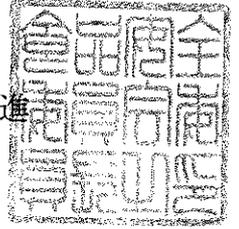


府食第88号  
平成25年2月4日

農林水産大臣  
林 芳正 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成20年2月12日付け19消安第12824号をもって貴省から当委員会に対し意見を求められた塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤(ピルスー)の承認に係る食品健康影響評価のうち、薬剤耐性菌を介した影響についての評価結果は別添のとおりですので、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。

別添

塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー）  
の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

2013年2月

食品安全委員会

## 目次

|  | 頁  |
|--|----|
| ○審議の経緯   | 4  |
| ○食品安全委員会委員名簿   | 4  |
| ○食品安全委員会肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会<br>（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）専門委員名簿 | 5  |
| ○要 約   | 6  |
| <br>   |    |
| I. 評価の経緯及び範囲等  | 8  |
| 1. 経緯  | 8  |
| 2. 評価の対象及びハザードである薬剤耐性菌の考え方                                   | 8  |
| II. 評価対象動物用医薬品の概要  | 9  |
| 1. 有効成分  | 9  |
| 2. 効能・効果   | 9  |
| 3. 用法・用量等  | 9  |
| 4. 開発の経緯等  | 9  |
| 5. 有効成分であるピルリマイシンの名称、構造式等                                    | 10 |
| (1) 一般名  | 10 |
| (2) 化学名  | 10 |
| (3) 分子式  | 10 |
| (4) 分子量  | 10 |
| (5) 構造式  | 10 |
| (6) 有効成分の系統  | 10 |
| 6. 動物用マクロライド系抗生物質及びリンコマイシン系抗生物質の使用量                          | 10 |
| 7. ピルリマイシンの海外における評価状況等                                       | 11 |
| (1) 米国食品医薬品庁（FDA）  | 11 |
| III. ハザードの特定に関する知見   | 12 |
| 1. 牛におけるピルリマイシンの薬物動態及び残留                                     | 12 |
| (1) 吸収   | 12 |
| (2) 分布   | 13 |
| (3) 代謝・排泄  | 13 |
| (4) 排泄   | 14 |
| (5) 残留   | 15 |
| 2. ピルリマイシンにおける抗菌活性の作用機序                                      | 17 |
| 3. ピルリマイシンの抗菌スペクトル及び感受性分布                                    | 17 |
| (1) 抗菌スペクトル  | 17 |
| (2) 対象とする家畜等の病原菌（有効菌種）に対する最小発育阻止濃度（MIC）<br>の分布               | 18 |
| (3) 食品由来細菌等に対する MIC の分布                                      | 20 |
| 4. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性                                  | 21 |

|   |    |
|---|----|
| (1) 交差耐性を生じる可能性   | 21 |
| (2) リンコマイシン及びマクロライド系抗生物質の医療分野における重要度                          | 23 |
| (3) ヒト用リンコマイシン系抗生物質   | 23 |
| (4) ヒト用マクロライド系抗生物質  | 24 |
| 5. リンコマイシン系抗生物質及び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 |
| (1) リンコマイシン系抗生物質に対する耐性の基本的機序                                  | 24 |
| (2) 耐性遺伝子及び交差耐性   | 24 |
| 6. リンコマイシン系及びマクロライド系抗生物質に関するその他の知見                            | 25 |
| 7. ハザードの特定に係る検討   | 26 |
| (1) リンコマイシン系抗生物質又はマクロライド系抗生物質で治療可能な主要感染症                      | 26 |
| (2) カンピロバクター感染症   | 28 |
| 8. ハザードの特定  | 29 |
| IV. 発生評価に関する知見  | 30 |
| 1. ピルリマイシンの耐性選択圧について  | 30 |
| 2. 畜産現場におけるリンコマイシン系抗生物質及びリンコマイシン系抗生物質と交差耐性のあるマクロライド系抗生物質耐性の状況 | 31 |
| (1) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査                                       | 31 |
| 3. 薬剤耐性菌の耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報                                 | 32 |
| (1) カンピロバクターにおけるマクロライド耐性機序                                    | 32 |
| (2) ハザードの遺伝学的情報   | 33 |
| (3) 突然変異による薬剤耐性の獲得率（突然変異率）及び獲得の速度                             | 33 |
| (4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性                                      | 33 |
| V. 暴露評価に関する知見   | 33 |
| 1. 牛由来畜産食品の消費量  | 33 |
| 2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性                                       | 34 |
| (1) 抵抗性、生残性及び増殖性  | 34 |
| (2) 生存能力及び分布状況等   | 34 |
| 3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性   | 35 |
| 4. ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性                               | 35 |
| 5. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路                             | 35 |
| 6. ハザードの生存能力と分布の状況の変化   | 37 |
| (1) 牛乳へのカンピロバクターの暴露   | 37 |
| (2) 牛肉へのカンピロバクターの暴露   | 37 |
| 7. ハザードに汚染される可能性及び汚染状況  | 38 |
| VI. 影響評価に関する知見  | 38 |
| 1. ハザードとなり得る細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病                          | 38 |
| (1) 発生原因及び発生状況  | 38 |
| (2) 重篤度   | 39 |

|   |    |
|---|----|
| 2. 疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況                        | 39 |
| 3. 当該疾病に関する感染症対策の状況                       | 40 |
| 4. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対する治療（カンピロバクター感染症）     | 40 |
| (1) 治療方針及び第一選択薬                           | 40 |
| (2) 当該疾病の治療におけるハザードの影響                    | 40 |
| VII. 食品健康影響評価                             | 40 |
| 1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方                    | 40 |
| 2. 発生評価について                               | 42 |
| (1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）               | 42 |
| (2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布                     | 42 |
| (3) 発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）          | 43 |
| (4) 発生評価の結果                               | 43 |
| 3. 暴露評価について                               | 43 |
| (1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性                    | 43 |
| (2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況                 | 44 |
| (3) 暴露評価に係るその他要因（食肉処理工程、流通経路等）            | 44 |
| (4) 暴露評価の結果                               | 44 |
| 4. 影響評価について                               | 44 |
| (1) 当該疾病治療における重要度                         | 44 |
| (2) 当該疾病の重篤性                              | 45 |
| (3) 影響評価に係るその他要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等） | 45 |
| (4) 影響評価の結果                               | 45 |
| 5. リスクの推定について                             | 45 |
| (1) リスクの推定の考え方                            | 45 |
| (2) リスクの推定の結果                             | 46 |
| 6. 食品健康影響評価について                           | 47 |
| VIII. その他の考察                              | 48 |
| <別紙 検査値等略称>                               | 49 |
| <参照>                                      | 50 |

## 〈審議の経緯〉

### (ADI の設定等に係る評価)

- 2008年 2月 12日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（19 消安第 12824 号）、関係書類の接受
- 2008年 2月 14日 第 226 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 2月 29日 第 89 回動物用医薬品専門調査会
- 2008年 3月 27日 第 231 回食品安全委員会（報告）
- 2008年 3月 27日 から 2008年 4月 25 日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 5月 7日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 5月 8日 第 237 回食品安全委員会（報告）  
同日付で食品安全委員会委員長から農林水産大臣に通知

### (薬剤耐性菌に係る評価)

- 2011年 2月 25日 薬剤耐性菌に関する追加資料の接受
- 2011年 6月 6日 第 46 回肥料・飼料等/第 22 回微生物・ウイルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）
- 2012年 12月 10日 第 457 回食品安全委員会（報告）
- 2012年 12月 11日 から 2013年 1月 9 日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2013年 1月 28日 肥料・飼料等専門調査会座長及び微生物・ウイルス専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年 2月 4日 第 462 回食品安全委員会（報告）  
（同日付けで食品安全委員会委員長から農林水産大臣に通知）

## 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年 6月 30 日まで)

見上 彪（委員長）  
小泉 直子（委員長代理）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
本間 清一

(2011年 1月 6 日まで)

小泉 直子（委員長）  
見上 彪（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\* : 2009年 7月 9 日から

(2012年6月30日まで)

小泉 直子 (委員長)  
熊谷 進 (委員長代理\*)  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)  
佐藤 洋 (委員長代理)  
山添 康 (委員長代理)  
三森 国敏 (委員長代理)  
石井 克枝  
上安平 冽子  
村田 容常

\* : 2011年1月13日から

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

(2010年4月1日から)

肥料・飼料等専門調査会

唐木 英明 (座長)  
青木 宙  
池 康嘉  
舘田 一博  
戸塚 恭一  
細川 正清

微生物・ウイルス専門調査会

渡邊 治雄 (座長代理)  
荒川 宜親\*  
多田 有希  
田村 豊

\* : 2011年10月1日から専門参考  
人

## 要 約

リンコマイシン系抗生物質である塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー）の承認に係る食品健康影響評価のうち、家畜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」（2004年9月30日食品安全委員会決定）に基づき実施した。

評価すべきハザードとして特定した感染症の原因菌は、評価対象動物用医薬品を牛に使用することにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトが牛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、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。その感染症は、牛由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症であり、かつヒトの医療分野において、リンコマイシン系抗生物質と交差耐性のあるマクロライド系抗生物質が第一選択薬とされているカンピロバクター感染症である。

したがって、評価すべきハザードとして、牛に対して評価対象動物用医薬品を使用することにより薬剤耐性が選択されたカンピロバクターを特定し、発生評価、暴露評価及び影響評価を行い、それらの結果からリスクを推定した。

発生評価では、本評価対象動物用医薬品が牛に使用された場合にハザードが選択される可能性があるが、牛由来株のモニタリング調査において、ヒトのカンピロバクター感染症の主な原因菌とされる *Campylobacter jejuni* について耐性菌は分離されておらず、*Campylobacter coli* についても耐性率の上昇は認められていない。また、既にこの製剤が使用されている米国では、乳牛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に対する *C. jejuni* の耐性率の上昇は認められていない。これらのことから、ハザードが選択される可能性の程度は低度と考えられた。

暴露評価では、ヒトがハザードの暴露を受ける可能性があるが、一般的な食中毒対策等により、牛由来の畜産食品が適切に管理及び消費されている限りにおいては、その程度は低度と考えられた。

影響評価では、リンコマイシン系抗生物質はヒトのカンピロバクター感染症の治療において第一選択薬又は推奨薬とされていないが、リンコマイシン系抗生物質と交差耐性を示すマクロライド系抗生物質が当該疾病の第一選択薬となっていること等から、ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性の程度は中等度と考えられた。

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評価としては、評価対象動物用医薬品が、牛に使用された結果としてハザードが選択され、牛由来の畜産食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できないが、リスクの程度は低度と考えられた。

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とはいえず、また、リスク評価の手法についても国際的に十分確立されていないと考えられるため、国際機関における検討状況等を含む新たな科学的知見・情報の収集が必要であると考えられた。

本評価対象動物用医薬品については、その適正使用の確保のための措置等の徹底を図ることが不可欠であるとともに、薬剤耐性菌に係るモニタリングについては、その充実が望まれる。また、国内において乳牛由来カンピロバクターの薬剤感受性分布に関する報告がないため、本評価対象動物用医薬品の承認後に、今回の評価においてハザードとして特定した乳牛由来のカンピロバクターにおける薬剤耐性菌調査の実施を検討する必要がある。

本評価対象動物用医薬品の薬事法に基づく再審査時には、承認後のリスク管理状況やモニタリング調査結果の検証並びに新たな科学的知見・情報の収集及び検証を行った上で、国際機関における検討状況等も踏まえ、改めて評価を実施することが必要であると考えられる。

## I. 評価の経緯及び範囲等

### 1. 経緯

本評価は、農林水産省から要請があった動物用医薬品（塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー））の薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）に基づく承認に係る食品健康影響評価のうち、「当該動物用医薬品を使用することにより選択される薬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又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 日食品安全委員会決定。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）

### 2. 評価の対象及びハザード<sup>1</sup>である薬剤耐性菌の考え方

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

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。感受性に関する判断は、対象菌が薬剤に対して発育できるかどうかを判断する最小発育阻止濃度（MIC）がブレイクポイント（耐性限界値）よりも大きい場合は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、以下に示すようにいく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っている場合がある。

したがって、本評価書においては、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐性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が報告されていることから、臨床・検査標準協会（CLSI）等において抗菌性物質のブレイクポイントについて薬剤低感受性も考慮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、これまでのところ十分な科学的知見が集積されておらず、現時点での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。

#### ○ CLSI のブレイクポイント

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 と抗菌性物質の血中動態等を考慮し、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、米国の用法及

<sup>1</sup> ハザードとは、ヒトに対する危害因子（リスク要因）であり、本評価では、今回承認申請されている動物用医薬品（塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤）を牛に使用した結果として選択される薬剤耐性菌のうち、ヒトに対する危害要因となるものをいう。

び用量を基準として設定されたものであるため、我が国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。

○ 日本化学療法学会のブレイクポイント

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、敗血症及び尿路感染症において各薬剤のブレイクポイントが提案されている。

○ 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境界値をブレイクポイントとするという設定方法である。日本の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム (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受性かの判断基準としている。

## II. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 有効成分

有効成分はピルリマイシン塩酸塩水和物である。

本製剤 1 容器 10mL 中にピルリマイシン塩酸塩水和物が 50 mg（力価）含まれている。

### 2. 効能・効果

有効菌種：ブドウ球菌、レンサ球菌

適応症：牛の泌乳期の乳房炎

### 3. 用法・用量等

泌乳期乳房炎の牛に 1 日 1 回 1 乳房当たり 1 容器（10 mL）を 2 日間注入する。

リスク管理機関において、本製剤投与後、食用に供する目的で出荷等を行ってはならない期間（使用禁止期間）が承認時に設定されることとなっている。

### 4. 開発の経緯等

ピルリマイシンはリンコマイシン系抗生物質で、乳房炎の原因菌として一般的な *Staphylococcus* 属 (*S. aureus*) 及び *Streptococcus* 属 (*S. agalactiae*, *S. uberis*, *S. dysgalactiae*) 等のグラム陽性菌に対して強い抗菌活性を有することが確認されたことから、乳牛の乳房炎治療を目的とする動物用医薬品として開発が進められ、1993 年、米国において泌乳期乳牛の乳房炎治療薬として承認を得ており、欧州連合 (EU) においても 2001 年に承認されている。(参照 2)

ピルリマイシンは、ヒト用医薬品としては使用されていない。

今回、日本において牛用の乳房注入剤の承認申請が行われたものである。



抗生物質が主体であり、ピルリマイシンと交差耐性を示すマクロライド系抗生物質の市場占有率は全市場の2.5%以下である（表1～3）。（参照5）

表1 動物用マクロライド系及びリンコマイシン系抗生物質の推定販売量

| 動物種 | 抗生物質     | 年間推定販売量（原末換算）（kg） |        |        |        |        |        |
|-----|----------|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
|     |          | 2005年             | 2006年  | 2007年  | 2008年  | 2009年  | 2010年  |
| 牛   | マクロライド系  | 1,381             | 1,596  | 1,615  | 1,249  | 1,706  | 1,654  |
| 豚   | マクロライド系  | 27,559            | 23,796 | 23,416 | 29,657 | 21,979 | 31,821 |
|     | リンコマイシン系 | 24,634            | 31,614 | 35,427 | 32,280 | 35,204 | 36,116 |

農林水産省提出資料を集計

表2 乳牛の登録頭数と乳房炎と診断された頭数

| 年    | 乳房炎と診断された頭数（A） | 農業共済組合の登録頭数（B） | A/B（%） |
|------|----------------|----------------|--------|
| 2001 | 209,000        | 1,412,000      | 14.8   |
| 2002 | 189,000        | 1,447,000      | 13.1   |
| 2003 | 171,000        | 1,433,000      | 11.9   |

表3 牛の乳房炎用抗生物質の販売高（2003年度）

| 抗生物質      | 総計           |            | 泌乳期用         |            | 乾乳期用         |            |
|-----------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|
|           | 販売高<br>（百万円） | 占有率<br>（%） | 販売高<br>（百万円） | 占有率<br>（%） | 販売高<br>（百万円） | 占有率<br>（%） |
| セファロスポリン系 | 1,166        | 64.6       | 684          | 57.7       | 482          | 78.0       |
| アミノグリコシド系 | 474          | 26.3       | 385          | 32.5       | 89           | 14.4       |
| ペニシリン系    | 114          | 6.3        | 67           | 5.6        | 47           | 7.6        |
| マクロライド系   | 26           | 1.4        | 26           | 2.2        | NA           | NA         |
| テトラサイクリン系 | 24           | 1.3        | 24           | 2.0        | NA           | NA         |
| 計         | 1,804        | 100        | 1,186        | 100        | 618          | 100        |

NA:データなし

## 7. ピルリマイシンの海外における評価状況等

### (1) 米国食品医薬品庁（FDA）

米国では、ピルリマイシンを有効成分とする泌乳牛の乳房炎の治療薬について、申請企業がFDAの定めた企業向けガイダンス（参照6）に基づいて実施した薬剤耐性菌に関する評価書を作成・提出し、FDAによりその評価が終了（2006年6月）している。（参照7）

その概要は以下のとおりである。

評価すべきハザードとしては、ピルリマイシンと交差耐性を示すマクロライド耐性カンピロバクターによるカンピロバクター感染症、ハザードの要因は泌乳牛

に当該ピルリマイシン製剤を使用した結果としてのマクロライド耐性カンピロバクターを特定している。

#### ① 発生評価

ピルリマイシンの使用により、マクロライド耐性カンピロバクターが発生する可能性は、「Low」と評価される。

#### ② 暴露評価

乳牛由来の食品中のマクロライド耐性カンピロバクターにヒトが暴露する可能性は、「Low」と評価される。

#### ③ 影響評価

リンコサミド系抗生物質はヒト医療において重要であるため、リンコサミド系抗生物質と交差耐性を示すマクロライド系抗生物質のヒト医療における影響は「Highly Important」と評価される。しかし、リンコサミド系抗生物質は、カンピロバクター等の人獣共通の食品由来感染症の治療に使用されていない。

#### ④ リスクの推定

以上の結果から、全般的なリスクの推定は「Low」と評価された。

#### ⑤ 結論

処方せん医薬品であること、個別の牛に投与される限定的な使用であること及びピルリマイシンが属するリンコサミド系抗生物質は高度に重要な抗菌性物質に分類されているが、ヒトのカンピロバクター感染症やサルモネラ感染症のような食品由来疾病の治療に用いられないことを考慮すると、当該製剤の承認については、食品の微生物学的な安全性に関する公衆衛生上のリスクは低いとしている。

### Ⅲ. ハザードの特定に関する知見

評価指針の第2章の第1に基づき、ピルリマイシンに関する情報から、当該物質を牛に使用した結果として出現し、食品を介してヒトに対して健康上の危害を与える可能性のあるハザード（薬剤耐性菌）を特定する。なお、薬剤耐性決定因子によって薬剤耐性形質を獲得した薬剤耐性菌については、当該因子についても考慮する。

#### 1. 牛におけるピルリマイシンの薬物動態及び残留

##### (1) 吸収

泌乳期の乳牛（12頭）を用いた<sup>14</sup>C標識ピルリマイシンの乳房内投与（1分房当たり200mg×4分房、24時間間隔2回）における $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、 $T_{1/2}$ 、AUCは次のとおりであった。血液試料は第1回投与96時間後（第2回投与72時間後）ま

での 17 時点で採取された。

乳房内に投与されたピルリマイシンは大部分が投与 12 時間後以内に排泄され、これらは血中に移行せずに排泄されたものと考えられたが、一部は血液/乳房を介して全身の組織循環に入り、二相性の薬物動態が認められた。T<sub>max</sub> は第 1 回投与時が 9～12 時間、第 2 回投与時が 6～12 時間、C<sub>max</sub> は第 1 回投与時が平均 0.083 µg/mL、第 2 回投与時が平均 0.131 µg/mL であった。第 2 回投与時は第 1 回投与時の影響があり、約 1.5 倍であった。T<sub>1/2</sub> (α 相) は平均 2.89 時間、T<sub>1/2</sub> (β 相) は 37.6 時間であった。AUC<sub>0-120</sub> は 2.269～7.114 µg·hr/mL であった。(参照 3、4)

## (2) 分布

<sup>14</sup>C 標識ピルリマイシン (1 分房当たり 200 mg×4 分房) を 24 時間間隔で 2 回、泌乳期の乳牛 (12 頭) に乳房内投与し、第 2 回投与 4、6、14 及び 28 日後に各 3 頭を用いた肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の残留量が総放射活性により測定された。組織中濃度は調査されたいずれの時点においても肝臓で最も高く、次いで腎臓、脂肪、筋肉の順であったが経時的に減少した。

結果を表 4 に示した。(参照 3、4)

表 4 乳房内投与時の臓器・組織中薬物濃度 (n=3) (µg-eq/g±標準偏差)

| 最終投与<br>後日数 | 組織内濃度 (µg-eq/g) |             |             |             |                     |
|-------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|---------------------|
|             | 肝臓              | 腎臓          | 筋肉          | 脂肪          | 乳房                  |
| 4           | 9.183±1.372     | 1.957±0.713 | 0.100±0.036 | 0.215±0.220 | 0.972±0.624         |
| 6           | 7.130±1.281     | 0.784±0.169 | 0.053±0.011 | 0.027±0.008 | 0.130 <sup>1)</sup> |
| 14          | 3.567±0.393     | 0.261±0.053 | 0.017±0.005 | 0.013±0.005 | 0.034±0.006         |
| 28          | 0.504±0.370     | 0.012±0.008 | —           | —           | —                   |

<sup>1)</sup>:1 頭のみ検出され、他の 2 頭では検出されず。

— : いずれも 0.01µg-eq/g 未満であった。

## (3) 代謝・排泄

<sup>14</sup>C 標識ピルリマイシン (1 分房当たり 200 mg×4 分房) を 24 時間間隔で 2 回、泌乳期の乳牛 (12 頭) に乳房内投与し、第 2 回投与 4、6、14 及び 28 日後に各 3 頭を用いて組織を採取した。また、それまでの間乳汁を 12 時間間隔、糞尿を 24 時間間隔で採取した。採取された総サンプルの尿、糞、乳汁及び肝臓中それぞれの代謝物の平均存在比は次のとおりであった。

尿中では、ピルリマイシン未変化体が 80.6%、ピルリマイシンスルホキシドが 8.0%、未同定の極性物質 1 が 3.8%、2 が 6.7%、その他が 0.4%であった。糞中ではピルリマイシン未変化体が 44.6%、ピルリマイシンスルホキシドが 1.5%、未同定の極性物質 1 が 32.2%、2 が 17.8%、その他が 2.6%であった。肝臓中ではピルリマイシン未変化体が 21.9%、ピルリマイシンスルホキシドが 76.5%であった。

乳汁ではピルリマイシン未変化体が 90.0%以上を占めていた。  
結果を表 5 に示した。(参照 3、4)

表 5 乳房内投与時のピルリマイシン及びその代謝物の比率

| 試料               | 総薬物組成率 (%) <sup>1)</sup> |                   |           |           |                   |
|------------------|--------------------------|-------------------|-----------|-----------|-------------------|
|                  | ピルリマイシン                  | ピルリマイシン<br>スルホキシド | 極性物質 1    | 極性物質 2    | その他 <sup>2)</sup> |
| 乳汁               | 94.0±2.3                 | —                 | —         | —         | 6.0±2.3           |
| 肝臓 <sup>3)</sup> | 21.9±9.4                 | 76.5±8.6          | —         | —         | 1.5±2.1           |
| 尿 <sup>4)</sup>  | 80.6±5.2                 | 8.0±2.8           | 3.8±2.8   | 6.7±4.8   | 0.4±1.1           |
| 糞 <sup>4)</sup>  | 44.6±18.3                | 1.5±3.2           | 32.2±14.8 | 17.8±11.7 | 2.6±3.4           |
| 合計               | 67.7±5.3                 | 2.9±0.9           | 8.0±3.0   | 4.7±2.2   | 3.4±1.4           |

<sup>1)</sup>: 平均値±標準偏差。ただし各試料中の代謝物。総投与量のパーセントではない。

<sup>2)</sup>: ピルリマイシン及びピルリマイシンスルホキシドのアデニル化体

<sup>3)</sup>: 排泄期間 (最終投与後 4、6、14 及び 28 日) における乳牛 11 頭の平均値 (1 頭は外れ値のため除外した)。

<sup>4)</sup>: 最終投与 4~6 日後の 12 頭の平均値。

#### (4) 排泄

最終投与後 4、6、14 及び 28 日休薬し、その間 3 頭それぞれについて乳汁を 12 時間間隔で、糞尿を 24 時間間隔で採取し、乳汁中、尿中及び糞中への回収率を測定した。

総回収率には休薬による明確な差は認められず、平均総回収率は乳汁に約 50%、尿中に約 10%、糞中に約 24%であった。

1 回目投与 24 時間後の糞から 0.73 ppm、尿から 4.73 ppm が検出された。その後、糞及び尿ともに放射性濃度は上昇し、2 回投与 24 時間後の糞で 2.14 ppm、尿中で 10.75 ppm と最も高い値を示した。その後、放射性濃度は緩やかに減少した。

乳汁中濃度は、液体シンチレーション法及びバイオアッセイではほぼ同様の値を示し、2 回目投与後 12 時間ではそれぞれ 43.95 µg-eq/mL、41.48 µg/mL であり、2 回目投与 96 時間後ではそれぞれ 0.14 µg-eq/mL、0.15 µg/mL であった。

液体シンチレーション法での濃度推移を例にとると、1 回投与 12 時間後に 50.64 µg-eq/mL が検出されたが、1 回投与 24 時間後の乳汁では 5.28 µg-eq/mL と大幅に放射性濃度は減少していた。1 回投与 36 時間後 (2 回投与 12 時間後) の乳汁からは 43.95 µg-eq/mL が検出されたが、1 回投与 48 時間後 (2 回投与 24 時間後) の乳汁からは 5.14 µg-eq/mL と大幅に放射性濃度は減少していた。その後、乳汁中の放射性濃度は緩やかに減少していき、1 回投与 192 時間後には 0.04 µg-eq/mL まで減少した。(参照 4)

## (5) 残留

### ① 国内における乳汁中残留試験

泌乳期の乳牛（20頭）を用いてピルリマイシンの1日1回2日間（24時間間隔）の乳房内投与（常用量：50 mg（力価）/分房×4分房）試験が実施された。乳汁試料は経時的（2回目投与12、24、36、48、60、72、84及び96時間後）に採取され、乳汁中ピルリマイシン濃度をバイオアッセイで測定した。試料分析の結果は、表6のとおりである。

測定の結果、2回目投与12時間後に平均8.0 µg（力価）/mLが検出されたが、2回目投与24時間後は0.63 µg（力価）/mLであった。その後も経時的に減少し、2回目投与96時間後には、20例中2例が定量限界値（0.04 µg（力価）/mL）を示すのみで、ほかは定量限界未満となった。（参照3、4）

### ② 米国における乳汁中残留試験

泌乳期の乳牛（20頭）を用いてピルリマイシンの1日1回2日間（24時間間隔）の乳房内投与（常用量：50 mg（力価）/分房×4分房）試験が実施された。乳汁試料は経時的（1回目投与12、24時間後、2回目投与12、24、36、48、60、72、84及び96時間後）に採取され、乳汁中ピルリマイシン濃度をバイオアッセイで測定した。

試料分析の結果は、表6のとおりである。

測定の結果、2回目投与12時間後に平均13.6 µg（力価）/mLが検出されたが、2回目投与24時間後は平均0.77 µg（力価）/mLであった。その後も経時的に減少し、2回目投与96時間後には、16例中10例で平均0.02 µg（力価）/mLを示し、ほかは定量限界（0.02 µg（力価）/mL）未満となった。（参照3、4）

表6 乳房内投与後の乳汁中平均ピルリマイシン濃度（µg（力価）/mL）

| 試料採取時期<br>(投与後の時間) | 乳汁中ピルリマイシン濃度                      |                                   |
|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|                    | 日本における試験<br>(定量限界=0.04 µg(力価)/mL) | 米国における試験<br>(定量限界=0.02 µg(力価)/mL) |
|                    | 平均±標準偏差(n=20)                     | 平均±標準偏差(n=16~20) <sup>5)</sup>    |
| 1回目・12時間           |                                   | 10.3 ± 4.43                       |
| 1回目・24時間           |                                   | 0.82 ± 1.20                       |
| 2回目・12時間           | 8.0 ± 1.9                         | 13.6 ± 7.18                       |
| 2回目・24時間           | 0.63 ± 0.19                       | 0.77 ± 0.86                       |
| 2回目・36時間           | 0.13 ± 0.03                       | 0.22 ± 0.23                       |
| 2回目・48時間           | 0.08 ± 0.02                       | 0.10 ± 0.06                       |
| 2回目・60時間           | — <sup>1)</sup>                   | 0.05 ± 0.02                       |
| 2回目・72時間           | — <sup>2)</sup>                   | 0.03 ± 0.02 <sup>6)</sup>         |
| 2回目・84時間           | — <sup>3)</sup>                   | 0.03 ± 0.01 <sup>7)</sup>         |

|            |      |                           |
|------------|------|---------------------------|
| 2 回目・96 時間 | — 4) | 0.02 ± 0.01 <sup>8)</sup> |
|------------|------|---------------------------|

- 1): 未算出 (20 例中 3 例が定量限界未満)  
 2): 未算出 (20 例中 13 例が定量限界未満)  
 3): 未算出 (20 例中 16 例が定量限界未満)  
 4): 未算出 (20 例中 2 例が定量限界値)  
 5): 2 回目投与 60 時間後から n=16  
 6): 16 例中 5 例で定量限界未満  
 7): 16 例中 2 例で定量限界未満  
 8): 16 例中 6 例で定量限界未満

### ③ 国内における組織中残留試験

泌乳期の乳牛 (4 頭/時点) を用いてピルリマイシンの 1 日 1 回 2 日間 (24 時間間隔) の乳房内投与 (常用量 : 50 mg (力価) /分房 × 4 分房) 試験が実施された。組織 (肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸) 試料は経時的 (2 回目投与 1、2、7 及び 14 日後) に採取され、ピルリマイシンの組織中濃度をバイオアッセイで測定した。

試料分析の結果は、表 7 のとおりである。

最終投与 1 日後において、筋肉及び脂肪では 4 例中 2 例で定量限界 (筋肉 : 0.05 µg (力価) /g、脂肪 : 0.02 µg (力価) /g) 未満であったが、その他の部位においては全例にピルリマイシンの残留が認められた。最終投与 2 日後には筋肉、7 日後には脂肪、14 日後には腎臓及び小腸の全例が定量限界 (腎臓 : 0.05 µg (力価) /g、小腸 : 0.02 µg (力価) /g) 未満となったが、肝臓では最終投与 14 日後においても全例にピルリマイシンが検出された。(参照 3、4)

### ④ 米国における組織中残留試験

泌乳期の乳牛 (4 頭/群) を用いてピルリマイシンの 1 日 1 回 2 日間 (24 時間間隔) の乳房内投与 (常用量 : 50 mg (力価) /分房×4 分房) 試験が実施された。組織 (肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び乳房) 試料は経時的 (2 回目投与 2、7、14、21 及び 28 日後) に採取され、ピルリマイシンの組織中濃度を HPLC/TSP/MS (HPLC/thermospray/mass spectrometry) 法で測定した。

試料分析の結果は、表 7 のとおりである。

最終投与 2 日後において、筋肉では 4 例中 2 例が、脂肪では 4 例中 3 例が定量限界 (0.025 µg/g) 未満であったが、その他の部位においては全例にピルリマイシンの残留が認められた。最終投与 7 日後には脂肪の全例が、最終投与 14 日後には腎臓及び筋肉の全例が、並びに最終投与 21 日後には乳房の全例が定量限界未満となった。肝臓については、最終投与 28 日後に 1 例のみ 0.14 µg/g であったが、4 例中 3 例は定量限界 (0.025 µg/g) 未満であった。(参照 3、4)

表 7 乳房内投与後の組織中平均ピルリマイシン濃度 (μg (力価) /g) (n=4)

|                  | 定量限界<br>(μg(力価)/g) | 試料<br>部位         | 最終投与後日数 (日)        |                    |                    |                    |           |                    |
|------------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------|--------------------|
|                  |                    |                  | 1                  | 2                  | 7                  | 14                 | 21        | 28                 |
| 日本               | 0.05               | 肝臓               | 2.2                | 1.8                | 0.78               | 0.28               | /         |                    |
|                  |                    | 腎臓               | 1.1                | 0.46               | 0.05 <sup>3)</sup> | <0.05              |           |                    |
|                  |                    | 筋肉               | 0.06 <sup>4)</sup> | <0.05              | <0.05              | <0.05              |           |                    |
|                  | 0.02               | 脂肪               | 0.06 <sup>4)</sup> | 0.08 <sup>5)</sup> | <0.02              | <0.02              |           |                    |
|                  |                    | 小腸               | 0.30               | 0.18               | 0.03 <sup>3)</sup> | <0.02              |           |                    |
| 米国 <sup>1)</sup> | 0.025              | 肝臓 <sup>2)</sup> | /                  | 1.69±0.21          | 0.61±0.19          | 0.21±0.12          | 0.06±0.06 | 0.14 <sup>5)</sup> |
|                  |                    | 腎臓               |                    | 0.46±0.07          | 0.06±0.01          | <0.025             | <0.025    | <0.025             |
|                  |                    | 筋肉               |                    | 0.05 <sup>4)</sup> | <0.025             | <0.025             | <0.025    | <0.025             |
|                  |                    | 脂肪               |                    | <0.025             | <0.025             | <0.025             | <0.025    | <0.025             |
|                  |                    | 乳房               |                    | 1.04±0.35          | 0.15±0.11          | 0.04 <sup>5)</sup> | <0.025    | <0.025             |

1) : 平均値±標準偏差。組織中濃度及び定量限界の単位は μg/g。

2) : 肝臓酵素での代謝により代謝物成分に部分的な変化が起こり、ピルリマイシンスルホキンドがピルリマイシン親化合物へと可逆的な変化が起こることから、37℃で 24 時間インキュベート後に分析。

3) : 4 例中 1 例で定量限界未満

4) : 4 例中 2 例で定量限界未満

5) : 4 例中 3 例で定量限界未満

## 2. ピルリマイシンにおける抗菌活性の作用機序

ピルリマイシンの作用機序は、リンコマイシン系抗生物質であるリンコマイシン及びクリンダマイシンと同様、細菌細胞のリボソーム50Sサブユニットの23S rRNAに結合してペプチド転移酵素反応を阻害することによるタンパク合成の阻害であり、微生物の発育・増殖を阻止する静菌作用を示す。(参照4)

## 3. ピルリマイシンの抗菌スペクトル及び感受性分布

### (1) 抗菌スペクトル

米国において保存菌株の中から臨床的病原性細菌(動物の感染症由来)を選択して、ピルリマイシンに対する感受性を調査した結果を表 8 及び表 9 に示した。

グラム陽性菌のほとんどの菌種は、ピルリマイシンに対して感受性であったが、*Streptococcus suis* の感受性が低かった。

グラム陰性菌は、ピルリマイシンに対してほとんど感受性がなかった。(参照 4)

表 8 グラム陽性菌に対するピルリマイシンの MIC

| 菌種                                     | 株数 | ( $\mu\text{g/mL}$ )<br>範囲 |
|--|----|----------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i>           | 6  | <0.06~0.13                 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC29213 | 1  | 0.13                       |
| <i>Staphylococcus intermedius</i>      | 2  | 0.25~8.0                   |
| <i>Staphylococcus equines</i>          | 2  | <0.06                      |
| <i>Enterococcus faecalis</i>           | 2  | 2.0                        |
| <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC29212 | 1  | 2.0                        |
| <i>Enterococcus faecium</i>            | 1  | 0.06                       |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>        | 5  | <0.06                      |
| <i>Streptococcus uberis</i>            | 3  | <0.06                      |
| <i>Streptococcus suis</i>              | 2  | 32.0~>64.0                 |
| <i>Streptococcus equi</i>              | 1  | 0.25                       |
| <i>Streptococcus dysgalactiae</i>      | 1  | <0.06                      |
| <i>Rhodococcus equi</i>                | 1  | 2.0                        |
| <i>Micrococcus luteus</i>              | 1  | <0.06                      |
| <i>Listeria monocytogenes</i>          | 1  | 4.0                        |

表 9 グラム陰性菌に対するピルリマイシンの MIC

| 菌種   | 株数 | ( $\mu\text{g/mL}$ )<br>範囲 |
|--|----|----------------------------|
| <i>Pasteurella haemolytica</i> ( <i>Mannheimia haemolytica</i> ) | 6  | 16.0~>64.0                 |
| <i>Pasteurella multocida</i>                                     | 4  | 16.0~>64.0                 |
| <i>Escherichia coli</i>  | 5  | >64.0                      |
| <i>Escherichia coli</i> ATCC252922                               | 1  | >64.0                      |
| <i>Salmonella</i> Choleraesuis                                   | 2  | >64.0                      |
| <i>Salmonella</i> Typhimurium                                    | 4  | >64.0                      |
| <i>Bordetella bronchiseptica</i>                                 | 3  | >64.0                      |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                                     | 2  | >64.0                      |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>  | 1  | >64.0                      |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC27853                          | 1  | >64.0                      |

(2) 対象とする家畜等の病原菌（有効菌種）に対する最小発育阻止濃度（MIC）の分布

① 国内野外分離菌に対する薬剤感受性

2004 年から 2006 年までに国内で乳房炎の牛から分離された菌を用いてピルリマイシンに対する薬剤感受性試験を実施した。

乳房炎の主な原因菌である *Staphylococcus aureus*、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (CNS)、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcus dysgalactiae* 及び *Streptococcus uberis* についての MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> は表 10 のとおりであり、ピルリマイシンは、国内野外分離株に対して高い抗菌活性を示す薬物であることが示唆された。(参照 4)

表 10 国内野外分離株に対するピルリマイシンの MIC

( $\mu\text{g/mL}$ )

| 菌種                                | 株数  | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> | ブレイク<br>ポイント | 耐性率(%) |
|-----------------------------------|-----|-------------------|-------------------|--------------|--------|
| <i>Staphylococcus aureus</i>      | 51  | 0.25              | 0.5               | 16           | 2.0    |
| CNS                               | 187 | 0.25              | 0.5               | 64           | 1.1    |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>   | 1   | ND                | ND                | ND           | ND     |
| <i>Streptococcus dysgalactiae</i> | 30  | $\leq 0.063$      | 0.5               | 8            | 3.3    |
| <i>Streptococcus uberis</i>       | 33  | $\leq 0.063$      | 0.5               | 8~16         | 3.0    |

ND : 分離株が 10 株未満のため設定できず。

### ② 未経産の乳牛の乳腺から分離された細菌の薬剤感受性

米国において未経産の乳牛の乳腺由来細菌 1,494 株を用いてピルリマイシンに対する薬剤感受性試験を実施した。MIC の測定は、米国臨床検査標準委員会 (NCCLS : 現在は CLSI) のガイドラインに準拠し、微量液体希釈法を用いて実施した。

結果を表 11 に示した。(参照 8)

表 11 未経産牛乳腺由来細菌に対するピルリマイシンの MIC

( $\mu\text{g/mL}$ )

| 菌種                           | 株数    | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> | 最頻値         | 範囲                      |
|------------------------------|-------|-------------------|-------------------|-------------|-------------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 135   | 0.25              | 0.5               | 0.5         | $\leq 0.06 \sim 2.0$    |
| <i>Staphylococcus</i> spp.   | 1,222 | 0.25              | 0.5               | 0.25        | $\leq 0.06 \sim > 64.0$ |
| <i>Streptococcus</i> spp.    | 42    | $\leq 0.06$       | 32.0              | $\leq 0.06$ | $\leq 0.06 \sim > 64.0$ |
| <i>Enterococcus</i> spp.     | 15    | 2.0               | 4.0               | 2.0         | $\leq 0.06 \sim > 64.0$ |
| 腸内細菌 <sup>1)</sup>           | 60    | $\geq 64.0$       | $> 64.0$          | $> 64.0$    | $0.25 \sim > 64.0$      |

1)内訳 : *Citrobacter* 属 (2 株)、*Enterobacter* 属 (5 株)、*E. coli* (39 株)、*Klebsiella* 属 (6 株)、*Morganella morganii* (1 株) 及び *Serratia* 属 (6 株)

### ③ 乳房炎の牛の乳腺から分離された細菌の薬剤感受性

2002 年に米国とカナダにおいて、乳房炎の牛から分離された菌を用いてピルリマイシンに対する感受性試験を行った。MIC の測定は、NCCLS の微量液体希釈法のガイドラインに適合した市販品を用いて実施した。乳房炎の主な原

因菌である *Staphylococcus aureus* 及びそれ以外のブドウ球菌、*Streptococcus agalactiae*、*Streptococcus dysgalactiae*、*Streptococcus uberis* 等についての結果を表 12 に示した。

ピルリマイシンはグラム陽性の乳房炎原因菌に対して高い抗菌活性を示すことが示唆された。(参照 4)

表 12 主な乳房炎原因菌に対するピルリマイシンの MIC

|        |                                   | (µg/mL) |                   |                   |             |
|--------|-----------------------------------|---------|-------------------|-------------------|-------------|
|        |                                   | 株数      | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> | 範囲          |
| グラム陽性菌 | <i>Staphylococcus aureus</i>      | 190     | 0.12              | 0.25              | ≤0.06~>64.0 |
|        | <i>Staphylococcus</i> spp.        | 162     | 0.12              | 2.0               | 0.12~>64.0  |
|        | <i>Streptococcus agalactiae</i>   | 51      | ≤0.06             | 0.12              | ≤0.06~2.0   |
|        | <i>Streptococcus dysgalactiae</i> | 139     | ≤0.06             | 2.0               | ≤0.06~64.0  |
|        | <i>Streptococcus uberis</i>       | 129     | 0.12              | 32.0              | ≤0.06~64.0  |
|        | <i>Streptococcus</i> spp.         | 162     | 0.12              | 2.0               | ≤0.06~64.0  |
|        | <i>Enterococcus</i> spp.          | 56      | 2.0               | 32.0              | 0.12~>64.0  |
|        | その他のグラム陽性菌                        | 19      | 0.25              | 8.0               | ≤0.06~>64.0 |
| グラム陰性菌 | <i>Escherichia coli</i>           | 184     | >64.0             | >64.0             | >64.0       |
|        | <i>Klebsiella</i> spp.            | 55      | >64.0             | >64.0             | >64.0       |
|        | <i>Pseudomonas</i> spp.           | 10      | >64.0             | >64.0             | >64.0       |
|        | その他のグラム陰性菌                        | 18      | >64.0             | >64.0             | >64.0       |

### (3) 食品由来細菌等に対する MIC の分布

文献等により、食品由来分離菌についてのピルリマイシンに対する感受性試験成績並びに牛及び鶏から分離したカンピロバクターのエリスロマイシン感受性及び耐性株を用いて実施した感受性試験成績を表 13 に示した。

ピルリマイシンは他のリンコマイシン系抗生物質と同様に大腸菌及びサルモネラに対しては自然耐性であると考えられる。

また、腸球菌のうち *Enterococcus faecalis* の大部分は、ATP トランスポーター遺伝子の一種と考えられる *Isa* (リンコマイシン及びストレプトグラミン A 耐性) 遺伝子によりリンコマイシンに自然耐性を示す。(参照 9)

一方、牛及び鶏から分離したカンピロバクターにおいて、エリスロマイシン感受性株に対しては高い活性、エリスロマイシン耐性株に対しては低い活性を示す傾向が見られ、エリスロマイシンとピルリマイシン間には交差耐性があると考えられる。(参照 4)

表 13 食品由来各種細菌に対するピルリマイシンの MIC

| 菌種                           |                  | 株数 | MIC <sub>90</sub> | 範囲       | 報告年   |
|------------------------------|------------------|----|-------------------|----------|-------|
| <i>Enterococcus faecalis</i> |                  | 11 | 4.0               | 1.0~64   | 1995年 |
|                              |                  | 25 | 2                 | ≤0.03~8  | 1993年 |
|                              |                  | 3  | ND                | 0.125~4  | 1982年 |
| <i>Enterococcus faecium</i>  |                  | 3  | ND                | ≤0.06~1  | 1995年 |
| <i>Escherichia coli</i>      |                  | 13 | >128              | >128     | 1995年 |
|                              |                  | 39 | ≥64               | ≥64      | 1995年 |
|                              |                  | 59 | ≥32               | ≥32      | 1993年 |
|                              |                  | 6  | ND                | ≥64      | 1991年 |
| <i>Salmonella enterica</i>   |                  | 2  | ND                | >128     | 1988年 |
|                              |                  | 7  | ND                | >32      | 1984年 |
| <i>Campylobacter jejuni</i>  | エリスロマイシン MIC ≤4  | 10 | NA                | 0.12~0.5 | 2005年 |
|                              | エリスロマイシン MIC >64 | 7  | NA                | 16~32    | 2005年 |
| <i>Campylobacter coli</i>    | エリスロマイシン MIC ≤4  | 8  | NA                | 0.12~2   | 2005年 |
|                              | エリスロマイシン MIC >64 | 4  | NA                | 2~64     | 2005年 |

ND：分離株が 10 株未満のため設定せず。

NA：エリスロマイシンの MIC 値に基づいて株を選択したため設定せず。

#### 4. 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) 交差耐性を生じる可能性

ピルリマイシンは、動物用医薬品であり、ヒトに使用されることはない。しかしながら、ピルリマイシンと同系統に属するリンコマイシン及びその誘導体であるクリンダマイシンは広くヒト臨床において利用されている。ピルリマイシンは、このヒト及び動物の両方に用いられるリンコマイシン系抗生物質であるリンコマイシン及びその誘導体であるクリンダマイシンと化学構造が類似しており、また、抗菌スペクトルもほぼ同じである。したがって、ピルリマイシンはこれらのリンコマイシン系抗生物質と交差耐性を示すことが推察される。(参照 4、10~12)

日本においてリンコマイシンは、1965 年から、また、クリンダマイシンは 1971 年からそれぞれヒト用の医薬品として使用されている。(参照 4)

マクロライド系抗生物質は、リンコマイシン系抗生物質と化学構造は異なるが、抗菌作用部位が類似している。リンコマイシン系抗生物質に対する耐性の機序は標的部位の修飾、薬物の不活化及び薬物の排出である。標的部位の修飾による耐性はマクロライド系抗生物質と交差耐性を示す。しかしながら、薬物の不活化についてはリンコマイシン系抗生物質に特異的な *Inu* 遺伝子が関与していること、及び薬物の排出については、ATP トランスポーターの一種である *Isa* 遺伝子が関与していることから、マクロライド系抗生物質と交差耐性は示さない。(参照 9、13)

クロラムフェニコール及びそれと同系統の抗生物質、ケトライド系抗生物質及びリネゾリドは、リンコマイシン系抗生物質と同様に 50S サブユニットに結合してタンパク合成を阻害するが、それぞれ作用部位が異なるため交差耐性は示さない。(参照 14~16)

ヒト用医薬品として使用されているリンコマイシン系抗生物質であるリンコマイシン及びクリンダマイシンの構造式等を表 14 に、ヒト用マクロライド系抗生物質の構造式等を表 15 に示した。(参照 4)

表 14 ヒト用医薬品として使用されるリンコマイシン系抗生物質の概要

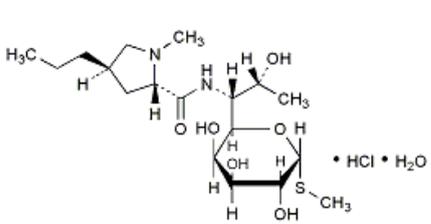
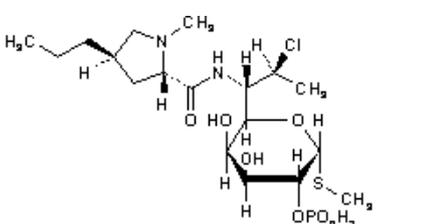
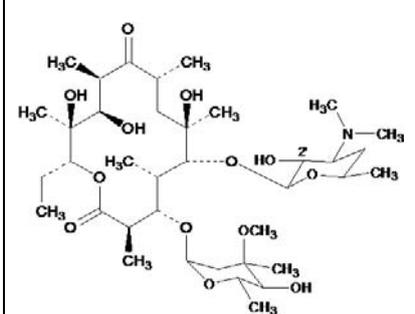
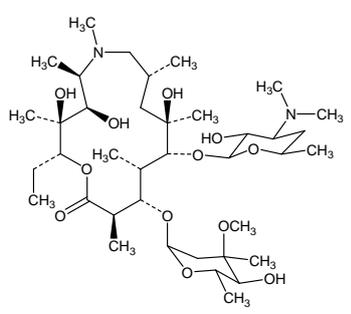
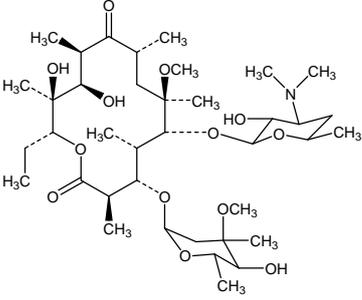
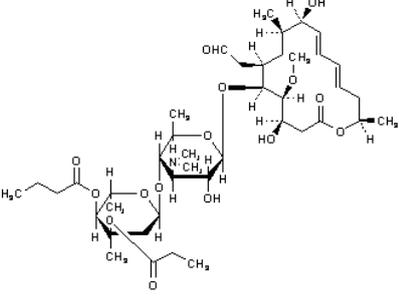
| 一般名 | リンコマイシン<br>(動物用医薬品としても使用)  | クリンダマイシン<br>(動物用医薬品 (イヌ用のみ) としても使用)   |
|-----|--|---|
| 構造式 |  |  |
| 分子式 | $C_{18}H_{34}N_2O_6S$  | $C_{18}H_{33}ClN_2O_5S$   |
| 適応症 | 敗血症、感染性心内膜炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、乳腺炎、骨髄炎、関節炎、咽頭・喉頭炎等                       | 敗血症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎等                                     |

表 15 ヒト用医薬品として使用される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<br>(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、<br>骨髄炎等   | 皮膚感染症、リンパ管・リンパ<br>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<br>パ節炎、感染性腸炎等  | 表在性皮膚感染症、リンパ管・<br>リンパ節炎、感染性腸炎等   |

## (2) リンコマイシン及びマクロライド系抗生物質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」（2006年4月13日食品安全委員会決定。以下、「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。）において、リンコマイシン系抗生物質は、「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：重要」にランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない」という理由から「Ⅱ：高度に重要」にランク付けされている。

ただし、リンコマイシン系抗生物質は、マクロライド系抗生物質と交差耐性を示し、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又は代替薬がほとんどない」という理由から「Ⅰ：きわめて高度に重要」にランク付けされている。エリスロマイシンは「Ⅱ：高度に重要」、16員環構造を有するマクロライド系抗生物質については、「Ⅲ：重要」にランク付けされている。（参照 17）

## (3) ヒト用リンコマイシン系抗生物質

日本で承認されているヒト用のリンコマイシン及びクリンダマイシンの有効菌種は、リンコマイシン系抗生物質に感受性を示すブドウ球菌属、レンサ球菌属及び肺炎球菌である（リンコマイシンではこれらのほかに赤痢菌が含まれる。）。これらの菌による重篤な肺炎、皮膚感染症等の治療にリンコマイシン系抗生物質が使用されるが、ブドウ球菌感染症の治療には、*Clostridium difficile*による偽膜性大腸炎が発生する危険性があり、使用には注意が必要である。腸球菌感染症に対してはリンコマイシン系抗生物質は適応とされていない。

また、嫌気性のグラム陽性菌（*Peptostreptococcus* spp.）、嫌気性のグラム陰性菌（*Bacteroides* spp.、*Prevotella* spp.）及び *Mycoplasma* spp. に対してリン

コマイシン系抗生物質は強い抗菌力を示すため、これらの嫌気性菌による肺炎、敗血症等の治療にクリンダマイシンが使用されている。

大腸菌やサルモネラなどの腸内細菌群に対して、リンコマイシン系抗生物質は *in vitro* において抗菌活性を示さないため、これらの感染症の治療に使用されない。

*Campylobacter jejuni* は、クリンダマイシンに対して *in vitro* で感受性を示すが、カンピロバクター感染症の一般的治療薬としてクリンダマイシンが用いられることはない。(参照 4)

#### (4) ヒト用マクロライド系抗生物質

ヒトの医療においてマクロライド系抗生物質は重要な系統の抗菌薬の一つである。エリスロマイシンは最初のマクロライド系抗生物質として 1952 年に製品化され、特に、ペニシリン過敏症の人におけるブドウ球菌属やレンサ球菌属などのグラム陽性菌感染症の代替薬として広く使用されてきた。

マクロライド系抗生物質は、市中肺炎、レジオネラ症、百日咳を含む呼吸器感染症等の治療に広く使用されている。カンピロバクター感染症に対してはマクロライド系抗生物質が第一選択薬である。(参照 4、18)

### 5. リンコマイシン系抗生物質及び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

#### (1) リンコマイシン系抗生物質に対する耐性の基本的機序

リンコマイシン系抗生物質に対する耐性の機序は標的部位の修飾、薬物の不活化及び薬物の排出である。標的部位の修飾は、23S rRNA 結合部位の突然変異又は rRNA をメチル化するリボソームメチラーゼをエンコードした *erm* 遺伝子の獲得により生じる。リンコマイシン系抗生物質の不活化には *lnu* 遺伝子が関与している。

*lnu* 遺伝子はリンコマイシン系抗生物質を特異的に不活化する酵素をコードする遺伝子であり、マクロライド系抗生物質の不活化には関与しない。薬物の排出に関しては、ATP トランスポーターの一種である *lsa* 遺伝子が関与している。(参照 9、13)

#### (2) 耐性遺伝子及び交差耐性

マクロライド、リンコサミド及びストレプトグラミン群に耐性を引き起こす可能性がある獲得遺伝子について、表 16 に示した。構成的に発現される *erm* 遺伝子を有する細菌は、マクロライド・リンコサミド・ストレプトグラミン B (MLS<sub>B</sub>) 群全体と交差耐性を示す。(参照 9、13、19～22)

表 16 マクロライド、リンコサミド及びストレプトグラミン群に対する獲得耐性遺伝子に関連した交差耐性

| 耐性の機序               | 耐性の表現型* |        |                      | 遺伝子        | 報告された細菌  |
|---------------------|---------|--------|----------------------|------------|--|
|                     | リンコサミド  | マクロライド | ストレプトグラミン群           |            |  |
| rRNA メチラーゼ**        | R       | R      | R (ストレプトグラミン B 群に耐性) | <i>erm</i> | <i>Actinobacillus, Actinomyces, Aeromicrobium, Bacillus, Bacteroides, Clostridium, Corynebacterium, Enterococcus, Escherichia, Eubacterium, Fusobacterium, Gardnerella, Haemophilus, Klebsiella, Lactobacillus, Micromonospora, Neisseria, Pediococcus, Peptostreptococcus, Porphyromonas, Prevotella, Selenomonas, Staphylococcus, Streptococcus, Streptomyces, Treponema, Veillonella, Wolinella</i> |
| ATP トランスポーター        | S       | R      | R (ストレプトグラミン B 群に耐性) | <i>msr</i> | <i>Staphylococcus, Enterococcus</i>  |
|                     | R       | S      | R (ストレプトグラミン A 群に耐性) | <i>lsa</i> | <i>Enterococcus faecalis</i>   |
| 主要なファシリテータートランスポーター | S       | R      | S                    | <i>mef</i> | <i>Acinetobacter, Corynebacterium, Enterococcus, Neisseria, Micrococcus, Staphylococcus, Streptococcus</i>   |
| ホスホリラーゼ             | S       | R      | S                    | <i>mph</i> | <i>Enterococcus, Pseudomonas, Staphylococcus</i>   |
| ヌクレオチジルトランスフェラーゼ    | R       | S      | S                    | <i>lnu</i> | <i>Staphylococcus, Enterococcus faecium</i>  |
| エステラーゼ              | —       | R      | —                    | <i>ere</i> | <i>Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Proteus</i>   |

\*: S=感受性、R=耐性

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

— : 参照文献に記載なし。

## 6. リンコマイシン系及びマクロライド系抗生物質に関するその他の知見

リンコマイシン及びマクロライド系抗生物質はグラム陰性菌にはほとんど抗菌作用を示さないが、動物やヒトにこれらの抗生物質を投与した場合、腸管内でグラム陰性菌の薬剤耐性菌の定着を促進するという報告がある。ピルリマイシンと同系統のクリンダマイシンをマウスに投与することによって、腸内で嫌気性菌が減少し、βラクタマーゼを産生する *Klebsiella pneumoniae* の定着が促進される。(参照 23) また、ヒト腸内において、シプロフロキサシンのみが投与されているときはグラム

陰性菌のシプロフロキサシン耐性菌は検出されないが、追加でクリンダマイシンを投与するとシプロフロキサシン耐性株が増加する。(参照 24)

## 7. ハザードの特定に係る検討

### (1) リンコマイシン系抗生物質又はマクロライド系抗生物質で治療可能な主要感染症

ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症として、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成 10 年法律第 114 号）に基づく一類から五類までの感染症及び国立感染症研究所により主要な腸管感染症（食中毒を含む。）として公表されている感染症のうち、病原体が細菌であり、リンコマイシン系抗生物質又はリンコマイシン系抗生物質との交差耐性が認められるマクロライド系抗生物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症を抽出し、その概要や発生状況等を表 17 及び 18 にまとめた。

これらの感染症のうち、その感染経路等から国内の牛由来の畜産食品を介して発症する可能性を考慮すべき感染症は、カンピロバクター感染症であると考えられた。(参照 18、25、26)

表 17 リンコマイシン系抗生物質又はマクロライド系抗生物質が第一推奨薬又は推奨治療薬の感染症

| 類別  | 疾患名                   | 細菌名                               | 報告数* |       | 代替物質                | 感染症の概要及び背景   |
|-----|-----------------------|-----------------------------------|------|-------|---------------------|--|
| 2 類 | ジフテリア                 | <i>Corynebacterium diptheriae</i> | 2004 | 0     | ペニシリン系              | 本症はジフテリア菌の感染によって生じる上気道粘膜疾患であるが、眼瞼結膜・中耳・陰部・皮膚などがおこされることもある。   |
|     |                       |                                   | 2005 | 0     |                     |  |
|     |                       |                                   | 2006 | 0     |                     |  |
|     |                       |                                   | 2007 | 0     |                     |  |
|     |                       |                                   | 2008 | 0     |                     |  |
|     |                       |                                   | 計    | 0     |                     |  |
| 4 類 | レジオネラ症                | <i>Legionella pneumophila</i>     | 2004 | 161   | リファンピシン、フルオロキノロン系   | 本症の起因菌は、土壌細菌として環境等に常在している。近年、冷却塔、給湯系、渦流浴等の水系の人工環境にアメーバを宿主として増殖し、エアロゾルの発生する可能性のある温水より空気感染する機会が増加した。 |
|     |                       |                                   | 2005 | 281   |                     |  |
|     |                       |                                   | 2006 | 518   |                     |  |
|     |                       |                                   | 2007 | 668   |                     |  |
|     |                       |                                   | 2008 | 892   |                     |  |
|     |                       |                                   | 計    | 2,520 |                     |  |
| 4 類 | オウム病<br>(Psittacosis) | <i>Chlamydia psittaci</i>         | 2004 | 40    | テトラサイクリン系、フルオロキノロン系 | 本症は、病鳥の排泄物からの <i>Chlamydia psittaci</i> の吸入が主体であるが、口移しの給餌等や噛まれて感染す                                 |
|     |                       |                                   | 2005 | 34    |                     |  |
|     |                       |                                   | 2006 | 22    |                     |  |
|     |                       |                                   | 2007 | 29    |                     |  |

|    |                    |                                   |      |         |                     |  |
|----|--------------------|-----------------------------------|------|---------|---------------------|--|
|    |                    |                                   | 2008 | 9       |                     | ることもまれにある。   |
|    |                    |                                   | 計    | 134     |                     |  |
| 5類 | 百日咳<br>(Pertussis) | <i>Bordetella<br/>pertussis</i>   | 2004 | 2,189   | —                   | 本症は、特有のけいれん性の咳発作を特徴とする急性気道感染症である。グラム陰性菌である百日咳菌の感染によるが、一部はパラ百日咳菌も原因となる。感染経路は鼻咽頭や気道からの分泌物による飛沫感染及び接触感染である。   |
|    |                    |                                   | 2005 | 1,358   |                     |  |
|    |                    |                                   | 2006 | 1,504   |                     |  |
|    |                    |                                   | 2007 | 2,932   |                     |  |
|    |                    |                                   | 2008 | 6,753   |                     |  |
|    |                    |                                   | 計    | 14,736  |                     |  |
| 5類 | 性器クラミジア感染症         | <i>Chlamydia<br/>trachomatis</i>  | 2004 | 38,155  | テトラサイクリン系、フルオロキノロン系 | 本症は日本で最も多い性感染症であるが、主に成人では性行為、新生児では産道感染による。   |
|    |                    |                                   | 2005 | 35,057  |                     |  |
|    |                    |                                   | 2006 | 32,112  |                     |  |
|    |                    |                                   | 2007 | 29,939  |                     |  |
|    |                    |                                   | 2008 | 28,398  |                     |  |
|    |                    |                                   | 計    | 163,661 |                     |  |
| 5類 | マイコプラズマ肺炎          | <i>Mycoplasma<br/>pneumoniae</i>  | 2004 | 6,014   | テトラサイクリン系、フルオロキノロン系 | 本症の原因となる病原体は肺炎マイコプラズマであるが、自己増殖可能な最小の微生物で、生物学的には細菌に分類される。他の細菌と異なり細胞壁を持たないので、多形態性を示し、ペニシリン、セファロスポリンなどの細胞壁合成阻害の抗菌薬には感受性がない。感染様式は、感染患者からの飛沫感染と接触感染によるが、濃厚接触が必要と考えられており、地域での感染拡大の速度は遅い。 |
|    |                    |                                   | 2005 | 7,077   |                     |  |
|    |                    |                                   | 2006 | 9,505   |                     |  |
|    |                    |                                   | 2007 | 9,565   |                     |  |
|    |                    |                                   | 2008 | 9,738   |                     |  |
|    |                    |                                   | 計    | 41,899  |                     |  |
| 5類 | A群溶血性レンサ球菌咽頭       | <i>Streptococcus<br/>pyogenes</i> | 2004 | 207,044 | ペニシリン系、第一世          | 上気道炎や化膿性皮膚感染症などの原因菌としてよく   |
|    |                    |                                   | 2005 | 184,720 |                     |  |

|  |   |  |  |  |                |  |
|--|---|--|--|--|----------------|--|
|  | 炎 |  |  |  | 代セファロ<br>スポリン系 | みられるグラム陽性菌で、<br>菌の侵入部位や組織によっ<br>て急性咽頭炎、膿痂疹等、<br>多彩な臨床症状を引き起こ<br>す。さらに、発症機序、病<br>態生理は不明であるが、軟<br>部組織壊死を伴い、敗血症<br>性ショックを来たす劇症型<br>溶血性レンサ球菌感染症<br>(レンサ球菌性毒素性ショ<br>ック症候群)は重篤な病態<br>として問題である。 |
|--|---|--|--|--|----------------|--|

※「感染症発生動向調査」における報告数

表 18 マクロライド系抗生物質が第一選択薬又は推奨治療薬である腸管感染症

| 類別 | 疾患名             | 細菌名                  | 報告数※ |        | 代替物質        | 感染症の概要及び背景   |
|----|-----------------|----------------------|------|--------|-------------|--|
| —  | カンピロバク<br>ター感染症 | <i>Campylobacter</i> | 2005 | 3,439  | ホスホマイ<br>シン | 本症は日本の代表的な食中<br>毒の原因となるカンピロバ<br>クターによるものである。<br><i>C. jejuni</i> の食中毒発生時に<br>おける感染源の特定は、少<br>量感染及び潜伏期間が長い<br>こと等から、極めて困難で<br>ある。 |
|    |                 |                      | 2006 | 2,297  |             |  |
|    |                 |                      | 2007 | 2,396  |             |  |
|    |                 |                      | 2008 | 3,071  |             |  |
|    |                 |                      | 2009 | 2,206  |             |  |
|    |                 |                      | 計    | 13,409 |             |  |

※「食中毒統計調査（厚生労働省）」における食中毒患者報告数

## (2) カンピロバクター感染症

リンコマイシン系抗生物質を第一選択薬としている主要な腸管感染症はないが、リンコマイシン系抗生物質と交差耐性を示すマクロライド系抗生物質が第一選択薬とされている主要な腸管感染症として、カンピロバクター感染症があげられる。

2005年には、カンピロバクターを原因とする感染症は645件発生し、3,439例が感染したと報告されている。

また、国立感染症研究所感染症情報センター（IDSC）がヒトの腸疾患からのカンピロバクター分離株についてのデータを収集しており、2000～2009年の間に報告されたカンピロバクター分離株に関するデータを表19に示した。2000～2009年の間に日本国内で1年間に報告された*C. jejuni*及び*C. coli*の数は、2000年の798件から2003年の1,291件までの範囲であった。カンピロバクターは、日本において分離された全ての腸内菌の10～26%を占めている。日本でヒトから

分離されるカンピロバクターの大多数は *C. jejuni* で 90～96% であり、*C. coli* は 1～8% であると報告されている。(参照 27～29)

カンピロバクター感染症の治療において、マクロライド系抗生物質の代替治療薬としては、ホスホマイシンがある。(参照 30)

表 19 国内におけるヒトから分離されたカンピロバクター及び腸内菌の分離株

|  | 分離株の件数 (全体に対する%) |              |              |                |                |                |              |                |                |              |
|--|------------------|--------------|--------------|----------------|----------------|----------------|--------------|----------------|----------------|--------------|
|  | 2000年            | 2001年        | 2002年        | 2003年          | 2004年          | 2005年          | 2006年        | 2007年          | 2008年          | 2009年        |
| <i>C. jejuni</i>                       | 737<br>(93%)     | 878<br>(92%) | 814<br>(94%) | 1,205<br>(93%) | 1,150<br>(96%) | 1,189<br>(96%) | 993<br>(93%) | 1,032<br>(95%) | 1,105<br>(93%) | 860<br>(90%) |
| <i>C. coli</i>                         | 20<br>(3%)       | 19<br>(2%)   | 13<br>(1%)   | 41<br>(3%)     | 26<br>(2%)     | 30<br>(2%)     | 46<br>(4%)   | 35<br>(3%)     | 67<br>(6%)     | 77<br>(8%)   |
| <i>C. jejuni / coli</i> *              | 41               | 62           | 43           | 45             | 17             | 21             | 34           | 19             | 26             | 21           |
| <i>C. jejuni</i> 及び <i>C. coli</i> の合計 | 798              | 959          | 870          | 1,291          | 1,193          | 1,240          | 1,073        | 1,086          | 1,198          | 958          |
| 腸内細菌分離株全体**                            | 7,665            | 8,010        | 5,913        | 6,525          | 5,457          | 5,041          | 4,986        | 5,661          | 4,897          | 3,751        |
| カンピロバクターの割合 (%)                        | 10.4             | 12.0         | 14.7         | 19.8           | 21.9           | 24.6           | 21.5         | 19.2           | 24.5           | 25.5         |

\* : *C. jejuni* 又は *C. coli* として報告

\*\* : *E. coli*、*Shigella* 属菌、*Campylobacter* 属菌及びチフス菌以外の *Salmonella* 属菌

## 8. 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、塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤を牛に使用することにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトが牛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、リンコマイシン系抗生物質と交差耐性のあるマクロライド系抗生物質が第一選択薬とされている腸管感染症は、カンピロバクター感染症である。

牛は腸内細菌叢に、ヒトの健康を害する O157 等の腸管出血性大腸菌、サルモネラ、カンピロバクター等を保菌していることがある。牛の乳房炎の治療のためにピルリマイシンを投与した場合、生体内薬物動態等を考慮すると、マクロライド系抗生物質に対して元々感受性が低い大腸菌やサルモネラ等ではなく、ピルリマイシンに感受性を示すカンピロバクターにおいて薬剤耐性菌が選択される可能性があると考えられる。

以上のことから、リスクを評価すべきハザードとして、リンコマイシン系抗生物質であるピルリマイシンを牛に対して使用することにより、マクロライド系抗生物質に対する薬剤耐性が選択されたカンピロバクターを特定した。

#### IV. 発生評価に関する知見

発生評価では、評価指針の第2章第2の1に基づき、評価対象動物用医薬品が牛に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度を評価する。また、発生評価の範囲は、評価対象動物用医薬品を牛に使用した時点から、牛及び牛由来の畜産食品が農場を出るまでとする。

##### 1. ピルリマイシンの耐性選択圧について

ピルリマイシンは、食品由来病原細菌であるサルモネラや大腸菌などに対して抗菌活性を示さない。

また、指標細菌である腸球菌に対して抗菌活性を有しており、牛にピルリマイシンを使用した場合に耐性遺伝子を持った腸球菌が選択される可能性がある。しかし、ヒトの腸球菌感染症にリンコマイシン系抗生物質が使用されないことから、腸球菌はハザードとして特定されなかった。

ピルリマイシンはカンピロバクターに対して抗菌活性を有するとともに、カンピロバクター感染症で第一選択薬とされているマクロライド系抗生物質と交差耐性を示すことから、ピルリマイシンの耐性選択圧の影響を受ける重要な菌はカンピロバクターである。

*C. jejuni* 及び *C. coli* に対してピルリマイシンはエリスロマイシン、アジスロマイシン等のマクロライド系抗生物質と交差耐性を示す。カンピロバクターにおけるリンコマイシン系抗生物質とピルリマイシンの交差耐性については不明であるが、*lnu* 遺伝子の獲得は報告されていない。(参照 4)

ヒトのカンピロバクター感染症ではその多くが治療を必要としない場合が多いが、治療が必要な場合での第一選択薬はマクロライド系抗生物質であり、マクロライド耐性カンピロバクターの出現が危惧される。

ピルリマイシンは米国で 1993 年から牛の乳房炎の治療剤として使用されてきた。また、マクロライド系抗生物質は牛に対して日本、EU 及び米国で数十年間使用されてきた。

米国では乳牛へのマクロライド系及びリンコマイシン系抗生物質の投与はあまり行われておらず、2002年に乳牛から分離された *C. jejuni* 及び *C. coli* のエリスロマイシン耐性率はそれぞれ 0.4% (2/473 株) 及び 8.5% (5/59 株)、クリンダマイシン耐性率はそれぞれ 0.8% (4/473 株) 及び 8.5% (5/59 株) であった。(参照 31) 一方、1999年に発表された米国の健康な肥育牛から分離されたカンピロバクターのマクロライド系抗生物質に対する耐性の調査では、*C. jejuni* の分離株の 0.5% (2/384 株) 及び *C. coli* の分離株の 3.0% (2/67 株) のみにエリスロマイシン耐性が認められている。(参照 32)

我が国の豚由来 *C. coli* ではエリスロマイシンに対する耐性率が 1999 年以降、44.9~61.9%と他の畜種と比較して高い値で推移している。豚においては、他の畜種よりマクロライド系抗生物質が多く使用されている影響が考えられる。我が国において、乳牛由来カンピロバクターの薬剤感受性分布に関する報告はないが、肥育

牛由来 *C. coli* において株数が少ないながらマクロライド耐性株が認められている。しかし、肥育牛由来 *C. jejuni* においてはエリスロマイシン耐性株は報告されていない。(参照 33)

*C. jejuni* において、マクロライド耐性獲得により菌の生存性が著しく低下するという報告がある。(参照 34) この現象が *C. jejuni* でマクロライド耐性株がほとんど認められていない原因の一つと考えられる。

したがって、ピルリマイシンが乳牛に使用された場合、特に乳牛由来 *C. coli* でハザードが選択される可能性はあるが、乳牛から分離されるカンピロバクターのうち、*C. coli* の占める割合は約 1 割である。(参照 31)

## 2. 畜産現場におけるリンコマイシン系抗生物質及びリンコマイシン系抗生物質と交差耐性のあるマクロライド系抗生物質耐性の状況

### (1) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

JVARM における健康家畜（肥育牛、肥育豚、採卵鶏及び肉用鶏）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 年は全国で、2000 年から 2007 年までは 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 年で全国を調査するという体制（2000～2003 年：第 1 クール、2004～2007 年：第 2 クール）、2008 年からは、カンピロバクターについては、2 ブロックに分けて 2 年で全国を調査する体制（2008～2009 年：第 3 クール）で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。

1999 年から 2009 年までの間に日本の牛から分離された、*C. jejuni* 及び *C. coli* のマクロライド系抗生物質であるエリスロマイシンに対する耐性率を表 20 に、指標細菌である *E. faecalis* 及び *E. faecium* のエリスロマイシン及びリンコマイシンに対する耐性率を表 21 から表 24 に示した。(参照 33)

表 20 牛由来カンピロバクターにおけるエリスロマイシン耐性の状況

|                  |                  | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004   | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 |
|------------------|------------------|------|------|------|------|------|--------|------|------|------|------|------|
| 合計               | 調査菌株数 (株)        | 34   | 46   | 33   | 28   | 36   | 37     | 12   | 4    | 27   | 36   | 51   |
|                  | 耐性率 (%)          | 0.0  | 6.5  | 3.0  | 0    | 0    | 0      | 0    | 0    | 0    | 2.8  | 0    |
|                  | MIC 最小値 (µg/mL)  | 0.39 | 0.78 | 1    | 1    | 0.5  | ≤0.125 | 1    | 0.25 | 0.25 | 0.5  | 0.5  |
|                  | MIC 最大値 (µg/mL)  | 3.13 | >200 | >512 | 4    | 8    | 4      | 8    | 4    | 4    | >512 | 16   |
|                  | ブレイクポイント (µg/mL) | 25   | 25   | 32   | 32   | 32   | 32     | 32   | 32   | 32   | 32   | 32   |
| <i>C. jejuni</i> | 調査菌株数 (株)        | 34   | 43   | 28   | 26   | 34   | 37     | 12   | 4    | 22   | 33   | 45   |
|                  | 耐性率 (%)          | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    | 0      | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
| <i>C. coli</i>   | 調査菌株数 (株)        | 0    | 3    | 5    | 2    | 2    | 0      | 0    | 0    | 5    | 3    | 6    |
|                  | 耐性率 (%)          | -    | 100  | 20.0 | 0    | 0    | -      | -    | -    | 0    | 33.3 | 0    |

表 21 牛由来腸球菌 (*E. faecalis*) におけるエリスロマイシン耐性の状況

|                  | 1999 | 2000 | 2001 | 2002   | 2003 | 2004   | 2005   | 2006   | 2007   | 2008 | 2009 |
|------------------|------|------|------|--------|------|--------|--------|--------|--------|------|------|
| 調査菌株数 (株)        | 19   | 10   | 17   | 6      | 4    | 7      | 7      | 12     | 6      | 10   | 8    |
| 耐性率(%)           | 15.8 | 30   | 23.5 | 16.7   | 25   | 0      | 14.3   | 0      | 0      | 20   | 0    |
| MIC 最小値 (µg/mL)  | 0.2  | 0.2  | 1    | ≤0.125 | 0.5  | ≤0.125 | ≤0.125 | ≤0.125 | ≤0.125 | 0.5  | 0.5  |
| MIC 最大値 (µg/mL)  | >100 | >100 | ≥512 | ≥512   | 16   | 2      | ≥512   | 4      | 2      | 512  | 4    |
| ブレイクポイント (µg/mL) | 6.25 | 6.25 | 8    | 8      | 8    | 8      | 8      | 8      | 8      | 8    | 8    |

表 22 牛由来腸球菌 (*E. faecium*) におけるエリスロマイシン耐性の状況

|                  | 1999 | 2000 | 2001   | 2002   | 2003   | 2004   | 2005   | 2006   | 2007   | 2008   | 2009   |
|------------------|------|------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 調査菌株数 (株)        | 146  | 42   | 26     | 21     | 17     | 11     | 28     | 23     | 13     | 53     | 24     |
| 耐性率(%)           | 4.1  | 2.4  | 15.4   | 9.5    | 5.9    | 18.2   | 7.1    | 4.3    | 0      | 3.8    | 20.8   |
| MIC 最小値 (µg/mL)  | 0.1  | 0.05 | ≤0.125 | ≤0.125 | ≤0.125 | ≤0.125 | ≤0.125 | ≤0.125 | ≤0.125 | ≤0.125 | ≤0.125 |
| MIC 最大値 (µg/mL)  | >100 | >100 | ≥512   | ≥512   | 8      | 16     | >512   | 512    | 2      | 16     | 512    |
| ブレイクポイント (µg/mL) | 100  | 100  | 8      | 8      | 8      | 8      | 8      | 8      | 8      | 8      | 8      |

表 23 牛由来腸球菌 (*E. faecalis*) におけるリンコマイシン耐性の状況

|                  | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 |
|------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 調査菌株数 (株)        | 19   | 10   | 17   | 6    | 4    | 7    | 7    | 12   | 6    | 10   | 8    |
| 耐性率(%)           | -    | -    | 35.3 | 50   | 25   | 0    | 14.3 | 0    | 0    | 20   | 0    |
| MIC 最小値 (µg/mL)  | 25   | 12.5 | 8    | 32   | 16   | 16   | 16   | 16   | 16   | 32   | 32   |
| MIC 最大値 (µg/mL)  | 200  | 200  | ≥512 | ≥512 | ≥512 | 32   | 512  | 64   | 64   | >512 | 64   |
| ブレイクポイント (µg/mL) | -    | -    | 128  | 128  | 128  | 128  | 128  | 128  | 128  | 128  | 128  |

表 24 牛由来腸球菌 (*E. faecium*) におけるリンコマイシン耐性の状況

|                  | 1999 | 2000 | 2001   | 2002 | 2003 | 2004   | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 |
|------------------|------|------|--------|------|------|--------|------|------|------|------|------|
| 調査菌株数 (株)        | 146  | 42   | 26     | 21   | 17   | 11     | 28   | 23   | 13   | 53   | 24   |
| 耐性率(%)           | -    | -    | 7.7    | 38.1 | 5.9  | 18.2   | 10.7 | 4.3  | 0    | 3.8  | 8.3  |
| MIC 最小値 (µg/mL)  | 0.39 | 0.39 | ≤0.125 | 0.25 | 0.5  | ≤0.125 | 0.25 | 0.5  | 0.25 | 0.25 | 0.5  |
| MIC 最大値 (µg/mL)  | 200  | 200  | 256    | ≥512 | 128  | 512    | >512 | >512 | 23   | 256  | >512 |
| ブレイクポイント (µg/mL) | -    | -    | 128    | 128  | 128  | 128    | 128  | 128  | 128  | 128  | 128  |

### 3. 薬剤耐性菌の耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報

#### (1) カンピロバクターにおけるマクロライド耐性機序

カンピロバクターのマクロライド耐性は、リボソームの突然変異に起因するこ

とが多い。牛及び豚に由来するエリスロマイシン耐性 (MIC : >8 µg/mL) *C. coli* の 54 株について試験を行ったところ、採取された全ての株で、23S rDNA の 2,230 位に突然変異が認められた。(参照 35)

## (2) ハザードの遺伝学的情報

カンピロバクターのマクロライド耐性の機序として最も一般的なものは、リボソーム 50S サブユニットの 23S rRNA における染色体突然変異である。それ以外の機序として、細菌の細胞壁に存在する多剤排出ポンプ (*cmeB* トランスポーター) の制御異常がある。この制御異常は、CmeR リプレッサー結合部位の点突然変異によってリプレッサーが結合できなくなるものであり、ポンプの活性が上昇した結果 MIC が上昇する。カンピロバクターのマクロライド耐性分離株においては、*erm* 遺伝子は報告されていない。(参照 36~53)

## (3) 突然変異による薬剤耐性の獲得率 (突然変異率) 及び獲得の速度

カンピロバクター 12 株を用いてマクロライド系抗生物質であるツラスロマイシン存在下における自然耐性発現頻度試験を実施した。カンピロバクターの 2 株に MIC の 4 及び 8 倍濃度の暴露下において若干高い突然変異頻度 ( $1 \times 10^{-1} \sim 1 \times 10^{-4}$ ) を認めた。本菌株を同じ濃度の薬剤添加培地で継代した結果、耐性株の発現が認められなかったことから、耐性化したとは考えられなかった。カンピロバクターの残りの 10 株の耐性発現頻度は  $1 \times 10^{-8}$  から  $1 \times 10^{-9}$  未満と低かった。(参照 54) ピルリマイシン存在下での試験は実施されていないが、耐性発現頻度は同等と考えられる。

## (4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

カンピロバクターのマクロライド耐性は、染色体の突然変異の結果として発現する。マクロライド耐性カンピロバクターが、可動性遺伝因子の伝達を通じて *erm* 遺伝子を獲得したとの報告はない。23S rRNA の点変異が自然形質転換によって伝達されたという報告はあるが、伝達率は  $10^{-7}$  以下と低くなっている。(参照 51、55、56)

## V. 暴露評価に関する知見

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

### 1. 牛由来畜産食品の消費量

牛肉の 1 人 1 年消費量 (kg) を表 25 に示した。

消費量は 2005 年以降ほぼ横ばいで推移している。(参照 57、58)

表 25 牛肉の 1 人 1 年消費量 (部分肉ベース) (単位 : kg)

|     | 1995 年 | 2000 年 | 2005 年 | 2006 年 | 2007 年 | 2008 年 | 2009 年 |
|-----|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 消費量 | 8.5    | 8.6    | 6.3    | 6.3    | 6.5    | 6.5    | 6.6    |
| 国産  | 3.3    | 2.9    | 2.7    | 2.7    | 2.8    | 2.8    | 2.8    |
| 輸入  | 5.2    | 5.7    | 3.6    | 3.6    | 3.7    | 3.6    | 3.8    |

食肉鶏卵をめぐる情勢 (農林水産省)、畜産物の需給関係の諸統計データ ((独) 農畜産業振興機構)、人口推計 (総務省) より作成

牛乳・乳製品の 1 人 1 年供給純食料 (kg) を表 26 に示した。

供給純食料は 2000 年以降ほぼ横ばいで推移している。(参照 57)

表 26 牛乳・乳製品の 1 人 1 年供給純食料 (単位 : kg)

|        | 1975 年 | 1985 年 | 2000 年 | 2004 年 | 2005 年 | 2006 年 | 2007 年 | 2008 年 |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 牛乳・乳製品 | 53.6   | 70.6   | 93.0   | 93.9   | 91.8   | 92.2   | 93.3   | 86.3   |

食料需給表 (農林水産省) より作成

## 2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性

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

### (1) 抵抗性、生残性及び増殖性

本菌は微好気性環境下 (酸素濃度 3~15%) で発育するため、通常酸素濃度 (20%程度) の大気中では発育しない。また、増殖に比較的高い温度である 30.5℃~45℃を必要とし、恒温動物の腸内に近い温度 (37℃~42℃) で最も良く増殖する。本菌は 30℃以下では増殖できない。室温 (21℃) では増殖せず、低温で保存した食品中では生存することが可能である。*C. jejuni* の生存率は、凍結、加熱、乾燥、pH 5.0 未満又は 9.0 以上、消毒剤及び放射線照射によって低下する。また、炭水化物は好氣的・嫌氣的に利用できず、NaCl 濃度 0.5%を至適とした好塩性を有する。(参照 18、59、60)

### (2) 生存能力及び分布状況等

*C. jejuni* は、牛、羊及び鶏等の家きん類の腸管内に保菌されており、*C. coli* は豚での保菌率が高いとされている。市販の牛肉や豚肉での検出率は低いが、鶏肉で高率に検出されているため、鶏肉の生食が食中毒の原因となりやすい。(参照 61、62) また、最近、健康な牛の肝臓及び胆汁からカンピロバクターが検出された報告があり、胆汁を介して肝臓が汚染されている可能性が示唆されている。

(参照 63)

本菌は、微好気性であり酸素に暴露すると死滅しやすく、発育温度が 30℃以上で乾燥にも極めて弱いという性質上、通常の食品内では増殖が困難である。本菌は大気や乾燥には極めて弱いが湿潤な環境では長期間生存することから、飲料水や牛乳等が原因となりやすいと考えられる。(参照 59)

本菌は、食肉中(牛肉及び鶏肉)において、好気・微好気条件下でも 20℃及び 32℃で菌数は減少し、好気条件下での減少が顕著である。4℃では好気・微好気条件下で菌の減少傾向は緩やかで、むしろ低温の好気条件下では生存性が良好で菌数の減少がわずかである。また、本菌は食肉の凍結・解凍を繰り返すことで顕著な減少がみられ、保存期間の長短より凍結・解凍回数による影響が大きいと考えられる。(参照 64)

### 3. ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

カンピロバクターはヒトの消化管内で一過性にコロニーを形成することができる。この菌がヒトの正常な腸管及び糞便細菌叢から日常的に分離されることはないが、ヒトに感染した場合は約 1 週間にわたり排菌が見られ、回復しても抗生物質による治療を受けない場合には数週間排菌が認められる。(参照 65)

### 4. ヒトの常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性

カンピロバクターのマクロライド耐性は染色体上の突然変異の結果として発現するものであり、一部 23S rRNA の点突然変異の自然形質転換による伝達の報告はあるが、一般的には伝達可能な遺伝的要素によるものではない。また、マクロライド耐性カンピロバクターが伝達可能な耐性遺伝子を獲得したという報告はなく、カンピロバクターにおいてマクロライド耐性遺伝子が伝達される可能性はきわめて低いと考えられる。(参照 51、55、56)

### 5. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路

牛乳及び廃用となった乳牛が農場から出荷され、消費者に摂取されるまでの経路の一例は表 27 のとおりで、と殺・加工から調理等までの詳細な過程の一例は表 28 のとおりである。

また、と畜場では、平成 8 年に改正されたと畜場法施行規則(昭和 28 年厚生省令第 44 号)において、HACCP の考え方が導入されたと畜場における食肉の取扱いの規定が盛り込まれ、平成 9 年に改正された同法施行令(昭和 28 年政令第 216 号)において、と畜場の衛生管理基準及び構造設備基準が追加され、食肉処理段階における微生物汚染防止が図られている。(参照 66)

表 27 牛及び牛乳が農場から出荷され摂取されるまでの経路（一例）

| 牛の可食部位  | 牛乳  |
|---|---|
| 酪農家<br>↓<br>家畜市場等<br>↓<br>と畜場、食肉処理場<br>（と殺、食品加工及び出荷）<br>↓<br>食肉卸売市場等<br>↓<br>食肉流通業者（卸売業者等）<br>↓<br>食肉販売業者（小売店、飲食店等）<br>↓<br>消費者 | 酪農家（低温貯蔵）<br>↓<br>（農協等）<br>↓<br>乳業メーカーの工場等<br>（検査、処理、殺菌、充填、包装）<br>↓<br>食品販売業者（小売店等）<br>↓<br>消費者 |

表 28 牛及び牛乳における主な処理過程（一例）

| 処理過程  | 牛  | 牛乳   |
|-------|--|--|
| と殺・加工 | 受付・係留（と畜場）<br>↓<br>生体検査<br>↓<br>と殺（スタンニング、放血）<br>↓<br>解体（内臓摘出）<br>↓<br>内臓検査<br>↓<br>剥皮作業<br>↓<br>背割り作業等<br>↓<br>枝肉検査<br>↓<br>枝肉洗浄等<br>↓<br>冷蔵、冷却保管 | 受入・検査（乳処理）<br>↓<br>清浄化<br>↓<br>冷却<br>↓<br>貯乳<br>↓<br>予備加熱、均質化、殺菌、冷却<br>↓<br>充填<br>↓<br>冷却保存（24時間）<br>↓<br>商品検査 |
| 保管    | ↓<br>検品、格付け、カット、包装   | ↓  |

|        |  |                              |
|--------|--|------------------------------|
|        | ↓  |                              |
| 輸送     | 出荷（と畜場）<br>↓<br>凍結又は解凍処理<br>↓                    | 出荷（乳業メーカー等）<br>↓             |
| 販売・調理等 | 販売業者（冷蔵又は冷凍保存）<br>↓<br>消費者（冷蔵又は冷凍保存）<br>↓<br>調理等 | 販売業者（冷蔵保存）<br>↓<br>消費者（冷蔵保存） |

## 6. ハザードの生存能力と分布の状況の変化

カンピロバクターは、牛の解体処理工程において、腸内容物から枝肉やひき肉へと汚染が広がると考えられる。本菌の発育可能な温度は、30℃から46℃までと高く、30℃以下ではほとんど増殖できないため、食品となる肉類や内臓は冷蔵又は冷凍保存が望ましいが、冷凍状態でも菌は死滅せず生残する。しかしながら、本菌は通常の加熱調理で死滅する。

### (1) 牛乳へのカンピロバクターの暴露

牛乳は、市乳を製造する工場において殺菌されるためカンピロバクターは死滅する。したがって、通常、消費者が牛乳を介してカンピロバクターに暴露されることはないものと考えられる。

### (2) 牛肉へのカンピロバクターの暴露

#### ① 牛のと体におけるカンピロバクターの陽性率

牛のと体のカンピロバクター汚染は、と殺及び内臓摘出時に生じる。しかし、これらの菌はと畜場で行われる乾燥及び凍結に感受性である。

処理された牛肉のと体における微生物学的汚染の研究は、多くの国で実施されているが、カンピロバクターの陽性率は5%以下である。(参照 67～70)

#### ② 小売牛肉におけるカンピロバクターの陽性率

日本の小売牛肉におけるカンピロバクターの陽性率は0%であるとの研究報告がある。また、米国、オーストラリア及びヨーロッパにおいても0から3.2%までと低い陽性率となっている。(参照 71～73)

#### ③ 消費者に対するカンピロバクターの暴露

温度が55℃以上でカンピロバクターは死滅する。そのため、適切な肉の加熱調理はヒトがカンピロバクターに暴露されることを防ぐ。(参照 60)

## 7. ハザードに汚染される可能性及び汚染状況

カンピロバクター感染症の起因菌で日本での分離頻度の多い *C. jejuni* は、牛の腸内にも存在し、牛の肝臓及び胆汁における保菌も報告されている。(参照 74)

本菌の食肉等の可食部位への汚染の可能性として、家畜の処理段階で腸内容物(牛では胆汁も含む。)による暴露が考えられる。カンピロバクターの中でも *C. jejuni* は感染力が強く、少量感染(500~800 個/ヒト)が成立する。また、本菌は、輸送又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増殖はしないが生残するため、食肉及び内臓が十分に洗浄されず出荷され、飲食店や家庭等に持ち込まれた場合、調理前に他の食材を汚染する可能性が生じる。(参照 18、59)

しかしながら、カンピロバクターは一般的に空気、乾燥及び熱に極めて弱く速やかに死滅するため、調理前に手を洗うことや肉類等は十分に加熱する等の一般的な食中毒対策に加えて、調理器具・機材の乾燥、生肉の喫食は避けること等により、予防可能であると考えられる。(参照 59、60)

## VI. 影響評価に関する知見

影響評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 3 に基づき、本評価書で検討しているハザードに暴露されることにより起こり得るヒトの健康上の影響及びヒト用抗菌性物質の医療における重要性を考慮して、ヒトにおける治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度を評価する。

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

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

#### (1) 発生原因及び発生状況

本症は、少ない菌量で感染が成立することや、潜伏期間が 2~5 日と長いこと、大気条件下では菌が急速に死滅すること等により、発生原因の特定が困難である。生肉料理(牛レバー、鶏肉の刺身及びたたき等)、鶏肉調理食品等が発生原因として推定されているが、食品以外でも井戸水等の水系感染事例も報告されている。原因食品が判明した事例のうち、鶏由来食品が原因の事例が約 40%を占めている一方、牛由来食品が原因の事例は約 20%である。(参照 65)

本症の原因菌の 90~96%は *C. jejuni* であり、*C. coli* は数%のみである。これは食肉処理過程や食習慣の違いが影響していると考えられている。カンピロバクターの中でも、*C. jejuni* は感染力が強く、500~800 個の比較的少ない菌数で感染が成立する。しかし、本菌は空気、乾燥及び熱に極めて弱く、速やかに死滅するため、調理前の手洗いや食材の十分な加熱等の一般的な食中毒対策に加え、調理器具・機材の乾燥、生肉の喫食は避けること等により、感染の予防が可能であると考えられる。

本症は、国内においてサルモネラ感染症と同様に代表的な食中毒で、2005~2009 年の 5 年間で約 13,000 件が報告されている。近年、学校等における大規模

事例が減少し、飲食店等における小規模事例が増加してきたため、患者数は大幅に増減せず推移している。発生時期は 5～6 月に多く、7～8 月はやや減少し、9～10 月に上昇する傾向となっている。(参照 18)

## (2) 重篤度

本症は、汚染された食品の摂取後 1～7 日で、下痢、腹痛、発熱、嘔吐、頭痛、全身倦怠感、血便等の症状が認められる。下痢は 1 日 4～12 回にも及び、便性は水様性又は泥状で、膿、粘液、血液が混じることも少なくない。本症の患者の多くは自然治癒し、一部の免疫不全患者を除いて死亡例もなく、予後も良好である場合が多いが、合併症として敗血症、肝炎、胆管炎、髄膜炎、関節炎、ギラン・バレー症候群等を起こすことがある。ギラン・バレー症候群は、急激に筋力低下が発症、進行する運動神経障害優位の末梢性多発神経炎であり、近年、本菌の後感染性疾患として、関連性が指摘されている。(参照 18)

## 2. 疾病の病原菌の薬剤耐性化の状況

1996～2000 年に実施された日本の病院における感染性疾患のカンピロバクターの薬剤耐性に関する調査では、カンピロバクターの臨床分離株間のエリスロマイシン耐性率は 2.5%であるが、フルオロキノロン耐性の割合は 26%であることを報告している。(参照 75)

別の報告において、カンピロバクター腸炎患者から分離された *C. jejuni* 分離株はいずれもマクロライド系抗生物質に対して高感受性であると報告している。(参照 76)

1979～1990 年及び 1990～2001 年の 2 期間に実施した調査結果では、ヒトからの *C. jejuni* 分離株のテトラサイクリン耐性率が低下したとの報告がある。また、カンピロバクターはゲンタマイシンに対して耐性を持たないとの報告もある。フルオロキノロン系抗菌性物質に対する耐性率は、1979～1990 年が 0%、1990～2001 年が 11.5%と報告されている。(参照 77)

ヒト腸炎由来カンピロバクターについては、エリスロマイシンに対する耐性率は 4.0%と低かったが、ナリジクス酸、ノルフロキサシン及びオフロキサシンに対する耐性率はいずれも 46.3%との報告がある。また、ホスホマイシンに対する耐性率は 19.2%であると報告されている。(参照 78)

ヒト下痢便から分離された *C. jejuni* 及び *C. coli* のエリスロマイシンに対する耐性率はそれぞれ 0%及び 62.5% (8 株中 5 株) であり、また、シプロフロキサシンに対する耐性率はそれぞれ 22.0%及び 62.5%、テトラサイクリンに対する耐性率はそれぞれ 42.8%及び 87.5%であったと報告されている。(参照 79)

以上のように、近年、国内において、ヒト腸炎由来のマクロライド耐性カンピロバクターの報告がみられるが、その報告の多くにおいて耐性率は低く、現時点では、マクロライド耐性カンピロバクターが流行するような重大な問題も発生していない。

### 3. 当該疾病に関する感染症対策の状況

カンピロバクター感染症に対する流通後の一般的な対策としては、食品衛生の面からみると、他の細菌性食中毒と同様に、家畜の肉類（特に鶏肉）調理時の十分な加熱処理、また、調理器具や手指等を介した生食野菜・サラダ等への二次汚染に注意することである。また、本病原菌は乾燥条件では、生残性が極めて低いことから、調理器具・機材の清潔、乾燥に心がけること、また、食品の嗜好の面から生肉料理の喫食は避けることも重要となる。（参照 18）

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

#### （1）治療方針及び第一選択薬

本症の患者の多くは自然治癒し、予後も良好である場合が多く、特別治療を必要としないが、重篤な症状や敗血症などを呈した患者では、対症療法とともに化学療法が必要である。

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

カンピロバクター感染症の治療オプションにはホスホマイシンもある。

（参照 18、30、80）

#### （2）当該疾病の治療におけるハザードの影響

カンピロバクター感染症の急性下痢症に対しては、細菌感染症であっても原則として対症療法を行うことが多い。ただし、原因不明の初期治療では、重症度と患者背景を考慮した適応基準によって抗菌剤を使用することがある。臨床現場では、抗菌薬投与は軽症例には行わないが、重症例、易感染性要因をもつ患者、二次感染を起こす危険のある集団生活者等に対しては、抗菌薬を投与することになる。

ヒトからの臨床分離株におけるエリスロマイシン耐性の割合は、国内外で長年にわたり安定している。

本症の第一選択薬として推奨されているマクロライド系抗生物質の代替薬として、ホスホマイシンがある。（参照 30）

## VII. 食品健康影響評価

### 1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方

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

各評価に当たっては、原則として、表 29 に示した考え方に基づき、主に三つの判断項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、ハザードについて総合的に評価することとした。

表 29 発生評価、暴露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方

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

|  |        |   |
|--|--------|---|
| ①～③について懸念の程度を以下のとおり判断<br>○懸念が大きい(①は該当する)「大」<br>○懸念が中程度(①はどちらか一方のみ該当する)「中」<br>○懸念が小さい(①はどちらも該当しない)「小」 | 1項目    | は喪失する可能性があるが、その程度は小さい。  |
|  | 「小」3項目 | 「無視できる程度」: ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度は無視できる程度である。 |

## 2. 発生評価について

### (1) ハザードの出現(薬剤耐性機序、遺伝学的情報等)

牛の乳房内に投与されたピルリマイシンは、一部は血液/乳房を介して全身の組織循環に入り、糞中にも排泄されることから、ピルリマイシンの投与により牛の腸管内でハザードであるマクロライド系抗生物質耐性カンピロバクターが選択される可能性がある。*C. jejuni*はマクロライド耐性を獲得することにより生存性が著しく低下することから、牛にピルリマイシンが投与された場合にマクロライド系抗生物質耐性 *C. jejuni* が選択される可能性は低いと考えられる。しかし、マクロライド系抗生物質耐性 *C. coli* が選択される可能性はあり、JVARMでも牛由来株で耐性が報告されている。

リンコマイシン系又はマクロライド系抗生物質に対する耐性菌の耐性機序は、薬剤の不活化、作用点である rRNA の修飾及び薬剤の排出である。これらの機序に関与する耐性遺伝子として、*lnu* 遺伝子、*erm* 遺伝子及び *lsa* 遺伝子がある。*lnu* 遺伝子は、リンコマイシン系抗生物質を不活化する酵素をコードしており、マクロライド系抗生物質の不活化には関与していない。*erm* 遺伝子は、マクロライド系抗生物質と同様に、23S rRNA を修飾することによりリンコマイシン系抗生物質にも耐性となる。*lsa* 遺伝子は薬剤の排出に関与しており、リンコマイシン系抗生物質に対する耐性に関与するが、マクロライド系抗生物質に対する耐性には関与しない。

カンピロバクターにおけるリンコマイシン系抗生物質及びマクロライド系抗生物質に対する耐性獲得は、23S rRNA 遺伝子における点変異によることが多い。それ以外の機序として、細菌の細胞壁に存在する多剤排出ポンプの制御異常がある。マクロライド耐性カンピロバクターが可動性遺伝因子の伝達を通じて *erm* 遺伝子を獲得したとの報告はない。

(懸念は中程度)

### (2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布

乳牛における *C. jejuni* 及び *C. coli* の国内での薬剤感受性分布に関する報告はない。JVARM の調査結果では、牛から分離された *C. coli* におけるエリスロマイシンの耐性率は、分離株数は少数であるものの、調査を開始した 1999 年から耐性率の上昇はみられていない。また、ヒトのカンピロバクター感染症の主な原因

菌とされる *C. jejuni* の牛由来菌株については、これまでに JVARM においてマクロライド系抗生物質の耐性菌は分離されていない。

さらに、既にこの製剤が使用されている米国では乳牛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に対する耐性率の上昇は認められていない。

(懸念は小さい)

### (3) 発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）

評価対象動物用医薬品である塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤については、承認事項及び使用基準による使用期間や使用方法の限定、法令による獣医師の関与の義務付け等の適正使用の確保のための措置が講じられることとなる。また、本製剤は1日1回2日間投与の乳房注入剤であり、治療を必要とする動物に限定的に使用されるものと考えられる。また、ピルリマイシンを2日間、乳房内に注入しても、乳及び組織に対する蓄積性はない。

したがって、本製剤が適切に使用される限りにおいて、ハザードの発生について、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないものと考えられた。

(懸念は小さい)

### (4) 発生評価の結果

発生評価の結果を表 30 に示した。

本製剤が牛に使用された場合にハザードが選択される可能性があるが、JVARM によるモニタリング調査において、牛由来の *C. jejuni* について耐性菌は分離されておらず、*C. coli* についても耐性率の上昇はみられていない。また、本製剤の限定的な使用方法や適正使用のための措置等を考慮すると大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないものと考えられる。

以上より、発生評価としては低度と考えられた。

表 30 発生評価の内容

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

## 3. 暴露評価について

### (1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

カンピロバクターは牛の腸内に存在し、かつ食肉で生存が可能であることから、ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられた。本菌の生物学的特性については、比較的高い温度で増殖するが、低い温度でも生存率は低いものの、生存することが可能である。また、本菌は、輸送中又は保存中の冷蔵及

び冷凍保存下でも増殖はしないが生残する。

(懸念は中程度)

## (2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

牛乳は、市乳を製造する工場において殺菌されるためカンピロバクターは死滅する。したがって、通常、消費者が牛乳を介してカンピロバクターに暴露されることはないものと考えられる。

また、牛肉が適切に管理される限りにおいては、カンピロバクターによる牛肉の汚染は少なく、そのハザードによる汚染は更に少ないと考えられた。

(懸念は小さい)

## (3) 暴露評価に係るその他要因（食肉処理工程、流通経路等）

牛肉及び牛乳が適切に管理及び消費される限りにおいては、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないと考えられた。また、カンピロバクターは一般的に空気、乾燥及び熱に極めて弱く、速やかに死滅するため、調理前に手を洗う、加熱する等の一般的な食中毒対策により、予防可能であると考えられた。

(懸念は小さい)

## (4) 暴露評価の結果

暴露評価の結果を表 31 に示した。

ハザードによる暴露を受ける可能性があるが、一般的な食中毒対策等により、牛由来の畜産食品が適切に管理及び消費されている限りにおいては、暴露の程度は低度と考えられた。

表 31 暴露評価の内容

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

## 4. 影響評価について

### (1) 当該疾病治療における重要度

「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において、リンコマイシン系抗生物質は、「当該抗菌性物質に対する薬物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：重要」にランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない」という理由から、「Ⅱ：高度に重要」とランク付けされている。また、リンコマイシン系抗生物質は、カンピロバクター感染症に対して第一選択薬又は推奨薬とはされていない。

(ランクⅡ、推奨薬でない、どちらも非該当)

## (2) 当該疾病の重篤性

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

(懸念は中程度)

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

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

しかしながら、リンコマイシン系抗生物質と交差耐性を示すマクロライド系抗生物質は、エリスロマイシンを除く14員環及び15員環構造を有するものについて「ランクⅠ：きわめて高度に重要」とされ、当該疾病の第一選択薬となっていることを考慮して判断を行うこととした。

(懸念は大きい)

## (4) 影響評価の結果

影響評価の結果を表32に示した。医療分野における現状を総合的に考慮すると、ハザードに起因する感染症に対するマクロライド系抗生物質の治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は中等度であると考えられた。

表32 影響評価の内容

| 区分         | 評価項目   | 評価の結果           |         |
|------------|--------|-----------------|---------|
| 影響評価       |        | 中等度             |         |
|            | 各項目の評価 | 重要度ランクⅡかつ推奨薬でない | どちらも非該当 |
|            |        | 当該疾病の重篤性に係る懸念   | 中程度     |
| その他要因に係る懸念 | 大きい    |                 |         |

## 5. リスクの推定について

### (1) リスクの推定の考え方

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

リスクの推定に当たっては、原則として、表33に示した考え方に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価の結果を踏まえ、ハザードについて総合的に判断することとした。

なお、影響評価において極めて重篤性の高いと考えられる悪影響が懸念される場合等にあつては、表 33 の考え方にかかわらず、影響評価の結果の重み付けを高くすること等、リスクを総合的に推定することが必要であるとする。

表 33 リスクの推定の判断の考え方

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

## (2) リスクの推定の結果

カンピロバクターについては、評価対象動物用医薬品が乳牛に使用されることによりハザードが選択される可能性がある。国内において乳牛由来カンピロバクターの薬剤感受性分布に関する報告はないが、JVARM によるモニタリング調査において、牛由来の *C. jejuni* については耐性菌は分離されておらず、*C. coli* についても耐性率の上昇はみられていない。また、本製剤の限定的な使用方法や適正使用のための措置等を考慮すると大きな懸念を生じさせるような要因はないものと考えられ、発生評価の程度は「低度」であると考えられた。

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

影響評価としては、ピルリマイシンと交差耐性を示すマクロライド系抗生物質の一部が「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」でランク I とされていること、マクロライド系抗生物質がカンピロバクター感染症の推奨薬となっていること、当該感染症は症状が重篤化する可能性が大きいとは言い切れないこと、医療分野におけるカンピロバクターのマクロライド系抗生物質に対する耐性率は比較的

低く抑えられていること等から、影響評価は「中等度」と判断された。

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、カンピロバクターのハザードによるリスクは低度と判断された（表 34）。

表 34 リスクの推定の内容

| 区分      | 評価項目   | 評価結果      |        |
|---------|--------|-----------|--------|
| リスクの推定  |        | 低度        |        |
|         | 各項目の評価 | 発生評価（スコア） | 低度(1)  |
|         |        | 暴露評価（スコア） | 低度(1)  |
|         |        | 影響評価（スコア） | 中等度(2) |
| （スコア合計） |        | (4)       |        |

## 6. 食品健康影響評価について

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牛に使用する塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注射剤（ピルスー）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、以下のとおりと考えられた。

- (1) 評価対象動物用医薬品が牛に使用された結果としてハザードが選択され、牛由来の畜産食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できないが、リスクの程度は低度であると考えられた。
- (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とはいえず、また、リスク評価の手法についても国際的に十分確立されていないと考えられるため、国際機関における検討状況等を含め新たな科学的知見・情報の収集が必要である。

## VIII. その他の考察

今回の評価結果においては、リスクの程度は低度とされたが、本評価対象動物用医薬品については、適正使用の確保のための措置、薬剤耐性菌に関する情報収集等のリスク管理措置等の徹底が図られるとともに、薬剤耐性菌に関する科学的知見・情報を収集した上で随時検証を行い、必要なリスク管理措置が講じられることが不可欠である。

併せて、薬剤耐性菌に係るモニタリングについては、平成 22 年 3 月 25 日付け府食第 240 号により食品安全委員会委員長から農林水産大臣に通知した「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」（参照 81）の「VIII. その他の考察」の内容のとおり、その充実が望まれる。また、国内において乳牛由来カンピロバクターの薬剤感受性分布に関する報告はないため、本評価対象動物用医薬品の承認後に、今回の評価においてハザードとして特定した乳牛由来のカンピロバクターにおける薬剤耐性菌調査の実施を検討する必要がある。

本評価対象動物用医薬品の薬事法に基づく再審査時には、特に市販後の耐性状況のデータ等を踏まえてリスク評価を実施する必要もあることから、承認後のリスク管理状況やモニタリング調査結果の検証並びに新たな科学的知見・情報等の収集及び検証を行った上で、国際機関における検討状況等も踏まえ、改めて評価を実施することが必要であると考えられる。

<別紙 検査値等略称>

| 略称                | 名称   |
|-------------------|--|
| AUC               | 血中薬物濃度－時間曲線  |
| C <sub>max</sub>  | 最高濃度   |
| FDA               | 米国食品医薬品庁   |
| HACCP             | 危害分析重要管理点  |
| JVARM             | 日本の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System) |
| MIC               | 最小発育阻止濃度   |
| MIC <sub>50</sub> | 50%最小発育阻止濃度  |
| MIC <sub>90</sub> | 90%最小発育阻止濃度  |
| T <sub>1/2</sub>  | 消失半減期  |
| T <sub>max</sub>  | 最高濃度到達時間   |

## <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.
2. 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書 塩酸ピルリマイシンを有効成分とする乳房注入剤（ピルスー）. 2008.
3. 食品安全委員会. 動物用医薬品評価書 ピルリマイシン（第2版）. 2008.
4. ファイザー株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価 ピルリマイシン. ハザードの特定.（未公表）
5. ファイザー株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価 ピルリマイシン. 発生評価.（未公表）
6. Food and Drug Administration, Center for Veterinary Medicine. Guidance for Industry #152, Evaluating the Safety of Antimicrobial New Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human Health Concern. 2003.
7. Pfizer Animal Health. Microbiological Effects on Bacteria of Human Health Concern. A Qualitative Risk Estimation. 2005.（未公表）
8. Watts JL, Salmon SA, Yancey RJ, Nickerson SC, Weaver LJ, Holmberg C, et al. Antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from the mammary glands of dairy heifers. *Journal of Dairy Science*. 1995; 78:1637–1648.
9. Singh KV, Weinstock GM, Murray BE. An *Enterococcus faecalis* ABC homologue (Lsa) is required for the resistance of this species to clindamycin and quinupristin-dalfopristin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002; 46:1845–1850.
10. Champney WS, Tober CL. Specific inhibition of 50S ribosomal subunit formation in *Staphylococcus aureus* cells by 16-membered macrolide, lincosamide, and streptogramin B antibiotics. *Current Microbiology*. 2000; 41:126–135.
11. Garcia-Rodriguez JA, Garcia-Sanchez JE, Prieto J, Sanchez de SLA. Activity of pirlimycin (U57930E) against strains of the *Bacteroides fragilis* group. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1982; 22:893–894.
12. Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M. The mechanism of action of macrolides, lincosamides and streptogramin B reveals the nascent peptide exit path in the ribosome. *Journal of Molecular Biology*. 2003; 330:1005–1014.
13. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clinical Infectious Diseases*. 2002; 34:482–492.
14. グッドマン, ギルマン. クロラムフェニコール. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀監訳. *グッドマン・ギルマン薬理書* [下]. 東京: 廣川書店, 2003: 1582-1588.
15. グッドマン, ギルマン. リネゾリド. 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀監訳. *グッド*

- マン・ギルマン薬理書[下]. 東京: 廣川書店, 2003: 1602-1603.
16. 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; 130:294-298.
  17. 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. 2006.
  18. 国立感染症研究所 感染症情報センター. 感染症の話.
  19. Roberts MC. Resistance to tetracycline, macrolide-lincosamide-streptogramin, trimethoprim, and sulfonamide drug classes. *Molecular Biotechnology*. 2002; 20:261-283.
  20. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, Jensen LB, Rood J, Seppala H. Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999; 43:2823-2830.
  21. Vester B, Douthwaite S. Macrolide resistance conferred by base substitutions in 23S rRNA. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001; 45:1-12.
  22. Leclercq R, Courvalin P. Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1991; 35:1267-1272.
  23. Perez F, Pultz MJ, Endimiani A, Bonomo RA, Donskey CJ. Effect of antibiotic treatment on establishment and elimination of intestinal colonization by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* in mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011; 55:2585-2589.
  24. Donskey CJ. Antibiotic regimens and intestinal colonization with antibiotic-resistant gram-negative bacilli. *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 43 Suppl 2:S62-69.
  25. 国立感染症研究所 感染症情報センター. 年別一覧表. IDWR (感染症発生動向調査 週報) .
  26. 日本感染症学会, 日本化学療法学会編集. 抗菌薬使用のガイドライン. 東京: 協和企画, 2005.
  27. Igimi S, Okada Y, Ishiwa A, Yamasaki M, Morisaki N, Kubo Y, et al. Antimicrobial resistance of *Campylobacter*: prevalence and trends in Japan. *Food Additives & Contaminants: Part A*. 2008; 25:1080-1083.
  28. Taniguchi K, Hashimoto S, Kawado M, Murakami Y, Izumida M, Ohta A, et al. Overview of infectious disease surveillance system in Japan, 1999-2005. *Journal of Epidemiology*. 2007; 17 Suppl:S3-S13.
  29. 国立感染症研究所 感染症情報センター. 病原微生物検出情報.
  30. 相楽裕子. 腸管感染症. 日本感染症学会, 日本化学療法学会編集. 抗菌薬使用のガイドライン. 東京: 協和企画, 2005: 129-133.
  31. Englen MD, Hill AE, Dargatz DA, Ladely SR, Fedorka-Cray PJ. Prevalence and antimicrobial resistance of *Campylobacter* in US dairy cattle. *Journal of Applied Microbiology*. 2007; 102:1570-1577.

32. Englen MD, Fedorka-Cray PJ, Ladely SR, Dargatz DA. Antimicrobial resistance patterns of *Campylobacter* from feedlot cattle. *Journal of Applied Microbiology*. 2005; 99:285–291.
33. 農林水産省, (独) 農林水産消費安全技術センター. 家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査. 平成 11 年度～平成 21 年度.
34. Hao H, Dai M, Wang Y, Peng D, Liu Z, Yuan Z. 23S rRNA mutation A2074C conferring high-level macrolide resistance and fitness cost in *Campylobacter jejuni*. *Microbial Drug Resistance*. 2009; 15:239–244.
35. Jensen LB, Aarestrup FM. Macrolide resistance in *Campylobacter coli* of animal origin in Denmark. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001; 45:371–372.
36. Cagliero C, Maurel M-C, Cloeckaert A, Payot S. Regulation of the expression of the CmeABC efflux pump in *Campylobacter jejuni*: identification of a point mutation abolishing the binding of the CmeR repressor in an in vitro-selected multidrug-resistant mutant. *FEMS Microbiology Letters*. 2007; 267:89–94.
37. Jensen LB, Aarestrup FM. Macrolide resistance in *Campylobacter coli* of animal origin in Denmark. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2001; 45:371–372.
38. Yan W, Taylor DE. Characterization of erythromycin resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1991; 35:1989–1996.
39. Pumbwe L, Piddock LJV. Identification and molecular characterisation of CmeB, a *Campylobacter jejuni* multidrug efflux pump. *FEMS Microbiology Letters*. 2002; 206:185–189.
40. Mamelli L, Amoros JP, Pagès JM, Bolla JM. A phenylalanine-arginine beta-naphthylamide sensitive multidrug efflux pump involved in intrinsic and acquired resistance of *Campylobacter* to macrolides. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2003; 22:237–241.
41. Randall LP, Ridley AM, Cooles SW, Sharma M, Sayers AR, Pumbwe L, et al. Prevalence of multiple antibiotic resistance in 443 *Campylobacter* spp. isolated from humans and animals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003; 52:507–510.
42. Vacher S, Ménard A, Bernard E, Mégraud F. PCR-restriction fragment length polymorphism analysis for detection of point mutations associated with macrolide resistance in *Campylobacter* spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003; 47:1125–1128.
43. Gibreel A, Kos VN, Keelan M, Trieber CA, Levesque S, Michaud S, et al. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*: molecular mechanism and stability of the resistance phenotype. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005; 49:2753–2759.

44. Niwa H, Chuma T, Okamoto K, Itoh K. Rapid detection of mutations associated with resistance to erythromycin in *Campylobacter jejuni/coli* by PCR and line probe assay. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2001; 18:359–364.
45. Tait-Kamradt A, Davies T, Appelbaum PC, Depardieu F, Courvalin P, Petitpas J, et al. Two new mechanisms of macrolide resistance in clinical strains of *Streptococcus pneumoniae* from Eastern Europe and North America. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000; 44:3395–3401.
46. Lin J, Michel LO, Zhang Q. CmeABC functions as a multidrug efflux system in *Campylobacter jejuni*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002; 46:2124–2131.
47. Mamelli L, Prouzet-Mauléon V, Pagès JM, Mégraud F, Bolla JM. Molecular basis of macrolide resistance in *Campylobacter*: role of efflux pumps and target mutations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005; 56:491–497.
48. Pumbwe L, Randall LP, Woodward MJ, Piddock LJV. Evidence for multiple-antibiotic resistance in *Campylobacter jejuni* not mediated by CmeB or CmeF. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005; 49:1289–1293.
49. Gibreel A, Taylor DE. Macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006; 58:243–255.
50. Gibreel A, Sköld O. An integron cassette carrying *dfp1* with 90-bp repeat sequences located on the chromosome of trimethoprim-resistant isolates of *Campylobacter jejuni*. *Microbial Drug Resistance*. 2000; 6:91–98.
51. Lucey B, Crowley D, Moloney P, Cryan B, Daly M, O'Halloran F, et al. Integronlike structures in *Campylobacter* spp. of human and animal origin. *Emerging Infectious Diseases*. 2000; 6:50–55.
52. O'Halloran F, Lucey B, Cryan B, Buckley T, Fanning S. Molecular characterization of class 1 integrons from Irish thermophilic *Campylobacter* spp. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004; 53:952–957.
53. Ekkapobytin C, Padungtod P, Chuanchuen R. Antimicrobial resistance of *Campylobacter coli* isolates from swine. *International Journal of Food Microbiology*. 2008; 128:325–328.
54. 食品安全委員会. ツラスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ドラクシン）の承認に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2012.
55. Kim J-S, Carver DK, Kathariou S. Natural transformation-mediated transfer of erythromycin resistance in *Campylobacter coli* strains from turkeys and swine. *Applied and Environmental Microbiology*. 2006; 72:1316–1321.
56. Engberg J, Aarestrup FM, Taylor DE, Gerner-Smidt P, Nachamkin I. Quinolone and macrolide resistance in *Campylobacter jejuni* and *C. coli*: resistance mechanisms and trends in human isolates. *Emerging Infectious*

- Diseases. 2001; 7:24–34.
57. (独) 農畜産業振興機構. 畜産物の需給関係の諸統計データ.
  58. 農林水産省. 食肉鶏卵をめぐる情勢 平成 23 年 10 月.
  59. 伊藤武. カンピロバクター食中毒 –現状と対策–. 月刊フードケミカル. 2000; 6:27-32.
  60. 三澤尚明. カンピロバクター感染症. モダンメディア. 2005; 51:1-8.
  61. 伊藤武. 市販食肉および食肉店舗や食鳥処理場の環境における *Campylobacter* の汚染状況ならびに分離菌株の血清型別に関する研究. 感染症学雑誌. 1988; 62:17-25.
  62. 伊藤武. ニワトリにおけるカンピロバクターの保菌状況ならびに本菌の排菌推移および養鶏場の環境における本菌汚染状況について. 感染症学雑誌. 1985; 59:86-93.
  63. 末次宏一, 高橋拓, 山口健一. 事例報告 牛の胆汁および糞便から分離された *Campylobacter jejuni* の PFGE を用いた分子疫学的解析. 獣医畜産新報. 2006; 59:663-666.
  64. 品川邦汎. 凍結・解凍回数及び保存温度による食肉中のカンピロバクターとサルモネラの菌数の変動. 農林水産省食品製造工程管理情報高度化促進事業 平成 15 年度病原微生物データ分析実験作業成果報告書.
  65. 食品安全委員会. 微生物・ウイルス評価書 鶏肉中のカンピロバクター・ジェジュニ/コリ. 2009.
  66. ファイザー株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価 ピルリマイシン. 影響評価. (未公表)
  67. Beach JC, Murano EA, Acuff GR. Prevalence of *Salmonella* and *Campylobacter* in beef cattle from transport to slaughter. Journal of Food Protection. 2002; 65:1687–1693.
  68. Grau FH. *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter hyointestinalis* in the intestinal tract and on the carcasses of calves and cattle. Journal of Food Protection. 1988; 51:857–861.
  69. Minihan D, Whyte P, O'Mahony M, Fanning S, McGill K, Collins JD. *Campylobacter* spp. in Irish feedlot cattle: a longitudinal study involving pre-harvest and harvest phases of the food chain. Journal of Veterinary Medicine B Infectious Diseases and Veterinary Public Health. 2004; 51:28–33.
  70. Vanderlinde PB, Shay B, Murray J. Microbiological quality of Australian beef carcass meat and frozen bulk packed beef. Journal of Food Protection. 1998; 61:437–443.
  71. 森田幸雄, 壁谷英則, 石岡大成, 阪脇廣美, 長井章, 鈴木宣夫他. 家畜および市販ひき肉における *Arcobacter*, *Campylobacter*, *Salmonella* の分布状況. 日本獣医師会雑誌. 2004; 57:393-397.
  72. Tokumaru M, Konuma H, Umesako M, Konno S, Shinagawa K. Rates of detection of *Salmonella* and *Campylobacter* in meats in response to the

- sample size and the infection level of each species. *International Journal of Food Microbiology*. 1991; 13:41–46.
73. Ono K, Yamamoto K. Contamination of meat with *Campylobacter jejuni* in Saitama, Japan. *International Journal of Food Microbiology*. 1999; 47:211–219.
  74. 品川邦汎. 食品製造の高度衛生管理に関する研究. 厚生科学研究費補助金生活安全総合研究事業 平成 13 年度総括研究報告書.
  75. 小花光夫, 相楽裕子, 青木知信, 金龍起, 滝沢慶彦, 角田隆文他. 感染性腸炎の最近の動向: 1996~2000 における感染性腸炎研究会の調査成績より. *感染症学雑誌*. 2002; 76:355–368.
  76. 小花光夫. *Campylobacter* 腸炎患者の治療における問題点—特にニューキノロン剤使用後の耐性菌発現例についての検討. *感染症学雑誌*. 1992; 66:923-929.
  77. Niwa H, Asai Y, Yamai S, Itoh K. Antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolates in Japan. *Veterinary Record*. 2004; 155:395–396.
  78. 竹田義弘, 桑山勝, 大原祥子. 広島県内で分離された腸炎由来カンピロバクターの薬剤耐性. 広島県立総合技術研究所保健環境センター研究報告. 2008;16:5-9.
  79. 高山貞男, 佐竹幸子, 石原加奈子. ヒトの下痢便から分離された *Campylobacter jejuni* と *Campylobacter coli* の抗菌薬感受性. *感染症学雑誌*. 2005; 79:169–175.
  80. Heyman D. *Control of Communicable Diseases Manual*. 18th ed. American Public Health Association, 2004.
  81. 食品安全委員会. 牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2010.