

(案)

牛及び豚に使用するフロルフェニコール製剤に係る
薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

2015年8月

食品安全委員会

肥料・飼料等／微生物・ウイルス専門調査会
(薬剤耐性菌に関するワーキンググループ)

目次

1		
2		
3	○審議の経緯	3
4	○食品安全委員会委員名簿	4
5	○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	
6	ワーキンググループ）専門委員名簿	4
7	○要 約	5
8		
9	I. 評価の経緯及び範囲等	6
10	1. はじめに	6
11	2. 経緯	6
12	(1) 評価対象動物用医薬品	6
13	(2) 評価の範囲	7
14	3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方	7
15		
16	II. 評価対象動物用医薬品の概要	8
17	1. 評価対象抗菌性物質の名称、化学構造、効能・効果等	8
18	(1) 名称等	8
19	(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等	8
20	(3) 有効成分の系統	9
21	2. フロルフェニコールの使用状況、規制等	10
22	(1) 使用状況等	10
23	(2) フロルフェニコールに関する規制等	11
24	3. フロルフェニコールの海外における評価状況等	11
25		
26	III. ハザードの特定に関する知見	12
27	1. 対象動物におけるフロルフェニコールの薬物動態	12
28	(1) 牛におけるフロルフェニコールの薬物動態	12
29	(2) 豚におけるフロルフェニコールの薬物動態	23
30	2. チアンフェニコール系抗菌性物質における抗菌活性の作用機序	28
31	3. チアンフェニコール及びフロルフェニコールの抗菌スペクトル及び感受性分布	28
32	(1) 抗菌スペクトル	28
33	(2) 家畜の病原菌に対するフロルフェニコールの MIC 分布	31
34	(3) 食品媒介性病原細菌及び指標細菌に対するクロラムフェニコールの MIC 分布	33
35	33
36	4. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性	36
37	5. チアンフェニコール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	
38	序及び遺伝学的情報	37
39	(1) 耐性の基本的機序	37
40	(2) 耐性遺伝子及び交差耐性	38

1	(3) 耐性遺伝子の伝達及び多剤耐性に関する知見.....	40
2	6. ハザードの特定に係る検討.....	41
3	(1) 感染症病原菌について.....	41
4	(2) 常在菌及びそのフロルフェニコール耐性菌による感染症の検討.....	42
5	7. ハザードの特定.....	42
6		
7	IV. 食品健康影響評価.....	43
8		
9	<別紙1 代謝物略称>.....	44
10	<別紙2 検査値等略称>.....	44
11	<参照>.....	45
12		
13		

1 <審議の経緯>

2 ○食品安全基本法第24条第1項の規定に基づく案件

	フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロロコール200注射液）*1（再審査）	フロルフェニコールを有効成分とする豚の注射剤（フロロコール100注射液）*1（再審査）
農林水産大臣より 食品健康影響評価要請	2005年3月11日 (16消安第9969号)	2005年3月11日 (16消安第9969号)
要請事項説明	2005年3月17日 (第86回食品安全委員会)	2005年3月17日 (第86回食品安全委員会)

3

	フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（ニューフロール）*2（承認）	フロルフェニコール及びフルニキシメグルミンを有効成分とする牛の注射剤（レスフロール）（承認）
農林水産大臣より 食品健康影響評価要請	2007年1月12日 (18消安第10556号)	2015年4月21日 (27消安第183号)
要請事項説明	2007年1月18日 (第174回食品安全委員会)	2015年4月28日 (第559回食品安全委員会)

4 *1~2：ADI設定等にかかる評価については答申。

5 *1：平成19年8月30日付 府食第823号

6 *2：平成19年8月30日付 府食第824号

7

8 ○食品安全基本法第24条第3項の規定に基づく案件

	フロルフェニコールを有効成分とする牛の飼料添加剤及び豚の飲水添加剤（フロロコール2%液）（承認事項変更）
農林水産大臣より 食品健康影響評価要請	2015年4月21日 (27消安第282号)
要請事項説明	2015年4月28日 (第559回食品安全委員会)

9

2015年 4月 27日 関係資料の接受

2015年 6月 15日 肥料・飼料等（第103回）／微生物・ウイルス（第62回）
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）

2015年 8月 24日 肥料・飼料等（第107回）／微生物・ウイルス（第64回）
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）

1 **〈食品安全委員会委員名簿〉**

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

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

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

*: 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

2

3 **〈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〉**

4
5 (2013年10月1日から)

肥料・飼料等専門調査会

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

微生物・ウイルス専門調査会

吉川 泰弘 (座長)
甲斐 明美
砂川 富正
田村 豊
豊福 肇

6

要 約

1
2
3 牛及び豚に使用するチアンフェニコール系抗菌性物質であるフロルフェニコールを有
4 効成分とする動物用医薬品の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
5 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
6 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
7 月30日食品安全委員会決定）に基づき実施した。

8
9 [以下、調査会終了後作成]

10

1 **I. 評価の経緯及び範囲等**

2 **1. はじめに**

3 本評価は、農林水産省から要請があった牛及び豚に使用するフロルフェニコールを有
4 効成分とする動物用医薬品についての医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の
5 確保等に関する法律¹（以下「医薬品医療機器等法」という。）（昭和 35 年法律第 145 号）
6 に基づく承認、再審査及び承認事項変更に係る食品健康影響評価のうち、「当該動物用医
7 薬品を使用することにより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
8 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」
9 （2004 年 9 月 30 日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）（参照 68：追加資
10 料 11）に基づき、評価を行うものである。

11

12 **2. 経緯**

13 **(1) 評価対象動物用医薬品**

14 **① 承認に係る評価要請のあった動物用医薬品**

15 農林水産省から医薬品医療機器等法に基づく承認に係る食品健康影響評価の要請
16 がなされているのは、フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤~~並びに~~、フロ
17 ルフェニコール及びフルニキシメグルミンを有効成分とする牛の注射剤である（表
18 1）。

19

20 表 1 評価対象動物用医薬品（承認）

動物用医薬品	対象動物	評価要請区分
フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤 (ニューフロール)	牛	承認
フロルフェニコール及びフルニキシメグルミン を有効成分とする牛の注射剤 (レスフロール)	牛	承認

21

22 **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**

23 農林水産省から医薬品医療機器等法に基づく再審査に係る食品健康影響評価の要
24 請がなされているのは、フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤及びフロ
25 ルフェニコールを有効成分とする豚の注射剤である（表 2）。

26

27 表 2 評価対象動物用医薬品（再審査）

動物用医薬品	対象動物	評価要請区分
フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤 (フロロコール 200 注射液)	牛	再審査
フロルフェニコールを有効成分とする豚の注射剤 (フロロコール 100 注射液)	豚	再審査

28

¹ 薬事法は平成 26 年 11 月 25 日に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に
改正された。

③ 承認事項変更に係る評価要請のあった既承認の動物用医薬品

農林水産省から医薬品医療機器等法に基づく承認事項の一部変更（対象動物に牛を追加）に係る食品健康影響評価の要請がなされているのは、フロルフェニコールを有効成分とする牛の飼料添加剤及び豚の飲水添加剤（フロロコール 2%液）である。

なお、既承認の動物用医薬品として②及び③の他に牛及び豚に使用するフロルフェニコールを有効成分とする製剤があるが、これら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価の要請はされていない。しかしながら、今回の評価にあたっては、これらの動物用医薬品についても考慮するとともに、フロルフェニコールに対する薬剤耐性菌に関する一般的な知見についても含めて評価を行った。

(2) 評価の範囲

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、「当該動物用医薬品を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度」について評価を行ったものである。

評価対象動物用医薬品は、**牛及び豚家畜**の飼養過程において使用されることから、評価指針に基づき、評価の対象を「牛及び豚由来の畜産食品」が介在する場合としたが、当該動物用医薬品は、搾乳牛には使用されないことから牛乳・乳製品は評価の対象とはしなかった。

3. ハザード²である薬剤耐性菌の考え方

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

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

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

なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低下しているだけでもヒトの治療に支障をきたす可能性があることが報告されていることから、米国の臨床検査標準協会（CLSI）等において抗菌性物質のブレイクポイントについて薬剤低感受性も考慮すべきであるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレイクポイントについて、これまでのところ十分な科学的知見が集積されていないため、薬剤低感

² ハザードとは、ヒトに対する危害因子（リスク要因）であり、本評価では、牛及び豚にフロルフェニコールを使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

1 受性については、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
2 必要があると考えられる。

3 ○ CLSI のブレイクポイント

4 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
5 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
6 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
7 されたものであるため、日本における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合
8 がある。

9 ○ 日本化学療法学会のブレイクポイント

10 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
11 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
12 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。

13 ○ 細菌学的 (疫学的) ブレイクポイント

14 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
15 した場合にその境界値をブレイクポイントとするという設定方法である。日本の家畜
16 衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム (JVARM) では、CLSI のブレイク
17 ポイントを判断基準とする他、CLSI で規定されていない薬剤については、この細菌
18 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。

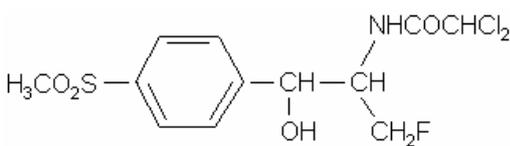
19
20 **II. 評価対象動物用医薬品の概要**

21 **1. 評価対象抗菌性物質の名称、化学構造、効能・効果等**

22 **(1) 名称等**

23 評価対象抗菌性物質は 1 成分 (製剤 5 品目) であり、一般名、化学名、分子式、分
24 子量及び構造式を表 3 に示した。(参照 1、48 : 資料 1、56)

25
26 表 3 フロルフェニコールの概要

一般名	フロルフェニコール
化学名	2,2-ジクロロ-N-[(1R,2S)-3-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-(4-メタンсульフォニルフェニル)プロパン-2-イル]アセタミド 2,2-dichloro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-methanesulfonylphenyl)propan-2-yl]acetamide
分子式	C ₁₂ H ₁₄ Cl ₂ FNO ₄ S
分子量	358.21
構造式	

27
28 **(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等**

29 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ロルフェニコールを有効成

1 分とする動物用医薬品の用法・用量、使用禁止期間等の詳細は表4のとおりである。

2

3 表4 評価対象フロルフェニコール製剤の使用法等

対象動物	牛	牛	牛
投与経路	注射（頸部皮下）	注射（皮下）	注射（筋肉内）
製剤名	ニューフロール	レスフロール	フロロコール 200 注射液
対象疾病	細菌性肺炎	発熱を伴う細菌性肺炎	細菌性肺炎
有効菌種	パストツレラ・ムルトシダ、 マンヘミア・ヘモリチカ	パストツレラ・ムルトシダ、 マンヘミア・ヘモリチカ	パストツレラ・ムルトシダ、 マンヘミア・ヘモリチカ
用法・用量	20 mg/kg 体重 ※搾乳牛を除く	20～40 mg/kg 体重 ※搾乳牛を除く	10 mg/kg 体重（2～3 日間） ※搾乳牛を除く。
使用禁止期間	—*	—*	食用に供する前にと殺する 前 30 日間
対象動物	豚	牛及び豚	
投与経路	注射（筋肉内）	経口	
製剤名	フロロコール 100 注射液	フロロコール 2%液	
対象疾病	胸膜肺炎	細菌性肺炎	
有効菌種	アクチノバシラス・プルロ ニューモニエ	牛：パストツレラ・ムルトシ ダ、マンヘミア・ヘモリテ ィカ 豚：アクチノバシラス・プ ルロニューモニエ	
用法・用量	5 mg/kg 体重（1～5 日間）	牛：5～10 mg/kg（3～5 日 間） ※生後 3 月を超えるものを 除く 豚：1～2 mg/kg 体重	
使用禁止期間	食用に供するためにと殺す 前 21 日間	牛：—* 豚：3 日間	

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

6

7 **（3）有効成分の系統**

8

9 フロルフェニコールは、チアンフェニコールの 1 位の水酸基をフッ素に置換した誘
10 導体である化学的に合成されたチアンフェニコール系抗菌性物質である。チアンフェ
11 ニコールは、クロラムフェニコールのニトロフェニル側鎖のニトロ基をスルホニル基
12 に置換した構造を持つ。

12

13 国内では、牛及び豚に使用するフロルフェニコール及び同系統の抗菌性物質を有効
14 成分とする動物用医薬品として、フロルフェニコールを有効成分とする飼料添加剤
（豚）、飲水添加剤（豚）及び注射剤（牛及び豚）並びにチアンフェニコールを有効成

1 分とする飼料添加剤（豚）及び注射剤（牛及び豚）が承認されている。

2 牛及び豚以外の動物種に使用するフロルフェニコール及び同系統の抗菌性物質とし
3 て、フロルフェニコールを有効成分とする飼料添加剤（魚³）及び飲水添加剤（鶏）、
4 チアンフェニコールを有効成分とする飼料添加剤（鶏及び魚⁴）及び飲水添加剤（鶏）
5 並びにクロラムフェニコールを有効成分とする注射剤（イヌ及びネコ）が承認されて
6 いる。

7 フロルフェニコール、チアンフェニコール及びクロラムフェニコールは飼料の安全
8 性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号）に基づく飼料添加物
9 としての指定はない。

11 2. フロルフェニコールの使用状況、規制等

12 (1) 使用状況等

13 フロルフェニコール及びチアンフェニコールの販売量を表 5 に示した。（参照 45 :
14 資料 50）

16 表 5 牛及び豚用フロルフェニコール及びチアンフェニコール（原体）の販売量
17 （単位：kg）

薬剤 (kg)	年度	総計	経口剤	注射剤		
			豚	合計 (注射剤)	牛*	豚
フロルフェニコール	2005	4,914	3,214	1,699	899	800
	2006	5,046	3,133	1,913	1,155	758
	2007	4,959	2,709	2,250	1,494	756
	2008	5,629	3,341	2,288	1,538	750
	2009	6,229	3,349	2,881	2,025	856
	2010	7,589	4,685	2,904	2,171	733
	2011	7,265	4,366	2,899	2,098	801
	2012	7,178	4,217	2,961	2,314	647
	2013	7,311	4,496	2,815	2,209	606
チアンフェニコール	2005	8,178	7,733	445	134	312
	2006	9,133	8,679	454	136	318
	2007	9,878	9,453	425	128	298
	2008	10,060	9,831	229	69	160
	2009	10,877	10,877	0	0	0
	2010	11,262	11,262	0	0	0
	2011	10,890	10,702	188	56	132
	2012	10,642	10,263	379	114	265

3 すずき目、にしん目及びうなぎ目魚類

4 すずき目魚類

	2013	9,696	9,411	285	86	200
--	------	-------	-------	-----	----	-----

1 *搾乳牛を除く。

3 (2) フロルフェニコールに関する規制等

4 フロルフェニコール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
5 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取り扱われることとなる。

6 フロルフェニコールを始めとする抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、医薬品医
7 療機器等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
8 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。又、獣医師法（昭和 24 年法
9 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
10 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
11 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。

12 フロルフェニコール製剤について、共通して設定されている使用上の注意は以下の
13 とおりである。

- 14 ① 本剤は要指示医薬品であるので、獣医師等の処方せん・指示により使用すること。
- 15 ② 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。
- 16 ③ 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
17 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。
- 18 ④ 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
19 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。
- 20 ⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

21
22 又、生産者及び獣医師等による動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関して、
23 2013 年に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な
24 考え方」が公表されている。[（農林水産省「畜産物生産における動物用抗菌性物質製
25 剤の慎重使用に関する基本的な考え方について」http://www.maff.go.jp/j/syouan/
26 tikusui/yakuji/pdf/prudent_use.pdf）](http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuji/pdf/prudent_use.pdf)

3. フロルフェニコールの海外における評価状況等

29 フロルフェニコールは、米国、EU、カナダ、オーストラリア、ニュージーランドに
30 おいて牛、豚、鶏、羊及び魚類に対して使用が認められているが、その使用にあたっ
31 て、他の抗菌剤と異なるような特段の規制措置が設けられている事例はない。

32 米国 FDA（食品医薬品庁）における評価としては、動物用医薬品の承認審査時に
33 2003 年に FDA が定めた企業向けガイダンス（参照 67：追加資料 10）に基づき申請
34 企業によって薬剤耐性菌の食品健康影響評価書が作成され、その概要が公表されてい
35 る。牛及び豚に使用するフロルフェニコール製剤については、2006 年に豚の飼料添加
36 剤、2008 年及び 2009 年に牛の皮下投与剤について評価書が作成され、リスクの推定
37 はいずれも「Medium」とされている。（参照 69、70、54、71：追加資料 12、13、資
38 料 65、追加資料 14）

39 世界保健機関（WHO）のヒトの医療における極めて重要な抗菌性物質のリストに
40 おいては、クロラムフェニコール、チアンフェニコール及びフロルフェニコールはフ

1 エニコール類として「Highly Important」にランク付けされている。

3 Ⅲ. ハザードの特定に関する知見

4 評価指針の第2章第1に基づき、フロルフェニコールに関する情報から、当該物質を牛
5 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して健康上の危害を与える可
6 能性のあるハザード（薬剤耐性菌）を特定する。なお、薬剤耐性決定因子によって薬剤耐
7 性形質を獲得した薬剤耐性菌については、当該因子についても考慮する。

9 1. 対象動物におけるフロルフェニコールの薬物動態

10 (1) 牛におけるフロルフェニコールの薬物動態

11 ① 吸収

12 a. 筋肉内投与

13 子牛（ホルスタイン種、雄 3 頭）におけるフロルフェニコールの単回筋肉内投与
14 （10 mg/kg 体重）において、 T_{max} は1時間後であり、その時の血清中濃度の C_{max} は
15 約 1.6 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は約 18.2 時間であった（表 7）。（参照 2：資料 2）

16 子牛（3 頭/群）にフロルフェニコール⁵を反復筋肉内投与（10 mg/kg 体重/日を 3
17 日間）した試験が実施されている。血清中濃度の C_{max} は3日間とも投与後3時間後
18 に認められ、投与後24時間後で 1 $\mu\text{g/mL}$ 以下に低下した。（参照 4：資料 5）

20 b. 皮下投与

21 子牛（3 頭/群）にフロルフェニコールを単回皮下投与（20 mg/kg 体重）した試験
22 が実施されている。血漿中濃度の C_{max} は投与後6時間後に認められ、投与後24時
23 間後で 1.0 $\mu\text{g/mL}$ まで低下した（表 6）。（参照 4：資料 5）

25 表 6 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回皮下投与後の血漿中フロルフェニコール濃度

投与後時間（時間）	血漿中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）	投与後時間（時間）	血漿中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）
0	0.014 \pm 0.006 ²⁾	12	1.951 \pm 0.632
0.5	0.751 \pm 0.360	24	0.923 \pm 0.280
1	1.265 \pm 0.442	36	0.552 \pm 0.130
3	2.013 \pm 0.485	48	0.305 \pm 0.089
6	2.249 \pm 0.641	60	0.219 \pm 0.053
9	2.173 \pm 0.623	72	0.157 \pm 0.043

1) 被験薬：ニューフロール（投与量：20 mg/kg 体重）

2) 値は 6 頭の平均値 \pm 標準偏差

26 子牛（ホルスタイン種、体重 75.0～88.0 kg、雄 3 頭/群）にフロルフェニコールを
27 単回皮下投与（20 又は 40 mg/kg 体重）し、血漿中のフロルフェニコール濃度を HPLC
28 法により分析した。20 mg 投与群では C_{max} は 1.66 $\mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} は 6.7 時間、 $T_{1/2}$ は
29 37.2 時間、AUC（投与から投与後 72 時間まで）は 61.3 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。40 mg
30

⁵ 被験薬：フロロコール 200 注射液

1 投与群では C_{max} は 2.92 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{max} は 4.7 時間、 $T_{1/2}$ は 27.6 時間、AUC (投与か
2 ら投与後 72 時間まで) は 82.9 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった (表 7)。(参照 5 : 資料 6)

3 4 c. 経口投与

5 子牛 (ホルスタイン種、雄 3 頭/群) にフロルフエニコールを単回経口投与 (5 又は
6 10 mg/kg 体重) し、血漿中のフロルフエニコール濃度を HPLC 法により分析した。

7 5 mg 投与群では C_{max} は 4.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{max} は 1.3 時間であり、投与後 48 時間後
8 では検出限界未満 ($<0.02 \mu\text{g}/\text{mL}$) の濃度まで減少した。 $T_{1/2}$ は 4.8 時間、AUC (投
9 与から投与後 48 時間まで) は 37.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。10 mg 投与群では C_{max} は
10 4.81 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{max} は 2.0 時間であり、投与後 48 時間後では検出限界未満 (<0.02
11 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の濃度まで減少した。 $T_{1/2}$ は 3.9 時間、AUC (投与から投与後 48 時間まで)
12 は 52.4 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった (表 7)。(参照 6 : 資料 8)

13
14 表 7 牛におけるフロルフエニコール単回投与後の薬物動態パラメーター

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (時間)	$T_{1/2}$ (時間)	AUC _{0t} ($\mu\text{g}\cdot\text{時間}/\text{mL}$)
筋肉内 ¹⁾	10	1.61	1.0	18.2	41.6 (t=72 hr)
皮下 ²⁾	20	1.66	6.7	37.2	61.3 (t=72 hr)
皮下 ²⁾	40	2.92	4.7	27.6	82.9 (t=72 hr)
経口 ³⁾	5	4.13	1.3	4.8	37.0 (t=48 hr)
経口 ³⁾	10	4.81	2.0	3.9	52.4 (t=48 hr)

15 1) 被験薬 : フロロコール 200 注射液、値は 3 頭の平均値

16 2) 被験薬 : レスフロール、値は 3 頭の平均値

17 3) 被験薬 : フロロコール 2%液、値は 3 頭の平均値

18
19 皮下及び経口投与において、投与量と AUC が比例しないことからこの投与量の範
20 囲内では体内動態は非線形性を示すものと考えられた。

21 22 ② 分布

23 a. 筋肉内投与

24 牛 (ホルスタイン種、2 頭/時点) におけるフロルフエニコールの単回筋肉内投与
25 (10 mg/kg 体重) において、投与後 2 及び 24 時間後の組織中分布が調査された。
26 結果を表 8 に示した。投与後 2 時間後におけるフロルフエニコールの組織中分布は
27 腎臓、胆汁、血漿、小腸、筋肉、肺、肝臓、脂肪の順に高く、腎臓の濃度は血漿の 2
28 倍以上を示した。投与後 24 時間後ではこれらの濃度は 1/2 程度に低下していた。(参
29 照 2 : 資料 2)

1 表 8 牛におけるフロルフエニコール¹⁾単回筋肉内投与後のフロルフエニコール及びその
 2 代謝物の濃度 (µg/mL 又は µg/g)

試料 (n=2)	フロルフエニコール / 代謝物 ²⁾	投与後時間 (時間)	
		2	24
血漿	フロルフエニコール	2.06 ³⁾	0.64
	FFNH ₂	<0.10 ⁴⁾	<0.10
	FFOH	<0.10	<0.10
	FFCOOH	<0.10, 0.33	<0.10
肝臓	フロルフエニコール	1.28	0.43
	FFNH ₂	0.60	0.26
	FFOH	<0.10, 0.32	<0.10
	FFCOOH	1.62	0.49
腎臓	フロルフエニコール	4.89	1.30
	FFNH ₂	0.82	0.41
	FFOH	<0.10	<0.10
	FFCOOH	1.37	0.42
肺	フロルフエニコール	1.36	0.46
	FFNH ₂	0.16	0.14
	FFOH	0.18	<0.10
	FFCOOH	1.45	0.72
小腸	フロルフエニコール	1.74	0.70
	FFNH ₂	<0.10	<0.10
	FFOH	<0.10	<0.10, 0.08
	FFCOOH	0.66	0.30
胆汁	フロルフエニコール	2.64	0.90
	FFNH ₂	<0.10	<0.10
	FFOH	0.15	0.15
	FFCOOH	9.27	<0.10, 9.61
筋肉	フロルフエニコール	1.70	0.50
	FFNH ₂	<0.10	<0.10
	FFOH	<0.10	<0.10
	FFCOOH	<0.10	<0.10
脂肪	フロルフエニコール	0.42	0.25
	FFNH ₂	<0.10	<0.10
	FFOH	<0.10	<0.10
	FFCOOH	0.38	<0.10

3 1) 被験薬：フロロコール 200 注射液 (投与量：10 mg/kg 体重)

4 2) FFNH₂：フロルフエニコールアミン、FFOH：フロルフエニコールアルコール、FFCOOH：
 5 オキサミン酸フロルフエニコール

6 3) 値は 2頭の平均値、—数値が 2 つ記載されている場合は、各個体における測定値を示す。

4) 検出限界 (0.10 µg/mL(又は µg/g)) 未満

b. 皮下投与

子牛 (ホルスタイン種、体重 75~88 kg、雄 3 頭/群) にフロルフェニコールを単回皮下投与 (40 mg/kg 体重) し、投与後 6 時間後における各組織中のフロルフェニコール及びその代謝物の濃度を HPLC 法により分析した。

臓器・組織中のフロルフェニコールの濃度は、腎臓で最も高く、次いで胆汁で高濃度に認められた。筋肉における濃度は血漿と同等で、小腸、肺、肝臓及び脂肪では血漿よりも低い値を示した (表 9)。(参照 5 : 資料 6)

表 9 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回皮下投与後 6 時間後のフロルフェニコール及びその代謝物の濃度 (µg/mL 又は µg/g)

試料 (n=3)	フロルフェニコール	代謝物 ²⁾		
		FFOH	FFNH ₂	FFCOOH
血漿	3.26 ³⁾	<0.10 ⁴⁾ ~0.31	<0.10~0.42	<0.10~0.14
肝臓	2.06	0.46	0.73	<0.10~0.15
腎臓	7.39	1.36	1.46	0.99
肺	2.41	0.28	0.35	1.21
小腸	2.51	<0.10~0.17	0.23	<0.10~0.11
胆汁	5.12	0.57	0.42	<0.10~0.27
筋肉	3.43	<0.10	0.19	<0.10
脂肪	0.54	<0.10	<0.10	<0.10

1) 被験薬: レスフロール (投与量: 40 mg/kg 体重)

2) FFOH: フロルフェニコールアルコール、FFNH₂: フロルフェニコールアミン、FFCOOH: オキサミン酸フロルフェニコール

3) 値は 3 頭の平均値又は測定範囲

4) 検出限界 (0.10 µg/mL(又は µg/g)) 未満

c. 経口投与

子牛 (ホルスタイン種、雄 3 頭/群) にフロルフェニコールを単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、投与後 2 時間における各組織中のフロルフェニコール及びその代謝物の濃度を HPLC 法により分析した。

臓器・組織中のフロルフェニコール濃度は、腎臓で最も高く、次いで胆汁に高濃度で存在した。肝臓、筋肉、肺及び小腸における濃度は、血漿中濃度よりもやや低かった。最も濃度が低かった組織は脂肪で、その濃度は 1.28 µg/g であった (表 10)。(参照 6 : 資料 8)

表 10 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回経口投与後 2 時間のフロルフェニコール及びその代謝物の濃度 (µg/mL 又は µg/g)

試料 (n=3)	フロルフェニコール	代謝物 ^{2),3)}		
		FFOH	FFNH ₂	FFCOOH
血漿	5.63	<0.10~0.15	<0.10~0.51	0.34
肝臓	4.80	<0.10~0.25	0.54	0.47

腎臓	10.37	<0.10~0.17	<0.10~0.16	1.42
肺	4.76	<0.10 4 ~0.43	0.29	1.16
小腸	4.55	<0.10	0.16	<0.10~0.14
胆汁	7.36	<0.10~0.32	<0.10~0.96	1.75
筋肉	4.80	<0.10	<0.10	<0.10
脂肪	1.28	<0.10	<0.10	0.25

1) 被験薬：フロロコール 2%液（投与量：10 mg/kg 体重）

2) FFOH：フロルフェニコールアルコール、FFNH₂：フロルフェニコールアミン、
FFCOOH：オキサミン酸フロルフェニコール

3) 値は3頭の平均値又は測定範囲

4) 検出限界（0.10 µg/mL(又は µg/g)）未満

1
2
3
4
5
6
7
8

③ 代謝・排泄

a. 筋肉内投与

牛（ホルスタイン種、3頭）におけるフロルフェニコールの単回筋肉内（10 mg/kg 体重）投与において、フロルフェニコール及びその代謝物を合計して投与後 72 時間までに投与量の約 76.5%が尿・糞中に排泄された。そのほとんどは尿中への排泄で、主要なものはフロルフェニコールであった（表 11）。（参照 2：資料 2）

9 表 11 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回筋肉内投与後 72 時間のフロルフェニコール及びその代謝物の尿中及び糞中排泄率²⁾ (%)

試料 (n=3)	フロルフェニコール	代謝物 ³⁾			計
		FFOH	FFNH ₂	FFCOOH	
尿	48.0	7.5	4.7	14.3	74.5
糞	0.2	0.0	0.3	1.5	2.0
計	48.2	7.5	5.0	15.8	76.5

- 11 1) 被験薬：フロロコール 200 注射液（投与量：10 mg/kg 体重）
12 2) 分析時の添加回収率による補正值
13 3) FFNH₂：フロルフェニコールアミン、FFOH：フロルフェニコールアルコール、FFCOOH：オキサ
14 ミン酸フロルフェニコール

15

b. 皮下投与

17 牛（ホルスタイン種、体重 75.0~88.0 kg、雄 3 頭~~群~~）におけるフロルフェニコールを単回皮下投与（40 mg/kg 体重）後 120 時間のフロルフェニコール及びその代謝物の尿中及び糞中排泄率を表 12 に示した。

20 投与後 120 時間までにフロルフェニコール及びその代謝物として投与量の 35.45% が尿及び糞に排泄された。そのほとんどは尿中への排泄で、主要なものはフロルフェニコールであった（表 12）。（参照 5：資料 6）

23
24
25

1 表 12 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回皮下投与後 120 時間のフロルフェニコール
 2 及びその代謝物の尿中及び糞中排泄率²⁾ (%)

試料	フロルフェニコール	代謝物 ³⁾			計
		FFOH	FFNH ₂	FFCOOH	
尿	23.60 ⁴⁾	1.98	4.56	4.89	35.03
糞	0.15	0.0	0.0	0.27	0.42
計	23.75	1.98	4.56	5.16	35.45

- 3 1) 被験薬：レスフロール（投与量：40 mg/kg 体重）
 4 2) 分析時の添加回収率による補正值
 5 3) FFNH₂：フロルフェニコールアミン、FFOH：フロルフェニコールアルコール、FFCOOH：オキサ
 6 ミン酸フロルフェニコール
 7 4) ~~数値は 3 頭の平均値を示す。~~

9 c. 経口投与

10 子牛（ホルスタイン種、雄 3 頭~~群~~）におけるフロルフェニコールを単回経口投与
 11 （5 mg/kg 体重）後 72 時間のフロルフェニコール並びにその代謝物の尿中及び糞中
 12 排泄率を表 13 に示した。

13 投与後 72 時間までに投与量の 89.6%が尿中に排泄された。糞中への排泄量は、投
 14 与量の 1.9%であった。（表 13）。（参照 6：資料 8）

16 表 13 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回経口投与後 72 時間のフロルフェニコール
 17 及びその代謝物の尿中及び糞中排泄率²⁾ (%)

試料	フロルフェニコール	代謝物 ³⁾			計
		FFOH	FFNH ₂	FFCOOH	
尿	70.4 ⁴⁾	9.3	3.9	5.9	89.6
糞便	0.4	0.5	0.0	1.0	1.9
計	70.8	9.9	3.9	6.9	91.5

- 18 1) 被験薬：フロロコール 2%液（投与量：5 mg/kg）
 19 2) 分析時の添加回収率による補正值
 20 3) FFNH₂：フロルフェニコールアミン、FFOH：フロルフェニコールアルコール、FFCOOH：オキサ
 21 ミン酸フロルフェニコール
 22 4) ~~数値は 3 頭の平均値を示す。~~

24 ④ 残留

25 a. 筋肉内投与

26 (a) 筋肉内投与残留試験 ①

27 子牛（ホルスタイン種、~~雌~~ 3 頭/時点）にフロルフェニコールを 3 日間連続して筋
 28 肉内投与（10 mg/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。最終投与~~後~~-1、5、10、
 29 20、30 日~~後~~の各組織中のフロルフェニコール濃度を測定した。結果を表 14 に示し
 30 た。

31 最終投与~~後~~1 日~~後~~の血漿及び組織中濃度は、投与部位筋肉で平均 452.83 µg/g、次

1 いで投与部位周辺部筋肉で 99.67 µg/g となり、腎臓で 1.27 µg/g、筋肉で 0.43 µg/g、
 2 小腸で 0.39 µg/g、肝臓で 0.10~0.43 µg/g であった。脂肪では 1/3 例で 0.10~0.20
 3 µg/g であり、2/3 例は検出限界 (0.05 µg/g) 未満であった。最終投与後 10 日後以
 4 降は全試料で検出限界未満となった (表 14)。(参照 7: 資料 9)

5
 6 表 14 牛におけるフロルフェニコール¹⁾3 日間連続筋肉内投与後の組織中フロルフェニコ
 7 ール濃度 (µg/mL 又は µg/g)

試料 (n=3)	最終投与後時間 (日)				
	1	5	10	20	30
血漿	0.45	<0.05 ⁴⁾	<0.05	<0.05	— ⁵⁾
肝臓	0.43, 0.26, 0.10~0.20 ^{2),3)}	<0.05	<0.05	<0.05	—
腎臓	1.27	< 0.05	<0.05	<0.05	—
小腸	0.39	<0.05	<0.05	<0.05	—
筋肉	0.43	< 0.05	<0.05	<0.05	—
投与部位筋肉	452.83	5.88	<0.05	<0.05	—
投与部位周辺 部筋肉	99.67	0.05~0.10, <0.05 (2)	<0.05	<0.05	—
脂肪	0.1~0.2, <0.05 (2)	<0.05	<0.05	<0.05	—

8 1) 被験薬: フロロコール 200 注射液 (投与量: 10 mg/kg 体重)

9 2) 数値は 3 頭の分析値又は平均値で示し、() 内は検体数を示す。

10 3) 0.05 µg/mL (又は µg/g) より大きく、0.2 µg/mL (又は µg/g) よりも小さい阻止円が得られた
 11 が、定量性がないと判断されたため範囲で示す。

12 4) 検出限界 (0.05 µg/mL(又は µg/g)) 未満

13 5) 分析せず—

14
 15 (b) 筋肉内投与残留試験 ②

16 子牛 (ホルスタイン種、雌 3 頭/時点) にフロルフェニコール 3 日間連続して筋肉
 17 内投与 (10 mg/kg 体重/日) し、残留試験が実施された。最終投与後 1、5、10、20、
 18 30 日後の血漿、筋肉、腎臓、肝臓、投与部位、投与部位周辺部筋肉、小腸及び脂肪
 19 中のフロルフェニコール濃度を測定した。結果を表 15 に示した。

20 最終投与後 1 日後の組織中濃度は投与部位筋肉で平均 262.06 µg/g、次いで投与部
 21 位周辺部筋肉で 72.44 µg/g、腎臓で 1.30 µg/g、筋肉で 1.19 µg/g、肝臓で 0.34 µg/g
 22 であった。小腸では 1/3 例が検出限界 (0.05 µg/g) 未満、2 例は 0.59 及びおよび
 23 1.03 µg/g であり、脂肪では全例が検出限界未満であった。最終投与後 10 日後以降
 24 は投与部位筋肉を除く全試料が検出限界未満となった。(参照 8: 資料 10)

1 表 15 牛におけるフロルフェニコール¹⁾3日間連続筋肉内投与後の組織中フロルフェニコール濃度 (µg/mL 又は µg/g)

試料 (n=3)	最終投与後時間 (日)				
	1	5	10	20	30
血漿	0.72 ²⁾	0.13	< 0.05 ⁴⁾	< 0.05	< 0.05
肝臓	0.34	0.26, 0.05~0.1 ³⁾ , < 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
腎臓	1.30	0.19, 0.05~0.1 (2)	< 0.05	< 0.05	< 0.05
小腸	1.03, 0.59, < 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	— ⁵⁾
筋肉	1.19	0.20, 0.11, < 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
投与部位筋肉	262.06	9.09	0.43, 0.05~0.1, <0.05	< 0.05	< 0.05
投与部位周辺 部筋肉	72.44	1.01	< 0.05	< 0.05	< 0.05
脂肪	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

3 1) 被験薬：フロロコール 200 注射液 (投与量：10 mg/kg 体重)

4 2) 数値は 3頭の分析値又は平均値で示し、() 内は検体数を示す。

5 3) 0.05 µg/mL (又は µg/g) より大きく、0.2 µg/mL (又は µg/g) よりも小さい阻止円が得られた
6 が、定量性がないと判断されたため範囲で示す。

7 4) 検出限界 (0.05 µg/mL(又は µg/g)) 未満

8 5) 分析せず

9
10 **b. 皮下投与**

11 **(a) 皮下投与残留試験 ①-1**

12 子牛 (ホルスタイン種、1~2 か月齢、雄 3 頭/時点) にフロルフェニコールを単
13 回皮下投与 (20 mg/kg 体重) した残留試験が実施された。投与後~~1~~、5、30、40、
14 及び 50 日後の血漿、筋肉、腎臓、肝臓、投与部位直下筋肉、投与部位周辺筋肉、小
15 腸及び脂肪中のフロルフェニコール濃度を測定した。結果を表 16 に示した。投与
16 後~~1~~ 1 日後の血漿及び組織中濃度は、投与部位直下筋肉で 41.44 µg/g、次いで投与部
17 位周辺筋肉で 5.60 µg/g、腎臓で 1.64 µg/g、血漿で 1.42 µg/g、肝臓で 1.18 µg/g、筋
18 肉で 1.12 µg/g、小腸で 0.43 µg/g、脂肪で 0.18 µg/g であった。

19 投与後~~5~~ 5 日後に脂肪中濃度が検出限界 (0.05 µg/g) 未満となり、投与後~~30~~ 30 日後
20 以降には全試料が検出限界未満となった。(参照 11：資料 13)

1 表16 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回皮下投与後の組織中フロルフェニコール濃度
 2 (μg/mL 又は μg/g)

試料 (n=3)	投与後時間 (日)				
	1	5	30	40	50
血漿	1.42 ²⁾	0.11	< 0.05 ³⁾	< 0.05	— ⁴⁾
肝臓	1.18	0.08	< 0.05	< 0.05	—
腎臓	1.64	0.13	< 0.05	< 0.05	—
小腸	0.43	0.10	< 0.05	< 0.05	—
筋肉	1.12	0.08	< 0.05	< 0.05	—
投与部位直下筋肉	41.44	2.93	< 0.05	< 0.05	—
投与部位周辺筋肉	5.60	0.30	< 0.05	< 0.05	—
脂肪	0.18	< 0.05	< 0.05	—	—

3 1) 被験薬：ニューフロール（投与量：20 mg/kg 体重）

4 2) ~~数値は3頭の平均値を示す。~~

5 3) 検出限界（0.05 μg/mL(又は μg/g)）未満

6 4) 分析せず

7
 8 **(b) 皮下投与残留試験 ①-2**

9 子牛（ホルスタイン種、1～2 か月齢、雄 3 頭/時点）にフロルフェニコールを単
 10 回皮下投与（20 mg/kg 体重）し、投与~~後~~1、5、30、~~40、~~及び50日~~後~~の血漿、筋
 11 肉、腎臓、肝臓、投与部位直下筋肉、投与部位周辺筋肉、小腸及び脂肪中のフロル
 12 フェニコール濃度を測定した。結果を表17に示した。

13 投与~~後~~1日~~後~~の血漿及び組織中濃度は、投与部位直下筋肉で~~それぞれ~~平均 592
 14 μg/g が、次いで投与部位周辺筋肉で 143 μg/g、腎臓で 2.1 μg/g、筋肉で 0.78 μg/g、
 15 肝臓で 0.79 μg/g、血漿で 0.71 μg/g、小腸で 0.60 μg/g、脂肪で 0.22 μg/g であり、
 16 投与~~後~~5日~~後~~においても全試料~~で~~が検出された。投与~~後~~30日~~後~~では、筋肉（2/3
 17 例）、脂肪及び血漿（各 1/3 例）を除いて検出限界（0.05 μg/g）未満となり、投与~~後~~
 18 40日~~後~~以降には、全試料が検出限界未満となった。（参照 12：資料 14）

19
 20 表17 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回皮下投与後の組織中フロルフェニコール濃度
 21 (μg/mL 又は μg/g)

試料 (n=3)	投与後時間 (日)				
	1	5	30	40	50
血漿	0.71 ²⁾	0.18	0.07, < 0.05 ³⁾ (2)	< 0.05	< 0.05
肝臓	0.79	0.23	< 0.05	< 0.05	— ⁴⁾
腎臓	2.1	0.75	< 0.05	< 0.05	—
小腸	0.60	0.29	< 0.05	< 0.05	< 0.05
筋肉	0.78	0.25	0.11, 0.08, <0.05 (1)	< 0.05	< 0.05
投与部位直下筋肉	592	1,572	< 0.05	< 0.05	—
投与部位周辺筋肉	143	4.5	< 0.05	< 0.05	—

脂肪	0.22	0.19	0.11, < 0.05 (2)	< 0.05	< 0.05
----	------	------	------------------	--------	--------

- 1) 被験薬：ニューフロール（投与量：20 mg/kg 体重）
 2) 数値は分析値又は3頭の平均値で示し、（ ）内は検体数を示す。
 3) 検出限界（0.05 µg/mL(又は µg/g)）未満
 4) 分析せず。

(c) 皮下投与残留試験 ②-1

子牛（ホルスタイン種、体重 65～99 kg、雄 4 頭/時点）にフロルフェニコールを単回皮下投与（40 mg/kg 体重）して、残留試験が実施された。投与後1、3、5、10、15、30 及び 45 日後に組織中のフロルフェニコールの残留濃度をバイオオートグラフィにより測定した。結果を表 18 に示した。

投与後1 日後では投与部位筋肉において最も高濃度にてフロルフェニコールが残留していた。残留濃度は平均 2730.66 µg/g であった。その後、残留濃度は時間の経過とともに減少し、投与後30 日後では筋肉（1/4 例）、肝臓（1/4 例）、腎臓（2/4 例）、小腸（1/4 例）及び脂肪（1/4 例）に、投与後45 日後では投与部位筋肉（1/4 例）及び腎臓（1/4 例）にフロルフェニコールが検出されたが、それらの検出濃度は、0.06 µg/g であった（表 18）。（参照 13：資料 15）

表 18 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回皮下投与後の組織中フロルフェニコール濃度 (µg/g)

試料 (n=4)	投与後時間（日）						
	1	3	5	10	15	30	45
肝臓	2.07 ³⁾	1.51	1.83	1.85	<0.05 ⁴⁾ ~0.74	<0.05~0.14	<0.05
腎臓	2.47	3.80	1.47	0.86	0.39	<0.05~0.16	<0.05~0.06
小腸	0.75	2.49	0.57	0.92	0.37	<0.05~0.17	<0.05
筋肉（背最長筋）	1.52	1.75	0.65	0.28	<0.05~0.14	<0.05~0.17	<0.05
投与部位筋肉 ²⁾	2730.66	1641.81	650.35	431.69	55.29	<0.05	<0.05~0.06
脂肪	1.86	1.76	0.72	0.40	0.14	<0.05~0.12	<0.05

- 1) 被験薬：レスフロール（投与量：40 mg/kg 体重）
 2) 皮下組織を含む。
 3) 数値は4頭の平均値。検出限界（0.05 µg/g）未満の測定値を含むものは測定値の範囲で示す。
 4) 検出限界（0.05 µg/g）未満

(d) 皮下投与残留試験 ②-2

子牛（ホルスタイン種、体重 44.9～76.6 kg、雄 4 頭/時点）にフロルフェニコールを単回皮下投与（40 mg/kg 体重）して、残留試験が実施された。投与後1、3、5、10、15、30 及び 45 日後に組織中のフロルフェニコール濃度をバイオオートグラフィにより測定した。結果を表 19 に示した。

1 投与後1日後では投与部位筋肉において最も高濃度~~に~~フロルフェニコールが残
 2 留していた。残留濃度量は平均で 96.61 µg/g だった。その後、残留濃度量は時間の
 3 経過とともに低下し、投与後30日後では投与部位直下筋肉(3/4例)、筋肉(1/4例)、
 4 腎臓(1/4例)及び小腸(3/4例)を除いて検出限界(0.05 µg/g)未満となり、投与
 5 後45日後では、採取した全ての組織臓器又は器官においてフロルフェニコールは
 6 検出されなかった(表19)。(参照14:資料16)

8 表19 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回皮下投与後の組織中フロルフェニコール濃度
 9 (µg/g)

試料 (n=4)	投与後時間(日)						
	1	3	5	10	15	30	45
肝臓	1.83 ³⁾	1.59	0.47	0.23	<0.05 ⁴⁾ ~0.18	<0.05	<0.05
腎臓	7.13	3.30	1.58	0.54	<0.05~0.21	<0.05~0.08	<0.05
小腸	1.82	0.92	0.25	0.26	<0.05~0.19	<0.05~0.13	<0.05
筋肉(背最 長筋)	2.07	1.17	0.22	0.14	<0.05~0.17	<0.05~0.10	<0.05
投与部位直 下筋肉 ²⁾	96.61	80.75	17.76	5.67	1.42	<0.05~0.09	<0.05
脂肪	0.95	0.84	<0.05~0.48	<0.05~0.14	<0.05~0.08	<0.05	<0.05

10 1) 被験薬: レスフロール(投与量: 40 mg/kg 体重)

11 2) 皮下組織を含む。

12 3) 数値は4頭の平均値。検出限界(0.05 µg/g)未満の測定値を含むものは測定値の範囲で示す。

13 4) 検出限界(0.05 µg/g)未満

15 c. 経口投与

16 (a) 経口投与残留試験 ①

17 子牛(ホルスタイン種、体重61.0~80.5 kg、雄4頭/時点)に代用乳に均一に混
 18 和したフロルフェニコールを5日間連続で経口投与(10 mg/kg 体重/日)し、最終
 19 投与後1、2、3及び4日後の肝臓、腎臓、小腸、筋肉及び脂肪中のフロルフェニコ
 20 ール濃度をバイオオートグラフィーにより測定した。結果を表20に示した。

21 組織中のフロルフェニコール濃度は、最終投与後3日後以降において検出限界
 22 (0.05 µg/g)未満となった(表20)。(参照15:資料19)

24 表20 牛におけるフロルフェニコール¹⁾5日間連続経口投与後の組織中フロルフェニコ
 25 ール濃度(µg/g)

試料 (n=4)	最終投与後時間(日)			
	1	2	3	4
肝臓	<0.05 ²⁾ ~0.19 ³⁾	<0.05~0.07	<0.05	<0.05
腎臓	<0.05~0.39	<0.05~0.07	<0.05	<0.05
小腸	<0.05~0.19	<0.05~0.11	<0.05	<0.05

筋肉	<0.05~0.38	<0.05~0.07	<0.05	<0.05
脂肪	<0.05	<0.05	— ⁴⁾	—

- 1) 被験薬：フロロコール 2%液（投与量：10 mg/kg 体重/日）
- 2) 検出限界（0.05 µg/g）未満
- 3) 数値は 4 頭の平均値。検出限界（0.05 µg/g）未満の測定値を含むものは測定値の範囲で示す。
- 4) 分析せず。

(b) 経口投与残留試験 ②

子牛（ホルスタイン種、体重 51~80 kg、雄 4 頭/時点）に代用乳に均一に混和したフロルフェニコールを 5 日間連続で経口投与（10 mg/kg 体重/日）し、最終投与後 1、2、3 及び 4 日後の肝臓、腎臓、小腸、筋肉及び脂肪中のフロルフェニコール濃度をバイオオートグラフィヤーにより測定した。結果を表 21 に示した。

組織中のフロルフェニコールは、最終投与後 2 日後以降において検出限界（0.05 µg/g）未満となった（表 21）。（参照 16：資料 20）

表 21 牛におけるフロルフェニコール 5 日間連続経口投与後の組織中フロルフェニコール濃度（µg/g）

試料 (n=4)	最終投与後時間（日）			
	1	2	3	4
肝臓	<0.05 ²⁾ ~0.18 ³⁾	<0.05	<0.05	— ⁴⁾
腎臓	0.31	<0.05	<0.05	—
小腸	<0.05~0.14	<0.05	<0.05	—
筋肉	0.08	<0.05	<0.05	—
脂肪	<0.05	<0.05	<0.05	—

- 1) 被験薬：フロロコール 2%液（投与量：10 mg/kg 体重/日）
- 2) 検出限界（0.05 µg/g）未満
- 3) 数値は 4 頭の平均値又は数値は測定値の範囲で示す。
- 4) 分析せず。

(2) 豚におけるフロルフェニコールの薬物動態⁶

① 吸収

豚（ランドレース種、平均体重 43.9 kg、雄 3 頭）にフロルフェニコールを単回筋肉内投与（10 mg/kg 体重）した後に経時的に血液を採取し、血漿中のフロルフェニコール濃度を HPLC 法により分析した。C_{max} は 4.20 µg/mL、T_{max} は 1 時間であり、投与後 24 時間では定量限界（0.20 µg/mL）付近の濃度（0.22 µg/mL）まで減少した。

⁶ 申請企業から農林水産省への製造承認申請時は、豚に対して 5~10 mg/kg 体重の用法・用量で承認申請されたことから、薬物動態試験は申請用量の上限値である 10 mg/kg 体重で実施された。しかしながら、最終的に用法・用量は 5 mg/kg 体重として承認され、5 mg/kg 体重での試験は行われなかったことから、10 又は 20 mg/kg 体重のデータを記載する。

1 $T_{1/2}$ は5.18時間、AUC（投与から投与後24時間まで）は38.1 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった
 2 （表22）。（参照3：資料3）

3
 4 表22 豚におけるフロルフェニコール¹⁾単回筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重)	投与経路	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T_{max} (時間)	$T_{1/2}$ (時間)	$AUC_{0-24\text{hr}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
10	筋肉内投与	4.2 ²⁾	1.0	5.18	38.1

1) 被験薬：フロロコール100注射液（投与量：10 mg/kg 体重）

2) 値は3頭の平均値

5
 6 ② 分布

7 豚（ランドレース種、平均体重30.0 kg、雌3頭/時点群）にフロルフェニコールを
 8 単回筋肉内投与（10 mg/kg 体重）し、投与後1及び8時間後の組織中のフロルフェ
 9 ニコール及びその代謝物の濃度をHPLC法により測定した。結果を表23に示した。
 10 投与後1時間後では、フロルフェニコールの濃度は、腎臓が最も高く、次いで胆
 11 汁、肝臓、血漿、肺、筋肉、小腸及び脂肪の順であった。投与後8時間後では、フロ
 12 ルフェニコールの濃度は、投与後1時間後における臓器・組織中の濃度の約1/2に減
 13 少した（表23）。（参照3：資料3）

14
 15 表23 豚におけるフロルフェニコール¹⁾単回筋肉内投与後のフロルフェニコール及びそ
 16 の代謝物の濃度（ $\mu\text{g}/\text{mL}$ 又は $\mu\text{g}/\text{g}$ ）

試料 (n=3)	フロルフェニコール / 代謝物 ²⁾	投与後時間（時間）	
		1	8
血漿	フロルフェニコール	5.47 ³⁾	1.95
	FFNH ₂	<0.20 ⁴⁾	<0.20
	FFOH	<0.20	<0.20
	FFCOOH	0.62	<0.20(2), 0.60
肝臓	フロルフェニコール	5.49	3.35
	FFNH ₂	1.19	0.35
	FFOH	<0.20	<0.20
	FFCOOH	2.64	1.48
腎臓	フロルフェニコール	11.42	6.64
	FFNH ₂	1.10	0.81
	FFOH	<0.20	<0.20
	FFCOOH	2.17	1.04
肺	フロルフェニコール	5.22	1.99
	FFNH ₂	0.35	0.20
	FFOH	<0.20	<0.20
	FFCOOH	<0.20, 0.31, 0.28	<0.20(2), 0.17
小腸	フロルフェニコール	1.49	0.82

	FFNH ₂	0.09, <0.20, 0.13	<0.20
	FFOH	<0.20	<0.20
	FFCOOH	<0.20, 0.20, 0.43	<0.20
胆汁	フロルフェニコール	8.76	5.53
	FFNH ₂	<0.20(2), 0.27	0.12, <0.20, 0.18
	FFOH	<0.20	<0.20
	FFCOOH	1.10	<0.20
筋肉	フロルフェニコール	3.71	1.68
	FFNH ₂	<0.20(2), 0.14	<0.20
	FFOH	<0.20	<0.20
	FFCOOH	<0.20	0.33, 0.37, <0.20
脂肪	フロルフェニコール	0.96	0.35
	FFNH ₂	<0.20	<0.20
	FFOH	<0.20	<0.20
	FFCOOH	<0.20	<0.20

- 1) 被験薬：フロロコール 100 注射液（投与量：10 mg/kg 体重）
- 2) FFNH₂：フロルフェニコールアミン、FFOH：フロルフェニコールアルコール、FFCOOH：オキサミン酸フロルフェニコール
- 3) 値は 3頭の平均値で示し、()内は検体数を示す。数値が 2 又は 3 つ記載されている場合は、各個体における測定値を示す。
- 4) 検出限界（0.20 µg/mL(又は µg/g)）未満

③ 代謝・排泄

豚（ランドレース種、3頭）にフロルフェニコールを単回筋肉内投与（10 mg/kg 体重）し、投与後 72 時間までに排泄された尿及び糞及び尿を採取して、それらに含まれるフロルフェニコールとその代謝物を HPLC 法で測定して、その代謝と排泄を検討した。

尿と糞を合わせた総累積排泄率は投与後 24 時間後で 56.9%、同 48 時間後で 57.7%、同 72 時間後には 75.3%であり、主要な排泄経路は尿であった（表 24）。（参照 3：資料 3）

表 24 豚におけるフロルフェニコール¹⁾単回筋肉内投与後 72 時間のフロルフェニコール及びその代謝物の尿中及び糞中排泄率²⁾ (%)

試料 (n=3)	フロルフェニコール	代謝物 ³⁾			計
		FFOH	FFNH ₂	FFCOOH	
尿	49.3	4.1	0.7	17.3	71.4
糞	0.1	0.3	0.1	3.4	3.9
計	49.4	4.4	0.8	20.7	75.3

- 1) 被験薬：フロロコール 100 注射液（投与量：10 mg/kg 体重）
- 2) 分析時の添加回収率による補正值

3) FFNH₂ : フロルフェニコールアミン、FFOH : フロルフェニコールアルコール、FFCOOH : オキサ
 ミン酸フロルフェニコール

④ 残留

a. 筋肉内投与

(a) 筋肉内投与残留試験 ①

豚（ランドレース種、3 頭/時点）にフロルフェニコールを 5 日間連続筋肉内投与（10 又は 20 mg/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。最終投与後 3、7、14、21 日後の血漿、腎臓、肝臓、投与部位筋肉、筋肉、小腸及び脂肪中のフロルフェニコール濃度を測定した。結果を表 25 に示した。

10 mg 投与群では、最終投与後 3 日後において、血漿の 1/3 例で検出限界（0.05 µg/mL）未満ではあるが、阻止円が認められたものを除き全ての組織は検出限界未満であり、最終投与後 7 日後以降は全ての組織で検出限界未満であった。

20 mg 投与群では、最終投与後 3 日後において血漿及び腎臓以外の組織では検出限界未満であり、7 日後以降は血漿でも検出限界未満であった。その他の組織は最終投与後 3 日後以降検出限界未満であった。（参照 9 : 資料 11）

表 25 豚におけるフロルフェニコール 1)3 日間連続筋肉内投与後の組織中フロルフェニコール濃度 (µg/mL 又は µg/g)

試料 (n=3)	投与量 (mg/kg 体重/日)	最終投与後時間 (日)			
		3	7	14	21
血漿	10	<0.05+ ²⁾ , <0.05 ³⁾ (2) ⁴⁾	<0.05	<0.05	— ⁵⁾
	20	<0.05+ (2), <0.05	<0.05	<0.05	—
肝臓	10	<0.05	<0.05	—	—
	20	<0.05	<0.05	—	—
腎臓	10	<0.05	<0.05	—	—
	20	0.05~0.1 ⁵⁾ , <0.05+(2)	<0.05+ (2), <0.05	<0.05	<0.05
小腸	10	<0.05	<0.05	—	—
	20	<0.05	<0.05	—	—
筋肉	10	<0.05	<0.05	—	—
	20	<0.05	<0.05	—	—
投与部位筋 肉	10	<0.05	<0.05	—	—
	20	<0.05	<0.05	—	—
脂肪	10	<0.05	<0.05	—	—
	20	<0.05	<0.05	—	—

1) 被験薬 : フロルフェニコール 100 注射液 (投与量 : 10 mg/kg 体重/日又は 20 mg/kg 体重/日)

2) 検出限界 (血漿 : 0.05 µg/mL、その他の組織 : 0.05 µg/g) 未満ではあるが、阻止円が認められた。

3) 検出限界 (0.05 µg/mL(又は µg/g)) 未満

4) 数値は分析値又は平均値で示し、() 内は検体数を示す。

5) 分析せず。

(b) 筋肉内投与残留試験 ②

豚 (LW 系、3 頭/時点) にフロルフェニコールを 5 日間連続筋肉内投与 (10 又は 20 mg/kg 体重/日) し、投与後 1、3、7、14、21 日後の血清、腎臓、肝臓、小腸、筋肉、投与部位筋肉、投与部位周辺部筋肉及び脂肪中濃度のフロルフェニコール濃度を測定した。結果を表 26 に示した。

10 mg 投与群では、最終投与後 1 日後の腎臓で 0.10~0.24 µg/g、投与部位筋肉で 0.10~3.52 µg/g、投与部位周辺部筋肉で 0.24 µg/g が検出された。

20 mg 投与群では、最終投与後 1 日後の血清及び組織中に残留が観察され、特に投与部位筋肉で高濃度 (8.21~192.52 µg/g) であった。両投与群とも、最終投与後 3 日後以降には全ての試料で検出限界 (血漿:0.05 µg/mL、その他:0.05 µg/g) 未満となった。(参照 10:資料 12)

表 26 豚におけるフロルフェニコール 1)3 日間連続筋肉内投与後の組織中フロルフェニコール濃度 (µg/mL 又は µg/g)

試料	投与量 (mg/kg 体重/日)	投与後時間 (日)				
		1	3	7	14	20
血清	10	<0.05 ²⁾	<0.05	<0.05	— ⁵⁾	—
	20	0.79, 0.48, <0.05	<0.05	<0.05	—	—
肝臓	10	<0.05	<0.05	<0.05	—	—
	20	0.24, 0.10~0.20 ³⁾ , <0.05	<0.05	<0.05	—	—
腎臓	10	0.24, 0.1~0.2, <0.05	<0.05	<0.05	—	—
	20	0.70, 0.50, 0.10~0.20	<0.05	<0.05	—	—
小腸	10	<0.05	<0.05	<0.05	—	—
	20	0.57, 0.30, <0.05	<0.05	<0.05	—	—
筋肉	10	<0.05	<0.05	<0.05	—	—
	20	0.58, <0.05 (2) ⁴⁾	<0.05	<0.05	—	—
投与部位 筋肉	10	3.52, 0.10~0.20, <0.05	<0.05	<0.05	—	—
	20	192.52, 48.24, 8.21	<0.05	<0.05	—	—
投与部位 周辺部 筋肉	10	0.24, <0.05 (2)	<0.05	<0.05	—	—
	20	2.53, 0.42, 0.10~0.20	<0.05	<0.05	—	—
脂肪	10	<0.05	<0.05	<0.05	—	—
	20	0.10~0.20, <0.05 (2)	<0.05	<0.05	—	—

1) 被験薬: フロロコール 100 注射液 (投与量: 10 mg/kg 体重/日又は 20 mg/kg 体重/日)

2) 検出限界 (0.05 µg/mL(又は µg/g)) 未満

3) 検出限界より大きく定量限界 (0.10 µg/g) 未満の阻止円が認められたことを示す。

4) 数値は分析値又は平均値で示し、() 内は検体数を示す。

5) 分析せず。

(3) フロルフェニコールの代謝物及び抗菌活性

牛及び豚における吸収・分布・代謝・排泄の試験において同定されたフロルフェニコールの代謝物は、フロルフェニコールアミン、フロルフェニコールアルコール及びオキサミン酸フロルフェニコールであり、これらはいずれもほとんど抗菌活性を示さないことが確認されている(表 27)。(参照 22、23 : 資料 26、27)

表 27 フロルフェニコール及びその代謝物の抗菌活性

菌種名	菌株名	MIC (µg/mL)			
		フロルフェニコール	代謝物 ¹⁾		
			FFNH ₂	FFOH	FFCOOH
<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209P	3.13	>100	50	>100
<i>Bacillus subtilis</i>	PC1 219	1.56	>100	100	>100
<i>Escherichia coli</i>	No.22	6.25	100	100	>100
<i>Salmonella</i> Typhimurium	6466	6.25	100	100	>100
<i>Streptococcus agalactiae</i>	KTI ²⁾	1.56	100	25	>100
<i>Pasteurella multocida</i>	380	0.78	100	12.5	>100
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	ATCC4356	6.25	>100	>100	>100
<i>Bacteroides fragilis</i>	ATCC2509	1.56	100	50	>100

1) FFNH₂ : フロルフェニコールアミン、FFOH : フロルフェニコールアルコール、FFCOOH : オキサミン酸フロルフェニコール

2) FFCOOH のみ。その他の代謝物での菌株名は不明。

2. チアンフェニコール系抗菌性物質における抗菌活性の作用機序

チアンフェニコール系抗菌性物質であるフロルフェニコールは、細菌の 70S リボソームの 50S サブユニットに結合することにより、ペプチド転移酵素活性を阻害し、タンパク質合成を阻害する。(参照 49~51 : 資料 57~59)

3. チアンフェニコール及びフロルフェニコールの抗菌スペクトル及び感受性分布

(1) 抗菌スペクトル

フロルフェニコールは構造的、作用的にクロラムフェニコールと類似しており、広い抗菌スペクトルを有する。(参照 26 : 資料 30)

フロルフェニコールのグラム陽性菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は 0.78~6.25 µg/mL と比較的強い抗菌力を示し、グラム陰性菌に対しては、0.39~50 µg/mL と幅広い MIC であり、嫌気性菌に対しては、0.39~6.25 µg/mL と比較的強い抗菌力活性を示した(表 28)。(参照 17 : 資料 21) (参照 81~83 : 追加資料 26~28)

1 表 28 フロルフェニコールの抗菌スペクトル

菌名	菌株名	MIC <u>又はMIC 範囲</u> ($\mu\text{g/mL}$)
グラム陽性菌		
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	267	0.78
<i>A. pyogenes</i>	312	0.78
<i>Bacillus subtilis</i>	PCI 219	1.56
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 19433	3.13
<i>Enterococcus faecium</i>	IFO 3128	3.13
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	A	6.25
<i>E. rhusiopathiae</i>	B	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209P	3.13
<i>S. aureus</i>	1840	3.13
<i>S. aureus</i>	1-F-12-C	3.13
<i>S. aureus</i>	D-30-1	3.13
<i>S. aureus</i>	308A-1	3.13
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	IFO 3762	1.56
<i>S. epidermidis</i>	IFP 12993	3.13
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1-F-15-D	3.13
<i>Streptococcus agalactiae</i>	— ¹⁾	1.56
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	— ¹⁾	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i>	E-14	1.56
<i>Streptococcus uberis</i>	— ¹⁾	1.56
グラム陰性菌		
<i>Acinetobacter anitratus</i>	TN 1140	>100
<u><i>Acinetobacter</i>²⁾</u>	— ³⁾	<u>3.1~>200⁴⁾</u>
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	S-4651	12.5
<i>B. bronchiseptica</i>	Sagami	12.5
<i>Citrobacter freundii</i>	TN 518	12.5
<i>Enterobacter cloacae</i>	B 176	25
<i>Escherichia coli</i>	NIHJ JC-2	12.5
<i>E. coli</i>	TN 659	12.5
<i>E. coli</i>	O-26	12.5
<i>E. coli</i>	O-139	6.25
<i>E. coli</i>	103	12.5
<i>E. coli</i>	No. 22	12.5
<i>E. coli</i>	No. 71	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B 175	6.25
<i>K. pneumoniae</i>	B 207	12.5

<i>Pasteurella multocida</i>	380	0.78
<i>P. multocida</i>	7517	0.39
<i>P. multocida</i>	P 1059	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Kanagawa	>100
<u><i>P. aeruginosa</i></u>	<u>ATCC 27853</u>	<u>>32⁴⁾</u>
<u><i>P. aeruginosa</i></u>	<u>—⁵⁾</u>	<u>1.0~>64⁶⁾</u>
<u><i>P. aeruginosa</i></u>	<u>—⁷⁾</u>	<u>12.5~>200⁴⁾</u>
<i>Proteus vulgaris</i>	IFO 3849	6.25
<i>P. vulgaris</i>	B 174	3.13
<i>Proteus mirabilis</i>	IFO 3849	12.5
<i>P. mirabilis</i>	B 221	6.25
<i>Proteus morgani</i>	IFO 3168	12.5
<i>Salmonella</i> Enteritidis	414	6.25
<i>Salmonella</i> Pullorum	1064	6.25
<i>Salmonella</i> Typhimurium	6466	6.25
<i>S. Typhimurium</i>	10	12.5
<i>S. Typhimurium</i>	1	6.25
<i>Serratia marcescens</i>	IFO 12648	25
<i>S. marcescens</i>	B 205	50
<i>Serratia liquefaciens</i>	B 187	50
偏性嫌気性菌		
<i>Bacteroides fragilis</i> ss <i>fragilis</i>	ATCC 2509	1.56
<i>Bacteroides fragilis</i> ss <i>vulgatus</i>	ATCC 8482	0.78
<i>Bacteroides fragilis</i> ss <i>thetaitotamicron</i>	H-5	3.13
<i>Bacteroides hypermegas</i>	1108	0.78
<i>Bacteroides ruminicola</i>	56021	0.78
<i>Bifidobacterium thermophilum</i>	PNA-24	1.56
<i>Clostridium perfringens</i>	PB6K	1.56
<i>Eubacterium lentum</i>	Beerens 515	3.13
<i>Fusobacterium mortiferum</i>	15	0.39
<i>Fusobacterium necrophorm</i>	Fn-45	0.39
<i>Fusobacterium varium</i>	ATCC 8501	0.39
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	ATCC 4356	6.25
<i>Lactobacillus fermentum</i>	III-XVII-J	6.25
<i>Lactobacillus salivarius</i>	ATCC 11742	3.13
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	B-30	1.56
<i>Propionibacterium acnes</i>	ATCC11828	0.78

- 1) 菌株名不明
- 2) 菌種不明
- 3) ヒト臨床由来 13 株

1 4) MIC₅₀ : >200、MIC₉₀ : >200

2 5) 七面鳥由来 28 株

3 6) MIC₅₀ : >64、MIC₉₀ : >64

4 7) ヒト臨床由来 10 株

5

6/15 WG 指摘事項

【荒川専門委員、吉川座長】 *Pseudomonas*、*Acinetobacter* について、他の株についても調べてデータがあれば報告すること。

→ 【事務局より】 申請者から提出された文献及び事務局において検索した文献（追加資料 24～28）をお送りします。追加資料 24 及び 25 については以下の理由により追記しませんでした。追加資料 28 の文献について、MIC の試験薬剤 SCH25298 は、参照 5（資料 6）（p.6）からフロルフェニコールであると考えましたので、*Acinetobacter* 及び *P. aeruginosa* に対する MIC として追記しております。ご確認をお願いいたします。

追加資料 24：原著が入手できず、試験菌株、ブレイクポイント等の詳細が不明。

追加資料 25：菌株の由来、試験方法、耐性率等の記載はありますが、MIC 及びブレイクポイントが不明。

6

7 (2) 家畜の病原菌に対するフロルフェニコールの MIC 分布

8 ① 国内の牛由来病原細菌に対するフロルフェニコールの MIC 分布

9 細菌性肺炎罹患牛又は呼吸器症状を呈する牛から分離された病原性細菌に対するフ
10 ロルフェニコール及びチアンフェニコールの MIC を示した（表 29）。（参照 18：資料
11 22）

12

13 表 29 牛の病原菌に対するフロルフェニコール及びチアンフェニコールの MIC

菌種	分離年	薬剤	株数	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
<i>Mannheimia haemolytica</i>	1983-1992	フロルフェニコール	98	0.78	1.56
		チアンフェニコール		1.56	3.13
	2002	フロルフェニコール	27	0.78	0.78
		チアンフェニコール		0.78	1.56
2006	フロルフェニコール	35	1	1	
2007	フロルフェニコール	10	1	1	
<i>Pasteurella multocida</i>	1983-1992	フロルフェニコール	39	0.39	0.39
		チアンフェニコール		0.39	0.78
	2002	フロルフェニコール	79	0.39	0.39
		チアンフェニコール		0.78	100
2006	フロルフェニコール	107	0.5	1	
2007	フロルフェニコール	118	0.5	1	

14

② 国内の豚由来病原細菌に対するフロルフェニコールの MIC 分布

豚由来の病原細菌に対するフロルフェニコール及びチアンフェニコール MIC を示した (表 30)。(参照 19、20 : 資料 23、24)

表 30 豚の病原菌に対するフロルフェニコール及びチアンフェニコールの MIC

菌種	分離年	薬剤	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1989-1993	フロルフェニコール チアンフェニコール	107	0.39 100	0.78 >100
	2008	フロルフェニコール チアンフェニコール	14	0.5 4	0.5 512
<i>Pasteurella multocida</i>	2008	フロルフェニコール チアンフェニコール	12	0.5 4	0.5 64

③ 海外の牛及び豚由来病原細菌に対するフロルフェニコールの MIC 分布

1983~1985 年にイスラエルにおいて肺炎及び下痢の臨床症状を呈した牛並びに突然死した牛から分離された病原細菌に対するフロルフェニコール、チアンフェニコール及びクロラムフェニコールの MIC を示した (表 31)。(参照 21 : 資料 25)

表 31 牛の病原菌に対するフロルフェニコール、チアンフェニコール及びクロラムフェニコールの MIC

菌種	薬剤	株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
<i>Pasteurella multocida</i>	フロルフェニコール	28	$\leq 0.78 \sim 1.56$	≤ 0.78	≤ 0.78
	チアンフェニコール		$\leq 0.78 \sim >100$	≤ 0.78	50.0
	クロラムフェニコール		$\leq 0.78 \sim 1.56$	≤ 0.78	≤ 0.78
<i>Mannheimia haemolytica</i>	フロルフェニコール	6	$\leq 0.78 \sim 25.0$	≤ 0.78	≤ 0.78
	チアンフェニコール		$\leq 0.78 \sim >100$	≤ 0.78	100.0
	クロラムフェニコール		$\leq 0.78 \sim 25.0$	≤ 0.78	≤ 0.78

2007 年~2012 年にヨーロッパにおいて牛及び豚から分離された病原細菌に対するフロルフェニコールの MIC を表 32 に示した。(参照 53 : 資料 62)

表 32 牛及び豚の病原菌に対するフロルフェニコールの MIC

動物種	菌種	株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
牛	グラム陰性菌				
	<i>Mannheimia haemolytica</i> ¹⁾	149	0.5~4	1	1
	<i>Pasteurella multocida</i> ¹⁾	134	0.25~1	0.5	0.5
豚	グラム陰性菌				

	<i>Pasteurella multocida</i> ¹⁾	152	0.25~32	0.5	0.5
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> ¹⁾	157	0.12~16	0.25	0.5
	グラム陽性菌				
	<i>Streptococcus suis</i> ²⁾	151	0.5~4	2	2
	<i>Haemophilus parasuis</i> ¹⁾	68	0.12~0.5	0.25	0.5

- 1) 呼吸器症状を呈した牛又は豚から分離
2) 呼吸器症状又は髄膜炎を呈した豚から分離

(3) 食品媒介性病原細菌及び指標細菌に対するクロラムフェニコールの MIC 分布

評価対象動物用医薬品の対象動物は牛及び豚であり、それらに由来する主な食品媒介性病原細菌としては、グラム陰性菌であるサルモネラ及びカンピロバクターがある。

又、薬剤感受性の指標細菌として重要な菌種はグラム陰性菌である大腸菌及びグラム陽性菌である腸球菌である。

国内では、JVARM における家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査において、これらの細菌に対するクロラムフェニコールの MIC が調査されている (表 33~37)。(参照 47: 資料 54)

表 33 牛及び豚由来サルモネラに対するクロラムフェニコールの MIC 及び耐性率 (2002~2013 年)

調査年	牛					豚				
	調査株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性率 ¹⁾ (%)	調査株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性率 ¹⁾ (%)
2002	2	0.5 -0.5	0.5	0.5	0	2	256 -256	256	256	100.0
2003	0	— ²⁾	—	—	—	4	4 -4	4	4	0.0
2004	0	—	—	—	—	8	1 ~128	4	128	25.0
2005	0	—	—	—	—	6	2 ~512	8	512	33.3
2006	0	—	—	—	—	9	4 ~16	8	16	0.0
2007	1	—	—	—	—	7	4 ~8	4	8	0.0
2008 ³⁾	73	4 ~512	8	512	21.9	92	1 ~512	8	512	26.1
2009	84	4 ~512	8	8	2.4	22	2 ~512	8	256	27.3
2010	94	4 ~>128	8	>128	25.5	59	4 ~>128	8	16	6.8
2011	50	4 ~>128	8	>128	14.0	63	2 ~>128	4	128	12.7
2012	82	4 ~>128	16	>128	12.2	83	4 ~>128	8	>128	13.3
2013	56	4 ~>128	8	128	10.7	60	4 ~>128	8	64	11.7

1) ブレークポイント : 32 µg/mL

2) 測定せず

3) 2008 年以降は病性鑑定材料由来分離株

1 表 34 牛及び豚由来 *Campylobacter jejuni* 及び *Campylobacter coli* に対するクロラムフェニコールの MIC (2002~2013 年)

調査年	牛					豚				
	調査株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性率 ¹⁾ (%)	調査株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性率 ¹⁾ (%)
2002	27	2~8	4	8	0	37	2~64	8	64	35.1
2003	36	2~32	4	4	5.6	86	2~64	4	32	22.1
2004	37	0.5~128	2	32	13.5	72	1~64	4	32	26.4
2005	12	1~32	2	4	8.3	51	1~64	4	16	13.7
2006	4	0.25~2	0.25	2	0	28	1~64	4	32	42.9
2007	27	2~128	2	64	11.1	64	2~64	8	64	46.9
2008	36	1~16	2	8	2.8	42	2~64	4	64	28.6
2009	51	0.5~8	2	4	0.0	62	1~64	4	32	29.0
2010	54	0.5~4	1	2	0.0	62	1~64	2	32	21.0
2011	60	0.25~32	1	2	3.3	46	0.5~64	2	32	17.4
2012	52	0.5~4	1	4	0.0	60	0.25~64	4	32	28.3
2013	75	0.5~32	1	2	2.7	44	1~64	2	32	18.2

3 1) ブレークポイント : 16 µg/mL

4

5 表 35 大腸菌に対するクロラムフェニコールの MIC (2002~2013 年)

調査年	牛					豚				
	調査株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性率 ¹⁾ (%)	調査株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性率 ¹⁾ (%)
2002	179	4~512	8	16	2.8	136	4~512	8	128	16.9
2003	133	2~512	8	8	2.3	121	2~512	8	256	25.6
2004	124	2~512	8	8	4.0	136	2~512	8	256	21.3
2005	138	2~512	8	8	7.2	152	2~512	8	512	24.3
2006	149	1~256	8	8	2.0	126	1~512	8	64	13.5
2007	130	2~256	8	16	3.8	106	2~512	8	128	17.0
2008	289	0.13~>512	8	8	1.4	144	2~512	8	256	23.6
2009	265	1~256	8	16	6.4	138	2~512	8	256	26.1
2010	293	1~128	8	8	3.4	140	1~>128	8	128	25.0
2011	273	1~128	8	8	2.9	145	2~	8	64	18.6

							>128			
2012	299	2 ≒ >128	8	8	3.3	143	4 ≒ >128	8	128	26.6
2013	240	2 ≒ >128	8	8	4.6	132	2 ≒ >128	8	128	22.0

1) ブレークポイント : 32 µg/mL

2

3 表 36 腸球菌に対するクロラムフェニコールの MIC (2002~2013 年)

調査年	牛					豚				
	調査株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性率 ¹⁾ (%)	調査株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性率 ¹⁾ (%)
2002	27	4 ≒ 32	4	8	7.4	59	2 ≒ 128	8	128	33.9
2003	21	1 ≒ 8	4	8	0	56	1 ≒ 128	16	64	53.6
2004	132	2 ≒ 32	4	8	1.5	138	2 ≒ 128	8	32	10.1
2005	176	2 ≒ 64	4	8	1.7	128	2 ≒ 128	8	32	10.2
2006	108	1 ≒ 16	4	16	0	103	1 ≒ 128	8	32	13.6
2007	102	2 ≒ 16	8	8	0	97	2 ≒ 128	8	32	19.6
2008	264	2 ≒ 32	4	8	0.8	116	4 ≒ 128	8	32	11.2
2009	251	2 ≒ 16	4	4	0	100	2 ≒ 128	4	16	8.0
2010	280	2 ≒ 16	4	8	0	120	2 ≒ 128	8	64	20.0
2011	247	2 ≒ 32	4	8	1.2	104	4 ≒ 256	8	32	12.5
2012	274	2 ≒ 8	4	8	0	126	2 ≒ >512	4	128	19.8
2013	241	2-8	4	8	0	111	4 ≒ 128	8	16	9.9

4 1) ブレークポイント : 32 µg/mL (2003 年は 16 µg/mL)

5

6 1983~1985 年にイスラエルにおいて肺炎又は下痢の臨床症状を呈した牛並びに突
7 然死した牛から分離された大腸菌及び *Salmonella* spp.、~~又更に~~乳房炎罹患牛の乳
8 から分離した *Streptococcus* spp.に対するフロルフェニコールの抗菌活性を表 37 に

示した(表 37)。(参照 21 : 資料 25)

表 37 牛から分離された各種細菌に対するフロルフェニコール及びクロラムフェニコールの MIC

菌種	薬剤	株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
グラム陰性菌 ¹⁾					
<i>Escherichia coli</i>	フロルフェニコール	141	$\leq 0.78 \sim 12.5$	3.12	6.25
	クロラムフェニコール		$\leq 0.78 \sim > 100$	50.0	> 100
<i>Salmonella</i> spp.	フロルフェニコール	179	1.56 ~ 25	3.12	6.25
	クロラムフェニコール		$< 0.78 \sim > 100$	1.56	> 100
グラム陽性菌 ²⁾					
<i>Streptococcus agalactiae</i>	フロルフェニコール	6	0.78 ~ 1.56	1.56	1.56
	クロラムフェニコール		0.78 ~ 1.56	1.56	1.56
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	フロルフェニコール	8	≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19
	クロラムフェニコール		≤ 0.19	≤ 0.19	≤ 0.19
<i>Streptococcus uberis</i>	フロルフェニコール	12	$\leq 0.19 \sim 1.56$	≤ 0.19	1.56
	クロラムフェニコール		$\leq 0.19 \sim 1.56$	≤ 0.19	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i>	フロルフェニコール	99	1.56 ~ 25.0	3.12	6.25
	クロラムフェニコール		0.78 ~ 25.0	3.12	6.25

1) 肺炎、下痢の臨床症状を呈した牛及び死亡牛由来分離株

2) 乳房炎罹患牛の乳由来分離株

4. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性

フロルフェニコールはと化学構造が類似する抗菌性物質としてクロラムフェニコール及びチアンフェニコールがあげられる。それらの構造式等について表 38 に示した。(参照 25 : 資料 29)

フロルフェニコールは動物用医薬品であり、ヒト用医薬品としては使用されていない。ヒト用抗菌性物質であるクロラムフェニコール及び動物用医薬品であるチアンフェニコールは、表 38 に示すようにフロルフェニコールと化学構造が類似しており、又クロラムフェニコールアセチル転移酵素 (CAT) によりチアンフェニコールも不活化されるため、クロラムフェニコールとチアンフェニコールとの間には、交差耐性がみられる。(参照 26 : 資料 30)

クロラムフェニコールは、グラム陽性菌、並びにグラム陰性の球菌と及び桿菌 (嫌気性菌を含む)、リケッチア、マイコプラズマ、クラミジア並びに及びクラミドフィラに対し広い抗菌活性スペクトルを有する。クロラムフェニコールはヒト医療においてクロラムフェニコールは、皮膚感染症、敗血症、肺炎等を適応症とし、クロラムフェニコール感受性を保持する数種の多剤耐性病原体による重篤な感染症には有効であるとされている。又、髄膜炎菌による成人細菌性髄膜炎及び腸チフス・パラチフスでは推奨薬とされている。(参照 24、26、61 : 資料 28、30、追加資料 4) しかし、クロラ

ムフェニコールは骨髄毒性、代用抗生物質が利用可能であること及び耐性発現があることから、1970年代以降、クロラムフェニコールの使用は厳しく制約されるようになり、その使用量及び使用頻度は大きく減少し、ヒト用医薬品としては、もはやいかなる感染症においても選択薬ではないとされている。(参照 24、26、57：資料 28、30、70)

チアンフェニコールは、国内で動物用医薬品として牛、豚及び鶏の細菌性呼吸器感染症の他、魚病にも使用されている。ヒト用医薬品としては、過去においては尿路感染症等の治療に使用されていたが、現在では生産が中止されている。(参照 62：追加資料 5)

食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付け(平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定(平成 26 年 3 月 31 日 最終改正))において、クロラムフェニコール系に属するものは、「Ⅱ：高度に重要(当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合に、有効な代替薬があるが、その数がⅢにランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない場合。)」としてランク付けされている。

(参照 52：資料 61)

表 38 ヒト用クロラムフェニコール及びチアンフェニコールの概要

一般名	クロラムフェニコール	チアンフェニコール
構造式		
分子式	$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$	$C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$
適応症	表在性皮膚感染症、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス 等	(現在は生産されていない)

5. チアンフェニコール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

(1) 耐性の基本的機序

フロルフェニコールに対する耐性機序は、排泄ポンプによる菌体外への能動排出である。(参照 41：資料 46) また、近年、標的部位の構造変化による耐性機序として、①23S rRNA のメチル基転移酵素をコードする外因性の *cmr* 遺伝子を獲得するもの及び②内因性の 23S rRNA の塩基置換が報告されている。(参照 75～79：追加資料 18～22)

一方で、同系統のクロラムフェニコールに対する耐性の基本的機序は、CAT によるクロラムフェニコールの第 3 位炭素の水酸基がアセチル化される **ことによって生じる** 薬剤不活化作用及び排泄ポンプ (CmlA 他) による薬剤の排出である。(参照 30、40、41：資料 34、44、46)

1 (2) 耐性遺伝子及び交差耐性

2 ① フロルフェニコール及びクロラムフェニコールの耐性遺伝子

3 フロルフェニコール耐性を引き起こすことが認められている薬剤耐性遺伝子の検
4 討結果を表 39 に示した。構成性に発現される *floR* 遺伝子を有する細菌はフロルフ
5 エニコールに耐性を示し、大腸菌等では染色体及びプラスミド、*Salmonella*
6 *Typhimurium* DT104 及び *Vibrio cholerae* では染色体に存在する。(参照 29、31～
7 38 : 資料 33、35～42)。

8 この他に、フロルフェニコールに対する薬剤排出タンパクをコードする遺伝子と
9 して、*Staphylococcus lentus* のプラスミド (伝達性不明) 上に *fexA* 遺伝子、(参照
10 39 : 資料 43) 豚から分離した *Enterococcus faecium* 及び *Enterococcus hirae* が保
11 有する非伝達性プラスミド上に *fexB* 遺伝子が報告されている。(参照 39、58 : 資料
12 43、追加資料 1)

13 *floR* 及び *fexA* 遺伝子を保有する細菌は、クロラムフェニコールに対しても耐性
14 を示すことが報告されている。(参照 31、32、33、35、36、37、39 : 資料 35、36、
15 37、39、40、41、43)

16 *Staphylococcus aureus* では、Cfr は 23S rRNA の A2053 をメチル化することに
17 よりクロラムフェニコール耐性を付与し、同時にフロルフェニコールやリネゾリド
18 に対する耐性も付与する。(参照 75 : 追加資料 18) また、グラム陰性菌である
19 *Escherichia coli* でもプラスミド媒介性に *cfr* 遺伝子を保有する株が報告されている。
20 (参照 76 : 追加資料 19)

21 クロラムフェニコール耐性を付与する CAT や CmlA をコードする遺伝子を保有
22 する細菌が報告されている。*cat* 遺伝子は *E. coli* の Tn9 や *Campylobacter coli*、
23 *Acinetobacter* spp. 等のグラム陰性細菌の種々の薬剤耐性プラスミド、*Staphylococci*、
24 *Streptococci* 及び *Enterococci* 等のグラム陽性菌が保有している。(参照 63 : 追加資
25 料 6) 排泄ポンプをコードする遺伝子 (*cmlA*) は、*Pseudomonas aeruginosa* では染
26 色体及びプラスミド、*Escherichia coli*、*S. Typhimurium* 等ではプラスミドに存在
27 することが報告されている。(参照 63 : 追加資料 6)

28 フロルフェニコール耐性遺伝子がクロラムフェニコールにも耐性を示す一方で、
29 CAT によりアセチル化されるクロラムフェニコールの水酸基は、フロルフェニコー
30 ルではフッ素に置換されていることから、*cat* 遺伝子はフロルフェニコールへの耐性
31 は付与しないと考えられている。(参照 63 : 追加資料 6)

32
33 表 39 フロルフェニコールに対する耐性遺伝子の概要

耐性機序	耐性遺伝子	報告された細菌	所在	作業 : 資料
薬剤排出 ポンプ	<i>floR</i>	<i>Escherichia coli</i>	プラスミド	参照31、32 : 資料 35、36
		<i>Klebsiella pneumonia</i>		参照33 : 資料37
		<i>Photobacterium damsela</i> subsp. <i>piscicida</i>		参照34 : 資料38
		<i>Pasteurella multocida</i>		参照35、36 : 資料

		<i>Escherichia coli</i>	染色体	39、40
		<i>Salmonella</i> Typhimurium DT104		参照29、32：資料 33、36
		<i>Vibrio cholerae</i> O1及びO139		参照37：資料41 参照38：資料42
	<i>fexA</i>	<i>Staphylococcus lentus</i>	プラスミド	参照39：資料43
	<i>fexB</i>	<i>Enterococcus faecium</i> 、 <i>Enterococcus hirae</i>	プラスミド	参照58：追加資料1
rRNAメ チラーゼ	<i>cfi</i>	<i>Staphylococcus</i> spp.、 <i>Enterococcus</i> spp.、 <i>Bacillus</i> spp.、 <i>Jeotgalicoccus pinnipedialis</i> 、 <i>Macroccus caseolyticus</i> 、 <i>Proteus vulgaris</i> 、 <i>E. coli</i>	プラスミド	参照：追加資料18 ～23

② フロルフェニコールとクロラムフェニコールの交差耐性について

国内の病牛及び病豚由来大腸菌に対する薬剤感受性を調査したところ、フロルフェニコール又はチアンフェニコールに耐性を示した株はいずれもクロラムフェニコールに交差耐性を示した。この調査において、クロラムフェニコール耐性遺伝子を検出したところ、牛由来クロラムフェニコール耐性株では *cat1* (18/20 株⁷) 遺伝子が、豚由来株では *cat1* (28/51 株⁸) 及び *cmlA* (20/51 株⁹) 遺伝子が高率に認められ、*flo* 遺伝子を保有する株は少なかった (牛 2/20 株、豚 1/51 株)。これらの CAT や排泄ポンプをコードする遺伝子の多くはプラスミド等の可動性遺伝因子上にコードされていることや牛及び豚に対するクロラムフェニコールの使用は中止されていることから、フロルフェニコールやチアンフェニコールの使用によりクロラムフェニコール耐性大腸菌が選択されている可能性が示唆されている。(参照 41、42、63：資料46、47、追加資料6)

また又、*Cfr* の産生は、クロラムフェニコール、フロルフェニコール及びリネゾリドへの交差耐性に関与することが報告されている。(参照 75、76：追加資料18、19)

内因性の標的部位の構造変化として、*Mycobacterium smegmatis* においては *in vitro* における 23S rRNA の A2053U 及び U2504G の置換、*Campylobacter jejuni* においては *in vitro* における 23S rRNA の G2073G の置換、並びに *Mycoplasma gallisepticum* においては 23S rRNA の A2053U に加え A2058GU、A2059G 及び G2447A の置換がクロラムフェニコール及びフロルフェニコールの交差耐性に関与していることが報告されている。(参照 77～79：追加資料20～22)

⁷ *cat1* のみ 16 株、*cat1* 及び *cmlA* 1 株、*cat1* 及び *flo* 1 株

⁸ *cat1* のみ 24 株、*cat1* 及び *cmlA* 2 株、*cat1*、*cat2* 及び *cmlA* 2 株

⁹ *cmlA* のみ 15 株、*cat1* 及び *cmlA* 2 株、*cat1*、*cat2* 及び *cmlA* 2 株、*cat2* 及び *cmlA* 1 株

1 (3) 耐性遺伝子の伝達及び多剤耐性に関する知見

2 フロルフェニコール及びクロラムフェニコールに対する耐性を付与する排泄ポンプ
3 をコードする遺伝子 (*flo*) は、*S. Typhimurium* DT104 の染色体上の多剤耐性遺伝子
4 領域やこれを含む SGI1 (*Salmonella* genomic island 1) 挿入因子に存在することが
5 報告されている。アンピシリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、スル
6 ファメトキサゾール及びテトラサイクリンに対する多剤耐性を付与する SGI1 又はこ
7 の変異型は *S. Agona*、*S. Paratyphi* 等の血清型で確認されており、水平伝播の可能性
8 が示唆されている。(参照 37、43、44、59、63 : 資料 41、48、49、追加資料 2、6)

9 JVARM における調査では、2002～2005 年に分離された *S. Typhimurium* 152 株
10 (牛由来 104 株、豚由来 48 株) のうち、牛由来株で 32 株 (30.8%)、豚由来株で 2 株
11 (4%) が *S. Typhimurium* DT104 であった。~~り、~~更にこのうち 31 株がクロラムフェ
12 ニコールを含む典型的な多剤¹⁰耐性パターン(~~ACSSuT~~)を示したことが報告されてい
13 る。(参照 64、65 : 追加資料 7、8)

14 1997～2005 年に北海道で分離された牛の病性鑑定材料由来 *S. Typhimurium* 545
15 株の PFGE による分子疫学的解析が行われ、PFGE 型と薬剤耐性型の分布の経年的な
16 推移が検討されている。分離された株は PFGE 型により 9 つのクラスターに分類され
17 た。クラスター I に分類された株の 98% (243/248 株) が *S. Typhimurium* DT104 に
18 特異的な遺伝子型を有し、89% (218/248 株) が *S. Typhimurium* DT104 の典型的な
19 多剤¹⁰耐性パターン(~~ASSuT~~)を示し、又 92% (227/248 株) が *floR* 遺伝子を保有
20 していた。クラスター I の株は 1993～2003 年に多く分離され、2003 年以降は減少し
21 ている。一方で、2001 年以降クラスター VII に分類される株が増加していた。クラス
22 ター VII の株は 76% (125/165 株) が ASSuT¹¹及びカナマイシンに耐性を示し、又 98%
23 (162/165 株) が *bla*_{TEM-1} 遺伝子、16% (26/165 株) が *bla*_{CMY-2} 遺伝子を保有してい
24 たが、*floR* 遺伝子を保有する株は 16% (26/165 株) とクラスター I に比べて少なかっ
25 た。(参照 73 : 追加資料 16) 更に、この調査で 2002～2005 年に分離されたクラス
26 ター VII の株のうち、病原性 (*spvC*) 及び薬剤耐性 (*bla*_{TEM-1}) 遺伝子を含むプラスミド
27 (pYT1 及び pYT2) を保有する 2 株のプラスミドの解析が行われた。解析では、pYT1
28 (112,670 bp) 及び pYT2 (132,842 bp) がいずれも病原性関連プラスミド (pSLT)
29 の DNA 断片及び両端を *IS1294* ではさまれた DNA (pYT1 は 34,945 bp、pYT2 は
30 52,666 bp) から構成されていたこと等の結果が得られた。これらのことから pYT1 及
31 び pYT2 が病原性プラスミドから発生したことが示唆されている。~~又~~薬剤耐性遺伝子
32 と病原性~~因子~~遺伝子が同じプラスミド上にあることからために、抗菌性物質の使用に
33 より薬剤耐性と病原性の双方が選択されることが示唆されている。(参照 74 : 追加資
34 料 17)

35 *V. cholerae* (由来不明) 及び呼吸器感染症に罹患した牛由来の *Pasteurella*
36 *multocida* においては、*floR* 遺伝子の他にいくつかの薬剤耐性遺伝子を組み込んだ接
37 合因子を染色体上に保有しており、スルファメトキサゾール、トリメトプリム、フェ
38 ニコール系及びストレプトマイシンに多剤耐性を示したことが報告されている。(参照

¹⁰ アンピシリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン

¹¹ アンピシリン、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン

1 38、72：資料 42、追加資料 15)

2 グラム陰性菌に広く存在している多剤排出タンパクである AcrAB-TolC は、~~が~~低い
3 レベルではあるが、~~ク~~クロラムフェニコール及びフロルフエニコールを排泄し、*S.*
4 *Typhimurium* DT104 においては、FloR と同時に発現するとクロラムフェニコール
5 及びフロルフエニコールに対する MIC が上昇することが報告されている。(参照 60、
6 63：追加資料 3、6)

7 [5. (2) ②]前項で述べた国内の病牛及び病豚由来クロラムフェニコール耐性大腸
8 菌においては、クロラムフェニコール耐性遺伝子保有株 (75.0%) は非保有株 (23.4%)
9 よりも高率にクラス 1 インテグロンを保有し、大部分のクラス 1 インテグロン内にス
10 トレプトマイシン系薬剤もしくはトリメトプリム系薬剤に対する薬剤耐性遺伝子
11 (*aadA1*、*aadA2*、*dhfr1*、*dhfrXII* 及び *dhfrXVII*) が検出されたことが報告されてい
12 る。(参照 42：資料 47)

13 中国で分離された豚由来の *E. coli* では、プラスミド媒介性に *cfp* 遺伝子及び *bla*_{CTX-}
14 *M-14b* 遺伝子を保有するフロルフエニコール耐性株が報告されている。(参照 76：追加
15 資料 19)

16 6. ハザードの特定に係る検討

17 (1) 感染症病原菌について

18 感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律 (平成 10 年法律第 114
19 号。以下「感染症法」という。)に基づく一類から五類までの感染症及び国立感染症研
20 究所により主要な腸管感染症 (食中毒を含む。)として定義、公表されている感染症の
21 中で、病原体が細菌であり、フロルフエニコールが属するチアンフェニコール系抗菌
22 性物質又はチアンフェニコール系抗菌性物質と交差耐性が認められるクロラムフェニ
23 コール系抗生物質が第一選択薬又は推奨薬とされる感染症は、チフス菌 (*S. Typhi*) に
24 による腸チフス及びパラチフス A 菌 (*S. Paratyphi A*) によるパラチフスである。しか
25 が、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
26 された食物や水が本症を媒介するとされている。(参照 46：資料 51)

27 コレラ (三類感染症) の起因菌である *V. cholerae* O1 及び O139 について、[II.
28 5.]においてクロラムフェニコールに対する耐性因子を保有するとの報告があるが、
29 コレラの第一選択薬又は推奨薬はフルオロキノロン系抗菌性物質、代替薬としてはエ
30 リスロマイシン、トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤やノルフロキサシン
31 等が有効とされ、(参照 66：追加資料 9) クロラムフェニコールは治療には使用されな
32 い。
33

34 腸管感染症であるサルモネラ、ナグビブリオ、腸管出血性大腸菌及びその他の病原
35 大腸菌については、起因菌においてクロラムフェニコール耐性遺伝子が報告されてい
36 るが、これらの感染症の第一選択薬又は推奨薬はフルオロキノロン系抗菌性物質、又、
37 代替薬はホスホマイシン、カナマイシン及びアンピシリンである。(参照 29、28、46、
38 61：資料 31、32、51、追加資料 4) サルモネラについては JVARM における調査で家
39 畜由来サルモネラでクロラムフェニコール耐性菌が認められているが、耐性率が上昇
40 する傾向にはない。
41

1 (2) 常在菌及びそのフロルフェニコール耐性菌による感染症の検討

2 牛及び豚の腸管に常在している大腸菌や腸球菌等~~のヒトの常在菌~~についても、牛及
3 び豚にフロルフェニコールが投与された場合、フロルフェニコール及びこれと交差耐
4 性を示すクロラムフェニコール耐性菌が選択される可能性が考えられる。

5 大腸菌及び腸球菌に対して、クロラムフェニコールは抗菌活性を示し、クロラムフ
6 ェニコール耐性大腸菌が薬剤耐性決定因子を保有しているとの報告があるが、ヒトの
7 大腸菌感染症の治療にはクロラムフェニコールは用いられていない。又、JVARM に
8 おける調査で家畜由来大腸菌及び腸球菌でクロラムフェニコール耐性菌が認められて
9 いるが、耐性率が上昇する傾向~~には~~ない。

11 7. ハザードの特定

12 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
13 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
14 した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性がある感染症
15 の原因菌である。

16 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のうち、ヒトの医療分
17 野において、フロルフェニコールと~~交差耐性が認められる同系統の~~クロラムフェニコ
18 ルが第一選択薬とされている感染症は特定されなかった。

19 牛及び豚~~は~~の腸内細菌叢に~~おいては~~、大腸菌及び腸球菌を保菌し、又サルモネラを保
20 菌していることがある。

21 したがって、牛及び豚の細菌性肺炎及び胸膜肺炎の治療のためにフロルフェニコール
22 を投与した場合、これらの細菌においてフロルフェニコール並びにこれと~~交差耐性が認~~
23 ~~められる同系統の~~クロラムフェニコール耐性株が選択される可能性があると考えられ
24 る。サルモネラ及び大腸菌に対して、クロラムフェニコールは抗菌活性を示し、クロラ
25 ムフェニコール耐性菌は *floR* ~~遺伝子~~等の薬剤耐性決定因子を保有しているとの報告が
26 ある。*S. Typhimurium*、*V. cholerae* 及び大腸菌においては、アンピシリン、クロラム
27 フェニコール、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン等~~に対するの~~
28 多剤耐性の報告があり、これらの抗菌性物質も牛及び豚に対して使用されていることか
29 ら、その使用により多剤耐性が選択されている可能性も考えられる。しかしながら、こ
30 れらに起因するヒトの感染症に対してクロラムフェニコールは用いられておらず、第一
31 選択薬であるフルオロキノロン系抗菌性物質や~~代替薬である~~ホスホマイシン等~~の代替~~
32 ~~薬~~が使用されている。

33 腸球菌に対して~~もは~~、クロラムフェニコールは抗菌活性を示し、クロラムフェニコ
34 ル耐性腸球菌が薬剤耐性決定因子を保有している可能性がある。~~しかし、~~ヒトの腸球菌
35 感染症においてもクロラムフェニコールは治療に用いられていない。

36 フロルフェニコールは家畜のみに使用される抗菌性物質であり、牛及び豚に対しては
37 20年以上使用されているが、牛及び豚由来サルモネラ、大腸菌及び腸球菌においてフロ
38 ルフェニコールと~~交差耐性が認められる同系統の~~クロラムフェニコールに対する耐性
39 率が上昇する傾向~~には~~ない。

40 このように、フロルフェニコールは家畜のみに使用される抗菌性物質であるが、~~り、~~
41 ヒトに使用される抗生物質~~である~~クロラムフェニコールと交差耐性を示し、家畜由来細

1 菌でクロラムフェニコール耐性菌が認められている。しかしながら、①食品を介してヒ
2 トに伝播する可能性のある感染症に対してクロラムフェニコールは使用されないこ
3 と、②クロラムフェニコール耐性菌が認められている家畜由来細菌による感染症に対し
4 て、第一選択薬であるフルオロキノロン系抗菌性物質や代替薬であるホスホマイシン等
5 の代替薬が使用されていること、更に③国内の家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査で
6 はクロラムフェニコールに対する耐性率が上昇する傾向はないことから、牛及び豚にフ
7 ロルフェニコールを使用した結果として出現し、食品を介してヒトの健康上の危害因子
8 となる可能性のある薬剤耐性菌はないと判断した。

9
【事務局より】 前回までのご審議を踏まえ、以下食品健康影響評価の結論部分を追記し
ました。ご確認をお願いいたします。

10 **ⅧⅣ. 食品健康影響評価**

11 牛及び豚に対してフロルフェニコール製剤を使用することにより、フロルフェニコール
12 及びこれと交差耐性が認められるクロラムフェニコールに対する薬剤耐性菌が選択される
13 可能性は否定できないが、食品を介してヒトに伝播する可能性のある感染症に対してクロ
14 ラムフェニコールは使用されないこと、クロラムフェニコール耐性菌が認められる家畜由
15 来細菌による感染症に対して第一選択薬であるフルオロキノロン系抗菌性物質等が使用さ
16 れること等から、特定すべきハザードはないと判断した。したがって、フロルフェニコー
17 ル製剤を牛及び豚に使用することによって選択された薬剤耐性菌が、食品を介してヒトの
18 健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

19 なお、薬剤耐性菌に関する詳細な情報について、現時点では十分とは言えないので、リ
20 スク管理機関である農林水産省において、適正使用やモニタリング等を継続して実施する
21 とともに、引き続き情報の収集に努めるべきと考える。

1 <別紙1 代謝物略称>

略称	名称
<u>FFNH₂</u>	<u>フロルフェニコールアミン</u>
<u>FFOH</u>	<u>フロルフェニコールアルコール</u>
<u>FFCOOH</u>	<u>オキサミン酸フロルフェニコール</u>

2

3 <別紙2 検査値等略称>

略称	名称
ACSSuT	アンピシリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン (Ampicillin, chloramphenicol, streptomycin, sulfonamides, tetracycline)
AUC	薬物血 (漿) 中濃度曲線下面積
CAT	クロラムフェニコールアセチル転移酵素
CFU	コロニー形成単位
C _{max}	最高濃度
CLSI	米国臨床検査標準協会
DT	ファージ型 (Definitive phage type)
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
HPLC 法	高速液体クロマトグラフィー法
IS	Insertion sequence
JVARM	日本の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
PFGE	パルスフィールドゲル電気泳動
SIGI	<i>Salmonella</i> genomic island
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
Tn	トランスポゾン
WHO	世界保健機関

4

1 <参照>

- 2 1. ナガセ医薬品社. フロルフェニコールの物理化学的性状. (未公表)
- 3 2. ナガセ医薬品社. 牛にフロルフェニコールを筋肉内投与するときの吸収・分布・代謝
- 4 及び排泄. 1994. (未公表)
- 5 3. ナガセ医薬品社. 豚にフロルフェニコールを筋肉内投与するときの吸収・分布・代謝
- 6 及び排泄. 1994. (未公表)
- 7 4. シェーリング・プラウ社. Comparison of the pharmacokinetics profiles of NUFLO®
- 8 administered via the subcutaneous route to calves at the dose of 20 mg/kg once and
- 9 FLOROCOL® 200 administered via the intramuscular route to calves at the dose
- 10 of 10 mg/kg once a day for three days. Florfenicol plasma concentration analysis
- 11 report. Study Number 02193. (未公表)
- 12 5. (株) 京都動物検査センター. TSA-016 の牛における吸収排泄及び体内分布試験. 試
- 13 験番号 SP065038. 2007. (未公表)
- 14 6. (株) 京都動物検査センター. TSA-018 の牛における吸収排泄及び体内分布試験. 試
- 15 験番号 TK045076. 2006. (未公表)
- 16 7. (財) 畜産生物科学安全研究所. DA-313 の牛における残留試験. 試験番号 92-162R.
- 17 1993. (未公表)
- 18 8. (株) 京都動物検査センター. DA-313 の牛における残留性試験. 試験番号 TK920131.
- 19 1994. (未公表)
- 20 9. 武田薬品工業社. DA-313-S の豚における残留性試験. 試験番号 G-92-4. 1993. (未公
- 21 表)
- 22 10. (財) 畜産生物科学安全研究所. DA-313-S の豚における残留試験. 試験番号 92-005.
- 23 1993. (未公表)
- 24 11. (株) 京都動物検査センター. TSA-011 の牛における残留性試験. 試験番号
- 25 TK030029. 2004. (未公表)
- 26 12. (財) 畜産生物科学安全研究所. TSA-011 の牛における残留試験. 試験番号 03-124.
- 27 2005. (未公表)
- 28 13. (財) 畜産生物科学安全研究所. TSA-016 の牛における残留性試験. 試験番号
- 29 SP040064. 2007. (未公表)
- 30 14. (株) 京都動物検査センター, (社) 日本科学飼料協会 科学飼料研究センター. TSA-
- 31 016 の牛における残留性試験 (その2). 試験番号 SP060039. 2007. (未公表)
- 32 15. (株) 京都動物検査センター. TSA-018 の牛における残留性試験. 試験番号 SP050036.
- 33 2006. (未公表)
- 34 16. (株) 京都動物検査センター, (財) 畜産生物科学安全研究所. TSA-018 の牛における
- 35 残留性試験 (その2). ー分析及び総括管理ー 試験番号 SP050049. 2006. (未公表)
- 36 17. 武田薬品工業社. フロルフェニコールの抗菌スペクトラム. (未公表)
- 37 18. シェーリング・プラウ社. 添付資料 8. 牛由来 *Pasteurella multocida* 及び
- 38 *Mannheimia haemolytica* に対する抗菌活性. (未公表)
- 39 19. 武田薬品工業社. 豚胸膜肺炎由来 *Actinobacillus pleuropneumoniae* に対するフロル
- 40 フェニコールの抗菌活性. (未公表)
- 41 20. (株) 京都動物検査センター. 豚肺炎由来菌に対するフロルフェニコールの MIC 測定.

- 1 試験番号 SP077057. (未公表)
- 2 21. Ziv, G. Comparative minimal inhibitory concentrations of chloramfenicol,
3 thiamphenicol nad florfenicol for pathogenic Gram-positive and Gram-negative
4 bacteria isolated from animal and poultry. Florfenicol MRL EEC regulation 2377/90.
5 1990.
- 6 22. 武田薬品工業社. ブリにおけるフロルフェニコールの代謝. (未公表)
- 7 23. 武田薬品工業社. 豚にフロルフェニコールを経口投与するときの吸収・分布・代謝及
8 び排泄 株式会社. (未公表)
- 9 24. メルクマニュアル. 18 版 (日本語版). 感染症疾患. 細菌および抗菌薬. クロラムフェ
10 ニコール. 2005.
- 11 25. 添付文書情報. 医薬品医療機器情報提供ホームページ. ヒト医療で使用されているク
12 ロラムフェニコール製剤の添付文書.
- 13 26. 二宮幾代治. 動物の抗生物質. 第 9 章 クロラムフェニコールとその類縁物質. 養賢
14 堂. 東京. 1987;369-384. 1987.
- 15 27. 厚生省. 一次、二次医療機関のための腸管出血性大腸菌 (O157 等) 感染症治療の手引
16 き (改訂版). 1997.
- 17 28. 国立感染症研究所 感染症情報センター. 感染症発生動向調査週報. 感染症の話. サル
18 モネラ感染症. 2004.
- 19 29. Butaye P, Cloeckart A, Schwarz S. Mobile genes coding for efflux-mediated
20 antimicrobial resistance in Gram-positive and Gram-negative bacteria.
21 International Journal of Antimicrobial Agents. 2003;22:205-210.
- 22 30. 桑原章吾 監修. 山口恵三 編集. 1998. 抗微生物薬の基礎知識 9. 抗菌薬に対する耐
23 性.
- 24 31. Cloeckart A, Baucheron S, Flaujac G, Schwarz S, Kehrenberg C, Martel J-L, et al.
25 Plasmid-mediated florfenicol resistance encoded by the floR gene in *Escherichia coli*
26 isolated from cattle. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000;44:2858-2860.
- 27 32. Blickwede M, Schwarz S. Molecular analysis of florfenicol-resistant *Escherichia coli*
28 isolates from pigs. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2004;53:58-64.
- 29 33. Cloeckart A, Baucheron S, Chaslus-Dancla E. Nonenzymatic chloramphenicol
30 resistance mediated by *IncC* plasmid R55 is encoded by a *floR* gene variant.
31 Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2001;45:2381-2382.
- 32 34. Kim E, Aoki T. Sequence analysis of the florfenicol resistance gene encoded in the
33 transferable R-plasmid of a fish pathogen, *Pasteurella piscicida*. Microbiology and
34 Immunology. 1996;40:665-669.
- 35 35. Kehrenberg C, Wallmann J, Schwarz S. Molecular analysis of florfenicol-resistant
36 *Pasteurella multocida* isolates in Germany. Journal of Antimicrobial Chemotherapy.
37 2008;62:951-955.
- 38 36. Kehrenberg C, Schwarz S. Plasmid-borne florfenicol resistance in *Pasteurella*
39 *multocida*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2005;55:773-775.
- 40 37. Boyd D, Peters GA, Cloeckart A, Boumedine KS, Chaslus-Dancla E, Imberechts H,
41 et al. Complete nucleotide sequence of a 43-kilobase genomic island associated with

- 1 the multidrug resistance region of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium
2 DT104 and its identification in phage type DT120 and serovar Agona. Journal of
3 Bacteriology. 2001;183:5725-5732.
- 4 38. Hochhut B, Lotfi Y, Mazel D, Faruque SM, Woodgate R, Waldor MK. Molecular
5 analysis of antibiotic resistance gene clusters in *Vibrio cholerae* O139 and O1 SXT
6 constins. Antimicrob Agents Chemother. 2001. 45:2991-3000.
- 7 39. Kehrenberg C, Schwarz S. *fexA*, a novel *Staphylococcus lentus* gene encoding
8 resistance to florfenicol and chloramphenicol. Antimicrobial Agents and
9 Chemotherapy. 2004 ; 48:615-618.
- 10 40. 山口英世. 今日の抗生物質. 3.耐性の生化学的機序. 第1版. 南江堂. 東京. 1984:380-
11 387.
- 12 41. Harada K, Asai T, Kojima A, Ishihara K, Takahashi T. Role of coresistance in the
13 development of resistance to chloramphenicol in *Escherichia coli* isolated from sick
14 cattle and pigs. American Journal of Veterinary Research. 2005;67:230-235.
- 15 42. 原田和記. 獣医療分野における抗菌剤の使用と食用動物由来大腸菌の薬剤耐性ととの関
16 連性に関する研究. 動薬検年報. 2008;1-11.
- 17 43. (独) 農業・食品産業技術総合研究機構. 動物衛生研究所. 平成 13 年度 動物衛生研究
18 成果情報. フロルフェニコール耐性を指標とした *Salmonella* Typhimurium DT104
19 の簡易スクリーニング法. 2001.
- 20 44. Huang T-M, Lin TL, Wu CC. Serovar distribution and antimicrobial susceptibility
21 of swine *Salmonella* isolates from clinically ill pigs in diagnostic submissions from
22 Indiana in the United States. Letters in Applied Microbiology. 2009;48:331-336.
- 23 45. 農林水産省. 動物用医薬品検査所. 平成 17~23 年. 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫
24 剤・抗原虫剤の販売高と販売量. 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器製造販売高
25 年報 (別冊) . 2005-2011.
- 26 46. 食品安全委員会. 牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤
27 耐性菌に関する食品健康影響評価. 2010.
- 28 47. 動物用医薬品検査所. 平成 11~24 年度. 家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
29 1999-2012.
- 30 48. NCBI. PubChem Compound. Florfenicol. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>.
- 31 49. EMEA. COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS.
32 FLORFENICOL SUMMARY REPORT (1).
- 33 50. Moore E. 2007. Florfenicol. Journal of Exotic Pet Medicine. 16:52-54.
- 34 51. Plumb DC. Plumb's Veterinary Drug Handbook. 7th Edition. John Wiley & Sons, Inc.
35 2011;428-430.
- 36 52. 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
37 重要度のランク付けについて (第 2 版) . 2006 年 (2014 年 3 月改正) .
38 http://www.fsc.go.jp/senmon/hisiryoku/taiseikin_rank_20140331.pdf
- 39 53. インターベット社. MIC determination of the VetPath III collection of veterinary
40 bacterial pathogens from Europe. Focus on the activity of florfenicol. (未公表)
- 41 54. FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, SUPPLEMENTAL NEW ANIMAL

- 1 DRUG APPLICATION, NADA 141-299, RESFLOR GOLD, Florfenicol and
2 Flunixin Meglumine (in 2-pyrrolidone and triacetin) Injectable Solution Beef and
3 Non-Lactating Dairy Cattle (Date of Approval: June 7, 2010)
- 4 55. FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, ORIGINAL NEW ANIMAL DRUG
5 APPLICATION, NADA141-264, NUFLOR (FLORFENICOL) AN ANTIBIOTIC,
6 Florfenicol Type A medicated article for swine (Date of Approval: November 3, 2006)
- 7 56. European Medicines Agency - Veterinary medicines - Referrals - Resflor solution
8 injectable and associated names - Summary
- 9 57. 桑原章吾 監修. 山口恵三 編集.1998. 抗微生物薬の基礎知識 1. 抗細菌薬 6 クロラ
10 ムフェニコール系抗菌薬
- 11 58. Liu H, Wang Y, Wu C, Schwarz S, Shen Z, Jeon B, et al. A novel phenicol exporter
12 gene, *fexB*, found in enterococci of animal origin. Journal of Antimicrobial
13 Chemotherapy. 2012;67:322-325.
- 14 59. Hall RM. Salmonella genomic islands and antibiotic resistance in *Salmonella*
15 *enterica*. Future Microbiology. 2010;5:1525-1538.
- 16 60. Baucheron S, Tyler S, Boyd D, Mulvey MR, Chaslus-Dancla E, Cloeckaert A. Acr-
17 AB-TolC directs efflux-mediated multidrug resistance in *Salmonella enterica*
18 serovar Typhimurium DT104. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
19 2004;48:3729-3735.
- 20 61. II-4-2. (内科系感染症) 腸管感染症. In 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編. 抗菌
21 薬使用のガイドライン. 2005; p. 129-133.
- 22 62. 生産終了のご案内 (アーマイカプセル 250) . 小林化工株式会社. 2006.
- 23 63. Schwarz S, Kehrenberg C, Doublet B, Cloeckaert A. Molecular basis of bacterial
24 resistance to chloramphenicol and florfenicol. FEMS Microbiology Reviews.
25 2004;28:519-542.
- 26 64. Esaki H, Morioka A, Kojima A, Ishihara K, Asai T, Tamura Y, et al. Epidemiological
27 characterization of *Salmonella* Typhimurium DT104 prevalent among food-
28 producing animals in the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring
29 Program (1999-2001). Microbiology and Immunity. 2004;48:553-556.
- 30 65. Kawagoe K, Mine H, Asai T, Kojima A, Ishihara K, Harada K, et al. Changes of
31 multi-drug resistance pattern in *Salmonella enterica* subspecies enterica serovar
32 Typhimurium isolates from food-producing animals in Japan. The Journal of
33 Veterinary Medical Science. 2007;69:1211-1213.
- 34 66. 国立感染症研究所感染症情報センター. 感染症の話. 「コレラ」. 感染症発生動向調査
35 週報 (IDWR) . 2000 年第 1 週 (1 月 3 日~1 月 9 日) 掲載.
- 36 67. FDA/CVM. Guidance for industry #152. Evaluating the safety of antimicrobial new
37 animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human
38 health concern. 2003.
- 39 68. 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
40 康影響に関する評価指針. 2004 年 9 月.
- 41 69. FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, ORIGINAL NEW ANIMAL DRUG

- 1 APPLICATION, NADA 141-264, Nuflor (Florfenicol), An antibiotic Florfenicol
2 Type A medicated article for Swine. Date of Approval: November 3, 2006.
- 3 70. FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, ORIGINAL NEW ANIMAL DRUG
4 APPLICATION, NADA 141-265, NUFLOR GOLD Injectable Solution, Florfenicol
5 (with 2-pyrrolidone and triacetin) Beef and Non-Lactating Dairy Cattle. Date of
6 Approval: March 21, 2008.
- 7 71. FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, ORIGINAL NEW ANIMAL DRUG
8 APPLICATION, NADA 141-299, RESFLOR GOLD, Florfenicol and Flunixin
9 Meglumine (in 2-pyrrolidone and triacetin) Injectable Solution Beef and Non-
10 Lactating Dairy Cattle. Date of Approval: November 23, 2009.
- 11 72. Michael GB, Kadlec K, Sweeney MT, Brzuszkiewicz E, Liesegang H, Daniel R, et al.
12 ICEPmu1, an integrative conjugative element (ICE) of *Pasteurella multocida*:
13 structure and transfer. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012;67:91-100.
- 14 73. Tamaura Y, Uchida I, Tanaka K, Okazaki H, Tezuka S, Hanyu H, et al. Molecular
15 Epidemiology of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium isolates from cattle in
16 Hokkaido, Japan: Evidence of clonal replacement and characterization of the
17 disseminated clone. Applied and Environmental Microbiology. 2011;77:1739-1750.
- 18 74. Tamaura Y, Tanaka K, Akiba M, Kanno T, Hatama S, Ishihara R, et al. Complete
19 nucleotide sequences of virulence-resistance plasmids carried by emerging
20 multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolated from cattle
21 in Hokkaido, Japan. PlosOne. 2013;8:e77644.
- 22 75. Long SK, Poehlsgaard J, Kehrenberg C, Schwarz S, Vester B. The Cfr rRNA
23 methyltransferase confers resistance to phenicols, lincosamids, oxazolidinones,
24 pleuromutilins, and straptogramin A antibiotics. Antimicrobial Agents and
25 Chemotherapy. 2006;50:2500-2505.
- 26 76. Zhang WJ, Wang XM, Dai L, Hua X, Dong Z, Schwarz S, et al. Novel conjugative
27 plasmid from *Escherichia coli* of swine origin that coharbors the multiresistance
28 gene *cfi* and the extended-spectrum- β -lactamase gene. Antimicrobial Agents and
29 Chemotherapy. 2015;59:1337-1340.
- 30 77. Li BB, Wu CM, Wang Y, Shen JZ. Single and dual mutations at positions 2058, 2503
31 and 2504 of 23S rRNA and their relationship to resistance to antibiotics that target
32 the large ribosomal subunit. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2011;66:1983-
33 1986.
- 34 78. Ma L, Shen Z, Naren G, Li Hu, Xia X, Wu C, et al. Identification of a novel G2073A
35 mutation in 23S rRNA in amphenicol-selected mutants of *Campylobacter jejuni*.
36 PLOS ONE. 2014;9:e94503.
- 37 79. Li BB, Shen JZ, Cao XY, Wang Y, Dai L, Huang SY, et al. Mutations in 23S rRNA
38 gene associated with decreased susceptibility to tiamulin and valnemulin in
39 *Mycoplasma gallisepticum*. FEMS Microbiology Letter. 2010;308:144-149.
- 40 80. Shen J, Wang Y, Schwarz S. Presence and dissemination of the multiresistance gene
41 in gram-positive and gram-negative bacteria. Journal of Antimicrobial

1 Chemotherapy. 2013;68:1697-1706.
2
3