

家畜に使用するスルフォンアミドとトリメトプリム
又はオルメトプリムの配合剤に係る
薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

2021年1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

【事務局より】

サルファ剤の単剤と ST・SO 合剤について別個に審議を行っていることから、評価書案を分けてあります。最終的に、1つの評価書「スルフォンアミド系合成抗菌剤」とすることは可能であり、統合する場合、必要なのは修辞上の修正のみとなるため、審議後に統合したものを専門委員及び専門参考人の先生方にコメント照会に付させていただきます。

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＞	4
要 約	5
I. 評価の経緯及び範囲等	6
1. はじめに	6
2. 経緯	6
3. 評価の範囲	6
4. ハザードである薬剤耐性菌の考え方	7
II. ハザードの特定に関する知見	8
1. 評価対象スルホンアミド配合剤の名称、化学構造等	8
(1) 名称、化学構造等	8
(2) 評価対象成分の系統	10
(3) 使用方法、規制等	10
(4) 使用状況	12
2. スルホンアミド配合剤の海外における評価状況等	13
(1) 国際機関	13
(2) 米国	13
(3) 豪州	14
3. 対象家畜における ST 合剤等の薬物動態	14
(1) スルファメトキサゾール・トリメトプリムの薬物動態	14
(2) スルファモノメトキシシン・オルメトプリムの薬物動態	14
4. 抗菌活性	15
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ	15
(2) 抗菌スペクトル	16
(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布	17
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布	18
5. スルホンアミド、トリメトプリム及びオルメトプリムに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について	21
(1) スルホンアミド及びトリメトプリムに対する耐性の基本的機序	22
(2) 耐性遺伝子の分布	23
(3) 耐性遺伝子の伝達	24
6. 関連するヒト用抗菌性物質（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
(1) スルホンアミド、トリメトプリム、オルメトプリム及び他の系統の抗生物質との交差耐性	26
(2) 他の系統の抗菌性物質との共耐性	26
(3) スルホンアミド及び関連する系統の医療分野における重要度	28

7. ハザードの特定に係る検討	28
(1-2) 黄色ブドウ球菌感染症	32
(2-3) 大腸菌感染症	33
8. ハザードの特定	34
<別紙 検査値等略称> ※更新中	35
<参照> ※作成中	36

＜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	9月	13日	関係資料の接受
2020年	9月	18日	第 28 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2020年	11月	9日	第 29 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2021年	1月	22日	第 30 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

＜食品安全委員会委員名簿＞

(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>

(2019 年 10 月 1 日から)

田村 豊 (座長)

荒川 宜親 (座長代理)

浅井 鉄夫 菅井 基行

今田 千秋 豊福 肇

岡村 雅史 早川佳代子

甲斐 明美 早山 陽子

佐々木一昭 山岸 拓也

<第 28 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)

<第 29 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)

<第 30 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

スルホンアミド系合成抗菌性物質を含む配合剤（スルホンアミド配合剤）が家畜に対し、動物用医薬品として投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成16年9月30日食品安全委員会決定）に基づき、評価を実施した。

[以下調査会終了後作成]

1. 評価の経緯及び範囲等

1. はじめに

薬剤耐性菌に関するワーキンググループは、2003 年に農林水産省から要請があった家畜に使用するスルホンアミド系合成抗菌性物質に係る薬剤耐性菌に関して、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）に基づき、「家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度」について、評価を行った。（参照 1）[\[食安委_2004_評価指針\]](#)

2. 経緯

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

この評価要請の対象には、動物用医薬品の主成分であるスルホンアミド系合成抗菌剤が含まれていた。そのうち、評価要請当時、動物用医薬品の主成分として 11 成分（スルファキノキサリン、スルファクロルピリダジン、スルファジアジン、スルファジミジン、スルファジメトキシシ、スルファドキシシ、スルファメトキサゾール、スルファメラジン、スルファモノメトキシシ、スルフィソゾール及びスルファチアゾール）が該当した。このうち、令和 3 年 1 月現在、トリメトプリム又はオルメトプリムとの配合剤として家畜に使用可能なスルホンアミドは、スルファジメトキシシ、スルファドキシシ、スルファメトキサゾール及びスルファモノメトキシシの 4 成分である。

3. 評価の範囲

スルホンアミドは葉酸代謝拮抗薬であるトリメトプリム又はオルメトプリムと同時に投与すると、相乗的な抗菌活性が得られることが知られており、スルホンアミド単剤として使用されるほか、スルファメトキサゾールとトリメトプリム、スルファモノメトキシシとオルメトプリム等の組み合わせで配合剤として実用されている（参照）[\[農水報告書\]\[グッドマン・ギルマン薬理書\]](#)。スルホンアミドにトリメトプリム又はオルメトプリムが配合された配合剤（以下「ST 合剤等」という）については、スルホンアミドとトリメトプリム又はオルメトプリムが相乗効果を示し、耐性率の動向やヒトの治療薬としての重要性事務局（第 28 回議事録より）がスルホンアミド（単剤）と ST 合剤等で異なることか

ら、スルファンアミド単剤とは別に、ST 合剤等を対象として評価を行うこととした。

このため、本評価の対象は、ST合剤等とする。

なお、現時点で、牛、豚及び鶏の感染症の治療に動物用医薬品として使用可能なST合剤等は、スルファジメトキシシ・トリメトプリム、スルファモノメトキシシ・オルメトプリム、スルファメトキサゾール・トリメトプリム及びスルファドキシシ・トリメトプリムである。

また、水産動物に使用可能なST合剤等については、知見が十分に集積されていないこと及びその飼養形態、水産食品の生産・加工工程、ハザードの検討対象となる細菌等が家畜とは異なることから、本評価の対象とせず、別途評価することとした。

4. ハザード¹である薬剤耐性菌の考え方

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

薬剤耐性菌の判断基準となるブレイクポイントは、以下に示すように幾つかの異なる考え方に基づき設定されたものが存在しており、各知見によって、薬剤耐性率の判断基準は異なる場合がある。

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

なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低下しているだけでもヒトの治療に支障をきたす可能性があることと報告されていることから、米国の臨床検査標準協会（CLSI）等においては、抗菌性物質のブレイクポイントについては薬剤低感受性も考慮すべきであるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレイクポイントについては、現時点で十分な科学的知見が集積されておらず、薬剤低感受性に関する評価は困難であるため、今後、科学的知見の収集に努める必要があると考えられる。

① CLSI におけるブレイクポイント

国際的に多く利用されているブレイクポイントであり、細菌の実測 MIC 及び抗菌性物質の血中濃度から、感性（S）、中間（I）、耐性（R）のカテゴリーに分類されている。

しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国における用法・用量を基準として設定されたものであることから、日本国内における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合がある。

② 日本化学療法学会におけるブレイクポイント

感染症に対する抗菌性物質の臨床効果が80%以上の有効率で期待できるMICとして、感染症・感染部位別にブレイクポイントが設定されている。これまでに呼吸器感染症、敗

¹ ハザードとは、ヒトに対する危害因子であり、本評価では、ST 合剤等を有効成分とする動物用医薬品を家畜に使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

血症及び尿路感染症における各薬剤のブレイクポイントが提案されている。

③ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

同一の菌属又は菌種の菌株を多数収集して MIC を測定し、その分布が二峰性を示した場合にそのピークの間値をブレイクポイントとするという設定方法である。国内の動物由来薬剤耐性菌モニタリング（JVARM）では、CLSI のブレイクポイントを判断基準とするほか、CLSI で規定されていない薬剤については、この細菌学的（疫学的）ブレイクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

II. ハザードの特定に関する知見

1. 評価対象スルホンアミド配合剤の名称、化学構造等

（1）名称、化学構造等

現時点で使用可能な ST 合剤等を構成する成分の名称、化学構造等を表 1-1～1-6 に示した。（参照）[\[KEGG Drug Database\]](#) [\[PubChem\]](#) [\[ChemSpider\]](#)

表 1-1 スルファジメトキシシ

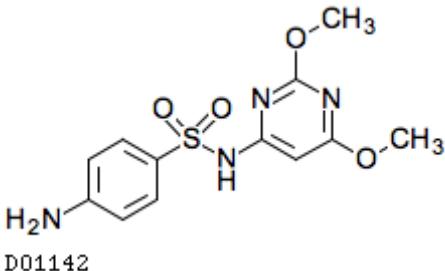
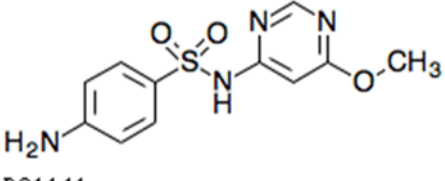
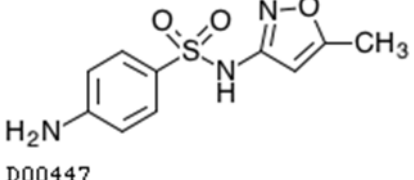
一般名	スルファジメトキシシ
化学名	4-Amino- <i>N</i> -(2,6-dimethoxypyrimidin-4-yl)benzene-1-sulfonamid
CAS 番号	122-11-2
分子式	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₄ S
分子量	310.33
構造式	 D01142

表 1-2 スルファモノメトキシシ

一般名	スルファモノメトキシシ
化学名	4-Amino- <i>N</i> -(6-methoxypyrimidin-4-yl)benzene-1-sulfonamide
CAS 番号	1220-83-3
分子式	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₃ S
分子量	280.30
構造式	 D01141

1

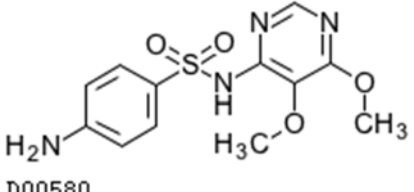
表 1-3 スルファメトキサゾール

一般名	スルファメトキサゾール
化学名	4-Amino- <i>N</i> -(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)benzene-1-sulfonamide
CAS 番号	723-46-6
分子式	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃ S
分子量	253.28
構造式	 D00447

2

3

表 1-4 スルファドキシシン

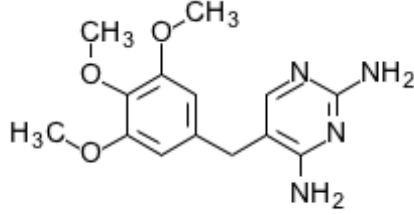
一般名	スルファドキシシン
化学名	4-Amino- <i>N</i> -(5,6-dimethoxypyrimidin-4-yl)benzene-1-sulfonamide
CAS 番号	2447-57-6
分子式	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₄ S
分子量	310.33
構造式	 D00580

KEGG

4

5

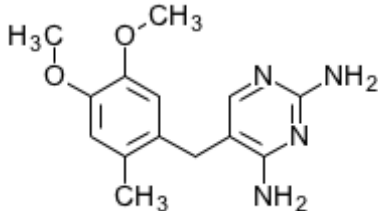
表 1-5 トリメトプリム

一般名	トリメトプリム
化学名	5-[(3,4,5-Trimethoxyphenyl)methyl]pyrimidine-2,4-diamine
CAS 番号	738-70-5
分子式	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₃
分子量	290.32
構造式	 D00145

6

7

表 1-6 オルメトプリム

一般名	オルメトプリム
化学名	5-[(4,5-Dimethoxy-2-methylphenyl)methyl]pyrimidine-2,4-diamine
CAS 番号	6981-18-6
分子式	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O ₂
分子量	274.32
構造式	 D05273

(2) 評価対象成分の系統

ST 合剤等について、国内における医薬品医療機器等法に基づくヒト用及び動物用医薬品としての承認状況を表 2 に示した。(参照) [\[農水報告書\]](#) (参照) [\[動薬検_動物用医薬品等データベース\]](#) (参照) [\[PMDA_医療用医薬品情報検索\]](#)

表 2 国内における ST 合剤等のヒト用医薬品及び動物用医薬品としての承認状況

成分一般名	ヒト	牛、豚、鶏	水産動物	イヌ・ネコ
スルファジメキシム・トリメトプリム		○ (豚・鶏)		
スルファトキシム・トリメトプリム		○ (豚)		
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	○	○ (豚・鶏)		
スルファモノメキシム・オルメトプリム		○ (牛・豚・鶏)	○	
スルファジアジン・トリメトプリム				○

国内では、家畜に使用する動物用医薬品として、ST 合剤等の飼料添加剤、飲水添加剤、注射剤等が承認されている。また、ヒト用医薬品としては、スルファメトキサゾール・トリメトプリムのみが使用されている。(参照) [\[農水報告書\]](#) (参照) [\[動薬検_動物用医薬品等データベース\]](#) (参照) [\[PMDA_医療用医薬品情報検索\]](#)

(3) 使用方法、規制等

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

ST 合剤等を有効成分とする動物用医薬品は、牛、豚及び鶏の呼吸器病、消化器病等に使
用される。使用規制省令に基づく投与経路及び対象動物並びに承認製剤の有効菌種は表 3

のとおりである。なお、有効菌種については適応症に基づいて想定されるものである。【[農水報告書](#)】（参照）【[動薬検_動物用医薬品等データベース](#)】（参照）

表 3 ST 合剤等の使用方法等¹⁾

評価対象成分	投与経路 ²⁾	対象動物 ³⁾			有効菌種等							
					グラム陽性菌	グラム陰性菌						
		牛	豚	鶏	レンサ球菌	パストツレラ	マンヘミア (パストツレラ)	アビバクテリウム (ヘモフィルス)	アクチノバチルス (ヘモフィルス)	ボルデテラ	大腸菌	サルモネラ
スルファジメトキシ・トリメトプリム	経口		○	○						○		○
スルファモノメトキシ・オルメトプリム	経口	○	○	○		○	○	○	○	○		○
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	経口		○	○	○			○		○		○
スルファドキシ・トリメトプリム	注射		○					○		○		

1) 使用規制省令に掲げられている動物用医薬品のうち、現在承認薬がないものを除く。

2) 経口には飼料添加剤、飲水添加剤及び強制経口投与剤がある。

3) 製剤によって、豚での使用可能な月齢^例等が定められている。牛は搾乳牛を除く。鶏は産卵鶏を除く。

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

ST 合剤等について、添付文書に記載すべき事項として共通して設定されている「使用上の注意」は以下のとおりである。【[農水省_2009_通知](#)】（参照）

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

また、生産者及び獣医師等による動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関して、農林水産省が 2013 年に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」を公表している。【[農水省_2013_慎重使用](#)】（参照）

(4) 使用状況

牛、豚及び鶏に動物用医薬品として使用される ST 合剤等の推定年間販売量を表 4 に示した。なお、スルファジメトキシシ及びスルファモノメトキシシは単剤としても使用されていることから、これら 2 成分については単剤としての販売量も含んでいる。スルファジメトキシシ及びスルファモノメトキシシの動物用医薬品としての販売量について、単剤及び配合剤全体に占める ST 合剤等の割合は、スルファジメトキシシでは 0.0～34.8%、スルファモノメトキシシでは 8.5～14.5%である (表 5)。[\[農水報告書\]](#) [\[動薬検_販売高年報\]](#) (参照)

残るスルファドキシシ及びスルファメトキサゾールはトリメトプリムとの配合剤としてのみ使用されている。

表 4 牛、豚及び鶏に動物用医薬品として使用される ST 合剤等の推定年間販売量 (原末換算) (kg)

動物種	成分 ¹⁾	原末換算量(kg)/年									
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
肉用牛	SMMX	6,769.4	4,674.7	5,427	3,140.4	3,827.5	3635	3,748.8	4,115.4	4,119.7	4,191.1
	計	6,769.4	4,674.7	5,427	3,140.4	3,827.5	3635	3,748.8	4,115.4	4,119.7	4,191.1
乳用牛	SMMX	6,746.2	4,787.6	5,393.2	3259	4,216.6	3,936.6	4,088	4,631.7	4,596.7	4,718.5
	計	6,746.2	4,787.6	5,393.2	3259	4,216.6	3,936.6	4,088	4,631.7	4,596.7	4,718.5
豚	SDMX	2,218.4	808.6	963.1	1,370.8	1,075.1	1,186.7	767.1	965.7	1,204.9	1,006.4
	SMMX	17,896.3	11,601.4	10,014.7	10,127.9	9,540.4	8,696.7	8,539.6	9,167.9	9,475.9	9,782.7
	SD	542.9	306.2	401.3	332.4	323.5	311.7	297.4	341.8	324.7	296.8
	SMXZ	69,536.7	55,138.6	53,091.9	56,077.1	60,074.3	48,808.2	47,998.3	45,843.6	53,086.9	48,698.5
	計	90,194.3	67,854.8	64,471.0	67,908.2	71,013.3	59,003.3	57,602.4	56,319.0	64,092.4	59,784.4
肉用鶏	SDMX	1,350.5	1,529.4	1,186.1	440.4	256.9	228	124.7	327.8	210.3	188.8
	SMMX	3,459.7	2,237.3	829.8	2,043.9	1,856.1	1,777.9	1,823.0	1,910.8	1,891.3	1,878.8
	SMXZ	2,592.4	791.7	2,562.2	3,632.3	4,143.1	11,365.4	9,696.0	5,723.8	4,177.3	3,313.2
	計	7,402.6	4,558.4	4,578.1	6,116.6	6,256.1	13,371.3	11,643.7	7,962.4	6,278.9	5,380.8
産卵鶏 ²⁾	SDMX	574.4	315.3	228.7	257.7	72.5	270.2	92.9	0.0	182.7	100.8
	SMMX	2,547.3	1,639	314.3	1,470.8	1,328.6	1,273.2	1,302.7	1,322.8	1,317.6	1,252.5
	SMXZ	4,117.3	622.1	3,932.7	4,014.6	4,833.6	2,967.6	2,529.4	1,431.0	754.2	525.9
	計	7,239.0	2,576.4	4,475.7	5,743.1	6,234.7	4,511.0	3,925.0	2,753.8	2,254.5	1,879.2
合計	SDMX	5,166.5	3,580.5	3,249.6	2,952.1	2,123.4	2,492.6	1,553.8	1,663.7	1,982.8	1,709.9
	SMMX	39,942.1	26,620.9	22,470.4	21,361.2	21,960.8	20,457.8	20,669.2	22,407.6	22,591.9	22,964.6
	SD	542.9	306.2	401.3	332.4	323.5	311.7	297.4	341.8	324.7	296.8
	SMXZ	76,246.4	56,552.4	59,586.8	63,724.0	69,051.0	63,141.2	60,223.7	52,998.4	58,018.4	52,537.6
	総計	121,897.9	87,060.0	85,708.1	88,369.7	93,458.7	86,403.3	82,744.1	77,411.5	82,917.8	77,508.9
動物 ³⁾ に使用される抗生物質・合成抗菌剤 ⁴⁾ の総計		848,764	737,672	789,222	763,298	785,532	753,208	787,818	832,558	827,445	

SDDX：スルファジメトキシシ、SMMX：スルファモノメトキシシ、SD：スルファドキシシ、SMXZ：スルファメトキサゾール。

1) スルファジメトキシシ及びスルファモノメトキシシについては単剤の販売高を含む。

2) 産卵鶏の育成段階で用いられる。

3) 水産動物、イヌ・ネコ等を含む。

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

表 5 牛、豚及び鶏に動物用医薬品として使用されるスルホンアミド系合成抗菌剤に占める ST 合剤等の割合

成分		原末換算量(kg)/年									
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
単剤	SDMX	4754.1	3564.7	3236.5	2180.7	1995.2	1667.9	1311.9	1151.5	1597.3	1288.6
配合剤	SDMX-GP	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	SDMX-TMP	916.1	0.0	0.0	859.0	243.0	900.0	309.9	604.8	396.4	445.0
	SDMX-PMM	64.4	50.4	40.8	37.6	45.2	21.6	32.0	25.0	11.6	0.0
SDMX-TMP の割合		16.0	0.0	0.0	27.9	10.6	34.8	18.7	34.0	19.8	25.7
単剤	SMMX	42138.8	29820.7	27064.3	25123.8	26506.6	25661.3	24376.3	27363.6	26167.4	23892.0
配合剤	SMMX-OPM	3916.7	3344.4	3539.0	3278.7	3310.0	3519.6	3596.6	4120.5	4088.6	4037.7
SMMX-OPM の割合		8.5	10.1	11.6	11.5	11.1	12.1	12.9	13.1	13.5	14.5

GP：グリカルピラミド、OPM：オルメトプリム、PMM：ピリメタミン、SDDX：スルファジメトキシ、SMMX：スルファモノメトキシ、TMP：トリメトプリム 国村専門委員指摘

ST 合剤等の販売量としては、最も多いスルファメトキサゾール・トリメトプリムが約 52.5～76.2 t/年、次いでスルファモノメトキシ・オルメトプリムが約 3.3～4.1 t/年であり、スルファジメトキシ・トリメトプリム及びスルファドキシ・トリメトプリムはいずれも 1 t/年以下であった。

スルファメトキサゾール・トリメトプリムについては、豚用の販売量の占める割合が高く、2018 年では約 9 割が豚用であり、残り 1 割が肉用鶏及び卵用鶏用に販売されている。2009 年と 2018 年の販売量を比較すると減少しているが、2010 年以降は年による変動はあるものの概ね横ばいであった。

スルファモノメトキシ・オルメトプリムの販売量は、2009 年から 2018 年にかけて、概ね横ばいであった。

2. スルホンアミド配合剤の海外における評価状況等

(1) 国際機関

① WHO

WHO の「ヒト医療において重要な抗菌性物質のリスト」は、スルホンアミド系合成抗菌剤、ジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤（葉酸代謝拮抗薬）及びそれらの合剤の重要性を「Highly important antimicrobials」としている。その根拠としては、ヒトにおける重篤な細菌感染症の治療に用いられる唯一又は治療に使用可能な限られた抗菌性物質には該当しないが、家畜等のヒト以外に由来する大腸菌等の腸内細菌科細菌感染症になる可能性があるためとしている。ただし、特定の地理的条件下では急性細菌性髄膜炎、全身性の非チフス性サルモネラ感染症及びその他の感染症に対する限られた治療薬の一種となる可能性があるとされている。[WHO_2019_AGISAR]（参照）

(2) 米国

米国食品医薬品庁（FDA）は、ヒト医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、スルホンアミド系合成抗菌剤単剤はランク付けの対象としていないが、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤は *Pneumocystis carinii* 感染症の唯一若しくは限定的又は必須の治療薬であるとして、その重要度を 3 段階評価の 1 番上である「Critically

important」としている。[FDA/CVM_2003_USGI#152] (参照)

(3) 豪州

豪州の薬剤耐性に関する専門家グループ (ASTAG) は、豪州におけるヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、スルフォンアミド系合成抗菌剤はヒトの医療において耐性が進行しても他系統の抗菌性物質が数多く利用可能であるとして、その重要度を「Low」としている。また、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤を利用可能な代替薬の数が「Low」にランク付けされる抗菌性物質よりも少ないとして、その重要度を「Medium」としている。[ASTAG_2015] (参照)

3. 対象家畜における ST 合剤等の薬物動態

(1) スルファメトキサゾール・トリメトプリムの薬物動態

スルファメトキサゾール・トリメトプリムを飼料添加により継続的に投与すると、薬剤の血中濃度はそれぞれ投与 6 時間後に最高となり、それ以降の投与期間中、両薬剤は治療に必要な一定濃度を保持する。また、体内各組織への分布もほぼ良好であり、残留期間はあまり長くないとされている。スルファメトキサゾール以外のサルファ剤とトリメトプリムの配合剤の性状も大きな違いは無いが、残留期間が長いものもある。(参照) [農水省経営局_家畜共済における抗菌性物質の使用指針 H26]

子豚に、1%の割合でスルファメトキサゾール・トリメトプリム (150g 中にスルファメトキサゾール 5g 及びトリメトプリム 1g を含有) を混合した飼料を 72 時間連続投与した際の血中濃度は、スルファメトキサゾール及びトリメトプリムとも投与 6 時間後にほぼ最高濃度に達し、投薬終了時まで同程度の濃度を維持した。また、同じ飼料を子豚に 7 日間連続投与した際の組織内濃度分布及び残留を測定した。連続投与終了直後の組織内濃度分布は、スルファメトキサゾールで血漿>腎臓>胃>筋肉≒心臓>脾臓≒小腸>肝臓≒脂肪の順に高く、トリメトプリムで腎臓>肝臓>脾臓≒胃≒心臓>小腸≒筋肉>血漿>脂肪の順に高かった。投与終了後 3 日でスルファメトキサゾール、トリメトプリムともに各組織中濃度は検出限界以下となった[佐々木専門委員指摘]。排泄については、ラットにスルファメトキサゾール・トリメトプリムを経口投与した時、スルファメトキサゾールは 48 時間以内に 82%が、トリメトプリムは 72 時間以内に薬 80%が、それぞれ尿中に排泄された。(参照) [S171_中元_1986_家畜抗菌会報]

(2) スルファモノメトキシシン・オルメトプリムの薬物動態

スルファモノメトキシシン・オルメトプリムの強制経口投与後の両薬剤の血中濃度は 4～6 時間後に最高となり、オルメトプリムは 24 時間で消失するが、スルファモノメトキシシンは 48 時間まで持続する。体内分布はスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤と大差無く、残留期間はあまり長くないとされている。(参照) [農水省経営局_家畜共済における抗菌性物質の使用指針 H26]

鶏に、スルファモノメトキシシン・オルメトプリム (80 mg/kg 体重) を 1 回強制経口投与し、その後の血中濃度を測定した。スルファモノメトキシシンの血中濃度は投与後 6～9 時間でピークに達し、以後直線的に減少した。オルメトプリムの血中濃度は投与後 4 時間

でピークに達し、投与後 24 時間で定量限界以下となった。スルファモノメトキシ・オルメトプリム添加（600ppm）飼料を鶏に 5 日間投与した際の組織内濃度分布及び残留を測定した。連続投与終了直後の濃度分布は、スルファモノメトキシで腎臓＞血清＞筋肉＞肝臓＞脂肪の順に高く、オルメトプリムで腎臓・肝臓＞血清＞筋肉＞脂肪の順に高かった。スルファモノメトキシ、オルメトプリムいずれも投薬終了後速やかに体内から消失し、48 時間でいずれの部位からも検出されなかった。[S172 高畠 1986 家畜抗菌会報]

佐々木専門委員指摘

【事務局より】

薬物動態の項目について、現在の案では、配合剤として投与された際の情報に絞って上記のとおり概要を記載しております。

農林水産省提出資料の中に、実際の試験データもございます。その他の参照文献とともに[農水報告書_薬物動態関連抜粋]として送付いたしますので、追記が必要な情報がありましたら、お知らせください。

【佐々木専門委員】

複数の薬を同時投与しても、通常は、単剤ずつの動態と違いはない、というのが普通の考え方です。ただ、高用量や薬物間相互作用がみられる組合せは動態が変わってきます。これには様々なケースがありますが、特に排泄や代謝という消失能力（クリアランス）に影響を与えるような相互作用があれば、動態は単剤投与と変わってきます。

ST 合剤で、通常の用法用量では、そういう話はないはずなので、動態の特徴は単剤・合剤で変わらないと思います。合剤で、両者の動態を追えているデータがある場合は、それだけで結構だと思います。

ST 合剤の動態の部分について、確かに使用指針の記載を抜粋しているのですが、対象動物種すべて同じ動態と読めてしまうので、もう少し対象種を明示して書けるなら、書いたほうがいいかなと思います。また、ST 合剤の単回投与における動態と、持続的に飼料（飲水）添加で投与した際の動態と、わかりやすく引用されていればよりいいと思います。古いですが、S171 とか S172 とかをもう少し使うといいかなと思いました。

【事務局より】

佐々木先生からの御指摘を踏まえ、[S171 中元 1986 家畜抗菌会報]、[S172 高畠 1986 家畜抗菌会報]から追記案を作成しております。また、ST と SO の項目を分けました。

4. 抗菌活性

（１）抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

細菌の葉酸代謝経路において、スルフォンアミドはジヒドロプテロイン酸合成酵素（dihydropteroate synthase : DHPS）に対する競合阻害薬として作用し、静菌作用を示す。一方、トリメトプリム及びオルメトプリムはジヒドロ葉酸還元酵素（dihydrofolate reductase : DHFR）に対する競合阻害薬として作用する。スルフォンアミドとトリメト

プリム又はオルメトプリムを同時に投与すると、葉酸の前駆体からテトラヒドロ葉酸を合成する経路を逐次遮断することで、相乗的な殺菌作用を示す。このことから、スルファメトキサゾールとトリメトプリム、スルファモノメトキシシンとオルメトプリム等を混合し、ST 合剤、SO 合剤等として実用されている。(参照) [\[グッドマン・ギルマン薬理書\]](#) [\[農水省経営局_家畜共済における抗菌性物質の使用指針 H26\]](#)

(2) 抗菌スペクトル

スルフォンアミド系合成抗菌剤は、グラム陽性菌 (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium perfringens*, *Actinomyces* 及び *Nocardia*) 及びグラム陰性菌 (腸内細菌科細菌、*Haemophilus influenzae*, *Pasteurella*) に対して抗菌作用を示す。一方、抗酸菌、*Treponema*, *Coxiella*, *Mycoplasma*, *Leptospira* 及び腸球菌はスルフォンアミド系合成抗菌剤に耐性を示す。 [\[Veyssier_2005_Antimicrobial Agents\]](#)

トリメトプリム系合成抗菌剤は、グラム陽性菌 (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp. 及び *Corynebacterium diphtheriae*) 及びグラム陰性菌 (ほとんどの腸内細菌科細菌、*Neisseria* spp., *Bordetella pertussis*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella* spp. 及び *Chlamydia*) に対して抗菌作用を示す。一方、*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria* spp., *Brucella*, *Campylobacter*, *Nocardia* spp., *Actinomyces*, 抗酸菌、*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. 及び *Treponema* はトリメトプリムに自然耐性を示す。 [\[Veyssier_2005_Antimicrobial Agents\]](#) [\[Huovinen_1987_AAC\]](#)

トリメトプリム系合成抗菌剤とスルフォンアミド系合成抗菌剤の併用による抗菌作用の相乗効果は対象菌が両剤に感性であって、対象菌に対するそれぞれの MIC の比で作用する場合にみられる。 [\[Veyssier_2005_Antimicrobial Agents\]](#)

ST 合剤等の参照菌株 (家畜の病原細菌を含む) に対する最小発育阻止濃度 (MIC) を表 6 に示した。

1

表 6 参照菌株に対する ST 合剤等の抗菌スペクトル

薬剤 ¹⁾	菌種	株名	MIC (mg/L) ²⁾	参考文献
SMX-TMP (19:1)	<i>Escherichia coli</i>	ATCC25922	0.015~0.12	[Gieseke_2012_D is Aquat Org]
	<i>Aeromonas salmonicida</i>	ATCC 33658	0.03~0.12	[Gieseke_2012_D is Aquat Org]
	<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247	0.06~0.25	[Fuchs_1997_JC M]
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	ATCC 27090	0.015~0.06	[McDermott_2001 _JCM]
	<i>Histophilus somni</i>	ATCC 700025	0.015~0.125	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	16	
	<i>Burkholderia cepacia</i>	LMG 1222	8	[Peeters_2009_JA C]
	<i>B. cenocepacia</i>	LMG 16656	>128	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	0.06~0.125	[Luna_2007_JAC]
SDDX-OMP (19:1)	<i>E. coli</i>	ATCC25922	0.12~0.5	[Gieseke_2012_D is Aquat Org]
	<i>A. salmonicida</i>	ATCC 33658	0.06~0.25	

2 SMX：スルファメトキサゾール、SDDX：スルファジメトキシン、TMP：トリメトプリム、OMP：オルメト
3 プリム

4 1)：カッコ内は配合比を表す。2)：MIC は TMP 又は OMP の濃度で示す。

5

6 (3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

7 ST 合剤等は、牛、豚及び鶏に対して、[Ⅱ. 1. (3)]の表 3 に記載したとおり、動物
8 用医薬品の承認を取得しているが、適応症から想定される対象菌種は、牛では、
9 *Mannheimia haemolytica*、*Pasteurella multocida* 等（肺炎）、豚では、大腸菌等（細菌性
10 下痢症）、*Bordetella bronchiseptica*（萎縮性鼻炎）、*Actinobacillus pleuropneumoniae*（豚
11 胸膜肺炎）、*P. multocida*、*Glaesserella parasuis* 等（肺炎）、*Streptococcus suis*（レンサ
12 球菌感染症）鶏では、*Avibacterium paragallinarum*（伝染性コリーザ）、大腸菌（大腸菌
13 症）がある。（参照）

14 ST 合剤等が対象とする牛、豚及び鶏の病原菌の一部について、国内における病畜由来野
15 外分離株の感受性を表 7 に示した。

16

1 表 7 国内における病畜由来野外株に対する ST 合剤等の有効菌種に対する MIC

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数	使用薬剤*	MIC (μg/mL)			参考文献
						範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
牛	<i>Mannheimia haemolytica</i>	2010	病畜	53	ST	0.125~2	0.125	0.25	[動薬検DB]
		2011	病畜	65	ST	0.125~2	0.125	1	[動薬検DB]
豚	<i>Pasteurella multocida</i>	1986	肺病変	17	ST	0.8~6.3	3.2	6.3	S30 [阪野_1990_家畜抗菌会報]
		1987~1988	鼻腔	75	ST	≤0.2~12.5	0.8	6.3	S30
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1986	病畜	23	ST	0.1~0.78	0.39	0.78	S92 [東出_2000_日獣大研報]
		1992	病畜	49	ST	0.2~12.5	1.56	6.25	S93 [古谷_1994_畜産の研究]
	<i>Glaesserella (Haemophilus) parasuis</i>	1972~1974	健康畜・病畜鼻腔	52	SO	0.2~3.13	0.78	3.13	S44 [天野_1996_日獣会誌]
		1973~1975	病畜	7	SO	0.78	0.78	0.78	S44
	<i>Streptococcus suis</i>	1987~1996	健康畜・病畜	689	ST	≤0.025~≥3.12	0.2	1.57	S69 [Kataoka_2000_JVMS]
		1988~1990	病畜	25	SO	0.39~12.5	0.78	12.5	S65 [天野_1993_日獣会誌]
		2004~2007	心内膜炎	16	ST	≤0.12~0.5	0.25	0.5	[Ichikawa_2020_JVMS]
		2014~2017	心内膜炎・扁桃	98		≤0.12~≥16	0.5	4	
鶏	<i>Avibacterium paragallinarum</i>	1960~1980年代	病畜	24	ST	1.56~3.13	3.13	3.13	S71 [高橋_1990_日獣会誌]

2 *: ST は、スルファメトキサゾール又はスルファクロルピリダジンとトリメトプリムの配合剤、SO は、スル
 3 ファモノメトキシとオルメトプリムの配合剤を示す。

4 (4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

5 現在、国内で ST 合剤等を使用している家畜は牛、豚及び鶏であり、それらに由来する
 6 主な食品媒介性病原菌としては、グラム陰性菌である腸管出血性大腸菌、カンピロバクテ
 7 ー及びサルモネラがある。また、薬剤感受性に関する指標細菌として重要な菌種は、グラ
 8

1 ム陰性菌である大腸菌及びグラム陽性菌である腸球菌である。

3 ① JVARМ : と畜場・食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐性菌モニタリング

4 JVARМ²の調査の結果のうち、2012～2017 年度に国内のと畜場・食鳥処理場において
5 家畜から分離された大腸菌及びサルモネラに対するスルファメトキサゾール・トリメトプ
6 リム合剤の MIC を表 8 及び表 9 に示した。[動薬検_JVARМ]

7 大腸菌では、牛由来株の耐性率は低く (2.0～5.3%)、豚及び肉用鶏由来株の耐性率は牛
8 由来株と比較すると高く推移 (豚 : 23.6～34.4%、肉用鶏 : 24.8～34.7%) していたが、耐
9 性率の明らかな上昇はみられない (表 8)。

10 サルモネラでは、肉用鶏のみが分離対象となっており、耐性率は 2012 年から 2014 年
11 にかけて 31.9%から 51.6%と上昇し、その後は 50%以上の耐性率で推移している (表 9)。
12 なお、2017 年度に国内の農場において健康な牛及び豚から分離されたサルモネラに対す
13 るスルファメトキサゾール・トリメトプ リム合剤の MIC が測定されているが、耐性率は
14 牛で 3.4%、豚で 25.0%であり、大腸菌の耐性率と同程度であった。[動薬検_JVARМ]

² JVARМ における健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査は、国内の都道府県で同じ細菌について、1999 年度は全国で、2000 年度から 2007 年度までは 4 ブロックに分けて 1 年に 1 ブロックずつ調査を行い、4 年間で全国を調査するという体制 (2000～2003 年度 : 第 1 クール、2004～2007 年度 : 第 2 クール) で、2008 年度からは、2 ブロックに分けて 2 年間で全国を調査する体制 (2008～2009 年度 : 第 3 クール、2010～2011 年度 : 第 4 クール、2012～2013 年度 : 第 5 クール、2014～2015 年度 : 第 6 クール) で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。(参照 59)

1 表 8 と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚及び肉用鶏由来大腸菌に対するスルファ
2 メトキサゾール・トリメトプリム合剤の MIC

動物種	項目	年度					
		2012	2013	2014	2015	2016	2017
牛	菌株数	248	341	263	274	258	252
	MIC 範囲	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8
	MIC ₅₀	≤2.38/0.12	≤2.38/0.12	≤2.38/0.12	≤2.38/0.12	≤2.38/0.12	≤2.38/0.12
	MIC ₉₀	9.5/0.5	9.5/0.5	19/1	4.75/0.25	19/1	4.75/0.25
	耐性株数	5	10	14	8	14	5
	耐性率(%)	2.0	2.9	5.3	2.9	5.4	2.0
豚	菌株数	195	127	93	96	90	83
	MIC 範囲	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8
	MIC ₅₀	≤2.38/0.12	4.75/0.25	4.75/0.25	≤2.38/0.12	9.5/0.5	≤2.38/0.12
	MIC ₉₀	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8
	耐性株数	46	34	32	29	26	22
	耐性率(%)	23.6	26.8	34.4	30.2	28.9	26.5
肉用鶏	菌株数	133	166	172	184	158	150
	MIC 範囲	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8
	MIC ₅₀	4.75/0.25	4.75/0.25	4.75/0.25	≤2.38/0.12	9.5/0.5	≤2.38/0.12
	MIC ₉₀	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8
	耐性株数	33	53	52	52	45	52
	耐性率(%)	24.8	31.9	30.2	28.3	28.5	34.7

3 MIC の単位は µg/mL。ブレイクポイントは 76/4 µg/mL。

4
5 表 9 食鳥処理場における肉用鶏由来サルモネラに対するスルファメトキサゾール・ト
6 リメトプリム合剤の MIC

動物種	項目	年度					
		2012	2013	2014	2015	2016	2017
肉用鶏	菌株数	94	118	128	123	104	112
	MIC 範囲	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8	≤2.38/0.12~ >152/8
	MIC ₅₀	≤2.38/0.12	19/1	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8
	MIC ₉₀	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8	>152/8
	耐性株数	30	57	66	71	59	62
	耐性率(%)	31.9	48.3	51.6	57.7	56.7	55.4

7 MIC の単位は µg/mL。ブレイクポイントは 76/4 µg/mL。

8

5. スルホンアミド、トリメトプリム及びオルメトプリムに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

スルホンアミド並びにトリメトプリム及びオルメトプリムは、それぞれが異なる耐性機序をもつことから、以下にそれぞれの耐性機序を記す。スルホンアミドに対する耐性及びトリメトプリム又はオルメトプリムに対する耐性を重複して獲得したものが ST 合剤等に対する耐性を獲得すると推定される。【ただし、ST 合剤等は、葉酸合成経路の複数の段階に作用する薬を複数同時に投与することにより、相乗的な抗菌活性を期待する製剤であることから、それぞれが耐性を獲得したとしても加算的に作用するとは限らない。】

なお、トリメトプリムとオルメトプリムは共に DHFR に対する競合阻害薬として作用するため、オルメトプリムの耐性機序は、トリメトプリムと同様と推察される。

【事務局より】

スルホンアミド単体、トリメトプリム単体、の耐性機序はわかりますが、ST の耐性機序は不明瞭です。事務局案として、双方の耐性を取得することが ST 耐性につながる旨記載してみました。また、ST となることで相乗効果が出て、単剤をそれぞれ投与するより大きな効果を発することを考慮すると、それぞれが耐性を獲得すると自動的に ST 耐性になるとの記載は短絡的かもしれないと考え、上記の【】内の記載を案として入れています。ご意見を頂戴できれば幸いです。

また、オルメトプリムの耐性機序についても情報が足りません。トリメトプリムと同様と推察される、との記載が適切かご意見を頂戴できれば幸いです。

【田村専門委員】

ST の耐性機序は分かりません。記載内容で了解します。オルメトプリムの機序も不明です。トリメトプリムと同じだと思います。

【池専門参考人】

ST 合剤の抗菌活性及び耐性に関する報告はほとんどないようです。塩野義 Co.バクタのインタビューフォーム（[IF_バクタ]、P20.表 VI-1、SMX、TMP の抗菌スペクトル）及び米国 ASM の総説 Antimicrobial Agents (ed. A. Bryskier. 1999. ASM Press) の限られるデータ（情報）から推測してみました。結論は事務局案と同じになるかと思います。

（記載案）

ST 合剤は葉酸合成経路のそれぞれ異なる段階に作用する 2 種類の薬を同時に投与することにより相乗的な抗菌活性を期待する製剤である。トリメトプリムはグラム陽性菌及び陰性菌の指標菌に広い抗菌活性を示す。ST 合剤は指標菌のスルファメトキサゾール感性菌及び耐性菌に感性レベルまで相乗効果を示す。[IF_バクタ]

一方、トリメトプリムに対する MIC が比較的高値の菌（*E. coli*, >5 µg/ml、*H. influenza*, 12.5 µg/ml、*S. marcescens*, 50 µg/ml）及び適応外の *P. aeruginosa* (MIC 1,000 µg/ml)

に対し ST 合剤の MIC は相乗効果を示さないことから ST 合剤はそれぞれの薬に耐性の菌に対しては抗菌活性を示さないことが推測される。[Veyssier_2005_Antimicrobial Agents]

(1) スルホンアミド及びトリメトプリムに対する耐性の基本的機序

細菌のスルホンアミド及びトリメトプリムに対する耐性は主に①透過性バリアー及び薬剤排出ポンプ、②自然耐性を示す標的酵素、③標的酵素の調節性変化、④標的酵素の突然変異及び組み換え変異及び⑤薬剤耐性標的酵素による獲得耐性の、5つの機序によることが知られている。

①透過性バリアー及び薬剤排出ポンプ

Klebsiella pneumoniae や *Serratia marcescens* では、膜透過性の障害のスルホンアミド及びトリメトプリム耐性への関与が報告されている。(参照) [Huovinen_2001_Clin Infect Dis] [Huovinen_1995_AAC]

また、緑膿菌では多剤排出機構である MexAB/OprM が [Kohler_1996_AAC]、*Stenotrophomonas maltophilia* では薬剤排出ポンプである SmeDEF、SmeOP-TolCsm、SmeYZ 及び SmeVWX が [Huang_2013_JAC] [Lin_2015_AAC] [Sanchez_2015_AAC] [Sanchez_2018_AAC]、それぞれスルホンアミド・トリメトプリム耐性に関与することが報告されている。

②自然耐性を示す標的酵素

DHFR がトリメトプリムに対して低親和性を示す場合、宿主細菌には自然耐性が付与される。そのような DHFR を保有する細菌として *Clostridium*、*Neisseria*、*Brucella*、*Bacteroides* や *Moraxella* 属菌がある [Quintiliani_1999_Manual of Clinical Microbiology] 未入手。なお、DHFR をコードする *folA* 遺伝子を保有しない *Campylobacter* や *Helicobacter* はトリメトプリムに自然耐性を示す。[myllykallio_2003_Trends Microbiol] [Gibree_1998_AAC] [Karmali_1981_AAC]

③標的酵素の調節性変化

DHPS の基質となる PABA の産生量の増加によってスルホンアミド耐性が生じることが報告されている [Landy_Science_1947] 未入手。また、トリメトプリム耐性大腸菌において、*folA* 遺伝子のプロモーターや Shine-Dalgarno 配列等の変異に伴う DHFR の過剰産生が認められている [Huovinen_1987_AAC] [Smith_1982_Mol Gen Genet_Abst] [Flensburg_1984_J Bacteriol] [Flensburg_1987_Eur J Biochem]。

④標的酵素の突然変異及び組み換え変異

染色体上の DHPS をコードする *folP* 遺伝子の変異によってスルホンアミド耐性が生じることが *E. coli*、*S. aureus*、*Staphylococcus haemolyticus*、*C. jejuni* 及び *Helicobacter pylori* で認められており、同様に *folA* 遺伝子変異によるトリメトプリム耐性が *S. aureus* 及び *Streptococcus pneumoniae* で認められている [Huovinen_2001_

[Clin Infect Dis](#)。また、*S. pneumonia* ではアミノ酸 2 残基の重複によって DHPS の三次構造が変化してスルホンアミド耐性が生じることが報告されている [\[Padayachee_1999_AAC\]](#)。その他、*Neisseria meningitidis* では、本来の感受性 DHPS と水平伝播によって獲得された耐性 DHPS との間での組換えによってスルホンアミド耐性が生じると考えられている [\[Huovinen_2001_Clin Infect Dis\]](#)。

⑤薬剤耐性標的酵素による獲得耐性

伝達性のスルホンアミド耐性遺伝子として DHPS 代替酵素をコードする *sul1*、*sul2*、*sul3* 及び *sul4* が、[\[Skold_Vet Res_2001\]](#) [\[Perreten_AAC_2003\]](#) [\[Yun_Science_2012\]](#) [\[Razzavi_Microbiome_2017\]](#) トリメトプリム耐性遺伝子として DHFR 代替酵素をコードする 40 種類以上の *dhfr* 遺伝子が、それぞれ報告されている[\[van Duijkeren_2018_ARBLCA\]](#)。

グラム陰性菌にみられる *dhfr* 遺伝子は構造上の違いで区別される *dhfrA* と *dhfrB* に加えて *dhfrI* が報告されており、グラム陽性菌の伝達性トリメトプリム耐性遺伝子として *dhfrC* ~ *dhfrG* 及び *dhfrK* 遺伝子が報告されている。[\[van Duijkeren_2018_ARBLCA\]](#) [\[NCBI GenBank\]](#)

また、環境由来のスルホンアミド分解細菌の一種である *Microbacterium* spp. のゲノム配列中に見いだされるフラビン依存性モノオキシゲナーゼをコードする *sulX* 遺伝子及びフラビン還元酵素をコードする *sulR* 遺伝子がスルホンアミド耐性を付与ことが示唆されている。[\[Kim_Environ Int_2019\]](#)

(2) 耐性遺伝子の分布

伝達性のスルホンアミド耐性遺伝子として *sul1*、*sul2*、*sul3* 及び *sul4* が、トリメトプリム耐性遺伝子として *dhfrA*、*dhfrB* 等がそれぞれ知られており、グラム陰性菌及びグラム陽性菌のプラスミド、トランスポゾン、インテグロン等の可動性遺伝因子 (MGE) から検出されている。

sul1 遺伝子は多くの場合、クラス 1 インテグロンの構成遺伝子の一つとして可変領域内の他の薬剤耐性遺伝子とともに見出される[\[Radstrom_1991_AAC\]](#) [\[Swedberg_1980_J Bacteriol\]](#) [\[Sundstrom_1988_Mol Gen Genet_Abst\]](#) (参照)。*sul2* 遺伝子はトランスポゾン Tn5393 に関連したストレプトマイシン耐性遺伝子 *strAB* とともに接合伝達性あるいは非接合伝達性プラスミド上に見いだされることが多い[\[Enne_2001_Lancet_Abst\]](#) [\[van Treeck_1981_AAC\]](#) [\[Radstrom_1988_AAC\]](#) [\[Swedberg_1980_J Bacteriol\]](#) (参照)。*sul3* 遺伝子は大腸菌の接合性プラスミド上で初めて検出され、スイスの豚由来大腸菌に広く分布することが報告されているほか、ヒト臨床由来及び豚以外の家畜由来大腸菌ならびに家畜及び食品由来サルモネラからも検出されている[\[Perreten_2003_AAC\]](#) [\[Grape_2003_JAC\]](#) [\[Guerra_2003_JAC\]](#) [\[Guerra_2004_AAC\]](#) (参照)。*sul4* 遺伝子は河川堆積物からのクラス 1 インテグロン関連遺伝子として見いだされたが、病院排水及び臨床由来大腸菌、サルモネラ並びにコレラ菌からも検出されている[\[Marathe_2019_Microbiome\]](#) [\[Xu_2020_Mol Cell Probes\]](#) [\[Sharif_2020_Pediatr Infect Dis J_Abst\]](#) (参照)。

dfrA 及び *dfrB* 遺伝子は、家畜、食肉又はヒト由来の大腸菌、サルモネラ等のクラス 1
又はクラス 2 インテグロン遺伝子カセット領域内に単独又は他の薬剤耐性遺伝子とともに
見いだされる。 [Miko_2003_AAC] [Grape_2005_Clin Microbiol Infect Dis]
[Kang_2005_JAC] [Solberg_2006_JCM] [Cocchi_2007_FEMS Immunol Med Microbiol]
[van Essen-Zandbergen_2007_JAC] [Kadlec_2008_JAC] [Ho_2009_Lett Appl
Microbiol] [Kaushik_2018_Int J Antimicrob Agents] [Barlow_2004_AAC]
[Kadlec_2005_JAC] [Sunde_2005_JAC] [Levings_2006_AAC] [Toulouse_2017_AAC]ま
た、*dfrC* ~ *dfrG* 及び *dfrK* 遺伝子が家畜、食品又はヒト由来の腸球菌、*Staphylococcus*
属菌、*Streptococcus* 属菌及び *Listeria* 属菌の染色体上、プラスミド上又はトランスポゾ
ン上に検出されている。 [Dale_1995_J Bacteriol] [Dale_1995_AAC]
[Charpentier_1997_AAC] [Bertsch_2013_Plasmid_Abst] [Coque_1999_AAC]
[Coque_1999_AAC] [Lopez_2012_Microb Drug Resist_Abst] [Bergmann_2014_AAC]
[Sekiguchi_2005_AAC] [Tanimoto_2008_FEMS Microbiol Lett] [Bertsch_2013_JAC]
[Bergmann_2012_AAC] [Kadlec_2009_AAC] [Perreten_2010_JAC] [Kadlec_2012_JAC]
[Lopez_2012_Microb Drug Resist] ヒトおよび家畜由来 MRSA や家畜由来 *Staphylococcus*
spp. では *dfrG* 及び *dfrK* の検出頻度が高く [Kadlec_2009_JAC] [Arugdin_2015_Res Vet
Sci] [Reeve_2016_Cell Chem Biol] [Brennan_2016_PLoS One]、ドイツでは、家畜関連型
MRSA (LA-MRSA) ST398 において、単独で又はテトラサイクリン耐性遺伝子 *tet(L)* に
隣接して *dfrK* がプラスミド上に検出されている [Kadlec_2009_AAC]
[Kadlec_2010a_AAC] [Fessler_2011_AAC] [Kadlec_2012_JAC] [Fessler_2017_Vet
Microbiol] [Fessler_2018_Front Microbiol]。また、中国では豚由来 *E. faecium* 又は *E.*
faecalis の多剤耐性接合伝達性プラスミド上に *dfrG* とともにオキサゾリジノン耐性遺伝
子 *poxA* 及び *optrA* が共存することが報告されている。 [Huang_2019_JAC]
[Hao_2019_JAC_Abst]

(3) 耐性遺伝子の伝達

プラスミド、トランスポゾン、挿入配列、インテグロン、Integrative Conjugative
Element (ICE)、Genomic Island (GI) 等の MGE の水平伝播は病原細菌の薬剤耐性化に関
与することが知られており [Stokes_2011_FEMS Microbiol Rev]、スルフォンアミド耐性
遺伝子及びトリメトプリム耐性遺伝子が単独で又は同時に存在する MGE が各種細菌から
検出されている。プラスミド及びトランスポゾン上のスルフォンアミド耐性遺伝子又はト
リメトプリム耐性遺伝子の検出状況は [II. 5. (2)] に記載した。

sul1 はクラス 1 インテグロンの一部であり、インテグロン内の遺伝子カセットには *dfrA*
及び *dfrB* を含む多数の薬剤耐性遺伝子が見いだされていることから、インテグロンの獲
得によって、スルフォンアミド・トリメトプリム耐性ととともに各種薬剤に対する耐性が付
与される。 [Stokes_1989_Mol Microbiol_Abst] [Domingues_2012_Mob Gen Elements]
[Partridge_2009_FEMS Microbiol Rev] クラス 1 インテグロンは *Acinetobacter*、
Aeromonas、*Burkholderia*、*Enterobacter*、*Escherichia*、*Klebsiella*、*Morganella*、*Proteus*、
Pseudomonas、*Salmonella* 及び *Vibrio* 属等のグラム陰性菌や *Corynebacterium*、
Enterococcus、*Staphylococcus* 及び *Streptococcus* 属等のグラム陽性菌に認められる。

1 *dfrA1* はグラム陰性菌に高頻度にみとめられ、クラス 1 インテグロンだけでなく、クラ
2 ス 2 インテグロンの遺伝子カセット内にも見いだされる。トランスポゾン Tn 7 はクラス 2
3 インテグロンを保有しており、Tn 7 は大腸菌や他の腸内細菌科細菌の染色体上の特定部位
4 に極めて高頻度に挿入されるため、これらの細菌に広く分布することが知られている。

5 [\[Huovinen_1995_AAC\]](#) [\[Brolund_2010_PLoS One\]](#)

6 ICE はグラム陽性及びグラム陰性のさまざまな菌種に分布しており、宿主細菌の染色体
7 から切り出されて環状の中間体となり、接合伝達によって別の宿主細菌に伝播する
8 [\[Carraro_2015_Mob Gen Elements\]](#) [\[Burrus_2004_Res Microbiol_Abst\]](#)。 *Vibrio cholerae*
9 の多剤耐性株の出現への関与が報告されている SXT/R391 ファミリーの ICE には *sul2*、
10 *floR*、*strAB* 及び *dfr* 等の薬剤耐性遺伝子が存在しており、*Vibrio*、*Proteus*、*Providencia*、
11 *Alteromonas*、*Shewanella* 属等の細菌に加え、肺炎罹患豚由来 *Actinobacillus*
12 *pleuropneumoniae* の多剤耐性株からも検出されている [\[Spagnoletti_2014_mBio\]](#)
13 [\[Bioteau_2018_AEM\]](#) [\[Li_2018_JAC\]](#) [\[Xu_2018_Vet Microbiol\]](#) (参照)。牛呼吸器病由来
14 *Pasteurella multocida* 及び *Mannheimia haemolytica* の ICE においても *sul2* とともに
15 他の薬剤耐性遺伝子が検出されている。 [\[Michael_2012_JAC\]](#) [\[Eidam_2015_JAC\]](#)

16

6. 関連するヒト用抗菌性物質（交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性）
（1）スルホンアミド、トリメトプリム、オルメトプリム及び他の系統の抗生物質との
交差耐性

オルメトプリムはトリメトプリムの誘導体であり、トリメトプリムとオルメトプリムは共に DHFR に対する競合阻害薬として作用することから[Veyssier 2005 Antimicrobial Agents]、スルホンアミドとトリメトプリムの配合剤、スルホンアミドとオルメトプリム配合剤の間では交差耐性が生じると考えられる認められる。

【事務局より】

ST と SO の交差耐性について直接言及している文献は見当たりませんでした。SO を対象に含めるべきとのご意見の背景には、畜産現場において SO を使用することにより、ST の人の治療効果が減弱する可能性があったと理解しておりますが、この記載で正しいかご意見を頂戴すると主に、この記載を裏付ける情報があれば提供いただければ幸いです。

【田村専門委員】

ST と SO の交差に関する文献は見つけることができませんでした。

【池専門参考人】

現在の記載でよいです。

【事務局より】

ST と SO の交差耐性について明確な参照文献が得られなかったため、「交差耐性が生じると考えられる」という記載に修正をしております。

なお、大腸菌の薬剤トランスポーターBcr はスルファチアゾール及びビコザマイシンへの耐性付与に[Bentley_Gene_1993] [Nishino_J Bacteriol_2001]、緑膿菌の多剤排出機構である MexAB/OprM は ST 合剤、β-ラクタム、マクロライド、テトラサイクリン及びアミノグリコシドへの耐性付与に [Kohler_1996_AAC][Poole_2005_JAC]、*Stenotrophomonas maltophilia* の薬剤排出ポンプ SmeDEF、SmeOP-TolCsm は ST 合剤及びテトラサイクリンへの耐性付与に [Huang_2013_JAC] [Lin_2015_AAC] [Sanchez_2015_AAC] [Sanchez_2018_AAC] [Alonso_2000_AAC] [Zhang_2001_AAC] [Lin_2014_AAC]、それぞれ関与することが報告されている。

（2）他の系統の抗菌性物質との共耐性

[Ⅱ. 5. (2) 及び (3)] に記載したとおり *sul1* 等のスルホンアミド耐性遺伝子及び *dhfrA* 等のトリメトプリム遺伝子がプラスミド、インテグロン、ICE 等の MGE 上に他の薬剤耐性遺伝子とともにコードされており、MGE の伝播の多剤耐性化への関与が示唆されている。MGE 上にスルホンアミド・トリメトプリム耐性遺伝子と共存する薬剤耐性遺伝子によって ST 合剤等に対する耐性ととも他の系統の抗生物質に対する共耐性が付与

1 される。

2 大腸菌については、国内の肺炎患者の喀痰由来大腸菌で、スルホンアミド耐性遺伝子
3 (*sul1* 及び *sul2*)、トリメトプリム耐性遺伝子 (*dfxA14* 及び *dfxA27*) 及びカルバペネム
4 耐性遺伝子 (*bla_{CTX-M-14}*、*bla_{NDM-5}* 及び *bla_{OXA-10}*) を同一又は別のプラスミド上に保有する
5 株が報告されている。[Nukui_2019_JGAR] (参照) 海外の家畜、食肉及びヒト臨床由来株
6 では、クラス 1 インテグロンもしくは *sul1* 及び *sul2* 遺伝子並びにトリメトプリム耐性遺
7 伝子 (*dfxA*、*dfxA1*、*dfxA7*、*dfxA8*、*dfxA12* 及び *dfxA17*) とともに、プラスミド性キノ
8 ロン耐性遺伝子 (*qnrB*、*qnrS* 又は *aac(6)-Ib-cr*)、基質拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL)
9 遺伝子、カルバペネム耐性遺伝子 (*bla_{IMP}*、*bla_{NDM-1}*、*bla_{NDM-5}*、*bla_{NDM-7}*、*bla_{OXA-48}* 又は
10 *bla_{VIM}*) 等を保有する多剤耐性株が認められている。[Ahmed_2015_IJFM]
11 [Day_2017_JAC] [Woodford_2009_AAC] [Irrgang_2017_Front Microbiol]
12 [Bonnin_2012_PLoS One] [Roschanski_2018_Front Microbiol] (参照)

13 サルモネラについては、台湾で、家畜及びヒト由来 *S. Typhimurium* から、*sul1*、*sul3*
14 及び *dfx* に加え、キノロン耐性遺伝子 (*oqxA*、*oqxB*)、アジスロマイシン耐性遺伝子 (*mphA*)
15 等の合計 16 種類の薬剤耐性遺伝子をコードする多剤耐性プラスミドが検出されている。
16 [Hong_2018_AAC] (参照)

17 多剤耐性 *Salmonella Typhimurium* フェージ型 DT104 は、アンピシリン、クロラムフ
18 ェニコール、ストレプトマイシン、スルホンアミド及びテトラサイクリンに耐性を示す
19 ことが知られている。これら 5 種の薬剤耐性遺伝子は複雑な構造のクラス 1 インテグロン
20 (In104) 内にコードされており、*Salmonella* Genomic Island 1 (SGI1) の多剤耐性遺伝
21 子領域を形成している [Boyd_2001_J Bacteriol] [Levings_2005_J Bacteriol] (参照)。
22 SGI1 には 30 種類以上の SGI1 変異型が認められ、トリメトプリム耐性遺伝子を保有する
23 ものが種々の血清型のサルモネラ [Levings_2005_J Bacteriol] (参照) や *Proteus mirabilis*
24 [Ahmed_2007_JAC] [Siebor_2011_JAC] [Lei_2014_AAC] (参照)、*Morganella morganii*
25 subsp. *morganii* [Schultz_2017_mSphere] (参照) 及び *Vibrio* 属菌
26 [Cummins_2020_Microorganisms] (参照) で検出されている。さらに、スルホンアミ
27 ド耐性及びトリメトプリム耐性を含む多剤耐性領域を有する SGI1 類似の GI として SGI2
28 [Levings_2008_AAC] (参照) や *Proteus* Genomic Island 2 (PGI2) [Lei_2018_AAC] (参
29 照) が知られている。

30 カンピロバクターについては、中国のヒト臨床由来株において、スルホンアミド及び
31 トリメトプリム耐性を付与するクラス 1 インテグロン及びプラスミド性のマクロライド耐
32 性遺伝子 (*erm(B)*) を保有する多剤耐性株の報告がある [Chang_2017_Gut Pathog] (参照)。

33 エルシニアについては、海外のヒト臨床由来 *Y. enterocolitica* 及び *Y. pseudotuberculosis*
34 で、スルホンアミド耐性遺伝子保有プラスミドのクラス 1 インテグロン内外に、ストレ
35 プトマイシン、アミノグリコシド、トリメトプリム、テトラサイクリン、 β -ラクタム、ス
36 トレプトスリシン又はクロラムフェニコールの耐性遺伝子を保有する株の報告がある
37 [Soto_2003_AAC] [Cabanel_2017_Int J Med Microbiol] (参照)。

（３）スルホンアミド及び関連する系統の医療分野における重要度

「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」（平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定。以下「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。）において、「スルホンアミド系に属するもの」が「当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合にも、同系統又は異なった系統に有効な代替薬が十分にある」として「Ⅲ：重要」に、「スルファメトキサゾール／トリメトプリム」が「当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合に、有効な代替薬があるが、その数がⅢにランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない」として「Ⅱ：高度に重要」に、それぞれランク付けされている。【食安委_2006_重要度ランク付け】（参照）

国内でヒトの医療に使用されている ST 合剤の適応菌種及び適応症は表 10 のとおりである。【農水報告書】

ST 合剤は、国内のヒト医療現場で、MRSA による皮膚、尿路、呼吸器等の感染症、*Stenotrophomonas maltophilia* による肺炎、大腸菌による尿路感染症等の治療に第一選択薬又は推奨薬として用いられている。【JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019】

表 10 ヒト医療における ST 合剤の適応菌種及び適応症

薬剤名	投与経路	適応菌種	適応症
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	経口投与	腸球菌属、大腸菌、赤痢菌、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンス・レットゲリ、インフルエンザ菌、ニューモシスチス・イロベチー	肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、ニューモシスチス肺炎、ニューモシスチス肺炎の発症抑制
	静脈内注射	ニューモシスチス・カリニ	カリニ肺炎

7. ハザードの特定に係る検討

ハザード特定に際して、まず、①国内の家畜に使用する ST 合剤等の有効菌種、②主要な腸管感染症（食中毒を含む。）として国立感染症研究所のウェブサイトに掲載されている感染症のうち、病原体が細菌であり、国内の家畜から生産された畜産食品の経口摂取を介してヒトに感染し得る感染症の起因菌及び③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。）に基づく一類から

五類までの感染症の起因菌のいずれかに当てはまるものを抽出した。また、指標細菌である腸球菌及び大腸菌に加え、国内では、畜産食品を介した食中毒の原因微生物としてサルモネラ及びカンピロバクターの報告が多いため、これらについても検討対象とした。[厚労省_食中毒統計]（参照）

次に、上記で特定された細菌について、①発生（家畜に当該抗菌性物質を使用した場合に薬剤耐性菌／薬剤耐性決定因子を選択する可能性がどの程度あるか）、②ばく露（食品を介してヒトに伝播する可能性がどの程度あるか）、そして③影響（当該薬剤耐性菌／薬剤耐性決定因子がヒトに対して健康上の危害因子となる可能性がどの程度あるか）を検討した。検討の結果、①発生から③影響までの全てに当てはまる可能性がある細菌を特定し、その結果を表 11 に記載した。

エルシニアによるヒトの腸管感染症は自然治癒することが多く、ST 合剤は推奨薬とされていない。ただし、海外において重篤患者等への ST 合剤の使用が有用とされている場合もある。国内の畜産現場において ST 合剤耐性リステリアの分離報告は見当たらず、また、ヒトのリステリア髄膜炎に対して、ST 合剤は第二選択薬として位置づけられている。以上より③影響又は①発生の可能性が低いため、エルシニアとリステリアはハザードとして特定しなかった。[JAID/JSC_感染症ガイド 2019] [感染研_感染症情報]

なお、サルモネラ及びカンピロバクターによる細菌性腸炎の治療は一般的に対症療法を中心とし、抗菌薬の投与は推奨されていない。また、免疫不全患者や重症患者に抗菌薬の投与を検討する場合も、ST 合剤は推奨薬とされていない。サルモネラ感染症については、フルオロキノロン系（レボフロキサシン、シフロプロキサシン）が第一選択薬となり、第二選択薬としては第 3 世代セファロスポリン系（セフトリアキソン）及びマクロライド系（アジスロマイシン）がある。カンピロバクター感染症では、マクロライド系（クラリスロマイシン、アジスロマイシン）が第一選択薬であり、キノロン系に対しては近年耐性菌が増加している。（参照）[JAID/JSC_感染症ガイド 2019] [JAID/JSC_腸管感染症_2015] このため、サルモネラ及びカンピロバクターもハザードとして特定しなかった。

表 11 ハザードの特定に係る検討において考慮する細菌

菌種等	①発生	②ばく露	③影響
黄色ブドウ球菌 ¹⁾ <i>Staphylococcus aureus</i> 等	○	○	○ CA-MRSA
エルシニア <i>Yersinia enterocolitica</i> 、 <i>Y. pseudotuberculosis</i>	○	○	△
リステリア <i>Listeria monocytogenes</i>	△	○	△
大腸菌 ²⁾ <i>Escherichia coli</i>	○	○	○ ExPEC による尿路感染症

CA-MRSA：市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、CRE：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌、EHEC：腸管出血性大腸菌、MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、VRE：バンコマイシン耐性腸球菌、VRSA：バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌

1) MRSA、VRSA を含む。

2) 病原大腸菌（EHEC 及び下痢原性大腸菌感染症（ETEC、EIEC、EPEC、EAEC））、CRE を含む。

上記に追加して、耐性遺伝子のヒトの腸管内での伝達についても検討した。

なお、腸球菌、大腸菌等のヒトの腸管にも常在し、ヒトにおいて日和見感染症の原因となる種々の細菌が、家畜の腸管からも分離される。このため、家畜に対して ST 合剤等を使用した結果として、これらの常在菌において ST 合剤耐性に関与する遺伝子を保有する株が選択され、食品を介してヒトに伝播し、ヒトの腸内細菌叢の感性菌に関連遺伝子を伝達する可能性はある。

したがって、これまでに家畜及びヒトにおいて、同一の又は同系統の抗菌性物質に対する薬剤耐性が獲得され、遺伝的性状が類似している菌株が分離される等の報告がある常在菌については、ハザードの特定において検討する必要がある。

一般的に、常在菌の病原性は非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられる。しかし、疾病治療のため医療機関に入院し、手術等を受けることで感染症に対する抵抗力が低下した患者では、腸球菌、大腸菌等による感染症は予後の悪化を招くため、医療現場では警戒されている。特に、家畜、ヒト等の常在性の細菌が多剤耐性を獲得したカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 等による感染症が問題となっている早山専門委員指摘。

しかしながら、CRE 及び VRE 感染症の治療にはそれぞれコリスチン (CL)、チゲサイクリン (TGC)、ホスホマイシン (FOM) 及びアミノグリコシド系並びに LZD 及びキヌプリスチン/ダルホプリスチン (QPR/DPR) が使用され、ST 合剤は使用されない。(参照)

[JAID/JSC_感染症ガイド_2019] [下野_2016]

表—ハザードの特定に係る検討において考慮する細菌

菌種等	①発生	②ばく露	③影響
黄色ブドウ球菌 ^{a)} <i>Staphylococcus aureus</i> 等	⊖	⊖	⊖ CA-MRSA
エルシニア <i>Yersinia enterocolitica</i> 、 <i>Y. pseudotuberculosis</i>	⊖	⊖	△
リステリア <i>Listeria monocytogenes</i>	△	⊖	△
大腸菌 ^{a)} <i>Escherichia coli</i>	⊖	⊖	⊖ ExPEC による尿路感染症

CA-MRSA：市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、CRE：カルバペネム耐性腸内細菌科細菌、EHEC：腸管出血性大腸菌、MRSA：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、VRE：バンコマイシン耐性腸球菌、VRSA：バンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌

【事務局より】

ハザードの特定に係る検討の冒頭の記載を整理しております。具体的には以下のとおりです。

- ・エルシニア及びリステリアについては、前回の審議で検討過程を評価書に記載するものとしていたため、ハザードとして特定しない理由を追記
- ・腸球菌、大腸菌が常在菌として耐性遺伝子を伝達する可能性についての検討は、表 11 の検討とは別に行っているものであるため、表 11 の位置を上に移動
- ・その他明確化のための追記

【事務局より】

腸球菌については、9月のWGでハザードを検討いただいた際に、スルホンアミドに対して自然耐性を示すことを理由に発生評価と影響評価を×としておりました。ところが、ST合剤は腸球菌に対して抗菌活性を示し、ヒト用医薬品では腸球菌が適応菌種に含まれていました。

これに伴い、以下のとおり考え方を整理し、引き続き腸球菌はハザードとして特定しない方針で評価書案については作成しておりますが、方針について問題が無いか御確認いただけますと幸いです。

● 発生評価

ST合剤が腸球菌に対して抗菌活性を示すことから、国内の家畜でST合剤耐性の腸球菌が発生する可能性は考えられ、発生評価は○。

● 影響評価

上述のとおり、腸球菌によるヒトの感染症で特に問題となるVRE感染症の治療には、ST合剤の使用は推奨されていません。

一類～五類感染症以外では、無症候性細菌尿の治療において、原則的に治療は不要ですが、泌尿器科処置前には治療を行い、第一選択薬はLVFX又はST合剤とされています[JAIT/JSC_感染症ガイド_2019]。無症候性細菌尿の原因菌については、

[JAIT/JSC_尿路感染症_2016]で「*E. coli*が最も多い。その他の腸内細菌（*Proteus* 属、*Klebsiella* 属など）が検出される。」とされていますが、[JAIT/JSC_感染症ガイド_2019]では、推定される病原微生物に「*E. coli*、その他の腸内細菌科（*Klebsiella* 属、*Serratia* 属、*Citrobacter* 属、*Enterobacter* 属など）、コアグラージェ陰性 *Staphylococcus* (CNS)、*Enterococcus* 属、B群 streptococci など。」とあり、腸球菌が含まれています。原則的に治療が不要な感染症であり、かつ、主な起因菌は腸球菌ではありません。

その他の腸球菌感染症について、ST合剤が第一選択薬又は推奨薬とされているものは見当たりませんでした。

以上のことから、影響評価は×になるかと考えました。

● 結論

以上の考え方で差し支えが無ければ、影響評価が×になることから、引き続きハザードとしては特定されません。

【田村専門委員、池専門参考人】

腸球菌の取り扱いについて了解です。

- 1
- 2 これらを検討した結果、表 11 にあるとおり、黄色ブドウ球菌及び大腸菌については、
- 3 ①発生から③影響までの全てに当てはまると考えられたことから、黄色ブドウ球菌及び大
- 4 腸菌による感染症について、以下、ハザードの特定に係る検討において考慮したすべき感
- 5 染症は、黄色ブドウ球菌及び常在菌である大腸菌による感染症であると考えた。
- 6

【甲斐専門委員】

黄色ブドウ球菌に関する記載が無いまま、最後にいきなり「これらを検討した結果、・・・黄色ブドウ球菌及び常在菌である大腸菌による感染症であると考えた。」となっています。

表 11 を使って、黄色ブドウ球菌についても少し記載を追加した方が良いと思います。

【事務局より】

黄色ブドウ球菌及び大腸菌について、表 11 で全ての項目に当てはまったため、ハザードの特定に係る検討において、特に詳細に（１）（２）として考慮したことを追記いたしましたので御確認ください。

（1-2）黄色ブドウ球菌感染症

黄色ブドウ球菌は、毒素型食中毒を起こすほか、ヒトや動物の化膿性疾患の主要原因菌であり、膿瘍疹、せつ、よう、毛囊炎等の皮膚・軟部組織感染症、毒素性ショック症候群（TSS）、敗血症、心内膜炎、肺炎、骨髄炎等に加え、種々の院内感染症等の原因となる。

（参照）[坂崎_食水系感染症_2000 p460, 463]（参照）[久恒_2013_感染症内科]黄色ブドウ球菌感染症の治療には β-ラクタム系を使用するほか、ミノサイクリン（MINO）、バンコマイシン（VCM）、マクロライド系等が使用され、ST 合剤は推奨薬とされていない。β-ラクタム系が無効の場合は MRSA 感染が疑われる。（参照）[JAID/JSC_感染症ガイド_2019]

MRSA 感染症に対して抗菌薬を選択する場合は、伝染性膿瘍疹等の浅在性皮膚軟部組織感染症に対しては、市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（CA-MRSA）**早山専門委員指摘**が原因であることが多いため、中等症以下であれば、ST 合剤又は MINO を選択する。また、尿路感染症においても、腎周囲膿瘍等にはダプトマイシン（DAP）、VCM、テイコプラニン（TEIC）、リネゾリド（LZD）とともに、感受性が確認されれば ST 合剤又は MINO との併用も考慮する。MRSA による成人の市中肺炎及び院内肺炎においても、ST 合剤は推奨薬または第二選択薬として使用される。[JAID/JSC_MRSA_GL_2019] [JAID/JSC_感染症治療ガイド 2019]

家畜との関連性がみとめられるヒトの MRSA 感染症としては LA-MRSA による感染症があり、最近、国内においても感染事例が報告がされている[Nakaminami_Emerg Infect Dis_2020] [Nakaminami_Jpn J Infect Dis_2020] [Koyama_J Infect Chemother 2015]**田村専門委員提供**。家畜においても、国内の豚の鼻腔又は皮膚のスワブから LA-MRSA ST398 株が分離されており、高いトリメトプリム耐性率（~~13 株中~~12/13 株 [Sasaki_2020_JVMS]又は 61/64 株[Sasaki_2021_JVMS]**田村専門委員提供**）がトリメトプリム耐性株が報告されている[Sasaki_2020_JVMS]。また、国内の市販食肉等からも MRSA を含む黄色ブドウ球菌が検出されているが、MRSA の検出率は低く、食品から分離される黄色ブドウ球菌及び MRSA は主にヒト由来の汚染と考えられている[食安委_TC系評価書]。一方で、海外では LA-MRSA ST398 のヒトへの感染が多数報告されており[Witte Emerg Infect Dis 2007] [Aspiroz Emerg Infect Dis 2010]**田村専門委員提供**、食肉の感染への関与を示唆するものもある。

【事務局より】

9月の第28回WGでハザードの特定について審議いただいた際に、黄色ブドウ球菌をハザードとして特定する理由としては、以下のとおり議論いただきました。これを踏まえ、上記の黄色くマーカーをした部分を追記しております。ハザード特定の流れについて御確認いただくと共に、黄色マーカー部分の参照について、御提供ください。

(特に菅井先生、豊福先生におかれましては文献の提供に御協力をお願いいたします。)

【9月の第28回WG 概要：黄色ブドウ球菌をハザードとする理由】

ヒトの MRSA の感染症の中で、家畜から食品を介してヒトへ伝播するというルートがどの程度関連しているかについては不明なものの、デンマークの報告（豊福先生紹介）では鶏肉は CC398 の由来となった可能性があるという報告もあり、海外では家畜型の MRSA による健康被害が出ている（菅井先生紹介）ことも考慮して、ハザードとする。

【事務局より】

田村専門委員から、国内のヒト及び家畜由来 LA-MRSA、海外のヒト由来 MRSA の文献を提供いただき、追記いたしました。食肉の感染への関与を示唆する情報はまだ確認出来ていないため、引き続き情報提供に御協力よろしくをお願いいたします。

（2-3）大腸菌感染症

腸管出血性（志賀毒素産生）大腸菌（EHEC、STEC）感染症については抗菌薬治療の必要の有無について意見が分かれるところであり、推奨は統一されていないが、投与する場合は、成人では第一選択としてキノロン系薬、第二選択として FOM、小児では FOM を発症 3 日以内に投与することとされており、ST 合剤は推奨薬ではない。[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]

ST 合剤が治療に用いられる大腸菌感染症としては、尿路感染症が挙げられる。無症候性細菌尿は原則的に治療は不要とされているが、泌尿器科処置前は治療適応となり、第一選択としてレボフロキサシン（LVFX）又は ST 合剤を投与することとされている。また、小児の上部尿路感染症では原因菌及び薬剤感受性確定後、解熱が得られた場合にはアモキシシリン（AMPC）、セファクロル（CCL）、クラブラン酸/アモキシシリン（CVA/AMPC）、セフトレニピボキシル（CDTR-PI）、セフカペンピボキシル（CFPN-PI）、セフポドキシムプロキシセチル（CPDX-PR）または ST 合剤の経口投与への変更が可能とされている。小児の下部尿路感染症では CCL、CDTR-PI、CFPN-PI、セフジニル（CFDN）、CPDX-PR 又は ST 合剤の経口投与が推奨されている。[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]

ヒトの尿路感染症の原因菌となる大腸菌は、腸管外病原大腸菌（ExPEC）であり、鶏肉あるいは豚肉の摂取並びにヒト腸管内での定着に引き続いて尿路感染症の発症に至ることが示唆されている [Manges_2016_Clin Microbiol Infect]。ヒト尿路感染症の原因となる ExPEC の ST 合剤に対する耐性率が上昇していることから、第一選択薬とされる ST 合剤は有効性の低下が問題となっていることが報告されている。[Nordstrom_2013_Front Microbiol] [Walker_2016_Clin Infect Dis]

8. ハザードの特定

ハザードとして特定される細菌は、ST 合剤等を家畜に使用することにより選択される薬剤耐性菌であり、ヒトが家畜由来の畜産食品を介してその薬剤耐性菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性がある感染症の原因菌である。

牛、豚及び鶏由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症のうち、ヒトの医療分野において、ST 合剤が第一選択薬とされている感染症は、MRSA 感染症である。

また、大腸菌については、ExPEC による尿路感染症で ST 合剤が第一選択薬又は推奨薬として用いられていることから、家畜に ST 合剤等を使用することにより ST 合剤耐性大腸菌が選択され、ヒトが家畜由来の食品を介してその薬剤耐性菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性がある。

以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、牛、豚及び鶏に対して ST 合剤等を使用した結果として選択される ST 合剤耐性黄色ブドウ球菌及び大腸菌を特定した。

【Ⅲ. 発生評価に関する知見】以降は次回以降審議

1 <別紙 検査値等略称>※更新中

略称	名称
ASTAG	Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR
CA-MRSA	市中感染型 MRSA (Community-acquired MRSA)
CLSI	臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute)
CRE	カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (Carbapenem-resistant <i>Enterobacteriaceae</i>)
DHPS	ジヒドロプテロイン酸合成酵素 (Dihydropteroate synthase)
DHFR	ジヒドロ葉酸還元酵素 (Dihydrofolate reductase)
FAMIC	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)
FDA	米国食品医薬品庁 (Food and Drug Administration)
GI	Genomic Island
ICE	Integrative conjugative element
JVARM	動物由来薬剤耐性菌モニタリング (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
LA-MRSA	家畜関連型 MRSA (Livestock-associated MRSA)
MGE	可動性遺伝因子 (Mobile Genetic Element)
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
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)
PABA	パラアミノ安息香酸 (<i>para</i> -aminobenzenesulfonamide)
PGI	<i>Proteus</i> Genomic Island
SGI	<i>Salmonella</i> Genomic Island
VRE	バンコマイシン耐性腸球菌 (Vancomycin-resistant <i>Enterococci</i>)
WHO	世界保健機関 (World Health Organization)

2

1 <参照>※作成中