

調査報告書

動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査

平成 27 年 3 月 31 日

一般財団法人生物科学安全研究所

調査の概要

動物用医薬品及び飼料に添加される抗菌性物質のヒト（健康者）から分離された腸内細菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）を測定し、 MIC_{calc} を算出し、抗菌性物質の微生物学的一日摂取許容量（ADI）を算定した。

調査実施期間における「ヒトを対象とする生物科学研究倫理規定」に基づく審査を受け、科学、倫理面から適切な研究実施を担保し、検体（糞便）の提供を受けた。収集した検体から *Fusobacterium species*、*Eubacterium species*、*Peptococcus/Peptostreptococcus species*、*Prevotella species*、*Propionibacterium species* を分離し、生化学的手法を用い、菌属を同定した。

上記の分離した菌に加え昨年度の「動物用抗菌性物質の微生物学的影響」事業で分離した *Escherichia coli*、*Enterococcus species*、*Bacteroides species*、*Bifidobacterium species*、*Lactobacillus species*、*Clostridium species* に対するオルメトプリム、サラフロキサシン、スルファエトキシピリダジン、スルファトロキサゾール、スルファプロモメタジンナトリウムの MIC を測定し、 MIC_{50} を算出しこれらの抗菌性物質の微生物学的 ADI を試算した。

加えて、昨年度の「動物用抗菌性物質の微生物学的影響」事業で分離されなかった *Peptococcus/Peptostreptococcus species* については、ゲンタマイシン、スペクチノマイシン、ネオマイシン、酢酸イソ吉草酸タイロシン、センデュラマイシンに対する MIC を測定した。

1. 表題
動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査
2. 調査番号
14-088
3. 調査目的
動物用医薬品及び飼料添加物における抗菌性物質の食品健康影響評価における微生物学的影響評価に用いるため、ヒト（健常者）由来腸内細菌における動物用抗菌性物質の MIC (最小発育阻止濃度)について調査した。
4. 委託者
内閣府 食品安全委員会事務局 評価第二課
5. 調査機関名
一般財団法人生物科学安全研究所 事業部
神奈川県相模原市緑区橋本台 3-7-11
電話: 042-762-2775
6. 調査責任者
濱岡隆文 専務理事
7. 調査担当者
山崎裕子 事業部 研究員
馬場光太郎 事業部 主任研究員
志村圭子 事業部 研究員
中村佳子 事業部 主任研究員
内田一成 事業部 部長補佐
西田由美 事業部 部長補佐
宮崎茂 事業部 参与
野田篤 事業部 部長

8. 調査スケジュール

8.1 人由来検体（糞便）採材

- (1) 当調査でヒト由来検体を適正に扱うために生物科学研究倫理審査委員会での審査、採材スケジュールの調整 平成26年10月1日～平成26年11月30日
- (2) 採材 平成26年12月1日～平成27年1月19日

8.2 偏性嫌気性菌の分離同定

平成26年12月1日～平成27年2月27日

8.3 最小発育阻止濃度（MIC）の測定と微生物学的 ADI の試算

- (1) MIC 測定期間 平成27年2月27日～平成27年3月16日
- (2) MIC₅₀ と微生物学的 ADI 算出期間 平成27年3月18日～平成27年3月24日

8.4 報告書作成期間 平成26年3月23日～平成26年3月31日

9. 調査内容

9.1 検体採集

一般財団法人生物科学安全研究所における「ヒトを対象とする生物科学研究倫理規定」に基づく審査を受け科学、倫理面から適切な研究実施を担保した。平成26年12月1日から平成26年1月19日までに生物科学安全研究所の職員と麻布大学の教職員・学生に24時間以内に排泄された新鮮便の自由意思での提供を依頼した。3か月間抗菌薬を服用していないことを確認するため、「参加同意書」での確認を求めた（付録1）。提供された102検体を試験に供試した。

9.2 対象菌種の分離・同定

偏性嫌気性菌の分離・同定に使用した液体・寒天培地等は、使用前に1晩以上嫌気状態に置いた。糞便1.0gをPBS9.0mLに入れ均質になるまでよく攪拌し、順次10倍段階希釈し、その0.1mLを寒天平板培地上に滴下し、コンラージ棒で塗抹した。寒天平板培地は選択培地と非選択培地を併用し、各培地について出現集落数5～200個の希釈系列を検討した。非選択培地については10⁻⁶、10⁻⁷、10⁻⁸、選択培地は10⁻⁵、10⁻⁶、10⁻⁷の希釈倍率で上記の集落数が確認できた。非選択培地は5%馬血液加BL寒天培地（栄研化学）、選択培地はバイタルメディアPV加ブルセラHK寒天培地（極東製薬）、バイタルメディアPEA加ブルセラHK寒天培

地（極東製薬）を用いた。検体を各寒天平板培地上に塗抹後、培地と嫌気ガスパック（三菱ガス化学）を角型ジャーに入れ、37°C 5日～7日培養した。

Fusobacterium species、*Eubacterium* species、*Peptococcus/Peptostreptococcus* species、*Prevotella* species、*Propionibacterium* species を対象菌として分離した。コロニー形態、グラム染色性と菌体の形態、好気での発育状態で対象菌を絞り込み、BD CRYSTAL ANR（ベクトンディッキンソン）で最終同定した。*Peptococcus/Peptostreptococcus* species の同定には、インドール試験とカタラーゼ試験を実施した。

9.3 MIC 測定

表1の1から5の薬剤について通性嫌気性菌（*Escherichia coli*、*Enterococcus* species）は微量液体希釈法でMICを測定し、偏性嫌気性菌は寒天平板希釈法でMICを測定した。表1の6から10の薬剤については *Peptococcus/Peptostreptococcus* species のみ微量液体希釈法でMICを測定した（栄研化学作成のフローズンプレートを使用）。

通性嫌気性菌については Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First informational Supplement (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI 2011)、偏性嫌気性菌については Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard Eighth Edition (CLSI 2012)に記載されている方法に準拠してMICを測定した。CLSI (2011)と CLSI (2012) から逸脱した点はなかった。

表 1 MIC 測定用抗菌性物質

番号	物質名	英名
1	オルメトプリム	Ormetoprim (OMP)
2	サラフロキサシン	Sarafloxacin (SFX)
3	スルファエトキシピリダジン	Sulfaethoxypyridazine (SE)
4	スルファトロキサゾール	Sulfatroxazole (ST)
5	スルファブロモメタジンナトリウム	Sulfabromomethazine Sodium (SB)
6	ゲンタマイシン	Gentamicin (GM)
7	スペクチノマイシン	Spectinomycin (SPE)
8	ネオマイシン	Neomycin (NEO)
9	センデュラマイシン	Semduramicin (SEM)
10	酢酸イソ吉草酸タイロシン	Acetylisovaleryltylosin(ACE)

*6～10の薬剤については *Peptococcus/Peptostreptococcus* species のみ MIC を測定した

9.3.1 薬剤の調整

スルフォンアミド系薬剤であるスルファエトキシピリダジン、スルファトロキサゾール、スルファプロモメタジンナトリウムについてはおよそ 37°C の滅菌蒸留水を 1/2 量加えた後、2.5N-NaOH を溶解するまで滴下し、蒸留水でメスアップした。フルオロキノロン系の抗菌性物質であるサラフロキサシンには蒸留水 1/2 容量を加えた後、1N-NaOH を溶解するまで滴下し、蒸留水でメスアップした。オルメトプリムには 1/10 量の 0.05N-HCl を加えて溶解し、その後蒸留水でメスアップした。

9.3.2 微量液体希釈法

微量液体プレートの薬剤濃度はすべての薬剤で 0.06~128 µg/mL の範囲とした。薬剤の溶解は CLSI に規定されている同種の薬剤溶媒液を参考にして実施した。

(1) 通性嫌気性菌

Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informal Supplement (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2011) には本事業で MIC を測定する薬剤の精度管理値は規定されていない。そのため、精度管理の参考株として *Staphylococcus aureus* ATCC29213、*Enterococcus faecalis* ATCC29212、*Escherichia coli* ATCC25922、*Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853 を使用した。

薬剤を 2 段階希釈し分注、直ちに新鮮培養菌体を滅菌生理食塩水 1 mL に McFarland 1 の濁度で浮遊した。さらに滅菌生理食塩水 9 mL と混合し、菌液トレイに流し込み、96 ピンの接種器を用いてプレートに接種した。最終接種菌量は 5×10^4 CFU/spot とした。培養条件は表 2 に記載する。

(2) 偏性嫌気性菌

Peptococcus/Peptostreptococcus species に対するゲンタマイシン、スペクチノマイシン、ネオマイシン、センデュラマイシン、酢酸イソ吉草酸タイロシンの MIC を測定した。栄研化学が作成したフローズンプレートを用いて Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard Eighth Edition (CLSI 2012) に記載されている方法で測定した。精度管理の参考株として *Bacteroides fragilis* ATCC 25285、*Bacteroides thetaiotaomicron* ATCC29741、*Eubacterium (Eggerthella) lentum* ATCC43055、*Clostridium difficile* ATCC 700057 を使用した。

新鮮培養菌体を ABCM ブイヨン 1 mL に McFarland 2 の濁度に調整し浮遊した。さらに滅菌生理食塩水 9 mL に混合し 10 倍希釈した。菌液調整後できるだけ早く、菌液 10 mL を菌液トレイに流し込み、96 ピンの接種器にてプレートに接種した。最終接種菌量は 1×10^5 CFU/spot とした。培養条件は表 2 に記載する。

表 2 各菌種の微量液体希釈法での MIC 測定条件

対象菌種		使用培地	培養条件	温度、時間
通性嫌気性菌	<i>Escherichia coli</i>	ミューラヒント ンブロス (Ca ⁺⁺ Mg ⁺⁺ 添加)	好気	36°C 20時間
	<i>Enterococcus species</i>			
偏性嫌気性菌	<i>Peptococcus/Peptostreptococcus species</i>	5%LHB加*ブルセラブロス	嫌気	36°C 42-48時間

*ブルセラ寒天培地に 5 µg/mL のヘミン、1 µg/mL のビタミン K1 と 5%馬溶血液を加えた。

(3) MIC 判定

菌の発育が認められない最小の抗菌性物質濃度を MIC とした。判定基準は「肉眼的に混濁又は直径 1 mm 以上の沈殿が認められた場合」と「沈殿物の直径が 1 mm 未満であっても沈殿塊が 2 個以上認められた場合」は発育しているものとした。

9.3.3 寒天平板希釈法

(1)偏性嫌気性菌

薬剤を 0.6~128 µg/mL の範囲で 2 段階に希釈した。各抗菌性物質の希釈液 2 mL ずつを滅菌シャーレに分注し、5%LSB 加ブルセラ寒天培地 18 mL と混和した。新鮮培養株を McFarland 0.5 の濁度になるように滅菌生理食塩水に懸濁し、その 2 µL を寒天培地に接種した。接種菌量は 5×10⁵ CFU/spot とした。抗菌性物質不含培地を作成し、発育コントロールとした。培養条件は表 3 に記載する。

表 3 偏性嫌気性菌の寒天平板希釈法での MIC 測定条件

使用培地	培養条件	温度、時間
5%LSB 加ブルセラ寒天培地*	嫌気	36°C、42-48 時間

*ブルセラ寒天培地に 5µg/mL のヘミン、1µg/mL のビタミン K₁ と 5%羊溶血液を加えた。

(2)MIC 判定

明るい照明下で肉眼にて以下の濃度のところを MIC と判定した、1)その濃度で顕著な発育抑制がみられる、2)その濃度で顕著な発育抑制がみられ、少数の微小集落が残っている、3)スルフォンアミド系薬剤は対照培地と比べ 80%以上の減少があれば発育陰性とした。

9.4 MIC₅₀、MIC_{calc} の算出

Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: General Approach to Establish a Microbiological ADI (VICH GL36, 2013) に記載されている算出方法に準拠し、MIC₅₀、MIC_{calc} を算出した。

9.4.1 MIC₅₀ と Lower 90% Confidence Limit の計算

各対象菌種に対する各抗菌性物質の MIC 値より MIC₅₀ を算出した。物質ごとに Lower 90% Confidence Limit (Lower 90% CL) を計算した。

$$\text{Lower 90\% CL} = \text{Mean MIC}_{50} - \frac{\text{Std Dev}}{\sqrt{n}} \times t_{0.10 \text{ df}}$$

Mean MIC₅₀: Log₂(各対象菌種に対する MIC₅₀) - Log₂(minimum MIC₅₀ / 2) の平均
Std Dev: Log₂(各菌種に対する MIC₅₀) - Log₂(minimum MIC₅₀ / 2) の標準偏差
t_{0.10}: t 分布 片側検定
df: 自由度 = n-1

9.4.2 MIC_{calc} の計算

抗菌性物質毎に MIC_{calc} を計算した。

$$\text{MIC}_{\text{calc}} = 2^{(\text{Lower 90\% CL} + \text{Log}_2(\text{minimum MIC}_{50}/2))}$$

MIC_{calc} は小数点以下第 4 位まで求めた後、四捨五入して、小数点以下第 3 位まで表示した。

MIC₅₀ が 128 µg/mL 以上の場合は R とし、計算対象外とした。MIC₅₀ が 0.06 µg/mL 以下のものは 0.03125 µg/mL として計算した。

9.4.3 微生物学的 ADI 試算

VICH GL36 (2013) を参照し、記載されている方法に準拠し、微生物学的 ADI を算出した。

微生物学的 ADI =

$$\text{MIC}_{\text{calc}} (\mu\text{g/mL}) \times 1 \text{ 日の糞便塊 (220 g)}^{\text{a}}$$

($\mu\text{g/kg}$ 体重/日)

経口用量として生物学的に利用
可能な比率 (x)^b × ヒトの体重^c (60 kg)

^a ヒトの 1 日の糞便重量を 220 g とした。

^b X は微生物暴露分画を 10% と仮定した場合は 0.1、50% と仮定した場合は 0.5、80% と仮定した場合は 0.8 を用いた。

^c ヒトの体重は 60 kg とした。

微生物学的 ADI は小数点以下第 3 位まで求めた後、四捨五入し、小数点以下第 2 位まで表示とした。

9.5 報告書の構成

9.5.1 調査報告書

(1) 検査方法

採材、菌の分離・同定方法と MIC 測定方法、測定条件を記載した。

(2) 分離株

分離株について分離数を菌属ごとにまとめた。

(3) MIC₅₀

MIC₅₀ をまとめた表を作成した。

9.5.2 付録

付録として以下の資料を別添した。

1. 検体提出の際の同意書 (付録 1)
2. MIC 測定の際の精度管理株の MIC 値を記載した表を別添 (付録 2~4)
3. 各抗菌剤の MIC_{calc} と ADI (付録 21~付録 27)。

* 調査報告書と付録は同一媒体に保存した。

10. 調査結果

10.1 嫌気性菌の分離

対象菌種の株数を表 4 に記載する。

表 4 対象菌種の株数 (括弧内は本年度事業での分離数)

対象菌種		株数
通性嫌気性菌	<i>Escherichia coli</i>	30
	<i>Enterococcus species</i>	30
偏性嫌気性菌	<i>Bacteroides species</i>	30
	<i>Fusobacterium species</i>	25 (13)
	<i>Eubacterium species (Eggerthera を含む)</i>	15 (5)
	<i>Clostridium species</i>	30
	<i>Bifidobacterium species</i>	30
	<i>Prevotella species</i>	30 (10)
	<i>Lactobacillus species</i>	30
	<i>Propionibacterium species</i>	30 (15)
	<i>Peptococcus species/Peptostreptococcus species</i>	20 (20)
計		300 (63)

10.2. MIC 測定試験の妥当性

培養温度、薬剤を投入後の液体培地の pH、接種菌数等 CLSI で規定されている条件から逸脱した点はなかった。スルホンアミド系の薬剤に対する MIC は他系統の薬剤と比較し、高いことが一般に知られている。また、MIC の分布は菌種により、ばらつくことも知られている。(動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査、2007、食品安全委員会)。当事業でのスルホンアミド系の薬剤に対する結果も同様であった(付録 16, 17, 18)

(1)通性嫌気性菌

本年度事業で検討した表 1 の 1 から 5 の薬剤は CLSI (2011)に精度管理値が規定されていないため、*Staphylococcus aureus* ATCC29213、*Enterococcus faecalis* ATCC29212、*Escherichia coli* ATCC25922、*Pseudomonas aeruginosa* ATCC27853 を参考株として使用した。該当薬剤についての MIC 値を添付する(付録 2)。2 回測定したが、どの薬剤も変動は希釈倍率 1 管以内におさまった。サラフロキサシンでは野外株の MIC₅₀ 値が公表されているが(WHO world additives series 41)、本事

業での参考株との差異は1管以内だった。WHO world additives series 41に記載されている上記4菌種の野外株のMIC値を付録2に記載する。

(2) 偏性嫌気性菌

通性嫌気性菌と同様に本年度事業で指定された表1の1から5の薬剤はCLSI (2011)に精度管理値が規定されていないため、*Bacteroides fragilis* ATCC 25285、*Bacteroides thetaiotaomicron* ATCC29741、*Eubacterium (Eggerthella) lentum* ATCC43055、*Clostridium difficile* ATCC 700057を参考株として使用した。該当薬剤についてMIC値を添付する(付録3)。6回測定したが、どの薬剤も変動は希釈倍率1管以内におさまった。サラフロキサシンは野外株のMIC₅₀値が公表されているが(WHO world additives series 41)、本事業のMIC₅₀値と大きな差異はなかった。ただし*Eubacterium (Eggerthella)*に関してのデータはない。WHO world additive series 41に記載されている3菌種のMIC₅₀値を付録3に記載する。

(3) *Peptococcus* species/*Peptostreptococcus* species

ゲンタマイシン、スペクチノマイシン、ネオマイシン、センデュラマイシン、酢酸イソ吉草酸タイロシンのMIC測定においては、*Bacteroides fragilis* ATCC 25285、*Eubacterium (Eggerthella) lentum* ATCC43055を参考株として使用した。結果を付録4に添付する。

10.3 各薬剤の分離菌に対するMIC

分離された菌の各薬剤に対するMIC値を付録5~15に示す。

10.4 各薬剤のMIC値分布表

薬剤ごとの各菌種に対するMIC値分布表を付録16~21に示す。なお、ゲンタマイシン、スペクチノマイシン、ネオマイシン、センデュラマイシン、酢酸イソ吉草酸タイロシンに対するMIC分布表は付録21にまとめた。

10.5 MIC₅₀の測定結果

表1の1から5の薬剤の各菌種に対するMIC₅₀値を表5に示す。

10.6 MIC_{calc}の算定結果

各薬剤のMIC_{calc}の計算式と結果を付録22~26に示す。

10.7 微生物学的ADIの算出結果

各薬剤の微生物学的ADIの算出結果を付録27に示す。

表 5 各菌種に対する抗菌性物質の MIC₅₀ 値

物質名	MIC ₅₀ (μg/mL)										
	通性嫌気性菌*		偏性嫌気性菌								
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterococcus</i> species.	<i>Bacteroides</i> species	<i>Fusobacterium</i> species	<i>Eubacterium</i> species	<i>Clostridium</i> species	<i>Bifidobacterium</i> species	<i>Prevotella</i> species	<i>Lactobacillus</i> species	<i>Propionibacterium</i> species	<i>Peptococcus</i> / <i>Peptostreptococcus</i> species
オルメトプリム	1	0.5	128	64	>128	>128	8	>128	128	8	128
サラフロキサシン	≤0.06	2	4	2	2	0.5	4	8	16	4	64
スルファエトキシピリダジン	>128	>128	>128	>128	>128	>128	128	64	>128	>128	>128
スルファトロキサゾール	64	>128	>128	>128	>128	>128	>128	128	>128	>128	>128
スルファプロモメタジンナトリウム	>128	64	128	>128	>128	>128	32	64	>128	>128	>128
ゲンタマイシン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8
スペクチノマイシン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16
ネオマイシン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	128
センデュラマイシン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
酢酸イソ吉草酸タイロシン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.06

*通性嫌気性菌については微量液体希釈法、偏性嫌気性菌については寒天希釈平板法で MIC を測定

11. 参考文献

Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First informational Supplement (CLSI 2011)

Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard Eighth Edition (CLSI 2012)

Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: General Approach to Establish a Microbiological ADI (VICH GL36, 2013)

WHO world additives series 41

動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査 2007 株式会社 三菱化学ビーシーエル (内閣府 食品安全委員会 調査番号: MBC06K3072)

12. 謝辞

調査を実施するにあたり、麻布大学の検体採取に関わる倫理委員会の審査申請にご尽力いただいた同大学獣医学部 加藤行男先生、生命・環境科学部 荻原喜久美先生 および研究推進・支援本部 学術支援課 根本拓也氏、検体を提供していただいた麻布大学の学生・教職員、生物科学安全研究所の職員の皆様に深く感謝します。

(付録 1)

一般財団法人生物科学安全研究所における
ヒトを対象とする生物科学研究への参加同意書

1 研究内容の説明

① 目的と背景

食の安全を守るために実施される動物用抗菌性物質の微生物学的影響評価の基礎資料作成のため、ヒト（健康者）由来腸内細菌の動物用抗菌性物質のMIC（最小発育阻止濃度）について調査する。

② 研究に参加することに伴うリスク

便の提供のみであるため、リスクはないと考えます。

③ 研究に参加することに伴う利益

動物用抗菌性物質の食品健康影響評価に係る社会への貢献は大きいと考えます。

④ 研究成果の公表

試験の委託者である内閣府食品安全委員会へ報告書を提出します。

⑤ 人体から採取された試料の利用

便から分離された腸内細菌を利用します。

⑥ 試料等の保管等

分離された腸内細菌株は一定期間保管されます。ただし、委託者である内閣府食品安全委員会からの指示により、菌株の廃棄又は他の研究機関へ提供されることがあります。また、この研究のために集められた菌株やデータは、将来別の調査・研究に再度利用される場合もあります。ただし、その際も菌株やデータに個人の特典できる情報を含むことはありません。

2 意思決定の自由

この研究への協力の同意は自由意思でお決め下さい。同意しなくても不利益を被ることは一切ありません。また、本研究に参加を同意した後でも不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができます。

3 試料の提供者の要件(現在、健康な状態であり、直近の3ヶ月間抗菌性物質を飲んでいないこと)を確認するため、以下にお答えください。

付録2 CLSIで指定されている精度管理株（ATCC株）の本事業薬剤のMIC 値（ $\mu\text{g/mL}$ 、通性嫌気性菌）

<i>Staphylococcus aureus</i>					<i>Escherichia coli</i>				
ATCC 29213					ATCC 25922				
SB*	SE	ST	OMP	SFX	SB	SE	ST	OMP	SFX
16	>128	>128	1	0.12	>128	>128	32	1	≤ 0.06
32	>128	>128	1	0.25	>128	>128	32	2	≤ 0.06
<i>Enterococcus faecalis</i>					<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				
ATCC 29212					ATCC 27853				
SB	SE	ST	OMP	SFX	SB	SE	ST	OMP	SFX
16	>128	>128	1	2	>128	>128	>128	>128	0.5
16	>128	>128	0.5	2	>128	>128	>128	>128	0.5

*SB : スルファブプロモメタジン

SE : スルファエトキシピリダジン

ST : スルファトロキサゾール

OMP : オルメトプリム

SFX : サラフロキサシン

WHO world additives series 41に記載されているサラフロキサシンの野外株のMIC₅₀値について

(菌種、株数、MIC₅₀値 ($\mu\text{g/mL}$))

-*Staphylococcus aureus*, n=70、MIC₅₀ = 0.25

-*Escherichia coli*, n=140、MIC₅₀ = ≤ 0.031

-*Enterococcus* species, n=58、MIC₅₀ = 2

-*Pseudomonas aeruginosa*, n=53、MIC₅₀ = 0.25

付録3 CLSIで指定されている精度管理株（ATCC株）の本事業薬剤のMIC 値（ $\mu\text{g/mL}$ 、偏性嫌気性菌）

<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>					<i>Clostridium difficile</i>				
ATCC 29741					ATCC 70057				
SB	SE	ST	OMP	SFX	SB	SE	ST	OMP	SFX
64	>128	>128	128	16	8	32	32	>128	8
64	128	>128	64	16	8	32	32	>128	8
64	>128	>128	64	8	8	32	32	>128	4
64	128	>128	64	16	16	32	32	>128	8
64	128	>128	64	16	16	32	16	>128	8
128	128	>128	64	16	16	32	16	>128	8
<i>Bacteroides fragilis</i>					<i>Eggerthella</i>				
ATCC 25285					ATCC 43055				
SB	SE	ST	OMP	SFX	SB	SE	ST	OMP	SFX
>128	>128	>128	>128	2	>128	>128	>128	>128	1
>128	>128	>128	>128	2	>128	>128	>128	>128	1
128	>128	>128	>128	2	>128	>128	>128	>128	1
>128	>128	>128	>128	2	>128	>128	>128	>128	1
>128	>128	>128	>128	2	>128	>128	>128	>128	1
>128	>128	>128	>128	2	>128	>128	>128	>128	1

*SB:スルファブプロモメタジン、SE：スルファエトキシピリダジン

ST：スルファトロキサゾール、OMP：オルメトプリム、SFX：サラフロキサシン

WHO world additives series 41に記載されているサラフロキサシンの野外株のMIC50値について

（菌種、株数、MIC50値（ $\mu\text{g/mL}$ ））

-*Bacteroides fragilis*、n=17、MIC₅₀ = 2

-*Bacteroides thetaiotaomicron*、n=4、MIC₅₀ = 4

-*Clostridium difficile*、n=1、MIC₅₀ = 8

付録4 CLSIで指定されている精度管理株（ATCC株）の本事業薬剤のMIC 値
 (µg/mL、*Peptococcus species/Peptostreptococcus species*)

	GM	ACE	SPE	SEM	NEO
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC25285	>128	0.12	128	>8	>128
<i>Eggerthella lentum</i> ATCC 43055	2	≤0.06	32	4	32

GM: ゲンタマイシン

ACE: 酢酸イソ吉草酸タイロシン

SPE: スペクチノマイシン

SEM: センデュラマイシン

NEO: ネオマイシン

付録5 *E. coli*の各薬剤へのMIC値 (μg/mL)

通番	OMP*	SFX	SE	ST	SB
1	1	≦0.06	>128	64	>128
2	1	≦0.06	>128	32	>128
3	1	0.12	>128	128	>128
4	1	≦0.06	>128	32	>128
5	1	≦0.06	>128	64	>128
6	1	≦0.06	>128	64	>128
7	0.5	≦0.06	>128	64	>128
8	1	64	>128	>128	>128
9	1	≦0.06	>128	64	>128
10	2	≦0.06	>128	64	>128
11	0.5	0.5	>128	>128	>128
12	0.5	0.5	>128	>128	>128
13	1	64	>128	>128	>128
14	1	0.5	>128	>128	>128
15	0.5	≦0.06	>128	64	>128
16	1	≦0.06	>128	64	>128
17	0.5	1	>128	>128	128
18	1	≦0.06	>128	64	>128
19	1	≦0.06	>128	64	>128
20	1	≦0.06	>128	64	>128
21	0.5	≦0.06	>128	32	>128
22	0.5	≦0.06	>128	32	>128
23	1	≦0.06	>128	32	>128
24	0.5	≦0.06	>128	32	>128
25	2	0.5	>128	>128	>128
26	2	≦0.06	>128	64	>128
27	1	≦0.06	>128	64	>128
28	0.5	≦0.06	>128	64	>128
29	1	≦0.06	>128	64	>128
30	1	≦0.06	>128	32	>128

*OMP : オルメトプリム、SFX : サラフロキサシン、SE : スルファエトキシピリダジン、ST : スルファトロキサゾール、SB : スルファプロモメタジンナトリウム

付録6 *Enterococcus species* の各薬剤への MIC 値 (μg/mL)

通番	OMP	SFX	SE	ST	SB
1	≦0.06	8	>128	>128	64
2	>128	8	>128	>128	>128
3	≦0.06	0.12	>128	>128	32
4	0.5	4	>128	>128	128
5	1	4	>128	>128	>128
6	1	4	>128	>128	>128
7	1	2	>128	>128	16
8	≦0.06	2	>128	>128	128
9	2	4	>128	>128	>128
10	128	2	>128	>128	>128
11	1	2	>128	>128	128
12	64	4	>128	>128	64
13	0.5	4	>128	>128	>128
14	≦0.06	8	>128	>128	>128
15	≦0.06	2	>128	>128	16
16	≦0.06	4	>128	>128	32
17	0.5	4	>128	>128	32
18	0.5	2	>128	>128	64
19	1	2	>128	>128	128
20	≦0.06	8	>128	>128	128
21	0.5	2	>128	>128	32
22	0.5	1	>128	>128	8
23	0.5	2	>128	>128	16
24	2	2	>128	>128	128
25	0.5	2	>128	>128	32
26	≦0.06	2	>128	>128	128
27	0.5	2	>128	>128	64
28	≦0.06	8	>128	>128	16
29	2	2	>128	>128	>128
30	0.5	2	>128	>128	16

*OMP : オルメトプリム、SFX : サラフロキサシン、SE : スルファエトキシピリダジン、ST : スルファトロキサゾール、SB : スルファブロモメタジンナトリウム

付録7 *Bacteroides* speciesの各薬剤へのMIC値 (μg/mL)

通番	OMP	SFX	SE	ST	SB
1	128	8	>128	>128	>128
2	>128	8	>128	>128	128
3	128	16	64	128	128
4	128	8	64	64	64
5	128	8	128	>128	64
6	32	2	>128	>128	64
7	32	64	128	>128	>128
8	>128	64	>128	>128	>128
9	128	8	>128	>128	>128
10	>128	4	128	>128	>128
11	64	2	>128	>128	>128
12	64	4	>128	>128	64
13	>128	16	>128	>128	64
14	>128	8	>128	>128	64
15	64	8	>128	>128	64
16	128	2	128	>128	64
17	128	16	64	128	32
18	16	2	64	128	64
19	64	2	64	128	32
20	>128	32	>128	>128	>128
21	64	16	128	>128	64
22	64	4	>128	>128	>128
23	128	4	>128	>128	>128
24	>128	4	>128	>128	>128
25	32	32	128	128	32
26	>128	2	>128	>128	64
27	>128	4	>128	>128	>128
28	64	4	>128	>128	>128
29	128	4	>128	>128	>128
30	32	2	>128	>128	>128

*OMP : オルメトプリム、SFX : サラフロキサシン、SE : スルファエトキシピリダジン、ST : スルファトロキサゾール、SB : スルファブロモメタジンナトリウム

付録8 *Fusobacterium* species の各薬剤への MIC 値 (µg/mL)

通番	OMP	SFX	SE	ST	SB
1	64	2	>128	>128	128
2	32	8	>128	>128	>128
3	64	2	>128	>128	128
4	>128	4	>128	>128	>128
5	32	2	>128	>128	64
6	128	4	>128	>128	>128
7	128	4	>128	>128	>128
8	64	2	>128	>128	64
9	64	2	>128	>128	64
10	128	4	>128	>128	>128
11	128	4	>128	>128	>128
12	32	2	>128	>128	128
13	>128	2	>128	>128	>128
14	>128	2	>128	>128	>128
15	>128	4	>128	>128	>128
16	32	2	>128	>128	64
17	16	8	>128	>128	>128
18	32	2	>128	>128	64
19	>128	2	>128	>128	>128
20	64	2	>128	>128	64
21	32	8	128	>128	>128
22	32	2	>128	>128	64
23	64	4	>128	>128	>128
24	32	8	>128	>128	>128
25	128	4	>128	>128	>128

*OMP : オルメトプリム、SFX : サラフロキサシン、SE : スルファエトキシピリダジン、ST : スルファトロキサゾール、SB : スルファブプロモメタジンナトリウム

付録9 *Eubacterium* speciesの各薬剤へのMIC値 (μg/mL)

通番	OMP	SFX	SE	ST	SB
1	64	1	>128	>128	>128
2	>128	32	128	128	>128
3	64	1	>128	>128	32
4	>128	2	>128	>128	>128
5	>128	2	>128	>128	>128
6	>128	1	>128	>128	>128
7	>128	2	>128	>128	>128
8	>128	2	>128	>128	>128
9	>128	2	>128	>128	>128
10	>128	1	>128	>128	>128
11	32	1	>128	>128	64
12	128	32	64	64	>128
13	32	1	>128	>128	>128
14	>128	1	>128	>128	>128
15	>128	2	>128	>128	>128

*OMP : オルメトプリム、SFX : サラフロキサシン、SE : スルファエトキシピリダジン、ST : スルファトロキサゾール、SB : スルファブロモメタジンナトリウム

付録10 *Clostridium* speciesの各薬剤へのMIC値 (μg/mL)

通番	OMP	SFX	SB	SE	ST
1	>128	0.5	>128	>128	>128
2	>128	0.12	>128	>128	>128
3	>128	4	64	128	128
4	>128	0.5	>128	>128	>128
5	>128	0.5	>128	>128	>128
6	>128	0.5	>128	>128	>128
7	>128	4	>128	>128	>128
8	>128	0.5	>128	>128	>128
9	>128	1	>128	>128	>128
10	>128	0.5	>128	>128	>128
11	>128	16	>128	>128	>128
12	>128	1	>128	>128	>128
13	>128	0.5	>128	>128	>128
14	>128	0.5	>128	>128	>128
15	>128	0.5	>128	>128	>128
16	>128	0.25	>128	>128	>128
17	>128	0.25	>128	>128	>128
18	>128	0.25	>128	>128	>128
19	>128	0.25	>128	>128	>128
20	>128	1	>128	>128	>128
21	>128	0.5	>128	>128	>128
22	>128	2	128	128	128
23	>128	0.25	>128	>128	>128
24	>128	0.5	>128	>128	>128
25	>128	0.5	>128	>128	>128
26	>128	0.5	>128	>128	>128
27	>128	0.5	>128	>128	>128
28	>128	0.5	>128	>128	>128
29	>128	0.25	>128	>128	>128
30	>128	2	64	128	128

*OMP : オルメトプリム、SFX : サラフロキサシン、SE : スルファエトキシピリダジン、ST : スルファトロキサゾール、SB : スルファブロモメタジンナトリウム

付録11 *Bifidobacterium* speciesの各薬剤へのMIC値 (μg/mL)

通番	OMP	SFX	SE	ST	SB
1	2	2	64	32	8
2	16	8	>128	>128	128
3	64	8	>128	>128	>128
4	4	2	32	128	8
5	16	128	>128	>128	128
6	16	128	128	>128	64
7	8	8	128	>128	64
8	1	32	8	16	4
9	1	1	64	64	16
10	16	2	64	>128	16
11	8	2	>128	>128	32
12	1	1	16	64	8
13	8	2	64	128	32
14	2	2	16	32	8
15	32	4	>128	>128	>128
16	4	1	64	128	8
17	4	64	128	32	32
18	8	4	>128	>128	128
19	2	2	32	128	128
20	4	2	>128	>128	64
21	16	8	>128	>128	128
22	128	64	>128	>128	>128
23	2	4	32	16	16
24	16	8	>128	>128	64
25	128	128	>128	>128	>128
26	128	4	>128	>128	>128
27	4	4	32	64	16
28	4	2	64	128	16
29	4	4	>128	128	16
30	8	2	128	>128	16

*OMP : オルメトプリム、SFX : サラフロキサシン、SE : スルファエトキシピリダジン、ST : スルファトロキサゾール、SB : スルファブロモメタジンナトリウム

付録12 *Prevotella species*の各薬剤へのMIC値 (μg/mL)

通番	OMP	SFX	SE	ST	SB
1	>128	8	>128	>128	>128
2	>128	16	128	128	64
3	128	8	64	64	64
4	128	4	128	128	64
5	>128	8	128	64	64
6	>128	4	128	32	64
7	>128	16	64	32	64
8	>128	16	64	32	64
9	>128	16	64	32	64
10	>128	16	64	32	64
11	>128	4	64	64	64
12	>128	16	64	32	64
13	>128	16	32	32	64
14	>128	16	32	32	64
15	>128	4	>128	>128	>128
16	128	16	64	128	64
17	64	8	64	64	64
18	128	2	128	128	128
19	64	8	64	128	64
20	>128	16	>128	>128	>128
21	>128	4	>128	>128	128
22	>128	4	>128	>128	128
23	128	8	64	64	64
24	128	8	64	128	64
25	64	8	64	128	32
26	>128	8	128	>128	32
27	128	4	128	128	64
28	128	16	>128	>128	>128
29	128	8	128	128	>128
30	>128	4	128	128	64

*OMP : オルメトプリム、SFX : サラフロキサシン、SE : スルファエトキシピリダジン、ST : スルファトロキサゾール、SB : スルファブロモメタジンナトリウム

付録13 *Lactobacillus* speciesの各薬剤へのMIC値 (μg/mL)

通番	OMP	SFX	SE	ST	SB
1	>128	16	>128	>128	>128
2	128	16	>128	>128	>128
3	128	2	>128	>128	>128
4	128	16	>128	>128	>128
5	>128	16	>128	>128	>128
6	>128	16	>128	>128	>128
7	128	2	>128	>128	>128
8	>128	16	>128	>128	>128
9	64	2	>128	>128	>128
10	>128	16	>128	>128	>128
11	128	16	>128	>128	>128
12	128	16	>128	>128	>128
13	>128	16	>128	>128	>128
14	>128	16	>128	>128	>128
15	>128	16	>128	>128	>128
16	>128	16	>128	>128	>128
17	>128	8	>128	>128	>128
18	64	2	>128	>128	>128
19	>128	16	>128	>128	>128
20	>128	16	>128	>128	>128
21	32	64	>128	>128	>128
22	64	64	>128	>128	>128
23	>128	16	>128	>128	>128
24	32	64	>128	>128	>128
25	64	1	128	128	>128
26	128	16	>128	>128	>128
27	32	128	>128	>128	>128
28	>128	16	>128	>128	>128
29	128	2	>128	>128	>128
30	>128	16	>128	>128	>128

*OMP : オルメトプリム、SFX : サラフロキサシン、SE : スルファエトキシピリダジン、ST : スルファトロキサゾール、SB : スルファブロモメタジンナトリウム

付録14 *Propionibacterium species*の各薬剤へのMIC値 (μg/mL)

通番	OMP	SFX	SE	ST	SB
1	8	1	128	128	64
2	8	4	>128	>128	64
3	8	2	>128	>128	>128
4	4	4	>128	>128	>128
5	8	4	>128	>128	128
6	16	8	>128	>128	128
7	16	4	>128	>128	>128
8	4	4	>128	>128	>128
9	2	4	>128	>128	128
10	4	4	>128	>128	>128
11	4	4	>128	>128	>128
12	16	4	>128	>128	>128
13	8	4	>128	>128	>128
14	8	4	>128	>128	>128
15	4	2	>128	>128	128
16	16	4	>128	>128	>128
17	8	4	>128	>128	>128
18	8	8	>128	>128	64
19	4	4	>128	>128	>128
20	8	1	>128	>128	128
21	4	2	>128	>128	>128
22	8	2	>128	>128	>128
23	4	2	>128	>128	>128
24	8	4	>128	>128	>128
25	2	4	>128	>128	128
26	4	4	>128	>128	128
27	4	4	>128	>128	>128
28	8	4	>128	>128	128
29	4	4	>128	>128	>128
30	4	8	>128	>128	>128

*OMP : オルメトプリム、SFX : サラフロキサシン、SE : スルファエトキシピリダジン、ST : スルファトロキサゾール、SB : スルファブロモメタジンナトリウム

付録15 *Peptococcus* / *Peptostreptococcus* speciesの各薬剤のMIC値 (μg/mL)

通番	OMP	SFX	SE	ST	SB	GM	SPE	NEO	SEM	ACE
1	128	64	>128	>128	>128	16	32	32	8	≦0.06
2	128	64	>128	>128	>128	2	16	128	4	≦0.06
3	128	64	>128	>128	>128	8	16	128	4	≦0.06
4	128	64	>128	>128	>128	4	16	64	4	≦0.06
5	128	64	>128	>128	>128	8	16	>128	4	≦0.06
6	128	64	>128	>128	>128	8	16	128	4	≦0.06
7	128	64	>128	>128	>128	8	16	128	8	≦0.06
8	128	64	>128	>128	>128	2	8	128	4	≦0.06
9	128	64	>128	>128	>128	8	16	128	8	≦0.06
10	128	64	>128	>128	>128	8	16	>128	4	≦0.06
11	128	64	>128	>128	>128	4	16	32	4	≦0.06
12	128	64	>128	>128	>128	8	16	128	4	≦0.06
13	128	64	>128	>128	>128	16	16	>128	8	≦0.06
14	128	64	>128	>128	>128	16	16	128	8	≦0.06
15	128	64	>128	>128	>128	16	16	128	4	≦0.06
16	128	64	>128	>128	>128	8	8	64	2	≦0.06
17	128	64	>128	>128	>128	4	16	32	2	≦0.06
18	128	64	>128	>128	>128	8	32	32	8	≦0.06
19	128	64	>128	>128	>128	8	16	64	8	≦0.06
20	128	32	>128	>128	>128	8	16	128	4	≦0.06

付録15 (続き)

*OMP : オルメトプリム、SFX : サラフロキサシン、SE : スルファエトキシピリダジン、ST : スルファト
ロキサゾール、SB : スルファブプロモメタジンナトリウム、GM : ゲンタマイシン、SPE : スペクチノマイシン、
NEO : ネオマイシン、ACE : 酢酸イソ吉草酸タイロシン

付録 16 各菌種のオルメトプリムの MIC 分布 (µg/mL)

	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
<i>Escherichia coli</i>				9	18	3							
<i>Enterococcus</i> species	9			10	5	3					1	1	1
<i>Bacteroides</i> species									1	4	7	9	9
<i>Fusobacterium</i> species									1	8	6	5	5
<i>Eubacterium</i> species										2	2	1	10
<i>Clostridium</i> species													30
<i>Bifidobacterium</i> species					3	4	7	5	6	1	1	3	
<i>Prevotella</i> species											3	9	18
<i>Lactobacillus</i> species										3	4	8	15
<i>Propionibacterium</i> species						2	12	12	4				
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> species												20	

付録 17 各菌種のサラフロキサシンの MIC 分布 (µg/mL)

	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
<i>Escherichia coli</i>	22	1		4	1						2		
<i>Enterococcus</i> species		1			1	15	8	5					
<i>Bacteroides</i> species						7	8	7	4	2	2		
<i>Fusobacterium</i> species						13	8	4					
<i>Eubacterium</i> species					7	6				2			
<i>Clostridium</i> species		1	6	15	3	2	2		1				
<i>Bifidobacterium</i> species					3	10	6	5		1	2	3	
<i>Prevotella</i> species						1	8	10	11				
<i>Lactobacillus</i> species					1	5		1	19		3	1	
<i>Propionibacterium</i> species					2	5	20	3					
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> species										1	19		

付録 18 各菌種のスルファエトキシピリダジンの MIC 分布 (µg/mL)

	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
<i>Escherichia coli</i>													30
<i>Enterococcus</i> species													30
<i>Bacteroides</i> species											5	6	19
<i>Fusobacterium</i> species												1	24
<i>Eubacterium</i> species											1	1	13
<i>Clostridium</i> species												3	27
<i>Bifidobacterium</i> species								1	2	4	6	4	13
<i>Prevotella</i> species										2	13	9	6
<i>Lactobacillus</i> species												1	29
<i>Propionibacterium</i> species												1	29
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> species													20

付録 19 各菌種のスルファトロキサゾールの MIC 分布 (µg/mL)

	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
<i>Escherichia coli</i>										7	15	1	7
<i>Enterococcus</i> species													30
<i>Bacteroides</i> species											1	5	24
<i>Fusobacterium</i> species													25
<i>Eubacterium</i> species											1	1	13
<i>Clostridium</i> species												3	27
<i>Bifidobacterium</i> species									2	3	3	6	16
<i>Prevotella</i> species										8	5	10	7
<i>Lactobacillus</i> species												1	29
<i>Propionibacterium</i> species												1	29
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> species													20

付録 20 各菌種のスルファブロモメタジンナトリウムの MIC 分布 (µg/mL)

	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
<i>Escherichia coli</i>												1	29
<i>Enterococcus</i> species								1	5	5	4	7	8
<i>Bacteroides</i> species										3	11	2	14
<i>Fusobacterium</i> species											7	3	15
<i>Eubacterium</i> species										1	1		13
<i>Clostridium</i> species											2	1	27
<i>Bifidobacterium</i> species							1	5	7	3	4	5	5
<i>Prevotella</i> species										2	20	3	5
<i>Lactobacillus</i> species													30
<i>Propionibacterium</i> species											3	8	19
<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> species													20

付録 21 *Peptococcus/Peptostreptococcus species* のゲンタマイシン、スペクチノマイシン、ネオマイシン、センデュラマイシン、酢酸イソ吉草酸タイロシンの MIC 分布

	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128
ゲンタマイシン						2	3	11	4				
スペクチノマイシン								2	16	2			
ネオマイシン										4	3	10	3
センデュラマイシン						2	11	7					
酢酸イソ吉草酸タイロシン	20												

付録 22 オルメトプリムの MIC_{calc} の算定結果

MIC _{calc} (オルメトプリム)										
<i>E. coli</i> (n=30)	<i>Enterococcus</i> (n=30)	<i>Bacteroides</i> (n=30)	<i>Bifidobacterium</i> (n=30)	<i>Fusobacterium</i> (n=25)	<i>Eubacterium</i> (n=15)	<i>Clostridium</i> (n=30)	<i>Prevotella</i> (n=30)	<i>Lactobacillus</i> (n=30)	<i>Propionibacterium</i> (n=30)	<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> species (n=20)
MIC ₅₀										
1	0.5	128	8	64	>128	>128	>128	128	8	128
Log ₂ (各対象菌種に対する MIC ₅₀) – Log ₂ (minimum MIC ₅₀ / 2)										
2	1	R	5	8	R	R	R	R	5	R
Mean Log ₂ (各対象菌種に対する MIC ₅₀) – Log ₂ (minimum MIC ₅₀ / 2)の平均=4.2 StdDev(各対象菌種に対する MIC ₅₀) – Log ₂ (minimum MIC ₅₀ / 2)の標準偏差=2.775 t0.10, (5-1)=1.533 Lower 90% Confidence Limit=4.2-2.775/sqrt (5)*1.533=2.297 MIC _{calc} =2 ^{(2.297+log₂(0.25))} =2 ^{0.297} =1.229										

MIC_{calc} を計算する際、小数点以下第四位以降は四捨五入し、小数点第三位まで表示した。
 MIC₅₀ が >128 µg/mL もしくは 128 µg/mL は R とし、計算対象外とした。MIC₅₀ が 0.06 µg/mL 以下のものは 0.03125 µg/mL とし計算した。

付録 23 サラフロキサシンの MIC_{calc} の算定結果

MIC _{calc} (サラフロキサシン)										
<i>E. coli</i> (n=30)	<i>Enterococcus</i> (n=30)	<i>Bacteroides</i> (n=30)	<i>Bifidobacterium</i> (n=30)	<i>Fusobacterium</i> (n=25)	<i>Eubacterium</i> (n=15)	<i>Clostridium</i> (n=30)	<i>Prevotella</i> (n=30)	<i>Lactobacillus</i> (n=30)	<i>Propionibacterium</i> (n=30)	<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> species (n=20)
MIC ₅₀										
0.0313	2	4	4	2	2	0.5	8	16	4	64
Log ₂ (各対象菌種に対する MIC ₅₀) – Log ₂ (minimum MIC ₅₀ / 2)										
1	7	8	8	7	7	5	9	10	8	12
Mean Log ₂ (各対象菌種に対する MIC ₅₀) – Log ₂ (minimum MIC ₅₀ / 2)の平均=7.455 StdDev(各対象菌種に対する MIC ₅₀) – Log ₂ (minimum MIC ₅₀ / 2)の標準偏差=2.806 t _{0.10, (11-1)} =1.372 Lower 90% Confidence Limit=7.455-2.806/sqrt (11)*1.372=6.294 MIC _{calc} =2 ^{(6.294+log₂(0.015625))} =2 ^{0.294} =1.226										

MIC_{calc} を計算する際、小数点以下第四位以降は四捨五入し、小数点第三位まで表示した。

MIC₅₀ が >128 µg/mL もしくは 128 µg/mL は R とし、計算対象外とした。MIC₅₀ が 0.06 µg/mL 以下のものは 0.03125 µg/mL とし計算した。

付録 24 スルファエトキシピリダジンの MIC_{calc} の算定結果

MIC _{calc} (スルファエトキシピリダジン)										
<i>E. coli</i> (n=30)	<i>Enterococcus</i> (n=30)	<i>Bacteroides</i> (n=30)	<i>Bifidobacterium</i> (n=30)	<i>Fusobacterium</i> (n=25)	<i>Eubacterium</i> (n=15)	<i>Clostridium</i> (n=30)	<i>Prevotella</i> (n=30)	<i>Lactobacillus</i> (n=30)	<i>Propionibacterium</i> (n=30)	<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> species (n=20)
MIC ₅₀										
>128	>128	>128	128	>128	>128	>128	64	>128	>128	>128
Log ₂ (各対象菌種に対する MIC ₅₀) – Log ₂ (minimum MIC ₅₀ / 2)										
R	R	R	R	R	R	R	1	R	R	R
Mean Log ₂ (各対象菌種に対する MIC ₅₀) – Log ₂ (minimum MIC ₅₀ / 2)の平均=1 StdDev(各対象菌種に対する MIC ₅₀) – Log ₂ (minimum MIC ₅₀ / 2)の標準偏差 n=1 のため統計処理不可										

MIC_{calc} を計算する際、小数点以下第四位以降は四捨五入し、小数点第三位まで表示した。

MIC₅₀ が >128 µg/mL もしくは 128 µg/mL は R とし、計算対象外とした。MIC₅₀ が 0.06 µg/mL 以下のものは 0.03125 µg/mL として計算した。

付録 25 スルファトロキサゾールの MIC_{calc} の算定結果

MIC _{calc} (スルファトロキサゾール)										
<i>E.coli</i> (n=30)	<i>Enterococcus</i> (n=30)	<i>Bacteroides</i> (n=30)	<i>Bifidobacterium</i> (n=30)	<i>Fusobacterium</i> (n=25)	<i>Eubacterium</i> (n=15)	<i>Clostridium</i> (n=30)	<i>Prevotella</i> (n=30)	<i>Lactobacillus</i> (n=30)	<i>Propionibacterium</i> (n=30)	<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> species (n=20)
MIC ₅₀										
64	>128	>128	>128	>128	>128	>128	128	>128	>128	>128
Log ₂ (各対象菌種に対する MIC ₅₀) – Log ₂ (minimum MIC ₅₀ / 2)										
1	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Mean Log ₂ (各対象菌種に対する MIC ₅₀) – Log ₂ (minimum MIC ₅₀ / 2)の平均=1 StdDev(各対象菌種に対する MIC ₅₀) – Log ₂ (minimum MIC ₅₀ / 2)の標準偏差 n=1 のため統計処理不可										

MIC_{calc} を計算する際、小数点以下第四位以降は四捨五入し、小数点第三位まで表示した。

MIC₅₀ が >128 µg/mL もしくは 128 µg/mL は R とし、計算対象外とした。MIC₅₀ が 0.06 µg/mL 以下のものは 0.03125 µg/mL として計算した。

付録 26 スルファプロモメタジンナトリウムの MIC_{calc} の算定結果

MIC _{calc} (スルファプロモメタジンナトリウム)										
<i>E. coli</i> (n=30)	<i>Enterococcus</i> (n=30)	<i>Bacteroides</i> (n=30)	<i>Bifidobacterium</i> (n=30)	<i>Fusobacterium</i> (n=25)	<i>Eubacterium</i> (n=15)	<i>Clostridium</i> (n=30)	<i>Prevotella</i> (n=30)	<i>Lactobacillus</i> (n=30)	<i>Propionibacterium</i> (n=30)	<i>Peptococcus/Peptostreptococcus</i> species (n=20)
MIC ₅₀										
>128	64	128	32	>128	>128	>128	64	>128	>128	>128
Log ₂ (各対象菌種に対する MIC ₅₀) – Log ₂ (minimum MIC ₅₀ / 2)										
R	2	R	1	R	R	R	2	R	R	R
Mean Log ₂ (各対象菌種に対する MIC ₅₀) – Log ₂ (minimum MIC ₅₀ / 2)の平均=1.667 StdDev(各対象菌種に対する MIC ₅₀) – Log ₂ (minimum MIC ₅₀ / 2)の標準偏差=0.577 t0.10, (3-1)=1.886 Lower 90% Confidence Limit=1.667-0.577/sqrt (3)*1.886=1.039 MIC _{calc} =2 ^{(1.039+log₂(16))} =2 ^{5.039} =32.877										

MIC_{calc} を計算する際、小数点以下第四位以降は四捨五入し、小数点第三位まで表示した。

MIC₅₀ が >128 µg/mL もしくは 128 µg/mL は R とし、計算対象外とした。MIC₅₀ が 0.06 µg/mL 以下のものは 0.03125 µg/mL とし計算した。

付録 27 算出された各薬剤の微生物学的 ADI ($\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日)

	微生物暴露 (%)		
	10%	50%	80%
オルメトプリム	45.06	9.01	5.63
サラフロキサシン	44.95	8.99	5.62
スルファエトキシピリダジン	-*	-	-
スルファトロキサゾール	-	-	-
スルファブプロモメタジンナトリウム	1205.49	241.10	150.69

*- : n=2 以下で統計処理ができず MIC_{calc} が算出できなかった