

(案)

牛及び豚に使用するセフト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10月

食品安全委員会

肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会

(薬剤耐性菌に関するワーキンググループ)

目次

	頁
○審議の経緯.....	4
○食品安全委員会委員名簿.....	5
○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.....	6
○要 約.....	7
I. 評価の経緯及び範囲等.....	8
1. はじめに.....	8
2. 経緯.....	8
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方.....	8
II. 評価対象動物用医薬品の概要.....	10
1. 評価対象セフトフル製剤の名称、化学構造、効能・効果等.....	10
(1) 名称等.....	10
(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等.....	11
(3) 有効成分の系統.....	12
2. セフトフルの使用状況、規制等.....	12
(1) 使用状況等.....	13
(2) セフトフル製剤に関する規制等.....	13
3. 海外におけるセフト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トフル製剤の生体内薬物動態.....	17
(1) 牛.....	18
(2) 豚.....	21
(3) 残留.....	23
2. セフトフルにおける抗菌活性の作用機序及びタイプ.....	31
3. セフト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）に対するセフトフルの 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sporin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.....	41
(1) 耐性の基本的機序.....	41
(2) 交差耐性.....	45
(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.....	47
5. セフトリ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.....	48
6. ハザードの特定に係る検討.....	49
(1) 感染症病原菌について.....	49
(2) 常在菌による感染症の検討.....	49
(3) サルモネラ感染症.....	50
7. ハザードの特定.....	50
IV. 発生評価に関する知見.....	51
1. 畜産現場におけるセフトリフル耐性の状況.....	51
(1) セフトリフル製剤の使用後における耐性の状況.....	52
(2) 家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査.....	52
(3) 家畜分野におけるセフトロスポリン耐性に関するその他の知見.....	53
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.....	54
(1) サルモネラ属菌及び大腸菌における第三世代セフトロスポリン系抗生物質耐性機序.....	54
(2) ハザードの遺伝学的情報.....	54
(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得率（突然変異率）.....	55
(4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性.....	55
(5) 耐性選択圧.....	56
(6) 肉用鶏に対するセフトリフルの使用について.....	57
(7) 多剤耐性等に関する知見.....	58
V. 暴露評価に関する知見.....	59
1. 牛及び豚由来食品の消費量.....	59
2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性.....	59
(1) サルモネラ属菌.....	59
(2) 大腸菌.....	60
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.....	61
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.....	63
(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.....	63
(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.....	63
(3) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性.....	67
VI. 影響評価に関する知見.....	68
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.....	68
(1) サルモネラ感染症.....	68
(2) 大腸菌感染症.....	69
2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するセフトロスポリン系抗生物質による治療	

.....	70
(1) サルモネラ感染症	70
(2) 大腸菌感染症	70
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) サルモネラ属菌.....	71
(2) 大腸菌.....	71
 VII. 食品健康影響評価.....	72
1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方.....	72
2. 発生評価について	73
3. 暴露評価について	74
4. 影響評価について	75
5. リスクの推定について	76
6. 食品健康影響評価について	78
 VIII. その他の考察.....	78
1. リスク管理措置の徹底について	78
2. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて	78
3. 食品健康影響評価の見直しについて	80
(1) 承認に係る案件について.....	80
(2) 再審査に係る案件について	80
 ＜別紙 1 代謝物略称＞	81
＜別紙 2 検査値等略称＞	82
＜参照＞	83

〈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注射剤（エクセーデ C）	セフチオフルを有効成分とする豚の注射剤（エクセーデ S）
農林水産大臣より 食品健康影響評価要請	2014年6月30日 (26 消安第 1769 号)	2014年6月30日 (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)	2014年7月8日 (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 食品健康影響評価要請	2014年6月30日 (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}	^{*1~2} ：ADI 設定等にかかる評価については答申済
農林水産大臣より 食品健康影響評価要請	2005年4月11日 (17 消安第 66 号)	^{*1} 平成 19 年 1 月 18 日付け府食第 00058 号
要請事項説明	2005年4月14日 (第 90 回食品安全委員会)	^{*2} 平成 22 年 2 月 18 日付け府食第 117 号
農林水産大臣より 食品健康影響評価要請	2010年2月1日 ^{*3} (21 消安第 11737 号)	^{*3} 牛の趾間フレグモーネに係る効能効果の再審査
要請事項説明	2010年2月4日 (第 319 回食品安全委員会)	

（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）

2014 年 10 月 20 日 第 94 回肥料・飼料等/第 55 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）

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

（2006 年 12 月 20 日まで）

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

（2009 年 6 月 30 日まで）

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

* : 2007 年 2 月 1 日から

** : 2007 年 4 月 1 日から

（2011 年 1 月 6 日まで）

小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* : 2009 年 7 月 9 日から

（2012 年 6 月 30 日まで）

小泉 直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* : 2011 年 1 月 13 日から

（2012 年 7 月 1 日から）

熊谷 進（委員長*）
佐藤 洋（委員長代理*）
山添 康（委員長代理*）
三森 国敏（委員長代理*）
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

* : 2012 年 7 月 2 日から

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

（2009年9月30日まで）

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

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

（2010年9月29日まで）

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

（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	渡邊 治雄
戸塚 恭一	
細川 正清	

（2013年9月30日まで）

唐木 英明（座長）	渡邊 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 肇
細川 正清	

要 約

牛及び豚に使用するセフトフルを主成分とする動物用医薬品の承認及び再審査に係る食品健康影響評価のうち、評価対象動物用医薬品が家畜等に使用された場合に選択される薬剤耐性菌に関する評価を、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（2004年9月30日食品安全委員会決定）に基づき実施した。

[以下、調査会終了後作成]

1. 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ト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。

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、セフト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トチオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤である。

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、セフト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。

なお、セフトチオフル、セフトチオフルナトリウム及び塩酸セフトチオフルは、動物体内においてセフト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トチオフル製剤に係る食品健康影響評価として評価する。

（2）評価の範囲

本評価書は、（1）の評価対象動物用医薬品に係る食品健康影響評価のうち、「当該動物用医薬品を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度」について評価を行ったものである。

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

3. ハザード¹である薬剤耐性菌の考え方

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

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、家畜等にセフト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。

2 薬剤耐性菌の判断基準となるブレイクポイントは、以下に示すようにいくつかの異な
3 る考え方に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
4 基準は異なっている場合がある。

5 したがって、本評価書については、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐
6 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
7 で採用しているブレイクポイントを明確にした上で薬剤耐性率等のデータを検討し、薬
8 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。

9 なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低くてもヒトの治療に支
10 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
11 (CLSI) 等において抗菌性物質のブレイクポイントについて薬剤低感受性も考慮すべき
12 であるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレイクポイントにつ
13 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
14 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
15 ると考えられる。

16 ○CLSI のブレイクポイント

17 国際的に多く利用されているブレイクポイントであり、細菌の実測 MIC と抗菌性
18 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
19 る。しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国の用法用量を基準として設定
20 されたものであるため、日本における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合
21 がある。

22 ○日本化学療法学会のブレイクポイント

23 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
24 て感染症・感染部位別にブレイクポイントが設定されている。これまでに呼吸器感染
25 症、敗血症及び尿路感染症のブレイクポイントが提案されている。

26 ○細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

27 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
28 した場合にその中間値をブレイクポイントとするという設定方法である。我が国の家
29 畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム (JVARM) では、CLSI のブレイ
30 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
31 細菌学的（疫学的）ブレイクポイントを耐性か感受性かの判断基準としている。

II. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 評価対象セフトフル製剤の名称、化学構造、効能・効果等

(1) 名称等

本評価対象のセフト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)

表1 セフトフル及び塩酸セフトフルの概要（承認関係）

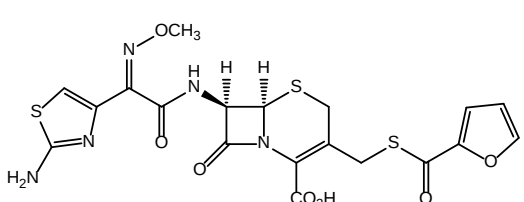
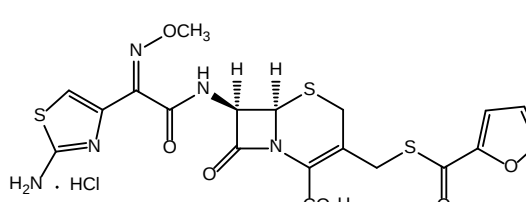
一般名	セフトフル	セフトフル塩酸塩 ²
化学名	(和名) (6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-[[[(2 <i>Z</i>)-2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)-2-(メトキシイミノ)アセチル]アミノ]-3-[(2-フラン-2-イルカルボニル)スルファニル]メチル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボン酸 (英名) (6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-[[[(2 <i>Z</i>)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[(2-furan-2-ylcarbonyl)sulfanyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid	(和名) (6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-[[[(2 <i>Z</i>)-2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)-2-(メトキシイミノ)アセチル]アミノ]-3-[(2-フラン-2-イルカルボニル)スルファニル]メチル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボン酸塩酸塩 (英名) (6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-[[[(2 <i>Z</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-carboxylic acid hydrochloride
CAS 番号	80370-57-6	103980-44-5
分子式	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₇ S ₃	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₇ S ₃ · HCl
分子量	523.55	560.01
構造式		

表2 セフトフルナトリウムの概要（再審査関係）

一般名	セフトフルナトリウム
化学名	(和名) (6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-[[[(2 <i>Z</i>)-2-(2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)-2-(メトキシイミノ)アセチル]アミノ]-3-[(2-フラン-2-イルカルボニル)スルファニル]メチル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム (英名) (6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-[[[(2 <i>Z</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
CAS 番号	104010-37-9
分子式	C ₁₉ H ₁₆ N ₅ NaO ₇ S ₃

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

分子量	545.53
構造式	

1

2 (2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等

3 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トيوف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。

5

6 表3 セフトيوفル製剤及び塩酸セフトيوفル製剤の使用法等(承認関係)

薬剤名	セフトيوفル		セフトيوف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 当たりセフトيوف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 当たりセフトيوفルとして5.0 mg(力価)を頸部筋肉内に単回投与する。	1日1回体重1 kg 当たりセフトيوفルとして下記の通り筋肉内に注射する。 牛：1 mg(力価)、3～5日間 豚：1～3 mg(力価)、3日間

7

8 表4 セフトيوفルナトリウム製剤の使用法等(再審査関係)

薬剤名	セフトيوف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1 mL 当たり50 mg(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1 kg 当たりセフトيوف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)：1～2 mg(力価)、3日間 産褥熱：1～2 mg(力価)、5日間

豚： 1～3 mg（力価）、3日間

(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)

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トジジム等がある。(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。

【9/1 WG 指摘事項】

○「第三世代」というのは系統名ではないので、「系」を削除すべき。

【事務局より】

御指摘に従い、脚注を修正致しました。また、評価書案全体で「第三世代セファロスポリン系抗生物質」を「第三世代セファロスポリン」に修正致しました。御確認をお願いいたします。

³ 第三世代セファロスポリン系には、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、第一及び第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がったもの

第三世代セファロスポリン；セファロスポリン系抗生物質は慣習的に細菌学的抗菌活性により第Ⅰ～第Ⅳ世代に分類されている。グラム陰性菌に対する抗菌活性はⅠ世代は弱く、Ⅱ世代は、腸内細菌科の大腸菌、肺炎桿菌等に対して抗菌活性がある。Ⅲ世代はこれらの腸内細菌科に加え、セラチア属やエンテロバクター属等に対しても抗菌活性を示しⅣ世代はさらに緑膿菌に対しても抗菌活性を示し、グラム陰性菌に対する抗菌域がより広がったものである。Ⅲ、Ⅳ世代の中にはオキシイミノ基を側鎖に保有するセフォタキシム（cefotaxime）を代表とする薬剤のグループが含まれる。これらのグループを含めⅢ、Ⅳ世代は TEM-1（TEM-2）、SHV-1 等の広域活性（broad-spectrum） β -lactamase に安定であることが特徴である。池専門委員修文

（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 296：追加資料：45）

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 推定割合 (%)	肉用牛	20	20	20	20	20	10	10	10
	乳用牛	10	10	10	10	10	10	10	10
	豚	70	70	70	70	70	80	80	80

（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。

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。

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

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 の

1 他、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)

2 3 (1) 米国

4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 料 26、27)

11 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
12 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
13 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
14 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：
15 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、
16 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
17 価書が作成されていない。(参照 256、304～307：参考資料 5、1～4)

18 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
19 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
20 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
21 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
22 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
23 て、発生及び暴露評価の中で検討している。
24

表 6 承認申請のために FDA に提出されたセフトリフル製剤の薬剤耐性菌の食品健康影響評価の概要

発生評価	評価結果:低	・広域セファロスポリン耐性サルモネラ属菌は、抗菌性物質の使用の有無に関係なく広がっており、セフトリオキシム等類を有効成分とする動物用医薬品の投与に関わらず、分離されている。 ・セフトリオキシム等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トリオキシムあるいはその代謝物は一過性かつ少量であり、また、これらの残留物は速やかに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。 ・セフトリオキシム等類を有効成分とする動物用医薬品は限られた牛及び豚にのみ、獣医師により処方/投与される。 ・セフトリオキシム等類を有効成分とする動物用医薬品の 1 回の治療での投与回数は、単回あるいは 3～5 回である。 ・サルモネラ属菌及び大腸菌における β-ラクタム耐性の発生状況は、ヒトと家畜では異なっている。																															
暴露評価	・牛及び豚由来の畜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される可能性 評価結果： <table><tr><td></td><td>乳牛由来牛肉</td><td>肉牛由来牛肉</td><td>豚肉</td></tr><tr><td>サルモネラ属菌</td><td>低度</td><td colspan="2">中等度</td></tr><tr><td>大腸菌</td><td>低度</td><td colspan="2">中等度</td></tr></table> (参考) ハザード要因となる細菌への食品を介したヒトへの暴露の可能性 <table><tr><th rowspan="2">食品の汚染レベル</th><th colspan="3">食品の消費量</th></tr><tr><th>高度</th><th>□中等度</th><th>低度</th></tr><tr><th>高度</th><td>高度</td><td>高度</td><td>中等度</td></tr><tr><th>中等度</th><td>高度</td><td>中等度</td><td>低度</td></tr><tr><th>低度</th><td>中等度</td><td>低度</td><td>低度</td></tr></table>			乳牛由来牛肉	肉牛由来牛肉	豚肉	サルモネラ属菌	低度	中等度		大腸菌	低度	中等度		食品の汚染レベル	食品の消費量			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
	乳牛由来牛肉	肉牛由来牛肉	豚肉																														
サルモネラ属菌	低度	中等度																															
大腸菌	低度	中等度																															
食品の汚染レベル	食品の消費量																																
	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	評価結果：非常に重要	・第三世代セファロスポリンは、抗菌剤による治療が必要なヒトでの食品由来のサルモネラ感染症に使用される。 ・また、髄膜炎及び壊死性腸炎の治療に使用される。																															
リスクの推定	評価結果：高度	・影響評価が「非常に重要」であるため																															

(2) 欧州連合 (EU)

EU においては、第三及び第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第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 第三及び第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、しばしば他の耐性遺伝子とも関連付けられる。
- ④ 欧州での第三及び第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、暴露を適切に評価できるように示されていない。
- ⑤ 第三及び第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。
- ⑥ 第三及び第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、セファロスポリン耐性菌の暴露を受ける。
- ⑧ ヒトの医療においては、第三及び第四世代セファロスポリン耐性菌による感染症に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。
- ・ 第三及び第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。
- 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。(参照 299：追加資料 48)
- ① 適正使用の注意喚起
 - ② 個体への予防的使用の禁止
 - 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
 - ⑤ 家きんへの承認外使用の禁止
 - ⑥ これらの事項の添付文書への記載
 - 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。

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 年に ESBL 及び AmpC 型 β -ラクタマーゼがペニシリン、第二、第三、第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 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、セフト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トチオフル製剤の生体内薬物動態

セフト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トチオフルは 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トチオフル（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则认为られている。（参照 13、14：資料 13、14）

セフト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（penicillin binding protein: PBP）に対して、未代謝なセフト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、セフトチオフルの抗菌活性を担うことが予想された。荒川専門委員修文なお、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* においてセフト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、セフト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）

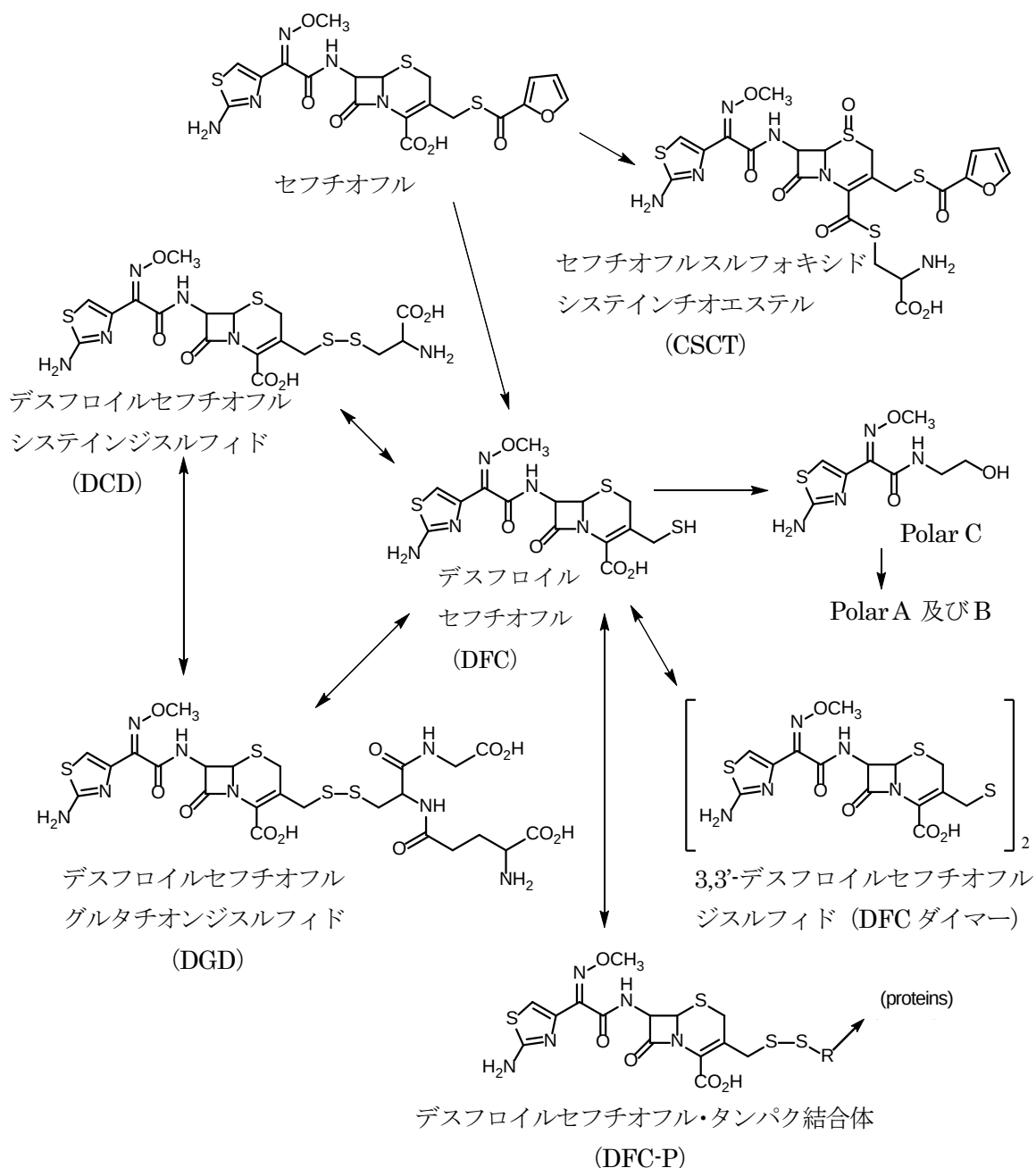


図1 セフチオフルのラットにおける推定代謝経路及び代謝物の化学構造 (参照 14 : 資料 14)

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)

(1) 牛

① 吸収

a. 筋肉内投与

牛にセフチオフルナトリウム及びセフチオフル塩酸塩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 0.30～1.17 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 牛におけるセフトフルナトリウム及びセフトフル塩酸塩筋肉内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
セフトオフルナトリウム					
牛 (n=3)	4、 単回	26	0.83	5.0	4 : 4
子牛 (n=3/投与群)	1、 単回	4.12±0.84	0.75±0.27	9.65±1.97	5 : 5
		7.09±1.59	0.30±0.59	8.63±1.28	
子牛 (n=6)	1、 初回後	4.58±0.60	1.17±0.17	7.19±0.35	5 : 5
	1×5 回反復後 (24 時間間隔)	5.32±0.69	0.83±0.11	7.84±0.58	
セフトオフル塩酸塩					
子牛 (n=5/投与群)	1、 単回	2.07±0.76	3.4±0.9	13.4±4.1	11 : 11
	2、 単回	4.60±0.58	3.6±0.5	13.4±1.3	

b. 皮下投与

牛にセフトフル及びセフトフル塩酸塩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。

セフトフル及びセフトフル塩酸塩はその処方が油性懸濁液製剤 (5～20 %油性懸濁液) であるため、 $T_{\max}$ は、セフトフルナトリウムが概ね 0.30～1.17 時間であるのに対し、セフトフルが 19.0～19.8 時間でセフトフルナトリウムと比べて $T_{\max}$ が長かった。

表 8 牛におけるセフトフル及びセフトフル塩酸塩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

② 分布

牛にセフト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 9 に示した。セフトフルは供試した 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 4 : 資料 4)

表 9 牛におけるセフト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 (n=3)	4 mg(力価) /kg 体重	20	1.0	3.1	3.9	10	2.0	3.5	2.3	1.4	22

③ 代謝

牛に ^{14}C 標識セフト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 ^{14}C 標識セフトフルナトリウム筋肉内投与後の代謝

動物、 投与方法等	代謝	参照：資 料																																				
牛（n=1）、約 2 mg/kg 体重、単回筋 肉内注射	・投与後 0.5～8.0 時間において、血漿中の総放射活性物質は DFC 及びデスフロイルセフチオフルチオラクトン（DCT）の総和が 87.0～99.9%であったが、DCT 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、牛血漿中 には DFC が唯一の代謝物であると確認された。	13、15 : 13、15																																				
牛（n=2）、約 2 mg/kg 体重、単回筋 肉内注射	・尿中の代謝物は下表に示したとおりであり、投与 0～12 時間 において DFC ダイマーが主な代謝物であった。 <table><tr><td>投与後採材 時間（時間）</td><td>0～6</td><td colspan="2">6～12</td></tr><tr><td>個体番号</td><td colspan="2">1923</td><td>1734</td></tr><tr><td>代謝物</td><td colspan="3">含有率□（%）</td></tr><tr><td>構造未決定 な複数の代 謝物</td><td>0.2</td><td>0.1</td><td>0.2</td></tr><tr><td>DAC+DACL</td><td>5.8</td><td>24.7</td><td>11.9</td></tr><tr><td>DFC+DCT</td><td>10.5</td><td>15.8</td><td>21.3</td></tr><tr><td>CSC□</td><td>1.6</td><td>0.2</td><td>4.1</td></tr><tr><td>DFC ダイマ ー</td><td>79.6</td><td>51.1</td><td>58.1</td></tr><tr><td>セフチオフ ル</td><td>0.0</td><td>0.0</td><td>0.0</td></tr></table> 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 CSCT：セフチオフルスルフォキシドシステインエステル	投与後採材 時間（時間）	0～6	6～12		個体番号	1923		1734	代謝物	含有率□（%）			構造未決定 な複数の代 謝物	0.2	0.1	0.2	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 ー	79.6	51.1	58.1	セフチオフ ル	0.0	0.0	0.0	13、16 : 13、16
投与後採材 時間（時間）	0～6	6～12																																				
個体番号	1923		1734																																			
代謝物	含有率□（%）																																					
構造未決定 な複数の代 謝物	0.2	0.1	0.2																																			
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 ー	79.6	51.1	58.1																																			
セフチオフ ル	0.0	0.0	0.0																																			
牛（n=1）、44 mg/kg 体重、4 時間間隔で 2 回反復筋肉内注射	・最終投与 4 時間後に腎臓を採材して分子量 10,000 以下の物質を 限外濾過で濾別して調査したところ、腎臓ホモジネートの総放 射活性の 35.8%が濾液中に検出され、その 82.4%がデスフロイ ルセフチオフルシステインジスルフィド（DCD）であった。し たがって、腎臓中放射活性の 28.8%が DCD であったこととな る。	17：17																																				

④ 排泄

牛におけるセフト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 11 に示した。セフトフルは尿中排泄が、糞中排泄物より高い割合で認められた。しかし ^{14}C で標識したセフト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検出した。これは、セフト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。(参照 4、18：資料 4、18)

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

HPLC により測定

*1：未報告、*2：参照 4：資料 4、*3：参照 18：資料 18

(2) 豚

① 吸収

豚に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 (5～20 %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 2～3 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。

表 12 豚における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筋肉内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
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 初回	11.88	—*1	—*1	7：7
	約 5×2 回反復後 (24 時間間隔)	14.53	—*1	—*1	
	約 5×3 回反復後 (24 時間間隔)	15.44	—*1	—*1	
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： 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	

*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	脾臓	胆汁
子豚 (n=3)	6 mg(力価) /kg 体重	37	1.4	1.7	4.4	9.6	2.5	4.7	5.9	2.3	20

③ 代謝

豚に ^{14}C 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 ^{14}C 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、 投与方法等	代謝	参照：資 料																		
豚（n=12）、約 5 mg/kg 体重/日、3 日 間反復筋肉内注射	・最終投与 12 時間後に採材した尿中の代謝物は、下表のとおりである。10%を超える尿中の代謝物は DCD、DFC ダイマー及びセフチオフルであった。 <table><tr><th>代謝物</th><th>放射活性の含有率（%）</th></tr><tr><td>DCD</td><td>22.1±5.80</td></tr><tr><td>DFC ダイマー</td><td>23.66±12.81</td></tr><tr><td>セフチオフル</td><td>14.63±12.07</td></tr><tr><td>Polar A</td><td>7.70±2.96</td></tr><tr><td>Polar B</td><td>0~5.06</td></tr><tr><td>CSCT</td><td>0~4.85</td></tr><tr><td>構造未決定な物質 1</td><td>0~4.58</td></tr><tr><td>DFC</td><td>0~2.00</td></tr></table>	代謝物	放射活性の含有率（%）	DCD	22.1±5.80	DFC ダイマー	23.66±12.81	セフチオフル	14.63±12.07	Polar A	7.70±2.96	Polar B	0~5.06	CSCT	0~4.85	構造未決定な物質 1	0~4.58	DFC	0~2.00	7：7
代謝物	放射活性の含有率（%）																			
DCD	22.1±5.80																			
DFC ダイマー	23.66±12.81																			
セフチオフル	14.63±12.07																			
Polar A	7.70±2.96																			
Polar B	0~5.06																			
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 mg/kg 体重/日、3 日 間反復筋肉内注射	・最終投与 12 時間後に採材した腎臓中の代謝物は、下表のとおりである。 <table><tr><th></th><th colspan="2">放射活性の含有率（%）</th></tr><tr><td rowspan="2">タンパク結合性を示すセフチオフルの代謝物</td><td>平衡透析 （排除限界：分子量 6,000）</td><td>62.6±4.6</td></tr><tr><td>トリクロロ酢酸による沈殿</td><td>62.1±5.9□</td></tr><tr><td rowspan="4">タンパク非結合性を示すセフチオフルの代謝物</td><td>DCD</td><td>12.3±4.1</td></tr><tr><td>Polar C</td><td>11.3±2.9</td></tr><tr><td>Polar A</td><td>7.6±2.3</td></tr><tr><td>Polar B</td><td>4.3±3.1</td></tr></table> ・タンパク結合性を示すセフチオフルの代謝物は平衡透析の結果とトリクロロ酢酸による沈殿による結果がほぼ等しいことから、セフチオフルの代謝物は共有結合していると考えられる。		放射活性の含有率（%）		タンパク結合性を示すセフチオフルの代謝物	平衡透析 （排除限界：分子量 6,000）	62.6±4.6	トリクロロ酢酸による沈殿	62.1±5.9□	タンパク非結合性を示すセフチオフルの代謝物	DCD	12.3±4.1	Polar C	11.3±2.9	Polar A	7.6±2.3	Polar B	4.3±3.1	7：7	
	放射活性の含有率（%）																			
タンパク結合性を示すセフチオフルの代謝物	平衡透析 （排除限界：分子量 6,000）	62.6±4.6																		
	トリクロロ酢酸による沈殿	62.1±5.9□																		
タンパク非結合性を示すセフチオフルの代謝物	DCD	12.3±4.1																		
	Polar C	11.3±2.9																		
	Polar A	7.6±2.3																		
	Polar B	4.3±3.1																		

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、セフト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)

表 15 豚におけるセフト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
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

HPLC により測定

*1 : 未報告、*2 : 参照 6 : 資料 6、*3 : 参照 7 : 資料 7

(3) 残留

① 牛

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) にセフトフルナトリウムを 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。組織中セフト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トフルアセトアミド (DCA) に変換した後 HPLC によって測定した。結果は、セフトフル当量で示した。

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 µg/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 : 追加資料 56)

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

組織	投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	施設	最終投与後時間 (日)				
			1	3	15	20	25
肝臓	2	1	0.12	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.76	0.30	<0.05	<0.05	—
	4	1	0.33	<0.05~0.68*	<0.05	<0.05	—
		2	0.74	0.43	<0.05~0.16*	<0.05	<0.05
腎臓	2	1	0.46	<0.05~0.06*	<0.05	<0.05	—
		2	0.51	0.12	<0.05	<0.05	—
	4	1	0.64	<0.05~0.11*	<0.05	<0.05	—
		2	1.0	0.21	<0.05	<0.05	—
筋肉	2	1	<0.05	<0.05	—	—	—
		2	<0.05	<0.05	—	—	—
	4	1	<0.05~0.07*	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.07	<0.05	<0.05	—	—
脂肪	2	1	0.08	<0.05	<0.05	—	—
		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	—
小腸	2	1	0.15	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.11	0.06	<0.05	<0.05	—
	4	1	0.19	<0.05～0.06*	<0.05	<0.05	—
		2	0.22	0.07	<0.05	<0.05	—
注射部位 筋肉	2	1	5.6	0.13	<0.05	<0.05	—
		2	3.3	0.22	<0.05	<0.05	—
	4	1	11	<0.05～0.14*	<0.05	<0.05	—
		2	34	0.23	<0.05	<0.05	—
血漿	2	1	0.73	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.44	0.08	<0.05	<0.05	—
	4	1	1.0	0.06	<0.05	<0.05	—
		2	1.2	0.13	<0.05	<0.05	—

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

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）にセフチオフル塩酸塩を 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は定量限界未満となった。（参照 33、313：資料 33、追加資料 58）

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）				
	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±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±1.12	0.34±0.23	0.13±0.10	<0.05～0.11*	<0.05

n=4、—：分析せず。

平均±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、1～6 か月齢、雄 4 頭/時点/投与群及び雄 1 頭/対照群）にセフチオフル塩酸塩を 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 34、313 : 資料 34、追加資料 58)

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 (µg/g)

組織	最終投与後時間 (日)				
	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±0.04	0.13±0.10	<0.05~0.11	<0.05~0.10

n=4、— : 分析せず。

平均±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

b. 皮下投与

牛 (ホルスタイン種、2~5 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 0.05~0.35 µg/g が検出された以外は、定量限界未満であった。(参照 27、311 : 資料 27、追加資料 56)

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)

組織	投与後時間 (日)			
	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±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 0.29～0.69 µg/g、腎臓では 1/4 例に 0.21 µg/g のセフチオフルが検出された。（参照 28、311：資料 28、追加資料 56）

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）

組織	投与後時間（日）			
	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

n=4

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、2～6 歳、雌 3 頭/投与群）にセフチオフルナトリウムを 5 日間筋肉内投与（2 又は 4 mg(力価)/kg 体重/日）し、投与前、第 1～4 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 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：追加資料 57）

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（µg/g）

投与量 (mg(力 価)/kg 体重/日)	採材時点（時間）											
	第 1 日		第 2 日		第 3 日		第 4 日		第 5 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	—
	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	—
	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

泌乳牛（ホルスタイン種、3～8 歳、12 頭）にセフトフル塩酸塩を 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。乳汁中セフト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、セフトフル当量で示した。

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 35、313：資料 35、追加資料 58）

表 22 牛におけるセフトフル塩酸塩 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	0.06± 0.01	<0.05～ 0.06*	<0.05～ 0.05	<0.05～ 0.06	<0.05～ 0.07	<0.05～ 0.07	<0.05	<0.05

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。

泌乳牛（ホルスタイン種、2～8 歳、12 頭）にセフトフル塩酸塩を 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。乳汁中セフト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、セフトフル当量で示した。

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 36、313：資料 36、追加資料 58）

表 23 牛におけるセフトフル塩酸塩 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～ 0.05*	<0.05～ 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

*：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。

1 b. 皮下投与

2 泌乳牛（ホルスタイン種、4～6 歳、12 頭）にセフトフルを単回皮下投与（6.6
3 mg(力価)/kg 体重/日）し、投与前、投与 12、24、36、48、60、72、84 及び 96 時
4 間後の乳汁中の残留性を検討した。乳汁中セフトフル及びその代謝物を DFC に
5 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、セフトフル
6 相当量で示した。

7 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 例にセフト
8 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。
9 （参照 29、311：資料 29、追加資料 58）

11 表 24 牛におけるセフトフル単回皮下投与後の乳汁中残留濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

測定 対象	投与後時間（時間）								
	0	12	24	36	48	60	72	84	96
乳汁	<0.05	<0.05～ 0.05*	<0.05～ 0.06	<0.05～ 0.08	<0.05～ 0.08	<0.05～ 0.07	<0.05～ 0.05	<0.05～ 0.05	<0.05

12 n=12、 定量限界：0.05 $\mu\text{g/mL}$

13 *：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 泌乳牛（ホルスタイン種、12 頭）にセフトフルを単回皮下投与（6.6 mg(力価)/kg
16 体重/日）し、投与前、投与 12、24、36、48、60、72、84、96、108、120、132
17 及び 144 時間後の乳汁中の残留性を検討した。乳汁中セフトフル及びその代謝物
18 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、
19 セフトフル相当量で示した。

20 結果を表 25 に示した。投与後 24～48 時間までに最大で 5/12 例にセフトフル
21 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
22 30、311：資料 30、追加資料 56）

24 表 25 牛におけるセフトフル単回皮下投与後の乳汁中残留濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

測定対象	投与後時間（時間）						
	0	12	24	36	48	60	72
乳汁	<0.05	<0.05	<0.05～ 0.08*	<0.05～ 0.07	<0.05～ 0.05	<0.05	<0.05
	84	96	108	120	132	144	
	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	

25 n=12、 定量限界：0.05 $\mu\text{g/mL}$

26 *：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。

27 ③ 豚

28 a. 筋肉内投与

29 2 施設において豚（交雑種(LW)、2～2.5 か月齢、去勢雄、3 頭/時点/投与群及び
30 1 頭/対照群）にセフトフルナトリウムを 3 日間筋肉内投与（3 又は 6 mg(力価)/kg
31 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。
32

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 : 追加資料 57)

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)

組織	投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	施設	最終投与後時間 (日)				
			1	3	7	10	15
肝臓	3	1	0.17	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.12	<0.05	<0.05	—	—
	6	1	0.24	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.24	<0.05~0.06*	<0.05	<0.05	—
腎臓	3	1	0.51	<0.05~0.07	<0.05	<0.05	—
		2	0.30	<0.05	<0.05	—	—
	6	1	0.73	0.08	<0.05	<0.05	—
		2	0.63	0.08	<0.05	<0.05	—
筋肉	3	1	0.17	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.14	<0.05	<0.05	—	—
	6	1	0.24	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.22	<0.05	<0.05	—	—
脂肪	3	1	0.24	<0.05~0.08	<0.05	<0.05	—
		2	0.16	<0.05	<0.05	—	—
	6	1	0.31	0.08	<0.05	<0.05	—
		2	0.27	<0.05~0.06	<0.05	<0.05	—
小腸	3	1	0.34	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.15	<0.05	<0.05	—	—
	6	1	0.39	<0.05~0.10	<0.05	<0.05	—
		2	0.24	<0.05	<0.05	—	—
注射部位 筋肉	3	1	0.21	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.31	<0.05	<0.05	—	—
	6	1	0.56	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.58	<0.05~0.10	<0.05	<0.05	—
血漿	3	1	7.1	0.37	<0.05	<0.05	—
		2	2.3	0.24	<0.05	<0.05	—
	6	1	8.7	0.66	0.07	<0.05	<0.05
		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。

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) にセフチオフル塩酸塩を 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。

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 37、313：資料 37、追加資料 58)

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)

組織	最終投与後時間 (時間)				
	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±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。

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）にセフチオフル塩酸塩を 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 及び 120 時間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 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 38、313：資料 38、追加資料 58)

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 (µg/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

n=6、平均±標準偏差

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。

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）にセフチオフルを単回筋肉内投与（5.2 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 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 31、311：資料 31、追加資料 56)

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

組織	投与後時間 (日)				
	14	28	42	56	70
筋肉	<0.10	<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）にセフトオフルを単回筋肉内投与（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。セフト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、セフト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 32、311：資料 32、追加資料 56)

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

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

*：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。

2. セフトオフルにおける抗菌活性の作用機序及びタイプ

セフトオフルの属する 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sporin系は 7-アミノセファロsporin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、追加資料 17、18)

前述した作用機序によって、セフトオフルの属する 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. セフト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

セフト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、カンピロバクター属菌及び *Pseudomonas* spp. に対して活性を示さない。(参照 47、62、65：資料 47、62、65)

セフトオフルナトリウム、セフトオフル及びセフトオフル塩酸塩は、溶液中でイオン化したセフト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トオフル製剤の抗菌スペクトルは、セフト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トオフルの MIC を表 31 に示した。セフトオフルは、腸球菌 (*Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium* 等) を除くグラム陽性菌、大腸菌、サルモネラ属菌 (*Salmonella* Typhimurium 及び *Salmonella* Choleraesuis)、*Klebsiella pneumoniae* 及び *Pasteurella multocida* 等のグラム陰性菌に対して抗菌活性を示した。池専門委員修文

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、これはセフト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えられている。(参照 41：資料 41)

【事務局より】8/7 の WG で、「黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*)」の記載について、豊福専門委員より「黄色ブドウ球菌」か「*S. aureus*」のいずれかに統一するようにとの御指摘を頂きました。評価書案中の菌名の表記について、事務局で検討致しました。つきましては、以下のとおり整理しましたので、御確認をお願いいたします。

①耐性菌の評価書での記載頻度が比較的高い、1つの和名で1つの菌種を表すもの

例：黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、大腸菌 (*Escherichia coli*)

これらについては、本文中で一回目に記載する際には和名・英名を併記し、以降は和名で表記することとするが、表や図において英名で表記される場合等もある。本文中でこれらの図表の説明として菌名を記載する場合には、() に表中の英名を併記等する。

②耐性菌の評価書での記載頻度が比較的高い、複数の菌種の総称として一般的表される菌名

例：サルモネラ属菌、カンピロバクター属菌、腸球菌 (*Enterococcus* spp.)

これらについては、菌種や血清型を特定しない場合は、原則的に「サルモネラ属菌」のように記載し、特定する場合は、*Salmonella* Typhimurium、*Campylobacter jejuni* 又は *Enterococcus faecalis* のように菌種名 (血清型) で記載する。なお、表や図において英名で表記される場合等もあるが、本文中でこれらの図表の説明として菌名を記載する場合には、() に表中の英名を併記等する。

③耐性菌の評価書の「ハザードの特定に関する知見」の抗菌スペクトル等で記載されるが、評価書全体として通常は記載頻度が低いもの

例： *Bacillus subtilis*、*Actinobacillus pleuropneumoniae*、*Klebsiella pneumoniae*、*Streptococcus pneumoniae* 等

これらについては、*Klebsiella pneumoniae* のように和名（肺炎桿菌）がある場合でも、原則的に国際細菌学命名規約に基づく菌名の記載とする。

④耐性菌の評価書の「ハザードの特定」や「暴露評価に関する知見」で記載する、一般的な食中毒細菌で厚生労働省の食中毒統計で「病因物質」として記載のあるもの

例：ウェルシュ菌、セレウス菌、

本文中で一回目に記載する際には和名・英名を併記し、以降は原則的に、食中毒統計の記載に沿った表記をすることとするが、表や図において英名で表記される場合等もある。本文中でこれらの図表の説明として菌名を記載する場合には、（ ）に表中の英名を併記等する。なお、カンピロバクター・ジェジュニ／コリについては、食中毒統計ではカタカナで表記されているが、原則として②のとおりとする。

なお、「評価対象動物用医薬品の効能・効果」で記載する、評価対象動物用医薬品の対象菌種については、原則的に申請書の記載に準拠するものとする。

表 31 セフトリオールの抗菌スペクトル（参照 41、45、47：資料 41、45、47）池専門委員

修文

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

*1 *Escherichia coli* WZM120 の親株

*2 *acrA/B* 欠損変異株

*3 LPS の O 抗原等が欠損した LPS deep rough 変異株

*4 セフトキシム感受性株

*5 セフトキシム耐性株

*6 オフロキサシン耐性株

また、セフト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、セフトフル及び DFC はそれぞれ殺菌作用が認められただけでなく、セフトフルと 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 41、42 : 資料 41、42)

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

① 国内の牛由来細菌に対するセフトフルの 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トフルの MIC は表 32 のとおりである。*Fusobacterium necrophorum*、*Porphyromonas asaccharolytica* 及び大腸菌を除く全ての菌種での MIC 分布域は 0.0125~0.5 µg/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、ブレイクポイントを 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 52~54、56、57、355、356 : 資料 52~54、56、57、246、247)

表 32 国内の牛由来病原細菌に対するセフトフルの MIC (µg/mL)

菌種	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						
<i>Histophilus somni</i>	1979 1988	1 1	0.025 0.025	計算 不能	計算 不能	52 : 52
<i>H. somni</i>	2005~ 2008	44	≤0.125~0.5	0.5	0.5	53 : 53
<i>H. somni</i>	2008	15	≤0.025	≤0.025	≤0.025	54 : 54
<i>Mannheimia haemolytica</i>	1985~ 1987 1988~ 1992	30 30	≤0.0125~0.05 ≤0.0125~0.20	— —	0.05 0.10	52 : 52
<i>M. haemolytica</i>	2005~ 2008	39	≤0.125	≤0.125	≤0.125	53 : 53
<i>M. haemolytica</i>	2008	32	≤0.025~0.2	≤0.025	≤0.025	54 : 54
<i>Pasteurella multocida</i>	1985~ 1987 1988~ 1992	30 30	≤0.0125~0.39 ≤0.0125~0.39	— —	0.20 0.39	52 : 52
<i>P. multocida</i>	2007~ 2008	141	≤0.125	≤0.125	≤0.125	53 : 53
<i>P. multocida</i>	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						
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	2004	20	≤0.063～4	0.25	2	56 : 56
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>		33	≤0.063～8	0.25	4	56 : 56
小計		53	≤0.063～8			
産褥熱由来細菌						
<i>F. necrophorum</i>	2005～	29	≤0.06～0.125	≤0.06	≤0.06	57 : 57
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	2006	151	≤0.06～0.25	0.06	0.06	57 : 57
<i>Escherichia coli</i>		168	≤0.06～>128	0.5	1	57 : 57
小計		348	≤0.06～>128			
合計		900	0.025～>128			

－：報告なし。

② 国内の豚由来細菌に対するセフトロラムの MIC

2006 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に対するセフトロラムの 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）

表 33 国内における豚由来細菌に対するセフトロラムの MIC

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

③ 海外の家畜等由来細菌に対するセフトロラムの MIC

a. 牛由来細菌に対するセフトロラムの MIC

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トロラムの MIC を表 34 に示した。

表 34 海外における牛由来細菌に対するセフトロラムの MIC (µg/mL)

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							
<i>Histophilus somni</i>	米、カナダ、EU	—*5	59	≤0.0019	≤0.0019	≤0.0019	46 : 46
<i>Mannheimia haemolytica</i>	米、カナダ、EU	—*5	42	≤0.0039～0.03	0.0078	0.015	46 : 46
<i>Pasteurella multocida</i>	米、カナダ、EU	—*5	48	≤0.0039～0.015	≤0.0039	≤0.0039	46 : 46
小計			149	≤0.0019～0.03			

趾間フlegモーネ由来細菌							
<i>Bacteroides fragilis</i>	カナダ [*]	1993~1994	1	>32	— ^{*1}	— ^{*1}	50 : 50
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i> (<i>Bacteroides melaninogenicus</i>)	カナダ [*]	1993~1994	3	<0.03125~1.0	— ^{*1}	— ^{*1}	50 : 50
Nonpigmented <i>Bacteriodes</i> sp.	カナダ [*]	1993~1994	3	0.0625~1.0	— ^{*1}	— ^{*1}	50 : 50
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	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							
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	EU	— ^{*5}	123	≤0.03~0.5	0.25	0.25	48 : 48
<i>F. necrophorum</i>	EU	— ^{*5}	2	≤0.03~0.06	— ^{*1}	— ^{*1}	48 : 48
<i>Staphylococcus aureus</i>	米、カナダ [*] 、EU	— ^{*5}	10	0.25~1.0	1.0	1.0	46 : 46
<i>Staphylococcus hyicus</i>	米、カナダ [*] 、EU	— ^{*5}	14	0.25~2.0	0.5	1.0	46 : 46
<i>Staphylococcus</i> spp. ^{*2}	米、カナダ [*] 、EU	— ^{*5}	11	0.13~1.0	0.5	1.0	46 : 46
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	米、カナダ [*] EU	— ^{*5}	15	≤0.0039	≤0.0039	≤0.0039	46 : 46
<i>Streptococcus uberis</i>	米、カナダ [*] 、EU	— ^{*5}	15	≤0.0039~0.06	0.03	0.03	46 : 46
<i>Bacteroides fragilis</i> group ^{*3}	不明	— ^{*5}	29	≤0.0625~≥16	1	16	49 : 49
Non- <i>Bacteroides fragilis</i> group ^{*4}	不明	— ^{*5}	12	0.125~≥16	2	16	49 : 49
<i>F. necrophorum</i>	不明	— ^{*5}	17	≤0.0625	≤0.0625	≤0.0625	49 : 49
<i>F. necrophorum</i>	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 : 菌株数が少ないため、算出せず。

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

*3 : このグループには、*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotamicron* 及び *B. uniformis* が含まれる。荒川専門委員修文

*4 : このグループには、*B. levi*, *B. macacae*, *P. bivia*, *Prevotella corporis*, *P. denticola*, *P. heparinolytica*, *P. loescheii*, *P. melaninogenica*, *P. oralis* 及び *Porphyromonas asaccharolytica* が含まれる。

*5 : 分離年不明

b. 豚由来細菌に対するセフトリオールの MIC

海外（米国、カナダ及び EU）における豚由来細菌に対するセフトリオールの MIC を表 35 に示した。

表 35 海外における豚呼吸器病由来細菌に対するセフトリオールの MIC (μg/mL)

菌種	分離国	株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	参 照: 資 料
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	米、加、 EU	50	$\leq 0.0039 \sim 0.015$	≤ 0.0039	0.078	46 : 46
<i>Pasteurella multocida</i>	米、加、 EU	50	≤ 0.0039	≤ 0.0039	≤ 0.0039	46 : 46
<i>Salmonella Choleraesuis</i>	米、加、 EU	48	0.5~2.0	0.5	1.0	46 : 46
<i>Streptococcus suis</i>	米、加、 EU	49	$\leq 0.0039 \sim 0.25$	0.0078	0.13	46 : 46
合計		197	$\leq 0.0039 \sim 2.0$			

注：分離年不明

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トオフルの MIC (参考)⁴

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トオフルの MIC を表 36 に示す。

【事務局より】参考データとした理由を脚注に記載しました。

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トオフルの MIC ($\mu\text{g/mL}$)

菌種	動物種	分離国	株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	参照: 資料
グラム陽性菌							
<i>Clostridium perfringens</i>	イヌ、 鶏、食品 由来	不明	10	$\leq 0.25 \sim 4.0$	4	4	51 : 51
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	*1	不明	1	< 0.06	—*2	—*2	44 : 44
<i>Enterococcus faecalis</i> (<i>Streptococcus faecalis</i>)	*1	不明	4	0.5~>32	2	>32	44 : 44
<i>Streptococcus agalactiae</i>	*1	不明	5	< 0.06	< 0.06	< 0.06	44 : 44
<i>Staphylococcus aureus</i>	*1	不明	7	0.5~>32	1.0	32	44 : 44
<i>Streptococcus bovis</i>	*1	不明	1	< 0.06	—*2	—*2	44 : 44
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	*1	不明	3	< 0.06	< 0.06	< 0.06	44 : 44
<i>Streptococcus equi</i>	馬	米、加、 EU	12	≤ 0.0019	≤ 0.0019	≤ 0.0019	46 : 46
<i>S. equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i>	馬	米、加、 EU	48	≤ 0.0019	≤ 0.0019	≤ 0.0019	46 : 46
<i>Streptococcus suis</i> type II	*1	不明	26	$\leq 0.06 \sim 0.15$	≤ 0.06	≤ 0.06	44 : 44
<i>Streptococcus uberis</i>	*1	不明	6	$\leq 0.06 \sim 0.13$	≤ 0.06	0.13	44 : 44
小計			123	0.0019~>32			
グラム陰性菌							
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	*1	不明	9	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06	44 : 44

⁴ 評価対象動物用医薬品は牛及び豚に使用されるものであることから、参考データとした。

<i>Bacteroides fragilis</i>	イヌ	不明	2	2~4	—*2	—*2	51 : 51
<i>Bacteroides fragilis</i> group *3	馬	不明	32	0.125~≥16	8	≥16	49 : 49
Non- <i>Bacteroides fragilis</i> group *4	馬	不明	12	0.25~4	1	4	49 : 49
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	*1	不明	5	>32	>32	>32	44 : 44
<i>Escherichia coli</i>	*1	不明	10	0.25	0.25	0.25	44 : 44
<i>E. coli</i>	七面鳥	米、加、EU	40	0.13~1.0	0.25	0.5	46 : 46
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	馬	不明	16	≤0.0625	≤0.0625	≤0.0625	49 : 49
<i>Histophilus somni</i>	*1	不明	29	≤0.06~0.13	≤0.06	≤0.06	44 : 44
<i>Mannheimia haemolytica</i>	*1	不明	119	≤0.06	≤0.06	≤0.06	44 : 44
<i>Pasteurella multocida</i>	*1	不明	27	≤0.06	≤0.06	≤0.06	44 : 44
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	馬	不明	12	0.125~1	0.125	0.125	49 : 49
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	*1	不明	3	16~64	—*2	—*2	44 : 44
<i>Salmonella Choleraesuis</i>	*1	不明	2	1~2	—*2	—*2	44 : 44
<i>Salmonella Typhimurium</i>	*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 : 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. thetaiotaomicron* 及び *B. uniformis* が含まれている。

*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属菌及びサルモネラ属菌がある。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トロフルの 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 2000~2011 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トロフル及びセフトキサシムの MIC を調査した。報告された MIC の最大値は 2 µg/mL であった（表 37）。（参照 70~77、255、271~273 : 資料 70~77、追加資料 5、20~22）

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トロフル及びセフトキサシムの 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	0.5～2	—	—	80、271：80、追加 20
	2001	4		—	—	80、272：80、追加 21
	2002	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}	—	—	—	—	77：77
	2010 ^{*2、3}	94	0.5～1	0	0	255：追加 5
	2011 ^{*2、3}	50	0.5～64	5	10	255：追加 5
	小計	172	0.5～64	5	2.9	
豚	2000	29	0.5～2	—	—	80、271：80、追加 20
	2001	4		—	—	80、272：80、追加 21
	2002	2		—	—	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	—	0	0	73：73
	2007	7	—	0	0	74：74
	2008	—	—	—	—	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	0.5～128	1	0.5	
	合計	373	0.5～128	6	1.6	

—：報告なし

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

*2：2010 及び 2011 年はセフトキシムに対する感受性であり、ブレイクポイントは 4 µg/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トフル及びセフト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トフル及びセフトキシムの MIC (µg/mL) 及び耐性率

畜種	調査年	分離株数	MIC 範囲	ブレイク 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	≤0.125～2	8	0	0	77、82：77、82
	2002	179		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	0.5～4	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	≤0.125～≥512	8	0	0	77、82 : 77、82
	2002	136		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 年はセフト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トオフルの MIC が調査されており、その結果を表 39 に示した。セフトオフルの耐性率は、牛由来サルモネラ属菌においては 1999 年頃から増加し、近年では約 15～20%で推移している。豚由来サルモネラ属菌においても同様に 1999 年頃から検出され、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。荒川専門委員修文なお、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)

表 39 米国における牛及び豚由来サルモネラ属菌でのセフトオフルの耐性株数及び耐性率の推移 (参照 205 : 資料 205)

調査年		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
	耐性株数(%)	0 (0.0)	6 (2.1)	67 (4.2)	136 (9.8)	102 (11.4)	175 (17.4)	141 (21.0)	81 (13.3)	71 (21.6)	73 (18.8)	68 (15.5)	72 (16.3)	29 (14.5)	53 (21.5)	1,074 (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)

注：ブレイクポイントは 8 µg/mL

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トオフルの MIC (µg/mL)

菌種	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照: 資料
----	----	----------------	---------------------------	---------------------------	--------

<i>Escherichia coli</i>	188	0.13~>32.0	0.5	0.5	48 : 48
<i>Salmonella</i> spp.	28	0.06~2.0	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。セフトリオラム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、① β -ラクタマー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 つの機序により耐性化する。（参照 1、3、99：資料 1、3、99）

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

β -ラクタム薬研究開発と β -ラクタマーゼ進化の歴史概要

β -ラクタム薬は 1929 年のグラム陽性菌に抗菌活性の強いペニシリン G の発見とその後の実用化から始まる。その後大腸菌にも有効な広域活性ペニシリンの、アンピシリン等が開発された。セファロスポリン系抗生物質は 1945 年に発見され 1960 年代に実用化された。1960 年代頃まで、細菌が生産する β -ラクタマーゼはペニシリン G(ベンジルペニシリン)とセファロリジン (I 世代) に対する相対的な加水分解能によりそれぞれペニシリナーゼまたはセファロスポリナーゼと分類され、両薬剤を同時に分解する酵素を広域活性 β -ラクタマーゼとされた。プラスミド性の広域活性 β -ラクタマーゼ TEM-1(TEM-2), SHV-1 (Ambler, A 型) 産生菌はそれぞれ 1963 年、1974 年に発見され急速に臨床分離腸内細菌に広がっていった。広域活性 β -ラクタマーゼにも安定な β -ラクタム剤の研究開発が 1970 年代中頃から始められた。それらはオキシイミノセファロスポリン、セファマイシン、オキサセファマイシン、モノバクタム、カルバペネム等である。オキシイミノセファロスポリンはいわゆる III 世代、IV 世代セファロスポリンの中に含まれる薬剤である。1980 年代後半以降これらの β -ラクタム剤特にオキシイミノセファロスポリン耐性グラム陰性菌が出現した。それらはプラスミド性の TEM-1(TEM-2)(1988 年報告)、SHV-1 遺伝子突然変異株、CTX-M 型株 (A 型)、AmpC (C 型) 遺伝子発現亢進変異株、OXA 型 (D 型) 変異株等によるもので急速に世界中に広がった。ESBL は元来、TEM-1(2), SHV-1 型酵素の変異株に対して名付けられたものであるが、これらの各種広域活性 β -ラクタマーゼも含めて、広義の ESBL とも呼ばれる。カルバペネム系抗生物質では IPM/CS(チエナム)が 1985 年に使用が始まった。プラスミド性のカルバペネム分解酵素 (B 型 β -ラクタマーゼ IPM) 産生緑膿菌が 1991 年に日本で最初に報告された。近年の NDM-1 型 (B 型)、KPC 型(A 型)、OXA 型(D 型)カルバペネマーゼ産生菌は今日臨床上最も重要な薬剤耐性菌の一つとなり世界的な拡がりを見せている。池専門委員修文

β -ラクタマーゼの分類と特性池専門委員修文

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属菌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)

β -ラクタマーゼは、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~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、メタル- 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

Klebsiella pneumoniae、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。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。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。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 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。

これらの β -ラクタマーゼを産生する大腸菌やサルモネラ属菌が牛、家きん及び食肉から分離されている。(参照 142、144、210、286：資料 142、144、207、追加資料 35)

b. クラス C β -ラクタマーゼ

腸内細菌科菌種及び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。肺炎桿菌、*Proteus mirabilis* は染色体上に *ampC* が存在しない。池専門委員修文

多くの大腸菌やサルモネラ属菌は染色体上に *ampC* 遺伝子を保有するが、その発現量が低いとセファロスポリンに感受性を示す。池専門委員修文しかし、この *ampC* 遺伝子のプロモーター及びアテニューエーター領域における突然変異により AmpC 型 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 型 β -ラクタマーゼをプラスミド上の *ampC* により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。池専門委員修文 (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)

腸内細菌科菌種及び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 (参照 362：追加資料 107) 家畜等からも分離されている。(参照 338：追加資料 83)

d. クラス B β -ラクタマーゼ (カルバペネマーゼ)

メタロ- β -ラクタマーゼ (亜鉛- 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* 及び大腸菌を含むグラム陰性菌で VIM 型、IMP 型、NDM 型等のメタロ- 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)

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)

Bush-Jacoby の機能分類 (2009)	Ambler の 分子分類(サ ブクラス) (1980)	基質	各種薬剤による阻害		代表的な酵素名
			CATZB *1	EDTA	
1	C	CPs *2	—	—	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	C	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	+	—	CepA
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 ② 薬剤の標的となる PBP の変化

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

15 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
16 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

1 においては外来性に獲得した *mecA* 遺伝子の産物である PBP-2a が付加的に発現して
2 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
3 ては PBP の変異によることも類似の機構が報告されている。池専門委員修文（参照 1、
4 99：資料 1、99）*Streptococcus pneumoniae* 肺炎球菌においても、生来保有してい
5 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、
6 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
7 知られている。（参照 364：追加資料 109）

9 ③ 薬剤透過性の変化による耐性発現

11 a. 外膜透過性の低下による耐性

12 大腸菌ではポーリントンパクの OmpF 及び OmpC が欠損することでセファロス
13 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、
14 99、107：資料 1、99、107）

15 b. 薬剤の排出亢進による耐性

16 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
17 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
18 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
19 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、91）

20
21 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
22 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
23 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
24 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
25 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い。（参
26 照 107、268、91：資料 107、追加資料 17、資料 91）

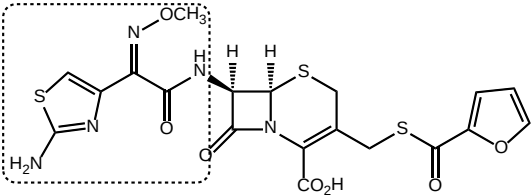
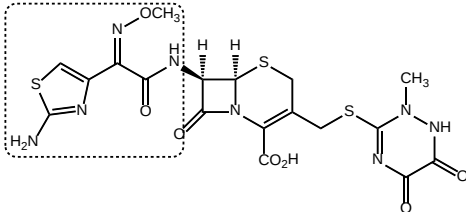
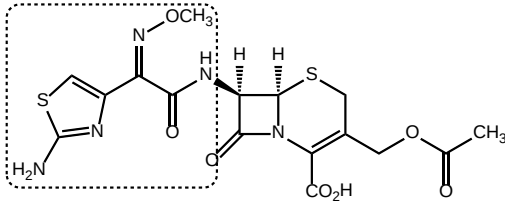
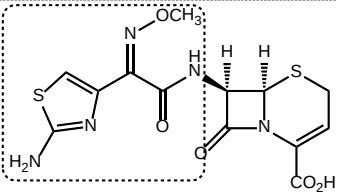
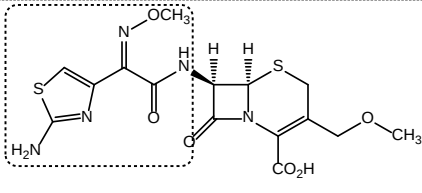
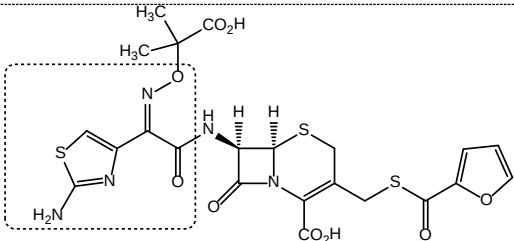
28 (2) 交差耐性

29 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 30 化学構造式

31 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
32 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
33 107：資料 107）セフチオフルは、セファロスポリン核の 7 β 位のアミノアシル置換基
34 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
35 ズ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
36 シム及びセフポドキシムなどの多くのヒト用抗菌剤である第三世代セファロスポリン
37 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、
38 107、275、241～245：資料 89、107、追加資料 24、228～232）

39 細菌が ESBL や AmpC 型 β -ラクタマーゼ等の耐性決定因子を獲得すると、細菌は
40 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
2 241～245、288～292 : 資料 228～232、追加資料 37～41)

主成分名	セフチオフル	
		
分子式	$C_{19}H_{17}N_5O_7S_3$	
主成分名	セフトリアキソン	セフォタキシム
		
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・用量	成人に対して、通常、1日1～2g（力価）を1回又は2回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。	成人に対して、通常、1日1～2g（力価）を2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
		
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・用量	小児に対して、通常、体重kg 当りセフチゾキシムとして1日20～70 mg（力価）を、3～4回に分けて肛門内に挿入する。	成人に対して、通常、セフポドキシムプロキセチルとして1回100 mg（力価）を1日2回食後経口投与する。
主成分名	セフトアジジム	
		
分子式	$C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$	
一般名	セフトアジジム水和物	
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・用量	成人に対して、通常、1日1～2g（力価）を2回に分けて静脈内注射する。	

注) オキシイミノ-アミノチアゾリル基を点線で取り囲んでいる。

② ESBL 及び AmpC 型の β -ラクタム系抗生物質に対する交差耐性

ESBL 及び AmpC 型 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 型 β -ラクタマーゼの主な酵素学的特性

β -ラクタマーゼ	加水分解活性				クラブラン酸による阻害
	セフトキシム／セフトジジム	セフトキシチン	セフェピム	イミペネム	
ESBL	+	—	+	—	+
AmpC	+	+	—	—	—

・ESBL は、セフトキシム、セフト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、オキサセフェム、 β -ラクタム阻害薬の併用（例えば、アモキシシリン-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。池専門委員修文

・AmpC 型 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、セフトキシチン）、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、セファレキシチン）、第三世代セファロスポリン系抗生物質（例えば、セフトチオフル）及び β -ラクタム阻害薬の併用（例えば、アモキシシリン-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 型 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 型 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：フロルフエニコール、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 *parC* 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 µg/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、106～136、146、275 : 資料 104、106～136、146、追加資料 24)

大腸菌においても、ESBL 産生菌の多くがフルオロキノロン耐性を示すことが報告されている。犬由来の大腸菌において、フルオロキノロン耐性菌に CMY-2 型 β-ラクタマーゼ等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なったことを示唆する報告がある。田村専門委員修文 犬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も感受性の株が、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 株と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】

○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。

【9/1 WG 指摘事項】 FQ 耐性大腸菌の多剤耐性についての記載を短くすべき。

【事務局より】 田村先生から御修文を頂きました。

5. 第三世代セファロスポリン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)

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、セフトリ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、初診時からの第三代セファロスポリン系抗生物質の投与は推奨されていない。(参照 285：追加資料 34)

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)

(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、家畜等にセフトリ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。また、[Ⅲ. 4. (1)]

1 で述べたとおり、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
2 ことから、セフトリオキシムは抗菌活性を示さない。バンコマイシン耐性腸球菌（VRE）
3 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、スト
4 レプトグラミン系抗生物質及びオキサゾリジノン系抗菌性物質が用いられ、セファロ
5 スポリン系抗生物質は推奨薬とされていない。（参照 379：追加資料 124）

6 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
7 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
8 強い病原性を示す腸管出血性大腸菌等の病原性大腸菌を保菌していることもある。国
9 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
10 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
11 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腸内細菌科菌種
12 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
13 ると考えられている。（参照 268：追加資料 17）JVARM における牛及び豚由来大腸
14 菌のセフトリオキシム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、牛、
15 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 型 β-ラクタマーゼ産
16 生大腸菌が検出されている。（参照 144、281、284：資料 144、追加資料 30、33）分
17 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
18 ラ属菌に水平伝達している可能性も示唆されている。（参照 280：追加資料 29）

19 ヒトの臨床現場においては、病原性大腸菌に起因する腸管感染症の治療に一般的に
20 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
21 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
22 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
23 症では、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も多く（参照 245、
24 288～291、332：資料 232、追加資料 37～40、77）、第三世代セファロスポリンに耐
25 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
26 がある。

【9/1 WG 指摘事項】VRE 感染症の治療薬にストレプトグラミン系抗生物質も加えるべき。
【事務局より】御指摘に従い修正しました。

28 (3) サルモネラ感染症

29 第三世代セファロスポリン系抗生物質の多くは、サルモネラ感染症の治療薬として
30 の承認は取得されていないものの、通常はサルモネラ属菌に対し強い抗菌効果を示す
31 ため、第一選択薬として用いられることが多い。（参照 88：資料 88）

32 1991～2013 年の、国内におけるサルモネラ食中毒の患者数は、約 12,000 人が報告
33 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 34 件、患者数 861
34 人が報告された。（参照 96、97、310：資料 96、97、追加資料 55）

【事務局より】記載の整理を致しました。

36 7. ハザードの特定

37 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トリオキシムを主成
38 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サルモネラ属菌、カンピロバクター属菌を保菌していることがある。

ヒトの病原性大腸菌に起因する腸管感染症治療には、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が用いられる。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が用いられることが多い。

カンピロバクター属菌はセファロスポリン系抗生物質に対して *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、カンピロバクター属菌をハザードとして特定しなかった。

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、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 型 β -ラクタマーゼが産生されないため、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。

以上のことから、牛及び豚に対してセフトリオキサール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、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、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。

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. 畜産現場におけるセフトリオキサール耐性の状況

(1) セフトリフル製剤の使用後における耐性の状況

国内において 2003～2011 年にセフトリ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 236～240：資料 223～227)

表 44 セフトリ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 (%)	ブレイクポイント	参照：資料
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～>128	0.5	16	23	32	8	237：224
	2007	72	0.25～128	0.25	16	15	21	8	238：225
	2009	76	0.25～>512	4	8	9	12	8	239：226
	2011	82	0.25～16	0.5	0.5	1	1	8	240：227

表 45 セフトリ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 (%)	ブレイクポイント	参照：資料
サルモネラ属菌	2003	16	1～128	1	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	0.25～8	1	4	0	0	8	236：223
	2005	72	0.25～8	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	≤0.125～2	0.5	1	0	0	8	240：227

(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トリフル (2000～2009 年) 又はセフトキサシム (2010～2011 年) 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、2000～2009 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。セフトキサシムを用いた 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、2000～2011 年は 0～1.5%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トキサ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 と畜場における牛及び豚由来大腸菌の薬剤感受性試験結果 (2012 年度)

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	耐性率 (%)
牛	248	CEZ	≤1-128	≤1	2	1 (0.4)	0.4
		CTX	≤0.5-2	≤0.5	≤0.5	0 (0)	0
豚	195	CEZ	≤1-32	2	4	2 (1)	1
		CTX	≤0.5-64	≤0.5	≤0.5	2(1.5)	1.5

注) CEZ : セファゾリン (ブレイブ イトは 32 µg/mL)、CTX : セフォタキシム (ブレイブ イトは 8 µg/mL)

(3) 家畜分野におけるセファロsporin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、豚及び鶏等の食用動物から、CMY-2 型 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 型 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ていると報告されている。(参照 140、298 : 資料 140、追加資料 47)

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-ラクタマーゼ

サルモネラ属菌				
動物種	β-ラクタマーゼ	分離年	概要	参照 : 資料
牛	TEM	2002-2006	広島、肉用牛由来 4/21 株及び乳用牛由来 1/19 株から <i>bla</i> _{TEM} 検出、セフォペラゾン他多剤耐性、 <i>S. Typhimurium</i> 4 株、分類不明 1 株 (肉用牛由来)	142 : 142
牛	CMY-2	2007	サルモネラ症罹患牛、多剤耐性、 <i>S. Typhimurium</i> 3 株は、CMY-2 型プラスミド保有、セフォタキシムに耐性	265 : 追加 14
牛	CMY-2	2004-2006	<i>S. Typhimurium</i> 、染色体上	293 : 追加 42
牛	TEM-1、CMY-2	1977-2009	<i>S. Typhimurium</i> 、プラスミド、 <u>PFGE Cluster-VII 型</u> 、多剤耐性	294 : 追加 43
牛	CMY-2	2003	北海道、 <i>S. Newport</i> 、詳細不明、多剤耐性	295 : 追加 44
豚	TEM	2002-2006	広島、8/17 株から <i>bla</i> _{TEM} 検出、セフォペラゾン他多剤耐性、 <i>S. Typhimurium</i>	142 : 142
豚	CMY-2	2007-2008	豚肉加工場 豚糞 (270 検体(2 検体/農場)) <i>Salmonella</i> <i>Infantis</i> 5 株のうち 2 株がセファロsporin等にも多剤耐性	176 : 176
大腸菌				

牛	CTX-M-2	2000-2001	岐阜、と畜場スワブ及び糞便のうち、と体スワブ 2/5 検体 糞便 6/396 検体	144 : 144
牛	CTX-M-2、 TEM-1、 CMY-2	2002-2003	大腸菌症罹患牛、セファゾリン耐性株（セフトキシムに 対する MIC は $\leq 1 \sim > 32$ 、 > 32 の 2 株はいずれも CTX-M-2）、5/72 株	210 : 207
牛	AmpC	2003-2004	健康家畜（牛・豚・鶏 985 株）の糞便由来大腸菌中、牛由 来 1 株	209 : 206
豚	CMY-2、 TEM-1	2002-2003	セファゾリン耐性株（MIC >512 、セフトキシムの MIC は 16）、大腸菌症罹患豚、1/157 株	210 : 207
豚	CMY-2、 CTX-M-2	2003-2004	健康家畜（牛・豚・鶏 985 株）の糞便由来大腸菌中、豚由 来 3 株（CTX-M-2 1 株、CMY-2 2 株）	209 : 206

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 型 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）

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 型 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転移性を持ったトランスポゾン等の遺伝因子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）

ESBL/AmpC 型 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 -ラクタマーゼの遺伝子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）

(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得率（突然変異率）

in vitro の試験で、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が報告されている（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トリ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、セフトリ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 $<1 \times 10^{-9}$ であった。ATCC（American Type Culture Collection）から分与さ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トリ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）

(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 型 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 AmpC 型の CMY-2 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、この伝達にセフトリ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）

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 型 β -ラクタマーゼについて、ヒト及び家畜由来の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 型 β -ラクタマーゼ産生によるサルモネラ属菌のセフトリ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属菌の血清型サブタイプ（*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。田村専門委員、荒川専門委員
修文また、サルモネラ属菌では *S. Newport* の菌株と *bla*_{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)

一方、スコットランドで 1990～2011 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 型 β -ラクタマーゼ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、欧州での 2011 年の報告では、大腸菌 O104:H4 の ESBL 産生株はヒトの食中毒事例からの分離であり、牛との関連性は少ないとされ (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、牛等の動物からベロ毒素を産生する 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)

(5) 耐性選択圧

セフトリオキサムは、サルモネラ属菌や大腸菌に対して抗菌活性を有し、牛及び豚にセフトリオキサムを使用した場合に ESBL や AmpC 型等の 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。セフトリオキサムを使用した牛及び豚の腸管内で β -ラクタマーゼ産生菌が選択され、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。

セフトリオキサム製剤が投与又は非投与である乳牛 (20 頭/群) の糞便から、DHL 培地及びセフトリオキサム添加 DHL 培地により大腸菌を分離したところ、セフトリオキサム添加 DHL 培地から分離されたセフトリオキサム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トリオキサム等に耐性を示し、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。セフトリオキサム非投与牛 (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) 田村専門委員修文

豚でもセフトリオキサム製剤が投与又は非投与である豚 (20 頭/群) の糞便から大腸菌を分離し、薬剤感受性試験を実施したところ、投与群と非投与群でセファゾリン等 β -ラクタム系抗生物質に対する感受性に差がなかった。また、セフトリオキサム投与群からセフトリオキサム耐性菌は検出されなかった。(参照 380 : 追加資料 125) 一方で、セフトリオキサム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る。(参照 351 : 追加資料 96) セフトリオキサム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、セフトリオキサム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 型 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、家畜に対してセフト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えられている。(参照 233: 資料 221)

セフトチオフル製剤は、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属菌に対するセフトチオフル（及びセフトタキシム）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トチオフルに対する感受性調査では牛で 15～20 %、豚で 2～4 %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トチオフルに対する耐性率は、2003～2007 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トチオフルと同じ第三世代セフトアロスポリンであるセフト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 70～77、255、271～273 : 資料 70～77、追加資料 5、20～22) 牛及び豚由来の大腸菌については、2000～2011 年度は 0～1.5%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トチオフルの使用について

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 分離株のセフト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トチオフルの注射(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* 及び大腸菌のセフト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* のセフトチオフル耐性率が 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* のセフトチオフル耐性率が 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、セフトチオフルの鶏への使用と鶏肉及びヒトでのセフトア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トチオフル及びセフト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トリ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。(参照 381：追加資料 126) 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。

表 48 国内の肉用鶏から分離された大腸菌に対するセフトリオフル及びセフトキシムの MIC (μg/mL) 及び耐性率

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

*：2010 年以降はセフトキシムに対する感受性

【9/1 WG 指摘事項】肉用鶏由来大腸菌の耐性率のデータは参考データではなく、本文のデータとすべき。

【事務局より】御指摘に従い、本項のタイトルから（参考）を削除しました。

(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、1999～2001 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、セフトキシム及びセフトリ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) また、[Ⅲ. 4. (3)] 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 型 β-ラクタマーゼ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

1 喰されている。(参照 326：追加資料 71)

2 3 **V. 暴露評価に関する知見**

4 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
5 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
6 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
7 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
8 とする。

9 10 **1. 牛及び豚由来食品の消費量**

11 牛及び豚由来畜産食品の需給の推移は表 49 のとおりである。(参照 303:追加資料 52)

12
13 表 49 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
	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**

16 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
17 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。

18 19 **(1) サルモネラ属菌**

20 **① ハザードの抵抗性、生残性及び増殖性**

21 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
22 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
23 照 212：追加資料 53)

24 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
25 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
26 種の血清型のサルモネラ属菌 (*Salmonella enterica* serotypes Montevideo、
27 Typhimurium、Anatum、Muenster、Newport、Mbandaka、Dublin、Reading、
28 Agona 及び Give) について、多剤耐性 (アンピシリン、クロラムフェニコール、ス
29 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
30 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)
31 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、55～70℃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 212: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性に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 Surveillance 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-MDR AmpC 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、Newport-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畜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)~~

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

【事務局より】サルモネラ属菌及び大腸菌の「ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性」は、Vの4の(3)に移動しました。

(2) 大腸菌

① ハザードの抵抗性、生残性及び増殖性

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℃で 24 秒、牛ひき肉中（脂肪 20%）における D 値は、50℃で 92.67 分、55℃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℃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、pH 2 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℃で 9 か月間) した試験において、食肉の菌数は大きく増減しなかったものの、牛乳の菌数は徐々に減少したと報告されている。また、本菌を添加した食肉 (ミノ、大腸、レバー) を冷凍保存 (−30℃) した試験では、食肉の種類に関係なく、3 か月後には 1/10~1/100 の菌数となった。(参照 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 8~46℃、発育塩分濃度領域は 0~6.5%、発育 pH 領域は 4.4~9.0、発育水分活性域は 0.95 以上とされており、特に、培養温度 25~43.5℃、塩分濃度 0.5~6.0%、pH5.5~7.0 で活発に増殖すると報告されている。(参照 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

本菌は通常 of 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

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

【事務局より】サルモネラ属菌及び大腸菌の「ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性」は、V の 4 の (3) に移動しました。

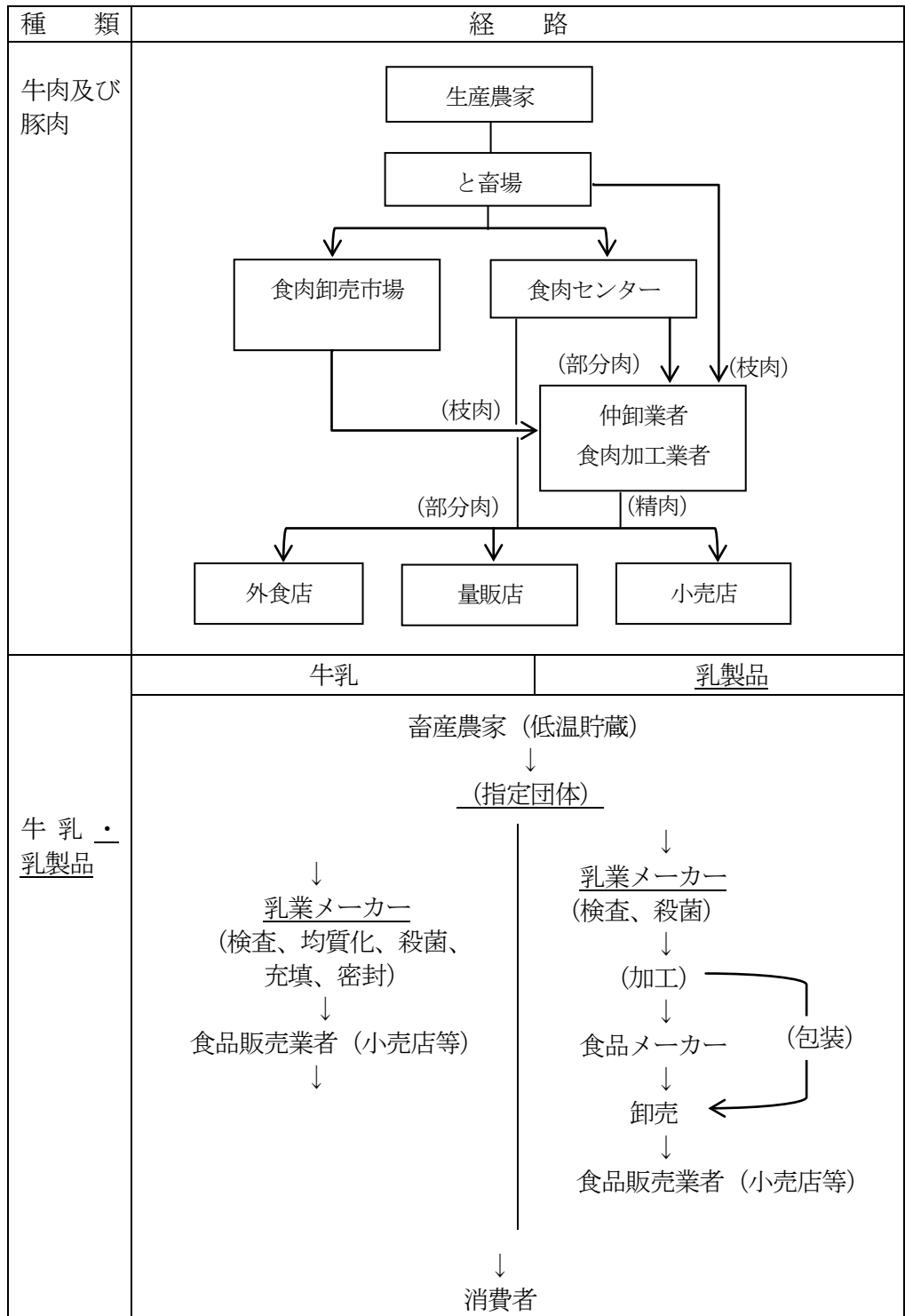
3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路

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 50 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 51 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、家畜の伝染性疾患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属菌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。

1 表 50 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）



2
3 表 51 牛、豚及び牛乳における主な処理過程（一例）

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

	グ、放血) ↓ 解体（内臓摘出） ↓ 内臓検査 ↓ 剥皮作業 ↓ 背割り作業等 ↓ 枝肉検査 ↓ 枝肉洗浄等 ↓	処理) ↓ 解体（内臓摘出） ↓ 内臓検査 ↓ 剥皮作業 ↓ 背割り作業等 ↓ 枝肉検査 ↓ トリミング、枝肉洗浄 ↓	↓ 貯乳 ↓ 予備加熱、均質化、殺菌、冷却 ↓ 充填、検査 ↓
保管	冷蔵保管	冷蔵保管	冷蔵保管（24時間）

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 63±2～65℃で30分間、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法での加熱処理（国内では120～150℃で1～3秒が主流） により排除されるものと考えられる。また、乳製品についても牛乳と同等の加熱殺菌されたものを製造・加工に用いており、ハザードは排除されるものと考えられる。（参照 215：追加資料 85）

【前回（9/1）WG 指摘事項】

牛乳の殺菌条件について確認すること。

【事務局より】

牛乳の殺菌条件について、「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令」による「牛乳」の「製造方法の基準」に基づき、修正しました。また乳製品について追記しました。

（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。

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 52 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 52 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	試料の由来	被験動物数	サルモネラ属菌		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 及び胆汁	110	8	7.3	190 : 190
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 212：追加資料 53)

[IV. 1. (2)] の表 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ト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 (2012 年度)
—(参考)—

菌種	調査株数	薬剤	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	耐性株数	耐性率 (%)
サルモネラ属菌	94	CEZ	$\leq 1 > 128$	≤ 1	8	7	7.4
		CTX	$\leq 0.5 \cdot 16$	≤ 0.5	≤ 0.5	7	7.4
大腸菌	133	CEZ	$\leq 1 > 128$	2	8	4	3
		CTX	$\leq 0.5 > 64$	≤ 0.5	≤ 0.5	2	1.5

注) CEZ : セファゾリン (ブレイクポイントは $32 \mu\text{g/mL}$)、CTX : セフトキシム (ブレイクポイントは $8 \mu\text{g/mL}$)

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、セフトキシムを含む 12 薬剤

について薬剤感受性試験を実施した。その結果、セフト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 型及び CTX-M-9 型 β -ラクタマーゼ遺伝子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、2004～2005 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、2003～2006 年では 0.3～5.2%と報告されている。(参照 212：追加資料 53)

② 食肉処理・加工段階

過去 30 年間に於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 212: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

	調査年	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
サルモネラ属菌									
牛 ひ き 肉	検体数	127	146	137	114	115	102	99	55
	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 肉	検体数	167	190	177	165	174	144	136	119
	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 肉	検体数	127	146	137	114	115	102	99	105 55
	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	70.0 12.7
豚 ひ き 肉	検体数	167	190	177	165	174	144	136	151 119
	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	66.7 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 %であったと低かった。(参照 188、189、191～193、215、216 : 資料 188、189、191～193、追加資料 99、資料 213)

【事務局より】表 54 の 2013 年の大腸菌の陽性率について、厚生労働省より修正がありました。

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

分離年	試料	試料採取場所	検体数	サルモネラ属菌		参照 : 資料
				陽性数	陽性率 (%)	
1990 年以前	牛肉	と畜場、食料品 店、食肉販売店	52	1	1.9	191 : 191
	豚肉		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 食品加工工場	97	1	1.1	189 : 189
	豚肉 (ミンチ)		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、国産の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性試験を行った結果は表 56 及び 57 のとおりである。(参照 349 : 追加資料 94)

表 56 国内で小売されている国産の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

	薬剤	検体	試験 菌株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	耐性 菌株数	耐性率 (%)
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

注) CEZ : セファゾリン (ブレイクポイント)は 32 $\mu\text{g/mL}$ 、CTF : セフトオフル (ブレイクポイント)は 8 $\mu\text{g/mL}$

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属菌及び大腸菌の薬剤感受性試験結果 (2006 年)―(参考)―

薬剤	試験 菌株数	MIC範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	耐性 菌株数	耐性率 (%)
サルモネラ属菌						
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 (ブレイクポイントは $32 \mu\text{g/mL}$)、CTF : セフトオフル (ブレイクポイントは $8 \mu\text{g/mL}$)

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 β -ラクタマーゼ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 β -ラクタマーゼ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、371 : 追加資料 33、116)

【9/1 WG 指摘事項】鶏肉のデータは参考データではなく、本文のデータとすべき。

【事務局より】御指摘に従い、鶏肉のデータのタイトルから (参考) を削除しました。

(3) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

① サルモネラ属菌 (参考)⁵

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性について疫学的に分析したところ、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 Surveillance 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-MDR AmpC 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 州から抽出された多剤耐性の *Salmonella* Newport (以下 Newport-MDR AmpC という。) 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であった。このことから、Newport-MDR AmpC 感染患者は、抗菌剤を服用し、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

⁵ 一例報告であり、ヒトの腸内細菌叢への定着を直接的に示すデータではないため参考データとした。

230 : 資料 218)

【事務局より】本データについては「参考」となりましたので、記載を整理しました。

② 大腸菌

スウェーデンの報告で、長期療養施設における ESBL 産生大腸菌の集団発生事例（原因不明）では、患者の糞便から ESBL 産生大腸菌が 4 年以上分離され続けることが報告されている。（参照 366 : 追加資料 111）この他、ESBL 産生大腸菌の感染患者では、ESBL 産生大腸菌が長期間糞便から分離されることが報告されている。（参照 365～370 : 追加資料 110～115）一方で、[V. 4. (2) ③]で述べたとおり、牛及び豚肉由来大腸菌のセフトキシム耐性率はきわめて低く、また鶏肉由来 ESBL 産生大腸菌とヒト由来 ESBL 産生大腸菌の関連性は示されていない。（参照 371 : 追加資料 116）

【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、事務局で追記致しました。御確認をお願いいたします。

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トキシムの属する第三世代セファロスポリン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。

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、サルモネラ属菌による食中毒は 2006～2008 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）

[III. 6. (3) ①]に記載したとおり、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）

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、患者の症状が消失するのに要した日数は平均 7.6 日（要した日数の範囲 : 3～13 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 : 資料 88) 2000～2011 年に、10 例の死亡事例も報告されているが、2012 年以降に死亡例は報告されていない。(参照 310 : 追加資料 55) 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 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 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、198 : 資料 197、198)

(2) 大腸菌感染症

① 発生原因及び発生状況

食品を介してヒトに伝達された大腸菌がヒトの腸内細菌叢として定着し、医療環境等を汚染して感染症の原因となったという直接的な知見は現在までのところ得られていないが、近年、大腸菌等のグラム陰性桿菌で、ESBL 等の各種 β -ラクタマーゼを産生する株が増加し、治療難渋化の原因となっている。(参照 373、374 : 追加資料 118、119) ESBL 産生大腸菌は、院内感染起因菌として様々な臨床材料や病院内の環境から分離される。ヒトの医療分野における国際的な薬剤耐性菌サーベイランスである SENTRY 薬剤耐性サーベイランスプログラムの結果では、日本において臨床現場で分離された大腸菌のうち、ESBL 産生大腸菌の占める割合は 2.4%であった。(参照 375 : 追加資料 120) しかし、ESBL の検出頻度は病院ごと、地域ごとに異なる。近年、ESBL 産生大腸菌のうち、CTX-M 型 β -ラクタマーゼ産生株が世界の主流となっているが、これは環境から家畜、そしてヒトにまで広く分布している。CTX-M 型 β -ラクタマーゼ 産生株が他の β -ラクタマーゼ産生株と大きく異なる点は、院内のみならず市中からも分離されることである。(参照 208 : 資料 204)

大腸菌による感染症は、尿路感染症、創傷・手術創感染、肺炎、敗血症等多岐にわたる。尿路感染症は主として細菌の上行性感染による。原因菌の大半は腸管由来の細菌であり、全体として外尿道口の汚染を受けやすい女性の頻度が高い。尿路感染症の起因菌のうち、もっとも頻度が高いのが大腸菌である。(参照 372 : 追加資料 117)

② 重篤度

ESBL 産生大腸菌が糞便等から検出された場合であっても、感染防御能力の正常な人では腸炎などを発症することはない。ESBL 産生大腸菌の感染が問題となるのは、細菌に対する抵抗力が弱っている白血病等の血液疾患やがん等の手術後の患者、未熟児、慢性の呼吸器疾患等で長期間入院している高齢の患者の中で、肺炎や敗血症等の細菌感染症を発症した場合である。ESBL 産生菌による感染症にかかった場合、大腸菌等のグラム陰性桿菌はエンドトキシンを産生するため、これによる敗血症はエンドトキシンショックを引き起こす。(参照 374 : 追加資料 119) 有効な抗菌剤による治療に切り替えないと死亡につながる危険性があるが、早期に適切な治療を行えば死亡率を減少させることが可能である。(参照 376 : 追加資料 121)

ESBL 産生大腸菌による尿路感染症に関しては、腎盂腎炎などを続発しない限り通常では敗血症等の重篤な病態に至る例は少ない。(参照 377 : 追加資料 122) しかし、国内では、第一選択薬として用いられた抗菌剤が効かずに敗血症性ショックに陥った

という症例も報告されている。(参照 373 : 追加資料 118)

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

(1) サルモネラ感染症

① 治療方針及び第一選択薬

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、この感染は無治療で治癒することから、抗菌剤投与は推奨されていない。(参照 85 : 資料 85)

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・トリメトプリム配合剤、フルオロキノロン系抗菌剤又は第三世代セファロスポリンが処方される。(参照 86、88 : 資料 86、88)

② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

ハザードである薬剤耐性サルモネラ属菌によって本症が発症し、その治療薬としてセファロスポリン系抗生物質が投与された場合、治療期間が長引いたり、重症化する等の悪影響を及ぼす可能性は否定できない。しかし、本症のような感染性胃腸炎に対しては対症療法が優先されていることや、第一選択薬である 3 剤の系統が異なるため、お互いが代替治療薬として補完しあうと考えられること等から、本症の起因菌が薬剤耐性菌であったとしても、治療は可能であると考えられる。ただし、*S. Typhimurium* において、アンピシリン耐性を示す株が少なくないほか、フルオロキノロン系抗菌性物質や第三世代セファロスポリンに高度耐性を示す株等が分離されていることが危惧される。(参照 106、262、265 : 資料 106、追加資料 11、14)

(2) 大腸菌感染症

① 治療方針及び第一選択薬

ESBL 産生大腸菌が患者から分離された場合、それが感染症の原因となっているのか、単に定着しているのかを見極める必要がある。その上で、総合的に治療の必要性を判定する。ESBL 産生大腸菌による感染症治療の第一選択薬は、セファマイシン系やカルバペネム系抗生物質である。フルオロキノロン系抗菌性物質も有用な抗菌剤であるが、ESBL 産生株はフルオロキノロン系抗菌性物質にも同時に耐性を示す菌株が多い。(参照 208 : 資料 204) また、尿路感染症においては、フルオロキノロン系抗菌性物質及び新経口セフェム系抗生物質が第一選択薬である。(参照 376 : 追加資料 121)

② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

大腸菌による感染症の治療薬として、第三世代セファロスポリン以外にも推奨薬がある。しかし、尿路感染症の治療においては第三世代セファロスポリンも第一選択薬とされており、起因菌の薬剤感受性が特定されていない時点で第三世代セファロスポリンが使用される可能性がある。その際、起因菌がハザードである薬剤耐性大腸菌であった場合には、症状の重篤化、治療期間が長引く等の悪影響を及ぼす可能性は否定できない。(参照 373 : 追加資料 118)

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

セフトリオキサムが牛及び豚に使用された場合に選択される薬剤耐性菌（ハザード）が、ヒト臨床分野における耐性菌の発現に対して、どの程度影響を及ぼしているかは不明であるが、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が調査されている。

（1）サルモネラ属菌

日本において 1994～2002 年にヒトから分離されたサルモネラ属菌のセファロスポリン系抗生物質の耐性率は、0～3.7%以下であることが報告されている（表 58）。（参照 197～201：資料 197～201）

1995～2004 年にヒトから臨床分離されたサルモネラ属菌 483 分離株のうち、1 株がセフトリオキサムに耐性だったとの報告がある。（参照 189：資料 189）

表 58 1994～2007 年のヒト臨床由来サルモネラ属菌のセファロスポリン系抗生物質に対する薬剤耐性の状況（日本）

薬剤名	1994 年	1996 年	1998 年	2000 年	2002 年	2004 年	2007 年
調査株数	107	154	99	165	186	320	210
CEC	3.7	2.6	0	0	0	0.9	1.4
CTM	0	0.6	0	0	0.2	0.9	1.4
CDR	0	0.6	0	0	0.2	0.9	1.4
CVA/AMPC				6.1	6.5	1.9	2.9
CAZ						0.0	1.4
CTX						0.0	1.4

CEC：セフトリオキサム、CTM：セフトリオキサム、CDR：セフトリオキサム、CVA/AMPC：クラブラン酸/アモキシシリン、CAZ：セフトリオキサム、CTX：セフトリオキサム

（2）大腸菌

日本において 1994～2002 年にヒトから分離された大腸菌のセファロスポリン系抗生物質の耐性率は、0.3～39.9%以下であることが報告されている（表 59）。（参照 197～201：資料 197～201）

2008 年以降の厚生労働省の院内感染対策サーベイランス（JANIS）の検査部門の調査結果では、大腸菌における臨床検体分離株のセファロスポリン系抗生物質の耐性率は、3～26.9%であった（表 60）。（参照 378：追加資料 123）

表 59 1994～2007 年のヒト臨床由来大腸菌のセファロスポリン系抗生物質等に対する薬剤耐性の状況（日本）（参照 197～201：資料 197～201）

薬剤名	1994 年	1996 年	1998 年	2000 年	2002 年	2004 年	2007 年
調査株数	387	357	363	504	696	1,105	743
CEC	15.2	9.5	8.3	10.1	8.2	8.8	13.7
CTM	5.7	3.4	0.3	2.4	4.6	4.7	11.3
CDR	11.1	7.6	7.4	9.5	8.0	8.1	12.9
CVA/AMPC				26.8	39.9	10.3	7.5

CAZ						0.7	2.2
CTX						1.6	6.6

表 60 2008～2013 年のヒト臨床由来大腸菌のセファロスポリン系抗生物質等に対する薬剤耐性の状況（日本）（参照 378：追加資料 123）

薬剤名		2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年
CAZ	調査株数	71,606	83,864	88,015	123,606	142,470	161,163
	耐性率 (%)	3	3	4	3.6	5.2	5.5
CTX	調査株数	59,911	69,082	70,315	99,543	113,383	124,473
	耐性率 (%)	9	10	13	14.8	16.6	17.8
CEZ	調査株数	71,481	83,245	88,399	122,803	141,589	161,397
	耐性率 (%)	19	20	22	24.4	26.2	26.9

CEC：セファクロール、CTM：セフォチアム、CDR：セフジニル、CVA/AMPC：クラブリラン酸/アモキシリン、CAZ：セフトアジジム、CTX：セフトアキシム、CEZ：セフトアゾリン

VII. 食品健康影響評価

1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方

評価指針（参照 253：追加資料 2）に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時点での知見から、特定したハザードの定性的な評価を実施した。

各評価に当たっては、原則として、表 61 に示した考え方に基づき、主に三つの判断項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、総合的に評価することとした。

表 61 発生評価、暴露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方

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

	り判断 ○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「小」3項目	「無視できる程度」：ハザードの暴露を受ける可能性及びその程度は無視できる程度である。
影響評価	① 対象薬剤が、「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けがⅠ（きわめて高度に重要）」かつ「当該疾病の推奨薬」であるか ② ハザードに起因する感染症の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）が懸念されるか ③ その他要因（代替薬の状況、医療分野の薬剤耐性の状況等）が懸念されるか ①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい（①は該当する）「大」 ○懸念が中程度（①はどちらか一方のみ該当する）「中」 ○懸念が小さい（①はどちらも該当しない）「小」	「大」2項目以上	「高度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度も大きい。
		「大」1項目又は「中」2項目以上	「中等度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は中程度である。
		「大」0項目かつ「中」1項目	「低度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があるが、その程度は小さい。
		「小」3項目	「無視できる程度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度は無視できる程度である。

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）

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耐性に大きく影響するのはプラスミド上のβ-ラクタマーゼ遺伝子であり、これらが細菌間で伝達され、薬剤耐性菌の選択を助長する可能性があると考えた（それぞれ懸念は中程度）。

（2）ハザードとなりうる細菌の感受性分布

牛及び豚由来サルモネラ属菌及び大腸菌では、セフトチオフル又はセフトキシム耐性菌が認められているものの、耐性率やMICの範囲に大きな変動は認められておらず、感受性は維持されているものと考えた（それぞれ懸念は小さい）。

（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）

牛及び豚に使用するセフトチオフル製剤については、承認事項における使用期間や使用方法の限定、法令による獣医師の関与の義務付け等の適正使用の確保のための措置、市販後における耐性菌の状況に関する調査・報告等の義務付け、全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査等が措置されている。セフトチオフル製剤が牛及び豚に適切に使用される限りにおいて、薬剤耐性菌のサルモネラ属菌及び大腸菌の発生について、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないものと考えた（それぞれ懸念は小さい）。

なお、今回の評価対象であるセフトチオフルナトリウム製剤について、肉用鶏の種卵へのワクチン接種時に使用されていた。このような使用は、生産者により2012年に

中止された。国内の肉用鶏由来大腸菌のセフトオフル及びセフトタキシムに対する耐性率が 2004 年から上昇し、2011 年をピークとして、以降減少が認められており、このようなセフトオフル製剤の使用は、薬剤耐性大腸菌の選択について懸念を生じさせる要因となる可能性がある。

(4) 発生評価の結果

発生評価の結果を表 62 に示した。サルモネラ属菌及び大腸菌について、薬剤耐性菌が選択される可能性があるが、牛及び豚にセフトオフル製剤が適切に使用される限りにおいて、その程度は低度と考える。

表 62 発生評価の内容

区分	評価項目		サルモネラ属菌	大腸菌
発生評価	評価結果		低度	低度
	各項目の評価	①ハザードの出現に係る懸念	中程度	中程度
		②ハザードの感受性に係る懸念	小さい	小さい
		③その他要因に係る懸念	小さい	小さい

3. 暴露評価について

(1) ハザードの生物学的特性

サルモネラ属菌及び大腸菌は牛及び豚の腸内に存在し、かつ食肉で生存が可能であることから、ハザードである薬剤耐性のサルモネラ属菌及び大腸菌が食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられた。抵抗性、生残性、増殖性等の生物学的特性については、一般的な細菌の範囲であると考えた（それぞれ懸念は中程度）。

(2) ハザードによる食品の汚染状況

サルモネラ属菌については、牛肉及び豚肉における陽性率は低く、第三世代セファロスポリン耐性菌の割合は更に低い。大腸菌については、陽性率が概ね 60%と比較的高いが、第三世代セファロスポリン耐性菌の割合は低い。牛肉及び豚肉が適切に管理される限りにおいては、薬剤耐性のサルモネラ属菌及び大腸菌による汚染はさらに少ないと考えた（それぞれ懸念は小さい）。

(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）

牛肉及び豚肉が適切に管理及び消費される限りにおいては、サルモネラ属菌及び大腸菌について、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないと考えた。また、薬剤耐性のサルモネラ属菌及び大腸菌が原因となる食中毒については、調理前の手洗いや食材を十分加熱する等の一般的な食中毒対策により感染が予防できるものと考えた（それぞれ懸念は小さい）。

なお、鶏肉については、食鳥処理場及び市販の鶏由来食品での大腸菌の陽性率が高く、セフトオフル及びセフトタキシムに対する耐性率が菌も牛及び豚由来食品と比較して高率であった。薬剤耐性大腸菌に汚染された鶏由来食品の摂取が直接尿路感染症

等を引き起こすわけではないが、鶏由来食品における薬剤耐性大腸菌の汚染について、更に注意が必要である。

(4) 暴露評価の結果

暴露評価の結果を表 63 に示した。サルモネラ属菌及び大腸菌について、薬剤耐性菌による暴露を受ける可能性があるが、一般的な食中毒対策等により、牛及び豚由来食品が適切に管理及び消費される限りにおいては、暴露の程度は低いと考えた。

ただし、サルモネラ属菌及び大腸菌において、セフトオフル又はセフトキシム耐性率や食品の汚染率が上昇すること等により、暴露のリスクが高まる可能性もあることから、それらに関する情報収集は重要であると考ええる。

表 63 暴露評価の内容

区分	評価項目		サルモネラ属菌	大腸菌
暴露 評価	評価結果		低度	低度
	各項目の評価	①生物学的特性に係る懸念	中程度	中程度
		②食品の汚染状況に係る懸念	小さい	小さい
		③その他要因に係る懸念	小さい	小さい

4. 影響評価について

(1) 当該疾病治療における重要度

食品安全委員会が決定した「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において、第三世代セフェム系抗生物質は、「ランク I（きわめて高度に重要）」とされている。また、第三世代セファロスポリンは、サルモネラ感染症に対して用いられる事が多い（ランク I かつ推奨薬、どちらも該当）。大腸菌感染症については、尿路感染症の場合は推奨薬とされている（ランク I かつ推奨薬、どちらも該当(尿路感染症のみ)）。

(2) 当該疾病の重篤性

サルモネラ感染症については、食品を介した感染症の発生数が多いとともに、症状が重篤化する可能性は否定できないと考えた（懸念は大きい）。

大腸菌感染症については、食品を介した感染症の明確な発生件数は不明である。しかし、例えば ESBL 産生大腸菌が院内感染の起因菌となった場合には治療の難渋化が予想される（懸念は中程度）。

(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）

サルモネラ感染症については、第三世代セファロスポリンとは系統の異なる代替薬が存在しているほか、医療分野における第三世代セファロスポリンに対する耐性率も低く維持されていると考えたことから、大きな懸念を生じさせる要因は現時点ではないと考えた（懸念は小さい）。

尿路感染症を除く大腸菌感染症については、一般的には抗菌剤による治療は用いられず、抗菌剤が使用される場合も第三世代セファロスポリンとは系統の異なる抗菌性物質が推奨薬とされている。尿路感染症については第三世代セファロスポリンが推奨

薬とされているが、系統の異なる代替薬も存在する。セフトオフルが牛及び豚に使用された場合に選択される薬剤耐性大腸菌が、ヒト臨床分野における耐性菌の発現に対して、どの程度影響を及ぼしているかは不明であるが、医療分野における第三世代セファロスポリンへの耐性率が近年上昇している（懸念は中程度）。

（４）影響評価の結果

影響評価の結果を表 64 に示した。

医療分野における現状を総合的に考慮すると、薬剤耐性のサルモネラ属菌及び大腸菌に起因する感染症に対する第三世代セファロスポリンの治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は、サルモネラ属菌については高度、大腸菌については中程度であると考えた。

表 64 影響評価の内容

区分	評価項目		サルモネラ属菌	大腸菌
影 響 評 価	評価結果		高度	中程度
	各項目の評価	①重要度ランク I かつ推奨薬	どちらも該当	どちらも該当
		②当該疾病の重篤性に係る懸念	大きい	中程度
		③その他要因に係る懸念	小さい	中程度

５．リスクの推定について

（１）リスクの推定の考え方

評価指針に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時点での評価結果から、ハザードのリスクを推定した。

リスクの推定に当たっては、原則として、表 65 に示した考え方に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価の結果を踏まえ、総合的に判断することとした。

なお、影響評価において極めて重篤性が高いと考えられる悪影響が懸念される場合等にあつては、表の考え方にかかわらず、影響評価の結果の重み付けを高くすること等、リスクを総合的に推定することが必要であるとする。

表 65 リスクの推定の判断の考え方

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

・スコア合計 2～4	低度：ハザードによるリスクは小さい。
・スコア合計 0～1	無視できる程度：ハザードによるリスクは無視できる程度である。

(2) リスクの推定の結果

① サルモネラ属菌

サルモネラ属菌については、セフトオフル製剤を牛及び豚に使用することによりハザードが選択される可能性があり、牛及び豚由来サルモネラ属菌ではβ-ラクタマーゼ産生菌が報告されているが、全体的には MIC 分布に大きな変動は認められず、セフトオフル製剤が適正に使用される限りにおいて、発生評価としては「低度」と判断した。

また、暴露評価においては、薬剤耐性サルモネラ属菌が食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられるが、薬剤耐性サルモネラ属菌の牛及び豚由来食品における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対策により感染が予防できること等から、「低度」と判断した。

影響評価としては、第三世代セフェム系抗菌性物質が「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において「ランク I（きわめて高度に重要）」とされていること、また、系統の異なる代替薬は存在するもののサルモネラ感染症に用いられることが多いこと、さらに、当該感染症の重篤性から、影響評価としては「高度」と判断した。

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、薬剤耐性サルモネラ属菌のによるリスクは中等度と判断した（表 66）。

② 大腸菌

大腸菌については、牛及び豚にセフトオフル製剤を使用することにより薬剤耐性大腸菌が選択される可能性があり、JVARM によるモニタリング調査において、牛及び豚由来株で耐性率が低く推移していることから、発生評価としては「低度」と判断した。

暴露評価においては、薬剤耐性大腸菌が食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられたが、食品を介した暴露が直接感染症を引き起こすものではなく、耐性菌がヒト腸内細菌叢に定着し、医療環境等を汚染して感染症の原因となる可能性はあるが、その程度は低いと考えた。市販の牛及び豚由来食品の大腸菌の陽性率が高いが、第三世代セファロスポリン耐性菌の割合はきわめて低く、暴露評価としては「低度」と判断した。

影響評価としては、第三世代セフェム系抗菌性物質が「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において「ランク I（きわめて高度に重要）」とされていること、また、系統の異なる代替薬は存在するものの大腸菌による尿路感染症に対する推奨薬とされていることから、「中等度」と判断した。

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、大腸菌のハザードによるリスクは「低度」と判断した。（表 66）

表 66 リスクの推定の内容

区分	評価項目		サルモネラ属菌	大腸菌
リスクの推定	評価結果		中等度	低度
	各項目の評価	①発生評価（スコア）	低度(1)	低度(1)
		②暴露評価（スコア）	低度(1)	低度(1)
		③影響評価（スコア）	高度(3)	中等度(2)
		（スコア合計）	(5)	(4)

6. 食品健康影響評価について

以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく現時点での牛及び豚に使用するセフトチオフル製剤の承認及び再審査に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、以下のとおりと考えた。

(1) 評価対象動物用医薬品であるセフトチオフル製剤が、牛及び豚に使用された結果としてハザードが選択され、牛及び豚由来の畜産食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できず、総合的にリスクを推定した結果、リスクの程度は中等度であると考えた。

(2) なお、薬剤耐性菌については、現時点で詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえず、また、リスク評価の手法についても国際的にも十分確立されていないと考えるため、国際機関における検討状況等を含め新たな科学的知見・情報の収集が必要である。

Ⅷ. その他の考察

1. リスク管理措置の徹底について

牛及び豚に使用するセフトチオフル製剤については、今回の評価結果を踏まえ、＜別紙参考＞に示す現在の慎重適正使用の確保のための措置及び薬剤耐性菌に関する情報収集等のリスク管理措置の徹底が図られる必要がある。

なお、肉用鶏においてはセフトチオフルナトリウム製剤が種卵に使用され、肉用鶏由来大腸菌にセフトチオフル及びセフトタキシムに対する耐性菌が選択された懸念がある。このような使用は既に中止されているが、セフトチオフルナトリウム製剤は、牛及び豚を対象動物畜種として承認されたものであり、承認された対象動物以外へのこのような適応外使用は本来の使用方法から逸脱したものであり、厳に慎むべきである。セフトチオフルナトリウム製剤の種卵への使用は生産者により既に中止されているが、肉用鶏由来引き続き第三世代セフトロスポリン耐性大腸菌に対する耐性菌の動向について引き続きモニタリングを行うとともに、このような適応外使用を防ぐような措置が行われないような実効性のある施策が必要である。

2. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて

薬剤耐性菌のモニタリングについては、家畜等への抗菌性物質の使用により選択され

る薬剤耐性菌の評価の実施にあたり、家畜－食品－ヒトという一連の過程の中で薬剤耐性菌の動態をモニタリングすることが有効であり、また、試料の採取方法や薬剤感受性試験等の調査方法が標準化されたデータにより検討することが望ましい。

JVARM における健康家畜由来細菌のモニタリングについては、2007 年までは、国内の都道府県を 4 ブロックにわけて、同じ細菌については、1 年に 1 ブロックずつ調査を行い、4 年で全国を調査するという体制、2008 年からは、大腸菌及びカンピロバクターについては、2 ブロックに分けて、2 年で全国を調査する体制、サルモネラ属菌についてはブロック分けをせず、国内の病性鑑定材料から分離したサルモネラ属菌の調査が行われている。さらに、2010 年からは薬剤感受性試験法がそれまでに寒天平板法から微量液体希釈法に、第三世代セファロスポリンの試験薬剤がセフトオフルからセフトキシムに変更されている。耐性率の経時的変化を確認するために、試験方法の変更による耐性率の変動等についての検討が必要である。

モニタリングを実施する上では、薬剤耐性率に上昇がみられた場合に、それが薬剤耐性菌の増加によるものなのか、もともとの調査定点間における薬剤耐性率の差によるものなのかを判別できるように措置することが特に重要である。また、薬剤耐性率の上昇が確認された場合には、アクティブサーベイランスを実施するための必要なデータを収集する体制が構築されていないことから、家畜に対するセフトオフル製剤の使用と薬剤耐性率の上昇に係る因果関係を確認することが困難である。したがって、今後、全国における薬剤耐性獲得状況を反映できる適切な定点を設定した上で、同じ定点における薬剤耐性菌の調査を継続的に行い、薬剤耐性率の上昇が確認された場合には、アクティブサーベイランスを実施し、セフトオフル製剤の使用と薬剤耐性率の上昇に係る因果関係等を解明することができるシステムを構築していくことが望まれる。

同様に、食品－ヒトにおける全国的モニタリング体制の構築により、家畜等における耐性菌の出現とヒトから分離される耐性菌の比較解析を行い因果関係の解明を行うことも重要である。

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

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

抗菌性物質の使用量のモニタリングデータは、リスク分析の全ての段階で有用である。OIE の抗菌性物質使用量のモニタリングに関するガイドラインや関連する WHO のガイドライン、諸外国の集計方法等を参考として、動物種ごとの抗菌性物質の使用量をモニタリングできる集計方法の検討が必要である。また医療における成分ごとの抗菌性物質の使用状況も、食品健康影響評価における重要な知見となることから、その把握のための方策が講じられることが望ましい。

3. 食品健康影響評価の見直しについて

(1) 承認に係る案件について

評価対象動物用医薬品の承認に当たっては、特に市販後の耐性状況のデータ等を踏まえてリスク評価を実施する必要もあることから、承認後のリスク管理状況やモニタリング調査結果、新たな科学的知見・情報等の収集、検証を行った上で、国際機関等における検討状況等も踏まえ、薬事法に基づく再審査時にそれらの情報に基づき改めて評価を実施する必要があると考える。

(2) 再審査に係る案件について

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

1 <別紙 1 代謝物略称>

2

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

3

4

1
2 <別紙 2 検査値等略称>
3

略称	名称
CIPARS	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
HACCP	危害分析重要管理点
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
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 action 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
6 proteins and β -lactamases. Antimicrobial Agents 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
12 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 ^{14}C -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 desfuroylceftiofur-related
19 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
22 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 in the
25 injection site and edible tissues of swine after im injection of ceftiofur crystalline free acid
26 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. Metabolism ceftiofur (^{14}C 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. Metabolism ceftiofur (^{14}C 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 ギエティス・ジャパン社. Desfuroylceftiofur cysteine disulfide as the free metabolite of
4 ceftiofur in the bovine kidney instead of desacetyl cefotaxime. 1989. (非公表)
- 5 18 ギエティス・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 ギエティス・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 ギエティス・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 ギエティス・ジャパン社. Decline of ceftiofur and desfuroylceftiofur-related metabolites in
13 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 (注射用セフトリオフルナトリウム) 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 ギエティス・ジャパン社. エクセネル注 (注射用セフトリオフルナトリウム) 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 ギエティス・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 ギエティス・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 ギエティス・ジャパン社. Decline of ceftiofur and desfuroylceftiofur-related residues in
25 swine tissues after intramuscular administration of ceftiofur sodium (Naxcel® /Excenel®
26 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 ギエティス・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 ギエティス・ジャパン社. PC-0603b の牛における残留性試験. —飼育、投与、採材及び総括管
31 理—試験番号 PZ070028. 2008. (非公表)
- 32 29 ギエティス・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 ギエティス・ジャパン社. Determination of ceftiofur and desfuroylceftiofur-related residues
35 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 ギエティス・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 ギエティス・ジャパン社. Residue decline of ceftiofur in the injection site and edible tissue
41 of swine administered a sterile suspension of ceftiofur crystalline free acid at 100 mg

- ceftiofur equivalents (CE)/mL by intramuscular injection at a dose of 5 mg CE/kg. 2002.
(非公表)
- 33 ギエティス・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.
(非公表)
- 34 ギエティス・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.
2009. (非公表)
- 35 ギエティス・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.
(非公表)
- 36 ギエティス・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.
2009. (非公表)
- 37 ギエティス・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. (非公表)
- 38 ギエティス・ジャパン社. Tissue residues after intramuscular administration of ceftiofur hydrochloride to pigs at a dose of 3 mg ceftiofur free acid equivalents/kg body weight for three consecutive days. 1995. (非公表)
- 39 Page MGP. Emerging cephalosporins. Expert Opinion on Emerging Drugs. 2007;12:511-524.
- 40 ギエティス・ジャパン社. The ceftiofur metabolites U-75,104 and U-75,202: *in vitro* interactions with penicillin-binding proteins and β -lactamases. 1986. (非公表)
- 41 Norcia LJL, Silvia AM, Hayashi SF. Studies on time-kill kinetics of different classes of antibiotics against veterinary pathogenic bacteria including *Pasteurella*, *Actinobacillus* and *Escherichia coli*. The Journal of Antibiotics. 1999;52:52-60.
- 42 ギエティス・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)
- 43 ギエティス・ジャパン社. *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* from US, Canada, and EU field studies: MBC and time-kill assessments. 2008. (非公表)
- 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.
- 45 ギエティス・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験結果-. (非公表)
- 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 Diagnostic Investigation. 1996;8:332-336.
- 47 ギエティス・ジャパン社. Determination of minimal inhibitory concentrations for ceftiofur and desfuroylceftiofur against *Streptococcus* species using cation adjusted Mueller-Hinton broth with and without the addition of lysed horse blood. 2008. (非公表)
- 48 ギエティス・ジャパン社. Minimum inhibitory concentration determinations for ceftiofur against *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes*, and *Fusobacterium necrophorum* 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 EXCENEL™ 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トオフルの 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
27 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)

- 66 Sjögren E, Kaijser B, Werner M. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated in Sweden: a 10-year follow-up report. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1992;36:2847-2849.
- 67 Bartlett JG. Pocket book of infectious disease therapy. 10th ed. Philadelphia. Williams and Wilkins. 2000:20-41.
- 68 Tajada P, Gomez-Graces J-J, Alós J-I, Balas D, Cogollos R. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* to 12 β -lactam agents and combinations with β -lactamase inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1996;40:1924-1925.
- 69 Blaser MJ. Chapter 194. *Campylobacter* and related species. In: Principle and practice of infectious diseases. Part III. Infectious diseases and their etiologic agents. Editors: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. 4th. ed. New York. Churchill Livingstone. 1995:1948-1956.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 77 National Veterinary Assay Laboratory. Ministry of Agriculture, Food and Fisheries. A report on the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring system -2000 to 2007-. Japan. 2009.
- 78 Ishihara K, Takahashi T, Morioka A, Kojima A, Kijima M, Asai T et al. National surveillance of *Salmonella enterica* in food-producing animals in Japan. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2009;51:35.
- 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 Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;53:266-270.
- 80 Asai T, Esaki H, Kojima A, Ishihara K, Tamura Y, Takahashi T. Antimicrobial susceptibility of *Salmonella* isolates from apparently healthy food-producing animal from 2000 to 2003: the first stage of Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring (JVARM). *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2006;68:881-884.
- 81 Kijima-Tanaka M, Ishihara K, Morioka A, Kojima A, Ohzono T, Ogikubo K et al. A national surveillance of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from food-producing animals in Japan. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003;51:447-451.
- 82 Kojima A, Asai T, Ishihara K, Morioka A, Akimoto K, Sugimoto Y et al. National 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. Atlanta, 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
6 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, Escibano I, Royo G. Available options in the management of
9 non-typhi *Salmonella*. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2004;5:1737-1743.

10 87 Joint Expert Advisory Committee on Antibiotic Resistance (JETACAR). The use of
11 antibiotics in food-producing animals: antibiotic-resistant bacteria in animals and
12 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. 日本内科学会雑誌. 2006;95:2246-2250.

15 89 Stürenburg E, Mack D. Extended-spectrum β -lactamases: implications for the clinical
16 microbiology laboratory, therapy, and infection control. Journal of Infection. 2003;
17 47:273-295.

18 90 Peterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused 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, Tzouveleakis LS. Expanded-spectrum cephalosporin
22 resistance in non-typhoid *Salmonella*. International Journal of Antimicrobial Agents.
23 2004;23:547-555.

24 92 Palermo MS, Exeni RA, Fernández GC. Hemolytic uremic syndrome: pathogenesis and
25 update of interventions. Expert Review of Anti-Infective Therapy. 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 antibiotic 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 salmonellosis - current state and
38 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*. 1987;6:439-445.
- 101 Jones RN, Baquero F, Privitera G, Inoue M, Wiedemann B. Inducible β -lactamase-mediated resistance to third-generation cephalosporins. *Clinical Microbiology and Infection*. 1997;3:S7-S20.
- 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.
- 103 Jones RN, Pfaller MA. Bacterial resistance: a worldwide problem. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 1998;31:379-388.
- 104 Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type β -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46:1-11.
- 105 Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical Microbiology Reviews*. 1995;8:557-584.
- 106 Arlet G, Barrett TJ, Butaye P, Cloeckert A, Mulvey MR, White DG. *Salmonella* resistant to extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology. *Microbes and Infection*. 2006;8:1945-1954.
- 107 Batchelor M, Threlfall EJ, Liebana E. Cephalosporin resistance among animal-associated Enterobacteria: a current perspective. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2005;3:403-417.
- 108 Alvarez M, Tran JH, Chow N, Jacoby GA. Epidemiology of conjugative plasmid-mediated AmpC β -lactamases in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;48:533-537.
- 109 Weill F-X, Lailier R, Praud K, K  rouanton A, Fabre L, Brisabois A et al. Emergence of extended-spectrum- β -lactamase (CTX-M-9)-producing multiresistant strains of *Salmonella enterica* serotype Virchow in poultry and humans in France. *Journal of Clinical Microbiology*. 2004;42:5767-5773.
- 110 Garbarg-Chenon A, Vu Thien H, Labia R, Ben-Yaghlane H, Godard V, Deny P, et al. Characterization of a plasmid coding for resistance to broad-spectrum cephalosporins in *Salmonella* Typhimurium. *Drugs under Experimental and Clinical Research*. 1989;15:145-150.
- 111 Bouabdallah F, Ben Hassan A, Gargouri A, Boudabbous A, Ben Redjeb S. Plasmides conjugu  tifs et non conjugu  tifs chez *Salmonella* serovar *Wien* codant pour une β -lactamase a spectre   largi. *Pathologie Biologie (Paris)*. 1996;44:701-704.
- 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*. *Infection*. 1992;20:158-163.
- 113 Nastasi A, Mammina C, Cannova L. Antimicrobial resistance in *Salmonella Enteritidis*, southern Italy, 1990-1998. *Emerging Infectious Diseases*. 2000;6:401-403.
- 114 Koeck J-L, Arlet G, Philippon A, Basmaciogullari S, Vu Thien H, Buisson Y, et al. A plasmid-mediated CMY-2 β -lactamase from an Algerian clinical isolate of *Salmonella senftenberg*. *FEMS Microbiology Letters*. 1997;152:255-260.

- 1 115 Herikstad H, Hayes PS, Hogan J, Floyd P, Synder L, Angulo FJ, et al.
2 Ceftriaxone-resistant *Salmonella* in the United States. The Pediatric Infectious Disease
3 Journal. 1997;16:904-905.
- 4 116 Allen KJ, Poppe C. Occurrence and characterization of resistance to extended-spectrum
5 cephalosporins mediated by β -lactamase CMY-2 in *Salmonella* isolated from
6 food-producing animals in Canada. The Canadian Journal of Veterinary Research.
7 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
16 cefotaxime in non-typhoidal *Salmonella enterica* in England and Wales. 1998-99. Journal
17 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.
- 21 121 Horton JM, Sing RF, Jenkins SG. Multidrug-resistant *Salmonella* associated with AmpC
22 hyperproduction. Clinical Infectious Diseases. 1999;29:1348.
- 23 122 Winokur PL, Bruggemann A, DeSalvo DL, Hoffmann L, Apley MD, Uhlenhopp EK, et al.
24 Animal and human multidrug-resistant, cephalosporin-resistant *Salmonella* isolates
25 expressing a plasmid-mediated CMY-2 AmpC β -lactamase. Antimicrobial Agents and
26 Chemotherapy. 2000;44:2777-2783.
- 27 123 White DG, Zhao S, Sudler R, Ayers S, Friedman S, Chen S, et al. The isolation of
28 antibiotic-resistant *Salmonella* from retail ground meats. The New England Journal of
29 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
34 multidrug-resistant *Salmonella* serotype Newport infections resistant to
35 expanded-spectrum cephalosporins in the United States. The Journal of Infectious
36 Diseases. 2003;188:1707-1716.
- 37 126 Giles WP, Benson AK, Olsen ME, Hutkins RW, Whichard JM, Winokur PL, et al. DNA
38 sequence analysis of regions surrounding *bla*_{CMY-2} from multiple *Salmonella* plasmid
39 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, et 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
- 12 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 *bla*_{CTX-M} genes in clinical *Salmonella* isolates recovered from human in England and
- 17 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.
- 25 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
10 Japan. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2006;59:144-146.
- 11 144 Shiraki Y, Shibata N, Doi Y, Arakawa Y. *Escherichia coli* producing CTX-M-2 β -lactamase
12 in cattle, Japan. Emerging Infectious 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
15 animals from 1999 to 2002: report from the Japanese Veterinary Antimicrobial
16 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 *bla*_{CMY-2} plasmids carried by
21 *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolates from cattle in the Pacific Northwest.
22 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
25 Environmental Microbiology. 2004;70:1-7.
- 26 149 Zhao S, White DG, McDermott PF, Friedman S, English L, Ayers S, et al. Identification
27 and expression of cephamycinase *bla*_{CMY} genes in *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates
28 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.
31 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 *bla*_{CMY-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 typing, pulsed-field gel electrophoresis, and antimicrobial susceptibility typing

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

resistance to expanded-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli* isolates recovered in a Spanish hospital. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2005;56:1107-1110.

167 147 と重複。

168 Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clinical Microbiology Reviews. 2001;14:933-951.

169 Rice LB, Bonomo RA. β -lactamases: which ones are clinically important? Drug Resistance Updates. 2000;3:178-189.

170 Bush K. β -Lactamases of increasing clinical importance. Current Pharmaceutical Design. 1999;5:839-845.

171 Nordmann P. Trends in resistance among Enterobacteriaceae. Clinical Infectious Diseases. 1998;27:S100-106.

172 Shah AA, Hasan F, Ahmad S, Hameed A. Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of gram-negative bacilli producing extended-spectrum β -lactamases. Research in Microbiology. 2004;155:409-421.

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.

174 Shahada F, Chuma T, Dahshan H, Akiba Sueyoshi M, Okamoto K. Detection and characterization of extended-spectrum β -lactamase (TEM-52)-producing *Salmonella* serotype Infantis from broilers in Japan. Foodborne Pathogens and Disease. 2010;7:715-721.

175 Izumiya H, Mori K, Higashide M, Tamura K, Takai N, Hirose K, et al. Identification of CTX-M-14 β -lactamase in a *Salmonella enterica* serovar Enteritidis isolate from Japan. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2005;49:2568-2570.

176 Dahshan H, Chuma T, Shahada F, Akiba M, Fujimoto H, Akasaka K, et al. Characterization of antibiotic resistance and the emergence of AmpC-producing *Salmonella* Infantis from pigs. The Journal of Veterinary Medical Science. 2010;72:1437-1442.

177 Liebana E, Gibbs M, Clouting C, Barker L, Clifton-Hadley FA, Pleydell E, et al. Characterization of β -lactamases responsible for resistance to extended-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* strains from food-producing animals in the United Kingdom. Microbial Drug Resistance. 2004;10:1-9.

178 136 と重複

179 ギョエティス・ジャパン社. *In vitro* frequencies of spontaneous resistant mutants to ceftiofur (PNU-0064279) against food-borne pathogens, *E. coli* and *Salmonella* spp. 2008. (非公表)

180 Lake R, Hudson A, Cressey P. Risk profile: *Salmonella* (non typhoid) in poultry (whole and pieces).

181 Kinsella KJ, Prendergast DM, McCann MS, Blair IS, McDowell DA, Sheridan JJ. The survival of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 and total viable counts on beef surfaces at different relative humidities and temperatures. Journal of Applied 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, Suhaim R, Kottapalli B, Hill WE, Samadpour M. Thermal inactivation D-
11 and z-values of multidrug-resistant and non-multidrug-resistant *Salmonella* serotypes
12 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
15 surveillance of salmonella in the faeces of pigs in Japan. Zoonoses Public 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 Journal 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
29 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.

- 1 197 山口恵三, 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 ープ. 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
3 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 山口恵三, 大野章, 榎谷総子, 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
6 ランス. 日本抗生物質学術協議会 2005;58:17-44.
- 7 199 Yamaguchi K, Ohno A of the Levofloxacin Surveillance Group. Investigation of the
8 susceptibility trends in Japan to fluoroquinolones and other antimicrobial agents in a
9 nationwide collection of clinical isolates: a longitudinal analysis from 1994 to 2002.
10 Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2005;52:135-143.
- 11 200 山口恵三, 大野章, 榎谷総子, 岩田守弘, レボフロキサシン__サーベイランスグループ. 2000
12 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
13 ランス. 日本抗生物質学術協議会 2003;56:341-364.
- 14 201 山口恵三, 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
15 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
16 受性サーベイランス. 日本抗生物質学術協議会. 2006;59:428-451.
- 17 202 Orriss GD, Whitehead AJ. Hazard analysis and critical control point (HACCP) as a part
18 of an overall quality assurance system in international food trade. Food Control.
19 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
29 cephalosporins by class C β -lactamases. The Journal of Biological Chemistry.
30 2004;279:9344-9352.
- 31 207 Bush K. New β -lactamases in Gram-negative bacteria: diversity and impact on the
32 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 ェ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
38 cephalosporin resistance genes of *Escherichia coli* from diseased food-producing animals
39 in Japan. Acta Veterinaria Scandinavica. 2011;53:52.
- 40 211 Daniels JB, Call DR, Hancock D, Sischo WM, Baker K, Besser TE. Role of ceftiofur in the
41 selection and dissemination of *bla*_{CMY-2}-mediated cephalosporin resistance in *Salmonella*

- 1 *enterica* and commensal *Escherichia coli* isolated from cattle. Applied 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~~
14 ~~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 ゴエティス・ジャパン社. Determination of ceftiofur and desfuroylceftiofur-related residues
19 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
23 (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 江寄英剛. 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
37 resistant *Salmonella* Newport-MDR AmpC transmitted through the domestic US food
38 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
41 outbreaks - United States, 1998-2008. MMWR. 2013;62:1-34.

- 232 US Centers for Disease Control. National Antimicrobial Resistance Monitoring System:
Enteric Bacteria. Human isolates Final Report, 2011. Atlanta, Georgia: U.S. Department
of Health and Human Services, CDC. 2013.
<http://www.cdc.gov/narms/pdf/2011-annual-report-narms-508c.pdf>
- 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*.
2006;8:1891-1897.
- 234 Devasia RA, Varma JK, Whichard J, Gettner S, Cronquist AB, Hurd S, et al.
Antimicrobial use and outcomes in patients with multidrug-resistant and pansusceptible
Salmonella Newport infections, 2002-2003. *Microbial Drug Resistance*. 2005;11:371-377.
- 235 ~~Arlet G, Barrett TJ, Butaye P, Cloeckaert A, Mulvey MR, et al. *Salmonella* resistant to
extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology. *Microbes Infection*.
2006; 8:1945-1954~~
- 236 ギエティス・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
1 月 28 日）.（非公表）
- 237 ギエティス・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
1 月 31 日）.（非公表）
- 238 ギエティス・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
1 月 31 日）.（非公表）
- 239 ギエティス・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
1 月 29 日）.（非公表）
- 240 ギエティス・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
1 月 30 日）.（非公表）
- 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.
- 242 第十六改正日本薬局方. セフォタキシムナトリウム.
- 243 第十六改正日本薬局方. セフチゾキシムナトリウム.
- 244 第十六改正日本薬局方. セフポドキシム プロキシセチル.
- 245 医薬品インタビューフォーム. セフトラジジム静注用 0.5 g 「サンド」、セフトラジジム静注用 1
g 「サンド」.
- 246 Esaki H, Morioka A, Kijima A, Ishihara K, Asai T, Tamura Y, et al. Epidemiological
characterization of *Salmonella* Typhimurium DT104 prevent among food-producing
animals in the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring program.
(1999-2001). *Microbiology and Immunology*. 2004;48:553-556.
- 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
(2004 年 1 月 26 日～2 月 1 日) 掲載.
- 248 107 と重複
- 249 ギエティス・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
資料の概要. 2008 年 6 月 (2010 年 9 月改定).（非公表）
- 250 ギエティス・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.
ファイザー株式会社、2009 年 7 月 (2010 年 12 月改定).（非公表）
- 251 ギエティス・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.

- (非公表)
- 252 The Merck Index, 15th Edition, 2013;p.345.
 - 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
に関する評価指針. 2004.
 - 254 OIE. OIE list of antimicrobials of veterinary importance. 2007.
 - 255 National Veterinary Assay Laboratory. Ministry of Agriculture, Food and Fisheries. A
report on the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring system -2008 to
2011-. Japan. 2013.
 - 256 Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. Guidance for Industry
#152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their
microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
 - 257 Mather AE, Reid SWJ, Maskell DJ, Parkhill J, Fookes MC, Harris SR, et al.
Distinguishable epidemics of multidrug-resistant *Salmonella* Typhimurium DT104 in
different hosts. Science, 2013; 341: 1514-1517.
 - 258 Threlfall EJ. Epidemic *Salmonella* typhimurium DT104- a truly international
multiresistant clone. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2000; 46: 7-10.
 - 259 Izumiya H, Terajima J, Yamamoto S, Ohnishi M, Watanabe H, Kai A, et al. Genomic
analysis of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium definitive phage type 104.
Emerging Infectious Diseases. 2013; 19: 823-825.
 - 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.
 - 261 Douard G, Praud K, Cloeckaert A, Doublet B. The *Salmonella* genomic island 1 is
specifically mobilized *in trans* by the IncA/C multidrug resistance plasmid family. PLoS
ONE. 2010; 12: e15302.
 - 262 Madec J-Y, Doublet B, Ponsin C, Cloeckaert A, Haenni M. Extended-spectrum
 β -lactamase *bla*_{CTM-M-1} gene carried on an IncII plasmid in multidrug-resistant
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
multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Kentucky sequence type 198 from
Southeast Asia harbor *Salmonella* genomic island 1-J variants with a novel insertion
sequence. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2012; 56: 5096-5102.
 - 264 Frye JG, Jackson CR. Genetic mechanisms of antimicrobial resistance identified in
Salmonella enterica, *Escherichia coli*, and *Enterococcus* spp. isolated from U.S. food
animals. Frontiers in Microbiology. 2013; 4: Article 135.
 - 265 Sugawara M, Shahada F, Izumiya H, Watanabe H, Uchida I, Tamamura Y, et al. Change
in antimicrobial resistance pattern in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium
isolates detected in a beef cattle farm. The Journal of Veterinary Medical Science. 2012;
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
7 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-typhi serotype of *Salmonella enterica*.
21 *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
24 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
33 from food animals and humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
34 2001;45:2716-2722.
- 35 281 Yan JJ, Hong CY, Ko WC, Chen YJ, Tsai SH, Chuang CL, et al. Dissemination of *bla*_{CMY-2}
36 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
40 in non-typhoidal *Salmonella* isolated from food-producing animals in China.
41 *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014; 43: 242-247.

- 1 283 Aiken AM, Mturi N, Njuguna P, Mohammed S, Berkley JA, Mwangi I, et al. Risk and
2 causes of paediatric hospital-acquired bacteraemia in Kilifi District Hospital, Kenya: a
3 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
5 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
6 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.
- 13 288 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
14 ザー」. 2012 年 10 月改定.
- 15 289 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
16 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
26 epidemiology of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates from cattle in
27 Hokkaido, Japan: evidence of clonal replacement and characterization of the
28 disseminated clone. *Applied Environmental Microbiology*. 2011;77:1739-1750.
- 29 295 鐺木仁美, 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)
- 35 298 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.
- 39 299 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

- intended for use in food producing species. January 2012. EMA/967448/2011.
- 300 Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards on a request from the European Food Safety Authority on foodborne antimicrobial resistance as a biological hazard. The EFSA Journal (2008);765;1-87.
- 301 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA), European Medicines Agency (EMA), Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Joint Opinion of antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections. Scientific Opinion of the European 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. EFSA Journal 2009;7(11);1372. European Medicines Agency Reference EMEA/CVMP/447259/2009.
- 302 EFSA BIOHAZ Panel. 2013. Scientific Opinion on Carbapenem resistance in food animal ecosystems. EFSA Journal 2013;11(12);3501.
- 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)、関連指標(5-1 品目別自給率の推移)). 平成 26 年 7 月.
- 304 ギエティス・ジャパン社. Safety of CCFA use in dairy cattle with regard to microbiological effects on bacteria of human health concern; A qualitative antimicrobiological risk assessment: Pfizer Animal Health, April 12, 2005. (エクセーデ C を乳牛に使用した場合の耐性菌リスクアセスメント) (非公表)
- 305 ギエティス・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 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耐性菌リスクアセスメント) (非公表)
- 306 ギエティス・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: 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セスメント) (非公表)
- 307 ギエティス・ジャパン社. Reformulated Excenel RTU sterile suspension Guidance 152 Hazard Characterization: Cattle: Pfizer Animal Health, June 20, 2007. (エクセネル RTU 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)
- 308 212 と重複
- 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.
- 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.
- 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料の概要 (非公表)
- 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)
- 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 (非公表)
- 314 33 と重複

1 315 34 と重複
2 316 27 と重複
3 317 28 と重複
4 318 35 と重複
5 319 36 と重複
6 320 29 と重複
7 321 30 と重複
8 322 37 と重複
9 323 38 と重複
10 324 31 と重複
11 325 32 と重複
12 326 Sato T, Yokota S, Okubo T, Usui M, Fujii N, Tamura Y. Phylogenetic association of
13 fluoroquinolone and cephalosporin resistance of D-O1-ST648 *Escherichia coli* carrying
14 *bla*_{CMY-2} from faecal samples of dogs in Japan. Journal of Medical Microbiology.
15 2014;63:263-270.
16 327 Sasaki Y, Usui M, Murakami M, Haruna M, Kojima A, Asai T, et al. Antimicrobial
17 resistance in Shiga toxin producing *Escherichia coli* O157 and O26 isolates from beef
18 cattle. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2012;65:117-121.
19 328 Sato T, Okubo T, Usui M, Yokota S, Izumiyama S, Tamura T. Association of veterinary
20 third-generation cephalosporin use with the risk of emergence of
21 extended-spectrum-cephalosporin resistance in *Escherichia coli* from dairy cattle in
22 Japan. Plos One. 2014;9:e96101.
23 329 Duti L, Irwin R, Finley R, Ng LK, Avery B, Boerlin P, et al. Ceftiofur resistance in
24 *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada.
25 Emerging Infectious Diseases. 2010. 16(1):48-54.
26 330 Endimiani A, Doi Y, Bethel CR, Taracila M, Adams-Haduch JM, O'Keefe A, et al.
27 Enhancing resistance to cephalosporins in class C β -lactamases: impact of Glu214Gly in
28 CMY-2. Biochemistry. 2010. 9;49:1014-1023.
29 331 Power P, Galleni M, Ayala JA, Gutkind G. Biochemical and molecular characterization of
30 three new variants of AmpC β -lactamases from *Morganella morganii*. Antimicrobial
31 agents and chemotherapy. 2006;962-967.
32 332 Wells WG, Woods GL, Jiang Q, Gesser RM for the Protocol 014 and 021 Study groups.
33 Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two
34 randomized, double-blind, multicenter trials comparing ertapenem and ceftriaxone
35 followed by appropriate oral therapy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy.
36 2004;53:Suppl. S2:ii67-ii74.
37 333 Hedge PJ, Spratt BG. Resistance to β -lactam antibiotics by re-modelling the active site of
38 an *E. coli* penicillin-binding protein. Nature. 1985. 318:478-480.
39 334 Madec JY, Poirel L, Saras E, Gourguechon A, Girlich D, Nordmann P, et al. Non-ST131
40 *Escherichia coli* from cattle harbouring human-like *bla*_{CTX-M-15}-carrying plasmids. Journal
41 of Antimicrobial Chemotherapy. 2012. 67:578-581.

- 335 Fischer J, Rodriguez I, Baumann B, Guiral E, Beutin L, Schroeter A, et al.
*bla*_{CTX-M-15}-carrying *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from livestock and food in
Germany. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2014.
- 336 Wieler LH, Semmler T, Eichhorn I, Antao EM, Kinnemann B, Geue L, et al. No evidence
of the Shiga toxin-producing *E. coli* O104:H4 outbreak strain or enteroaggregative *E. coli*
(EAEC) found in cattle faeces in Northern Germany, the hotspot of the 2011 HUS
outbreak area. Gut Pathogens. 2011. 3;17
- 337 Valat C, Haenni M, Saras E, Auvray F, Forest K, Oswald E, et al. CTX-M-15
extended-spectrum β -lactamase in a Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolate of
serotype O111:H8. Applied and Environmental Microbiology. 2011. 1308-1309.
- 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.
- 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.
2000;17:87-96.
- 340 和田洋之, 田邊英子, 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.
- 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.
- 342 Doyle MP, Schoeni JL. Survival and growth characteristics of *Escherichia coli* associated
with hemorrhagic colitis. Applied Environmental Microbiology. 1984; 48:855-856.
- 343 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
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, 秋山真人, 宮本秀樹, 寺井克哉. 腸管出血性大腸菌 O157 に
関する疫学調査. 静岡県環境衛生科学研究所報告. 1999;42:41-48.
- 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
受性.
- 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
調査. 第3回微生物検査を考える研究会. 2011. 11. 27.
- 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
告書. 平成 18~20 年度.
- 350 217 と重複
- 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.

- 1 352 Hughes MK, Yanamara S, SanFrancisco M, Loneragan GH, Miller MF, Brashars MM.
2 Reduction of multidrug-resistant and drug-susceptible *Salmonella* in ground beef and
3 freshly harvested beef briskets after exposure to commonly used industry antimicrobial
4 interventions. *Journal of Food Protection*. 2010;73:1231-1237.
- 5 353 Duffy G, Walsh C, Blair IS, McDowell DA. Survival of antibiotic resistant and antibiotic
6 sensitive strains of *E. coli* O157 and *E. coli* O26 in food matrices. *International Journal of*
7 *Food Microbiology*. 2006;109:179-186.
- 8 354 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)
9 355 ギエティス・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
10 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:
11 1332R-06-07-610. (非公表)
- 12 356 ギエティス・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
13 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)
- 14 357 ギエティス・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
15 有効性及び安全性. 報告書番号: 1123C-06-04-235. (非公表)
- 16 358 ギエティス・ジャパン社. セフトリオフル塩酸塩の物理的・化学的試験に関する資料 (抜粋)
17 (エクセネル RTU の承認申請時の添付資料 2-1). (未公表)
- 18 359 ChemNet > CAS > 80370-57-6 ceftiofur.
19 <http://www.chemnet.com/dict/dict--80370-57-6--jp.html>.
- 20 360 ChemNet > CAS > 103980-44-5 Ceftriaxone hydrochloride.
21 [http://www.chemnet.com/cas/supplier.cgi?terms=103980-44-5&l=jp&exact=dict&f=plist&](http://www.chemnet.com/cas/supplier.cgi?terms=103980-44-5&l=jp&exact=dict&f=plist&mark=)
22 [mark=](http://www.chemnet.com/cas/supplier.cgi?terms=103980-44-5&l=jp&exact=dict&f=plist&mark=).
- 23 361 ChemNet > CAS > 104010-37-9 Sodium Ceftriaxone.
24 [http://www.chemnet.com/cas/supplier.cgi?terms=104010-37-9&l=jp&exact=dict&f=plist&](http://www.chemnet.com/cas/supplier.cgi?terms=104010-37-9&l=jp&exact=dict&f=plist&mark=)
25 [mark=](http://www.chemnet.com/cas/supplier.cgi?terms=104010-37-9&l=jp&exact=dict&f=plist&mark=).
- 26 362 Abraham S, Wong HS, Turnidge J, Johnson JR, Trott D. Carbapenemase-producing
27 bacteria in companion animals: a public health concern on the horizon. *Journal of*
28 *Antimicrobial and Chemotherapy*. 2014;69:1155-1157.
- 29 363 Abraham S, Wong HS, Turnidge J, Johnson JR, Trott D. Carbapenemase-producing
30 bacteria in companion animals: a public health concern on the horizon. *Journal of*
31 *Antimicrobial and Chemotherapy*. 2014;69:1155-1157.
- 32 364 Dowson CG, Coffey TJ, Kell C, Whaley RA. Evolution of penicillin resistance in
33 *Streptococcus pneumoniae*; the role of *Streptococcus mitis* in the formation of a low
34 affinity PBP2B in *S. pneumoniae*. *Molecular Microbiology*. 1993;9(3):635-643.
- 35 365 Apisarnthanarak A, Bailey TC, Fraser VJ. Duration of stool colonization in patients
36 infected with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella*
37 *pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46:1322-1323.
- 38 366 Alsterlund R, Axelsson C, Olsson-Liljequist B. Long-term carriage of extended-spectrum
39 β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*.
40 2012;44:51-4
- 41 367 Papst L, Beovic B, Seme K. Duration of colonisation with extended-spectrum

- 1 β -lactamase-producing *enterobacteria*. Clinical Microbiology and Infection. 2012;18 Suppl
2 1:463
- 3 368 Titelman E, Iversen A, Kais M et al. Duration of faecal carriage of ESBL-producing *E. coli*
4 and *K. pneumoniae* following first-time clinical infection. Clinical Microbiology and
5 Infection. 2012;18 Suppl 1:459.
- 6 369 Tham J, Walder M, Melander E, Odenholt I. Duration of colonization with
7 extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers'
8 diarrhoea. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 2012;44:573-7.
- 9 370 Tängdén T, Cars O, Melhus A, Löwdin E. Foreign Travel is a major risk factor for
10 colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-Type
11 extended-spectrum- β -lactamases: a prospective study with Swedish volunteers.
12 Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2010;54:3564-3568.
- 13 371 Kawamura K, Goto K, Nakae K, Arakawa Y. Molecular Epidemiology of
14 extended-spectrum β -lactamases and *Escherichia coli* isolated from retail foods including
15 chicken meat in Japan. Foodborne Pathogens and Disease. 2014;11:104-110.
- 16 372 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編. II-4-4. (内科系感染症) 尿路感染症-急性単純性腎盂
17 腎炎・膀胱炎. 抗菌薬使用のガイドライン. 第1版. 2008;138-140. 協和企画. 東京.
- 18 373 小島直樹, 佐々木庸郎, 石田順朗, 古谷良輔, 稲川博司, 岡田保誠, 他. 敗血症性ショックに陥
19 った ESBL (extended-spectrum β -lactamase)産生大腸菌による急性前立腺炎の一例. 日本救
20 急医学会雑誌. 2008;19:208-213.
- 21 374 乾佐知子, 中村竜也, 小池千裕. 血液培養から分離された *Escherichia coli* の β -ラクタム薬耐
22 性に関する解析. 日本臨床微生物学雑誌. 2011;21:193-202.
- 23 375 Hirakata Y, Matsuda J, Miyazaki Y, Kamihira S, Kawakami S, Miyazawa Y, et al.
24 Regional variation in the prevalence of extended-spectrum beta-lactamase-producing
25 clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998-2002). Diagnostic Microbiology
26 and Infectious Disease. 2005;52:323-329.
- 27 376 竹末芳生. 抗菌薬治療: De-escalation. 医学のあゆみ. 2008;227:877-880.
- 28 377 堀淳一, 山口聡, 小山内裕昭, 杵渕貴洋, 宇佐美和男, 高橋尚志, 他. Extended-spectrum β -
29 lactamase (ESBL) 産生大腸菌による尿路感染症の臨床的検討. 泌尿器科紀要.
30 2007;53:777-782.
- 31 378 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス事業 検査部門.
- 32 379 光武耕太郎. バンコマイシン耐性腸球菌. 最新医学. 2009; 64(3): 80-85.
- 33 380 財団法人 畜産生物化学安全研究所. 豚における第三世代セフェム剤使用による薬剤耐性菌
34 の発生評価試験. (非公表)
- 35 381 Hiki M, Usui M, Kojima A, Ozawa M, Ishii Y, Asai T. Diversity of plasmid replicons
36 encoding the *bla*_{CMY-2} gene in broad-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli*
37 from livestock animals in Japan. Foodborne Pathogens and Disease. 2013;10:243-249.
- 38

＜別紙参考＞第三世代セファロスポリン製剤における現状のリスク管理措置

現在、リスク管理機関においては、以下に示すような、第三世代セファロスポリン製剤の適正使用確保のための措置及び薬剤耐性菌に関する情報の収集等の措置が講じられている。

（１）承認事項等の取扱い

第三世代セファロスポリンを有効成分とする動物用医薬品については、

① 承認事項及び使用上の注意として、

- ア．効果・効能に定められた適応症の治療のみ使用すること
- イ．用法・用量の厳守、定められた期間以上の連続投与の制限
- ウ．第一次選択薬が無効の症例のみに限り使用すること
- エ．感受性を確認した上で投与すること

を規定

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

③ 薬事法に基づく使用基準（罰則あり）により、用法・用量、対象動物等を限定

④ 使用者に対して以下の事項を帳簿に記載する努力義務を規定

- ア．使用した年月日
- イ．使用した場所
- ウ．使用対象動物の種類、頭羽数及び特徴
- エ．使用した医薬品の名称
- オ．用法及び用量
- カ．使用対象動物及びその生産する乳等を食用に供するためにと殺又は出荷することが出来る年月日等の適正使用のための措置を実施

（２）再審査後における取扱い

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

② 製造販売業者が実施する第三世代セファロスポリン剤の適応菌及び公衆衛生上重要な菌種のモニタリングを実施

（３）農場並びにと畜場及び食鳥処理場における薬剤耐性菌調査の実施

第三世代セファロスポリンを含む動物用抗菌性物質に対する食品媒介性病原細菌（サルモネラ、カンピロバクター）及び指標細菌（腸球菌、大腸菌）における全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査