae* についてはオランダを除く。)) で、野外調査及び臨床試験において呼
14 吸器疾病を自然発生した集団感染豚群における発症豚の肺から分離した *in vitro* 薬剤感
15 受性を測定した。

16 結果を表 8 に示した。(参照 2:p16~17、参照 2221、2322 : 添付資料 18、19)

17
18 表 8 欧州における野外調査及び臨床試験 (1999 年~2001 年) で分離された豚呼吸器
19 病由来菌の最小発育阻止濃度 MIC (µg/mL)

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

20
21 (4) 指標細菌及び食品由来病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布

22 国内外における *Salmonella* 属菌、*E. coli*、*Enterococcus* 属菌及び *Campylobacter*
23 属菌に対するツラスロマイシンの薬剤感受性試験成績を表 9 及び 10 に示した。(参照
24 2:p17~18、参照 2019、2423 : 添付資料 16、20)

1
2
3
4
5
6
7
8
9

表 9 国内における指標細菌及び食品媒介性病原菌に対するツラスロマイシンの
最小発育阻止濃度 (MIC、 $\mu\text{g}/\text{mL}$) (2007 年)

菌種 ¹⁾	株数 ²⁾	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲
<i>Campylobacter</i> 属	10	2.0	>128	0.125~>128
<i>Enterococcus</i> 属	29	>128	>128	2.0~>128
<i>E.coli</i>	53	16	64	4.0~>128
<i>Salmonella</i> 属	13	16	32	8.0~32

1) : 全菌種とも 2007 年分離。

2) : 株の由来 : *Campylobacter*; 豚由来 5 株、牛由来 5 株、*Enterococcus*; 豚由来 10 株、牛由来 19 株、*E.coli*; 豚由来 17 株、牛由来 36 株、*Salmonella*; 全株豚由来

表 10 米国における指標細菌及び食品媒介性病原菌に対するツラスロマイシンの
最小発育阻止濃度 (MIC、 $\mu\text{g}/\text{mL}$) (2001 年)

菌種	株数	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲
<i>Campylobacter</i> 属 ¹⁾	30	0.5	64	0.25~128
<i>Enterococcus faecalis</i>	9	8.0	—	4.0~>128
<i>Enterococcus faecium</i>	21	8.0	>128	4.0~>128
<i>Enterococcus</i> 属 ²⁾	8	4.0	NA	4.0~>128
<i>E.coli</i>	16	8.0	8.0	4.0~>8.0
<i>Salmonella</i> 属 ³⁾	15	4.0	8.0	4.0~>128

1) : *C. fetus* 2 株、*C. jejuni* 13 株、*Campylobacter* 種 15 株

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

3) : *S. choleraesuis* 7 株、*S. enterica* 血清型 *Dublin* 6 株、*S. enterica* 血清型 *Enteritidis* 2 株

— : 未算出

4. 最小発育阻止濃度への pH 等の影響

(1) 糞便に対するツラスロマイシンの結合活性の検討

ヒト 6 名 (男女各 3 名) から採取された糞便を混合し 0.01 M の CaCl_2 に 1/150~1/5 で希釈して滅菌した溶液に、25 ppm の ¹⁴C 標識ツラスロマイシンを添加した時の糞便に対するツラスロマイシンの結合活性を検討した。混合液を遠心分離した上清に回収された放射活性は 1/150 希釈では約 88 %であったが濃度とともに減少し、1/5 希釈では 47 %に低下した。1/5 希釈における吸着係数は $K_d=8.5$ と計算された。

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

⁴⁾ 添加 4、20 及び 24 時間時点の 3 点の値。

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

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

7 (参照 2 : p19~20、参照 2532、2633 : 添付資料 29、30)

9 (2) 糞便と pH の細菌の増殖に対する影響

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

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

26 また、*Bifidobacterium* の pH については 7 よりも 6.5 において、*in vitro* の MIC が
27 4 倍程度の活性低下を示した (表 11)。(参照 2 : p19~20、参照 27 : 添付資料 24)

28
29 表 11 糞便と pH の細菌の及ぼす影響

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

糞便懸濁培地 CPG (pH6.5)	128	>128	128	>128	40.0	8~>128
-----------------------	-----	------	-----	------	------	--------

*平均 CPG の算出に際しては>128 は 128 として扱われた。

培地の pH が *E. coli*, *E. faecalis* 及 *S. aureus* に対するツラスロマイシンの MIC に及ぼす影響を検討した。いずれの細菌も pH の低下に伴い抗菌活性が減弱し、pH7.2 以下における減弱が顕著であった。

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

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

ツラスロマイシンの抗菌活性が pH 7.2 以下で低下するというこれらの試験結果は、動物の腸内での薬物活性という意味で重要である。NCCLS MIC 試験は pH の範囲が 7.2 ~7.4 に標準化されているが、豚の糞の pH は 7.0 未満であり、豚の盲腸内容物はそれよりもさらに低い。(参照 : p18~19、参照 2019、2824~3431 : 添付資料 16、21~28)

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

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

S. salmonella enterica serovar Typhimurium (ST) で豚を攻撃後、10 又は 15 mg/kg 体重のツラスロマイシンを単回筋肉内投与し、投与後 28 日までの糞を採取した。本試験の ST 株の MIC は 1.56 µg/mL であったが、各投与群とも対照群との間で糞中のサルモネラ排出量に影響は認められなかった。

投与後 3 日間の豚の糞中のツラスロマイシン濃度は、2.5 mg/kg 体重の筋肉内投与において 10~70 µg/g であることが確認されており、ツラスロマイシンは豚の消化管内では著しく抗菌活性が低下することが示唆された。

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

したがって、ツラスロマイシンの大腸内容物及び糞便中の微生物学的活性が大きく減弱し (おそらく低 pH 及び結合による)、消化管内で耐性選択を起すリスクが弱まると

1 いう見解を支持している。(参照 2 : p21、参照 3534 : 添付資料 31)

3 5 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性

4 (1) マクロライド系抗生物質との交差耐性

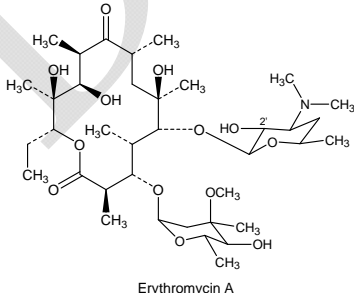
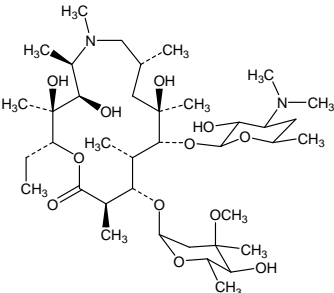
5 ツラスロマイシンは、動物専用開発された 15 員環のマクロライド系抗生物質であ
6 り、ヒトに使用されることはない。しかしながら、ツラスロマイシンは、エリスロマイ
7 シン (14 員環)、クラリスロマイシン (14 員環)、アジスロマイシン (15 員環) 等と化
8 学構造が類似しており、また、抗菌スペクトルもほぼ同じであること並びに 14 員環、
9 15 員環及び 16 員環マクロライド間の交差耐性が認められることから、15 員環マクロラ
10 イド系ツラスロマイシンについては、マクロライド系抗生物質間において、交差耐性を
11 示すと考えられる。

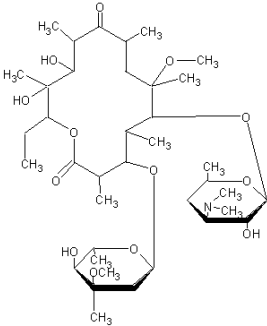
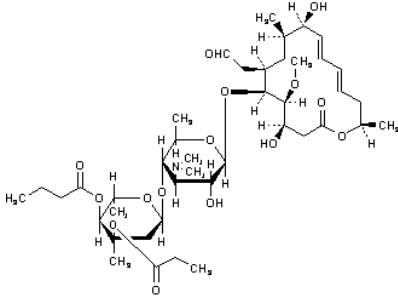
12 また、リンコマイシン系についても、構造上は違うが、マクロライド系抗生物質と同
13 様に、細菌の 50S リボソームに結合し、蛋白合成を阻害し、静菌的に作用する。マクロ
14 ライド耐性は、薬剤の標的部位の変化、菌体内のマクロライドを不活化する酵素を産生
15 すること等により獲得されるが、特に、薬剤の標的部位が変化した場合は、14 員環、
16 15 員環、16 員環マクロライド及びリンコマイシン全てに交差耐性を獲得する。耐性の
17 獲得機構は、外来遺伝子を獲得する場合と遺伝子の変異する場合があります、遺伝子の変異
18 して出現する薬剤耐性菌は、一般的に薬剤と接触して出現する。

19 なお、ヒト用医薬品として使用されている、主要なマクロライド系抗生物質であるエ
20 リスロマイシン、及びアジスロマイシン、クラリスロマイシン及びロキタマイシンの
21 構造式等について、表 12 に示した。(参照 2 : p21、参照 1948 : 添付資料 15、参照 3635、
22 3736:

23 追加資料 4、5)

24 表 12 ヒト用医薬品として使用される主要なマクロライド系抗生物質の概要

一般名	エリスロマイシン (動物用医薬品としても使用)	アジスロマイシン
構造式	 Erythromycin A	
分子式	$C_{37}H_{67}NO_{13}$	$C_{38}H_{72}N_2O_{12}$
適応症	皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、 骨髄炎等	皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎 等

一般名	クラリスロマイシン	ロキタマイシン
構造式		
分子式	C ₃₈ H ₆₉ NO ₁₃	C ₄₂ H ₆₉ NO ₁₅
適応症	表在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、感染性腸炎等	表在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、感染性腸炎等

1

2 (2) マクロライド系抗生物質の医療分野における重要度

3 「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

4 ク付けについて」(2006年4月13日 食品安全委員会決定。以下、「ヒト用抗菌性物質

5 の重要度ランク付け」という。)において、エリスロマイシンを除く14員環及び15員

6 環構造を有するマクロライド系抗生物質は、「ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治

7 療薬である又は代替薬がほとんどないという理由から、「I:きわめて高度に重要」とラ

8 ンク付けされている。(参照 3837:添付資料32)

9 マクロライド系抗生物質は、カンピロバクター感染症、レジオネラ症、百日咳、マイ

10 コプラズマ症及び *Chlamydia trachomatis* による性器感染症等の治療に用いられてい

11 る。

12 なお、ヒトの臨床現場においては、マクロライド系抗生物質はサルモネラ菌、大腸菌、

13 腸球菌に起因する感染症の治療には用いられていない。(参照 2:p22、参照 3938~

14 4746:添付資料33~41)

15

16 6 マクロライド系抗生物質に対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

17 マクロライド系抗生物質は、細菌のリボソームに結合し、転座プロセス中にリボソ-

18 ムからのペプチジル tRNA の解離を促進することによって、蛋白質の合成を阻害する。

19

20 (1) ツラスロマイシンの阻害活性

21 マクロライド感受性及び耐性大腸菌から作製した 30S リボソームサブユニットによ

22 る蛋白合成の転写-翻訳試験の結果、マクロライド感受性リボソームの場合は、ツラス

23 ロマイシンの阻害活性(IC₅₀:タンパク質合成を50%阻害する薬物の濃度。)が0.44 μM、

24 エリスロマイシンが0.57 μM、チルミコシンが0.390.34 μM 及びクラリスロマイシン

25 0.64 μM と同等であった。一方、これらの薬物では、マクロライド耐性リボソームから

1 作製した 30 S の蛋白質合成を阻害したものはなかった。

2 別の試験では、ツラスロマイシンのマクロライド感受性リボソームへの結合の特徴が
3 より詳しく検討された。¹⁴C エリスロマイシンのリボソームからの解離を測定した比較
4 リボソーム結合試験では、放射線標識された結合の 50 %を解離する平衡濃度はツラス
5 ロマイシンが 0.4 μM であったのに対し、非標識エリスロマイシン及びチルミコシンで
6 はそれぞれ 1.5 及び 0.78 μM であった。これらの結果は、ツラスロマイシンの結合部位
7 がエリスロマイシンの結合部位と重複していることを示している。(参照 2 : p24、参照
8 4847 : 添付資 46)

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

13 (2) マクロライド系抗生物質に対する耐性の基本的機序 (参照 2 : p25、参照 1514、 14 1615 : 添付資料 11、12)

15 マクロライド系抗生物質に対する耐性の基本的な機序は以下のとおりである。

- 16 ① 最初の耐性の基本的機序は、標的部位の修飾であり、~~23S~~ ~~リボソーム~~ ~~rRNA~~ 結合部
17 位の突然変異又は~~リボソーム~~ ~~rRNA~~ をメチル化するリボソームメチラーゼをエン
18 コードした *erm* 遺伝子の獲得により修飾は生じる。
- 19 ② 2 番目の基本的機序は薬物不活性化作用である。アミノ糖の 2'-ヒドロキシ基のリン
20 酸化反応、マクロライドのラクトン環の水酸化又はマクロライドのエステル化によ
21 り生じる。なお、薬物不活性化作用を引き起こす遺伝子は獲得するものであり、突
22 然変異によるものではない。
- 23 ③ 3 番目の基本的機序は、薬物の排出である。既存の排出ポンプにおける突然変異、
24 他の生物からの排出ポンプの獲得又はファシリテーター促進トランスポーターの
25 獲得によって生じる。

27 (3) 耐性遺伝子及び交差耐性

28 マクロライド耐性を引き起こす可能性がある獲得遺伝子の検討結果について、表 ~~1317~~
29 に示した。構造的に発現される *erm* 遺伝子を有する細菌は、分子の ~~MLS_D~~ マクロライ
30 ド・リンコサミド・ストレプトグラミン B(MLS_B) 基全体と交差耐性を示す。(参照 2 :
31 p25~26、参照 1514、1615、2019、4948、5049 : 添付資 11、12、16、49、50)

1 表 13 マクロライドに対する獲得耐性遺伝子に関連した交差耐性及び交差耐性の欠乏如

耐性の機序	耐性の表現型*			遺伝子	報告された細菌
	リンコサミド	マクロライド	ストレプトグラミン群		
rRNA メチラーゼ*	R	R (ケトライドを除く)	R (ストレプトグラミン B 群に耐性)	<i>erm</i>	<i>Actinobacillus, Actinomyces, Aeromicrobium, Bacillus, Bacteroides, Clostridium, Corynebacterium, Enterococcus, Escherichia, Eubacterium, Fusobacterium, Gardnerella, Haemophilus, Klebsiella, Lactobacillus, Micromonospora, Neisseria, Pediococcus, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella, Selenomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Streptomyces, Treponema, Veillonella, Wolinella</i>
ATP トランスポーター	S	R	R(ストレプトグラミン B 群に耐性)	<i>msr</i>	<i>Staphylococcus, Enterococcus</i>
主要なファシリテーター促進トランスポーター	S	R	S	<i>mef</i>	<i>Acinetobacter, Corynebacterium, Enterococcus, Neisseria, Micrococcus, Staphylococcus, Streptococcus</i>
ホスホリラーゼ	S	R	S	<i>mph</i>	<i>Enterococcus, Pseudomonas, Staphylococcus,</i>
エステラーゼ	感受性をもたない	R	S	<i>ere</i>	<i>Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Proteus</i>

2 S=感受性、R=耐性

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

5

6 7 ハザードの特定に係る検討

7 (1) マクロライド系抗生物質で治療可能な主要感染症

8 2004 年～2008 年に国内で報告されたマクロライド系抗生物質で治療可能な主要な感
 9 染症について、表 14 に示した。ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症として、
 10 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(平成 10 年法律第 114 号。
 11 以下「感染症法」という。)に基づく一類から五類までの感染症及び国立感染症研究
 12 所により主要な腸管感染症(食中毒を含む。)として定義、公表されている感染症の
 13 うち、病原体が細菌であり、マクロライド系抗生物質が第 1 選択薬又は推奨治療薬と
 14 されている感染症を抽出し、その概要や発生状況等を表 14、15 にまとめた。

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

18 (参照 2 : p23 : 参照 51 : 追加 72 感染症情報センター、参照 52 : 追加 93 感染症発生動向

1 調査、追加 84 食中毒統計（厚生労働省）これらの感染症については、いずれも食品を介
 2 した感染が懸念されるものはない。

3

4 表 14 マクロライド系抗生物質が第一推奨薬又は推奨治療薬で治療可能な主要感染症

類別	疾患名	細菌名	報告数		代替物質	感染症の概要及び背景
			2004	0		
2類	ジフテリア	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	2004	0	ペニシリン	本症はジフテリア菌の感染によって生じる上気道粘膜疾患であるが、眼瞼結膜・中耳・陰部・皮膚などがおこされることもある。
			2005	0		
			2006	0		
			2007	0		
			2008	0		
			計	0		
4類	レジオネラ症	<i>Legionella pneumophila</i>	2004	161	リファンピシン、フルオロキノロン系	本症の起因菌は、土壌細菌として環境等に常在している。近年、冷却塔、給湯系、渦流浴等の水系の人工環境にアメーバを宿主として増殖し、エアロゾルの発生する可能性のある温水より空気感染する機会が増加した。
			2005	281		
			2006	518		
			2007	668		
			2008	892		
			計	2520		
4類	ライム病	<i>Lyme disease</i>	2004	5	ドキシサイクリン、セファレキシム、フェノキシメチルペニシリン、テトラサイクリン等	本症は、野鼠や小鳥などを保菌動物とし、野生のマダニによって媒介される人獣共通の最近による感染症である。 <i>Borrelia garinii</i> 、 <i>afzelii</i> が主な病原体となっている。
			2005	8		
			2006	13		
			2007	11		
			2008	5		
			計	42		

4類	オウム病 (psittacosis)	Chlamydia trachomatis	2004	40	テトラ サイク リン、 フルオ ロキノ ロンニ ニキ ノロン 系	本症は、病鳥の排泄物からの Chlamydia psittaci の吸入が主体であるが、口移しの給餌等や嚙まれて感染することもまれにある。
			2005	34		
			2006	22		
			2007	29		
			2008	9		
			計	134		
5類	百日咳 (Pertussis)	Bordetella pertussis	2004	2,189	—	本症は、特有のけいれん性の咳発作を特徴とする急性気道感染症である。グラム陰性菌である百日咳菌の感染によるが、一部はパラ百日咳菌も原因となる。感染経路は鼻咽頭や気道からの分泌物による飛沫感染及び接触感染である。
			2005	1,358		
			2006	1,504		
			2007	2,932		
			2008	6,753		
			計	14,736		
5類	性器クラミ ジア感染症	Chlamydia trachomatis	2004	38,155	テトラ サイク リン 系、フ ルオロ キノロ ンニ ニキ ノロン 系	本症は日本で最も多い性感染症であるが、主に成人では性行為、新生児では産道感染による。
			2005	35,057		
			2006	32,112		
			2007	29,939		
			2008	28,398		
			計	163,661		
5類	マイコプラ ズマ肺炎	Mycoplasma pneumoniae	2004	6,014	テトラ サイク リン 系、フ ルオロ キノロ ンニ ニキ ノロン 系	本症は、肺炎マイコプラズマ (Mycoplasma pneumoniae) であるが、自己増殖可能な最小の微生物で、生物学的には最近に分類される。他の最近と異なり細胞壁を持たないので、多形態性を示し、ペニシリン、セフェムなどの細胞壁合成阻害の抗菌薬には感受性がな
			2005	7,077		
			2006	9,505		
			2007	9,565		
			2008	9,738		
			計	41,899		

						い。感染様式は、感染患者からの飛沫感染と接触感染によるが、濃厚接触が必要と考えられており、地域での感染拡大の速度は遅い。
--	--	--	--	--	--	--

1 ※「感染症発生動向調査」における報告数

2

3 表 15 マクロライド系抗生物質が第一選択薬又は推奨治療薬

類別	疾患名	細菌名	報告数		代替物質	感染症の概要及び背景
二	カンピロバクター感染症	<i>Campylobacter</i>	2005	3439	ホスホマイシン、フルオロキノロン	本症は日本の代表的な食中毒の原因となるカンピロバクターによるものである。 <i>C.jejuni</i> の食中毒発生時における感染源の特定は、少量感染及び潜伏期間が長いことから、極めて困難である。
			2006	2297		
			2007	2396		
			2008	3071		
			2009	2206		
			計	13409		

4 ※「食中毒統計（厚生労働省）」における食中毒患者報告数

5

6 (2) カンピロバクター感染症

7 マクロライド系抗生物質が第一選択薬とされている主要な腸管感染症としては、カン
8 ピロバクター感染症があげられる。

9 2005年には、カンピロバクターを原因とする感染症は645件発生し、3439例が感染
10 したと報告されている。

11 また、ヒトの腸疾患からも、国立感染症研究所 感染症情報センター (IDSC) がカ
12 ンピロバクター分離株についてのデータを収集しており、2000～2009年の間に報告さ
13 れたカンピロバクター分離株数に関するデータを、表 1615 に示した。2000～2009年の
14 間に日本国内で1年間に報告されたカンピロバクター分離株 (*C. jejuni* 及び *C. coli*) の数
15 は、2000年の757件から2003年の1246件の範囲であった。カンピロバクターは、日
16 本において分離されたすべての腸内菌の10～26%を占めている。日本でヒトから分離
17 されるカンピロバクターの大多数は *C. jejuni* で90～96%であり、*C. coli* は1%～8%
18 であると報告されている。(参照 2 : p22～23、参照 53～55 : 添付資料 42～43、追加 64)

19 カンピロバクター感染症の治療において、マクロライド系抗生物質の代替治療薬とし
20 ては、ホスホマイシン及びテトラサイクリン系抗生物質、フルオロキノロン系抗菌性物
21 質及びゲンタマイシンを使用することが可能である。(参照 2 : p23、参照 56 : 添付資料 45)

22

1
2

表 16 国内におけるヒトから分離されたカンピロバクター及び腸内菌の分離株

	分離株の数（全体に対する%）									
	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年
<i>C. jejuni</i>	737 (93%)	878 (92%)	814 (94%)	1205 (93%)	1150 (96%)	1189 (96%)	993 (93%)	1032 (95%)	1105 (93%)	860 (90%)
<i>C. coli</i>	20 (3%)	19 (2%)	13 (1%)	41 (3%)	26 (2%)	30 (2%)	46 (4%)	35 (3%)	67 (6%)	77 (8%)
<i>C. jejuni/coli</i>	41	62	43	45	17	21	34	19	26	21
カンピロバクターの計	798	959	870	1291	1193	1240	1073	1086	1198	958
腸内細菌分離株全体*	7665	8010	5913	6525	5457	5041	4986	5661	4897	3751
カンピロバクターの割合 (%)	10.4	12.0	14.7	19.8	21.9	24.6	21.5	19.2	24.5	25.5

3 * 大腸菌、赤痢菌、カンピロバクター及びチフス菌以外のサルモネラ菌

4
5

8 ハザードの特定

6
7
8
9

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

10
11

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

12
13
14

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

15
16
17

豚由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症であり、かつヒトの医療分野において、マクロライド系抗生物質が第一選択薬としてされている腸管感染症は、カンピロバクター感染症であると考えられる。

18
19
20

以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、豚に対してマクロライド系抗生物質であるツラスロマイシンを使用することにより薬剤耐性が選択されたカンピロバクターを特定した。

21
22

IV. 発生評価に関する知見

23
24
25
26

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

27
28

1. 畜産現場におけるマクロライド系抗生物質耐性の状況

29
30

(1) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査（参照 57）

JVARM における健康家畜（肥育牛、肥育豚、採卵鶏及びブロイラー）由来細菌の

1 抗菌性物質感受性調査は、国内の都道府県を同じ細菌について、2007年までは4ブ
 2 ロックにわけて1年に1ブロックずつ調査を行い、4年で全国を調査するという体制
 3 (1999年：全国、2000～2003年：第1クール、2004～2007年：第2クール)、2008
 4 年からは、カンピロバクターについては、2ブロックに分けて2年で全国を調査する
 5 体制(2008～2009年：第3クール。)で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査し
 6 ている。

7 1999年から2009年に日本の豚から分離された、*C. jejuni*及び*C. coli*におけるマ
 8 クロライド系抗生物質であるエリスロマイシン耐性に対する耐性率の発生率を表
 9 1746に示した。

10 豚から分離されたで認められた主要なカンピロバクターは*C. coli*であり、分離され
 11 た*C. coli*のエリスロマイシン耐性率は1999年から約44.4%～61.9%の間で変動し
 12 ており、大きな変動はないものと考えられた。ヒトのカンピロバクター感染症の主な
 13 原因菌である*C. jejuni*が豚から分離されることは稀である。

14
 15 表 17 カンピロバクターにおけるエリスロマイシン耐性の状況

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
豚由来 合計	調査菌株数(株)	50	99	68	37	86	72	51	28	64	42	62
	耐性率(%)	52.0	44.4	47.1	54.1	47.7	61.1	45.1	50.0	43.8	61.9	48.4
	MIC 最小値 (µg/mL)	0.39	0.78	1	0.5	1	0.5	0.5	1	0.25	1	1
	MIC 最高値 (µg/mL)	≥200	≥200	>512	>512	>512	>512	512	>512	512	>512	>512
	ブレイクポイント (µg/mL)	25	25	32	32	32	32	32	32	32	32	32
豚由来 <i>C.jejuni</i>	調査菌株数(株)	3	1	0	2	0	0	2	0	0	0	0
	耐性率 (%)	0	0	-	0	-	-	0	-	-	-	-
豚由来 <i>C.coli</i>	調査菌株数(株)	47	98	68	35	86	72	49	28	64	42	62
	耐性率 (%)	55.3	44.9	47.1	57.1	47.7	61.1	46.9	50.0	43.8	61.9	48.4

16
 17 2. 薬剤耐性菌の耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報

18 (1) カンピロバクターにおけるマクロライド耐性機序

19 カンピロバクターのマクロライド耐性は、リボソームの突然変異に起因することが多
 20 い。牛及び豚に由来するエリスロマイシン耐性 (MIC : >8 µg/mL) *C. coli*の54株に
 21 ついて、試験を行ったところ、採取されたすべての株で、23S rRNA-DNAの2230
 22 位に突然変異が認められ、この変化は、自然突然変異と一致していた。(参照 2 : p43、
 23 参照 58 : 添付資料 69)

24
 25 (2) ハザードの遺伝学的情報

26 カンピロバクターのマクロライド耐性の機序として最も一般的なものは、rRNAの
 27 23Sサブユニットにおける染色体突然変異である。カンピロバクターのマクロライド耐
 28 性として発現頻度の低い機序は、通常は細菌壁に認められる、*cmeB* トランスポーター
 29 の制御異常である。この排出ポンプの変異もまた、点突然変異の結果として生じる。カ
 30 ンピロバクターのマクロライド耐性分離株においては、*erm*遺伝子は報告されていない。

(参照 2 : p43~44、参照 58~7475 : 添付資料 48、69~85)

(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得率 (突然変異率) 及び獲得の速度

カンピロバクター 12 株を用いてツラスロマイシン存在下における自然耐性発現頻度試験を実施した。最小殺菌濃度 1~8 倍の暴露下において、カンピロバクターの 2 株に最小発育阻止濃度の 4 及び 8 倍濃度の暴露下において若干高い突然変異頻度 (1×10^{-1} ~ 1×10^{-4}) を認めた。本菌株を同じ濃度の薬剤添加培地で継代した結果、耐性株の発現が認められなかったことから、耐性化したとは考えられなかった。カンピロバクターの残りの 10 株の耐性発現頻度は 1×10^{-8} ~ 1×10^{-9} 未満と低い発現頻度であった。(参照 2 : p44、参照 75 : 添付資料 86)

(4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

カンピロバクターのマクロライド耐性は、染色体の突然変異の結果として発現する。カンピロバクターにおいては、マクロライド耐性が伝達可能な遺伝的要素によるものであることは報告されていない。マクロライド耐性カンピロバクターが、遺伝的要素の伝達を通じて *erm* 又は排出ポンプ遺伝子を獲得したとの報告はない。したがって、カンピロバクターにおけるマクロライド耐性遺伝子の伝達は、無視できるほど低率であると考えられる。(参照 2 : p44、参照 76、72 : 添付資料 48、83)

V. 暴露評価に関する知見

暴露評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 2 暴露評価に基づき、ヒトがハザードに暴露される経路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱を推定し、畜産食品を介してハザードの暴露を受ける可能性及びその程度を評価する。暴露評価の範囲は、豚及び畜産食品が農場から出荷され、輸送、と殺及び加工等され、ヒトがこれらの畜産食品を入手し、摂取するまでとする。

1. 豚由来食品の消費量

豚由来食品の「1 人 1 年供給純食料 (kg)」は表 1817 のとおりであり、2000 年以降ほぼ横ばい傾向である。(参照 2 : p49、参照 77 : 追加 105 畜産物需給の推移)

表 18 豚由来食品の 1 人 1 年供給純食料 (単位 : kg)

	1985 年	2000 年	2004 年	2005 年	2006 年	2007 年
肉類 (豚)	9.3	10.6	12.0	12.1	11.5	11.6

2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性

ハザードとして特定した薬剤耐性カンピロバクターについては、~~当該細菌の非薬剤耐性菌~~当該感受性菌と生物学的特性が異なることにより病原性が高まること等を示すデータは報告されておらず、カンピロバクターの一般的な生物学的特性の概要についてまとめた。

1 (1) 抵抗性、生残性及び増殖性

2 カンピロバクターは、増殖に比較的高い温度である 30.5℃～45℃を必要とする好熱
3 性細菌であり、温血動物の腸内に近い温度 (37℃～42℃) で最も良く増殖する。本菌
4 は増殖に 30℃以下では増殖できない。室温 (21℃) は増殖を支持せず、低温で保存し
5 た食品中では生存することが可能である。 *C. jejuni* の生存率は、凍結、加熱、乾燥、
6 pH 5.0 未満、消毒剤及び放射線照射によって低下する。

7 本菌がと体の加工及び肉の流通の過程で遭遇する環境条件の下では生存できない
8 との報告が多く存在する。は、それらの報告では、カンピロバクターが酸素に対して
9 感受性であることも示している。カンピロバクターは豚肉の加工中に遭遇する処理、
10 例えば、強制空気による乾燥、冷却及び凍結に対しても感受性である。したがって、
11 カンピロバクターが環境に対して感受性である結果として、小売り豚肉の汚染率は、
12 冷却前の段階ので求められる汚染率よりも低くなる。(参照 2 : p46、参照 5653、78～
13 84 : 添付資料 45、91～97)

14
15 (2) 生存能力及び分布状況等

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

19 本菌は、正確な増殖条件を必要とするにもかかわらず、保存された様々な環境中で
20 3ヶ月間、土壌中では1ヶ月間生存することができる。(参照 2 : p46、参照 5651、78
21 ～81、85、86 : 添付資料 45、91～94、98、99)

22
23 3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

24 カンピロバクターはヒトの消化管内で一過性にコロニーを形成することができる。こ
25 の菌がヒトの正常な腸管及び糞便細菌叢から日常的に分離されることはない。 *C. jejuni*
26 の病原性には様々な毒性因子が寄与すると考えられているが、特定の機序は解明されて
27 いない。 *C. jejuni* はヒトのカンピロバクター感染症全体の 90～96 %の原因であること
28 から、カンピロバクターのコロニー形成及び病原性に関する研究のほとんどが、*C. jejuni*
29 によるものであった。豚から分離される主なカンピロバクターは、 *C. jejuni* ではなく
30 *C. coli* である。(参照 2 : p46、参照 55、5653、80 : 追加 61、添付資料 45、93)

31
32 4. ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性

33 カンピロバクターのマクロライド耐性は染色体上の突然変異の結果として発現するも
34 のであり、伝達可能な遺伝的要素によるものではない。したがって、マクロライド耐性
35 カンピロバクターが伝達可能な *erm* 又はまたは排出ポンプ遺伝子を獲得したという報
36 告はなく、カンピロバクターにおいてマクロライド耐性遺伝子が伝達転写される可能性
37 はきわめて低いと考えられる。(参照 2 : p47、参照 76、72 : 添付資料 48、83)

38
39 5. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路

40 豚が農場から出荷され、消費者に摂取されるまでの経路の一例は表 1918のとおりで、

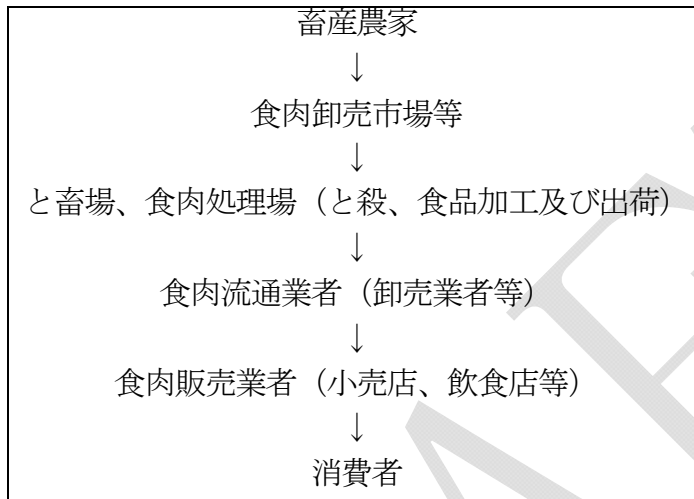
1 と殺・加工から調理等までの詳細な過程の一例は表 2019 のとおりである。

2

3 また、と畜場では、平成 8 年に改正されたと畜場法施行規則（昭和 28 年 9 月 28 日厚
4 生省令第 44 号）において、HACCP の考え方を導入したと畜場における食肉の取扱い
5 の規定が盛り込まれ、平成 9 年に改正された同法施行令（昭和 28 年 8 月 25 日政令第
6 216 号）において、と畜場の衛生管理基準及び構造設備基準が追加され、食肉処理段階
7 における微生物汚染防止が図られている。（参照 2 : p47~48）

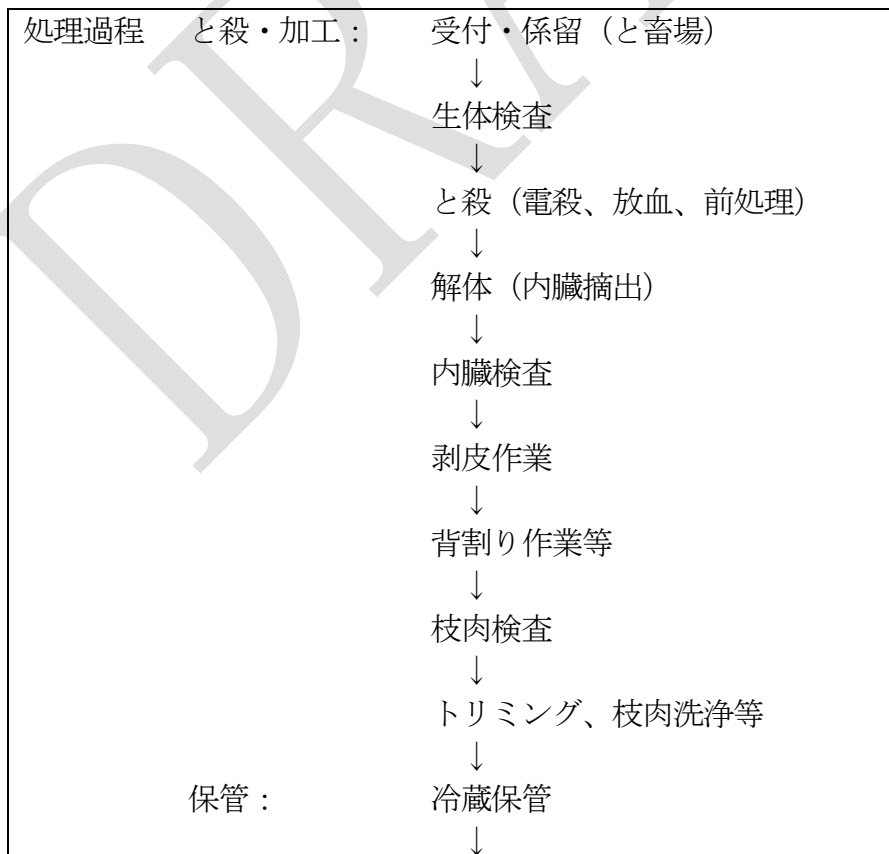
8

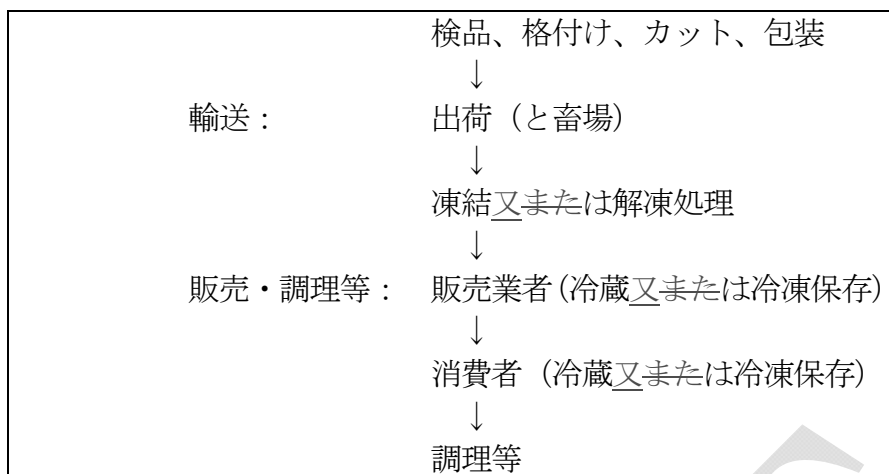
9 表 19 豚が農場から出荷され摂取されるまでの経路（一例）



10

11 表 20 豚における主な処理過程（一例）





1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

6. 豚由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況

(1) 豚由来食品がハザードとなりうるカンピロバクターに汚染される可能性

カンピロバクターの食肉等の可食部位への汚染の可能性として、豚の処理段階で腸内容物による暴露が考えられる。本菌の中でも *C. jejuni* は感染力が特に強く、少量感染（500～800 個/ヒト）が成立する。また、本菌は、発育温度が高く、通常、食品中では増殖しないと考えられているが、輸送中または保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増殖はしないが生残するため（凍結・解凍を繰り返すと減少する。）、食肉及び内臓が十分に洗浄されず出荷され、飲食店の調理施設や家庭等に持ち込まれた場合、調理前に他の食材を汚染する可能性が生じる。（参照 2：p50、参照 87、78：添付資料 55、91）

(2) ハザードとなりうるカンピロバクターによる豚由来食品の汚染状況

国内のカンピロバクター感染症症例から分離されるカンピロバクターの 95 %以上が、*C. jejuni* であり、約 3～4 %が *C. coli* であることが明らかにされている。*C. coli* は、健康な豚及び小売りの豚肉切り身から分離される主な菌種であり、*C. jejuni* の分離率はそれよりも低い。（参照 2：p49、参照 88：添付資料 107）

国内の豚から採取した 105 のカンピロバクターの糞便検体を評価した結果、97 %が *C. coli*、3 %が *C. jejuni* であつた。（参照 2：p49、参照 89：添付資料 103）

1993～1998 年に収集された小売り豚肉の検体を評価した結果、*C. jejuni* がいずれの検体からも分離されなかった（0/71）。豚の 344 の糞便検体の 4.4 %で *C. jejuni* が分離された。（参照 2：p49、参照 90：添付資料 102）

ヒト及び豚由来のカンピロバクターの血清型及び遺伝子型が調査され、ヒトの菌株と牛の菌株との間に遺伝的関連性のあることが明らかにされているが、この関係はヒトと豚由来の *C. jejuni* 分離株の間には認められないことが多い。（参照 2：p49、参照 91、92：添付資料 109、110）

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

4
5 豚肉がヒトのカンピロバクター感染症の汚染源として関わることはほとんどなく、
6 ヒトの感染症に認められるカンピロバクターである *C. jejuni* が、豚肉又は豚の糞
7 便検体中で検出されることは稀である。(参照 2 : p49、参照 93 : 添付資料 111)

8 9 VI. 影響評価に関する知見

10 影響評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 3 影響評価に基づき、本評価書で検討してい
11 るハザードに暴露されることにより起こり得るヒトの健康上の影響及びツラスロマイシン
12 のヒト医療における重要性を考慮して、ヒトにおける治療効果が減弱又は喪失する可能性
13 及びその程度を評価する。

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

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

18 カンピロバクター感染症では、下痢、腹痛、悪心、倦怠感、発熱及び嘔吐などが認め
19 られる。

20 21 (1) 発生原因及び発生状況

22 本症は、少ない菌量で感染が成立することや、潜伏期間が 2~5 日と長いこと、大
23 気条件下では菌が急速に死滅すること等により、発生原因の特定が困難である。生肉
24 料理 (牛レバー、鶏肉の刺身やたたき等) や鶏肉調理食品等が発生原因として推定さ
25 れているが、食品以外でも井戸水等の水系感染事例も報告されている。

26 本症の原因菌の 90~96 % は *C. jejuni* であり、*C. coli* は数%のみである。これは食肉
27 処理過程や食習慣の違いが影響していると考えられている。カンピロバクターの中で
28 も、*C. jejuni* は感染力が強く、500~800 個の比較的少ない菌数で感染が成立する。し
29 かし、本菌は空気、乾燥、熱に極めて弱く、速やかに死滅するため、調理前の手洗い
30 や食材は十分に加熱する等の一般的な食中毒対策に加え、調理器具・機材の乾燥、生
31 肉の喫食は避けること等により、感染の予防が可能であると考えられる。

32 本症は、国内においてサルモネラ感染症と同様に代表的な食中毒で、2005~~2~~~2009~~6~~
33 年の 5 年間で約 13,00013000 件が報告されている。近年、学校等の大規模事例が減少
34 し、飲食店等の小規模事例が増加してきたため、患者数は大幅に増減せず推移してい
35 る。発生時期は 5~6 月に多く、7~8 月はやや減少、9~10 月に上昇する傾向となっ
36 ている。(参照 2 : p49、参照 55、87 : 追加資料 61、添付資料 55)

37 38 (2) 重篤度

39 本症は、汚染された食品の摂取後 1~7 日で、下痢、腹痛、発熱、嘔吐、頭痛、全
40 身倦怠感、血便等の症状が認められる。下痢は 1 日 4~12 回にも及び、便性は水様性、

1 泥状で膿、粘液、血液が混じることも少なくない。本症の患者の多くは自然治癒し、
2 一部の免疫不全患者を除いて死亡例もなく、予後も良好である場合が多いが、合併症
3 として敗血症、肝炎、胆管炎、髄膜炎、関節炎、ギラン・バレー症候群等を起こすこ
4 とがある。ギラン・バレー症候群は、急激に筋力低下が発症、進行する運動神経障害
5 優位の末梢性多発神経炎であり、近年、本菌の後感染性疾患として、関連性が指摘さ
6 れている。(参照 2 : p52、参照 87 : 添付資料 55)

7 8 2. 疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況

9 1996～2000 年に実施された日本の病院における感染性疾患のカンピロバクターの薬
10 物耐性に関する調査では、カンピロバクターの臨床分離株間のエリスロマイシン耐性率
11 は 2.5 %であるが、フルオロキノロン耐性の割合は 26 %であることを報告している。
12 (参照 2 : p53、参照 94 : 添付資料 114)

13
14 また、別の報告において、カンピロバクター腸炎患者から分離された *C. jejuni* 分離株
15 はいずれもマクロライド系抗生物質に対して高感受性であると報告している。(参照 2 :
16 p53、参照 95 : 添付資料 127)

17
18 1979～1990 年及び 1990～2001 年の 2 期間に実施した調査結果では、ヒトからの *C.*
19 *jejuni* 分離株のテトラサイクリン耐性率が低下したとの報告がある。また、カンピロバ
20 クターはゲンタマイシンに対して耐性を持たないとしている報告もある。(参照 2 : p53、
21 参照 96 : 添付資料 128)

22
23 ヒト腸炎由来カンピロバクターについては、エリスロマイシンに対する耐性率は
24 4.0 %と低かったが、ナリジクス酸、ノルフロキサシン及びオフロキサシンに対する耐
25 性率はいずれも 46.3 %との報告がある。(参照 2 : p53、参照 97 : 添付資料 129)

26
27 また、ヒト下痢便から分離された *C. jejuni* 及び *C. coli* のエリスロマイシンに対する
28 耐性率はそれぞれ 0 %及び 62.5 % (8 株中 5 株) であり、また、シプロフロキサシン
29 に対する耐性率はそれぞれ 22.0 %及び 62.5 %、テトラサイクリンに対する耐性率はそ
30 れぞれ 42.8 %及び 87.5 %であったと報告されている。(参照 2 : p53、参照 98 : 添付資料
31 130)

32
33 以上のように近年、国内において、ヒト腸炎由来のマクロライド耐性カンピロバクタ
34 ーの報告がみられるが、その報告の多くにおいて耐性率は低く、現時点では、マクロラ
35 イド耐性カンピロバクターが流行するような重大な問題も発生していない。(参照 2 : p53、
36 参照 94～98 : 添付資料 114、127～130)

37 38 3. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対する治療 (カンピロバクター感染症)

39 (1) 治療方針及び第一選択薬

40 本症の患者の多くは自然治癒し、予後も良好である場合が多く、特別治療を必要と

1 しないが、重篤な症状や敗血症などを呈した患者では、対処療法と共に必要な化学療
2 法が必要である。

3 カンピロバクター感染症に対して、抗菌薬で治療されることは稀であるが、抗菌
4 性物質を投与する場合は、第一選択薬としては、クラリスロマイシン、ロキタマイシ
5 ン、エリスロマイシン等のマクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン、ロキタマ
6 イシン）が推奨されている。セファロスポリン系抗生物質は自然耐性を示すために治
7 療効果は望めない、とされている。

8 カンピロバクター感染症の他の治療オプションにはホスホマイシン及びフルオロキ
9 ノロン系抗菌性物質テトラサイクリン及びゲンタマイシンなどがある。(参照 2:p54、
10 参照 4039、87：添付資料 34、55)

11 12 (2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響

13 カンピロバクター感染症が抗菌薬で治療されることは稀であるが、マクロライド系
14 抗生物質は第一選択薬のうちの一つである。ヒトからの臨床分離株におけるエリスロ
15 マイシン耐性の割合は、日本及び海外で長年にわたり安定している。

16 今後、カンピロバクターがエリスロマイシンに耐性を示す事態が発生した場合は、
17 比較的安価な代替薬としてホスホマイシンテトラサイクリン系抗菌性物質及びフル
18 オロキノロン抗菌性物質を使用することができる。(参照 2:p54、参照 5653、99、100：
19 添付資料 45、133、134)

20 カンピロバクター感染症の治療薬として、マクロライド系抗生物質の代替物質とし
21 て、ホスホマイシン及びフルオロキノロン系抗菌性物質を使用することは可能である
22 と考えられる。日本で胃腸疾患の治療に時折用いられるフルオロキノロン系抗菌性物
23 質に対する *C. jejuni*分離株の耐性は、1979～1990年が0 %、1990～2001年が11.5 %
24 と報告されている。(参照 2:p54、参照 5653、94～96：添付資料 45、114、127、128)

25 26 (3) 代替治療の有無、第一選択薬としての将来性

27 カンピロバクター感染症の治療薬として、マクロライド系抗生物質の代替物質とし
28 て、テトラサイクリン系抗生物質、フルオロキノロン系抗菌性物質及びゲンタマイシ
29 ンを使用することは可能であると考えられる。

30 日本で胃腸疾患の治療に時折用いられるフルオロキノロン系抗菌性物質に対する
31 *C. jejuni*分離株の耐性は、1979～1990年が0 %、1990～2001年が11.5 %と報告さ
32 れている。(参照 2:p54、参照 5653、94～96：添付資料 45、114、127、128)

33 34 VII. 食品健康影響評価

35 1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方

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

38 各評価に当たっては、原則として、表 2120 に示した考え方に基づき、主に 3 つの判
39 断項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、各ハザードについて総合的に評価
40 することとした。

1
2

表 21 発生評価、暴露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方

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

3

1 2. 発生評価について

2 (1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）

3 カンピロバクターのマクロライド耐性の機序として最も一般的なものは、rRNA の
4 23S サブユニットにおける染色体突然変異である。自然耐性発現頻度試験において、
5 若干高い突然変異頻度を認めている。

6 マクロライド耐性遺伝子である *erm* 遺伝子、*msr* 遺伝子及び *mef* 遺伝子は、プラ
7 スミドを介して細菌間を伝達する。ただし、マクロライド耐性カンピロバクターが遺
8 伝的要素の伝達を通じて *erm* 遺伝子を獲得したとの報告はない。（懸念は中程度）。

9

10 (2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布

11 JVARМ の調査結果において、豚から分離された *C. coli* におけるエリスロマイシ
12 ンの耐性率は、調査を開始した 1999 年から耐性率の明らかな上昇はみられていないが、
13 耐性率は 45 %～61 %と比較的高く推移している。（懸念は中程度）。

14

15 (3) 発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）

16 評価対象動物用医薬品であるツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤につい
17 ては、承認事項における使用期間や使用方法の限定、法令による獣医師の関与の義務
18 付け等の適正使用の確保のための措置、全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査等
19 が措置されており、また、本製剤は単回投与の注射剤であり、治療を必要とする動物
20 に限定的に使用されるものと考えられる。さらに、本製剤については、フルオロキノ
21 ロン製剤と同様に、ツラスロマイシンの適正使用確保のための措置及び薬剤耐性菌に
22 関する情報の収集等のリスク管理措置を講じることとしている。したがって、本製剤
23 が適切に使用される限りにおいて、カンピロバクターのハザードの発生について、大
24 きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないものと考えられた（懸念は小さい）。

25

26 (4) 発生評価の結果

27 発生評価の結果を表 22 に示した。カンピロバクターについては、ハザードが選
28 択される可能性があり、JVARМ によるモニタリング調査において豚由来株の *C. coli*
29 耐性率のデータは、明らかな上昇はみられていないが、比較的耐性レベルが高いこと
30 から、その程度は中等度であると考えられる。

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

33

34 表 22 発生評価の内容

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

35

1 3. 暴露評価について

2 (1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

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

9 (2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

10 豚肉が適切に管理される限りにおいては、カンピロバクターによる豚肉の汚染は少
11 なく、そのそれらのハザードによる汚染はさらに少ないと考えられた(懸念は小さい)。
12

13 (3) 暴露評価に係るその他要因(食肉処理工程、流通経路等)

14 豚肉が適切に管理及び消費される限りにおいては、大きな懸念を生じさせるような
15 その他の要因はないと考えられた。また、カンピロバクターは一般的に空気、乾燥、
16 熱に極めて弱く、速やかに死滅するため、調理前に手を洗う、加熱する等の一般的な
17 食中毒対策により、加え、調理器具・機材の乾燥などを避けることに予防可能である
18 と考えられた(懸念は小さい)。
19

20 (4) 暴露評価の結果

21 暴露評価の結果を表 23 に示した。カンピロバクターについては、ハザードによる
22 暴露を受ける可能性があるが、一般的な食中毒対策等により、豚由来食品が適切に
23 管理及び消費されている限りにおいては、暴露の程度は低いと考えられる(低度)。

24 ただし、ハザードを含む当該細菌において、マクロライドツラスロマイシン耐性率
25 や食品の汚染率が上昇すること等により、暴露のリスクが高まる可能性もあることか
26 ら、それらに関する情報収集は重要であると考えられる。
27

28 表 23 暴露評価の内容

区分	評価項目	評価結果
暴露評価		低度
	各項目の評価	
	①生物学的特性に係る懸念	中程度
	②食品の汚染状況に係る懸念	小さい
	③その他要因に係る懸念	小さい

29

30 4. 影響評価について

31 (1) 当該疾病治療における重要度

32 ツラスロマイシンは、15 員環マクロライド系抗生物質であり、食品安全委員会が決定
33 した「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において、15 員環マクロライド系抗生
34 物質は「ランク I (きわめて高度に重要)」とランク付けされている。また、マクロ
35 ライド系抗生物質は、カンピロバクター感染症に対して第一選択薬推奨薬とされてい

る（ランク I かつ推奨薬、どちらも該当）。

（2）当該疾病の重篤性

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

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

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

（4）影響評価の結果

影響評価の結果を表 2423 に示した。医療分野における現状を総合的に考慮すると、ハザードに起因する感染症に対するマクロライド系抗生物質の治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は、中等度であると考えられた。

表 24 影響評価の内容

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

5. リスクの推定について

（1）リスクの推定の考え方

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

リスクの推定にあたっては、原則として、表 2524 に示した考え方に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価の結果を踏まえ、各ハザードについて総合的に判断することとした。

なお、影響評価において極めて重篤性の高いと考えられる悪影響が懸念される場合等にあつては、表 2524 の考え方にかかわらず、影響評価の結果の重み付けを高くすること等、リスクを総合的に推定することが必要であるとする。

1 表 25 リスクの推定の判断の考え方

評価項目			リスクの推定の区分
①発生評価	②暴露評価	③影響評価	
◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	
・スコア合計 8～9			高度：ハザードによるリスクは大きい。
・スコア合計 5～7			中等度：ハザードによるリスクは中程度である。
・スコア合計 2～4			低度：ハザードによるリスクは小さい。
・スコア合計 0～1			無視できる程度：ハザードによるリスクは無視できる程度である。

2

3 (2) リスクの推定の結果

4 カンピロバクターについては、評価対象動物用医薬品が豚に使用されることにより
5 ハザードが選択される可能性があり、JVARM によるモニタリング調査において、豚
6 由来 *C. coli* のマクロライド系抗生物質に対する耐性率のデータは、明らかな上昇はみ
7 られていないが、比較的耐性レベルが高いことから、発生評価は「中等度」と判断さ
8 れた。

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

12 影響評価としては、ツラスロマイシンが「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」
13 において「ランク I（極めて高度に重要）」とランク付けされている 15 員環マクロラ
14 イド系抗生物質であること、カンピロバクター感染症に対する第一選択薬推奨薬とさ
15 れているがこと、当該感染症は症状が重篤化する可能性が大きいとは言い切れないこ
16 と、医療分野におけるカンピロバクターのマクロライド系抗生物質に対する耐性率は
17 比較的強く抑えられていること等から、影響評価は「中等度」と判断された。

18 以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、カンピロバク
19 ターのハザードによるリスクは中等度と判断された（表 25）。

20

21

22

23

24

1 表 26 リスクの推定の内容

区分	評価項目		評価結果
リスクの推定			中等度
	各項目毎の評価	①発生評価 (スコア)	中等度(2)
		②暴露評価 (スコア)	低度(1)
		③影響評価 (スコア)	中等度(2)
	(スコア合計)	(5)	

2

3

4 **6. 食品健康影響評価について**

5 以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく現時点での豚に使用する
 6 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
 7 菌に関する食品健康影響評価は、以下のとおりと考えられた。

8

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

12

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

1 **VIII. その他の考察**

2 今回の評価結果を踏まえ、平成 22 年 3 月 25 日付け府食第 240 号により食品安全委員
3 会委員長から農林水産大臣に通知した「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性
4 物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」(参照 101:追加資料 11)の「そ
5 の他の考察 (p69~72)」の内容と同様に、本評価対象動物用医薬品についても、適正使
6 用の確保のための措置、及び薬剤耐性菌に関する情報収集等のリスク管理措置等の徹底
7 を図ること等が不可欠であるとともに、薬剤耐性菌に係るモニタリングについては、そ
8 の充実が望まれる。

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

14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

DRAFT

1
2
3

<別紙 1 検査値等略称>

略称	名称
AUC	血中薬物濃度－時間曲線
C _{max}	最高濃度
FDA	米国食品医薬品庁
HACCP	危害分析重要管理点
JVARM	我が国の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
Kd	吸着係数
MBC	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総放射能残留物

4

1 <参照>

- 2 1. 食品安全委員会, 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健
3 康影響に関する評価指針, 2004 年
- 4 2. ファイザー株式会社, 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食
5 品健康影響評価 ツラスロマイシン 概要 (未公表)
- 6 3. Microbiological Effects on Bacteria of Human Health Concern A Qualitative Risk
7 Estimation
- 8 4. Guidance for Industry #152, Evaluating the Safety of Antimicrobial New Animal
9 Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human Health
10 Concern
- 11 4.5. ファイザー株式会社, 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食
12 品健康影響評価 ツラスロマイシン: 資料 4、Plasma and lung pharmacokinetics of
13 a single 2.5 mg/kg dose of CP-472,295(e) intramuscularly administered to pigs (未
14 公表)
- 15 5.6. ファイザー株式会社, 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食
16 品健康影響評価 ツラスロマイシン: 資料 5、The bioavailability of CP-472,295(e)
17 after intramuscular administration in pigs (未公表)
- 18 6.7. ファイザー株式会社, 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食
19 品健康影響評価 ツラスロマイシン: 資料 6、Radiotracer total residue study in
20 edible tissues of swine treated intramuscularly with [¹⁴C]CP-472,295(e) (未公表)
- 21 7.8. ファイザー株式会社, 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食
22 品健康影響評価 ツラスロマイシン: 資料 7、The metabolic profile of [¹⁴C]
23 CP-472,295(e) in swine(未公表)
- 24 8.9. ファイザー株式会社, 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食
25 品健康影響評価 ツラスロマイシン: 資料 8、Analysis of total [¹⁴C] residues in bile,
26 blood, intestinal samples, mesenteric lymph nodes, intestinal contents and excreta
27 and chromatographic profiling of metabolites in excreta from pigs medicated with
28 a single intramuscular dose of [¹⁴C] CP-472,295(e) at 2.5 mg/kg B.W. (未公表)
- 29 9.10. ファイザー株式会社, 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の
30 食品健康影響評価 ツラスロマイシン: 資料 9、PC-5145 の豚における国内残留試験
31 (未公表)
- 32 10.11. ファイザー株式会社, 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の
33 食品健康影響評価 ツラスロマイシン: 資料 10、Marker residue depletion study in
34 edible tissues and injection site of swine treated intramuscularly with
35 CP-472,295(e) (未公表)
- 36 11.12. Bernard Weisblum : Erythromycin resistance by ribosome modification.
37 Antimicrob Agents Chemother. 1995; 39:577-585.
- 38 12.13. Tanel Tenson , Martin Lovmar, Mans haenberg : The mechanism of action of
39 macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit
40 path in the ribosome. J Mol Biol. 2003; 330:1005-1014.

- 1 | ~~13~~.14. Yao JDC, Moellering RC Jr. Antibacterial agents. In: Manual of Clinical
2 | Microbiology 7th ed editors Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC,
3 | Yolker RH. Washington DC: ASM Press; 1999. Ch. 116 pp. 1474-1504
- 4 | ~~14~~.15. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, et al. Nomenclature
5 | for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants.
6 | Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43:2823-2830
- 7 | ~~15~~.16. Roberts MC. Resistance to tetracycline, macrolide-lincosamide-streptogramin,
8 | trimethoprim, and sulfonamide drug classes. Mol Biotechnol. 2002; 20:261-283.
- 9 | ~~16~~.17. Alvarez-Elcoro S, Enzler MJ. The macrolides: erythromycin, clarithromycin,
10 | and azithromycin. Mayo Clin Proc. 1999; 74: 613-634.
- 11 | ~~17~~.18. Amsterdam D. Susceptibility testing of antimicrobials in liquid media. Assay of
12 | bacteriocidal activity. In: Antibiotic Laboratory Med 4th ed Editor(s). Lorian V.
13 | Philadelphia: Williams & Wilkins; 1996. Ch. 2 pp. 97-111
- 14 | ~~18~~.19. Norcia L, Silvia AM, Santoro SL, Ritsema J, Letavic MA, et al. In vitro
15 | microbiological characterization of a novel azalide, two triamilides and an azalide
16 | ketal against bovine and porcine respiratory pathogens. J Antibiot. 2004;
17 | 57:280-288
- 18 | ~~19~~.20. ファイザー株式会社、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の
19 | 食品健康影響評価 ツラスロマイシン：資料 16 Relative in vitro antimicrobial
20 | activity of CP 472,295(e), spectrum of activity and determination of optimal disk
21 | content. February 2001. (未公表)
- 22 | ~~20~~.21. ファイザー株式会社、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の
23 | 食品健康影響評価 ツラスロマイシン：資料 17 豚細菌性肺炎由来の国内分離株にお
24 | けるツラスロマイシンの最小発育阻止濃度 (未公表)
- 25 | ~~21~~.22. ファイザー株式会社、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の
26 | 食品健康影響評価 ツラスロマイシン：資料 18 Determination of minimum
27 | inhibitory concentrations of CP-472,295(e) and of other antimicrobial agents
28 | against Actinobacillus pleuropneumoniae, Pasteurella multocida and other
29 | bacteria associated swine respiratory disease (SRD) (未公表)
- 30 | ~~22~~.23. ファイザー株式会社、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の
31 | 食品健康影響評価 ツラスロマイシン：資料 19 Determination of minimum
32 | inhibitory concentrations of CP-472,295(e) and tiamulin against Mycoplasma
33 | hyopneumoniae associated swine respiratory disease (SRD) (未公表)
- 34 | ~~23~~.24. ファイザー株式会社、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の
35 | 食品健康影響評価 ツラスロマイシン：資料 20 食品媒介細菌および指標細菌に対す
36 | るアジスロマイシン、マクロライド系抗菌性物質およびリンコマイシンの最小発育阻
37 | 止濃度 (未公表)
- 38 | 25. ファイザー株式会社、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食
39 | 品健康影響評価 ツラスロマイシン：資料 29、Adsorption/desorption of
40 | ¹⁴C-CP-472,295(e) in soils, cattle and human faeces. (未公表)

- 1 26. ファイザー株式会社、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食
2 品健康影響評価 ツラスロマイシン：資料 30、Binding of [¹⁴C] CP-472,295(e) to
3 human feces - Effect of temperature on the sorption coefficient (Kd)(未公表)
- 4 27. ファイザー株式会社、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食
5 品健康影響評価 ツラスロマイシン：資料 25、Effect of pH on the minimum
6 inhibitory concentration (MIC) of CP-472,295(e) against *Fusobacterium* strains of
7 human gut origin. (未公表)
- 8 24.28. Ednie LM, Jacobs MR, Appelbaum PC. Anti-anaerobic activity of erythromycin,
9 azithromycin and clarithromycin: effect of pH adjustment of media to compensate
10 for pH shift caused by incubation in CO₂. J Antimicrob Chemother. 1998;
11 41:387-389.
- 12 25.29. Retsema JA, Brennan LA, Girard AE. Effects of environmental factors on the in
13 vitro potency of azithromycin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1991; 10:834-842.
- 14 26.30. Johnson MM, Hill SL, Piddock LJV. Effect of carbon dioxide on testing of
15 susceptibilities of respiratory tract pathogens to macrolide and azalide
16 antimicrobial agents. Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43:1862-1865.
- 17 27.31. ファイザー株式会社、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の
18 食品健康影響評価 ツラスロマイシン：資料 24、Effect of faecal binding and pH on
19 comparative MIC against *E.coli.*, *Enterococcus* spp and *Bifidobacterium* spp(未公
20 表)
- 21 28. ~~ファイザー株式会社、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品~~
22 ~~健康影響評価 ツラスロマイシン：資料 25、Effect of pH on the minimum inhibitory~~
23 ~~concentration (MIC) of CP-472,295(e) against *Fusobacterium* strains of human gut~~
24 ~~origin. (未公表)~~
- 25 29.32. Spangler S, Jacobs M, Appelbaum P. Effect of CO₂ on susceptibilities of
26 Anaerobes to Erythromycin, Azithromycin, Clarithromycin, and Roxithromycin.
27 Antimicrob Agents Chemother. 1994; 38:211-216.
- 28 30.33. Canh T, Verstegen MW, Aarnink AJ, Schrama JW. Influence of dietary factors
29 on Nitrogen Partitioning and Composition of Urine and Feces of Fattening Pigs. J
30 Anim Sci. 1997; 75:700-706.
- 31 31.34. Allison M, Robinson IM, Bucklin JA, Booth GD. Comparison of bacterial
32 populations of the pig cecum and colon based upon enumeration with specific
33 energy sources. Appl Environ Microbiol. 1979; 37:1142-1151.
- 34 32. ~~ファイザー株式会社、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品~~
35 ~~健康影響評価 ツラスロマイシン：資料 29、Adsorption/desorption of~~
36 ~~¹⁴C-CP-472,295(e) in soils, cattle and human faeces. (未公表)~~
- 37 33. ~~ファイザー株式会社、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品~~
38 ~~健康影響評価 ツラスロマイシン：資料 30、Binding of [¹⁴C] CP-472,295(e) to~~
39 ~~human feces - Effect of temperature on the sorption coefficient (Kd)(未公表)~~
- 40 34.35. ファイザー株式会社、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の

- 1 食品健康影響評価 ツラスロマイシン：資料 31、Evaluation of CP-472,295 and
2 CP-524,200 in pigs infected with *Salmonella typhimurium*. (未公表)
- 3 35.36. 井上松久・兼子謙一、中野竜一、他：マクロライド及びケトライド耐性肺炎球菌の
4 分子解析による評価—Telithromycin の作用機序・耐性機序も含めて—
- 5 36.37. Kazuki Harada, Tetsuo ASAI, Akemi KOJIMA, Toshiya Sameshima, et.
6 Characterization of Macrolide-Resistant *Campylobacter coli* Isolates from
7 Food-Producing Animals on Farms Across Japan during 2004
- 8 37.38. 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
9 ク付けについて (平成 18 年 4 月 14 日 食品安全委員会決定)
- 10 38.39. Australian Government National Health and Medical Research Council.
11 EAGAR importance ratings and summary of antibiotic uses in humans in
12 Australia. 2006.
- 13 39.40. Heymann D. Control of Communicable Diseases Manual. 18th ed: American
14 Public Health Association; 2004.
- 15 40.41. ファイザー株式会社、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の
16 食品健康影響評価 ツラスロマイシン：資料 35、Goodchild C, Dove B, Riley D,
17 Morris AJ. Antimicrobial susceptibility of *Campylobacter* species. N Z Med J. 2001;
18 114:560-561. (未公表)
- 19 41.42. Nachamkin I, Ung H, Li M. Increasing fluoroquinolone resistance in
20 *Campylobacter jejuni*, Pennsylvania, USA, 1982-2001. Emerg Infect Dis. 2002;
21 8:1501-1503.
- 22 42.43. Travers K, Barza M. Morbidity of infections caused by antimicrobial-resistant
23 bacteria. Clin Infect Dis. 2002; 34 Suppl 3:S131-134.
- 24 43.44. Haranaga S, Tateyama M, Higa F, Miyagi K, Akamine M, et al. Intravenous
25 ciprofloxacin versus erythromycin in the treatment of *Legionella* pneumonia.
26 Intern Medicine. 2007; 46:353-357.
- 27 44.45. Aoyama T, Sunakawa K, Iwata S, Takeuchi Y, Fujii R. Efficacy of short-term
28 treatment of pertussis with clarithromycin and azithromycin. J Pediatr. 1996;
29 129:761-764.
- 30 45.46. Morozumi M, Hasegawa K, Kobayashi R, Inoue N, Iwata S, et al. Emergence of
31 macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23S rRNA gene mutation.
32 Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49:2302-2306.
- 33 46.47. ファイザー株式会社、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の
34 食品健康影響評価 ツラスロマイシン：資料 41、三鴨廣繁、玉舎輝彦、田中香お里、
35 渡邊邦友：クラミジア咽頭感染の現状と治療方法に関する検討、Jpn J Antibiot. 2006;
36 59:35-40.(未公表)
- 37 47.48. ファイザー株式会社、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の
38 食品健康影響評価 ツラスロマイシン：資料 46、In vitro inhibitory activity of
39 triamilide CP-472-295(e) against ribosomes isolated from *Escherichia coli*. (未公表)
- 40 48.49. Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in

- 1 23S rRNA. Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45:1-12.
- 2 | 49.50. Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide and
3 streptogramin antibiotics by target modification. Antimicrob Agents Chemother.
4 1991; 35:1267-1272.
- 5 | ~~50. Taniguchi K, Hashimoto S, Kawado M, Murakami Y, Izumida M, et al. Overview of
6 infectious disease surveillance system in Japan, 1999-2005. J Epidemiol. 2007; 17
7 Suppl:S3-13.~~
- 8 51. 国立感染症研究所 感染症情報センター : Annual Surveillance Data
- 9 52. 国立感染症研究所 感染症情報センター : IDWR (感染症発生動向調査) 感染症の話
- 10 | 53. Taniguchi K, Hashimoto S, Kawado M, Murakami Y, Izumida M, et al. Overview
11 of infectious disease surveillance system in Japan, 1999-2005. J Epidemiol. 2007;
12 17 Suppl:S3-13.
- 13 | ~~53.~~54. Igimi S, Okada Y, Ishiwa A, Yamasaki M, Morisaki N, et al. Antimicrobial
14 resistance of Campylobacter: prevalence and trends in Japan. Food Addit Contam
15 Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess. 2008; 25:1080-1083.
- 16 | 54.55. Infectious Disease Surveillance Center. Bacteria isolated from human sources,
17 by year 2000-2009-1
- 18 | 55.56. Altekruze S, Stern NJ, Fields PI, Swerdlow DL. Campylobacter jejuni - an
19 emerging foodborne pathogen. Emerg Infect Dis. 1999; 5:28-35.
- 20 | 56. 抗菌薬使用のガイドライン 編集 日本感染症学会/日本化学療法学会、2005
- 21 57. 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査結果
- 22 58. Jensen LB, Aarestrup FM. Macrolide resistance in Campylobacter coli of animal
23 origin in Denmark. Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45:371-372.
- 24 59. Yan W, Taylor DE. Characterization of erythromycin resistance in Campylobacter
25 jejuni and Campylobacter coli. Antimicrob Agents Chemother. 1991; 35:1989-1996.
- 26 60. Pumbwe L, Piddock LJV. Identification and molecular characterisation of CmeB, a
27 Campylobacter jejuni multidrug efflux pump. FEMS Microbiology Letters. 2002;
28 206:185-189.
- 29 61. Mamelli L, Amoros J-P, Pages J-M, Bolla J-M. A phenylalanine-arginine
30 [beta]-naphthylamide sensitive multidrug efflux pump involved in intrinsic and
31 acquired resistance of Campylobacter to macrolides. International Journal of
32 Antimicrobial Agents. 2003; 22:237-241.
- 33 62. Randall LP, Ridley AM, Cooles SW, Sharma M, Sayers AR, et al. Prevalence of
34 multiple antibiotic resistance in 443 Campylobacter spp. isolated from humans
35 and animals. J Antimicrob Chemother. 2003; 52:507-510.
- 36 63. Vacher S, Menard A, Bernard E, Megraud F. PCR-restriction fragment length
37 polymorphism analysis for detection of point mutations associated with macrolide
38 resistance in Campylobacter spp. Antimicrob Agents Chemother. 2003;
39 47:1125-1128.
- 40 64. Gibreel A, Kos VN, Keelan M, Trieber CA, Levesque S, et al. Macrolide resistance

- 1 in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*: molecular mechanism and
2 stability of the resistance phenotype. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;
3 49:2753-2759.
- 4 65. Niwa H, Chuma T, Okamoto K, Itoh K. Rapid detection of mutations associated
5 with resistance to erythromycin in *Campylobacter jejuni/coli* by PCR and line
6 probe assay. *Int J Antimicrob Agents.* 2001; 18:359-364.
- 7 66. Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum PC, Depardieu F, Courvalin P, et al. Two
8 new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus*
9 *pneumoniae* from Eastern Europe and North America. *Antimicrob Agents*
10 *Chemother.* 2000; 44:3395-3401.
- 11 67. Lin J, Michel LO, Zhang Q. CmeABC functions as a multidrug efflux system in
12 *Campylobacter jejuni*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46:2124-2131.
- 13 68. Mamelli L, Prouzet-Mauleon V, Pages JM, Megraud F, Bolla JM. Molecular basis
14 of macrolide resistance in *Campylobacter*: role of efflux pumps and target
15 mutations. *J Antimicrob Chemother.* 2005;
- 16 69. Pumbwe L, Randall LP, Woodward MJ, Piddock LJV. Evidence for
17 multiple-antibiotic resistance in *Campylobacter jejuni* not mediated by CmeB or
18 CmeF. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49:1289-1293.
- 19 70. Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and
20 *Campylobacter coli*. *J Antimicrob Chemother.* 2006; 58:243-255.
- 21 71. Gibreel A, Skold O. An integron cassette carrying *dfr1* with 90-bp repeat
22 sequences located on the chromosome of trimethoprim-resistant isolates of
23 *Campylobacter jejuni*. *Microb Drug Resist.* 2000; 6:91-98.
- 24 72. Lucey B, Crowley D, Moloney P, Cryan B, Daly M, et al. Integronlike structures in
25 *Campylobacter* spp. of human and animal origin. *Emerg Infect Dis.* 2000; 6:50-55.
- 26 73. O'Halloran F, Lucey B, Cryan B, Buckley T, Fanning S. Molecular characterization
27 of class 1 integrons from Irish thermophilic *Campylobacter* spp. *J Antimicrob*
28 *Chemother.* 2004; 53:952-957.
- 29 74. Ekkapobyotin C, Padungtod P, Chuanchuen R. Antimicrobial resistance of
30 *Campylobacter coli* isolates from swine. *Int J Food Microbiol.* 2008; 128:325-328.
- 31 75. ファイザー株式会社、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食
32 品健康影響評価 ツラスロマイシン：資料 86、Frequency of spontaneous resistance
33 to triamilide CP-472,295 against food-borne pathogens, *Salmonella*, *E. coli*,
34 *Enterococcus* and *Campylobacter* (未公表)
- 35 76. Engberg J, Aarestrup FM, Taylor DE, Gerner-Smidt P, Nachamkin I. Quinolone
36 and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: Resistance
37 mechanisms and trends in human isolates. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7:24-34
- 38 77. (独)農畜産業振興機構：豚由来食品の1人1年供給純食料
- 39 78. 伊藤武、カンピロバクター食中毒 ―現状と対策―、月刊フードケミカル、2000, 6,
40 p27-32

- 1 79. 三澤尚明、カンピロバクター感染症、モダンメディア、2005, 51 (3), p1-8
- 2 80. Snelling WJ, Matsuda M, Moore JE, Dooley JS. *Campylobacter jejuni*. *Lett Appl*
- 3 *Microbiol.* 2005; 41:297-302.
- 4 81. Food Safety Authority of Ireland. Control of *Campylobacter* species in the food
- 5 chain. 2002.
- 6 82. Stern NJ, Kazmi SU. *Campylobacter jejuni*. In: *Foodborne Bacterial Pathogens*
- 7 Editor(s).Doyle MP. New York: Marcel Dekker Inc.; 1989. Ch. 3 pp. 71-110
- 8 83. Hedberg CW,2002. The role of pork as a vehicle for confirmed foodborne disease
- 9 outbreaks in the United States, 1990-1997. National Pork Board Project #02-145.
- 10 84. US FDA-Center for Food Safety & Applied Nutrition. *Campylobacter jejuni*:
- 11 *Foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook*, 1992.
- 12 85. Lake R, Hudson A, Cressey P, Nortje G. Risk Profile: *Campylobacter jejuni/coli* in
- 13 poultry (whole and pieces). 2003.
- 14 86. Nicholson FA, Groves SJ, Chambers BJ. Pathogen survival during livestock
- 15 manure storage and following land application. *Bioresour Technol.* 2005; 135-143.
- 16 87. 感染症の話、国立感染症研究所感染症情報センター 感染症発生動向調査週報 (IDWR)
- 17 88. Mayrhofer S, Paulsen P, Smulders FJ, Hilbert F. Antimicrobial resistance profile of
- 18 five major food-borne pathogens isolated from beef, pork and poultry. *Int J Food*
- 19 *Microbiol.* 2004; 97:23-29.
- 20 89. 森田幸雄、壁谷英則、石岡大成 ら：家畜および市販ひき肉における *Arcobacter*、
- 21 *Campylobacter*、*Salmonella* の分布状況、日獣会誌、2004; 57:393-397.
- 22 90. Ono K, Yamamoto K. Contamination of meat with *Campylobacter jejuni* in
- 23 Saitama, Japan. *International Journal of Food Microbiology.* 1999; 47:211-219.
- 24 91. Nielsen EM, Engberg J, Madsen M. Distribution of serotypes of *Campylobacter*
- 25 *jejuni* and *C. coli* from Danish patients, poultry, cattle and swine. *FEMS Immunol*
- 26 *Med Microbiol.* 1997; 19:47-56.
- 27 92. Hopkins KL, Desai M, Frost JA, Stanley J, Logan JM. Fluorescent amplified
- 28 fragment length polymorphism genotyping of *Campylobacter jejuni* and
- 29 *Campylobacter coli* strains and its relationship with host specificity, serotyping,
- 30 and phage typing. *J Clin Microbiol.* 2004; 42:229-235.
- 31 93. Nielsen EM, Fussing V, Engberg J, Nielsen NL, Neimann J. Most *Campylobacter*
- 32 subtypes from sporadic infections can be found in retail poultry products and food
- 33 animals. *Epidemiol Infect.* 2006; 134:758-767.
- 34 94. 小花光夫、相楽裕子、青木知信、他：『感染性腸炎の最近の動向』—1996～2000 年に
- 35 おける感染性腸炎研究会の調査成績より—、感染症学雑誌 2002; 76:355-368.
- 36 94.デンマークでの抗菌性飼料添加物禁止後の現状と取り組み
- 37 95. 小花光夫、松岡康夫、入交昭一郎、殿岡弘敏、*Campylobacter* 腸炎患者における問題
- 38 点—特に、ニューキノロン剤使用後の耐性菌発現例に関する検討—、感染症学雜
- 39 誌. 1992; 66:923-929.
- 40 94.小花光夫、相楽裕子、青木知信、他：『感染性腸炎の最近の動向』—1996～2000 年に

- 1 | ~~おける感染性腸炎研究会の調査成績より—、感染症学雑誌 2002; 76:355-368.~~
- 2 | 96. Niwa H, Asai Y, Yamai S, K. I. Antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni*
- 3 | and *Campylobacter coli* isolates in Japan. *Vet Rec.* 2004; 155:395-396.
- 4 | 97. 竹田義弘、桑山勝、大原祥子、妹尾正登：広島県内で分離された腸炎由来カンピロバ
- 5 | クターの薬剤耐性、広島県立総合儀牛津研究所保険環境センター研究報告 2008;
- 6 | 16:5-9
- 7 | 98. 高山貞男、佐竹幸子、石原加奈子：ヒト下痢便から分離された *Campylobacter jejuni*
- 8 | と *Campylobacter coli* の抗菌薬感受性、感染症学雑誌、2009; 79, 169-175
- 9 | 99. ファイザー株式会社、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食
- 10 | 品健康影響評価 ツラスロマイシン：資料 133、只野敬子、新垣正夫、斎藤香彦 ら、：
- 11 | 下痢患者由来 *Campylobacter jejuni* のニューキノロン薬に対する薬剤感受性の年次
- 12 | 別推移、感染症学雑誌. 1996; 70:1227-1233.(未公表)
- 13 | 100.Gupta A, Nelson JM, Barrett TJ, Tauxe RV, Rossiter SP, et al. Antimicrobial
- 14 | resistance among *Campylobacter* strains, United States, 1997-2001. *Emerg Infect*
- 15 | *Dis.* 2004; 10:1102-1109.
- 16 | 101. 食品安全委員会：食品健康影響評価の結果の通知について（平成 22 年 3 月 25 日付
- 17 | け 府食第 240 号） 牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る
- 18 | 薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について
- 19 | http://www.fsc.go.jp/fsciis/attachedFile/download?retrievalId=kya20071024051&fileId=06_001_003
- 20 |