

(案)

家畜等に使用するハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウムに係る薬剤耐性菌に関する
食品健康影響評価

2019年9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	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿	3
○ 要約	4
I. 評価の経緯及び範囲等	5
1. はじめに	5
2. 経緯	5
(1) 評価要請のあった飼料添加物	5
(2) 評価の範囲	5
II. ハザードの特定に関する知見	6
1. 評価対象飼料添加物の名称、化学構造等	6
(1) 名称、化学構造等	6
(2) 有効成分の系統等	6
(3) 使用方法、規制等	7
(4) 使用状況	9
2. HPS の海外における評価、使用状況等	9
(1) 米国	9
(2) EU	9
3. 対象家畜（鶏）における薬物動態	10
(1) 吸収	10
(2) 分布	10
(3) 代謝・排泄試験	11
(4) 残留試験	12
4. ハロフジノンの抗菌活性	13
(1) 作用機序	13
(2) 抗菌スペクトル	14
5. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報	18
6. 交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質及びその重要性	18
7. ハザードの特定に係る検討	19
III. 食品健康影響評価について	19
・ 別紙 検査値等略称	20

<審議の経緯>

- 2003年 12月 8日 農林水産大臣から薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価について要請（15消安第3979号）
- 2003年 12月 11日 第23回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2019年 6月 18日 関係資料の接受
- 2019年 9月 2日 薬剤耐性菌に関するワーキンググループ（第22回）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田 雅昭 (委員長)	寺田 雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉 直子 (委員長代理*)
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	本間 清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 (委員長代理)
野村 一正	野村 一正	三森 国敏 (委員長代理)
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

2017年1月6日まで	(2018年6月30日まで)	(2018年7月1日から)
佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)	山本 茂貴 (委員長代理)
熊谷 進	吉田 緑	川西 徹
吉田 緑	山本 茂貴	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝	香西みどり
堀口 逸子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	吉田 充

<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>

(2018年10月1日から)

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

<第22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 (一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授)

要 約

1
2
3
4
5
6
7
8
9

飼料添加物として指定されている抗菌性物質であるハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウムが飼料に添加され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「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定）に基づき実施した。

[以下調査会終了後適宜作成]

1 **I. 評価の経緯及び範囲等**

2 **1. はじめに**

3 食品安全委員会は、2003年に農林水産省から要請があった家畜に使用するハロフジノ
4 ンポリスチレンスルホン酸カルシウム（HPS）に係る薬剤耐性菌に関して、「家畜等へ
5 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」
6 （平成16年9月30日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）（参照1）【食安
7 委_評価指針_2004】に基づき、「家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択され
8 る薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症し
9 た場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱~~又はあるいは~~喪失する可能性及びそ
10 の程度」~~」~~について、評価を行った。

11

12 **2. 経緯**

13 **（1）評価要請のあった飼料添加物**

14 2003年12月8日に、農林水産省から、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関す
15 る法律（昭和28年法律第35号。以下「飼料安全法」という。）第2条第3項の規定
16 に基づき飼料添加物として指定されている抗菌性物質が、飼料添加物として飼料に添
17 加され家畜等に給与された場合に選択される薬剤耐性菌について、食品健康影響評価
18 の要請がなされた。

19

20 **（2）評価の範囲**

21 本評価は、（1）の評価対象飼料添加物に係る食品健康影響評価のうち、HPSを家
22 畜等に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
23 が当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が
24 減弱又は喪失する可能性及びその程度について評価を行ったものである。

25 評価対象飼料添加物は、鶏の飼養過程において使用されることから、評価指針に基
26 づき、評価の対象を鶏由来の畜産食品が介在する場合のものとした。

27 また、HPSはハロフジノンとポリスチレンスルホン酸カルシウム（PS）の重合体で
28 あるが、PSは陽イオン交換樹脂でありほとんど抗菌活性を持たないと推察される。そ
29 のため、抗菌性物質としての評価はハロフジノンについて行った。

30

【事務局より】

HPSの抗菌性物質としての評価は、ハロフジノンについて行うとして差し支えない
か御確認ください。

31

32

1 II. ハザードの特定に関する知見
 2 1. 評価対象飼料添加物の名称、化学構造等
 3 (1) 名称、化学構造等

4 HPS の名称等の概要を表 1 に示した (参照2~7) [\[農水省_概要書\]](#) [\[農水省_資料 34\]](#) [\[農水省_資料 35\]](#) [\[農水省_資料 36\]](#) [\[農水省_資料 38\]](#) [\[Merck Index_2013\]](#)。なお、HPS の国際一般名称等の申請は行われていない。HPS は重合体であるため、表の一部は重合体を構成するハロフジノン及びポリスチレンスルホン酸カルシウム (PS) の情報を記載した。

8
9

表 1 ハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウム (HPS) の概要

一般名 (英名)	ハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウム (Calcium halofuginone polystyrenesulfonate)	
CAS 番号	ハロフジノン : 55837-20-2 ポリスチレンスルホン酸カルシウム(PS) : 37286-92-3	
分子式 分子量	ハロフジノン : 分子式 : $C_{16}H_{17}BrClN_3O_3$ 分子量 : 414.68	PS : 分子式 : なし (重合体) 分子量 : なし (重合体)
構造式		

10

11 (2) 有効成分の系統等

12 ① 有効成分の系統

13 HPS は、スチレンとジビニルベンゼンの共重合体にスルホン酸基を結合させカルシウム型とした陽イオン交換樹脂である PS とハロフジノンを重合した高分子化合物である。本剤は、国内において、抗コクシジウム活性を有するハロフジノンの安全な誘導体として 1979 年に開発された。(参照 2、3) [\[農水省_概要書\]](#) [\[農水省_資料 34\]](#)

17 ハロフジノンは、ジョウザンアジサイ (*Dichroa febrifuga* Lour) の根に含まれる抗マラリア原虫作用をもつキナゾリンアルカロイドのフェブリフジン (Febrifugine) の合成誘導体である。ラセミ体の臭化水素酸ハロフジノンが抗コクシジウム剤として開発され、1974 年にフランス、1984 年に EU、1985 年に米国で飼料添加物として登録された。(参照 2、8) [\[農水省_概要書\]](#) [\[Pines_Molecules_2015\]](#)

22 国内では 1987 年に HPS が飼料添加物として登録されている (参照 2) [\[農水省_概要書\]](#)。動物用医薬品としての国内における承認はない。

24 PS は国内のヒト医療において急性及び慢性腎不全に伴う高カリウム血症の治療薬として承認されている。(参照 2) [\[農水省_概要書\]](#)。

25

② 関連する系統

国内において、飼料安全法に基づき指定されている飼料添加物及び医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づき指定されている動物用医薬品の中には、ハロフジノンに関連する系統のその他抗菌性物質はない。また、キナゾリンアルカロイドであるフェブリフジンには嘔吐、胃腸障害等の副作用があるため、現在までヒト用医薬品としての承認はない。(参照 2) [\[農水省_概要書\]](#)

海外では、ヒト用医薬品として、臭化水素酸ハロフジノンが I 型コラーゲン合成の特異的な阻害剤であるため、2000 年に米国食品医薬品庁 (FDA) により全身性強皮症治療目的の希少疾病用医薬品として指定されている (参照9、10) [\[農水省_資料 30\]](#) [\[農水省_資料 33\]](#)。また、EU では臭化水素酸ハロフジノンが [EMAにより](#)、2001 年に全身性強皮症治療目的及び 2012 年にデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療目的の希少疾病用医薬品として、[欧州医薬品庁 \(EMA\) により](#) 指定されている。(参照11、12) [\[EMA_2009\]](#) [\[EMA_2015\]](#)

(3) 使用方法、規制等

① 対象飼料及び添加量

HPS は、飼料安全法第 2 条第 3 項の規定に基づき、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を目的として 1987 年に飼料添加物に指定された。

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

HPS の添加が認められている飼料の種類及び添加量は、表 2 のとおり限定されている。

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

表 2 HPS の添加が認められている飼料の種類及び添加量

添加飼料	鶏(ブロイラーを除く)用 ¹⁾	ブロイラー用	
	幼すう用中すう用	前期用	後期用
添加量 (g/トン)	40	40	40

1) うずら用は鶏用に準じて使用される。

② 同一飼料に2つ以上の飼料添加物を用いる場合の規制

抗菌性飼料添加物は、成分規格等省令の別表第1の1(2)において、表3に示した4つの区分に分類されている。表の同一欄内の2つ以上の飼料添加物は、同一飼料に併用してはならない。

表3 飼料一般の製造の方法の基準における同一飼料に用いてはならない抗菌性飼料添加物

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

1) 2019年9月現在、飼料添加物としての指定取消しが予定されている。

表3について、各抗菌性飼料添加物の対象家畜を整理すると、HPSと併用可能である抗菌性飼料添加物は表4に示したとおりである。各区分より1種類ずつ併用が可能である。

表4 HPSと併用可能な抗菌性飼料添加物

区分	飼料添加物	単位	鶏用 (ブローラーを除く)	ブローラー用	
			幼すう用 中すう用	前期用	後期用
第3欄	亜鉛バシトラシン	万単位	16.8~168	16.8~168	16.8~168
	アビラマイシン	g力価	2.5~10	2.5~10	2.5~10
	エンラマイシン	g力価	1~10	1~10	1~10
	ノシヘプタイド ¹	g力価	2.5~10	2.5~10	2.5~10
	フラボフォスフォリポール	g力価	1~5	1~5	1~5
	アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン ¹	g力価	5~55	5~55	—
	クロルテトラサイクリン ¹	g力価	10~55	10~55	—
第4欄	アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン ¹	g力価	5~55	5~55	—
	クロルテトラサイクリン ¹	g力価	10~55	10~55	—
	ビコザマイシン	g力価	5~20	5~20	5~20

1) 2019年9月現在、飼料添加物としての指定取消しが予定されている。

1
2 **(4) 使用状況**

3 HPS の販売開始は 1988 年 4 月である。2012 年以降ハロフジノン原体の輸入並びに
4 HPS の製造及び販売は行われていない。2000 年以降の HPS の製造量及び販売量を表
5 5 に示した。(参照 2) [\[農水省_概要書\]](#)

6
7 表 5 HPS の製造量及び使用量

年	ハロフジノン 原体輸入量 (kg)	HPS	
		製造量(kg)	販売量(kg)
2000 年	2,245	18,000	19,820
2001 年	0	24,000	23,820
2002 年	375	7,660	8,900
2003 年	424	5,280	6,280
2004 年	421	5,280	3,080
2005 年	1,969	4,920	5,600
2006 年	0	4,920	1,820
2007 年	0	5,280	1,280
2008 年	0	0	1,620
2009 年	0	0	1,240
2010 年	0	0	100
2011 年	0	0	40

8
9 **2. HPS の海外における評価、使用状況等**

10 HPS を主成分とした製剤は海外では使用されていないが、臭化水素酸[ハロフジノン](#)又
11 は乳酸ハロフジノンを主成分とする飼料添加物又は飼料添加剤が使用されている。

12 **(1) 米国**

13 米国においては、臭化水素酸ハロフジノンを有効成分とする肉用鶏等の飼料添加物
14 が使用されている (参照 13) [\[農水省_資料 32\]](#)。FDA の定めた家畜に使用する抗菌性物
15 質の食品健康影響評価についての企業向けガイダンスの中で、ヒトの医療上重要な抗
16 菌性物質をランク付けしているが、ハロフジノンはその中に含まれていない (参照 14)
17 [\[FDA_GFI#152\]](#)。同ガイダンスに基づき、臭化水素酸ハロフジノンを有効成分とする肉
18 用鶏等の飼料添加物の安全性や残留性に関する評価が申請企業により提出されている
19 が、薬剤耐性菌に関する評価は行われていない (参照 13) [\[農水省_資料 32\]](#)。

20
21 **(2) EU 欧州**

22 EU においては、臭化水素酸ハロフジノンを有効成分とする肉用鶏等の飼料添加物
23 及び乳酸ハロフジノンを有効成分とする子牛用の飼料添加剤が使用されている (参照
24 15、16) [\[EFSA_EFSA Journal_2003\]](#) [\[EMA_2007\]](#)。EU では、ヒトや動物の健康を損なう
25 おそれがあるとの理由で、家畜の成長促進を目的に使用する抗生物質が禁止されたが、
26 抗コキシジウム剤としてのハロフジノンは使用が認められている (参照 [17~19](#) ●÷追

1 加資料●) [EU 2005] [EC 1831/2003] [EC Annex I 2019]。

2 1998年に、~~欧州医薬品庁 (EMA)~~の動物用医薬品委員会 (CVMP) は、ハロフジ
3 ノンの安全性や残留性に関する評価を行っており、ヒトと子牛の腸内細菌叢への有意
4 な影響は認められなかったとしている。(参照20) [EMA_CVMP_1998]

5 2003年に、欧州食品安全機関 (EFSA) の科学パネルは臭化水素酸ハロフジノンを
6 有効成分とする肉用鶏等の飼料添加物の安全性と有効性に関する評価を行っており、
7 臭化水素酸ハロフジノンは特定のグラム陽性菌に対して活性を有するが、腸内細菌科
8 細菌を含む多くのグラム陰性菌は自然耐性であるとしている。しかしながら、感受性
9 を持つ腸内細菌叢、特に病原菌に対して、臭化水素酸ハロフジノンが及ぼす影響につ
10 いてはデータがなく、耐性菌選択の可能性及びヒトの臨床において重要な他の抗菌性
11 物質と交差耐性が生じる可能性については評価されていない。(参照 15) [EFSA_EFSA
12 Journal_2003]

14 3. 対象家畜 (鶏) における薬物動態

15 (1) 吸収

16 肉用鶏 (8~12 週齢、体重 3,000~4,000 g、雄、5 羽/群) に HPS を経口投与 (2.69
17 及び 64.1 mg/kg 体重) し、薬物動態について検討した。HPS は鶏の消化管内でハロ
18 フジノンと PS に速やかに解離し、PS は血中に移行しないと考えられていることから、
19 ハロフジノン濃度を測定した。採血試料中のハロフジノン濃度は、血漿中に比べ血球
20 中で 2.9~4.0 倍高い値を示したため、経時的に採血した被験試料を溶血させ、高速液
21 体クロマトグラフィー (HPLC) でハロフジノン濃度を測定した (検出限界 (LOD) :
22 3 ng/mL)。得られた血中ハロフジノン濃度の薬物動態パラメーターを表 6 に示した。
23 (参照21) [農水省_資料 2]

25 表 6 肉用鶏における HPS 経口投与後の血中ハロフジノン当量の薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重)	AUC (ng・時間/mL)	T _{1/2} (時間)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (時間)
2.69	未算出	6.8	19.4±4.6	4
64.1	9038.45	27.0	209.9±31.3 ~187.6±26.9	2~12

27 (2) 分布

28 肉用鶏 (18 日齢、体重 248~380g、雄、3 羽/群/時点) に、¹⁴C 標識臭化水素酸ハ
29 ロフジノンレジネート (ハロフジノンのベンゾピリミジン環を標識、ハロフジノン含
30 量は 33%) を 1 日 1 回、14 日間連続経口投与 (0.75 mg/kg 体重/日) し、ハロフジ
31 ノンの体内分布を検討した。採材した組織及び臓器中の放射活性は燃焼法及び液体シ
32 ンチレーションカウンター (LSC) を、血漿及び胆汁は LSC を用いて測定し、ハロ
33 フジノン当量に換算した (LOD 検出限界及び定量限界 (LOQ) は不明)。結果を表 7
34 に示した。

35 検出された放射活性は、胆汁、肝臓、腎臓、皮膚及び皮下脂肪、筋肉の順で高かつ

た。また、各組織及び臓器における最大放射活性は、試料の最初の採材時である最終投与6時間後にみられた。(参照22) [農水省_資料3]

表7 組織及び臓器中の平均ハロフジノン当量 (µg eq/g 又は mL)

組織 (n=3)	投与後時間 (時間)						
	6	24	48	72	96	120	168
血漿	0.01*1	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01*2
肝臓	1.55	0.68	0.18	0.12	0.10	0.04	0.09*2
腎臓	0.75	0.24	0.13	0.07	0.04	0.02	0.02*2
筋肉	0.06	0.03	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01*2
皮膚・組織	0.12	0.06	0.05	0.02	0.02	0.01	<0.01*2
胆汁	10.0	4.1	0.5*	0.9	0.4	<0.2	<0.2*2

*1: 試料数は2。

*2: 投与期間中に死亡したため試料数は2。

(3) 代謝・排泄試験

① 代謝試験

前述(2)の実験において、高い放射活性を示した組織である肝臓と腎臓由来の試料について、未変化体のハロフジノンを HPLC 法で定量 (LOD 検出限界及び LOQ 定量限界は不明) し、ハロフジノン当量と比較して、ハロフジノンとその代謝物の存在比を検討した。結果を表8に示した。

肝臓及び腎臓におけるハロフジノン未変化体濃度の変動は総放射活性のそれと類似していた。(参照 2222) [農水省_資料3]

表8 肝臓及び腎臓における総放射活性とハロフジノン未変化体濃度

組織 (n=3)	被験物質及び その割合	投与後時間 (時間)						
		6	24	48	72	96	120	168
肝臓	ハロフジノン当量 (µg eq/g)	1.55	0.68	0.18	0.12	0.10	0.04	0.09*
	ハロフジノン 未変化体 (µg/g)	0.83	0.36	0.07	0.05	0.04	<0.03	0.04*
	未変化体含有率 (%)	54	53	39	42	40	—	—
腎臓	ハロフジノン当量 (µg eq/g)	0.60	0.25	0.12	0.05	0.05	0.01	0.02*
	ハロフジノン 未変化体 (µg/g)	0.67	0.09	0.04	0.03	<0.03	<0.03	<0.03*
	未変化体含有率 (%)	112	36	33	60	—	—	—

*: 投与期間中に死亡したため試料数は2。

1
2 ② 代謝・排泄試験

3 卵用鶏（体重2～3.5kg、雌雄各3羽）に¹⁴C標識臭化水素酸ハロフジノン（ベンゾ
4 ピリミジン環を標識）3.4 mgを経口投与し、投与5日後まで1日ごとに尿及び糞を採
5 取し、排泄について検討した。また、投与5日後に組織及び残りのと体を分析した。
6 被験試料中の放射活性はハロフジノン当量としてLSCで測定した。結果を表9に示
7 した。

8 5日以内に投与した総放射活性の56.3%が糞尿中に排泄され（糞中37.1%、尿中
9 19.2%）、残り36.9%はと体に残存していた。

10 また、糞及び尿中の放射活性物質を集め、薄層クロマトグラフィー（TLC）によっ
11 てハロフジノン未変化体とその代謝物の分離を試みた。ハロフジノン未変化体は5日
12 分で約20%が糞中に、5%が尿中に排泄されていた。複数検出された他の放射活性成
13 分はいずれも投与量の5%を超えなかった。なお、TLCから回収された総放射活性は
14 97%を超えていた。（参照23）[\[農水省_資料5\]](#)

15
16 表9 糞及び尿中の平均放射活性及びと体残留量の割合（%）

尿中排泄量	糞中排泄量	と体残留量	合計
19.2±3.6	37.1±9.2	36.9±9.4	93.2±4.1

17
18 (4) 残留試験

19 ① 残留試験

20 肉用鶏（羽数不明）にHPSを初生ヒナから10週齢まで連続混餌投与（0、40、80、
21 120 ppm）し、残留試験を実施した。投与群は投与後35日、休薬0、1、2、3、5及
22 び7日に、対照群は休薬3日に組織中のハロフジノン濃度を測定した（[LOD: 検出限](#)
23 [界](#)0.01 ppm）。結果を表10に示した。

24 投与35日後及び休薬0日において、組織中のハロフジノン濃度は、肝臓、腎臓、
25 皮膚の順で高く、脂肪及び血液ではそれ以下を示した。（参照24）[\[農水省_資料27\]](#)

26
27 表10 肉用鶏におけるHPS10週間連続経口投与後の組織中ハロフジノン濃度（ppm）

HPS 添加量 (ppm)	組織	採材時期						
		投与後 35日	休薬日数(日)					
			0	1	2	3	5	7
40	血液	LOD	LOD	LOD	LOD	—	—	—
	肝臓	0.79	0.68	0.14	0.11	0.04	LOD	LOD
	腎臓	0.34	0.36	0.04	0.02	0.01	LOD	LOD
	筋肉	0.03	0.02	LOD	LOD	LOD	—	—
	脂肪	0.02	LOD	LOD	LOD	—	—	—
	皮膚	0.04	0.04	LOD	LOD	LOD	—	—

80	血液	0.03	0.01	LOD	LOD	LOD	—	—
	肝臓	1.34	1.43	0.31	0.16	0.09	0.02	LOD
	腎臓	0.53	0.66	0.12	0.04	0.03	LOD	LOD
	筋肉	0.06	0.04	LOD	LOD	LOD	—	—
	脂肪	0.02	LOD	LOD	LOD	—	—	—
	皮膚	0.10	0.06	0.02	LOD	LOD	LOD	LOD
120	血液	0.04	0.02	LOD	LOD	LOD	—	—
	肝臓	2.88	1.74	0.43	0.23	0.19	0.03	0.03
	腎臓	0.95	0.90	0.18	0.08	0.05	0.02	LOD
	筋肉	0.07	0.05	0.01	LOD	LOD	LOD	—
	脂肪	0.04	0.02	LOD	LOD	LOD	—	—
	皮膚	0.14	0.08	0.03	0.02	LOD	LOD	LOD

2 LOD：検出限界（0.01 ppm）未満

3 —：測定せず

4

5 ② 残留試験

6 **卵用鶏**（体重2～3.5kg、雌6羽）に¹⁴C標識臭化水素酸ハロフジノン（ベンゾピリ
7 ミジン環を標識）3.4 mgを経口投与し、投与24時間ごとに産出卵を収集し、卵黄及
8 び卵白中のハロフジノン当量を調べた。被験試料中の放射活性はハロフジノン当量と
9 してLSCで測定した。その結果、投与3日後の産出卵に最高の平均放射活性（0.43 µg
10 ppm相当）がみられ、投与15日後には**LOD 検出限界**（0.002 ppm）以下になった。
11 投与15日間の総ハロフジノン当量は123.5 µg相当であり、投与量の3.6%であった。
12 （参照 [2323](#)） [[農水省_資料5](#)]

13

14 4. ハロフジノンの抗菌活性

15 (1) 作用機序

16 飼料添加されたHPSは動物の消化管内でハロフジノンとPSとに速やかに解離する。
17 ハロフジノンは、哺乳動物ではアミノアシル-tRNA合成酵素（aaRS）の1種である
18 グルタミル-プロリル-tRNA合成酵素（EPRS）のプロリン-tRNA合成活性部位に特
19 異的に結合することにより、タンパク合成を阻害すると考えられている。（参照2、25）
20 [[農水省_概要書](#)] [[Keller_Nat Chem Biol_2012](#)]

21 マラリア原虫（*Plasmodium falciparum* 及び他の *Plasmodium* spp.）に対しては、
22 ハロフジノン及びフェブリフジンはプロリル-tRNA合成酵素（ProRS）に作用して抗
23 マラリア活性を示すと報告されている（参照2、26） [[農水省_概要書](#)] [[Herman_Sci Trans](#)
24 [Med_2015](#)]。また、5種の病原原虫（*P. falciparum*、*Toxoplasma gondii*、*Leishmania*
25 *major*、*Eimeria tenella* 及び *Cryptosporidium parvum*）ではProRSのアミノ酸配列
26 保存性がは高く、ハロフジノン-ProRS間の相互作用は基本的に同様であることが報
27 告されている（参照27、28） [[Jain_Structure_2015](#)] [[Jain_Structure_2017](#)]。

28 **一方**、ハロフジノンの細菌に対する作用機序に関する報告は見当たらない（参照2）
29 [[農水省_概要書](#)]。ProRSは推定アミノ酸配列の違いに基づいて原核生物型及び真核生物
30 型の2種類に分類され、細菌が保有する原核生物型ProRSではハロフジノンに非感

1 受性であるが、幾つかの細菌では真核生物型の ProRS を保有している（参照29、30、
2 31） [Yaremchuk_EMBO J_2000] [Crepin Structure_2006] [Woese_MMBR_2000]。

3 なお、aaRS の機能阻害については抗菌性物質の新たな標的として着目され、イソ
4 ロイシル-tRNA 合成酵素 (IleRS) 阻害活性を有するムピロシンが黄色ブドウ球菌に
5 対する外用薬として臨床応用されている。（参照32） [Hurdle_AAC_2005]

7 (2) 抗菌スペクトル

8 HPS の薬剤感受性試験の報告はない。前述のとおり HPS は鶏体内で抗菌力を持つ
9 ハロフジノンと PS に解離すると考えられる。また、PS は陽イオン交換樹脂であり、
10 抗菌活性をほとんど有しないと推察されるため、HPS の感受性は臭化水素酸ハロフジ
11 ノンと同等かそれ以下と推察される。（参照 2、5） [農水省_概要書] [農水省_資料 36]

12 臭化水素酸ハロフジノンは特定のグラム陽性菌に対して活性を有するが、腸内細菌
13 科細菌を含む多くのグラム陰性菌は 128 µg/mL 以上の MIC 自然耐性を示し結果が
14 得られた **荒川専門委員指摘関係**（参照33、34） [農水省_資料 13] [農水省_資料 14]。以下に、
15 詳細な結果を記載する。
16

【荒川専門委員】

表 11～表 13 やそれらに関する解説文の中にハロフロジンに対する耐性や感性、感受
性などの記述がありますが、ハロフロジンはヒト用抗菌薬として承認されていないた
め、CLSI や EUCAST では耐性や感性の判定のためのブレイクポイントが定められ
ておらず、やや分かりにくい感じですが、本評価書案では菌種にかかわらず 128 µg/mL
以上を「耐性」としているという理解でよろしいでしょうか。

【事務局より】

MIC の値から耐性や感性と判断するような記載は削除し、MIC の値を記載しており
ます。一方で、一般論として自然耐性と記載しているような部分については、そのま
ま残す形で事務局案を整備しましたので、御確認ください。

17 ① **精度制度管理用菌株に対する MIC**

18 精度管理用 6 菌種 6 菌株に対する臭化水素酸ハロフジノンの MIC 測定結果を表 11
19 に示した。（参照 33、34） [農水省_資料 13] [農水省_資料 14]。

20 被験菌種のうち最も高い感受性を示したのは *Bacteroides fragilis* であった。（参照
21 2) [農水省_概要書]。

22 表 11 MIC 測定試験精度管理用菌株 6 株に対する臭化水素酸ハロフジノンの MIC
23
24

菌種	菌株名	菌株数	MIC (µg/mL)	
			測定 1 回目	測定 2 回目
グラム陽性菌				
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	1	>128	>128
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	1	64～>128	32～64
	ATCC 29213	1	128～>128	128

グラム陰性菌				
<i>Bacteroides fragilis</i>	ATCC 25285	1	8~16	16~32
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	1	>128	>128
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	1	>128	>128

② 家きん由来の腸内細菌に対する MIC

鶏及び七面鶏の糞便由来の好気性菌 112 株及び嫌気性菌 20 株に対する臭化水素酸ハロフジノンの MIC 測定結果を表 12 に示した。(参照 33) [農水省_資料 13]

家きんの腸管由来のグラム陰性菌に対する MIC はいずれも 128 µg/mL 以上であったを超えていた。一方、グラム陽性菌のうち、*Clostridium perfringens* 及び *Enterococcus faecium* では、それぞれ MIC が 8~16 µg/mL 及び 4 µg/mL の感受性のある荒川専門委員指摘関係サブポピュレーションと MIC が 128 µg/mL 以上の耐性の荒川専門委員指摘関係サブポピュレーションがみられた。報告書では、MIC 値の二峰性の分布の理由として、耐性獲得よりも、菌種を構成する菌株の多様性の可能性が考えられるとし、臭化水素酸ハロフジノンの抗菌活性は無視できる程度と考察している。(参照 33) [農水省_資料 13]

C. perfringens 及び *E. faecium* は原核生物型 ProRS を有しており (参照35) [CLUSTALW alignments]、ハロフジノンに感受性を示す機序は不明である。

表 12 家きんの腸管由来細菌に対する臭化水素酸ハロフジノンの MIC

菌種名	由来 家きん 禽	菌株数	MIC (µg/mL)	
			測定 1 回目	測定 2 回目
グラム陽性菌				
<i>Clostridium perfringens</i>	鶏	10	8~32	8~16
	七面鳥	10	8~>128*1	8~>128*1
<i>Enterococcus faecalis</i>	鶏	10	64~>128*2	64~≥128
	七面鳥	10	>128	>128
<i>E. faecium</i>	鶏	11	4~>128*3	4~>128*3
	七面鳥	11	4~>128*4	4~>128*4
Coagulase negative staphylococci	鶏	10	32~>128*5	16~>128*5
<i>Staphylococcus aureus</i>	鶏	10	32~128*6	32~128*6
グラム陰性菌				
<i>Campylobacter</i> spp.	七面鳥	10	>128	>128
<i>Escherichia coli</i>	鶏	10	>128	>128
	七面鳥	10	>128	>128
<i>Salmonella</i> spp.	鶏	10	>128	>128
	七面鳥	10	>128	>128

*1 : 2 株の MIC が >128 µg/mL *2 : 9 株の MIC が >128 µg/mL

*3 : 10 株の MIC が >128 µg/mL *4 : 10 株の MIC が 4 µg/mL

*5 : 1 株の MIC が >128 µg/mL *6 : 9 株の MIC が 32 µg/mL

③ ヒト由来の腸内細菌に対する MIC

ヒトの腸管由来細菌に対する臭化水素酸ハロフジノンの MIC 測定結果を表 13 に示した。(参照 34) [農水省_資料 14]

グラム陰性菌では大腸菌 *E. coli* 及び *Proteus* 属 spp. は全て MIC が $>128 \mu\text{g/mL}$ 以上であったが、*Bacteroides* 属では *B. fragilis* は $16 \sim >128 \mu\text{g/mL}$ の MIC 値を示すなど、菌種、菌株間で差が見られた。グラム陽性菌では *Bifidobacterium* 属、*E. faecium* 等多くの菌種が $>128 \mu\text{g/mL}$ 以上の MIC 値を示したが、*Enterococcus casseliflavus*、*Clostridium celatum*、*Collinsella aerofaciens*、*Eubacterium callanderi*、*Lactobacillus acetotolerans* 及び *Peptoniphilus ivorii* の 6 菌種が $4 \mu\text{g/mL}$ 以下の MIC 値を示した。(参照 34) [農水省_資料 14]

[II. 4. (2). ①~③]でハロフジノンの MIC に関する情報が示されたグラム陰性菌及び陽性菌のうち、GenBank に登録されている 18 菌種及び *P. falciparum* の ProRS 推定アミノ酸配列について解析を行った結果、*E. casseliflavus*、*E. callanderi* 及び *B. fragilis* の ProRS は *P. falciparum* と共通の配列を持つ真核生物型 ProRS を有しているため(参照 35) [CLUSTALW alignments]、ハロフジノンの ProRS 阻害作用によって発育が阻害されるものと推察される。また、*Clostridioides difficile* は原核生物型及び真核生物型両方の ProRS をコードする遺伝子を染色体上に隣接して保有している。(参照 36、37) [Riedel_Genome Announc_2015] [GenBank CP011968.1]。一方で、原核生物型の ProRS を有する *C. aerofaciens* が $1 \sim 2 \mu\text{g/mL}$ の MIC 値を示しているが、ハロフジノン感性である **荒川専門委員指摘関係**作用機序は不明である。

表 13 ヒトの腸管由来細菌に対する臭化水素酸ハロフジノンの MIC

菌種名	菌株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	
		測定 1 回目	測定 2 回目
グラム陰性			
<i>Bacteroides cpagulans</i>	1	64	64
<i>B. distasonis</i>	1	64	64
<i>B. eggerthii</i>	1	32	32
<i>B. fragilis</i>	4	$16 \sim >128$	$32 \sim >128$
<i>B. ovarus</i>	1	16	32
<i>B. splanchnicus</i>	1	16	16
<i>B. thetaiotaomicron</i>	2	$16 \sim 32$	32
<i>B. uerolyticus</i>	1	128	>128
<i>B. vulgaris</i>	2	$32 \sim >128$	$32 \sim >128$
<i>Escherichia coli</i>	10	≥ 128	>128
<i>Proteus</i> spp. (<i>Consenszae myxofaciens</i> 及び <i>Providencia rettgeri</i> を含む)	8	>128	>128
グラム陽性菌			
<i>Bifidobacterium</i> spp.	6	>128	>128
<i>B. inopinatum</i> (<i>Scardovia inopinata</i>)	1	>128	128
<i>Clostridium beijerinckii</i>	2	$16 \sim >128$	$16 \sim >128$
<i>C. cadaveris</i>	1	64	64
<i>C. celatum</i>	1	4	4

<i>C. (Clostridioides) difficile</i>	1	>128	>128
<i>C. hastiforme (Tissierella praeacuta)</i>	1	64	128
<i>C. histolyticum (Hathewayia histolytica)</i>	1	32~64	32
<i>C. irregularis (Asaccharospora irregularis)</i>	1	>128	>128
<i>C. paraperfringens (baratii)</i>	1	16	32
<i>C. perfringens</i>	1	16	32
<i>C. perfringens</i> Type A	1	16	32
[<i>C.</i>] <i>sphenoides</i>	1	64	>128
[<i>C.</i>] <i>spiroforme</i>	1	>128	>128
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	>128	>128
<i>E. faecium</i>	2	>128	>128
<i>E. flavescens (casseliflavus)</i>	3	4	4
<i>Eubacterium (Collinsella) aerofaciens</i>	1	1	2
<i>E. callanderi</i>	1	0.5	1
<i>E. (Absiella) dolichum</i>	1	>128	128
<i>E. (Faecalicatena) fissicatena</i>	1	>128	>128
<i>E. (Dorea) formicigenerans</i>	1	>128	>128
[<i>E.</i>] <i>hallii</i>	1	>128	>128
<i>E. (Eggerthella) lentum (lenta)</i>	2	32~64	64~128
[<i>E.</i>] <i>nodatum</i>	1	>128	>128
<i>E. (Lachnoanaerobaculum) saburreum</i>	1	16	8
[<i>E.</i>] <i>tenuis</i>	1	>128	>128
<i>Lactobacillus acetotolerans</i>	1	1	1
<i>L. gasseri</i>	3	128~>128	>128
<i>L. jensenii</i>	1	128	>128
<i>L. johnsonii</i>	1	>128	>128
<i>L. oris</i>	1	>128	>128
<i>L. parabuchneri</i>	1	>128	>128
<i>L. reuteri</i>	2	>128	>128
<i>Peptococcus (Peptoniphilus) asaccharolyticus</i>	1	>128	>128
<i>P. (Slackia) heliotrinreducans</i>	1	>128	>128
<i>P. niger</i>	2	32~>128	32~>128
<i>P. (Staphylococcus) saccharolyticus</i>	1	>128	>128
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	2	16~32	32
<i>P. (Peptoniphilus) asaccharolyticus</i>	1	>128	>128
<i>P. (Peptoniphilus) harei</i>	1	128	128
<i>P. (Anaerococcus) hydrogenalis</i>	1	>128	>128
<i>P. (Peptoniphilus) ivorii</i>	1	1	2
<i>P. (Peptoniphilus) lacrimalis</i>	1	128	128
<i>P. (Anaerococcus) lactolyticus</i>	1	>128	>128
<i>P. magnus (Fingoldia magna)</i>	1	>128	>128
<i>P. micros (Parvimonas micra)</i>	1	>128	>128
<i>P. (Anaerococcus) prevotii</i>	3	128~>128	>128
<i>P. (Anaerococcus) tetradius</i>	1	>128	>128

1 () 現在の承認菌種名

2 [] 分類再検討中

3

5. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報

細菌におけるハロフジノン耐性決定因子の存在について、現在までのところ知見はない。

原虫では、*P. falciparum* のハロフジノン耐性クローンでは細胞質内 ProRS をコードする遺伝子にアミノ酸置換 (L482F 又は L482H) を伴う点突然変異が確認されている。

(参照 26) [Herman_Sci Trans Med_2015]

また、aaRS 阻害作用を有する抗菌性物質であるムピロシンでは、細菌において IleRS をコードする遺伝子の点突然変異及びムピロシン非感受性の IleRS をコードするプラスミド上の *mup* 遺伝子の伝達によって耐性が付与されることが報告されている。(参照 38、39) [Patel_Clin Infect Dis_2009] [Seah_AAC_2012]

[II. 4. (1)]に記載したとおり、細菌は一般にハロフジノン非感受性の原核生物型 ProRS を保有するが、一部の細菌では真核生物型 ProRS を保有し、ハロフジノンへの感受性がみられる。[II. 4. (2). ③]では真核生物型 ProRS を保有する *B. fragilis* に、の MIC 値の範囲が 16 ~ 128 µg/mL 以上の MIC 値を示すし、耐性株 **荒川専門委員指摘関係**が検出されていること等から、ProRS をコードする遺伝子の点突然変異、又は原核生物型等のハロフジノン非感受性の ProPS をコードする遺伝子の 伝達獲得等により感性菌がハロフジノン耐性を獲得する可能性があると考えられる。

しかしながら一方で、[II. 4. (2). ②]では原核生物型 ProRS を保有する *C. perfringens* 及び *E. faecium* の家きん腸管由来株に対するハロフジノンの MIC 値が は二峰性の分布を示し、[II. 4. (2). ③]ではヒト腸管由来の *B. fragilis* (真核生物型 ProRS)、*B. vulgaris* (配列情報なし)、*Clostridium beijerinckii* (原核生物型 ProRS) 及び *Peptococcus niger* (配列情報なし) の極めて少数の菌株間でハロフジノン感受性に違いがみられるなど、細菌における耐性機序及び耐性状況については不明な点が多い。

6. 交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質及びその重要性

「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)において、ハロフジノンは I ~ III のいずれにもランク付けされていない(参照 40) [食安委_重要度ランク付け_2006]。

ハロフジノンは、国内ではヒト用医薬品として承認されていない。また、他のキナゾリンアルカロイドについても、ヒト医療において抗菌性物質としての使用はない。海外においては、ハロフジノンはヒト医療において 2000 年以降全身性強皮症及びデュシェンヌ型筋ジストロフィー治療目的の希少疾病用医薬品として指定されているが、抗菌性物質としての使用を目的としていない(参照 9~12) [農水省_資料 30] [農水省_資料 33] [EMA_2009] [EMA_2015]。

なお、ハロフジノンと同様に aaRS の機能阻害をもたらすヒト用抗菌性物質として、ムピロシンがメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の除菌を目的とした鼻腔内塗布薬として国内で承認されているが、ハロフジノン及びムピロシンはそれぞれ ProRS 及び IleRS の特異的な阻害剤であり、両者の間に構造の類似性はみられない。(参照 32) [Hurdle_AAC_2005]。また、ヒトに使用されている他の抗菌性物質と構造が異なるため、交差耐性が起こる可能性は低い。

1 さらにまた、現時点ではハロフジノンとヒトに使用されている他の抗菌性物質の共耐
2 性に関する報告はない。

3 以上のことから、現時点において、HPS を鶏に使用することによってヒト用抗菌性物
4 質との間に交差耐性又は共耐性が生じる可能性は低いと考えられる。

6 7. ハザードの特定に係る検討

7 HPS は国内において 1987 年に飼料添加物に指定されて以来、鶏の飼料添加物として
8 のみ使用されており、動物用医薬品及びヒト用医薬品としては使用されていない。また、
9 HPS と化学構造が類似し交差耐性を示すヒト用抗菌性物質はない。

10 ハロフジノンは ProRS 阻害作用による抗コクシジウム活性を有する。一方で、抗菌活
11 性については、細菌の ProRS に対するハロフジノンの作用に関する知見は見当たらない。
12 細菌は一般にハロフジノン非感受性の原核生物型 ProRS を保有するが、ハロフジノンに
13 対する感受性がみられた菌種では真核生物型 ProRS を保有しているものもあり、ハロフ
14 ジノンの ProRS 阻害作用によって発育が阻害されるものと推察された。これらの細菌に
15 においては、ProRS をコードする遺伝子の点突然変異、又は原核生物型等のハロフジノン
16 非感受性の ProRPS をコードする遺伝子の伝達等によりハロフジノン耐性を獲得する可
17 能性が考えられるが、細菌におけるハロフジノン耐性決定因子の存在については現在ま
18 でのところ知見がはなく、耐性機序及び耐性状況については不明な点が多い。

19 以上のように、ハロフジノンに対して感受性を示す細菌では耐性菌が選択される可能
20 性は否定できない。一方で、ハロフジノンはヒト用抗菌性物質として使用されていない
21 こと、ヒトに使用されている他の抗菌性物質と構造が異なるため交差耐性が起こる可能
22 性が低いこと、共耐性に関する報告がないこと等から、特定すべきハザードがないと判
23 断した。

25 Ⅲ. 食品健康影響評価について

26 HPS の鶏への使用により HPS の重合体構成成分であって生体内で解離して抗菌活性を
27 示すと考えられるハロフジノンに対する耐性菌が選択される可能性は否定できないが、ハ
28 ロフジノンがヒト用抗菌性物質として使用されていないこと、ヒトに使用されている他の
29 抗菌性物質と構造が異なるため交差耐性が起こる可能性が低いこと、共耐性に関する報告
30 がないこと等から、特定すべきハザードがないと判断した。したがって、HPS を鶏に使用
31 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に影響を与える可能
32 性は無視できる程度と考えた。

33 なお、薬剤耐性菌に関する詳細な情報について、現時点では十分とはいえないので、リ
34 スク管理機関である農林水産省において引き続き情報の収集に努めるべきと考える。

<別紙 検査値等略称>

略称	名称
<u>aaRS</u>	<u>アミノアシル-tRNA合成酵素</u>
<u>AUC</u>	<u>薬物血（漿）中濃度曲線下面積</u>
<u>C_{max}</u>	<u>最高血（漿）中濃度</u>
<u>CVMP</u>	<u>欧州医薬品庁動物用医薬品委員会（Committee for Medicinal Products for Veterinary Use）</u>
<u>EFSA</u>	<u>欧州食品安全機関（European Food Safety Authority）</u>
<u>EMA</u>	<u>欧州医薬品庁（European Medicines Agency）</u>
<u>EPRS</u>	<u>グルタミル-プロリル-tRNA合成酵素</u>
<u>EU</u>	<u>欧州連合（European Union）</u>
<u>FAMIC</u>	<u>独立行政法人農林水産消費安全技術センター（Food and Agricultural Materials Inspection Center）</u>
<u>FDA</u>	<u>米国食品医薬品庁</u>
<u>HPS</u>	<u>ハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウム</u>
<u>HPLC</u>	<u>高速液体クロマトグラフィー</u>
<u>IleRS</u>	<u>イソロイシル-tRNA合成酵素</u>
<u>LOD</u>	<u>検出限界</u>
<u>LOQ</u>	<u>定量限界</u>
<u>LSC</u>	<u>液体シンチレーションカウンター</u>
<u>MIC</u>	<u>最小発育阻止濃度</u>
<u>ProRS</u>	<u>プロリル-tRNA合成酵素</u>
<u>PS</u>	<u>ポリスチレンスルホン酸カルシウム</u>
<u>T_{1/2}</u>	<u>消失半減期</u>
<u>T_{max}</u>	<u>最高濃度到達時間</u>
<u>TLC</u>	<u>薄層クロマトグラフィー</u>
<u>tRNA</u>	<u>トランスファーRNA</u>

<参照>

- 1 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針. 2004. [[食安委_評価指針_2004](#)]
- 2 農林水産省. 食品影響評価に関する資料 ハロフジノンポロエチレンスルホン酸カルシウム. [[農水省_概要書](#)]
- 3 飼料分析基準協会 編著. 飼料分析法・解説 -2004-. (社) 日本科学飼料協会. [[農水省_資料 34](#)]
- 4 一般社団法人 日本科学飼料協会. 飼料添加物の成分規格及び評価基準等収載書. 2013. [[農水省_資料 35](#)]
- 5 ポリスチレンスルホン酸カルシウム, カリメート®散, カリメート®ドライシロップ 92.59%, カリメート®経口液 20%. 医薬品インタビューフォーム. [[農水省_資料 36](#)]
- 6 安全衛生情報センター. 化学物質 : GHS モデル. MSDS 情報. ハロフジノン. <http://www.jaish.gr.jp/anzen/gmsds/55837-20-2.html> [[農水省_資料 38](#)]
- 7 The Merck Index, 15th Edition, 2013: p.850. [[Merck Index_2013](#)]
- 8 Pines M, Spector I. Halofuginone-the multifaceted molecule. Molecules. 2015; 20: 573-594. [[Pines_Molecules_2015](#)]
- 9 強皮症研究会議. 強皮症とは. <http://derma.w3.kanazawa-u.ac.jp/SSc/ssc/index.html#001> [[農水省_資料 30](#)]
- 10 PR Newswire. Collgard Biopharmaceuticals' Halofuginone Receives Orphan Drug Designation for Scleroderma from FDA. <http://www.prnewswire.com> [[農水省_資料 33](#)]
- 11 EMA. EU/3/01/074: Public summary of positive opinion for orphan designation of halofuginone hydrobromide for the treatment of systemic sclerosis. 2009. [[EMA_2009](#)]
- 12 EMA. EU/3/12/988: Public summary of opinion on orphan designation: Halofuginone hydrobromide for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. 2015. [[EMA_2015](#)]
- 13 FDA. NADA 130-951 Stenerol®-supplemental approval. 1991. NADA 140-824 Stenerol®-supplemental approval.1992. [[農水省_資料 32](#)]
- 14 FDA. # 152 Guidance for Industry. Evaluating the Safety of Antimicrobial New Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human Health Concern. 2003. [[FDA_GF#152](#)]
- 15 EFSA. Opinion of the scientific panel on additives and products or substances used in animal feed on a request from the commission on the re-evaluation of coccidiostat Stenerol in accordance with article 9G of council directive70/524/EEC. EFSA Journal 2003; 8: 1-45. [[EFSA_EFSA Journal_2003](#)]
- 16 EMA. European Public Assessment Report (EPAR). HALOCUR. EPAR summary for the public. 2007. [[EMA_2007](#)]
- 17 [EU. Press release. Ban on antibiotics as growth promoters in animal feed enters into effect. 2005. \[EU_2005\]](#)
- 18 [EC. REGULATION \(EC\) No 1831/2003 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition. 2003. \[EC_No1831/2003\]](#)
- 19 [EC. Register of Feed Additives pursuant to Regulation \(EC\) No 1831/2003. Annex I: List of additives. 2019. \[EC_Annex I_2019\]](#)
- 20 EMA CVMP. CVMP summary report Halofuginone.1998. [[EMA_CVMP_1998](#)]

- [21 農林水産省. 提出資料 2 \(非公表\) . \[農水省_資料 2\]](#)
- [22 農林水産省. 提出資料 3 \(非公表\) . \[農水省_資料 3\]](#)
- [23 農林水産省. 提出資料 5 \(非公表\) . \[農水省_資料 5\]](#)
- [24 農林水産省. 提出資料 27 \(非公表\) . \[農水省_資料 27\]](#)
- [25 Keller TL, Zocco D, Sundrud MS, Hendrick M, Edenius M, Yum J, *et al.* Halofuginone and other febrifugine derivatives inhibit prolyl-tRNA synthetase. *Nat Chem Biol.* 2012; 8: 311-317. \[\[Keller_Nat Chem Biol_2012\]\(#\)\]](#)
- [26 Herman J D, Pepper L R, Cortese J F, Estiu G, Galinsky K, Zuzarte-Luis V, *et al.* The cytoplasmic prolyl-tRNA synthetase of the malaria parasite is a dual-stage target of febrifugine and its analogs. *Sci Transl Med.* 2015; 7: 288ra77. \[\[Herman_Sci Trans Med_2015\]\(#\)\]](#)
- [27 Jain V, Yogavel M, Oshima Y, Kikuchi H, Touquet B, Hakimi M-A, *et al.* Structure of prolyl-tRNA synthetase-halofuginone complex provides basis for development of drugs against malaria and toxoplasmosis. *Structure.* 2015; 23: 819-29. \[\[Jain_Structure_2015\]\(#\)\]](#)
- [28 Jain V, Yogavel M, Kikuchi H, Oshima Y, Hariguchi N, Matsumoto M, *et al.* Targeting prolyl-tRNA synthetase to accelerate drug discovery against malaria, leishmaniasis, toxoplasmosis, cryptosporidiosis, and coccidiosis. *Structure.* 2017; 25: 1495-505.e6. \[\[Jain Structure_2017\]\(#\)\]](#)
- [29 Yaremchuk A, Cusack S, Tukalo M. Crystal structure of a eukaryote/archaeon-like prolyl-tRNA synthetase and its complex with tRNA^{Pro}\(CGG\). *Embo J.* 2000; 19: 4745-58. \[\[Yaremchuk_EMBO J_2000\]\(#\)\]](#)
- [30 Crepin T, Yaremchuk A, Tukalo M, Cusack S. Structures of two bacterial prolyl-tRNA synthetases with and without a cis-editing domain. *Structure.* 2006; 14: 1511-25. \[\[Crepin Structure_2006\]\(#\)\]](#)
- [31 Woese C R, Olsen G J, Ibba M, Soll D. Aminoacyl-tRNA synthetases, the genetic code, and the evolutionary process. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2000; 64: 202-36. \[\[Woese_MMBR_2000\]\(#\)\]](#)
- [32 Hurdle J G, O'Neill A J, Chopra I: Prospects for aminoacyl-tRNA synthetase inhibitors as new antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4821-33. \[\[Hurdle_AAC_2005\]\(#\)\]](#)
- [33 農林水産省. 提出資料 13 \(非公表\) . \[農水省_資料 13\]](#)
- [34 農林水産省. 提出資料 14 \(非公表\) . \[農水省_資料 14\]](#)
- [35 DDBJ CLUSTA 2.1 Multiple Sequence Alignments. <https://clustalw.ddbj.nig.ac.jp/>. \[\[CLUSTALW_alignments\]\(#\)\]](#)
- [36 Riedel T, Bunk B, Wittmann J, Thurmer A, Sproer C, Gronow S, *et al.* Complete genome sequence of the *Clostridium difficile* type strain DSM 1296T. *Genome Announc.* 2015; 3 \[\[Riedel_Genome Announc_2015\]\(#\)\]](#)
- [37 GenBank. *Clostridioides difficile* ATCC 9689 = DSM 1296 chromosome, complete genome. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/CP011968.1?report=graph>. \[\[GenBank CP011968.1\]\(#\)\]](#)
- [38 Patel J B, Gorwitz R J, and Jernigan J A: Mupirocin resistance. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 935-41 \[\[Patel_Clin Infect Dis_2009\]\(#\)\]](#)
- [39 Seah C, Alexander D C, Louie L, Simor A, Low D E, Longtin J *et al.*: MupB, a new high-level mupirocin resistance mechanism in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 1916-20 \[\[Seah_AAC_2012\]\(#\)\]](#)
- [40 食品安全委員会. 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の](#)

重要度のランク付けについて（第2版）. 2006年（2014年3月改正） [食安委_重要度
ランク付け_2006]