(案)

牛及び豚に使用するセフチオフル製剤に係る薬剤耐性菌に 関する食品健康影響評価

2014年9月

食品安全委員会

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

目次

	貝
○審議の経緯	4
〇食品安全委員会委員名簿	5
〇食品安全委員会動物用医薬品/肥料・飼料等/微生物・ウイルス合同専門調査会	(薬剤耐
性菌に関するワーキンググループ) 専門委員名簿	5
〇要 約	7
I. 評価の経緯及び範囲等	8
1. はじめに	
2. 経緯	
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	10
1. 評価対象セフチオフル類の名称、化学構造、効能・効果等	
(1) 名称等	
(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等	
(3) 有効成分の系統	12
2. セフチオフルの使用状況、規制等	
(1)使用状況等	
(2)セフチオフル製剤に関する規制等	13
3. 海外におけるセフチオフル製剤の評価及び使用状況等	13
(1)米国	14
(2)欧州連合(EU)	15
Ⅲ. ハザードの特定に関する知見	17
1. 対象家畜におけるセフチオフル製剤の生体内薬物動態	17
(1)牛	19
(2)豚	21
(3)残留	23
2. セフチオフルにおける抗菌活性の作用機序及びタイプ	32
3.セフチオフルの抗菌スペクトル及び感受性分布	32
(1)抗菌スペクトル	32
(2)国内外の家畜の病原菌(有効菌種等)に対するセフチオフルの MIC の	分布 34
(3)指標細菌及び食品由来病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布	38
4. セファロスポリン系抗生物質に対する薬剤耐性菌、薬剤耐性決定因子の耐性	生機序等
	41
(1)耐性の基本的機序	41
(2)交差耐性	45
(3) ESBL 又は AmpC $\mathrm{6}$ -ラクタマーゼ産生サルモネラ属菌又は大腸菌にお $\mathrm{1}$	ける多剤

耐性	48
5.セフチオフルを主成分とする抗菌性物質の医療分野における重要性	49
6. ハザードの特定に係る検討	50
(1)感染症病原菌について	50
(2)常在菌による感染症の検討	50
(3)サルモネラ感染症	52
7. ハザードの特定	52
IV. 発生評価に関する知見	53
1. 畜産現場におけるセフチオフル耐性の状況	54
(1)セフチオフル製剤の使用後における耐性の状況	54
(2)家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査	54
(3)家畜分野におけるセファロスポリン耐性に関するその他の知見	55
2. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性	56
(1)サルモネラ属菌及び大腸菌における第三世代セファロスポリン系抗生物	勿質耐性
機序	56
(2)ハザードの遺伝学的情報	57
(3)突然変異による薬剤耐性の獲得率(突然変異率) 及び獲得の速度	57
(4)薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性	57
(5)耐性選択圧	59
(6) 肉用鶏に対するセフチオフルの使用について(参考)	60
(7)多剤耐性等に関する知見	61
V. 暴露評価に関する知見	62
1. 牛及び豚由来食品の消費量	62
2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性	62
(1)サルモネラ属菌	62
(2)大腸菌	64
3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路	64
4. ハザードとなりうる当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染	66
(1)牛及び豚由来食品がハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性	66
(2)ハザード及びハザードとなりうる当該細菌による市販の牛及び豚由来食品	るの汚染
状況	66
VI. 影響評価に関する知見	70
1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病.	70
(1)サルモネラ感染症	70
(2)大腸菌感染症	71
2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するセファロスポリン系抗生物質によ	くる治療
	71

(1)サルモネラ感染症	71
(2)大腸菌感染症	71
3. ヒト臨床分野におけるセファロスポリン耐性菌の状況等	71
(1)ヒト臨床分野におけるセファロスポリン耐性菌の検出状況	71
(2)セファロスポリン耐性菌がヒトの健康に与える悪影響	71
▼ 食品健康影響評価	71
1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方	71
2. 発生評価について	71
3. 暴露評価について	72
4. 影響評価 について	72
5. リスクの推定について	72
6. 食品健康影響評価について	72
垭. その他の考察	72
1. リスク管理措置の徹底について	72
2. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて	72
3. 食品健康影響評価の見直しについて	72
<別紙1:代謝物略称>	7 3
<別紙 2 検査値等略称>	74
/ 参昭>	75

〈審議の経緯〉

○承認に係る案件

	セフチオフルを有効成分とする牛の	セフチオフルを有効成分とする豚
	注射剤 (エクセーデ C)	の注射剤(エクセーデ S)
農林水産大臣より	2014年6月30日	2014年6月30日
食品健康影響評価要請	(26 消安第 1769 号)	(26 消安第 1769 号)
要請事項説明	2014年7月8日	2014年7月8日
	(第 521 回食品安全委員会)	(第 521 回食品安全委員会)
	塩酸セフチオフルを有効成分とする	
	牛及び豚の注射剤(エクセネル	
	RTU)	
農林水産大臣より	2014年6月30日	
食品健康影響評価要請	(26 消安第 1769 号)	
要請事項説明	2014年7月8日	
	(第521回食品安全委員会)	

○再審査に係る案件

セフチオフルナトリウムを有効成
分とする牛及び豚の注射剤(エク
セネル注) *1、2
2005年4月11日
(17 消安第 66 号)
2005年4月14日
(第90回食品安全委員会)
2010年2月1日*3
(21 消安第 11737 号)
2010年2月4日
(第319回食品安全委員会)

- *1~2: ADI 設定等にかかる評価につ いては答申済
- *1 平成 19年1月18日付け府食第 00058号
- *2 平成 22 年 2 月 18 日付け府食第 117 号
- *3 牛の趾間フレグモーネに係る効能効果の再審査

(残留基準の設定関連)

- 第1版関係-
- 2005年 9月 13日 厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食 安第 0913008 号)、関係書類の接受
- 2005年 9月 15日 第 111 回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2005年 11月 29日 暫定基準告示
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食 安第 0718022 号)、関係書類の接受
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2006年11月17日第63回動物用医薬品専門調査会
- 2006年11月30日第169回食品安全委員会(報告)
- 2007年 1月 17日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2007 年1月 18 日第 174 回食品安全委員会(報告)(同日付け厚生労働大臣に通知)

2007年 12月 12日 残留基準設定に関する告示を公布

- 第2版関係-

2014年 7月 2日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安 0701 第6号)、関係資料の接受

2014年 7月 8日 第521 回食品安全委員会(要請事項説明)

2014年 7月 17日 第89回肥料・飼料等専門調査会

2014年 8月 25日 第91回肥料・飼料等専門調査会

(薬剤耐性菌に係る評価)

2014年 7月 23日 関係資料の接受

2014 年 8 月 7 日 第 90 回肥料・飼料等/第 52 回 微生物・ウイルス専門調査会(薬剤 耐性菌に関するワーキンググループ)

2014 年 9月 1日 第 92 回肥料・飼料等/第 53 回 微生物・ウイルス専門調査会(薬剤 耐性菌に関するワーキンググループ)

〈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) 見上 彪(委員長代理) 寺尾 允男 (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 長尾 拓 坂本 元子 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 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)(2012年7月1日から)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 洌子 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 *:2012年7月2日から

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

(2009年9月30日まで)

唐木 英明 (座長)三森 国敏青木 宙池 康嘉井上 松久荒川 宜親頭金 正博岡部 信彦戸塚 恭一田村 豊中村 政幸渡邉 治雄

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

(2010年9月29日まで)

青木宙荒川宜親池康嘉多田有希唐木英明(座長)田村豊舘田一博中村政幸戸塚恭一渡邉治雄

細川 正清

(2011年9月30日まで)

青木宙荒川宜親池康嘉多田有希唐木英明(座長)田村豊舘田一博渡邉治雄

戸塚 恭一 細川 正清

(2013年9月30日まで)

唐木 英明 (座長) 渡邉 治雄 (座長代理)

青木宙多田 有希池康嘉田村豊

舘田 一博 戸塚 恭一 細川 正清

(2013年10月1日から)

津田 修治 (座長代理) 吉川 泰弘 (座長)

荒川 宜親甲斐 明美池 康嘉砂川 富正今田 千秋田村 豊戸塚 恭一豊福

細川 正清

[以下、調査会終了後作成]

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セフチオフルを主成分とする動物用医薬品についての薬事法(昭和35年法律第145号)に基づく承認及び再審査に係る食品健康影響評価のうち、「当該動物用医薬品を使用することにより選択される薬剤耐性菌を介した影響」について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」(2004年9月30日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。)(参照253: 追加資料2)に基づき、評価を行うものである。

8 9 10

11

12

13

14

1 2

3

4

5

6

7

2. 経緯

(1)評価対象動物用医薬品

①承認に係る評価要請のあった動物用医薬品

農林水産省から薬事法に基づく承認に係る食品健康影響評価の要請がなされているのは、セフチオフルを有効成分とする牛又は豚の注射剤及び塩酸セフチオフルを 有効成分とする牛及び豚の注射剤である。

151617

②再審査に係る評価要請のあった既承認の動物用医薬品

農林水産省から薬事法に基づく再審査に係る食品健康影響評価の要請がなされているのは、セフチオフルナトリウムを有効成分とする牛及び豚の注射剤である。

192021

22

23

18

なお、セフチオフル、セフチオフルナトリウム及び塩酸セフチオフルは、動物体 内においてセフチオフルとして吸収され、抗菌活性を示すことから、これら4製剤 の薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価はセフチオフルに係る食品健康影響評価と して評価する。

2425

26

27

(2)評価の範囲

28 29

30

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

本評価書は、(1)の評価対象動物用医薬品に係る食品健康影響評価のうち、「当該

313233

3. ハザード1である薬剤耐性菌の考え方

3536

37

34

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

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。

¹ ハザードとは、ヒトに対する危害因子(リスク要因)であり、本評価では、家畜等にセフチオフル製剤を使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

1 い場合はその薬剤に対して耐性であると判断される。

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

したがって、本評価書については、ある一定のブレー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ー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、ブレークポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低くてもヒトの治療に支障をきたす可能性があることが報告されていることから、米国の臨床検査標準協会 (CLSI)等において抗菌性物質のブレークポイントについて薬剤低感受性も考慮すべきであるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレークポイントについて、これまでのところ十分な科学的知見が集積されていないため、薬剤低感受性については、現時点での評価は困難であるため、今後、科学的知見の収集に努める必要があると考えられる。

OCLSI のブレークポイント

国際的に多く利用されているブレークポイントであり、細菌の実測 MIC と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 におけるブレークポイントは、米国の用法用量を基準として設定されたものであるため、 $\underline{1 + 1}$ における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合がある。

○日本化学療法学会のブレークポイント

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・感染部位別にブレー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のブレークポイントが提案されている。

○細菌学的(疫学的)ブレークポイント

同一の菌属又は菌種の菌株を多数収集して MIC を測定し、その分布が二峰性を示した場合にその中間値をブレークポイントとするという設定方法である。我が国の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム (JVARM) では、CLSI のブレー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)ブレークポイントを耐性か感受性かの判断基準としている。

3 4

5

6 7

Ⅱ. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 評価対象セフチオフル類の名称、化学構造、効能・効果等

(1) 名称等

本評価対象のセフチオフル製剤の有効成分は3成分であり、それぞれの一般名、化学名、CAS番号、分子式、分子量、構造式を表1及び2に示した。(参照252、358 ~361: 追加資料1、103~106)

【事務局より】申請者より英名及び構造式について追加の資料提出がありましたので、追記・修正しました。

8

9 表1 セフチオフル及び塩酸セフチオフルの概要(承認案件)

_	•		
	一般名	セフチオフル	セフチオフル塩酸塩2
	化学名	(和名)	(和名)
		(<i>6R, 7R</i>)-7-{[(<i>2Z</i>)-2-(2-アミノ-1,3-チアソ゛ル-4-イル)-	(<i>6R, 7R</i>)-7-{[(<i>2Z</i>)-2-(2-アミノ-1,3-チアソ゛ル-4-イル)-
		2-(メトキシイミノ)アセチル]アミノ}-3-{[(2-フラン-	2-(メトキシイミノ)アセチル]アミノ}-3-{[(2-フラン-
		2- イルカルホ゛ニル) スルファニル] メチル}-8- オキソ-5- チア-1-	2- イルカルホ゛ニル) スルファニル] メチル}-8- オキソ-5- チア-1-
		アサ゛ヒ゛シクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルホ゛ン酸	アザビシクロ[4.2.0]オクト-2ーエン-2ーカルボン酸塩酸塩
		(英名)	(英名)
		(<i>6R</i> , <i>7R</i>)-7-{[(<i>2Z</i>)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-	(<i>6R</i> , <i>7R</i>)-7-{[(<i>2Z</i>)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-
		2-(methoxyimino)acetyl]amino}-3-{[(2-furan-	2-(methoxyimino)acetyl]amino}-3-{[(2-furan-
		2-ylcarbonyl)sulfanyl]methyl}-8-oxo-5-thia-1-	2-ylcarbonyl)sulfanyl]methyl}-8-oxo-5-thia-1-
		azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid	azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid
Į			hydrochloride
Į	CAS 番号	80370-57-6	103980-44-5
	分子式	$C_{19}H_{17}N_5O_7S_3$	$C_{19}H_{17}N_5O_7S_3 \cdot HCl$
	分子量	523.55	560.01
	構造式	OCH ₃	, OCH₃
		H ₂ N S CO ₂ H	H ₂ N · HCl

10

11 表 2 セフチオフルナトリウムの概要 (再審査案件)

 24 =	
一般名	セフチオフルナトリウム
化学名	(和名)
	(<i>6R, 7R</i>)-7-{[(<i>2Z</i>)-2-(2-アミノ-1,3-チアソ゛ル-4-イル)-
	2-(メトキシイミノ)アセチル]アミノ}-3-{[(2-フラン -
	2 -イルカルホ゛ニル) スルファニル] メチル}-8-オキソ- 5 -チア-1-
	アサ゛ヒ゛シクロ[4.2.0]オクト・2・エン・2・カルホ゛ンT酸ナトリウム
	(英名)
	(<i>6R</i> , <i>7R</i>)-7-{[(<i>2Z</i>)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-
	2-(methoxyimino)acetyl]amino}-3-{[(2-furan-
	2-ylcarbonyl)sulfanyl]methyl}-8-oxo-5-thia-1-
	azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate

² 本書では製剤を示す場合には「塩酸セフチオフル」、製剤の成分を示す場合は、「セフチオフル塩酸塩」を用いることとした。

CAS 番号	104010-37-9
分子式	C ₁₉ H ₁₆ N ₅ NaO ₇ S ₃
分子量	545.53
構造式	OCH ₃ H ₂ N OCH ₃ H ₂ N OCH ₃ H ₂ N OCH ₃ OCH ₃ OCO ₂ Na

(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セフチオフルを主成分とする動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等の詳細は表3及び4に示した。

表 3 セフチオフル製剤及び塩酸セフチオフル製剤の使用方法等(承認案件)

薬剤名	ヤフチ	オフル	セフチオフル塩酸塩
対象家畜	牛	豚	牛、豚
投与経路	注射 (皮下)	注射(筋肉内)	注射(筋肉内)
製剤名	エクセーデ C	エクセーデS	エクセネル RTU
有効菌種	マンヘミア ヘモリチカ、パ スツレラ ムルトシダ、ヒス トフィルス ソムニ	アクチノバチルス プルロニューモニエ、パスツレラムルトシダ、ヘモフィルスパラスイス、ストレプトコッカス スイス	マンヘミア ヘモリチカ、パ スツレラ ムルトシダ、ヒス トフィルス ソムニ、アクチ ノバチルス プルロニュー モニエ、ヘモフィルス パラ スイス、ストレプトコッカ ス スイス
対象疾病	細菌性肺炎	細菌性肺炎	牛:細菌性肺炎 豚:細菌性肺炎
用法·用量	体重 1 kg 当たりセフチオフルとして 6.6 mg(力価)を耳根部皮下に単回投与する。	体重 1 kg 当たりセフチオフルとして 5.0 mg(力価)を頚部筋肉内に単回投与する。	1日1回体重1kg 当たりセフチオフルとして下記のとおり筋肉内に注射する。 牛:1mg(力価)、3~5日間豚:1~3mg(力価)、3日間

表 4 セフチオフルナトリウム製剤の使用方法等(再審査案件)

	The state of the s
薬剤名	セフチオフルナトリウム
対象家畜	牛、豚
投与経路	注射 (筋肉内)
製剤名	エクセネル注
有効菌種	マンヘミア ヘモリチカ、パスツレラ ムルトシダ、アクチノバチルス プル
	ロニューモニエ、フソバクテリウム ネクロフォーラム、ポルフィロモナス
	アサッカロリチカ (バクテロイデス メラニノジェニカス)、アルカノバク
	テリウム ピオゲネス、本剤感受性の大腸菌
対象疾病	牛:肺炎、趾間フレグモーネ(趾間ふらん)、産褥熱
	豚:豚胸膜肺炎
用法·用量	本剤は、表示力価に従い1mL当たり50mg(力価)となるよう注射用水で
	溶解して用いる。
	1日1回体重1kg当たりセフチオフルとして下記の通り筋肉内に注射する。

牛:肺炎:1~2 mg (力価)、3~5 日間

趾間フレグモーネ (趾間ふらん): $1\sim2$ mg (力価)、3 日間

産褥熱: $1\sim2$ mg(力価)、5 日間 豚: $1\sim3$ mg(力価)、3 日間

1 2

3

4

(3) 有効成分の系統

① 有効成分の系統

セフチオフルは β-ラクタム系に属するセファロスポリン系抗生物質である。(参照 254: 追加資料 4)

5 6 7

8

9

10

11

12

13

14

15

1617

18

1920

② 関連する系統

セファロスポリン系抗生物質は β -ラクタム系抗生物質のサブクラスであり、 β -ラクタム環に二重結合を含む 6 員環が隣接した構造を母核とし、その抗菌スペクトルの違い等から一般的に四つの世代に分類される。(参照 1、107: 資料 1、107) 本評価書の評価対象成分であるセフチオフルはオキシイミノセファロスポリンに属している。(参照 39、203、254: 資料 39、追加資料 3、4)

日本でヒト用医薬品として承認されているセファロスポリン系抗生物質は、セファレキシン、セフォチアム、セフォタキシムナトリウム、セフトリアキソンナトリウム及びセフタジジム等がある。(参照 267: 追加資料 16)

国内において、家畜等に使用できる他のセファロスポリン系抗生物質としては、セファゾリン、セファピリン、セファレキシン、セファロニウム、セフロキシムナトリウム及び硫酸セフキノムを有効成分とする製剤がある。(参照 254: 追加資料 4) このうち、第三世代セファロスポリン³に分類されるものは、セフチオフルの他、硫酸セフキノムである。

【8/7 WG 指摘事項】

○第三世代ではなく、第三世代セファロスポリンとすること。

〇セファロスポリンの世代分類は、ヒトの医療における抗菌スペクトルに基づくものであることから、家畜に使用されるセファロスポリンが第三世代と記載するより、構造に基づいて「オキシイミノセファロスポリン」として、ヒトの世代分類に沿った分類をしていること等を脚注に記載すべき。 【事務局より】

御指摘に従い、本文及び脚注を修正致しました。御確認をお願いいたします。

2122

23

24

2526

27

2. セフチオフルの使用状況、規制等

(1)使用状況等

牛及び豚用セフチオフルナトリウム製剤(販売名:エクセネル注)については、製剤の販売が 1996 年に始まり、当該製剤の販売量から換算した原末(セフチオフルナトリウム)として年間約 371~537 kg が流通している(表 5)。対象動物別推定割合は、肉用牛 10~20 %、乳用牛 10 %及び豚 70~80 %で推移している。(参照

³ セファロスポリン系はオキシイミノ基を保有しないセファマイシン系やオキサセフェム系は含まない。 第三世代セファロスポリンは、第一及び二世代のものよりセラチア属やエンテロバクター属等のグラム 陰性菌に対する抗菌域が広くなったもの

1 296: 追加資料: 45)

2

表 5 国内におけるセフチオフルナトリウムの販売量実績

年/単位		2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
原末換算量	(kg)	371.0	430.0	421.4	467.0	453.6	537.0	468.0	450.8
対象動物別	肉用牛	20	20	20	20	20	10	10	10
推定割合	乳用牛	10	10	10	10	10	10	10	10
(%)	豚	70	70	70	70	70	80	80	80

4 5

6

7 8

9

10

11

12

13

14

15

1617

18 19

20

21

2223

24

25

26

27

(2) セフチオフル製剤に関する規制等

セフチオフルナトリウムを有効成分とする動物用医薬品は次のような適正使用の ための規制措置が講じられており、今後セフチオフル及びセフチオフル塩酸塩を主成 分とする製剤が承認された場合についても同様に取り扱われることとなる。

セフチオフル製剤を始めとする抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、薬事法に基づき要指示医薬品に指定されているため、獣医師等の処方せん又は指示を受けた者以外には販売してはならないとされている。また、獣医師法(昭和 24 年法律第 186 号)により獣医師が要指示医薬品を投与したり、指示書を発行したりする際には自ら診察を行わなければならないとされており、それらの動物用医薬品の使用には必ず専門家としての獣医師の関与が義務付けられている。更に、動物用医薬品としての承認は、薬剤耐性菌の出現発現や選択等を防止する観点から、用法・用量において投与期間を最長で5日以内に限定するとともに、薬事法に基づく使用上の注意事項として、用法・用量を厳守すること、第一次選択薬が無効の症例のみに限り使用すること、感受性を確認した上で適応症の治療に必要な最小限の期間の投与とすること等が規定されている。

【8/7 WG 指摘事項】

「薬剤耐性菌の発現」を「薬剤耐性菌の出現」が適切である。

【事務局より】

御指摘に従い、修正しました。

セフチオフルを主成分とする動物用医薬品について、共通して設定される使用上の 注意事項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 本剤は第一次選択薬が無効の症例のみに限り使用すること。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 本剤の使用に当たっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、適応症の治療上必要な最小限の期間の投与に止めること。

282930

3. 海外におけるセフチオフル製剤の評価及び使用状況等

- 31 セフチオフル、塩酸セフチオフル及びセフチオフルナトリウム製剤は米国及びEU他の
- 32 世界各国で承認・使用されている。(参照 277、278、297: 追加資料 26、27、46)

(1) 米国

セフチオフルナトリウム製剤は、牛の細菌性肺炎及び趾間フレグモーネの治療、豚の細菌性肺炎の治療、羊、山羊及び馬の細菌性肺炎の治療、犬の尿路感染症の治療及び鶏初生ヒナ及び七面鳥初生ヒナの早期死亡の防止に用いられている。塩酸セフチオフル製剤は、牛の細菌性肺炎、趾間フレグモーネ及び産褥熱の治療及び豚の細菌性肺炎の治療に用いられている。セフチオフル製剤は、牛の細菌性肺炎及び趾間フレグモーネの治療並びに豚の細菌性肺炎の治療に用いられている。(参照 277、278:追加資料 26、27)セフチオフル製剤 3 品目(販売名:エクセーデ C、エクセーデ S 及びエクセーデ RTU)については、動物用医薬品の承認審査時に、米国食品医薬品庁(FDA)の定めた企業向けガイダンスに基づいて、申請企業が薬剤耐性菌の食品健康影響評価書を作成しており、その概要を表6に示した。なお、セフチオフルナトリウム製剤(販売名:エクセネル注(米国での販売名:Naxcel))については、その承認時(1988年)には、薬剤耐性菌の食品健康影響評価書の FDA への提出が求められていなかったため、評価書が作成されていない。(参照 256、304~307:参考資料 5、1~4)評価すべきハザードとして、第三世代セファロスポリン系抗生物質によって治療され

評価すべきハザードとして、第三世代セファロスポリン系抗生物質によって治療される牛及び豚由来の畜産食品を介して伝播する、第三世代セファロスポリン系抗生物質耐性のサルモネラ属菌によるサルモネラ症を特定し、ハザードの要因として第三世代セファロスポリン耐性のサルモネラ属菌を特定している。また、ハザードの要因として特定されていないが、家畜に由来する大腸菌におけるβ-ラクタム耐性因子について、発生及び暴露評価の中で検討している。

3

表 6 承認申請のために FDA に提出されたセフチオフル関係製剤の薬剤耐性菌の食品健 康影響評価の概要

発生評価	評価・	広域セフ	アロスポリン耐性	サルモネラ属	菌は、抗菌性物	物質の使用の	有無			
	結	に関係なく広がっており、セフチオフル類を有効成分とする動物用医薬品								
	果:低	の投与に関わらず、分離されている。								
	•	・セフチオフル類を有効成分とする動物用医薬品を投与した牛及び豚の糞								
		便中に排泄される抗菌活性を有するセフチオフルあるいはその代謝物は								
		一過性かっ	つ少量であり、また	こ、これらの残	留物は速やかる	こ不活化され	るこ			
		とから、耐性を選択する可能性は最小限であることが推察される。								
	•	セフチオ	フル類を有効成分	とする動物用	医薬品は限られ	れた牛及び豚は	この			
		み、獣医	師により処方/投与	される。						
	•	セフチオ	フル類を有効成分と	とする動物用[医薬品の 1 回	の治療での投	与回			
			回あるいは3~5回	-						
	•	サルモネ	ラ属菌及び大腸菌は	こおける β-ラ	クタム耐性の	発生状況は、	ヒト			
			は異なっている。							
暴露評価			育産食品への暴露に	より、ヒトが	サルモネラ属	菌及び病原性	大腸			
	菌に暴露	客される 可	能性							
	==:/==/- <u>+</u> ==									
	評価結果	:	₩ 4. ± 4. ±		L-H- 11	7:H				
	11-11 m 2	こ見世	乳牛由来牛肉	肉牛由来生		 				
	サルモネ	フ偶困	低度		中等度					
	大腸菌		低度		中等度					
		(参考) ノ	、ザード要因となる	細菌への食品	を介したヒトー	への暴露の可能	能性			
					食品の消費量	i i				
		套	食品の汚染レベル	高度	中等度	低度				
			高度	高度	高度	中等度				
			中等度	高度	中等度	低度				
			低度	中等度	低度	低度				
影響評価	評価結	・第三世	せ代セファロスポリ	ンは、抗菌薬	による治療が	必要なヒトでの	の食			
	果:	品由来	そのサルモネラ感染	症に使用され	る。					
	非常に	・また、髄膜炎及び壊死性腸炎の治療に使用される。								
	重要									
リスクの	評価結	 影響部 	平価が「非常に重要	」であるため)					
推定	果:									
	高度									

4

56

8

9

10

11

12

13

(2)欧州連合(EU)

EU においては、第三及び四世代セファロスポリン系抗生物質が英国、デンマーク、独、 仏等 25 か国で主に牛及び豚の注射剤として使用され、抗菌性物質全体の使用量の 0.1 及 び 0.2 %と報告されている。(参照 279: 追加資料 28)

欧州医薬品庁(EMA)は2009年3月に、家畜に対する第三及び四世代セファロスポリン系抗生物質の使用が、薬剤耐性並びにヒト及び動物の健康に与える影響について、以下のように結論付けた。(参照298:追加資料47)

① 欧州において、第三世代セファロスポリン耐性の *Klebsiella pneumoniae* や大腸菌等によるヒトの感染症が増加している。

- ② 入手可能なデータから、欧州では動物由来の大腸菌及びサルモネラ属菌での第三世 1 2 代セファロスポリン耐性が増加していることが示唆される。
- ③ 第三及び四世代セファロスポリン耐性をコードする遺伝子は伝達可能で、しばしば 3 他の耐性遺伝子とも関連付けられる。 4
- ④ 欧州での第三及び四世代セファロスポリン系抗生物質の動物への使用量のデータは、 5 暴露を適切に評価できるように示されていない。 6
 - ⑤ 第三及び四世代セファロスポリン系抗生物質の全身投与は耐性を選択する。
- 8 第三及び四世代セファロスポリン耐性の広がりには、他の抗菌性物質の使用による 9 影響もある可能性がある。
- (7) ヒトは食品や感染動物との直接接触を介して又は間接的に環境から、セファロスポ 10 リン耐性細菌の暴露を受ける。 11
- ⑧ ヒトの医療においては、第三及び四世代セファロスポリン耐性細菌による感染症に 12 13 効果がある治療薬の選択肢は限られている。
- また、今後における活動として、次の提案がされた。 14
 - 第三及び四世代セファロスポリン系抗生物質を含有する全ての製剤について、添 付文書に基質拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) 等に対する耐性菌を選択し、ヒトの 健康上のリスクとなる旨を明記する。
 - 全身循環に入るような投与方法で予防的に使用されるセファロスポリン系抗生物 質製剤の承認は、特別な状況のみに限定し、承認に当たってはその状況を注意深 く検討し、添付文書に反映させる。
 - ・ 飼料や飲水に添加したセファロスポリン系抗生物質の群単位での経口投与は、極 めて限られた場合を除いて、厳に慎むべきで、効果とリスク評価を比較しつつ抗 菌性物質耐性への特別な注意を払うべきである。
 - ・ 全ての加盟国において、耐性の出現に関するリスクを考慮した適正使用のガイド ラインが確実に実施されるような措置をとるべきである。
 - 承認外使用については厳に慎むべきである。
- 27 この提案を受け、EMA はこれらの抗菌性物質の適正使用の勧告を添付文書に含めるこ 28と及び家きんへの誤使用の可能性に伴うリスク及びこれに対する措置の必要性について検 討し、2011年10月に以下の事項を提起し、2012年1月に欧州委員会で決定された。(参 29 30 照 299: 追加資料 48)
- ① 適正使用の注意喚起 31

15

16 17

18 19

20 21

22 23

24

25

26

- 32 ② 個体への予防的使用の禁止
- 33 ③ 群単位での限定使用は厳に慎む
- ④ 対象動物種からの家きんの削除 34
- ⑤ 家きんへの承認外使用の禁止 35
- ⑥ これらの事項の添付文書への記載 36
- (7) 効果対リスク評価では、使用方法を限定すること及び添付文書への注意喚起の記載 37
- により、全ての対象家畜(家きんを除く。)への使用は引き続き許容される。家きんへ 39 の使用は承認されず、家きんへの承認外使用は禁忌である。家きんの生産環境におい
- 40 て ESBL 産生菌が広がっていることから、家きんは特別な注意の対象である。
- 41 荒川専門委員修文

1 この他にも、欧州食品安全機関(EFSA)において、2008年に生物学的ハザードとして の食品を介した薬剤耐性、2009年に人獣共通感染症に関する抗菌性物質耐性菌、2011年 3 に ESBL 及び AmpC β-ラクタマーゼがペニシリン、第二、三、四世代セファロスポリン 及びモノバクタム系抗生物質に耐性を付与することの公衆衛生上のリスク、2013年に食用 動物の環境生態系におけるカルバペネム耐性のリスクについて評価を行っている。(参照

6 300、301、276、302: 追加資料 49、50、25、51)

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、セフチオフ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. 対象家畜におけるセフチオフル製剤の生体内薬物動態

セフチオフルのラットにおける推定代謝経路を図1に示した。

体内に吸収されたセフチオフルは 3 位側鎖のチオエステル結合が加水分解され、2-フロ酸が遊離し、末端がチオール化されたデスフロイルセフチオフル (DFC) に代謝される。この代謝において、DFC の β -ラクタム環構造は維持されている。また、DFC の一部はセフェム骨格の 1 位と 8 位の間が加水分解されて β -ラクタム環が開環し、抗菌活性の失われた化合物に代謝されると考えられている。(参照 13、14: 資料 13、14) セフチオフルの代謝物である DFC と DFC ダイマーは5 種類のペニシリン結合蛋白 (PBP) に対して、未代謝なセフチオフルとほぼ同等の結合親和性を示したことから、これらが $in\ vivo$ において、セフチオフルの抗菌活性を担うことが予想された。なお、調査した 5 種類の PBP は 1a、1b、2、3 及び 4 であり、ペプチドグリカン生合成において、PBP1a、1b、2 及び 3 が大腸菌の増殖に必須であることが知られている。(参照 1、3、40: 資料 1、3、40)

更に、抗菌スペクトルの項目に後述するが、DFC は *in vitro* においてセフチオフル との間に抗菌作用の相乗作用が認められていることから、*in vivo* においては、セフチオフルとその代謝物による抗菌作用の増強の可能性があると考えられる。(参照 42: 資料 42)

$$COCH_3$$
 CO_2H $E ext{7} ext{7}$

図 1 セフチオフルの<u>ラットにおける</u>推定代謝経路及び代謝物の化学構造(参照 <math>14: 資料 14)

薬物動態における各種試験において、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法を用いた試験では、セフチオフル及びその代謝物が、試料の前処理によって DFC に変換され、セフチオフル当量として測定されている。(参照 41~43: 資料 41~43)

【細川専門委員コメント】古いデータなので仕方が無いとは思いますが、セフチオフルから DFC への代謝には大きな種差があると思いますので、実験動物により血漿で代謝される場合と血漿では代謝されない場合があると思います。

【事務局より】ラット及び牛については、既存の資料から血漿中でセフチオフルが DFC に代謝されると考えておりますが、豚については資料がなく血漿中での代謝については確認できませんでした。図 1 についてはラットの推定代謝経路ですので、そのことを表題に追記させて頂きたいと考えております。

(1) 牛

① 吸収

a. 筋肉内投与

牛にセフチオフル関係製剤を筋肉内投与した後の薬物動態パラメータを表 7 に示した。筋肉内注射によるセフチオフルナトリウムは、 T_{max} が概ね $0.30 \sim 1.17$ 時間であり、投与後速やかに吸収されることが示された。

表 7 牛におけるセフチオフル関係製剤筋肉内投与後の薬物動態パラメータ

動物	投与量(mg(力	C_{max}	T_{max}	$T_{1/2}$	参照:
	価)/kg 体重)、	(μg(力価)/mL)	(時間)	(時間)	資料
	投与回数				
セフチオフルナト	・リウム				
牛 (n=3)	4、	26	0.83	5.0	4:4
	単回				
子牛	1,	4.12 ± 0.84	0.75 ± 0.27	$9.65\!\pm\!1.97$	5:5
(n=3/投与群)	単回	7.09 ± 1.59	0.30 ± 0.59	8.63 ± 1.28	
子牛 (n=6)	1,	4.58 ± 0.60	1.17 ± 0.17	7.19 ± 0.35	5:5
	初回後				
	1×5 回反復後	5.32 ± 0.69	0.83 ± 0.11	7.84 ± 0.58	
	(24 時間間隔)				
セフチオフル塩酸	始				
子牛	1,	2.07 ± 0.76	3.4 ± 0.9	13.4±4.1	11:11
(n=5/投与群)	単回				
	2,	4.60 ± 0.58	3.6 ± 0.5	13.4±1.3	
	単回				

b. 皮下投与

牛にセフチオフル製剤を皮下投与した後の薬物動態パラメータを表8に示した。 セフチオフル及びセフチオフル塩酸塩はその処方が油性懸濁液製剤($5\sim20$ %油性 懸濁液)であるため、 T_{max} は、セフチオフルナトリウムが概ね $0.30\sim1.17$ 時間である

窓価板) じめるため、 T_{max} は、ピンプオプルプトリウムが低な $0.30^{-1.17}$ 時間 じめるのに対し、セフチオフルが $19.0\sim19.8$ 時間でセフチオフルナトリウムと比べて T_{max} が長かった。

18 表 8 牛におけるセフチオフル製剤皮下投与後の薬物動態パラメータ

動物	投与量(mg (力価)/kg 体 重)、 投与回数	C _{max} (µg(力 価)/mL)	T _{max} (時間)	T _{1/2} (時間)	参照: 資料
肉用牛 (n=3/投与群)	6.6 単回	6.39±1.79	19.8±5.8	40.7±11.2	8:8
乳用牛 (n=12)	6.6 単回	4.44±1.65	19.0±8.02	43.92±9.84	9:9

1 ② 分布

表9 牛におけるセフチオフルナトリウム単回筋肉内投与1時間後の組織分布 (µg(力価)/g)

		血漿	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸	心臓	肺	脾臓	胆汁
子牛	4 mg(力価)	20	1.0	3.1	3.9	10	2.0	3.5	2.3	1.4	22
(n=3)	/kg 体重										

③ 代謝

牛に ¹⁴C 標識セフチオフルナトリウムを筋肉内投与した後の代謝を表 10 に示した。

表 10 牛における ¹⁴C 標識セフチオフルナトリウム筋肉内投与後の代謝

表 10 午における ¹⁴ C 標識セノナオノルナトリリム肋肉内投与後の代謝								
動物、			代謝			参照:資	篈	
投与方法等						料		
牛 (n=1)、約 2	・投与後 0.5~8.	.0 時間において	て、血漿中の総が	放射活性物質は	DFC	13, 15	:	
mg/kg 体重、単回筋	及びデスフロ	イルセフチオフ	フルチオラクト	ン(DCT)の総	細が	13, 15		
肉内注射	87.0~99.9%	であったが、D	CT は DFC が	酸触媒で非酵素	的に			
	生成するチオ	ラクトン体とし	て知られてい	るので、牛血漿	手中に			
	はDFC が唯-	一の代謝物であ	ると確認された	<u>.</u>				
牛 (n=2)、約 2	・尿中の代謝物	は下表に示した	ことおりであり	、投与 0~12 時	間に	13, 16		
mg/kg 体重、単回筋		おいて DFC ダイマーが主な代謝物であった。						
肉内注射	投与後採材	0~6		~12		13, 16		
	時間(時間)							
	個体番号	19	23	1734				
	代謝物							
	構造未決定	0.2	0.1	0.2				
	な複数の代							
	謝物							
	DAC+DACL	5.8	24.7	11.9				
	DFC+DCT	10.5	15.8	21.3				
	CSC	1.6	0.2	4.1				
	DFC ダイマ	79.6	51.1	58.1				
	<u> </u>							
	セフチオフ	0.0	0.0	0.0				
	ル							
	DAC: デアセチ							
	DACL:デアセ							
	CSCT:セフチス	ナフルスルフォ	キシドシステイ	ンエステル				
牛 (n=1)、44 mg/kg	•最終投与 4 時間	間後に腎臓を採	材して分子量:	10,000 以下の物	質を	17:17	\dashv	
体重、4時間間隔で				ホモジネートの				
2回反復筋肉内注射				82.4%がデスフ				
				DCD) であった				
	たがって、腎臓	臓中放射活性の	28.8%が DC	D であったこと	とな			
	る。							
							_	

1 4 排泄

2 牛におけるセフチオフルナトリウム筋肉内投与後の投与量に対する排泄物中の平均排泄 3 率を表 11 に示した。セフチオフルは尿中排泄が、糞中排泄物より高い割合で認められた。

4 しかし ¹⁴C で標識したセフチオフルを筋肉内に投与した場合は、糞中でも高い放射活性を

5 検出した。これは、セフチオフル及びその代謝物が糞中の腸内細菌により分解されたため

6 と考えられた。(参照 4、18: 資料 4、18)

7

8 表 11 牛におけるセフチオフルナトリウム筋肉内投与後の排泄物中平均排泄率(%)

投与量、投与経路等	尿中排泄	糞中排泄	総排泄
4 mg(力価)/kg 体重、単回筋肉内注射、投与 後 120 時間まで採取(n=3)*2	43	0.37	— *1
2.2 mg(力価)/kg 体重/日、5 日間反復筋肉内 注射、最終投与後 8 時間まで採取(n=6)*3	57.38	29.08	86.47

9 HPLC により測定

10 *1:未報告、*2:参照4:資料4、*3:参照18:資料18

11 12

13

14

15

1617

18

(2)豚

① 吸収

豚にセフチオフル関係製剤を筋肉内投与した後の薬物動態パラメータを表 12 に示した。筋肉内注射によるセフチオフルナトリウムは、 T_{max} が概ね 1 時間であり、投与後速やかに吸収されることが示された。セフチオフル及びセフチオフル塩酸塩はその処方が油性懸濁液製剤($5\sim20$ %油性懸濁液)であるため、 T_{max} は、セフチオフルが約 22 時間、セフチオフル塩酸塩が約 $2\sim32$ 時間と、セフチオフルナトリウムと比べて T_{max} が長かった。

192021

表 12 豚におけるセフチオフル関係製剤筋肉内投与後の薬物動態パラメータ

	18.1.18.7.7.7.1	~	_		45 H77 1/moles
動物	投与量(mg(力	$\mathrm{C}_{\mathrm{max}}$	T_{max}	$\mathrm{T}_{1/2}$	参照:資料
	価)/kg 体重)、	(μg(力価)/mL)	(時間)	(時間)	
	_	(м80 у іші// і і і і і	(v. 4 1 H4)	(1.41141)	
	投与回数				
セフチオフルナトリウム					
子豚 (n=3)	6、単回	40	1	4.7	6:6
豚(n=4/投与群)	約5	11.88	—* 1	_* 1	7:7
(II II)	初回	11.00			
	****	14 50	—* 1	—*1	•
	約5×2回反復後	14.53	—"1	—"1	
	(24 時間間隔)				
	約5×3回反復後	15.44	—* 1	—* 1	
	(24 時間間隔)				
セフチオフル					
豚 (n=30)	5、単回	4.17±0.915	22±12.2	49.6±11.8	10、222:
,,,,, (II 90)	6、十四	1.17=0.010	22-12.2	10.0=11.0	10、178
セフチオフル塩酸塩					
子豚(n=5/投与群)	1、単回	2.55 ± 0.52	2.2±0.4	11.7±0.8	12:12
	3、単回	8.86 ± 0.67	3.0±0.7	12.2±0.4	

22 *1: 未報告

② 分布

豚にセフチオフルナトリウムを単回筋肉内投与した 1 時間後の組織分布を表 13 に示した。セフチオフルは供試した 10 種類の全ての組織試料より検出され、特に胆汁、血漿及び腎臓に高濃度に分布した。(参照 6: 資料 6)

表13 豚におけるセフチオフルナトリウム単回筋肉内投与後1時間の組織分布(µg(力価)/g)

											_
		血漿	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸	心臓	肺	脾臟	胆汁
子豚	6 mg(力価)	37	1.4	1.7	4.4	9.6	2.5	4.7	5.9	2.3	20
(n=3)	/kg 体重										

③ 代謝

豚に ¹⁴C 標識セフチオフルナトリウムを反復筋肉内投与した後の代謝を表 14 に示した。

表 14 豚における ¹⁴C 標識セフチオフルナトリウム反復筋肉内投与後の代謝

表 14 豚における	14C 標識セフチオフルナトリウム反復筋肉内投与後の代謝							
動物、		代謝		参照:資				
投与方法等				料				
豚(n=12)、約5	・最終投与 12 時間後に	採材した尿中の代詞	射物は、下表のとお	りで 7:7				
mg/kg 体重/日、3 日	ある。10%を超える原	尽中の代謝物は DC	D、DFC ダイマー	及び				
間反復筋肉内注射	セフチオフルであった	- 0						
	代謝物	放射活性	の含有率 (%)	<u> </u>				
	DCD							
	DFC ダイマー	23.66 ± 1	12.81	<u> </u>				
	セフチオフル	セフチオフル 14.63±12.07						
	Polar A	<u> </u>						
	Polar B							
		CSCT 0~4.85						
	構造未決定な物質 1 0~4.58							
	DFC	0~2.00]				
豚 (n=12)、約 5	・最終投与 12 時間後に	採材した腎臓中の化	代謝物は、下表のと	おり 7:7				
mg/kg 体重/日、3 日	である。							
間反復筋肉内注射		放射活性の含	含有率 (%)					
	タンパク結合性を	平衡透析	62.6 ± 4.6					
	示すセフチオフル	(排除限界:分						
	の代謝物	子量 6,000)						
		トリクロロ酢	62.1 ± 5.9					
		酸による沈殿						
	タンパク非結合性	DCD	12.3 ± 4.1					
	を示すセフチオ	Polar C	11.3 ± 2.9					
	ルの代謝物	Polar A	7.6 ± 2.3					
		Polar B	4.3 ± 3.1					
	・タンパク結合性を示す	「Folar B						
	とトリクロロ酢酸に							
	ら、セフチオフルの代							

1 4 排泄

豚におけるセフチオフルナトリウム筋肉内投与後の投与量に対する排泄物中の平均排 泄率を表 15 に示した。セフチオフルは尿中排泄が、糞中排泄より高い割合で認められ た。これは、セフチオフル及びその代謝物が糞中の腸内細菌により分解されたためと考 えられた。しかし、豚において胆汁中に高濃度で分布したことから糞中へ排泄されてい ると推察された。(参照 6: 資料 6)

6 7

2

3

4

5

8 表 15 豚におけるセフチオフルナトリウム製剤筋肉内投与後の排泄物中平均糞尿中排泄 9 率 (%)

投与量、投与経路等	尿中排泄	糞中排泄	総排泄
6 mg(力価)/kg 体重、単回筋肉内注射、投与 後 120 時間まで採取(n=3)*3	58.57	0	—* 1
5.18 mg(力価)/kg 体重/日、3 日間反復筋肉内 注射、最終投与後 8 時間まで採取(n=12)*3	61.82 ± 4.70	10.75 ± 5.07	65.79~90.80

10 HPLC により測定

11 *1:未報告、*2:参照6:資料6、*3:参照7:資料7

12 13

14

1516

17

18

19

20

2122

23

(3) 残留

1 4

a. 筋肉内投与

2 施設において、牛(ホルスタイン種、約3か月齢、雌3頭/時点/投与群及び1頭/対照群)にセフチオフルナトリウム製剤を5日間筋肉内投与(2及び4 mg(力価)/kg 体重/日、対照:生理食塩水)し、最終投与1、3、15、20及び25日後の組織中の残留性について検討した。組織中セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、更に デスフロイルセフチオフルアセトアミド (DCA) に変換した後 HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 16 に示した。最終投与 15 日後には、4 mg/kg 体重/日投与群の肝臓を除き、全試料で検出限界(0.05 μ g/g)未満となった。最終投与 20 日後には、肝臓についても全個体で検出限界未満となった。(参照 311)[エクセネル RTU 参考資料 1- p.279]

表 16 牛におけるセフチオフルナトリウム 5 日間筋肉内投与後の組織中残留濃度(ug/g)

組織	投与量 (mg(力価)/kg	施設	最終投与後時間(日)					
不且和以	体重/日)		1	3	15	20	25	
	9	1	0.12 1)	< 0.05	< 0.05		_	
	2	2	0.76	0.30	< 0.05	< 0.05		
肝臓	4	1	0.33	<0.05~0.68	< 0.05	< 0.05	1	
	4	2	0.74	0.43	<0.05~0.16	< 0.05	< 0.05	

	2	1	0.46	<0.05~0.06	< 0.05	< 0.05	_
度文 n井太		2	0.51	0.12	< 0.05	< 0.05	
腎臓 -	4	1	0.64	<0.05~0.11	< 0.05	< 0.05	_
		2	1.0	0.21	< 0.05	< 0.05	_
	0	1	< 0.05	< 0.05	_	_	_
筋肉	2	2	< 0.05	< 0.05	_	_	_
4	1	<0.05~0.07	< 0.05	< 0.05	_	_	
	4	2	0.07	< 0.05	< 0.05	_	_
	2	1	0.08	< 0.05	< 0.05		_
脂肪		2	0.11	<0.05~0.10	< 0.05	< 0.05	-
	4	1	0.12	< 0.05	< 0.05	_	_
		2	0.25	0.07	< 0.05	< 0.05	_
	9	1	0.15	< 0.05	< 0.05		_
	2	2	0.11	0.06	< 0.05	< 0.05	
小腸	4	1	0.19	<0.05~0.06	< 0.05	< 0.05	_
		2	0.22	0.07	< 0.05	< 0.05	_
	2	1	5.6	0.13	< 0.05	< 0.05	_
沙山477	4	2	3.3	0.22	< 0.05	< 0.05	_
注射部 一位筋肉	4	1	11	<0.05~0.14	< 0.05	< 0.05	_
		2	34	0.23	< 0.05	< 0.05	
	2	1	0.73	< 0.05	< 0.05	_	_
血漿	<u> </u>	2	0.44	0.08	< 0.05	< 0.05	_
1111.9%	4	1	1.0	0.06	< 0.05	< 0.05	_
	4	2	1.2	0.13	< 0.05	< 0.05	_

2 定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

3 検出限界: 0.05 μg/g

4 5

6

7

8

9

10

11

牛(ホルスタイン種、3~6か月齢、雄4頭/時点/投与群及び雄1頭/対照群)に塩酸 セフチオフル製剤を5日間筋肉内投与(1 mg(力価)/kg 体重/日、対照群:無投与)し、 最終投与1、3、5、7及び9日後の組織中セフチオフル及びその代謝物をDFCに変 換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル 当量で示した。

結果を表17に示した。最終投与1日後において、筋肉以外の全組織からセフチオ フルが検出されたが、最終投与9日後までに、肝臓を除く各組織のセフチオフル濃度 1 は定量限界未満となった。(参照 313、314) [エクセネル RTU 概要 p.15-1] [エクセネル RTU 2 添付資料 15-1]

3 4

表 17 牛におけるセフチオフル塩酸塩 5 日間筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	最終投与後時間(日)							
水丘水纹	1	3	5	7	9			
筋肉	< 0.05	< 0.05	< 0.05	_	_			
肝臓	0.46 ± 0.09	<0.05~0.90	0.15 ± 0.09	<0.05~0.15	<0.05~0.25			
腎臓	0.40 ± 0.14	$0.07\!\pm\!0.02$	< 0.05	< 0.05	_			
脂肪	0.08 ± 0.02	< 0.05	< 0.05	_	_			
小腸	0.07 ± 0.02	< 0.05	< 0.05	_	_			
投与部位筋肉	$3.57\!\pm\!1.12$	0.34 ± 0.23	0.13 ± 0.10	<0.05~0.11	< 0.05			

n=4、-: 分析せず。

平均生標準偏差(定量限界未満の個体が含まれる場合は、平均を算出せず範囲で示した。)

定量限界: 0.05 μg/g

8

10

1112

13

14

1516

5

6

7

牛(ホルスタイン種、 $1\sim6$ か月齢、雄 4 頭/時点/投与群及び雄 1 頭/対照群)に塩酸セフチオフル製剤を 5 日間筋肉内投与(1 mg(力価)/kg 体重/日、対照群:無投与)し、最終投与 1、3、5、7 及び 9 日後の組織中セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 18 に示した。最終投与 1 日後においては、筋肉以外の全組織からセフチオフルが検出されたが、最終投与 9 日後までに、肝臓及び投与部位筋肉を除く各組織のセフチオフル濃度は定量限界未満となった。(参照 313、315) [エクセネル RTU 概要 p.15-16] [エクセネル RTU 添付資料 15-2]

171819

表 18 牛におけるセフチオフル塩酸塩 5 日間筋肉内投与後の組織中残留濃度(ug/g)

		7.00									
組織	最終投与後時間(日)										
水 丘/400	1	3	5	7	9						
筋肉	< 0.05	< 0.05	< 0.05	_	_						
肝臓	0.60 ± 0.40	0.29 ± 0.34	<0.05~0.69	<0.05~0.35	<0.05~0.20						
腎臓	0.36 ± 0.10	<0.05~0.09	< 0.05	< 0.05	< 0.05						
脂肪	<0.05~0.22	<0.05~0.05	< 0.05	< 0.05	_						
小腸	0.10 ± 0.01	< 0.05	< 0.05	_	_						
投与部位筋肉	3.04 ± 0.58	$0.27\!\pm\!0.04$	0.13 ± 0.10	<0.05~0.11	<0.05~0.10						

n=4、一:分析せず。

平均士標準偏差(定量限界未満の個体が含まれる場合は、平均を算出せず範囲で示した。)

定量限界: 0.05 µg/g

222324

25

26

2728

20

21

b. 皮下投与

牛(ホルスタイン種、 $2\sim5$ か月齢、去勢雄 4 頭/時点/投与群及び去勢雄 1 頭/対照群)にセフチオフル製剤を単回皮下投与(6.6 mg(力価)/kg 体重、対照群:無投与)し、投与 1、2、5 及び 10 日後の組織中セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 19 に示した。投与 10 日後には腎臓及び小腸で 1/4 例に定量限界付近の濃度が、肝臓では全例に $0.05\sim0.35~\mu g/g$ が検出された以外は、定量限界未満であった。(参照 311、316) [エクセーデ C 及び S 概要 p.15-1] [エクセーデ C 及び S 添付資料 15-1]

表 19 牛におけるセフチオフル単回皮下投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

X 10 (C401)	X 10 TC4017 0 C7 7 A 7 7 TC									
組織	投与後時間(日)									
孙旦 /祖 人	1	2	5	10						
筋肉	0.24 ± 0.06	0.12 ± 0.04	< 0.05	< 0.05						
肝臓	0.51 ± 0.08	1.33 ± 0.22	0.73 ± 0.44	0.20 ± 0.13						
腎臓	3.32 ± 0.83	1.59 ± 0.54	0.20 ± 0.03	<0.05~0.07						
脂肪	0.96 ± 0.58	0.54 ± 0.20	<0.05~0.09	< 0.05						
小腸	0.54 ± 0.05	0.34 ± 0.07	0.09 ± 0.01	<0.05~0.05						
頬肉	0.57 ± 0.11	0.31 ± 0.17	< 0.05	< 0.05						
舌	0.74 ± 0.14	0.37 ± 0.11	<0.05~0.06	< 0.05						
投与部位直下筋肉	0.65 ± 0.10	0.51 ± 0.28	< 0.05	< 0.05						

n=4、-: 分析せず。

平均生標準偏差(定量限界未満の個体が含まれる場合は、平均を算出せず範囲で示した。)

定量限界: 0.05 μg/g

牛(ホルスタイン種、約2か月齢、雄4頭/時点/投与群及び雄1頭/対照群)にセフチオフル製剤を単回皮下投与(6.6 mg(力価)/kg 体重、対照群:無投与)し、投与1、2、5及び10日後の組織中の残留性を検討した。組織中セフチオフル及びその代謝物をDFCに変換し、さらに DCAに変換した後、HPLCによって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 20 に示した。筋肉では投与後 5 日、脂肪、小腸、頬肉、舌及び投与部位直下筋肉では投与後 10 日に全例で定量限界未満となった。投与 10 日後でも肝臓では全例に $0.29\sim0.69~\mu g/g$ 、腎臓では 1/4 例に $0.21~\mu g/g$ のセフチオフルが検出された。(参照 311、317)[エクセーデ C 及び S 概要 p.15-13] [エクセーデ C 及び S 添付資料 15-2]

表 20 牛におけるセフチオフル単回皮下投与後の組織中残留濃度(µg/g)

X 20 (CASI)	70 = 77 77 平山入 1 次 1 及 7 风 1 版次 (Lists)								
組織	投与後時間(日)								
水丘/和X	1	2	5	10					
筋肉	0.20	0.18	< 0.05	< 0.05					
肝臓	1.75	1.17	1.08	0.40					
腎臓	2.29	1.83	0.31	<0.05~0.21*					
脂肪	0.32	0.29	<0.05~0.06	< 0.05					
小腸	0.70	0.64	<0.05~0.10	< 0.05					
頬肉	0.94	0.48	<0.05~0.06	< 0.05					
舌	0.65	0.65	<0.05~0.09	< 0.05					
投与部位直下筋肉	0.44	0.44	<0.05~0.09	< 0.05					

 $\begin{array}{c} 21 \\ 22 \end{array}$

定量限界: 0.05 μg/g

*:定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

② 牛 (乳汁)

a. 筋肉内投与

2 施設 (施設 1 及び 2) において泌乳牛 (ホルスタイン種、 $2\sim6$ 歳、雌 3 頭/投与群) にセフチオフルナトリウム製剤を 5 日間筋肉内投与(2 又は 4 mg(力価)/kg 体重/日)し、投与前、第 $1\sim4$ 回投与のそれぞれ 12 及び 24 時間後、最終投与 12、24、36、48、60、72、84 及び <math>96 時間後の乳汁中のセフチオフルの残留性を検討した。乳汁中セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 21 に示した。第 4 回の投与 24 時間を除いて、各投与のそれぞれ 24 時間 後には全例が検出限界未満となった。(参照 312) [エクセネル RTU 参考資料 2- p.5]

表 21 牛におけるセフチオフルナトリウム 5 日間筋肉内投与後の乳汁中残留濃度 (uo/o)

12		$(\mu g/g)$											
	投与量		採材時点(時間)										
	(mg(力価)/kg	第1	日	第2日		第3日		第4日		第5日			
	体重/日)	12	24	12	24	12	24	12	24	12	24	36	48
	2	<0.05~ 0.06*	<0.05	0.06	<0.05	0.06	<0.05	0.08	< 0.05	0.06	<0.05	<0.05	_
	2	0.06	<0.05	0.07	<0.05	0.05	< 0.05	<0.05 ~0.08	< 0.05	<0.05 ~0.08	<0.05	<0.05	_
	4	0.09	<0.05	0.13	<0.05	0.12	< 0.05	0.11	< 0.05	0.10	< 0.05	<0.05	
	4	0.12	<0.05	0.13	<0.05	0.11	< 0.05	0.10	<0.05 ~0.06	0.11	< 0.05	<0.05	_

上段は施設 1、下段は施設 2

n=3、-: 分析せず。

*:定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

検出限界: 0.05 μg/g

巡乳牛(ホルスタイン種、 $3\sim8$ 歳、12 頭)に塩酸セフチオフル製剤を5 日間筋肉内投与(1 mg(力価)/kg 体重/日)し、投与前、最終投与12、24、36、48、60、72、84 及び96 時間後の乳汁中の残留性を検討した。乳汁中セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 22 に示した。最終投与 84 時間後には全例が定量限界未満となった。(参照 313、318) [エクセネル RTU 概要 p.15-31] [エクセネル RTU 添付資料 15-5]

表 22 牛におけるセフチオフル塩酸塩 5 日間筋肉内投与後の乳汁中残留濃度 (µg/g)

		最終投与後時間(時間)								
	12	12 24 36 48 60 72 84 96								
乳汁	$0.06 \pm$	<0.05~	<0.05~	<0.05~	<0.05~	<0.05~	<0.05	<0.05		
4141	$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$									

n=12、 定量限界: 0.05 μg/g

^{*:}定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

巡乳牛(ホルスタイン種、 $2\sim8$ 歳、12 頭)に塩酸セフチオフル製剤を5 日間筋肉 内投与(1 mg(力価)/kg 体重/日)し、投与前、最終投与12、24、36、48、60、72、84 及び96 時間後の乳汁中の残留性を検討した。乳汁中セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後 HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 23 に示した。最終投与 60 時間後に全例が定量限界未満となった。(参照 313、319) [エクセネル RTU 概要 p.15-35] [エクセネル RTU 添付資料 15-6]

表 23 牛におけるセフチオフル塩酸塩 5 日間筋肉内投与後の乳汁中残留濃度 (µg/g)

	最終投与後時間(時間)							
	12	24	36	48	60	72	84	96
乳汁	$<0.05\sim 0.05*$	$<0.05\sim 0.05$	< 0.05	<0.05~ 0.06	< 0.05	< 0.05	_	_

n=12、 -: 測定せず。 定量限界: 0.05 μg/g

b. 皮下投与

巡乳牛 (ホルスタイン種、 $4\sim6$ 歳、12 頭) にセフチオフル製剤を単回皮下投与 (6.6 mg(力価)/kg 体重/日) し、投与前、投与 12、24、36、48、60、72、84 及び 96 時間 後の乳汁中の残留性を検討した。乳汁中セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 24 に示した。投与後 12~84 時間までに各時点最大で 6/12 例にセフチオフルが僅かに検出されたが、投与 96 時間後には全例とも定量限界未満となった。(参照 311、320) [エクセーデ C 及び S 概要 p.15-25] [エクセーデ C 及び S 添付資料 15-5]

表 24 牛におけるセフチオフル単回皮下投与後の乳汁中残留濃度 (µg/mL)

	- 1		1017 0 = 2	<i>y</i> • • • • •				TIME (PE	, 11111			
測	定		投与後時間 (時間)									
対	象	0	12 24 36 48 60 72 84 96									
乳	江	< 0.05	<0.05~	<0.05~	<0.05~	<0.05~	<0.05~	<0.05~	<0.05~	< 0.05		
于山	11	<0.05	0.05*	0.06	0.08	0.08	0.07	0.05	0.05	<0.05		

n=12、 定量限界: 0.05 μg/mL

 $\begin{array}{c} 25 \\ 26 \end{array}$

巡乳牛(ホルスタイン種、12 頭) にセフチオフル製剤を単回皮下投与(6.6 mg(力価)/kg 体重/日) し、投与前、投与 12、24、36、48、60、72、84、96、108、120、132 及び 144 時間後の乳汁中の残留性を検討した。乳汁中セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 25 に示した。投与後 $24\sim48$ 時間までに最大で 5/12 例にセフチオフルが僅かに検出されたが、投与 60 時間後には全例とも定量限界未満となった。(参照 311、

321) [エクセーデ C 及び S 概要 p.15-28] [エクセーデ C 及び S 添付資料 15-6]

^{*:}定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

^{*:}定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

表 25 牛におけるセフチオフル単回皮下投与後の乳汁中残留濃度 (µg/mL)

測定対象							
例足列家	0	12	24	36	48	60	72
	< 0.05	< 0.05	<0.05~ 0.08*	<0.05~ 0.07	$<0.05\sim 0.05$	< 0.05	< 0.05
乳汁	84	96	108	120	132	144	
1211	< 0.05	< 0.05	<0.05	<0.05	<0.05	< 0.05	

n=12、 定量限界: 0.05 μg/mL

② 豚

a. 筋肉内投与

2 施設において豚 (交雑種(LW)、 $2\sim2.5$ か月齢、去勢雄、3 頭/時点/投与群及び 1 頭/対照群) にセフチオフルナトリウム製剤を 3 日間筋肉内投与 (3 又は 6 mg(力価)/kg 体重/日) し、最終投与 1、3、7、10 及び 15 日後の組織中濃度について検討した。セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 26 に示した。最終投与 7 日後には、6 mg/kg 体重/日投与群の血漿を除き、全試料で検出限界 (0.05 μg/g) 未満となった。(参照 312) [エクセネル RTU 参考資料 1- p.284]

表 26 豚におけるセフチオフルナトリウム 3 日間筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

X 20 //	投与量	施設					45 45 87
組織	ステ重 (mg(力価)/kg			取於仅	与後時間(日	1)	
////494	体重/日)		1	3	7	10	15
	3	1	0.17	< 0.05	< 0.05		_
	0	2	0.12	< 0.05	< 0.05	_	_
肝臓		1	0.24	< 0.05	< 0.05	_	_
	6	2	0.24	<0.05~ 0.06*	< 0.05	< 0.05	
	3	1	0.51	<0.05~0.07	< 0.05	< 0.05	
腎臓		2	0.30	< 0.05	< 0.05		_
	C	1	0.73	0.08	< 0.05	< 0.05	
	6	2	0.63	0.08	< 0.05	< 0.05	_
	3	1	0.17	< 0.05	< 0.05	_	_
筋肉		2	0.14	< 0.05	< 0.05		_
נאממ	6	1	0.24	< 0.05	< 0.05	_	_
	U	2	0.22	< 0.05	< 0.05	_	_

^{*:}定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

	3	1	0.24	<0.05~0.08	< 0.05	<0.05	
脂肪		2	0.16	< 0.05	< 0.05	_	_
カ日かり		1	0.31	0.08	< 0.05	< 0.05	_
	6	2	0.27	<0.05~0.06	< 0.05	<0.05	
	3	1	0.34	< 0.05	< 0.05	_	_
	ن ن	2	0.15	< 0.05	< 0.05	_	_
小腸	6	1	0.39	<0.05~0.10	< 0.05	< 0.05	_
	Ç	2	0.24	< 0.05	< 0.05	_	_
	3	1	0.21	< 0.05	< 0.05	_	_
沙台中华四	ົນ	2	0.31	< 0.05	< 0.05	_	_
注射部 位筋肉		1	0.56	< 0.05	< 0.05	_	_
[<u>3</u> 2,1/,7] F 3	6	2	0.58	<0.05~0.10	< 0.05	<0.05	_
	9	1	7.1	0.37	< 0.05	< 0.05	_
血 將	3	2	2.3	0.24	< 0.05	< 0.05	
血漿	6	1	8.7	0.66	0.07	< 0.05	< 0.05
	U	2	4.1	0.48	< 0.05	< 0.05	_

- : 分析せず。検出限界: 0.05 µg/g

*:定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

234

5

6

1

豚(品種不明、約2~3か月齢、去勢雄及び雌各2頭/時点/投与群及び去勢雄1頭/対照群)に塩酸セフチオフル製剤を3日間筋肉内投与(3 mg(力価)/kg 体重/日、対照群:無投与)し、最終投与12、24、36、48及び72日後の組織中残留濃度を測定した。セフチオフル及びその代謝物をDFCに変換し、さらにDCAに変換した後、HPLCによって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

8

結果を表 27 に示した。最終投与 72 時間後には筋肉、肝臓及び小腸の全例が定量限界 未満となった。(参照 313、322) [エクセネル RTU 概要 p.15-39] [エクセネル RTU 添付資料 15-9]

101112

13

14

表 27 豚におけるセフチオフル塩酸塩 3 日間筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

	· - ·	4.88								
組織	最終投与後時間(時間)									
水土水以	12	24	36	48	72					
筋肉	0.26 ± 0.06	0.09 ± 0.02	0.07 ± 0.03	<0.05~0.06*	< 0.05					
肝臓	0.51 ± 0.03	0.22 ± 0.10	0.11 ± 0.05	<0.05~0.05	< 0.05					
腎臓	1.30 ± 0.22	0.50 ± 0.12	0.26 ± 0.12	0.12 ± 0.01	$0.05\!\pm\!0.01$					
脂肪	0.48 ± 0.06	0.21 ± 0.04	0.12 ± 0.04	0.08 ± 0.01	<0.05~0.05					
小腸	0.62 ± 0.11	0.25 ± 0.06	0.13 ± 0.04	0.07 ± 0.01	< 0.05					
投与部位筋肉	2.14 ± 0.90	1.02 ± 0.44	0.51 ± 0.40	0.18 ± 0.12	<0.05~0.72					

n=4、 平均 ± 標準偏差、 定量限界: 0.05 μg/g

^{*:}定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

2 豚(ジャーマンランドレース種、約4か月齢、去勢雄及び雌各3頭/時点/投与群及び 各1頭/対照群)に塩酸セフチオフル製剤を3日間筋肉内投与(3 mg(力価)/kg 体重/日、 3 対照群:無投与) し、最終投与 12 及び 120 時間後の組織中残留濃度を測定した。セフ 4 チオフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によっ 5 て測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。 6

結果を表 28 に示した。最終投与 12 時間後には、全ての組織にセフチオフルが検出さ れた。120時間後には投与部位筋肉で3/6例にセフチオフルが検出されたが、他の組織 では検出されなかった。(参照 313、323) [エクセネル RTU 概要 p.15-54] [エクセネル RTU 添 付資料 15-10

10 11 12

7

8

9

表 28 豚におけるセフチオフル塩酸塩 3 日間筋肉内投与後の組織中残留濃度(ug/g)

組織	最終投与後時間 (時間)					
// // // // // // // // // // // // //	12	120				
筋肉	0.24 ± 0.057	<0.03				
肝臓	0.589 ± 0.449	<0.1				
腎臓	1.192 ± 0.362	<0.1				
肋間部脂肪	0.398 ± 0.043	<0.1				
腹膜脂肪	0.360 ± 0.085	<0.1				
投与部位筋肉	1.318 ± 1.173	<0.03~0.053*				
肺	1.404 ± 0.359	<0.1				

13 14

定量限界:筋肉 0.03 μg/g、肝臓・腎臓・脂肪・肺 0.1 μg/g

: 定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

15 16

17 18

19

20

21

豚(交雑種、約2か月齢、去勢雄及び雌各2頭/時点/投与群並びに去勢雄1頭/対照群) にセフチオフル製剤を単回筋肉内投与(5.20 mg(力価)/kg 体重/日、対照群:無投与)し、 投与14、28、42、56及び70日後の組織中残留濃度を測定した。セフチオフル及びそ の代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結 果は、セフチオフル当量で示した。

22 23

結果を表 29 に示した。投与部位筋肉では投与 42 日後の 2/4 例に残留物が検出された が、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び小腸では投与 14 日後で全例とも定量限界未満となっ た。(参照 311、324) [エクセーデ C 及び S 概要 p.15-32] [エクセーデ C 及び S 添付資料 15-10]

24 25 26

表 29 豚におけるセフチオフル単回筋肉内投与後の組織中残留濃度(ug/g)

					100		
組織	投与後時間(日)						
於土利权	14	28	42	56	70		
筋肉	<0.10*2	< 0.10	_		_		
肝臓	< 0.10	< 0.10	_	_	_		
腎臓	< 0.10	< 0.10	_	_	_		
脂肪	< 0.10	< 0.10	_	_	_		
小腸	< 0.10	< 0.10	_		_		
投与部位筋肉	10.89	0.45	<0.10~0.28*	< 0.10	< 0.10		

n=4、定量限界: 0.10 μg/g

*:定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

 豚(ヨークシャー交雑種、約11か月齢、去勢雄及び雌各3頭/時点/投与群並びに各1頭/対照群)にセフチオフル製剤を単回筋肉内投与(5.0 mg(力価)/kg 体重/日、対照群:無投与)し、投与14、28、42、56及び70日後の組織中残留濃度を測定した。セフチオフル及びその代謝物をDFCに変換し、さらにDCAに変換した後、HPLCによって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 30 に示した。投与部位筋肉以外の組織中の濃度は投与 14 日後までに定量限 界未満となった。(参照 311、325) [エクセーデ C 及び S 概要 p.15-41] [エクセーデ C 及び S 添付資料 15-11]

表 30 豚におけるセフチオフル単回筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

11 1/2/11 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 12 1								
組織 -	投与後時間(日)							
	14	28	42	56	70			
筋肉	< 0.10	_	_	_	_			
肝臓	< 0.10	_	_	_	_			
腎臓	< 0.10	< 0.10	< 0.10	< 0.10	< 0.10			
皮膚/脂肪	< 0.10	_	_	_	_			
脂肪	< 0.10		_		_			
投与部位筋肉	24.4 ± 13.6	5.89 ± 2.25	1.18 ± 0.94	<0.10~2.07*	<0.10~0.405			

n=6、 -: 分析せず、 定量限界: 0.10 μg/g、平均±標準偏差

2. セフチオフルにおける抗菌活性の作用機序及びタイプ

セフチオフルの属する β -ラクタム系抗生物質の作用機序は、細菌の細胞壁の合成を阻害することによる殺菌作用である。(参照 1、3、39: 資料 1、3、39)

細菌は細胞膜の外側に細胞壁を持っており、その主成分はペプチドグリカンである。ペプチドグリカンの生合成の終盤においてペプチドの架橋を形成する架橋酵素群は、ペニシリンと結合するために PBP と呼ばれる。

β-ラクタム系抗生物質共通の作用機序として、その部分構造である β -ラクタム環が PBP の活性中心に特異的に結合して PBP を不活化し、ペプチドグリカンの合成を阻害 する。セファロスポリン系は 7-アミノセファロスポラン酸を母核とし、第三世代セファロスポリンはグラム陰性菌に対する抗菌力が優れていることが特徴とされている。(参照 1、2、3、39、268、269: 資料 1、2、3、39、100 追加資料 100 追加資料 100

前述した作用機序によって、セフチオフルの属する β -ラクタム系抗生物質は PBP に結合してペプチドグリカンの合成を阻害し、菌体の破裂を誘起することで殺菌作用を示す。したがって、 β -ラクタム系抗生物質は、菌分裂に先立つ菌細胞の伸長及び菌分裂時、即ち、増殖中の細菌に殺菌作用を示す特徴を持つ。(参照 1、3: 資料 1、3)

3. セフチオフルの抗菌スペクトル及び感受性分布

(1) 抗菌スペクトル

セフチオフルは他の第三世代セファロスポリン系抗生物質と同様に、耐性因子を獲得

^{*:}定量限界未満の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。

していない多くのグラム陽性及びグラム陰性菌に対して広域スペクトルの *in vitro*活性を有するが、腸球菌、カンピロバクター及び *Pseudomonas* spp.に対して活性を示さない。(参照 47、62、65: 資料 47、62、65)

セフチオフルナトリウム、セフチオフル及びセフチオフル塩酸塩は、溶液中でイオン化したセフチオフルとして存在していると考えられるため、本評価書の対象となるセフチオフル製剤の抗菌スペクトルは、セフチオフルナトリウムの MIC により、評価が可能と判断される。

各菌種に対するセフチオフルの MIC を表 31 に示した。セフチオフルは、Enterococcus属を除くグラム陽性菌、大腸菌、Salmonella Typhimurium、Klebsiella 属及び Pasteurella multocida 等のグラム陰性菌に対して抗菌活性を示した。なお、大腸菌に対する薬剤感受性試験において、大腸菌 WZM120 (acrA/B欠損変異株)が大腸菌 W4680 (WZM120 の親株) よりも感受性が高かったが、これはセフチオフルが排出タンパクによって大腸菌 W4680 の菌体から排出されている可能性があると考察されている。(参照 41: 資料 41)

表 31 セフチオフルの抗菌スペクトル (参照 41、45、47: 資料 41、45、47)

菌種	菌株名等	MIC (μg/mL)
グラム陽性菌		·
Bacillus subtilis	ATCC6633	0.1
Enterococcus faecalis	ATCC10541	25
Staphylococcus aureus	FDA 209-P JC-1	0.78
S. aureus	ATCC9144	0.39
Staphylococcus epidermidis	ATCC12228	0.39
グラム陰性菌		
Actinobacillus pleuropneumoniae	ATCC27088	0.004
Bordetella bronchiseptica	ATCC19395	>64
Enterobacter aerogenes	ヒト臨床分離株*4	1.56
E. aerogenes	ヒト臨床分離株*5	50
E. aerogenes	ヒト臨床分離株*6	25
Enterobacter cloacae	ヒト臨床分離株*4	0.39
E. cloacae	ヒト臨床分離株*5	>100
E. cloacae	ヒト臨床分離株*6	>100
Escherichia coli	ATCC10536	0.2
E. coli	ATCC25922	0.5
E. coli	NIH JC-2	0.2
E. coli	W4680 *1	0.5
E. coli	WZM120*2	0.015
Histophilus somni	ATCC43625	0.001
Klebsiella pneumoniae	ATCC10031	0.1
Mannheimia haemolytica	ATCC14003	0.008
Pasteurella multocida	ATCC15743	0.002
Pseudomonas aeruginosa	ATCC27853	32
Salmonella Chole <u>r</u> aesuis	ATCC19430	0.5
Salmonella Typhimurium	LT2 SGSC230 *3	0.5
Serratia marcescens	ヒト臨床分離株*4	0.78
S. marcescens	ヒト臨床分離株*5	100
S. marcescens	ヒト臨床分離株*6	>100

^{17 *1} Escherichia coli WZM120 の親株

^{18 *2} acrA/B欠損変異株

- 1 *3 LPS の O 抗原等が欠損した LPS deep rough 変異株
- 2 *4 セフォタキシム感受性株
- 3 *5 セフォタキシム耐性株
- 4 *6 オフロキサシン耐性株

【8/7 WG 指摘事項】

41、42:資料41、42)

- ○Salmonella Choleraesuis のスペルミスを修正すること
- ○Enterobacter 属、Serratia 属の MIC を記載すること

【事務局より】

- OSalmonella Choleraesuis は修正致しました。
- 〇Enterobacter 属及び Serratia 属の MIC を記載いたしました。御確認をお願いいたします。なお、参照 45(資料 45)の 1 ページにセフチオフルの抗菌スペクトルはセフォタキシムとほぼ同等だったと報告されております。

また、セフチオフル及びその代謝物の DFC は黄色ブドウ球菌、Streptococcus uberis

及び大腸菌に対して抗菌活性を示し、これら3種の被験菌株に対して経時的に殺菌活性 を測定したところ、セフチオフル及び DFC はそれぞれ殺菌作用が認められただけでな

く、セフチオフルと DFC を混和した場合に殺菌作用の相乗効果が認められた。(参照

5

6

7

8

9

9

10

11 12

13

14

15

16

17

18

19

(2) 国内外の家畜の病原菌(有効菌種等)に対するセフチオフルの MIC の分布

① 国内の牛由来細菌に対するセフチオフルの MIC

評価対象動物用医薬品の対象疾病である牛の細菌性肺炎、趾間フレグモーネ及び産褥熱の罹患牛から分離された細菌に対するセフチオフルの MIC は表 32 のとおりである。 Fusobacterium necrophorum 及び、Porphyromonas asaccharolytica 及び大腸菌 8/7 WG 指摘事項を除く全ての菌種での MIC 分布域は $0.0125\sim0.5~\mu g/mL$ であった。 F. necrophorum 及び P. asaccharolytica において、明確ではないものの二峰性を示し、ブレークポイントを 1 又は 0.5 とした場合の耐性率はそれぞれ 15 又は 30%であった。 (参照 $52\sim54$ 、56、57、355、356:資料 $52\sim54$ 、56、57、246、247)

20照 52~54、56、57、355、356: 資料 52~54、56、57、246、247)【事務局より】参照 54 に係る菌株の分離年について、申請者から資料の提出がありましたので追記し

21 22 ました。

表 32 国内の牛由来病原細菌に対するセフチオフルの MIC (ug/mL)

表 62 国口* / 日水/n////和国(C/I) * 5 C /) ペ / / * * / INIO (μg/IIII)							
菌種	分離年	株	MIC 範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	参照:	
		数	$(\mu g/mL)$	$(\mu g/mL)$	$(\mu g/mL)$	資料	
//			·				
牛呼吸器病由来細菌							
Histophilus somni	1979	1	0.025	計算	計算	52:52	
	1988	1	0.025	不能	不能	52 . 52	
H. somni	$2005 \sim$	44	≤0.125~0.5	0.5	0.5	53 : 53	
	20087^{*2}					əə . əə	
H. somni	<u>2008</u>	15	≤0.025	≤0.025	≤0.025	54:54	
Mannheimia haemolytica	1985 ~	30	≤0.0125~0.05	_	0.05		
	1987					52:52	
	1988 ~	30	≤0.0125~0.20		0.10	52 . 52	
	1992						

M. haemolytica	2005 ~	39	≤0.125	≤0.125	≤0.125	53:53
	200 <u>8</u> 7*3					
M. haemolytica	<u>2008</u>	32	$\leq 0.025 \sim 0.2$	≤ 0.025	≤ 0.025	54:54
Pasteurella multocida	1985 ~	30	≤0.0125~0.39	1	0.20	
	1987					FO . FO
	1988 ~	30	≤0.0125~0.39		0.39	52:52
	1992					
P. multocida	2007~	141	≤0.125	≤0.125	≤0.125	* 0 * 0
	2008					53:53
P. multocida	2008	106	≤0.025~0.2	≤0.025	≤0.025	54:54
小計		499	0.025~0.39			
趾間フレグモーネ由来細菌						
Fusobacterium necrophorum	2004	20	≤0.063~4	0.25	2	56:56
Porphyromonas asaccharolytica		33	≤0.063~8	0.25	4	56 : 56
小計			≤0.063~8			
産褥熱由来細菌						
F. necrophorum	2005~	29	≤0.06~0.125	≤0.06	≤0.06	57:57
Arcanobacterium pyogenes	2006	151	≤0.06~0.25	0.06	0.06	57:57
Escherichia coli		168	≤0.06~>128	0.5	1	57:57
小計			≤0.06~>128			
合計			0.025~>128			

^{1 -:}報告なし。

7

8 9

10

11

4

② 国内の豚由来細菌に対するセフチオフルの MIC

<u>2006</u> 年に評価対象動物用医薬品の対象疾病である豚の呼吸器病の罹患豚から分離された細菌(分離年不明)に対するセフチオフルの MIC は表 33 のとおりである。 *Actinobacillus pleuropneumoniae、P. multocida、Haemophilus parasuis* 及び *Streptococcus suis* に対する MIC は 0.3~0.25 µg/mL であった。(参照 59、357: 資料 59、248)

【事務局より】菌株の分離年について、申請者から資料の提出がありましたので追記しました。

12 13

表 33 国内における豚由来細菌に対するセフチオフルの MIC

菌種	株数	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC 範囲 (μg/mL)
Actinobacillus pleuropneumoniae	121	≤0.03	≤0.03	≤0.03~0.12
Pasteurella multocida	60	≤0.03	≤0.03	≤0.03~0.12
Haemophilus parasuis	15	≤0.03	0.12	≤0.03~0.25
Streptococcus suis	15	≤0.03	≤0.03	≤0.03~0.12
合計	211			≤0.03~0.25

^{2 *1:}分離年不明

^{3 *2:44}株のうち30株について(残りの14株については分離年不明)

^{*3:39}株のうち15株について(残りの24株については分離年不明)

③ 海外の家畜等由来細菌に対するセフチオフルの MIC

a. 牛由来細菌に対するセフチオフルの MIC

1 2

3

4

5

b	
7	

$\mathbf{\circ}$		
_		
7		

表 34 に示した。

海外(米国、カナダ及びEU)における牛由来細菌に対するセフチオフルのMICを

表 34 (時/ドにおける十四末神圏に対するピノノスフ/レジ MIC (μg/IIL)												
菌種	分離国	分離年	株数	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	参照: 資料					
牛呼吸器病由来細菌												
Histophilus somni	米、加、 EU	—* 5	59	≤0.0019	≤0.0019	≤0.0019	46:46					
Mannheimia haemolytica	米、加、 EU	—* 5	42	≤0.0039~0.03	0.0078	0.015	46:46					
Pasteurella multocida	米、加、 EU	—* 5	48	≤0.0039~0.015	≤0.0039	≤0.0039	46:46					
小計			149	≤0.0019~0.03								
趾間フレグモーネ由来細菌												
Bacteroides fragilis	加	1993~ 1994	1	>32	—* 1	—* 1	50:50					
Porphyromonas asaccharolytica (Bacteroides melaninogenicus)	加	1993~ 1994	3	<0.03125~1.0	—* 1	—* 1	50:50					
Nonpigmented <i>Bacteriodes</i> sp.	加	1993~ 1994	3	0.0625~1.0	— *1	—* 1	50:50					
Fusobacterium necrophorum	不明	1993~ 1994	5	≤0.25	≤0.25	≤0.25	51:51					
小計			12	<0.03125~>32								
産褥熱由来細菌												
Arcanobacterium pyogenes	EU	—* 5	123	≤0.03~0.5	0.25	0.25	48:48					
F. necrophorum	EU	— *5	2	≤0.03~0.06	—* 1	_*1	48:48					
Staphylococcus aureus	米、加、 EU	—* 5	10	0.25~1.0	1.0	1.0	46:46					
Staphylococcus hyicus	米、加、 EU	—* 5	14	0.25~2.0	0.5	1.0	46:46					
Staphylococcus spp. *2	米、加、 EU	—* 5	11	0.13~1.0	0.5	1.0	46:46					
Streptococcus dysgalactiae	米、加、 EU	—* 5	15	≤0.0039	≤0.0039	≤0.0039	46:46					
Streptococcus uberis	米、加、 EU	—* 5	15	≤0.0039~0.06	0.03	0.03	46:46					
Bacteroides fragilis group *3	米不明	—* 5	29	≤0.0625~≥16	1	16	49:49					
Non-Bacteroides fragilis group *4	米不明	—* 5	12	0.125∼≥16	2	16	49:49					
F. necrophorum	米不明	— *5	17	≤0.0625	≤0.0625	≤0.0625	49:49					
F. necrophorum	不明	1987~ 1988	5	≤0.25	—* 1	—* 1	51:51					

小計	474	<0.0039~>32.0	
合計	635	<0.0019~>32.0	

^{1 *1:} 菌株数が少ないため、算出せず。

6 *5:分離年不明

7 8

9

b. 豚由来細菌に対するセフチオフルの MIC

海外(米国、カナダ及び EU)における牛豚由来細菌に対するセフチオフルの MIC を表 35 に示した。

101112

表 35 海外における豚呼吸器病由来細菌に対するセフチオフルの MIC (μg/mL)

菌種	分離国	株	MIC 範囲	MIC_{50}	MIC90	参
		数	(μg/mL)	(μg/mL)	(μg/mL)	照:資
			, -			料
Actinobacillus pleuropneumoniae	米、加、	50	≤0.0039~0.015	<0.0039	0.078	46:
71cmobacmus picuropricumomac	EU	50	_0.0000 0.010	_0.0033	0.070	46
Pasteurella multocida	米、加、	50	≤0.0039	≤0.0039	≤0.0039	46:
1 asteurena munocida	EU	50	_0.0033	_0.0033	≥0.0033	46
Salmonella Choleraesuis	米、加、	48	0.5~2.0	0.5	1.0	46:
Salmonella Choleraesuis	EU	40	0.5 2.0	0.5	1.0	46
Strontococcus quis	米、加、	49	≤0.0039~0.25	0.0078	0.13	46:46
Streptococcus suis	EU	49	_0.0059 0.25	0.0076	0.15	40.40
合計		197	≤0.0039~2.0			

13 注:分離年不明

1415

c. 牛及び豚以外の動物から分離された細菌に対するセフチオフルの MIC (参考)

海外 (米国、カナダ及び EU) における牛及び豚以外の動物由来細菌に対するセフチオフルの MIC を表 36 に示す。

171819

20

16

表 36 海外における牛及び豚以外の動物から分離された細菌に対するセフチオフルの MIC (μg/mL)

1,110 (M8,11112)							
菌種	動物種	分離国	株数	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	参照:
				(μg/mL)	(μg/mL)	(μg/mL)	資料
グラム陽性菌							
	イヌ、						
Clostridium perfringens	鶏、食品	不明	10	$\leq 0.25 \sim 4.0$	4	4	51:51
	由来						
Corynebacterium pyogenes	*1	不明	1	< 0.06	—* 2	—* 2	44:44
Enterococcus faecalis	*1	不明	4	0.5~>32	2	>32	44:44
(Streptococcus faecalis)	1	71.071	4	0.0 702		/52	44.44
Streptococcus agalactiae	*1	不明	5	< 0.06	< 0.06	< 0.06	44:44
Staphylococcus aureus	*1	不明	7	0.5~>32	1.0	32	44:44

^{2 *2:} coagulase negative staphylococci (S. warneri, S. chromogenes, S. xylosus, S. epidermidis)

^{3 *3:}このグループには、B. fragilis、B.ovatus、B.thetaiotamicron 及び B.uniformis が含まれる。

^{4 *4:}このグループには、B. levi、B. macacae、P. bivia、Prevotella corporis、P. denticola、P. heparinolytica、P. loescheii、

⁵ P. melaninogenica、P.oralis 及び Porphyromonas asaccharolytica が含まれる。

Streptococcus bovis	*1	不明	1	< 0.06	_*2	_*2	44:44
Streptococcus dysgalactiae	*1	不明	3	< 0.06	< 0.06	< 0.06	44:44
Streptococcus equi	馬	米、加、 EU	12	≤0.0019	≤0.0019	≤0.0019	46:46
S. equi subsp. zooepidemicus	馬	米、加、 EU	48	≤0.0019	≤0.0019	≤0.0019	46:46
Streptococcus suis type II	*1	不明	26	≤0.06~0.15	≤0.06	≤0.06	44:44
Streptococcus uberis	*1	不明	6	≤0.06~0.13	≤0.06	0.13	44:44
小計			123	0.0019~>32			
グラム陰性菌							
Actinobacillus pleuropneumoniae	*1	不明	9	≤0.06	≤0.06	≤0.06	44 : 44
Bacteroides fragilis	イヌ	不明	2	2~4	—* 2	—* 2	51:51
Bacteroides fragilis group *3	馬	不明	32	0.125~ <u>></u> 16	8	≥16	49:49
Non-Bacteroides fragilis group *4	馬	不明	12	0.25~4	1	4	49:49
Bordetella bronchiseptica	*1	不明	5	>32	>32	>32	44:44
Escherichia coli	*1	不明	10	0.25	0.25	0.25	44:44
E. coli	七面鳥	米、加、 EU	40	0.13~1.0	0.25	0.5	46:46
Fusobacterium necrophorum	馬	不明	16	≤0.0625	≤0.0625	≤0.0625	49:49
Histophilus somni	*1	不明	29	≤0.06~0.13	≤0.06	≤0.06	44:44
Mannheimia haemolytica	*1	不明	119	≤0.06	≤0.06	≤0.06	44:44
Pasteurella multocida	*1	不明	27	≤0.06	≤0.06	≤0.06	44:44
Peptostreptococcus anaerobius	馬	不明	12	0.125~1	0.125	0.125	49:49
Pseudomonas aeruginosa	*1	不明	3	16~64	—* 2	—* 2	44:44
Salmonella Choleraesuis	*1	不明	2	1~2	_*2	_*2	44:44
Salmonella Typhimurium	*1	不明	7	0.25~1.0	0.5	1.0	44:44
小計			325	0.0625~64			
合計			448	0.0019~64			

- *1: 牛、豚、羊、馬、鶏、イヌ及びネコの病畜由来及び臨床分離株
- 2 *2: 菌株数が少ないため、算出せず。
- *3:このグループには、B. fragilis、B. ovatus、B. thetaiotamicron 及びB. uniformis が含まれている。
- 4 *4:このグループには、B. levi、B. macacae、Prevotella bivia、Prevotella corporis、Prevotella denticola、Prevotella heparinolytica、Prevotella loescheii、Prevotella melaninogenica、Prevotella oralis 及び Porphyromonas asaccharolytica が含まれている。

(3) 指標細菌及び食品由来病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布

評価対象動物用医薬品の対象家畜は牛及び豚であり、それらに由来する食品媒介性病原細菌としては、グラム陰性菌であるカンピロバクター及びサルモネラがある。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及びグラム陽性菌である腸球菌である。

国内では、JVARM における家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査において大腸菌及びサルモネラ属菌に対するセフチオフルの MIC が調査されている (表 37、38)。

① 国内における牛及び豚由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性

JVARM によって、国内で $2000\sim2011$ 年の各年度に牛及び豚から分離されたサルモネラ属菌に対するセフチオフル及びセフォタキシムの MIC を調査した。報告された MIC の最大値は $2~\mu g/m L$ であった(表 37)。(参照 $70\sim77$ 、255、 $271\sim273$:資料 $70\sim77$ 、追加資料 5、 $20\sim22$)

カンピロバクター属菌及び腸球菌に関してはセファロスポリン系抗生物質に対して自然耐性を示すため、MIC は調査されていない。

表 37 国内の牛及び豚から分離されたサルモネラ属菌に対するセフチオフル及びセフォタキシムの MIC (μg/mL) 及び耐性率

畜種	調査年	分離株数	MIC範囲	耐性株数	耐性率(%)	参照:資料
牛	2000	21		_	_	80、271:80、追加20
	2001	4	0.5	<u> </u>	_	80、272:80、追加21
	2002	2	$0.5 \sim 2$	_	_	80、273:80、追加22
	2003	0		0	0	70:70
	2004	0	_	0	0	71 : 71
	2005	0	_	0	0	72:72
	2006	0	_	0	0	73 : 73
	2007	0		0	0	74:74
	2008*3	_			_	76 : 76
	2009*3	_		<u> </u>	_	77 : 77
	2010 *2, 3	94	0.5~1	0	0	255:追加5
	2011 *2、3	50	$0.5 \sim 64$	5	10	255:追加5
	小計	172	$0.5 \sim 64$	5	2.9	
豚	2000	29		_	_	80、271:80、追加20
	2001 4		$0.5 \sim 2$	_	_	80、272:80、追加21
	2002	2	0.5 02	_	_	80、273:80、追加22
	2003	4		0	0	70:70
	2004	8	_	0	0	71:71
	2005	6	_	0	0	72:72
	2006	9	<u> </u>	0	0	73:73
	2007	7		0	0	74:74
	2008	_		<u> </u>	_	75 : 75
	2009			-	_	76 : 76
	2010*2	59	0.5~128	1	1.7	255:追加5
	2011 *2	63	0.5~1	0	0	255:追加5
	小計	201	$0.5 \sim 128$	1	0.5	
	合計	373	$0.5 \sim 128$	6	1.6	

-:報告なし

*1:ブレークポイントを2004~2006年に8 µg/mLと設定して耐性率を算出した。

то

*2:2010 及び 2011 年はセフォタキシムに対する感受性であり、ブレークポイントは 4 μ g/mL と設定して耐性率を算出した。

*3:2008~2011 年は病性鑑定由来分離株

また、牛及び豚から分離された大腸菌に対するセフチオフル及びセフォタキシムの耐性率についても低く推移し、明らかな変動はみられていない(表 38)。(参照 77、81、82:資料 77、81、82)

表 38 国内の牛及び豚から分離された大腸菌に対するセフチオフル及びセフォタキシムの MIC (μg/mL) 及び耐性率

畜種	調査年	分離株数	MIC範囲	ブレーク ポイント	耐性株数	耐性率(%)	参照:資料
牛	2000	162	0.1~1.56	6.25	0	0	77、82:77、82
	2001	172		8	0	0	77、82:77、82
	2002	179	$\leq 0.125 \sim 2$	8	0	0	77、82:77、82
	2003	133		8	0	0	77、82:77、82
	2004	124		8	0	0	77、82:77、82
	2005	138		8	1	0.7	$72,\ 77:72,\ 77$
	2006	149		8	0	0	73、77:73、77
	2007	130		8	2	1.5	74、77:74、77
	2008	289	≦0.13∼1	8	0	0	75、255:75、追加 5
	2009	265	≦0.13∼1	8	0	0	76、255:76、追加 5
	2010*	293	0.5~4	4	1	0.3	255:追加5
	2011*	273	$0.5 \sim 4$	4	1	0.4	255:追加5
小計		2663					
豚	2000	149	0.1~0.78	6.25	0	0	77、82:77、82
	2001	152		8	0	0	77、82:77、82
	2002	136	$\leq 0.125 \sim \geq 512$	8	0	0	77、82:77、82
	2003	121		8	0	0.8	77、82:77、82
	2004	136		8	2	1.5	71、77:71、77
	2005	152		8	0	0	72、77:72、77
	2006	126		8	0	0	73、77:73、77
	2007	106		8	1	0.9	74、77:74、77
	2008	144	≦0.13~2	8	0	0	75、255:75、追加 5
	2009	138	≦0.13∼1	8	0	0	76、255:76、追加 5
	2010*	140	0.5~32	4	2	1.4	255:追加5
	2011*	145	0.5~32	4	2	1.4	255:追加5
小計		2003					
合計		4666					

-:報告なし

1*: 2010 及び 2011 年はセフォタキシムに対する感受性を測定した。

② 海外における動物由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性

米国では、FDA が実施している全国抗菌性物質耐性菌モニタリングシステム (NARMS) においてサルモネラ属菌に対するセフチオフルの MIC が調査されており、その結果を表 39 に示した。セフチオフルの耐性率は、牛由来サルモネラ属菌に<u>おい対し</u>ては 1999 年頃から増加し、近年では約 15~20%で推移している。豚由来サルモネラに<u>おい対し</u>ても同様に 1999 年頃から検出されし、牛由来株に比べて低いものの、過去 10 年間では約 2~4%で推移している。なお、家畜由来の大腸菌については、牛及び豚由来株を対象とした調査は行われていない。 (参照 205:資料 205) 荒川専門委員修文

15 表 39 米国における牛及び豚由来サルモネラ属菌<u>での</u>に対するセフチオフルの耐性株 16 数及び耐性率の推移(参照 205:資料 205) 荒川専門委員修文

	訓	電工	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	合計
	牛	調査 株数	24	284	1610	1,388	893	1008	670	607	329	389	439	443	200	247	8,531
		耐性	0	6	67	136	102	175	141	81	71	73	68	72	29	53	1,074

	株数	(0.0)	(2.1)	(4.2)	(9.8)	(11.4)	(17.4)	(21.0)	(13.3)	(21.6)	(18.8)	(15.5)	(16.3)	(14.5)	(21.5)	(13)
	(%)															
豚	調査 株数	111	793	876	451	418	379	211	308	301	304	211	111	120	111	4,705
	耐性 株数 (%)	0 (0.0)	1 (0.1)	17 (1.9)	6 (1.3)	9 (2.2)	12 (3.2)	9 (4.3)	6 (1.9)	11 (3.7)	6 (2.0)	6 (2.8)	5 (4.5)	5 (4.2)	2 (1.8)	95 (2)

1 注:ブレークポイントは8 ug/mL

3 表 40 その他の海外における牛由来サルモネラ属菌及び大腸菌に対するセフチオフルの 4 MIC (μ g/mL)

菌種	株数	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	参照:資料
		$(\mu g/mL)$	(μg/mL)	$(\mu g/mL)$	
Escherichia coli	188	0.13~>32.0	0.5	0.5	48:48
Salmonella spp.	28	$0.06\sim 2.0$	1.0	1.0	46:46

4. セファロスポリン系抗生物質に対する薬剤耐性菌、薬剤耐性決定因子の耐性機序等 (1)耐性の基本的機序

セファロスポリン系抗生物質の作用機序は、他の β-ラクタム系抗生物質と同様に、

PBP に結合して、細菌の細胞壁合成を阻害して殺菌作用を示す。セフチオフルも他のセファロスポリン系抗生物質と同様の作用機序を持つことから、細菌は、①β-ラクタマー

11 ゼ産生による薬剤の不活化、②薬剤の標的となる PBP の変化(薬剤に対する結合親和 12 性の低下又は代替可能な新たな PBP の発現)及び③薬剤透過性の変化の 3 つの機序に

① β-ラクタマーゼ産生による薬剤の不活化による耐性発現

より耐性化する。(参照1、3、99:資料1、3、99)

 β -ラクタマーゼ産生による耐性獲得は大腸菌やサルモネラといったグラム陰性の腸内細菌科菌種で多くみられており、 β -ラクタマーゼ産生はこれらの菌種において最も主な耐性因子であると考えられている。2000年において、340種の β -ラクタマーゼが同定されている。(参照 207、208:資料 203、204)

【8/7 WG 指摘事項】腸内細菌科菌種で統一すべき。 【事務局より】御指摘に従い、修正致しました。

β・ラクタマーゼは、Ambler の分子分類として知られる、その</u>アミノ酸一次配列の相同性や β・ラクタマーゼ遺伝子の塩基配列の相同性に基づいた系統発生的知見及びその酵素活性や基質特異性に基づく機能により分類 (Ambler の分子分類) される (表 41)。 Ambler の分子分類において、β・ラクタマーゼは $A\sim D$ の 4 つのクラスに分類され、このうちクラス A、C 及び D は、いずれも酵素活性の中心にセリン残基を持っているため、セリン・β・ラクタマーゼと呼ばれる。また、クラス B は酵素活性の中心にセリン残基ではなく金属イオンである Zn^{2+} を有するため、メタロ・β・ラクタマーゼ(亜鉛・β・ラクタマーゼ)と呼ばれる。各分類の概要は以下のとおりである。(参照 1、99、136、146、168、207、274、276、286: 資料 1、99、136、146、168 203、追加資料 23、25、35)

a. クラス A β-ラクタマーゼ

2 肺炎桿菌、大腸菌及びサルモネラ属菌等のグラム陰性桿菌が産生する R プラスミド性の クラス A β-ラクタマーゼは、オキシイミノセファロスポリン、セファマイシン及びカル 3 バペネムを分解するものとして、ESBL、CTX-M型β-ラクタマーゼ等が知られている。 4 これらの酵素は、通常、クラブラン酸等の β-ラクタマーゼ阻害剤により阻害される。 5 TEM-、SHV-由来 ESBL は、TEM-1、-2 及び SHV-1 等のペニシリナーゼの遺伝子に 6 7 数か所の変異が起こり、1~数か所のアミノ酸残基の置換が発生することにより第三世 8 代セファロスポリンを分解することが可能となった一群の β-ラクタマーゼである。 9 CTX-M 型 β-ラクタマーゼは、TEM-及び SHV-由来 ESBL と比べ、β-ラクタマーゼ阻 害剤であるスルバクタムにより阻害されにくいという性質を示す。TEM-、SHV-及び 10 CTX-M型β-ラクタマーゼ遺伝子は、伝達性の巨大プラスミドにより伝達される。その 11 遺伝子型から TEM 型及び SHV 型等に分類される。 クラス A β-ラクタマーゼのうち、 12 <u>突然変異によってアミノ酸一次配列が変異したβ-ラクタマーゼは、更に、第三及び第四</u> 13 14 世代セファロスポリンも分解するため、ESBLと呼ばれる。 荒川専門委員修文 これらに加え、肺炎桿菌や大腸菌がプラスミド依存的に産生する、セフォタキシム等の 15 第三世代セファロスポリンを分解する CTX-M 型 B-ラクタマーゼもある。これらの 16 CTX-M型β-ラクタマーゼを産生する大腸菌やサルモネラ属菌が牛、家きん及び食肉か 17 ら分離されている。(参照 142、144、210、2861、89、91、99、106、109、112、133、 18 19 136~138、140、141、145、146、158、159、162~166、168:資料 142、144、207、 追加資料 35 資料 1、89、91、99、106、109、112、133、136~138、140、141、145、 20 21 146, 158, 159, 162~166, 168)

【8/7 WG 指摘事項】広域活性の ABPC を分解する TEM 型、SHV-1 型 β -ラクタマーゼを原型とし、さらにそれが突然変異によって云々。 TEM 型、SHV-1 型のもとは何かということを記載されたほうがいいよいと思います。

【事務局より】御指摘に従い記載を修正致しました。御確認をお願いいたします。

22 23

24

25

26

27

28

29

30

31

32 33

3435

1

b. クラス C β-ラクタマーゼ

腸内細菌科<u>菌種、及び</u>緑膿菌等のグラム陰性桿菌が産生し、多くが染色体性である。

多くの大腸菌は染色体上に AmpC 遺伝子を保有するが、その発現量が低いためセファロスポリンに感受性を示す。しかし、この AmpC 遺伝子のプロモーター及びアテニュエーター領域における突然変異により AmpC β-ラクタマーゼを大量に産生し、大腸菌が第三世代セファロスポリン系抗生物質に対する耐性を獲得することがあるが、この突然変異の頻度は低いと報告されている。

また、第三世代セファロスポリンやセファマイシンを分解する CMY 型と呼ばれる AmpC β -ラクタマーゼをプラスミド依存的に産生する大腸菌やサルモネラ属菌が報告されている。(参照 91、99、102、104~107、116、126、128、136~138、141、144~147、151、152、154、166、168、179、266、280、281:資料 91、99、102、104~107、116、126、128、136~138、141、144~147、151、152、154、166、168、179、追加資料 15、29、30)

c. クラス D β-ラクタマーゼ (OXA 型)

腸内細菌科<u>菌種及び</u>、緑膿菌等のグラム陰性桿菌が産生し、ペニシリナーゼの 範疇に入るが、オキサシリンも分解する。(参照 1、141、146、168、170、282: 資料 1、141、146、168、170、追加資料 31) 近年、OXA-48 等の OXA 型カル バペネマーゼを産生する *K. pneumoniae* や大腸菌が欧州地域の医療現場や(机 上配布資料 1) 家畜等からも分離されている。(参照 338:追加資料 83) 荒川専門 委員修文

7 8 9

10

11

12

1314

15

16

1 2

3

4

5

6

d. クラス B β-ラクタマーゼ (カルバペネマーゼ)

メタローβ-ラクタマーゼ(亜鉛ーβ-ラクタマーゼ)とも呼ばれ、イミペネムを効率よく分解し、更にその他のカルバペネム系抗生物質(パニペネム、メロペネム)に対しても、中若しくは高度の耐性を示す。染色体性、プラスミド性含め、 Bacteroides fragilis、Serratia marcescens、K. pneumoniae、大腸菌を含むグラム陰性菌で VIM型、IMP型、NDM型等のメタローβ-ラクタマーゼが確認されている。(参照 1、136、138、141、146、168、170:資料 1、136、138、141、146、168、170) 荒川専門委員修文

【8/7 WG 指摘事項】

Serratia marcescens のスペルを修正すること。

【事務局より】

御指摘に従い修正致しました。

1 表 41 機能及び分子分類法による主な β-ラクタマーゼの分類 (参照 276: 追加資料 25)

D. l. Ll.	Ambler の 各種薬剤による阻害				
Bush-Jacoby の機能分類 (2009)	分子分類(サ ブクラス) (1980)	基質	CA/TZB*1	EDTA	代表的な酵素名
1	С	CPs^{*2}	_	_	E. coliAmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	С	CPs	_	_	GC1, CMY-37
2a	A	PCs*3	+	_	PC1
2b	A	PCs, CPs	+	_	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	ESCs*4, モノバ クタム	+	_	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	A	PCs	_	_	TEM-30, SHV-10
2ber	A	ESCs, モノバク タム	_	_	TEM-50,
2c	A	カルベニシリン	+	_	PSE-1, CARB-3
2ce	A	カルベニシリン, セフェピム	+	_	RTG-4
2d	D	クロキサシリン	+/- *6	_	OXA-1, OXA-10
2de	D	ESCs	+/-	_	OXA-11, OXA-15
2df	D	CPs*7	+/-	_	OXA-23, OXA-48
2e	A	ESCs	+	_	СерА
2f	A	CPs	+/-	_	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	B(B1)	CPs		+	IMP-1, VIM-1, NDM-1, SPM-1
	B(B3)				L1, GOB-1, FEZ-1
3b	B(B2)	CPs	_	+	CphA, Sfh-1
NI	未知				

2 *1:CA; クラブラン酸、TZB; タゾバクタム

3 *2:セファロスポリン類

4 *3:ペニシリン類

5 *4: 基質拡張型セファロスポリン類

6 *5: 未分類

7 *6: 不定

8 *7:カルバペネム類

9

1011

12 13

14

② 薬剤の標的となる PBP の変化

PBP の変異による耐性は黄色ブドウ球菌や肺炎球菌等のグラム陽性菌<u>及び</u> <u>Haemophilus influenzae</u> で一般的にみられる耐性機構であるが、だけでなく、グラム陰性菌である大腸菌、緑膿菌、Haemophilus influenzae、Nisseria 属、Acinetobacter 属及び *B. fragilis* でも報告されている。(参照 1、99:資料 1、99)

【8/7 WG 指摘事項】

OPBP の変異による耐性は黄色ブドウ球菌や肺炎球菌などのグラム陽性菌及び Haemophilus

influenzae のグラム陰性菌で一般的に見られる耐性機構であると記載されています。グラム陰性菌としては *H. influenzae* が一般的だと思います。しかし、グラム陰性菌でも報告されているという方向にしたほうがよい。

〇肺炎球菌や黄色ブドウ球菌で見られる耐性は、H. influenzae での耐性とは少し異なるので、文章を書き加えること。

【事務局より】御指摘に従い修正致しました。御確認をお願いいたします。

1 2

 また、既に発現している PBP に加え、新たに β -ラクタム系抗生物質が結合しにくい PBP を発現してペプチドグリカンの合成を代替する耐性機序もある。黄色ブドウ球菌においては外来性に獲得したける mecA遺伝子の産物であるの PBP・2a が付加的に発現して β -ラクタム系の薬剤に耐性となることが知られており、Enterococcus faeciumにおいても類似の機構が報告されている。(参照 1、99:資料 1、99) 肺炎球菌でも、生来保有していた PBP の遺伝子と外来性に獲得した異種の細菌の PBP の遺伝子とが組換えを起こし、ペニシリンに阻害されにくい新たな PBP を獲得しペニシリン系に耐性化することが知られている。(机上配布資料 3) 荒川専門委員修文

③ 薬剤透過性の変化による耐性発現

a. 外膜透過性の低下による耐性

大腸菌ではポーリンタンパクの OmpF 及び OmpC が欠損することでセファロスポリン系抗生物質の透過性が減少し、耐性が発現することが知られている。(参照 1、

99、107:資料 1、99、107)

b. 薬剤の排出亢進による耐性

 セフチオフルをペリプラズム空間から能動的に排出するトランスポーターが大 腸菌において示唆されている。(参照 41: 資料 41) また、緑膿菌においてはトランスポーターに関わる mexA-mexB-oprMの変異が、結果として β -ラクタム系抗生

物質の外膜透過性の減少を引き起こすと考えられている。(参照1、91:資料1、9)

以上のように、緑膿菌及び一部のグラム陰性桿菌にとって薬剤透過性の変化等によ

る耐性の発現が重要である。一方、大腸菌やサルモネラ属菌といった腸内細菌科菌種

における耐性の発現の多くは、染色体性及び獲得性β-ラクタマーゼによる薬剤の不活

化であると考察され、β-ラクタマーゼが存在しない菌株においてはポーリンの減少又は排出ポンプの作用が変化している知見もあるが、現時点での耐性発現の報告は少な

(2) 交差耐性

① 化学構造が類似するもの及び交差耐性を生ずる可能性のあるものの名称及び化学構造式

い。(参照 107、268、91:資料 107、追加資料 17、資料 91)

セファロスポリン系抗生物質は 7-アミノセファロスポラン酸を母核とする。この母核は 4 員環の β -ラクタム環と隣接した 6 員環のジヒドロチアジン環から成る。(参照 107: 資料 107) セフチオフルは、セファロスポリン核の 7β 位のアミノアシル置換基としてオキシイミノ-アミノチアゾリル基を有する(表 42)。オキシイミノ-アミノチア

ゾリル基はセフチオフルだけでなく、セフトリアキソン、セフォタキシム、セフチゾキシム及びセフポドキシムなどの多くのヒト用抗菌薬である第三世代セファロスポリン系抗生物質においても同様に、7位側鎖の共通な部分構造である(表 42)。(参照 89、107、275、241~244:資料 89、107、追加資料 24、228~231)
 細菌が ESBL や AmpC β・ラクタマーゼ等の耐性決定因子を獲得すると、細菌はこれら薬剤に対して交差耐性を示す。

- 1 表 42 セフチオフルと関連するヒト用第三世代セファロスポリン系抗生物質の概要(参照
- 2 288~292: 追加資料 37~41)

	· 但加具作 31 °41/	
主成分名	セフチオフル	
	OCH ₃ H H H CO ₂ H O	
分子式	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₇ S ₃	
主成分名	セフトリアキソン	セフォタキシム
	CH ₃	OCH3 H H CO2H OCH3 CO2H OCH3
分子式	$C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$	$C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$
一般名	セフトリアキソンナトリウム水和物	セフォタキシムナトリウム
適応症	敗血症、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等	敗血症、感染性心内膜炎、急性気管支炎、肺 炎、膀胱炎等
用法・用	_	成人に対して、通常、1 日 1~2g (力価) を 2
量	1回又は2回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。	回に分けて静脈内又は筋肉内に注射する。
主成分名	セフチゾキシム	セフポドキシム
	N O O H	S N O CH ₃ H ₂ N O CH ₃
分子式	$C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$	$C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$
一般名	セフチゾキシムナトリウム	セフポドキシムプロキセチル
適応症	急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等	皮膚感染症、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等
用法・用	_	成人に対して、通常、セフポドキシムプロキ
量	キシムとして1日20~70 mg (力価) を、	セチルとして1回100 mg (力価) を1日2
	3~4回に分けて肛門内に挿入する。	回食後経口投与する。
主成分名	セフタジジム H ₂ C	
	H ₃ C CO ₂ H	
分子式	C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O ₇ S ₂	
一般名	セフタジジム水和物	
適応症	敗血症、感染性心内膜症、急性気管支炎、肺 炎、膀胱炎等	
用法・用	成人に対して、通常、1日1~2g(力価)を	
量	2回に分けて静脈内注射する。	

2

1

3

4 5

6	
7	

β-ラクタ ゼ
0 - 1 - 1

8

9 10

11

12 13

14 15

> 16 17

18 19 20

2122

23

24 25

26

27 28

29 30 31

32 33

34

35

② ESBL 及び AmpC の β-ラクタム系抗生物質に対する交差耐性

ESBL 及び AmpC β-ラクタマーゼは、β-ラクタム系抗生物質に対して交差耐性をも たらす。表 43 にその主な酵素学的特性を示した。(参照 276: 追加資料 25)

表 43 ESBL 及び AmpC β-ラクタマーゼの主な酵素学的特性

β-ラクタマー ゼ	セフォタキシ ム/セフタジ ジム	セフォキシチン	セフェピム	イミペネム	クラブラン酸 による阻害
ESBL	+	_	+		+
AmpC	+	+	_	_	_

- ・ESBL は、セフォタキシム、セフタジジム及び他の第三世代セファロスポリン系 抗生物質に対する交差耐性を付与するとともに、モノバクタム (例えば、アズト レオナム)、ペニシリン、アンピシリン、更に第一及び第二世代セファロスポリン 系抗生物質に対する交差耐性を付与するが、セファマイシン、B-ラクタム阻害薬の 併用 (例えば、アモキシシリンークラブラン酸)及びイミペネムに対する分解活 性はないか又は弱い。
- ·AmpC β-ラクタマーゼは、ペニシリン、アンピシリン、アモキシシリン、クロキ サシリン、カルベニシリン、セファマイシン (例えば、セフォキシチン)、第一世 代セファロスポリン系抗生物質(例えば、セファピリン)、第二世代セファロスポ リン系抗生物質(例えば、セファレキシン)、第三世代セファロスポリン系抗生物 質 (例えば、セフチオフル)及びβ-ラクタム阻害薬の併用 (例えば、アモキシシ リンークラブラン酸)等に交差耐性を付与するが、更にモノバクタム(例えば、ヒ トで用いられるアズトレオナム) に対して様々な活性を示す。(参照 104: 資料 104) アズトレオナムは、クラス C型β-ラクタマーゼに対し、一般的に阻害活性を有する。 (参照 330、331: 追加資料 75、76)

(3)ESBL 又は AmpC β-ラクタマーゼ産生サルモネラ属菌又は大腸菌における多剤耐 性

サルモネラ属菌及び大腸菌においては、獲得した ESBL 又は AmpC β-ラクタマー ゼ遺伝子は、多剤耐性プラスミドの薬剤耐性遺伝子として伝達されることが多い。し たがって、第三世代セファロスポリン系抗生物質に耐性を示すサルモネラ属菌及び大 腸菌は、同系統の β-ラクタム系抗生物質に対して交差耐性を示すことに加えて、β-ラ クタム系抗生物質以外の抗菌性物質、即ち、フェニコール (例:フロルフェニコール、 クロラムフェニコール)、アミノグリコシド(例:ストレプトマイシン、ネオマイシ ン、カナマイシン)、スルホンアミド、テトラサイクリン、トリメトプリム等に対し ても多剤耐性を示す多くの報告がある。

また、近年では、フルオロキノロン系のシプロフロキサシンにも耐性を示す ESBL

産生サルモネラ属菌が臨床分離されている。これらの菌株は ESBL 産生プラスミドを保有し、gyrA 及び parA C が変異した菌株又はプラスミド上に ESBL とシプロフロキサシンに弱い耐性(MIC: $0.5~\mu g/mL$)を付与する qnrB 遺伝子を保有した菌株であったと報告されている。(参照 104、106、107~136、146、275: 資料 104、106、107~136、146、追加資料 24)

大の糞便由来大腸菌を用いて薬剤感受性試験を実施し、フルオロキノロン及びセファロスポリンに対する感受性に基づき分類したところ、フルオロキノロン及びセファロスポリンに耐性(FQ-CEPREC)、フルオロキノロンのみに耐性(FQREC)、セファロスポリンにのみ耐性(CEPREC)及びいずれの薬剤に対して感受性の株が、それぞれ22、14、10及び94株であった。この耐性株46株及び感受性株94株から無作為に抽出した35株の合計81株の系統発生グループはA、B1、B2及びDがそれぞれ12、21、19及び29株だった。FQREC株及びFQ-CEPREC株はグループDが多かった(7/14株及び13/22株)のに対し、CEPREC株はグループA、B1及びDの分布に差がなかった。また、グループDの株をパルスフィールドゲル電気泳動(PFGE)で分析したところ、FQ-CEPREC株はFQREC株は遺伝的に近縁であったが、CEPREC株は近縁ではなかった。これらのことから、大腸菌の多剤耐性機構として、キノロン耐性遺伝子の変異が起こった後で、CMY・2等のセファロスポリン耐性遺伝子が導入され多剤耐性となることが示唆されている。(参照326:追加資料71)

【田村専門委員コメント】P.39 の(3)とP.47 の(6)にESBL 産生大腸菌の多くがフルオロキノロン耐性を示すことを記載した方が良いと思う。機構の一つとしてフルオロキノロン耐性大腸菌にCMY-2 などのセファロスポリン耐性遺伝子が導入されて多剤耐性に成ることが示唆されている。(机上配布資料 1-1)

【8/7 WG 指摘事項】シプロフロキサシンに耐性を示すのは、parA ではなく parC ではないか? 【事務局より】

- 〇文献(参照 129 : 資料 129)を確認したところ「gyrA 及び parA の変異」ではなく、「gyrA 及び parC の変異」でしたので修正致しました。
- ○フルオロキノロンとの共耐性について: FQ 耐性大腸菌に CEP 耐性遺伝子が導入され多剤耐性となることについては追記致しましたので御確認をお願いいたします。

5. セフチオフルを主成分とする抗菌性物質の医療分野における重要性

第三世代セファロスポリン系抗生物質は、ヒトのサルモネラ感染症の抗菌性物質治療が必要であるときに、その治療に用いる薬剤の一つである。

サルモネラ感染症の治療において、第三世代セファロスポリン系抗生物質の代替治療薬としてはアンピシリン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤、ホスホマイシン及びフルオロキノロン系抗菌性物質がある。(参照85、88:資料85、88)

【8/7 WG 指摘事項】第三世代セファロスポリンに耐性を示すものは、β-ラクタム剤であるアンピシリンも無効となるため、アンピシリンは削除すべき。

【事務局より】御指摘に従い、削除しました。

第三世代セフェム系抗菌性物質は、「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」(平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定)において、ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんどないものとして、「I:きわめて高度に重要」にランク付けさ

れている。(参照84:資料84)

6. ハザードの特定に係る検討

(1)感染症病原菌について

ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症として、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(平成 10 年法律第 114 号。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。)として定義、公表されている感染症のうち、病原体が細菌であり、セファロスポリン系抗生物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症を抽出した。これらの感染症のうち、国内の牛及び豚由来の畜産食品を介して発症する可能性を考慮すべき感染症はサルモネラ感染症(チフス菌(Salmonella Typhi)及びパラチフス菌(Salmonella Paratyphi A)によるものを除く。以下同じ。)であると考えられた。(参照 88、267:資料 88、追加資料 16)

なお、カンピロバクター感染症については、セフチオフルや他のセファロスポリン系抗生物質はカンピロバクター属菌に対する抗菌活性が弱く、セファロスポリン系抗生物質はカンピロバクター感染症の治療には推奨されていない。(参照 66~68: 資料66~68)

また、感染性腸炎については、その初診時に、原因菌が特定されていない段階では フルオロキノロン系抗菌性物質又はホスホマイシンが選択され、初診時からの第三世 代セファロスポリン系抗生物質の投与は推奨されていが用いられることはない。(参 照 285: 追加資料 34) 荒川専門委員修文

病原性大腸菌による腸管感染症については、フルオロキノロン系抗菌性物質が第一 選択薬として用いられ、セファロスポリン系抗生物質は治療には一般的には用いられ ていない。(参照 88、285:資料 88、追加資料 34)

あることから、腸管出血性大腸菌は、フルオロキノロン系、ホスホマイシン及びカナマイシンが推奨薬とされている。

【事務局より】

前回 WG (8/7) で大腸菌についてハザードとすべきと御意見を頂きました。これに基づき、ハザードの特定に関する記載を整理いたしましたので、御確認をお願いいたします。

食品を介して発症する可能性のある感染症の治療薬に関する記載を、本項に整理しました。

(2) 常在菌による感染症の検討

動物の腸管に常在している大腸菌や腸球菌等についても、家畜等にセフチオフル製剤を使用した結果として耐性菌が選択される可能性はあるが、一般的にこれらの菌の病原性は非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられる。これらの菌の薬剤耐性菌が問題となるのは、食品を介してヒトの腸管等の細菌叢に定着し、間接的に医療環境を汚染した場合や尿路感染症に関与する場合であると考えられる。疾病治療のため医療機関に入院し、手術等を受けることで感染症に対する抵抗力が低下した患者では、大腸菌や腸球菌等による感染症は予後の悪化を招くため、医療現場では警戒されている。(参照 283:追加資料 32) これまでに家畜及びヒトから同一の薬剤耐性を獲得し、遺伝的性状の類似した腸内細菌

が分離される等の報告があることから、大腸菌や腸球菌等の常在菌についても、ハザードの特定について検討する必要がある。(参照 107、268、280、281:資料 107、追加資料 17、追加資料 29、30)

まず、腸球菌は一般に、牛及び豚の腸管に存在する常在菌の一種で、病原性は弱く、通常の健常者では腸球菌が感染症を引き起こす原因とはならない。<u>また、[Ⅲ.43.</u>(1)]で述べたとおり、セフチオフルは腸球菌はセファロスポリン系抗生物質に対して内因性の耐性を持つことから、セフチオフルは抗菌活性を示さない。バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)感染症が感染症法において五類感染症とされているが、VRE 感染症の治療には、オキサゾリジノン系抗菌性物質(商品名:リネゾリド)が用いられ、セファロスポリン系抗生物質は推奨薬とされていない。(参照 67:資料 67)更に、

次に、大腸菌は、牛及び豚の腸内細菌叢を構成する菌種であり、牛及び豚における 下痢症の主な原因菌とはならない。しかしながら、牛(まれに豚)は、ヒトに対して 強い病原性を示す腸管出血性大腸菌等の病原性大腸菌の健康を害する 0157 等の腸管 出血性大腸菌を保菌していることもある。国内及び海外で、牛から ESBL を産生する 腸管出血性大腸菌(O26及びO111)が分離されたとの報告がある。(参照327、337: 追加資料 72、82) [Ⅲ. 4. (1)]で述べたとおり、β-ラクタマーゼ産生による耐性獲 得は大腸菌等のグラム陰性の腸内細菌科菌種で多くみられており、β-ラクタマーゼ産 生はこれらの菌種において主な耐性因子であると考えられている。(参照268:追加資 料 17) また-JVARM における牛及び豚由来大腸菌のセフチオフルの耐性率は低く推移 し、明らかな変動はみられていないものの、健康な牛、豚及びこれらに由来する食肉 中から ESBL 産生大腸菌や CMY-2 産生大腸菌が検出されている。(参照 144、281: 資料144、追加資料30)分子疫学的解析からプラスミド上のこれらの耐性因子が牛及 び豚の腸管内でサルモネラ属菌に水平伝達している可能性も示唆されている。ことか ら、今後も日和見感染菌についてもモニタリングを継続し、必要に応じてハザードと して特定する必要について再検討する必要があると考えられる。(参照280、284:追 加資料 29、33)

一方で、ヒトの臨床現場においては、セファロスポリン系抗生物質は病原性大腸菌に起因する腸管感染症の治療には一般的には用いられていない。(参照 88:資料 88)感染性腸炎の初診時に、原因菌が特定されていない段階ではフルオロキノロン系抗菌性物質がホスホマイシンが選択され、初診時から第三世代セファロスポリン系抗生物質が用いられることはない。更に、病原性大腸菌性腸炎ではフルオロキノロン系抗菌性物質が第一選択薬であることから、ヒトにおける病原性大腸菌による腸炎の治療に悪影響を及ぼす可能性はないと考えられる。(参照 285:追加資料 34) しかし、ヒトの臨床現場においては、セファロスポリン系抗生物質は病原性大腸菌に起因する腸管感染症の治療に一般的にはセファロスポリン系抗生物質は用いられていない(参照 88:資料 88)。一方で、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられるが、各種の薬剤に感受性を示す一般の大腸菌による尿路感染症、腎盂腎炎及び敗血症では、第三世代セファロスポリン系抗生物質薬が用いられることも多く(参照 332:追加資料 77)、第三世代セファロスポリンに耐性を獲得した大腸菌の増加は、それらによる感染症の治療に重大な影響を及ぼす恐れがある。

【8/7 WG 指摘事項】腸球菌と大腸菌について、内因性の耐性を持ち、病原性の弱い腸球菌と、獲得耐性があり病原性の強いものもある大腸菌の違いが分かるように記載すべき。

【事務局より】御指摘に従い記載を修正致しました。御確認をお願いいたします。

1 2

(3)サルモネラ感染症

サルモネラ感染症<u>の治療薬として</u>は、第三世代セファロスポリン系抗生物質<u>の多く</u> は承認は取られていないものの、通常はサルモネラ属菌に対し強い抗菌効果を示すた め、が第一選択薬として用いられる事が多い<u>されている主要な腸管感染症である</u>。 「加専門委員修文

1991~200513年のに、国内におけるいてサルモネラ食中毒の患者数は、約12,000人が報告された1999年をピークとして、その後は減少しており、2013年に事件数34件、患者数861人が報告された。(参照96、97、310:資料96、97、追加資料55)

【8/7 WG 指摘事項】

○「1991~2005年」は「1999~2013年」にすべき。

【事務局より】御指摘に併せて、記載を修正いたしました。

7. ハザードの特定

ハザードとして特定される感染症の原因菌は、牛及び豚に対してセフチオフルを主成分とする動物用医薬品を使用すること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、ヒト用の第三世代セファロスポリン系抗生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。

牛及び豚の腸内細菌叢には、牛及び豚に対しては下痢症の主な原因菌とはならないものの、ヒトに対して強い病原性を示す腸管出血性大腸菌等の病原性大腸菌やヒトの健康を害する 0157 等の腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌、又はカンピロバクターを保菌していることがある。

ヒトの<u>病原性大腸菌に起因する腸管感染症腸管出血性大腸菌感染症の</u>治療には、通常、抗菌剤を使用しないか、抗菌剤を使用する場合にあっては、成人ではフルオロキノロン系抗菌性物質、小児ではこれに加えてホスホマイシン、カナマイシンなどの経口剤が用いられることから、大腸菌をハザードとしなかった。しかしながら、大腸菌については家畜及びヒトの腸管内でその耐性因子が腸内細菌間で水平伝達される可能性もあることから大腸菌の耐性因子について、発生及び暴露評価において必要に応じて検討する必要がある。一方で、食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられる、一般の大腸菌による尿路感染症、腎盂腎炎及び敗血症では、第三世代セファロスポリン系抗生物質薬が用いられることが多い。

また、カンピロバクターはセファロスポリンに対して *in vitro* における抗菌活性が低く、カンピロバクター感染症の治療にはセファロスポリン系抗生物質を使用しないことから、カンピロバクターをハザードとして特定し取り扱わなかった。

一方、ヒトのサルモネラ感染症の治療には第三世代セファロスポリン系抗生物質、又はフルオロキノロン系抗菌性物質等が使用される。

大腸菌やサルモネラ属菌においては、<u>染色体性 ampC遺伝子の発現調節に関与する領域や ampC遺伝子自体が欠落しており AmpC β -ラクタマーゼが産生されないため、及</u>

び獲得性β・ラクタマーゼによる薬剤の不活化が、セファロスポリン系抗生物質に対する主な耐性機序である。また、牛、豚及びこれらに由来する食肉中から ESBL や CMY 型等のβ・ラクタマーゼを産生する大腸菌やサルモネラ属菌が検出されている。 荒川専門委員修文

したがって、国内の牛及び豚由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症であり、かつヒトの医療分野において、第三世代セファロスポリン系抗生物質が治療薬として選択される可能性のある腸管感染症としては、サルモネラ感染症を考慮すべきと考えられた。

以上のことから、牛及び豚に対してセフチオフルを有効成分とする製剤を使用することにより選択される薬剤耐性菌が、牛及び豚由来の畜産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生した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性を評価すべきハザードとして、薬剤耐性サルモネラ属菌を特定した。またなお、牛及び豚由来の大腸菌について、病原性大腸菌に起因する腸管感染症の治療に一般的にセファロスポリン系抗生物質は用いられないものの、①食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられる、一般の大腸菌による尿路感染症等では、第三世代セファロスポリン系抗生物質薬が用いられること、②家畜に由来する食肉中から分離される腸管出血性大腸菌を含む大腸菌で ESBL や CMY 型等のβラクタマーゼを産生するものが報告されていること及びヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性はないと考えられるが、牛及び豚由来の畜産食品を介してヒトに伝播した③第三世代セファロスポリン系抗生物質に耐性を持つこれらの大腸菌の耐性決定因子が、ヒトの腸管内で他の腸内細菌科菌種に伝達される可能性があることから、評価すべきハザードとして、薬剤耐性大腸菌を特定した。牛及び豚由来の大腸菌の薬剤耐性決定因子についても発生及び暴露評価を実施する必要がある。荒川専門委

【田村専門委員コメント】ハザードとして大腸菌(EHEC を含む)を入れる必要があると考えています。その理由は以下のようなものです。

- (1) ヒトの臨床材料から分離される大腸菌と同じ遺伝子型の大腸菌(O25:H4-B2-ST313 など)が家畜やペットから分離されること。
- (2) セフチオフル投与でセファロスポリン耐性大腸菌が選択されること。
- (3) セファロスポリン系抗生物質は大腸菌に起因するヒトの感染症の治療に用いられること。
- (4) EHEC 感染症の治療にセファロスポリンは用いられないものの、牛由来の EHEC にセフチオフル耐性菌が認められ、セフチオフルと同様に重要な抗菌薬であるフルオロキノロン薬のハザードに EHEC が加えられていること。(机上配布資料 1-2)

【豊福専門委員コメント】ハザードとしては、大腸菌もいれたほうがいいような気がします。 【8/7 WG 指摘事項】

- ○「感染症を発生」は「感染症を発症」にすべき。
- 〇大腸菌もハザードとすべき。

 員修文

【事務局より】御指摘に併せて、記載を修正及び整理いたしました。御確認をお願いいたします。

Ⅳ. 発生評価に関する知見

発生評価では、評価指針の第2章第2の1に基づき、評価対象動物用医薬品が牛及び豚に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度を評価する。また、発生評価の範囲は、評価対象動物用医薬品を牛及び豚に使用した時点から、当該家畜又は当該

家畜から生産された畜産食品が農場を出るまでとする。

1 2 3

4

5

6

1. 畜産現場におけるセフチオフル耐性の状況

(1) セフチオフル製剤の使用後における耐性の状況

国内において $2003\sim2011$ 年にセフチオフルナトリウム製剤の使用実績のある農場の牛及び豚の直腸便から分離したサルモネラ属菌及び大腸菌に対する薬剤感受性が調査されている。(表 44、45)(参照 $236\sim240$:資料 $223\sim227$)

7 8 9

表 44 セフチオフルナトリウム製剤の使用に伴う牛由来株の薬剤感受性

菌種	調査年	分離	MIC 範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	耐性菌	耐性率	ブレークポーイント	参照: 資料
		株数	$(\mu g/mL)$	$(\mu g/mL)$	$(\mu g/mL)$	株数	(%)		
サルモネラ属菌	2003	0							236:223
	2005	0							237:224
	2007	0							238:225
	2009	6	1~2	1	2	0	0		239:226
	2011	9	1	1	1	0	0		240:227
大腸菌	2003	78	≦0.063∼8	0.25	0.5	3	4	8	236:223
	2005	72	$0.5\sim > 128$	0.5	16	23	32	8	237:224
	2007	72	$0.25 \sim 128$	0.25	16	15	21	8	238:225
	2009	76	0.25~>512	4	8	9	12	8	239:226
	2011	82	$0.25 \sim 16$	0.5	0.5	1	1	8	240:227

10 11

表 45 セフチオフルナトリウム製剤の使用に伴う豚由来株の薬剤感受性

菌種	調査年	分離 株数	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	耐性菌 株数	耐性率 (%)	ブレークホ゜イント	参照: 資料
サルモネラ属菌	2003	16	1~128	γ _φ , π.ε.,	128	4	25	8	236:223
	2005	0							237:224
	2007	0							$238\!:\!225$
	2009	0							239:226
	2011	0							240:227
大腸菌	2003	72	$0.25 \sim 8$	1	4	0	0	8	$236\!:\!223$
	2005	72	$0.25 \sim 8$	0.5	8	9	13	8	237:224
	2007	68	0.125~>128	0.25	0.5	6	9	8	$238\!:\!225$
	2009	60	0.25~>512	4	8	13	22	8	239:226
	2011	59	$\leq 0.125 \sim 2$	0.5	1	0	0	8	$240\!:\!227$

12

【田村専門委員コメント】P.42 のIV. 1. (1) に我々が実施した野外で難治性肺炎や産褥熱の牛に常用量のセフチオフルを投与したところ、投与した牛の一部から ESBL 産生大腸菌が分離され、CTX-M-2、CTX-M-14 や CMY2 のようなプラスミド媒介性の β - ラクタマーゼ遺伝子を保有していたという報告を引用していただければ幸いです。(机上配布資料 1-3)

【事務局より】御指摘及び文献の御紹介、ありがとうございます。前述のとおり、申請者の資料ではハザードをサルモネラ属菌としており、大腸菌のデータがございませんでした。今後、大腸菌に関する知見についても整理し、追記させて頂きます。

【事務局より】田村先生から御提供頂いた文献について、IVの2の(5)(p.57)に追記致しました。御確認をお願い致します。

1314

15

(2) 家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

JVARM における 2000~2011 年の家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査で、サルモ

ネラ属菌及び大腸菌のセフチオフル $(2000 \sim 2009 \ \mp)$ 又はセフォタキシム $(2010 \sim 2011 \ \mp)$ に対する MIC 分布域及び耐性率等を調査している(表 37、38)。

[III. 3. (3) ①]「国内における牛及び豚由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性」の表 37 で示したとおり、 $2000\sim2009$ 年は牛及び豚由来サルモネラ属菌から耐性株は分離されなかった。2010 年及び 2011 年は、セフォタキシムの MIC が調査されてフォタキシムを用いた 2010 年は豚由来、2011 年度は牛由来から耐性株が分離され、耐性率はそれぞれ 10%及び 1.7%であった。

大腸菌については、 $2000\sim2011$ 年は $0\sim1.5\%$ で推移していた([III. 3. (3) ①]表 38)。

また、2012年度に農林水産省で実施した平成24年度のと畜場における健康家畜由来細菌の薬剤耐性菌モニタリングにおける、牛及び豚由来大腸菌のセフォタキシムに対する耐性率はそれぞれ0及び1.5%であった(表46)。(参照287:追加資料36)

表 46 と 音場における牛及び豚由来大腸菌の薬剤感受性試験結果

動物種	調査 株数	薬剤	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	耐性株数 (%)	ブ νークポ イント (μg/mL)
牛	248	セファゾリン	≦1-128	≦1	2	1 (0.4)	32
		セフォタキシム	$\leq 0.5-2$	≦0.5	≦0.5	0 (0)	4
豚	195	セファゾリン	≦1-32	2	4	2(1)	32
		セフォタキシム	≤ 0. 5 -64	≦0.5	≦0.5	2(1.5)	4

(3) 家畜分野におけるセファロスポリン耐性に関するその他の知見

国内の牛及び豚由来のサルモネラ属菌及び大腸菌における ESBL 及び AmpC 型 β ラクタマーゼの報告を以下に示す (表 47)。

米国では、CTX-M型 β-ラクタマーゼの報告もあるが、牛、豚及び鶏等の<u>食用動物</u>家 畜から、CMY-2 β-ラクタマーゼを産生するサルモネラ属菌(*S.* Typhimurium、 *Salmonella* Heidelberg、*Salmonella* Newport 等)が多く報告される。(参照 107、264: 資料 107、追加資料 13)

欧州では、食用動物から分離されたサルモネラ属菌からは、TEM-52、SHV-2、-5及び-12及び多種類の CTX-M型 β -ラクタマーゼが多く検出され、特に大腸菌及びサルモネラ属菌での CTX-M型 β -ラクタマーゼの報告が増加していると報告されている。また、欧州では CMY-2 β -ラクタマーゼについての報告は限られているが、肉用鶏での報告が増加しえていると報告されている。(参照 140、298: 資料 140、追加資料 47)

1 表 47 国内で牛及び豚由来サルモネラ属菌及び大腸菌から分離された主な β-ラクタマー 2 ゼ

サル	モネラ属菌			
動物	β-ラクタ	分離年	概要	参照:資料
種	マーゼ			
牛	TEM	2002-	広島、肉用牛由来 4/21 株及び乳用牛由来 1/19 株から blaTEM	142:142
		2006	検出、セフォペラゾン他多剤耐性、S. Typhimurium 4 株、	
			non-typable 1 株(肉用牛由来)	
牛	CMY-2	2007	サルモネラ症罹患牛、多剤耐性、S. Typhimurium 3株は、	26:追加14
			CMY-2型プラスミド保有、セフォタキシムに耐性	
牛	CMY-2	2004-	S. Typhimurium、染色体上	293:追加42
	<u></u>	2006		·
牛	TEM-1 、	1977-	S. Typhimurium Cluster VII、多剤耐性	294:追加43
	CMY-2	2009		202 1/12 11
	CMY-2	2003	北海道、S. Newport、詳細不明、多剤耐性	295:追加44
豚	TEM	2002-	広島、8/17株から blaTEM 検出、セフォペラゾン他多剤耐性、	142: 142
		2006	S. Typhimurium	
豚	CMY-2	2007-	豚肉加工場 豚糞(270 検体(2 検体/農場))Salmonella	176 : 176
		2008	Infantis 5株のうち 2株がセファロスポリン等に多剤耐性	
大腸				
牛	CTX-M-2	2000-	岐阜、と畜場スワブ及び糞便のうち、と体スワブ 2/5 検体	144: 144
		2001	糞便 6/396 検体	
牛	CTX-M-2、	2002-	大腸菌症罹患牛、セファゾリン耐性株(セフォタキシムに	210:207
	TEM-1 、	2003	対する MIC は<=1~>32、>32 の 2 株はいずれも	
	CMY-2		CTX-M-2)、5/72 株	·····
牛	AmpC	2003-	健康家畜(牛・豚・鶏 985 株)の糞便由来大腸菌中、牛由	209:206
		2004	来1株	
豚	CMY-2 ,	2002-	セファゾリン耐性株 (MIC>512、セフォタキシムの MIC	210:207
	TEM-1	2003	は 16) 、大腸菌症罹患豚、1/157 株	
豚	CMY-2 、	2003-	健康家畜(牛・豚・鶏 985 株)の糞便由来大腸菌中、豚由	209:206
	CTX-M-2	2004	来 3 株(CTX-M-2 1 株、CMY-2 2 株)	

2. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性

(1) サルモネラ属菌及び大腸菌における第三世代セファロスポリン系抗生物質耐性機序

サルモネラ属菌は、他の腸内細菌科の細菌と異なり、染色体性 AmpC β -ラクタマーゼ遺伝子を保有していない(参照 105、136、146: 資料 105、136、146)。 したがって、第三世代セファロスポリンに耐性を示すサルモネラ属菌の多くは、プラスミド性の ESBL 又は CMY-2 等の AmpC 型 β -ラクタマーゼ遺伝子の獲得とその産生により耐性を示す。(参照 91、104、106、107、118、128、130、136~138、140、146、150、168~173: 資料 91、104、106、107、118、128、130、136~138、140、146、150、168~173) 荒川専門委員修文

また、第三世代セファロスポリン系抗生物質に対する耐性を示すサルモネラ属菌において、β-ラクタマーゼを産生せず、かつ外膜タンパクであるポーリンの減少又は能動的排出ポンプの作用が亢進していることによるとの報告は少なかった。(参照 91: 資料 91)

(2) ハザードの遺伝学的情報

サルモネラ属菌及び大腸菌の第三世代セファロスポリン系抗生物質に対する耐性を付与する AmpC β -ラクタマーゼ及び ESBL は、自己伝達能を有するプラスミドやインテグロン<u>転移性を持ったトランスポゾン</u>等の<u>遺伝因子伝達性の遺伝子</u>上に存在することが多い。(参照 118、130、138、144、146~150 : 資料 118、130、138、144、146~150) 荒川専門委員修文

ESBL/AmpC β -ラクタマーゼに関連するプラスミドは不和合性群 IncA/C、I1、N 等に分類される。(参照 138: 資料 138) 国内では、牛から IncA/C に関連する CMY-2 型 β -ラクタマーゼ産生 S. Typhimurium が分離された報告がある他、海外では、フランスで IncI1 に関連する CTX-M-1 β -ラクタマーゼ産生 S. Typhimurium DT104 の報告がある。(参照 262、265:追加資料 11、14)

また、サルモネラ属菌や大腸菌では、ESBL を産生する特定のクローンでヒトに病原性を持つ大腸菌 O25:H4 や S. Typhimurium DT104 等が報告されているが、これらの多くは家きんや鶏肉からの分離である。(参照 276: 追加資料 25) 国内では、CMY-2 β -ラクタマーゼ<u>の遺伝子</u>が染色体上に組み込まれた S. Typhimurium のクローンが牛から分離された一報告がある。(参照 293: 追加資料 42) 荒川専門委員修文

【8/7 WG 指摘事項】

〇インテグロンはそれ自体が転移性をもつものではないので、「転移性を持ったトランスポゾン」とすべき。

【事務局より】御指摘に従い、記載を修正いたしました。記載について御確認をお願いいたします。

(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得率(突然変異率)及び獲得の速度

in vitro の試験ではあるが、大腸菌において PBP の変異でセファロスポリン系抗生物質に耐性を獲得する株が出現すること<u>がは 1985 年に既に</u>報告されている。(参照 333:追加資料 78) が、大腸菌では PBP の変異によるセファロスポリン系抗生物質に対する耐性は一般的ではない。

サルモネラ属菌及び大腸菌のセフチオフル耐性への変異頻度に関する検討を行った。牛由来サルモネラ属菌及び大腸菌の各 3 株について、セフチオフルに対する耐性の発現頻度が検討された。耐性の発現頻度は検討したサルモネラ属菌及び大腸菌の全ての株で $<1\times10^9$ であった。ATCC(American Type Culture Collection)から<u>分与さ得ら</u>れたサルモネラ属菌分離株 1 株は、 6.6×10^9 の突然変異率であった。これらの成績から、サルモネラ属菌及び大腸菌の動物分離株ではセフチオフル耐性の獲得率(又は突然変異率)は極めて低いことが確認された。(参照 179: 資料 179)

【8/7 WG 指摘事項】

OPBP の変異による耐性は大腸菌では一般的ではないことを記載すべき。

【事務局より】御指摘に併せて、記載を修正及び整理いたしました。

(4)薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

① in vitro 及び in vivo 伝達試験

AmpC β-ラクタマーゼ及び ESBL を保有するプラスミドは、*in vitro* において大腸菌間あるいはサルモネラ属菌と大腸菌間で水平伝達することが数多く報告されている。 (参照 118、126、130、148、149、151: 資料 118、126、130、148、149、151)

in vitro の接合実験において、SGI1 を保有する 2 種の *Salmonella* Agona 及び 1 種の *Salmonella* Albany の接合供与菌から、伝達性プラスミド IncA/C に属するプラスミドの介助により、受容菌である 2 種の大腸菌に SGI1 が伝達され、受容大腸菌は多剤耐性を獲得した。また、介助するプラスミドとして CMY-2 AmpC β -ラクタマーゼを保有する IncA/C プラスミドを用いると、接合受容大腸菌には SGI1 に加え、CMY-2 遺伝子も伝達されていた。 (参照 261: 追加資料 10)

in vivo 試験では、子牛の腸管内で CMY-2 型 β-ラクタマーゼの遺伝子を媒介を保存 するプラスミドが大腸菌間及び大腸菌とサルモネラ属菌間で伝達され、この伝達にセフ チオフルの使用は影響しないことが報告されている。(参照 211:資料 208) 荒川専門 委員修文

② 水平伝達に関する分子疫学的解析

薬剤耐性決定因子のヒト-動物間及び細菌間での伝達に関してサルモネラ属菌が保有する β-ラクタマーゼ遺伝子の分子遺伝学的な相関性について、近年、多くの報告がなされている。

米国では、CMY-2 β -ラクタマーゼについて、ヒト及び家畜由来 \underline{O} サルモネラ属菌及び大腸菌の染色体及びプラスミドの分子遺伝学的解析により、CMY-2 産生によるサルモネラ属菌のセフチオフル耐性はプラスミドによる伝達によって獲得されること及び耐性を獲得したサルモネラのサブタイプ(S. Typhimurium、S. Typhimurium subsp. Copenhagen 、S. Agona 及び S. Newport 等)が広がっている可能性があることが報告されている。また、サルモネラでは S. Newport の菌株と $bla_{\text{CMY-2}}$ を担うプラスミドの間に一定の関係がみられる一方で、大腸菌では菌株の種類とプラスミドが多様であったことも報告されている。(参照 118、126、147、151、154:資料 118、126、147、151、154) 荒川専門委員修文

一方、スコットランドで $1990\sim2011$ 年にヒト及び家畜等から分離された多剤耐性 S. Typhimurium DT104 の全遺伝子の系統解析では、ヒトとそれ以外の動物ではそれ ぞれの分子遺伝学的に派生した系統群の間に関連性がほとんど認められないことから、 DT104 相互間の水平伝播はほとんど起こっていないことが示唆された。(参照 257: 追加資料 6)この多剤耐性遺伝子に ESBL や AmpC の遺伝子が含まれていたかは確認できなかった。

ヒトから多く分離される CTX-M-15 型 ESBL を産生する大腸菌が、牛等からも報告されている。(参照 334、335: 追加資料 79、80) また、病原性大腸菌で ESBL を産生する株に関する報告は現時点で多くはないが、欧州で \underline{o} 2011 年 \underline{o} 報告では、に大腸菌O104:H47の ESBL 産生株はがヒトの食中毒事例からの多く分離であり、ており、前者は、牛との関連性は少ないと報告されているが(参照 336: 追加資料 81)、野菜等の汚染を介してヒトに感染したと考えられている。また、牛等の動物からべ口毒素を産生する O111 や O26 で、ESBL を産生する株が報告されている。(参照 334、337: 追加資料 79、82)

【事務局より】申請者からの資料ではハザードとしてサルモネラのみを特定しているため、発生評価以降はサルモネラについての記載のみとなっています。このため、サルモネラの主な耐性機序であるAmpC (CMY-2) に関する記載のみで、大腸菌に関する耐性機序及び耐性因子 (ESBL) については記

載していません。

【8/7 WG 指摘事項】 2011 年に *E. coli* O104:H $\underline{47}$ で確認された ESBL 産生菌はヒトでのアウトブレイクでの分離されたもので、患者数は多いが事件数が多いのではない。

【事務局より】

○御指摘に従い修正しました。

(5) 耐性選択圧

セフチオフルは、サルモネラ属菌や大腸菌に対して抗菌活性を有し、牛及び豚にセフチオフルを使用した場合に ESBL や AmpC 等の β -ラクタマーゼの遺伝子を持ったサルモネラ属菌や大腸菌を選択する可能性がある。セフチオフルを使用した牛及び豚の腸管内で β -ラクタマーゼ産生が選択され、あるいは、プラスミド性の耐性因子が水平伝達される可能性がある。また、ESBL 等の β -ラクタマーゼを産生する特定のクローンを選択する可能性がある。

塩酸セフチオフル製剤が投与又は非投与である乳牛(20頭/群)の糞便から、DHL 培地及びセフチオフル添加 DHL 培地により大腸菌を分離したところ、セフチオフル添加 DHL 培地により大腸菌を分離したところ、セフチオフル添加 DHL 培地から分離された塩酸セフチオフル製剤投与牛由来の大腸菌 17株(投与牛2頭由来)はアンピシリン及びセフチオフル等に耐性を示し、CTX-M-2 及び-M-14の遺伝子を保有していた。これらの株の遺伝子を PFGE により解析したところ、染色体の PFGE パターンが異なっていたが、プラスミドの PFGE パターンがほぼ同じであり、このプラスミドは伝達性であった。セフチオフル非投与牛(対照群)からは耐性菌は検出されなかった。(参照 328: 追加資料 73)

豚でもセフチオフルを投与することにより、ESBL 産生大腸菌が選択されたとの報告があり(参照350:追加資料96)、セフチオフルの投与により牛や豚の腸管内でESBL等のβ-ラクタマーゼ産生菌が選択され、セフチオフルの使用下で腸管内の大腸菌にプラスミドによりβ-ラクタマーゼが水平伝達される可能性がある。

一方で、米国では、CMY-2 β -ラクタマーゼがプラスミド性によるものであるため、突然変異のように選択圧の必要がないだけでなく、他に保有されている多剤耐性因子によって耐性となる β -ラクタム系抗生物質以外の抗生物質によっても耐性選択される可能性があることから、家畜に対してセフチオフル以外の抗菌性物質を使用したことにより耐性が選択されるのではないかと考えられている。(参照 91、107、138:資料91、107、138)また、特定の染色体のクローンの広がりについては、抗菌性物質の存在下では、その抗菌性物質に対する耐性を発現している特定の遺伝子型が優先的に選択される可能性はあるが、その他の要因として、宿主の病原性や適応度に関連するクローン固有な特徴の違いにもよる可能性があると考察している。(参照 233:資料221)

セフチオフル製剤は、牛及び豚の細菌性肺炎等の治療薬として 1990 年代後半から EU や米国を含む世界 20 か国以上で使用されている。

2008~2012 年に、デンマークで牛及び豚から分離されたサルモネラに対するセフチオフル(及びセフォタキシム)の耐性率は0%、大腸菌に対しては0~4%と報告されている。

1997~2010 年に米国の健康な牛及び豚から分離されたサルモネラ属菌のセフチオ

フルに対する感受性調査では牛で $15\sim20$ %、豚で $2\sim4$ %の耐性が認められている。 (参照 205: 資料 205)

国内の JVARM では、牛及び豚由来のサルモネラ属菌のセフチオフルに対する耐性率は、 $2003\sim2007$ 年度は分離されなかった又は株数が僅かであったため算出されていないが、2010 年度は豚由来、2011 年度は牛由来からセフチオフルと同じ第三世代セファロスポリンであるセフォタキシムに対する耐性株が分離され、耐性率はそれぞれ 10%及び 1.7%であった(いずれも病性鑑定由来のサルモネラ属菌)。(参照 $70\sim77$ 、255、 $271\sim273$: 資料 $70\sim77$ 、追加資料 5、 $20\sim22$) <u>牛及び豚由来の</u>大腸菌については、 $2000\sim2011$ 年度は $0\sim1.5\%$ で推移していた。(参照 77、81、82: 資料 77、81、82)

(6) 肉用鶏に対するセフチオフルの使用について(参考)

カナダ保健省が実施している抗菌性物質耐性サーベイランスプログラム (CIPARS) において、2003 年にケベック州において市販の鶏肉由来 Salmonella Heidelberg 分離株のセフチオフル耐性率が高かった (耐性率 62%)。その経緯を受け、ケベック州の肉用鶏生産農家は、ヒナを生産するための卵(種卵)への大腸菌コントロールの目的でのセフチオフルの注射(卵内注射)を 2005~2006 年に自主的に中止した。 2003~2008 年の CIPARS における、ヒト臨床由来 S. Heidelberg 及び鶏肉由来 S. Heidelberg 及び大腸菌のセフチオフル耐性率を分析したところ、2003 及び 2004 年の鶏肉由来 S. Heidelberg のセフチオフル耐性率が 65 及び 62%、同大腸菌の耐性率が 32 及び 34%だったのに対し、卵内注射の自主的な中止が行われた以降の 2006 及び 2007 年は S. Heidelberg のセフチオフル耐性率が 7 及び 19%、大腸菌の耐性率が 6 及び 13%であった。ケベック州ではヒト臨床由来株についても、2005 年を境に耐性率が減少した。このことから、セフチオフルの鶏への使用と鶏肉及びヒトでのセファロスポリン耐性菌の検出率に関係があることが示唆された。(参照 329: 追加資料 74)

国内の肉用鶏由来大腸菌のセフチオフル及びセフォタキシムに対する耐性率は表48に示すとおりである。2004年から耐性率が上昇し、2011年をピークとして、以降減少が認められた。日本においては、雑菌汚染防止対策等の目的で、種卵へのワクチン接種時にセフチオフルが併せて使用されていたことが伺われたが、このような使用は生産者により2012年に中止された。2012年以降の耐性率の減少は、この併用中止によるものと推察された。

1 表 48 国内の肉用鶏から分離された大腸菌に対するセフチオフル及びセフォタキシムの

MIC (μg/mL) 及び耐性率

	(100)									
	調査 年度	分離株数	MIC 範囲 (μg/mL)	ブレー クポイ ント	耐性株数	耐性率(%)				
	2003	99	$\leq 0.12 - 32$	8	6	6.1				
	2004	131	$\leq 0.12 - 512$	8	14	10.5				
	2005	107	$\leq 0.12 - 512$	8	15	14.0				
	2006	105	0.25 -> 512	8	10	9.5				
	2007	102	$\leq 0.12 - 512$	8	17	16.7				
ĺ	2008	130	$\leq 0.12 - 512$	8	23	17.7				
ĺ	2009	96	$\leq 0.12 \text{-} 128$	8	16	16.7				
	2010*	195	≤0.5->64	4	35	17.9				
	2011*	161	0.5 - 128	4	30	18.6				
	2012*	206	$\leq 0.5 - 64$	4	18	8.7				
ĺ	2013*	131	≦0.5-16	4	6	4.6				

^{*: 2010}年以降はセフォタキシムに対する感受性

【田村専門委員コメント】参考として、JVARMのデータからブロイラーに対するセフチオフルの適用外使用により、ブロイラー由来セファロスポリン耐性大腸菌が急激に増加し、使用の中止によって耐性率が激減したことを記載すべきではないか。セファロスポリン耐性はプラスミドによる水平伝達により急激に拡散し、選択圧がある状態では高い耐性割合を保つ。しかし、選択圧がなくなると急激に耐性割合が減少する。同様の現象はカナダのケベックでの事例でも認められる(机上配布資料 1-4)。このような成績は、動物種は異なるもののセフチオフルの適正使用の重要性を示している。

【事務局より】

○肉用鶏での使用事例について追記致しました。御確認をお願いいたします。

(7) 多剤耐性等に関する知見

これらの β-ラクタマーゼの遺伝子を持つをするプラスミドは、アミノグリコシド、クロラムフェニコール、スルホンアミド、テトラサイクリン、トリメトプリム又は水銀イオン等の他のいくつかの薬物に対する耐性遺伝子も保有する多剤耐性プラスミドが高い頻度で認められる。(参照 108: 資料 108)

国内においても、 $1999\sim2001$ 年に JVARM によって国内の牛及び豚から分離された S. Typhimurium 107 株のうち 57 株(牛 46/64 株、豚 11/35 株、鶏 0/8 株)が S. Typhimurium DT104 であったと報告されている。この S. Typhimurium DT104 に対する薬剤感受性試験では、57 株のうち 45 株(牛 37/46 株、豚 8/11 株)が ACSSuT表現型を示したが、セファゾリン、セフロキシム及びセフチオフルに耐性を示すものはなかった。(参照 246: 資料 233)

また、第三世代セファロスポリン系抗生物質だけでなく、カルバペネム系抗生物質をも分解することのできるカルバペネマーゼを産生するサルモネラ属菌について、ヒト由来の KPC 型のクラス A β-ラクタマーゼが報告されているが、現時点では動物からの分離報告例はない。(参照 106、137: 資料 106、137)

大腸菌では、NDM型やOXA型のカルバペネマーゼ産生大腸菌などが、食用動物、愛玩動物、野鳥等から分離されている。(参照338:追加資料83)<u>また、[III.4.(3)]</u>のとおり、大腸菌の多剤耐性機構として、フルオロキノロン耐性大腸菌にCMY-2等のセファロスポリン耐性遺伝子が導入され多剤耐性となることが示唆されている。

(参照 326:追加資料 71)

【田村専門委員コメント】P.39の(3)とP.47の(6)にESBL産生大腸菌の多くがフルオロキノロン耐性を示すことを記載した方が良いと思う。機構の一つとしてフルオロキノロン耐性大腸菌に CMY-2 などのセファロスポリン耐性遺伝子が導入されて多剤耐性に成ることが示唆されている。(机上配布資料 1-1)

【事務局より】

○フルオロキノロンとの共耐性及び多剤耐性について: FQ 耐性大腸菌に CEP 耐性遺伝子が導入され多剤耐性となることについては追記致しましたので御確認をお願いいたします。

2 3

4

5

6

7

1

V. 暴露評価に関する知見

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

8 9

10

1. 牛及び豚由来食品の消費量

牛及び豚由来畜産食品の需給の推移は表48のとおりである。(参照303:追加資料52)

111213

表 48 牛及び豚由来食品の年間1人当たり消費量(純食料ベース)

品目	年	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
牛肉	消費量(kg)	5.6	5.5	5.7	5.7	5.8	5.9	6.0	5.9
	自給率(%)	43	43	43	44	43	42	40	42
牛乳・ 乳製品	消費量(kg)	91.8	92.1	93.1	86.0	84.5	86.4	88.6	89.5
703200	自給率(%)	68	67	66	70	71	67	65	65
豚肉	消費量(kg)	12.1	11.5	11.5	11.7	11.5	11.7	11.9	11.8
	自給率(%)	50	52	52	52	55	53	52	53

14 15

2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性

ハザードとして特定した薬剤耐性サルモネラ属菌及び大腸菌について、一般的な生物 学的特性及び当該感受性菌と生物学的特性が異なること等を示す知見を中心に整理した。

171819

20

2122

23

2425

16

(1) サルモネラ属菌

① ハザードの抵抗性、生残性及び増殖性

サルモネラ属菌の加熱抵抗性は菌株や含まれる食品などの条件によって必ずしも同一ではないが、ほとんどのサルモネラ属菌は60℃で15分の加熱で殺菌される。(参照308: 追加資料53)

牛及びその飼育環境から分離されたサルモネラ属菌を用いて、多剤耐性を示すこと と熱への抵抗性の関係を調べた報告がある。米国で牛ひき肉から多く分離される 10 種の血清型のサルモネラ属菌(Salmonella enterica serotypes Montevideo、Typhimurium、Anatum、Muenster、Newport、Mbandaka、Dublin、Reading、Agona 及び Give)について、多剤耐性(アンピシリン、クロラムフェニュール、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン、アモキシシリン・クラブラン酸、カナマイシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム及びゲンタマイシン)を示す菌株と示さない菌株について熱に対する生残性を比較すると、 $55\sim70^{\circ}$ Cにおいて、D値に有意な差は認められなかった。(参照 185:資料 185)

牛肉及び牛ひき肉に、第三世代セファロスポリンを含む多剤耐性を示すサルモネラ 属菌株及び感受性株を接種し、通常の食肉処理で実施される 3%乳酸、亜塩素酸水及 び滅菌環境水等の処理をしたところ、多剤耐性を示す株と感受性株で各処理後の菌数 に違いがなかったことから、多剤耐性株と感受性株では食肉処理に対する効果は同様 であることが示唆されている。(参照 352: 追加資料 97)

② 生体外(人工培地等)におけるハザードの生存能力と分布の状況

サルモネラ属菌は亜種、血清型等によって恒温動物、変温動物を問わず様々な動物を宿主とする、人獣共通感染症の代表的な原因菌である。サルモネラ属菌は、感染動物の体内のみならずその排泄物を介して広く自然環境に分布している。(参照 308:追加資料 53)

③ ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性(参考)

米国において、牛肉及び豚肉の喫食と第三世代セファロスポリン耐性サルモネラ属 菌による下痢症発症との関連ついて疫学的に分析した、以下の報告がある。

米国疾病予防管理センター(CDC)が実施する食品媒介感染症監視ネットワーク(FoodNet: Foodborne Disease Activity Surveilance Network)において、セフトリアキソン低感受性及びヒト医療で使用される 8 つの抗生物質に多剤耐性のSalmonella Newport(以下 Newport-MDRAmpC という。)によるヒトの下痢症例が最高だった2002~2003年にNewport-MDR AmpCを含むSalmonella Newport 感染による下痢症のリスク要因を症例対照研究で分析した。FoodNet 参画 8 州から抽出されたNewport-MDR AmpCを含むSalmonella Newport 感染下痢症患者 215 例及び対照被験者 1,154 例を対象に、8 つのリスク要因(下痢発症前 28 日間の抗菌性物質製剤の服用及び発症5 日前の加熱不十分な牛ひき肉、鶏肉及び家庭で調理された卵料理等の喫食等)について統計学的解析を実施した。その結果、オッズ比が最も大きかった非食事性及び食事性のリスク要因は抗菌性物質製剤の服用及び加熱不十分な牛ひき肉及び卵料理等の喫食だった。このことから、Newrpot-MDR AmpC 感染患者は、抗菌性物質製剤を服用し、更に多くは米国の牛又は家きん由来の食物を介して感染した可能性が高いと考察されている。(参照 230:資料 218)

【事務局より】申請者より提出されたデータです。本項への記載が適当又は参考データとするか御意見 を頂きたいと考えております。

④ ヒトの常在菌または病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性

(2) 大腸菌

① ハザードの抵抗性、生残性及び増殖性(P)

大腸菌の熱に対する抵抗性では、リン酸緩衝液中における D 値は 62.8 \mathbb{C} で 24 秒、 牛ひき肉中(脂肪 %)における D 値は、50 \mathbb{C} で 92.67 分、55 \mathbb{C} で 19.26 分であった。(参照 341、342: 追加資料 86、87)なお、多剤耐性(セファロスポリン以外の 11 剤)を示す O157:H7 の牛ひき肉中における D 値は、55 \mathbb{C} で 1.71 分であったとの報告がある。(参照 353: 追加資料 98)

酸に対する抵抗性では、本菌は各種の食品中で pH4.0 までは発育可能であるが、pH2 の条件で、24 時間保存すると本菌は陰性となる。(参照343:追加資料88)

凍結における生残性については、本菌を接種した食品を冷凍保存(-20°Cで 9 か月間)した試験において、食肉の菌数は大きく増減しなかったものの、牛乳の菌数は徐々に減少したと報告されている。また、本菌を添加した食肉(ミノ、大腸、レバー)を冷凍保存(-30°C)した試験では、食肉の種類に関係なく、3 か月後には 1/10~1/100の菌数となった。(参照 340、344: 追加資料 85、89)

乾燥に対する抵抗性では、水分活性 0.34~0.68、塩分濃度 0.5~3.0%の条件下で、5℃に保存した牛肉粉中の本菌は 8 週間後まで生存が確認されている。(参照 339:追加資料 84)

増殖性については、発育温度領域は $8\sim46$ °C、発育塩分濃度領域は $0\sim6.5$ %、発育 pH 領域は $4.4\sim9.0$ 、発育水分活性域は 0.95 以上とされており、特に、培養温度 $25\sim43.5$ °C、塩分濃度 $0.5\sim6.0$ %、pH5.5 ~7.0 で活発に増殖すると報告されている。(参照 345、346: 追加資料 90、91)

② 生体外(人工培地等)におけるハザードの生存能力と分布の状況(P)

本菌は通常の自然環境下において長く生存し、低温、低栄養、紫外線等の過酷な自然環境下においても、「生存しているが培養不可能」な状態(VBNC: Viable but Non-Culturable)で長く存在できる。(参照 345: 追加資料 90)

本菌については、牛、豚、めん羊等のほ乳動物や鳥類の腸管内に存在している。

③ ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

【事務局より】 荒川専門委員より、ヒト腸管に ESBL 産生大腸菌が定着する期間を調査した報告についての文献を頂きましたので、今後追記させて頂きます。(机上配布資料 4~9)

④ ヒトの常在菌または病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性

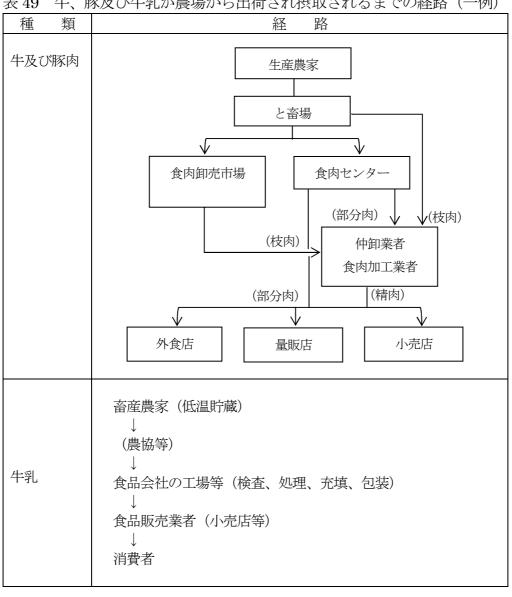
3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路

牛、豚及び牛乳が農場から出荷され、消費者に摂取されるまでの経路の一例は表 49 のとおりで、とさつ・加工から調理等までの詳細な過程の一例は表 50 のとおりである。

農場では、家畜伝染病予防法(昭和 26 年法律第 166 号)に基づく飼養衛生管理基準により、家畜の伝染性疾病の予防が図られるとともに、家畜生産段階における HACCP の考え方が取り入れられ、家畜の生産段階における衛生管理ガイドラインにより、腸管

出血性大腸菌やサルモネラの汚染防止対策が講じられている。(参照217: 追加資料95) また、と畜場では、平成8年に改正されたと畜場法施行規則(昭和28年9月28日厚 生省令第44号) において、HACCP の考え方を導入したと畜場における食肉の取扱い の規定が盛り込まれ、平成9年に改正された同法施行令(昭和28年8月25日政令第 216 号)において、と畜場の衛生管理基準及び構造設備基準が追加され、食肉処理段階 における微生物汚染防止が図られている。

表 49 牛、豚及び牛乳が農場から出荷され摂取されるまでの経路(一例)



1 表 50 牛、豚及び牛乳における主な処理過程(一例)

処理過程	牛	豚	牛乳
	受付・係留(と畜場)	受付・搬入(と畜場)	受入•検査(乳処理場)
とさつ・加工	\downarrow	\downarrow	\downarrow
	生体検査	生体検査	清浄化
	\downarrow	\downarrow	\downarrow
	とさつ(スタンニン	とさつ(電殺、放血、前	冷却
	グ、放血)	処理)	\downarrow
	\downarrow	\downarrow	貯乳
	解体(内臓摘出)	解体(内臓摘出)	\downarrow
	\downarrow	\downarrow	予備加熱、均質化、殺
	内臓検査	内臓検査	菌、冷却
	\downarrow	\downarrow	\downarrow
	剥皮作業	剥皮作業	充填
	\downarrow	\downarrow	\downarrow
	背割り作業等	背割り作業等	冷蔵保存(24 時間)
	\downarrow	\downarrow	
	枝肉検査	枝肉検査	
	\downarrow	\downarrow	
	枝肉洗浄等	トリミング、枝肉洗浄	
	↓	\downarrow	
保管	冷蔵保管	冷蔵保管	

2

4 5

6 7

8

9

10

4. ハザードとなりうる当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染

(1) 牛及び豚由来食品がハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性

サルモネラ属菌及び大腸菌による、食肉の汚染の可能性としては、食肉処理段階におけるハザードに汚染された腸管内容物由来の暴露が考えられる。食肉を汚染したハザードは、輸送又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増殖はしないが生残するため、飲食店の調理施設や家庭等に持ち込まれる可能性が生じる。

また、生乳の汚染の可能性としては、ハザードに汚染された腸管内容物である糞便による汚染が考えられるが、いずれの菌も、牛乳の殺菌条件である $62\sim65$ \mathbb{C} で 30 分間の加熱処理により排除されるものと考えられる。(参照 215: 追加資料 85)

111213

14

15

(2)ハザード及びハザードとなりうる当該細菌による市販の牛及び豚由来食品の汚染状況

国内において、牛、豚及びそれらに由来する畜産食品が農場から出荷されてから、 ヒトがこれらの畜産食品を入手し、摂取するまでの経路の各段階でのサルモネラ属菌 及び大腸菌の汚染状況及び薬剤感受性試験結果等について記載する。

161718

19

20

21

22

23

① と畜場

a. 搬入牛

国内のと畜場の牛及び豚からのサルモネラ属菌の分離率を表 51 にまとめた。 サルモネラ属菌は、牛からの分離に関してほとんど報告されていないが、豚につい ては牛よりも多くの報告がある。(参照 176、187、188~190、213、214:資料 176、 187、188~190、211、212)

表 51 国内のと畜場に搬入された牛及び豚から分離されたサルモネラ属菌の分離率

分離年	分離年 試料の由来		サルモン	ネラ属菌	参照:資料
			陽性菌数	陽性率(%)	
1998~1999年	牛の直腸便	278	8	2.9	213:211
1999年	牛の糞便	183	1	0.5	78:78
2000年	牛の盲腸便	174	10	5.7	214:212
2002年	牛の盲腸内容物	75	0	0.0	188:188
1975~1979年	豚の盲腸内容物	1341	310	23.1	187:187
1998~1999年	豚の直腸便	278	19	6.8	213:211
1984~1989年	豚の盲腸内容物	1717	98	5.7	187:187
1999年	豚の糞便	180	5	2.8	78:78
2000年	豚の盲腸便	246	19	7.7	214:212
2002年	豚の直腸内容物	105	4	3.8	188:188
2001~2003年	豚の直腸スワブ	100	0	0	189:189
2005年	豚の直腸内容物	110	8	7.3	190:190
	及び胆汁				
2007~2008年	豚の盲腸内容物	270	44	16.3	176:176

と畜場に搬入された牛の腸管出血性大腸菌汚染実態調査によると、農場での汚染を表す腸内容物でのO157分離率は、2004年以降10%を超える事例が報告されている。O26及びO111の分離率は低いことが報告されている。(参照308:追加資料53)

表 46 に示したとおり、2012 年度の国内のと畜場における家畜の薬剤耐性菌モニタリングでは、牛及び豚の直腸便由来大腸菌のセフォタキシムに対する耐性率は、それぞれ 0 及び 1.5 %であった。食鳥処理場における肉用鶏の盲腸便由来細菌の薬剤感受性試験結果は表 53 のとおりであった。(参照 287: 追加資料 36)

表 53 食鳥処理場における肉用鶏の盲腸便由来細菌の薬剤感受性試験結果 (参考)

							<u> </u>
菌種	調査株数	薬剤	MIC 範囲	MIC_{50}	MIC90	耐性	耐性率
			$(\mu g/mL)$	(μg/mL)	(µg/mL)	株数	(%)
サルモネラ属菌	94	CEZ	≦1->128	≦1	8	7	7.4
		CTX	≦ 0.5-16	≦0.5	≦0.5	7	7.4
大腸菌	133	CEZ	≦1->128	2	8	4	3
		CTX	≦ 0.5->64	≤ 0.5	≦0.5	2	1.5

注) CEZ: セファゾリン (プレークポイントは32 μg/mL)、CTX: セフォタキシム (プレークポイントは8 μg/mL)

2004年~2006年の間にと畜場への搬入牛を対象とした、O157及びO26の保菌状況に関する全国規模で実施された調査において、O157については53頭由来92株、O26については12頭由来22株を対象として、セフォタキシムを含む12薬剤について薬剤感受性試験を実施した。その結果、セフォタキシムに耐性を示すものはなかった。(参照348:追加資料92)一方で、2000~2009年に福岡市のと畜場に搬入された牛及び豚の直腸便各50検体について、ESBL産生菌の実態調査を行ったところ、ESBL産生菌の検出率は10%以下でCTX-M-1及びCTX-M-9等が検出されたとの報告があ

る。(参照 349:追加資料 93)

b. 枝肉

サルモネラ属菌について、 $2004\sim2005$ 年の国内の調査では、牛枝肉 25 検体中 1 検体 (4%) がサルモネラ属菌陽性だったとの報告がある。また、牛枝肉等の腸管出血性大腸菌の汚染状況は、 $2003\sim2006$ 年では $0.3\sim5.2\%$ と報告されている。(参照 308: 追加資料 53)

② 食肉処理·加工段階

 過去30年間における我が国を含む世界各国の牛肉の志賀毒素産生性大腸菌(STEC) 汚染に関するデータをまとめて考察した論文によると、食肉加工場内の牛肉のO157 汚染率は施設毎の差が大きく0.01~43.4%であった。(参照308:追加資料53)

③ 流通・消費・販売

厚生労働省が実施している市販流通食品を対象にした食中毒菌の汚染実態調査による、サルモネラ属菌及び大腸菌の検出状況は表 54 のとおりである。(参照 309:追加資料 54)

表 54 国内各地の食肉販売店の牛及び豚ひき肉におけるサルモネラ属菌及び大腸菌の検出状況

	,			1					
	調査年	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
サルモネ	ラ属菌								
牛ひき	検体数	127	146	137	114	115	102	99	55
肉	陽性検体数	2	2	3	1	0	3	1	1
	陽性率(%)	1.6	1.4	2.2	0.9	0	3	1.0	1.8
豚ひき	検体数	167	190	177	165	174	144	136	119
肉	陽性検体数	4	9	7	5	3	2	4	5
	陽性率(%)	2.4	4.7	4.0	3.0	1.7	1.4	2.9	4.2
大腸菌									
牛ひき	検体数	127	146	137	114	115	102	99	55
肉	陽性検体数	74	94	88	70	70	67	58	7
	陽性率(%)	58.3	64.4	64.2	61.4	60.9	65.7	58.6	12.7
豚ひき	検体数	167	190	177	165	174	144	136	119
肉	陽性検体数	123	120	139	116	124	99	94	10
	陽性率(%)	73.7	63.2	78.5	88.4	85.9	68.8	69.1	8.4

また、表 55 に示すように、国内のと畜場及び食肉加工工場における牛肉及び豚肉のサルモネラ属菌の検出状況について報告されているが、いずれもその陽性率は牛肉で0~1.9%、豚肉で0~11.1%と低かった。(参照 188、189、191、192、193、215、216:資料 188、189、191、192、193、213)

1 表 55 国内で小売されている牛肉及び豚肉から分離されたサルモネラ属菌の分離率

八南化仁:	a 4€		検体数	サルモ	参照:資料	
分離年	試料	試料採取場所	快1430	陽性数	陽性率(%)	参照: 質 科
1990 年以前	牛肉	と畜場、食料品	52	1	1.9	191:191
	豚肉	店、食肉販売店	94	3	3.2	
1988~1992年	牛肉	食肉販売店	48	0	0	192:192
	豚肉		135	15	11.1	
1999~2001年	牛肉	市販	22	0	0	193:193
	豚肉		15	0	0	
2001年	牛ひき肉	食肉販売店	50	0	0	188 : 188
	豚ひき肉		50	0	0	
1998~2005年	牛肉	食料品店及び	97	1	1.1	189:189
	豚肉 (ミンチ)	食品加工工場	60	1	1.7	
1998~2005年	牛肉	食肉販売店	134	0	0	216:213
	牛肉・豚肉		40	0	0	
	豚肉		183	4	2.2	
	豚肉・鶏肉		1	0	0	

2006~2008 年に実施された、食品安全委員会食品安全確保総合調査「畜水産食品

における薬剤耐性菌の出現実態調査」において、国内の大手量販店で購入した加熱調

理等がされていないパック詰めされた牛、豚及び鶏肉から大腸菌等を分離し薬剤感受

2

3 4 5

5 6

6 7

8

表 56 国内で小売されている牛及び豚肉から分離された大腸菌の薬剤感受性試験結果

性試験を行った結果は表 56~57 のとおりある。(参照 341:追加資料 88)

	本列	検体	試験	MIC 範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	耐性	耐性率
	薬剤		菌株数	(µg/mL)	(μg/mL)	(μg/mL)	菌株数	(%)
2006	CEZ	牛肉	6	2-32	2	32	0	0
		豚肉	13	2-4	2	4	0	0
	CTF	牛肉	6	0.5-1	1	1	0	0
		豚肉	13	0.5-1	0.5	0.5	0	0
2007	CEZ	牛肉	59	1-256	2	16	5	8.5
		豚肉	19	1-4	2	4	0	0
	CTF	牛肉	59	0.25-1	0.5	1	0	0
		豚肉	19	0.5-1	0.5	1	0	0
2008	CEZ	牛肉	36	1-64	2	4	2	5.6
		豚肉	71	1-<512	2	4	1	1.4
	CTF	牛肉	36	0.25-2	0.5	1	0	0
		豚肉	71	< 0.125-2	0.5	1	0	0

9

注)CEZ: セファブリン (ブレーケポ イントは32 μg/mL)、CTF: セフチオフル (ブレーケポ イントは8 μg/mL)

11 表 57 国内で小売されている鶏肉から分離されたサルモネラ及び大腸菌の薬剤感受性試 12 験結果(2006年のみ)(参考)

薬剤	試験 菌株数	MIC範囲 (μg/mL)	$rac{ m MIC_{50}}{ m (\mu g/mL)}$	MIC90 (μg/mL)	耐性 菌株数	耐性率(%)
サルモ	ネラ					
CEZ	100	2-<512	2	4	7	7.0
CTF	100	0.25-32	1	2	4	4.0
大腸菌						
CEZ	100	2-<512	4	< 512	26	26.0
CTF	100	0.25-<512	1	32	25	25.0

注) CEZ: セファゾリン (プレークポイントは 32 μg/mL)、CTF: セフチオフル (プレークポイントは 8 μg/mL)

1 2 3

4

5

6 7

8

ESBL 産生菌については、2010 年に、東京都が国内で収去あるいは購入した輸入 牛肉 8 検体、国産牛内臓肉 18 検体及び豚肉 19 検体(国産 5 検体及び輸入 14 検体) から ESBL 産生大腸菌の検出及び遺伝子型別を行った。その結果、国産牛内臓肉由来 の 3 検体から CTX-M-1 型遺伝子を保有する糞便系大腸菌群が検出されたが、その他 の国産及び輸入の牛肉及び豚肉からは検出されなかった。(参照 284:追加資料 33) 国内における市販鶏肉の調査では、国産の鶏肉から CTX-M-15 型 ESBL 等を産生 する大腸菌が検出されているが、血清型はヒトから多く分離される O25b ではなく、 O8 等であった。(参照 284:追加資料 33、机上配布資料 10) 荒川専門委員修文

9 10

11 12

13

14

15

VI. 影響評価に関する知見

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

16 17 18

19

20

21

22

23

24

25

2627

28

2930

31

32

33

1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病

(1)サルモネラ感染症

① 発生原因及び発生状況

ハザードとなりうる細菌であるサルモネラ属菌による暴露の結果、生じる可能性の あるヒトの疾病は、腸管感染症の一種であるサルモネラ感染症であると考えられ、こ の疾病は、国内における代表的な食中毒の病原菌でもある。

ヒトのサルモネラ感染症による胃腸炎は、通常、無治療で治癒する。国内では、サルモネラによる食中毒は $2006\sim2008$ 年に報告された細菌性食中毒の原因のうち、約 25%であった。(参照 86、88、97: 資料 86、88、97)

非チフス性サルモネラ菌食中毒は一般に 12~36 時間の潜伏期間であり、その後、 頭痛、発熱、腹痛、下痢および嘔吐などの症状を発症する。(参照 195:資料 195) サ ルモネラ菌食中毒は急性胃腸炎で、その主な症状は下痢、腹痛、悪寒、発熱、嘔吐な どで、ときには脱水症状を伴う。(参照 247:資料 234)

1991~2013年に、国内においてサルモネラ食中毒の患者数は1999年にピークであり、12,000人近くが報告されたが、その後、食中毒の事件数及び患者数は減少しており、2013年に事件数34件、患者数861人が報告された。(参照96、97、310:資料96、97、追加資料55)

343536

37

38

39

40 41

② 重篤度

国内の非チフス性サルモネラ感染症患者 126 人に関して、患者の症状がなくなるのに要した日数は平均 7.6 日(要した日数の範囲: $3\sim13$ 日)であることが報告されている。(参照 195: 資料 195)

サルモネラ感染症は、重症になると、小児では意識障害、痙攣及び菌血症、高齢者では急性脱水症及び菌血症などを引き起こし、回復も遅れる傾向がある。(参照 88:

1	資料 88) サルモネラ感染症の患者の約 5%は菌血症を起こすといわれている。(参照
2	85: 資料85) これは国内において、2007年には非チフス性サルモネラ臨床分離株の
3	5.7%が血液検体に由来し、2002年にも6.5%であったことと一致していた。(参照197、
4	198:資料 197、198)
5	
6	(2)大腸菌感染症
7	① 発生原因及び発生状況
8	
9	② 重篤度
10	
11	2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するセファロスポリン系抗生物質による治療
12	(1)サルモネラ感染症
13	① 治療方針及び第一選択薬
14	適切な水分補給がサルモネラ感染症の最も一般的な治療であり、また、一般に、こ
15	の感染は無治療で治癒することから、抗菌薬投与は推奨されていない。(参照85、247:
16	資料 85、234)
17	抗菌療法を必要とする場合には、アンピシリン、スルファメトキサゾール・トリメ
18	トプリム配合剤、フルオロキノロン系抗菌剤または第三世代セファロスポリン系抗生
19	物質が処方される。 (参照 86、88:資料 86、88)
20	
21	② 当該疾病の治療におけるハザードの影響
22	
23	(2)大腸菌感染症
24	① 発生原因及び発生状況
25	
26	② 重篤度
2728	3. ヒト臨床分野におけるセファロスポリン耐性菌の状況等
20 29	3. C P 臨床分野におけるセファロスポリン耐性菌の状況等 (1)ヒト臨床分野におけるセファロスポリン耐性菌の検出状況
30	(1) サルモネラ属菌感染症
31	② 大腸菌感染症
32	② 八 爾因心未证
33	(2)セファロスポリン耐性菌がヒトの健康に与える悪影 響
34	(1) サルモネラ属菌感染症
35	② 大腸菌感染症
36	
37	
38	VII. 食品健康影響評価
39	1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方
40	2. 発生評価について

(1) ハザードの出現(薬剤耐性機序、遺伝学的情報等)

- 1 (2)ハザードとなりうる細菌の感受性分布
- 2 (3)発生評価に係るその他要因(薬物動態、使用方法、使用量等)
- 3 (4)発生評価の結果
- 4 3. 暴露評価について
- 5 (1)ハザードの生物学的特性
- 6 (2) ハザードによる食品の汚染状況
- 7 (3)暴露評価に係るその他の要因(食肉処理工程、流通経路等)
- 8 (4) 暴露評価の結果
- 9 4. 影響評価について
- 10 (1) 当該疾病治療における重要度
- 11 (2) 当該疾病の重篤性
- 12 (3)影響評価に係るその他要因(代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等)
- 13 (4) 影響評価の結果
- 14 **5**. リスクの推定について
- 15 (1) リスクの推定の考え方
- 16 (2) リスクの推定の結果
- 17 6. 食品健康影響評価について
- 19 2. その他の考察

18

21

23

26

- 20 1. リスク管理措置の徹底について
- 22 2. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて
- 24 3. 食品健康影響評価の見直しについて
- 25 (1) 承認に係る案件について
- 27(2) 再審査に係る案件について28

<別紙1:代謝物略称>

略称	名称
CSCT	セフチオフルスルフォキシドシステインエステル
DCA	デスフロイルセフチオフルアセトアミド
DAC	デアセチルセフォタキシム
DACL	デアセチルセフォタキシムラクトン
DCD	デスフロイルセフチオフルシステインジスルフィド
DCS	デスフロイルセフチオフルスルフォキシド
DCT	デスフロイルセフチオフルチオラクトン
DFC	デスフロイルセフチオフル
DFC ダイマー	3,3'-デスフロイルセフチオフルジスルフィド

<別紙2 検査値等略称>

略称	名称
CIPARS	カナダ抗菌性物質耐性サーベイランスプログラム
CLSI	臨床検査標準協会
C_{max}	最高濃度
EMA	欧州医薬品庁
ESBL	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ
FDA	米国食品医薬品庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
JVARM	家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム
MIC	最小発育阻止濃度
NARMS	全国抗菌性物質耐性菌モニタリングシステム
PBP	ペニシリン結合蛋白
PFGE	パルスフィールドゲル電気泳動
STEC	志賀毒素産生性大腸菌
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高濃度到達時間
VRE	バンコマイシン耐性腸球菌

1 〈参照〉

- 2 1 Livermore DM, Williams JD. Lactams: mode of actin and mechanism of bacterial
- 3 resistance. In: Lorian V. Editor. Antibiotics In Laboratory Medicine. Philadelphia:
- 4 Williams & Wilkins. 1996:502-578.
- 5 2 Massova I, Mobashery S. Kinship and diversification of bacterial penicillin-binding proteins and β-lactamases. Antimicribial Agemts and Chemotherapy. 1998;42:1-17.
- 7 3 横田健:1-1 作用機序。上田泰,清水喜八郎編,β-ラクタム系薬,第 1 版,南江堂,東京,8 1987;4-17.
- 9 4 ゾエティス・ジャパン社. U-64279E の牛における吸収・排泄及び分布試験. 試験番号 92-109.
- 10 1995.
- 11 5 ゾエティス・ジャパン社. Plasma profile and pharmacokinetic parameters in calves after
- single (I.V. and I.M.) and multiple dose administration (I.M.) of ceftiofur sodium. 1989. (非
- 13 公表
- 14 6 ゾエティス・ジャパン社. U-64279E の豚における吸収・排泄及び分布試験. 試験番号 92-110.
- 15 1995. (非公表)
- 16 7 ゾエティス・ジャパン社. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of
- 17 ¹⁴C-ceftiofur (U-64,279E) sodium in the swine. 1990.(非公表)
- 18 8 ゾエティス・ジャパン社. Determination of ceftiofur and desfuroylceftionfur-related
- residues in plasma of beef cattle receiving sc injections of CCFA sterile suspension (200
- 20 mg/mL) in the base of the ear: plasma assays and pharmacokinetic analysis. (非公表)
- 21 9 ゾエティス・ジャパン社. Pharmacokinetics of desfuroylceftiofur-related residues in plasma
- of dairy cows following sc injections of a high in vitro release rate formation of CCFA-SS
- 23 (200 mg/mL) in the base and middle of the ear at 6.6 mg/kg body weight. (非公表)
- 24 10 ゾエティス・ジャパン社. Plasma pharmacokinetics and residue decline of ceftiofur inthe
- 25 injection site and edible tissues of swine after im injection of ceftiofur crtstalline free acid
- sterile suspension at a dose of 5 mg/kg. Part 1. Pharmacokinetic analysis of the plasma
- 27 data. 2002. (非公表)
- 28 11 ゾエティス・ジャパン社. PC-5144 の牛における血中濃度測定試験. 試験番号 08-114. 2009.
- 29 (非公表)
- 30 12 ゾエティス・ジャパン社. PC-5144 の豚における血中濃度測定試験. 試験番号 08-115. 2009.
- 31 (非公表)
- 32 13 Jaglan PS, Kubicek MF, Arnold TS, Cox BL, Robins RH, Johnson DB et al. Metabolism of
- 33 ceftiofur. Nature of urinary and plasma metabolites in rats and cattle. Journal of
- 34 Agricultural and Food Chemistry. 1989;37:1112-1118.
- 35 14 ゾエティス・ジャパン社. Comparison of metabolites of ceftiofur (U-64,279E) sodium in the
- 36 urine and kidneys of pigs from intramuscular injection to that of rats from oral doses.
- 37 1990. (非公表)
- 38 15 ゾエティス・ジャパン社. Metablism ceftiofur (14C U-64,279E) sodium salt in rats from oral
- 39 treatment compared to intramuscular treatment of bovine (Study No. J-080). Part II -
- 40 comparative metabolic profile in plasma of rats and bovine. 1986. (非公表)
- 41 16 ゾエティス・ジャパン社. Metablism ceftiofur (14C U-64,279E) sodium salt in rats from oral

- 1 treatment compared to intramuscular treatment of bovine (Study No. J-080). Part I -
- 2 comparative metabolic profile in plasma of rats and bovine. 1986. (非公表)
- 3 17 ゾエティス・ジャパン社. Desfuroylceftiofur cysteine disurfide as the free metabolite of
- 4 ceftiofur in the bovine kidney instead of desacetyl cefotaxime. 1989. (非公表)
- 5 18 ゾエティス・ジャパン社. Study of the ceftiofur sodium (U-64,279E) residue levels at
- 6 zero-hour withdrawal in Holstein and mix-breed calves at the five-dose level. 1986. (非公
- 7 表)
- 8 19 ゾエティス・ジャパン社. U-64279E の牛における残留試験(A). 試験番号 94-011-A. 1995.
- 9 (非公表)
- 10 20 ゾエティス・ジャパン社. U-64279E の牛における残留試験(B). 試験番号 94-011-B. 1995.
- 11 (非公表)
- 12 21 ゾエティス・ジャパン社. Decline of ceftiofur and desfuroylceftiofur-related metabolites in
- bovine tissues after intramuscular administration of ceftiofur sodium (NAXCEL®
- 14 /EXCENEL® sterile powder) to cattle at a rate of 2.2 mg ceftiofur equivalents/kg body
- 15 weight for five consecutive days. 2001. (非公表)
- 16 22 ファイザー社. エクセネル注(注射用セフチオフルナトリウム)の泌乳牛における乳汁中残留
- 17 試験 A. 試験番号 96-034A. 1996. (非公表)
- 18 23 ゾエティス・ジャパン社. エクセネル注(注射用セフチオフルナトリウム)の泌乳牛における
- 19 乳汁中残留試験 B. 試験番号 96-034B. 1996. (非公表)
- 20 24 ゾエティス・ジャパン社. U-64279E の豚における残留試験(A). 試験番号 94-012-A. 1995.
- 21 (非公表)
- 22 25 ゾエティス・ジャパン社. U-64279E の豚における残留試験(B). 試験番号 94-012-B. 1995.
- 23 (非公表)
- 24 26 ゾエティス・ジャパン社. Decline of ceftiofur and desfuroylceftiofur-related residues in
- swine tissues after intramuscular administration of ceftiofur sodium (Naxcel® /Excenel®
- sterile powder) to swine at a rate of 5 mg ceftiofur equivalents/kg body weight for three
- 27 consecutive days. 2002. (非公表)
- 28 27 ゾエティス・ジャパン社. PC-0603b の牛における臓器・組織中残留試験. 試験番号 07-067.
- 29 2008. (非公表)
- 30 28 ゾエティス・ジャパン社. PC-0603b の牛における残留性試験. 一飼育、投与、採材及び総括
- 31 管理—試験番号 PZ070028. 2008. (非公表)
- 32 29 ゾエティス・ジャパン社. PC-0603b の牛における乳汁中残留性試験. 試験番号 PZ070011.
- 33 2008. (非公表)
- 34 30 ゾエティス・ジャパン社. Determination of ceftiofur and desfuroylceftiofur-related residues
- in milk of lactating dairy cattle receiving sc injections of high in vitro release rate of
- 36 CCFA-SS (200 mg/mL) in the base of the ear and middle of the ear at 6.6 mg/kg body
- 37 weight. 2004. (非公表)
- 38 31 ゾエティス・ジャパン社. PC-0603a の豚における残留性試験. 試験番号 PZ070008. 2007. (非
- 39 公表)
- 40 32 ゾエティス・ジャパン社. Resudue decline of ceftiofur in the injection site and edible tissue
- of swine administered a sterile suspension of ceftiofur crystalline free acid at 100 mg

- 1 ceftiofur equivalents (CE)/mL by intramuscular injection at a dose of 5 mg CE/kg. 2002.
- 2 (非公表)
- 3 33 ゾエティス・ジャパン社. PC-5144の牛における組織中残留試験(I). 試験番号07-096-I. 2009.
- 4 (非公表)
- 5 34 ゾエティス・ジャパン社、PC-5144 の牛における組織中残留試験(II). 試験番号 07-096-II.
- 6 2009. (非公表)
- 7 35 ゾエティス・ジャパン社. PC-5144の牛における乳汁中残留試験(I). 試験番号07-097-I. 2009.
- 8 (非公表)
- 9 36 ゾエティス・ジャパン社、PC-5144 の牛における乳汁中残留試験(II). 試験番号 07-097-II.
- 10 2009. (非公表)
- 11 37 ゾエティス・ジャパン社. PC-5144 の豚における組織中残留試験. 試験番号 07-198. 2009. (非
- 12 公表)
- 13 38 ゾエティス・ジャパン社. Tissue residues after intramuscular administration of ceftiofur
- 14 hydrochloride to pigs at a dose of 3 mg ceftiofur free acid equivalents/kg body weight for
- 15 three consecutive days. 1995. (非公表)
- 16 39 Page MGP. Emerging cephalosporins. Expert Opinion on Emerging Drugs.
- 17 2007;12:511-524.
- 18 40 ゾエティス・ジャパン社. The ceftiofur metabolites U-75,104 and U-75,202: in vitro
- 19 interactions with penicillin-binding proteins and β-lactamases. 1986. (非公表)
- 20 41 Norcia LJL, Silvia AM, Hayashi SF. Studies on time-kill kinetics of different classes of
- 21 antibiotics against veterinary pathogenic bacteria including Pasteurella, Actinobacillus
- and Escherichia coli. The Journal of Antibiotics. 1999;52:52-60.
- 23 42 ゾエティス・ジャパン社. Synergistic killing of gram-negative and gram-positive bacteria
- by ceftiofur and its primary metabolite, desfuroylceftiofur. 1997. (非公表)
- 25 43 ゾエティス・ジャパン社. Strepotococcus equi subsp. zooepidemicus from US, Canada, and
- 26 EU field studies: MBC and time-kill assesments. 2008. (非公表)
- 27 44 Yancey RJ, Kinney ML, Roberts BJ, Goodenough KR, Hamel JC, Ford CW. Ceftiofur
- sodium, a broad-spectrum cephalosporin: evaluation in vitro and in vivo in mice.
- American Journal of Veterinary Research. 1987;48:1050-1053.
- 30 45 ゾエティス・ジャパン社. 各種細菌に対する U-64379E の抗菌活性. 標準株及びヒト由来臨
- 31 床分離株に対する U-64379E の抗菌スペクトルと、β-lactamase に対する安定性に関する試
- 32 験結果 . (非公表)
- 33 46 Salmon SA, Watts JL, Yancey RJ. In vitro activity of ceftiofur and its primary metabolite,
- desfuroylceftiofur, against organisms of veterinary importance. Journal of Veterinary
- 35 Diagnostic Investigation. 1996;8:332-336.
- 36 47 ゾエティス・ジャパン社. Determination of minimal inhibitory concentrations for ceftiofur
- and desfuroylceftiofur against Strepotococcus spieces using cation adjusted
- 38 Mueller-Hinton broth with and without the addition of lysed horse blood. 2008. (非公表)
- 39 48 ゾエティス・ジャパン社. Minimum inhibitory concentration determinations for ceftiofur
- 40 against Escherichia coli, Arcanobacterium pyogenes, and Fusobacterium necrophorum
- 41 isolated from cases of acute puerperal metritis in cows. 2000. (非公表)

- 1 49 Samitz EM, Jang SS, Hirsh DC. In vitro susceptibilities of selected obligate anaerobic
- 2 bacteria obtained from bovine and equine sources to ceftiofur. Journal of Veterinary
- 3 Diagnostic Investigation. 1996;8:121-123.
- 4 50 ゾエティス・ジャパン社. The therapeutic use of EXCENELTM sterile powder (ceftiofur
- 5 sodium) for acute bovine pododermatitis (footrot). 1995. (非公表)
- 6 51 ゾエティス・ジャパン社. *In vitro* evaluation of ceftiofur sodium (U-64,279E) against
- 7 obligately anaerobic bacteria of veterinary importance. 1988. (非公表)
- 8 52 ゾエティス・ジャパン社. 牛の呼吸器から分離された Pasteurella multocida、Pasteurella
- 9 haemolytica 及び Haemophilus somnus の U-64279E に対する感受性試験. (非公表)
- 10 53 ゾエティス・ジャパン社. 牛肺炎起因菌の野外分離株に対するセフチオフルの MIC 測定試験.
- 11 2008. (非公表)
- 12 54 ゾエティス・ジャパン社. 「国内野外条件下における牛の細菌性肺炎に対する PC-5144 投与
- 13 の有効性および安全性」(試験委託者試験番号:1332R-06-08-691) における対象起因菌の
- 14 MIC 測定試験. (非公表)
- 15 55 ゾエティス・ジャパン社. Results of 2000 susceptibility monitoring program for ceftiofur
- 16 with veterinary pathogens. 2001. (非公表)
- 17 56 ゾエティス・ジャパン社. 野外におけるウシの趾間フレグモーネに対する PC-5152 投与の有
- 18 効性および安全性. 2004. (非公表)
- 19 57 ゾエティス・ジャパン社. 乳牛の産褥性子宮炎による産褥熱に対する国内野外条件下の
- 20 PC-5152 の有効性及び安全性. 2006. (非公表)
- 21 58 ゾエティス・ジャパン社. 豚の肺病変より分離された Actinobacillus pleuropneumoniae、
- 22 Pasteurella multocida および Haemophilus parasuis の抗菌剤に対する感受性試験. (非公
- 23 表)
- 24 59 ゾエティス・ジャパン社. ブタ呼吸器感染症 (SRD) 起因菌の野外分離株に対するツラスロ
- 25 マイシンの MIC 測定試験. 2007. (非公表)
- 26 60 ゾエティス・ジャパン社. Minimum inhibitory concentration determinations for ceftiofur
- against target respiratory disease pathogens isolated from the lungs of pigs included in
- 28 the pivotal U.S. clinical field efficacy studies for ceftiofur crystalline free acid sterile
- 29 suspension 100 mg/mL. (非公表)
- 30 61 Murray BE. The life and times of the enterococcus. Clinical Microbiology Reviews.
- 31 1990;3:46-65.
- 32 62 ゾエティス・ジャパン社. The *in vitro* activity of ceftiofur sodium (U-64279e) and desfuroyl
- 33 ceftiofur (U-75104) against human bacterial clinical isolates. 1990. (非公表)
- 34 63 ゾエティス・ジャパン社. Minimum inhibitory concentrations of ceftiofur and its
- 35 metabolites against bacterial species frequently isolated from the human gastrointestinal
- 36 tract. 1994. (非公表)
- 37 64 ゾエティス・ジャパン社. Pharmacia & Upjohn Animal Health. Results of 1997-1998
- 38 resistance monitoring program for premafloxacin with veterinary pathogens. 1999. (非公
- 39 表)
- 40 65 ゾエティス・ジャパン社. *In vitro* activity of selected antimicrobial agents against
- 41 Campylobacter isolates. 2005. (非公表)

- 1 66 Sjögren E, Kaijser B, Werner M. Antimicrobial susceptibilites of Campylobacter jejuni
- and Campylobacter coli isolated in Sweden: a 10-year follow-up report. Antimicrobial
- 3 Agents and Chemotherapy. 1992;36:2847-2849.
- $4\,$ $\,$ $\,$ $67\,$ $\,$ Bartlett JG. Pocket book of infectious disease therapy. 10th ed. Philadelphia. Williams
- 5 and Wilkins. 2000:20-41.
- 6 68 Tajada P, Gomez-Graces J-J, Alós J-I, Balas D, Cogollos R. Antimicrobial susceptibilities
- 7 of Campylobacter jejuni and Campylobacter coli to 12 β-lactam agents and combinations
- 8 with β-lactamase inhibitors. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
- 9 1996;40:1924-1925.
- 10 69 Blaser MJ. Chapter 194. Campylobacter and related species. In: Priciple and practice of
- 11 infectious diseases. Part III. Infectious diseases and their etiologic agents. Editors:
- Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. 4th. ed. New York. Churchill Livingston.
- 13 1995:1948-1956.
- 14 70 動物医薬品検査所. 平成 15 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
- 15 71 動物医薬品検査所. 平成 16 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
- 16 72 動物医薬品検査所. 平成 17 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
- 17 73 動物医薬品検査所. 平成 18 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
- 18 74 動物医薬品検査所. 平成 19 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
- 19 75 動物医薬品検査所. 平成 20 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
- 20 76 動物医薬品検査所. 平成 21 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
- 21 77 National Veterinary Assay Laboratory. Ministry of Agriculture, Food and Fisheries. A
- 22 report on the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring system -2000 to
- 23 2007-. Japan. 2009.
- 24 78 Ishihara K, Takahashi T, Morioka A, Kojima A, Kijima M, Asai T et al. National
- 25 surveillance of Salmonella enterica in food-producing animals in Japan. Acta Veterinaria
- 26 Scandinavica. 2009;51:35.
- 27 79 Esaki H, Morioka A, Ishihara K, Kojima A, Shiroki S, Tamura Y et al. Antimicrobial
- susceptibility of Salmonella isolated from cattle, swine and poultry (2001-2002): report
- from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring program. Journal of
- 30 Antimicrobial Chemotherapy. 2004;53:266-270.
- 31 80 Asai T, Esaki H, Kojima A, Ishihara K, Tamura Y, Takahashi T. Antimicrobial
- 32 susuceptibility of Salmonella isolates from apparently healthy food-producing animal
- from 2000 to 2003: the first stage of Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance
- 34 Monitoring (JVARM). The Journal of Veterinary Medical Science. 2006;68:881-884.
- 35 81 Kijima-Tanaka M, Ishihara K, Morioka A, Kojima A, Ohzono T, Ogikubo K et al. A
- 36 national surveillance of antimicrobial resistance in Escherichia coli isolated from
- food-producing animals in Japan. Journal of Antimicrobial Chemotherapy.
- 38 2003;51:447-451.
- 39 82 Kojima A, Asai T, Ishihara K, Morioka A, Akimoto K, Sugimoto Y et al. National
- 40 monitoring for antimicrobial resistance among indicator bacteria isolated from
- food-producing animals in Japan. The Journal of Veterinary Medical Science.

- 1 2009;71:1301-1308.
- 2 83 US Centers for Disease Control. National antimicrobial resistance monitoring system
- 3 (NARMS): enteric bacteria: human isolates final report. Centers for Disease Control
- 4 and Prevention. Atranta.GA. 2006.
- 5 84 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).
- 7 85 Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. Clinical Infectious Diseases. 2001;32:263-369.
- 8 86 Ruiz M, Rodríguez JC, Escribano I, Royo G. Available options in the management of non-typhi *Salmonella*. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2004;5:1737-1743.
- 10 87 Joint Expert Advisory Committee on Antibiotic Resistance (JETACAR). The use of
- antibiotics in food-producing animals: antibiotic-resistant bacteria in animals and
- humans.
- 13 88 伊藤博彰, 飯塚政弘, 渡辺純夫. 抗菌化学療法: 診断と治療の進歩. III.臓器感染症の特性と抗 14 菌化学療法. 5.腸管感染症. 日本内科科学会雑誌. 2006;95:2246-2250.
- 15 89 Stürenburg E, Mack D. Extended-spectrum β-lactamases: implications for the clinical
- microbiology laboratory, therapy, and infection control. Journal of Infection. 2003;
- 17 47:273-295.
- 18 90 Peterson DL. Recommenation for treatment of severe infections caoused by
- 19 Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β-lactamases (ESBLs). Clinical
- 20 Microbiology and Infectious Diseases. 2000;6:460-463.
- 21 91 Miriagou V, Tassios PT, Legakis NJ, Tzouvelekis LS. Expanded-spectrum cephalosporin
- 22 resistance in non-typhoid Salmonella. International Juranal of Antimicrobial Agents.
- 23 2004;23:547-555.
- 24 92 Palermo MS, Exeni RA, Fernández GC. Hemolytic uremic syndrome: pathogensis and
- 25 update of interventions. Expert Review of Anti-Infective Thrapy. 2009;7:697-707.
- 26 93 Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic
- 27 syndrome after antibiotc treatment of Escherichia coli O157:H7 infections. The New
- 28 England Journal of Medicine. 2000;342:1930-1936.
- 29 94 Slutsker L, Ries AA, Maloney K, Wells JG, Greene KD, Griffin PM et al. A nationwide
- 30 case-control study of *Escherichia coli* O157:H7 infection in the United States. The Journal
- 31 of Infectious Diseases. 1998;177:962-966.
- 32 95 Pickering LK. Limitations of antimicrobial therapy for enteric infections. Clinical
- 33 Updates in Infectious Diseases. 2003;VI:1-4.
- 34 96 Toyofuku H. Epidemiological data on food poisonings in Japan focused on Salmonella,
- 35 1998-2004. Food Additives and Contaminants. 2008;25:1058-1066.
- 36 97 国立感染症情報センター. サルモネラ症. 2009;30:203-204.
- 37 98 Stoycheva MV, Murdjeva MA. Antimicrobial therapy of salmonelloses current state and
- perspectives. Folia Medica (Plovdiv). 2006;48:5-10.
- 39 99 Moosdeen F. The evolution of resistance to cephalosporins. Clinical Infectious Disease.
- 40 1997;24:487-493.
- 41 100 Livermore DM. Clinical significance of beta-lactamase induction and stable derepression

- in gram-negative rods. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.
- 2 1987;6:439-445.
- 3 101 Jones RN, Baquero F, Privitera G, Inoue M, Wiedemann B. Inducible
- 4 β-lactamase-mediated resistance to third-generation cephalosporins. Clinical
- 5 Microbiology and Infection. 1997;3:S7-S20.
- 6 102 Bauernfeind A, Chong Y, Lee K. Plasmid-encoded AmpC β-lactamases: how far have we gone 10 years after the discovery? Yonsei Medical Journal. 1998;39:520-525.
- 8 103 Jones RN, Pfaller MA. Bacterial resistance: a worldwide problem. Diagnostic 9 Microbiology and Infectious Disease. 1998;31:379-388.
- 10 104 Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type β-lactamases.
 11 Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002;46:1-11.
- 12 105 Livermore DM. β-lactamases in laboratory and clinical resistance. Clinical Microbiology Reviews. 1995;8:557-584.
- 14 106 Arlet G, Barrett TJ, Butaye P, Cloeckaert A, Mulvey MR, White DG. Salmonella resistant
- 15 to extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology. Microbes and
- 16 Infection. 2006;8:1945-1954.
- 17 107 Batchelor M, Threlfall EJ, Liebana E. Cephalosporin resistance among animal-associated
- 18 Enterobacteria: a current perspective. Expert Review of Anti-Infective Thrapy.
- 19 2005;3:403-417.
- 20 108 Alvarez M, Tran JH, Chow N, Jacoby GA. Epidemiology of conjugative plasmid-mediated
- 21 AmpC β-lactamases in the United States. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
- 22 2004;48:533-537.
- 23 109 Weill F-X, Lailler R, Praud K, Kérouanton A, Fabre L, Brisabois A et al. Emergence of
- 24 extended-spectrum-β-lactamase (CTX-M-9)-producing multiresistant strains of
- 25 Salmonella enterica serotype Virchow in poultry and humans in France. Journal of
- 26 Clinical Microbiology. 204;42:5767-5773.
- 27 110 Garbarg-Chenon A, Vu Thien H, Labia R, Ben-Yaghlane H, Godard V, Deny P, et al.
- 28 Characterization of a plasmid coding for resistance to broad-spectrum cephalosporins in
- 29 Salmonella Typhimurium. Drugs under Experimental and Clinical Research.
- 30 1989;15:145-150.
- 31 111 Bouabdallah F, Ben Hassan A, Gargouri A, Boudabbous A, Ben Redjeb S. Plasmides
- 32 conjugatifs et non conjugatifs chez Salmonella serovar Wien codant pour une β-lactamase
- 33 a spectre élargi. Pathologie Biologie (Paris). 1996;44:701-704.
- 34 112 Bauernfeind A, Casallas JM, Goldberg M, Holley M, Jungwirth R, Mangold P, et al. A
- new plasmidic cefotaximase from patients infected with Salmonella typhimurium.
- 36 Infection. 1992;20:158-163.
- 37 113 Nastasi A, Mammina C, Cannova L. Antimicrobial resistance in Salmonella Enteritidis,
- 38 southern Italy, 1990-1998. Emerging Infectious Diseases. 2000;6:401-403.
- 39 114 Koeck J-L, Arlet G, Philippon A, Basmaciogullari S, Vu Thien H, Buisson Y, et al. A
- 40 plasmid-mediated CMY-2 β-lactamase from an Algerian clinical isolate of Salmonella
- 41 senftenberg. FEMS Microbiology Letters. 1997;152:255-260.

- 1 115 Herikstad H, Hayes PS, Hogan J, Floyd P, Synder L, Angulo FJ, et al. Cefriaxone-resistant *Salmonella* in the United States. The Pediatric Infectious Disease Journal. 1997;16:904-905.
- 4 116 Allen KJ, Poppe C. Occurrence and characterization of resistance to extended-spectrum cephalosporins mediated by β-lactamase CMY-2 in *Salmonella* isolated from food-producing animals in Canada. The Canadian Jounal of Veterinary Research. 2002;66:137-144.
- 8 117 Dargatz DA, Fedorka-Cray PJ, Ladely SR, Ferris KE, Green AL, Headrick ML. 9 Antimicrobial susceptibility patterns of *Salmonella* isolates from cattle in feedlots. 10 Journal of the American Veterinary Medical Association. 2002;221:268-272.
- 11 118 Carattoli A, Tosini F, Giles WP, Rupp ME, Hinrichs SH, Angulo FJ, et al.
 12 Characterization of plasmids carrying CMY-2 from expanded-spectrum
 13 cephalosporin-resistant *Salmonella* strains isolated in the United States between 1996
 14 and 1998. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002;46:1269-1272.
- 15 119 Threlfall EJ, Skinner JA, Graham A, Ward LR, Smith HR. Resistance to ceftriaxone and cefotaxime in non-typhoidal *Salmonella enterica* in England and Wales. 1998-99. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2000;46:860-862.
- 18 120 Fey PD, Safranek TJ, Rupp ME, Dunne EF, Ribot E, Peter CI, et al. Ceftriaxone-resistant 19 Salmonella infection acquired by a child from cattle. The New England Journal of 20 Medicine. 2000;342:1242-1249.
- 121 Horton JM, Sing RF, Jenkins SG. Multidrug-resistant Salmonella associated with AmpC
 hyperproduction. Clinical Infectious Diseases. 1999;29:1348.
- 23 122 Winokur PL, Bruggemann A, DeSalvo DL, Hoffmann L, Apley MD, Uhlenhopp EK, et al. Animal and human multidrug-resistant, cephalosporin-resistant *Salmonella* isolates expressing a plasmid-mediated CMY-2 AmpC β-lactamase. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000;44:2777-2783.
- White DG, Zhao S, Sudler R, Ayers S, Friedman S, Chen S, et al. The isolation of antibiotic-resistant Salmonella from retail ground meats. The New England Journal of Medicine. 2001;345:1147-1154.
- 30 124 Dargatz DA, Fedorka-Cray PJ, Ladely SR, Lopral CA, Ferris KE, Headrick ML. 31 Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Salmonella* spp. isolated from US cattle in 32 feedlots in 1999 and 2000. Journal of Applied Microbiology. 2003;95:753-761.
- 33 125 Gupta A, Fontana J, Crowe C, Bolstoff B, Stout A, Van Duyne S, et al. Emergence of multidrug-resistant Salmonella serotype Newport infections resistant to expanded-spectrumcephalosporins in the United States. The Journal of Infectious Diseases. 2003;188:1707-1716.
- 37 126 Giles WP, Benson AK, Olsen ME, Hutkins RW, Whichard JM, Winokur PL, et al. DNA sequence analysis of regions surrounding *bla*_{CMY-2} from multiple *Salmonella* plasmid backbones. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2004;48:2845-2852.
- 40 127 Hanson ND, Moland ES, Hossain A, Neville SA, Gosbell IB, Thomson KS. Unusual 41 Salmonella enterica serotype Typhimurium isolate producing CMY-7, SHV-9 and OXA-30

- 1 β-lactamases. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2002;49:1011-1014.
- 2 128 Rankin SC, Aceto H, Cassidy J, Holt J, Young S, Love B, te al. Molecular characterization
- 3 of cephalosporin-resistant Salmonella enterica serotype Newport isolates from animals in
- 4 Pennsylvania. Journal of Clinical Microbiology. 2002;40:4679-4684.
- 5 129 Chiu CH, Su LH, Chu C, Chia JH, Wu TL, Lin TY, et al. Isolation of Salmonella enterica
- 6 serotype choleraesuis resistant to ceftriaxone and ciprofloxacin. Lancet.
- 7 2004;363:1285-1286.
- 8 130 Zhao S, Qaiyumi S, Friedman S, Singh R, Foley SL, White DG, et al. Characterization of
- 9 Salmonella enterica serotype Newport isolated from humans and food animals. Journal
- 10 of Clinical Microbiology. 2003;41:5366-5371.
- 11 131 Batchelor M, Hopkins KL, Threlfall EJ, Clifton-Hadley FA, Stallwood AD, Davies RH, et
- al. Characterization of AmpC-mediated resistance in clinical Salmonella isolates
- 13 recovered from humans during the period 1992 to 2003 in England and Wales. Journal of
- 14 Clinical Microbiology. 2005;43:2261-2265.
- 15 132 Batchelor M, Hopkins K, Threlfall EJ, Clifton-Hadley FA, Stallwood AD, Davies RH, et al.
- 16 blactx-m genes in clinical Salmonella isolates recovered from human in England and
- Wales from 1992 to 2003. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005;49:1319-1322.
- 18 133 Weill FX, Perrier-Gros-Claude J-D, Demartin M, Coignard S, Grimont PAD.
- 19 Characterization of extended-spectrum-β-lactamase (CTX-M-15)-producing strains of
- 20 Salmonella enterica isolated in France and Senegal. FEMS Microbiology Letters.
- 21 2004;238:353-358.
- 22 134 Weill FX, Fabre L, Grandry B, Grimont PAD, Casin I. Multiple-antibiotic resistance in
- 23 Salmonella enterica serotype Paratyphi B isolates collected in France between 2000 and
- 24 2003 is due mainly to strains harboring Salmonella genomic islands 1,1-B, and 1-C.
- Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005;49:2793-2801.
- 26 135 Hasman H, Mevius D, Veldman K, Olesen I, Aarestrup FM. β-Lactamases among
- 27 extended-spectrum β-lactamase (ESBL)-resistant Salmonella from poultry, poultry
- 28 products and human patients in the Netherlands. Journal of Antimicrobial
- 29 Chemotherapy. 2005; 56:115-121.
- 30 136 Medeiros AA. Recent increases in resistance: mechanisms and organisms. Evolution and
- 31 dissemination of β-lactamases accelerated by generations of β-lactam antibiotics. Clinical
- 32 Infectious Diseases 1997;24:S19-45.
- 33 137 Li XZ, Mehrotra M, Ghimire S, Adewoye L. β-Lactam resistance and β-lactamases in
- 34 bacteria of animal origin. Veterinary Microbiology. 2007;121:197-214.
- 35 138 Carattoli A. Resistance plasmid families in *Enterobacteriaceae*. Antimicrobial Agents and
- 36 Chemotherapy. 2009;53:2227-2238.
- 37 139 Zhao S, McDermott PF, White DG, Qaiyumi S, Friedman SL, Abbott JW, et al.
- 38 Characterization of multidrug resistant Salmonella recovered from diseased animals.
- 39 Veterinary Microbiology. 2007;123:122-132.
- 40 140 Carattoli A. Animal reservoirs for extended spectrum β-lactamase producers. Clinical
- 41 Microbiology and Infection. 2008;14:117-123.

- 1 141 Smet A, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Heyndrickx M, Herman L, et al.
- 2 Broad-spectrum β-lactamases among Enterobacteriaceae of animal origin: molecular
- 3 aspects, mobility and impact on public health. FEMS Microbiology Reviews.
- 4 2010;34:295-316.
- 5 142 Ahmed AM, Ishida Y, Shimamoto T. Molecular characterization of antimicrobial
- 6 resistance in Salmonella isolated from animals in Japan. Journal of Applied Microbiology.
- 7 2009;106:402-409.
- 8 143 Taguchi M, Seto K, Yamazaki W, Tsukamoto T, Izumiya H, Watanabe H. CMY-2
- 9 β-Lactamase-producing Salmonella enterica serotype infantis isolated from poultry in
- Japan. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2006;59:144-146.
- 11 144 Shiraki Y, Shibata N, Doi Y, Arakawa Y. *Esherichia coli* producing CTX-M-2 β-lactamase
- in cattle, Japan. Emerging Infectoius Diseases. 2004;10:69-75.
- 13 145 Kojima A,Ishi Y, Ishihara K, Esaki H, Asai T, Oda C, et al.
- 14 Extended-spectrum-β-lactamase-producing Escherichia coli strains isolated from farm
- animals from 1999 to 2002: report from the Japanese Veterinary Antimicrobial
- Resistance Monitoring program. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
- 17 2005;49:3533-3537.
- 18 146 Jacoby GA, Monuz-Price LS. The new β-lactamases. The New England Journal of
- 19 Medicine. 2005;352:380-391.
- 20 147 Daniels JB, Call DR, Besser TE. Molecular epidemiology of blacmy2 plasmids carried by
- 21 Salmonella enterica and Escherichia coli isolates from cattle in the Pacific Northwest.
- Applied Environmental Microbiology. 2007;73:8005-8011.
- 23 148 Chen S, Zhao S, White DG, Schroeder CM, Lu R, Yang H, et al. Characterization of
- 24 multiple-antimicrobial-resistant Salmonella serovars isolated from retail meats. Applied
- Environmental Microbiology. 2004;70:1-7.
- 26 149 Zhao S, White DG, McDermott PF, Friedman S, English L, Ayers S, et al. Idetification
- and expression of cephamycinase blacmy genes in Escherichia coli and Salmonella isolates
- from food animals and ground meat. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
- 29 2001;45:3647-3650.
- 30 150 Doublet B, Carattoli A, Whichard JM, White DG, Baucheron S, Chaslus-Dancla E, et al.
- Plasmid-mediated florfenicol and ceftriaxone resistance encoded by the *floR* and *bla*_{CMY-2}
- 32 genes in Salmonella enterica serovars Typhimurium and Newport isolated in the United
- 33 States. FEMS Microbiology Letters. 2004;233:301-305.
- 34 151 Kang M-S, Besser TE, Call DR. Variability in the region downstream of the blacky-2
- 35 β-lactamase gene in Escherichia coli and Salmonella enterica plasmids. Antimicrobial
- 36 Agents and Chemotherapy. 2006;50:1590-1593.
- 37 152 Donaldson SC, Straley BA, Hegde NV, Sawant AA, DebRoy C, Jayarao BM. Molecular
- 38 epidemiology of ceftiofur-resistant Escherichia coli isolates from dairy calves. Applied
- 39 Environmental Microbiology. 2006;72:3940-3948.
- 40 153 Harbottle H, White DG, McDermott PF, Walker RD, Zhao S. Comparison of multilocus
- 41 sequence tryping, pulsed-field gel electrophoresis, and antimicrobial susceptibility typing

- for characterization of *Salmonella enterica* serotype Newport isolates. Journal of Clinical Microbiology. 2006;44:2449-2457.
- 3 154 Alcaine SD, Sukhnanand SS, Warnick LD, Su W-L, McGann P, McDonnugh P, et al.
- 4 Ceftiofur-resistant Salmonella strains isolated from dairy farms represent multiple
- 5 widely distributed subtypes that evolved by independent horizontal gene transfer.
- 6 Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005;49:4061-4067.
- 7 155 Zhao S, McDermott PF, Friedman S, Abbott J, Ayers S, Glenn A, et al. Antimicrobial
- 8 resistance and genetic relatedness among Salmonella from retail foods af animal origin:
- 9 NARMS retail meat surveillance. Foodborne Pathogens and Disease. 2006;3:106-117.
- 10 156 Sawant AA, Hedge NV, Straley BA, Donaldoson SC, Love BC, Knabel SJ, et al.
- Antimicrobial-resistant enteric bacteria from dairy cattle. Applied Environmental
- 12 Microbiology. 2007;73:156-163.
- 13 157 Adaska JM, Silva AJ, Berge ACB, Sischo WM. Genetic and phenotypic variability among
- 14 Salmonella enterica serovar Typhimurium isolates from Calfornia dairy cattle and
- humans. Applied Environmental Microbiology. 2006;72:8832-6637.
- 16 158 Mugnaioli C, Luzzaro F, De Luca F, Brigants G, Perilli M, Amicosante G, et al.
- 17 CTX-M-type extended-spectrum β-lactamase in Italy: molecular epidemiology of an
- 18 emerging countrywide problem. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2006;
- 19 50:2700-2706.
- 20 159 Mendonça N, Leitão J, Manageiro V, Ferreira E, the Antimicrobial Resistance
- 21 Surveillance Program in Portugal, Caniça M. Spread of extended-spectrum
- 22 CTX-M-producing Escherichia coli clinical isolates in community and nosocomial
- environments in Portugal. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007;51:1946-1955.
- 24 160 Sanchez S, McCrackin Stevenson MA, Hudson CR, Maier M, Buffington T, Dam Q, et al.
- 25 Characterization of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates associated with
- 26 nosocomial infections in dogs. Journal of Clinical Microbiology. 2002; 40:3586-3595.
- 27 161 Gray JT, Hungerford LL, Fedorka-Cray PJ, Headrick ML.
- 28 Extended-spectrum-cephalosporin resistance in Salmonella enterica isolates of animal
- origin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2004;48:3179-3181.
- 30 162 Bonnet R. Growing group of extended-spectrum β-lactamases: the CTX-M enzymes.
- Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2004;48:1-14.
- 32 163 Navarro F, Miró E. Update on CTX-M-type β-lactamases. Reviews in Medical
- 33 Microbiology. 2002;13:63-73.
- 34 164 Hopkins KL, Batchelor MJ, Liebana E, Deheer-Graham AP, Threlfall EJ
- 35 Characterization of CTX-M and AmpC genes in human isolates of Escherichia coli
- identified between 1995 and 2003 in England and Wales. International Journal of
- 37 Antimicrobial Agents. 2006;28:180-192.
- 38 165 Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G, et al.
- 39 CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. Journal of Antimicrobial Chemotherapy.
- 40 2007;59:165-174.
- 41 166 Briñas L, Lantero M, de Diego I, Alvarez M, Zarazaga M, Torres C. Mechanisms of

- 1 resistance to expanded-spectrum cephslosporins in *Escherichia coli* isolates recovered in a
- 2 Spanish hospital. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2005;56:1107-1110.
- 3 167 147と重複。
- 4 168 Bradford PA. Extended-spectrum β-lactamases in the 21st century: characterization,
- 5 epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clinical Microbiology
- 6 Reviews. 2001;14:933-951.
- 7 169 Rice LB, Bonomo RA. β-lactamases: which ones are clinically important? Drug Resistance Updates. 2000;3:178-189.
- 9 170 Bush K. β-Lactamases of increasing clinical importance. Current Pharmaceutical Design. 10 1999;5:839-845.
- 11 171 Nordmann P. Trends in resistance among Enterobacteriaceae. Clinical Infectious 12 Diseases. 1998;27:S100-106.
- 13 172 Shah AA, Hasan F, Ahmad S, Hameed A. Characteristics, epidemiology and clinical
- 14 importance of emerging strains of gram-negative bacilli producing extended-spectrum
- 15 β-lactamases. Research in Microbiology. 2004;155:409-421.
- 16 173 Thomson KS, Smith Moland E. Version 2000: the new β-lactamases of gram-negative bacteria at the dawn of the new millennium. Microbe and Infection. 2000;2:1225-1235.
- 18 174 Shahada F, Chuma T, Dahshan H, Akiba Sueyoshi M, Okamoto K. Detection and
- 19 characterization of extende-spectrum β-lactamase (TEM-52)-producing Salmonella
- serotype Infantis from broilers in Japan. Foodborne Pathogens and Disease.
- 21 2010;7:515-721.
- 22 175 Izumiya H, Mori K, Higashide M, Tamura K, Takai N, Hirose K, et al. Identification of
- 23 CTX-M-14 β -lactamase in a Salmonella enterica serovar Entertidis isolate from Japan.
- Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005;49:2568-2570.
- 25 176 Dahshan H, Chuma T, Shahada F, Akiba M, Fujimoto H, Akasaka K, et al.
- 26 Characterization of antibiotic resistance and the emergence of AmpC-producing
- 27 Salmonella Inantis from pigs. The Journal of Veterinary Medical Science.
- 28 2010;72:1437-1442.
- 29 177 Liebana E, Gibbs M, Clouting C, Barker L, Clipton-Hadley FA, Pleydell E, et al.
- 30 Characterization of β-lactamases responsible for resistance to extended-spectrum
- 31 cephalosporins in Escherichia coli and Salmonella enterica strains from food-producing
- animals in the United Kingdom. Microbial Drug Resistance. 2004;10:1-9.
- 33 178 136と重複
- 34 179 ゾエティス・ジャパン社. *In vitro* frequencies of spontaneous resistant mutants to ceftiofur
- 35 (PNU-0064279) against food-borne pathogens, *E. coli* and *Salmonella* spp. 2008. (非公表)
- 36 180 Lake R, Hudson A, Cressey P. Risk profile: *Salmonella* (non typhoid) in poultry (whole and pieces).
- 38 181 Kinsella KJ, Prendergast DM, McCann MS, Blair IS, McDowell DA, Sheridan JJ. The
- 39 survival of Salmonella enterica serovar Typhimurium DT104 and total viable counts on
- 40 beef surfaces at different relative humidities and temperatures. Journal of Applied
- 41 Microbiology. 2009;106:171-180.

- 1 182 McCann MS, McGovern AC, McDowell DA, Blair IS, Sheridan JJ. Effects of storage and
- 2 the presence of a beef microflora on the thermal resistance of Salmonella Typhimurium
- 3 DT104 in beef and broth systems. Journal of Applied Microbiology. 2007;102:1561-1569.
- 4 183 Gonzales Barron U, Bergin D, Butler F. A meta-analysis study of the effect of chilling on
- 5 prevalence of Salmonella on pig carcasses. Journal of Food Protection.
- 6 2004;71:1330-1337.
- 7 184 Mann JE, Smith L, Brashears MM. Validation of time and temperature values as critical
- 8 limits for Salmonella and background flora growth during the production of fresh ground
- 9 and boneless pork products. Journal of Food Protection. 2004;67:1389-1393.
- 10 185 Stopforth JD, Suhalim R, Kottapalli B, Hill WE, Samadpour M. Thermal inactivation D-
- and z-values of multidrug-resistant and non-multidrug-resistant Salmonella serotypes
- and survival in ground beef exposed to consumer-style cooking. Journal of Food
- 13 Protection. 2008;71:509-515.
- 14 186 Kishima M, Uchida I, Namimatsu T, Osumi T, Takahashi S, Tanaka K, et al. Nationwide
- surveillance of salmonella in the faeces of pigs in Japan. Zoonoses Pubilic Health.
- 16 2008;55:139-144.
- 17 187 吉田孝治, 高橋勇, 澤田拓士. 1975~1989 年に食肉衛生検査所へ搬入された健康豚のサルモ
- 18 ネラ保菌状況とその血清型. 日本細菌学会雑誌. 1995;50:537-545.
- 19 188 森田幸雄,壁谷英則,石岡大成,阪脇廣美,長井章,鈴木宣夫,他. 家畜および市販ひき肉にお
- 20 ける Arcobacter, Campylobacter, Salmonella の分布状況. 日獣会誌. 2004;59:393-397.
- 21 189 Kudaka J, Itokazu K, Taira K, Iwai A, Kondo M, Susa T, et al. Characterization of
- 22 Salmonella isolated on Okinawa, Japan. Japanese Jouranal of Infectious Diseases.
- 23 2006;59:15-19.
- 24 190 高田勇人, 井上伸子, 天田貴昌, 信澤敏夫, 中嶋隆, 石岡大成, 他. 豚におけるサルモネラの保
- 25 菌状況と分離菌の血清型,薬剤感受性およびゲノム型. 日本獣医公衆衛生学会会誌. 2008; 61:
- 26 65-69.
- 27 191 Tokumaru M, Konuma H, Umesako M, Konno S, Shinagawa K. Rates of detection of
- 28 Salmonella and Campylobacter in meats in response to the sample size and the infection
- level of each species. International Journal of Food Microbiology. 1990;13:41-46.
- 30 192 望月康弘, 増田裕行, 金指秀一, 細木義郎, 伊藤敬子,大石和伸, 他. Salmonella hadar 腸炎の
- 31 臨床的,疫学的検討. 第2編 静岡県における S. hadar による食品環境汚染の状況と対策. 感
- 32 染症学雑誌. 1992;66:30-36.
- 33 193 土井りえ, 小野一晃, 斉藤章暢, 大塚佳代子, 柴田譲, 正木宏幸. 市販食肉におけるサルモネ
- 34 ラとリステリアの汚染状況. 日本獣医公衆衛生学会会誌. 2003;56:167-170.
- 35 194 (独)農畜産業振興機構 畜産物の需給関係の諸統計データ.
- 36 http://lin.alic.go.jp/alic/statis/dome/data2/nstatis.htm#2
- 37 195 Kayaba H, Kodama K, Shirayama K, Kobayashi Y, Adachi T, Chihara J. Analysis of
- 38 physical and laboratory findings in nontyphoidal salmonellosis. Journal of Infection and
- 39 Chemotherapy. 2002;8:232-236.
- 40 196 Heymann D. Control of Communicable Diseases Manual. 18th ed. American Public
- 41 Health Association, 2004.

- 197 山口惠三, 大野章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘, レボフロキサシン_サーベイランスグル
 2 一プ. 2007 年に全国 72 施設から分離された臨床分離株 12,919 株の各種抗菌薬に対する感 受性サーベイランス. 日本抗生物質学術協議会 2009;62:346-370.
- 4 198 山口惠三, 大野章, 樫谷総子, 岩田守弘, レボフロキサシン_サーベイランスグループ. 2002
 5 年に全国52 施設から分離された臨床分離株 11,475 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイ
 6 ランス. 日本抗生物質学術協議会 2005;58:17-44.
- Yamaguchi K, Ohno A of the Levofloxacin Surveillance Group. Investigation of the susceptibility trends in Japan to fluoroquinolones and other antimicrobial agents in a nationwide collection of clinical isolates: a longitudinal analysis from 1994 to 2002. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2005;52:135-143.
- 200 山口惠三, 大野章, 樫谷総子, 岩田守弘, レボフロキサシン_サーベイランスグループ. 2000
 年に全国 37 施設から分離された臨床分離株 8,474 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイ
 ランス. 日本抗生物質学術協議会 2003;56:341-364.
- 201 山口惠三, 大野章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘, レボフロキサシン_サーベイランスグループ. 2004 年に全国 77 施設から分離された臨床分離株 18,639 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. 日本抗生物質学術協議会. 2006;59:428-451.
- Orriss GD, Whitehead AJ. Hazard analysis and critical control point (HACCP) as a part of an overall quality assurance system in international food trade. Food Control. 2000;11:345-351.
- 20 203 Versporten A, Coenen S, Adriaenssens N, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European 21 surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): outpatient cephalosporin use in 22 Europe (1997-2009). Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2011;66:vi25-vi35.
- 23 204 296 と重複
- 24 205 The Food and Drug Administration's Center for Veterinary Medicine in collaboration with 25 the Centers for Disease Control and Prevention, and the United States Department of 26 Agriculture (USDA) . The National Antimicrobial Resistance Monitoring System 27 (NARMS). 2010 Animal Arm Annual Report. 2010.
- 28 206 Nukaga M, Kumar S, Nukaga K, Pratt RF, Knox JR. Hydrolysis of third-generation cephalosporins by class C β-lactamases. The Journal of Biological Chemistry. 2004;279:9344-9352.
- 31 207 Bush K. New β-lactamases in Gram-negative bacteria: diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. Clinical Infectious Diseases. 2001;32:1085-1089.
- 33 208 石井良和. 基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌. モダンメディア. 34 2007;53:98-104.
- 35 209 小島明美,原田和記,浅井鉄夫,高橋敏雄. 平成 15~16 年度に健康家畜から分離されたセフ36 エム耐性大腸菌の性状.
- 37 210 Asai T, Masaki K, Sato C, Hiki M, Usui M, Baba K, et al. Phylogenetic groups and cephalosporin resistance genes of *Escherichia coli* from diseased food-producing animals in Japan. Acta Veternaria Scandinavica. 2011;53:52.
- 40 211 Daniels JB, Call DR, Hancock D, Sischo WM, Baker K, Besser TE. Role of ceftiofur in the selection and dissemination of *bla*_{CMY-2}-mediated cephalosporin resistance in *Salmonella*

- 1 *enterica* and commensal *Escherichia coli* isolated from cattle. Appled Environmental 2 Microbiology. 2009;75:3648-3655.
- 3 212 食品安全委員会. 生食用食肉(牛肉)における腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌. 2011.
- 4 213 山田享, 河野喜美子, 八木利喬. 宮崎県における家畜、食肉・食鳥処理場の汚水, 鶏肉および
- 5 河川水の Salmonella Corvallis 汚染実態調査. 日本食品微生物学会雑誌. 2003; 20:105-110.
- 6 214 大饗英章, 岡田和子, 芝美和, 田中博. A と畜場に搬入された牛、豚のサルモネラ保菌状況と 7 血清型. 平成 14 年度日本獣医公衆衛生学会講演要旨集. 2002.
- 8 215 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 9 に関する食品健康影響評価. 2010.
- 10 216 池田徹也, 森本洋, 玉手直人, 清水俊一, 熊田洋行, 駒込理佳, 他. 食品の食中毒菌汚染実態調 11 査. 道衛研所報. 2007;57:73-75.
- 12 217 農林水産省: 衛生管理ガイドライン
- 13 218 Ruiz M, Rodríguez JC, Escribano I, Royo G. Available options in the management of non-typhi Salmonella. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2004;5:1737-1743.
- 15 219 国立感染症情報センター. サルモネラ食中毒の現状と対策について. 2009;30:206-207.
- 16 220 "FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, NADA 140-338. EXCEL sterile powder. 17 2004.
- 18 221 ゾエティス・ジャパン社. Determination of ceftiofur and desfuroylceftiofur-related residues
- in injection-sites and kidneys of beef cattle receiving SC injections of two lots (high and
- 20 low in vitro release rates) of CCFA-SS (200 mg/mL) in the base of the ear at 6.6 mg/kg
- 21 body weight [Study report # 1531N-60-03-396]. (非公表)
- 22 222 "FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY. NADA 141-235. EXCEDE for Swine (ceftiofur crystalline free acid) Sterile Suspension. 2004.
- 24 223 国立感染症研究所. 感染情報センター. サルモネラ感染症(腸チフスおよびパラチフスは除25 く).
- 26 224 77と重複
- 27 225 江嵜英剛. 国内における豚由来多剤耐性サルモネラ家畜および食肉から分離される ESBL 産28 生菌. 日本豚病研究会報. 2004;44:20-22.
- 29 226 日本感染症学会,日本化学療法学会 編. I-3. 抗菌薬の投与計画と血中薬物濃度モニタリング.
 30 抗菌薬使用のガイドライン. 第1版. 2008;10-14. 協和企画. 東京.
- 31 227 日本感染症学会,日本化学療法学会 編.III-3. 五類感染症(定点把握の感染症). 抗菌薬使用 32 のガイドライン. 第1版. 2008;228-231. 協和企画. 東京.
- 33 228 130 と重複
- 34 229 Livermore DM. β-lactamase-mediated resistance and opportunities for its control.
 35 Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1998;41(Suppl. D): 25-41.
- 36 230 Varma JK, Marcus R, Stenzel SA, Hanna SS, Gettner S, Anderson BJ, et al. Highly resistant *Salmonella* Newport-MDR AmpC transmitted through the domestic US food
- resistant Salmonella Newport-MDR AmpC transmitted through the domestic US food supply: a FoodNet case-control study of sporadic Salmonella Newport Infections,
- 39 2002-2003. The Journal of Infectious Diseases. 2006;194:222-230.
- 40 231 US Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for foodborne disease outbreaks United States, 1998-2008. MMWR. 2013;62:1-34.

- 1 232 US Centers for Disease Control. National Antimicrobial Resistance Monitoring System:
- 2 Enteric Bacteria. Human isolates Final Report, 2011. Atlanta, Georgia: U.S. Department
- 3 of Health and Human Services, CDC. 2013.
- 4 http://www.cdc.gov/narms/pdf/2011-annual-report-narms-508c.pdf
- 5 233 Butaye P, Michael GB, Schwarz S, Barrett TJ, Brisabois A, White DG. The clonal spread
- of multidrug-resistant non-typhi Salmonella serotypes. Microbes Infection.
- 7 2006;8:1891-1897.
- 8 234 Devasia RA, Varma JK, Whichard J, Gettner S, Cronquist AB, Hurd S, et al.
- 9 Antimicrobial use and outcomes in patients with multidrug-resistant and pansusceptible
- 10 Salmonella Newport infections, 2002-2003. Microbial Drug Resistance. 2005;11371-377.
- 11 235 Arlet G, Barrett TJ, Butaye P, Cloeckaert A, Mulvey MR, et al. Salmonella resistant to
- 12 extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology. Microbes Infection.
- 13 2006; 8:1945-1954
- 14 236 ゾエティス・ジャパン社. 新キノロン系等製剤に係る調査報告書:エクセネル注(平成16年
- 15 1月28日). (非公表)
- 16 237 ゾエティス・ジャパン社. 新キノロン系等製剤に係る調査報告書:エクセネル注(平成18年
- 17 1月31日). (非公表)
- 18 238 ゾエティス・ジャパン社、新キノロン系等製剤に係る調査報告書:エクセネル注(平成20年
- 19 1月31日). (非公表)
- 20 239 ゾエティス・ジャパン社. 新キノロン系等製剤に係る調査報告書:エクセネル注(平成22年
- 21 1月29日). (非公表)
- 22 240 ゾエティス・ジャパン社. 新キノロン系等製剤に係る調査報告書:エクセネル注(平成24年
- 23 1月30日). (非公表)
- 24 241 第十六改正日本薬局方. セフトリアキソンナトリウム水和物.
- 25 242 第十六改正日本薬局方. セフォタキシムナトリウム.
- 26 243 第十六改正日本薬局方. セフチゾキシムナトリウム.
- 27 244 第十六改正日本薬局方. セフポドキシム プロキセチル.
- 28 245 医薬品インタビューフォーム. セフタジジム静注用 $0.5\,\mathrm{g}$ 「サンド」、セフタジジム静注用 1
- 29 g「サンド」.
- 30 246 Esaki H, Morioka A, Kijima A, Ishihara K, Asai T, Tamura Y, et al. Epidemiological
- 31 characterization of Salmonella Typhimurium DT104 prevent among food-producing
- 32 animals in the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring program.
- 33 (1999-2001). Microbiology and Immunology. 2004;48:553-556.
- 34 247 国立感染症研究所. 感染症情報センター. サルモネラ感染症. 感染症の話. 2004 年第 5 週号
- 35 (2004年1月26日~2月1日) 掲載.
- 36 248 107と重複
- 37 249 ゾエティス・ジャパン社. エクセーデ C、エクセーデ S:動物用医薬品製造販売承認申請添付
- 38 資料の概要. 2008年6月(2010年9月改定). (非公表)
- 39 250 ゾエティス・ジャパン社. エクセネル RTU: 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要.
- 40 ファイザー株式会社、2009年7月(2010年12月改定). (非公表)
- 41 251 ゾエティス・ジャパン社. エクセネル注: 効能追加(産褥熱)添付資料の概要. 2006年12月.

- 1 (非公表)
- 2 252 The Merck Index, 15th Edition, 2013; p.345.
- 3 253 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 4 に関する評価指針. 2004.
- 5 254 OIE. OIE list of antimicrobials of veterinary importance. 2007.
- 6 255 National Veterinary Assay Laboratory. Ministry of Agriculture, Food and Fisheries. A report on the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring system -2008 to
- 8 2011-. Japan. 2013.
- 9 256 Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. Guidance for Industry 10 #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their 11 microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
- 12 257 Mather AE, Reid SWJ, Maskell DJ, Parkhill J, Fookes MC, Harris SR, et al.
 13 Distinguishable epidemics of multidrug-resistant *Salmonella* Typhimurium DT104 in
 14 different hosts. Science, 2013; 341: 1514-1517.
- 15 258 Threlfall EJ. Epidemic *Salmonella* typhimurium DT104- a truly international multiresistant clone. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2000; 46: 7-10.
- 17 259 Izumiya H, Terajima J, Yamamoto S, Ohnishi M, Watanabe H, Kai A, et al. Genomic 18 analysis of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium definitive phage type 104. 19 Emerging Infectious Diseases. 2013; 19: 823-825.
- 20 260 Anjum MF, Choudhary S, Morrison V, Snow LC, Mafura M, Slickers P, et al. Identifying antimicrobial resistance genes of human clinical relevance within *Salmonella* isolated from food animals in Great Britain. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2011; 66: 550-559.
- 24 261 Douard G, Praud K, Cloeckaert A, Doublet B. The *Salmonella* genomic island 1 is specifically mobilized *in trans* by the IncA/C murtidrug resistance plasmid family. PLoS ONE. 2010; 12: e15302.
- 262 Madec J.-Y, Doublet B, Ponsin C, Cloeckaert A, Haenni M. Extended-spectrum β-lactamase blac_{TM-M-1} gene carried on an IncI1 plasmid in multidrug-resistant 29 Salmonella enterica serovar Typhimurium DT104 in cattle in France. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2011; 66: 942-944.
- 263 Le Hello S, Weill F.-X, Guilbert V, Praud K, Cloeckaert A, Doublet B. Early strains of 32 multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Kentucky squence type 198 from 33 Southeast Asia harbor *Salmonella* genomic island 1-J variants with a novel insertion 34 sequence. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012; 56: 5096-5102.
- 35 264 Frye JG, Jackson CR. Genetic mechanisms of antimicrobial resistance identified in 36 Salmonella enterica, Escherishia coli, and Enterococcus spp. isolated from U.S. food 37 animals. Frontiers in Microbiology. 2013; 4: Article 135.
- 38 265 Sugawara M, Shahada F, Izumiya H, Watanabe H, Uchida I, Tamamura Y, et al. Change 39 in antimicrobial resistance pattern in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium 40 isolates detected in a beef cattle farm. The Journal of Veterinary Medical Science. 2012; 41 74: 93-97.

- 1 266 Chuma T, Miyasako D, Dahshan H, Takayama T, Nakamoto Y, Shahada F, et al.
- 2 Chronological change of resistance to β-lactams in Salmonella enterica serovar Infantis
- 3 isolated from broilers in Japan. Frontiers in Microbiology. 2013;4: Article 113.
- 4 267 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編. V-1. 抗菌薬一覧(系統別・発売年順). 抗菌薬使用の
- 5 ガイドライン. 第1版. 2008;250-260. 協和企画. 東京.
- 6 268 Scientific Advisory Group on Antimicrobials of the Committee for Medicinal Products for
- Veterinary Use. Reflection paper on the use of third and fourth generation cephalosporins
- 8 in food producing animals in the European Union: development of resistance and impact
- 9 on human and animal health. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutic.
- 10 2009 Dec;32(6):515-33.
- 11 269 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC
- 12 classification and DDD assignment, 2014. Oslo, 2013.
- 13 270 削除
- 14 271 動物医薬品検査所. 平成 12 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
- 15 272 動物医薬品検査所. 平成 13 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
- 16 273 動物医薬品検査所. 平成 14 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
- 17 274 荒川宜親. グラム陰性菌の薬剤耐性. 第 1 回 薬剤耐性菌制御のための教育セミナー. 2012.
- 18 資料集 p. 29-41.
- 19 275 Gay K, Robicsek A, Strahilevitz J, Park CH, Jacoby G, Barrett TJ, et al.
- 20 Plasmid-mediated quinolone resistance in non-tyohi serotype of Salmonella enterica.
- Clinical Infectious Diseases. 2006; 43: 297-304.
- 22 276 EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Scientific opinion on the public health
- 23 risks of bacterial strains producing extended-spectrum β-lactamases in food and
- food-producing animals. EFSA Journal. 2011; 9(8): 2322.
- 25 277 ファイザー社. 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要. エクセネル RTU. 2009 年 7
- 26 月. 2010年12月改定. (非公表)
- 27 278 ファイザー社. 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要. エクセーデ C. エクセーデ S.
- 28 2008年6月.2010年9月最終改定. (非公表)
- 29 279 European Medicines Agency. Sales of veterinary antimicrobial agents in 25 EU/EEA
- 30 countries in 2011. 3rd ESVAC report. p. 44.
- 31 280 Winokur PL, Vonstein DL, Hoffman, LJ, Uhlenhopp EK, Doern GV. Evidence for transfer
- 32 of CMY-2 AmpC β-lactamase plasmids between Escherichia coli and Salmonella isolates
- from food animals and humans. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
- 34 2001;45:2716-2722.
- 281 Yan JJ, Hong CY, Ko WC, Chen YJ, Tsai SH, Chuang CL, et al. Dissemination of *bla*_{CMY-2}
- among Escherichia coli isolates from food animals, retail ground meats, and humans in
- 37 southern Taiwan. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2004;48:1353-1356.
- 38 282 Jiang H-X, Song L, Liu J, Zhang X-H, Ren Y-N, Zhang W-H, et al. Multiple transmissible
- 39 genes encoding fluoroquinolone and third-generation cephalosporin resistance co-located
- in non-typhoidal Salmonella isolated from food-producing animals in China.
- International Journal of Antimicrobial Agents. 2014; 43: 242-247.

- Aiken AM, Mturi N, Njuguna P, Mohammed S, Berkley JA, Mwangi I, et al. Risk and causes of paediatric hospital-acquired bacteraemia in Kilifi District Hospital, Kenya: a prospective cohort study. Lancet. 2011;378:2021-2027
- 4 284 下島優香子, 井田美樹, 猪股光司, 樋口容子, 高野智香, 河村真保, 他.食肉からの基質特異性 拡張型 β-ラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌の検出.東京都健康安全研究センター研究年報第 62 号別刷.2011.
- 7 285 日本感染症学会,日本化学療法学会 編. II-4-2. (内科系感染症) 腸管感染症. 抗菌薬使用の8 ガイドライン. 第1版. 2008;129-133. 協和企画. 東京.
- 9 286 荒川宜親. 広域 β-ラクタム薬耐性に関与する β-ラクタマーゼの特徴と遺伝的相関. 日本臨床 10 微生物学雑誌. 2003;13:150-161.
- 11 287 農林水産省. 平成 24 年度のと畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐性モニタ 12 リング結果.
- 288 医薬品インタビューフォーム. セフトリアキソンナトリウム、点滴静注用バッグ 1g、「ファイ
 ザー」. 2012 年 10 月改定.
- 289 医薬品インタビューフォーム.クラフォラン注射用 0.5g、クラフォラン注射用 1g. 2012 年 10
 月改定.
- 17 290 医薬品インタビューフォーム. エポセリン坐剤 125、エポセリン坐剤 250. 2013 年 4 月改定.
- 18 291 医薬品インタビューフォーム. バナセファン錠 100mg、バナセファン DS5%. 2013 年 9 月改 19 定.
- 20 292 Merck Index, 15th Edition. 2013;p.341,p.343,p.345,p.346.
- 21 293 Shahada F, Sekizuka T, Kuroda M, Kusumoto M, Ohishi D, Matsumoto A, et al.
 22 Characterization of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates harboring a
 23 chromosomally encoded CMY-2 β-lactamase gene located on a multidrug resistance
 24 genomic island. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2011;55:4114-4121.
- 25 294 Tamamura 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. Applied Environmental Microbiology. 2011;77:1739-1750.
- 29 295 鏑木仁美,小岸憲正,菅野宏,尾宇江康啓.95.S 留萌管内の過去10年間における牛サルモネ30 ラ症の発生状況と分離菌株の性状について.平成二十年度全国家畜保健衛生業績抄録.2009.
- 31 296 動物医薬品検査所. 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器販売高年報 (別冊) 各種抗生物質・32 合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量. 平成 17~24 年.
- 33 297 アップジョン ファーマシューティカルズ リミテッド. エクセネル注 動物用医薬品輸入
 34 承認申請書 添付資料概要. P. 9-10. (非公表)
- 298 European Medicines Agency/Veterinary Medicines and Inspections. Revised reflection 36 paper on the use of 3rd and 4th generation cephalosporins in food producing animals in 37 the European Union: Development of resistance and impact on human and animal health. 38 London, 16 March 2009. EMEA/CVMP/SAGAM/81730/2006-Rev.1.
- 299 European Medicines Agency/Veterinary Medicines and Inspections. EMEA/V/A/070.
 40 Opinion following an Article 35 referral for all veterinary medicinal products containing
 41 systemically administered (parenteral and oral) 3rd and 4th generation cephalosporins

- 1 intended for use in food producing species. January 2012. EMA/967448/2011.
- 2 300 Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards on a request from the European
- 3 Food Safety Authority on foodborne antimicrobial resistance as a biological hazard. The
- 4 EFSA Journal (2008);765;1-87.
- 5 301 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety
- 6 Authority (EFSA), European Medicines Agency (EMEA), Scientific Committee on
- 7 Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Joint Opinion of antimicrobial
- 8 resistance (AMR) focused on zoonotic infections. Scientific Opinion of the European
- 9 Center for Disease Prevention and Control; Scientific Opinion of the Panel on Biological
- Hazards; Opinion of the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use; Scientific
- Opinion of the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks.
- 12 EFSA Journal 2009;7(11);1372. European Medicines Agency Reference
- 13 EMEA/CVMP/447259/2009.
- 14 302 EFSA BIOHAZ Panel. 2013. Scientific Opinion on Carbapenem resistance in food animal
- 15 ecosystems. EFSA Journal 2013;11(12);3501.
- 16 303 農林水産省. 食料需給表 平成24年度(品目別累年表(3-7牛肉、牛乳・乳製品、豚肉)、関
- 17 連指標(5-1 品目別自給率の推移)) . 平成 26 年 7 月.
- 18 304 ゾエティス・ジャパン社. Safety of CCFA use in dairy cattle with regard to microbiological
- 19 effects on bacteria of human health concern; A qualitative antimicrobiological risk
- 20 assessment: Pfizer Animal Health, April 12, 2005. (エクセーデ C を乳牛に使用した場合の
- 21 耐性菌リスクアセスメント)(非公表)
- 22 305 ゾエティス・ジャパン社. Safety of CCFA use in beef cattle with regard to microbiological
- effects on bacteria of human health concern; A qualitative antimicrobiological risk
- 24 assessment: Pfizer Animal Health, June 6, 2005. (エクセーデ C を肉用牛に使用した場合の
- 25 耐性菌リスクアセスメント)(非公表)
- 26 306 ゾエティス・ジャパン社. Safety of CCFA use in swine with regard to microbiological effects
- on bacteria of human health concern; A qualitative antimicrobiological risk assessment:
- 28 Pfizer Animal Health, April 12, 2006. (エクセーデ S を豚に使用した場合の耐性菌リスクア
- 29 セスメント) (非公表)
- 30 307 ゾエティス・ジャパン社. Reformulated Excenel RTU sterile suspension Guidance 152
- 31 Hazard Characterization: Cattle: Pfizer Animal Health, June 20, 2007. (エクセネル RTU
- 32 を牛に使用した場合の耐性菌リスクアセスメント)(非公表)
- 33 308 食品安全委員会. 生食用食肉(牛肉)における腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌. 2011.
- 34 309 厚生労働省. 平成 20~25 年度食品の食中毒菌汚染実態調査.
- 35 310 厚生労働省. 食中毒統計. (1) 食中毒事件一覧速報. 平成 25 年 (2013) 年食中毒発生状況.
- 36 311 ファイザー株式会社:エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請添付資
- 37 料の概要(非公表) [エクセーデ C 及び S 概要]
- 38 312 ファイザー株式会社:エクセネル注再審査申請添付資料 参考資料(非公表) [エクセネル
- 39 RTU 参考資料]
- 40 313 ファイザー株式会社:エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要(非
- 41 公表) [12: エクセネル RTU 概要]

- 1 314 ファイザー株式会社:エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料: PC-5144
- 2 の牛における組織中残留試験(I) 試験番号 07-196-I (非公表) [エクセネル RTU 添
- 3 付資料 15-1]
- 4 315 ファイザー株式会社:エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料: PC-5144
- σ の牛における組織中残留試験(I) 試験番号 07-196-I(非公表) π [エクセネル RTU 添
- 6 付資料 15-2]
- 7 316 ファイザー株式会社:エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請添付資
- 8 料: PC-0603b の牛における臓器・組織中残留試験 試験番号 07-067(非公表) [エクセー
- 9 デ C 及び S 添付資料 15-1]
- 10 317 ファイザー株式会社:エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請添付資
- 11 料: PC-0603b の牛における残留性試験 -飼育、投与、採材及び総括管理- 試験番号
- 12 PZ070028 (非公表) [エクセーデ C 及び S 添付資料 15-2]
- 13 318 ファイザー株式会社:エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料: PC-5144
- 14 の牛における乳汁中残留試験(I) 試験番号 07-197- I (非公表) [エクセネル RTU 添
- 15 付資料 15-5]
- 16 319 ファイザー株式会社:エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料: PC-5144
- 17 の牛における乳汁中残留試験(Ⅱ) 試験番号 07-197-Ⅱ(非公表) [エクセネル RTU 添
- 18 付資料 15-6]
- 19 320 ファイザー株式会社:エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請添付資
- 20 料: PC-0603b の泌乳牛における乳汁中残留性試験 試験番号 PZ070011 (非公表)
- 21 321 ファイザー株式会社:エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請添付資
- 22 料: 耳根部および耳中央部に In vitro 高放出率の CCFA-SS (200 mg/mL) 6.6mg/kg 体重の皮
- 23 下投与を受けた泌乳牛の乳汁中におけるセフチオフル及びデスフロイルセフチオフル関連残
- 24 留物の測定 報告書番号: 1531N-60-03-400 (非公表) [エクセーデ C 及び S 添付資料 15-6]
- 25 322 ファイザー株式会社:エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料: PC-5144
- 26 の豚における組織中残留試験 試験番号 07-198(非公表) [エクセネル RTU 添付資料 15-9]
- 27 323 ファイザー株式会社:エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料:豚にセフ
- 28 チオフル塩酸塩をセフチオフルとして 3 mg/kg 体重の用量で連続 3 日間筋肉内投与後の組織
- 29 中残留 試験番号: 796-7926-95-003 (非公表) [エクセネル RTU 添付資料 15-10]
- 30 324 ファイザー株式会社:エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請添付資
- 31 料: PC-0603a の豚における残留性試験 試験番号 PZ070008 (非公表) [エクセーデ C 及
- 32 びS 添付資料 15-10
- 33 325 ファイザー株式会社:エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請添付資
- 34 料: 100 mg セフチオフル相当量(CE)/mL のセフチオフル無菌懸濁剤を 5 mg CE/kg の用量で
- 35 筋肉内投与した豚の、注射部位および可食組織におけるセフチオフルの残留物減少 報告書
- 36 番号: SR-0829-7926-2002-004 (非公表) [エクセーデ C 及び S 添付資料 15-11]
- 37 326 Sato T, Yokota S, Okubo T, Usui M, Fujii N, Tamura Y. Phylogenetic association of
- 38 fluoroquinolone and cephalosporin resistance of D-O1-ST648 Escherichia coli carrying
- 39 blacmy-2 from faecal samples of dogs in Japan. Journal of Medical Microbiology.
- 40 2014;63;263-270.
- 41 327 Sasaki Y, Usui M, Murakami M, Haruna M, Kojima A, Asai T, et al. Antimicrobial

- 1 resistance in Shiga toxin producing *Escherichia coli* O157 and O26 isolates from beef cattle. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2012;65;117-121.
- 3 328 Sato T, Okubo T, Usui M, Yokota S, Izumiyama S, Tamura T. Association of veterinary third-generation cephalosporin use with the risk of emergence of extended-spectrum-cephalosporin resistance in *Escherichia coli* from dairy cattle in Japan. Plos One. 2014;9;e96101.
- 7 329 Duti L, Irwin R, Finley R, Ng LK, Avery B, Boerlin P, et al. Ceftiofur resistance in 8 Salmonella enterica serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. 9 Emerging Infectious Diseases. 2010. 16(1);48-54.
- 10 330 Endimiani A, Doi Y, Bethel CR, Taracila M, Adams-Haduch JM, O'Keefe A, et al.
 11 Enhancing resistance to cephalosporins in class C β-lactamases: impact of Glu214Gly in
 12 CMY-2. Biochemistry. 2010. 9;49;1014-1023.
- 331 Power P, Galleni M, Ayala JA, Gutkind G. Biochemical and molecular characterization of three new variants of AmpC β-lactamases from *Morganella morganii*. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2006;962-967.
- Wells WG, Woods GL, Jiang Q, Gesser RM for the Protocol 014 and 021 Study groups.

 Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicenter trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2004;53;Suppl. S2;ii67-ii74.
- 21 333 Hedge PJ, Spratt BG. Resistance to β-lactam antibiotics by re-modelling the active site of an *E. coli* penicillin-binding protein. Nature. 1985. 318;478-480.
- 23 334 Madec JY, Poirel L, Saras E, Gourguechon A, Girlich D, Nordmann P, et al. Non-ST131 24 Escherichia coli from cattle harbouring human-like bla_{CTX-M-15}-carrying plasmids. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012. 67;578-581.
- 26 335 Fischer J, Rodriguez I, Baumann B, Guiral E, Beutin L, Schroeter A, et al. 27 blactx-M-15-carrying Escherichia coli and Salmonella isolates from livestock and food in 28 Germany. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2014.
- 336 Wieler LH, Semmler T, Eichhorn I, Antao EM, Kinnemann B, Geue L, et al. No evidence 30 of the Shiga toxin-producing *E. coli* O104:H4 outbreak strain or enteroaggregative *E. coli* 31 (EAEC) found in cattle faeces in Northern Germany, the hotspot of the 2011 HUS 32 outbreak area. Gut Pathogens. 2011. 3;17
- 33 337 Valat C, Haenni M, Saras E, Auvray F, Forest K, Oswald E, et al. CTX-M-15 34 extended-spectrum β-lactamase in a Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolate of 35 serotype O111:H8. Applied and Environmental Microbiology. 2011. 1308-1309.
- 36 338 Guerra B, Fischer J, Helmuth R. An emerging public health problem: Acquired carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing animals, their environment, companion animals and wild birds. Veterinary Microbiology. 2014. 171;290-297.
- 40 339 伊藤 武, 中川 弘. 腸管出血性大腸菌 O157 感染症の疫学. 日本食品微生物学会雑誌. 41 2000;17:87-96.

- 340 和田洋之,田邉英子,平山裕子. 焼肉用生肉等の汚染実態調査結果について. 食品衛生研究.
 2002;52:73-80.
- 3 341 Ahmed N, Conner D, Huffman D. Heat-resistance of *Escherichia coli* O157:H7 in meat and poultry as affected by product composition. Journal of Food Science. 1995;60:606-610.
- 5 342 Doyle MP, Schoeni JL. Survival and growth characteristics of *Escherichia coli* associated with hemorrhagic colitis. Applied Environmental Microbiology. 1984; 48:855-856.
- Heuvelink AE, Zwartkruis-Nahuis JT, Beumer RR, De Boer E. Occurrence and survival of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 in meats obtained from retail outlets in the Netherlands. Journal Food Protection. 1999; 62:1115-1122.
- 344 金井美恵子,大城稚子,宮澤文雄,竹田多恵.種々の食品を-20℃に冷凍保存した際の腸管出
 血性大腸菌 O157: H7 の挙動.日本食品保蔵科学会誌. 2000;26:131-137.
- 345 小川博美. 腸管出血性大腸菌の生態とその制御-動物における分布と食品・各種環境下での消
 13 長-. 広島県保健環境センター研究報告. 2003;11:1-20.
- 346 増田高志, 川村朝子, 三輪憲永, 秋山眞人, 宮本秀樹, 寺井克哉. 腸管出血性大腸菌 O157 に
 15 関する疫学調査. 静岡県環境衛生科学研究所報告. 1999;42:41-48.
- 16 347 重茂克彦, 品川邦汎. 日本国内における牛の腸管出血性大腸菌保菌状況と分離菌株の薬剤感 17 受性.
- 18 348 麻生嶋七海, 本田己喜子, 松田正法, 徳島智子, 吉澤千尋, 宮基良子, 他. ESBL 産生菌の実態 19 調査. 第3回微生物検査を考える研究会. 2011. 11. 27.
- 20 349 食品安全委員会. 食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報 21 告書. 平成 18~20 年度.
- 22 350 農林水産省: 衛生管理ガイドライン. (217 と重複)
- 23 351 Cavaco LM, Abatih E, Aarestrup FM, Guardabassi L. Selection and persistence of CTX-M-producing *Escherichia coli* in the intestinal flora of pigs treated with amoxicillin, ceftiofur, or cefquinome. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2008;52;3612-3616.
- Hughes MK, Yanamara S, SanFrancisco M, Loneragan GH, Miller MF, Brashars MM. Reduction of multidrug-resistant and drug-susceptible *Salmonella* in ground beef and freshely harvested beef briskets after exposure to commonly used industry antimicrobial interventions. Journal of Food Protection. 2010;73;1231-1237.
- 30 353 Duffy G, Walsh C, Blair IS, McDowell DA. Survival of antibiotic resistant and antibiotic sensitive strains of *E. coli* O157 and *E. coli* O26 in food matrices. International Journal of Food Microbiology. 2006;109;179-186.
- 33 354 農林水産省. 牛及び豚用フルオロキノロン剤のリスク管理措置について (2012 年 6 月 25 日)
- 34 355 ゾエティス・ジャパン社. 牛の細菌性肺炎に対する PC-0603b の臨床試験(国内野外条件下に 35 おける牛の細菌性肺炎に対する PC-0603b 投与の有効性及び安全性). 報告書番号: 1332R-06-07-610. (非公表)
- 356 ゾエティス・ジャパン社. 治験総括報告書. 国内野外条件下における牛の細菌性肺炎に対する
 38 PC-5144 投与の有効性及び安全性. 報告書番号: 1332R-06-08-691. (非公表)
- 39 357 ゾエティス・ジャパン社. 国内野外条件下における豚の細菌性肺炎に対する PC-5145 投与の40 有効性及び安全性. 報告書番号: 1123C-06-04-235. (非公表)