

(案)

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（タイラン水溶
散）に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

2017年5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) 評価対象動物用医薬品.....	5
(2) 評価の範囲.....	6
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方.....	6
II. 評価対象動物用医薬品の概要.....	7
1. 有効成分.....	7
2. 効能・効果.....	7
3. 用法・用量及び使用上の注意.....	7
4. 開発の経緯等.....	8
5. 有効成分の名称、構造式等.....	9
(1) 酒石酸タイロシン.....	9
(2) タイロシンの構成成分及びそれらの構造式等.....	10
(3) 有効成分の系統.....	12
6. 家畜等に使用するマクロライド系抗生物質の販売量.....	12
(1) 国内における蜜蜂用ミロサマイシン及び家畜等に使用するマクロライド系抗生物質の販売量.....	12
(2) 国内における蜜蜂の飼育動向及び蜜蜂製品の生産量.....	13
(3) 評価対象製剤の使用量の推定.....	14
7. 海外における蜜蜂用のタイロシン製剤の評価及び使用状況等.....	15
(1) 米国食品医薬品庁 (FDA)	15
(2) 欧州医薬品庁 (EMA)	15
III. ハザードの特定に関する知見.....	15
1. 蜜蜂におけるタイロシンの薬物動態及び残留.....	16
(1) 薬物動態試験.....	16
(2) はちみつにおける残留試験.....	16
2. タイロシンの抗菌活性の作用機序及びタイプ.....	18
3. タイロシンの抗菌スペクトル及び感受性分布.....	19
(1) 抗菌スペクトル.....	19

1	(2) 蜜蜂の病原菌（有効菌種等）に対するタイロシンのMIC 分布.....	21
2	(3) 蜜蜂由来細菌及びはちみつ媒介性病原菌に対するMIC の分布.....	22
3	4. 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.	24
4	(1) タイロシンの阻害活性.....	24
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.....	25
6	(3) 耐性遺伝子及び交差耐性.....	25
7	(4) 耐性遺伝子の伝達.....	26
8	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.....	26
9	(1) マクロライド系抗生物質及び他の系統の抗生物質との交差耐性.....	26
10	(2) マクロライド系抗生物質の医療分野における重要度.....	29
11	6. ハザードの特定に係る検討.....	29
12	(1) ヒトの感染症病原菌について.....	29
13	(2) ヒトの常在菌及びそのマクロライド系又はリンコマイシン系抗生物質耐性菌に	
14	よる感染症の検討.....	31
15	7. ハザードの特定.....	31
16		
17	IV. 食品健康影響評価について.....	32
18		
19	<別紙 検査値等略称>.....	33
20		
21	<別紙参考資料：蜜蜂に関する情報>.....	34
22	(参考1) 蜜蜂の生態と感染症.....	34
23	(参考2) アメリカ腐蛆病及びその起因菌 <i>Paenibacillus larvae</i>	35
24	(参考3) 蜜蜂用語.....	36
25		
26	<参照>.....	37
27		

1 **<審議の経緯>**

2017年 4月 13日 農林水産大臣から動物用医薬品の承認事項の一部変更の承認に係る食品健康影響評価について要請（29 消安第 81 号）、関係資料の接受

2017年 4月 18日 第 646 回食品安全委員会（要請事項説明）

2017年 5月 11日 第 10 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

2

3 **<食品安全委員会委員名簿>**

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

4

5 **<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>**

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

6

7 **<第 10 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

木村 澄

8

要 約

1
2
3 家畜等に使用するマクロライド系抗生物質である酒石酸タイロシンを有効成分とする
4 動物用医薬品の承認事項変更に係る食品健康影響評価のうち、評価対象動物用医薬品が
5 蜜蜂に使用された場合に選択される薬剤耐性菌に関する評価を、「家畜等への抗菌性物質
6 の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（2004年9月30
7 日食品安全委員会決定）に基づき実施した。

8
9 [以下調査会終了後適宜作成]

10

1 I. 評価の経緯及び範囲等

2 1. はじめに

3 本評価は、農林水産省から要請があった動物用医薬品（酒石酸タイロシンを有効成分
4 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（タイラン水溶散）の医薬
5 品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律¹（昭和 35 年法律第
6 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）に基づく承認事項の一部変更（対象動物
7 に蜜蜂を追加）の承認に係る食品健康影響評価のうち、「家畜等に動物用抗菌性物質を
8 使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細
9 菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるい
10 は喪失する可能性及びその程度」について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択
11 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
12 員会決定。以下「評価指針」という。）に基づき、評価を行ったものである。（参照 1）[\[食](#)
13 [安委_評価指針_2004\]](#)

14 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の薬剤耐性菌に関する食品
15 健康影響評価については、これまでガミスロマイシン及びツラスロマイシンを牛又は豚
16 で使用する場合の評価を実施した。（参照 2, 3, 4, 5）[\[食安委_牛ガミスロマイシン耐性菌評価書](#)
17 [_2014\]](#) [\[食安委_豚ツラスロマイシン耐性菌評価書_2012\]](#) [\[食安委_牛ツラスロマイシン耐性菌評価書](#)
18 [_2015\]](#) [\[食安委 WG_豚ガミスロマイシン耐性菌評価書案_2017\]](#)

19

20 2. 経緯

21 (1) 評価対象動物用医薬品

22 農林水産省から医薬品医療機器等法に基づく承認事項の一部変更（対象動物に蜜蜂
23 を追加）の承認に係る[薬剤耐性菌に関する](#)食品健康影響評価の要請がなされているの
24 は、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
25 添加剤（タイラン水溶散）である。

26 なお、牛、豚及び鶏を対象動物とした酒石酸タイロシン製剤については、2003 年
27 12 月 8 日に、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35
28 号。以下「飼料安全法」という。）第 2 条第 3 項の規定に基づき飼料添加物として指定
29 されている抗菌性物質について、それらが飼料添加物として飼料に添加され、家畜等
30 に給与された場合及び医薬品医療機器等法第 14 条第 1 項の規定に基づき承認されて
31 いる動物用医薬品の主成分のうち飼料添加物として指定されている抗菌性物質と同一
32 又は同系統で薬剤耐性の交差が認められる抗菌性物質が医薬品医療機器等法及び獣医
33 師法（昭和 24 年法律第 186 号）の規定に従い動物用医薬品として家畜等に投与され
34 た場合に、選択される薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価について農林水産省から要
35 請がなされ、現在審議中である。今般の評価要請は、評価対象動物用医薬品の対象動
36 物に蜜蜂を追加する承認事項の一部変更の承認に係る評価要請であり、本評価書では
37 当該製剤を蜜蜂に使用する場合に限定した評価を行うこととした。

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 2 (2) 評価の範囲

3 本評価書は、(1)の評価対象動物用医薬品に係る食品健康影響評価についてのうち、
4 評価指針に従い、蜜蜂に当該動物用医薬品を「使用することにより選択される薬剤耐
5 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
6 に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度」につ
7 いて評価を行ったものである。

8 評価対象動物用医薬品は、蜜蜂の飼養過程において使用されることから、評価指針
9 に基づき、評価の対象を蜜蜂由来の食品が介在する場合としたが、その主な生産物で
10 あるはちみつを評価の対象として記載した。

11 12 3. ハザード²である薬剤耐性菌の考え方

13 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）
14 性質を持つ菌である。対象菌が薬剤に対して発育できるか否かを判断する最小発育阻止
15 濃度（MIC）が「耐性」のブレイクポイント（耐性限界値）よりも大きい場合、その薬
16 剤に対して耐性であると判断される。

17 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
18 る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
19 基準は異なる場合がある。

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

24 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
25 トの治療に支障をきたす可能性があることが報告されていることから、米国の臨床検査
26 標準協会（CLSI）等においては、抗菌性物質のブレイクポイントについて薬剤低感受性
27 も考慮すべきであるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレイク
28 ポイントについて、これまでのところ十分な科学的知見が集積されておらず、現時点で
29 の薬剤低感受性に関する評価は困難であるため、今後、科学的知見の収集に努める必要
30 があると考えられる。

31 ○ CLSIにおけるブレイクポイント

32 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
33 物質の血中濃度から、感性（S）、中間（I）、耐性（R）の категорияに分類されてい
34 る。しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国におけるの用法・用量を基準
35 として設定されたものであるため、日本国内における抗菌性物質使用の実態とやや異
36 なっている場合がある。

37 ○ 日本化学療法学会におけるブレイクポイント

² 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、酒石酸タイロシンを蜜蜂に使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

1 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
2 て、感染症・感染部位別にブレイクポイントが設定されている。これまでに呼吸器感染
3 症、敗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。

4 ○ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

5 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
6 した場合にそのピークの間値をブレイクポイントとするという設定方法である。国
7 内の動物由来薬剤耐性菌モニタリング（JVARM）では、CLSIのブレイクポイントを
8 判断基準とするほか、CLSIで規定されていない薬剤については、この細菌学的（疫
9 学的）ブレイクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

10
11 **II. 評価対象動物用医薬品の概要**

12 **1. 有効成分**

13 有効成分はタイロシン酒石酸塩である。

14 (参照6) [概要_2017]

15 **2. 効能・効果**

16 有効菌種：アメリカ腐蛆病菌 (*Paenibacillus larvae*)

17 適応症：蜜蜂のアメリカ腐蛆病の予防

18 (参照6) [概要_2017]

19
20 **3. 用法・用量及び使用上の注意**

21 蜜蜂の育児箱1箱（成虫として概ね4万匹程度の飼養規模）当たり、本剤をタイロシ
22 ン³として200mg（力価）、粉砂糖20gに均一に加え、週1回、3週間投与する。本剤添
23 加粉砂糖を育児箱の上部から散布する。（参照6）[概要_2017]

24 添付文書に記載すべき事項として設定されている「使用上の注意」は以下のとおりで
25 ある。（参照6）[概要_2017]

26 【みつばちに用いる場合の一般的注意】

27 ・本剤は、要指示医薬品であるので獣医師等の処方箋・指示により使用すること。

28 ・本剤は効能・効果において定められた適応症の予防にのみ使用すること。

29 ・本剤は定められた用法・用量を厳守すること。なお、用法・用量に定められた期間以
30 内の投与であっても、それを反復する投与は避けること。

31 ・本剤の使用に当たっては、適応症の予防上必要な最小限の期間の投与に止めること。

32 ~~・本剤は、「使用基準」の定めるところにより使用すること。~~

33 ~~・本格的な集蜜期の前に本剤を消費するよう、本剤の投与は集蜜前の早春又は秋の集蜜
34 終了後に行うこと。~~

35 ・本剤の投与量（タイロシンとして200mg（力価）の週1回、3週間投与）は、成虫と
36 して概ね4万匹飼養規模への使用を想定しているため、~~育児箱の成虫数に応じて投与~~

³ 本評価書では、動物用医薬品の成分を示す場合には「酒石酸タイロシン」、抗菌性物質としてのタイロシンを示す場合には「タイロシン」を用いる。「タイロシン」は、広義の意味で使用し、タイロシンA、B、C、D等の混合物を指すこととする。

1 量を調整すること。

2 ・本剤を投与した育児箱内のはちみつ、ローヤルゼリー等は、食用に供する目的で出荷
3 しないこと。

4 ・本剤の投与期間中又は休薬期間中は後、採蜜用の継ぎ箱を置かないこと。←前に、育
5 児箱内の貯蜜（なお、やむを得ず投与期間中又は休薬期間中に継箱を置いた場合は、
6 休薬期間終了後に継箱内のはちみつ、ローヤルゼリー等）をは取り除き、そのはち
7 みつ、ローヤルゼリー等は食用に供する目的で出荷しないこと。

8 ・本剤投与後、下記の期間は食用に供する目的での採蜜等の生産を行わないこと。

9 みつばち：食用に供するはちみつ及びその他の生産物の生産前 28 日間

10 ・本剤の使用に当たっては、事前に最寄りの家畜保健衛生所に相談の上、指導を受ける
11 こと。

12 ~~・制限事項~~

13 ~~本剤は採蜜期には使用しないこと。~~

15 4. 開発の経緯等

16 ~~評価対象動物用医薬品の主剤である~~タイロシンは、土壤中の放線菌の一種である
17 *Streptomyces fradiae* の発酵により産生される 16 員環のマクロライド系抗生物質で、
18 グラム陽性菌、マイコプラズマ及びある種のグラム陰性菌に対し有効である。(参照 7-9)

19 [[二宮_1987](#)][[JECFA_2009_954](#)][[JECFA_2009_61](#)]-~~[[Leclereq_2002](#)]~~

20 タイロシンは、タイロシン A を主成分 (>80%) とし、そのほかにデスミコシン (タ
21 イロシン B)、マクロシン (タイロシン C) 及びレロマイシン (タイロシン D) を合わ
22 せて 95%以上含有する混合物である。抗菌活性の大部分はタイロシン A に存在し、タ
23 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) の抗菌活性はタイロシン
24 A のそれぞれ約 83、75、35 及び 31%であった。(参照 6, 8, 9) [[概要_2017](#)][[JECFA_](#)

25 [2009_954](#)][[JECFA_2009_61](#)]

26 牛、豚、鶏等において、タイロシン塩基並びにそのリン酸塩及び酒石酸塩がタイロシ
27 ン感受性微生物による感染症の治療に使用される。(参照 8, 9) [[JECFA_2009_954](#)]
28 [[JECFA_2009_61](#)] タイロシンは、ヒト用医薬品としては使用されていない。

29 国内では、動物用医薬品として、タイロシン塩基の牛及び豚用注射剤、リン酸塩の豚
30 及び鶏用飼料添加剤並びに酒石酸塩の牛、豚及び鶏用飲水添加剤が承認されている。ま
31 た、リン酸タイロシンが豚を対象動物とした飼料添加物として指定されている。(参照
32 10) [[食安委_タイロシン評価書_2016](#)]

33 海外では、2016 年 5 月現在、EU 諸国、米国、アジア諸国等で牛、豚、羊、鶏、七面
34 鳥等を対象とした動物用医薬品が承認されている。また、米国、カナダ及びプエルトリ
35 コでは、*P. larvae* による蜜蜂のアメリカ腐蛆病に対する使用が承認されている。(参照
36 10-12) [[食安委_タイロシン評価書_2016](#)] [[FDA_NADA013-076](#)] [[Health Canada_Tylosin](#)]

37 評価対象動物用医薬品の蜜蜂のアメリカ腐蛆病対策薬としての開発の経緯は、まず米
38 国において、アメリカ腐蛆病対策薬として唯一の承認薬剤であったオキシテトラサイク
39 リンに対し、起因菌である *P. larvae* の耐性化の懸念が高まったことから、*Bacillus*
40 (*Paenibacillus*) 属菌に高い抗菌活性を示す別系統の抗菌性物質製剤の開発が開始され、
41 当該製剤が 2005 年 10 月にアメリカ腐蛆病の予防薬として承認を得た。その後、カナダ

1 においても同様の懸念により当該製剤の効能追加の承認申請が行われ、2014年に承認を
2 得た。カナダにおける申請は米国の承認申請資料を用いて行われた。(参照 6) [概要_2017]

3 今般、日本イーライリリー株式会社から、はちみつを生産する蜜蜂のアメリカ腐蛆病
4 の予防を適応症とした酒石酸タイロシン製剤の承認事項変更承認申請がなされたこと
5 に伴い、農林水産大臣から同製剤の承認事項の一部変更を承認することについて食品健
6 康影響評価が要請された。

8 5. 有効成分の名称、構造式等

9 (参照 6, 13) [概要_2017] [PubChem_Tylosin tartrate]

10 (1) 酒石酸タイロシン

11 ① 一般名

12 和名：酒石酸タイロシン

13 英名：Tylosin tartrate

15 ② 化学名

16 タイロシン A 酒石酸塩

17 IUPAC 英名：2,3-dihydroxybutanedioate;2-[(4R,5S,6S,7R,9R,11E,13E,15R,16R)-
18 6-[(2R,3R,4R,5S,6R)-5-[(2S,4R,5S,6S)-4,5-dihydroxy-4,6-dimethyloxan
19 -2-yl]oxy-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-16-ethy
20 l-4-hydroxy-15-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methyl
21 oxan-2-yl]oxymethyl]-5,9,13-trimethyl-2,10-dioxo-1-oxacyclohexadeca-
22 11,13-dien-7-yl]acetaldehyde

23 CAS 番号：1405-54-5

25 ③ 分子式

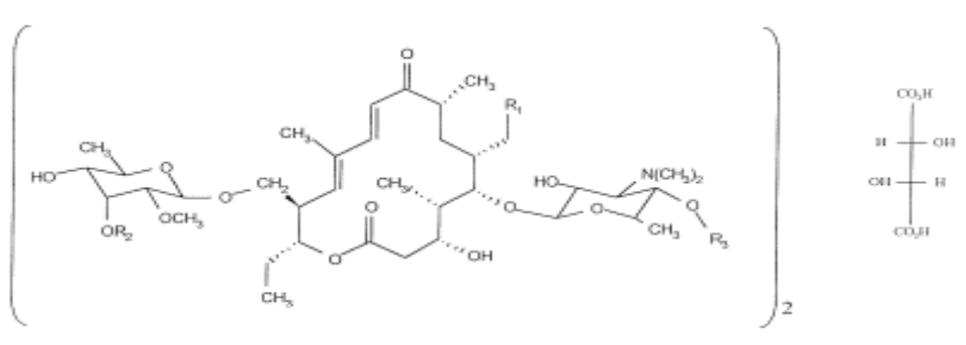
26 $C_{46}H_{77}NO_{17} \cdot 1/2C_4H_6O_6$

28 ④ 分子量

29 991.19

31 ⑤ 構造式

32 タイロシン A 酒石酸塩の構造式
33



1
2
3
4
5

(2) タイロシンの構成成分及びそれらの構造式等

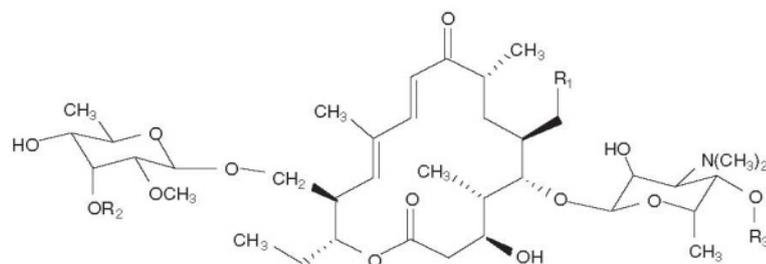
(参照 8, 14-17, 22) [JECFA_2009_954][PubChem_Tylosin A-D][Paesen_1995]

表1 タイロシンの構成成分

化学名	IUPAC 名	CAS No.	分子式	分子量
タイロシン A	2-[(4R,5S,6S,7S,9R,11E,13E,15R,16R)-6-[(3R,5S)-5-[(2S,5S,6S)-4,5-dihydroxy-4,6-dimethyloxan-2-yl]oxy-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-16-ethyl-4-hydroxy-15-[[[(2R,3S,5R,6R)-5-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]-5,9,13-trimethyl-2,10-dioxo-1-oxacyclohexadeca-11,13-dien-7-yl]acetaldehyde	1401-69-0	C ₄₆ H ₇₇ NO ₁₇	916.112
タイロシン B (デスマニコシン)	2-[(4R,5S,6S,7R,9R,11E,13E,15R,16R)-6-[(2R,3R,4S,5S,6R)-4-(dimethylamino)-3,5-dihydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-16-ethyl-4-hydroxy-15-[[[(2R,3R,4R,5R,6R)-5-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]-5,9,13-trimethyl-2,10-dioxo-1-oxacyclohexadeca-11,13-dien-7-yl]acetaldehyde	11032-98-7	C ₃₉ H ₆₅ NO ₁₄	771.942
タイロシン C (マクロシン)	2-[(4R,5S,6S,7R,9R,11E,13E,15R,16R)-6-[(2R,3R,4R,5S,6R)-5-[(2S,4R,5S,6S)-4,5-dihydroxy-4,6-dimethyloxan-2-yl]oxy-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-15-[[[(2R,3R,4R,5S,6R)-4,5-dihydroxy-3-methoxy-6-methyloxan-2-yl]oxymethyl]-16-ethyl-4-hydroxy-5,9,13-trimethyl-2,10-dioxo-1-oxacyclohexadeca-11,13-dien-7-yl]acetaldehyde	11049-15-3	C ₄₅ H ₇₅ NO ₁₇	902.085
タイロシン D	(11E,13E)-6-[5-(4,5-dihydroxy-4,6-dimethyloxan-2-yl]oxy-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-	1404-48-4	C ₄₆ H ₇₉ NO ₁₇	918.128

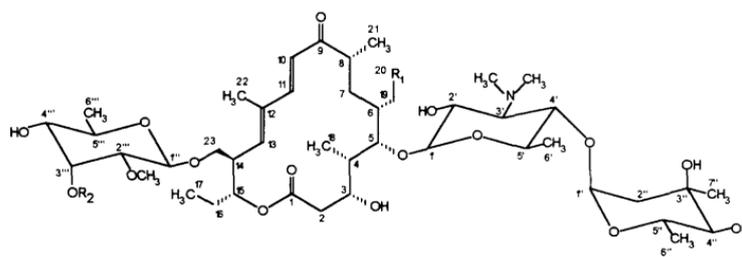
(レロマイシン)	6-methyloxan-2-yl]oxy-16-ethyl-4-hydroxy-15-[(5-hydroxy-3,4-dimethoxy-6-methyloxan-2-yl)oxymethyl]-7-(2-hydroxyethyl)-5,9,13-trimethyl-1-oxacyclohexadeca-11,13-diene-2,10-dione			
----------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

1



	Tylosin A	Tylosin B (desmycosin)	Tylosin C (macrocin)	Tylosin D (relomycin)
R ₁	-CHO	-CHO	-CHO	-CH ₂ OH
R ₂	-CH ₃	-CH ₃	-H	-CH ₃
R ₃		-H		

2



	Mycose		Mycaminose		Mycarose	
	R1	R2	Mycarose	Mycinose		
Tylosin A	CHO	CH ₃	+	+		
Tylosin B	CHO	CH ₃	-	+		
Tylosin C	CHO	H	+	+		
Tylosin D	CH ₂ OH	CH ₃	+	+		
Lactenocin	CHO	H	-	+		
OMT	CHO		-	-		
DMT	CHO		+	-		

+ = sugar present

- = sugar not present

3

4

1 (3) 有効成分の系統

2 タイロシンは、16 員環マクロライド系抗生物質であり、他のマクロライド系抗生物
3 質と同様に細菌リボソームの構成ユニットの一つである 50S サブユニット中の 23S
4 rRNA に結合することで、アミノアシル tRNA 及びペプチジル tRNA のリボソームへ
5 の結合を阻害し、細菌のタンパク質合成を阻害して菌の増殖を抑制する。(参照 8,
6 18-21) [JECFA_2009_954] [Weisblum_1995] [Yao_1999] [Leclercq_2002] [Tenson_2003]

7 国内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
8 イシン (15 員環)、クラリスロマイシン (14 員環)、エリスロマイシン (14 員環)、ロ
9 キシスロマイシン (14 員環)、ジョサマイシン (16 員環)、ロキタマイシン (16 員環)
10 等がある。

11 国内では、蜜蜂用以外の動物用医薬品のマクロライド系抗生物質として、エリスロ
12 マイシン、ツラスロマイシン (15 員環)、ガミスロマイシン (15 員環)、ジョサマイシ
13 ン、スピラマイシン (16 員環)、タイロシン⁴ (16 員環)、酢酸イソ吉草酸タイロシン
14 (16 員環)、チルミコシン (16 員環) 及びミロサマイシン (16 員環) が承認されてい
15 る。(参照 23) [動薬検_販売量_2005-2015DB]

16 マクロライド系抗生物質の飼料添加物としては、飼料安全法に基づき、飼料が含有
17 している栄養成分の有効な利用の促進を用途として、豚に使用するリン酸タイロシン
18 が指定されている。

19 20 6. 家畜等に使用するマクロライド系抗生物質の販売量

21 (1) 国内における蜜蜂用ミロサマイシン及び家畜等に使用するマクロライド系抗生物質 22 の販売量

23 蜜蜂に使用する酒石酸タイロシンは国内において未承認のため、使用実績に関する
24 データはないが、動物用医薬品として牛、豚及び鶏を含む家畜等に使用されている。
25 また、国内では同じマクロライド系抗生物質のミロサマイシンが、1999 年から蜜蜂の
26 アメリカ腐蛆病の予防薬として承認・販売されている。

27 蜜蜂を含む「その他」の動物種用ミロサマイシン及び家畜等用マクロライド系抗生
28 物質の販売量を表 2 に示した。(参照 23) [動薬検_販売量_2005-2015]

29 2005～2015 年の「その他」の動物種用ミロサマイシンの年間販売量は約 4～9kg
30 と大きな変動はなく、ミロサマイシン販売量に対する割合は 1.4～7.0%であり、家畜
31 等に使用するマクロライド系抗生物質総販売量に対する割合も 0.01%前後と小さい。
32

33 表 2 国内における蜜蜂に使用するミロサマイシンを含む家畜等に使用するマクロライド
34 系抗生物質の年間推定販売量 (原末換算、kg) とその割合

抗生物質	年										
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
「その他」⁴⁾用 ミロサマイシン	7.5 (1.7)	8.7 (2.5)	7.5 (2.0)	7.4 (2.3)	3.9 (1.4)	3.7 (1.4)	4.9 (2.1)	7.3 (3.7)	5.9 (2.8)	5.8 (3.3)	5.9 (7.0)

⁴⁾リン酸タイロシン及び酒石酸タイロシン。

ン販売量及び その割合 (%) ②)											
ミロサマイシ ン	444.0	349.1	373.9	321.5	279.5	258.9	233.0	199.5	208.2	173.2	84.7
うち「その他」 1)用ミロサマイ シン販売量及 びその割合 (%) ²⁾	7.5 (1.7)	8.7 (2.5)	7.5 (2.0)	7.4 (2.3)	3.9 (1.4)	3.7 (1.4)	4.9 (2.1)	7.3 (3.7)	5.9 (2.8)	5.8 (3.3)	5.9 (7.0)
タイロシン	32,266	26,180	25,250	28,659	32,825	29,837	34,113	38,513	38,525	34,202	41,073
うち酒石酸タ イロシン ³⁾	4,734.0	2,299.2	1,941.2	2,435.3	3,367.6 5	2,452.3	2,680.7 9.6	2,795.0	2,464.0	2,407.0	2,472.2
タイロシン ⁴⁾	41,260	34,186	33,726	39,371	38,165	38,838	44,622	43,907	44,079	39,887	47,688
マクロライド 系抗生物質 ⁵⁾	73,348	73,051	84,399	79,394	74,877	66,794	76,360	76,481	77,649	70,427	98,408

1) 対象動物種「その他」は蜜蜂を含む。

2) 蜜蜂用ミロサマイシン販売量のミロサマイシン全販売量に対する割合 (%)

3) 対象動物種は豚及び鶏

4) タイロシン (牛及び豚)、リン酸タイロシン (豚及び鶏) 及び、酒石酸タイロシン (豚及び鶏)、酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン (豚及び鶏)

4) 総販売量からイヌ・ネコ用の推定販売量を除いた家畜等用の販売量。エリスロマイシン (牛、豚及び水産)、ジョサマイシン (豚)、タイロシン (牛及び豚)、リン酸タイロシン (豚及び鶏)、酒石酸タイロシン (豚及び鶏)、酒石酸酢酸イソ吉草酸タイロシン (豚及び鶏)、チルミコシン (牛)、リン酸チルミコシン (牛及び豚)、ミロサマイシン (豚、及び鶏及びその他) 及びツラスロマイシン (豚)

(2) 国内における蜜蜂の飼育動向及び蜜蜂製品の生産量

蜜蜂用酒石酸タイロシンの使用量の参考として、国内における蜜蜂飼育戸数、蜂群数及び腐蛆病発生群数を表3に示した。また、主な蜜蜂の生産物であるはちみつの年間生産量を表4に示した。(参照 25, 26) [農水省生産局_2016] [農水省消安局_1934-2016]

2000年代まで蜜蜂飼育戸数及び蜂群数が減少したが、その後増加傾向に転じた。2013年以降は、改正後の養蜂振興法に基づき、蜜蜂飼養の届出義務が趣味養蜂に拡大された。2014年以降は横ばいで推移しており、約9,500戸及び20万群程度である。(参照 25) [農水省生産局_2016]

腐蛆病発生群数は、1970～1980年にかけて2,000件前後で推移後、1980年代後半に1,000件程度に減少し、1990年代後半以降は500件以下程度で推移している。2010～2016年の蜂群数に対する腐蛆病発生群数の割合は0.04～0.11%であり、1985及び1995年の0.53及び0.31%に比べて低い。発生率減少の要因については明らかではないが、飼養管理の改善や1999年以降のミロサマイシン製剤の使用なども一因として

1 考えられる。
 2 はちみつの年間生産量は、近年は横ばい傾向で推移している。また、はちみつの自
 3 給率は6～7%前後で推移している。

4
 5 表3 国内における蜜蜂飼育戸数、蜂群数及び腐蛆病¹⁾発生蜂群数

種類	年									
	1985	1995	2005	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
飼育戸数 ¹⁾ (戸)	9,499	7,235	4,790	5,353	5,790	5,934	8,312	9,306	9,567	9,452
蜂群数 ^{1),2)} (千群)	285	214	178	175	184	184	204	210	213	212
腐蛆病 ³⁾ 発生 数(群)(発 生率(%))	1,523 (0.53)	661 (0.31)	320 (0.18)	96 (0.05)	175 (0.10)	127 (0.07)	230 (0.11)	168 (0.08)	130 (0.06)	90 ⁴⁾ (0.04)

6 1) 2013年以降の飼育戸数及び蜂群数は改正後の養蜂振興法に基づく届け出数

7 2) 蜂群数は1月1日時点の調査で、夏季には2倍以上になる。

8 3) 腐蛆病にはアメリカ腐蛆病及びヨーロッパ腐蛆病を含む。

9 **4) 速報値**

10
 11 表4 国内におけるはちみつの生産量¹⁾(トン)

種類	年									
	1985	1995	2005	2010	2011	2012	2013	2014	2015	
はちみつ (自給率 (%))	7,225 (20.5)	3,362 (7.9)	2,892 (6.3)	2,639 (6.2)	2,684 (6.2)	2,778 (7.0)	2,872 (6.8)	2,839 (7.0)	2,865 (7.3)	

12 1) 食品以外の用途に供されるものを含む(化粧品原料等)。

13
 14 **(3) 評価対象薬剤の使用量の推定**

15 国内において、評価対象動物用医薬品を含むタイロシン製剤として、飲水添加剤(酒
 16 石酸塩)の他に飼料添加剤(リン酸塩)及び注射剤(塩基)が承認されており、その
 17 総販売量は2015~~0~~年で約~~4120~~トンである。一方、蜜蜂に対する使用は最大限見積も
 18 って年間127kg程度と試算される(表5)。この数量は2015年のタイロシンの全体使
 19 用量の約0.3%~~程度~~である。(参照6) [概要_2017]

20
 21 表5 国内において評価対象薬剤を蜜蜂のアメリカ腐蛆病予防に使用した場合の推定最
 22 大年間使用量

蜂群数(千) ¹⁾	212
投与量(mg(力価))	200
投与回数	3

1 群当りの総投与量 (g (力価))	0.6
国内全蜂群に投与した場合の総使用量 (kg (力価))	127

1) 参照 25 より、2016 年の蜂群数

7. 海外における蜜蜂用のタイロシン製剤の評価及び使用状況等

(1) 米国食品医薬品庁 (FDA)

抗菌性物質の承認申請に関して FDA が定めた企業向けガイダンスに基づき、2005 年に、蜜蜂に使用する酒石酸タイロシンを有効成分とする飼料添加剤 (水溶散) の薬剤耐性菌に関する評価が申請企業により実施されている。その概要は以下のとおり。

(参照 11, 27) [FDA/CVM_TYLAN Soluble_2005] [FDA/CVM_GFI#152_2003]

食品の微生物学的な安全性に関し、酒石酸タイロシンの蜜蜂における申請された使用方法 (アメリカ腐蛆病の治療として、蜂群ごとに酒石酸タイロシン 200 mg を 7 日間間隔⁵で 3 回投与) による影響が FDA により検討された。FDA は、定められた使用方法の下では、ヒトの健康上の懸念となる薬剤耐性菌の選択及び出現が、蜜蜂における酒石酸タイロシンの使用によって著しい影響を受けることはなく、したがって公衆衛生に著しい影響を及ぼすことはないだろうという見解を示した。

(2) 欧州医薬品庁 (EMA)

2017 年に EMA 及び欧州食品安全機関 (EFSA) が共同で、欧州連合 (EU) における畜産への抗菌性物質使用の必要性を低減する措置及びその食品安全における影響について科学的意見書を公表した。養蜂における抗菌性物質使用に関する概要は以下のとおり。(参照 28) [Murphy_2017]

EU において、蜜蜂用の抗菌性動物用医薬品の承認はない。EU 域内の養蜂における抗菌性物質及び化学療法薬の使用は、欧州委員会指令に基づく獣医師による適応外使用の下で認められている。しかしながら、適切な休薬期間の設定は実務上困難と考えられており、欧州獣医師連合 (FVE) によれば、獣医学的な蜂分野の専門家は抗菌性物質は蜜蜂の治療に使用されるべきではないと考えている。養蜂場の良好な飼養管理が大部分の感染症に対してより有用となり得る。一方で、*P. larvae* によって引き起こされるアメリカ腐蛆病は抗菌性物質によって治療されることがある。

III. ハザードの特定に関する知見

評価指針の第 2 章第 1 に基づき、タイロシンに関する情報から、当該物質を蜜蜂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因子となる可能性のある薬剤耐性菌をハザードとして特定する。なお、薬剤耐性決定因子によって薬剤耐性形質を獲得した薬剤耐性菌については、当該決定因子についても考慮する。

⁵ 参照 11 では、「7 日間間隔 (seven days between treatments)」と記載されているが、1 週間に 1 回投与の意と推測される。

1. 蜜蜂におけるタイロシンの薬物動態及び残留

(1) 薬物動態試験

蜜蜂におけるタイロシンの薬物動態試験に関する情報はみられなかった。

蜂群への薬物投与では、薬物を餌か蔗糖液に混ぜて成虫に摂取させ、ゼリーとして幼虫に与えさせる。腐蛆病の治療に用いる薬物は、蜂群に投与した後、*P. larvae* が感染・増殖可能な幼虫の腸内に有効濃度で分布することが必要である。*P. larvae* に対して感染感受性を持つ蜂児は孵化してから 2 日齢までの幼虫である。この期間は育児蜂が分泌するゼリーのみを摂取し、菌の増殖が盛んになる 4 日齢以後の幼虫も花粉入りゼリーを給与される。幼虫の場合、1 日に 4 倍になる速度で成長し、糞尿の排泄がない。したがって、薬物摂取が止まれば代謝されなくても体内薬物濃度は 1 日に 1/4 になる速度で減衰すると考えられる。(参照 35, 35-1) [吐山_1997a] [吐山_1997b]

(2) はちみつにおける残留試験

蜜蜂（西洋蜜蜂、4 コロニー⁶/群）に、酒石酸タイロシンを巣箱の上から 3 回散布投与（タイロシンとして 200 又は 1,000 mg/20 g 混合物（粉砂糖との混合）、1 回/週（タイロシンとして総計 600 又は 3,000 mg））した。余剰蜜（surplus honey）⁷ 及び巣蜜（brood honey）⁸ を最終投与後 1、2 及び 3 週後に、また、余剰蜜は投与 2 と 3 回目の間にも採取し、バイオアッセイによってタイロシン濃度を測定した（定量限界不明）。なお、投与は春（2 月下旬から 3 月上旬）に実施した。

結果を表 6 に示した。

余剰蜜及び巣蜜ともに、経時的に残留濃度は減少した。（参照 10, 31） [食安委_タイロシン評価書_2016] [Feldlaufer MF_2006]

表 6 蜜蜂における酒石酸タイロシン 3 回散布投与後のはちみつ中残留濃度 (µg/g)

試料	投与群 (mg/20 g 混合物)	試料採取時期			
		投与期間 中 ^a	最終投与後日数(日)		
			7	14	21
余剰蜜	0	0.05	0.00	0.00	0.05
	200	1.31	0.39	0.33	0.16
	1,000	8.73	3.57	2.46	1.61
巣蜜	0	—	0.12	0.00	0.00
	200	—	1.45	0.47	0.40
	1,000	—	5.55	4.52	1.98

—：採取せず

a：投与 2 回目と 3 回目の間

⁶ コロニー当たり働きばち約 40,000 匹を含む。

⁷ 女王ばち等がいる巣箱の上に重ねた箱に貯蔵されたはちみつ。

⁸ 女王ばち及び幼虫が収容される箱のはちみつ。

1 蜜蜂（種不明、5コロニー⁹/群）に、タイロシン製剤¹⁰を混餌投与（タイロシンと
2 して200又は400 mg/kg 混合物(砂糖との混合)¹¹）した。投与物を完全に摂取¹²し
3 て1か月後に、はちみつを採取し、LC-MSによってタイロシンA、B、C及びD濃
4 度を測定した（検出限界：タイロシンA、C及びD 2 ng/g、タイロシンB 3 ng/g）。
5 なお、試験は採蜜期の春に実施した。

6 結果を表7に示した。

7 はちみつ中タイロシンの総濃度のうち、タイロシンAが80%以上を占めていた。
8 タイロシンB、C及びDの合計は、約15%であった。（参照10, 32）[食安委_タイロ
9 シン評価書_2016] [Nalida MJN_2006]

10
11 表7 蜜蜂におけるタイロシン製剤混餌投与後のはちみつハチミツ中残留濃度(ng/g)

投与群 (mg/kg 混 合物)	コロニー	各タイロシン濃度				
		A	B	C	D	総計
200	1	1,230	90	<LOD	110	1,430
	2	1,030	100	<LOD	110	1,240
	3	600	70	<LOD	20	690
	4	870	160 ^a	<LOD	30	1,060
	5	4,280	410	70	180	4,940
400	1	1,550	230	10	80	1,870
	2	3,740	310	20	140	4,210
	3	500	70	<LOD	10	580
	4	2,110	330	20	90	2,550
	5	5,730	700	80	210	6,720
0	1~5	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

12 LOD：検出限界（タイロシンA、C及びD 2 ng/g、タイロシンB 3 ng/g）

13 a：参照10及び32では「16」と記載されているが、総計の濃度から「160」と判断した。

14
15 蜜蜂（種不明、4コロニー¹³/群）に、酒石酸タイロシンを次の2通りの方法で投与
16 した。一つ目の方法では、粉砂糖20gに酒石酸タイロシン（0又は300mg）を混ぜ
17 て混餌投与し、二つ目の方法では、花粉パテ100gに酒石酸タイロシン（300、900
18 又は1,500mg）を混ぜて混餌投与した。

19 投与は、秋の採蜜期の終了後（9月）に7日間間隔で3回実施した。翌年の夏の
20 採蜜開始の約1週間後（7月(最終投与294日後)）にはちみつハチミツを採取し、
21 LC-MS/MSによってはちみつハチミツ中のタイロシンA及びB濃度を測定した(実
22 用的な定量限界(practical quantitation limit)：5 ng/g)。

⁹ 参照32では、「beehive」と記載されている。コロニー当たりの蜜蜂数は不明。

¹⁰ 参照33では、「tylosin technical product」と記載されており、タイロシンA、B、C及びDを含ん
でいる（割合不明）。

¹¹ タイロシンとしての用量と推測される。

¹² 蜜蜂の摂取量は不明である。

¹³ 蜜蜂成虫が約30,000匹のコロニーを用いた。

結果を表 8 に示した。なお、花粉パテ投与による酒石酸タイロシン 300 mg 投与群については、余剰蜜及び巣蜜ともに、タイロシン A 及び B は検出されなかったため、表 8 には記載しなかった。(参照 10, 33) [食安委_タイロシン評価書_2016] [Thompson_2007]

表 8 蜜蜂における酒石酸タイロシン 3 回混餌投与後の はちみつハチミツ 中残留濃度 (ng/g)

投与物	投与群 (mg)	<u>はちみつハチミツ</u> の種類	コロニー	タイロシン濃度	
				A	B
粉砂糖	300	余剰蜜	1	179	150
			2	46	31
			3	32	32
			4	<LOD	<LOD
		巣蜜	1	114	97
			2	62	44
			3	11	10
			4	<LOD	<LOD
花粉パテ	900	余剰蜜	1	29	33
			2	64	48
			3	<LOD	<LOD
			4	<LOD	<LOD
		巣蜜	1	19	22
			2	80	60
			3	16	13
			4	28	24
	1,500	余剰蜜	1	<LOD	<LOD
			2	<LOD	<LOD
			3	23	19
			4	6	7
		巣蜜	1	77	60
			2	23	14
			3	16	13
			4	16	17

LOD : 実用的な定量限界 (5 ng/g)

2. タイロシンの抗菌活性の作用機序及びタイプ

タイロシンの作用機序は、他のマクロライド系抗生物質であるエリスロマイシン、アジスロマイシン、ツラスロマイシン、チルミコシン及びミロサマイシン等と同様に、細菌リボソームの構成ユニットの一つである 50S サブユニット中の 23S rRNA に結合することで、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 8, 18-21) [JECFA_2009_954] [Weisblum_1995] [Leclercq_2002] [Yao_1999] [Tenson_2003]

3. タイロ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

タイロシン並びにその他の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。

タイロシンは、グラム陽性菌、マイコプラズマ及びある種のグラム陰性菌に対し有効である。グラム陰性菌である *Escherichia coli*、*Salmonella* 等の腸内細菌科の菌、*Pseudomonas aeruginosa* などは、その外膜構造により、マクロライドが細胞質内に至ることができないため自然耐性である。(参照 34-36) [小原_2000] [Nakajima_1999] [Prescott_2000]

各菌種標準菌株及び保存株に対する酒石酸タイロシン及びタイロシンの抗菌スペクトルをそれぞれ表 9 及び 10 に示した。(参照 37) [農水省提出資料 M225_2017] [農水省提出資料 M33_2017]

表 9—酒石酸タイロシンの抗菌スペクトル

菌種	菌株名	MIC(μg/mL)
<i>Aerococcus catalasicus</i> (viridans)	NCIB 9642 (ATCC 29504)	0.78
<i>Arthrobacter atrocyaneus</i>	ATCC 13752	100
<i>Arthrobacter viscosus</i>	ATCC 15294	0.78
<i>Micrococcus luteus</i>	ATCC 9341	<0.05
<i>Microbacterium flavum</i>	ATCC 10340	0.10
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	0.20
<i>Bacillus circulans</i>	ATCC 9966	0.10
<i>Bacillus licheniformis</i>	ATCC 25972	0.39
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	ATCC 11913	0.10
<i>Corynebacterium equi</i>	IAM 1038	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i>	209P	0.78
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	=	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i>	NY-5	0.39
グラム陰性菌		
<i>Alcaligenes faecalis</i>	ATCC 8750	>100
<i>Alcaligenes viscolactis</i>	ATCC 9036	0.78
<i>Comamonas terrigena</i>	IFO 12685	25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 10031	>100
<i>Escherichia coli</i>	NIHJ	100
	K-12	>100
<i>Proteus vulgaris</i>	OXKUS	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NTCC 10490	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IFO 3445	>100
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	SOC	>100
<i>Salmonella enteritidis</i>	=	>100
<i>Salmonella gallinarum</i>	ATCC 9184	>100

<i>Salmonella typhi</i>	T-287	>100
<i>Serratia marcescens</i>	IFO 3736	>100
<i>Shigella sonnei</i>	EW33	>100

—：記載なし

1
2
3

表 910 タイロシンの抗菌スペクトル

試験菌	MIC (μg/mL)
グラム陽性菌	
<i>Bacillus subtilis</i>	0.39
<i>Campylobacter coli</i>	2~4
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0.1~0.2
<i>Micrococcus luteus</i>	0.2
<i>Staphylococcus albus</i>	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.39~3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> (penicillin resistant)	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> (erythromycin resistant)	100
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0.2~0.4
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.1~0.2
グラム陰性菌	
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	100
<i>Brucella abortus</i>	>100
<i>Brucella melitensis</i>	6.25
<i>Brucella suis</i>	12.5
<i>Enterobacter aerogenes</i>	>100
<i>Escherichia coli</i>	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	50
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.78
<i>Pasteurella multocida</i>	25
<i>Proteus vulgaris</i>	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>100
<i>Salmonella enteritidis</i>	>100
<i>Shigella paradysenteriae</i>	100
その他	
<i>Mycobacterium avium</i>	3.13
<i>Mycobacterium phlei</i>	0.39
<i>Mycobacterium</i> sp.	0.2
<i>Mycoplasma</i> spp.	<0.09
<i>Candida albicans</i>	>100
<i>Saccharomyces pastorianus</i>	>100

試験菌	MIC (µg/mL)
<i>Trichophyton interdigitale</i>	>100
<i>Trichophyton rubrum</i>	>100

1
2 (2) 蜜蜂の病原菌（有効菌種等）に対するタイロシンのMIC 分布

3 国内において、アメリカ腐蛆病発生蜂群から分離された *P. larvae* に対する タイロシンを含むマクロライド系抗生物質及びリンコマイシンのMIC 分布を表 1041 に示した。

4 (参照 29) [吐山_1997a]

5 マクロライド系のタイロシン、エリスロマイシン及びミロサマイシンは *P. larvae*
6 に同程度の抗菌力を示し、そのMIC の分布は0.025~0.1 µg/mL であった。リンコマ
7 イシンもマクロライド系抗生物質と同様の抗菌力を示した。

8
9
10 表 1041 国内におけるアメリカ腐蛆病発生蜂群由来 *P. larvae*¹⁾ に対するマクロライド系抗
11 生物質及びリンコマイシンのMIC 分布

薬剤	MIC 分布 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
<u>タイロシン</u>	<u>0.025~0.1</u>	<u>0.05</u>	<u>0.1</u>
<u>ミロサマイシン</u>	<u>≤0.013~0.05</u>	<u>0.05</u>	<u>0.05</u>
<u>エリスロマイシン</u>	<u>0.025~0.1</u>	<u>0.05</u>	<u>0.05</u>
<u>リンコマイシン</u>	<u>≤0.013~0.1</u>	<u>0.05</u>	<u>0.05</u>

12

薬剤	各MIC (µg/mL) における株数					
	≤0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	≥0.39
<u>タイロシン</u>		7	32	8		
<u>エリスロマイシン</u>		8	37	2		
<u>ミロサマイシン</u>	4	17	28			
<u>リンコマイシン</u>	8	10	26	3		

13 1) 1997 年公表文献より。分離年不明。

14 *: 参照 29 では、試験に供した *P. larvae* は「46 株」と記載されている。

15
16 なお、アメリカ腐蛆病の予防薬として、国内では 1999 年 にから ミロサマイシン製
17 剤が、米国では 2005 年 にから 酒石酸タイロシン製剤が承認されているが、その使用
18 により されているが、*P. larvae* に対するマクロライド系抗生物質の MIC 分布が変化
19 したとの推移等の耐性に関する知見は得 みられなかった。

20 参考として、国内において、2001 年にアメリカ腐蛆病発生蜂群から分離された *P.*
21 *larvae* に対するミロサマイシンを含むマクロライド系抗生物質及びリンコマイシン
22 の MIC 分布を表 11 に示した。 (参照 38) [農水省提出資料]

23 マクロライド系のエリスロマイシン及びミロサマイシン並びリンコマイシンの *P.*
24 *larvae* に対する MIC の分布は ≤0.013~0.1 µg/mL であり、ミロサマイシン製剤承認

前と比較して MIC 分布はほぼ同程度であり、耐性を示す株もみられず、*P. larvae* の薬剤感受性に変化はみられなかった。

表 11 国内におけるアメリカ腐蛆病発生蜂群由来 *P. larvae*¹⁾ に対するマクロライド系抗生物質及びリンコマイシンの MIC 分布

薬剤	MIC 分布 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
ミロサマイシン	$\leq 0.013 \sim 0.05$	0.025	0.05
エリスロマイシン	0.025 \sim 0.05	0.05	0.05
リンコマイシン	$\leq 0.025 \sim 0.1$	0.05	0.1

1) 2001 年 4 月以降のアメリカ腐蛆病発生蜂群から分離された菌株。調査期間は 2001 年

注：ブレイクポイントに該当する値なし。n=8

(3) 蜜蜂由来細菌及びはちみつ媒介性病原菌に対する MIC の分布

蜜蜂及びはちみつから分離が報告されている主な細菌属を表 12 に示した。(参照 39-50) [Snowdon_1996] [Gilliam_1997] [Forsgren_2010] [Martinson_2011] [Bottacini_2012] [Moran_2012] [Anderson_2013] [Kwong_2013] [Corby-Harris_2014] [Hroncova_2015] [Rokop_2015] [Kešnerová_2016]

蜜蜂の常在菌は近年研究が進められ、新たな細菌が同定・分類されており、未分類の細菌もある。

蜜蜂の腸から分離された細菌全体の 29% がグラム陽性菌であり、70% がグラム陰性菌及びグラム染色が不定性を示す細菌であると報告されている。(参照 39) [Snowdon_1996]

分離される菌種や系統群は、地域、コロニー及び成長段階によって異なるという報告があるが、働き蜂の腸管から分離される細菌の 95% は主要な 8 菌型種 (phylogroup) で構成されており、その他多様な菌が分離されると報告されている。(参照 42, 44, 48, 49, 52-54) [Martinson_2011] [Moran_2012] [Hroncova_2015] [Rokop_2015] [Engel_2012] [Vojvodic_2013] [Corby-Harris_2014] [Powell_2014]

はちみつの一次的な微生物学的汚染源としては、花粉、蜜蜂の消化管、粉塵、空気、土壌、花蜜等が考えられている。はちみつから一般的に検出される微生物は、酵母及び芽胞形成細菌である。(参照 39, 55) [Snowdon_1996] [EC_2002]

はちみつ自体の特性 (80% 以上の高糖度、低水分活性、低 pH、抗菌活性) により、多くの微生物の増殖が抑制又は殺菌されるため、はちみつからヒトの病原細菌の栄養型は検出されない。しかしながら、*Bacillus*、*Paenibacillus*、*Clostridium* 等のグラム陽性芽胞形成細菌の芽胞ははちみつ中で長期間生残することが可能である。(参照 39, 55-57) [Snowdon_1996] [EC_2002] [Molan_1992] [Bogdanov_2006]

Clostridium 及び *Bacillus* 属菌芽胞の殺滅には、120°C 4 分間以上の加熱が必要であ

1 り、はちみつ蜂蜜の品質を損なわずに、芽胞を殺滅又は除去する処理（加熱、遠心分
2 離等）は適用不可能である。（参照 55, 58） [EC_2002] [消費者庁/厚労省_2012]

3 特に *Bacillus* 属菌の芽胞が通常検出される。一方、*C. botulinum* の芽胞の検出率
4 は高くない。（参照 39, 55） [Snowdon_1996] [EC_2002]

5
6 表 12 蜜蜂及びはちみつ蜂蜜から検出¹⁾が報告されている主な細菌属又は種²⁾

蜜蜂	はちみつ
グラム陽性菌	
<i>Actinomyces</i>	<i>Actinobacteria</i>
<i>Bacillus</i> ³⁾	<i>Bacillus</i> ^{3), 4)}
<u><i>Bifidobacterium asteroides</i></u>	<i>Brevibacillus</i> ³⁾
<i>Clostridium</i> ³⁾	<i>Brevibacterium</i>
<i>Enterococcus faecalis</i> ⁴⁾	<i>Clostridium</i> ³⁾
<i>Frucstobacillus</i>	<i>Lactobacillus</i>
<u><i>Lactobacillus apis, L. melis</i></u>	<i>Micrococcus</i>
<i>Melissococcus plutonius</i> ⁴⁾	<i>Staphylococcus</i>
<i>Micrococcus</i>	
<i>Paenibacillus larvae</i> ^{2), 4)} , <u><i>P. aenibacillus alvei</i></u> ^{2), 4)}	
<i>Staphylococcus</i>	
<i>Streptococcus</i>	
<i>Streptomyces</i>	
<i>Weissella</i>	
グラム陰性菌	
<i>Achromobacter</i>	<i>Alcaligenes</i>
<u><i>Bartonella apis</i> sp. nov.</u>	<i>Enterobacter</i>
<i>Citrobacter</i>	<i>Flavobacterium</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>Klebsiella</i>
<i>Erwinia</i>	<i>Neisseria</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus</i>
<i>Flavobacterium</i>	<i>Pseudomonas</i>
<u><i>Frischella perrara</i></u>	<i>Xanthomonas</i>
<u><i>Gilliamella apicola</i></u>	
<i>Klebsiella</i>	
<u><i>Parasaccharibacter apium</i></u>	
<i>Proteus</i>	
<i>Pseudomonas</i>	
<u><i>Snodgrassella alvi</i></u>	

7 1) 16S rRNA 遺伝子の塩基配列による解析によって検出されており、生菌が分離されていないものを含
8 む。

9 2) 芽胞形成細菌

10 3) *B. cereus* 及び *B. pumilus* の分離数が多い。

11 4) 疾病罹患蜂群から分離される菌。二次感染細菌を含む。

12 * : 下線は主要な 8 菌型に含まれると考えられている細菌

1
2 **① 蜜蜂由来細菌に対する MIC の分布**

3 蜜蜂の腸から分離された細菌のうち、マクロライド系抗生物質の MIC が報告され
4 ているものを表 13 に示した。

5
6 表 13 蜜蜂由来グラム陰性菌に対するタイロシン及びエリスロマイシンの MIC

菌種	菌番号	抗生物質の MIC (µg/mL)			参照
		タイロシン	エリスロマイシン	OTC	
<i>Bartonella apis</i>	PEB0122 ^T (NCIMB 14961 ^T , DSM 29779 ^T)	—	感受性	耐性	(参照 50) [Kešnerová_2016]
	PEB0149	—	感受性	弱い耐性	(参照 50) [Kešnerová_2016]
<i>Gilliamella apicola</i>	wkB1 ^T (NCIMB 14804 ^T , ATCC BAA-2448 ^T)	12	—	30	(参照 46) [Kwong_2013]
<i>Snodgrassella alvi</i>	wkB2 ^T (NCIMB 14803 ^T , ATCC BAA-2449 ^T , NRRL B-59751 ^T)	>50	—	>50	(参照 46) [Kwong_2013]

7 — : 記載なし

8
9 **② はちみつ媒介性病原菌に対する MIC の分布**

10 評価対象動物用医薬品の対象動物は蜜蜂であり、蜜蜂に由来する主な食品（はちみ
11 つ）媒介性病原細菌としては、グラム陽性菌であるボツリヌス菌（*Clostridium*
12 *botulinum*）がある（後述 [III. 6. (1)]）。

13 しかしながら、はちみつから分離された *C. botulinum* に対するタイロシン製剤の
14 薬剤感受性試験の報告はみられなかった。

15 参考として、米国においてボツリヌス食中毒、乳児ボツリヌス症、食品等から分離
16 された *C. botulinum* は、エリスロマイシン及びクリンダマイシンに感受性を示したこ
17 とが報告されている。（参照 59, 60） [Dezfulian_1980] [Swenson_1980]

18
19 **4. 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 **(1) タイロシンの阻害活性**

21 マクロライド系抗生物質の作用機序は、細菌リボソームの 50S サブユニットの 23S
22 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
23 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
24 リボソームへの結合を阻害しリボソームからのペプチジル tRNA の解離を促進し、タ
25 ンパク質合成の延長反応を阻害する。（参照 8, 61） [JECFA_2009_954] [明石_2007]

26 ~~— [II. 4] に記載したとおり、ガミスロマイシン・タイロシンも他のマクロライド系~~
27 ~~抗生物質と同様の作用機序を持ち、この過程が妨げられると細菌は感受性を失うと考~~

1 えられている。

3 (2) マクロライド系抗生物質に対する耐性の基本的機序

4 細菌における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
5 である。(参照 34, 62-64) [小原_2000] [Roberts_1999] [Roberts_2011] [Luangtongkum T_2009]

6 耐性の獲得機構は、外来遺伝子を獲得する場合と遺伝子に変異する場合があり、遺
7 伝子に変異して出現する薬剤耐性菌は、一般的に薬剤への暴露により選択される。(参
8 照 61, 65-67) [明石_2007] [井上_2004] [Norcia_2004] [Harada_2006]

9 ① 標的部位の変化及び修飾

10 内因性の耐性機序としては、マクロライドの結合部位である 23S rRNA のドメイン
11 V の塩基置換及び 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
12 のアミノ酸置換等突然変異による標的部位の構造変化がある。外因性の耐性機序とし
13 ては、伝達性プラスミド等を介した 23S rRNA の特定の塩基をメチル化するメチルト
14 ランスフェラーゼ (ErmB や ErmC 等) をコードした *erm* 遺伝子の獲得である。

15 ② 薬物不活性化作用

16 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
17 ラクトン環内のエステル結合の加水分解などにより生じる。なお、薬物不活性化作用
18 を引き起こす遺伝子は外部からの獲得によるものであり、突然変異によるものではな
19 い。

20 ③ 薬物の排出

21 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
22 出ポンプをコードする遺伝子の獲得・発現又はファシリテータートランスポーターの
23 獲得・発現によって生じる。

24 (3) 耐性遺伝子及び交差耐性

25 *erm* 遺伝子を有する細菌は遺伝子発現により、マクロライド・リンコマイシン・ス
26 トレプトグラミン B (MLS_B) 群全体と交差耐性を示す。(参照 20, 62, 63, 68)

27 [Leclercq_2002] [Roberts_1999] [Roberts_2011] [Vester_2001]

28 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、マクロライド系抗生
29 物質耐性が問題となるヒトの主要な感染症原因菌はグラム陽性菌の黄色ブドウ球菌
30 (*Staphylococcus aureus*)、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae* 及
31 び腸球菌 (*Enterococcus*) である。これらの菌のマクロライド獲得耐性遺伝子の主な
32 ものは、*erm* 及び *mef* 遺伝子である。黄色ブドウ球菌では *ermB*、*ermA* 及び *ermC*
33 遺伝子、*S. pyogenes* では、*ermB*、*ermA*、*mefA* 及び *mefE* 遺伝子、*S. pneumoniae*
34 では *ermB*、*mefE* 及び *mefA* 遺伝子、腸球菌では *ermB* 遺伝子が一般的であり、よく
35 解析されている。(参照 20, 62, 69-71) [Leclercq_2002] [Roberts_1999] [Robinson_2006]
36 [Varaldo_2009] [Del Grosso_2011]

37 これらのマクロライド耐性決定因子は、細菌の可動性遺伝因子上に存在することが
38 ある。それらは、最も一般的なトランスポゾンである Tn3 (~5kb) トランスポゾン
39 又は Tn917 (5,614kb、*ermB* 遺伝子) (*E. faecalis*) 若しくは接合トランスポゾンで
40

1 ある Tn916 (~18kb、*tetM* 遺伝子) (*E. faecalis*) を原型とする複合トランスポゾン
2 (20~26 kb) 上に存在することが多い。(参照 70, 72-75) [Varaldo_2009] [Tomich_1980]
3 [Franke_1981] [Ike_1984] [Clewel1_1988]

4 *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
5 子等が存在する。*S. pyogenes* 及び *S. pneumoniae* の *mefA* 遺伝子は
6 recombinase/integrase が関与する転移遺伝子上に存在することもある。このような転
7 移遺伝子は腸球菌ではプラスミド上に、*S. pyogenes* 及び *S. pneumoniae* では染色体
8 上に存在することが一般的である。(参照 70, 76-78) [Varaldo_2009] [Banks_2003]
9 [Giovanetti_2005] [Palmieri_2012]

10 11 (4) 耐性遺伝子の伝達

12 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
13 は細菌に特異的な遺伝子伝達機構により他の菌に伝達することがある。また、接合転
14 移遺伝子は菌と菌との接合により直接同種及び他菌種の他の菌に伝達することが可
15 能である。

16 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*
17 の形質転換、黄色ブドウ球菌及び *S. pyogenes* のファージによる形質導入等が一般的
18 である。(参照 75, 77) [Clewel1_1988] [Giovanetti_2005] これらの機構により他の属又は
19 種の菌にも遺伝子が伝達する可能性はあるが、同一菌種間又は同一属間での伝達が効
20 率的で、一般的であると考えられる。(参照 66) [Norcia_2004]

21 しかしながら、蜜蜂から分離された細菌におけるマクロライド耐性遺伝子の保有や
22 他の菌への伝達に関する報告はみられなかった。

23 セイヨウミツバチの常在菌である *Gilliamella apicola* 及び *Snodgrassella alvi* は腸
24 管内に共生しており、両菌種のゲノム配列の比較によって 87 遺伝子が高い相同性を
25 示し、宿主と両菌種間の共進化の過程で遺伝子の水平伝達が行われてきたと考察する
26 報告がある。(参照 79) [Kwong_2014]

27 なお、海外において約 50 年間に渡りアメリカ腐蛆病の予防に使用されてきたテト
28 ラサイクリン系抗生物質に対しては、*P. larvae* が耐性を獲得することが報告されてお
29 り、プラスミド上にテトラサイクリン耐性遺伝子 (*tet(K)*、*tet(L)*、*tet(M)*、*tet(C)*等)
30 を保有するとの報告がある。(参照 80-83) [Evans_2003] [Alippi_2007]
31 [Murray_2007] [Tian_2012]

32 33 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

34 (1) マクロライド系抗生物質及び他の系統の抗生物質との交差耐性

35 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代表的な抗生物質を
36 挙げ、マクロライド系抗生物質との交差耐性の有無について記載する。

37 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系抗生物質である
38 エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン及びロキタマイシンの構
39 造式等を表 1516、マクロライド系抗生物質と交差耐性を示すリンコマイシン系抗生
40 物質であるリンコマイシン及びクリンダマイシンの構造式等を表 1617-並びにクロラ

1 ムフェニコールの構造式等を表 ~~1718~~ に示した。(参照 19, 61, 65) [Yao_1999] [明石_2007]
2 [井上_2004]

3 ① マクロライド系

4 タイロシンは、動物用医薬品として使用されている 16 員環のマクロライド系抗生
5 物質であり、ヒトには使用されていない。しかしながら、タイロシンは、ヒト医療で
6 使用されるエリスロマイシン (14 員環)、クラリスロマイシン (14 員環)、アジスロ
7 マイシン (15 員環) 及びツラスロマイシン (15 員環) 等と化学構造が類似している
8 ~~おり、また、抗菌スペクトルもほぼ同じである~~。(参照 61, 65, 66) [明石_2007] [井上_2004]
9 [Norcia_2004]

10 14 員環、15 員環及び 16 員環マクロライド系抗生物質間では交差耐性が認められる
11 ことから、16 員環マクロライド系抗生物質であるタイロシンについても、他のマク
12 ロライド系抗生物質と交差耐性を示すと考えられる。

13 ② ケトライド系

14 ケトライド系抗生物質は、タンパク質合成阻害剤であり、50S サブユニットの 23S
15 rRNA に結合する点はマクロライド系抗生物質と同じであるが、23S rRNA のドメイ
16 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 2 か所に結
17 合する点が異なる。ケトライド系抗生物質は、ペニシリン、マクロライド及びキノロ
18 ン耐性肺炎球菌に対しても強い抗菌活性を有し、他の抗菌性物質との間に交差耐性を
19 示さないという特徴を有する。(参照 20, 65, 68, 84) [Leclercq_2002] [井上_2004]
20 [Vester_2001] [ASTAG_2015]

21 ③ リンコマイシン系

22 リンコマイシン系抗生物質は、表 ~~1617~~ に示すように、構造上は異なるが、マク
23 ロライド系抗生物質と同様に、細菌リボソームの 50S サブユニットに結合してタンパク
24 質合成を阻害し、静菌的に作用する。[III. 4. (2)] に記載したマクロライド耐性
25 機序のうち、特に薬剤の標的部位が変化した場合は、14 員環、15 員環及び 16 員環マ
26 クロライド並びにリンコマイシン全てに交差耐性を獲得する。(参照 61, 65-67) [明石
27 _2007] [井上_2004] [Norcia_2004] [Harada_2006]

28 ④ オキサゾリジノン系

29 リネゾリドもリボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA に結合することによって、
30 タンパク質合成を開始する 70S リボソーム複合体の形成を阻害する。ユニークな結合
31 部位を持つこと及びタンパク質合成の初期段階に作用することから、他のクラスの薬
32 剤との交差耐性はみられない。(参照 85) [グッドマン・ギルマン薬理書[下]_2003b]

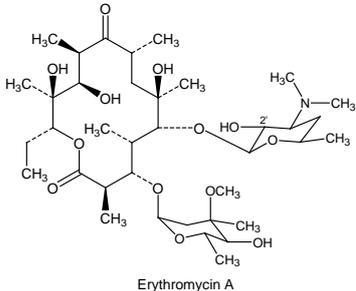
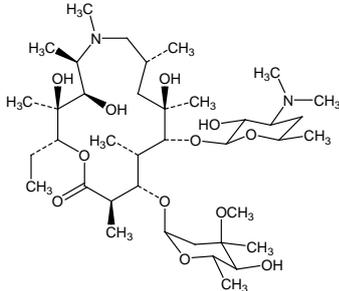
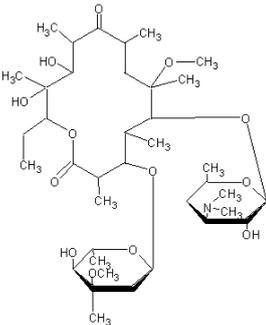
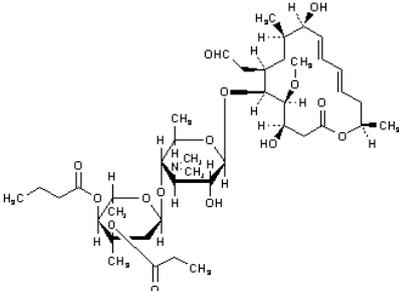
33 ⑤ その他

34 表 ~~1718~~ に示すクロラムフェニコールとその同系統の抗生物質は、マクロライド系
35 抗生物質と同様にリボソームの 50S のサブユニットに結合し、細菌のタンパク質合成
36 を阻害するが、結合部位がマクロライド系と異なるため、通常では交差耐性は示さな
37 い。(参照 86) [グッドマン・ギルマン薬理書[下]_2003a]

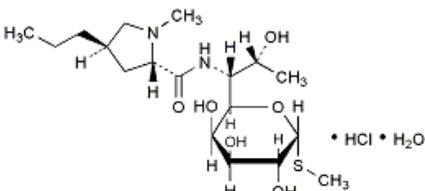
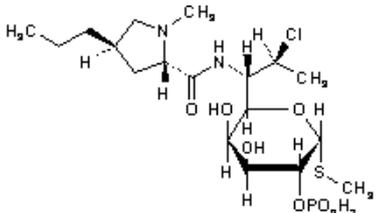
38 なお、*cfr* 遺伝子保有株は 16 員環マクロライド系抗生物質に対し低感受性を獲得す
39 る。(参照 34, 87) [小原_2000] [Wang_2012]

40

1 表 1516 ヒト用医薬品として使用される主要なマクロライド系抗生物質の概要

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

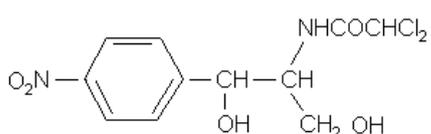
2
3 表 1617 ヒト用医薬品として使用される主要なリンコマイシン系抗生物質の概要

一般名	リンコマイシン (動物用医薬品としても使用)	クリンダマイシン (動物用医薬品(イヌ用のみ)としても 使用)
構造式		
分子式	$C_{18}H_{34}N_2O_6S$	$C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$
適応症	敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚	敗血症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性

	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	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 1748 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 ₂ N ₂ O 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

3

(2) マクロライド系抗生物質の医療分野における重要度

4
5
6
7
8
9
10
11
12

「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」(平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定。以下「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。)において、タイロシンを含む 16 員環マクロライドは、「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」として、「Ⅲ：重要」とランク付けされている。また、エリスロマイシンを除く 14 員環及び 15 員環構造を有するマクロライド系抗生物質は、「ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんど無いもの」という理由から、「Ⅰ：きわめて高度に重要」とランク付けされている。(参照 88) [食安委_ランク付け_2006]

13
14
15
16
17

ヒトの臨床現場において、マクロライド系抗生物質は、カンピロバクター感染症、レジオネラ症、百日咳、マイコプラズマ症、非結核性抗酸菌症及び *Chlamydia trachomatis* による性感染症等の治療に用いられている。大腸菌及び腸球菌に起因する感染症の治療には用いられていない。(参照 84, 89-91)[ASTAG_2015] [Heymann_2008] [JAID/JSC_2005_抗菌薬使用ガイドライン] [JAID_JSC_2015_感染症ガイド_腸管感染症]

18

6. ハザードの特定に係る検討

19

(1) ヒトの感染症病原菌について

20
21
22
23
24

芽胞形成細菌による食品を介した経口感染症として、腸炭疽並びに乳児及び成人型腸管定着性ボツリヌス症が知られており、いずれも感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(平成 10 年法律第 114 号。以下「感染症法」という。)に基づく四類感染症に指定されている。

25
26

はちみつのリスクに関して EU の科学委員会が実施した文献及び疫学情報調査においては、ボツリヌス毒素産生性の *Clostridium* 属菌以外にはちみつにおける微生物学

1 的ハザードはないとされた。*Bacillus* 属菌はしばしばはちみつから検出されるものの、
2 病気を発症させたという記録はなく、ヒトの健康にリスクがあるとは知られていない。

3 (参照 55) [EC_2002]

4 また、国内において、食中毒統計資料によれば 2000～2016 年の間、はちみつを原
5 因食品とした食中毒の発生は報告されていない。(参照 92) [厚生省_食中毒発生事例
6 _2000-2016]

7 ① 腸炭疽

8 *B. anthracis* の芽胞の経口摂取によって起きる腸炭疽は、感染獣の肉を摂食するこ
9 とによって発症し、炭疽の中でも稀である。(参照 93) [感染研_2005_IDWR] はちみつに
10 よる感染の報告はない。

11 なお、炭疽は、感染症法による届出が開始された 1999 年以降、国内では発生の報
12 告がない。(参照 94) [感染研_2012a_マニュアル]

13 炭疽の発症者への治療にはペニシリン G、シプロフロキサシン、ドキシサイクリン
14 等の投与が推奨される。(参照 93, 95) [感染研_2005_IDWR] [感染研_発生動向調査年別]

15 ② 乳児ボツリヌス症及び成人腸管定着ボツリヌス症

16 *C. botulinum* の芽胞を含む食品を介して感染するボツリヌス症として、乳児ボツリ
17 ヌス症及び成人腸管定着ボツリヌス症がある。

18 乳児ボツリヌス症は生後 1 年未満の乳児が *C. botulinum* 芽胞を経口的に摂取した
19 場合、菌が腸管内で増殖後、産生した毒素により発症する。1 歳以上の健康なヒトで
20 は、経口摂取された芽胞は宿主腸内細菌叢の作用で定着が阻害され、通常病気を引き
21 起こさない。成人腸管定着ボツリヌス症は、成人や 1 歳以上の小児が乳児ボツリヌス
22 症と同じ機序によって発症するボツリヌス症で、明確な原因食品や創傷ボツリヌス症
23 の証拠がなく、消化管に基質的あるいは機能的障害があるか、抗菌剤を使用している
24 場合に発症するといわれている。(参照 96, 97) [感染研_1999_IDWR] [感染研_2017_IASR]

25 国内では、1986 年に最初の乳児ボツリヌス症が報告され、その後 1980 年代に発生
26 した 12 症例ははちみつの摂取が原因だったと考えられている。1987 年には、厚生省
27 (当時) から「1 歳未満の乳児に蜂蜜を与えないように」という指導が出された。そ
28 の後ははちみつが原因とされた症例の発生は 1989 年に神奈川県で 1 例報告され、1990
29 ～2016 年の間発生はなかった。(参照 98, 99) [厚生省_1987] [感染研_2012b_マニュアル]
30 2017 年 3 月、乳児ボツリヌス症による国内初の死亡事案が発生し、調査ではちみつ
31 の摂取が原因とされ、厚生労働省及び農林水産省が関係事業者及び消費者等に対する
32 注意喚起を行った。(参照 100, 101) [厚生省_2017] [農水省_2017]

33 国内における 1986 年のはちみつの汚染状況調査では、巣箱から直接採取したもの、
34 市販品、国産品、輸入原料及び輸入製品の計 512 検体のうち 27 検体 (5.3%) から
35 *C. botulinum* が検出されている。米国では市販はちみつの 10～15% から *C.*
36 *botulinum* が検出されている。(参照 98) [厚生省_1987]

37 乳児ボツリヌス症は深刻な病気ではあるが、死亡率は非常に低い。ヒトの医療分野
38 において、ボツリヌス症の治療は対症療法であり、マクロライド系及びリンコマイシ
39 ン系抗生物質を治療薬として使用しない。(参照 55, 90) [EC_2002] [JAID/JSC_2005_抗菌薬
40 使用ガイドライン]

（２）ヒトの常在菌及びそのマクロライド系又はリンコマイシン系抗生物質耐性菌による感染症の検討

[Ⅲ. 3. (3)] に記載した蜜蜂のコロニーから検出が報告されている腸球菌等についても、蜜蜂に対して酒石酸タイロシンを使用した結果、マクロライド系又はリンコマイシン系抗生物質耐性株が選択される可能性が考えられるが、一般的にそれらの菌の病原性は非常に低く、[Ⅲ. 3. (3)] に記載したはちみつの性状から、腸球菌等の非芽胞形成細菌ははちみつ中で生存できず、はちみつを介したヒトへの感染は想定されないと考えられる。

7. ハザードの特定

ハザードとして特定される感染症の原因菌は、蜜蜂に対する評価対象動物用医薬品の使用により薬剤耐性菌が選択され、ヒトが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。

蜜蜂においては、働き蜂の腸内やはちみつ等から *Bacillus*、*Paenibacillus* 及び *Clostridium* 属菌等の芽胞形成細菌が分離され、コロニー内から腸球菌等が分離されることがある。したがって、蜜蜂のアメリカ腐蛆病の予防のために酒石酸タイロシンを投与した場合、これらの細菌においてマクロライド系及びリンコマイシン系抗生物質耐性株が選択される可能性があると考えられるが、非芽胞形成細菌ははちみつでは生存できない。

Bacillus、*Paenibacillus* 及び *Clostridium* 属菌に対して、マクロライド系及びリンコマイシン系抗生物質は抗菌活性を示し、*Bacillus* 属菌 (*B. sphaericus* 及び *B. subtilis*) 及び *Clostridium* 属菌 (*C. perfringens*) のマクロライド系及びリンコマイシン系抗生物質耐性株は *erm* 遺伝子等の薬剤耐性決定因子を保有しているとの報告がある。しかしながら、はちみつの摂食による *Bacillus* 属菌の芽胞感染は記録がなく、はちみつの微生物学的ハザードはボツリヌス毒素産生性 *Clostridium* 属のみと考えられている。

上述のとおり *C. botulinum* はマクロライド系抗生物質感受性だが、耐性菌の出現については知られていない。また、ヒトの医療分野において、*C. botulinum* による乳児ボツリヌス症の治療は対症療法であり、マクロライド系及びリンコマイシン系抗生物質を治療薬として使用しない。

このように、家畜のみに使用される抗菌性物質であるタイロシンは、ヒトに使用される他のマクロライド系及びリンコマイシン系抗生物質と交差耐性を示しすものの、蜜蜂に酒石酸タイロシンを使用した結果として薬剤耐性菌が選択される可能性は否定できないが、①蜜蜂由来細菌におけるマクロライド系及びリンコマイシン系抗生物質耐性菌は報告されていないこと、②その特性からはちみつ中で非芽胞形成細菌が生存できないこと、③はちみつを介してヒトに伝播する可能性のある芽胞形成細菌による感染症は稀であり、その治療にマクロライド系及びリンコマイシン系抗生物質が使用されないことから、~~蜜蜂に酒石酸タイロシンを使用した結果として薬剤耐性菌が選択される可能性はあるが~~、蜜蜂由来食品を介してヒトの健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌

1 はないと判断した。

2

3 IV. 食品健康影響評価について

4 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酒石酸タイ
5 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の承認事項
6 の一部変更（対象動物に蜜蜂を追加）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評
7 価は、以下のとおりと考えた。

8

9 (1) 評価対象動物用医薬品である酒石酸タイロシン製剤が、蜜蜂に使用されることによ
10 り、タイロシン並びにこれと交差耐性が認められるマクロライド系及びリンコマイシ
11 ン系抗生物質に対する薬剤耐性菌が選択される可能性は否定できない。しかしながら、
12 蜜蜂由来細菌におけるマクロライド系及びリンコマイシン系抗生物質耐性菌は報告さ
13 れていないこと、その特性からはちみつ中で非芽胞形成細菌は生存できず、はちみつ
14 を介してヒトに伝播する可能性のある芽胞形成細菌による感染症は稀であり、その治
15 療にタイロシンを含むマクロライド系及びリンコマイシン系抗生物質は使用されない
16 ことから、特定すべきハザードはないと判断した。したがって、酒石酸タイロシン製
17 剤を蜜蜂に使用することによって選択された薬剤耐性菌が、食品を介してヒトの健康
18 に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

19

20 (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
21 とは言えず、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
22 考えるため、国際機関における検討状況等を含め新たな科学的知見・情報の収集が必
23 要である。

24

1 <別紙 検査値等略称>

略称	名称
CLSI	臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute)
EFSA	欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority)
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)
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)
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

2

1 <別紙参考資料：蜜蜂に関する情報>

2 (参考1) 蜜蜂の生態と感染症

3 蜜蜂は女王蜂、働き蜂（外勤蜂、内勤蜂）、雄蜂による社会構造を持つ蜂群（コロニ
4 ー）を形成する。生存期間は女王蜂が2～5年程度、働き蜂及び雄蜂は数か月で死亡
5 し、常に個体が蜂群の中で新陳代謝をしている。この中で、働き蜂の代表的な行動は
6 蜜源植物へ訪花して花蜜や花粉を採集することである。働き蜂は花から花蜜を吸引し、
7 蜜嚢に貯めて巣へ運び、吐き出す時に唾液を加える。（参照 102, 29, 30）[\[田先_1996\]](#) [\[吐山_1997a\]](#) [\[吐山_1997b\]](#)

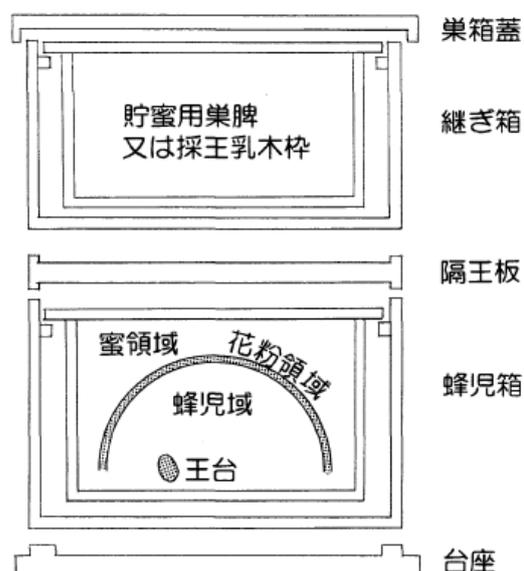
9 働き蜂になる卵は産卵された後に、3日の卵中発生過程を経て孵化する。孵化後の
10 幼虫は約3日間ゼリーだけを与えられ、4日ごろからゼリーと花粉・はちみつを混ぜ
11 た餌を与えられて成長する。6日目の後半になると内勤蜂によって巣房に蓋がかけら
12 れ、幼虫は繭を吐きながら、胃と通じた肛門から脱糞し、蛹に変態する。この変態の
13 過程で、多くの腸内細菌叢は死滅すると考えられている。蛹の時期には外部から餌を
14 摂取することなく発生過程を続け、産卵から数えて約21日目に羽化し、蓋を咬み破
15 って姿を現す。（参照 29, 30, 103）[\[吐山_1997a\]](#) [\[吐山_1997b\]](#) [\[Engel_2013\]](#)

16 働き蜂の幼虫に与えられる乳はワーカーゼリーと呼ばれる。ゼリーは、育児蜂が花
17 粉を摂取し、これが胃（中腸）で消化・吸収された栄養素を用いて、頭部・顎部にあ
18 る乳腺細胞が生産し、分泌される半液状の乳である。（参照 29, 30）[\[吐山_1997a\]](#) [\[吐山_1997b\]](#)

20 蜜蜂は一つ一つの巣房の中で蜂児を育て、蜜を貯め、あるいは花粉を蓄える。その
21 配置は図のように巣脾のほぼ中ほどから下が蜂児を育てる蜂児圏、その周りを取り囲
22 むように花粉を蓄える花粉圏、さらにその上と外側がはちみつを貯める貯蜜圏になっ
23 ている。蜂が活動期に入って花蜜が採れるようになると、蜂が巣の上の方へはちみつ
24 を貯める習性を利用して、育児のための巣箱の上に継ぎ箱と呼ばれる箱を継ぎ足して、
25 この中にはちみつを蓄えさせて採取する。1枚の巣脾枠に貯蜜圏と育児圏の両方がある
26 場合は、採蜜が容易にできるよう隔王板を用いて巣箱内で両圏を区分する（[下右図](#)）。
27 はちみつは主として花の多い春先から初
28 夏と早秋期に採取される。（参照 102, 29,

29 30）[\[田先_1996\]](#) [\[吐山_1997a\]](#) [\[吐山_1997b\]](#)

30 はちみつからは、蜜蜂由来の細菌及び
31 採蜜やビン詰め加工などのはちみつ生産
32 工程においてヒトによって混入した細菌
33 が検出される。養蜂生産物は、生きた蜜
34 蜂の巣箱から取り出され、瓶詰以外の加
35 工の入らない状態で消費者の口に入るも
36 のが多い。このため、その衛生状態は、
37 生産から加工段階での衛生管理に大きく
38 依存する。（参照 104）[\[養蜂技術指導手引き](#)
39 [書2_2015\]](#)



1 コロニーはさまざまな環境要因から守る構造となっているが、寄生虫、病原菌、ウ
2 イルス等の内部に直接侵入するような要因に対してはこの防御機構がうまく働かず、
3 致命的な影響を受けることが多い。(参照 104) [養蜂技術指導手引き書 2_2015]

4 蜜蜂は、巣箱の中で密集して生活し、働き蜂同士は常に高頻度で接触している。そ
5 のために、病原菌・ウイルスなどが、コロニー全体に蔓延するのに適した状態である。
6 また、巣内は高温多湿で、細菌の繁殖には非常に適した環境である。一度疾病が発生
7 すれば、感染は急速に巣内に蔓延する。(参照 104) [養蜂技術指導手引き書 2_2015]

8 コロニーでは働き蜂が幼虫の世話をするため、幼虫の一部が疾病にかかった場合、
9 その幼虫の世話をした働き蜂が別の幼虫を世話することで疾病の蔓延を招くとともに、
10 感染を絶つことも難しい。また、盗蜂や外勤蜂の他のコロニーへの迷い込みが疾病の
11 感染拡大の原因になっている。弱いコロニーは疾病に罹っていることが多く、盗蜂に
12 よって蜜だけでなく病原体も運ぶことになる。更に、蜜蜂の近親交配による衰勢化や
13 家畜化による耐病性の低下も考えられる。(参照 104) [養蜂技術指導手引き書 2_2015]

14 15 (参考 2) アメリカ腐蛆病及びその起因菌 *Paenibacillus larvae*

16 腐蛆病は蜜蜂の幼虫を侵す疾病で、グラム陽性の有芽胞桿菌であるアメリカ腐蛆病
17 菌 (*P. larvae*) によるアメリカ腐蛆病、グラム陽性槍先状レンサ球菌のヨーロッパ腐
18 蛆病菌 (*Melissococcus plutonius*) によるヨーロッパ腐蛆病がある。国内では、両病
19 が 1955 年から腐蛆病として家畜伝染病予防法に基づく家畜伝染病に指定されおり、
20 届出の対象となっている。(参照 105) [動衛研_腐蛆病]

21 通常、この *P. larvae* は芽胞の形で存在し、芽胞に汚染された餌を通して若齢幼虫
22 に摂取されたときに感染が起こる。自然界でこの菌種が増殖型になるのは芽胞が幼虫
23 の消化管内に取り込まれたときだけであるといわれている。*P. larvae* の芽胞はコロニ
24 ー内の成虫やはちみつ中に数年間存在したのちに、アメリカ腐蛆病を起こすことがあ
25 る。(参照 29, 106) [吐山_1997a] [Lindstrom_2008]

26 アメリカ腐蛆病は、*P. larvae* の芽胞が蜜蜂の幼虫に餌を介して経口感染し、敗血症
27 死を引き起こす。アメリカ腐蛆病は幼虫が存在する期間はいつでも発生し、有蓋蜂児
28 が主に死亡し、粘稠性で茶褐色の腐蛆、巣房蓋の陥凹や小孔が見られ、時に膠臭があ
29 る。感染死亡した幼虫は、働き蜂によって除外されるが、同時に、接触した蜂が芽胞
30 を巣内に拡散することになる。芽胞は熱や酸などに耐性があり、長期的に巣箱環境に
31 生存するため、一度巣内が汚染されると根絶は難しい。(参照 104, 105, 107) [養蜂技
32 術指導手引き書 2_2015] [動衛研_腐蛆病] [養蜂マニュアル_2011]

33 *P. larvae* の芽胞は、はちみつ及び蜜ろう等の蜜蜂由来生産物並びに環境中で 3~10
34 年、乾燥した蜂児の扁平状の死骸内では 35 年以上生存する。(参照 108) [OIE_2016]

35 *P. larvae* には複数の遺伝子型があり、遺伝子型の一部がプラスミドを保有すること
36 が報告されている。(参照 109) [Neuendorf_2004]

37 *P. larvae* のヒトへの感染は通常低リスクだが、注射薬物使用者が芽胞汚染されたは
38 ちみつを含むオピオイド系麻薬を複数回注射接種したことによる致命的な敗血症例
39 の報告がある。(参照 108, 110) [OIE_2016] [Rieg_2010]

40 なお、アメリカ腐蛆病菌は、従前は *Bacillus larvae* と称されていたが、分類学上の

1 整理の結果、現在では *Paenibacillus larvae* に名称が変更されている。(参照 111)
 2 [Genersch_2006]

3
 4 < (別紙参考 3 資料) : 蜜蜂用語 >

用語	解説
コロニー、蜂群 (colony)	蜜蜂の社会的集合単位。通常 1 コロニー=1 巣箱 (hive) で 1 匹の女王と関連する働き蜂 (外勤蜂及び内勤蜂 (育児蜂))、雄蜂からなる
育児箱 (brood chamber)	女王蜂が産卵し、蜂児や蛹を収容する蜜蜂コロニーの居住する箱
採蜜	蜜蜂が集めたはちみつの収穫
集蜜	蜜蜂による蜜の採取
巣房 (cell)	ハチの巣の内部につくられる、幼虫の成育や蜜の貯蔵などのための六角形の小部屋
巣蜜	育児箱の貯蜜枠に貯えられるはちみつ
巣枠 (frame)	育児箱又は継箱内にいれる巣房を作る枠
貯蜜	蜂児等の育成用に空の巣房に貯えられる余剰の蜜
継ぎ箱 (honey supers)	育児箱の上に乗せて蜜蜂に貯蜜を行わせ、採蜜するための箱
盗蜂 (robbing)	他の群の群に侵入して貯蜜してある蜜を盗む蜂
蜂児 (brood)	蜜蜂の子虫。卵 (egg)、幼虫 (larvae)、蛹 (pupa) を合わせた用語
蜜嚢、蜜胃 (crop)	花粉や水を一時的に貯蔵する食道膨大部
有蓋巣房 (sealed brood)	蓋がされた巣房。育児枠では蜂児が蛹になる前に有蓋となる。一方、余剰蜜については、はちみつが熟成されてくると蓋がされる。一方、腐蛆病では有害巣房中で死亡した蜂児により、蓋がへこんだり、小孔が開くため、当該疾病の特徴的所見として認められる
余剰蜜	継箱の巣枠にためられたはちみつ。通常商用のはちみつとして採蜜される
流蜜	花が咲き、蜜蜂が蜜を採取できる状況

(参照 6, 34, 35) [概要_2017] [田先_1996] [吐山_1997a]

5
 6

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
3 評価指針. 2004.
- 4 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
5 性菌に関する食品健康影響評価. 2014.
- 6 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
7 性菌に関する食品健康影響評価. 2015.
- 8 4. 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
9 性菌に関する食品健康影響評価. 2012.
- 10 5. 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. ガミスロマイシンを有効成分とする豚の注
11 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（案）. 2017.
- 12 6. 日本イーライリリー株式会社. 動物用医薬品製造販売事項変更承認申請 タイラン水溶散の概要 み
13 つばちの腐蛆病の予防に関する効能追加. 2017.（非公表）
- 14 7. 二宮幾代治, 7.1 タイロシン (tylosin) . in 動物の抗生物質. 養賢堂. 1987.
- 15 8. JECFA. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Technical Report Series 954,
16 3.9 Tylosin, p94-107. 2009.
- 17 9. JECFA. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO Food Additives
18 Series No.61, Tylosin, p.183-216. 2009.
- 19 10. 食品安全委員会. 動物用医薬品・飼料添加物評価書. タイロシン（第2版）. 2016.
- 20 11. FDA-CVM. Freedom of information summary. Supplemental new animal drug application. NADA
21 013-076. TYLAN (tylosin tartrate) Soluble. 2005.
- 22 12. Health Canada. Veterinary drugs directorate. Notice of compliance (NOC) and drug notification
23 form (DNF) for tylan soluble. 2013.
- 24 13. NCBI. PubChem. Tylosin tartarate. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
- 25 14. NCBI. PubChem. Tylosin A. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
- 26 15. NCBI. PubChem. Tylosin B. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
- 27 16. NCBI. PubChem. Tylosin C. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
- 28 17. NCBI. PubChem. Tylosin D. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
- 29 18. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. Antimicrobial Agents and
30 Chemotherapy. 1995;39: 577-85.
- 31 19. Yao J, Moellering Jr R, Chapter 116. Antibacterial agents, in Manual of Clinical Microbiology 7th
32 ed., M PR, B EJ, P MA, T FC, Y RH, Eds. 1999, ASM Press: Washington DC. p. 1474-1504.
- 33 20. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance
34 elements and their clinical implications. Clinical Infectious Diseases. 2002;34: 482-492.
- 35 21. Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M. The mechanism of action of macrolides, lincosamides and
36 streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. Journal of Molecular
37 Biology. 2003;330: 1005-14.
- 38 22. Paesen J, Cypers W, Pauwels K, Roets E, Hoogmartens J. Study of the stability of tylosin A in
39 aqueous solutions. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 1995;13(9):1153-9.
- 40 23. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量(2005

- 1 ~2015) . <http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/> (accessed 2017-3-18).
- 2 24. 欠番
- 3 25. 農林水産省. 生産局. 養蜂をめぐる情勢 (平成28年10月) . 2016.
- 4 <http://www.maff.go.jp/j/chikusan/kikaku/lin/sonota/attach/pdf/bee-3.pdf> (accessed 2017-4-5).
- 5 26. 農林水産省. 消費・安全局. 家畜伝染病発生累年比較 (1934~2016) .
- 6 http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/kansi_densen/kansi_densen.html (accessed 2017-4-27).
- 7 27. FDA-CVM. Guidance for Industry #152. Evaluating the Safety of Antimicrobial New Animal
- 8 Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human Health Concern. 2003.
- 9 28 Murphy D, Ricci A, Auce Z, Beechinor JG, Bergendahl H, Breathnach R, *et al.* EMA and EFSA
- 10 Joint Scientific Opinion on measures to reduce the need to use antimicrobial agents in animal
- 11 husbandry in the European Union, and the resulting impacts on food safety (RONAFA). EFSA
- 12 Journal. 2017;15: 4666.
- 13 29. 吐山豊秋, 岡山敦子, 中島千絵, 迫川朋子, 片岡重明, 中村晃. アメリカ腐蛆病の防除に有効な薬剤の
- 14 検索. 日本獣医師会雑誌. 1997a;50: 429-37.
- 15 30. 吐山豊秋. 蜜蜂における薬理学的研究. 日薬理誌. 1997b;110:183-93.
- 16 31. 日本イーライリリー株式会社. 動物用医薬品製造販売事項変更承認申請 タイラン水溶散の概要 添
- 17 付資料15 (非公表) .
- 18 32. Nozal Nalda MJ, Bernal Yagüe JL, Martín Gómez MT, Jiménez Sevilla JJ, Bernal del Nozal J,
- 19 Higes Pascual M. Trace analysis of antibacterial tylosin A, B, C and D in honey by liquid
- 20 chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry. Journal of Separation Science.
- 21 2006;29: 405-13.
- 22 33. Thompson TS, Pernal SF, Noot DK, Melathopoulos AP, van den Heever JP. Degradation of
- 23 incurred tylosin to desmycosin—Implications for residue analysis of honey. Analytica Chimica
- 24 Acta. 2007;586: 304-11.
- 25 34. 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: 169-190.
- 26 35. Nakajima Y. Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics. J Infect Chemother.
- 27 1999; 5:61-74.
- 28 36. Prescott JF and Baggot JD. 11 Lincosamide, Macrolides, and Pleuromutilins. In Antimicrobial
- 29 Therapy in Veterinary Medicine. 2000. p229-262
- 30 37. 農林水産省. 平成27年度抗菌性物質薬剤耐性評価情報整備事業① (マクロライド系等抗菌剤に関する
- 31 情報整備) のうちマクロライド系抗生物質の報告書 (公益社団法人日本動物用医薬品協会) 添付資料
- 32 M33 (非公表) .
- 33 38. 農林水産省提出資料. ミロサマイシンに対するみつばちアメリカ腐蛆病菌の感受性測定試験 (非公表)
- 34 39. Snowdon JA, Cliver DO. Microorganisms in honey. International Journal of Food Microbiology.
- 35 1996;31: 1-26.
- 36 40. Gilliam M. Identification and roles of non-pathogenic microflora associated with honey bees.
- 37 FEMS Microbiology Letters. 1997;115:1-10.
- 38 41. Forsgren E. European foulbrood in honey bees. Journal of Invertebrate Pathology.
- 39 2010;103:S5-S9.
- 40 42. Martinson VG, Danforth BN, Minckley RL, Rueppell O, Tingek S, Moen N. Molecular Ecology.

- 1 2011;20:619-28.
- 2 43. Bottacini F, Milani C, Turrone F, Sánchez B, Foroni E, Duranti S, et al. *Bifidobacterium asteroides*
3 PRL2011 Genome Analysis Reveals Clues for Colonization of the Insect Gut. *PLOS ONE*. 2012;7:
4 e44229.
- 5 44. Moran NA, Hansen AK, Powell JE, Sabree ZL. Distinctive Gut Microbiota of Honey Bees Assessed
6 Using Deep Sampling from Individual Worker Bees. *PLOS ONE*. 2012;7: e36393.
- 7 45. Anderson KE, Sheehan TH, Mott BM, Maes P, Snyder L, Schwan MR, et al. Microbial Ecology of
8 the Hive and Pollination Landscape: Bacterial Associates from Floral Nectar, the Alimentary
9 Tract and Stored Food of Honey Bees (*Apis mellifera*). *PLOS ONE*. 2013;8: e83125.
- 10 46. Kwong WK, Moran NA. Cultivation and characterization of the gut symbionts of honey bees and
11 bumble bees: description of *Snodgrassella alvi* gen. nov., sp. nov., a member of the family
12 Neisseriaceae of the Betaproteobacteria, and *Gilliamella apicola* gen. nov., sp. nov., a member of
13 Orbaceae fam. nov., Orbales ord. nov., a sister taxon to the order 'Enterobacteriales' of the
14 Gammaproteobacteria. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*.
15 2013;63: 2008-18.
- 16 47. Corby-Harris V, Snyder LA, Schwan MR, Maes P, McFrederick QS, Kirk E, Anderson KE. Origin
17 and effect of Alpha 2.2 *Acetobacteraceae* in honey bee larvae and description of
18 *Parasaccharibacter apium* gen. nov., sp. nov. *Applied and Environmental Microbiology*.
19 2014a;80(24):7460-72.
- 20 48. Hroncova Z, Havlik J, Killer J, Doskocil I, Tyl J, Kamler M, et al. Variation in honey bee gut
21 microbial diversity affected by ontogenetic stage, age and geographic location. *PLoS One*. 2015;10:
22 e0118707.
- 23 49. Rokop ZP, Horton MA, Newton ILG. Interactions between Cooccurring Lactic Acid Bacteria in
24 Honey Bee Hives. *Applied and Environmental Microbiology*. 2015;81: 7261-70.
- 25 50. Kešnerová L, Moritz R, Engel P. *Bartonella apis* sp. nov., a honey bee gut symbiont of the class
26 Alphaproteobacteria. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*.
27 2016;66: 414-21.
- 28 51. Engel P, Martinson VG, Moran NA. Functional diversity within the simple gut microbiota of the
29 honey bee. *PNAS*. 2012;109:11002-7.
- 30 52. Vojvodic S, Rehan AM, Anderson KE. Microbial gut diversity of Africanized and European honey
31 bee larval instars. *PLoS ONE*. 2013;8(8): e72106.
- 32 53. Corby-Harris V, Maes P, Anderson KE. The bacterial communities associated with honey bee
33 (*Apis mellifera*) foragers. *PLoS ONE*. 2014b;9(4): e95056.
- 34 54. Powell JE, Martinson VG, Urban-Mead K, Morana NA. Routes of acquisition of the gut microbiota
35 of the honey bee *Apis mellifera*. *Applied and Environmental Microbiology*. 2014;80:7378-87.
- 36 55. European Commission. Opinion of the scientific committee on veterinary measures relating to
37 public health on honey and microbiological hazards. Adopted on 19-20 June 2002.
- 38 56. Molan PC. The Antibacterial activity of honey. 1. The nature of the antibacterial activity. *Bee*
39 *World*. 1992;73(1):5-28.
- 40 57. Bogdanov S. Contaminants of bee products. *Apidologie*. 2006;37 (1):1-18.

- 1 58. 消費者庁と厚生労働省.容器包装詰低酸性食品に関するボツリヌス食中毒対策について(平成24年8月2
2 日付け消食表第343号・食安基発0802第3号・食安基発0802第4号消費者庁食品表示課長・厚生労働省
3 医薬食品局食品安全部基準審査課長・監視安全課長通知) . 2012.
4 http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/gyousei/dl/120802_1.pdf (accessed
5 2017-4-27)
- 6 59. Dezfulian M, Dowell VR Jr. Cultural and physiological characteristics and antimicrobial
7 susceptibility of *Clostridium botulinum* isolates from foodborne and infant botulism cases. Journal
8 of Clinical Microbiology. 1980;11(6):604-9.
- 9 60. Swenson JM, Thornsberry C, McCroskey LM, Hatheway CL, Dowell VR Jr. Susceptibility of
10 *Clostridium botulinum* to thirteen antimicrobial agents. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
11 1980;18(1):13-9.
- 12 61. 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.
- 13 62. Roberts M, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen L, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide and
14 macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. Antimicrobial Agents and
15 Chemotherapy. 1999;43: 2823-2830.
- 16 63. Roberts MC. Environmental macrolide-lincosamide-streptogramin and tetracycline resistant
17 bacteria. Frontiers in Microbiology. 2011;2:1-8.
- 18 64. Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue C, Zhang Q. Antibiotic resistance in
19 *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. Future Microbiology. 2009;4: 189-200.
- 20 65. 井上松久, 兼子謙一, 中野竜一, 佐藤義則, 新井進. マクロライド及びケトライド耐性肺炎球菌の分子
21 解析による評価. The Japanese Journal of Antibiotics. 2004;57: 425-37.
- 22 66. Norcia L, Silvia A, Santoro S, Retsema J, Letavic M, Bronk B, *et al.* *In vitro* microbiological
23 characterization of a novel azalide, two triamilides and an azalide ketal against bovine and
24 porcine respiratory pathogens. The Journal of Antibiotics (Tokyo). 2004;57: 280-8.
- 25 67. Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, Takahashi T. Characterization of Macrolide-Resistant
26 *Campylobacter coli* Isolates from Food-Producing Animals on Farms Across Japan during 2004.
27 The Journal of Veterinary Medical Science. 2006;68: 1109-1111.
- 28 68. Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA.
29 Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2001;45: 1-12.
- 30 69. Robinson D, Sutcliffe J, Tewodros W, Manoharan A, Bessen D. Evolution and global dissemination
31 of macrolide-resistant group A streptococci. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2006;50:
32 2903-11.
- 33 70. Varaldo P, Montanari M, Giovanetti E. Genetic elements responsible for erythromycin resistance
34 in streptococci. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2009;53: 343-53.
- 35 71. Del Grosso M, Camilli R, Barbabella G, Northwood J, Farrell D, Pantosti A. Genetic resistance
36 elements carrying *mef* subclasses other than *mef(A)* in *Streptococcus pyogenes*. Antimicrobial
37 Agents and Chemotherapy. 2011;55: 3226-30.
- 38 72. Tomich P, An F, Clewell D. Properties of erythromycin-inducible transposon Tn917 in
39 *Streptococcus faecalis*. Journal of Bacteriology. 1980;141: 1366-74.
- 40 73. Franke A, Clewell D. Evidence for a chromosome-borne resistance transposon (Tn916) in

- 1 Streptococcus faecalis that is capable of "conjugal" transfer in the absence of a conjugative plasmid.
2 Journal of Bacteriology. 1981;145: 494-502.
- 3 74. Ike Y, Clewell D. Genetic analysis of the pAD1 pheromone response in Streptococcus faecalis,
4 using transposon Tn917 as an insertional mutagen. Journal of Bacteriology. 1984;158: 777-83.
- 5 75. Clewell D, Flannagan S, Ike Y, Jones J, Gawron-Burke C. Sequence analysis of termini of
6 conjugative transposon Tn916. Journal of Bacteriology. 1988;170: 3046-52.
- 7 76. Banks D, Porcella S, Barbian K, Martin J, Musser J. Structure and distribution of an unusual
8 chimeric genetic element encoding macrolide resistance in phylogenetically diverse clones of group
9 A Streptococcus. The Journal of Infectious Diseases. 2003;188: 1898-908.
- 10 77. Giovanetti E, Brenciani A, Vecchi M, Manzin A, Varaldo P. Prophage association of *mef(A)*
11 elements encoding efflux-mediated erythromycin resistance in Streptococcus pyogenes. Journal of
12 Antimicrobial Chemotherapy. 2005;55: 445-51.
- 13 78. Palmieri C, Mingoia M, Massidda O, Giovanetti E, Varaldo P. Streptococcus pneumoniae
14 transposon Tn1545/Tn6003 changes to Tn6002 due to spontaneous excision in circular form of the
15 *erm(B)*- and *aphA3*-containing macrolide-aminoglycoside-streptothricin (MAS) element.
16 Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012;56: 5994-7.
- 17 79. Kwong WK, Engel P, Koch H, Moran NA. Genomics and host specialization of honey bee and
18 bumble bee gut symbionts. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2014;111: 11509-14.
- 19 80. Evans JD. Diverse origins of tetracycline resistance in the honey bee bacterial pathogen
20 Paenibacillus larvae. Journal of Invertebrate Pathology. 2003, 83:46-50.
- 21 81. Alippi AM, López AC, Reynaldi FJ, Grasso DH, Aguilar OM. Evidence for plasmid-mediated
22 tetracycline resistance in Paenibacillus larvae, the causal agent of American Foulbrood (AFB)
23 disease in honeybees. Veterinary Microbiology. 2007;125:290-303.
- 24 82. Murray KD, Aronstein KA, de León JH. Analysis of pMA67, a predicted rolling-circle replicating,
25 mobilizable, tetracycline-resistance plasmid from the honey bee pathogen, Paenibacillus larvae.
26 Plasmid. 2007;58:89-100.
- 27 83. Tian B, Fadhil NH, Powell JE, Kwong WK, Moran NA. Long-term exposure to antibiotics has
28 caused accumulation of resistance determinants in the gut microbiota of honeybees. mBio.
29 2012;3(6):e00377-12.
- 30 84. Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG). Importance Ratings and
31 Summary of Antibacterial Uses in Humans in Australia. 2015.
- 32 85. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 第47章 抗微生物薬. リネゾリド, in グッドマン・ギルマン薬理書
33 [下], 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀監訳, Editor. 2003, 廣川書店: 東京. p. 1601-1603.
- 34 86. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, 第47章 抗微生物薬. クロラムフェニコール, in グッドマン・ギルマン
35 薬理書 [下], 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀, Editor. 2003, 廣川書店: 東京. p. 1582-1588.
- 36 87. Wang Y, Zhang W, Wang J, Wu C, Shen Z, Fu X, et al. Distribution of the Multidrug Resistance
37 Gene *cfr* in Staphylococcus Species Isolates from Swine Farms in China. Antimicrobial Agents
38 and Chemotherapy. 2012;56: 1485-90.
- 39 88. 食品安全委員会. 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク
40 付けについて. 2006.

- 1 89. Heymann D. Control of Communicable Diseases Manual. 19th ed. 2008, Washington, DC:
2 American Public Health Association. p. 94-7.
- 3 90. 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編. 抗菌薬使用のガイドライン. 2005, 協和企画: 東京. p.129-33.
- 4 91. 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. 一腸管感染症一. 日本化学療
5 法学会雑誌. 2016;64: 31-65.
- 6 92. 厚生労働省. 食中毒統計資料. 食中毒発生事例 (2010 ~ 2016 年) .
7 http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuchu/04.html.
8 (accessed 2017-4-25)
- 9 93. 国立感染症研究所. 感染症情報センター. 感染症の話 (炭疽) . 感染症発生動向調査週報 (IDWR) .
10 2005;7(12):9-12. <http://idsc.nih.go.jp/idwr/pdf-back13.html> (accessed 2017-4-25)
- 11 94. 国立感染症研究所. 炭疽検査マニュアル (第2版) . 病原体検出マニュアル. 2012a.
12 <http://www.niid.go.jp/niid/ja/labo-manual.html#class4> (accessed 2017-4-13)
- 13 95. 国立感染症研究所. 感染症発生動向調査年別報告数一覧 (全数把握) 四類感染症 (全数) .
14 <http://www.niid.go.jp/niid/ja/survei/2085-idwr/ydata/6561-report-ja2015-20.html> (accessed
15 2017-4-27)
- 16 96. 国立感染症研究所. 感染症情報センター. 感染症の話 (乳児ボツリヌス症) . 感染症発生動向調査週報
17 (IDWR) . 1999;1(47):18-20. <http://idsc.nih.go.jp/idwr/pdf-back13.html> (accessed 2017-4-25)
- 18 97. 国立感染症研究所. 急性白血病治療中に発症した5歳の成人腸管定着ボツリヌス症例. 病原微生物検出
19 情報 (IASR) . 2017;38(1):20-1.
20 <http://www.niid.go.jp/niid/ja/id/1041-disease-based/ha/botukinus/idsc/iasr-in/7024-443d01.html>
21 (accessed 2017-4-25).
- 22 98. 厚生省. 乳児ボツリヌス症の予防対策について. 厚生省通知.1987.
23 <http://idsc.nih.go.jp/iasr/CD-ROM/records/08/09302.htm> (accessed 2017-4-25)
- 24 99. 国立感染症研究所レファレンス委員会と地方衛生研究所全国協議会. ボツリヌス症. 病原体検出マニ
25 ュアル. 2012b. <http://www.niid.go.jp/niid/ja/labo-manual.html#class4> (accessed 2017-4-13)
- 26 100. 厚生労働省. 蜂蜜を原因とする乳児ボツリヌス症による死亡事案について (平成 29 年 4 月 7 日厚生労
27 働省医業・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視安全課長事務連絡) . 2017.
- 28 101. 農林水産省. 蜂蜜を原因とする乳児ボツリヌス症予防に係る注意喚起について (平成 29 年 4 月 10 日
29 29 生畜第 50 号生産局畜産部畜産振興課長・食肉鶏卵課長通知) . 2017.
- 30 102. 田先威和夫監修. VIII. 養蜂 in 新編畜産大辞典. 1996, 養賢堂: 東京. p. 1189-96.
- 31 103. Engel P and Moran NA. The gut microbiota of insects –diversity in structure and function. EMS
32 Microbiol Rev. 2013;37:699-735.
- 33 104. 木村澄, 芳山三喜雄, 中村純. 養蜂における衛生管理. 養蜂技術指導手引書II. 一般社団法人 日本養
34 蜂協会. 2015.
- 35 105. 動物衛生研究所. 家畜の監視伝染病. 家畜伝染病—28腐蛆病 (foul brood) [Internet].
36 http://www.naro.affrc.go.jp/org/niah/disease_fact/k28.html (Accessed 2017-1-17).
- 37 106. Lindström A, Korpela S, Fries I. The distribution of *Paenibacillus larvae* spores in adult bees and
38 honey and larval mortality, following the addition of American foulbrood diseased brood or
39 spore-contaminated honey in honey bee (*Apis mellifera*) colonies. J Invertebrate Pathology.
40 2008;99(1):82-6.

- 1 107. みつばち協議会養蜂家向けマニュアル作成検討委員会. 養蜂家向け！養蜂マニュアル. みつばち協議
2 会. 2011.
- 3 108. World Organisation for Animal Health (OIE). OIE Terrestrial Manual 2016. Chapter 2.2.2.
4 American foulbrood of honey bees (Infection of honey bees with *Paenibacillus larvae*). 2016.
- 5 109. Neuendorf S, Hedtke K, Tangen G, Genersch E. Biochemical characterization of different
6 genotypes of *Paenibacillus larvae* subsp. *larvae*, a honey bee bacterial pathogen. *Microbiology*.
7 2004;150: 2381-2390.
- 8 110. Rieg S, Bauer TM, Peyerl-Hoffmann G, Held J, Ritter W, Wagner D, *et al.* *Paenibacillus larvae*
9 bacteremia in injection drug users. *Emerg. Infect. Dis.* 2010;16 (3):487-9.
- 10 111. Genersch E, Forsgren E, Pentikäinen J, Ashiralieva A, Rauch S, Kilwinski J, *et al.*
11 Reclassification of *Paenibacillus larvae* subsp. *pulvifaciens* and *Paenibacillus larvae* subsp. *larvae*
12 as *Paenibacillus larvae* without subspecies differentiation. *Int J Systematic and Evolutionary*
13 *Microbiol.* 2006;56:501-11.