

(案)

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
(第 2 版)

2014年12月

食品安全委員会

肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会

(薬剤耐性菌に関するワーキンググループ)

目次

| | 頁 |
|---|----|
| ○審議の経緯 | 5 |
| ○食品安全委員会委員名簿 | 7 |
| ○食品安全委員会動物用医薬品／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..... | 7 |
| ○要 約..... | 9 |
| | |
| I. 評価の経緯及び範囲等..... | 11 |
| 1. はじめに..... | 11 |
| 2. 経緯 | 11 |
| (1)評価対象動物用医薬品..... | 11 |
| (2)評価の範囲..... | 12 |
| 3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方..... | 13 |
| | |
| II. 評価対象動物用医薬品の概要..... | 14 |
| 1. 評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質の名、化学構造、効能・効果等..... | 14 |
| (1)名称等..... | 14 |
| (2)評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等..... | 15 |
| (3)有効成分の系統..... | 19 |
| 2. フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況、規制等 一部追記 | 19 |
| (1)使用状況等..... | 19 |
| (2)フルオロキノロン系抗菌性物質に関する規制等..... | 23 |
| 3. フルオロキノロン系抗菌性物質の海外における評価状況等..... | 24 |
| (1)米国食品医薬品庁(FDA)における評価事例..... | 24 |
| (2)欧州医薬品庁(EMA)における評価事例..... | 24 |
| | |
| III. ハザードの特定に関する知見..... | 27 |
| 1. 対象家畜等におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の生体内薬物動態..... | 27 |
| (1)吸収・分布(参照 2、7)..... | 27 |
| (2)代謝・排泄(参照 2、7)..... | 29 |
| (3)残留(参照 2、7)..... | 30 |
| 2. フルオロキノロン系抗菌性物質における抗菌活性の作用機序..... | 32 |
| (1)標的酵素である DNA ジャイレースに対する作用機序..... | 32 |
| (2)標的酵素であるトポイソメラーゼIVに対する作用機序..... | 32 |
| 3. フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル及び感受性分布..... | 32 |
| (1)抗菌スペクトル..... | 32 |
| (2)家畜の病原菌におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC 分布..... | 34 |
| (3)大腸菌、サルモネラ属菌及びカンピロバクター属菌におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC 分布..... | 35 |

| | |
|---|----|
| 4. フルオロキノロン系抗菌性物質における交差耐性の可能性及び医療分野における重要性(参照 2) | 36 |
| 5. フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌、薬剤耐性決定因子の耐性機序及び遺伝学的情報..... | 38 |
| (1) 標的酵素(DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣ)の変異によるキノロン耐性(参照 20)..... | 38 |
| (2) 膜透過性の変化によるキノロン耐性 | 39 |
| (3) 伝達性キノロン耐性遺伝子 | 40 |
| 6. ハザードの特定に係る検討..... | 40 |
| (1) 感染症病原菌について | 40 |
| (2) 日和見感染菌及びそのフルオロキノロン耐性菌による感染症の検討 | 45 |
| 7. ハザードの特定..... | 45 |
| | |
| IV. 発生評価に関する知見..... | 46 |
| 1. 畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況 | 46 |
| (1) フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用前後における耐性の状況 | 46 |
| (2) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査 | 49 |
| (3) 動物用医薬品としてフルオロキノロン系抗菌性物質製剤を使用した農場における薬剤耐性の状況..... | 53 |
| (4) 家畜分野におけるフルオロキノロン耐性に関するその他の知見..... | 58 |
| 2. フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性..... | 59 |
| (1) フルオロキノロン耐性の獲得の可能性..... | 59 |
| (2) キノロン耐性遺伝子がフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC に与える影響 | 60 |
| (3) フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性..... | 61 |
| 3. フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況..... | 62 |
| | |
| V. 暴露評価に関する知見..... | 62 |
| 1. 牛及び豚由来食品の消費量 | 62 |
| 2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性 | 63 |
| (1) 腸管出血性大腸菌..... | 63 |
| (2) サルモネラ属菌..... | 64 |
| (3) カンピロバクター属菌..... | 64 |
| 3. 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..... | 65 |
| 4. ハザードとなりうる当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染..... | 67 |
| (1) 牛及び豚由来食品がハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性 | 67 |
| (2) ハザードとなりうる当該細菌による市販の牛及び豚由来食品の汚染状況 | 67 |
| (3) 市販の国産牛肉及び豚肉から分離した大腸菌の ERFX 耐性の状況 一部追記 | 72 |

| | |
|---|----|
| VI. 影響評価に関する知見..... | 73 |
| 1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病 | 73 |
| (1)腸管出血性大腸菌感染症 | 73 |
| (2)サルモネラ感染症 | 74 |
| (3)カンピロバクター感染症 | 75 |
| 2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するフルオロキノロン系抗菌性物質による治療 | 76 |
| (1)腸管出血性大腸菌感染症 | 76 |
| (2)サルモネラ感染症 | 76 |
| (3)カンピロバクター感染症 | 77 |
| 3. ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌の状況等 | 78 |
| (1)ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌等の検出状況..... | 78 |
| (2)フルオロキノロン耐性菌がヒトの健康に与える悪影響..... | 81 |
| VII. 食品健康影響評価 | 82 |
| 1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方 | 82 |
| 2. 発生評価について..... | 83 |
| (1)ハザードの出現(薬剤耐性機序、遺伝学的情報等) | 83 |
| (2)ハザードの感受性分布 | 83 |
| (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) | 84 |
| (4)発生評価..... | 84 |
| 3. 暴露評価について..... | 85 |
| (1)ハザードを含む当該細菌の生物学的特性..... | 85 |
| (2)ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況 | 85 |
| (3)暴露評価に係るその他要因(食肉処理工程、流通経路等) | 85 |
| (4)暴露評価..... | 85 |
| 4. 影響評価について..... | 86 |
| (1)当該疾病治療におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の重要度 | 86 |
| (2)当該疾病の重篤性..... | 86 |
| (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) | 86 |
| (4)影響評価..... | 86 |
| 5. リスクの推定について | 87 |
| (1)リスクの推定の考え方 | 87 |
| (2)リスクの推定 | 88 |
| 6. 食品健康影響評価について..... | 89 |
| VIII. その他の考察..... | 90 |
| 1. リスク管理措置の徹底について | 90 |
| 2. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて..... | 90 |
| 3. 食品健康影響評価の見直しについて | 91 |

| | |
|---|----|
| (1)承認に係る案件について | 91 |
| (2)再審査に係る案件について..... | 91 |
| ＜別紙参考＞フルオロキノロン系抗菌性物質製剤における現状のリスク管理措置..... | 92 |
| (1)承認等の取扱い..... | 92 |
| (2)承認後(市販後)及び再審査後における取扱い..... | 92 |
| ＜別紙1 検査値等略称＞ | 95 |
| ＜参照＞ | 96 |

〈審議の経緯〉

第1版

○承認に係る案件

| | | |
|------------------------|-----------------------------|--|
| | オルビフロキサシンを有効成分とする豚の飲水添加剤 | マルボフロキサシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤（マルボシール2%、同10%）*1 |
| 農林水産大臣より 食品健康影響評価要請 | 2005年4月11日 (17消安第66号) | 2006年11月6日 (18消安第8073号) |
| 要請事項説明 | 2005年4月14日 (第90回食品安全委員会) | 2006年11月9日 (第167回食品安全委員会) |

○再審査に係る案件

| | | |
|------------------------|---|---|
| | エンロフロキサシンを有効成分とする製造用原体（バイトリル原体）、牛の強制経口投与剤（バイトリル2.5%HV液）並びに牛及び豚の注射剤（バイトリル2.5%注射液、同5%注射液、同10%注射液）*2 | 塩酸ジフロキサシンを有効成分とする製造用原体（塩酸ジフロキサシン）及び豚の飲水添加剤（ベテキノン可溶散25%）*3 |
| 農林水産大臣より 食品健康影響評価要請 | 2004年10月29日 (16消安第5870号) | 2004年10月29日 (16消安第5870号) |
| 要請事項説明 | 2004年11月4日 (第68回食品安全委員会) | 2004年11月4日 (第68回食品安全委員会) |

| | |
|------------------------|------------------------------------|
| | ノルフロキサシンを有効成分とする豚の経口投与剤（インフェック2%散） |
| 農林水産大臣より 食品健康影響評価要請 | 2006年4月21日 (17消安第13900号) |
| 要請事項説明 | 2006年4月27日 (第141回食品安全委員会) |

*1~3：ADI設定等にかかる評価については答申済。

*1 平成19年8月19日付 府食第768号

*2 平成18年5月18日付 府食第401号

*3 平成17年7月14日付 府食第692号

- 2007年 3月 23日 第72回動物用医薬品／第22回肥料・飼料等／第22回微生物合同
専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）
- 2007年 11月 6日 第83回動物用医薬品／第25回肥料・飼料等／第2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）
- 2008年 11月 25日 第101回動物用医薬品／第29回肥料・飼料等／第4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）
- 2009年 2月 10日 第106回動物用医薬品／第30回肥料・飼料等／第5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）
- 2009年 12月 17日 第314回食品安全委員会（報告）
- 2009年 12月 17日 より 2010年1月15日 国民からの意見情報の募集
- 2010年 3月 23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
長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 3月 25日 第325回食品安全委員会（報告）
(同日付で農林水産大臣に通知)

第2版

| | |
|--------------------------------|--|
| | <u>エンロフロキサシンを有効成分とする豚の注射剤（バイトリル ワンジェクト注射液）</u> |
| <u>農林水産大臣より 食品健康影響評価要請</u> | <u>2014年11月25日 (26消安第4084号)</u> |
| <u>要請事項説明</u> | <u>2014年12月2日 (第540回食品安全委員会)</u> |

2014年 12月 1日 関係資料の接受

2014年 12月 15日 第97回肥料・飼料等／第58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)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年6月30日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上 彪

(2006年12月20日まで)

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

(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

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(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

* : 2011年1月13日から

(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

* : 2012年7月2日から

〈食品安全委員会動物用医薬品／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〉

(2009年9月30日まで)

| | |
|------------|-------|
| 唐木 英明 (座長) | 三森 国敏 |
| 青木 宙 | 池 康嘉 |
| 井上 松久 | 荒川 宜親 |
| 頭金 正博 | 岡部 信彦 |
| 戸塚 恭一 | 田村 豊 |
| 中村 政幸 | 渡邊 治雄 |

〈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9月29日まで)

| | |
|------------|-------|
| 青木 宙 | 荒川 宜親 |
| 池 康嘉 | 多田 有希 |
| 唐木 英明 (座長) | 田村 豊 |
| 舘田 一博 | 中村 政幸 |
| 戸塚 恭一 | 渡邊 治雄 |
| 細川 正清 | |

〈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〉

（2013年10月1日から）

津田 修治（座長代理）

荒川 宜親

池 康嘉

今田 千秋

戸塚 恭一

細川 正清

吉川 泰弘（座長）

甲斐 明美

砂川 富正

田村 豊

豊福 肇

要 約

牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品の承認*及び再審査**に係る食品健康影響評価のうち、評価対象動物用医薬品が家畜等に使用された場合に選択される薬剤耐性菌に関する評価を、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（2004年9月30日食品安全委員会決定）に基づき実施した。なお、今回、エンロフロキサシンを有効成分とする豚用の注射剤が新たに製造販売承認申請されたことに伴い、薬物動態（豚）、畜産現場における耐性菌の発生状況、動物用抗菌性物質製剤の使用状況等、畜産食品の消費量並びに食中毒菌汚染状況等についての更新データ及び細菌におけるフルオロキノロン耐性に関する新たな知見が提出された。

牛及び豚由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症であって、かつヒトの医療分野において、フルオロキノロン系抗菌性物質による治療が推奨されている腸管感染症は、腸管出血性大腸菌症及びサルモネラ感染症であると考えられる。また、カンピロバクター感染症に対しては、フルオロキノロン系抗菌性物質は推奨薬とはされていないが、感染性腸炎の初診時に、原因菌が特定されていない段階で投薬される場合がある。したがって、これらの感染症については、原因菌がフルオロキノロン耐性菌であった場合、ヒトの治療に対して悪影響を及ぼすという可能性は否定できないと考えられた。そこで、評価すべきハザードとして、牛及び豚に対してフルオロキノロン系抗菌性物質を使用することにより薬剤耐性が選択された腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターを特定し、ハザードごとに発生評価、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、評価対象動物用医薬品が家畜等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、腸管出血性大腸菌及びサルモネラについては、その程度は低度と判断された。カンピロバクターについては、モニタリング調査において、調査初年度1999年と2007年の耐性率に有意差が認められていること等から中等度と考えられた。

暴露評価では、畜産食品を介してハザードの暴露を受ける可能性は、食品の汚染状況等から、いずれのハザードについても低度と判断された。

影響評価では、ハザードによるヒトの疾病治療におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の重要度やハザードによるヒトの疾病の重篤性等から、腸管出血性大腸菌及びサルモネラは高度、カンピロバクターについては中等度と考えられた。

これらの発生評価、暴露評価及び影響評価の結果から総合的にリスクを推定した結果、いずれのハザードについてもリスクは中等度と判断された。

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であるフルオロキノロン系抗菌性物質が、牛及び豚に使用された結果としてハザードが選択され、牛及び豚由来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ず、リスクの程度は中等度であると考えられた。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

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、また、リスク評価の手法についても国際的にも十分確立されていないと考えられるため、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。

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ついては、今回の評価結果を踏まえ、現在のフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の適正使用確保のための措置、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。

また、薬剤耐性菌のモニタリングについては、家畜－食品－ヒトという一連の過程の中で、薬剤耐性菌の動態をモニタリングすることが有効であり、今後、関係リスク管理機関が連携の上、疫学的評価・検証に耐え得る包括的な薬剤耐性菌モニタリング体制を構築し、薬剤耐性獲得状況について継続的に調査・監視することが望まれる。

評価対象動物用医薬品の承認及び再審査に当たっては、承認及び再審査後のリスク管理状況やモニタリング調査結果、新たな科学的知見・情報等の収集、検証を行った上で、国際機関等における検討状況等も踏まえ、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（薬事法）に基づく再審査や再評価等により、改めて評価を実施することが必要であると考えられる。

- * オルビフロキサシン（OBFX）を有効成分とする豚の飲水添加剤及びマルボフロキサシン（MBFX）を有効成分とする牛及び豚の注射剤
- ** エンロフロキサシン（ERFX）を有効成分とする牛の強制経口投与剤並びに牛及び豚の注射剤、塩酸ジフロキサシン（DFLX）を有効成分とする豚の飲水添加剤、ノルフロキサシン（NFLX）を有効成分とする豚の経口投与剤並びに ERFX 及び DFLX の製造用原体

【事務局より】 審議後、修正します。

1 **I. 評価の経緯及び範囲等**

2 **1. はじめに**

3 本評価は、農林水産省から要請があった牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌
4 性物質を有効成分とする動物用医薬品についての薬事法¹（昭和35年法律第145号）に
5 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
6 選択される薬剤耐性菌を介した影響」について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選
7 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
8 員会決定。以下「評価指針」という。）（参照1）に基づき、評価を行うものである。

9

10 **2. 経緯**

11 **（1）評価対象動物用医薬品**

12 ①承認に係る評価要請のあった動物用医薬品

13 農林水産省から薬事法に基づく承認に係る食品健康影響評価の要請がなされたも
14 のていいるのは、オルビフロキサシン（OBFX）を有効成分とする豚の飲水添加剤
15 （2005年4月）並びにマルボフロキサシン（MBFX）を有効成分とする牛及び豚
16 の注射剤（2006年11月）である（表1）。

17 今回（2014年12月）、エンロフロキサシン（ERFX）を有効成分とする豚の注射
18 剤の製造販売承認に係る評価要請がなされたことに伴い、当該製剤の豚における薬
19 物動態試験、畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況、動物用抗菌性物質製剤の使
20 用状況等、畜産食品の消費量並びに食中毒菌汚染状況等についての更新データ及び
21 細菌におけるフルオロキノロン耐性に関する新たな知見が提出された。

22

23 表1 評価対象動物用医薬品（承認）

| 動物用医薬品 | 対象家畜 | 評価要請区分 |
|-------------------|------|--------|
| OBFXを有効成分とする飲水添加剤 | 豚 | 新規承認 |
| MBFXを有効成分とする注射剤 | 牛、豚 | 新規承認 |
| ERFXを有効成分とする注射剤 | 豚 | 新規承認 |

24

25 ②再審査に係る評価要請のあった既承認の動物用医薬品

26 農林水産省から薬事法に基づく再審査に係る食品健康影響評価の要請がなされた
27 ものていいるのは、ERFXを有効成分とする牛の強制経口投与剤並びに牛及び豚の注
28 射剤（2004年10月）、塩酸ジフロキサシン（DFLX）を有効成分とする豚の飲水添
29 加剤（2004年10月）、ノルフロキサシン（NFLX）を有効成分とする豚の経口投
30 与剤（2006年4月）並びにERFX及びDFLXの製造用原体である（表2）。

31

32 表2 評価対象動物用医薬品（再審査）

| 動物用医薬品 | 対象家畜 | 評価要請区分 |
|-------------------|------|--------|
| ERFXを有効成分とする製造用原体 | — | 再審査 |

¹薬事法は、平成26年（2014年）11月25日より、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」に名称が変更された。

| | | |
|---------------------------------|-----|-----|
| ERFX を有効成分とする強制経口投与剤 | 牛 | 再審査 |
| ERFX を有効成分とする注射剤 | 牛、豚 | 再審査 |
| DFLX を有効成分とする製造用原体 ² | — | 再審査 |
| DFLX を有効成分とする飲水添加剤 | 豚 | 再審査 |
| NFLX を有効成分とする経口投与剤 | 豚 | 再審査 |

1
2 なお、現在動物用医薬品として承認されている牛及び豚に使用されるフルオロキノ
3 ロン系抗菌性物質は、②の動物用医薬品のほかに OBFX を有効成分とする注射剤及び
4 メシル酸ダノフロキサシン (DNFX) を有効成分とする注射剤があるが、それらの動
5 物用医薬品については既に再審査が終了しており、農林水産省からの食品健康影響評
6 価の要請はされていない (表 3)。

7 しかしながら、フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌については、基
8 本的に同系抗菌性物質において相互に交差耐性を示すと考えられることから、今回の
9 評価に当たってはこれらの動物用医薬品についても考慮するとともに、フルオロキノ
10 ロン系抗菌性物質についての薬剤耐性菌に関する一般的な知見についても含めて評
11 価を行った。

12
13 表 3 評価対象となっていない牛及び豚用のフルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分
14 とする既承認動物用医薬品

| 動物用医薬品 | 対象家畜 | 評価要請区分 |
|------------------|------|--------|
| OBFX を有効成分とする注射剤 | 牛、豚 | — |
| DNFX を有効成分とする注射剤 | 牛、豚 | — |

15
16 **(2) 評価の範囲**

17 本評価書は、(1) の評価対象動物用医薬品に係る食品健康影響評価のうち、「当該
18 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
19 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
20 治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度」について評価を行ったものである。

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

23 なお、鶏を使用対象動物としたフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の再審査に係る
24 食品健康影響評価についても農林水産省から要請があった (2004 年 10 月及び 2006
25 年 4 月) されているが、鶏については、飼養形態や食肉の加工工程、動物用医薬品の
26 使用方法や状況等が異なり、「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質」と
27 はリスク³評価も異なると考えられることから、本評価書では、「牛及び豚に使用する
28 フルオロキノロン系抗菌性物質である評価対象動物用医薬品」に限定した評価を行う
29 こととし、「鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質」については、別途、評価す

² DFLX を有効成分とする製造用原体は、承認が整理された。

³ 本評価におけるリスクとは、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又は喪失する可能性及びその程度のことである。

1 ることとした。(2013年11月評価結果通知)

3. ハザード⁴である薬剤耐性菌の考え方

4 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）
5 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
6 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
7 い場合はその薬剤に対して耐性であると判断される。

8 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
9 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
10 基準は異なっている場合がある。

11 したがって、本評価書については、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐
12 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
13 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
14 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。

15 なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低くてもヒトの治療に支
16 障をきたす可能性があることが報告されていることから、米国の臨床検査標準協会
17 （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
18 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
19 いて、これまでのところ十分な科学的知見が集積されていないため、薬剤低感受性につ
20 いては、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
21 ると考えられる。

○CLSIのブレイクポイント

22 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
23 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
24 る。しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国の用法用量を基準として設定
25 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
26 合がある。

○日本化学療法学会のブレイクポイント

27 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
28 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
29 症、敗血症及び尿路感染症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

30 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
31 した場合にその中間値をブレイクポイントとするという設定方法である。我が国の家
32 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
33 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
34 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。

4 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、牛及び豚にフルオロキノロン系抗菌性物質を使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

1
2
3
4
5
6
7
8
9

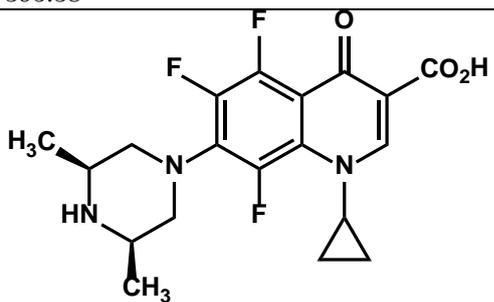
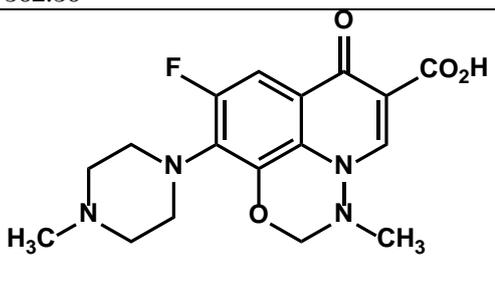
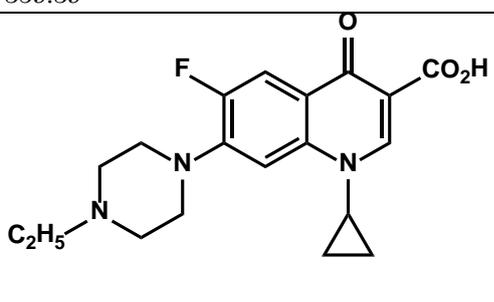
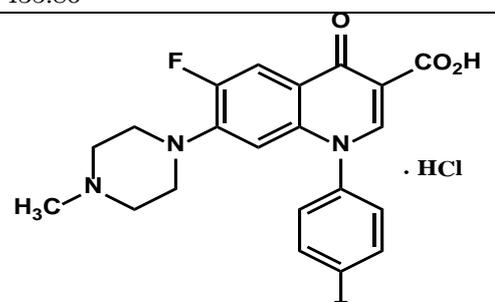
II. 評価対象動物用医薬品の概要

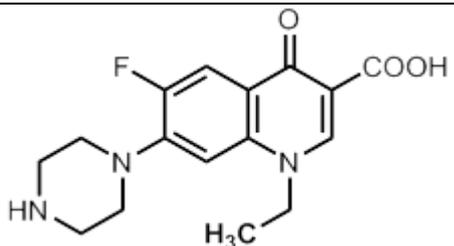
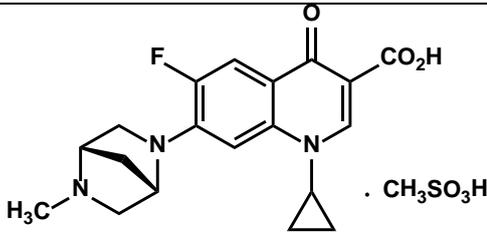
1. 評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質の名、化学構造、効能・効果等

(1) 名称等

評価対象のフルオロキノロン系抗菌性物質は6成分(製剤78品目及び製造用原体2品目)であり、一般名、化学名、CAS番号、分子式、分子量、構造式を表4-1～63に示した。(参照2)(参照103:豚資料4)

表 4-1 評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質6成分の概要(承認案件)

| | | |
|-------|---|---|
| 一般名 | オルビフロキサシン | マルボフロキサシン |
| 化学名 | 1-シクロプロピル-5,6,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(シス-3,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 1-cyclopropyl-5,6,8-trifluoro-1,4-dihydro-7-(<i>cis</i> -3,5-dimethyl-1-piperaziny)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid | 9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-7H-ピリド-(3,2,1-ij)(4,1,2)-ベンゾキサジアジン-6-カルボキシル酸 9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperaziny)-7-oxo-7H-pyrido-(3,2,1-ij)(4,1,2)-benzoxadiazine-6-carboxylic acid |
| CAS番号 | 113617-63-3 | 115550-35-1 |
| 分子式 | C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₃ | C ₁₇ H ₁₉ FN ₄ O ₄ |
| 分子量 | 395.38 | 362.36 |
| 構造式 |  |  |
| 一般名 | エンロフロキサシン | 塩酸ジフロキサシン |
| 化学名 | 1-シクロプロピル-7-(4-エチル-1-ピペラジニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 1-cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperaziny)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid | 6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・一塩酸塩 6-fluoro-1-(4-fluorophenyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperaziny)-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid monohydrochlorid |
| CAS番号 | 93106-60-6 | 98106-17-3 |
| 分子式 | C ₁₉ H ₂₂ FN ₃ O ₃ | C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₃ ·HCl |
| 分子量 | 359.39 | 435.86 |
| 構造式 |  |  |
| 一般名 | ノルフロキサシン | メシル酸ダノフロキサシン |
| 化学名 | 1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ | (1S)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒ |

| | | |
|--------|---|---|
| | -7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinoline-carboxylic acid | ドロ-7-(5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・メタスルホン酸塩水和物 (1S)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid Methanesulphonate |
| CAS 番号 | 68077-27-0 | 112398-08-0 |
| 分子式 | C ₁₆ H ₁₈ FN ₃ O ₃ | C ₁₉ H ₂₀ FN ₃ O ₃ ·CH ₄ O ₃ S |
| 分子量 | 319.33 | 453.49 |
| 構造式 |  |  |

1

【事務局より】第1版の表4~6については、審議後、「表4 評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質の概要」として、1つの表に整理しました。

2

3 (2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等

4 今回の評価対象となる牛及び豚を使用対象動物とするフルオロキノロン系抗菌性
5 物質を有効成分とする動物用医薬品の効能・効果、用法・用量、使用禁止期間等の詳
6 細は表5のとおりである。

7

8 表 55-1 ~~オルビフロキサシン製剤及びマルボフロキサシン製剤の使用法等 (承認案件)~~

| 薬剤名 | オルビフロキサシン | | マルボフロキサシン | |
|--------|--|---|---------------------------------|--|
| | 豚 | 牛 | 豚 | |
| 対象家畜 | 豚 | 牛 | 豚 | |
| 投与経路 | 経口 (飲水) | 注射 (静脈内、筋肉内) | 注射 (筋肉内) | |
| 製剤名 | ビクタス水溶散 25 % | マルボシル 2 %、同 10 % | マルボシル 2 %、同 10 % | |
| 対象疾病 | 大腸菌性下痢症、胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎 | 細菌性肺炎 | 胸膜肺炎 | |
| 用法・用量 | 2.5~5 mg/kg 体重 (3日間) ※生後1か月以下のものを除く | 2 mg/kg 体重 (3~5日間) | 2 mg/kg 体重 (3~5日間) | |
| 使用禁止期間 | 食用に供するためにと殺する前7日間 | 食用に供するためにと殺する前 34 日間又は食用に供するために搾乳する前48時間 | 食用に供するためにと殺する前 34 日間 | |
| 使用上の注意 | 1日当たり8時間以内で飲みきる飲水量に溶解させること | — | — | |

9

10 表 65-2 ~~エンロフロキサシン製剤の使用法等 (再審査案件)~~

| 薬剤名 | エンロフロキサシン | | |
|------|-----------|---------|----------|
| | 牛 | 牛 | 豚 |
| 対象家畜 | 牛 | 牛 | 豚 |
| 投与経路 | 経口 (強制) | 注射 (皮下) | 注射 (筋肉内) |

| | | | |
|--------|--|---|--|
| 製剤名 | バイトリル 2.5%HV 液 | バイトリル 2.5%注射液、同 5%注射液、同 10%注射液、同ワンショット注射液 | バイトリル 2.5%注射液、同 5%注射液、同 10%注射液 |
| 対象疾病 | 肺炎、大腸菌性下痢症 | 肺炎、大腸菌性下痢症 | 胸膜肺炎、大腸菌性下痢症 |
| 用法・用量 | 肺炎：2.5～5 mg/kg 体重 (3～5 日間) 大腸菌性下痢症：2.5 mg/kg 体重 (3 日間) ※3 か月齢を超える牛を除く。 | ①2.5%注射液、同 5%注射液、同 10%注射液 肺炎：2.5～5 mg/kg 体重 (3～5 日間) 大腸菌性下痢症：2.5 mg/kg 体重 (3 日間) ②ワンショット注射液 肺炎：7.5 mg/kg 体重 (1 回) ※搾乳牛を除く。 | 胸膜肺炎：2.5～5 mg/kg 体重 (3 日間) 大腸菌性下痢症：1.25～2.5 mg/kg 体重 (1～3 日間) |
| 使用禁止期間 | 食用に供するためにと殺する前 12 日間 | ①食用に供するためにと殺する前 14 日間又は食用に供するために搾乳する前 6096 時間 ②食用に供するためにと殺する前 14 日間 | 食用に供するためにと殺する前 14 日間 |
| 使用上の注意 | — | — | — |

1
2 表 75-3 塩酸ジフロキサシン製剤及びノルフロキサシン製剤の使用法等 (再審査案件)

| | | |
|--------|-----------------------|----------------------|
| 薬剤名 | 塩酸ジフロキサシン | ノルフロキサシン |
| 対象家畜 | 豚 | 豚 |
| 投与経路 | 経口 (飲水) | 経口 (混餌) |
| 製剤名 | ベテキノン可溶散 25% | インフェック 2%散 |
| 対象疾病 | 細菌性肺炎 | 細菌性下痢症、胸膜肺炎 |
| 用法・用量 | 2.5～5 mg/kg 体重 (3 日間) | 5～10 mg/kg 体重 (5 日間) |
| 使用禁止期間 | 食用に供するためにと殺する前 7 日間 | 食用に供するためにと殺する前 7 日間 |
| 使用上の注意 | — | — |

3
4 表 85-4 オルビフロキサシン製剤の使用法等 (既承認)

| | | |
|--------|--|-------------------------|
| 薬剤名 | オルビフロキサシン | |
| 対象家畜 | 牛 | 豚 |
| 投与経路 | 注射 (筋肉内) | 注射 (筋肉内) |
| 製剤名 | — | — |
| 対象疾病 | 細菌性肺炎、大腸菌性下痢症 | 大腸菌性下痢症、胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎 |
| 用法・用量 | 2.5～5 mg/kg 体重 (3～5 日間) | 2.5～5 mg/kg 体重 (3～5 日間) |
| 使用禁止期間 | 食用に供するためにと殺する前 21 日間又は食用に供するために搾乳する前 72 時間 | 食用に供するためにと殺する前 14 日間 |
| 使用上の注意 | — | — |

5

1 表 95-5 ~~メシル酸ダノフロキサシン製剤の使用等方法等 (既承認)~~

| 薬剤名 | メシル酸ダノフロキサシン | |
|--------|--|--|
| 対象家畜 | 牛 | 豚 |
| 投与経路 | 注射 (筋肉内) | 注射 (筋肉内) |
| 製剤名 | — | — |
| 対象疾病 | 肺炎 | 肺炎 |
| 用法・用量 | 1.25 mg/kg 体重 (重症例に対しては 2.5 mg/kg 体重) 3 日間 | 1.25 mg/kg 体重 (重症例に対しては 2.5 mg/kg 体重) 3 日間 |
| 使用禁止期間 | 食用に供するためにと殺する前 6 日間又は食用に供するために搾乳する前 48 時間 | 食用に供するためにと殺する前 25 日間 |
| 使用上の注意 | — | — |

2

3 表 5 評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用等方法等

| 薬剤名 | オルビフロキサシン | | |
|--------|---|--|-------------------------|
| 対象家畜 | 豚 | 牛 | 豚 |
| 投与経路 | 経口 (飲水) | 注射 (筋肉内) | 注射 (筋肉内) |
| 製剤名 | ビクタス水溶散 25 % | — | — |
| 対象疾病 | 大腸菌性下痢症、胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎 | 細菌性肺炎、大腸菌性下痢症 | 大腸菌性下痢症、胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎 |
| 用法・用量 | 2.5~5 mg/kg 体重 (3 日間) ※生後 1 か月以下のものを除く | 2.5~5 mg/kg 体重 (3~5 日間) | 2.5~5 mg/kg 体重 (3~5 日間) |
| 使用禁止期間 | 食用に供するためにと殺する前 7 日間 | 食用に供するためにと殺する前 21 日間又は食用に供するために搾乳する前 72 時間 | 食用に供するためにと殺する前 14 日間 |
| 使用上の注意 | 1 日当たり 8 時間以内で飲みきる飲水量に溶解させること | — | — |
| 薬剤名 | マルボフロキサシン | | |
| 対象家畜 | 牛 | 豚 | |
| 投与経路 | 注射 (静脈内、筋肉内) | 注射 (筋肉内) | |
| 製剤名 | マルボシル 2 %、同 10 % | マルボシル 2 %、同 10 % | |
| 対象疾病 | 細菌性肺炎 | 胸膜肺炎 | |
| 用法・用量 | 2 mg/kg 体重 (3~5 日間) | 2 mg/kg 体重 (3~5 日間) | |
| 使用禁止期間 | 食用に供するためにと殺する前 43 日間又は食用に供するために搾乳する前 48 時間 | 食用に供するためにと殺する前 43 日間 | |
| 使用上の注意 | — | — | |
| 薬剤名 | エンロフロキサシン | | |
| 対象家畜 | 牛 | | |
| 投与経路 | 経口 (強制) | 注射 (皮下) | |

| | | |
|--------|--|--|
| 製剤名 | バイトリル 2.5 %HV 液 | バイトリル 2.5 %注射液、同 5 %注射液、同 10 %注射液、同ワンショット注射液 |
| 対象疾病 | 肺炎、大腸菌性下痢症 | 肺炎、大腸菌性下痢症 |
| 用法・用量 | 肺炎：2.5～5 mg/kg 体重 (3～5 日間) 大腸菌性下痢症：2.5 mg/kg 体重 (3 日間) ※3 か月齢を超える牛を除く。 | ①2.5 %注射液、同 5 %注射液、同 10 %注射液 肺炎：2.5～5 mg/kg 体重 (3～5 日間) 大腸菌性下痢症：2.5 mg/kg 体重 (3 日間) ②ワンショット注射液 肺炎：7.5 mg/kg 体重 (1 回) ※搾乳牛を除く。 |
| 使用禁止期間 | 食用に供するためにと殺する前 12 日間 | ①食用に供するためにと殺する前 14 日間又は食用に供するために搾乳する前 6096 時間 ②食用に供するためにと殺する前 14 日間 |
| 使用上の注意 | — | — |
| 薬剤名 | エンロフロキサシン | |
| 対象家畜 | 豚 | |
| 投与経路 | 注射 (筋肉内) | 注射 (筋肉内) |
| 製剤名 | バイトリル 2.5 %注射液、同 5 %注射液、同 10 %注射液 | バイトリル ワンジェクト注射液 |
| 対象疾病 | 胸膜肺炎、大腸菌性下痢症 | 胸膜肺炎 |
| 用法・用量 | 胸膜肺炎：2.5～5 mg/kg 体重 (3 日間) 大腸菌性下痢症：1.25～2.5 mg/kg 体重 (1～3 日間) | 7.5 mg/kg 体重 (1 回) <u>重症あるいは慢性の胸膜肺炎の場合で十分な効果が認められないときは、48 時間後に再度同量を注射する。</u> |
| 使用禁止期間 | 食用に供するためにと殺する前 14 日間 | 二 |
| 使用上の注意 | — | 二 |
| 薬剤名 | 塩酸ジフロキサシン | ノルフロキサシン |
| 対象家畜 | 豚 | 豚 |
| 投与経路 | 経口 (飲水) | 経口 (混餌) |
| 製剤名 | ベテキノン可溶散 25 % | インフェック 2 %散 |
| 対象疾病 | 細菌性肺炎 | 細菌性下痢症、胸膜肺炎 |
| 用法・用量 | 2.5～5 mg/kg 体重 (3 日間) | 5～10 mg/kg 体重 (5 日間) |
| 使用禁止期間 | 食用に供するためにと殺する前 7 日間 | 食用に供するためにと殺する前 7 日間 |
| 使用上の注意 | — | — |
| 薬剤名 | メシル酸ダノフロキサシン | |
| 対象家畜 | 牛 | 豚 |
| 投与経路 | 注射 (筋肉内) | 注射 (筋肉内) |
| 製剤名 | — | — |
| 対象疾病 | 肺炎 | 肺炎 |
| 用法・用量 | 1.25 mg/kg 体重 (重症例に対しては 2.5 mg/kg 体重) 3 日間 | 1.25 mg/kg 体重 (重症例に対しては 2.5 mg/kg 体重) 3 日間 |
| 使用禁止期間 | 食用に供するためにと殺する前 6 日間 又は食用に供するために搾乳する前 48 時間 | 食用に供するためにと殺する前 25 日間 |

| | | |
|--------|---|---|
| 使用上の注意 | — | — |
|--------|---|---|

【事務局より】第1版の表7～12については、「表5 フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用方法等」として、18ページ4行目からの1つの表に整理したいと考えております。

(3) 有効成分の系統

フルオロキノロン系抗菌性物質は、NFLX以降に合成された塩基性環の6位にフッ素、7位に環状塩基性基を有するキノロン系抗菌性物質の総称である。(参照3)

我が国では、牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質としては、動物用医薬品として最初に承認されたERFX(牛(経口、注射)、豚(注射))の他に、OBFX(牛(注射)・豚(経口、注射))、DFLX(豚(経口))、DNFX(牛・豚(注射))、及びNFLX(豚(経口))及びMBFX(牛・豚(注射))が、現時点で承認されている。また、~~OBFX(豚(経口))~~が新投与経路の製剤として、~~MBFX(牛・豚(注射))~~が新有効成分を含有する製剤として、それぞれ承認申請されている。

関連する系統であるオールドキノロン系抗菌性物質については、我が国においては牛及び豚用としてはオキシリン酸、牛用としてはナリジクス酸(~~NA~~)が承認されている。

牛及び豚以外の動物種に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質として、ERFX、オフロキサシン(OFLX)、DNFX及びNFLXを有効成分とする鶏用の飲水添加剤が承認されているほか、イヌ又はネコに使用するフルオロキノロン系抗菌性物質として、ERFX、OFLX、OBFX、MBFX及びロメフロキサシンを有効成分とする製剤が承認されている。

【事務局より】

- ①第1版で評価対象だった製剤は現時点では承認されているため、記載を整理しました。
- ②「オールドキノロン」については、2013年10月29日のWGにおいて不適切とのご意見がありましたので(議事録p.19)修正しました。
- ③牛用のナリジクス酸製剤は2010年4月に承認が整理されました。

2. フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況、規制等 一部追記

(1) 使用状況等

牛及び豚用のフルオロキノロン系抗菌性物質については、製剤の販売が1991～1992年頃から始まり(表6)、製剤製造用の原体として年間約2,1002,000kg(鶏を含めた食用動物全体としては4,5005,800kg)(2012~~2003~~年)流通している(表7、8)。(参照4) (参照104、105:豚資料14、15)

表6 フルオロキノロン系抗菌性物質製剤(動物用)の販売開始時期

| 種類 | 経口剤 | 注射剤 |
|------|----------|---------|
| ERFX | 1991年11月 | 1992年6月 |
| OBFX | — | 1994年2月 |
| DFLX | 1996年5月 | — |

| | | |
|------|---------|---------|
| DNFX | — | 1993年9月 |
| NFLX | 1999年8月 | — |

1
2
3

表 7 フルオロキノロン系抗菌性物質の原体流通量（実量、単位：kg）**2004～2012年のデータを追加**

| 種類 | 年次 | 合計 | 牛 | | 豚 | 鶏 | |
|------|------|-------|-----|-----|-----|-------|-----|
| | | | 肉用牛 | 乳用牛 | | 肉用鶏 | 採卵鶏 |
| ERFX | 2001 | 2,021 | 171 | 176 | 223 | 1,450 | - |
| | 2002 | 1,263 | 411 | 259 | 216 | 377 | - |
| | 2003 | 2,862 | 244 | 381 | 246 | 1,990 | - |
| | 2004 | 2,459 | 164 | 185 | 216 | 1,894 | - |
| | 2005 | 1,939 | 199 | 209 | 216 | 1,314 | - |
| | 2006 | 1,716 | 207 | 210 | 234 | 1,065 | - |
| | 2007 | 1,903 | 205 | 216 | 244 | 1,237 | - |
| | 2008 | 1,997 | 211 | 204 | 256 | 1,326 | - |
| | 2009 | 1,787 | 208 | 209 | 254 | 1,117 | - |
| | 2010 | 1,967 | 199 | 212 | 234 | 1,322 | - |
| | 2011 | 1,906 | 187 | 206 | 241 | 1,272 | - |
| | 2012 | 1,585 | 214 | 236 | 235 | 900 | - |
| OFLX | 2001 | 1,098 | - | - | - | 1,098 | - |
| | 2002 | 166 | - | - | - | 166 | - |
| | 2003 | 885 | - | - | - | 885 | - |
| | 2004 | 892 | - | - | - | 892 | - |
| | 2005 | 668 | - | - | - | 668 | - |
| | 2006 | 469 | - | - | - | 375 | 94 |
| | 2007 | 443 | - | - | - | 354 | 89 |
| | 2008 | 653 | - | - | - | 523 | 130 |
| | 2009 | 748 | - | - | - | 598 | 150 |
| | 2010 | 912 | - | - | - | 730 | 182 |
| | 2011 | 904 | - | - | - | 723 | 181 |
| | 2012 | 621 | - | - | - | 496 | 124 |
| OBFX | 2001 | 494 | 147 | 49 | 298 | - | - |
| | 2002 | 362 | 27 | 18 | 317 | - | - |
| | 2003 | 500 | 57 | 38 | 406 | - | - |
| | 2004 | 365 | 33 | 22 | 310 | - | - |
| | 2005 | 550 | 53 | 35 | 463 | - | - |
| | 2006 | 1,099 | 130 | 87 | 882 | - | - |
| | 2007 | 551 | 41 | 27 | 483 | - | - |
| | 2008 | 659 | 53 | 35 | 571 | - | - |
| | 2009 | 1,101 | 169 | 142 | 791 | - | - |
| | 2010 | 540 | 0 | 162 | 378 | - | - |
| | 2011 | 654 | 0 | 196 | 458 | - | - |
| | 2012 | 574 | 0 | 172 | 402 | - | - |
| DFLX | 2001 | 1 | - | - | 1 | - | - |

| | | | | | | | |
|------|------|--------|-----|-----|--------|-------|-----|
| | 2002 | (報告なし) | - | - | (報告なし) | - | - |
| | 2003 | 163 | - | - | 163 | - | - |
| | 2004 | 102 | - | - | 102 | - | - |
| | 2005 | 57 | - | - | 57 | - | - |
| | 2006 | 0 | - | - | 0 | - | - |
| | 2007 | 0 | - | - | 0 | - | - |
| | 2008 | 0 | - | - | 0 | - | - |
| | 2009 | 0 | - | - | 0 | - | - |
| | 2010 | (報告なし) | - | - | | - | - |
| | 2011 | (報告なし) | - | - | | - | - |
| | 2012 | (報告なし) | - | - | 0 | - | - |
| DNFX | 2001 | 108 | 15 | 15 | 70 | 8 | - |
| | 2002 | 106 | 16 | 16 | 74 | - | - |
| | 2003 | 80 | 12 | 12 | 56 | - | - |
| | 2004 | 92 | 14 | 14 | 64 | - | - |
| | 2005 | 54 | 8 | 8 | 38 | - | - |
| | 2006 | 79 | 12 | 12 | 55 | - | - |
| | 2007 | 101 | 15 | 15 | 71 | - | - |
| | 2008 | 87 | 13 | 13 | 61 | - | - |
| | 2009 | 78 | 12 | 12 | 54 | - | - |
| | 2010 | 88 | 13 | 13 | 62 | - | - |
| | 2011 | 67 | 10 | 10 | 47 | - | - |
| | 2012 | 62 | 23 | 23 | 15 | 1 | - |
| NFLX | 2001 | 1,982 | - | - | 701 | 1,025 | 256 |
| | 2002 | 1,828 | - | - | 914 | 731 | 183 |
| | 2003 | 1,305 | - | - | 419 | 709 | 177 |
| | 2004 | 1,917 | - | - | 838 | 863 | 217 |
| | 2005 | 1,731 | - | - | 1,243 | 391 | 97 |
| | 2006 | 1,760 | - | - | 1,267 | 394 | 99 |
| | 2007 | 2,299 | - | - | 1,613 | 549 | 138 |
| | 2008 | 1,775 | - | - | 695 | 863 | 216 |
| | 2009 | 1,549 | - | - | 562 | 790 | 197 |
| | 2010 | 1,625 | - | - | 847 | 627 | 156 |
| | 2011 | 2,761 | - | - | 1,209 | 1,242 | 309 |
| | 2012 | 1,571 | - | - | 683 | 710 | 178 |
| 合計 | 2001 | 5,704 | 333 | 240 | 1,293 | 3,581 | 256 |
| | 2002 | 3,725 | 454 | 293 | 1,521 | 1,274 | 183 |
| | 2003 | 5,795 | 313 | 431 | 1,290 | 3,584 | 177 |
| | 2004 | 5,827 | 211 | 221 | 1,531 | 3,648 | 217 |
| | 2005 | 5,000 | 260 | 252 | 2,017 | 2,374 | 97 |
| | 2006 | 5,123 | 348 | 309 | 2,439 | 1,835 | 192 |
| | 2007 | 5,298 | 261 | 258 | 2,411 | 2,141 | 227 |
| | 2008 | 5,171 | 277 | 252 | 1,584 | 2,712 | 347 |
| | 2009 | 4,516 | 389 | 362 | 1,661 | 1,907 | 197 |
| | 2010 | 5,189 | 253 | 387 | 1,531 | 2,679 | 338 |

| | | | | | | | |
|--------------------|-------------|-------|-------|-------|-------|---------|---------|
| | <u>2011</u> | 6,407 | 277 | 412 | 1,990 | 3,237 | 490 |
| | <u>2012</u> | 4,586 | 346 | 431 | 1,399 | 2,108 | 302 |
| 参考) 家畜飼養頭羽数 (千頭、羽) | 2014 | - | 2,567 | 1,395 | 9,537 | 135,747 | 133,506 |

1
2
3
4

表 8 フルオロキノロン系抗菌性物質の製剤販売量 (単位: L 又は kg) **ERFX のみ 2004**

～2012年のデータを追加

| 種類 | 年次 | 合計 | 経口剤 | | | | 注射剤 | | |
|--------|-------------|---------|-------------|--------|---------|--------|-------------|-------|--------|
| | | | 合計 (経口剤) | 牛 | 豚 | 鶏 | 合計 (注射剤) | 牛 | 豚 |
| ERFX | 2001 | 24,966 | 15,939 | 1,442 | - | 14,497 | 9,027 | 4,575 | 4,452 |
| | 2002 | 27,576 | 18,863 | 15,090 | - | 3,773 | 8,713 | 4,389 | 4,325 |
| | 2003 | 38,936 | 27,566 | 7,663 | - | 19,903 | 11,370 | 6,448 | 4,923 |
| | <u>2004</u> | 24,892 | 15,431 | 1,272 | - | 14,159 | 9,461 | 4,723 | 4,738 |
| | <u>2005</u> | 24,698 | 14,397 | 1,256 | - | 13,141 | 10,301 | 5,719 | 4,582 |
| | <u>2006</u> | 21,791 | 11,775 | 1,126 | - | 10,649 | 10,016 | 5,025 | 4,981 |
| | <u>2007</u> | 23,837 | 13,496 | 1,118 | - | 12,378 | 10,341 | 5,141 | 5,200 |
| | <u>2008</u> | 24,527 | 14,307 | 1,048 | - | 13,259 | 10,220 | 5,227 | 4,994 |
| | <u>2009</u> | 22,390 | 12,173 | 1,002 | - | 11,171 | 10,217 | 5,281 | 4,936 |
| | <u>2010</u> | 23,912 | 14,340 | 1,114 | - | 13,226 | 9,572 | 5,112 | 4,460 |
| | <u>2011</u> | 23,281 | 13,693 | 968 | - | 12,725 | 9,588 | 4,998 | 4,590 |
| | <u>2012</u> | 20,022 | 10,106 | 1,101 | - | 9,005 | 9,916 | 5,497 | 4,419 |
| OFLX | 2001 | 21,960 | 21,960 | - | - | 21,960 | - | - | - |
| | 2002 | 3,330 | 3,330 | - | - | 3,330 | - | - | - |
| | 2003 | 17,695 | 17,695 | - | - | 17,695 | - | - | - |
| OBFX | 2001 | 9,890 | - | - | - | - | 9,890 | 3,920 | 5,970 |
| | 2002 | 7,233 | - | - | - | - | 7,233 | 901 | 6,331 |
| | 2003 | 10,004 | - | - | - | - | 10,004 | 1,887 | 8,117 |
| DFLX | 2001 | 4 | 4 | - | 4※ | - | - | - | - |
| | 2002 | (報告なし) | (報告なし) | - | (報告なし) | - | - | - | - |
| | 2003 | 652 | 652 | - | 652※ | - | - | - | - |
| DNFX | 2001 | 4,048 | 48 | - | - | 48※ | 4,000 | 1,204 | 2,797 |
| | 2002 | 4,200 | - | - | - | - | 4,200 | 1,260 | 2,940 |
| | 2003 | 3,200 | - | - | - | - | 3,200 | 960 | 2,240 |
| NFLX | 2001 | 47,861 | 47,861 | - | 35,052※ | 12,810 | - | - | - |
| | 2002 | 54,840 | 54,840 | - | 45,700※ | 9,140 | - | - | - |
| | 2003 | 29,796 | 29,796 | - | 20,929※ | 8,867 | - | - | - |
| 合計 | 2001 | 108,729 | 85,812 | 1,442 | 35,056 | 49,315 | 22,917 | 9,699 | 13,219 |
| | 2002 | 97,179 | 77,033 | 15,090 | 45,700 | 16,243 | 20,146 | 6,550 | 13,596 |
| | 2003 | 100,283 | 75,709 | 7,663 | 21,581 | 46,465 | 24,574 | 9,295 | 15,280 |
| 全体に占める | 2003 | 100.0 | 75.5 | 7.6 | 21.5 | 46.3 | 24.5 | 9.3 | 15.2 |

| | | | | | | | | | |
|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 割合 (%) | | | | | | | | | |
|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

※の製剤データの単位は kg

【事務局より】ERFX 以外の製剤販売量は申請者から提出されていません。

(2) フルオロキノロン系抗菌性物質に関する規制等

フルオロキノロン系抗菌性物質を含有する動物用医薬品は次のような適正使用のための規制措置が講じられており、今後承認される製剤についても同様に扱われることとなる。

①従来からの規制等

フルオロキノロン系抗菌性物質製剤を始めとする抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、薬事法に基づき要指示医薬品に指定されているため、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（昭和 24 年法律第 186 号）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専門家としての獣医師の関与が義務付けられている。

さらに、フルオロキノロン系抗菌性物質は、ヒト用医薬品としてもその重要性が高いことから、動物用医薬品としての承認は、薬剤耐性菌の発現や選択等を防止する観点から、用法・用量において投与期間を最長で 5 日以内に限定するとともに、薬事法に基づく使用上の注意事項として、用法・用量を厳守すること、第二次選択薬として使用すること、感受性を確認した上で適応症の治療に必要な最小限の期間の投与とすること等が規定されている。

フルオロキノロン系抗菌性物質について、共通して設定されている使用上の注意事項は以下のとおりである。（参照 2）

- a. 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。
- b. 本剤は第一選択薬が無効の症例のみに限り使用すること。
- c. 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。
- d. 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。なお、用法・用量に定められた期間以内の投与であっても、それを反復する投与は避けること。
- e. 本剤の使用に当たっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、適応症の治療上必要な最小限の期間の投与に止めること。
- f. 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

②第 1 版の評価を踏まえた規制等

第 1 版（2010 年 3 月）の評価を踏まえ、以下のようなリスク管理措置が実施された（参照 106：追加資料 7）。

- a. 承認された適応症の治療に限定した使用や第一次選択薬が無効な症例に限定した使用が行われるように添付文書（使用上の注意）の表記を統一。
- b. 従来の JVARM による農場における調査に加えて、と畜場及び食鳥処理場におけるモニタリングを開始。

1 更に、生産現場における動物用抗菌性物質製剤の使用実態等を踏まえて以下の措
2 置が講じられた。(参照 152、153：追加資料 22、23)

- 3 c. 直接の容器等に記載を追加し、第一次選択薬が無効な症例にのみ第二次選択薬
4 として使用することを徹底。
5 d. 用法及び用量の欄に記載を追加し、投与後一定期間内（3 日程度）に効果判定
6 を実施し、効果がみられない場合には獣医師の判断によって薬剤を変更する
7 ことを徹底。
8 e. 製造販売業者が実施するフルオロキノロン剤の適応菌及び公衆衛生上重要な菌
9 種のモニタリングを充実。

10 また、生産者及び獣医師等によるフルオロキノロン系抗菌性物質製剤を含む動物
11 用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関して、農林水産省は 2013 年に「畜産物生
12 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」を通知して
13 いる。(参照 154：追加資料 24)

【事務局より】第 1 版の評価を踏まえたリスク管理措置について追記し、記載を整理しました。

14 3. フルオロキノロン系抗菌性物質の海外における評価状況等

15 (1) 米国食品医薬品庁 (FDA) における評価事例

16 FDA では、家禽に使用する ERFX が薬剤耐性菌の観点から評価されており、以下
17 のような理由から、2005 年、家禽に使用する ERFX の飲水添加剤の承認が取り消さ
18 れている。(参照 5)

- 19 ①カンピロバクターは食品が媒介する胃腸炎の重要な原因菌である。
20 ②ヒトの胃腸炎の経験的治療に対し、フルオロキノロン系抗菌性物質が推奨されてい
21 る。
22 ③カンピロバクターは家禽等の腸管内に存在し、ERFX を家禽に投与するとフルオロ
23 キノロン耐性カンピロバクターの選択が起こる。
24 ④フルオロキノロン耐性カンピロバクターが家禽由来の食肉に存在する場合がある。
25 ⑤家禽に対する ERFX の使用が米国で承認されて以来、フルオロキノロン耐性カンピ
26 ロバクターによる感染症が増加している。
27 ⑥カンピロバクター感染症に対するフルオロキノロン系抗菌性物質による治療が失
28 敗したり、カンピロバクターにおけるフルオロキノロン耐性率が増加した場合、罹
29 患期間の長期化や合併症のリスクが増加する可能性がある。

30 (2) 欧州医薬品庁 (EMA) における評価事例

31 EMA では、2006 年に家畜に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の使用が、薬剤
32 耐性の発生並びにヒト及び動物の健康に与える影響について、以下のように結論付け
33 られているとともに、今後における活動が提案されている。(参照 6)

- 34 ①動物に対する (フルオロ) キノロン系抗菌性物質の使用は、動物の病原体及び食品
35 由来人獣共通病原体の薬剤耐性を選択し、動物及びヒトにおけるこれらの細菌によ
36 る感染症の治療に悪影響を及ぼす可能性がある。
37 ②フルオロキノロン系抗菌性物質は、ヒトの重篤な侵襲性の感染症治療において非常
38 に重要な抗菌剤であると考えられている。また、これらの主に院内の感染症は動物
39
40

1 に関連しない病原体に主に起因している。ヒトの医療における薬剤耐性問題のほと
2 んどはヒトに対する抗菌剤使用に関連があると考えられる。

3 ③サルモネラやカンピロバクターによる単純性急性胃腸炎に対する抗菌剤治療は推奨
4 されておらず、国によっては禁忌とさえされている。合併症のある場合や患者が危
5 険な状態にある場合におけるサルモネラ感染症の治療に対しては、フルオロキノロ
6 ン系抗菌性物質が重要である。(フルオロ)キノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性
7 は治療の選択肢に影響するが、セファロスポリン系等の抗菌性物質が代替の抗菌
8 剤として存在する。合併症がある場合や患者が危険な状態にある場合のカンピロバ
9 クター感染症の治療には、マクロライド系抗菌性物質（エリスロマイシン、アジス
10 ロマイシン）が選択薬として考えられる。

11 ④ナリジク酸 (NA) 耐性 *Salmonella* Typhimurium による感染症は、入院や死亡
12 率のリスクを増加させることが報告されている。また、フルオロキノロン系及びマ
13 クロライド系抗菌性物質に耐性のカンピロバクターによる感染症は入院や合併症の
14 リスクを増加させることが報告されている。

15 ⑤フルオロキノロン系抗菌性物質は動物においても重要で、価値の高い抗菌剤であり、
16 動物のいくつかの重篤な適応症に対しては、唯一の有効な薬剤である。動物の疾病
17 に対する (フルオロ) キノロン系抗菌性物質の治療効果が減弱又は喪失した場合、
18 いくつかの疾病の治療は困難になり、動物の福祉や公衆衛生に影響し、経済的損失
19 を与える可能性がある。

20 ⑥最近においても、食用動物へのフルオロキノロンの使用条件に関して、EU 諸国で
21 一致した方向性がなかった。国際機関（例えば、WHO、OIE 等）及び規制当局は、
22 ヒト及び動物の病原体における薬剤耐性の出現について懸念している。薬剤耐性菌
23 は動物、畜産物及びヒトの国際的な動きを介して広がりうるため、薬剤耐性問題は
24 国際的に取り組むべき課題である。

25 ⑦サルモネラにおけるフルオロキノロン耐性をモニタリングする場合は、染色体性突
26 然変異によるフルオロキノロン低感受性菌を検出する指標としては、NA を使用す
27 るべきである。また、腸内細菌においてプラスミドを介したキノロン耐性の出現が
28 最近知られてきたため、獲得したキノロン耐性を最適に検出するために、NA に加
29 えてシプロフロキサシン (CPFX) のようなフルオロキノロンの疫学的なカット
30 オフ値をブレイクポイントとして使用するべきである。

31 ⑧カンピロバクターにおけるフルオロキノロン耐性をモニタリングする場合には、NA
32 又はフルオロキノロン系のいずれかを使用することができる。

33 ⑨抗菌剤の使用及び薬剤耐性の出現に関する利用可能なデータが増えてきているが、
34 依然として、それらのデータを比較し、因果関係等について解釈できるようにデー
35 タのハーモナイズを進める必要がある。

36 ⑩ヒト及び動物に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の使用に関しては、リスク管
37 理の介入が必要である。

38 ⑪今後における活動の提案

- 39 ・ 薬剤耐性を極力選択させない抗菌薬の適正使用方法等の対策について獣医師を
40 啓発するべきである。
- 41 ・ 病原菌及び指標菌における (フルオロ) キノロン耐性の出現の動向を各国にお

- 1 いて把握する必要がある。リスク管理の必要性が継続的に評価されるべきである。
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- リスク管理の効果をはかるため、(フルオロ)キノロン系抗菌性物質の使用状況(量)は動物種ごとに各国で調査されるべきである。
 - 全ての加盟国は、抗菌剤の合理的で慎重な使用について国際的に認められている実施規範(CODEX 実施規範(CAC/RCP61-2005); OIE 陸生動物衛生規約)を適用し実施するべきである。

1
2 **Ⅲ. ハザードの特定に関する知見**

3 評価指針の第2章第1 ハザードの特定に基づき、フルオロキノロン系抗菌性物質に関
4 する情報から、当該物質を牛及び豚に使用した結果として出現し、食品を介してヒトに対
5 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
6 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
7 も考慮する。
8

9 **1. 対象家畜等におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の生体内薬物動態**

【事務局より】薬物動態については、肥料・飼料等専門調査会でご審議頂く ADI の評価書案の記
載を参考に予定です。

10
11 **(1) 吸収・分布（参照2、7）**

12 フルオロキノロン系抗菌性物質を牛及び豚に投与した場合の血漿中薬物動態パラメ
13 ーターは、薬剤や供試動物の種類、投与経路、投与量等により異なるが、 T_{max} は概ね
14 1~2時間、 C_{max} は概ね0.4~5.0 $\mu\text{g/mL}$ であった（表9）。（参照8）（参照103：豚資
15 料4）
16

17 表9 フルオロキノロン系抗菌性物質投与による血漿中濃度 一部追記

| 薬剤名 | 畜種 | 投与量 (mg/kg) | 投与経路 | T_{max} (時間) | C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) | $T_{1/2}$ (時間) |
|------|--------------|----------------|-------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------|
| ERFX | 牛 | 2.5 | 皮下注射 | 1.7 | 1.1 | 5.4 |
| | 牛 | 7.5 | 皮下注射 | 6.67 | 4.97 | 9.5 |
| | 豚 | 2.5 | 筋肉注射 | 1.3 | 0.8 | 5.8 |
| | 豚 | <u>7.5</u> | <u>筋肉注射</u> | <u>4.9</u> | <u>1.4</u> | <u>13.2</u> |
| | 牛 | 2.5 | 経口 | 1.0 | 1.5 | — |
| OBFX | 牛 | 5.0 | 筋肉注射 | 1.0 | 2.04 | — |
| | 豚 | 5.0 | 筋肉注射 | 1.0 | 2.77 | — |
| DFLX | 豚 | 5.0 | 経口 | 1.9 | 3.5 | 17.2 |
| DNLX | 牛 | 1.25 | 筋肉注射 | 1.0 | 0.35 | 3.4 |
| | 豚 | 1.25 | 筋肉注射 | 1.0 | 0.4 | 7.0 |
| MBFX | 牛（反芻 開始前） | 2.0 | 筋肉注射 | 0.71±0.19 | 1.56±0.29 | 9.12±1.78 |
| | 牛（反芻 期） | 2.0 | 筋肉注射 | 0.79±0.26 | 1.47±0.35 | 7.73±1.46 |

18
19 組織中濃度は概ね1時間、尿中濃度は4時間以内にそれぞれ最大値となり、以降、減
20 少した（表10）。（参照8~11）
21

22 表10 フルオロキノロン系抗菌性物質投与による組織中濃度

| 薬剤 | 畜種、投与方法等 | 組織中濃度（単位： $\mu\text{g/mL}$ 、 $\mu\text{g/g}$ ） |
|----|----------|--|
|----|----------|--|

| ERFX | 牛、2.5 mg/kg、筋肉注射 | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1時間</th> <th>4時間</th> <th>12時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血清</td> <td>0.9</td> <td>0.7</td> <td>0.08</td> </tr> <tr> <td>胆汁</td> <td>15.9</td> <td>6.9</td> <td>2.4</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>7.1</td> <td>40.6</td> <td>8.8</td> </tr> <tr> <td>肺</td> <td>1.4</td> <td>0.9</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>3.2</td> <td>2.4</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>3.4</td> <td>3.1</td> <td>0.4</td> </tr> <tr> <td>腸管リンパ節</td> <td>1.0</td> <td>0.7</td> <td>0.1</td> </tr> <tr> <td>腸管壁</td> <td>1.1</td> <td>0.8</td> <td>0.1</td> </tr> </tbody> </table> | | 1時間 | 4時間 | 12時間 | 血清 | 0.9 | 0.7 | 0.08 | 胆汁 | 15.9 | 6.9 | 2.4 | 尿 | 7.1 | 40.6 | 8.8 | 肺 | 1.4 | 0.9 | 0.1 | 腎臓 | 3.2 | 2.4 | 0.4 | 肝臓 | 3.4 | 3.1 | 0.4 | 腸管リンパ節 | 1.0 | 0.7 | 0.1 | 腸管壁 | 1.1 | 0.8 | 0.1 | | | |
|-------------------------------|--|--|------|------|------|------|----|------|------|------|-------|------|------|------|-----|------|------|------|------|------|------|------|-----|------|------|------|-----|------|------|------|--------|------|------|------|-----|------|------|------|-----|-----|-----|
| | | 1時間 | 4時間 | 12時間 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血清 | 0.9 | 0.7 | 0.08 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 胆汁 | 15.9 | 6.9 | 2.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 尿 | 7.1 | 40.6 | 8.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肺 | 1.4 | 0.9 | 0.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎臓 | 3.2 | 2.4 | 0.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | 3.4 | 3.1 | 0.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腸管リンパ節 | 1.0 | 0.7 | 0.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腸管壁 | 1.1 | 0.8 | 0.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 豚、2.5 mg/kg、筋肉注射 | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1時間</th> <th>4時間</th> <th>8時間</th> <th>24時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血清</td> <td>0.8</td> <td>0.4</td> <td>0.2</td> <td>0.03</td> </tr> <tr> <td>胆汁</td> <td>3.9</td> <td>4.0</td> <td>3.1</td> <td>0.5</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>11.5</td> <td>10.7</td> <td>4.5</td> <td>0.6</td> </tr> <tr> <td>肺</td> <td>2.7</td> <td>1.0</td> <td>0.4</td> <td>0.08</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>2.6</td> <td>1.1</td> <td>0.6</td> <td>0.09</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>1.7</td> <td>0.7</td> <td>0.4</td> <td>0.05</td> </tr> <tr> <td>リンパ節</td> <td>4.1</td> <td>1.2</td> <td>0.3</td> <td>0.1</td> </tr> </tbody> </table> | | 1時間 | 4時間 | 8時間 | 24時間 | 血清 | 0.8 | 0.4 | 0.2 | 0.03 | 胆汁 | 3.9 | 4.0 | 3.1 | 0.5 | 尿 | 11.5 | 10.7 | 4.5 | 0.6 | 肺 | 2.7 | 1.0 | 0.4 | 0.08 | 腎臓 | 2.6 | 1.1 | 0.6 | 0.09 | 肝臓 | 1.7 | 0.7 | 0.4 | 0.05 | リンパ節 | 4.1 | 1.2 | 0.3 | 0.1 |
| | 1時間 | 4時間 | 8時間 | 24時間 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血清 | 0.8 | 0.4 | 0.2 | 0.03 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 胆汁 | 3.9 | 4.0 | 3.1 | 0.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 尿 | 11.5 | 10.7 | 4.5 | 0.6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肺 | 2.7 | 1.0 | 0.4 | 0.08 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎臓 | 2.6 | 1.1 | 0.6 | 0.09 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | 1.7 | 0.7 | 0.4 | 0.05 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| リンパ節 | 4.1 | 1.2 | 0.3 | 0.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| OBFX | 牛、5 mg/kg、筋肉内投与1時間後 | 腎臓：9.11～10.6 µg/g、肝臓：2.96～3.16 µg/g、肺：1.62～1.77 µg/g、気管：0.971～1.27 µg/g、鼻粘膜：1.32～1.40 µg/g、筋肉：1.67～1.86 µg/g、小腸：1.28～1.57 µg/g、小腸内容物：2.69～3.50 µg/g、胆汁：2.95～3.19 µg/mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 豚、5 mg/kg、筋肉内投与 | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1時間</th> <th>3時間</th> <th>6時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腎臓</td> <td>12.4</td> <td>10.7</td> <td>9.23</td> </tr> <tr> <td>小腸内容物</td> <td>8.53</td> <td>8.95</td> <td>6.27</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td>5.04</td> <td>5.08</td> <td>3.27</td> </tr> <tr> <td>肺</td> <td>2.67</td> <td>2.81</td> <td>2.08</td> </tr> <tr> <td>気管</td> <td>1.47</td> <td>2.57</td> <td>2.16</td> </tr> <tr> <td>鼻粘膜</td> <td>1.94</td> <td>2.22</td> <td>1.58</td> </tr> <tr> <td>小腸</td> <td>2.16</td> <td>2.20</td> <td>1.72</td> </tr> <tr> <td>胆汁</td> <td>3.62</td> <td>10.8</td> <td>4.98</td> </tr> </tbody> </table> | | 1時間 | 3時間 | 6時間 | 腎臓 | 12.4 | 10.7 | 9.23 | 小腸内容物 | 8.53 | 8.95 | 6.27 | 肝臓 | 5.04 | 5.08 | 3.27 | 肺 | 2.67 | 2.81 | 2.08 | 気管 | 1.47 | 2.57 | 2.16 | 鼻粘膜 | 1.94 | 2.22 | 1.58 | 小腸 | 2.16 | 2.20 | 1.72 | 胆汁 | 3.62 | 10.8 | 4.98 | | | |
| | 1時間 | 3時間 | 6時間 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎臓 | 12.4 | 10.7 | 9.23 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 小腸内容物 | 8.53 | 8.95 | 6.27 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | 5.04 | 5.08 | 3.27 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肺 | 2.67 | 2.81 | 2.08 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 気管 | 1.47 | 2.57 | 2.16 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 鼻粘膜 | 1.94 | 2.22 | 1.58 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 小腸 | 2.16 | 2.20 | 1.72 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 胆汁 | 3.62 | 10.8 | 4.98 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DFLX | 豚、10 mg/kg、経口投与2時間後 | 胆汁：50.7 µg/g、胃：17.0 µg/g、肝臓：15.3 µg/g、小腸：11.3 µg/g、腎臓：10.8 µg/g、脾臓：10.8 µg/g | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NFLX | 豚、10 mg/kg、経口投与1時間後 | 小腸：28.39 µg/mL、腎臓：6.95 µg/mL、肝臓：6.59 µg/mL、心臓：2.17 µg/mL、肺：1.98 µg/mL | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| MBFX | 牛(反すう開始前)、2 mg/kg/日、静脈内投与(3日間) | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>4時間</th> <th>26時間</th> <th>50時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓</td> <td>2.72</td> <td>0.49</td> <td>0.28</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>5.32</td> <td>1.19</td> <td>0.53</td> </tr> <tr> <td>肺</td> <td>2.26</td> <td>0.41</td> <td>0.21</td> </tr> <tr> <td>筋肉</td> <td>2.66</td> <td>0.41</td> <td>0.23</td> </tr> <tr> <td>腎脂肪</td> <td>1.21</td> <td>0.15</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table> | | 4時間 | 26時間 | 50時間 | 肝臓 | 2.72 | 0.49 | 0.28 | 腎臓 | 5.32 | 1.19 | 0.53 | 肺 | 2.26 | 0.41 | 0.21 | 筋肉 | 2.66 | 0.41 | 0.23 | 腎脂肪 | 1.21 | 0.15 | — | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 4時間 | 26時間 | 50時間 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | 2.72 | 0.49 | 0.28 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎臓 | 5.32 | 1.19 | 0.53 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肺 | 2.26 | 0.41 | 0.21 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 筋肉 | 2.66 | 0.41 | 0.23 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎脂肪 | 1.21 | 0.15 | — | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 牛(反すう開始前)、2 mg/kg/日、筋肉内投与2時間後 | 肝臓：2.79 µg/g、腎臓：5.99 µg/g、肺：1.77 µg/g、筋肉：1.78 µg/g、最終投与部位筋肉：93.99 µg/g、脂肪：1.59 µg/g、胆汁：2.52 µg/g、心臓：2.14 µg/g | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

1 (2) 代謝・排泄 (参照 2、7)

2 フルオロキノロン系抗菌性物質を各種動物に投与した場合、薬剤や供試動物の種類、
3 投与経路等によりその代謝物は異なるが、総じて、主に未変化体、その他グルクロン
4 酸抱合体等が糞尿中に排出された (表 11)。(参照 8~14)

5

6 表 11 フルオロキノロン系抗菌性物質における代謝・排泄

| 薬剤 | 畜種、投与方法等 | 代謝・排泄 |
|------|---|--|
| ERFX | ラット、5 mg/kg、 経口投与 | <ul style="list-style-type: none"> ・血中濃度は投与後 1 時間以内に最高値 570 µg/mL に達し、生物学的利用率は 75.3 %、半減期は 11.7 時間であった。 ・投与 24 時間後までに胆汁中に 39.5 % が排泄され、残りは尿中に排泄された。 ・尿中からは未変化体及びそのグルクロン酸抱合体として約 60 %、主要代謝物である脱エチル体として 20~30 % が回収された。 |
| OBFX | 牛、詳細不明 | <ul style="list-style-type: none"> ・尿中代謝物は OBFX のグルクロン酸抱合体及び 7 位ジメチルピペラジニル基の 4-ヒドロキシ体 (N-ヒドロキシ体) が同定され、それぞれ約 1 % 及び約 5 % 認められた。 ・筋肉内投与による尿中排泄率は投与 72 時間後で投与量の 37.3 % で、糞中排泄率は 5.46 % であった。 |
| | 豚、 ¹⁴ C]-OBFX を 使用 | <ul style="list-style-type: none"> ・尿中代謝物は OBFX のグルクロン酸抱合体で、約 7 % 認められた。 ・筋肉内投与した時の尿中排泄率は投与 72 時間後では投与量の 71.1~82.5 % で、糞中排泄率は 9.12~8.3 % であった。 |
| DFLX | イヌ、10 mg/kg、 強制経口投与、 ¹⁴ C]-DFLX を使用 | <ul style="list-style-type: none"> ・糞尿における未変化体と各代謝物を調査した結果、糞尿の合計では、未変化体が 64.5 % で最も多く、グルクロン酸抱合体 12.4 %、N-デスマチルジフロキサシン 11.6 % の順に多かった。 ※N-デスマチルジフロキサシン (サラフロキサシン) の抗菌活性は、ほとんどの菌種に対して、DFLX よりも低いとの報告がある。 |
| | 豚、10 mg/kg、経 口投与 | <ul style="list-style-type: none"> ・投与後 120 時間までに糞中にその 61.3 % が排泄された。尿中への排泄は少なく、投与後 120 時間で全体の 12.5 % であった。 |
| NFLX | ラット及びマウス、 50mg/kg、経口投与 | <ul style="list-style-type: none"> ・投与後 96 時間の尿中回収率は、マウス、ラットでそれぞれ 6.1 %、8.4 % で、糞中回収率はそれぞれ 91.4 %、85.4 % であった。 |
| | 豚、10 mg/kg、強 制経口投与 | <ul style="list-style-type: none"> ・投与 1、2、4 時間後の各組織における NFLX 未変化体及び代謝物の濃度を測定した結果、代謝物として、3-オキソ体、エチレンジアミン体、アセチルエチレンジアミン体、アセチル体、ホルミル体及びアミノ体が検出された。 ・小腸内容物及び小腸については、投与 1 時間後の濃度がそれぞれ 202.69 µg/g、28.39 µg/g と、他の臓器と比較して高い値を示したが、投与 4 時間後の濃度はそれぞれ 11.7 µg/g、1.73 µg/g と急速に消失し、蓄積する傾向は認められなかった。 |
| MBFX | 搾乳牛、2 mg/kg、 皮下投与 (1 日 1 回、 5 日間)、 ¹⁴ C]-MBFX を使用 | <ul style="list-style-type: none"> ・投与量を 100 % とすると、代謝及び排泄は以下のように推定された。 ① 尿：41~47 % (MBFX：40~46 %、MBFX N-オキシド：≤0.5 %、MBFX 抱合体：≤0.4 %) ② 糞：43~51 % (MBFX：42~51 %) ③ 乳汁：0.1 % (MBFX：0.1 %、MBFX N-オキシド：0.001 %、デメチル MBFX：0.01 %) |
| | 牛 (反芻開始前)、 皮下投与、 ¹⁴ C]-MBFX を使用 | <ul style="list-style-type: none"> ・投与量を 100 % とすると、代謝及び排泄は以下のように推定された。 ① 尿：72~81 % (MBFX：65~78 %、MBFX N-オキシド：2.0 %、MBFX 抱合体：2.0 %) ② 糞：5~13 % (MBFX：4~12 %、その他：≤0.3 %、極性物質：≤0.5 %) |

7

8

1 (3) 残留 (参照 2、7)

2 フルオロキノロン系抗菌性物質を牛及び豚に投与した際の各組織の残留濃度は、薬
3 剤や供試動物の種類、投与経路、投与量等により異なるが、概ね 3~22 日で検出限界
4 未満となった (表 12~13)。 (参照 8~10、13、15~19) (参照 103 : 豚資料 4)

6 表 12 フルオロキノロン系抗菌性物質の残留 一部追記

| 薬剤 | 畜種、投与方法等 | 残留 |
|-------------|-------------------------------|---|
| ERFX | 牛、5 及び 10 mg/kg、皮下投与 (5 日間) | <ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg 投与群において、投与 7 日後には最終投与部位を除く分析対象で、14 日後には全分析対象で検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。10 mg/kg 投与群では、投与 7 日後には全分析対象で検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。 小腸：投与 1 日後において、5 mg/kg 投与群の ERFX は <0.01~0.21 µg/g、CPFEX は <0.01~0.18 µg/g であり、10 mg/kg 投与群の ERFX は 0.04~0.24 µg/g、CPFEX は 0.05~0.30 µg/g であったが、いずれも投与 7 日後には検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。 |
| ERFX | 泌乳牛、5 及び 10 mg/kg、皮下投与 (5 日間) | <ul style="list-style-type: none"> 乳汁中の ERFX は、5 mg/kg 投与群では投与 36 時間後に、10 mg/kg 投与群では投与 72 時間後には検出限界未満となった。 乳汁中の CPFEX は、5 mg/kg 投与群では投与 72 時間後に、10 mg/kg 投与群では投与 108 時間後には検出限界未満となった。 |
| ERFX | 牛、7.5 及び 15 mg/kg、皮下投与 (単回) | <ul style="list-style-type: none"> 7.5 mg/kg 及び 15 mg/kg 投与群において、投与 7 日後には肝臓及び注射部位直下筋肉を除き検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。投与 10 日後以降は、全分析対象において検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。 小腸：投与 1 日後において、7.5 mg/kg 投与群の ERFX は 0.19~0.58 µg/g、CPFEX は 0.15~0.20 µg/g で、15 mg/kg 投与群の ERFX は 1.1~2.9 µg/g、CPFEX は 0.46~0.75 µg/g であったが、いずれも投与 7 日後には検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。 |
| ERFX | 豚、5 及び 10 mg/kg、筋肉内投与 (5 日間) | <ul style="list-style-type: none"> 5 及び 10 mg/kg 投与群において、投与 7 日後には肝臓を除く分析対象で、投与 14 日後には全分析対象で検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。 小腸：投与 1 日後において、5 mg/kg 投与群の ERFX は 0.02~0.24 µg/g、CPFEX は <0.01~0.03 µg/g、10 mg/kg 投与群の ERFX は 0.07~0.31 µg/g、CPFEX は 0.04~0.06 µg/g であったが、いずれも投与 7 日後には検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。 |
| ERFX | 牛、5 及び 10 mg/kg、経口投与 (5 日間) | <ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg 投与群において、投与 7 日後には肝臓を除く分析対象で 0.04 µg/g 以下となった。5 及び 10 mg/kg 投与群において、投与 21 日後には全分析対象で検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。 小腸：投与 6 時間後において、5 mg/kg 投与群の ERFX は 0.74~1.3 µg/g、CPFEX は 0.39~0.59 µg/g で、10 mg/kg 投与群の ERFX は 3.03 µg/g、CPFEX は 1.28 µg/g であった。投与 7 日後では、5 mg/kg 投与群の ERFX 及び CPFEX は <0.01~0.04 µg/g で、10 mg/kg 投与群の ERFX は 0.02 µg/g、CPFEX は <0.01~0.01 µg/g となった。5 及び 10 mg/kg 投与群ともに、ERFX は投与 21 日後に、CPFEX は投与 14 日後には検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。 |
| <u>ERFX</u> | <u>豚、7.5 mg/kg、 筋肉内投与</u> | <ul style="list-style-type: none"> <u>48 時間間隔で 2 回投与した。</u> <u>最終投与 7 日後には、腎臓と注射部位筋肉を除く分析対象組織 (筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸及び注射部位筋肉) で定量限界値以下 (<0.01 µg/g) となった。</u> |

7
8

1 表 13 フルオロキノロン系抗菌性物質の残留

| 薬剤 | 畜種、投与方法等 | 残留 |
|------|-----------------------------------|--|
| OBFX | 牛、5 及び 10 mg/kg、筋肉内投与 (5 日間) | <ul style="list-style-type: none"> ・5 及び 10 mg/kg 投与群ともに、最終投与 14 日後には、全ての組織で検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・小腸：投与 1 日後、5 mg/kg 投与群では 0.02~0.03 µg/g、10 mg/kg 投与群では 0.07~0.11 µg/g が検出された。5 mg/kg 投与群では、投与 3 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となり、10 mg/kg 投与群では、投与 7 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 |
| OBFX | 搾乳牛、5 及び 10 mg/kg、筋肉内投与 (5 日間) | <ul style="list-style-type: none"> ・乳汁では、最終投与 54~57 時間後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 |
| OBFX | 豚、5 及び 10 mg/kg、筋肉内投与 (5 日間) | <ul style="list-style-type: none"> ・5 mg/kg 投与群では最終投与 7 日後に、10 mg/kg 投与群では最終投与 10 日後には全分析対象で検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・小腸：投与 1 日後、5 mg/kg 投与群では 0.04~0.21 µg/g、10 mg/kg 投与群では 0.05~0.24 µg/g が検出された。両群ともに、投与 3 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 |
| OBFX | 豚、5 及び 10 mg/kg、飲水投与 (3 日間) | <ul style="list-style-type: none"> ・5 及び 10 mg/kg 投与群とも最終投与 6 日後に全分析対象で検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・小腸：投与 1 日後、5 mg/kg 投与群では 0.06~0.30 µg/g、10 mg/kg 投与群では 0.17~0.18 µg/g が検出された。両群ともに、投与 6 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 |
| DFLX | 豚、5 及び 10 mg/kg、飲水投与 (3 日間) | <ul style="list-style-type: none"> ・両群とも投与 5 日後に全分析対象で検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・小腸：投与 1 日後、5 mg/kg 投与群では 0.02~0.32 µg/g、10 mg/kg 投与群では 0.03~0.75 µg/g が検出された。両群ともに、投与 5 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・代謝物である N-デスメチルジフロキサシンは、投与 3 日後に全分析対象で検出限界未満 (<0.02 µg/mL) となり、小腸においては、投与 1 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/mL) となった。 |
| DNFX | 牛、1.25 及び 3.75 mg/kg、筋肉内投与 (3 日間) | <ul style="list-style-type: none"> ・両群とも最終投与 48 時間後に検出限界未満 (<0.05 µg/g) となった。 ・小腸：投与 2 時間後、1.25 mg/kg 投与群では 0.94 µg/g、3.75 mg/kg 投与群では 2.5 µg/g が検出された。両群ともに、投与 48 時間後以降、検出限界未満 (<0.05 µg/g) となった。 |
| DNFX | 搾乳牛、5 mg/kg、筋肉内投与 (3 日間) | <ul style="list-style-type: none"> ・乳汁では、最終投与 36 時間後には検出限界未満となった。 |
| DNFX | 豚、1.25 及び 3.75 mg/kg、筋肉内投与 (3 日間) | <ul style="list-style-type: none"> ・両群とも最終投与 22 日後までに検出限界未満 (<0.05 µg/g) となった。 ・小腸：投与 2 時間後、1.25 mg/kg 投与群では 0.76~0.78 µg/g、3.75 mg/kg 投与群では 1.9~2.2 µg/g が検出された。1.25 mg/kg 投与群では投与 1 日後までに、3.75 mg/kg 投与群では投与 22 日後までには検出限界未満 (<0.05 µg/g) となった。 |
| NFLX | 豚、10 及び 20 mg/kg、混餌投与 (5 日間) | <ul style="list-style-type: none"> ・10 mg/kg 投与群では最終投与 3 日後までに、20 mg/kg 投与群は最終投与 5 日後までには検出限界未満 (<0.02 µg/mL、µg/g) となった。 |
| MBFX | 豚、2 mg/kg、筋肉内投与 (5 日間) | <ul style="list-style-type: none"> ・最終投与 3 日後までには、全分析対象において定量限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・小腸：最終投与 12 時間後に 0.39~0.44 µg/g、最終投与 1 日後に 0.09~0.20 µg/g が検出され、最終投与 3 日後には定量限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 |

2
3

2. フルオロキノロン系抗菌性物質における抗菌活性の作用機序

フルオロキノロン系抗菌性物質は、DNA の複製に関与する酵素である DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV の機能を阻害し、殺菌的に作用すると考えられている。

フルオロキノロン系を含むキノロン系抗菌性物質の標的酵素に対する阻害活性は、大腸菌においては、トポイソメラーゼ IV よりも DNA ジャイレースに対する方が強く、ブドウ球菌においては、DNA ジャイレースよりもトポイソメラーゼ IV に対する方が強く、グラム陰性菌とブドウ球菌におけるキノロン系抗菌性物質の第 1 標的酵素は異なると報告されている。(参照 20)

また、腸内細菌科菌種の接合伝達性プラスミド上に、キノロン系抗菌性物質による DNA ジャイレース阻害を抑制するタンパク質 QnrA (218 アミノ酸) をコードしている遺伝子 (*qnrA*) が存在している。QnrA は、既知の McbG 及び MfpA と約 20% の相同性を示し、CPFX による DNA ジャイレース阻害を抑制することが明らかにされている。現在までに、QnrA 以外に、QnrS、QnrB、QnrC、QnrD などの類似タンパクが発見されている。腸内細菌科菌種は本来キノロン感受性が非常に高く、QnrA タンパクなどの産生のみでは臨床耐性とはならないが、標的酵素変異等と相加的に働いた場合、耐性株の出現を助長する可能性がある。(参照 49)

【事務局より】9~16 行目は鶏 FQ の評価の際に追記された記載で、一般的な抗菌活性の作用機序に関する記述であるため、追記しました。

(1) 標的酵素である DNA ジャイレースに対する作用機序

DNA ジャイレースは、*gyrA* 遺伝子にコードされているサブユニット A の 2 分子と *gyrB* 遺伝子にコードされているサブユニット B の 2 分子からなる酵素であり、DNA の高次 (立体) 構造を変化させ、DNA の複製、転写、組換え、修復等の重要な役割を担っている。抗菌活性の作用機序としては、キノロン系抗菌性物質が DNA ジャイレースによって切断された 2 本鎖 DNA の切断面にはまり込み、DNA 鎖の再結合を阻害することによって抗菌力を発揮するというモデルが提唱されている。(参照 20)

(2) 標的酵素であるトポイソメラーゼ IV に対する作用機序

トポイソメラーゼ IV、ParC (又は GrlA) の 2 分子と ParE (又は GrlB) の 2 分子のサブユニットからなる酵素であり、複製後に絡み合った 2 本鎖 DNA の切断と再結合を行うことにより、分裂後の細胞に DNA を効率よく分配する役割を担っているが、キノロン系抗菌性物質によって阻害されることが明らかになっている。(参照 20)

3. フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル及び感受性分布

(1) 抗菌スペクトル

フルオロキノロン系抗菌性物質は、グラム陽性球菌や陰性菌、さらには結核菌やマイコプラズマ、クラミジア等の病原微生物に対し殺菌的に作用し、その抗菌スペクトルは表 14 のとおりである。(参照 9~11、21、22)

1 表 14 フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル 一部修正

| 種類 | 菌種 | 菌株名 | MIC($\mu\text{g/mL}$) |
|----------------------|---|-------------|-------------------------|
| ERFX | <i>Staphylococcus aureus</i> | 209P JC-1 | 0.1 |
| | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | ATCC 122228 | 0.2 |
| | <i>Enterococcus faecalis</i> | ATCC 19433 | 1.6 |
| | <i>Pasteurella multocida</i> | B-48 | 0.8 |
| | <i>Bacillus subtilis</i> | ATCC 6633 | 0.8 |
| | <i>Escherichia coli</i> | NIHJ | 0.1 |
| | <i>Salmonella</i> Typhimurium | LT-2 | 0.4 |
| | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 501 | 0.2 |
| | <i>Shigella flexneri</i> 2a | 5503 | 0.1 |
| | <i>Proteus mirabilis</i> | IFO 3849 | 0.2 |
| | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2063 | 3.13 |
| OBFX | <i>S. aureus</i> | 209P JC-1 | 0.39 |
| | <i>S. epidermidis</i> | 8 | 0.39 |
| | <i>E. faecalis</i> | 2473 | 3.13 |
| | <i>B. subtilis</i> | PCI 219 | 0.1 |
| | <i>E. coli</i> | NIHJ JC-2 | 0.05 |
| | <i>Salomonella</i> Typhimurium | S-9 | 0.05 |
| | <i>K. pneumoniae</i> | 13 | 0.2 |
| | <i>Proteus vulgaris</i> | OX 19 | 0.05 |
| <i>P. aeruginosa</i> | Tsuchijima | 1.56 | |
| DFLX | <i>S. aureus</i> | 209P JC-1 | 0.39 |
| | <i>S. epidermidis</i> | Kawamura | 0.2 |
| | <i>E. faecalis</i> | CN-478 | 3.13 |
| | <i>B. subtilis</i> | ATCC 6633 | 0.1 |
| | <i>E. coli</i> | NIHJ JC-2 | 0.39 |
| | <i>S. Typhi</i> | T-58 | 0.39 |
| | <i>K. pneumoniae</i> | PCI-602 | 0.78 |
| | <i>P. mirabilis</i> | TU-1698 | 0.78 |
| | <i>P. aeruginosa</i> | TU-408 | 0.78 |
| DNFX | <i>S. aureus</i> | 209P | 0.2 |
| | <i>E. coli</i> | NIHJ JC-2 | 0.05 |
| | <i>Clostridium perfringens</i> | NCTC 3181 | 0.39 |
| DNFX (牛由来) | <i>Haemophilus somnus</i> (<i>Histophilus somni</i>) | #308 | 0.025 |
| | <i>Pasteurella haemolytica</i> (<i>Mannheimia haemolytica</i>) | 5903 | 0.1 |
| | <i>Pasteurella</i> <i>multocida</i> | 5901 | 0.05 |
| | <i>Clostridium</i> <i>septicum</i> | 5881 | 0.78 |
| | <i>Mycoplasma bovis</i> | Donetta | 0.78 |
| | <i>Mycoplasma bovis genitalium</i> | PG11 | 0.78 |
| | <i>Mycoplasma bovirhinis</i> | PG43 | 1.56 |
| DNFX (豚由来) | <i>E. coli</i> | | 0.05~0.1 |
| | <i>Salmonella</i> spp. | | 0.10~0.20 |
| | <i>Haemophilus parasuis</i> | | 0.1 |
| | <i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> | | 0.1 |
| | <i>P. multocida</i> | | 0.0125~0.025 |
| | <i>Bordetella bronchiseptica</i> | | 1.56~3.13 |

| | | | | |
|---------------------------------|---------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|
| | <i>Mycoplasma hyopneumoniae</i> | | 0.05 | |
| | <i>Treponema hyodysenteriae</i> | | 6.25 | |
| NFLX | <i>S. aureus</i> | FDA209P JC-1 | 0.39 | |
| | <i>E. coli</i> | NIHJ JC-2 | 0.1 | |
| | <i>K. pneumoniae</i> | PCI-602 | 0.025 | |
| | <i>B. subtilis</i> | ATCC 6633 | 0.2 | |
| | <i>S. Typhimurium</i> | IID 971 | 0.1 | |
| | <i>S. Typhi</i> | 901 | 0.05 | |
| | <i>Salmonella Enteritidis</i> | G14 | 0.05 | |
| | <i>P. mirabilis</i> | IFO 3849 | 0.2 | |
| | <i>P. aeruginosa</i> | PAO1 | 0.78 | |
| | | | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
| MBFX | <i>E. coli</i> | | 0.03 | 0.03 |
| | <i>Klebsiella</i> spp. | | 0.03 | 0.1 |
| | <i>S. Typhimurium</i> | | 0.06 | — |
| | <i>Proteus</i> spp. | | 0.03~0.06 | — |
| | <i>Pasteurella</i> spp. | | 0.08 | — |
| | <i>Haemophilus</i> spp. | | 0.025 | 0.025 |
| | <i>P. aeruginosa</i> | | 0.33~0.78 | 3.13 |
| | <i>B. bronchiseptica</i> | | 0.8 | — |
| | <i>Campylobacter jejuni</i> | | 0.2 | 0.78 |
| | <i>Staphylococcus</i> spp. | | 0.39~0.77 | 0.39 |
| | <i>Enterococcus</i> spp. | | 1.56~6.25 | 3.13~12.5 |
| | <i>Clostridium</i> spp. | | 3.7 | — |
| | <i>M. bovis</i> | | 0.5 | — |
| | <i>M. bovirhinis</i> | | 0.125 | — |
| <i>Mycoplasma gallisepticum</i> | | 0.09 | — | |
| <i>Mycoplasma synoviae</i> | | 1 | — | |

1 0内は現在の分類名

【事務局より】菌種名と菌株名の列を分けました。

2

3

(2) 家畜の病原菌におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC 分布

4

家畜の病原菌に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC は、表 15 のとおりである。(参照 7、8、10)

6

今回の評価にあたって提出された、豚胸膜肺炎由来 *Actinobacillus pleuropneumoniae* 19 株 (2010 年分離) に対する ERFX の MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ ≤0.125 µg/mL だった。(参照 103 : 豚資料 4)

9

10 表 15 家畜の病原菌に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC

| 種類 | 由来 | 菌種 | MIC ₅₀ (µg/mL) | MIC ₉₀ (µg/mL) |
|------|----|----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| ERFX | 牛 | <i>P. multocida</i> | 0.025 | 0.1 |
| | 牛 | <i>E. coli</i> | 0.05 | 0.05 |
| | 牛 | <i>M. bovis</i> | 0.2 | 0.39 |
| | 牛 | <i>M. bovirhinis</i> | 0.1 | 0.39 |
| | 牛 | <i>Ureaplasma diversum</i> | 0.39 | 0.78 |
| | 豚 | <i>A. pleuropneumoniae</i> | 0.05 | 0.1 |

| | | | | |
|------|---|--|-------|--------|
| | 豚 | <i>P. multocida</i> | 0.025 | 0.025 |
| | 豚 | <i>E. coli</i> | 0.025 | 0.39 |
| OBFX | 牛 | <i>P. multocida</i> | — | 0.05 |
| | 牛 | <i>P. haemolytica</i> (<i>M. haemolytica</i>) | — | 0.05 |
| | 牛 | <i>E. coli</i> | — | 0.2 |
| | 牛 | <i>M. bovirhinis</i> | — | 0.1 |
| | 豚 | <i>A. pleuropneumoniae</i> | — | 0.1 |
| | 豚 | <i>P. multocida</i> | — | 0.0125 |
| | 豚 | <i>E. coli</i> | — | 0.2 |
| | 豚 | <i>M. hyopneumoniae</i> | — | 0.1 |
| DFLX | 豚 | <i>A. pleuropneumoniae</i> (1型) | — | 0.05 |
| | 豚 | <i>A. pleuropneumoniae</i> (2型) | — | 0.05 |
| | 豚 | <i>A. pleuropneumoniae</i> (5型) | — | 0.025 |
| | 豚 | <i>P. multocida</i> (A型) | — | 0.05 |
| DNFX | 牛 | <i>P. multocida</i> | 0.05 | 0.1 |
| | 牛 | <i>M. annheimia haemolytica</i> | 0.2 | 0.2 |
| | 牛 | <i>M. bovis</i> | 0.78 | 0.78 |
| | 豚 | <i>A. pleuropneumoniae</i> | 0.1 | 0.2 |
| | 豚 | <i>P. multocida</i> | 0.05 | 0.1 |
| | 豚 | <i>H. parasuis</i> | 0.1 | 1.56 |
| NFLX | 豚 | <i>E. coli</i> | 0.2 | — |
| | 豚 | <i>A. pleuropneumoniae</i> | 0.1 | — |
| | 豚 | <i>P. multocida</i> | 0.39 | — |
| MBFX | 牛 | <i>P. multocida</i> | <0.06 | <0.06 |
| | 牛 | <i>M. haemolytica</i> | <0.06 | <0.06 |
| | 牛 | <i>M. bovis</i> | 1 | 2 |
| | 豚 | <i>A. pleuropneumoniae</i> | <0.06 | <0.06 |
| | 豚 | <i>P. multocida</i> | <0.06 | <0.06 |
| | 豚 | <i>M. hyopneumoniae</i> | 0.5 | 2 |

1
2
3
4
5
6
7
8
9

(3) 大腸菌、サルモネラ属菌及びカンピロバクター属菌におけるフルオロキノロン系抗菌性物質のMIC分布

大腸菌、サルモネラ属菌及びカンピロバクター属菌におけるフルオロキノロン系抗菌性物質のMICは、表16及び17のとおりである。(参照3、7、23~26) (参照111：豚資料10)

表16 大腸菌、サルモネラ属菌及びカンピロバクター属菌に対するフルオロキノロン系抗菌性物質のMIC (1999~2004年)

| 種類 | 由来 | 菌種 | MIC ₅₀ (μ g/mL) | MIC ₉₀ (μ g/mL) |
|------|----|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| ERFX | 家畜 | <i>E. coli</i> | ≤ 0.125 | 0.25 |
| | 家畜 | <i>Salmonella</i> spp. | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 |
| | 家畜 | <i>Campylobacter</i> spp. | <0.125 | 4 |
| OBFX | 牛 | <i>E. coli</i> | ≤ 0.06 | 0.125 |

| | | | | |
|------|---|----------------------------|--------------|--------------|
| | 豚 | <i>E. coli</i> | ≤ 0.06 | 1 |
| | 豚 | <i>S. Typhimurium</i> | ≤ 0.06 | 1 |
| | 豚 | <i>Campylobacter</i> spp. | 4 | 32 |
| DFLX | — | <i>E. coli</i> | 0.12 | 0.25 |
| | — | <i>Salmonella</i> spp. | 0.25 | 0.25 |
| | — | <i>C. jejuni</i> | 0.25 | 0.5 |
| | — | <i>Campylobacter: coli</i> | 0.125 | 0.25 |
| DNFX | 牛 | <i>E. coli</i> | ≤ 0.063 | 64 |
| | 牛 | <i>Campylobacter</i> spp. | 4 | 16 |
| | 豚 | <i>E. coli</i> | ≤ 0.063 | 64 |
| | 豚 | <i>S. Typhimurium</i> | — | ≤ 0.063 |
| | 豚 | <i>Campylobacter</i> spp. | 2 | 16 |
| NFLX | 豚 | <i>E. coli</i> | < 0.06 | 0.5 |
| | 豚 | <i>Salmonella</i> spp. | < 0.06 | 1 |
| | 豚 | <i>Campylobacter</i> spp. | 8 | 32 |
| MBFX | 牛 | <i>E. coli</i> | < 0.06 | < 0.06 |
| | 牛 | <i>Campylobacter</i> spp. | < 0.06 | 8 |
| | 豚 | <i>E. coli</i> | < 0.06 | 0.25 |
| | 豚 | <i>Salmonella</i> spp. | < 0.06 | 0.5 |
| | 豚 | <i>Campylobacter</i> spp. | 4 | 8 |

1
2 表 17 牛及び豚由来大腸菌、サルモネラ属菌及びカンピロバクター属菌に対する ERFX
3 又は CPFIX の MIC (2005~2013 年)

| | <i>E. coli</i> | | <i>Salmonella</i> spp. | | <i>Campylobacter</i> spp. | |
|-------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | MIC 最小値 ($\mu\text{g/mL}$) | MIC 最高値 ($\mu\text{g/mL}$) | MIC 最小値 ($\mu\text{g/mL}$) | MIC 最高値 ($\mu\text{g/mL}$) | MIC 最小値 ($\mu\text{g/mL}$) | MIC 最高値 ($\mu\text{g/mL}$) |
| 2005 | ≤ 0.125 | ≥ 32 | ≤ 0.125 | 0.25 | ≤ 0.125 | 16 |
| 2006 | ≤ 0.125 | ≥ 32 | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 | 8 |
| 2007 | ≤ 0.125 | 8 | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 | 64 |
| 2008 | ≤ 0.125 | 16 | 0.031 | 1 | 0.06 | 16 |
| 2009 | ≤ 0.125 | 64 | ≤ 0.125 | 1 | ≤ 0.03 | 16 |
| 2010* | ≤ 0.03 | > 4 | ≤ 0.03 | 1 | 0.06 | 32 |
| 2011* | ≤ 0.03 | 8 | ≤ 0.03 | 1 | 0.06 | 64 |
| 2012* | ≤ 0.03 | 8 | ≤ 0.03 | 1 | ≤ 0.03 | 64 |
| 2013* | ≤ 0.03 | 8 | ≤ 0.03 | 0.5 | 0.06 | 128 |

4 * : 2010 年以降は ERFIX に代わって CPFIX が用いられている。
5

6 4. フルオロキノロン系抗菌性物質における交差耐性の可能性及び医療分野における重要 7 性 (参照 2)

8 動物用医薬品として使用されているフルオロキノロン系抗菌性物質は前述のとおりで
9 あるが、その中で、動物用及びヒト用に共通しているフルオロキノロン系抗菌性物質は
10 OFLX (鶏に使用する製剤が承認されている。) 及び NFLX (豚及び鶏に使用する製剤
11 が承認されている。) である。また、ヒト用抗菌性物質として使用されているレボフロキ

1 サシン (LVFX) は OFLX の光学異性体、CPFX は動物用として使用されている ERFX
 2 の代謝物であり、構造が非常に類似している (表 18、19)。

3 その他、ヒト用医薬品として使用されているフルオロキノロン系抗菌性物質としては、
 4 2014年11月の時点で塩酸モキシフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン
 5 及びプルリフロキサシン等がある。~~塩酸モキシフロキサシン、ロメフロキサシン、エノ~~
 6 ~~キサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、フレロキサシン、ガチフロキサシ~~
 7 ~~ン、プルリフロキサシン及びバズフロキサシン等がある。~~

8 このように、全く同一成分、又は構造が非常に類似しているフルオロキノロン系抗菌
 9 性物質が動物用及びヒト用に使用されている場合がある。しかし、フルオロキノロン系
 10 抗菌性物質は、成分が異なっても構造や作用機序は基本的に類似していることか
 11 ら、成分によって交差耐性の程度が若干異なる可能性はあるものの、同系統内で相互に
 12 交差耐性を示すと考えられる。

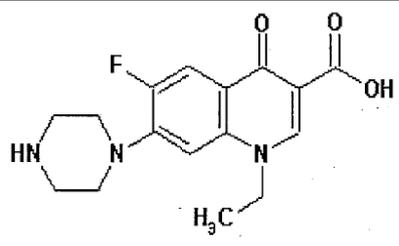
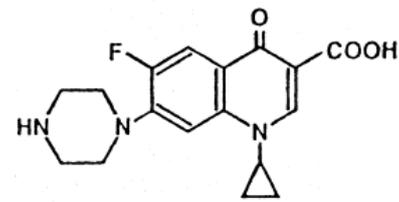
13 また、フルオロキノロン系抗菌性物質は、「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細
 14 菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」(2006年4月13日食品安全委
 15 員会決定(2014年3月改正)。以下、「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。)
 16 において、ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である又は代替薬がほとんどな
 17 いという理由から、「I：きわめて高度に重要」とランク付けされている。(参照 27)

18
 19 表 18 ヒト用フルオロキノロン系抗菌性物質 (OFLX 及び LVFX) の概要

| 一般名 | オフロキサシン (OFLX) | レボフロキサシン (LVFX) |
|-------|--|---|
| 構造式 | | |
| 分子式 | C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O ₄ | C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O ₄ |
| 概要 | 動物用及びヒト用として使用 | オフロキサシンの光学異性体 |
| 適応症 | 感染性腸炎、腸チフス、パラチフス 等 | 感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、炭疽、ブルセラ症、ペスト 等 |
| 用法・用量 | 成人に対して、OFLX として 1 日 300 ~600 mg を 2~3 回に分割して経口投与する。なお、感染症の種類及び症状により適宜増減する。 | 成人に対して、LVFX として 1 回 100 mg を 1 日 2~3 回経口投与する。感染症の種類及び症状により適宜増減するが、重症又は効果不十分と思われる症例には LVFX として 1 回 200 mg 1 日 3 回経口投与する。 |

20
 21 表 19 ヒト用フルオロキノロン系抗菌性物質 (NFLX 及び CPFX) の概要

| 一般名 | ノルフロキサシン (NFLX) | シプロフロキサシン (CPFX) |
|-----|-----------------|------------------|
| 構造式 | | |

| | | |
|-------|---|--|
| |  |  |
| 分子式 | C ₁₆ H ₁₈ FN ₃ O ₃ | C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O ₃ |
| 概要 | 動物用及びヒト用として使用 | エンロフロキサシンの代謝物 |
| 適応症 | 感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、炭疽 等 | 感染性腸炎 等 |
| 用法・用量 | NFLX として、通常、成人 1 回 100～200 mg を 1 日 3～4 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。 | CPFX として、通常、成人 1 回 100～200 mg を 1 日 2～3 回経口投与する。なお、感染症の種類及び症状に応じ適宜増減する。 |

5. フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌、薬剤耐性決定因子の耐性機序及び遺伝学的情報

フルオロキノロン系抗菌性物質の耐性機序については、大腸菌 K-12 株や緑膿菌 PAO 株等におけるフルオロキノロン耐性変異株の解析から、標的酵素の変異や膜透過性の変化（薬剤の取込み低下、薬剤の排出亢進）が明らかにされている。また、近年、プラスミド上に存在する伝達性のキノロン耐性遺伝子が報告されており、DNA ジャイレースへのキノロン系抗菌性物質の作用からの保護複製の阻害や薬剤の排出機能に関与していると考えられている。

(1) 標的酵素（DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣ）の変異によるキノロン耐性（参照 20）

① DNA ジャイレースの変異による耐性

大腸菌 K-12 株のキノロン耐性遺伝子 (*nfxA*, *norA*, *nalA*) は、DNA ジャイレースのサブユニット A をコードする *gyrA* 遺伝子上に変異が起きたもので、DNA 複製の阻害時に、サブユニット A、DNA、キノロン系抗菌性物質の 3 者が相互作用を示す部位であると考えられている。なお、キノロン耐性変異株の DNA ジャイレースは、キノロン系抗菌性物質の阻害を数十倍から数百倍受けにくくなっていたとの報告がある。

大腸菌以外のブドウ球菌、肺炎球菌、緑膿菌、結核菌、淋菌等でもキノロン耐性遺伝子の変異部位が明らかにされており、大腸菌のものと極めて類似していると報告されている。（参照 20）

② トポイソメラーゼⅣの変異による耐性

黄色ブドウ球菌のキノロン耐性は、大腸菌や緑膿菌の場合と異なり、最初にトポイソメラーゼⅣの ParC タンパク質をコードする *parC* (*grlA*) 遺伝子に変異した後に、DNA ジャイレースの変異が高頻度にかかることが報告されている。

高度耐性化したブドウ球菌の遺伝子解析によると、第 1 段階で *parC* (*grlA*) 遺伝

1 子に変異が起こり、第2段階で *gyrA* 遺伝子、第3段階で再び *parC* (*grlA*) 遺伝子
2 第4段階で *gyrA* 遺伝子に点変異が認められ、これら遺伝子の2サイクルに及ぶ標
3 的酵素の変異が、キノロン耐性の高度化に関与していると報告されている。(参照
4 20)

5 フルオロキノロン耐性及び低感受性大腸菌について、キノロン耐性決定領域
6 (Quinolone Resistance Determining Regions : QRDR) と呼ばれる部位の変異の
7 有無について検討した結果、フルオロキノロン耐性菌はいずれも *gyrA* 及び *parC*
8 に変異が認められた。このため、高度耐性化するには *gyrA* 及び *parC* の部位の変
9 異が必要であると確認された。(参照 107 : 追加資料 8(鶏 FQ 参照 27))

10 一方、カンピロバクターは、GyrA の QRDR における 1 か所の変異で、フルオロ
11 キノロン剤耐性を獲得する。このことについては、カンピロバクターが、遺伝子修
12 復酵素を欠いていることとの関連も示されている。これらは、カンピロバクターが、
13 サルモネラや大腸菌に比べて、容易にフルオロキノロン耐性を獲得する要因と考え
14 られている。(参照 108、109 : 追加資料 9、10(鶏 FQ 参照 15、16)) (参照 110 : 追
15 加資料 3)

【事務局より】

①24~33 行目は鶏 FQ の評価の際に追記された記載で、一般的な抗菌活性の作用機序に関する記述であるため、追記しました。

②22 行目からの文献(鶏 FQ 参照 15)の続報が2012年にでていて、*gyrA* の Thr-86-Ile の変異が FQ 耐性カンピロバクターの DNA 超らせんホメオスタシス(DNA supercoiling homeostasis)を調整する機能があることが示唆されています。(参照 110 : 追加資料 3)本文の記載を修正する必要があるか又は参照文献の追加のみでよいかご確認をお願いいたします。

16
17 **③ 標的酵素の変異によるキノロン耐性の遺伝学的情報(参照 28、29)**

18 標的酵素の変異によるキノロン耐性は、大腸菌及びサルモネラでは、主に DNA
19 ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV の変異であり、トポイソメラーゼ IV が存在
20 しないと考えられているカンピロバクターでは、DNA ジャイレースの変異である
21 と考えられている。(参照 28、29)

22
23 **(2) 膜透過性の変化によるキノロン耐性**

24 **① 薬剤の取り込み低下による耐性**

25 大腸菌 K-12 株における NFLX 及び CPFY 耐性変異株の解析から、菌体内に物質
26 を取込むための透過孔であるポーリンを形成する外膜タンパク質 *OmpF* の減少や
27 リポ多糖体の変異が、これらの変異株におけるキノロン系抗菌性物質の外膜透過性
28 を低下させ、キノロン耐性に関与することが報告されている。(参照 20)

29
30 **② 薬剤の排出亢進による耐性**

31 緑膿菌 PAO 株における NFLX 耐性変異株の解析から、これらの変異株における
32 キノロン耐性は NFLX の外膜透過性の低下によるものではなく、NFLX の菌体外
33 への排出機能の亢進によることが明らかにされている。(参照 20)

1 (3) 伝達性キノロン耐性遺伝子

2 標的酵素の変異及び膜透過性の変化に関連するキノロン耐性遺伝子はいずれも染色
3 体上に存在しており、薬剤耐性遺伝子が菌から菌へ伝播することはないと考えられて
4 きた。しかし、最近、プラスミド上に存在し、キノロン耐性に関与する伝達性のキノ
5 ロン耐性遺伝子 (*qnr*、*aac(6′)-Ib-cr*、*qepA*) がヒト臨床及び動物由来菌株において
6 報告されている。

7 *qnr* 遺伝子がコードする Qnr タンパク質は、DNA ジャイレース、DNA、キノロン
8 系抗菌性物質における 3 者の相互作用を何らかの形でブロックし、キノロン耐性を発
9 現しているものと考えられている。(参照 20、30)

10 *aac(6′)-Ib-cr* 遺伝子 (アミノグリコシド系抗菌性物質耐性に関与するアミノグリコ
11 シドアセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子 *aac(6′)-Ib* の変異遺伝子) がコ
12 ードするアミノグリコシドアセチルトランスフェラーゼは、*qnr* 遺伝子と同じプラス
13 ミド上に存在し、フルオロキノロン系抗菌性物質の中でも特異的に CPFIX 及び NFLX
14 を N-アセチル化することにより、薬剤耐性を発現すると考えられている。(参照 31)

15 また、*qepA* 遺伝子がコードする QepA タンパク質はフルオロキノロン系抗菌性物
16 質の排出機能に関与しているものと考えられており、国内のヒト臨床由来フルオロキ
17 ノロン耐性大腸菌で報告されている。(参照 32)

18 6. ハザードの特定に係る検討

19 (1) 感染症病原菌について

20 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
21 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。)
22 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
23 (食中毒を含む。)として定義、公表されている感染症のうち、病原体が細菌であり、
24 フルオロキノロン系抗菌性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
25 抽出し、その概要や発生状況等を表 20、21 にまとめた。なお、カンピロバクター感
26 染症については、フルオロキノロン系抗菌性物質は治療薬として推奨されていないが、
27 国内における食中毒の発生動向を踏まえてハザードの特定に係る検討対象とした。
28 (参照 33、34) (参照 149: 追加資料 19)

29 これらの感染症のうち、その感染経路、発生状況等から国内の牛及び豚由来の畜産
30 食品を介して発症する可能性を考慮すべき感染症は、腸管出血性大腸菌症、サルモネ
31 ラ感染症 (チフス菌 (*S. Typhi*) 及びパラチフス菌 (*S. Paratyphi A*) によるものを
32 除く。以下同じ。) 及びカンピロバクター感染症であると考えられた。

33 また、「抗菌薬使用のガイドライン (日本感染症学会、日本化学療法学会編集)」に
34 よると、腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌 (チフス菌及びパラチフス菌を除くサ
35 ルモネラ属菌。以下同じ。) は、フルオロキノロン系抗菌性物質がヒト医療分野で対
36 象としている腸管感染症の病原菌とされている。このほかに、フルオロキノロン系抗
37 菌性物質は、原因菌が特定されていない段階での腸管感染症の治療薬としても使用さ
38 れており、カンピロバクター感染症に対しても投与されている場合があるものと考え
39 られる。(参照 35)

1 表 20 ハザードの特定に係る検討表(感染症発生動向調査) **2007～2012年の報告数を追**

2 記

| 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 |
|----|-------|---|------|-------|--|--|
| 一類 | ペスト | <i>Yersinia pestis</i> | 2002 | 0 | アミノ配糖体 (ストレプト マイシン、ゲ ンタマイシ ン)、テトラ サイクリン 系、クロラム フェニコール | 本症の主な伝播ルートはノ ミやエアロゾル、感染した ヒト又は感染動物(げっ歯 類)との直接的な接触による もので、家畜が媒介する 例は開発途上国においても 非常に稀である。 |
| | | | 2003 | 0 | | |
| | | | 2004 | 0 | | |
| | | | 2005 | 0 | | |
| | | | 2006 | 0 | | |
| | | | 2007 | 0 | | |
| | | | 2008 | 0 | | |
| | | | 2009 | 0 | | |
| | | | 2010 | 0 | | |
| | | | 2011 | 0 | | |
| | | | 2012 | 0 | | |
| | | | 合計 | 0 | | |
| 三類 | 細菌性赤痢 | <i>Shigella dysenteriae</i> , <i>S. flexneri</i> , <i>S. boydii</i> , <i>S. sonnei</i> | 2002 | 699 | ホスホマイシ ン | 本症の主な感染源はヒト で、患者や保菌者の糞便、 それらに汚染された手指、 食品、水、ハエ、器物を介 して直接又は水系により間 接的に感染する。 |
| | | | 2003 | 473 | | |
| | | | 2004 | 604 | | |
| | | | 2005 | 553 | | |
| | | | 2006 | 490 | | |
| | | | 2007 | 452 | | |
| | | | 2008 | 320 | | |
| | | | 2009 | 181 | | |
| | | | 2010 | 235 | | |
| | | | 2011 | 300 | | |
| | | | 2012 | 214 | | |
| | | | 合計 | 4,521 | | |
| 三類 | 腸チフス | <i>S. Typhi</i> | 2002 | 62 | 第三 三 世代セ ファロスポリ ン系 | 本症の起因菌は宿主特異性 があり、感染源はヒトに限 られ、ヒトの糞便で汚染さ れた食物や水が本症を媒介 する。 |
| | | | 2003 | 63 | | |
| | | | 2004 | 67 | | |
| | | | 2005 | 50 | | |
| | | | 2006 | 72 | | |
| | | | 2007 | 47 | | |
| | | | 2008 | 57 | | |
| | | | 2009 | 29 | | |
| | | | 2010 | 32 | | |
| | | | 2011 | 21 | | |
| | | | 2012 | 36 | | |
| | | | 合計 | 536 | | |
| 三類 | パラチフス | <i>S. Paratyphi A</i> | 2002 | 35 | 第三 三 世代セ ファロスポリ ン系 | 本症の起因菌は宿主特異性 があり、感染源はヒトに限 られ、ヒトの糞便で汚染さ れた食物や水が本症を媒介 する。 |
| | | | 2003 | 44 | | |
| | | | 2004 | 91 | | |
| | | | 2005 | 20 | | |
| | | | 2006 | 26 | | |
| | | | 2007 | 22 | | |
| | | | 2008 | 27 | | |
| | | | 2009 | 27 | | |
| | | | 2010 | 21 | | |
| | | | 2011 | 23 | | |
| | | | 2012 | 24 | | |
| | | | 合計 | 360 | | |
| 三類 | コレラ | <i>Vibrio cholerae</i> | 2002 | 51 | テトラサイク | 本症は代表的な経口感染症 |
| | | | 2003 | 24 | | |

| | | | | | | |
|----|-------------|---|------|--------|--|---|
| | | O1及びO139のうちコレラ毒素産生性菌 | 2004 | 86 | リン系、エリスロマイシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤 | の1つであるが、最近の日本では輸入感染症として発見されることが多い。起因菌で汚染された水や食物を摂取することによって感染するが、日本での報告例は少なく、輸入魚介類等の汚染が原因であると考えられる。 |
| | | | 2005 | 56 | | |
| | | | 2006 | 45 | | |
| | | | 2007 | 13 | | |
| | | | 2008 | 45 | | |
| | | | 2009 | 16 | | |
| | | | 2010 | 11 | | |
| | | | 2011 | 12 | | |
| | | | 2012 | 3 | | |
| | | | 合計 | 362 | | |
| 三類 | 腸管出血性大腸菌感染症 | Enterohemorrhagic <i>E. coli</i> | 2002 | 3,183 | ホスホマイシン、カナマイシン | 本症はベロ毒素産生性の腸管出血性大腸菌で汚染された食物等の経口摂取、すなわち汚染畜水産食品、生肉又は加熱不十分な食肉からの腸管感染が主体である。本症はヒトからヒトへの二次感染も問題となり、重症かつ公衆衛生上問題となりうる感染症であると考えられる。 |
| | | | 2003 | 2,999 | | |
| | | | 2004 | 3,764 | | |
| | | | 2005 | 3,589 | | |
| | | | 2006 | 3,922 | | |
| | | | 2007 | 4,617 | | |
| | | | 2008 | 4,321 | | |
| | | | 2009 | 3,889 | | |
| | | | 2010 | 4,134 | | |
| | | | 2011 | 3,490 | | |
| | | | 2012 | 3,768 | | |
| | | | 合計 | 41,676 | | |
| 三類 | レジオネラ症 | <i>Legionella pneumophila</i> | 2002 | 167 | エリスロマイシン、リファンピシン | 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。 |
| | | | 2003 | 146 | | |
| | | | 2004 | 161 | | |
| | | | 2005 | 281 | | |
| | | | 2006 | 519 | | |
| | | | 2007 | 668 | | |
| | | | 2008 | 893 | | |
| | | | 2009 | 717 | | |
| | | | 2010 | 751 | | |
| | | | 2011 | 818 | | |
| | | | 2012 | 899 | | |
| | | | 合計 | 6,020 | | |
| 四類 | ブルセラ症 | <i>Brucella abortus</i> , <i>B. suis</i> , <i>B. neotomae</i> , <i>B. ovis</i> , <i>B. canis</i> , <i>B. maris</i> | 2002 | 1 | テトラサイクリン系、リファンピシン、アミノグリコシド系、トリモキサゾール | 本症は感染動物の乳や乳製品の摂取、感染動物（牛、羊、山羊、豚等）やその死体等との接触によって感染するため、食料のみならず、共同生活者として動物への依存度が強い国や地域において重要である。 |
| | | | 2003 | 0 | | |
| | | | 2004 | 0 | | |
| | | | 2005 | 2 | | |
| | | | 2006 | 5 | | |
| | | | 2007 | 1 | | |
| | | | 2008 | 4 | | |
| | | | 2009 | 2 | | |
| | | | 2010 | 2 | | |
| | | | 2011 | 2 | | |
| | | | 2012 | 0 | | |
| | | | 合計 | 19 | | |
| 四類 | 炭疽 | <i>Bacillus anthracis</i> | 2002 | 0 | ペニシリン G | 本症は世界の多くの地域で見られるが、開発途上国や獣医衛生が遅れている国に集中している。ヒト及び動物における炭疽の自然感染は、偶発的に摂取（又は接触）した芽胞が原因であり、起因菌が個体から個体へ直 |
| | | | 2003 | 0 | | |
| | | | 2004 | 0 | | |
| | | | 2005 | 0 | | |
| | | | 2006 | 0 | | |
| | | | 2007 | 0 | | |
| | | | 2008 | 0 | | |
| | | | 2009 | 0 | | |
| | | | 2010 | 0 | | |

| | | | | | | |
|----|----------------|---|------|---------|--|--|
| | | | 2011 | 0 | | 接伝播されることはほとんどない。 |
| | | | 2012 | 0 | | |
| | | | 合計 | 0 | | |
| 五類 | 性器クラミジア感染症 | <i>Chlamydia trachomatis</i> | 2002 | 43,766 | テトラサイクリン系、マクロライド系 | 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。 |
| | | | 2003 | 41,945 | | |
| | | | 2004 | 38,155 | | |
| | | | 2005 | 35,057 | | |
| | | | 2006 | 32,112 | | |
| | | | 2007 | 29,939 | | |
| | | | 2008 | 28,398 | | |
| | | | 2009 | 26,045 | | |
| | | | 2010 | 26,315 | | |
| | | | 2011 | 25,682 | | |
| | | | 2012 | 24,530 | | |
| | | | 合計 | 351,944 | | |
| 五類 | ペニシリン耐性肺炎球菌感染症 | ペニシリン耐性 <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 2002 | 6,132 | カルバペネム、ペニシリンの大量投与、重症例にはカルバペネム及びグリコペプチド等の併用 | 本症は呼吸器感染症の中でもペニシリンに耐性を獲得した肺炎球菌（常在細菌）による。 |
| | | | 2003 | 6,447 | | |
| | | | 2004 | 6,692 | | |
| | | | 2005 | 6,233 | | |
| | | | 2006 | 5,294 | | |
| | | | 2007 | 4,840 | | |
| | | | 2008 | 5,257 | | |
| | | | 2009 | 4,773 | | |
| | | | 2010 | 5,659 | | |
| | | | 2011 | 4,648 | | |
| | | | 2012 | 3,564 | | |
| | | | 合計 | 59,539 | | |

1 ※「感染症発生動向調査」における報告数

2

3 表 21 ハザードの特定に係る検討表（食中毒統計の患者報告数） **一部追記**

| 類別 | 疾患名 | 細菌名 病因物質 | 報告数* | | 代替物質 | 感染症の概要及び背景 |
|----|-----------------|--|------|-------|----------------|---|
| — | サルモネラ 感染症 | サルモネラ属 菌 <i>S. enterica</i> | 2002 | 5,833 | ホスホマイシン、アンピシリン | 本症は日本の代表的な食中毒の原因となるサルモネラによるもので、起因菌はフルオロキノロン系抗菌性物質の対象動物である家畜（特に鶏）の腸内常在菌である。 |
| | | | 2003 | 6,517 | | |
| | | | 2004 | 3,788 | | |
| | | | 2005 | 3,700 | | |
| | | | 2006 | 2,053 | | |
| | | | 2007 | 3,603 | | |
| | | | 2008 | 2,551 | | |
| | | | 2009 | 1,518 | | |
| | | | 2010 | 2,476 | | |
| | | | 2011 | 3,068 | | |
| | | | 2012 | 670 | | |
| | | | | | | |
| — | NAG ビブ リオ感染症 | ナグビブリオ <i>V. cholera</i> (nonagglutin able vibrios) | 2002 | 30 | テトラサイクリン系 | 本症はコレラ（第3類感染症）の起因菌である <i>V. cholerae</i> の毒素産生型以外によるもので、本菌で汚染された水や魚介類を摂取することによって感染する。 |
| | | | 2003 | 2 | | |
| | | | 2004 | 0 | | |
| | | | 2005 | 0 | | |
| | | | 2006 | 0 | | |
| | | | 2007 | 1 | | |
| | | | 2008 | 5 | | |
| | | | 2009 | 0 | | |

| | | | | | | |
|---|-----------------------|--|-------------------|--------|--------------------|---|
| | | | 2010 | 0 | | |
| | | | 2011 | 0 | | |
| | | | 2012 | 1 | | |
| | | | 2013 | 446 | | |
| | | | 合計 | 485 | | |
| — | 腸管出血性大腸菌症 | 腸管出血性大腸菌（V T産生） <i>Enterohemorrhagic E. coli</i> | 2002 | 273 | ホスホマイシン、カナマイシン | 本症はベロ毒素産生性の腸管出血性大腸菌で汚染された食物等の経口摂取、すなわち汚染畜水産食品、生肉又は加熱不十分な食肉からの腸管感染が主体である。本症はヒトからヒトへの二次感染も問題となり、重症かつ公衆衛生上問題となりうる感染症であると考えられる。 |
| | | | 2003 | 184 | | |
| | | | 2004 | 70 | | |
| | | | 2005 | 105 | | |
| | | | 2006 | 179 | | |
| | | | 2007 | 928 | | |
| | | | 2008 | 115 | | |
| | | | 2009 | 181 | | |
| | | | 2010 | 358 | | |
| | | | 2011 | 714 | | |
| | | | 2012 | 392 | | |
| | | | 2013 | 105 | | |
| | | | 合計 | 3,604 | | |
| — | エルシニア感染症 | エルシニア・エンテロコリチカ <i>Y. pseudotuberculosis</i> 、 <i>Y. enterocolitica</i> | 2002 | 8 | アミノグリコシド系、ドキシサイクリン | 本症の起因菌は腸内細菌科に属しており、主に野生動物の糞便とともに排出された菌を直接又は飲食物を介して経口摂取することで発症する。 |
| | | | 2003 | 0 | | |
| | | | 2004 | 40 | | |
| | | | 2005 | 0 | | |
| | | | 2006 | 0 | | |
| | | | 2007 | 0 | | |
| | | | 2008 | 0 | | |
| | | | 2009 | 0 | | |
| | | | 2010 | 0 | | |
| | | | 2011 | 0 | | |
| | | | 2012 | 135 | | |
| | | | 2013 | 52 | | |
| | | | 合計 | 235 | | |
| — | エロモナス・ハイドロフィラ/ソブリア感染症 | <i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>A. sobria</i> (HG1、HG2、HG3、HG7、HG8、HG10) | 2002 ～ 2006 | — | ホスホマイシン | 本症の起因菌は淡水域の常在菌で、主に熱帯及び亜熱帯地域の開発途上国の河川、湖沼、その周辺土壌、魚介類等に広く分布しており、本菌で汚染された水や魚介類等を摂取することによって感染する（調理感染を含む）。 |
| — | 腸炎ビブリオ感染症 | 腸炎ビブリオ <i>Y. parahaemolyticus</i> | 2002 | 2,714 | ホスホマイシン | 本症は感染性胃腸炎（第五類感染症）の起因菌の1つである腸炎ビブリオによるもので、原因となる畜水産食品として判明しているもののほとんどが魚介類及びその加工品、さらに加熱加工したものの汚染した水や器具による二次汚染である。 |
| | | | 2003 | 1,342 | | |
| | | | 2004 | 2,773 | | |
| | | | 2005 | 2,301 | | |
| | | | 2006 | 1,236 | | |
| | | | 2007 | 1,278 | | |
| | | | 2008 | 168 | | |
| | | | 2009 | 280 | | |
| | | | 2010 | 579 | | |
| | | | 2011 | 87 | | |
| | | | 2012 | 124 | | |
| | | | 2013 | 164 | | |
| | | | 合計 | 13,046 | | |
| — | プレシオモ | <i>Plesiomonas</i> | 2002 | | セファロスポ | 本症の起因菌は淡水域の常在菌 |

| | | | | | | |
|---|--------------|---|-----------|--------|---|---|
| | ナス・シゲロイデス感染症 | <i>shigelloides</i> | ～ 2006 | — | リン系、ナリジクス酸 | で、主に熱帯及び亜熱帯地域の開発途上国の河川、湖沼、そこに生息する魚介類等に広く分布しており、本菌で汚染された水、魚介類及びその加工品を摂取することによって感染する。 |
| — | カンピロバクター感染症 | カンピロバクター・ジェジュニ/コリ <i>Campylobacter jejuni/Campylobacter coli</i> | 2002 | 2,152 | 第一選択薬：マクロライド系（エリスロマイシン等） ※フルオロキノロン系抗菌性物質は推奨されていない。 | 本症は日本の代表的な食中毒の原因となるカンピロバクターによるもので、本菌はフルオロキノロン系抗菌性物質の対象動物である家畜（特に牛及び鶏）の腸内常在菌である。 |
| | | | 2003 | 2,642 | | |
| | | | 2004 | 2,485 | | |
| | | | 2005 | 3,439 | | |
| | | | 2006 | 2,297 | | |
| | | | 2007 | 2,396 | | |
| | | | 2008 | 3,071 | | |
| | | | 2009 | 2,206 | | |
| | | | 2010 | 2,092 | | |
| | | | 2011 | 2,341 | | |
| | | | 2012 | 1,834 | | |
| | | | 2013 | 1,551 | | |
| | | | 合計 | 28,506 | | |

1 ※「食中毒統計（厚生労働省）」における病因物質別食中毒患者報告数

【事務局より】表 21 は「主要な腸管感染症（食中毒を含む。）として定義、公表されている感染症」として、報告数には「食中毒統計」の患者報告数を記載していますが、「エロモナス・ハイドロフィラ」及び「プレシオモナスシゲロイデス」については、国立感染症研究所に詳細な情報がなく、又食中毒統計の病院物質にもデータがないため削除したいと考えております。ご検討をお願いいたします。

2

3 **（２）日和見感染菌及びそのフルオロキノロン耐性菌による感染症の検討**

4 動物の腸管に常在している大腸菌や腸球菌等のヒトの日和見感染菌についても、動物にフルオロキノロン系抗菌性物質が投与された場合、フルオロキノロン耐性菌が選択される可能性が考えられる。

7 フルオロキノロン耐性を獲得した日和見感染菌の悪影響としては、静脈留置針確保の患者や術後患者、免疫機能が低下した患者等の易感染者から易感染者への食品を介さない院内感染等が考えられるが、一般に、それらの日和見感染菌の病原性は弱く、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。

12 しかし、ある抗菌性物質に耐性を獲得した腸球菌による院内感染の事例や、家畜及びヒトから同一の薬剤耐性を獲得した腸内細菌が分離される等の報告もあることから、今後も大腸菌や腸球菌等の日和見感染菌についても、薬剤耐性に係るモニタリング調査を継続し、フルオロキノロン耐性に関する知見を踏まえ、必要に応じてハザードとして特定する必要性について再検討する必要があると考えられる。

17

18 **7. ハザードの特定**

19 ハザードとして特定される感染症の原因菌は、牛及び豚に対する評価対象動物用医薬品の使用により薬剤耐性菌が選択され、ヒトがその薬剤耐性菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用フルオロキノロン系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。

22

1 牛及び豚の腸内細菌叢には、牛及び豚における下痢症の主な原因菌とはならないも
 2 のの、ヒトの健康を害する O157 等の腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌、カンピロ
 3 バクター属菌を保菌していることもある。したがって、牛及び豚の呼吸器感染症及び
 4 消化管感染症（大腸菌症）の治療のためにフルオロキノロン系抗菌性物質を投与した
 5 場合、フルオロキノロン系抗菌性物質の生体内薬物動態等を考慮すると、腸管出血性
 6 大腸菌、サルモネラ属菌、カンピロバクター属菌にフルオロキノロン系抗菌性物質に
 7 対する薬剤耐性菌が選択される可能性があると考えられる。

8 したがって、国内の牛及び豚由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症
 9 であり、かつヒトの医療分野において、フルオロキノロン系抗菌性物質による治療が
 10 推奨されている腸管感染症は、腸管出血性大腸菌症及びサルモネラ感染症であると考
 11 えられる。また、フルオロキノロン系抗菌性物質は、カンピロバクター感染症に対す
 12 る推奨薬とはされていないが、感染性腸炎の初診時に、原因菌が特定されていない段
 13 階で投薬される場合があることから、カンピロバクター属菌がフルオロキノロン耐性
 14 菌であった場合、ヒトの治療に対して悪影響を及ぼすという可能性は否定できないと
 15 考えられた。

16 以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、牛及び豚に対してフルオロキ
 17 ノロン系抗菌性物質を使用することにより薬剤耐性が選択された腸管出血性大腸菌、
 18 サルモネラ属菌及びカンピロバクター属菌を特定した。

【事務局より】第1版の審議からハザードを変更等する必要がある場合はその根拠について、ご意見、ご検討をお願いいたします。

19 IV. 発生評価に関する知見

20 発生評価では、評価指針の第2章第2の1 発生評価に基づき、評価対象動物用医薬品
 21 が牛及び豚に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度を評価する。
 22 また、発生評価の範囲は、評価対象動物用医薬品を牛及び豚に使用した時点から、当該家
 23 畜又は当該家畜から生産された畜産食品が農場を出るまでとする。
 24

25 1. 畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況

26 (1) フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用前後における耐性の状況

27 フルオロキノロン系抗菌性物質製剤（ERFX、OBFX、DFLX、NFLX）の市販前
 28 後における薬剤感受性が調査されている（表 22～25）。（参照 36～39）

29 2008～2009 年に国内で分離された豚胸膜肺炎由来野外分離 *A. pleuropneumoniae*
 30 2 型（52 株）の MIC 範囲は $\leq 0.13 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ と報告されている。（参照 103：豚資
 31 料 4）
 32

33 表 22 ERFX 製剤の市販前後における牛由来菌株の薬剤感受性

| 菌種 | 調査時期 (菌株数) | MIC 範囲 | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ | 耐性株数 (%) |
|----------------|---------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------|
| <i>E. coli</i> | 市販前 (208) | 0.006～1.56 | 0.049 | 0.78 | 0 (0.0) |
| | 市販前 (61) | 0.025～>1.56 | 0.05 | 0.8 | 2 (3.3) |
| | 市販前 (27) | $\leq 0.04 \sim 1.56$ | 0.09 | 0.78 | 0 (0.0) |

| | | | | | |
|---------------------|-----------|---------------|---------|--------|----------|
| | 市販前 (81) | 0.05~25 | 0.1 | 0.78 | 6 (7.4) |
| | 市販前 (42) | ≤0.025~1.56 | ≤0.025 | 0.39 | 0 (0.0) |
| | 市販前 (20) | 0.05~0.2 | 0.05 | 0.2 | 0 (0.0) |
| | 市販前 (111) | ≤0.025~3.13 | ≤0.025 | 0.39 | 0 (0.0) |
| | 市販前 (88) | ≤0.1~3.13 | 0.39 | 3.13 | 0 (0.0) |
| | 市販後 (20) | ≤0.025~6.25 | 0.025 | 3.13 | 1 (5.0) |
| | 市販後 (30) | 0.025~12.5 | 0.05 | 0.78 | 1 (3.3) |
| | 市販後 (25) | 0.025~>50 | 0.05 | 25 | 4 (16.0) |
| | 市販後 (25) | ≤0.0125~>50 | 0.025 | 25 | 4 (16.0) |
| | 市販後 (20) | ≤0.0125~3.13 | 0.05 | 0.05 | 0 (0.0) |
| | 市販後 (24) | ≤0.0125~12.5 | 0.025 | 1.56 | 2 (8.3) |
| | 市販後 (61) | ≤0.0125~50 | 0.025 | 3.13 | 4 (6.6) |
| | 市販後 (47) | ≤0.0125~25 | 0.025 | 0.39 | 4 (8.5) |
| | 市販後 (24) | 0.025~0.78 | 0.025 | 0.2 | 0 (0.0) |
| <i>P. multocida</i> | 市販前 (24) | ≤0.04~3.12 | 0.09 | 0.78 | 0 (0.0) |
| | 市販前 (17) | ≤0.0125~0.025 | ≤0.0125 | 0.025 | 0 (0.0) |
| | 市販前 (48) | ≤0.0125~0.05 | ≤0.025 | ≤0.025 | 0 (0.0) |
| | 市販前 (15) | 0.05~0.2 | 0.2 | 0.2 | 0 (0.0) |
| | 市販前 (20) | ≤0.0125 | ≤0.025 | ≤0.025 | 0 (0.0) |
| | 市販後 (20) | ≤0.0125~0.1 | 0.025 | 0.05 | 0 (0.0) |
| | 市販後 (20) | ≤0.0125~0.05 | 0.025 | 0.025 | 0 (0.0) |
| | 市販後 (20) | ≤0.0125~0.2 | 0.025 | 0.1 | 0 (0.0) |
| | 市販後 (20) | ≤0.0125~0.1 | 0.05 | 0.1 | 0 (0.0) |
| | 市販後 (20) | ≤0.0125~0.1 | 0.025 | 0.1 | 0 (0.0) |
| | 市販後 (38) | ≤0.0125~0.05 | ≤0.0125 | 0.05 | 0 (0.0) |
| | 市販後 (10) | ≤0.0125~0.2 | 0.1 | 0.2 | 0 (0.0) |
| | 市販後 (20) | ≤0.0125~0.39 | 0.05 | 0.2 | 0 (0.0) |

1 ※単位：μg/mL

2 ※耐性株は 6.25 μg/mL 以上の MIC を示した場合とした。

3 ※大腸菌 *E. coli* の菌株は、市販前については 1984~1990 年、市販後については 1992
4 ~1997 年に全国各地で分離した。

5 ※*P. multocida* の菌株は、市販前については 1986~1990 年、市販後については 1992
6 ~1997 年に全国各地で分離した。

7
8

9 表 23 OBFX 製剤（牛及び豚の注射剤）の市販前後における豚由来菌株の薬剤感受性

| 菌種 | 項目 | 調査時期 | OBFX | ERFX |
|----------------------------|-------------------|------|--------------|--------------|
| <i>A. pleuropneumoniae</i> | MIC 範囲 | 市販前 | ≤0.0125~0.05 | ≤0.0125~0.05 |
| | | 市販後 | ≤0.0125~0.2 | ≤0.0125~0.2 |
| | MIC ₅₀ | 市販前 | 0.025 | 0.025 |
| | | 市販後 | ≤0.0125 | ≤0.0125 |
| MIC ₉₀ | 市販前 | 0.05 | 0.05 | |

| | | | | |
|-------------------------|-------------------|-----|-------------------------|--------------------------|
| | | 市販後 | 0.05 | 0.05 |
| <i>P. multocida</i> | MIC 範囲 | 市販前 | $\leq 0.0125 \sim 0.05$ | $\leq 0.0125 \sim 0.025$ |
| | | 市販後 | $\leq 0.0125 \sim 0.2$ | $\leq 0.0125 \sim 0.1$ |
| | MIC ₅₀ | 市販前 | 0.025 | 0.0125 |
| | | 市販後 | 0.025 | ≤ 0.0125 |
| | MIC ₉₀ | 市販前 | 0.025 | 0.025 |
| | | 市販後 | 0.05 | 0.025 |
| <i>M. hyopneumoniae</i> | MIC 範囲 | 市販前 | 0.1~0.2 | 0.05~0.2 |
| | | 市販後 | 0.025~0.39 | 0.0125~0.39 |
| | MIC ₅₀ | 市販前 | 0.1 | 0.05 |
| | | 市販後 | 0.1 | 0.05 |
| | MIC ₉₀ | 市販前 | 0.2 | 0.1 |
| | | 市販後 | 0.2 | 0.1 |
| <i>E. coli</i> | MIC 範囲 | 市販前 | 0.05~1.56 | — |
| | | 市販後 | 0.025~3.13 | — |
| | MIC ₅₀ | 市販前 | 0.1 | — |
| | | 市販後 | 0.1 | — |
| | MIC ₉₀ | 市販前 | 1.56 | — |
| | | 市販後 | 0.2 | — |

1 ※単位：μg/mL

2 ※OBFX 製剤（牛及び豚の注射剤）の市販前（1970~1989 年分離 151 株）と市販後
3 （1994~1999 年分離 389 株）において出荷豚又は罹患豚から分離した。

4
5 表 24 DFLX 製剤の市販前後における豚由来菌株の薬剤感受性

| 菌種 | 項目 | 調査時期 | DFLX | ERFX |
|----------------------------|-------------------|------|------------------------|-------------------------|
| <i>A. pleuropneumoniae</i> | MIC 範囲 | 市販前 | 0.025~0.39 | 0.025~0.2 |
| | | 市販後 | 0.025~1.56 | $\leq 0.006 \sim 0.78$ |
| | MIC ₅₀ | 市販前 | 0.05 | 0.025 |
| | | 市販後 | 0.05 | 0.025 |
| | MIC ₉₀ | 市販前 | 0.05 | 0.05 |
| | | 市販後 | 0.39 | 0.2 |
| <i>P. multocida</i> | MIC 範囲 | 市販前 | 0.013~0.05 | $\leq 0.006 \sim 0.025$ |
| | | 市販後 | $\leq 0.006 \sim 0.78$ | $\leq 0.006 \sim 0.78$ |
| | MIC ₅₀ | 市販前 | 0.025 | 0.013 |
| | | 市販後 | 0.013 | 0.013 |
| | MIC ₉₀ | 市販前 | 0.05 | 0.013 |
| | | 市販後 | 0.05 | 0.05 |

6 ※単位：μg/mL

7 ※DFLX 製剤の市販前（1992~1994 年分離 80 株）と市販後（1996~2001 年分離 127
8 株）において罹患豚から分離した。

9
10 表 25 NFLX 製剤の市販前後における豚由来菌株の薬剤感受性

| 菌種 | 項目 | 調査時期(菌株数) | NFLX |
|----------------------------|-------------------|-----------|------------|
| <i>A. pleuropneumoniae</i> | MIC 範囲 | 市販前 (26) | 0.05~0.39 |
| | | 市販後 (75) | <0.06~2 |
| | MIC ₅₀ | 市販前 (26) | 0.1 |
| | | 市販後 (75) | <0.06 |
| | MIC ₉₀ | 市販前 (26) | 0.2 |
| | | 市販後 (75) | 0.12 |
| <i>P. multocida</i> | MIC 範囲 | 市販前 (18) | 0.2~0.78 |
| | | 市販後 (54) | <0.06~4 |
| | MIC ₅₀ | 市販前 (18) | 0.39 |
| | | 市販後 (54) | <0.06 |
| | MIC ₉₀ | 市販前 (18) | 0.78 |
| | | 市販後 (54) | <0.06 |
| <i>E. coli</i> | MIC 範囲 | 市販前 (15) | 0.05~0.39 |
| | | 市販後 (481) | <0.06~>128 |
| | MIC ₅₀ | 市販前 (15) | 0.2 |
| | | 市販後 (481) | <0.06 |
| | MIC ₉₀ | 市販前 (15) | 0.2 |
| | | 市販後 (481) | <0.06 |

※単位：μg/mL

※「市販前」は承認申請時の感受性調査によるデータ、「市販後」は再審査申請時の使用農場における感受性調査によるデータ

(2) 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、採卵鶏及び肉用鶏ブロイラー）由来細菌の抗菌性物質感受性調査は、国内の都道府県を同じ細菌について、2007 年までは 4 ブロックにわけて 1 年に 1 ブロックずつ調査を行い、4 年で全国を調査するという体制（1999 年：全国、2000～2003 年：第 1 クール、2004～2007 年：第 2 クール）、2008 年からは大腸菌・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。2010～2011 年：第 4 クール。2012～2013 年：第 5 クール。2010 年からは薬剤感受性試験法がそれまでの寒天平板希釈法から微量液体希釈法に、フルオロキノロン系の試験薬剤が ERFX から CPFX に変更されている。サルモネラについては、健康家畜の調査では分離できる菌株が極めて少数であることから、2008 年より国内の病性鑑定材料から当該年度に分離したサルモネラ株を積極的に収集し、耐性発現調査を全国的に実施している。）で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。ERFX 又は CPFX に対する各菌種の MIC 分布域及び耐性率等の結果は次のとおりである（表 26～29）。（参照 23）（参照 111：豚資料 10）

① 一般大腸菌

調査家畜全体（牛及び豚由来）の MIC 分布域には大きな変動がみられず、1999～2013 年において感受性に大きな変化はないものと考えられた。また、耐性率

1 は牛由来で0.0～1.5%、豚由来で0.0～4.1%の範囲で変動しており、大きな変動は
2 ないものと考えられた(表26)。

3 なお、1999～2001年に本調査で分離された腸管出血性大腸菌(牛由来65菌株、
4 豚由来25菌株)における調査では、ERFX又はOFLXに対する薬剤耐性(ブレー
5 クポイント3.13 µg/mL)は認められなかったと報告されている。(参照40)(参照
6 111:豚資料10)また、2007～2008年に健康家畜(肉用牛)から分離された腸管
7 出血性大腸菌(O157 241菌株、O26 11菌株)における調査では、ERFXに対する
8 薬剤耐性(ブレークポイント2 µg/mL)は認められなかったと報告されている。(参
9 照112:追加資料4)

11 表26 一般大腸菌におけるERFX又はCPFX耐性の状況 **2009～2013年のデータを追記**

| | 牛及び豚由来合計 | | | | | 牛由来 | | 豚由来 | |
|--------------|----------|--------|---------------|---------------|-----------------|----------|--------|----------|--------|
| | 調査菌株数(株) | 耐性率(%) | MIC最小値(µg/mL) | MIC最高値(µg/mL) | ブレークポイント(µg/mL) | 調査菌株数(株) | 耐性率(%) | 調査菌株数(株) | 耐性率(%) |
| 1999 | 714 | 1.4 | ≤0.05 | 25 | 3.13 | 356 | 0.3 | 358 | 0 |
| 2000 | 311 | 1 | ≤0.05 | 50 | 3.13 | 162 | 1.2 | 149 | 0.7 |
| 2001 | 324 | 0 | ≤0.125 | 0.5 | 2 | 172 | 0 | 152 | 0 |
| 2002 | 315 | 1.3 | ≤0.125 | 32 | 2 | 179 | 0 | 136 | 2.9 |
| 2003 | 254 | 2 | ≤0.125 | 32 | 2 | 133 | 0 | 121 | 4.1 |
| 2004 | 260 | 1.5 | ≤0.125 | ≥32 | 2 | 124 | 0 | 136 | 2.9 |
| 2005 | 290 | 1.4 | ≤0.125 | ≥32 | 2 | 138 | 1.4 | 152 | 1.3 |
| 2006 | 275 | 0.4 | ≤0.125 | ≥32 | 2 | 149 | 0 | 126 | 0.8 |
| 2007 | 236 | 0.8 | ≤0.125 | 8 | 2 | 130 | 1.5 | 106 | 0 |
| 2008 | 433 | 0.7 | ≤0.125 | 16 | 2 | 289 | 0.3 | 144 | 1.4 |
| <u>2009</u> | 403 | 0.7 | ≤0.125 | 64 | 2 | 265 | 0 | 138 | 2.2 |
| <u>2010*</u> | 433 | 0.5 | ≤0.03 | >4 | 4 | 293 | 0 | 140 | 1.4 |
| <u>2011*</u> | 418 | 1.4 | ≤0.03 | 8 | 4 | 273 | 0.7 | 145 | 2.8 |
| <u>2012*</u> | 442 | 0.9 | ≤0.03 | 8 | 4 | 299 | 1.0 | 143 | 0.7 |
| <u>2013*</u> | 372 | 0.3 | ≤0.03 | 8 | 4 | 240 | 0 | 132 | 0.8 |

13 * : 2010年以降はERFXに代わってCPFXが用いられている。

【事務局より】第1版の表22に2009～2012年のデータを追加したところ、調査年が増えてページに入らないため、表の縦横を入れ替えました。

14
15 **② サルモネラ属菌**

16 調査家畜全体(牛及び豚由来)のMIC分布域には大きな変動が見られず(≤0.125
17 ～0.5 µg/mL)、フルオロキノロン系抗菌性物質に対して感受性を維持していると
18 考えられた(表27)。

【事務局より】4～6行目について、表33に2009年以降のデータ(豚資料10)を追記しましたが変動範囲に修正はありませんでした。

19
20 表27 サルモネラ属菌におけるERFX又はCPFX耐性の状況 **2009～2013年のデータを追記**

| | 牛及び豚由来合計 | | | |
|-------|----------|---------------------------------|---------------------------------|---|
| | 調査菌株数 | MIC 最小値 ($\mu\text{g/mL}$) | MIC 最高値 ($\mu\text{g/mL}$) | MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$) |
| 1999 | 11 | ≤ 0.05 | 0.1 | 0.1 |
| 2000 | 48 | ≤ 0.125 | 0.5 | 0.25 |
| 2001 | 8 | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 |
| 2002 | 4 | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 |
| 2003 | 4 | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 |
| 2004 | 8 | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 |
| 2005 | 6 | ≤ 0.125 | 0.25 | 0.25 |
| 2006 | 9 | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 |
| 2007 | 7 | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 | ≤ 0.125 |
| 2008 | 165 | 0.031 | 1 | 0.25 |
| 2009* | 106 | ≤ 0.125 | 1 | ≤ 0.125 |
| 2010* | 153 | ≤ 0.03 | 1 | 0.06 |
| 2011* | 113 | ≤ 0.03 | 1 | 0.125 |
| 2012* | 167 | ≤ 0.03 | 1 | 0.25 |
| 2013* | 116 | ≤ 0.03 | 0.5 | ≤ 0.03 |

1 * : 2008 年以降は病性鑑定材料分離株を対象にした調査での値である。

【事務局より】第 1 版の表 23 に 2009～2012 年のデータを追加したところ、調査年が増えてページに入らないため、表の縦横を入れ替えました。

2

3 ③ カンピロバクター属菌

4 牛からは主に *C. jejuni* が、豚からは主に *C. coli* がそれぞれ分離された (表 28、
5 29)。

6 牛由来 *C. jejuni* の耐性率は、2000～2008 年では 2006 年の 0.0 %を除き 8.8～
7 30.3 %の範囲で変動しており、大きな変動はないものと考えられた。 2009～2013
8 年では、24.4～57.4 %の範囲で変動していた。 耐性率の全国データの比較では、第
9 1 版で評価した第 2 クール以降、第 3 及び第 4 クールでは第 2 クールと統計学的に
10 有意な差は認められなかったが、第 5 クールにおいては、第 2 クールと統計学的な
11 有意差が認められた。 しかしながら、第 4 クールと第 5 クールの間には統計学的に
12 有意な差は認められなかった。 第 2 クールと第 5 クール間で有意な差が認められた
13 理由は、2012 年の耐性率が他の年に比較して高いことであった (表 28)。

14 豚由来 *C. coli* の耐性率は、1999～2008 年では 21.3～56.3 %の範囲で変動して
15 おり、異なる調査地域におけるデータの比較となるが、調査を開始した 1999 年の
16 21.3 %と 2007 年の 56.3 %のデータ間にのみ統計学的に有意な差が認められた (表
17 3424)。 また、1999 年、第 1 クール (2000 年～2003 年) 及び第 2 クール (2004
18 年～2007 年) の全国データの比較では、1999 年と第 2 クール間及び第 1 クールと
19 第 2 クール間で統計学的に有意な差が認められた。 第 2 クール以降では、2011 年
20 における耐性率が例年に比べて上昇しているため、第 2 クールと第 4 クールの耐性
21 率に統計学的な有意差が認められたが、第 2 クールと第 3 及び第 5 クール間で統計
22 学的に有意な差は認められなかった (表 28)。

23

【事務局より】

①19～22 行目については、表 35 に 2009 年以降のデータ（豚資料 10）を追記し、変動範囲を修正しました。
 ②2009～2013 年のデータの追記に伴い、前回の評価後からの耐性率の変動についても記載しました。ご確認をお願いいたします。
 ③上記の追記及びⅦの 2（2）の考察についてご審議をお願い致します。

1
2
3

表 28 牛由来 *C. jejuni* 及び豚由来 *C. coli* における ERFX 又は CPFY 耐性の状況

| 年 | 牛由来 <i>C. jejuni</i> | | | | | 豚由来 <i>C. coli</i> | | | | | |
|-------|----------------------|---------|------------------|--------------|------|--------------------|--------------|---------|--------------|-----|---------|
| | 調査菌株数 (株) | 耐性率 (%) | ブレイクポイント (µg/mL) | 調査菌株数 (株) | | 耐性率 (%) | 調査菌株数 (株) | 耐性率 (%) | 調査菌株数 (株) | | 耐性率 (%) |
| 1999 | 34 | 8.8 | 1.56 | (全国) | 34 | 8.8 | 47 | 21.3 | (全国) | 47 | 21.3 |
| 2000 | 43 | 16.3 | 1.56 | (第 1 クール) | 131 | 18.3 | 98 | 24.5 | (第 1 クール) | 289 | 27.7 |
| 2001 | 28 | 25 | 2 | | | | 68 | 23.5 | | | |
| 2002 | 26 | 15.4 | 2 | | | | 37 | 24.3 | | | |
| 2003 | 34 | 17.6 | 2 | | | | 86 | 34.9 | | | |
| 2004 | 37 | 16.2 | 2 | | | | 72 | 26.4 | | | |
| 2005 | 12 | 25 | 2 | (第 2 クール) | 75 | 20.0 | 49 | 30.6 | (第 2 クール) | 213 | 37.6 |
| 2006 | 4 | 0 | 2 | | | | 28 | 35.7 | | | |
| 2007 | 22 | 27.3 | 2 | | | | 64 | 56.3 | | | |
| 2008 | 33 | 30.3 | 2 | | | | (第 3 クール) | 78 | | | |
| 2009 | 45 | 24.4 | 2 | 43 | 39.5 | | | | | | |
| 2010* | 51 | 37.3 | 4 | 62 | 48.4 | | | | | | |
| 2011* | 51 | 29.4 | 4 | (第 4 クール) | 102 | 33.3 | 62 | 43.5 | (第 4 クール) | 107 | 55.1 |
| 2012* | 47 | 57.4 | 4 | | | | 45 | 71.1 | | | |
| 2013* | 71 | 32.4 | 4 | (第 5 クール) | 118 | 42.4 | 58 | 25.9 | (第 5 クール) | 100 | 33 |

4 * : 2010 年以降は EFRX に代わって CPFY が用いられている。

5
6

表 29 牛由来 *C. coli* 及び豚由来 *C. jejuni* における ERFX 又は CPFY 耐性の状況

| | 牛由来 <i>C. coli</i> | | 豚由来 <i>C. jejuni</i> | |
|-------|--------------------|---------|----------------------|---------|
| | 調査菌株数 (株) | 耐性率 (%) | 調査菌株数 (株) | 耐性率 (%) |
| 1999 | 0 | - | 3 | 33.3 |
| 2000 | 3 | 33.3 | 1 | 0 |
| 2001 | 5 | 80 | 0 | - |
| 2002 | 2 | 0 | 2 | 100 |
| 2003 | 2 | 50 | 0 | - |
| 2004 | 0 | - | 0 | - |
| 2005 | 0 | - | 2 | 100 |
| 2006 | 0 | - | 0 | - |
| 2007 | 5 | 60 | 0 | - |
| 2008 | 3 | 33.3 | 0 | - |
| 2009 | 6 | 50 | 0 | - |
| 2010* | 3 | 33.3 | 0 | - |
| 2011* | 9 | 55.6 | 1 | 100 |
| 2012* | 5 | 40 | 2 | 100 |
| 2013* | 4 | 100 | 2 | 0 |

1
2

【事務局より】

第1版の表を差替えました。変更点は以下のとおりです。

- ①縦横を入れ替え、縦の行に年、横の列に分離株数等を記載しました。
- ②「牛及び豚由来合計」は本文で言及されないことから削除しました。
- ③今回の評価で牛由来 *C. jejuni* のクール間での耐性率を比較していることから、牛由来 *C. jejuni* についてもクールの列を追加しました。
- ④③に伴い、牛由来 *C. jejuni* 及び豚由来 *C. coli* と牛由来 *C. coli* 及び豚由来 *C. jejuni* の2つの表に分割しました。
- ⑤2008年の豚由来 *C. coli* のデータについて、農林水産省から修正がありました。

3

4 (3) 動物用医薬品としてフルオロキノロン系抗菌性物質製剤を使用した農場における薬
5 剤耐性の状況

6 フルオロキノロン系抗菌性物質製剤を使用した施設において対象動物から分離し
7 た菌に関する薬剤感受性調査の実施及びその結果についての報告が承認取得者に義
8 務付けられている(表 3625~4127)。(参照 41) 今回新たに、ERFX を使用した施設
9 において、2007、2009 及び 2011 年に牛及び豚から分離した菌に関する薬剤感受性調
10 査の報告が提出された。(参照 113~115 : 豚資料 11~13)

11

12 ① 大腸菌

13 ERFX に対する薬剤耐性菌が牛及び豚ともに検出されており、2003 年及び 2005
14 年の耐性率は 0.0~6.4 % の範囲で、JVARM の調査結果とほぼ同等であった。他の
15 フルオロキノロン系抗菌性物質 (OBFX、DFLX、DNFX、NFLX) に対しても、
16 感受性が低下していると考えられる菌株が検出された。2007、2009 及び 2011 年に
17 ERFX を使用した農場から牛及び豚由来大腸菌の耐性率は、0~24.4% の範囲だった
18 (表 30、31)。

19

20 表 30 フルオロキノロン系抗菌性物質 (ERFX、DFLX、NFLX) を使用した家畜又は農
21 場における大腸菌 *E. coli* の薬剤感受性 2007、09 及び 11 年のデータを追記

| 成分名 | 畜種 | 投与経路 | 項目 | 2003 年 | 2005 年 | 2007 年 | 2009 年 | 2011 年 |
|------|----|------|-------------------|---------|---------|------------|-----------|----------|
| ERFX | 牛 | 強制経口 | 農場数 | 23 | 51 | 89 | 50 | 54 |
| | | | 検体数 | 25 | 51 | 89 | 50 | 54 |
| | | | 菌株数 | 49 | 86 | 151 | 97 | 95 |
| | | | MIC 範囲 | ≤0.06~1 | ≤0.06~1 | ≤0.06~>128 | ≤0.06~0.5 | ≤0.06~64 |
| | | | MIC ₅₀ | ≤0.06 | ≤0.06 | ≤0.06 | ≤0.06 | ≤0.06 |
| | | | MIC ₉₀ | ≤0.06 | 0.25 | 16 | ≤0.06 | 2 |
| | | | 耐性率(%) | 0 | 1.2 | 10.6 | 0 | 12.6 |
| ERFX | 牛 | 注射 | 農場数 | 56 | 64 | 131 | 89 | 56 |
| | | | 検体数 | 56 | 64 | 131 | 89 | 56 |
| | | | 菌株数 | 112 | 109 | 220 | 162 | 101 |
| | | | MIC 範囲 | ≤0.06~ | ≤0.06~ | ≤0.06~ | ≤0.06~ | ≤0.06~ |

| | | | | | | | | |
|------|---|----|-------------------|----------------|----------------|--------------|--------------|--------------|
| | | | | 128 | 128 | 128 | 64 | 64 |
| | | | MIC ₅₀ | ≦0.06 | ≦0.06 | ≦0.06 | ≦0.06 | ≦0.06 |
| | | | MIC ₉₀ | ≦0.06 | 0.5 | 16 | ≦0.06 | 2 |
| | | | 耐性率(%) | 3.6 | 6.4 | 12.7 | 1.9 | 11.9 |
| ERFX | 豚 | 注射 | 農場数 | 29 | 48 | 54 | 42 | 47 |
| | | | 検体数 | 34 | 48 | 54 | 42 | 47 |
| | | | 菌株数 | 67 | 83 | 92 | 77 | 78 |
| | | | MIC 範囲 | ≦0.06 | ≦0.06~ 64 | ≦0.06~ 64 | ≦0.06~ 16 | ≦0.06~ 32 |
| | | | MIC ₅₀ | ≦0.06 | ≦0.06 | ≦0.06 | ≦0.06 | 0.5 |
| | | | MIC ₉₀ | ≦0.06 | 0.25 | 0.5 | 0.5 | 16 |
| | | | 耐性率(%) | 0 | 2.4 | 4.3 | 3.9 | 24.4 |
| DFLX | 豚 | 飲水 | 農場数 | 2 | 2 | | | |
| | | | 検体数 | 60 | 65 | | | |
| | | | 菌株数 | 116 | 112 | | | |
| | | | MIC 範囲 | ≦0.06~ >128 | 0.125~> 128 | | | |
| | | | MIC ₅₀ | 4 | 4 | | | |
| | | | MIC ₉₀ | >128 | >128 | | | |
| NFLX | 豚 | 混餌 | 農場数 | 128 | 10 | | | |
| | | | 検体数 | 674 | 152 | | | |
| | | | 菌株数 | 481 | 69 | | | |
| | | | MIC 範囲 | — | <0.06~ 64 | | | |
| | | | MIC ₅₀ | <0.06 | <0.06 | | | |
| | | | MIC ₉₀ | — | 16 | | | |

※単位：μg/mL

1
2
3 表 31 フルオロキノロン系抗菌性物質 (OBFX、DNFX) を使用した家畜又は農場にお
4 ける大腸菌 *E. coli* の薬剤感受性

| 成分名 | 畜種 | 投与経路 | 項目 | 2004年 | 2006年 |
|------|----|------|-------------------|-------------|-----------|
| OBFX | 牛 | 注射 | 農場数 | 1 | 4 |
| | | | 検体数 | 10 | 50 |
| | | | 菌株数 | 20 | 84 |
| | | | MIC 範囲 | ≦0.06~0.125 | ≦0.06~128 |
| | | | MIC ₅₀ | ≦0.06 | ≦0.06 |
| | | | MIC ₉₀ | 0.125 | 0.125 |
| OBFX | 豚 | 注射 | 農場数 | — | 6 |
| | | | 検体数 | — | 60 |
| | | | 菌株数 | — | 53 |
| | | | MIC 範囲 | — | ≦0.06~128 |
| | | | MIC ₅₀ | — | 0.125 |
| | | | MIC ₉₀ | — | 32 |
| DNFX | 牛 | 注射 | 農場数 | 6 | 6 |
| | | | 検体数 | 47 | 40 |
| | | | 菌株数 | 94 | 78 |

| | | | | | |
|------|---|----|-------------------|-------------|-------------|
| | | | MIC 範囲 | ≤0.063~>128 | ≤0.063~>128 |
| | | | MIC ₅₀ | ≤0.063 | ≤0.063 |
| | | | MIC ₉₀ | 64 | 32 |
| DNFX | 豚 | 注射 | 農場数 | 6 | 9 |
| | | | 検体数 | 47 | 36 |
| | | | 菌株数 | 84 | 66 |
| | | | MIC 範囲 | ≤0.063~128 | ≤0.063~32 |
| | | | MIC ₅₀ | ≤0.063 | ≤0.063 |
| | | | MIC ₉₀ | 64 | 16 |

※単位：μg/mL

② サルモネラ属菌

薬剤感受性調査のための分離菌株数（豚由来のみ）が非常に少なかったが、分離された 8 菌株については、MIC 分布域から、フルオロキノロン系抗菌性物質（DNFX、NFLX）に対する感受性は維持されていると考えられた（表 32、33）。

表 32 フルオロキノロン系抗菌性物質（DNFX）を使用した家畜又は農場における *Salmonella* sp. サルモネラ属菌の薬剤感受性

| 成分名 | 畜種 | 投与経路 | 項目 | 2004 年 | 2006 年 |
|------|----|------|-------------------|--------|--------|
| DNFX | 豚 | 注射 | 農場数 | 6 | 9 |
| | | | 検体数 | 47 | 36 |
| | | | 菌株数 | 2 | — |
| | | | MIC 範囲 | ≤0.063 | — |
| | | | MIC ₅₀ | — | — |
| | | | MIC ₉₀ | ≤0.063 | — |

※単位：μg/mL

表 33 フルオロキノロン系抗菌性物質（NFLX）を使用した家畜又は農場における *Salmonella* sp. サルモネラ属菌の薬剤感受性

| 成分名 | 畜種 | 投与経路 | 項目 | 2003 年 | 2005 年 |
|------|----|------|-------------------|---------|--------|
| NFLX | 豚 | 混餌 | 農場数 | 128 | 10 |
| | | | 検体数 | 674 | 152 |
| | | | 菌株数 | 6 | — |
| | | | MIC 範囲 | <0.06~1 | — |
| | | | MIC ₅₀ | <0.06 | — |
| | | | MIC ₉₀ | 1 | — |

※単位：μg/mL

③ カンピロバクター属菌

薬剤感受性調査のための分離菌株数が少ない場合が多かったが、ERFX に対する薬剤耐性菌が牛及び豚ともに発生しており、耐性率は概ね数十%であった。他のフルオロキノロン系抗菌性物質（OBFX、DNFX、NFLX）に対しても、感受性が低下していると考えられる菌株が検出された（表 34、35）。

1 2007、2009 及び 2011 年に ERFX を使用した農場から牛及び豚由来カンピロバ
 2 クター属菌については、分離菌株数が少ない場合が多かったが、ERFX に対する耐
 3 性菌が牛及び豚に認められ、耐性率は約数十%だった。

4
 5 表 34 10フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における *Campylobacter*
 6 *sp.*カンピロバクター属菌の薬剤感受性 2007、09 及び 11 年のデータを追記

| 成分名 | 畜種 | 投与経路 | 項目 | 2003 年 | 2005 年 | 2007 年 | 2009 年 | 2011 年 |
|-------------------|----|------|-------------------|---------------|-------------|--------------|----------------------------|----------------------------|
| ERFX | 牛 | 強制経口 | 農場数 | 23 | 51 | 89 | 50 | 54 |
| | | | 検体数 | 25 | 51 | 89 | 50 | 54 |
| | | | 菌株数 | 10 | 4 | 9 | 16 | 5 |
| | | | MIC 範囲 | ≤0.06~ 2 | ≤0.06~ 8 | ≤0.06~ 32 | ≤0.06~ 16 | ≤0.06~ 16 |
| | | | MIC ₅₀ | 0.5 | ≤0.06 | ≤0.5 | ≤0.06~ 8 ¹⁾ | ≤0.06 ³⁾ |
| | | | MIC ₉₀ | 2 | 8 | 32 | ≤0.06~ 16 ¹⁾ | 16 ³⁾ |
| | | | 耐性率 (%) | 20 | 50 | 7.4 | 0~75 ¹⁾ | 0~25 ³⁾ |
| ERFX | 牛 | 注射 | 農場数 | 56 | 64 | 131 | 89 | 56 |
| | | | 検体数 | 56 | 64 | 131 | 89 | 56 |
| | | | 菌株数 | 24 | 10 | 18 | 16 | 8 |
| | | | MIC 範囲 | ≤0.06~ 16 | ≤0.06~ 8 | ≤0.06~ 32 | ≤0.06~ 16 | ≤0.06~ 128 |
| | | | MIC ₅₀ | ≤0.06 | ≤0.06 | ≤0.06 | ≤0.06~ 8 ¹⁾ | ≤0.06 ³⁾ |
| | | | MIC ₉₀ | 16 | 4 | 32 | ≤0.06~ 16 ¹⁾ | 16 ³⁾ |
| | | | 耐性率 (%) | 25 | 30 | 27.8 | 0~80 ¹⁾ | 16.7~ 100 ²⁾ |
| ERFX | 豚 | 注射 | 農場数 | 29 | 48 | 54 | 42 | 47 |
| | | | 検体数 | 34 | 48 | 54 | 42 | 47 |
| | | | 菌株数 | 26 | 7 | 25 | 8 | 20 |
| | | | MIC 範囲 | ≤0.06 | ≤0.06~ 2 | ≤0.06~ 64 | ≤0.06~ 32 | ≤0.06~ 64 |
| | | | MIC ₅₀ | ≤0.06 | ≤0.06 | ≤0.06 | ≤0.06~ 8 ¹⁾ | ≤0.06~ 32 ¹⁾ |
| | | | MIC ₉₀ | ≤0.06 | 2 | 32 | ≤0.06~ 32 ¹⁾ | ≤0.5~ 64 ¹⁾ |
| | | | 耐性率 (%) | — | — | 24 | 0~66.7 ¹⁾ | 0~100 ¹⁾ |
| NFLX | 豚 | 混餌 | 農場数 | 128 | 10 | | | |
| | | | 検体数 | 674 | 152 | | | |
| | | | 菌株数 | 452 | 67 | | | |
| | | | MIC 範囲 | <0.06~ 128 | 0.12~64 | | | |
| | | | MIC ₅₀ | 8 | 4 | | | |
| MIC ₉₀ | 32 | 16 | | | | | | |

7 ※MIC の単位 : µg/mL

- 1) : *Campylobacter coli*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter sp.*の各々に対する数値があるため、それらの最小値と最大値の範囲で示した。
- 2) : *C. jejuni*, *Campylobacter sp.*の各々に対する数値があるため、それらの最小値と最大値の範囲で示した。
- 3) : *C. jejuni*, *Campylobacter sp.*の各々に対する数値があるが、*Campylobacter sp.* は株数が2以下のため、*C. jejuni*の数値を示した。

【事務局より】2009 及び 2011 年は *C. jejuni*, *C. coli* 及び *Campylobacter sp.*について報告されていますが、各菌種の株数が少ないため、MIC についてはそれぞれの最大値及び最小値、耐性率についてはカンピロバクター属の合計として記載し、その旨を脚注に記載しました。

内訳は以下のとおりです。

<2009 年>

- ① 牛の経口剤使用農場からの分離 10 株の内訳として、*C. coli* 2 株、*C. jejuni* 4 株、*Campylobacter sp.* 4 株で、*C. coli* 2 株、*C. jejuni* 4 株から耐性株は認められず、*Campylobacter sp.* 4 株のうち 3 株が ERFX に耐性だったと報告されています。(豚資料 12 p. 12 表 26)
- ② 牛の注射剤使用農場からの分離 16 株の内訳は、*C. coli* 3 株 (うち耐性株数 0)、*C. jejuni* 8 株 (うち耐性株数 3)、*Campylobacter sp.* 5 株 (うち耐性株数 4) と報告されています。(豚資料 12 p. 16 表 34)
- ③ 豚の注射剤使用農場からの分離 8 株の内訳は、*C. coli* 1 株 (うち耐性株数 0)、*C. jejuni* 1 株 (うち耐性株数 0)、*Campylobacter sp.* 6 株 (うち耐性株数 4) と報告されています。(豚資料 12 p. 20 表 42)

<2011 年>

- ① 牛の経口剤使用農場からの分離 5 株の内訳は、*C. coli* 0 株、*C. jejuni* 4 株 (うち耐性株数 1)、*Campylobacter sp.* 1 株 (うち耐性株数 0) と報告されています。(豚資料 13 p. 12 表 26)
- ② 牛の注射剤使用農場からの分離 8 株の内訳は、*C. coli* 0 株、*C. jejuni* 6 株 (うち耐性株数 1)、*Campylobacter sp.* 2 株 (うち耐性株数 2) と報告されています。(豚資料 13 p. 16 表 34)
- ③ 豚の注射剤使用農場からの分離 20 株の内訳は、*C. coli* 2 株 (うち耐性株数 0)、*C. jejuni* 4 株 (うち耐性株数 1)、*Campylobacter sp.* 14 株 (うち耐性株数 14) と報告されています。(豚資料 13 p. 20 表 42)

7
8 表 35 フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における *Campylobacter*
9 *sp.*カンピロバクター属菌の薬剤感受性

| 成分名 | 畜種 | 投与経路 | 項目 | 2004 年 | 2006 年 |
|------|----|------|-------------------|--------|----------|
| OBFX | 豚 | 注射 | 農場数 | — | 6 |
| | | | 検体数 | — | 60 |
| | | | 菌株数 | — | 57 |
| | | | MIC 範囲 | — | ≤0.06~32 |
| | | | MIC ₅₀ | — | 0.25 |
| | | | MIC ₉₀ | — | 16 |
| DNFX | 牛 | 注射 | 農場数 | 6 | 6 |
| | | | 検体数 | 47 | 40 |
| | | | 菌株数 | 8 | 2 |
| | | | MIC 範囲 | 0.5~16 | 32 |
| | | | MIC ₅₀ | 4 | — |
| | | | MIC ₉₀ | 16 | 32 |
| DNFX | 豚 | 注射 | 農場数 | 6 | 9 |
| | | | 検体数 | 47 | 36 |

| | | | | |
|--|--|-------------------|------|-------|
| | | 菌株数 | 8 | 10 |
| | | MIC 範囲 | 2~16 | 1~128 |
| | | MIC ₅₀ | 2 | 64 |
| | | MIC ₉₀ | 16 | 128 |

※単位：μg/mL

(4) 家畜分野におけるフルオロキノロン耐性に関するその他の知見

国内の病性鑑定材料から 2001~2004 年に分離した大腸菌（牛由来 57 菌株、豚由来 118 菌株）における調査では、ERFX に対する耐性率は、牛由来菌株で 10.3 %、豚由来菌株で 11.9 %であったと報告されている。（参照 42）

2002~2005 年に国内で分離された *S. Typhimurium* の牛臨床由来 104 菌株及び豚臨床由来 48 菌株の調査において、高度な ERFX 耐性（MIC 16 μg/mL）が牛由来の 1 株で報告されている。また、国内で分離された多剤耐性サルモネラ系統の調査においても、牛由来 1 株（2001 年）がフルオロキノロン耐性（CPFX の MIC 24 μg/mL、NFLX の MIC 32 μg/mL）を示したと報告されている。（参照 43、44）

OBFX 製剤については、投与前後における大腸菌の薬剤感受性の変化が調査されている（表 36~38）。（参照 37）

表 36 OBFX 製剤の投与前後における豚糞便由来菌株の薬剤感受性（MIC）①

| 菌種 | 調査時期 | OBFX | ERFX |
|-----------------------|-----------|-----------|-------------|
| 大腸菌 <i>E. coli</i> | 投与前 | 0.05~0.78 | 0.0125~0.2 |
| | 最終投与 6 日後 | 0.05~3.13 | 0.0125~0.78 |

※単位：μg/mL

※投与方法：5 mg/kg 体重を 3 日間飲水投与

※調査菌株数は各区 15 菌株

表 37 OBFX 製剤の投与前後における豚糞便由来菌株の薬剤感受性（MIC）②

| 菌種 | 調査時期 | MIC 範囲 | MIC ₅₀ | MIC ₉₀ |
|----------------|------------|------------|-------------------|-------------------|
| <i>E. coli</i> | 投与前 | 0.025~0.2 | 0.1 | 0.2 |
| | 投与期間中 | 0.05~6.25 | 0.2 | 3.13 |
| | 最終投与 1 日後 | 0.025~>100 | 0.78 | 50 |
| | 最終投与 7 日後 | 0.025~0.39 | 0.1 | 0.39 |
| | 最終投与 14 日後 | 0.1~1.56 | 0.1 | 0.78 |

※単位：μg/mL

※投与方法：5 mg/kg 体重を 3 日間飲水投与

※調査菌株数は各区 32 菌株

表 38 OBFX 製剤の投与前後における豚房床面由来菌株の薬剤感受性（MIC）

| 菌種 | 投与量 | 調査時期 | OBFX | ERFX |
|----------------|------------|------------|------------|-------------|
| <i>E. coli</i> | — | 投与前 | 0.025~0.39 | 0.0125~0.39 |
| | 5 mg/kg 体重 | 最終投与 5 日後 | 0.05~0.1 | 0.025~0.1 |
| | | 最終投与 1 か月後 | 0.025~0.1 | 0.0125~0.05 |

| | | | | |
|--|-------------|------------|-----------|-------------|
| | 10 mg/kg 体重 | 最終投与 5 日後 | 0.025~0.2 | 0.025~0.2 |
| | | 最終投与 1 か月後 | 0.025~0.1 | 0.0125~0.05 |

※単位：μg/mL

※投与方法：3 日間飲水投与

※大腸菌 *E. coli* の調査菌株数は、投与前：15 菌株、最終投与 5 日後：4~5 菌株、最終投与 1 か月後：6 菌株

また、2012 年度に農林水産省で実施したと畜場における健康家畜由来細菌の薬剤耐性菌モニタリングにおける、牛及び豚由来一般大腸菌及びカンピロバクター属菌の CPFY に対する耐性率は表 39 に示すとおりである。(参照 116：追加資料 1)

表 39 と畜場における牛及び豚由来一般大腸菌及びカンピロバクター属菌の CPFY 耐性の状況 (2012 年)

| 菌種 | 動物種 | 調査株数 | MIC 範囲 (μg/mL) | MIC ₅₀ (μg/mL) | MIC ₉₀ (μg/mL) | 耐性株数 | 耐性率 |
|-----------------------------|-----|------|----------------|---------------------------|---------------------------|------|------|
| <i>Escherichia coli</i> | 牛 | 248 | ≤0.03~0.5 | ≤0.03 | ≤0.03 | 0 | 0 |
| <i>E. coli</i> | 豚 | 195 | ≤0.03~>4 | ≤0.03 | ≤0.03 | 3 | 1.5 |
| <i>Campylobacter jejuni</i> | 牛 | 82 | 0.06~64 | 0.25 | 16 | 28 | 34.1 |
| <i>Campylobacter coli</i> | 豚 | 129 | 0.06~>64 | 0.5 | 32 | 60 | 46.5 |

試験薬剤は CPFY (ブレイクポイントは 4 μg/mL)

国内で承認されている用法・用量でのフルオロキノロンの投与により、豚の生体内でフルオロキノロン耐性カンピロバクター属菌が選択され、豚舎内に広がったという報告がある。(参照 117：追加資料 5) また、中国において投与後一週間未満でフルオロキノロン耐性大腸菌が検出されたとの報告がある。(参照 118：追加資料 6)

【事務局より】 前回の評価後 (2014 年及び 2012 年) に報告された文献です。中国の文献 (追加資料 6) については、投与前からフルオロキノロン耐性大腸菌検出されていることから、参考データとしての記載が適当と考えています。ご検討をお願いいたします。

2. フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性

(1) フルオロキノロン耐性の獲得の可能性

MIC の 4 倍濃度における OFLX 及び CPFY に対する大腸菌 *E. coli* の耐性菌出現頻度は $<1.0 \times 10^{-9} \sim 2.7 \times 10^{-8}$ であった。*in vitro* における大腸菌 *E. coli* の耐性獲得 (増量継代法) が、OFLX、CPFY 及び NFLX について試験されており、7 代の継代培養後、MIC が 2~8 倍に上昇したと報告されている。(参照 45)

また、MIC の 4 倍濃度における OFLX 及び CPFY に対する大腸菌 *E. coli* の耐性菌出現頻度は $<2.2 \times 10^{-9} \sim 5.2 \times 10^{-9}$ と低く、その濃度で選択された耐性菌の MIC も、選択濃度の 2~4 倍であったという報告もある。(参照 21)

in vitro における OBFY に対する自然耐性菌の出現頻度が、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) や大腸菌 *E. coli* 等 6 菌種において調査されており、ほとんどの菌種で 10^{-9} 以下と低頻度であった。また、健康豚由来の大腸菌 *E. coli*、*E. faecalis* 等を用いた *in*

1 vitro 耐性獲得試験を実施したところ、各菌株を 20 代継代した株において、MIC の上
2 昇は 2 倍以下であった。(参照 37)

3 C. jejuni の in vitro における CPFEX に対する耐性株出現頻度は、CPFEX 濃度が MIC
4 の 5 倍濃度 (0.625 µg/mL) のとき 1.17×10^{-6} であった。(参照 119 : 追加資料 11(鶏
5 FQ 参照 86)) また、別の報告では、CPFEX 濃度が 1µg/mL の時の C. jejuni の基準株、
6 鶏由来株及び牛由来株における耐性菌出現頻度は $4.2 \times 10^{-9} \sim 2.9 \times 10^{-6}$ 、同じ濃度での
7 C. coli の鶏由来株及び豚由来株における耐性菌出現頻度は $1.3 \times 10^{-8} \sim 7.0 \times 10^{-3}$ であ
8 り、(参照 120 : 追加資料 12(鶏 FQ 参照 87)) 大腸菌やサルモネラと比較して高い頻
9 度を示す株が認められた。カンピロバクターの耐性獲得頻度を決定づける要素として、
10 薬物排泄ポンプの関与が示されている。排泄ポンプが機能しない株を使用して、in
11 vitro での耐性獲得状況を比較したところ、排泄ポンプが機能しない株は、フルオロキ
12 ノロン耐性の出現頻度が 1,000 分の 1 に低下していた。また、野外株ではフルオロキ
13 ノロンの暴露の濃度による変異頻度の変動が小さかったが、ポンプが機能しない株で
14 は、暴露の濃度が高くなると変異頻度が 1,000 分の 1 から 10,000 分の 1 に低下して
15 いた。(参照 119 : 追加資料 11(鶏 FQ 参照 86))

【事務局より】

鶏 FQ の評価の際に追記された記載で、カンピロバクターの耐性獲得に関する記述であるため、追記しました。

16
17 (2) キノロン耐性遺伝子がフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC に与える影響

18 キノロン耐性遺伝子は互いに相加・相乗効果を持ち、DNA ジャイレースやトポイ
19 ソメラーゼ IV の変異の程度に応じて耐性度が上昇したり、他の耐性遺伝子を獲得す
20 ることにより、さらに耐性度が上昇することが知られている。

21 また、プラスミド上に存在する *qnr* 遺伝子、*aac(6′)-Ib-cr* 遺伝子及び *qepA* 遺伝子
22 は、MIC の上昇に対する作用は低いものの、フルオロキノロン系抗菌性物質の存在下
23 において、*gyrA* 遺伝子や *parC* 遺伝子の変異によるフルオロキノロン耐性を獲得した
24 持⇒突然変異体の選択を促進する効果があると報告されている。(参照 30、46)

25
26 ① 大腸菌における *gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子が MIC に与える影響

27 *gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子の変異程度により、フルオロキノロン系抗菌性物
28 質 (NFLX、CPFEX 等 6 種類) の MIC がどのように上昇するかが調査されている。
29 *gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子を持たない系統の MIC (0.01~0.06 µg/mL) と比較
30 すると、*gyrA* 遺伝子 (1 か所の変異) により約 10 倍、*gyrA* 遺伝子 (1 か所の変異)
31 に *parC* 遺伝子 (1~2 か所の変異) が加わると約 10~100 倍、*gyrA* 遺伝子及び *parC*
32 遺伝子 (それぞれ 2 か所変異) により約 1,000~10,000 倍に、MIC が上昇すると報
33 告されている。(参照 47)

34
35 ② 大腸菌におけるプラスミド上の *qnr* 遺伝子及び *aac(6′)-Ib-cr* 遺伝子が MIC に与え
36 る影響

37 *qnr* 遺伝子を持たない系統のフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC₉₀ (CPFEX :
38 0.008 µg/mL、LVFX : 0.015 µg/mL) は、*qnr* 遺伝子を持つことにより、CPFEX 及

1 び LVFX ではともに約 30 倍（調査したフルオロキノロン系抗菌性物質全体では約
2 16～125 倍）に上昇すると報告されている。（参照 30）

3 同様に、*aac(6′)-Ib-cr* 遺伝子を持たない系統が、この遺伝子を持つことにより、
4 CPFEX 及び NFLX の MIC が約 3～4 倍に上昇することが報告されている。（参照
5 30）

6 これらの耐性遺伝子は相加的な効果があり、耐性遺伝子を持たない系統（CPFEX
7 の MIC : 0.008 μg/mL）が *qnr* 遺伝子を持つことにより、CPFEX の MIC は 0.125
8 ～0.25μg/mL に上昇し、さらに *qnr* 遺伝子及び *aac(6′)-Ib-cr* 遺伝子の両方を持つと、
9 CPFEX の MIC は 1.0～2.0 μg/mL に上昇することが報告されている。（参照 31）

11 ③ 大腸菌におけるプラスミド上の *qepA* 遺伝子が MIC に与える影響

12 *qepA* 遺伝子を持たない系統のフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC（ERFX 及
13 び NFLX : 0.03 μg/mL）は、*qepA* 遺伝子を持つことにより、約 1～32 倍に上昇す
14 ると報告されている。（参照 48）

15
16 以上のように、フルオロキノロン系抗菌性物質の継続した使用により、ある耐性遺
17 伝子を保有した細菌が、さらに他の耐性遺伝子を保有することで、その MIC がさら
18 に上昇し、結果として、ハザードが選択される可能性が高くなると考えられる。

20 (3) フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能 21 性

22 *gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子がプラスミドにより伝達される可能性は低いと考えら
23 れているが、最近、染色体上で変異した *gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子が高頻度伝達
24 性プラスミドの共存下で伝達されるという、大腸菌を用いた実験が報告されている。

25 また、フルオロキノロン耐性決定因子である *qnr* 遺伝子、*aac(6′)-Ib-cr* 遺伝子及び
26 *qepA* 遺伝子はプラスミド上にあることから、細菌間で伝達される可能性があると考
27 えられる。

28 ヒト臨床分野における *qnr* 遺伝子については、国内の腸内細菌科菌種 441 株の調査
29 （2002 年）では、*Enterobacter spp.* 及び *Citrobacter spp.* から各 1 株が検出されてい
30 るほか、中国で分離されたキノロン高度耐性大腸菌のうち約 8 % から検出されている。
31 *qepA* 遺伝子については、国内の臨床分野から分離された大腸菌 751 株（2002～2006
32 年）の調査では、*qepA* 遺伝子を保有している大腸菌は 0.3 %（2 株）であったと報告
33 されている。また、これらの伝達性キノロン耐性遺伝子は、海外における動物由来大
34 腸菌 *E. coli* で報告されているほか、国内においても、*qnr* 遺伝子が牛由来 *S.*
35 *Typhimurium* で報告されている（参照 49～53）。

36 以上のように、キノロン耐性遺伝子は細菌間で伝達される可能性があり、フルオロ
37 キノロン系抗菌性物質の使用により、ある耐性遺伝子を保有した細菌が他の細菌に対
38 して耐性遺伝子を伝達することにより、MIC が上昇し、結果として、ハザードが選択
39 される可能性が高くなると考えられる。

3. フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況

2012~~11~~年のフルオロキノロン系抗菌性物質の推定原体販売量は、牛用が年間612689kg、豚用が1,3981,990kg、鶏用が1,5093,728 kgであり、牛及び豚鶏用が全体の5758%を占めている。(参照 104：豚資料 14)

JVARM で、農場での動物用抗菌性物質の使用状況の調査が行われているが、フルオロキノロン系抗菌性物質が使用されている農場の割合は、肥育牛 1.48%、肥育豚 2.04%、肉用鶏 3.08%であった (2004 年～2007 年)。(参照 121：追加資料 13(鶏 FQ 参照 98))

【事務局より】鶏 FQ の評価書で追加された項目です。抗菌性物質の販売量のデータは、29 行目からの記載は、表 14 に基づき修正しました。36 行目からの記載は文献データでその後の報告がありませんでした。

V. 暴露評価に関する知見

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

1. 牛及び豚由来食品の消費量

牛及び豚由来食品の「年間 1 人当たり消費量 1 人 1 年供給純食料 (kg)」は表 40 のとおりであり、牛肉及び牛乳・乳製品は、2000 年をピークにやや減少傾向にあるが、豚肉は 2000 年以降ほぼ横ばい傾向である。(参照 54) (参照 122：追加資料 2)

表 31 牛及び豚由来食品の 1 人 1 年供給純食料 (単位：kg)

| | 1985 年 | 2000 年 | 2004 年 | 2005 年 | 2006 年 |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 肉類 (牛) | 3.9 | 7.6 | 5.6 | 5.6 | 5.5 |
| 肉類 (豚) | 9.3 | 10.6 | 12.0 | 12.1 | 11.5 |
| 牛乳・乳製品 | 70.6 | 94.2 | 93.9 | 91.8 | 92.2 |

表 40 牛及び豚由来食品の年間 1 人当たり消費量 (純食料ベース)

| 品目 | 年 | 1985 | 2000 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 |
|--------|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 牛肉 | 消費量 (kg) | 3.9 | 7.6 | 5.6 | 5.6 | 5.5 | 5.7 | 5.7 | 5.8 | 5.9 | 6.0 | 5.9 |
| | 自給率 (%) | 72 | 34 | 44 | 43 | 43 | 43 | 44 | 43 | 42 | 40 | 42 |
| 牛乳・乳製品 | 消費量 (kg) | 70.6 | 94.2 | 93.9 | 91.8 | 92.1 | 93.1 | 86.0 | 84.5 | 86.4 | 88.6 | 89.5 |
| | 自給率 (%) | 85 | 68 | 67 | 68 | 67 | 66 | 70 | 71 | 67 | 65 | 65 |
| 豚肉 | 消費量 (kg) | 9.3 | 10.6 | 12.0 | 12.1 | 11.5 | 11.5 | 11.7 | 11.5 | 11.7 | 11.9 | 11.8 |
| | 自給率 (%) | 86 | 57 | 51 | 50 | 52 | 52 | 52 | 55 | 53 | 52 | 53 |

1
2
3 **【事務局より】** 2010 年の評価の際は「牛及び豚由来食品の 1 人 1 年供給純食料」を記載していま
4 したが、鶏 FQ の評価の際に年間 1 人当たり消費量及び自給率の方が適切との御指摘がありました
5 5
6 6
7 7
8 8
9 9

2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性

10
11 ハザードとして特定したフルオロキノロン耐性菌については、当該細菌の非薬剤耐性
12 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
13 13
14 14
15 15
16 16
17 17
18 18
19 19
20 20

(1) 腸管出血性大腸菌

① 抵抗性、生残性及び増殖性

21
22 熱に対する抵抗性では、リン酸緩衝液中における D 値⁵（90%の菌を死滅させる
23 23
24 24
25 25
26 26
27 27
28 28

29
30 酸に対する抵抗性では、本菌は各種の食品中で pH4.0 までは発育可能で、pH2.0
31 31
32 32
33 33
34 34

凍結における生残性については、本菌を接種した食品を冷凍保存（-20℃で 9 か
月間）した試験において、食肉の菌数は大きく増減しなかったものの、牛乳の菌数
は徐々に減少したと報告されている。また、本菌を添加した食肉（ミノ、大腸、レ
バー）を冷凍保存（-30℃）した試験では、食肉の種類に関係なく、3 か月後には
1/10~1/100 の菌数となった。（参照 57、58）

乾燥に対する抵抗性では、水分活性 0.34~0.68、塩分濃度 0.5~3.0% の条件下で、
5℃に保存した牛肉粉中の本菌は 8 週間後まで生存が確認されている。（参照 55）

牛糞便中においても、本菌は 22℃で 49~56 日間、5℃で 63~72 日間生存した。
（参照 55）

増殖性については、発育温度領域は 8~46℃、発育塩分濃度領域は 0~6.5%、発
育 pH 領域は 4.4~9.0、発育水分活性域は 0.95 以上とされており、特に、培養温度
25~43.5℃、塩分濃度 0.5~6.0%、pH5.5~7.0 で活発に増殖すると報告されてい
る。（参照 56、59）

【事務局より】 微生物・ウイルスの評価書を参考に、D 値に関する説明を脚注に記載しまし
た。

② 生存能力及び分布状況等

本菌は通常の自然環境下において長く生存し、低温、低栄養、紫外線等の過酷な
自然環境下においても、「生存しているが培養不可能」な状態（VBNC : Viable but
Non-Culturable）で長く存在できる。（参照 56）

本菌については、牛、豚、めん羊等のほ乳動物や鳥類の腸管内に存在している。

⁵ 最初に生存していた菌数を 1/10 に減少させる（つまり 90%を死滅させる）のに要する加熱時間を分単位で表したもの（D-value : Decimal reduction time）。

1 国内の牛における保菌状況は、培養法による O157 については 0.6～3.6 %、PCR
2 法による腸管出血性大腸菌については約 30～80 %と報告されている。また、国内
3 の豚における培養法による O157 の保菌状況は 0.0 %及び 14.0 %と報告されている。
4 (参照 56、60)

6 (2) サルモネラ属菌

7 ① 抵抗性、生残性及び増殖性

8 熱に対する抵抗性では、リン酸緩衝液中における D 値は 62.8℃で 36～42 秒であ
9 った。(参照 55)

10 酸に対する抵抗性では、本菌は pH4.5～9.0 の範囲で発育が可能であるとされてい
11 る。(参照 61)

12 凍結における生残性に関しては、鶏の屠と体を－37℃で急速冷凍した後に－21℃
13 で保存した場合でも、本菌が 13 か月間生存していたという報告がある。(参照 61)

14 乾燥に対する抵抗性では、本菌は、肉粉、骨粉、乾燥卵白等の水分が 10～12 %以
15 下の場合でも無期限に生存していたとの報告がある。(参照 61)

16 増殖性については、食肉中（牛肉及び鶏肉）では、好気（又は微好気）条件下の
17 20℃及び 32℃で顕著な菌数の増加が見られたが、4℃では増加が認められなかった。
18 (参照 62)

19 本菌の発育が可能な条件は 8～45℃、水分活性 0.94 以上、pH4.5～9.0 とされて
20 おり、増殖に至適な温度は 35～37℃、pH 領域は 6.5～7.5 である。また、低温条件
21 では長期間生存できるが、高温には弱く、70℃以上の温度で死滅する。(参照 61)

23 ② 生存能力及び分布状況等

24 本菌は種々の環境条件に対して抵抗性があり、自然環境下ではあらゆる場所に生
25 息し、大腸菌等の腸内細菌が死滅する乾燥条件下でも長期間生存できる。(参照 61)

26 本菌については、牛、豚、鶏等の家畜の腸管内に常在菌として存在しているほか、
27 ペットや鳥類、ミドリガメ等の爬虫類、両生類も保菌していることが知られている。
28 (参照 34)

30 (3) カンピロバクター属菌

31 ① 抵抗性、生残性及び増殖性

32 発育温度域は 31～46℃で、30℃以下では増殖できないが、低温で保存した食品
33 中では、長期間生存することができる。(参照 62～64) また、環境中では生きてい
34 るが人工培地で培養できない、いわゆる VBNC (Viable But Non Culturable) と
35 呼ばれる状態となる。(参照 155：追加資料 25(ガミスロ参照 94))

36 凍結における生残性では、本菌は食肉を凍結及び解凍を繰り返すことで顕著な減
37 少が認められ、保存期間の長短より凍結及び解凍回数による影響が大きいと考えら
38 れる。(参照 62、65)

39 本菌は、微好気性環境下（酸素濃度 5～15 %）で発育し、大気中の通常の酸素濃
40 度（約 23 %）では発育しないほか、乾燥条件下では死滅が早い、塩分濃度 0.5%前
41 後を至適とした好塩性を有する等の特性から、通常の食品中では増殖が困難である

1 と考えられる。(参照 34、64、66)

2 本菌がと体の加工及び肉の流通の過程で遭遇する環境条件の下では生存できない
3 との報告が多く存在する。それらの報告では、カンピロバクター属菌が酸素に対し
4 て感受性があることも示している。カンピロバクター属菌は牛肉の加工中に遭遇す
5 る処理、例えば、強制空気による乾燥、冷却及び凍結に対しても感受性があり、(参
6 照 155～161：追加資料 25～31(ガミスロ参照 94～100)) 牛肉の一般的な流通形態
7 での長期保存においては、温度等の条件や菌株によって菌数が減少すると報告され
8 ている。(参照 162～164：追加資料 32～34(ガミスロ参照 101～103)) 一方、菌数
9 の減少は認められないという報告もあった。(参照 165：追加資料 35(ガミスロ参照
10 104))

11 ② 生存能力及び分布状況等

12 本菌は大気や乾燥には極めて弱い、湿潤な環境では長期間生存すると考えられ
13 る。(参照 66)

14 また、*C. jejuni* は牛、めん羊、鶏等の腸管内に広く常在菌として保菌されており、
15 *C. coli* は豚での保菌率が高いとされている。(参照 34)

16 3. 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

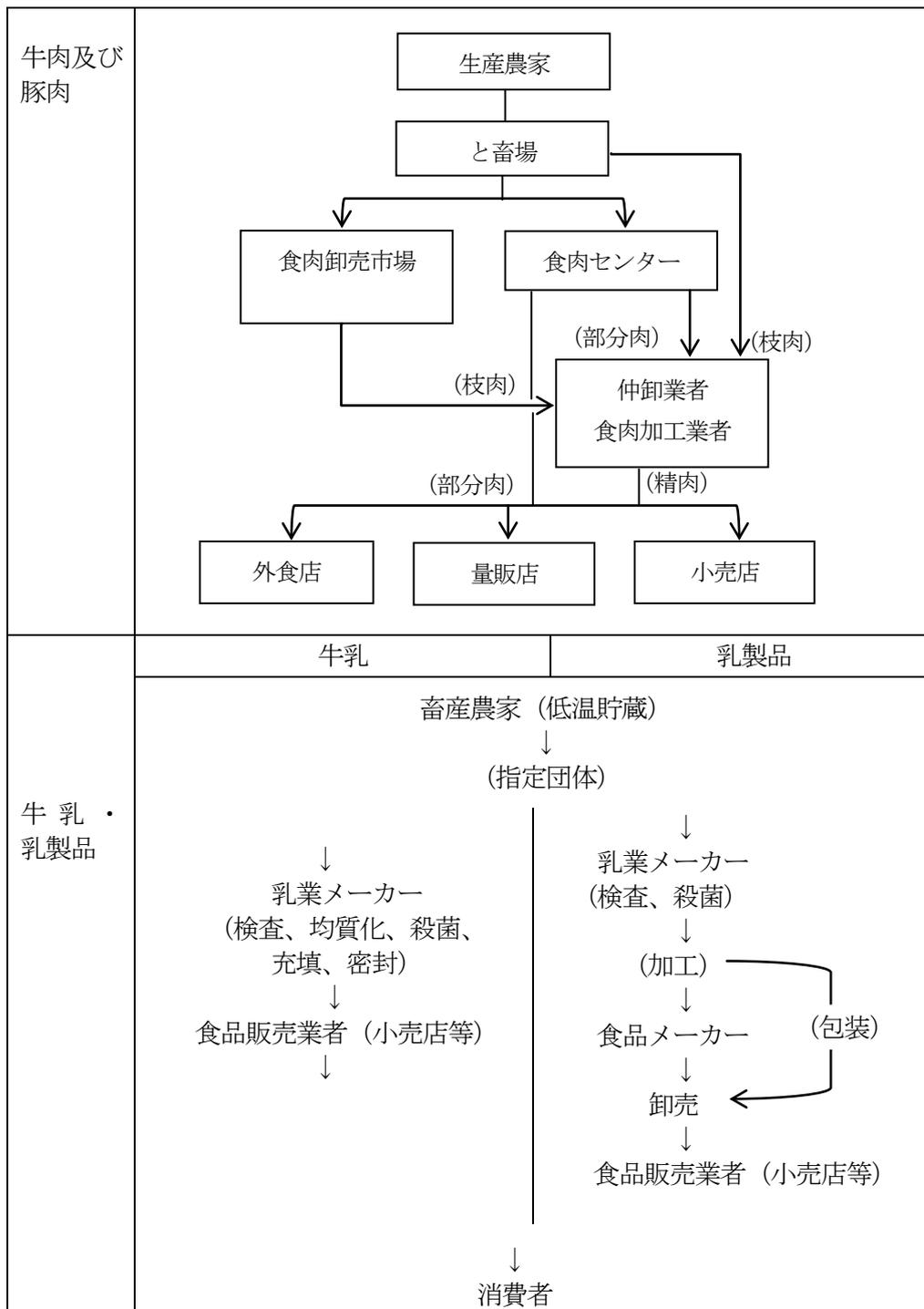
17 牛、豚及び牛乳が農場から出荷され、消費者に摂取されるまでの経路の一例は表 41
18 のとおりで、とさつ・加工から調理等までの詳細な過程の一例は表 42 のとおりである。

19 農場では、家畜伝染病予防法（昭和 26 年法律第 166 号）に基づく飼養衛生管理基準
20 により、家畜の伝染性疾患の予防が図られるとともに、家畜生産段階における HACCP
21 の考え方が取り入れられ、家畜の生産段階における衛生管理ガイドラインにより、腸管
22 出血性大腸菌やサルモネラの汚染防止対策が講じられている。(参照 67)

23 また、と畜場では、平成 8 年に改正されたと畜場法施行規則（昭和 28 年 9 月 28 日厚
24 生省令第 44 号）において、HACCP の考え方を導入したと畜場における食肉の取扱い
25 の規定が盛り込まれ、平成 9 年に改正された同法施行令（昭和 28 年 8 月 25 日政令第
26 216 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
27 における微生物汚染防止が図られている。

28 表 41 牛、豚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）

| 種 類 | 経 路 |
|-----|-----|
|-----|-----|



1
2

表 42 牛、豚及び牛乳における主な処理過程 (一例)

| 処理過程 | 牛 | 豚 | 牛乳 |
|--------|---|---|--|
| とさつ・加工 | 受付・係留 (と畜場) ↓ 生体検査 ↓ とさつ (スタンニング、放血) ↓ | 受付・搬入 (と畜場) ↓ 生体検査 ↓ とさつ (電殺、放血、前処理) ↓ | 受入・検査 (乳処理場) ↓ 清浄化 ↓ 冷却 ↓ 貯乳 |

| | | | |
|----|---|--|--|
| | 解体（内臓摘出） ↓ 内臓検査 ↓ 剥皮作業 ↓ 背割り作業等 ↓ 枝肉検査 ↓ 枝肉洗浄等 ↓ | 解体（内臓摘出） ↓ 内臓検査 ↓ 剥皮作業 ↓ 背割り作業等 ↓ 枝肉検査 ↓ トリミング、枝肉洗浄 ↓ | ↓ 予備加熱、均質化、殺菌、冷却 ↓ 充填、検査 ↓ |
| 保管 | 冷蔵保管 | 冷蔵保管 | 冷蔵保管 |

4. ハザードとなりうる当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染

(1) 牛及び豚由来食品がハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性

食肉の汚染の可能性としては、食肉処理段階におけるハザードに汚染された腸管内容物由来の暴露が考えられる。ハザードに汚染された食肉は、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、飲食店の調理施設や家庭等に持ち込まれる可能性が生じる。

また、生乳の汚染の可能性としては、ハザードに汚染された腸管内容物である糞便による汚染が考えられるが、いずれの菌も、牛乳の殺菌条件である 63℃で 30 分間、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法での加熱処理（国内では 120～150℃で 1～3 秒が主流）により排除されるものと考えられる。また、乳製品についても牛乳と同等の加熱殺菌されたものを製造・加工に用いており、ハザードは排除されるものと考えられる。62～65℃で 30 分間の加熱処理により排除されるものと考えられる。（参照 55）

【事務局より】セフチオフルの審議の際の修正を反映しました。

(2) ハザードとなりうる当該細菌による市販の牛及び豚由来食品の汚染状況

市販の牛及び豚由来食品の細菌による汚染状況が調査されている（表 43、44）。内臓肉以外の食肉については、腸管出血性大腸菌 O157 の陽性率はほぼ 0.0 %、O157 以外の腸管出血性大腸菌の陽性率も数%と少なかったが、内臓肉の陽性率は調査数が少ないものの、内臓肉以外よりもやや高い調査結果がみられた。また、サルモネラの陽性率は数%程度、カンピロバクターの陽性率は調査数が少ないが 0.0 %であった。したがって、当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染は概ね小さいものと考えられた。（参照 68）（参照 123：豚資料 17）

表 43 市販されている牛肉及び豚肉における細菌検出状況（厚生労働省とりまとめ）

2008～2013 年のデータを追記

| 菌種 | 由来 | 陽性率 | 検体数 | 調査年次 | 備考 |
|------|------|-------|-----|------|---------------------------|
| 腸管出血 | 牛ひき肉 | 0.0 % | 244 | 2000 | <i>E. coli</i> 陽性率 53.7 % |

| | | | | | |
|----------------|------|-------|-----|------|------------------------------------|
| 性大腸菌 (O157) | | 0.0 % | 305 | 2001 | <i>E. coli</i> 陽性率 57.4 % |
| | | 0.0 % | 201 | 2002 | <i>E. coli</i> 陽性率 55.2 % |
| | | 0.0 % | 172 | 2003 | <i>E. coli</i> 陽性率 56.4 % |
| | | 0.0 % | 188 | 2004 | <i>E. coli</i> 陽性率 58.5 % |
| | | 0.0 % | 165 | 2005 | <i>E. coli</i> 陽性率 53.9 % |
| | | 0.0 % | 127 | 2006 | <i>E. coli</i> 陽性率 58.3 % |
| | | 0.0 % | 146 | 2007 | <i>E. coli</i> 陽性率 64.4 % |
| | | 0.0 % | 137 | 2008 | <i>E. coli</i> 陽性率 64.2 % |
| | | 0.0 % | 114 | 2009 | <i>E. coli</i> 陽性率 61.4 % |
| | | 0.9 % | 115 | 2010 | <i>E. coli</i> 陽性率 60.9 % |
| | | 0.0 % | 102 | 2011 | <i>E. coli</i> 陽性率 65.7 % |
| | | 0.0 % | 99 | 2012 | <i>E. coli</i> 陽性率 58.6 % |
| | | 0.0 % | 55 | 2013 | <i>E. coli</i> 陽性率 70.0 % (検体数 10) |
| | 豚ひき肉 | 0.0 % | 149 | 2000 | <i>E. coli</i> 陽性率 69.1 % |
| | | 0.0 % | 138 | 2001 | <i>E. coli</i> 陽性率 58.7 % |
| | | 0.0 % | 130 | 2002 | <i>E. coli</i> 陽性率 69.2 % |
| | | 0.0 % | 170 | 2003 | <i>E. coli</i> 陽性率 66.5 % |
| | | 0.0 % | 148 | 2004 | <i>E. coli</i> 陽性率 77.0 % |
| | | 0.5 % | 194 | 2005 | <i>E. coli</i> 陽性率 71.6 % |
| | | 0.0 % | 167 | 2006 | <i>E. coli</i> 陽性率 73.7 % |
| | | 0.0 % | 190 | 2007 | <i>E. coli</i> 陽性率 63.2 % |
| | | 0.0 % | 177 | 2008 | <i>E. coli</i> 陽性率 78.5 % |
| | | 0.0 % | 165 | 2009 | <i>E. coli</i> 陽性率 70.3 % |
| | | 0.0 % | 174 | 2010 | <i>E. coli</i> 陽性率 71.3 % |
| | | 0.0 % | 144 | 2011 | <i>E. coli</i> 陽性率 68.7 % |
| サルモネラ 属菌 | 牛ひき肉 | 0.0 % | 136 | 2012 | <i>E. coli</i> 陽性率 69.1 % |
| | | 0.0 % | 119 | 2013 | <i>E. coli</i> 陽性率 66.7 % (検体数 15) |
| | | 2.5 % | 244 | 2000 | |
| | | 2.0 % | 305 | 2001 | |
| | | 0.5 % | 201 | 2002 | |
| | | 0.0 % | 172 | 2003 | |
| | | 1.1 % | 188 | 2004 | |
| | | 1.8 % | 165 | 2005 | |
| | | 1.6 % | 127 | 2006 | |
| | | 1.4 % | 146 | 2007 | |
| 2.2 % | 137 | 2008 | | | |

| | | | | |
|------|-------|-----|-------------|--|
| | 0.9 % | 114 | <u>2009</u> | |
| | 0.0 % | 115 | <u>2010</u> | |
| | 2.9 % | 102 | <u>2011</u> | |
| | 1.0 % | 99 | <u>2012</u> | |
| | 1.8 % | 55 | <u>2013</u> | |
| 豚ひき肉 | 2.0 % | 149 | 2000 | |
| | 5.1 % | 138 | 2001 | |
| | 4.6 % | 130 | 2002 | |
| | 0.6 % | 170 | 2003 | |
| | 3.4 % | 148 | 2004 | |
| | 4.6 % | 194 | 2005 | |
| | 2.4 % | 167 | 2006 | |
| | 4.7 % | 190 | 2007 | |
| | 3.9 % | 177 | <u>2008</u> | |
| | 3.0 % | 165 | <u>2009</u> | |
| | 1.7 % | 174 | <u>2010</u> | |
| | 1.4 % | 144 | <u>2011</u> | |
| | 2.9 % | 136 | <u>2012</u> | |
| | 4.2 % | 119 | <u>2013</u> | |

1

2

表 44 市販されている牛肉及び豚肉における細菌検出状況（その他の文献） 一部追記

| 菌種 | 由来 | 陽性率 | 検体数 | 調査年次 | 備考 | 参考文献 |
|------------------------|---------|--------|-------|------------------|------------------|------------------|
| 腸管出血性 大腸菌 (O157) | 牛枝肉 | 0.06 % | 4,810 | 1994 | O157 以外陽性率 0.1 % | 参照 55 |
| | 牛枝肉 | 0.3 % | 2,534 | 1996 | O157 以外陽性率 0.0 % | 参照 55 |
| | 牛枝肉 | 0 % | 140 | <u>2008~2009</u> | | (参照 124: 豚資料 19) |
| | 牛肉 (国産) | 0.0 % | 196 | 1996 | O157 以外陽性率 2.0 % | 参照 55 |
| | 牛肉 | 0.0 % | 42 | 1997 | O157 以外陽性率 2.4 % | 参照 55 |
| | 牛肉 | 0.7 % | 134 | 1998~2005 | 大腸菌陽性率 47.0 % | 参照 69 |
| | 牛肉 | 0 % | 171 | <u>2005~2008</u> | | (参照 125: 豚資料 18) |
| | 牛肉 | 2.2 % | 46 | <u>2006~2007</u> | | (参照 124: 豚資料 19) |
| | 牛肉 | 0 % | 4 | <u>2011</u> | | (参照 126: 豚資料 26) |
| | 牛ひき肉 | 0 % | 575 | <u>2005~2008</u> | | (参照 125: 豚資料 18) |
| | 牛ひき肉 | 0 % | 7 | <u>2006~2007</u> | | (参照 124: 豚資料 19) |
| | 牛肉臓肉 | 7.5 % | 201 | 2000~2004 | *1 | 参照 70 |
| | 牛肉臓肉 | 4.9 % | 41 | 1997 | O157 以外陽性率 4.9 % | 参照 55 |

| | | | | | | |
|-------------|---------|-------|-----|------------------|------------------|-------------------|
| | 豚肉 (国産) | 0.0 % | 30 | 1996 | O157 以外陽性率 0.0 % | 参照 55 |
| | 豚肉 | 0.0 % | 183 | 1998～2005 | 大腸菌陽性率 56.3 % | 参照 69 |
| | 豚内臓肉 | 0.0 % | 12 | 1997 | O157 以外陽性率 8.3 % | 参照 55 |
| | 牛肉・豚肉 | 0.0 % | 40 | 1998～2005 | 大腸菌陽性率 50.0 % | 参照 69 |
| | 牛肉・豚肉 | 0.0 % | 95 | 1997～2000 | | 参照 59 |
| | 牛肉・豚肉 | 16.7% | 6 | <u>2006～2007</u> | | (参照 124 : 文献 19) |
| サルモネラ 属菌 | 牛肉 (国産) | 0.0 % | 22 | 1999～2001 | | 参照 71 |
| | 牛肉 | 0.0 % | 134 | 1998～2005 | | 参照 69 |
| | 牛肉 | 0 % | 171 | <u>2005～2008</u> | | (参照 125 : 豚資料 18) |
| | 牛肉 | 0 % | 26 | <u>2006*2</u> | | (参照 127 : 豚資料 27) |
| | 牛肉 | 0 % | 14 | <u>2006</u> | | (参照 128 : 豚資料 28) |
| | 牛肉 | 0 % | 14 | <u>2007</u> | | (参照 129 : 豚資料 29) |
| | 牛肉 | 0 % | 15 | <u>2008</u> | | (参照 130 : 豚資料 30) |
| | 牛肉 | 0 % | 13 | <u>2009</u> | | (参照 131 : 豚資料 32) |
| | 牛肉 | 0 % | 15 | <u>2010～2011</u> | | (参照 132 : 豚資料 33) |
| | 牛肉 | 0 % | 15 | <u>2011</u> | | (参照 133 : 豚資料 34) |
| | 牛肉ドリップ | 0 % | 21 | <u>2008～2009</u> | | (参照 134 : 豚資料 31) |
| | 牛ひき肉 | 0.0 % | 50 | 2001 | | 参照 72 |
| | 牛ひき肉 | 1.8% | 575 | <u>2005～2008</u> | | (参照 125 : 豚資料 18) |
| | 牛肉内臓肉 | 0 % | 3 | <u>2006*2</u> | | (参照 127 : 豚資料 27) |
| | 豚枝肉 | 0.0 % | 120 | <u>2008～2009</u> | | (参照 135 : 豚資料 22) |
| | 豚肉 (国産) | 0.0 % | 15 | 1999～2001 | | 参照 71 |
| | 豚肉 | 2.2 % | 183 | 1998～2005 | | 参照 69 |
| | 豚肉 | 0.0 % | 25 | <u>2006*2</u> | | (参照 127 : 豚資料 27) |
| | 豚肉 | 0.0 % | 15 | <u>2006</u> | | (参照 128 : 豚資料 28) |
| | 豚肉 | 0.0 % | 16 | <u>2007</u> | | (参照 129 : 豚資料 29) |
| | 豚肉 | 0.0 % | 15 | <u>2008</u> | | (参照 130 : 豚資料 30) |
| | 豚肉 | 0.0 % | 15 | <u>2009</u> | | (参照 131 : 豚資料 32) |
| | 豚肉 | 0.0 % | 20 | <u>2010～2011</u> | | (参照 132 : 豚資料 33) |
| | 豚肉 | 5.0 % | 20 | <u>2011</u> | | (参照 133 : 豚資料 34) |
| | 豚肉ドリップ | 0.0 % | 21 | <u>2008～2009</u> | | (参照 134 : 豚資料 31) |

| | | | | | |
|----------------|-------|-------|------------------|---------------------------|------------------|
| | 豚ひき肉 | 0.0 % | 50 | 2001 | 参照 72 |
| | 豚内臓肉 | 0.0 % | 16 | <u>2006</u> ^{*2} | (参照 127: 豚資料 27) |
| | 牛肉・豚肉 | 0.0 % | 40 | 1998～2005 | 参照 69 |
| カンピロバ クター属菌 | 牛肉 | 0.0 % | 25 | <u>2006</u> ^{*2} | (参照 127: 豚資料 27) |
| | 牛肉 | 0.0 % | 14 | <u>2006</u> | (参照 128: 豚資料 28) |
| | 牛肉 | 0.0 % | 50 | <u>2007～2008</u> | (参照 125: 豚資料 18) |
| | 牛肉 | 0.0 % | 14 | <u>2007</u> | (参照 124: 豚資料 29) |
| | 牛肉 | 0.0 % | 15 | <u>2008</u> | (参照 130: 豚資料 30) |
| | 牛肉 | 0.0 % | 13 | <u>2009</u> | (参照 131: 豚資料 32) |
| | 牛肉 | 0.0 % | 15 | <u>2010～2011</u> | (参照 132: 豚資料 33) |
| | 牛肉 | 0.0 % | 15 | <u>2011</u> | (参照 133: 豚資料 34) |
| | 牛肉ドリッ | 0.0 % | 21 | <u>2008～2009</u> | (参照 131: 豚資料 32) |
| | 牛肉内臓肉 | 0.0 % | 3 | <u>2006</u> ^{*2} | (参照 127: 豚資料 27) |
| | 牛ひき肉 | 0.0 % | 50 | 2001 | 参照 72 |
| | 牛ひき肉 | 0.3 % | 283 | <u>2007～2008</u> | (参照 125: 豚資料 18) |
| | 豚肉 | 0.0 % | 24 | <u>2006</u> ^{*2} | (参照 127: 豚資料 27) |
| | 豚肉 | 0.0 % | 15 | <u>2006</u> | (参照 128: 豚資料 28) |
| | 豚肉 | 0.0 % | 16 | <u>2007</u> | (参照 129: 豚資料 29) |
| | 豚肉 | 0.0 % | 28 | <u>2008</u> | (参照 125: 豚資料 18) |
| | 豚肉 | 0.0 % | 15 | <u>2008</u> | (参照 134: 豚資料 30) |
| | 豚肉 | 0.0 % | 15 | <u>2009</u> | (参照 131: 豚資料 32) |
| | 豚肉 | 0.0 % | 20 | <u>2010～2011</u> | (参照 132: 豚資料 33) |
| | 豚肉 | 0.0 % | 20 | <u>2011</u> | (参照 133: 豚資料 34) |
| | 豚肉ドリッ | 0.0 % | 21 | <u>2008～2009</u> | (参照 132: 豚資料 31) |
| | 豚内臓肉 | 0.0 % | 16 | <u>2006</u> ^{*2} | (参照 127: 豚資料 27) |
| | 豚ひき肉 | 0.0 % | 50 | 2001 | 追加 72 |
| 豚ひき肉 | 0.3 % | 367 | <u>2005～2008</u> | (参照 125: 豚資料 18) | |
| 牛乳 | 0.0 % | 14 | 1995～1999 | 追加 73 | |

- 1 *1: 陽性 15 検体中 10 検体が 2002 年調査で陽性。陽性 15 検体中 10 検体が 2 つの精肉
2 店由来。
3 *2: 調査結果の公表年次

【事務局より】「ひき肉」は第1版では「挽き肉」と記載されていましたが、微生物・ウイルス評価書では「ひき肉」としているため修正しました。

1
2 (3) 市販の国産牛肉及び豚肉から分離した大腸菌の ERFX 耐性の状況 **一部追記**

3 2006～2008 年度食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実
4 態調査」において、2006～2008 年は市販の国産牛肉及び豚肉から検出された大腸菌
5 について、2013 年度はと畜場で採取された牛及び豚の肝臓から検出された *C. jejuni*
6 及び *C. coli* について、ERFX 又は CPFY に対する薬剤耐性が調査されている(表 5135)。
7 (参照 74～76) (参照 136 : 追加資料 14)

8 市販の国産牛肉及び豚肉において、分離された大腸菌における ERFX 耐性菌 (ブレ
9 ークポイント 2 µg/mL) は、牛肉由来 101 株及び豚肉由来 103 株では認められなかつ
10 た (表 45)。一方で、国内のと畜場で採取された牛及び豚の肝臓から分離された *C.*
11 *jejuni* 及び *C. coli* においては、CPFY に対する薬剤耐性菌が認められ、調査株数が多い牛由来 *C. jejuni* 及び豚由来 *C. coli* では 32.3 及び 48.6%、調査株数の少ない牛由来
12 *C. coli* 及び豚由来 *C. jejuni* では 80.0 及び 66.7%であった (表 46)。(参照 136 : 追加
13 資料 14)
14

15
16 表 45 市販の国産牛肉及び豚肉から分離された大腸菌の ERFX 耐性の状況

| 対象 | 調査 菌株数 | MIC 範囲 (µg/mL) | MIC ₅₀ (µg/mL) | MIC ₉₀ (µg/mL) | 耐性率(%) |
|-------------|-----------|-------------------|------------------------------|------------------------------|--------|
| 牛肉 (2006 年) | 6 | <0.125 | <0.125 | <0.125 | 0.0 |
| 牛肉 (2007 年) | 59 | <0.125-1 | <0.125 | <0.125 | 0.0 |
| 牛肉 (2008 年) | 36 | <0.125 | <0.125 | <0.125 | 0.0 |
| 豚肉 (2006 年) | 13 | <0.125-0.5 | <0.125 | <0.125 | 0.0 |
| 豚肉 (2007 年) | 19 | <0.125 | <0.125 | <0.125 | 0.0 |
| 豚肉 (2008 年) | 71 | <0.125-2 | <0.125 | <0.125 | 2.8 |

17 ERFX のブレイクポイント : 2 µg/mL

18
19 表 46 と畜場で採取された牛及び豚の肝臓から分離されたカンピロバクター属菌の
20 CPFY 耐性の状況 (2013 年)

| 対象 | 菌種 | 調査 菌株 数 | MIC 範囲 (µg/mL) | MIC ₅₀ (µg/mL) | MIC ₉₀ (µg/mL) | 耐性 株数 | 耐性率 (%) |
|-------|------------------|---------------|-------------------|------------------------------|------------------------------|----------|------------|
| 牛肝臓*1 | <i>C. jejuni</i> | 99 | ≤0.03~16 | 0.125 | 8 | 32 | 32.3 |
| | <i>C. coli</i> | 10 | 0.125~16 | 16 | 16 | 8 | 80.0 |
| 豚肝臓*2 | <i>C. jejuni</i> | 3 | 0.125~32 | <0.125 | <0.125 | 2 | 66.7 |
| | <i>C. coli</i> | 72 | 0.0625~32 | 2 | 16 | 35 | 48.6 |

21 CPFY のブレイクポイント : 4 µg/mL

22 *1 : 牛肝臓 505 検体中、109 検体がカンピロバクター陽性。

1 *2: 豚肝臓 500 検体中、74 検体がカンピロバクター陽性 (うち 1 検体からは *C. jejuni* と *C. coli*
2 が分離された)。
3

4 VI. 影響評価に関する知見

5 影響評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 3 影響評価に基づき、本評価書で検討してい
6 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フルオロキノロン
7 系抗菌性物質のヒト医療における重要性を考慮して、ヒトにおける治療効果が減弱又は喪
8 失する可能性及びその程度を評価する。
9

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

11 ハザードとなりうる細菌である腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌及びカンピロバク
12 ター属菌による暴露の結果、生じる可能性のあるヒトの疾病は、いずれも腸管感染症の
13 一種である腸管出血性大腸菌感染症、サルモネラ感染症及びカンピロバクター感染症で
14 あると考えられ、日本における代表的な食中毒の原因菌でもある。
15

16 (1) 腸管出血性大腸菌感染症

17 ① 発生原因及び発生状況

18 ヒトや動物から検出される腸管出血性大腸菌の血清型は 100 以上あり、国内の感
19 染例では O157 が多く、O26、O111、O145 等による感染事例も報告されている。
20 (参照 55)

21 腸管出血性大腸菌は感染力が強く、50~100 個程度の菌数で発症すると考えられ
22 ているが、一般の大腸菌と同様に熱に弱いとともに、一般的な消毒剤でも容易に死
23 滅するため、調理前の手洗いや食材を十分に加熱する等、通常の食中毒対策により
24 感染の予防が可能であると考えられる。(参照 34、78)

25 本症の発生原因は、腸管出血性大腸菌で汚染された食品 (生肉又は加熱の不十分
26 な食肉等) の経口摂取であり、牛肉、牛ステーキ、牛レバ刺し、牛タタキ、ハンバ
27 ーグ、野菜サラダ、井戸水等の様々な食品、食材等が特定又は推定されている。(参
28 照 77)

29 腸管出血性大腸菌は感染力が強く、50~100 個程度の菌数で発症すると考えられ
30 ているが、一般の大腸菌と同様に熱に弱いとともに、一般的な消毒剤でも容易に死
31 滅するため、調理前の手洗いや食材を十分に加熱する等、通常の食中毒対策により
32 感染の予防が可能であると考えられる。(参照 34、78) 生食用牛肉については 2011
33 年 10 月に規格基準が策定され、腸内細菌科菌群が陰性でなければならないこと等
34 が規定された。更に 2012 年 7 月には、牛肝臓の生食用としての販売・提供は禁止
35 された。(参照 150、151: 追加資料 20、21)

36 食中毒統計による腸管出血性大腸菌による食中毒年次別発生状況 (患者数) は、
37 2002~2013 年の 12 年間で約 3,600 名報告されている。

38 本症の国内における発生は、2002~201206 年の 115 年間で約 4117,000 件が報
39 告されている。1990 年代初期は集団発生が認められたが、1997 年以降は減少し、
40 散発事例はほぼ横ばい状態にある。また、二次感染の多いことが特徴で、発生時期
41 は夏季に多いが、冬季にも発生は認められる。(参照 33、34) (参照 149: 追加資料

【事務局より】

- ①生食用食肉の規格基準設定（2011年9月）及び牛肝臓の生食禁止（2012年6月）について記載し、前ページ24行目からの記載を整理しました。暴露評価として記載すべきかご検討下さい。
- ②発生状況（10行目）について、第1版では感染症動向調査の発生件数を記載していましたが、食中毒の発生状況を記載しているため、食中毒統計の患者数に修正しました。

② 重篤度

臨床症状としては、全く症状がないものから、軽い腹痛や下痢のみで終わるもの、さらには頻回の水様便、激しい腹痛、著しい血便を伴う出血性大腸炎から溶血性尿毒症症候群（Hemolytic uremic syndrome : HUS）や脳症等の重篤な合併症を併発するものまで様々である。O157感染による有症者の約6～7%では、下痢等の初発症状がみられた数日後から2週間以内（多くは5～7日後）に、HUSまたは脳症等の重症合併症が発症し、死に至る場合もある。特に、若齢者や高齢者等については、重症合併症を併発しやすいことから、注意が必要である。（参照 34、78）

(2) サルモネラ感染症

① 発生原因及び発生状況

本症の発生は、かつて、牛や豚等の家畜の腸内に生息する *S. Typhimurium* の食品汚染によるものとされていたが、1980年代後半からは、*S. Enteritidis* による鶏卵及び鶏卵関連食品の汚染が原因で急増した。したがって、原因食品が特定された事例（1987～1999年）における鶏卵の使用頻度は全体の75.2%と高く、卵納豆、自家製マヨネーズ、ミルクセーキ等の鶏卵を使用した「非加熱調理食品」であった。

（参照 79、80）生食用食肉（牛肉）については、(1)①で述べたとおり規格基準が策定され、腸内細菌科菌群が陰性でなければならないこと等が規定された。（参照 150：追加資料 20）

本症の発生には、一般に10万～数100万個が必要と考えられてきたが、*S. Enteritidis* を含む数種における感染菌数は極めて少ないことが分かってきており、*S. Enteritidis* の感染例では、ハンバーグで60～230個、チーズで100～500個と考えられている。しかし、本菌は熱に弱く、また8℃以下の冷蔵保存により効果的に増殖を抑制できるため、調理前の手洗いや食材を十分に加熱する等の一般的な食中毒対策により、感染の予防が可能であると考えられる（参照 81、82）。

食中毒統計によるサルモネラ属菌による食中毒年次別発生状況は、発生件数、患者数ともに2000年以降減少傾向にあり、2013年にはそれぞれ2000年の約19%、約2.7%という状況にある。また、この間に10例の死亡事例も報告されているが、2012年以降に死亡例は報告されていない。の死者数の合計は10人である。本症は、国内においてカンピロバクター感染症に次ぐ代表的な食中毒で、2002～2012年の11年間約3622,000件が報告されており、学校、福祉施設、病院等大規模な事例も多い。1999年をピークに食中毒の事件数及び患者数は減少しており、2013年に事件数34件、患者数861人が報告された。（参照 33）（参照 149：追加資料 19）

【事務局より】生食用食肉の規格基準設定（2011年9月）について記載しました。

- ①生食用食肉の規格基準設定（2011年9月）及び牛肝臓の生食禁止（2012年6月）につい

て記載し、前ページ 24 行目からの記載を整理しました。暴露評価として記載すべきかご検討下さい。

②発生状況（10 行目）について、微生物・ウイルス評価書の記載に合わせた修正をしました。

② 重篤度

本症は、汚染された食品を摂取してから 12～48 時間の潜伏期間を経て発症する。臨床症状は主として急性胃腸炎であり、下痢、腹痛、嘔吐及び発熱等を主徴とする。下痢は軟便、水様便が多いが、重症例では粘血便が見られることもある。また、健康な成人では胃腸炎にとどまることが多いが、小児では意識障害、痙攣及び菌血症、高齢者では急性脱水症状及び菌血症を起こす等重症化し、死に至る場合もある。（参照 34、83）

(3) カンピロバクター感染症

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、鶏肉の刺身やたたき等）や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。（参照 34）牛肝臓については、(1) ①で述べたとおり、生食用としての販売・提供は禁止された。（参照 151：追加資料 21）

本症の原因菌の 95～99 %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。

C. jejuni は感染力が強く、 8×10^2 個で感染が認められたとの報告がある。また、人体投与実験では、*C. jejuni* を 5×10^2 個牛乳に加えて飲んだところ下痢と腹痛を発症したとの一報告もあることから、 10^2 オーダー以下の低い菌量でも発症が認められるものと考えられる。（参照 137、138、139：追加資料 15、16、17（ガミスロ参照 60、116、117）

しかし、本菌は空気、乾燥、熱に極めて弱く、速やかに死滅するため、調理前の手洗いや食材は十分に加熱する等の一般的な食中毒対策に加え、調理器具・器材の洗浄・消毒・乾燥・二次汚染を防ぐ保管、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。（参照 34）

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あり、2002～201306年の 125年間で約 28,00013,000件が報告されている。近年、学校等の大規模事例が減少し、飲食店等の小規模事例が増加してきたため、患者数は大幅に増減せず推移している。発生時期は 5～6 月に多く、7～8 月はやや減少、9～10 月に上昇する傾向となっている。（参照 33、34）（参照 149：追加資料 19）

【事務局より】

①16～17 行目、牛肝臓の生食禁止（2012 年 6 月）について記載しました。暴露評価として記載すべきかご検討下さい。

②カンピロバクター感染症の「発生原因及び発生状況」、「重篤度」及び「治療方針及び第一選択薬」については、ガミスロマイシンの評価書の審議での修正を反映しています。

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 回にもおよび、便性は水様性、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る。疫学的データからカンピロバクター感染がギラン・バレー症候群の先行感染症の一つとして考えられているが、その発症機序については未解明の部分がある。疫学的データによれば、*C. jejuni* 感染症からギラン・バレー症候群に進展する確率は 1/1,000～1/3,000 と考えられている。(参照 137、140：追加資料 15、18(ガミスロ参照 60、58))

2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するフルオロキノロン系抗菌性物質による治療

(1) 腸管出血性大腸菌感染症

① 治療方針及び第一選択薬

「一次、二次医療機関のための腸管出血性大腸菌 (O157 等) 感染症治療の手引き (改訂版)」(平成 9 年厚生省腸管出血性大腸菌感染症の診断治療に関する研究班)では、下痢症に対する対症療法に加え、適切な抗菌薬を使用することとされている。その場合、できるだけ速やかに抗菌薬を投与すること、抗菌薬の使用期間は 3 日間として長期投与は避けること、薬剤耐性菌と判明した場合は直ちに使用を中止し、必要に応じて他剤に変更すること等の注意が示されている。

本症に対する第一選択薬としては、フルオロキノロン系抗菌性物質、ホスホマイシン及びカナマイシンが推奨され、日本では、ホスホマイシンが多く使用されると考えられる。(参照 34、35、78)

② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

ハザードによって本症が発症し、その治療薬としてフルオロキノロン系抗菌性物質が投与された場合、治療期間が長引いたり、重症化する等の悪影響を及ぼす可能性は否定できない。しかし、実際の治療薬としては、フルオロキノロン系抗菌性物質よりもホスホマイシンが多く使用されていることや、第一選択薬 3 剤の系統が異なるため、お互いが代替治療薬として補完しあうと考えられること等から、本症の起因菌がハザードであったとしても、治療は可能であると考えられる。

(2) サルモネラ感染症

① 治療方針及び第一選択薬

下痢症に対する対症療法を行い、抗菌薬は軽症例では使用しないのが原則であるが、重症例や基礎疾患等の易感染性要因のある中等症例、保菌により就業上の制限

1 を受ける場合、二次感染を起こす危険のある集団生活者等に対しては、感受性等に
2 注意して薬剤を選択し、抗菌薬を3～7日間使用することとされている。海外では、
3 抗菌薬の投与によって腸内細菌叢が攪乱され、除菌が遅れる上に、薬剤耐性菌の誘
4 発、サルモネラに対する易感染性を高める等の理由で、単純な胃腸炎には投与すべ
5 きではないという意見が一般的であるが、国内では、フルオロキノロン系抗菌性物
6 質の7日間投与は腸内細菌叢に対する影響もなく、除菌率も高いという成績に基づ
7 き使用されている。

8 本症に対する第一選択薬としては、フルオロキノロン系抗菌性物質、ホスホマイ
9 シン及びアンピシリンが推奨されている。(参照 34、35、83)

11 ② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

12 ハザードによって本症が発症し、その治療薬としてフルオロキノロン系抗菌性物
13 質が投与された場合、治療期間が長引いたり、重症化する等の悪影響を及ぼす可能
14 性は否定できない。しかし、本症のような感染性胃腸炎に対しては対症療法が優先
15 されていることや、第一選択薬3剤の系統が異なるため、お互いが代替治療薬とし
16 て補完しあうと考えられること等から、本症の起因菌がハザードであったとしても、
17 治療は可能であると考えられる。

18 ただし、*S. Typhimurium* において、アンピシリン耐性を示す株が少なくないほ
19 か、フルオロキノロン系抗菌性物質や第三世代セファロスポリン系抗生物質に高度
20 耐性を示す株等が分離されていることが危惧される。

22 (3) カンピロバクター感染症

23 ① 治療方針及び第一選択薬

24 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いが、原因不明の初
25 期治療では、重症例や基礎疾患等の易感染性要因のある中等症例、保菌により就業
26 上の制限を受ける場合、二次感染を起こす危険のある集団生活者等に対し、対症療
27 法とともに、抗菌薬を3～5日間使用することとされている。

28 本症の患者の多くは自然治癒し、また、予後も良好である場合が多く、特別治療
29 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、対症療法と共に適
30 切な化学療法が必要である。

31 本症に対する第一選択薬としては、マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン
32 等）及びホスホマイシンが推奨されている。カンピロバクターのフルオロキノロン
33 耐性は1段階の突然変異で獲得されるため、フルオロキノロン系抗菌性物質は治療
34 薬としては推奨されていない。しかし、フルオロキノロン系抗菌性物質は、原因菌
35 がまだ特定されていない腸管感染症に対する初診時の治療薬として使用されており、
36 カンピロバクター感染症に対しても投与されている可能性がある。(参照 34、35、
37 84)

38 ② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

39 本症の治療薬として、フルオロキノロン系抗菌性物質は推奨されておらず、マク
40 ロライド系抗生物質（エリスロマイシン等）及びホスホマイシンが推奨されている

1 ことから、本症の起因菌がハザードであったとしても、治療は可能であると考えら
2 れる。しかし、原因菌がまだ特定されていない時点における腸管感染症の治療薬と
3 してフルオロキノロン系抗菌性物質が使用される可能性があり、本症の起因菌がハ
4 ザードであった場合には、治療期間が長引く等の悪影響を及ぼす可能性は否定でき
5 ない。

7 3. ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌の状況等

8 (1) ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌等の検出状況

9 フルオロキノロン系抗菌性物質が牛及び豚に使用された場合に選択される薬剤耐性
10 菌（ハザード）が、ヒト臨床分野における耐性菌の発現に対して、どの程度、影響を
11 及ぼしているのかは不明であるが、ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌の
12 検出状況が調査されている。

14 ① 腸管出血性大腸菌等

15 国内のヒト臨床由来大腸菌におけるフルオロキノロン耐性率の調査では、腸管出
16 血性大腸菌が 0.0 %、病原性大腸菌が約 3.0 %、大腸菌（病原性不明）*E. coli*が 10 %
17 前後であったという報告がある（表 47、48）。

18 また、国内のヒト臨床由来菌株では、テトラサイクリン、アミノベンジルペニシ
19 リン、ストレプトマイシン、ホスホマイシン、カナマイシン、NA 等に対する薬剤
20 耐性菌が報告されている。（参照 78）

22 ② サルモネラ属菌

23 国内のヒト臨床由来株におけるフルオロキノロン耐性率の調査では、フルオロキ
24 ノロン耐性は認められていないという報告もあるが（表 47、48）、ヒト臨床由来の
25 サルモネラ属菌においてフルオロキノロン耐性菌が分離されたとの報告もある。（参
26 照 44、85、86）

27 また、国内のサルモネラ属菌におけるその他の薬剤耐性率は、アンピシリンで 20
28 ～30 %、ホスホマイシンで 10 %未満であり、ストレプトマイシン、テトラサイク
29 リン、クロラムフェニコール、スルフィソキサゾール等に対する薬剤耐性菌も報告
30 されている。（参照 34、87）

32 ③ カンピロバクター属菌

33 国内のヒト臨床由来 *C. jejuni* における調査では、フルオロキノロン耐性率は 10
34 ～40 %程度であったという報告が多い（表 47、48）。

35 また、エリスロマイシンの耐性率は低いですが、1990 年代後半以降、ホスホマイシン
36 やフルオロキノロン系抗菌性物質（OFLX）の耐性率は約 30 %以上になっていると
37 いう報告もある。（参照 84、88）

39 表 47 ヒト臨床由来株におけるフルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性の状況
40 (国内) 一部追記

| 菌種 | 薬剤名 | 耐性率 | 調査株数 | 調査年次 | 参考文献 |
|------------------------------|--------------|---------------|-------|------------------|-----------------|
| 腸管出血性大腸菌 (O157) | ERFX | 0.0 % | 52 | 1986～1995 | 参照 89 |
| | OFLX | 0.0 % | 52 | | |
| | NFLX | 0.0 % | 52 | | |
| 病原性大腸菌 (ETEC、EIEC、EHEC、EPEC) | OFLX | 2.9 % | 70 | 1996～2000 | 参照 90 |
| 腸管出血性大腸菌 (O157) | NFLX 等 | 0.0 % | 1,675 | 2000～2006 | 参照 86 |
| 腸管出血性大腸菌 | CPFX NFLX | 0.0 % | 101 | 2006 | 参照 86 |
| <i>E. coli</i> (参考) | OFLX | 9.3 % | 504 | 2000 | 参照 91 |
| | CPFX | 9.1 % | 504 | | |
| <i>E. coli</i> (参考) | OFLX | 12.5 % | 696 | 2002 | 参照 92 |
| | CPFX | 12.5 % | 696 | | |
| <i>E. coli</i> (参考) | CPFX | 12.5 % | 112 | <u>2005</u> | 参照 141 : 豚資料 40 |
| サルモネラ属菌 | OFLX | 0.0 % | 93 | 1996～2000 | 参照 90 |
| サルモネラ属菌 | OFLX | 0.0 % | 165 | 2000 | 参照 91 |
| | CPFX | 0.0 % | 165 | | |
| サルモネラ属菌 | OFLX | 0.0 % | 186 | 2002 | 参照 92 |
| | CPFX | 0.0 % | 186 | | |
| サルモネラ属菌 | CPFX NFLX | 4.5 % | 176*1 | 2006 | 参照 86 |
| <i>C. jejuni</i> | OFLX | 22.0 % | 41 | 1996～2000 | 参照 90 |
| <i>C. jejuni</i> | CPFX | 22.0 % | 127 | 2001～2003 | 参照 88 |
| <i>C. coli</i> | CPFX | 62.5 % | 8 | | |
| <i>C. jejuni</i> | CPFX | 2003 : 17.4 % | 132 | <u>2003～2006</u> | 参照 142 : 豚資料 38 |
| | | 2004 : 21.4 % | 196 | | |
| | | 2005 : 21.0 % | 195 | | |
| <i>C. jejuni</i> | CPFX | 32.1 % | 53 | <u>2002～2006</u> | 参照 143 : 豚資料 39 |
| <i>C. jejuni</i> | NFLX | 32.1 % | 53 | <u>2002～2006</u> | 参照 143 : 豚資料 39 |
| <i>C. jejuni</i> | NFLX 等 | 12.0 % | 75 | 1999 | 参照 93 |
| <i>C. jejuni</i> | NFLX 等 | 17.3 % | 98 | 2000 | 参照 93 |
| <i>C. jejuni</i> | NFLX 等 | 43.9 % | 98 | 2001 | |
| <i>C. jejuni</i> | NFLX 等 | 35.2 % | 145 | 2002 | |
| <i>C. jejuni</i> | NFLX 等 | 40.7 % | 81 | 2006 | 参照 95 |

| | | | | | |
|------------------|--------|--|---------|-----------|-------|
| <i>C. jejuni</i> | NFLX 等 | 2000 : 26.0 % 2001 : 38.2 % 2002 : 28.4 % 2003 : 26.8 % 2004 : 38.6 % 2005 : 27.4 % 2006 : 35.2 % | 1,320*2 | 2000~2006 | 参照 86 |
| | | 2007 : 26.4 % | | | |
| <i>C. coli</i> | NFLX 等 | 2000 : 23.1 % 2001 : 100.0 % 2002 : 37.5 % 2003 : 90.0 % 2004 : 33.3 % 2005 : 42.9 % 2006 : 75.0 % | 60*2 | 2000~2006 | 参照 86 |

1 *1 : 散発下痢症患者由来 149 株 (うち海外渡航歴のある患者由来 11 株)、健康者由来
2 27 株

3 *2 : 2000~2006 年の合計調査株数

4

5 表 48 (参考) ヒト臨床由来株におけるフルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐
6 性の状況 (外国) **一部追記**

| 菌種 (由来) | 薬剤名 | 耐性率 | 調査株数 | 調査年次 | 参考文献 |
|--|------|--------|--------|-----------|-------------------|
| サルモネラ属菌 (非チフス性) | CPFX | 0.1 % | 12,252 | 1996~2003 | 参照 96 |
| サルモネラ属菌 (非チフス性) | CPFX | 0.8 % | 25,319 | 2000 | 参照 97 |
| | CPFX | 0.4 % | 29,196 | 2001 | |
| | CPFX | 0.9 % | 27,589 | 2002 | |
| | CPFX | 0.9 % | 28,311 | 2003 | |
| | CPFX | 0.8 % | 25,176 | 2004 | |
| サルモネラ属菌 (非チフス性) | CPFX | 2.7 % | 671 | 2001 | 参照 98 |
| <i>S. Typhimurium</i> | CPFX | 70.5 % | 44 | 2002~2005 | 参照 99 |
| <i>S. Typhimurium</i> (外国旅行歴の なかった患者由来) | CPFX | 2.2 % | 90 | 2007 | 参照 100 |
| <i>S. Typhimurium</i> (外国旅行歴の あった患者由来) | CPFX | 18.2 % | 44 | | |
| <i>S. Typhimurium</i> (外国旅行歴が 不明であった患者由来) | CPFX | 3.4 % | 206 | | |
| <i>S. Typhimurium</i> | CPFX | 70.0 % | 44 | 2002~2005 | 参照 144:豚資 料 41 |
| <i>S. Typhimurium</i> (外国旅行歴の なかった患者由来) | CPFX | 2 % | 203 | 2011 | 参照 145:豚資 料 42 |
| <i>S. Typhimurium</i> (外国旅行歴の あった患者由来) | CPFX | 16 % | 74 | | |
| <i>S. Typhimurium</i> (外国旅行歴が 不明であった患者由来) | CPFX | 6 % | 85 | | |

| | | | | | |
|--|------|--------|-----|------|---------------|
| <i>S. Enteritidis</i> (外国旅行歴のなかった患者由来) | CPFX | 9.0 % | 67 | 2007 | 参照 100 |
| <i>S. Enteritidis</i> (外国旅行歴のあった患者由来) | CPFX | 30.7 % | 88 | | |
| <i>S. Enteritidis</i> (外国旅行歴が不明であった患者由来) | CPFX | 12.0 % | 183 | | |
| <i>S. Enteritidis</i> (外国旅行歴のなかった患者由来) | CPFX | 18.0 % | 66 | 2011 | 参照 145:豚資料 42 |
| <i>S. Enteritidis</i> (外国旅行歴のあった患者由来) | CPFX | 24 % | 167 | | |
| <i>S. Enteritidis</i> (外国旅行歴が不明であった患者由来) | CPFX | 27 % | 55 | | |
| <i>C. jejuni</i> (外国旅行歴のなかった患者由来) | CPFX | 38.6 % | 70 | 2007 | 参照 100 |
| <i>C. jejuni</i> (外国旅行歴のあった患者由来) | CPFX | 70.5 % | 61 | | |
| <i>C. jejuni</i> (外国旅行歴のなかった患者由来) | CPFX | 33 % | 104 | 2011 | 参照 145:豚資料 42 |
| <i>C. jejuni</i> (外国旅行歴のあった患者由来) | CPFX | 84 % | 79 | | |

1

2

(2) フルオロキノロン耐性菌がヒトの健康に与える悪影響

3

家畜、食品及びヒトの臨床に由来するフルオロキノロン耐性菌の類似性や、由来は特定されていないが、フルオロキノロン耐性菌によるヒトの健康に対する悪影響を示唆する知見が報告されている。

6

日本及び台湾において、ヒト及び動物由来のフルオロキノロン耐性サルモネラ属菌について、両者の遺伝子的な類似性を示唆した文献が報告されている。(参照 44、83)

8

デンマークにおいては、豚、豚肉及びヒト臨床のそれぞれに由来するフルオロキノロン耐性の *S. Typhimurium* が遺伝的に類似しているほか、ヒトに対するフルオロキノロン系抗菌性物質治療の臨床効果が減弱する可能性を示唆した文献が報告されている。(参照 101)

10

11

12

また、フランスにおいて、最初に投与された CPFX により症状が改善せず入院した患者から、CPFX 耐性の *S. Typhimurium* (由来不明) が CPFX 投与後に分離されたというフルオロキノロン系抗菌性物質の治療効果の減弱事例が報告されている。(参照 102)

14

15

16

一方、以下の報告によると、フルオロキノロン耐性カンピロバクター属菌に感染したとしても、臨床的には必ずしも疾病が重篤化したり治療が長引く等の悪影響が生じないであろうことが示唆されている。

17

18

19

2か所(米国及び英国)で実施された *C. jejuni* に感染した症例の重篤度及び症状の持続期間又は入院期間等に対する大規模な疫学調査(約 11,000 症例)を統計学的に再解析した結果、臨床的には、フルオロキノロン耐性カンピロバクター属菌による感染がフルオロキノロン感受性カンピロバクターによる感染よりもヒトの健康に深刻な影響を与えるとはいえないと結論されている。(参照 146:豚資料 36(鶏 FQ 参照 180))

20

21

22

23

1 短期及び中期的な疫学調査（556 症例の 3 か月間及び 6 か月間の追跡調査）におい
 2 ては、フルオロキノロン耐性カンピロバクター感染による臨床的及び公衆衛生学的な
 3 疾病の重症化や持続期間の延長を示す証拠を見出すことはできなかった。（参照
 4 147：豚資料 37(鶏 FQ 参照 181)）

【事務局より】鶏 FQ の評価の際に追記された記載について反映しました。

5 VII. 食品健康影響評価

6 1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方

7 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、腸
 8 管出血性大腸菌、サルモネラ属菌及びカンピロバクター属菌のハザード毎に定性的な評
 9 価を実施した。（参照 1）

10 各評価にあたっては、原則として、表 49 に示した考え方に基づき、主に 3 つの判断
 11 項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、各ハザードについて総合的に判断す
 12 ることとした。

13 表 49 発生評価、暴露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方

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

| | | | |
|---|--|----------------------|--|
| 価 | か 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 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 ①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい（①は該当する）「大」 ○懸念が中程度（①はどちらか一方のみ該当する）「中」 ○懸念が小さい（①はどちらも該当しない）「小」 | | 大きい。 |
| | | 「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。 |
| | | 「大」0項目 かつ「中」1項目 | 「低度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があるが、その程度は小さい。 |
| | | 「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。 |

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

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）

腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌及びカンピロバクター属菌におけるフルオロキノロン耐性に大きく影響するのは染色体上の遺伝子である。また、プラスミド上に存在するキノロン耐性遺伝子も見出されており、それらが細菌間で伝達され、ハザードの選択を助長する可能性があると考えられた（懸念は中程度）。

(2) ハザードの感受性分布

牛及び豚由来大腸菌では、フルオロキノロン耐性菌が認められるものの、耐性率やMIC分布域に大きな変動は認められておらず、感受性は維持されているものと考えられた（懸念は小さい）。

牛及び豚由来サルモネラ属菌では、高度なフルオロキノロン耐性を示す菌株も報告されているが、全体的にはMIC分布域に大きな変動はみられず、感受性を維持していると考えられた（懸念は小さい）。

牛及び豚由来カンピロバクター属菌では、大腸菌及びサルモネラよりも高いレベルで耐性率が変動しており、定点調査ではないが、JVARMの牛由来 *C. jejuni* においては、調査を開始した、1999年と第2クールの間で耐性率に大きな変動はなかった。しかしながら、第2クール以降、第2及び第5クール間で耐性率に統計学的に有意な差が認められた。また、豚由来 *C. coli* カンピロバクター属菌においては、JVARMの調査初年度である1999年と第2クールのうちの1年である2007年の耐性率のデータ間のみ統計学的に有意な差が認められた。今回、2009年以降のデータが追加され、第2及び第4クールの間で耐性率に統計学的に有意な差が認められた。これら、牛及び豚でみられた耐性率の有意な上昇については、それぞれ2012年及び2011年の単年の調査における耐性率が高かったためであり、全体としては耐性率のデータに変動があるとは言えないことから、懸念の程度は変わらないと考えられた（懸念は中程度）。ただし、耐性率の変動については引き続き注意深く監視する必要がある。

1 (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）

2 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ついては、承認事項にお
3 ける使用期間や使用方法の限定、法令による獣医師の関与の義務付け等の適正使用の
4 確保のための措置、市販後における耐性菌の状況に関する調査・報告等の義務付け、
5 全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査等が措置されており、フルオロキノロン系
6 抗菌性物質が適切に使用される限りにおいて、腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌及
7 びカンピロバクター属菌の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
8 その他の要因はないものと考えられた（懸念は小さい）。

9 なお、今回の評価対象である製剤としては、注射剤、強制経口投与剤のほか、豚用
10 の飲水添加剤及び飼料添加剤が含まれているが、これらの製剤についても、効能・効
11 果に定められた適応症の治療上必要な最小限の期間の投与に止めること、用法・用量、
12 使用基準を厳守すること等の措置が遵守され適正な使用が確保される限りにおいて、
13 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
14 考えられた。

16 (4) 発生評価

17 発生評価の結果を表 50 に示した。腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌について
18 は、ハザードが選択される可能性があるが、フルオロキノロン系抗菌性物質が適切に
19 使用される限りにおいて、その程度は小さいと考えられる（低度）。また、カンピロ
20 バクター属菌については、ハザードが選択される可能性があり、JVARM によるモニ
21 タリング調査において、1999～2008年のデータでは調査初年度である1999年と2007
22 年の豚由来株の耐性率のデータ間に統計学的に有意な差が認められた。また、2009～
23 2013年のデータでは、牛及び豚由来株の耐性率の経年的なデータ間に統計学的な有意
24 差が認められたが、全体としては耐性率のデータに変動があるとは言えず、におり、
25 現時点では、その程度は中等度であると考えられるが、牛及び豚由来のカンピロバク
26 ター属菌について、引き続き薬剤耐性菌の発生動向に関するより詳細な情報を収集す
27 る必要があると考えられる。

29 表 50 発生評価の内容

| 区分 | 評価項目 | 腸管出血性大腸菌 | サルモネラ属菌 | カンピロバクター属菌 | |
|------|--------|----------------|---------|------------|-----|
| 発生評価 | 評価結果 | 低度 | 低度 | 中等度 | |
| | 各項目の評価 | ①ハザードの出現に係る懸念 | 中程度 | 中程度 | 中程度 |
| | | ②ハザードの感受性に係る懸念 | 小さい | 小さい | 中程度 |
| | | ③その他要因に係る懸念 | 小さい | 小さい | 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

腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌及びカンピロバクター属菌は牛及び豚の腸内に存在し、かつ食肉で生存が可能であることから、ハ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。抵抗性、生残性、増殖性等の生物学的特性については、一般的な細菌の範囲であると考えられた（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

牛肉及び豚肉が適切に管理される限りにおいては、腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌及びカンピロバクター属菌による牛肉及び豚肉の汚染は少なく、それらのハザードによる汚染はさらに少ないと考えられた（懸念は小さい）。2013年のデータが追加されたカンピロバクター属菌については、牛肉及び豚肉の汚染は少ないが、牛及び豚の肝臓からの分離菌で比較的高い耐性率が認められている。これは調査株数が少なく、単年度の調査の結果であることから、このことでヒトへの暴露についての懸念を見直す必要はないと考えるが、牛及び豚の肝臓における耐性菌は、今後の動向に注意が必要である（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）

牛肉及び豚肉が適切に管理及び消費される限りにおいては、腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌及びカンピロバクター属菌について、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないと考えられた。また、ハザードを含む当該細菌が原因となる食中毒については、調理前の手洗いや食材を十分に加熱する等の一般的な食中毒対策により感染が予防できるものと考えられた（懸念は小さい）。

(4) 暴露評価

暴露評価の結果を表 51 に示した。腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターについては、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、牛及び豚由来食品が適切に管理及び消費されている限りにおいては、暴露の程度は低いと考えられる（低度）。

ただし、ハザードを含む当該細菌において、フルオロキノロン耐性率や食品の汚染率が上昇すること等により、暴露のリスクが高まる可能性もあることから、それらに関する情報収集は重要であると考えられる。

表 51 暴露評価の内容

| 区分 | 評価項目 | 腸管出血性大腸菌 | サルモネラ属菌 | カンピロバクター属菌 | |
|------|--------|---------------|---------|------------|-----|
| 暴露評価 | 評価結果 | 低度 | 低度 | 低度 | |
| | 各項目の評価 | ①生物学的特性に係る懸念 | 中程度 | 中程度 | 中程度 |
| | | ②食品の汚染状況に係る懸念 | 小さい | 小さい | 小さい |

| | | | | | |
|--|--|-------------|-----|-----|-----|
| | | ③その他要因に係る懸念 | 小さい | 小さい | 小さい |
|--|--|-------------|-----|-----|-----|

1
2 **4. 影響評価について**

3 **(1) 当該疾病治療におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の重要度**

4 食品安全委員会が決定した「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において、フルオロキノロン系抗菌性物質は「ランク I（きわめて高度に重要）」とランク付けされている。また、フルオロキノロン系抗菌性物質は、腸管出血性大腸菌感染症及びサルモネラ感染症に対しては推奨薬とされている（ランク I かつ推奨薬、どちらも該当）。カンピロバクター感染症に対しては推奨薬とはされていない（ランク I だが推奨薬ではない、一方のみ該当）。

10
11 **(2) 当該疾病の重篤性**

12 腸管出血性大腸菌感染症及びサルモネラ感染症については、食品を介した感染症の発生数が多いとともに、症状が重篤化する可能性は否定できないと考えられた（懸念は大きい）。

15 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、予後も良好である場合が多いことから、症状が重篤化する可能性が大きいとは言い切れないと考えられた（懸念は中程度）。

19 生食用牛肉は 2011 年に規格基準が策定され、牛肝臓については 2012 年に生食用としての販売・提供が禁止された。

22 **(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）**

23 腸管出血性大腸菌感染症及びサルモネラ感染症については、フルオロキノロン系抗菌性物質とは系統の異なる代替薬が存在しているほか、医療分野におけるフルオロキノロン系抗菌性物質に対する耐性率も低く維持されていると考えられることから、大きな懸念を生じさせる要因はないと考えられた（懸念は小さい）。

27 カンピロバクター感染症については、フルオロキノロン系抗菌性物質とは系統の異なる抗菌性物質が推奨薬とされているが、原因菌がまだ特定されていない時点における腸管感染症の治療薬としてフルオロキノロン系抗菌性物質が使用される場合があることや、医療分野におけるフルオロキノロン系抗菌性物質に対する耐性率が腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌よりも高めであることから、ハザードが本症の治療に対して悪影響を及ぼす可能性は否定できないと考えられた（懸念は中程度）。

34 **(4) 影響評価**

35 影響評価の結果を表 52 に示した。医療分野における現状を総合的に考慮すると、腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌及びカンピロバクター属菌は、ハザードに起因する感染症に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌については高度、カンピロバクター属菌については中等度であると考えられた。

1

2 表 52 影響評価の内容

| 区分 | 評価項目 | 腸管出血性大腸菌 | サルモネラ属菌 | カンピロバクター属菌 | |
|------|--------|-----------------|---------|------------|--------|
| 影響評価 | 評価結果 | 高度 | 高度 | 中等度 | |
| | 各項目の評価 | ①重要度ランク I かつ推奨薬 | どちらも該当 | どちらも該当 | 一方のみ該当 |
| | | ②当該疾病の重篤性に係る懸念 | 大きい | 大きい | 中程度 |
| | | ③その他要因に係る懸念 | 小さい | 小さい | 中程度 |

3

4 5. リスクの推定について

5 (1) リスクの推定の考え方

6 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、腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌及びカンピロバクター属菌のハザード毎にリスクを推定した。

7
8
9 リスクの推定にあたっては、原則として、表 53 に示した考え方に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価の結果を踏まえ、各ハザードについて総合的に判断することとした。

10
11
12 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 53 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。

15

16 表 53 リスクの推定の判断の考え方

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

| | |
|-------------------|---------------------------------------|
| <p>・スコア合計 0～1</p> | <p>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。</p> |
|-------------------|---------------------------------------|

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

(2) リスクの推定

① 腸管出血性大腸菌

腸管出血性大腸菌については、フルオロキノロン系抗菌性物質が牛及び豚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り、牛及び豚由来大腸菌ではフルオロキノロン耐性菌が認められるものの、耐性率や MIC 分布に大きな変動は認められておらず、フルオロキノロン系抗菌性物質が適正に使用される限りにおいて、発生評価としては「低度」と判断された。

また、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、当該細菌の食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、フルオロキノロン系抗菌性物質が「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において「ランク I (きわめて高度に重要)」とランク付けされていること、また、系統の異なる代替薬は存在するものの腸管出血性大腸菌感染症に対する推奨薬とされていること、さらに、当該感染症の重篤性から、影響評価は「高度」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、腸管出血性大腸菌のハザードによるリスクは中等度と判断された (表 54)。

② サルモネラ属菌

サルモネラ属菌については、フルオロキノロン系抗菌性物質が牛及び豚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り、牛及び豚由来サルモネラ属菌では、高度なフルオロキノロン耐性菌も報告されているが、全体的には MIC 分布に大きな変動は認められておらず、フルオロキノロン系抗菌性物質が適正に使用される限りにおいて、発生評価としては「低度」と判断された。

また、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、当該細菌の食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、フルオロキノロン系抗菌性物質が「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において「ランク I (きわめて高度に重要)」とランク付けされていること、また、系統の異なる代替薬は存在するもののサルモネラ感染症に対する推奨薬とされていること、さらに、当該感染症の重篤性から、影響評価は「高度」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、サルモネラ属菌のハザードによるリスクは中等度と判断された (表 54)。

③ カンピロバクター属菌

カンピロバクター属菌については、フルオロキノロン系抗菌性物質が牛及び豚に

1 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り、JVARM によるモニタ
 2 リング調査において調査年ではばらつきはあるものの、調査年又はクール間の耐性率
 3 に調査初年度である 1999 年と 2007 年の豚由来 *C. coli* の耐性率のデータ間に統計
 4 学的に有意な差が認められていることから、現段階における発生評価としては「中
 5 等度」と判断された。ただし、この牛及び豚由来カンピロバクター属菌 *C. coli* の耐
 6 性率に関しては、現時点で得られている調査データからのみでは、最終的な結論付
 7 けを行うことは困難であり、豚由来カンピロバクター属菌については、引き続き薬
 8 剤耐性菌の発生動向を注意深く監視するとともに、より詳細な関連情報や科学的知
 9 見を収集していく必要があると考えられる。

10 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
 11 られたが、当該細菌の食肉における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対策によ
 12 り感染が予防できること等から、「低度」と判断された。ただし、単年度の調査であ
 13 るがと畜場で採取された牛及び豚の肝臓から分離されたカンピロバクター属菌で比
 14 較的高い耐性率が認められたことから、引き続き食品における薬剤耐性菌の出現を
 15 注意深く監視する必要がある。

16 影響評価としては、フルオロキノロン系抗菌性物質が「ヒト用抗菌性物質の重要
 17 度ランク付け」において「ランク I（きわめて高度に重要）」とランク付けされてい
 18 るが、カンピロバクター感染症に対する推奨薬とはされていないこと等から、影響
 19 評価は「中等度」と判断された。

20 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
 21 クター属菌のハザードによるリスクは中等度と判断された（表 54）。

22
23 表 54 リスクの推定の内容

| 区分 | 評価項目 | 腸管出血性 大腸菌 | サルモネラ 属菌 | カンピロバ クター属菌 | |
|------------|-------------|--------------|-------------|----------------|--------|
| リスクの 推定 | 評価結果 | 中等度 | 中等度 | 中等度 | |
| | 各項目毎 の評価 | ①発生評価（スコア） | 低度(1) | 低度(1) | 中等度(2) |
| | | ②暴露評価（スコア） | 低度(1) | 低度(1) | 低度(1) |
| | | ③影響評価（スコア） | 高度(3) | 高度(3) | 中等度(2) |
| | （スコア合計） | （5） | （5） | （5） | |

24
25 **6. 食品健康影響評価について**

26 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及び豚に
 27 使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の承認及び再審査に係る薬剤耐性菌に関す
 28 る食品健康影響評価は、以下のとおりと考えられた。

- 29
30 (1) 評価対象動物用医薬品であるフルオロキノロン系抗菌性物質が、牛及び豚に使用さ
 31 れた結果としてハザードが選択され、牛及び豚由来食品を介してヒトがハザードに暴
 32 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ず、

1 リスクの程度は中等度であると考えられた。

2
3 (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
4 と言えず、また、リスク評価の手法についても国際的にも十分確立されていない
5 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
6 集が必要である。

8 VIII. その他の考察 (P)

【事務局より】 その他の考察については、今回の食品健康影響評価の議論を踏まえ、次回以降ご審
議頂きたいと考えております。以下に、参考として第1版の「その他の考察」を記載しております。

9 10 1. リスク管理措置の徹底について

11 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ついては、〈別紙参考 1〉
12 に示すフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の適正使用の確保のための措置及び薬剤耐性
13 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ている。更に、第1版の評価
14 を踏まえた〈別紙参考 2〉に示すリスク管理措置が実施された。(参照 106:追加資料 7)
15 るとともに、引き続き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
16 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。

17 18 2. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて

19 薬剤耐性菌のモニタリングについては、家畜等への抗菌性物質の使用により選択され
20 る薬剤耐性菌の評価の実施にあたり、家畜—食品—ヒトという一連の過程の中で薬剤耐
21 性菌の動態をモニタリングすることが有効であり、また、試料の採取方法や薬剤感受性
22 試験法等の調査手法が標準化されたデータにより検討することが望ましい。

23 JVARM における健康家畜由来細菌のモニタリングは、2007 年までは、国内の都道府
24 県を 4 ブロックにわけて同じ細菌については、1 年に 1 ブロックずつ調査を行い、4 年
25 で全国を調査するという体制、2008 年からは、大腸菌及びカンピロバクターについては、
26 2 ブロックに分けて、2 年で全国を調査する体制、サルモネラについてはブロック分け
27 をせず、国内の病性鑑定材料から分離したサルモネラの調査が行われている。モニタリ
28 ングを実施する上では、薬剤耐性率に上昇がみられた場合に、それが薬剤耐性菌の増加
29 によるものなのか、もともとの調査定点間における薬剤耐性率の差によるものなのかを
30 判別できるように措置することが特に重要である。また、薬剤耐性率の上昇が確認され
31 た場合に、アクティブサーベイランスを実施するための必要なデータを収集する体制が
32 構築されていないことから、家畜に対するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用と
33 薬剤耐性率の上昇に係る因果関係を確認することが困難である。したがって、今後、全
34 国における薬剤耐性獲得状況を反映できる適切な定点を設定した上で、同じ定点におけ
35 る薬剤耐性菌の調査を継続的に行い、薬剤耐性率の上昇が確認された場合には、アクテ
36 ィブサーベイランスを実施し、フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用と薬剤耐性率
37 の上昇に係る因果関係等を解明することができるシステムを構築していくことが望まれ
38 る。

39 同様に、食品—ヒトにおける全国的モニタリングの体制の構築により、家畜等におけ

1 耐性菌の出現とヒトから分離される耐性菌の比較解析を行い因果関係の解明を行うこ
2 とも重要である。

3 このようなことから、今後、関係リスク管理機関が連携の上、疫学的評価・検証に耐
4 え得る包括的な薬剤耐性菌モニタリング体制を構築し、薬剤耐性獲得状況について継続
5 的に調査・監視することが望まれる。

6 さらに、薬剤耐性菌のモニタリングは、薬剤耐性菌の発生状況を的確にモニタリング
7 し、得られたモニタリング結果は適時に科学的に検証されるべきものであることから、
8 常に最新の科学的知見・情報を踏まえた上で、モニタリングの対象とする菌種（食品媒
9 介性病原菌、指標細菌、その他今後ハザードとして特定する必要があると判断される細
10 菌）、薬剤、薬剤耐性遺伝子等の調査の範囲・内容等について、適切に設定することが必
11 要である。

13 3. 食品健康影響評価の見直しについて

14 (1) 承認に係る案件について

15 評価対象動物用医薬品の承認に当たっては、特に市販後の耐性状況のデータ等を踏
16 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
17 リング調査結果、新たな科学的知見・情報等の収集、検証を行った上で、国際機関等
18 における検討状況等も踏まえ、薬事法に基づく再審査時にそれらの情報に基づき改め
19 て評価を実施することが必要であると考えられる。

21 (2) 再審査に係る案件について

22 評価対象動物用医薬品の再審査に当たっても、現時点においては、薬剤耐性菌に関
23 する詳細なデータが必ずしも十分であるとは言えないことから、再審査終了後におい
24 ても、引き続き新たな科学的知見・情報等の収集、検証を行った上で、国際機関等
25 における検討状況等も踏まえ、必要に応じて薬事法に基づく再評価等により改めて評価
26 を実施することが必要であると考えられる。

1 2 <別紙参考 1>フルオロキノロン系抗菌性物質製剤における現状のリスク管理措置 3

4 現在、リスク管理機関においては、以下に示すような、フルオロキノロン系抗菌性物
5 質製剤の適正使用確保のための措置及び薬剤耐性菌に関する情報の収集等の措置が講じ
6 られている。

7 8 (1) 承認等の取扱い

9 フルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品の承認申請につい
10 ては、同一の成分を有効成分とする人用医薬品が既に承認されている場合は、当該医
11 薬品の再審査が終了した後に受け付ける（対象製剤としては、フルオロキノロン系・
12 第三世代セファロスポリン系抗菌剤）。

13 フルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品については、

14 ① 承認事項及び使用上の注意として、

- 15 ア. 対象菌種に起因する適応症の治療のみに限り使用すること
- 16 イ. 用法・用量の厳守、定められた期間以上の連続投与の制限
- 17 ウ. 第一選択薬が無効の症例のみに限り使用すること
- 18 エ. 感受性試験により感受性を確認した上で投与すること

19 を規定

20 ② 要指示医薬品制度（薬事法）、要診察医薬品制度（獣医師法）による使用に当た 21 ったの専門家としての獣医師の関与の義務付け

22 ③ 薬事法に基づく使用基準（罰則あり）により、用法・用量、対象動物等を限定

23 ④ 使用者に対して以下の事項を帳簿に記載する努力義務を規定

- 24 ア. 使用した年月日
- 25 イ. 使用した場所
- 26 ウ. 使用対象動物の種類、頭羽数及び特徴
- 27 エ. 使用した医薬品の名称
- 28 オ. 用法及び用量
- 29 カ. 使用対象動物及びその生産する乳等を食用に供するためにと殺又は出荷するこ
30 とができる年月日

31 等の適正使用のための措置を実施。

32 33 (2) 承認後（市販後）及び再審査後における取扱い

34 ① 承認取得後

35 ア. 販売数量、当該医薬品を使用した施設における耐性菌発現状況調査結果（対象
36 動物から分離された有効菌種及び公衆衛生に係る菌種（サルモネラ、カンピロバ
37 クター、大腸菌及び腸球菌）等の定期報告及び使用者への適正使用の確保のた
38 めの情報提供の義務付け

39 イ. 再審査時（通常、新規承認から6年後）に耐性菌の調査データを提出

40 ② 再審査終了後

41 承認取得後から継続して再審査終了後についても販売数量、当該医薬品が使用さ

1 れた施設における耐性菌発現状況調査結果（対象動物から分離された有効菌種及び
2 公衆衛生に係る菌種（サルモネラ、カンピロバクター、大腸菌及び腸球菌）等の定
3 期報告及び使用者への適正使用の確保のための情報提供の義務付け

4 ③ JVARM による薬剤耐性菌調査の実施

5 フルオロキノロン系抗菌性物質を含む動物用抗菌性物質に対する食品媒介性病原
6 細菌（サルモネラ、カンピロバクター）及び指標細菌（腸球菌、大腸菌）における
7 全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査

8

1 <別紙参考 2>牛及び豚用フルオロキノロン剤のリスク管理措置について（平成 24 年 6
2 月 25 日）

3
4 1 背景

5 (1) 食品安全委員会の評価

6 牛及び豚用フルオロキノロン剤に係る薬剤耐性菌の食品健康影響については、食品
7 安全委員会がリスクの推定区分は中等度と評価した。（平成 22 年 3 月 25 日）

8 また、リスク評価の中で、①現在のリスク管理措置の徹底、科学的知見・情報を収
9 集した上での随時検証、②薬剤耐性菌に係るモニタリング体制を充実し、継続的な調
10 査・監視、についても付言した。

11 (2) 評価を踏まえた農林水産省の対応

12 既に行われてきた措置を以下のように強化するとともに、リスク管理措置の効果の
13 検証のため、科学的知見・情報を収集することとした。

14 ①承認された適応症の治療に限定した使用や第一次選択薬が無効な症例に限定し
15 た使用が行われるように添付文書（使用上の注意）の表記を統一した。

16 ②従来の JVARM による農場における調査に加えて、と畜場及び食鳥処理場におけ
17 るモニタリングを開始した。

18 ③我が国の実態に即したモニタリングの充実に向けた研究を開始した。

19
20 2 現行のリスク管理措置の効果

21 これまでに得られている農林水産省の調査結果や論文は適応菌でのフルオロキノロ
22 ン剤に対する感受性は維持されていると報告。したがって、現行のリスク管理措置は一
23 定の目的を果たしていると判断した。

24
25 3 今後の対応

26 モニタリング計画を見直して、薬剤耐性菌の動向をよりの確に把握し、リスク管理措
27 置の検証を行う。

28 また、現行の措置の継続とともに、生産現場における動物用抗菌性物質製剤の使用実
29 態等を踏まえて更に以下の措置を講ずる。

30 ①第一次選択薬が無効な症例にのみ第二次選択薬として使用することを徹底する。

31 ②投与後一定期間内（3 日程度）に効果判定を実施し、効果がみられない場合には獣
32 医師の判断によって薬剤を変更する。

33 ③農林水産省が実施する農場及びと畜場等におけるモニタリング（調査規模、調査頻
34 度等）を充実する。

35 ④製造販売業者が実施するフルオロキノロン剤の適応菌及び公衆衛生上重要な菌種
36 のモニタリングを充実する。

1
2

＜別紙 1 検査値等略称＞

| 略称 | 名称 |
|-------------------|--|
| C _{max} | 最高濃度 |
| CLSI | 米国臨床検査標準協会 |
| CPFX | シプロフロキサシン |
| DANMAP | Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Program |
| DFLX | ジフロキサシン |
| DNFX | ダノフロキサシン |
| EHEC | 腸管出血性大腸菌 |
| EIEC | 腸管侵入性大腸菌 |
| EMA | 欧州医薬品庁 |
| EPEC | 腸管病原性大腸菌 |
| ERFX | エンロフロキサシン |
| ETEC | 腸管毒素原性大腸菌 |
| FDA | 米国食品医薬品庁 |
| HACCP | 危害分析重要管理点 |
| HUS | 溶血性尿毒症症候群 |
| JVARM | 我が国の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System) |
| LVFX | レボフロキサシン |
| MBFX | マルボフロキサシン |
| MIC | 最小発育阻止濃度 |
| MIC ₅₀ | 50%最小発育阻止濃度 |
| MIC ₉₀ | 90%最小発育阻止濃度 |
| NA | ナリジクス酸 |
| NFLX | ノルフロキサシン |
| OBFX | オルビフロキサシン |
| OFLX | オフロキサシン |
| OIE | 国際獣疫事務局 |
| T _{max} | 最高濃度到達時間 |
| T _{1/2} | 血 (清) 中消失半減期 |
| WHO | 世界保健機関 |

3
4

1 <参照>

- 2 1 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健
3 康影響に関する評価指針. 2004 年.
- 4 2 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製
5 菓株式会社. 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
6 響評価—フルオロキノロン—:抄録 ハザードの特定. (未公表)
- 7 3 食品安全委員会. (別添)塩酸ジフロキサシンの食品健康影響評価について.
- 8 4 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製
9 菓株式会社. 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
10 響評価—フルオロキノロン—:抄録 リスク評価、2 発生評価. (未公表)
- 11 5 U.S. Food and Drug Administration. Withdrawal of approval of the new animal
12 drug application for enrofloxacin in poultry: Docket No. 2000 N-1571. (未公表)
- 13 6 EMEA: Public statement on the use of (fluoro)quinolones in food-producing
14 animals in the European Union: Development of resistance and impact on human
15 and animal health. 2007.
- 16 7 明治製菓株式会社. 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
17 健康影響評価—マルボフロキサシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤. (未公表)
- 18 8 動物用抗菌剤研究会. 最新データ 動物用抗菌剤マニュアル;p146-153.
- 19 9 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製
20 菓株式会社. 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
21 響評価—フルオロキノロン—:資料 3. (未公表)
- 22 10 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製
23 菓株式会社. 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
24 響評価—フルオロキノロン—:資料 11. (未公表)
- 25 11 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製
26 菓株式会社. 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
27 響評価—フルオロキノロン—:資料 14. (未公表)
- 28 12 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製
29 菓株式会社. 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
30 響評価—フルオロキノロン—:資料 4. (未公表)
- 31 13 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製
32 菓株式会社. 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
33 響評価—フルオロキノロン—:資料 13. (未公表)
- 34 14 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製
35 菓株式会社. 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
36 響評価—フルオロキノロン—:資料 19. (未公表)
- 37 15 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製
38 菓株式会社. 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
39 響評価—フルオロキノロン—:資料 2. (未公表)
- 40 16 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製
41 菓株式会社. 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

- 1 響評価—フルオロキノロン—：資料 7. (未公表)
- 2 17 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製
3 菓株式会社. 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
4 響評価—フルオロキノロン—：資料 8. (未公表)
- 5 18 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製
6 菓株式会社. 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
7 響評価—フルオロキノロン—：資料 12. (未公表)
- 8 19 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製
9 菓株式会社. 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
10 響評価—フルオロキノロン—：資料 16. (未公表)
- 11 20 平井敬二. キノロン系薬の作用機序と耐性機構研究の歴史. 日本化学療法学会雑誌
12 2005;53(6):p349-56.
- 13 21 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製
14 菓株式会社. 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
15 響評価—フルオロキノロン—：資料 22. (未公表)
- 16 22 内田幸治. メシル酸ダノフロキサシンについて. 動物抗菌会報:1994;8-48. (未公表)
- 17 23 動物医薬品研究所. 平成 11 年度～16 年度 家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査成績の概
18 要について. 1999～2004.
- 19 24 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製
20 菓株式会社. 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
21 響評価—フルオロキノロン—：資料 23. (未公表)
- 22 25 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製
23 菓株式会社. 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
24 響評価—フルオロキノロン—：資料 25. (未公表)
- 25 26 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製
26 菓株式会社. 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
27 響評価—フルオロキノロン—：資料 26. (未公表)
- 28 27 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
29 重要度のランク付けについて. 2006 年.
- 30 28 Hopkins KL, Davies RH, Threlfall EJ. : Mechanisms of quinolone resistance in
31 *Escherichia coli* and *Salmonella*: Recent developments. International Journal of
32 Antimicrobial Agents. 2005; 25: 358-373.
- 33 29 Piddock LJ, Ricchi V, Pumbwe L, Everett MJ, Griggs DJ. Fluoroquinolone
34 resistance in *Campylobacter* species from man and animals: detection of mutations
35 in topoisomerase genes. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003;51:19-26.
- 36 30 Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated
37 quinolone resistance. Lancet Infectious Disease. 2006;6:629-40.
- 38 31 Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park CH, et al.
39 Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside
40 acetyltransferase. Nature Medicine. 2006;12(1):83-8.
- 41 32 Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, et al. New

- 1 plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli*
2 clinical isolate. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007; p3354-3360.
- 3 33 厚生労働省. 感染症に関する情報. 感染症報告者数(1999～2006);2007.
- 4 34 国立感染症研究所 感染症情報センター. IDWR(感染症発生動向調査) 感染症の話.
- 5 35 抗菌薬使用のガイドライン. 日本感染症学会/日本化学療法学会編. 2005.
- 6 36 バイトリル再審査申請書添付資料. (未公表)
- 7 37 ビクタス製造承認申請書添付資料. (未公表)
- 8 38 ベテキノロン再審査申請書添付資料. (未公表)
- 9 39 インフェック再審査申請書添付資料. (未公表)
- 10 40 Kijima-Tanaka M, Ishihara K, Kojima A, Morioka A, Nagata R, Kawanishi M, et al.
11 A National surveillance of shiga toxin-producing *Escherichia coli* in food-producing
12 animals in Japan.
- 13 41 農林水産省. フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における薬剤感
14 受性. (平成 15～18 年度).
- 15 42 Harada K, Asai T, Kojima A, Oda C, Ishihara K, Takahashi T. Antimicrobial
16 susceptibility of pathogenic *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs in
17 Japan. The Journal of Veterinary Medical Science. 2005; 67(10):999-1003.
- 18 43 Kawagoe K, Mine H, Asai T, Kojima A, Ishihara K, Harada K, et al. Changes of
19 multi-drug resistance pattern in *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar
20 Typhimurium isolates from food-producing animals in Japan. The Journal of
21 Veterinary Medical Science. 2007;69(11):1211-1213.
- 22 44 Izumiya H, Mori K, Kurazono T, Yamaguchi M, Higashide H, Konishi N, et al.
23 Characterization of isolates of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium
24 displaying high-level fluoroquinolone resistance in Japan. Journal of Clinical
25 Microbiology. 2005;5074-5079.
- 26 45 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製
27 菓株式会社. 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
28 響評価—フルオロキノロン—:資料 33. (未公表)
- 29 46 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製
30 菓株式会社. 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
31 響評価—フルオロキノロン—:資料 34. (未公表)
- 32 47 Morgan-Linnell SK, Zechiedrich L. Contributions of the combined effects of
33 topoisomerase mutations toward fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli*.
34 Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007;p4205-4208.
- 35 48 Liu JH, Deng YT, Zeng ZL, Gao JH, Chen L, Arakawa Y, et al. Coprevalence of
36 plasmid-mediated quinolone resistance determinants QepA, Qnr, and AAC(6)-Ib-cr
37 among 16S rRNA methylase RmtB-producing *Escherichia coli* isolates from pigs.
38 Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2008;p2992-2993.
- 39 49 田中眞由美. シンポジウム 2 耐性菌の進化—その耐性機構—キノロン薬剤耐性【プラ
40 スミド性耐性遺伝子を中心に】. 日本化学療法学会雑誌. 2006;54S-A:p49.
- 41 50 Wang M, Tran JH, Jacoby GA, Zhang Y, Wang F, Hooper DC. Plasmid-mediated

- 1 quinolone resistance in clinical isolates of *Escherichia coli* from Shanghai, China.
2 Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2003;p2242-2248.
- 3 51 Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Arakawa Y. Plasmid-mediated qepA gene among
4 *Escherichia coli* clinical isolates from Japan. Antimicrobial Agents and
5 Chemotherapy. 2008;p1564-1566.
- 6 52 Ma J, Zeng Z, Chen Z, Xu X, Wang X, Deng Y, et al. High prevalence of
7 plasmid-mediated quinolone resistance determinants *qur,aac(6)-Ib-cr* and *qepA*
8 among ceftiofur-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from companion and
9 food-producing animals. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
10 2009;54(2):519-524.
- 11 53 Ahmed AM, Ishida Y, Shimamoto T. Molecular characterization of antimicrobial
12 resistance in *Salmonella* isolated from animals in Japan. Journal of Applied
13 Microbiology. 2009;106(2):402-409.
- 14 54 (独) 農畜産業振興機構. 牛及び豚由来食品の1人1年供給純食料.
- 15 55 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製
16 菓株式会社. 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
17 響評価—フルオロキノロン—:資料46. (未公表)
- 18 56 小川博美. 腸管出血性大腸菌の生態とその制御—動物における分布と食品・各種環境下
19 での消長. 広島県保健環境センター研究報告. 2001;11:1-20.
- 20 57 金井美恵子, 大城椎子, 宮澤文雄, 竹田多恵. 種々の食品を-20°Cに冷凍保存した際の
21 腸管出血性大腸菌 O157:H7 の挙動. 日本食品保蔵科学会誌. 2000;26(3):131-137.
- 22 58 和田洋之, 田邊英子, 平山祐子, 中嶋洋, 畑ますみ, 前野幸子, 他. 焼肉用生肉等の汚染
23 実態調査結果について. 食品衛生研究. 2002;52(7):73-80.
- 24 59 増田高志, 川村朝子, 三輪憲永, 秋山真人, 宮本秀樹, 寺井克哉. 腸管出血性大腸菌
25 O157に関する疫学調査. 静岡県環境衛生科学研究所報告. 1999;42:41-48.
- 26 60 食品安全委員会 微生物・ウイルス専門調査会. 食品健康影響評価のためのリスクプロ
27 ファイル～牛肉を主とする食肉中の腸管出血性大腸菌～. 2006.
- 28 61 鶏卵・鶏肉のサルモネラ全書 —安全な鶏卵・鶏肉の生産・流通のためのサルモネラ対
29 策—鶏病研究会編:(株)日本畜産振興会:18-22.
- 30 62 品川邦汎, 重茂克彦, 斎藤志保子. 凍結・解凍回数及び保存温度による食肉中のカンピ
31 ロバクターとサルモネラの菌数の変動. 平成15年度病原微生物データ分析実験作業成
32 果報告書.
- 33 63 三澤尚明. カンピロバクター感染症. モダンメディア. 2005;51(3):45-52.
- 34 64 食品安全委員会 微生物・ウイルス専門調査会. 食品健康影響評価のためのリスクプロ
35 ファイル～鶏肉を主とする畜産物中のカンピロバクター・ジェジュニ/コリ～. 2006.
- 36 65 小野一晃, 安藤陽子, 川森文彦, 尾関由姫恵, 柳川敬子. 冷凍保存鶏肉における
37 *Campylobacter jejuni* の生存性とパルスフィールド・ゲル電気泳動法による分離菌株
38 の遺伝子解析. 日本食品微生物学会雑誌. 2005;22(2):59-65.
- 39 66 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.
- 40 67 農林水産省. 衛生管理ガイドライン.
- 41 68 厚生労働省. 食品の食中毒菌汚染実態調査 (2000～2007年) .

- 1 69 池田徹也, 森本洋, 玉手直人, 清水俊一, 熊田洋行, 駒込理佳, 他: 食品の食中毒菌
2 汚染実態調査. 道衛研所報. 2007;57:73-75.
- 3 70 北瀬照代, 石井宮次. 市販の牛内臓肉の腸管出血性大腸菌 O157 汚染状況について. 大
4 阪市立環科研報告. 2005:p15-19.
- 5 71 土井りえ, 小野晃, 斎藤章暢, 大塚佳代子, 柴田穰, 正木宏幸. 市販食肉におけるサル
6 モネラとリステリアの汚染状況. 日本獣医公衆衛生学会誌. 2003;56:167-170.
- 7 72 森田幸雄, 壁谷英則, 石岡大成, 阪脇廣美, 長井章, 鈴木宣夫, 他. 家畜および市販挽
8 き肉における *Acrobacter*, *Campylobacter*, *Salmonella* の分布状況. 日本獣医公衆衛
9 生学会誌. 2004;57:393-397.
- 10 73 藤代敏行, 中村恵子, 池田嘉子, 石北隆一, 馬場純一. 福岡市における食中毒事例及び
11 収去検査からの *Campylobacter* 検出状況. 福岡市保環研報. 2000;25.
- 12 74 食品安全委員会. 平成 18 年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌
13 の出現実態調査.
- 14 75 食品安全委員会. 平成 19 年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌
15 の出現実態調査.
- 16 76 食品安全委員会. 平成 20 年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌
17 の出現実態調査.
- 18 77 厚生労働省. 腸管出血性大腸菌 Q&A:食中毒関連情報.
- 19 78 厚生労働省. 一次、二次医療機関のための腸管出血性大腸菌(O157 等)感染症治療の手
20 引き (改訂版). 腸管出血性大腸菌に関する情報.
- 21 79 小沼博隆. 食品環境の微生物. 食品と技術. 2004;3:p1-13.
- 22 80 阿部和男. 食材及び調理方法から解析したサルモネラ食中毒の発生要因の研究. 宮城
23 県保健環境センター年報. 2005;23:p35-39.
- 24 81 金井美恵子. 鶏卵中での *Salmonella* Enteritidis の増殖性. 相模女子大学紀要.
25 2002;65B:p1-6.
- 26 82 相川勝弘, 村上裕之, 猪俣恭子, 丸山務, 藤澤倫彦, 高橋孝則, 他. 卵の保存及び調理
27 と関連する条件が *Salmonella* Enteritidis の増殖、侵入及び生残に与える影響. 食品衛
28 生学雑誌. 2002;43(3):p178-184.
- 29 83 食品安全委員会 微生物・ウイルス専門調査会. 食品健康影響評価のためのリスクプロ
30 ファイル～鶏肉中のサルモネラ属菌～. 2006.
- 31 84 相楽裕子. 2. カンピロバクター感染症: 化学療法の領域: 22(6):p25-32.
- 32 85 Nakaya H, Yasuhara A, Yoshimura K, Ohihoi Y, Izumiya H, Watanabe H.
33 Life-threatening infantile diarrhea from fluoroquinolone-resistant *Salmonella*
34 *enterica* Typhimurium with mutations in both *gyrA* and *parC*. *Emerging Infectious*
35 *Diseases*. 2003;9:2
- 36 86 厚生労働科学研究費補助金. 食品の安心・安全確保推進研究事業. 薬剤耐性食中毒菌サ
37 ーベイランスに関する研究 (平成 18 年度総括・分担研究報告書) .
- 38 87 石畝史, 京田芳人, 望月典郎, 布施田哲也, 重屋志啓盛, 泉谷秀昌, 他. 多剤耐性
39 *Salmonella enterica* serovar Newport における患者由来株と下水由来株との比較検討.
40 感染症学雑誌. 2005;79(4):p270-275.
- 41 88 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*

- 1 と *Campylobacter coli* の抗菌薬感受性. 感染症学雑誌. 2005;79(3):169-1655.
- 2 89 福山正文, 大仲賢二, 古畑勝則, 原元宣, 中澤宗生. ヒト下痢症および健康牛から分離
3 した Vero 毒素産生性大腸菌 O157:H7 (TEC O157:H7)における薬剤感受性. 感染症学
4 雑誌. 2005;79(7):451-457.
- 5 90 小花光夫, 相楽裕子, 青木知信, 金龍起, 滝沢慶彦, 角田隆文, 他. 感染性腸炎の細菌
6 の動向. 感染症学雑誌. 2002;76(5):355-368.
- 7 91 山口恵三, 大野章, 槻谷総子, 岩田守弘, 神田誠, 辻尾芳子, 他 : 2000 年に全国 37
8 施設から分離された臨床分離株 8,474 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス,
9 *The Japanese Journal of Antibiotics*. 2003;56:341-364.
- 10 92 山口恵三, 大野章, 槻谷総子, 岩田守弘, 神田誠, 辻尾芳子, 他 : 2002 年に全国 52
11 施設から分離された臨床分離株 11,475 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス,
12 *The Japanese Journal of Antibiotics*. 2005;58:17-44.
- 13 93 石村勝之, 毛利好江, 橋渡佳子, 山本美和子, 佐々木敏之, 古田喜美, 他. 広島市の散
14 発性カンピロバクター食中毒における分離菌株の疫学的解析手法と解析結果の検討.
15 平成 13 年度 広島市衛生研究所年報.
- 16 94 石村勝之, 毛利好江, 橋渡佳子, 山本美和子, 古田喜美, 佐々木敏之, 他. 過去 3 年間
17 の散发事例由来 *Campylobacter jejuni* の血清型および薬剤耐性. 平成 14 年度 広島市
18 衛生研究所年報.
- 19 95 谷口正昭, 国寄勝也, 末永朱美, 蔵田和正, 吉野谷進, 石村勝之. 散发事例および食肉
20 由来 *Campylobacter jejuni* の血清型および薬剤耐性(2006 年). 平成 19 年度 広島市衛
21 生研究所年報.
- 22 96 Stevenson JE, Gay K, Barrett TJ, Medalla F, Chiller TM, Angulo FJ. Increase in
23 nalidixic acid resistance among non-typhi *Salmonella enterica* isolates in the
24 United States from 1996 to 2003. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007;
25 195-197.
- 26 97 Meakins S, Fisher IS, Berghold C, Gerner-Smidt P, Tschape H, Cormican M, et al.
27 Antimicrobial drug resistance in human nontyphoidal *Salmonella* isolates in
28 Europe 2000-2004: A report from the Enter-net International Surveillance Network.
29 *Microbial Drug Resistance*. 2008;14:1.
- 30 98 Hsueh PR, Teng LJ, Tseng SP, Chang CF, Wan JH, Yan JJ, et al.
31 Ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* Typhimurium and Choleraesuis from
32 pigs to humans, Taiwan. *Emerging Infectious Diseases*. 2004;10:1.
- 33 99 Cui S, Li J, Sun Z, Hu Z, Jin S, Guo Y, et al. Ciprofloxacin-resistant *Salmonella*
34 *enterica* serotype Typhimurium, China. *Emerging Infectious Diseases*. 2008;14:3.
- 35 100 DANMAP 2007 – Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial
36 resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark.
- 37 101 Mølbak K, Baggesen DL, Aarestrup FM, Ebbesen JM, Engberg J, Frydendahl K,
38 et al. An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica*
39 serotype typhimurium DT104. *The New England Journal of Medicine*.
40 1999;341:19: 1420-1425.
- 41 102 Casin I, Breuil J, Darchis JP, Guelpa C, Collatz E. Fluoroquinolone resistance

- 1 linked to GyrA, GyrB, and ParC Mutations in *Salmonella enterica* Typhimurium
2 isolates in humans. *Emerging Infectious Diseases*. 2003;9:11.
- 3 103 バイエル薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請. バイトリルワンジェクト注
4 射液の概要書. (未公表)
- 5 104 農林水産省. 農林水産省動物医薬品検査所. 平成 16~24 年動物用医薬品, 医薬部外品
6 及び医療機器販売高年報. (別冊) 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販
7 売高と販売量. 2004~1012.
- 8 105 バイエル薬品株式会社. 平成 16~24 年度動物用医薬品等の取扱数量に関する資料.
9 (未公表)
- 10 106 農林水産省. 牛及び豚用フルオロキノロン剤のリスク管理措置について. 2012 年 6 月
11 25 日.
- 12 107 Webber M, Piddock LJ. Quinolone resistance in *Escherichia coli*. *Veterinary*
13 *Research*. 2001;32:275-284.
- 14 108 Luo N, Pereira S, Sahin O, Lin, J, Huang, S, Michel, L, et al. Enhanced *in vivo*
15 fitness of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter jejuni* in the absence of
16 antibiotic selection pressure. *Proceeding of the National Academy of Sciences of*
17 *the United States of America*. 2005;102:541-546.
- 18 109 Zhang Q, Sahin O, McDermott PF, Payot S. Fitness of antimicrobial-resistant
19 *Campylobacter* and *Salmonella*. *Microbes and Infection*. 2006;8:1972-1978.
- 20 110 Han J, Wang Y, Sahin O, Shen Z, Guo B, Shen J, et al. A fluoroquinolone resistance
21 associated mutation in *gyrA* affects DNA supercoiling in *Campylobacter jejuni*.
22 *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2012;2:21.
- 23 111 農林水産省. 農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課, 農林水産省動物医薬品検査所,
24 独立行政法人農林水産消費安全技術センター. 平成 16~24 年度 家畜由来細菌の抗菌
25 剤 感 受 性 調 査 . 2004 ~ 2012.
26 (http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/index.html) 農林水産省. 農林水
27 産省動物医薬品検査所. 平成 20~23 年度 動物用医薬品の事故防止・被害対応業務に
28 よる野外流行株の検査結果について. 農林水産省動物医薬品検査所. 2008~2011.
29 (http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/yagai/index.html)
- 30 112 Sasaki Y, Usui M, Murakami M, Haruna M, Kojima A, Asai T, et al. Antimicrobial
31 resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 and O26 isolates from
32 beef cattle. *Japanese Journal of Infectious Disease*;2012;65:117-121.
- 33 113 農林水産省. フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における薬剤感
34 受性 (平成 20 年度) . 2008.
- 35 114 農林水産省: フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における薬剤感
36 受性 (平成 22 年度) . 2010.
- 37 115 農林水産省: フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における薬剤感
38 受性 (平成 24 年度) . 2012.
- 39 116 農林水産省. 平成 24 年度のと畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐性
40 モニタリング結果.
- 41 117 Usui M, Sakemi Y, Uchida I, Tamura T. Effects of fluoroquinolone treatment and

- 1 group housing of pigs on the selection and spread of fluoroquinolone-resistant
2 *Campylobacter*. *Veterinary Microbiology*. ;170:438-441.
- 3 118 Huang K, Xu CW, Zeng B, XIA, Zhang AY, Lei CW, et al. Dynamics of quinolone
4 resistance in fecal *Escherichia coli* of finishing pigs after ciprofloxacin
5 administration. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2014;76(9);1213-1218.
- 6 119 Yan M, Sahin O, Lin J, Zhang Q. Role of the CmeABC efflux pump in the
7 emergence of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* under selection pressure.
8 *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006;58:1154-1159.
- 9 120 Hänninen ML, Hannula M. Spontaneous mutation frequency and emergence of
10 ciprofloxacin resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Journal of*
11 *Antimicrobial Chemotherapy*. 2007; 60:1251-1257.
- 12 121 小池良治, 浅井鉄夫, 小澤真名緒, 石川整. 食用動物における動物用抗菌薬の使用状況
13 の調査結果について. *動物医薬品検査所年報*. 2008;45:30-33.
- 14 122 農林水産省. 食料需給表 平成 24 年度 (品目別累年表(3-7 牛肉、牛乳・乳製品、豚
15 肉)、関連指標(5-1 品目別自給率の推移)). 平成 26 年 7 月.
- 16 123 厚生労働省. 食品の食中毒菌汚染実態調査の結果. (平成 20~24 年度).
- 17 124 吉田紀美, 青木紀子, 田中博, 大瀬戸光明, 井上博雄. 家畜および食肉等における腸管
18 出血性大腸菌の血清型別分布状況に関する調査研究. 平成 18 年度愛媛衛環研年報.
19 2006;9:6-9.
- 20 125 鈴木穂高, 山本茂貴. 日本とヨーロッパ各国の食品の食中毒菌汚染実態の比較. -「食
21 品の食中毒菌汚染実態調査」の結果の有効活用-. 国立医薬品食品衛生研究所報告.
22 2011;129:118-128.
- 23 126 村上光一, 前田詠里子, 市原祥子, 大石明, 江藤良樹, 濱崎光宏, 他. 平成 23 年度食品
24 の食中毒菌汚染実態調査. 福岡県保健環境研究所年報. 2012;39:84-86.
- 25 127 齊藤志保子, 八柳潤, 今野貴之. 秋田県における食中毒起因菌の侵淫実態と分離株の
26 性状に関する調査研究. 秋田県健康環境センター年報. 2006;2:49-55.
- 27 128 濱崎光宏, 村上光一, 野田多美枝, 堀川和美, 竹中重幸, 石黒靖尚. 平成 18 年度収去
28 食品中の食中毒細菌検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2007;34:96-98.
- 29 129 中村祥子, 江藤良樹, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 19 年度収去食
30 品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2008;35:105-107.
- 31 130 市原祥子, 江藤良樹, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 20 年度収去食
32 品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2009;36:110-112.
- 33 131 江藤良樹, 市原祥子, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 21 年度収去食
34 品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2010;37:86-88.
- 35 132 江藤良樹, 市原祥子, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 22 年度収去食
36 品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2011;38:81-84.
- 37 133 市原祥子, 江藤良樹, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 23 年度収去食
38 品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2012;39:93-96.
- 39 134 熱田純子, 黒崎守人, 高橋起男, 川瀬遵. 島根県における食肉のカンピロバクターと
40 サルモネラの汚染状況及びヒト由来株との関連性について. 島根県保健環境科学研究
41 所報. 2009;51:52-56.

- 1 135 森田幸雄, 古茂田恵美子, 塩飽二郎, 細見隆夫, 板垣基樹, 中田恵三, 他. と畜場にお
2 ける牛および豚枝肉の衛生状況. 日本食品微生物学会雑誌. 2010;27:90-95.
- 3 136 食品安全委員会. 平成25年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌
4 の出現実態調査報告書.
- 5 137 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
6 /コリ. 2009.
- 7 138 Black RE, Levine MM, Clements ML, Hughes TP, Blaser MJ. Experimental
8 *Campylobacter jejuni* infection in humans. The Journal of Infectious Diseases.
9 1988;157(3):472-479.
- 10 139 Robinson DA, Infective dose of *Campylobacter jejuni* in milk. British Medical
11 Journal. 1981;282:1584.
- 12 140 国立感染症研究所 感染症情報センター. 感染症の話.
13 http://idsc.nih.gov/idwr/kansen/k05/k05_19/k05_19.html.
- 14 141 田中知暁, 満山順一, 山岡一清, 浅野裕子, 澤村治樹, 末松寛之, 他. 岐阜県下で分離
15 されたグラム陰性菌に対するフルオロキノロン系薬の抗菌力 (2005年). The Japanese
16 Journal of Antibiotics. 2007;60:141-152.
- 17 142 Bakeli G, Sato K, Kumita W, Saito R, Ono E, Chida T, et al. Antimicrobial
18 susceptibility and mechanism of quinolone resistance in *Campylobacter jejuni*
19 strains isolated from diarrheal patients in a hospital in Tokyo. Journal of Infection
20 and Chemotherapy. 2008;14:342-348.
- 21 143 柿本将平, 福山正文, 古畑勝則, 大仲賢二, 吉浪誠, 谷川力, 他. ヒト下痢便および鶏
22 肉, 鶏糞便から分離した *Campylobacter jejuni* 株の薬剤感受性試験およびキノロン耐
23 性株に対する遺伝子変異に関する検討. 感染症学雑誌. 2007;81:363 - 369.
- 24 144 Cui S, Li J, Sun Z, Hu C, Jin S, Guo Y, et al. Ciprofloxacin-resistant *Salmonella*
25 *enterica* serotype Typhimurium, China. Emerging Infectious Diseases.
26 2008;14:493-495.
- 27 145 Statens Serum Institut, National Veterinary Institute, National Food Institute.
28 DANMAP 2011. DANMAP 2011 – Use of antimicrobial agents and occurrence of
29 antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in
30 Denmark. 2012.
- 31 146 Wassenaar TM, Kist M, de Jong A. Re-analysis of the risk attributed to
32 ciprofloxacin-resistant *Campylobacter jejuni* infections. International Journal of
33 Antimicrobial Agents. 2007;30:195-201.
- 34 147 Evans MR, Northey G, Sarvotham TS, Rigby CJ, Hopkins AL, Thoma DRH.
35 Short-term and medium-term clinical outcomes of quinolone-resistant
36 *Campylobacter* infections. Clinical Infectious Disease. 2009;48:1500-1506.
- 37 148 厚生労働省. 食品の食中毒菌汚染実態調査の結果. (平成25年度).
- 38 149 厚生労働省. 感染症情報. 感染症報告数. 2005~2012. 食中毒統計. 年次別病因物質別
39 食中毒発生状況. 2005~2013.
- 40 150 厚生労働省. 生食用食肉(牛肉)の規格基準設定に関するQ&Aについて(平成23年
41 9月28日付).

- 1 151 厚生労働省. 牛の肝臓の基準に関する Q&A について (平成 24 年 6 月 27 日付) .
- 2 152 農林水産省. フルオロキノロン系等製剤に係る表示等の記載について (平成 26 年 11
3 月 21 日付) .
- 4 153 農林水産省. フルオロキノロン系等製剤に係る調査等について (平成 26 年 11 月 21
5 日付) .
- 6 154 農林水産省. 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
7 考え方 (平成 25 年 12 月 24 日付) .
- 8 155 三澤尚明. カンピロバクター感染症. モダンメディア. 2005;51:45-52.
- 9 156 Altekruze SF, Stern NJ, Fields PI, Swerdlow DL. *Campylobacter jejuni* - an
10 emerging foodborne pathogen. *Emerging Infectious Diseases*. 1999; 5:28-35.
- 11 157 伊藤武. カンピロバクター食中毒. ー現状と対策ー. 月刊フードケミカル. 2000;6:
12 27-32.
- 13 158 Snelling WJ, Matsuda M, Moore JE, Dooley JSG. Under the microscope.
14 *Campylobacter jejuni*. *Letters in Applied Microbiology*. 2005; 41:297-302.
- 15 159 Food Safety Authority of Ireland. Control of *Campylobacter* species in the food
16 chain. 2002.
- 17 160 Stern NJ, Kazmi SU. Chapter 3 *Campylobacter jejuni*. In: *Foodborne Bacterial*
18 *Pathogens*. Editor(s). Doyle MP. New York. Marcel Dekker Inc. 1989; 71-110.
- 19 161 FDA. Center for Food Safety & Applied Nutrition. *Campylobacter jejuni*. In: *The*
20 *“Bad Bug Book”*. Foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins
21 handbook. 1992.
- 22 162 Balamurugan S, Nattress FM, Baker LP, Dilts BD. Survival of *Campylobacter*
23 *jejuni* on beef and pork under vacuum packaged and retail storage conditions:
24 Examination of the role of natural meat microflora on *C. jejuni* survival. *Food*
25 *Microbiology*. 2011;28:1003-1010.
- 26 163 Gill CO, Harris LM. Survival and growth of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* on
27 meat and in cooked foods. *Applied Environmental Microbiology*. 1982;44:259-263.
- 28 164 Hanninen ML, Korkeala H, Pakkala P. Effect of various gas atmospheres on the
29 growth and survival of *Campylobacter jejuni* on beef. *Journal of Applied*
30 *Bacteriology*. 1984; 57:89-94.
- 31 165 Dykes GA, Moorhead SM. Survival of *Campylobacter jejuni* on vacuum or carbon
32 dioxide packaged primal beef cuts stored at -1.5 °C. *Food Control*;2001;12:553-557.
- 33