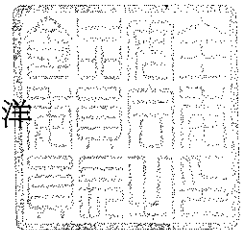




府食第278号
令和元年8月27日

農林水産大臣
吉川 貴盛 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

令和元年5月21日付け31消安第661号をもって貴省から当委員会に意見を求められたフロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロルガン）の承認に係る食品健康影響評価のうち、薬剤耐性菌を介した影響についての審議を行った結果は別添のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

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
(第2版)

2019年8月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）専門委員名簿	5
○ 食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿	5
○ 要約	6
 I. 評価の経緯及び範囲等	 7
1. はじめに	7
2. 経緯	7
(1) 評価対象動物用医薬品	7
(2) 評価の範囲	8
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方	8
 II. 評価対象動物用医薬品の概要	 9
1. 評価対象抗菌性物質の名称、化学構造、効能・効果等	9
(1) 名称等	9
(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等	9
(3) 有効成分の系統	10
2. フロルフェニコール等の使用状況、規制等	11
(1) 使用状況等	11
(2) フロルフェニコールに関する規制等	11
3. フロルフェニコール等の海外における評価状況等	12
 III. ハザードの特定に関する知見	 12
1. 対象動物におけるフロルフェニコールの薬物動態	12
(1) 牛におけるフロルフェニコールの薬物動態	12
(2) 豚におけるフロルフェニコールの薬物動態	25
(3) フロルフェニコールの代謝物及び抗菌活性	29
2. フロルフェニコールの抗菌活性の作用機序	30
3. フロルフェニコール等の抗菌スペクトル及び感受性分布	30
(1) 抗菌スペクトル	30
(2) 家畜の病原菌に対するフロルフェニコール等の MIC 分布	32
(3) 食品媒介性病原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 ..	34
(4) フロルフェニコールの使用に伴う MIC 分布の変化	37
4. クロラムフェニコール系抗菌性物質に対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子 ..	38
(1) 耐性の基本的機序	38

(2) 耐性遺伝子及び交差耐性	38
(3) 耐性遺伝子の伝達及び多剤耐性に関する知見.....	41
5. 関連するヒト用抗菌性物質 (交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性)	
.....	44
(1) クロラムフェニコール系抗菌性物質の交差耐性及び医療分野における重要性	44
(2) その他抗菌性物質	45
6. ハザードの特定に係る検討	46
(1) クロラムフェニコール系抗菌性物質又は交差耐性を生じる可能性のある系統の抗菌性物質で治療可能なヒトの主要な食品媒介性感染症.....	46
(2) 家畜及びヒトの常在菌並びにそのフロルフェニコール耐性菌によるヒトの食品媒介性感染症	47
7. ハザードの特定	48
IV. 食品健康影響評価	49
▪ 別紙1 代謝物略称	50
▪ 別紙2 検査値等略称	50
▪ 参照	51

<審議の経緯>

第1版関係：製剤販売の承認に係る食品健康影響評価

○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)

	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ンメグルミンを有効成分とする牛の注射剤（レスフロール）*3（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)

*1～3：残留基準の設定等に係る評価については答申済

*1：平成19年8月30日付け府食第823号

*2：平成19年8月30日付け府食第824号

*3：平成27年9月29日付け府食第763号

○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)

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）

2015年 11月 24日 第585回食品安全委員会（報告）

2015年 11月 25日 から12月24日まで 国民からの意見・情報の募集

2016年	1月	6日	薬剤耐性菌に関するワーキンググループ座長から食品安全委員会委員長へ報告
2016年	1月	12日	第590回食品安全委員会（報告） （同日付けで農林水産大臣に通知）

第2版関係：製剤販売の承認に係る食品健康影響評価（フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロルガン））

2019年	5月	22日	農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（31消安第661号）、関係書類の接受
2019年	5月	28日	第743回食品安全委員会（要請事項説明）
2019年	6月	20日	第21回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2019年	8月	21日	薬剤耐性菌に関するワーキンググループ座長から食品安全委員会委員長へ報告
2019年	8月	27日	第754回食品安全委員会 （同日付けで農林水産大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田 雅昭（委員長）	寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉 直子（委員長代理*）
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	本間 清一
		*：2007年2月1日から
		**：2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常
*：2009年7月9日から	*：2011年1月13日から	

(2017年1月6日まで)

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

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山本 茂貴 (委員長代理)
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口 逸子
吉田 充

<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>

(2015年9月30日まで)

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

<食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿>

(2016年3月31日まで)

吉川 泰弘 (座長)
田村 豊 (座長代理)
浅井 鉄夫
荒川 宜親
今田 千秋
植田富貴子
甲斐 明美

菅井 基行
砂川 富正
細川 正清
戸塚 恭一
豊福 肇

(2018年10月1日から)

田村 豊 (座長)
荒川 宜親 (座長代理)
浅井 鉄夫
今田 千秋
植田富貴子
岡村 雅史
甲斐 明美

佐々木一昭
菅井 基行
砂川 富正
豊福 肇
早川佳代子

<第21回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

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

要 約

牛及び豚に使用するクロラムフェニコール系抗菌性物質であるフロルフエニコールを有効成分とする動物用医薬品の承認等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」（平成16年9月30日食品安全委員会決定）に基づき実施した。

フロルフエニコールは、動物用医薬品として家畜のみに使用されるクロラムフェニコール系抗菌性物質である。化学構造が類似するヒト用医薬品としてクロラムフェニコールがある。JVARMにおける牛及び豚由来細菌に対する抗菌性物質感受性調査において、クロラムフェニコール耐性菌が認められているが、耐性率が上昇する傾向にはない。フロルフエニコール耐性を引き起こす*floR*等の薬剤耐性遺伝子が大腸菌等の細菌で検出されており、フロルフエニコール耐性遺伝子はクロラムフェニコールにも耐性を示すことが報告されている。一方で、ヒト用医薬品としてクロラムフェニコールは骨髓毒性等の問題からほとんど使用されない。

これらの知見に基づくハザードの特定に関する検討の結果、フロルフエニコールは家畜のみに使用される抗菌性物質であるが、ヒトに使用される抗菌性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が使用されないこと、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ヒトの感染症に対して、第一選択薬であるフルオロキノロン系抗菌性物質や代替薬であるホスホマイシン等が使用されていること、③国内の家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査で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、牛及び豚にフロルフエ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となる可能性のある薬剤耐性菌はないと判断した。

以上のことから、食品健康影響評価として、牛及び豚に対してフロルフエニコール製剤を使用することにより、フロルフエニコール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ラムフェニコールは使用されないこと等から、特定すべきハザードはないと判断した。したがって、フロルフエニコー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健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

なお、薬剤耐性菌に関する詳細な情報について、現時点では十分とはいえないことから、リ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とともに、引き続き情報の収集に努めるべきと考える。

I. 評価の経緯及び範囲等

1. はじめに

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確保等に関する法律¹（昭和35年法律第145号。以下「医薬品医療機器等法」という。）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、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について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成16年9月30日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）に基づき、評価を行ったものである（参照1）。

2. 経緯

（1）評価対象動物用医薬品

農林水産省から医薬品医療機器等法に基づく承認、再審査及び承認事項変更に係る食品健康影響評価の要請がなされた動物用医薬品を表1に示した。

表1 評価対象動物用医薬品

評価要請区分	動物用医薬品	対象動物	剤型
①承認	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	注射
	フロルフェニコール及びフルニキシン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	注射
	フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロルガン）	牛	注射
②再審査	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	注射
	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	注射
③承認事項の一部変更（対象動物に牛を追加）	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）	牛	飼料添加
		豚	飲水添加

なお、既承認の動物用医薬品として、①～③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、農林水産省から食品健康影響評価の要請はされていない。しかしながら、本評価に当たっては、これらの動物用医薬品について考慮するとともに、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。

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。

(2) 評価の範囲

本評価は、(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、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。ただし、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。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「耐性」のブレイクポイント（耐性限界値）よりも大きい場合、その薬剤に対して耐性であると判断される。

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

したがって、本評価書においては、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）等においては、抗菌性物質のブレイクポイントについては薬剤低感受性も考慮すべきであるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレイクポイントについては、現時点で十分な科学的知見が集積されておらず、薬剤低感受性に関する評価は困難であるため、今後、科学的知見の収集に努める必要があると考えられる。

① CLSIのブレイクポイント

国際的に多く利用されているブレイクポイントであり、細菌の実測MIC及び抗菌性物質の血中濃度から、感性（S）、中間（I）、耐性（R）のカテゴリーに分類されている。しかし、CLSIにおけるブレイクポイントは、米国における用法・用量を基準として設定されたものであることから、日本国内における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合がある。

② 日本化学療法学会のブレイクポイント

感染症に対する抗菌性物質の臨床効果が80%以上の有効率で期待できるMICとして、感染症・感染部位別にブレイクポイントが設定されている。これまでに呼吸器感染症、敗血症及び尿路感染症における各薬剤のブレイクポイントが提案されている。

² ハザードとは、ヒトに対する危害因子であり、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。

③ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

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

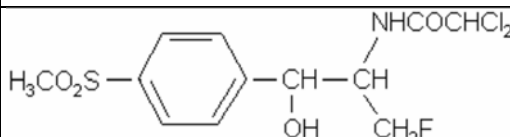
II. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 評価対象抗菌性物質の名称、化学構造、効能・効果等

(1) 名称等

評価対象抗菌性物質は1成分（製剤6品目）であり、一般名、化学名、分子式、分子量、構造式等を表2に示した³。（参照2、3）

表2 フロルフェニコールの概要

一般名(英名)	フロルフェニコール (Florfenicol)
化学名	フロルフェニコール
CAS番号	73231-34-2
IUPAC英名	2,2-dichloro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propan-2-yl] ethanamide
分子式	C ₁₂ H ₁₄ Cl ₂ FNO ₄ S
分子量	358.21
構造式	

(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等

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3のとおりである。

表3 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	フロルガン
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・マルトシダ、マンヘミア・ヘモリチカ、ヒストフィルス・ソムニ、マイコプラズマ・ボビス、ウレアプラズマ・ディバーサム
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	30 mg/kg体重 ※搾乳牛を除く

³ クロラムフェニコール系に含まれるクロラムフェニコール及びチアンフェニコールの構造式等の概要は[Ⅲ. 5.(1)]の表47に記載した。

使用禁止期間	食用に供するためにと殺する 前40日間	食用に供するためにと殺する 前45日間	—*
対象動物	牛	豚	牛及び豚
投与経路	注射（筋肉内）	注射（筋肉内）	経口（飼料添加及び飲水添加）
製剤名	フロロコール200注射液	フロロコール100注射液	フロロコール2%液
対象疾病	細菌性肺炎	胸膜肺炎	細菌性肺炎
有効菌種	パスツレラ・ムルトシダ、マンヘミア・ヘモリチカ	アクチノバシラス・プルロニューモニエ	牛：パスツレラ・ムルトシダ、マンヘミア・ヘモリチカ 豚：アクチノバシラス・プルロニューモニエ
用法・用量	10 mg/kg体重（2～3日間） ※搾乳牛を除く。	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る 前30日間	食用に供するためにと殺する 前21日間	牛：食用に供するためにと殺する前4日間 豚：食用に供するためにと殺する前3日間

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

（３）有効成分の系統

フロルフエニコールは、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導体で化学的に合成されたクロラムフェニコール系⁴抗菌性物質である。チアンフェニコールは、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に置換した構造を持つ。

国内では、牛及び豚に使用するフロルフエニコール及び同系統の抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品として、フロルフエニコールを有効成分とする飼料添加剤（牛⁵及び豚）、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。

牛及び豚以外の動物種に使用する動物用医薬品としては、フロルフエニコールを有効成分とする飼料添加剤（魚⁶）及び飲水添加剤（鶏）、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⁷）及び飲水添加剤（鶏）並びにクロラムフェニコールを有効成分とする外用剤（イヌ及びネコ）が承認されている。家畜を対象としたクロラムフェニコール製剤は承認されていない。

フロルフエニコール、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としての指定はない。

⁴ フェニコール系、アンフェニコール系及びチアンフェニコール系ともいう。

⁵ 第1版の承認事項変更に係る評価後、2018年4月に牛が対象動物に追加された。

⁶ すずき目、にしん目及びうなぎ目魚類

⁷ すずき目魚類

2. フロルフェニコール等の使用状況、規制等

(1) 使用状況等

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4に示した。(参照4)

表 4 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）の推定年間販売量（単位：kg）

薬剤	年	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	3,215	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	5,631	3,343	2,288	1,538	750
	2009	6,229	3,348	2,881	2,025	856
	2010	7,589	4,683	2,904	2,170	734
	2011	7,265	4,366	2,899	2,099	800
	2012	7,177	4,216	2,961	2,316	645
	2013	7,315	4,500	2,815	2,210	605
	2014	10,118	6,257	3,861	1,771	2,090
	2015	15,328	11,691	3,637	2,911	726
	2016	15,691	11,982	3,709	3,055	654
	2017	15,761	11,735	4,026	3,366	660
チアンフェニコー ル	2005	8,172	7,727	445	134	312
	2006	9,136	8,682	454	136	318
	2007	9,881	9,456	425	127	298
	2008	10,058	9,830	228	68	160
	2009	10,882	10,882	0	0	0
	2010	11,259	11,259	0	0	0
	2011	10,895	10,707	188	56	132
	2012	10,639	10,260	379	114	265
	2013	9,700	9,415	285	85	200
	2014	10,858	11,339	519	156	363
	2015	10,497	10,290	207	62	145
	2016	8,318	7,616	702	211	491
	2017	8,563	7,757	806	242	564

*搾乳牛を除く。

(2) フロルフェニコールに関する規制等

フロルフェニコールを含有する動物用医薬品に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取り扱われると考えられる。

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

抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、医薬品医療機器等法に基づき要指示医薬品に指定されており、獣医師等の処方せん又は指示を受けた者以外には販売してはならないとされている。また、獣医師法（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獣医師の関与が義務付けられている。

フロルフェニコール製剤について、添付文書に記載すべき事項として共通して設定されている「使用上の注意」は以下のとおりである。

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

また、生産者、獣医師等による動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関して、農林水産省が2013年に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」を公表している（参照83）。

3. フロルフェニコール等の海外における評価状況等

フロルフェニコールは、米国、EU、カナダ、豪州、ニュージーランドにおいて牛、豚、鶏、羊及び魚類に対して使用が認められているが、その使用に当たって、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。

米国食品医薬品庁（FDA）における評価としては、動物用医薬品の承認審査時に2003年にFDAが定めた企業向けガイダンスに基づき申請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る（参照5）。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、リスクの推定はいずれも「Medium」とされている（参照6～9）。

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アンフェニコール類として「Highly Important」にランク付けされている。（参照10）

Ⅲ. ハザードの特定に関する知見

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能性のあるハザード（薬剤耐性菌）を特定する。なお、薬剤耐性決定因子によって薬剤耐性形質を獲得した薬剤耐性菌については、当該因子についても考慮する。

1. 対象動物におけるフロルフェニコールの薬物動態

（1）牛におけるフロルフェニコールの薬物動態

① 吸収

a. 筋肉内投与①

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投与（10 mg/kg 体重）する薬物動態試験が実施された。T_{max}は1時間であり、その時の血漿中C_{max}は約

1.6 µg/mL、 $T_{1/2}$ は約18.2時間であった（表5）。（参照11）

表5 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} (µg/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-t} (µg · h/mL)
筋肉内 ¹⁾	10	1.61	1.0	18.2	41.6 (t=72 h)
皮下 ²⁾	20	1.66	6.7	37.2	61.3 (t=72 h)
皮下 ²⁾	40	2.92	4.7	27.6	82.9 (t=72 h)
経口 ³⁾	5	4.13	1.3	4.8	37.0 (t=48 h)
経口 ³⁾	10	4.81	2.0	3.9	52.4 (t=48 h)

1) 被験薬：フロロコール200注射液、値は3頭の平均値

2) 被験薬：レスフロール、値は3頭の平均値

3) 被験薬：フロロコール2%液、値は3頭の平均値

b. 筋肉内投与②

子牛（3頭/群）にフロルフエニコール⁸を反復筋肉内投与（10 mg/kg体重/日を3日間）する薬物動態試験が実施された。血漿中 C_{max} は3日間とも投与3時間後にみられ、投与24時間後で1 mg/L以下に低下した。（参照12）

c. 筋肉内投与③

子牛（ホルスタイン種及びその交雑種、8～10か月齢、体重229～258 kg、雄4頭/群）にフロルフエニコールを単回筋肉内投与（30 mg/kg体重）及び静脈内投与（30 mg/kg体重）する薬物動態試験が実施された。また、初回投与後21日に交差法で薬物動態試験を再度実施した。単回筋肉内投与後における薬物動態パラメーターを表6に示した。（参照84、85）

表6 子牛におけるフロルフエニコール¹⁾単回筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

パラメーター	筋肉内投与
C_{max} (µg/mL)	3.102 ± 0.649
T_{max} (h)	12 ± 1
λ_z (h)	0.018 ± 0.004
$t_{1/2\text{el}}$ (h)	39.4 ± 7.7
AUC_{0-tz} (µg · h/mL)	144.7 ± 10.3
$AUC_{tz-\infty}$ (µg · h/mL)	4.8 ± 2.1
$AUC_{0-\infty}$ (µg · h/mL)	149.5 ± 10.6
AUC (µg · h/mL)	8,209.4 ± 1,794.4
MRT (h)	54.8 ± 10.8

1) 被験薬：フロルガン、値は8頭の平均値±標準偏差

⁸ 被験薬：フロロコール 200 注射液

d. 筋肉内投与④

子牛（詳細不明、10頭/群）にフロルフェニコールを単回筋肉内投与（30 mg/kg体重）及び皮下投与（30 mg/kg体重）する薬物動態試験が実施された。また、初回投与後21日に交差法で薬物動態試験を再度実施した。単回筋肉内投与後における薬物動態パラメーターを表7に示した。（参照84、86）

表7 子牛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

パラメーター	筋肉内投与
C _{max} (µg/mL)	2.5 ± 0.8
T _{max} (h)	12 ± 5
t _{1/2β} (h)	47.0 ± 24.1
T _{≥1} µg · h/mL(h)	52 ± 17
AUC _{0-tz} (µg · h/mL)	157.9 ± 39
AUC _{0-∞} (µg · h/mL)	167.8 ± 42.2

1) 被験薬：フロルガン、値は20頭の平均値±標準偏差

e. 皮下投与①

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）する薬物動態試験が実施された。血漿中C_{max}は投与6時間後にみられ、投与24時間後で1.0 µg/mLまで低下した（表8）。（参照12）

表8 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 (h)	血漿中濃度 (µg/mL)	投与後時間 (h)	血漿中濃度 (µg/mL)
0	0.014±0.006 ²⁾	12	1.951±0.632
0.5	0.751±0.360	24	0.923±0.280
1	1.265±0.442	36	0.552±0.130
3	2.013±0.485	48	0.305±0.089
6	2.249±0.641	60	0.219±0.053
9	2.173±0.623	72	0.157±0.043

1) 被験薬：ニューフローール（用量：20 mg/kg体重）

2) 値は6頭の平均値±標準偏差

f. 皮下投与②

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により分析した。20 mg投与群ではC_{max}は1.66 µg/mL、T_{max}は6.7時間、T_{1/2}は37.2時間、AUC（投与から投与後72時間まで）は61.3 µg · h/mLであった。40 mg投与群ではC_{max}は2.92 µg/mL、T_{max}は4.7時間、T_{1/2}は27.6時間、AUC（投与から投与後72時間まで）は82.9 µg · h/mLであった（表5）。（参照13）

g. 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（5又は10 mg/kg体重）し、血漿中のフロルフェニコール濃度をHPLCにより分析した。

5 mg投与群では血漿中 $C_{\max}$ は4.13 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{\max}$ は1.3時間であり、投与48時間後では検出限界（LOD：0.02 $\mu\text{g/mL}$ ）未満の濃度まで減少した。 $T_{1/2}$ は4.8時間、AUC（投与から投与後48時間まで）は37.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。10 mg投与群では $C_{\max}$ は4.81 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{\max}$ は2.0時間であり、投与48時間後ではLOD未満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）は52.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった（表5）。（参照14）

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、この投与量の範囲内では体内動態は非線形性を示すものと考えられた。

② 分布

a. 筋肉内投与

牛（ホルスタイン種、2頭/時点）におけるフロルフェニコールの単回筋肉内投与（10 mg/kg体重）において、投与2及び24時間後の血漿及び組織中分布が調査された。

結果を表9に示した。

投与2時間後におけるフロルフェニコールの組織中分布は腎臓、胆汁、血漿、小腸、筋肉、肺、肝臓、脂肪の順に高く、腎臓における濃度は血漿の2倍以上を示した。投与24時間後ではこれらの濃度は1/2程度に低下していた。（参照11）

表 9 牛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代謝物の濃度（ $\mu\text{g/mL}$ 又は $\mu\text{g/g}$ ）

試料 (n=2)	フロルフェニコール / 代謝物 ²⁾	投与後時間 (h)	
		2	24
血漿	フロルフェニコール	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	フロルフェニコール	1.28	0.43
	FFNH ₂	0.60	0.26
	FFOH	<0.10, 0.32	<0.10
	FFCOOH	1.62	0.49
腎臓	フロルフェニコール	4.89	1.30
	FFNH ₂	0.82	0.41
	FFOH	<0.10	<0.10
	FFCOOH	1.37	0.42
肺	フロルフェニコール	1.36	0.46
	FFNH ₂	0.16	0.14
	FFOH	0.18	<0.10
	FFCOOH	1.45	0.72
小腸	フロルフェニコール	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

1) 被験薬：フロロコール200注射液（用量：10 mg/kg体重）

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：オキサミン酸フロルフエニコール

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) LOD（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）にフロルフエニコールを単回皮下投与（40 mg/kg体重）し、投与6時間後における血漿及び組織中のフロルフエニコール及び代謝物の濃度をHPLCにより分析した。

結果を表10に示した。

組織中のフロルフエニコールの濃度は、腎臓で最も高く、次いで胆汁で高かった。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。（参照13）

表 10 牛におけるフロルフエニコール 1)単回皮下投与 6 時間後のフロルフエニコール及びその代謝物の濃度（µg/mL 又は µg/g）

試料 (n=3)	フロルフエニコール	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（用量：40 mg/kg体重）

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

3) 値は3頭の平均値又は測定範囲

4) LOD（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）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2時間後における血漿及び組織中のフロルフェニコール及び代謝物の濃度をHPLCにより分析した。

結果を表11に示した。

組織中のフロルフェニコール濃度は、腎臓で最も高く、次いで胆汁で高かった。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。（参照14）

表 11 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回経口投与2時間後のフロルフェニコール及び代謝物の濃度（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 ⁴⁾ ~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	<0.10~0.43	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（用量：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) LOD（0.10 µg/mL(又はµg/g)）未満

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投与（10 mg/kg体重）後72時間のフロルフェニコール及び代謝物の尿及び糞中排泄率を表12に示した。

投与後72時間までにフロルフェニコール及び代謝物として投与量の約76.5%が尿及び糞中に排泄された。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。（参照11）

表 12 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代謝物の尿及び糞中排泄率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

1) 被験薬：フロロコール200注射液（用量：10 mg/kg体重）

2) 分析時の添加回収率による補正值

3) 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

b. 皮下投与

牛（ホルスタイン種、体重75.0～88.0 kg、雄3頭）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代謝物の尿及び糞中排泄率を表13に示した。

投与後120時間までにフロルフェニコール及び代謝物として投与量の35.45%が尿及び糞中に排泄された。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。（参照13）

表 13 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及び代謝物の尿及び糞中排泄率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

1) 被験薬：レスフロール（用量：40 mg/kg体重）

2) 分析時の添加回収率による補正值

3) 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

4) 値は3頭の平均値

c. 経口投与

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を単回経口投与（5 mg/kg体重）後72時間のフロルフェニコール及び代謝物の尿及び糞中排泄率を表14に示した。

投与後72時間までにフロルフェニコール及び代謝物として投与量の89.6%が尿中に排泄された。糞中への排泄量は、投与量の1.9%であった。（参照14）

表 14 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及び代謝物の尿及び糞中排泄率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	0.4	0.5	0.0	1.0	1.9
計	70.8	9.9	3.9	6.9	91.5

1) 被験薬：フロロコール2%液（用量：5 mg/kg）

2) 分析時の添加回収率による補正值

3) 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

4) 値は3頭の平均値

④ 残留

a. 筋肉内投与①

子牛（ホルスタイン種、約2か月齢、雌3頭/時点）にフロルフェニコールを3日間筋肉内投与（10 mg/kg体重/日）する残留試験が実施された。最終投与1、5、10、20及び30日後の血漿及び組織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。

最終投与1日後の血漿及び組織中濃度は、投与部位筋肉では平均452.83 µg/gであり、投与部位周辺部筋肉では99.67 µg/g、腎臓では1.27 µg/g、血漿では0.45 µg/mL、筋肉では0.43 µg/g、小腸では0.39 µg/g、肝臓では0.10～0.43 µg/gであった。脂肪では3例中1例で0.10～0.20 µg/gであり、2例ではLOD（0.05 µg/g）未満であった。最終投与10日後以降は全ての組織でLOD未満となった。（参照15）

表 15 牛におけるフロルフェニコール¹⁾ 3日間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	0.45 ²⁾	<0.05 ⁴⁾	<0.05	<0.05	— ⁵⁾
肝臓	0.43, 0.26, 0.10~0.20 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	—

1) 被験薬：フロロコール200注射液（用量：10 mg/kg体重）

2) 値は3頭の分析値又は平均値で示し、（ ）内は検体数を示す。

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が、定量性がないと判断されたため範囲で示す。

4) LOD（0.05 µg/mL(又はµg/g)）未満

5) 分析せず

b. 筋肉内投与②

子牛（ホルスタイン種、約3～4か月齢、雌3頭/時点）にフロルフェニコールを3日間筋肉内投与（10 mg/kg体重/日）する残留試験が実施された。最終投与1、5、10、20及び30日後の血漿及び組織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。

最終投与1日後の血漿及び組織中濃度は投与部位筋肉では平均262.06 µg/gであり、投与部位周辺部筋肉では72.44 µg/g、腎臓では1.30 µg/g、筋肉では1.19 µg/g、血漿では0.72 µg/mL、肝臓では0.34 µg/gであった。小腸では3例中1例がLOD（0.05 µg/g）未満、2例は0.59及び1.03 µg/gであった。脂肪では全例がLOD未満であった。最終投与10日後では投与部位筋肉の2例を除く全ての組織でLOD未満となった。（参照16）

表 16 牛におけるフロルフェニコール¹⁾3日間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

1) 被験薬：フロロコール200注射液（用量：10 mg/kg体重）

2) 値は3頭の分析値又は平均値で示し、() 内は検体数を示す。

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が、定量性がないと判断されたため範囲で示す。

4) LOD (0.05 μg/mL(又はμg/g)) 未満

5) 分析せず

c. 筋肉内投与③

牛（ホルスタイン種、2か月齢、体重：65.5～94.5 kg、雄4頭/時点）にフロルフェニコールを単回筋肉内投与（30 mg/kg体重）する残留試験が実施された。投与3、5、7、14、21及び35日後の組織中の被験物質を代謝物のフロルフェニコールアミンに変換し、LC/MSを用いて測定した。

結果を表17に示した。

投与3日後の組織中濃度は投与部位筋肉で最も高く、以下、肝臓、腎臓、小腸、筋肉、脂肪の順であった。各組織中残留量は投与後の時間経過に伴い減少し、投与35日後では投与部位筋肉及び肝臓を除く全ての組織で定量限界（LOQ）未満となった。（参照84、87）

表 17 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回筋肉内投与後の組織中フロルフェニコールアミン濃度 (μg/g)

試料 (n=4)	投与後時間 (日)					
	3	5	7	14	21	35
肝臓	5.999 ²⁾	5.005	3.973	3.758	1.823	0.4788
腎臓	2.607	1.787	1.170	0.7919	0.4099	<0.1000 ³⁾ (4)
小腸	0.6727	0.4858	0.3038	0.1581	<0.1000 (2), 0.1093, 0.1373	<0.1000 (4)
筋肉	0.3342	0.2339	0.1061	<0.1000 (3), 0.1091	<0.1000 (4)	<0.1000 (4)

投与部位 筋肉	859.7	468.7	104.7	17.38	<0.1000, 0.3863, 13.37, 0.7059	<0.1000 (2), 0.1373, 0.1064
脂肪	<0.1000 (2), 0.2435, 0.1515	<0.1000, 0.1626, 0.1367, 0.1156	<0.1000 (4)	<0.1000 (4)	— ⁴⁾	—

1) 被験薬：フロルガン（用量：30 mg/kg体重）

2) 値は4頭の分析値又は平均値で示し、() 内は検体数を示す。

3) LOQ (0.1000 µg/g) 未満

4) 分析せず

d. 筋肉内投与④

牛（ホルスタイン種、2～3か月齢、体重：48.5～103.5 kg、雄4頭/時点）にフロルフェニコールを単回筋肉内投与（30 mg/kg体重）する残留試験が実施された。投与3、5、7、14、21及び35日後の組織中の被験物質を代謝物のフロルフェニコールアミンに変換し、LC/MSを用いて測定した。

結果を表18に示した。

各組織中残留量は投与後の時間経過に伴い減少し、筋肉、小腸及び脂肪中では投与21日後に、投与部位筋肉及び腎臓では投与35日後に、それぞれLOQ未満となった。（参照84、87）

表 18 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回筋肉内投与後の組織中フロルフェニコールアミン濃度（µg/g）

試料 (n=4)	投与後時間（日）					
	3	5	7	14	21	35
肝臓	5.945 ²⁾	5.517	5.471	4.004	1.488	0.4526
腎臓	2.745	1.568	1.180	0.4958	0.2210	<0.1000 ³⁾ (4)
小腸	0.6946	0.3487	0.2418	<0.1000, 0.1883, 0.1437, 0.1157	<0.1000 (4)	<0.1000 (4)
筋肉	0.7509	<0.1000, 0.2276, 0.2644, 0.1627	0.1389	<0.1000, 0.1019, 0.3773, 0.2347	<0.1000 (4)	<0.1000 (4)
投与部位 筋肉	556.5	509.3	93.00	39.82	<0.1000 (2), 0.1166, 0.1270	<0.1000 (4)
脂肪	0.3038	0.1787	<0.1000, 0.1548, 0.1745, 0.1058	<0.1000 (3), 0.1138	<0.1000 (4)	<0.1000 (4)

1) 被験薬：フロルガン（用量：30 mg/kg体重）

2) 値は4頭の分析値又は平均値で示し、() 内は検体数を示す。

3) LOQ (0.1000 µg/g) 未満

e. 皮下投与①－1

子牛（ホルスタイン種、約2～4か月齢、雄3頭/時点）にフロルフェニコールを単回皮下投与（20 mg/kg体重）する残留試験が実施された。投与1、5、30、40及び50日後の血漿及び組織中のフロルフェニコール濃度を測定した。

結果を表19に示した。

投与1日後の血漿及び組織中濃度は、投与部位直下筋肉では41.44 µg/g、投与部位周辺筋肉では5.60 µg/g、腎臓では1.64 µg/g、血漿では1.42 µg/g、肝臓では1.18 µg/g、筋肉では1.12 µg/g、小腸では0.43 µg/g、脂肪では0.18 µg/gであった。投与5日後では脂肪でLOD（0.05 µg/g）未満となり、投与30日後以降には全ての組織でLOD未満となった。（参照17）

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（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	—	—

1) 被験薬：ニューフロール（用量：20 mg/kg体重）

2) 値は3頭の平均値

3) LOD（0.05 µg/mL(又はµg/g)）未満

4) 分析せず

f. 皮下投与①－2

子牛（ホルスタイン種、4～8か月齢、雄3頭/時点）にフロルフェニコールを単回皮下投与（20 mg/kg体重）する残留試験が実施された。投与1、5、30、40及び50日後の血漿及び組織中のフロルフェニコール濃度を測定した。

結果を表20に示した。

投与1日後の血漿及び組織中濃度は、投与部位直下筋肉では平均592 µg/g、投与部位周辺筋肉では143 µg/g、腎臓では2.1 µg/g、肝臓では0.79 µg/g、筋肉では0.78 µg/g、血漿では0.71 µg/g、小腸では0.60 µg/g、脂肪では0.22 µg/gであり、投与5日後においても全ての組織で検出された。投与30日後では、筋肉の3例中2例並びに脂肪及び血漿のそれぞれ3例中1例を除いて、LOD（0.05 µg/g）未満となり、投与40日後以降には、全ての組織でLOD未満となった。（参照18）

表 20 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/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 (用量：20 mg/kg体重)

2) 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) LOD (0.05 μg/mL(又はμg/g)) 未満

4) 分析せず

g. 皮下投与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) する残留試験が実施された。投与1、3、5、10、15、30及び45日後の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ーにより測定した。

結果を表21に示した。

投与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30日後では筋肉 (4例中1例)、肝臓 (4例中1例)、腎臓 (4例中2例)、小腸 (4例中1例) 及び脂肪 (4例中1例) に、投与45日後では投与部位筋肉 (4例中1例) 及び腎臓 (4例中1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。(参照19)

表 21 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 (用量：40 mg/kg体重)

2) 皮下組織を含む。

3) 値は4頭の平均値。LOD (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) LOD (0.05 µg/g) 未満

h. 皮下投与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）する残留試験が実施された。投与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ーにより測定した。

結果を表22に示した。

投与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留していた。残留濃度は平均で96.61 µg/gであった。その後、残留濃度は時間の経過とともに低下し、投与30日後では投与部位直下筋肉（4例中3例）、筋肉（4例中1例）、腎臓（4例中1例）及び小腸（4例中3例）を除いてLOD（0.05 µg/g）未満となり、投与45日後では全ての組織でLOD未満となった。（参照20）

表 22 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	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 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

1) 被験薬：レスフロール（用量：40 mg/kg体重）

2) 皮下組織を含む。

3) 値は4頭の平均値。LOD（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) LOD（0.05 µg/g）未満

i. 経口投与①

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和したフロルフェニコールを5日間経口投与（10 mg/kg体重/日）する残留試験が実施された。最終投与1、2、3及び4日後の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ーにより測定した。

結果を表23に示した。

組織中のフロルフェニコール濃度は、最終投与3日後以降にはLOD（0.05 µg/g）未満となった。（参照21）

表 23 牛におけるフロルフェニコール¹⁾5日間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⁾ ~0.19 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（用量：10 mg/kg体重/日）

2) LOD (0.05 µg/g) 未満

3) 値は4頭の平均値。LOD (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

j. 経口投与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日間で経口投与（10 mg/kg体重/日）し、最終投与1、2、3及び4日後の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イーにより測定した。

結果を表24に示した。

組織中のフロルフェニコールは、最終投与2日後以降にはLOD (0.05 µg/g) 未満となった。（参照22）

表 24 牛におけるフロルフェニコール¹⁾5日間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（用量：10 mg/kg体重/日）

2) LOD (0.05 µg/g) 未満

3) 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⁹⁾

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

⁹⁾ 申請企業から農林水産省への承認申請時は、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。

濃度をHPLCにより分析した。

結果を表25に示した。

$T_{\max}$ は1時間であり、血漿中 $C_{\max}$ は4.2 $\mu\text{g/mL}$ 、投与24時間後ではLOQ (0.20 $\mu\text{g/mL}$) 付近の濃度 (0.22 $\mu\text{g/mL}$) まで減少した。 $T_{1/2}$ は5.18時間、AUC (投与から投与後24時間まで) は38.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。(参照23)

表 25 豚におけるフロルフエニコール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	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{\max}$ (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC _{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
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 (用量：10 mg/kg体重)

2) 値は3頭の平均値

② 分布

豚 (ランドレース種、平均体重30.0 kg、雌3頭/時点) にフロルフエニコールを単回筋肉内投与 (10 mg/kg体重) し、投与1及び8時間後の血漿及び組織中のフロルフエニコール及びその代謝物の濃度をHPLCにより測定した。

結果を表26に示した。

投与1時間後におけるフロルフエニコール濃度は、腎臓が最も高く、次いで胆汁、肝臓、血漿、肺、筋肉、小腸、脂肪の順であった。投与8時間後では、フロルフエニコール濃度は、投与1時間後における組織中濃度の約1/2に減少した。(参照23)

表 26 豚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代謝物の濃度 ($\mu\text{g/mL}$ 又は $\mu\text{g/g}$)

試料 (n=3)	フロルフエニコール / 代謝物 ²⁾	投与後時間 (h)	
		1	8
血漿	フロルフエニコール	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	フロルフエニコール	5.49	3.35
	FFNH ₂	1.19	0.35
	FFOH	<0.20	<0.20
	FFCOOH	2.64	1.48
腎臓	フロルフエニコール	11.42	6.64
	FFNH ₂	1.10	0.81
	FFOH	<0.20	<0.20
	FFCOOH	2.17	1.04
肺	フロルフエニコール	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	フロルフエニコール	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	フロルフエニコール	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	フロルフエニコール	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	フロルフエニコール	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（用量：10 mg/kg体重）

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：オキサミン酸フロルフエニコール

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) LOD (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）にフロルフエ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を採取して、それらに含まれるフロルフエニコールと代謝物をHPLCで測定して、代謝と排泄について検討した。

結果を表27に示した。尿と糞を合わせた総累積排泄率は投与後24時間で56.9%、同48時間で57.7%、同72時間には75.3%であり、主要な排泄経路は尿であった。（参照23）

表 27 豚におけるフロルフエニコール¹⁾単回筋肉内投与後 72 時間のフロルフエニコール及びその代謝物の尿及び糞中排泄率²⁾ (%)

試料 (n=3)	フロルフエニコール	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（用量：10 mg/kg体重）

2) 分析時の添加回収率による補正值

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

④ 残留

a. 筋肉内投与①

豚（ランドレース種、3頭/時点）にフロルフエニコールを5日間筋肉内投与（10又は20 mg/kg体重/日）する残留試験が実施された。最終投与3、7、14及び21日後の血漿及び組織中のフロルフエニコール濃度を測定した。

結果を表28に示した。

10 mg/kg体重/日投与群では、最終投与3日後において、血漿の3例中1例でLOD (0.05 µg/mL) 未満ではあるが阻止円がみられたものを除き、全ての組織でLOD未満であり、

最終投与7日後以降には全ての組織でLOD未満となった。

20 mg/kg体重/日投与群では、最終投与3日後において血漿及び腎臓以外の組織ではLOD未満であり、7日後以降には血漿でもLOD未満となった。(参照24)

表 28 豚におけるフロルフェニコール¹⁾5日間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：フロロコール100注射液（用量：10又は20 mg/kg体重/日）

2) LOD（血漿：0.05 µg/mL、その他の組織：0.05 µg/g）未満ではあるが、阻止円がみられた。

3) LOD（0.05 µg/mL(又はµg/g)）未満

4) 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②

豚（交雑種（LW）、3頭/時点）にフロルフェニコールを5日間筋肉内投与（10又は20 mg/kg体重/日）する残留試験が実施された。最終投与1、3、7、14及び21日後の血清及び組織中のフロルフェニコール濃度を測定した。

結果を表29に示した。

10 mg/kg体重/日投与群では、最終投与1日後において、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/kg体重/日投与群では、最終投与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3日後以降には全ての組織でLOD（血漿：0.05 µg/mL、その他：0.05 µg/g）未満となった。(参照25)

表 29 豚におけるフロルフェニコール¹⁾ 5 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)	最終投与後時間 (日)				
		1	3	7	14	21
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, 0.10~0.20, <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（用量：10又は20 mg/kg体重/日）

2) LOD (0.05 µg/mL(又はµg/g)) 未満

3) LODより大きく定量限界 (0.10 µg/g) 未満の阻止円がみられたことを示す。

4) 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30）。（参照26、27）

表 30 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. フロルフェニコールの抗菌活性の作用機序

クロラムフェニコール系抗菌性物質であるフロルフェニコールの作用機序は静菌的であり、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28～30)

3. フロルフェニコール等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28～30)

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と幅広い値となり、グラム陽性及び陰性の嫌気性菌に対しては、0.39～6.25 µg/mLと比較的強い抗菌力を示した (表31)。(参照32～35)

表 31 フロルフェニコールの抗菌スペクトル

菌名	菌株名	MIC又はMIC範囲 (µg/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
	1840	3.13
	1-F-12-C	3.13
	D-30-1	3.13
	308A-1	3.13
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	IFO 3762	1.56
	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
<i>Acinetobacter</i> ²⁾	— ³⁾	3.1～>200 ⁴⁾
<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
	TN 659	12.5
	O-26	12.5
	O-139	6.25
	103	12.5
	No. 22	12.5
	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
	7517	0.39
	P 1059	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Kanagawa	>100
	ATCC 27853	>32 ⁴⁾
	— ⁵⁾	1.0~>64 ⁶⁾
	— ⁷⁾	12.5~>200 ⁴⁾
<i>Proteus vulgaris</i>	IFO 3988	6.25
	B 174	3.13
<i>Proteus mirabilis</i>	IFO 3849	12.5
	B 221	6.25
<i>Proteus morganii</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
	10	12.5
	1	6.25
<i>Serratia marcescens</i>	IFO 12648	25
	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>thetaiotaomicron</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 necrophorum</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

4) MIC₅₀ : >200、MIC₉₀ : >200

5) 七面鳥由来28株

6) MIC₅₀ : >64、MIC₉₀ : >64

7) ヒト臨床由来10株

(2) 家畜の病原菌に対するフロルフェニコール等のMIC分布

① 国内の牛由来病原菌に対するフロルフェニコール等のMIC分布

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を示した (表32)。(参照36)

表 32 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
<i>Pasteurella multocida</i>	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
	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		0.78	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		0.39	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

2004~2012年に臨床的に健康な1~11か月齢の牛の鼻汁から分離された病原菌に対するフロルフェニコールのMICを示した (表33)。(参照84)

表 33 臨床的に健康な牛由来の病原菌に対するフロルフェニコールの MIC

分離菌	項目	年度								
		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<i>Pasteurella multocida</i>	菌株数	123	90	140	166	76	78	62	52	43
	MIC 範囲 (μg/mL)	0.25~1	0.063~0.5	0.125~1	0.063~1	0.25~1	≤0.125~1	0.25~1	0.25~0.5	≤0.125~1
	MIC ₅₀ (μg/mL)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	MIC ₉₀ (μg/mL)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1
<i>Mannheimia haemolytica</i>	菌株数	46	39	50	39	10	7	12	9	12
	MIC 範囲 (μg/mL)	0.5~1	0.5~1	0.5~1	0.25~1	0.25~2	0.25~1	0.5~1	0.25~1	0.5~1
	MIC ₅₀ (μg/mL)	1	0.5	0.5	1	NA	NA	1	NA	1
	MIC ₉₀ (μg/mL)	1	1	1	1	NA	NA	1	NA	1
<i>Mycoplasma bovis</i>	菌株数	49	62	59	61	45	36	21	12	22
	MIC 範囲 (μg/mL)	4~8	4~8	4~8	2~16	6.25~12.5	6.25~12.5	3.13~12.5	1.56~6.25	1.56~12.5
	MIC ₅₀ (μg/mL)	8	8	8	8	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25

	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	8	8	8	8	6.25	12.5	12.5	6.25	12.5
<i>Ureaplasma diversum</i>	株菌数	0	0	0—	0	24	48	0	0	0
	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	—	—	—	—	0.39~ 12.5	0.78~ 12.5	—	—	—
	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	—	—	—	—	6.25	3.13	—	—	—
	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	—	—	—	—	12.5	6.25	—	—	—

—：検査せず

NA：菌株数が10株以下のため、MIC₅₀及びMIC₉₀の記載は省略した。

② 国内の豚由来病原菌に対するフロルフェニコール等のMIC分布

豚由来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を示した（表34）。（参照37、38）

表 34 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 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
<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菌に対するフロルフェニコール等のMIC分布

1983~1985年にイスラエルにおいて肺炎若しくは下痢の臨床症状を呈した牛又は突然死した牛から分離された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を示した（表35）。（参照39）

表 35 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($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Pasteurella multocida</i>	フロルフェニコール	28	$\leq 0.78 \sim 25.0$	≤ 0.78	≤ 0.78
	チアンフェニコール		$\leq 0.78 \sim >100$	≤ 0.78	50.0
	クロラムフェニコール		$\leq 0.78 \sim 25.0$	≤ 0.78	≤ 0.78
<i>Mannheimia haemolytica</i>	フロルフェニコール	6	$\leq 0.78 \sim 25.0$	NA	NA
	チアンフェニコール		$\leq 0.78 \sim >100$		
	クロラムフェニコール		$\leq 0.78 \sim 25.0$		

NA：菌株数が10株以下のため、MIC₅₀、MIC₉₀及び耐性率の記載は省略した。

2007~2012年に欧州において牛及び豚から分離された病原菌に対するフロルフェニコールのMICを表36に示した。（参照40）

表 36 牛及び豚の病原菌に対するフロラムフェニコールの MIC

動物種	菌 種	株数	MIC範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
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。

また、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 (*Escherichia coli*) 及びグラム陽性菌である腸球菌 (*Enterococcus* spp.) である。

① 国内の家畜由来細菌に対するクロラムフェニコールのMIC分布

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、食品媒介性病原菌及び指標細菌並びに黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) 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37～表41)。(参照41、88)

表 37 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 (2002～2015 年)

調査年	牛					豚				
	調査株数	MIC範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	耐性率 ¹⁾ (%)	調査株数	MIC範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	耐性率 ¹⁾ (%)
2002	2	0.5	NA	NA	NA	2	256	NA	NA	NA
2003	0	— ²⁾	—	—	—	4	4	NA	NA	NA
2004	0	—	—	—	—	8	1~128	NA	NA	NA
2005	0	—	—	—	—	6	2~512	NA	NA	NA
2006	0	—	—	—	—	9	4~16	NA	NA	NA
2007	1	—	—	—	—	7	4~8	NA	NA	NA
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
2014	63	8~>128	8	>128	17.5	58	4~>128	8	>128	25.9
2015	76	4~>128	8	>128	22.4	49	2~>128	8	128	12.2

1) ブレイクポイント : 32 $\mu\text{g/mL}$

2) 測定せず

3) 2008年以降は病性鑑定材料由来分離株

NA : 菌株数が10株以下のため、MIC₅₀、MIC₉₀及び耐性率の記載は省略した。

表 38 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 及び耐性率 (2002～2015 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	NA	NA	NA	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
2014	66	0.12～64	1	4	6.1	60	1～64	2	32	16.7
2015	106	0.5～4	2	4	0.0	38	1～8	2	4	0.0

1) ブレイクポイント : 16 μg/mL

NA : 菌株数が10株以下のため、MIC₅₀、MIC₉₀及び耐性率の記載は省略した。

表 39 牛及び豚由来大腸菌に対するクロラムフェニコールの MIC 及び耐性率 (2002～2015 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～>128	8	64	18.6
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
2014	284	2～>128	8	8	2.5	134	2～>128	8	128	25.4
2015	216	2～>128	8	8	3.7	107	2～>128	8	128	25.2

1) ブレイクポイント : 32 μg/mL

表 40 牛及び豚由来腸球菌に対するクロラムフェニコールの MIC 及び耐性率 (2002～2015 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
2014	290	4~128	8	8	0.7	140	2~128	8	32	11.4
2015	220	4~32	4	8	0.5	100	2~256	4	32	10.0

1) ブレイクポイント : 32 μg/mL (2003年は16 μg/mL)

表 41 病畜由来の黄色ブドウ球菌に対するクロラムフェニコールの MIC 及び耐性率 (2015～2016 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⁾ (%)
2015	75	2~64	8	16	1.3	2	4~64	NA	NA	NA
2016	141	4~16	8	16	0.0	45	4~128	16	64	22.2

1) ブレイクポイント : 32 μg/mL

NA : 菌株数が10株以下のため、MIC₅₀、MIC₉₀及び耐性率の記載は省略した。

② 海外の牛由来細菌に対するフロルフェニコール等のMIC分布

1983～1985年にイスラエルにおいて肺炎若しくは下痢の臨床症状を呈した牛又は突然死した牛から分離された大腸菌及びサルモネラ並びに乳房炎罹患牛の乳から分離した *Streptococcus* 属及び黄色ブドウ球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を表42に示した。(参照39)

表 42 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 (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
グラム陰性菌 ¹⁾					
<i>Escherichia coli</i>	フロルフェニコール クロラムフェニコール	141	≤0.78~12.5 ≤0.78~>100	3.12 50.0	6.25 >100
<i>Salmonella</i> spp.	フロルフェニコール クロラムフェニコール	179	1.56~25 <0.78~>100	3.12 1.56	6.25 >100

グラム陽性菌 2)					
<i>Streptococcus agalactiae</i>	フロルフェニコール クロラムフェニコール	6	0.78~1.56 0.78~1.56	NA NA	NA NA
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	フロルフェニコール クロラムフェニコール	8	≤0.19 ≤0.19	NA NA	NA NA
<i>Streptococcus uberis</i>	フロルフェニコール クロラムフェニコール	12	≤0.19~1.56 ≤0.19~1.56	≤0.19 ≤0.19	1.56 1.56
<i>Staphylococcus aureus</i>	フロルフェニコール クロラムフェニコール	99	1.56~25.0 0.78~25.0	3.12 3.12	6.25 6.25

1) 肺炎若しくは下痢の臨床症状を呈した牛又は死亡牛由来分離株

2) 乳房炎罹患牛の乳由来分離株

NA：菌株数が10株以下のため、MIC₅₀、MIC₉₀及び耐性率の記載は省略した。

(4) フロルフェニコールの使用に伴うMIC分布の変化

2015～2016年に、発熱を伴う細菌性肺炎に罹患した牛から、フロルフェニコールの投与開始日及び投与後4日に分離された病原菌に対するフロルフェニコールのMICを表43に示した。(参照84)

表 43 細菌性肺炎の牛由来の病原菌に対するフロルフェニコールの MIC

菌種	分離日	株数	MIC範囲 (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
<i>Mannheimia haemolytica</i>	投与開始日	24	0.5~2	1	2
	投与後4日	9	1~2	NA	NA
<i>Pasteurella multocida</i>	投与開始日	52	0.25~1	0.5	1
	投与後4日	20	0.5	0.5	0.5
<i>Mycoplasma bovis</i>	投与開始日	29	2~8	4	8
	投与後4日	17	4~8	8	8
<i>Histophilus somni</i>	投与開始日	3	0.5~1	NA	NA
	投与後4日	0	—	—	—
<i>Ureaplasma diversum</i>	投与開始日	14	2~8	NA	NA
	投与後4日	5	2~4	NA	NA

NA：菌株数が10株未満のため、MIC₅₀及びMIC₉₀の記載は省略した。

2001～2008年に欧州において牛から分離された病原菌に対するフロルフェニコールのMICを表44に示した。(参照84、89～95)

表 44 牛の病原菌に対するフロルフェニコールの MIC

菌種	分離国	分離年	菌株数	MIC (μg/mL)			参照
				範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>Pasteurella multocida</i>	ベルギー	2001~2005	19	0.06~0.5	0.25	0.5	参照89
	ベルギー	2006~2008	29	0.25~0.5	0.5	0.5	参照89
	欧州7か国*1	2004~2008	74	0.062~16	0.5	0.5	参照90
	ベルギー	2002~2003	152	0.125~1	0.5	0.5	参照91
	オランダ	2008	26	0.25~16	1	1	参照92
	ドイツ	2000~2001	122	0.12~1	0.25	0.5	参照93
	ドイツ	2002~2003	95	0.12~1	0.25	0.5	参照94

<i>Mannheimia haemolytica</i>	ベルギー	2001~2005	19	0.25~2	1	2	参照89
	ベルギー	2006~2008	30	0.5~8	1	1	参照89
	欧州4か国*2	2004~2008	71	0.062~8	0.5	1	参照90
	ベルギー	2002~2003	15	0.25~1	1	1	参照91
	オランダ	2008	31	0.5~2	1	1	参照92
	ドイツ	2000~2001	118	0.25~2	1	0.2	参照93
	ドイツ	2002~2003	98	0.12~2	0.5	1	参照94
<i>Histophilus somni</i>	ベルギー	2001~2005	5	0.25~0.5	NA	NA	参照89
	スペイン	2004~2008	13	0.25~1	0.5	0.5	参照90
	デンマーク	1990~2002	80	0.125~0.25	0.25	0.25	参照95

*1：フランス、スペイン、ドイツ、アイルランド、イギリス、オランダ、ベルギー

*2：フランス、スペイン、ドイツ、アイルランド

NA：菌株数が10株以下のため、MIC₅₀及びMIC₉₀の記載は省略した。

4. クロラムフェニコール系抗菌性物質に対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子

(1) 耐性の基本的機序

フロルフェニコールに対する主な耐性機序は、排出ポンプによる菌体外への能動排出である（参照65～67、96）。また、近年、標的部位の構造変化による耐性機序として、①外因性の23S rRNAのメチル基転移酵素をコードする *cfr*¹⁰ 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49～53、97）。さらに、外因性のリボソーム保護作用を持つABC (ATP-Binding Cassette) スーパーファミリーに属するタンパク質をコードする遺伝子 (*optx4*¹¹ 及び *pox4*¹² 遺伝子) による耐性機序も報告されている（参照98～101）。

同系統のクロラムフェニコール及びチアンフェニコールに対する耐性の基本的機序は、クロラムフェニコールアセチル基転移酵素 (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薬剤不活化作用及び排出ポンプ (CmlA他) による薬剤の排出である¹³（参照48、54、55）。

(2) 耐性遺伝子及び交差耐性

① クロラムフェニコール系抗菌性物質の耐性遺伝子

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討結果を表45に示した。

構成的に発現される *floR*¹⁴ 遺伝子を有する細菌はフロルフェ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* Typhimurium DT104 及び *Vibrio cholerae* では染色体に存在する（参照56～64）。豚から分離された *Stenotrophomonas maltophilia* 多剤耐性株の染色体上の多剤耐性領域に、他の FloR と 84.1～91.8% の相同性を示すタンパク質をコードする *floRv* 遺伝子が報告されている（参照102）。

¹⁰ chloramphenicol-florfenicol resistance

¹¹ oxazolidinone-phenicol transferable resistance

¹² phenicol-oxazolidinone-tetracycline

¹³ クロラムフェニコール系に含まれるフロルフェニコールの構造式等の概要は[Ⅱ. 1. (1)]の表2を、クロラムフェニコール及びチアンフェニコールの構造式等の概要は[Ⅲ. 5. (1)]の表47に記載した。

¹⁴ florfenicol resistance

このほかに、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して、*Staphylococcus lentus*のプラスミド（伝達性不明）上に*fexA*¹⁵遺伝子が、豚から分離した*Enterococcus faecium*及び*Enterococcus hirae*が保有する非伝達性プラスミド上に*fexB*遺伝子が、それぞれ報告されている（参照65、66）。

*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を示すことが報告されている（参照57～59、61～63、65）。

また、23S rRNAのA2053をメチル化することに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に対する耐性も付与する遺伝子として、黄色ブドウ球菌、大腸菌等のプラスミド上に*cfr*遺伝子が報告されている（参照49、50、97）。なお、Cfrはリネゾリドと同じオキサゾリジノン系であるデジゾリドに対する耐性は付与しない（参照103）。Cfrには配列の相同性に基づいて2種のバリエーション（Cfr(B)及びCfr(C)）が報告されており、*cfr*(B)遺伝子は*Clostridioides difficile*、*Enterococcus faecalis*及び*E. faecium*のプラスミド又は染色体上に、*cfr*(C)遺伝子は*Clostridioides difficile*では染色体上のIntegrative Conjugative Element (ICE) 配列内に、*C. coli*では接合伝達性プラスミド上に、それぞれ分布している（参照104～110）。

さらに、リボソーム保護作用によりオキサゾリジノン系及びクロラムフェニコール系に対する耐性を付与する新たな薬剤耐性遺伝子*optrA*がヒト及び家畜由来の*Enterococcus*属のプラスミド又は染色体、*Streptococcus suis*の染色体等から、*poxtA*がヒト臨床由来の*S. aureus*、*E. faecium*等のプラスミド又は染色体から、それぞれ検出されている¹⁶（参照101、111～117）。

また、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する細菌が報告されている。*cat*¹⁷遺伝子は、大腸菌のTn9や*C. coli*、*Acinetobacter*属等のグラム陰性菌の種々の薬剤耐性プラスミド、*Staphylococcus*属、*Streptococcus*属、*Enterococcus*属等のグラム陽性菌が保有している。排出ポンプをコードする遺伝子（*cmlA*）は、*Pseudomonas aeruginosa*では染色体及びプラスミドに、大腸菌、*S. Typhimurium*等ではプラスミドに、それぞれ存在することが報告されている。（参照67）

フロルフェニコール耐性遺伝子（*floR*）がクロラムフェニコールにも耐性を示す一方で、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は付与しないと考えられている（参照67）。

¹⁵ florfenicol/chloramphenicol exporter

¹⁶ 中国、イタリア等のヒト臨床由来株、家畜由来株から検出報告がある。

¹⁷ chloramphenicol acetyltransferase

表 45 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	参照
薬剤排出ポンプ	<i>floR</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumonia</i> <i>Photobacterium damsela</i> subsp. <i>piscicida</i> <i>Pasteurella multocida</i>	P	参照57～62
		<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> <i>E. coli</i> <i>Mannheimia haemolytica</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella</i> Typhimurium DT104 <i>Vibrio cholerae</i> O1及びO139	C	参照56、58、63、64、118～122
	<i>floRv</i>	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	C	参照102
	<i>fexA</i>	<i>Staphylococcus lentus</i>	P	参照65
	<i>fexB</i>	<i>Enterococcus faecium</i> , <i>Enterococcus hirae</i>	P	参照66
標的部位の構造変化 (rRNAメチラーゼ)	<i>cfr</i>	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Bacillus</i> spp., <i>Jeotgalicoccus pinnipedialis</i> , <i>Macroccus caseolyticus</i> , <i>Streptococcus suis</i> , <i>E. coli</i> , <i>Morganella morganii</i>	P	参照50、68、123～129
		<i>S. lentus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i>	C	参照122、130～132
	<i>cfr</i> (B)	<i>E. faecium</i>	P	参照108
		<i>Clostridioides difficile</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>E. faecium</i>	C	参照104～108
	<i>cfr</i> (C)	<i>Campylobacter coli</i>	P	参照110
		<i>C. difficile</i>	C	参照109
リボソーム保護	<i>optrA</i>	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Staphylococcus sciuri</i>	P	参照 111、114、115、133、134
		<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>S. suis</i> , <i>S. sciuri</i>	C	参照113、115
	<i>poxA</i>	<i>E. faecalis</i>	P	参照140
		<i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>Pediococcus acidilactici</i> , Clostridiales	C	参照101、117

C：染色体、P：プラスミド

② クロラムフェニコール系抗菌性物質の交差耐性

上述の耐性遺伝子によるクロラムフェニコール系抗菌性物質の交差耐性を表46に示した。

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¹⁸) 遺伝子が、豚由来株では*cat1* (28/51株¹⁹) 及び*cmlA* (20/51株²⁰) 遺伝子が高率にみられ、*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や排出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48、67、69)。しかしながら、*cat*及び*cmlA*遺伝子はフロルフェニコール耐性に関与しないことから (参照67)、フロルフェニコールの使用による*cat*及び*cmlA*遺伝子の選択は考えにくい。

表 46 クロラムフェニコール系抗菌性物質の交差耐性

耐性機序	耐性遺伝子	耐性の表現型			参照
		フロルフェニコール	クロラムフェニコール	チアンフェニコール	
薬剤排出ポンプ	<i>floR</i>	R	R	R	参照67、102、135
	<i>fex</i>	R	R	-	参照65～67
	<i>cmlA</i>	S	R	R	参照48、67
標的部位の構造変化 (rRNAメチラーゼ)	<i>cfi</i>	R	R	-	参照49、107～109、123
薬剤不活化 (アセチル化)	<i>cat</i>	S	R	R	参照48、67
リボソーム保護	<i>optrA</i>	R	R	-	参照111、136
	<i>poxA</i>	R	R	-	参照101

S：感性、R：耐性、-：記載なし

③ 内因性の耐性機序によるクロラムフェニコール系抗菌性物質の交差耐性

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、*Mycoplasma gallisepticum*においては23S rRNAのA2053Uに加えA2058G、A2059G及びG2447Aの置換が、それぞれ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51～53)。

(3) 耐性遺伝子の伝達及び多剤耐性に関する知見

① 多剤耐性遺伝子領域における *floR* 遺伝子を介した共耐性

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出ポンプ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又はこの変異型は

¹⁸ *cat1* のみ 16 株、*cat1* 及び *cmlA* 1 株、*cat1* 及び *flo* 1 株

¹⁹ *cat1* のみ 24 株、*cat1* 及び *cmlA* 2 株、*cat1*、*cat2* 及び *cmlA* 2 株

²⁰ *cmlA* のみ 15 株、*cat1* 及び *cmlA* 2 株、*cat1*、*cat2* 及び *cmlA* 2 株、*cat2* 及び *cmlA* 1 株

S. Agona、*S. Paratyphi*等の血清型菌で確認されており、水平伝播の可能性が示唆されている。(参照63、67、70～72)

JVARMにおける調査では、2002～2005年に分離された*S. Typhimurium* 152株（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（4%）が*S. Typhimurium* DT104であった。さらに、このうち31株がクロラムフェニコールを含む典型的な多剤耐性パターン（ACSSuT）²¹を示したことが報告されている。(参照73、74)

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た。クラスターIIに分類された株の98%（243/248株）が*S. Typhimurium* DT104に特異的な遺伝子型を有し、89%（218/248株）が*S. Typhimurium* DT104の典型的な多剤耐性パターン（ASSuT）²²を示し、また92%（227/248株）が*floR*遺伝子を保有していた。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。クラスターVIIの株は76%（125/165株）がASSuT²²及びカナマイシンに耐性を示し、また98%（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たが、*floR*遺伝子を保有する株は16%（26/165株）と、クラスターIIに比べて少なかった。(参照75)

さらに、この調査で2002～2005年に分離されたクラスター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（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（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）のDNA断片及び両端を*IS1294*で挟まれたDNA（pYT1は34,945 bp、pYT2は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。また、薬剤耐性遺伝子と病原性遺伝子とが同じプラスミド上にあることから、抗菌性物質の使用に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76)

【Ⅲ. 4.（2）②】に記載したとおり、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%）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トレプトマイシン系薬剤又はトリメトプリム系薬剤に対する薬剤耐性遺伝子（*aadA1*、*aadA2*、*dhfr1*、*dhfrXII*及び*dhfrXVII*）が検出されたことが報告されている(参照69)。

*V. cholerae*²³、*Mannheimia haemolytica*²⁴、*Actinobacillus pleuropneumoniae*²⁵及び*Pasteurella multocida*²⁶においては、*floR*遺伝子のほかに幾つかの薬剤耐性遺伝子を組

²¹ 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

²² 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

²³ 由来不明

²⁴ 米国及び欧州の病牛由来株

²⁵ 欧州及び中国の病豚由来株

²⁶ 米国及び欧州の病牛由来株

み込んだ接合因子ICEを染色体上に保有することが報告されており（参照64、77、118～121）、スルファメトキサゾール、トリメトプリム、クロラムフェニコール系、ストレプトマイシン等に多剤耐性を示したことが報告されている（参照64、77）。また、中国において、下痢を呈した豚の糞便由来*Proteus mirabilis*からは*floR*及び*cfr*遺伝子を含む計20種類の薬剤耐性遺伝子を組み込んだICEが検出されている（参照122）。

② *cfr*、*optrA* 及び *poxA* 遺伝子による交差耐性

a. 海外における検出状況

*cfr*遺伝子を保有する多くのプラスミドや染色体上のICEには他の耐性遺伝子が共存しており、*cfr*遺伝子によって耐性が付与される抗菌性物質による直接的な選択圧がない状況においても、*cfr*遺伝子の共選択が生じると考えられることが指摘されている。また、*cfr*遺伝子保有プラスミドは同一菌種間、他菌種間においても伝達されることや、*cfr*遺伝子の可動性にはグラム陽性菌や陰性菌に広く分布する挿入配列 (Insertion sequence: IS) が関与し、異なるプラスミド間での*cfr*遺伝子の転移や染色体DNAへの組み込みを可能としていることが指摘されている。（参照68、130、137）

*cfr*遺伝子を保有する家畜由来細菌においては、*fexA*、*erm(B)*等の薬剤耐性遺伝子が検出されている（参照114、130）。

中国で分離された豚由来の大腸菌では、プラスミド媒介性に*cfr*遺伝子及び*bla*_{CTX-M-14b}遺伝子を保有するフロルフェニコール耐性株が報告されている（参照50）。

*optrA*遺伝子はヒト臨床由来*E. faecalis*において初めて検出され、その後ヒト及び動物由来の*E. faecalis*、*E. faecium*、*Staphylococcus*属、*S. suis*等で検出が報告されている（参照138）。

2008～2016年の臨床由来*Enterococcus*属26,648株に関する国際的な大規模調査の結果によると、リネゾリド耐性株は*E. faecalis* 36株 (0.14%) 及び*E. faecium* 66株 (0.25%) であり、*E. faecalis*では9株で23S rRNA遺伝子変異 (G2576T)、26株 (72.2%) で*optrA*遺伝子が検出され、3株では同時に*cfr*又は*cfr(B)*遺伝子が検出された。*E. faecium*では全株でG2576T変異がみられ、3株で同時に*cfr(B)*遺伝子が検出された。（参照138）

ドイツにおける調査では、2007～2017年のリネゾリド耐性*Enterococcus*属698株 (*E. faecalis* 51株及び*E. faecium* 647株) 中43株 (*E. faecalis* 25株及び*E. faecium* 18株) が*optrA*遺伝子陽性株であった。*E. faecalis*ではリネゾリド耐性株は少ないが、*optrA*陽性率が経年的に著しく上昇しており、2007～2013年は6株全てが陰性、2014年は8株中1株 (12.5%)、2015年は10株中2株 (20.0%)、2016年は11株中10株 (90.9%)、2017年は16株中12株 (75.0%) が陽性であった。一方、*E. faecium*の*optrA*陽性率は最も高い2017年で143株中10株 (7.0%) であった。*in vitro*での接合試験及び*optrA*遺伝子陽性株の全ゲノムにおける塩基配列解析の結果から、*optrA*遺伝子耐性領域を有する可動性遺伝因子の伝達、さらには*optrA*遺伝子保有プラスミドの拡散によって*optrA*遺伝子陽性*Enterococcus*属が出現することが示唆されており、ヒトのグラム陽性菌感染症の重要な治療薬であるリネゾリドが臨床において多用されることが薬剤耐性菌の選択に影響を及ぼすことが指摘されている。（参照139）

*poxA*遺伝子はリネゾリド耐性メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）のゲノム配列中に新規のクロラムフェニコール系、オキサゾリジノン系及びテトラサイクリン系に対する耐性遺伝子として発見された。中国の豚由来フロルフェニコール耐性腸球菌に高率（57.9%（66/114株））に検出され、*poxA*及び*optrA*の両遺伝子を保有する接合伝達性多剤耐性プラスミドが認められている。（参照140）

上述のドイツのリネゾリド耐性腸球菌では、*poxA*遺伝子は主として*E. faecium*に検出されており、2007～2013年は194株中5株（2.6%）、2014年は96株中6株（6.3%）、2015年は138株中5株（3.6%）、2016年は118株中2株（1.7%）、2017年は144株中7株（4.9%）、2018年は170株中4株（2.4%）が陽性であった。*E. faecalis*は2017年のみ17株中2株（11.8%）で検出された。*optrA*及び*poxA*の両遺伝子が*E. faecium* 6株、*optrA*及び*cfr*の両遺伝子が*E. faecium* 1株で検出されている。（参照141）

b. 国内における検出状況

国内においては、2017年の免疫不全患者の尿材料から分離された多剤耐性の*E. faecalis* 1株で、染色体上のTn6218様配列内に*cfr*(B)遺伝子を、プラスミド上に*optrA*及び*fexA*遺伝子を、それぞれ保有したことが報告されている（参照106）が、院内感染対策サーベイランス（JANIS）における2017年のMRSAのリネゾリド感性率は99.64%（139,726/139,785株）、*E. faecalis*及び*E. faecium*のバンコマイシン感性率はそれぞれ99.97%（126,476/126,510株）及び98.6%（51,409/52,127株）、*E. faecium*のリネゾリド感性率は99.1%（39,584/39,211株）であり（参照142）、リネゾリドへの感受性は高く維持されている。

また、家畜由来細菌における*cfr*、*optrA*及び*poxA* 遺伝子の保有状況並びにリネゾリド耐性状況に関する報告はない。

③ その他（多剤排出タンパク等）

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、低いレベルではあるがクロラムフェニコール及びフロルフェニコールを排出し、*S. 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及びフロルフェニコールに対するMICが上昇することが報告されている（参照67、78）。

5. 関連するヒト用抗菌性物質（交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性）

（1）クロラムフェニコール系抗菌性物質の交差耐性及び医療分野における重要性

フロルフェニコールと化学構造が類似する抗菌性物質としては、クロラムフェニコール及びチアンフェニコールが挙げられる。それらの構造式等について表47に示した²⁷。（参照31、42）

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。クロラムフェニコール及びチアンフェニコールは、表47に示すように化学構造が類似しており、また[Ⅲ. 4.（2）①]に記載したとおりCATにより不活化されるため、これ

²⁷ フロルフェニコールの構造式等の概要は、[Ⅱ. 1.（1）]の表2に記載した。

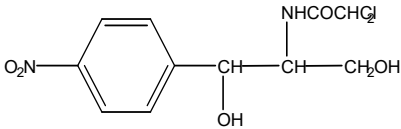
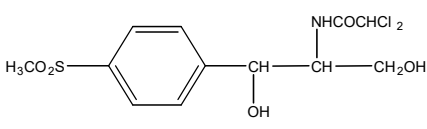
らの抗菌性物質の間には交差耐性がみられる（参照31）。一方で、CATはフロルフエニコール耐性に関与しない（参照67）。

クロラムフェニコールは、グラム陽性菌、グラム陰性の球菌及び桿菌（嫌気性菌を含む）、リケッチア、マイコプラズマ、クラミジア並びにクラミドフィラに対し広い抗菌スペクトルを有する。国内ではヒト及び家畜を対象としたクロラムフェニコール製剤の承認はない。海外では、クロラムフェニコールはヒト医療において、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有効であるとされている。また、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31、43、44）しかし、クロラムフェニコールは骨髄毒性があること、代用抗菌性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、使用が厳しく制限されるようになり、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31、43、45）。

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ほか、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46）

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。以下「重要度ランク付け」という。）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47）。

表 47 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）

（2）その他抗菌性物質

メチル基転移酵素 Cfr によるフロルフエニコールの 23S rRNA 結合部位のメチル化によって交差耐性を生じ得るヒト用医薬品としては、リンコマイシン系（リンコマイシン及びクリンダマイシン）、オキサゾリジノン系（リネゾリド）及びストレプトグラミン A（プリスチナマイシンⅡ、バージニアマイシン M 及びダルフォプリスチン）に加え、16 員環マクロライドの一部（ジョサマイシン及びスピラマイシン）がある（参照 49、68、143）。

また、ABC スーパーファミリーに属する OptrA 及び PoxA のリボソーム保護作用に

よりフロルフェニコールと交差耐性を生じる得る抗菌性物質として、オキサゾリジノン系及びテトラサイクリン系が挙げられる（参照 98、101）。

このうち、オキサゾリジノン系に属する抗菌性物質は、重要度ランク付けにおいて「Ⅰ：きわめて高度に重要（ある特定の人の疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんど無いもの。）」とランク付けされている（参照47）。また、[Ⅲ. 4. (3). ②]に記載したとおり、ヒトの医療現場においてリネゾリド耐性の状況がよく調査されている。

リネゾリドは、ヒト用医薬品として、MRSA及びバンコマイシン耐性*E. faecium* (VREF) による感染症に使用されているが、動物用医薬品としては使用されていない（参照144、145）。リネゾリドは家畜に使用されないことから、*cfp*、*optrA*又は*poxtA*遺伝子を保有する家畜由来リネゾリド耐性*Enterococcus*属、*Staphylococcus*属等の出現には、家畜へのフロルフェニコール及びチアンフェニコールを含む抗菌性物質の使用による多剤耐性株の選択が関与している可能性が考えられる（参照146）。

6. ハザードの特定に係る検討

（1）クロラムフェニコール系抗菌性物質又は交差耐性を生じる可能性のある系統の抗菌性物質で治療可能なヒトの主要な食品媒介性感染症

感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成10年法律第114号。以下「感染症法」という。）に基づく一類から五類までの感染症及び国立感染症研究所により主要な腸管感染症（食中毒を含む。）として公表されている感染症の中で、病原体が細菌であり、フロルフェニコールと交差耐性が認められるクロラムフェニコールが第一選択薬又は推奨薬とされる感染症は、チフス菌（*Salmonella Typhi*）による腸チフス及びパラチフスA菌（*Salmonella Paratyphi A*）によるパラチフスである。しかしこれらの感染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とされている。（参照79）

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、[Ⅲ. 4. (2). ①]に記載したとおり、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、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であり、代替薬としてエリスロマイシン、トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤、ノフロキサシン等が有効とされており（参照80）、クロラムフェニコールは治療には使用されない。

腸管感染症であるサルモネラ、ナグビブリオ、腸管出血性大腸菌その他病原大腸菌については、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であり、代替薬としてホスホマイシン、カナマイシン及びアンピシリンが有効とされている（参照44、79、81、82）。

なお、サルモネラについてはJVARMにおける調査でクロラムフェニコール耐性菌が認められているが、耐性率が上昇する傾向はない。

(2) 家畜及びヒトの常在菌並びにそのフロルフェニコール耐性菌によるヒトの食品媒介性感染症

① 交差耐性を示すクロラムフェニコール系抗菌性物質を治療に用いる感染症の検討

牛及び豚の腸管に常在している大腸菌や腸球菌等についても、牛及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。

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。

また、JVARMの農場における調査で、健康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いるが、耐性率が上昇する傾向はない(表39、表40)(参照41)。

なお、クロラムフェニコール耐性株は、保有する耐性遺伝子によってフロルフェニコールに対しては感性を示すことがあり、国内の家畜由来細菌におけるフロルフェニコール耐性率はクロラムフェニコール耐性率より低い可能性があるが、クロラムフェニコール耐性株の耐性遺伝子の保有状況及びフロルフェニコール耐性の状況は調査されていない。

② 交差耐性を示すその他系統の抗菌性物質を治療に用いる感染症の検討

牛及び豚の腸管に常在している腸球菌や、豚の鼻腔等に保菌されているブドウ球菌等は、フロルフェニコール投与の結果として*cfi*、*optrA*又は*poxA*遺伝子を保有するクロラムフェニコール系・オキサゾリジノン系耐性株が選択される可能性がある。

国内の家畜由来細菌における*cfi*、*optrA*及び*poxA*遺伝子の保有状況並びにフロルフェニコール耐性との関連は調査されていない。

MRSA感染症(五類感染症)の治療薬としては、グリコペプチド系(バンコマイシン及びテイコプラニン)、アミノグリコシド系(アルベカシン)、オキサゾリジノン系(リネゾリド)及び環状ペプチド系(ダプトマイシン)が使用されている(参照144)。

JVARMの病畜由来細菌のモニタリングにおいて、黄色ブドウ球菌のクロラムフェニコール耐性率は、2016年時点で、牛で0%(0/141株)、豚で22.2%(10/45株)となっている(表41)(参照88)。

VREF感染症(五類感染症)の治療薬としては、オキサゾリジノン系(リネゾリド)、ストレプトグラミン系(キヌプリスチン/ダルホプリスチン)等が使用されている(参照145)。

JVARMの農場における健康家畜由来細菌のモニタリングにおいて、*E. faecium*のクロラムフェニコール耐性菌が認められているが、耐性率が上昇する傾向はない(表40)(参照41)。

また、JANISにおける2017年のMRSAのリネゾリド感性率は99.64%(139,726/139,785株)、*E. faecium*のバンコマイシン感性率は98.6%(51,409/52,127株)、リネゾリド感性率は99.1%(39,584/39,211株)であり、リネゾリド感受性は高く維持されている(参照142)。

7. ハザードの特定

ハザードとして特定される細菌は、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、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性がある感染症の原因菌である。

牛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クロラムフェニコー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。

牛及び豚は、腸内細菌叢に大腸菌及び腸球菌を保菌し、また、サルモネラを保菌していることがある。

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耐性株が選択される可能性があると考えられる。

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、クロラムフェニコール耐性株は*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ある。*S. Typhimurium*及び大腸菌においては、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、テトラサイクリン等に対する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が使用されている。

腸球菌に対しても、クロラムフェニコールは抗菌活性を示し、クロラムフェニコール耐性株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。

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20年以上使用されているが、牛及び豚由来大腸菌、腸球菌及びサルモネラにおいてフロルフェニコール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耐性率が上昇する傾向はない。

なお、フロルフェニコールは、*cfr*、*optxA*又は*poxxA*遺伝子により、ヒトのMRSA及びVREF感染症に使用されるリネゾリドとの交差耐性を示すことが報告されている。国内の家畜由来腸球菌におけるこれらの耐性遺伝子の保有状況及びフロルフェニコール耐性との関連は調査されていないものの、国内の家畜由来株におけるクロラムフェニコール耐性率が上昇する傾向はなく、また、国内のヒト臨床由来MRSA及び*E. faecium*ではリネゾリド感受性が高く維持されており、牛及び豚におけるフロルフェニコールの使用とこれらの耐性遺伝子獲得によるリネゾリド耐性菌の選択との関連を示唆する報告はない。

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、ヒトに使用される抗菌性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が使用されないこと、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ヒトの感染症に対して、第一選

択薬であるフルオロキノロン系抗菌性物質や代替薬であるホスホマイシン等が使用されていること、③国内の家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査で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、牛及び豚にフロルフェニコールを使用した結果として薬剤耐性菌が選択される可能性はあるが、食品を介してヒトの健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌はないと判断した。

IV. 食品健康影響評価

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来細菌によるヒトの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健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

なお、薬剤耐性菌に関する詳細な情報について、現時点では十分とはいえないことから、リ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とともに、引き続き情報の収集に努めるべきと考える。

＜別紙 1 代謝物略称＞

略称	名称
FFNH ₂	フロルフエニコールアミン（アミノ体）
FFOH	フロルフエニコールアルコール（アルコール体）
FFCOOH	オキサミン酸フロルフエニコール（オキサミン酸体）

＜別紙 2 検査値等略称＞

略称	名称
ABC	ATP-Binding Cassette
ATP	アデノシン三リン酸
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}	最高血（漿）中濃度
CLSI	臨床検査標準協会
DT	ファージ型 (Definitive phage type)
EMA	欧州医薬品庁
EU	欧州連合 (European Union)
FDA	米国食品医薬品庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
ICE	Integrative Conjugative Element
IS	Insertion sequence
JANIS	院内感染対策サーベイランス
JVARM	動物由来薬剤耐性菌モニタリング (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
LC/MS	液体クロマトグラフィー質量分析法
LOD	検出限界
LOQ	定量限界
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
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Meticillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)
MRT	平均滞留時間
PFGE	パルスフィールドゲル電気泳動
rRNA	リボームRNA
SGI	<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
VREF	バンコマイシン耐性 <i>Enterococcus faecium</i>
WHO	世界保健機関

<参照>

1. 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針. 2004年9月.
2. ナガセ医薬品社. フロルフェニコールの物理化学的性状. (非公表)
3. NCBI. PubChem Compound. Florfenicol. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>.
4. 農林水産省. 動物用医薬品検査所. 平成17～29年. 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量. 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器製造販売高年報 (別冊). 2005-2017.
5. FDA/CVM. Guidance for industry #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
6. FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, ORIGINAL NEW ANIMAL DRUG APPLICATION, NADA 141-264, Nuflor (Florfenicol), An antibiotic Florfenicol Type A medicated article for Swine (Date of Approval: November 3, 2006) .
7. FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, ORIGINAL NEW ANIMAL DRUG APPLICATION, NADA 141-265, NUFLOL GOLD Injectable Solution, Florfenicol (with 2-pyrrolidone and triacetin) Beef and Non-Lactating Dairy Cattle (Date of Approval: March 21, 2008) .
8. FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, SUPPLEMENTAL NEW ANIMAL DRUG APPLICATION, NADA 141-299, RESFLOR GOLD, Florfenicol and Flunixin Meglumine (in 2-pyrrolidone and triacetin) Injectable Solution Beef and Non-Lactating Dairy Cattle (Date of Approval: June 7, 2010) .
9. FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, ORIGINAL NEW ANIMAL DRUG APPLICATION, NADA 141-299, RESFLOR GOLD, Florfenicol and Flunixin Meglumine (in 2-pyrrolidone and triacetin) Injectable Solution Beef and Non-Lactating Dairy Cattle (Date of Approval: November 23, 2009) .
10. WHO. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. 6th revision 2018. 2019. <https://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-sixth/en/>.
11. 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・代謝及び排泄. 1994. (非公表)
12. シェーリング・プラウ社. Comparison of the pharmacokinetics profiles of NUFLOL® administered via the subcutaneous route to calves at the dose of 20 mg/kg once and FLOROCOL® 200 administered via the intramuscular route to calves at the dose of 10 mg/kg once a day for three days. Florfenicol plasma concentration analysis report. Study Number 02193. (非公表)
13. (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. 試験番号 SP065038. 2007. (非公表)
14. (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. 試験番号 TK045076. 2006. (非公表)
15. (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. 1993. (非公表)
16. (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. 1994. (非公表)
17. (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 TK030029. 2004.

- (非公表)
18. (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. 2005. (非公表)
 19. (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SP040064. 2007. (非公表)
 20. (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-016の牛における残留性試験 (その2). 試験番号 SP060039. 2007. (非公表)
 21. (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. 2006. (非公表)
 22. (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の牛における残留性試験 (その2). ー分析及び総括管理ー 試験番号 SP050049. 2006. (非公表)
 23. 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・代謝及び排泄. 1994. (非公表)
 24. 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. (非公表)
 25. (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. 1993. (非公表)
 26. 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. (非公表)
 27. 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・代謝及び排泄 株式会社 (非公表)
 28. EMEA. COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. FLORFENICOL SUMMARY REPORT (1).
 29. Moore E. Florfenicol. J Exot Pet Med. 2007;16:52-4.
 30. Plumb DC. Plumb's Veterinary Drug Handbook. 7th Edition. John Wiley & Sons, Inc. 2011;428-30.
 31. 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. 養賢堂. 東京. 1987;369-84.
 32. 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. (非公表)
 33. Salmon SA, Watts JL. Minimum inhibitory concentration determinations for various antimicrobial agents against 1570 bacterial isolates from turkey poults. Avian Dis. 2000;44:85-98.
 34. Marshall SA, Jones RN, Wanger A, Washington JA, Doern GV, Leber AL, *et al.* Proposed MIC quality control guidelines for National Committee for Clinical Laboratory Standards susceptibility tests using seven veterinary antimicrobial agents: ceftiofur, enrofloxacin, florfenicol, penicillin G-novobiocin, pirlimycin, premafloxacin, and spectinomycin. J Clin Microbiol. 1996;34:2027-9.
 35. Neu HC, Fu KP. *In vitro* activity of chloramphenicol and thiamphenicol analogs. Antimicrob Agents Chemother. 1980;18:311-6.
 36. シェーリング・プラウ社. 添付資料 8. 牛由来 *Pasteurella multocida* 及び *Mannheimia haemolytica* に対する抗菌活性. (非公表)
 37. 武田薬品工業社. 豚胸膜肺炎由来 *Actinobacillus pleuropneumoniae* に対するフロルフェニコールの抗菌活性. (非公表)
 38. (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. 試験番号 SP077057. (非公表)
 39. Ziv G. Comparative minimal inhibitory concentrations of chloramfenicol, thiamphenicol and

- florfenicol for pathogenic Gram-positive and Gram-negative bacteria isolated from animal and poultry. Florfenicol MRL EEC regulation 2377/90. 1990.
40. インターベット社. MIC determination of the VetPath III collection of veterinary bacterial pathogens from Europe. Focus on the activity of florfenicol. (非公表)
 41. 動物用医薬品検査所. 平成11～27年度. 家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査. 1999-2015.
 42. 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ロラムフェニコール製剤の添付文書.
 43. 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. クロラムフェニコール. 2005.
 44. 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. 抗菌薬使用のガイドライン. 2005; 129-33.
 45. 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 クロラムフェニコール系抗菌薬.
 46. 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.
 47. 食品安全委員会. 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて (第2版). 2006年 (2014年3月改正). http://www.fsc.go.jp/senmon/hisiryoku/taiseikin_rank_20140331.pdf.
 48. Harada K, Asai T, Kojima A, Ishihara K, Takahashi T. Role of coresistance in the development of resistance to chloramphenicol in *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs. Am J Vet Res. 2006;67:230-5.
 49. Long SK, Poehlsgaard J, Kehrenberg C, Schwarz S, Vester B. The Cfr rRNA methyltransferase confers resistance to phenicols, lincosamids, oxazolidinones, pleuromutilins, and straptogramin A antibiotics. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:2500-5.
 50. Zhang WJ, Wang XM, Dai L, Hua X, Dong Z, Schwarz S, *et al*. Novel conjugative plasmid from *Escherichia coli* of swine origin that coharbors the multiresistance gene *cfr* and the extended-spectrum- β -lactamase gene. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:1337-40.
 51. Li BB, Wu CM, Wang Y, Shen JZ. Single and dual mutations at positions 2058, 2503 and 2504 of 23S rRNA and their relationship to resistance to antibiotics that target the large ribosomal subunit. J Antimicrob Chemother. 2011;66:1983-6.
 52. Ma L, Shen Z, Naren G, Li Hu, Xia X, Wu C, *et al*. Identification of a novel G2073A mutation in 23S rRNA in amphenicol-selected mutants of *Campylobacter jejuni*. PlosOne.. 2014;9:e94503.
 53. Li BB, Shen JZ, Cao XY, Wang Y, Dai L, Huang SY, *et al*. Mutations in 23S rRNA gene associated with decreased susceptibility to tiamulin and valnemulin in *Mycoplasma gallisepticum*. FEMS Microbiol Lett. 2010;308:144-9.
 54. 桑原章吾 監修. 山口恵三 編集. 1998. 抗微生物薬の基礎知識 9. 抗菌薬に対する耐性.
 55. 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. 1984:380-7.
 56. Butaye P, Cloeckaert A, Schwarz S. Mobile genes coding for efflux-mediated antimicrobial resistance in Gram-positive and Gram-negative bacteria. Intl J Antimicrob Agents. 2003;22:205-0.
 57. Cloeckaert A, Baucheron S, Flaujac G, Schwarz S, Kehrenberg C, Martel J-L, *et al*. Plasmid-mediated florfenicol resistance encoded by the *floR* gene in *Escherichia coli* isolated from cattle. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44:2858-60.
 58. Blickwede M, Schwarz S. Molecular analysis of florfenicol-resistant *Escherichia coli* isolates

- from pigs. J Antimicrob Chemother. 2004;53:58-64.
59. Cloeckaert A, Baucheron S, Chaslus-Dancla E. Nonenzymatic chloramphenicol resistance mediated by IncC plasmid R55 is encoded by a *floR* gene variant. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:2381-2.
 60. Kim E, Aoki T. Sequence analysis of the florfenicol resistance gene encoded in the transferable R-plasmid of a fish pathogen, *Pasteurella piscicida*. Microbiol Immunol. 1996;40:665-9.
 61. Kehrenberg C, Wallmann J, Schwarz S. Molecular analysis of florfenicol-resistant *Pasteurella multocida* isolates in Germany. J Antimicrob Chemother. 2008;62:951-5.
 62. Kehrenberg C, Schwarz S. Plasmid-borne florfenicol resistance in *Pasteurella multocida*. J Antimicrob Chemother. 2005;55:773-5.
 63. Boyd D, Peters GA, Cloeckaert A, Boumedine KS, Chaslus-Dancla E, Imberechts H, *et al.* Complete nucleotide sequence of a 43-kilobase genomic island associated with the multidrug resistance region of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 and its identification in phage type DT120 and serovar Agona. J Bacteriol. 2001;183:5725-32.
 64. Hochhut B, Lotfi Y, Mazel D, Faruque SM, Woodgate R, Waldor MK. Molecular analysis of antibiotic resistance gene clusters in *Vibrio cholerae* O139 and O1 SXT constins. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:2991-3000.
 65. Kehrenberg C, Schwarz S. *fexA*, a novel *Staphylococcus lentus* gene encoding resistance to florfenicol and chloramphenicol. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:615-8.
 66. Liu H, Wang Y, Wu C, Schwarz S, Shen Z, Jeon B, *et al.* A novel phenicol exporter gene, *fexB*, found in enterococci of animal origin. J Antimicrob Chemother. 2012;67:322-5.
 67. Schwarz S, Kehrenberg C, Doublet B, Cloeckaert A. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. FEMS Microbiol Rev. 2004;28:519-42.
 68. Shen J, Wang Y, Schwarz S. Presence and dissemination of the multiresistance gene in Gram-positive and Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother. 2013;68:1697-706.
 69. 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の関連性に関する研究. 動薬検年報. 2008;1-11.
 70. (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 動物衛生研究成果情報. フロルフェニコール耐性を指標とした *Salmonella* Typhimurium DT104 の簡易スクリーニング法. 2001.
 71. Huang T-M, Lin TL, Wu CC. Serovar distribution and antimicrobial susceptibility of swine *Salmonella* isolates from clinically ill pigs in diagnostic submissions from Indiana in the United States. Lett Appl Microbiol. 2009;48:331-6.
 72. Hall RM. *Salmonella* genomic islands and antibiotic resistance in *Salmonella enterica*. Future Microbiol. 2010;5:1525-1538.
 73. Esaki H, Morioka A, Kojima A, Ishihara K, Asai T, Tamura Y, *et al.* Epidemiological characterization of *Salmonella* Typhimurium DT104 prevalent among food-producing animals in the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program (1999-2001). Microbiol Immun. 2004;48:553-6.
 74. Kawagoe K, Mine H, Asai T, Kojima A, Ishihara K, Harada K, *et al.* Changes of multi-drug resistance pattern in *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhimurium isolates from food-producing animals in Japan. J Vet Med Sci. 2007;69:1211-3.
 75. Tamaura Y, Uchida I, Tanaka K, Okazaki H, Tezuka S, Hanyu H, *et al.* Molecular Epidemiology of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium isolates from cattle in Hokkaido, Japan: Evidence of clonal replacement and characterization of the disseminated clone. Appl

- Environ Microbiol. 2011;77:1739-50.
76. Tamaura Y, Tanaka K, Akiba M, Kanno T, Hatama S, Ishihara R, *et al.* Complete nucleotide sequences of virulence-resistance plasmids carried by emerging multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolated from cattle in Hokkaido, Japan. PlosOne. 2013;8:e77644.
 77. Michael GB, Kadlec K, Sweeney MT, Brzuszkiewicz E, Liesegang H, Daniel R, *et al.* ICEPmu1, an integrative conjugative element (ICE) of *Pasteurella multocida*: analysis of the regions that comprise 12 antimicrobial resistance genes. J Antimicrob Chemother. 2012;67:84-90.
 78. Baucheron S, Tyler S, Boyd D, Mulvey MR, Chaslus-Dancla E, Cloeckaert A. Acr-AB-TolC directs efflux-mediated multidrug resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48:3729-35.
 79. 食品安全委員会. 牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2010.
 80. 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週報 (IDWR). 2000 年第1週 (1月3日～1月9日) 掲載.
 81. 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) 感染症治療の手引き (改訂版). 1997.
 82. 国立感染症研究所感染症情報センター. 感染症の話. サルモネラ感染症. 感染症発生動向調査週報. 2004年第5週 (1月26日～2月1日) 掲載.. サルモネラ感染症. 感染症発生動向調査週報. 2004年第5週 (1月26日～2月1日) 掲載.
 83. 農林水産省. 消費・安全局. 畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方について. 2013. http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf.
 84. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン 概要書. (非公表)
 85. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン 吸収等試験 参考資料 12. (非公表)
 86. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン 吸収等試験 資料 12-①. (非公表)
 87. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン 残留試験 資料 15. (非公表)
 88. 動物用医薬品検査所. 平成 27～28 年度. 病畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査. 2015-2016.
 89. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン 薬効 資料 10-①. (非公表)
 90. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン 薬効 資料 10-②. (非公表)
 91. Catry B, Haesebrouck F, Vlieghe SD, Feyen B, Vanrobaeys M, Opsomer G, *et al.* Variability in acquired resistance of *Pasteurella* and *Mannheimia* isolates from the nasopharynx of calves, with particular reference to different herd types. Microb Drug Resist. 2005;11(4):387-94.
 92. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン 薬効 資料 10-⑥. (非公表)
 93. Priebe S, Schwarz S. *In vitro* activities of florfenicol against bovine and porcine respiratory tract pathogens. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(8):2703-5.
 94. Kehrenberg C, Mumme J, Wallmann J, Verspohl J, Tegeler R, Kühn T, *et al.* Monitoring of florfenicol susceptibility among bovine and porcine respiratory tract pathogens collected in Germany during the years 2002 and 2003. J Antimicrob Chemother. 2004;54(2):572-4.
 95. Aarestrup FM, Seyfarth AM, Angen Ø. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus parasuis* and *Histophilus somni* from pigs and cattle in Denmark. 2004;21:101(2):143-6.

96. Arcangioli MA, Leroy-Setrin S, Martel JL, Chaslus-Dancla E. A new chloramphenicol and florfenicol resistance gene flanked by two integron structures in *Salmonella typhimurium* DT104. FEMS Microbiol Lett. 1999;174:327-32.
97. Kehrenberg C, Schwarz S, Jacobsen L, Hansen LH, Vester B. A new mechanism for chloramphenicol, florfenicol and clindamycin resistance: methylation of 23S ribosomal RNA at A2503. Mol Microbiol. 2005;57:1064-73.
98. Sharkey LK, Edwards TA, O'Neill AJ. ABC-F proteins mediate antibiotic resistance through ribosomal protection. MBio. 2016;7:e01975.
99. Sharkey LKR, O'Neill AJ. Antibiotic resistance ABC-F proteins: bringing target protection into the limelight. ACS Infect Dis. 2018;4:239-46.
100. Wang Y, Li X, Wang Y, Schwarz S, Shen J, Xia X. Intracellular accumulation of linezolid and florfenicol in OptrA-producing *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*. Molecules. 2018;23(12):3195.
101. Antonelli A, D'Andrea MM, Brenciani A, Galeotti C L, Morroni G, Pollini S, *et al*. Characterization of *poxA*, a novel phenicol-oxazolidinone-tetracycline resistance gene from an MRSA of clinical origin. J Antimicrob Chemother. 2018;73:1763-69.
102. He T, Shen J, Schwarz S, Wu C, Wang Y. Characterization of a genomic island in *Stenotrophomonas maltophilia* that carries a novel *floR* gene variant. J Antimicrob Chemother. 2015;70:1031-6.
103. Shaw KJ, Poppe S, Schaadt R, Brown-Driver V, Finn J, Pillar CM, *et al*. *In vitro* activity of TR-700, the antibacterial moiety of the prodrug TR-701, against linezolid-resistant strains. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:4442-7.
104. Hansen LH, Vester B. A *cfi*-like gene from *Clostridium difficile* confers multiple antibiotic resistance by the same mechanism as the *cfi* gene. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:5841-3.
105. Marin M, Martin A, Alcala L, Cercenado E, Iglesias C, Reigadas E, *et al*. *Clostridium difficile* isolates with high linezolid MICs harbor the multiresistance gene *cfi*: Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:586-9.
106. Kuroda M, Sekizuka T, Matsui H, Suzuki K, Seki H, Saito M, *et al*. Complete genome sequence and characterization of linezolid-resistant *Enterococcus faecalis* clinical isolate KUB3006 carrying a *cfi*(B)-transposon on its chromosome and *optrA*-plasmid. Front Microbiol. 2018;9:2576.
107. Deshpande LM, Ashcraft DS, Kahn HP, Pankey G, Jones RN, Farrell DJ, *et al*. Detection of a new *cfi*-like gene, *cfi*(B), in *Enterococcus faecium* isolates recovered from human specimens in the United States as part of the SENTRY antimicrobial surveillance program. Antimicrob Agents Chemother. 2015;59:6256-61.
108. Bender JK, Fleige C, Klare I, Fiedler S, Mischnik A, Mutters NT, *et al*. Detection of a *cfi*(B) variant in German *Enterococcus faecium* clinical isolates and the impact on linezolid resistance in *Enterococcus* spp. PLoS One. 2016;11:e0167042.
109. Candela T, Marvaud JC, Nguyen TK, Lambert T. A *cfi*-like gene *cfi*(C) conferring linezolid resistance is common in *Clostridium difficile*. Int J Antimicrob Agents. 2017;50:496-500.
110. Tang Y, Dai L, Sahin O, Wu Z, Liu M, Zhang Q. Emergence of a plasmid-borne multidrug resistance gene *cfi*(C) in foodborne pathogen *Campylobacter*. J Antimicrob Chemother. 2017;72:1581-88.
111. Wang Y, Lv Y, Cai J, Schwarz S, Cui L, Hu Z, *et al*. A novel gene, *optrA*, that confers transferable resistance to oxazolidinones and phenicols and its presence in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* of human and animal origin. J Antimicrob Chemother. 2015;70:2182-90.
112. Cui L, Wang Y, Lv Y, Wang S, Song Y, Li Y, *et al*. Nationwide surveillance of novel oxazolidinone resistance gene *optrA* in *Enterococcus* isolates in China from 2004 to 2014. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:7490-93.
113. Huang J, Sun J, Wu Y, Chen L, Duan D, Lv X, *et al*. Identification and pathogenicity of an XDR *Streptococcus suis* isolate that harbours the phenicol-oxazolidinone resistance genes *optrA* and

- cfi*; and the bacitracin resistance locus *bcrABDR*. Int J Antimicrob Agents. 2019;54(1):43-8.
114. Li D, Wang Y, Schwarz S, Cai J, Fan R, Li J, *et al*. Co-location of the oxazolidinone resistance genes *optrA* and *cfi* on a multiresistance plasmid from *Staphylococcus sciuri*. J Antimicrob Chemother. 2016;71:1474-8.
 115. Fan R, Li D, Wang Y, He T, Fessler A T, Schwarz S, *et al*. Presence of the *optrA* gene in methicillin-resistant *Staphylococcus sciuri* of porcine origin. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60:7200-5.
 116. Fan R, Li D, Fessler A T, Wu C, Schwarz S, Wang Y. Distribution of *optrA* and *cfi* in florfenicol-resistant *Staphylococcus sciuri* of pig origin. Vet Microbiol. 2017;210:43-8.
 117. Kang ZZ, Lei CW, Kong LH, Wang YL, Ye XL, Ma BH, *et al*. Detection of transferable oxazolidinone resistance determinants in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* of swine origin in Sichuan Province, China. J Glob Antimicrob Resist. 2019 May 25.
 118. Li Y, Li Y, Fernandez Crespo R, Leanse LG, Langford PR, Bosse JT. Characterization of the *Actinobacillus pleuropneumoniae* SXT-related integrative and conjugative element ICE*Apl2* and analysis of the encoded FloR protein: hydrophobic residues in transmembrane domains contribute dynamically to florfenicol and chloramphenicol efflux. J Antimicrob Chemother. 2018;73:57-65.
 119. Xu J, Jia H, Cui G, Tong H, Wei J, Shao D, *et al*. ICE*ApChn1*, a novel SXT/R391 integrative conjugative element (ICE), carrying multiple antibiotic resistance genes in *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Vet Microbiol. 2018;220:18-23.
 120. Beker M, Rose S, Lykkebo CA, Douthwaite S. Integrative and conjugative elements (ICEs) in *Pasteurellaceae* species and their detection by multiplex PCR. Front Microbiol. 2018;9:1329.
 121. Clawson ML, Murray RW, Sweeney MT, Apley MD, DeDonder KD, Capik SF, *et al*. Genomic signatures of *Mannheimia haemolytica* that associate with the lungs of cattle with respiratory disease, an integrative conjugative element, and antibiotic resistance genes. BMC Genomics. 2016;17:982.
 122. Lei CW, Chen YP, Kang ZZ, Kong LH, Wang HN. Characterization of a novel SXT/R391 integrative and conjugative element carrying *cfi*, *bla*CTX-M-65, *fosA3*, and *aac(6')-Ib-cr* in *Proteus mirabilis*. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(9):e00849-18.
 123. Schwarz S, Werckenthin C, Kehrenberg C. Identification of a plasmid-borne chloramphenicol-florfenicol resistance gene in *Staphylococcus sciuri*. Antimicrob Agents Chemother. 2000;44:2530-3.
 124. Bender J, Strommenger B, Steglich M, Zimmermann O, Fenner I, Lensing C, *et al*. Linezolid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* from German hospitals and characterization of two *cfi*-carrying plasmids. J Antimicrob Chemother. 2015;70:1630-8.
 125. Cuny C, Arnold P, Hermes J, Eckmanns T, Mehraj J, Schoenfelder S, *et al*. Occurrence of *cfi*-mediated multiresistance in staphylococci from veal calves and pigs, from humans at the corresponding farms, and from veterinarians and their family members. Vet Microbiol. 2017;200:88-94.
 126. Long KS, Vester B. Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:603-12.
 127. Lazaris A, Coleman DC, Kearns AM, Pichon B, Kinnevey PM, Earls MR, *et al*. Novel multiresistance *cfi* plasmids in linezolid-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VRE) from a hospital outbreak: co-location of *cfi* and *optrA* in VRE. J Antimicrob Chemother. 2017;72:3252-57.
 128. Liu XQ, Wang J, Li W, Zhao LQ, Lu Y, Liu JH, *et al*. Distribution of *cfi* in *Staphylococcus* spp. and *Escherichia coli* strains from pig farms in China and characterization of a novel *cfi*-carrying F43:A:B- plasmid. Front Microbiol. 2017;8:329.
 129. Wang Y, Li D, Song L, Liu Y, He T, Liu H, *et al*. First report of the multiresistance gene *cfi* in *Streptococcus suis*. Antimicrob Agents Chemother. 2013;57:4061-3.
 130. He T, Wang Y, Schwarz S, Zhao Q, Shen J, Wu C. Genetic environment of the multi-resistance gene *cfi* in methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci from chickens, ducks, and

- pigs in China. *Int J Med Microbiol.* 2014;304:257-61.
131. Li D, Wu C, Wang Y, Fan R, Schwarz S, Zhang S. Identification of multiresistance gene *cfi* in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from pigs: plasmid location and integration into a staphylococcal cassette chromosome *mec* complex. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:3641-4.
 132. Wang Y, Wang Y, Wu C M, Schwarz S, Shen Z, Zhang W, *et al.* Detection of the staphylococcal multiresistance gene *cfi* in *Proteus vulgaris* of food animal origin. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:2521-6.
 133. Tamang MD, Moon DC, Kim SR, Kang HY, Lee K, Nam HM, *et al.* Detection of novel oxazolidinone and phenicol resistance gene *optrA* in enterococcal isolates from food animals and animal carcasses. *Vet Microbiol.* 2017;201:252-56.
 134. Morroni G, Brenciani A, Antonelli A, D'Andrea MM, Di Pilato V, Fioriti S, *et al.* Characterization of a multiresistance plasmid carrying the *optrA* and *cfi* resistance genes from an *Enterococcus faecium* clinical isolate. *Front Microbiol.* 2018;9:2189.
 135. Braibant M, Chevalier J, Chaslus-Dancla E, Pagès J-M, and Cloeckaert A. Structural and functional study of the phenicol-specific efflux pump FloR belonging to the major facilitator superfamily. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2005;49:2965-71.
 136. He T, Shen Y, Schwarz S, Cai J, Lv Y, Li J, *et al.* Genetic environment of the transferable oxazolidinone/phenicol resistance gene *optrA* in *Enterococcus faecalis* isolates of human and animal origin. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:1466-73.
 137. Schwarz S, Shen J, Kadlec K, Wang Y, Brenner Michael G, Fessler AT, *et al.* Lincosamides, streptogramins, phenicols, and pleuromutilins: mode of action and mechanisms of resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016;6:a027037.
 138. Deshpande LM, Castanheira M, Flamm RK, Mendes RE. Evolving oxazolidinone resistance mechanisms in a worldwide collection of enterococcal clinical isolates: results from the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:2314-22.
 139. Bender JK, Fleige C, Lange D, Klare I, Werner G. Rapid emergence of highly variable and transferable oxazolidinone and phenicol resistance gene *optrA* in German *Enterococcus* spp. clinical isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 52: 819-27.
 140. Hao W, Shan X, Li D, Schwarz S, Zhang SM, Li XS, Du XD. Analysis of a *poxA* and *optrA*-co-carrying conjugative multiresistance plasmid from *Enterococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother.* 2019 Mar 19.
 141. Bender JK, Fleige C, Klare I, Werner G. Development of a multiplex-PCR to simultaneously detect acquired linezolid resistance genes *cfi*, *optrA* and *poxA* in enterococci of clinical origin. *J Microbiol Methods.* 2019;160:101-3.
 142. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業. 公開情報 2017 年 1 月～12 月年報 (全集計対象医療機関) 院内感染対策サーベイランス検査部門 . https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2017/3/1/ken_Open_Report_201700.pdf (accessed 2019-6-18).
 143. Vester B. The *cfi* and *cfi*-like multiple resistance genes. *Res Microbiol.* 2018;169:61-6.
 144. 日本感染症学会/日本化学療法学会編. MRSA 感染症の治療ガイドライン—2017 年改訂版. 日本化学療法学会雑誌. 2017;65(3):323-425.
 145. 日本感染症学会/日本化学療法学会編. 感染症治療ガイドライン 2015. —腸管感染症—. 日本化学療法学会雑誌. 2016;64:31-65.
 146. Torres C, Alonso CA, Ruiz-Ripa L, Leon-Sampedro R, Del Campo R, Coque TM. Antimicrobial resistance in *Enterococcus* spp. of animal origin. *Microbiol Spectr.* 2018;6:1-41.