

(案)

硫酸セフキノムを有効成分とする牛及び豚の注射剤
(コバクタン／セファガード) に係る薬剤耐性菌に関する
食品健康影響評価

2015年11月

食品安全委員会

薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

目次

	頁
○審議の経緯.....	4
○食品安全委員会委員名簿.....	5
○食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員及び専門参考人名簿	5
○要 約.....	6
I. 評価の経緯及び範囲等.....	7
1. はじめに.....	7
2. 経緯.....	7
(1) 評価対象動物用医薬品.....	7
(2) 評価の範囲.....	7
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方.....	8
II. 評価対象動物用医薬品の概要.....	9
1. 評価対象硫酸セフキノム製剤の名称、化学構造、効能・効果等.....	9
(1) 名称等.....	9
(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等.....	9
(3) 有効成分の系統.....	10
2. 硫酸セフキノムの使用状況、規制等.....	10
(1) 使用状況等.....	10
(2) 硫酸セフキノム製剤に関する規制等.....	11
3. 海外における硫酸セフキノム製剤の評価及び使用状況等.....	12
(1) 米国.....	12
(2) 欧州連合 (EU).....	13
III. ハザードの特定に関する知見.....	15
1. 対象動物における硫酸セフキノムの薬物動態.....	15
(1) 牛における硫酸セフキノムの薬物動態.....	15
(2) 豚における硫酸セフキノムの薬物動態.....	20
2. セフキノムにおける抗菌活性の作用機序及びタイプ.....	23
3. セフキノムの抗菌スペクトル及び感受性分布.....	23
(1) 抗菌スペクトル.....	23
(2) 家畜の病原菌 (有効菌種等) に対するセフキノムの MIC 分布.....	25
(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.....	29
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	31
(1) 耐性の基本的機序.....	31
(2) 交差耐性.....	38

(3) ESBL 又は AmpC β -ラクタマーゼ産生サルモネラ又は大腸菌における多剤耐性	40
5. 交差耐性の可能性及び医療分野における重要性	41
6. ハザードの特定に係る検討	41
(1) 感染症病原菌について	41
(2) 常在菌による感染症の検討	42
(3) サルモネラ感染症	43
7. ハザードの特定	43
IV. 発生評価に関する知見	44
1. 畜産現場におけるセフキノム耐性の状況	44
(1) 硫酸セフキノム製剤の使用後における耐性の状況	44
(2) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査	45
(3) 家畜分野における硫酸セフキノム耐性に関するその他の知見	47
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	48
(1) ハザードの耐性機序	48
(2) ハザードの遺伝学的情報	51
(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得	52
(4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性	53
(5) 耐性選択圧	55
(6) 多剤耐性等に関する知見	55
V. 暴露評価に関する知見	56
1. 牛及び豚由来食品の消費量	56
2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性	56
(1) サルモネラ	57
(2) 大腸菌	58
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	58
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	61
(1) 牛及び豚由来食品がハザードとなりうる細菌に汚染される可能性	61
(2) ハザードとなりうる細菌による牛及び豚由来食品の汚染状況	61
(3) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性	64
VI. 影響評価に関する知見	65
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	65
(1) サルモネラ感染症	65
(2) 大腸菌感染症	66
2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するセファロsporin系抗生物質による治療	67
(1) サルモネラ感染症	67

(2) 大腸菌感染症.....	67
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.....	68
VII. 食品健康影響評価.....	70
1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方.....	70
2. 発生評価について.....	72
(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）.....	72
(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布.....	72
(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）.....	72
(4) 発生評価の結果.....	72
3. 暴露評価について.....	73
(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性.....	73
(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況.....	73
(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）.....	73
(4) 暴露評価の結果.....	73
4. 影響評価について.....	74
(1) 当該疾病治療における重要度.....	74
(2) 当該疾病の重篤性.....	74
(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）.....	74
(4) 影響評価の結果.....	74
5. リスクの推定について.....	75
(1) リスクの推定の考え方.....	75
(2) リスクの推定の結果.....	75
6. 食品健康影響評価について.....	76
VIII. その他の考察.....	77
<別紙 検査値等略称>	78
<参照>.....	79

〈審議の経緯〉

○食品安全基本法第24条第1項の規定に基づく案件

	硫酸セフキノムを有効成分とする牛の注射剤 (コバクタン/セファガード) *1 (再審査)
農林水産大臣より 食品健康影響評価要請	2008年1月11日 (19消安第12021号)
要請事項説明	2008年1月17日 (第222回食品安全委員会)

*1 : ADI設定等にかかる評価については答申済(平成20年12月18日付 府食第1363号)。

○食品安全基本法第24条第3項の規定に基づく案件

	硫酸セフキノムを有効成分とする牛及び豚の注射剤 (コバクタン/セファガード) (承認事項変更)
農林水産大臣より 食品健康影響評価要請	2015年10月7日 (27消安第3647号)
要請事項説明	2015年10月13日 (第580回食品安全委員会)

2015年 7月 30日 関係資料の接受

2015年 10月 26日 薬剤耐性菌に関するワーキンググループ(第1回)

2015年 11月 30日 薬剤耐性菌に関するワーキンググループ(第2回)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(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

(2015年6月30日まで)

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

(2015年7月1日から)

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

〈食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員及び専門参考人名簿〉

(2015年10月1日から)

浅井 鉄夫	砂川 富正
荒川 宜親	田村 豊
今田 千秋	戸塚 恭一
植田富貴子	豊福 肇
甲斐 明美	細川 正清
菅井 基行	吉川 泰弘

〈食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ (第1回) 専門参考人名簿〉

池 康嘉

〈食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ (第2回) 専門参考人名簿〉

池 康嘉

要 約

牛及び豚に使用する硫酸セフキノムを有効成分とする動物用医薬品の再審査及び承認事項変更に係る食品健康影響評価のうち、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 I. 評価の経緯及び範囲等

2 1. はじめに

3 本評価は、農林水産省から要請があった牛及び豚に使用する硫酸セフキノムを有効成分
4 とする動物用医薬品についての医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に
5 関する法律¹（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）に基づく
6 再審査及び承認事項変更に係る食品健康影響評価のうち、「当該動物用医薬品を使用する
7 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
8 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
9 安全委員会決定。以下「評価指針」という。）（参照 175：追加資料 1）に基づき、評価を
10 行うものである

11 硫酸セフキノムを有効成分とする動物用医薬品については、硫酸セフキノムと同じセフ
12 アロsporin系抗生物質であるセフチオフルについて、牛及び豚に使用するセフチオフル
13 製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価を 2015 年に行ったことから、今回の評
14 価においては基本的にセフチオフルの評価書における構成等に沿って、硫酸セフキノムを
15 有効成分とする牛及び豚の注射剤についての知見に基づき作成した。（参照 239:追加資料
16 2）

17

18 2. 経緯

19 (1) 評価対象動物用医薬品

20 ①再審査に係る評価要請のあった動物用医薬品

21 農林水産省から医薬品医療機器等法に基づく再審査に係る食品健康影響評価の要
22 請がなされているのは、硫酸セフキノムを有効成分とする牛の注射剤（コバクタン
23 /セファガード）²である。

24

25 ②事項変更承認に係る評価要請のあった既承認の動物用医薬品

26 農林水産省から医薬品医療機器等法に基づく事項変更承認に係る食品健康影響
27 評価の要請がなされているのは、硫酸セフキノムを有効成分とする牛及び豚の注射
28 剤（コバクタン/セファガード）である。

29

30 (2) 評価の範囲

31 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
32 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
33 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
34 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。

35 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

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

² コバクタン及びセファガードは名称のみが異なる同一製剤（一物多名称）である。国内では、コバクタンとして 2000 年 11 月、セファガードとして 2001 年 6 月に動物用医薬品として輸入承認を受けている。

1 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³である薬剤耐性菌の考え方

2
3
4 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）
5 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
6 かを判断する最小発育阻止濃度（MIC）が「耐性」のブレイクポイント（耐性限界値）
7 よりも大きい場合はその薬剤に対して耐性であると判断される。

10月26日WG荒川専門委員指摘事項

日本化学療法学会等では「ブレイクポイント」としてしていますので、修正した方がいいと思います。

←【事務局より】評価書案全体をとおして修正しました。

8 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
9 る考え方に基づき設定されたものが存在しており、各知見によって、薬剤耐性率の判断
10 基準は異なっている場合がある。

11 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
12 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
13 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
14 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。

15 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
16 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
17 （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
18 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
19 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
20 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
21 ると考えられる。

○CLSIのブレイクポイント

22
23 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
24 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
25 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
26 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
27 がある。

○日本化学療法学会のブレイクポイント

28
29 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
30 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
31 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。

○細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

32
33 同一の菌属又は菌種の菌株を多数収集してMICを測定し、その分布が二峰性を示し
34 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。我が国の家畜

³ ハザードとは、ヒトに対する危害因子（リスク要因）であり、本評価では、牛及び豚に硫酸セフキノム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 衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム (JVARM) では、CLSIのブレイク
 2 ポイントを判断基準とするほか、CLSIで規定されていない薬剤については、この細菌
 3 学的 (疫学的) ブレイクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

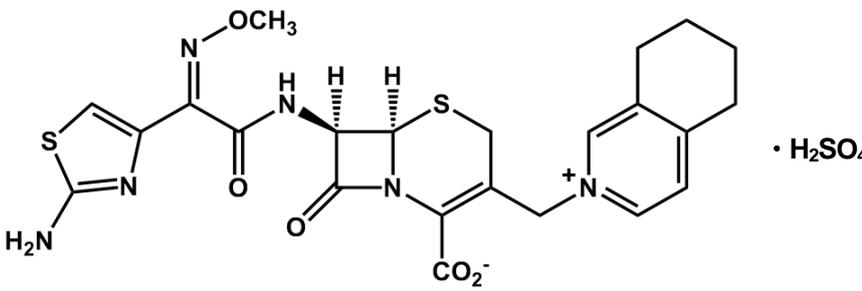
5 II. 評価対象動物用医薬品の概要

6 1. 評価対象硫酸セフキノム製剤の名称、化学構造、効能・効果等

7 (1) 名称等

8 本評価対象の硫酸セフキノムの一般名、化学名、CAS 番号、分子式、分子量及び構
 9 造式を表 1 に示した。(参照 97、115 : 資料 99、追加資料 3)

11 表 1 硫酸セフキノムの概要

一般名	硫酸セフキノム
化学名	(和名) 1-[(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[2-(2-アミノ-4-チアゾリル)グリオキシルアミド]-2-カルボキシ-8-オキソ -5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-3-イル]-メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロキノリニウム ヒドロキシド、分子内錯塩, 7 ²⁻ -(<i>Z</i>)-(O-メチルオキシム), サルフェート (英名) 1-[(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-[2-(2-Amino-4-thiazoly)glyoxylamido]-2-carboxy-8-oxo -5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]-methyl]-5,6,7,8-tetrahydroquinolinium hydroxide, inner salt, 7 ²⁻ -(<i>Z</i>)-(O-methyloxime), sulfate
CAS 番号	No.118443-89-3
分子式	C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₅ S ₂ · H ₂ SO ₄
分子量	626.67
構造式	

12 (2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等

13 今回の評価対象である牛及び豚を対象動物とする硫酸セフキノムを有効成分とす
 14 る動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等の詳細は表 2 に示した。

16 表 2 硫酸セフキノム製剤の使用方法等

薬剤名	硫酸セフキノム	
対象家畜	牛	豚
投与経路	注射 (筋肉内)	
製剤名	コバクタン/セファガード	
有効菌種	マンヘミア ヘモリティカ、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
対象疾病	細菌性肺炎	豚胸膜肺炎
用法・用量	1 mg/kg 体重 (3~5 日間)	1~2 mg/kg 体重 (3 日間)

使用禁止期間	牛（食用に供するためにと殺する前 7 日間）、乳牛（食用に供するために搾乳する前 36 時間）	—
--------	---	---

（3）有効成分の系統

① 有効成分の系統

セフキノムは 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 108：資料 110）セフキノムは、7 位側鎖のオキシイミノ基と 3 位のキノリニウム環側鎖の C-3'位の四級アンモニウムカチオンを特徴とする動物用のセファロスポリン系抗生物質である。（参照 84、231：資料 84、追加資料 4）

10 月 26 日 WG 細川専門委員（欠席）コメント

3 位の複素環またはキノリニウム環が正しいと思います。

←【事務局より】修正しました。

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する。セファロスポリン系抗生物質は、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。このうち、いわゆる第三世代及び第四世代セファロスポリン⁴の中にはオキシイミノ基を 7 位側鎖に保有する薬剤のグループが含まれる。（参照 17、116：資料 17、追加資料 5）

国内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、セフトジジム、セフェピム、セフピロム等がある。（参照 117：追加資料 6）

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セフトチオフルナトリウムを有効成分とする製剤がある。（参照 108：資料 110）

2. 硫酸セフキノムの使用状況、規制等

（1）使用状況等

硫酸セフキノムは、*Pasteurella multocida* 及び *Mannheimia haemolytica* による牛肺炎の治療剤として、ドイツのヘキスト社（現、インターベット インターナショナル社）が開発した。動物用医薬品としての硫酸セフキノム製剤の承認申請に関して

⁴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一～第四世代に分類されている。グラム陰性菌に対する抗菌活性については、第一世代は弱く、第二世代は、腸内細菌科の *Escherichia coli*（大腸菌）及び *Klebsiella pneumoniae*（肺炎桿菌）等に対して抗菌活性がある。第三世代はこれらの腸内細菌科細菌に加え、*Serratia* 属や *Enterobacter* 属等に対しても抗菌活性を示し、第四世代は更に緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）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。第三及び第四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第三及び第四世代は TEM-1（TEM-2）及び SHV-1 等の広域活性の β -ラクタマーゼに安定であることが特徴である。

は、ヒトで使用されるセフピロムが、硫酸セフキノムと同様に、セファロスポリン骨格の7位のアミノチアゾリル・メトキシイミノ基（アミノチアゾリル・オキシム型誘導体）に加え3位の複素環を特徴とすることから、平成元年5月29日付薬事室長通知元-61、「同一系の成分を有効成分とする既承認の医薬品の再審査終了期間が終了した後に承認申請を受付ける」が適用された。このため、本通知にしたがい、セフピロムの再審査期間が終了した後に、動物用医薬品として硫酸セフキノム製剤の承認申請を行い、コバクタンとして2000年11月、セファガードとして2001年6月に動物用医薬品として輸入承認を取得した。その後、再審査申請（2007年2月）が行われた。硫酸セフキノム製剤の効能は、牛の細菌性肺炎であり、豚胸膜肺炎への効能拡大のため、共立製薬株式会社から2005年3月に動物用医薬品輸入承認事項変更承認申請がなされている。

牛用の硫酸セフキノムについては、製剤（油性懸濁注射液）としてのコバクタンが2001年から、またセファガードが2002年から販売開始され、表3に示すように、製剤製造用の原体として年間約27～42kgが流通している。（参照108：資料110）

表3 国内における硫酸セフキノムの販売量実績

年/単位		2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年
原末換算量 (kg)		28.3	27.2	28.0	29.4	40.8	28.8	34.0	41.6	38.3
対象動物別推定割合 (%)	肉用牛	38.7	38.7	39.1	40.8	43	40.8	34.2 41.5	29.3 42.7	34.8 41.3
	乳用牛	61.3	61.3	60.9	59.2	57	59.2	58.5	57.3	58.7

10月26日WG 浅井専門委員指摘事項

牛以外の動物種への使用を除いた表とすべきではないか。

←【事務局より】

申請者から農水省を通じて2011～2013年のデータは誤記であり修正の依頼がありました。

(2) 硫酸セフキノム製剤に関する規制等

硫酸セフキノ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、今後硫酸セフキノムを有効成分とする製剤が承認された場合についても同様に扱われることとなる。

硫酸セフキノム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、医薬品医療機器等法に基づき要指示医薬品に指定されているため、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にあたっては、薬剤耐性菌の発現や選択等を防止する観点から、用法・用量において投与期間を最長で5日以内に限定するとともに、医薬品医療機器等法に

1 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
2 症例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
3 の投与とすること等が規定されている。

4 硫酸セフキノムを有効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
5 上の注意事項は以下のとおりである。

- 6 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。
- 7 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。
- 8 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。
- 9 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
10 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。
- 11 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
12 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。

13 14 3. 海外における硫酸セフキノム製剤の評価及び使用状況等

15 硫酸セフキノム製剤は、1993年にイギリスで動物用医薬品として承認された後、
16 牛の趾間腐爛及び大腸菌性急性乳房炎あるいは子牛の大腸菌敗血症の治療剤、更に、
17 豚にも効能拡大されており、セフキノム感受性菌による豚呼吸器感染症及び乳房炎-
18 子宮炎-無乳症症候群 (MMA) に使用され、EU 諸国をはじめ世界約 60 か国で承認
19 されている。

20 21 (1) 米国

22 米国においては、米国食品医薬品庁 (FDA) の定めた企業向けガイダンス#152 (参
23 照 109 : 資料 111) 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 2006
24 年に作成した。

25 食品健康影響評価書の概要は以下のとおりである。(参照 4 : 資料 4)

26 サルモネラは、食品媒介病原菌であり、カンピロバクターや腸球菌とは異なり硫酸
27 セフキノムに感受性を示す。投与対象動物である牛への硫酸セフキノムの使用によっ
28 て耐性を獲得する可能性がある。リスク評価において、大腸菌は硫酸セフキノムに感
29 受性を示すことから検討対象となったが、大腸菌 O157:H7 以外の大腸菌は、通常、
30 ヒトの食品由来の感染症との関連はない。ガイダンス#152 に基づく FDA のリスクの
31 推定は「medium」であった。その理由は以下のとおりである。

- 32 ① 治療のためのセフキノムの使用によりサルモネラ及び大腸菌が耐性を獲得する可
33 能性は「medium」である (発生評価)。その理由は、a. 使用方法 (非経口的投与、
34 投与期間が短い) 及び投与した牛の腸管における残存量から考えてサルモネラのよ
35 うな腸内細菌に対するセフキノムの抗菌作用は限局される。b. セフキノムは、食
36 用動物において β -ラクタム系抗生物質に対する耐性菌 (ハザード) を選択しない。
37 c. これまでに分離された牛由来細菌についてもセフキノムの感受性に変化は認め
38 られない。d. 一方、食用動物において、伝達可能な ESBLs (Extended spectrum
39 beta-lactamases) 獲得による薬剤耐性菌の出現についてはセフキノムも除外でき
40 ない。

- 1 ② ガイダンス#152によると、ヒトが牛肉を介してサルモネラに暴露される可能性は
2 「medium」である(暴露評価)。牛肉の消費量から潜在的な暴露の可能性は高いが、
3 サルモネラによる牛肉の汚染率は低い。
- 4 ③ セフキノムは、動物用に開発され、動物のみで使用されている。ヒト医薬品にお
5 いては、第四世代のセファロsporin系抗生物質であるセフェピム (cefepime) が
6 承認されて使用されている。ガイダンス#152のAppendix Aは第四世代のセファロ
7 sporinを「highly important」としている(影響評価)。しかしながら、第四世代
8 セファロsporinは食品媒介感染症の原因となる腸管病原菌に対して使用されず、
9 「critically important」にランク付けされていない。第四世代セファロsporinは、
10 その抗菌スペクトルと耐性の状況からヒト医療においては重要であるが、サルモネ
11 ラのような腸管病原菌による感染症に対しては代替治療薬が利用可能である。
- 12 ④ 本リスク評価は、家畜に第四世代セファロsporinであるセフキノムを使用する
13 ことにより、ヒトの医療に及ぼすリスクを評価した。そのため、本評価ではヒト又
14 は獣医領域において第三世代セファロsporinを使用することによる公衆衛生上
15 の懸念を検討、又また、ヒトの医療現場における処方について勧告するものでもな
16 い。

17
18 なお、現時点で米国において、硫酸セフキノムは動物用医薬品として認可されてい
19 ない。その理由は、米国においてはヒト用の医薬品として第四世代のセファロsporin
20 系抗生物質であるセフェピムが重要な位置を占めていること、又また、米国には動
21 物用医薬品としてセフェピムと同じ世代に分類されるセファロsporin系抗生物質
22 製剤の承認が無いこと等からFDAが硫酸セフキノム製剤を承認することを、FDAの
23 獣医諮問委員会 (Veterinary Medicine Advisory Committee) が支持しなかったこと
24 が影響していると考えられる。(参照 233 : 資料 122)

25 26 (2) 欧州連合 (EU)

27 EUにおいては、セフキノムを含む第三及び第四世代セファロsporinがイギリス
28 英国、デンマーク、ドイツ、フランス等 25 か国で主に牛及び豚の注射剤として使用
29 され、抗菌性物質全体の販売量の0.1及び0.2%と報告されている。(参照 214 : 追加
30 資料 99)

31 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
32 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
33 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
34 sporin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、
35 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
36 行っている。(参照 130、216~218 : 追加資料 17、8~10)

37 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
38 sporin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
39 のように結論付けた。(参照 5 : 資料 5)

- 40 ① 欧州において、第三世代セファロsporin耐性の *Klebsiella pneumoniae* や大腸

1 菌等によるヒトの感染症が増加している。

2 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での第三世代
3 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。

4 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
5 しば他の耐性遺伝子とも関連付けられる。

6 ④ 欧州での第三及び第四世代セファロスポリンの動物への使用量のデータは、暴露
7 を適切に評価できるように示されていない。

8 ⑤ 第三及び第四世代セファロスポリンの全身投与は耐性を選択する。

9 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
10 よる影響もある可能性がある。

11 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
12 ポリン耐性菌の暴露を受ける。

13 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
14 に効果がある治療薬の選択肢は限られている。

15 また、今後における活動として、次の提案がされた。

16 ・第三及び第四世代セファロスポリンを含有する全ての製剤について、添付文書に基
17 質拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）産生菌等の薬剤耐性菌を選択し、ヒトの健康上
18 のリスクとなる旨を明記する。

19 ・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
20 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
21 検討し、添付文書に反映させる。

22 ・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
23 て限られた場合を除いて、厳に慎むべきで、効果とリスクを比較しつつ抗菌性物質
24 耐性への特別な注意を払うべきである。

25 ・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
26 インが確実に実施されるような措置をとるべきである。

27 ・承認外使用については厳に慎むべきである。

28 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
29 ること並びに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
30 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
31 で決定された。（参照 215：追加資料 7）

32 ① 適正使用の注意喚起

33 ② 個体への予防的使用の禁止

34 ③ 群単位での限定使用は厳に慎む

35 ④ 対象動物種からの家きんの削除

36 ⑤ 家きんへの承認外使用の禁止

37 ⑥ これらの事項の添付文書への記載

38 ⑦ 効果対リスクの評価では、使用方法を限定すること及び添付文書への注意喚起の
39 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。

40 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

1 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
2 ある。

3 ~~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~~
4 ~~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~~
5 ~~に ESBL 及び AmpC 型 β -ラクタマーゼがペニシリン、第二、第三、第四世代セフェロソ~~
6 ~~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~~
7 ~~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。~~
8 ~~—(参照 130、216～218：追加資料 17、8～10)—~~

9

10月26日 WG 田村専門委員指摘事項

「・・・を行っている。」で終わっていると、結論は?となります。先に審議に必要な情報を記載しているのなら、この文章はもっと前の方が分かりやすいと思います。

←【事務局より】文章を移動しました。

10

11 III. ハザードの特定に関する知見

12 評価指針の第2章第1に基づき、硫酸セフキノムに関する情報から、当該物質を牛及び
13 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
14 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
15 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。

16

17 1. 対象動物における硫酸セフキノムの薬物動態

18 (1) 牛における硫酸セフキノムの薬物動態

19 ① 吸収

20 牛（6～8ヶ月齢、平均体重185kg、去勢雄12頭）に硫酸セフキノムを単回皮下投与
21 （1.0 mg/kg 体重）し、3週間以上の休薬期間を設けた後、単回筋肉内投与（1.0 mg/kg
22 体重）する試験が実施された。筋肉内投与0、3、5、10、15、20、30、45、60分後、
23 1.5、2、3、4、5、6、8、12及び24時間後に血液を採取し、HPLCにより血清中の薬
24 物動態パラメーターが調べられた（表4）。（参照98：資料100）

25

26 表4 牛における硫酸セフキノム単回筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重)	AUC _{0→最終採取時点} ($\mu\text{g} \cdot \text{時間/L}$)	AUC _{0→∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{時間/L}$)	T _{1/2 α} (時間)	T _{1/2 β} (時間)	C _{max} ($\mu\text{g eq/mL}$)	T _{max} (時間)
1.0	16.234 ±2.434	19.061 ±2.689	1.024 ±0.679	2.509 ±0.687	2.981 ±0.461	2.014 ±0.832

27 値は12頭の平均値±標準偏差

28

29 子牛（交雑種、約6ヶ月齢、体重206～234kg、雌7頭）及び泌乳牛（ホルスタイン
30 種、7頭、約3～7歳齢、体重587～747kg）に硫酸セフキノム製剤を単回筋肉内投与（1.0
31 mg/kg 体重）し、投与前、投与1、2、3、6、9、12及び24時間後に血液を採取し、血
32 漿中のセフキノム濃度をバイオアッセイ（検出限界値0.04 $\mu\text{g/g}$ ）により分析した。

33 結果を表5に示した。

1 子牛及び泌乳牛とも同様の薬物動態パラメーターを示した。(参照 100 : 資料 102)

2
3 表5 子牛及び泌乳牛における硫酸セフキノム製剤¹⁾単回筋肉内投与後の薬物動態パラメ
4 ーター

試験群	AUC _t ($\mu\text{g} \cdot \text{時間/L}$)	C _{max} ($\mu\text{g/g}$)	T _{max} (時間)	T _{1/2} (時間)
子牛	5.22±0.62 ²⁾	1.3±0.3	1.6±0.5	2.0±0.4
泌乳牛	6.26±1.70	1.8±0.3	1.4±0.5	1.8±0.4

5 1) 被験薬：セファガード (用量：1 mg/kg 体重)

6 2) 値は7頭の平均値±標準偏差

7
8 牛 (種不明、体重 162.0 kg 及び 172.5 kg、雄 2 頭) に ¹⁴C 標識硫酸セフキノムを 5
9 日間筋肉内投与 (1.16 mg/kg 体重/日) し、全血 (検出限界：0.0216 $\mu\text{g eq/g}$) 及び血漿
10 中 (検出限界：0.0237 $\mu\text{g eq/g}$) の硫酸セフキノム濃度を LSC により分析した (表 6)。

11 全血中濃度は、投与後速やかに上昇し、約 1 時間後に C_{max} に達した。また、投与回
12 数の増加に比例して投与後の C_{max} は高くなった (初回投与後：平均 1.37 $\mu\text{g eq/g}$ 、5 回
13 投与後：平均 1.83 $\mu\text{g eq/g}$)。血漿中濃度は平均で全血中より約 40% 高く、全血中と同様
14 の推移を示した。(参照 101 : 資料 103)

15
16 表6 牛における硫酸セフキノム 5 日間筋肉内投与後の全血中薬物動態パラメーター

パラメーター	1		2	
	初回投与後	5 回目投与後	初回投与後	5 回目投与後
C _{max} ($\mu\text{g eq/g}$)	1.32	1.72	1.43	1.95
T _{1/2} (時間) phase I	1.24	0.97	1.39	1.19
T _{1/2} (時間) phase II	—	—	—	49.2

17 — : 投与から採取までの時間が短かったため分析を実施していない。

18 ② 分布

19 牛 (種不明、体重 162.0 kg 及び 172.5 kg、雄 1 頭/時点) に ¹⁴C 標識硫酸セフキノ
20 ムを 5 日間筋肉内投与 (1.16 mg/kg 体重/日) し、組織中濃度を LSC により分析した
21 (表 7)。

22 最終投与 24 及び 48 時間後の組織中硫酸セフキノム濃度は表 7 のとおりであった。
23 投与部位筋肉が最も高い値を示し (~~C1~~:5.01 $\mu\text{g eq/g}$ ~~又は~~ ~~C2~~:1.96 $\mu\text{g eq/g}$)、腎臓、
24 肝臓がこれに次ぐ濃度で検出された。(参照 101 : 資料 103)

25
26
27 表7 牛における ¹⁴C 標識硫酸セフキノム 5 日間筋肉内投与後の組織内
28 濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)

組織	最終投与後時間 (時間)	
	24	48
心臓	<0.0322	0.0414
肝臓	0.5226	0.4782

腎臓	1.290	1.097
肺	0.1004	0.0816
骨格筋	<0.0352	<0.0352
投与部位筋肉	5.009	1.957
投与部位皮膚	0.7293	0.6382
皮下脂肪	<0.0579	<0.0579
後腹膜脂肪	<0.0515	<0.0515

③ 代謝・排泄

牛（種不明、体重 162.0 kg 及び 172.5 kg、雄 1 頭/時点）に ¹⁴C 標識硫酸セフキノムを 5 日間連続筋肉内投与（1.16 mg/kg 体重/日）し、最終投与後 24 又は 48 時間の尿中及び糞中セフキノム濃度を TLC により分析した。その結果、尿中に排泄された総放射活性率は総投与量の 83～98% であり（表 8）、その主要な排泄物は未変化体のセフキノムであった（89～95%）。（参照 226：資料 117）

表 8 牛における ¹⁴C 標識硫酸セフキノム 5 日間投与後 24 又は 48 時間の尿中及び糞中排泄率（%）

試料	最終投与後時間（時間）	
	24	48
尿	83.43	97.74
糞	4.03	5.02
計	87.46	102.76

④ 残留試験（牛）

牛（試験 I：ホルスタイン種、平均体重 150 kg、雌子牛 25 頭⁵、試験 II：ホルスタイン種、平均体重 132 kg、雌子牛 25 頭⁴）に硫酸セフキノムを 5 日間筋肉内投与（常用量：1 mg/kg 体重/日、2 倍量：2 mg/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。最終投与 4、5、6、7 日後の血漿及び組織中、~~筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、注射部位筋肉及び注射部位周辺筋肉~~のセフキノム濃度をバイオアッセイにより測定した。

投与部位筋肉及び投与部位周辺筋肉を除くすべての組織では、常用量、2 倍量とも最終投与 4 日後において検出限界（0.02 µg/mL 又は µg/g）未満であった。投与部位筋肉及び投与部位周辺筋肉では、最終投与 4 日後に常用量投与群 1 例で 0.02 µg/g が検出されたものの、最終投与 6 日後以降は両投与群の全例で検出限界未満となった（表 9、10）。（参照 103：資料 105）

⁵ 3 頭/投与群、被験物質投与群の 1 頭を含む。

1 表9 牛における硫酸セフキノム5日間筋肉内投与後の組織中セフキノム濃度(試験
2 I) (µg/mL 又は µg/g)

投与量	試料 (n=3)	最終投与後時間(日)			
		4	5	6	7
常用量	血漿	<0.02	<0.02	— ¹⁾	—
	肝臓	<0.02	<0.02	—	—
	腎臓	<0.02	<0.02	—	—
	小腸	<0.02	<0.02	—	—
	筋肉	<0.02	<0.02	—	—
	投与部位筋肉 ³⁾	<0.02~0.02 ²⁾	<0.02	<0.02	—
	投与部位周辺筋肉 ⁴⁾	<0.02	<0.02	—	—
脂肪	<0.02	<0.02	—	—	
2倍量	血漿	<0.02	<0.02	—	—
	肝臓	<0.02	<0.02	—	—
	腎臓	<0.02	<0.02	—	—
	小腸	<0.02	<0.02	—	—
	筋肉	<0.02	<0.02	—	—
	投与部位筋肉 ³⁾	0.05	<0.02	<0.02	—
	投与部位周辺筋肉 ⁴⁾	<0.02	<0.02	—	—
脂肪	<0.02	<0.02	—	—	

- 3 1) —は記載なし。
4 2) 検出限界未満 (<0.02 µg/mL 又は µg/g) 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
5 示した。
6 3) 最終投与部位の注射針刺痕を中心に約 100 g 採取。
7 4) 投与部位筋肉を採取した後、その周辺筋肉を約 200 g 採取。

8
9 表10 牛における硫酸セフキノム5日間筋肉内投与後の組織中セフキノム濃度(試験 II)
10 (µg/mL 又は µg/g)

投与量	試料 (n=3)	最終投与後時間(日)			
		4	5	6	7
常用量	血漿	<0.02	<0.02	— ¹⁾	—
	筋肉	<0.02	<0.02	—	—
	脂肪	<0.02	<0.02	—	—
	肝臓	<0.02	<0.02	—	—
	腎臓	<0.02	<0.02	—	—
	小腸	<0.02	<0.02	—	—
	注射部位筋肉	<0.02~0.08 ²⁾	<0.02	<0.02	—
注射部位周辺筋肉	<0.02~0.02 ²⁾	<0.02	—	—	
2倍量	血漿	<0.02	<0.02	—	—
	筋肉	<0.02	<0.02	—	—
	脂肪	<0.02	<0.02	—	—
	肝臓	<0.02	<0.02	—	—
	腎臓	<0.02	<0.02	—	—
小腸	<0.02	<0.02	—	—	

	注射部位筋肉 ³⁾	<0.02~0.06 ²⁾	<0.02	<0.02	—
	注射部位周辺筋肉 ⁴⁾	<0.02~0.02 ²⁾	<0.02	—	—

1) —は資料中に記載なし。

2) 検出限界未満 (<0.02 µg/mL 又はµg/g) 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。

3) 最終投与部位の注射針刺痕を中心に約 100 g 採取。

4) 注射部位筋肉を採取した後、その周辺筋肉を約 200 g 採取。

⑤ 残留試験 (乳汁)

泌乳牛 (試験 I : ホルスタイン種、体重 505~572 kg、6 頭、試験 II : ホルスタイン種、体重 582~730 kg、6 頭) を用いて硫酸セフキノム製剤を 5 日間筋肉内投与 (常用量 : 1 mg/kg 体重/日、2 倍量 : 2 mg/kg 体重/日) し、残留試験が実施された。投与 12 時間前、最終投与 12、24、36、48、60、72、84、96、108 及び 120 時間後に搾乳した乳汁中のセフキノム濃度をバイオアッセイにより測定した (表 11、12)。

常用量投与群では、最終投与 12 時間後及び 24 時間後の全例が検出限界 (0.02 µg/g) 未満となった。

2 倍量投与群では、最終投与 12 時間後の全例で 0.02 µg/g が検出されたが、最終投与 24 及び 36 時間後では検出限界未満となった。(参照 104 : 資料 106)

表 11 泌乳牛における硫酸セフキノム¹⁾ 5 日間筋肉内投与後の乳汁中セフキノム濃度 (試験 I) (µg/g)

投与量 (n=3)	投与開始前 12 時間	最終投与後時間 (時間)									
		12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
常用量	<0.02 ²⁾	<0.02	<0.02	— ³⁾	—	—	—	—	—	—	—
2 倍量	<0.02	0.02	<0.02	<0.02	—	—	—	—	—	—	—

1) 被験薬 : コバクタン (用量 : 1 mg/kg 体重)

2) 検出限界未満 (<0.02 µg/g) 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。

3) 分析せず

表 12 泌乳牛における硫酸セフキノム¹⁾ 5 日間筋肉内投与後の乳汁中セフキノム濃度 (試験 II) (µg/g)

投与量 (n=3)	投与開始前 12 時間	最終投与後時間 (時間)									
		12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
常用量	<0.02 ¹⁾	<0.02~0.02 ²⁾	<0.02	<0.02	— ³⁾	—	—	—	—	—	—
2 倍量	<0.02	<0.02~0.04 ²⁾	<0.02	<0.02	—	—	—	—	—	—	—

1) 被験薬 : コバクタン (用量 : 1 mg/kg 体重)

2) 検出限界未満 (<0.02 µg/g) 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。

3) 分析せず

1 (2) 豚における硫酸セフキノムの薬物動態

2 ① 吸収

3 豚（ランドレース種、約 11～13 週齢、平均体重 54 kg、去勢豚 3 頭及び雌 3 頭）に
4 硫酸セフキノムを単回筋肉内投与（1.25 mg/kg 体重）し、5 日間の休薬期間を経てから、
5 硫酸セフキノムを単回筋肉内投与（10 mg/kg 体重）した。血漿中のセフキノム濃度を
6 バイオアッセイ（定量限界 20.0 µg/L）により分析した。（参照 99：資料 101）

7 1.25 mg/kg 投与群における C_{max} は 2.504 µg/mL、 T_{max} は 0.55 時間、 $T_{1/2}$ は 1.17 時間
8 であった。10 mg/kg 投与群においては、 C_{max} は 17.34 µg/mL、 T_{max} は 1.49 時間、 $T_{1/2}$
9 は 1.38 時間であった（表 13）。

10
11 表 13 豚における硫酸セフキノム単回筋肉内投与後の薬物動態パラメー
12 ター

投与量 (mg/kg)	T_{max} (時間)	C_{max} (µg/mL)	$T_{1/2}$ (時間)
1.25	0.55±0.32	2.504±0.965	1.17±0.27
10.0	1.49±0.50	17.34±7.01	1.38±0.53

13 値は 6 頭の平均値±標準偏差

14 ② 分布

15 豚（ランドレース種、70 日齢、体重 23 kg、去勢雄 1 頭/時点）に ^{14}C 標識硫酸セ
16 フキノムを 5 日間筋肉内投与（1.17 又は 1.10 mg/kg 体重/日）し、血液、血漿及び組
17 織中濃度を LSC により分析した（検出限界 0.035 µg eq/mL 又は µg eq/g）。
18

19 最終投与 24 時間及び 48 時間後の組織中硫酸セフキノム濃度は表 14 のとおりであ
20 った。最高濃度は投与部位筋肉で認められ、最終投与 24 時間後で 7.81 µg eq/g、最終
21 投与 48 時間後で 7.52 µg eq/g であった。投与部位の皮下脂肪組織を含む皮膚は 0.22
22 及び 0.81 µg eq/g で筋肉より低濃度であった。以下、腎臓、肝臓、肺の順の濃度で検
23 出され、その他の組織は 0.10 µg eq/g 未満であった（表 14）。（参照 102：資料 104）
24

25 表 14 豚における ^{14}C 標識硫酸セフキノムの 5 日間筋肉内投与後の組織中硫酸セフ
26 キノム濃度（µg eq/mL 又は µg eq/g）

最終投与後時間（時間）	24	48
投与量	1.17 mg/kg 体重/日	1.10 mg/kg 体重/日
組織		
血液	0.1305	0.1367
血漿	0.2288	0.1912
心臓	0.0672	0.0612
腎臓	2.2450	2.1570
肝臓	0.6876	0.5695
肺	0.1172	0.0998
骨格筋	0.0239	0.0202
投与部位（筋肉）	7.8100	7.5230
投与部位（皮膚・皮下脂肪）	0.2205	0.8149

皮下脂肪	0.0457	0.0397
腹膜後脂肪	検出限界(0.035)未満	検出限界(0.035)未満

③ 代謝・排泄

豚（ランドレース種、70日齢、体重23kg、去勢雄1頭/時点）に¹⁴C標識硫酸セフキノムを5日間筋肉内投与（1.17又は1.10 mg/kg 体重/日）し、最終投与後24又は48時間の硫酸セフキノムの尿中及び糞中排泄率を表15に示した。

排泄は主に尿を介して行われ、最終投与後24時間までに総投与量の72.42%を排泄した。最終投与後48時間までに総投与量の83.16%を排泄した。糞便からの排泄は総投与量の6.52%、8.70%であった（表15）。（参照102、227：資料104、118）

表15 豚における¹⁴C標識硫酸セフキノム5日間連続筋肉内投与後の尿及び糞便中排泄結果

試料	個体番号	総投与量 (mg eq)	採取時間* (時間)	排泄量 (mg eq)	割合 (%)
尿	1	134.6731	0~120	97.5348	72.42
	2	126.1645	0~144	104.9124	83.16
糞	1	134.6731	0~120	8.7753	6.52
	2	126.1645	0~144	10.9739	8.70

*：採取時間は1回目投与後の時間を示す。

また、最終投与後0~2時間及び最終投与後2~8時間の尿中における総セフキノム量に対する親化合物の割合をTLCにより調べた。その結果、0~2時間の割合はそれぞれ45%及び63%であったが、2~8時間の割合はそれぞれ84%及び80%であった（表16）。残りの放射活性は2、3種類の分解物と思われたが、それ以上のことは不明であった。（参照227：資料118）

表16 豚における尿中代謝結果（TLC）

個体番号	採取時間 (最終投与後時間)	硫酸セフキノム の割合 (%)	分解物の割合 (%)
1	96~98時間 (0~2)	45	55
	98~104時間 (2~8) *	84	16
2	96~98時間 (0~2)	63	37
	98~104時間 (2~8) *	80	20

*：98~102時間は排尿なし（検体なし）

豚における硫酸セフキノムの尿排泄は遅く、投与後48時間経過しないと投与量の大部分が排泄されないことから、5回目の投与後0~2時間の検体は4回目の投与量の残余が主な排泄物であり、長時間アルカリ性環境である尿路に滞留していたため部分的に分解したものと判断された。一方、投与後48時間に排泄された尿は主として未変化体を含んでいたことから、豚における硫酸セフキノムの代謝速度は遅く、また、未変化体の排泄が多いが、尿路のアルカリ性環境に長く停滞するために分解が起こる

1 ものと考えられたと報告されている。(参照 227 : 資料 118)

2
3 **④ 残留試験**

4 豚 (試験 I : 交雑種(LWD)、概ね 2 か月齢、体重 30.7~37.2 kg、去勢雄 1 頭及び雌
5 2 頭/時点、試験 II : 交雑種(LWD)、概ね 2~3 か月齢、体重 35.2~42.5 kg、去勢雄 1
6 頭及び雌 2 頭/時点) を用いて硫酸セフキノム製剤を 3 日間筋肉内投与 (2 mg/kg 体重
7 /日) し、残留試験が実施された。最終投与 6、12 時間、1、2、3 及び 4 日後の~~に~~血漿
8 及び組織中、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、注射部位筋肉、注射部位周辺筋肉のセ
9 フキノム濃度をバイオアッセイにより測定した。

10 投与部位筋肉及び投与部位周辺筋肉を除く筋肉では、いずれの採取時点でも定量限
11 界 (0.016 µg/g) 未満であった。脂肪、小腸、血漿では最終投与 1 日後まで検出され
12 たが、最終投与 2 日後には投与部位筋肉を除き全例で定量限界未満となった。投与部
13 位筋肉では、試験 II において最終投与 3 日後 1 例で 0.016 µg/g 検出されたが、最終投
14 与 4 日後には定量限界未満となった (表 17、18)。(参照 105 : 資料 107)

15
16 表 17 豚における硫酸セフキノム製剤¹⁾ 3 日間筋肉内投与後の組織中セフキノム濃度 (試
17 験 I) (µg/mL 又は µg/g)

試料	最終投与後時間					
	6 時間	12 時間	1 日	2 日	3 日	4 日
血漿	0.074	<0.016	<0.016	— ²⁾	—	—
筋肉	<0.016	<0.016		—	—	—
肝臓	0.28	0.027	<0.016	<0.016	—	—
腎臓	2.0	0.51	0.049	<0.016	<0.016	<0.016
小腸	<0.016~0 .028 ³⁾	<0.016	<0.016	—	—	—
投与部位筋肉 ⁴⁾	1.9	0.89	0.32	<0.016~ 0.017 ³⁾	<0.016	<0.016
投与部位周辺筋肉 ⁵⁾	0.33	0.32	0.047	<0.016	<0.016	<0.016
脂肪	<0.016~0 .028 ³⁾	<0.016	<0.016	—	—	—

18 1) 被験薬 : コバクタン (用量 : 2 mg/kg 体重)

19 2) —は未測定

20 3) 定量限界未満 (<0.016 µg(力価)/g) 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。

21 4) 最終投与の注射針刺入位置を中心に、周囲の筋肉を 100~104 g 採取。

22 5) 投与部位筋肉採材後の周囲筋肉から 100~104 g 採取。

23
24 表 18 豚における硫酸セフキノム製剤¹⁾ 3 日間筋肉内投与後の組織中硫酸セフキノム濃
25 度 (試験 II) (µg/mL 又は µg/g)

試料	最終投与後時間					
	6 時間	12 時間	1 日	2 日	3 日	4 日
血漿	0.048	<0.016	<0.016	— ²⁾	—	—
筋肉	<0.016	<0.016		—	—	—
肝臓	0.26	<0.016~ 0.034 ³⁾	<0.016	<0.016	—	—

腎臓	1.9	0.44	<0.016~ 0.089 ³⁾	<0.016	<0.016	<0.016
脂肪	<0.016	<0.016	<0.016	—	—	—
小腸	<0.016~ 0.018 ³⁾	<0.016	<0.016	—	—	—
投与部位筋肉 ⁴⁾	0.78	0.43	0.27	0.030	<0.016~ 0.016 ³⁾	<0.016
投与部位周辺 筋肉 ⁵⁾	0.23	0.21	<0.016~ 0.048 ³⁾	<0.016	<0.016	<0.016

1) 被験薬：コバクタン（用量：2 mg/kg 体重）

2) 未測定。

3) 定量限界未満（<0.016 µg/g）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。

4) 最終投与の注射針刺入位置を中心に、周囲の筋肉を 100～104 g 採取。

5) 投与部位筋肉採材後の周囲筋肉から 100～104 g 採取。

2. セフキノムにおける抗菌活性の作用機序及びタイプ

セフキノムの属する 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 116：追加資料 5）

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（Penicillin binding protein）と呼ばれる。

β-ラクタム系抗生物質の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。

このため、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 116、119：追加資料 5、11）

3. セフキノムの抗菌スペクトル及び感受性分布

(1) 抗菌スペクトル

セフキノムの各種標準菌株に対する抗菌スペクトルは表 19 に示すように、*Enterococcus faecalis* 及び *Bacillus cereus* を除くグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を示す（表 19）。（参照 91、95：資料 91、95）

表 19 セフキノムの抗菌スペクトル

菌種	菌株名	MIC (µg/mL)	参照
グラム陽性菌			
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	0.5～1.0 ²⁾	91
<i>S. aureus</i>	SG 511	0.391	95
<i>S. aureus</i>	Giorgio	0.313	95
<i>S. aureus</i>	209 P	0.625	95
<i>S. aureus</i>	285	0.625	95
<i>S. aureus</i>	303	0.156	95
<i>Micrococcus luteus</i> (<i>Kocuria rhizophila</i>) ¹⁾	ATCC 9341	0.062	95

<i>Streptococcus pyogenes</i>	308 A	0.015	95
<i>S. pyogenes</i>	T 12 A	0.008	95
<i>S. pyogenes</i>	77 A	0.002	95
<i>Streptococcus agalactiae</i>	— ³⁾	0.062	95
<i>Streptococcus equi</i>	ATCC 6580 C	0.031	95
<i>Streptococcus (Enterococcus) faecalis</i>	ATCC 10541D	62.50	95
<i>Streptococcus (Enterococcus) faecium</i>	—	3.130	95
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	0.195	95
<i>Bacillus cereus</i>	ATCC 9634	50	95
<i>Listeria monocytogenes</i>	—	25	95
グラム陰性菌			
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	0.063~0.125 ²⁾	91
<i>E. coli</i>	V6311/65	0.015	95
<i>E. coli</i>	TEM	0.125	95
<i>E. coli</i>	1507E	0.031	95
<i>E. coli</i>	DC 2	0.015	95
<i>E. coli</i> O4	—	0.031	95
<i>E. coli</i> O26	—	0.015	95
<i>E. coli</i> O55	—	0.031	95
<i>E. coli</i> O78	—	0.031	95
<i>E. coli</i> O86	—	0.031	95
<i>E. coli</i> O114	—	0.015	95
<i>E. coli</i> O126	—	0.031	95
<i>Shigella flexneri</i>		0.008	95
<i>Salmonella</i> Paratyphi A	—	0.031	95
<i>Salmonella</i> Typhi	—	0.031	95
<i>Salmonella</i> Typhimurium	—	0.062	95
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 10031	0.062	95
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 14273	0.078	95
<i>P. mirabilis</i>	112/3	0.625	95
<i>P. mirabilis</i>	174/3	0.062	95
<i>Proteus morganii</i>	938	0.039	95
<i>P. morganii</i>	939	0.078	95
<i>Proteus vulgaris</i>	867	0.391	95
<i>P. vulgaris</i>	868	0.156	95
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 10031	0.062	95
<i>K. pneumoniae</i>	A 9977	0.062	95
<i>K. pneumoniae</i>	477	0.125	95
<i>Haemophilus influenzae</i>	—	0.031	95
<i>H. influenzae</i>	1878 E	0.031	95
<i>H. influenzae</i>	1891 E	0.031	95
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	ATCC 27090	0.016~0.032 ²⁾	91
<i>Histophilus somni</i>	ATCC 700025	≤0.008	91
<i>Pasteurella multocida</i>	—	0.078	95
<i>Citrobacter freundii</i>	ATCC 8090	0.039	95
<i>Enterobacter cloacae</i>	—	0.125	95
<i>E. cloacae</i>	417	0.500	95
<i>E. cloacae</i>	P 99	6.250	95
<i>E. cloacae</i>	1321 E	0.015	95
<i>Serratia marcescens</i>	378	0.015	95
<i>S. marcescens</i>	A 20019	0.078	95
<i>S. marcescens</i>	A 20460	0.078	95

<i>S. marcescens</i>	6093	0.078	95
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027	3.13	95
<i>P. aeruginosa</i>	NCTC 10701	6.250	95
<i>P. aeruginosa</i>	77/2	6.250	95
<i>P. aeruginosa</i>	110/2	3.130	95
<i>P. aeruginosa</i>	880/2	6.250	95
<i>P. aeruginosa</i>	1592E	1.560	95
<i>P. aeruginosa</i>	1771	0.781	95
<i>P. aeruginosa</i>	1771E	0.391	95

- 1) () 内は現在の分類名
 2) 複数回実施した試験における MIC の範囲
 3) 資料中に菌株名の記載なし

(2) 家畜の病原菌（有効菌種等）に対するセフキノムの MIC 分布

① 牛由来病原菌に対するセフキノムの MIC

国内における牛由来病原菌に対するセフキノムの MIC は表 20 のとおりである。(参照 92 : 資料 92)

表 20 国内の牛から分離された病原菌に対する硫酸セフキノムの MIC¹⁾

菌種	菌株数	分離年	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照 : 資料
<i>Pasteurella multocida</i>	25	不明 ¹⁾	0.006~0.025	0.012	0.025	92 : 92
	378	2009~2012	≤0.125	≤0.125	≤0.125	316 : 追 124
<i>Pasteurella</i> (<i>Mannheimia</i>) ²⁾ <i>haemolytica</i>	25 ³⁾	不明 ¹⁾	0.012~0.2	0.05	0.2	92 : 92
	310	2002~2010	≤0.125~0.125	≤0.125	≤0.125	317 : 追 125

- 1) 野外分離株、分離年は不明 (試験実施年は 1996~1997 年)
 2) () 内は現在の分類名
 3) *P. trehalosi* 3 株を含む

【事務局より】

浅井専門委員より資料を御提供頂きましたので追記しました。追記に伴い、「分離年」の列を追加しました。

海外における牛由来病原菌に対するセフキノムの MIC を表 21 に示した。(参照 87 ~90 : 資料 87~90)

表 21 牛由来の病原菌に対するセフキノムの MIC

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
<i>Pasteurella</i> (<i>Mannheimia</i>) ¹⁾ <i>haemolytica</i>	ドイツ	1991~1992 ²⁾	96	≤0.06~0.25	≤0.06	0.12	87 : 87
	ベルギー	1989~1992	37	≤0.06~2	≤0.06	≤0.06	88 : 88
	フランス	1989~1992	5	≤0.06	≤0.06	≤0.06	89 : 89
	オランダ	1991~1992	40	≤0.06~0.5	0.12	0.12	90 : 90
<i>P. multocida</i>	ドイツ	1991~1992 ²⁾	23	≤0.06~0.12	≤0.06	≤0.06	87 : 87

	ベルギー	1989～ 1992	15	≤0.06~4 ⁵⁾	≤0.06	0.12	88 : 88
	フランス	1989～ 1992	165	≤0.06~0.5	≤0.06	0.12	89 : 89
			3 ³⁾	≤0.06	— ⁴⁾	—	89 : 89
オランダ	1991～ 1992	40	≤0.06~0.25	0.12	0.12	90 : 90	

- 1) () 内は現在の分類名。
2) 被験菌株の大多数の分離年。
3) 乳房炎に罹患した牛の乳汁から分離。
4) 記載なし
5) 耐性率 6.7% (ブレイクポイント : 2 µg/mL)

② 豚由来病原菌に対するセフキノムの MIC

国内における豚由来病原菌に対するセフキノムの MIC は表 22 のとおりである。(参照 93 : 資料 93)

表 22 国内の豚から分離された病原菌に対する硫酸セフキノムの MIC

菌種	菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照 : 資料
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> ¹⁾	57	≤0.1~3.12	≤0.1	≤0.1	93 : 93
<i>Pasteurella multocida</i> ¹⁾	38	≤0.1	≤0.1	≤0.1	

1) 豚胸膜肺炎等罹患豚から 1999~2000 年に分離

EU における病豚由来病原菌に対するセフキノムの MIC を表 23 に示した。(参照 39、87、88、90、91 : 資料 39、87、88、90、91)

セフキノムはほぼすべての分離株に対して強い抗菌活性を示した。また、EU 各国間にそれぞれの菌種に対する MIC に違いはみられなかった。(参照 91 : 資料 91)

表 23 豚由来の病原菌に対するセフキノムの MIC

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
<i>Pasteurella (Mannheimia) haemolytica</i> ¹⁾	ドイツ	1991～ 1992 ²⁾	1	≤0.06	— ³⁾	—	87 : 87
<i>P. multocida</i>	ドイツ	1991～ 1992 ²⁾	109	≤0.06~4	≤0.06	0.25	87 : 87
	ベルギー	1989～ 1992	10	≤0.06~0.12	0.12	0.12	88 : 88
	オランダ	1991～ 1992	38	≤0.06~0.12	0.12	0.12	90 : 90
	欧州 ⁴⁾	2000～ 2004	96	≤0.008~0.25	0.016	0.032	91 : 91
<i>Acinetobacillus pleuropneumoniae</i>	欧州 ⁵⁾	1990～ 1993	80	—	≤0.06	0.25	39 : 39
	ドイツ	1991～ 1992 ²⁾	22	≤0.06~>4 ⁸⁾	≤0.06	>4	87 : 87

	ベルギー	1989～ 1992	15	≤0.06～0.25	≤0.06	0.12	88:88
	オランダ	1991～ 1992	21	≤0.06～0.12	≤0.06	≤0.06	90:90
	欧州 ⁶⁾	2000～ 2005	135	≤0.008～0.5	≤0.008	0.032	91:91
<i>Haemophilus parasuis</i>	EU ⁵⁾	1990～ 1993	18	—	0.25	1.0	39:39
	ドイツ	1991～ 1992 ²⁾	9	≤0.06～1	0.25	1	87:87
	フランス	2002～ 2004	19	≤0.008～0.032	0.016	0.032	91:91
<i>Streptococcus suis</i>	ベルギー	1989～ 1992	29	≤0.06～0.12	≤0.06	0.12	88:88
	オランダ	1991～ 1992	20	≤0.06～1	0.12	0.12	90:90
	欧州 ⁷⁾	2000～ 2004	182	≤0.008～0.125	0.016	0.063	91:91

1) () 内は現在の分類名。

2) 被験菌株の大多数の分離年。

3) 記載なし

4) ドイツ (2002～2004年、17株)、ベルギー (2003年、3株)、フランス (2001～2004年、22株)、オランダ (2002～2004年、10株)、デンマーク (2002～2004年、20株)、イタリア (2002～2003年、4株)、スペイン (2004年、2株)、イギリス (2002～2004年、18株)

5) An international multicenter-MIC-study (ベルギー、ドイツ、オランダ及びイギリス)

6) ドイツ (2003～2004年、22株)、フランス (2000～2004年、18株)、オランダ (2000～2004年、18株)、デンマーク (2003～2004年、24株)、イタリア (2003～2005年、14株)、スイス (2002～2004年、20株)、イギリス (2002～2003年、18株)

7) ドイツ (2000～2004年、41株)、ベルギー (2004年、1株)、フランス (2000～2004年、21株)、オランダ (2002～2003年、16株)、デンマーク (2003～2004年、12株)、イタリア (2002～2004年、21株)、スペイン (2000～2004年、15株)、イギリス (2001～2003年、55株)

8) 耐性率 22.7% (ブレイクポイント: 2 µg/mL)

10月26日WG田村専門委員指摘事項

表23のMannheimiaとPasteurellaの由来を確認すること。牛由来かと思えます。

←【事務局より】

資料87、88、90、91を確認しましたが、いずれも「porcine origin」としてデータが記載されておりました。

③ その他の牛及び豚由来細菌に対するセフキノムのMIC

国内におけるその他の牛及び豚由来細菌に対するセフキノムのMICは表24のとおりである。(参照92、93:資料92、93)

1 表 24 国内におけるその他の牛及び豚由来細菌に対するセフキノムの MIC

菌種	動物種	分離年	菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照: 資料
グラム陽性菌							
<i>Staphylococcus aureus</i>	牛	—	9	0.2	0.2	0.2	92 : 92
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	豚	1998~2000	60	≤0.1~0.2	≤0.1	0.2	93 : 93
グラム陰性菌							
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	牛	—	9	0.025~0.05	0.05	0.05	92 : 92

2 — : 記載なし。

3
4
5
6
7
8
9

海外におけるその他の牛及び豚由来細菌に対するセフキノムの MIC は表 25 のとおりである。(参照 38~40、87~91 : 資料 38~40、87~91)

2000~2004 年に米国の牛から分離された 3,984 株の *Salmonella enterica* 全てにおいて、セフキノム耐性株は認められなかったとの報告がある。(参照 40 : 資料 40)

表 25 海外におけるその他の牛及び豚由来細菌に対するセフキノムの MIC

菌種	動物種	分離国	分離年	菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照 : 資料
グラム陽性菌								
<i>Actinomyces</i> spp.	豚	EU ³⁾	1990~1993	36	—	≤0.06	0.25	39 : 39
<i>Staphylococcus aureus</i>	牛 ²⁾	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	29	0.5~2	1	2	87 : 87
		ベルギー	1989~1992	41	0.25~2	0.5	1	88 : 88
		フランス	1989~1992	89	0.5~4	1	1	89 : 89
		オランダ	1991~1992	40	1	1	0.5~2	90 : 90
		フランス	1998~2000	119	0.25~1.0	1.0	1.0	38 : 38
<i>Staphylococcus non-aureus</i>	牛 ²⁾	フランス	1989~1992	9	0.5~1	0.5	1	89 : 89
			1998~2000	52	0.12~2.0	0.5	0.5	38 : 38
coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	牛 ²⁾	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	6	1	4	0.5~4	87 : 87
<i>Staphylococcus hyicus</i>	豚	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	17	0.5~2	1	1	87 : 87
			2000	59	0.25~1.0	0.5	1.0	91 : 91
		ベルギー	1989~1992	5	1	1	1	88 : 88
		フランス	2000~2004	29	0.25~1.0	0.5	1.0	91 : 91
<i>Staphylococcus</i> spp.	豚	EU ³⁾	1990~1993	120	—	1.0	2.0	39 : 39
<i>Streptococcus agalactiae</i>	牛 ²⁾	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	96	≤0.06~0.1	0.12	0.12	87 : 87
		ベルギー	1989~1992	22	≤0.06~0.12	0.12	0.12	88 : 88
		フランス	1989~1992	9	≤0.06~0.25	0.12	0.25	89 : 89
		オランダ	1991~1992	20	≤0.06~0.12	0.12	0.12	90 : 90
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	牛 ²⁾	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	98	≤0.06~4	≤0.06	0.12	87 : 87
		ベルギー	1989~1992	27	≤0.06	≤0.06	≤0.06	88 : 88
		フランス	1989~1992	37	≤0.06	≤0.06	≤0.06	89 : 89

		オランダ	1991~1992	20	≤0.06~0.12	≤0.06	≤0.06	90 : 90
<i>Streptococcus uberis</i>	牛 ²⁾	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	76	≤0.06~>4	≤0.06	4	87 : 87
		ベルギー	1989~1992	33	≤0.06~0.25	≤0.06	0.12	88 : 88
		フランス	1989~1992	86	≤0.06~4	≤0.06	0.12	89 : 89
		オランダ	1991~1992	20	≤0.06~0.12	≤0.06	≤0.06	90 : 90
hemolytic <i>Streptococcus</i>	牛 ²⁾	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	20	≤0.06~>4	0.5	>4	87 : 87
α-hemolytic <i>Streptococcus</i>	豚	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	60	≤0.06~>4	0.12	>4	87 : 87
β-hemolytic <i>Streptococcus</i>	豚	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	15	≤0.06~0.25	≤0.06	0.25	87 : 87
<i>Streptococcus</i> spp.	豚	EU ³⁾	1990~1993	218	—	≤0.06	4.0	39 : 39
	牛 ²⁾	フランス	1998~2000	167	≤0.0015-0.5	≤0.015	0.25	38 : 38
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	牛	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	2	0.25	0.25	0.25	87 : 87
		ドイツ	1991~1992 ¹⁾	16	≤0.06~4	0.25	1	87 : 87
	豚	ベルギー	1989~1992	5	≤0.06~0.5	0.12	0.5	88 : 88
		ドイツ	1991~1992 ¹⁾	9	≤0.06~0.25	≤0.06	0.25	87 : 87
		フランス	2000~2004	19	0.016~0.125	0.063	0.125	91 : 91
イタリア	2000~2005	5	0.016~0.125	—	—	91 : 91		
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	牛 ²⁾	フランス	1989~1992	1	—	—	0.25	89 : 89
グラム陰性菌								
<i>Enterobacteriaceae</i>	豚	EU ³⁾	1990~1993	505	—	≤0.06	0.25	39 : 39
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	牛	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	4	≤0.06~0.12	≤0.06	0.12	87 : 87
	牛 ²⁾	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	19	≤0.06~4	0.12	4	87 : 87
	牛 ²⁾	フランス	1998~2000	23	0.03~0.25			38 : 38
<i>Klebsiella</i> spp.	牛 ²⁾	オランダ	1991~1992	10	≤0.06~0.12	0.12	0.12	90 : 90
<i>Actinobacillus suis</i>	豚	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	3	≤0.06	≤0.06	≤0.06	87 : 87
<i>Citrobacter</i> spp.	牛 ²⁾	オランダ	1991~1992	9	≤0.06~0.12	0.12	0.12	90 : 90
<i>Pasteurella</i> spp.	豚	EU ³⁾	1990~1993	434	—	≤0.06	0.12	39 : 39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	牛	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	4	4~>4	4	>4	87 : 87
	牛 ²⁾	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	33	2~>4	4	>4	87 : 87
	豚	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	1	—	—	>4	87 : 87
	牛 ²⁾	フランス	1998~2000	12	2.0~32	—	—	38 : 38
<i>Pseudomonas</i> spp.	牛 ²⁾	フランス	1989~1992	4	4~>4	4	>4	89 : 89
	牛 ²⁾	オランダ	1991~1992	10	4~>4	4	>4	90 : 90
<i>Salmonella enterica</i>	牛	アメリカ 米国	2000	1,107	—	0.06	0.12	40 : 40
			2001	897	—	0.06	0.5	40 : 40
			2002	702	—	0.12	1	40 : 40
			2003	671	—	0.06	0.5	40 : 40
			2004	608	—	0.06	0.5	40 : 40

— : 記載なし。

1) 被験菌株の大多数の分離年。

2) 乳房炎に罹患した牛の乳汁から分離。

3) An international multicenter-MIC-study (ベルギー、ドイツ、オランダ及びイギリス)

(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病原大腸菌、カンピロバクター及びサルモネラがある。また、薬剤感受性の指標細菌として重要な菌種はグラム陰性菌である大腸

1 菌及びグラム陽性菌である腸球菌である。

浅井専門委員コメント

食品媒介性病原菌として、病原大腸菌を入れるべき。

←【事務局より】修正しました。

2
3
4
5
6
7
8

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

国内における牛及び豚由来のサルモネラ、*Campylobacter coli*、大腸菌及び腸球菌に対するセフキノムの MIC を表 26 に示した。(参照 92、93：資料 92、93)

表 26 国内における牛及び豚由来サルモネラ、*Campylobacter coli*、*E. coli* 及び *Enterococcus spp.* に対するセフキノムの MIC

菌種	動物種	分離年	菌株数	MIC の範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照：資料
<i>Campylobacter coli</i>	豚	1999~2000	60	≤0.1~25	6.25	12.5	93：93
<i>Salmonella spp.</i>	牛	—	12 ¹⁾	0.05~0.2	0.2	0.2	92：92
	豚	1999~2000	60	≤0.1~3.12	≤0.1	≤0.1	93：93
<i>Escherichia coli</i>	牛	— ²⁾	11	0.025~0.05	0.025	0.05	92：92
	豚	1999~2000	60	≤0.1~3.12	≤0.1	≤0.1	93：93
<i>Enterococcus spp.</i>	豚	1999~2000	60	≤0.1~100	12.5	>100	93：93

—：記載なし。

1) *S. Typhimurium* 9 株、*S. Dublin* 3 株。

2) 試験実施期間は 1996~1997 年。被験菌株の分離年は不明。

9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

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

EU における牛及び豚由来のサルモネラ、大腸菌及び腸球菌に対するセフキノムの MIC を表 27 に示した。(参照 38、40、41、87~91：資料 38、40、41、87~91)

1993~1995 年にスペインの牛から分離された大腸菌 195 株に対して、セフキノムの MIC を調査したところ、MIC の分布は ≤0.0625~2 µg/mL、MIC₅₀ は ≤0.0625 µg/mL、MIC₉₀ は 0.125 µg/mL であり、セフキノムに感受性を示したとの報告がある。(参照 41：資料 41)

表 27 EU における牛及び豚由来サルモネラ、大腸菌及び腸球菌に対するセフキノムの MIC

菌種	動物種	分離国	分離年	菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照：資料
<i>Salmonella spp.</i>	牛	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	10	0.12~1	0.12	0.5	87：87
		オランダ	1991~1992	40	0.12~1	0.12	0.5	90：90
	豚	ベルギー	1989~1992	20	≤0.06~4	0.12	2	88：88
<i>Salmonella Typhimurium</i>	牛	ベルギー	1989~1992	60	0.12~0.5	0.12	0.25	88：88
<i>Salmonella Dublin</i>	牛	ベルギー	1989~1992	20	0.12~0.25	0.12	0.12	88：88
<i>E. coli</i>	牛	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	37	≤0.06~1	0.12	0.5	87：87
		ベルギー	1989~1992	40	≤0.06~0.25	0.12	0.12	88：88
		フランス	1989~1992	11	≤0.06~0.25	0.12	0.25	89：89

		スペイン	1993~1995	195	$\leq 0.0625 \sim 2$	≤ 0.0625	0.125	41 : 41
	牛 ²⁾	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	69	$\leq 0.06 \sim >4$	0.12	1	87 : 87
		ベルギー	1989~1992	11	0.12~0.25	0.12	0.12	88 : 88
		フランス	1989~1992	80	$\leq 0.06 \sim 2$	0.12	0.12	89 : 89
		オランダ	1991~1992	40	$\leq 0.06 \sim 0.5$	≤ 0.06	0.12	90 : 90
		フランス	1998~2000	122	0.03~8.0	0.06	0.06	38 : 38
<i>E. coli</i> -hemolytic	豚	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	48	$\leq 0.06 \sim >4$	≤ 0.06	0.25	87 : 87
<i>E. coli</i> -non-hemolytic	豚	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	49	$\leq 0.06 \sim >4$	0.12	0.5	87 : 87
<i>E. coli</i> -Verotoxigenic	牛	ベルギー	1989~1992	20	$\leq 0.06 \sim 0.25$	0.12	0.12	88 : 88
<i>E. coli</i> -Enterotoxigenic	牛	ベルギー	1989~1992	20	$\leq 0.06 \sim 0.25$	0.12	0.12	88 : 88
<i>E. coli</i> -neonatal diarrhoe	牛 ²⁾	ベルギー	1989~1992	60	$\leq 0.06 \sim 0.25$	≤ 0.06	0.12	88 : 88
<i>E. coli</i> -edema disease	牛 ²⁾	ベルギー	1989~1992	60	$\leq 0.06 \sim 1$	0.12	0.25	88 : 88
<i>E. coli</i> (MMA)	豚	フランス	2002~2004	20	0.032~0.25	0.063	0.25	91 : 91
<i>E. coli</i> (other than MMA)	豚	ドイツ	2002~2004	22	0.032~0.25	0.125	0.125	91 : 91
		イギリス	2002~2004	5	0.063~0.25	—	—	91 : 91
		デンマーク	2003~2004	13	0.032~0.125	0.125	0.125	91 : 91
		スイス	2003	22	0.063~0.25	0.125	0.125	91 : 91
		オランダ	2003	1	0.063	—	—	91 : 91
		ベルギー	2004	1	0.125	—	—	91 : 91
		イタリア	2004	16	0.032~0.5	0.125	0.25	91 : 91
		スペイン	2004	1	0.25	—	—	91 : 91
<i>Enterococcus</i> ³⁾	牛 ⁴⁾	ドイツ	1991~1992 ⁵⁾	43	$\leq 0.06 \sim >4$	4	>4	87 : 87
<i>Enterococcus</i> spp.	牛 ⁴⁾	フランス	1989~1992	9	4~>4	>4	>4	89 : 89

- 1 — : 記載なし。
2 1) 被験菌株の大多数の分離年。
3 2) 乳房炎に罹患した牛の乳汁から分離。
4 3) 資料中に spp.の記載なし。
5 4) 乳房炎に罹患した牛の乳汁から分離。
6 5) 被験菌株の大多数の分離年。
7

8 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

9 (1) 耐性の基本的機序

10 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、
11 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。セフキノムも他のセ
12 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
13 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
14 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
15 機序により耐性化する。（参照 94、116、118、123 : 資料 94、追加資料 5、12、13）
16

17 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

18 a. β -ラクタム系抗生物質の研究開発と β -ラクタマーゼ進化の歴史概要

19 β -ラクタム系抗生物質の開発は、1929 年のグラム陽性菌に抗菌活性の強いペニシ

1 リン G (ベンジルペニシリン) の発見とその後の実用化から始まる。その後、大腸
2 菌にも有効な広域活性ペニシリンであるアンピシリン等が開発された。

3 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。
4 1960 年代頃までは、細菌が生産する β-ラクタマーゼは、ペニシリン G とセファロリ
5 ジン (第一世代セファロスポリン) に対する相対的な加水分解能により、それぞれペ
6 ニシリナーゼ又はセファロスポリナーゼと分類され、両薬剤を同程度に分解する酵素
7 が、広域活性 β-ラクタマーゼ (broad-spectrum β-lactamase) とされていた。

8 ペニシリンとセファロリジンを分解するプラスミド性の広域活性 β-ラクタマーゼ
9 である TEM-1 (TEM-2) 及び SHV-1 (Ambler 分子分類のクラス A、Bush & Jacoby
10 の機能分類 2b) 産生菌はそれぞれ 1963 年及び 1974 年に発見され、急速に臨床分離
11 腸内細菌に広がった。これに対応して 1970 年代中頃から、広域活性 β-ラクタマーゼ
12 にも安定なオキシ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、
13 モノバクタム及びカルバペネム等の β-ラクタム系抗生物質の研究開発が始められた。
14 オキシミノセファロスポリンはいわゆる第三世代、第四世代セファロスポリンに含
15 まれる薬剤である。1980 年代後半以降、これらの β-ラクタム系抗生物質、特にオキ
16 シミノセファロスポリンに耐性を持つグラム陰性菌が出現した。それらはプラスミ
17 ド性の TEM-1 (-2) (1988 年報告) 及び SHV-1 遺伝子突然変異株、CTX-M 型株
18 (クラス A)、AmpC (クラス C) 遺伝子発現亢進変異株及び OXA 型 (クラス D)
19 変異株等の広域の各種 β-ラクタム剤に基質特異性を示す β-ラクタマーゼによるもの
20 で急速に世界中に広がった。

21 ESBL (extended-spectrum β-lactamase) は元来、TEM-1 (-2) 及び SHV-1 型の
22 広域活性 β-ラクタマーゼのアミノ酸に置換が生じ、オキシミノセファロスポリン
23 を分解するようになった変異型酵素に対して名付けられたものであるが、その後これ
24 らの広域の基質特異性を示す β-ラクタマーゼも含めて、ESBL と総称されるようにな
25 った。

26 カルバペネム系抗生物質では、1985 年に IPM/CS (イミペネム/シラスタチンナ
27 トリウム) の使用が始まった。これに対し、1988 年に国内で分離されたイミペネム
28 耐性緑膿菌はプラスミド性のメタロ-β-ラクタマーゼの産生がイミペネム耐性に関与
29 している可能性が 1991 年に報告された。また 1991 年に国内で分離されたイミペネ
30 ム耐性の *Serratia marcescens* からイミペネムを分解する IMP-1 が発見された。そ
31 の後、VIM 型 (クラス B)、NDM-1 型 (クラス B)、KPC 型 (クラス A)、OXA 型
32 (クラス D) 等の多様なカルバペネマーゼを産生するグラム陰性菌が出現し、今日
33 臨床上最も警戒される薬剤耐性菌の一つとして世界的な拡がりを見せている。(参照
34 14、17、126、127、129、139、159、219 : 資料 14、17、追加資料 14、15、16、
35 17、18、19)

36 37 b. β-ラクタマーゼの分類と特性

38 プラスミド媒介性の β-ラクタマーゼ産生による耐性獲得は、大腸菌、*K.*
39 *pneumoniae* 及びサルモネラといったグラム陰性の腸内細菌科細菌で多くみられて
40 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

1 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127、
2 139：追加資料15、17)

3 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
4 の相同性に基ついた系統発生的知見(Amblerの分子分類)及びその酵素活性や基質
5 特異性に基づく機能により分類(Bush-Jacobyの機能分類)される(表28)。Ambler
6 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
7 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保有しているため、
8 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
9 ではなく金属イオンであるZn²⁺を有するため、メタロ-β-ラクタマーゼと呼ばれる。
10 各分類の概要は以下のとおりである。(参照14、116、123、124、125、126、127、
11 129、130、131：資料14、追加資料5、13、20、21、14、15、16、22、23)

12 13 (a) クラスAβ-ラクタマーゼ

14 大腸菌、*K. pneumoniae*、*Proteus mirabilis*、サルモネラ等のグラム陰性桿菌
15 が産生するTEM-1(-2)及びSHV-1型酵素とその変異株、CTX-M型酵素及び
16 KPC型等のカルバペネマーゼ等が属する。これらの酵素遺伝子は一般にプラスミ
17 ド上に存在する。

18 TEM-1(-2)、SHV-1はベンジルペニシリンとアンピシリン及び初期のセファ
19 ロスポリン(セファロチン、セファロリジン)を同程度に分解する酵素で、広域
20 活性β-ラクタマーゼである。

21 最初にESBLと名付けられたTEM及びSHV型由来ESBLは、大腸菌で発見
22 されたプラスミド上のTEM-1(-2)遺伝子、*K. pneumoniae*で発見されたSHV-1
23 等の遺伝子に一か所又は数か所の変異が起こり、TEM-1(-2)及びSHV-1型酵
24 素の1~数か所のアミノ酸の置換が生じ、カルバペネム、セファマイシン、オキ
25 サセフェム以外のセファロスポリン系薬剤等の各種β-ラクタム系抗生物質を加水
26 分解することが可能となった一群のβ-ラクタマーゼで、特に第三世代及びセフェ
27 ピム等の第四世代セファロスポリンが含まれるオキシイミノセファロスポリンも
28 分解することが特徴である。

29 CTX-M型β-ラクタマーゼはTEM及びSHV型酵素ESBLのようにTEM-1(-2)、
30 SHV-1に相当するような抗菌活性の狭いESBLの原型の酵素が存在せず、発見さ
31 れた時からセフトキシムやセフトリアキソン等(第三世代セファロスポリン)
32 をよく分解する広域活性β-ラクタマーゼである。また、セファロスポリナーゼ活
33 性をもつ酵素で、TEM及びSHV型ESBLと類似の耐性を賦与する。各種の変異
34 型(CTX-M型)酵素が報告され、初期には大きく4つのグループに分類された
35 (CTX-M-1、CTX-M-2、CTX-M-9及びCTX-M-8/25)が、いずれも起源は腸内
36 細菌科の細菌である*Kluyvera*属菌の染色体性β-ラクタマーゼと考えられている。

37 TEM、SHV及びCTX-M型は一般的にβ-ラクタマーゼ阻害剤(クラブラン酸)
38 により阻害される。これらのESBLを産生する大腸菌やサルモネラが牛、家きん
39 及び食肉から分離されている。

40 クラスAに属するカルバペネマーゼとしてSME、IMI、NMC、GES、KPC等

1 と名付けられた酵素が報告されている。最初の報告と菌種については、SME-1 は
2 *S. marcescens* (1982年)、IMI は *Enterobacter cloacae* (1984年)、NMC-A は
3 *E. cloacae* (1999年)、GES は緑膿菌 (2001年)、KPC-1 は *K. pneumoniae* (2001
4 年) である。SME、IMI 及び NMC 遺伝子は染色体上に存在する、GES、KPC
5 遺伝子は、プラスミド上に存在するため各種の菌に拡散し得る。これらの酵素は、
6 セフトオフルを含む各種セファロスポリンとともにカルバペネム系及びペニシリ
7 ン系薬も分解不活化する。

8 クラス A β-ラクタマーゼの阻害剤 (クラブラン酸) による酵素阻害作用は弱い。
9 (参照 128、131、149、153、220 : 追加資料 24、23、32、36、26)

10 11 (b) クラス C β-ラクタマーゼ

12 AmpC 型 β-ラクタマーゼで、腸内細菌科の多くの細菌、例えば *Enterobacter*
13 属、*Citrobacter* 属、*Serratia* 属、*Morganella morganii*、ブドウ糖非発酵グラム
14 陰性桿菌である緑膿菌や *Acinetobacter* 属等のほぼ全てのグラム陰性菌の染色体
15 上には誘導性の *ampC* 遺伝子が元来存在する。*Klebsiella* 属菌、*Citrobacter koseri*
16 及び *P. mirabilis* は染色体に *ampC* が存在しない。大腸菌及び赤痢菌 (*Shigella*
17 *sonnei*) は染色体上に *ampC* 遺伝子を保有するが、そのプロモーター領域が欠失
18 したり、アテニューエーター構造が生じているためセファロスポリンに感受性を示
19 す。

20 AmpC 型 β-ラクタマーゼは元来セファロリジンをよく分解するセファロスポリ
21 ナーゼで ESBL ではない。1980 年代後半に *Enterobacter* 属及び *Citrobacter* 属
22 において報告された AmpC 型 β-ラクタマーゼ ESBL は、*ampC* 遺伝子の調節遺
23 伝子領域において誘導型から構成型への変異が起こり、ペリプラスムに恒常的に
24 産生された AmpC 型 β-ラクタマーゼが多量に蓄積され、第三世代及び第四世代セ
25 ファロスポリンも分解可能になったものである。浅井専門委員ご修文 大腸菌におい
26 ても調節遺伝子領域の類似の変異が報告されている。

27 染色体性の *ampC* 遺伝子がプラスミドに転移し、プラスミド上の *ampC* 遺伝子
28 による AmpC 型 β-ラクタマーゼの恒常的産生及び産生量の増加によりペニシリン
29 系、第一世代～第四世代セファロスポリン及びセファマイシン等を分解する一群
30 の酵素がある。これらは、MIR、CMY、BIL、FOX、MOX、DHA、LAT 等の型
31 が知られており、大腸菌、*Klebsiella* 属菌、*P. mirabilis*、赤痢菌、サルモネラ等
32 においても報告されている。

33 AmpC 型酵素は、一般的にクラス A β-ラクタマーゼの阻害剤 (クラブラン酸)
34 により阻害されない。(参照 14、17、19、23、28、29、51、123、126、127、129、
35 133、137、139、146～158 : 資料 14、17、19、23、28、29、51、追加資料 13、
36 14、15、16、27、28、17、29～41)

37 38 (c) クラス D β-ラクタマーゼ

39 合成ペニシリンのオキサシリンやクロキサシリンをよく分解することから名付
40 けられた、OXA 型 β-ラクタマーゼである。ペニシリン分解酵素で、ペニシリン G

1 の相対加水分解速度を 100 とした時、オキサシリンやクロキサシリン等の合成ペ
2 ニシリンの加水分解速度が 50 %以上を示す酵素である。

3 OXA 型酵素は、最初緑膿菌で発見され、その後も緑膿菌や *Acinetobacter*
4 *baumannii* で多く発見されているが、その他のグラム陰性菌においても発見され
5 ている。大腸菌においては、OXA-1 型酵素が数%の割合で分離されるとの疫学調
6 査がある。

7 OXA 型酵素は、2015 年 1 月時点で、約 430 種類の変種 (variant) が報告され、
8 そのうちにはカルバペネマーゼ活性を示す亜型もある。OXA 型酵素は元来オキサ
9 シリンを分解する酵素活性の形質の面から解析されてきたため、OXA 型酵素相互
10 間のアミノ酸の相同性が低いものも存在する (~20%)。(参照 221: 追加資料 42)

11 多くの OXA 型 β -ラクタマーゼ (オキサシリナーゼ活性) は、元来、第三世代等
12 の広域活性 β -ラクタム系抗生物質の加水分解能は弱く、ESBL とはされていない。
13 しかしながら OXA 型構造遺伝子 (酵素) の変異により、第三世代及び第四世代セ
14 ファロスポリンも分解する OXA 型 ESBL が報告されている。それらの中には
15 OXA-2 の変異による OXA-15 や OXA-10 の変異による OXA-11、-14、-16、-17
16 等がある。(参照 14、127、139、159、160: 資料 14、追加資料 15、17、18、43)
17 例えば OXA-11、OXA-14 はそれぞれ OXA-10 の二か所、一か所のアミノ酸変異
18 がある。カルバペネマーゼが活性をもつ OXA 型酵素は遺伝子の相同性 (タンパク
19 のアミノ酸の相同性) から数種類のサブタイプ (例えば OXA-23、-24、-51、-58、
20 -48、-55、-50、-60 等) に分類されている。それぞれのサブタイプの中に含まれ
21 る酵素は相互に 90 %以上の相同性があるが、異なるサブタイプ間の酵素は 40~
22 70%と相同性が低くなる。これらの OXA 型酵素のほとんどは *A. baumannii* で発
23 見され、次いで緑膿菌で発見されたものである。

24 オキサシリナーゼ活性の OXA 型酵素の遺伝子はプラスミド上に存在するが、カ
25 ルバペネマーゼ活性の OXA 型酵素の多くは染色体上に存在する。それらの中で
26 *A. baumannii* で発見された OXA-23 の一部、*K. pneumoniae* の OXA-48 遺伝子
27 はプラスミド上に存在する。OXA-48 型酵素を産生する *K. pneumoniae* や大腸菌
28 が欧州地域の医療現場や家畜等からも分離されている。

29 OXA 型酵素は、一般的に β -ラクタマーゼ阻害剤 (クラブラン酸) により阻害さ
30 れない。(参照 222、223: 追加資料 44、45)

31 32 (d) クラス B β -ラクタマーゼ

33 カルバペネム系のイミペネム (IPM) を効率よく分解する、メタロ- β -ラクタマ
34 ーゼ (亜鉛 β -ラクタマーゼ) で、EDTA のキレート作用による亜鉛欠乏下で酵素活
35 性が阻害される。各種カルバペネム (メロペネム、パニペネム等)、第三世代及び
36 第四世代セファロスポリンを含むほぼ全てのセフェム剤、各種ペニシリン系薬剤
37 等ほぼ全ての β -ラクタム系抗生物質を加水分解し、それらの薬剤に高度又は中等
38 度の耐性を賦与する。

39 1988年に臨床分離されたカルバペネム耐性緑膿菌のカルバペネム耐性が伝達性
40 プラスミド上のメタロ β -ラクタマーゼによることが 1991年に日本で報告された。

同様の酵素によるカルバペネム耐性が、1991年に日本で *S. marcescens* から分離され、IMP (*bla*_{IMP}) と名付けられた。その後、国内で緑膿菌等のグラム陰性桿菌において IMP-1 が検出されるようになった。

メタロ-β-ラクタマーゼのサブタイプとして、2015年1月時点で、IMP型 (IMP-1~48等)、VIM型 (VIM-1~43等)、SPM-1型、NDM型 (NDM-1~14)等が報告されている。IMP型に属する酵素は相互に85%~99%のアミノ酸の相同性があり VIM-1 と VIM-2 は90%の相同性がある。しかし IMP-1 と VIM-1 は酵素のアミノ酸の相同性が30%以下で相同性が低くなる。

この種の酵素遺伝子は主として接合伝達性プラスミド上に存在する。メタロ-β-ラクタマーゼ産生株は主として緑膿菌、*A. baumannii*において分離されているが、*S. marcescens*、*E. cloacae*、*K. pneumoniae*、大腸菌等のグラム陰性腸内細菌科細菌及び *Bacteriodes fragilis*、赤痢菌等でも分離されている。

メタロ β-ラクタマーゼは、一般的にクラス A 型 β-ラクタマーゼの阻害剤 (クラブラン酸) により阻害されない。(参照 14、28、116、126、127、129、137、139、146 : 資料 14、28、追加資料 5、14、15、16、28、17、29)

表 28 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 130 : 追加資料 22)

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
			CA/TZB*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				

*1 : CA ; クラブラン酸、TZB ; タゾバクタム

*2 : セファロスポリン類

*3 : ペニシリン類

*4 : 基質拡張型セファロスポリン類

*5 : 未分類

*6 : 不定

*7 : カルバペネム類

1
2 ② 薬剤の標的となる PBP の変化

3 PBP の変異による耐性は黄色ブドウ球菌や *Streptococcus pneumoniae* 等のグラム
4 陽性菌及び *Haemophilus influenzae* で一般的にみられる耐性機構であるが、グラム
5 陰性菌である大腸菌、緑膿菌、*Nisseria* 属、*Acinetobacter* 属及び *B. fragilis* でも報
6 告されている。(参照 116、123 : 追加資料 5、13) なお、近年、ヒトや家畜の病原菌
7 として知られる B 群連鎖球菌 (GBS) においてもペニシリン低感受性株やセフトゾキ
8 シム耐性株の出現が報告されている。(参照 312~315 : 追加資料 120~123)

9 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
10 い PBP を発現してペプチドグリカンの合成を代替する耐性機序もある。

11 黄色ブドウ球菌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
12 付加的に発現して β -ラクタム系の抗生物質に耐性となることが知られており、
13 *Enterococcus faecium* においては PBP の変異によることが報告されている。(参照
14 116、123 : 追加資料 5、13)

15 *S. pneumoniae* や一部の淋菌においても、生来保有していた PBP の遺伝子と外来
16 性に獲得した異種の細菌の PBP の遺伝子が組換えを起こし、ペニシリンに阻害され
17 にくい新たな PBP を獲得しペニシリン系に耐性化することが知られている。(参照
18 123、178 : 追加資料 13、46)

19
20 ③ 薬剤透過性の変化による耐性発現

21 a. 外膜透過性の低下による耐性

22 大腸菌ではポーリンタンパクの OmpF 及び OmpC が欠損することでセファロス
23 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
24 17、116、123 : 資料 17、追加資料 5、13)

25
26 b. 薬剤の排出亢進による耐性

27 ~~セフトオフルセファロスポリン系抗生物質~~ をペリプラズム空間から能動的に排
28 出するトランスポーターが大腸菌において示唆されている。~~(参照 41 : 農水 41)~~ ま
29 た、~~緑膿菌 *P. aeruginosa*~~ においてはトランスポーターに関わる *mexA-mexB-oprM*
30 の変異が、結果として β -ラクタム系抗生物質の外膜透過性の減少を引き起こすと考
31 えられている。~~(参照 336 : 追加資料 181 参照 116、123 : 追加資料 5、13)~~

浅井専門委員コメント

文献の確認が必要と思われます。

←【事務局より】文献の誤記がございました。申し訳ございません。修正しました。ご確認をお
願いいたします。

32
33 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
34 る耐性の発現が重要である。一方、大腸菌やサルモネラ属菌といった腸内細菌におけ
35 る耐性の発現の多くは、染色体性及び獲得性 β -ラクタマーゼによる薬剤の不活化であ

1 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
2 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
3 照 5、10、17、123：資料 5、10、17 追加資料 13)

10月26日 WG 甲斐専門委員指摘事項

サルモネラ、サルモネラ属菌の標記を整理した方がいいと思います。

←【事務局より】

サルモネラは原則「サルモネラ」としております。但し、食中毒統計（厚労省）では「サルモ
ネラ属菌」としていることから、原著データで「属菌」を付している場合はこれを使用し、それ
以外は「サルモネラ」として「属菌」は付けないこととさせて頂きたいと考えております。

4

5 **(2) 交差耐性**

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

8 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
9 母核は 4 員環の β-ラクタム環と隣接した 6 員環のジヒドロチアジン環から成る。
10 (参照 17：資料 17)

11 セフキノムは、セフチオフルと同じくセファロスポリン核の 7β 位のアミノアシル
12 置換基としてオキシイミノ-アミノチアゾリル基を有し、更に 3 位側鎖の C-3'位に
13 四級アンモニウムカチオンを有する。オキシイミノ-アミノチアゾリル基はセフチオ
14 フル及びセフキノムだけでなく、セフトリアキソン、セフォタキシム及びセフチゾ
15 キシム等の多くのヒト用セファロスポリンにおいても同様に 7 位側鎖の共通な部分
16 構造である (表 29)。(参照 17、116、126、183~186、232、238：資料 17、追加
17 資料 5、14、追加資料 127、125、126、83、資料 8、追加資料 47)

18 細菌が ESBL や AmpC β-ラクタマーゼ等の耐性決定因子を獲得すると、細菌は
19 これら薬剤に対して交差耐性を示す。

20 セフキノム耐性 *E. coli* 4 菌株を用いて他の 19 種類の薬剤との交差耐性試験を調
21 べた。セフキノム耐性菌は、セファロスポリン系薬剤であるセフロキシム、セファ
22 ゾリン及びセフチオフルとペニシリン系薬剤であるペニシリン G、アンピシリン、
23 アモキシシリン及びクロキサシリンに対しても概ね交差耐性を示した。一方、テト
24 ラサイクリン系薬剤であるテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びオキシ
25 テトラサイクリン、ニューキノロン系薬剤であるエンロフロキサシン、オフロフロ
26 キサシン及びノルフロキサシン、アミノグリコシド系薬剤であるストレプトマイシ
27 ン、カナマイシン及びゲンタマイシン、マクロライド系薬剤であるエリスロマイシ
28 ン、その他クロラムフェニコール及びフロルフェニコールに対して交差耐性を示さ
29 ないか、示してもその MIC の上昇度は 2 倍であった。(参照 228：資料 119)

30

31

1 表 29 セフキノム及びセフチオフルと関連するヒト用セファロsporin系抗生物質の概
 2 要 (参照 183~186、209、234~237: 資料 125~127、追加資料 83、100、123、
 3 124、128、129)

セフキノム		セフチオフル	
主成分名	セフトリアキソン	セフォタキシム	セフチゾキシム
構造式			
分子式	C ₁₈ H ₁₈ N ₈ O ₇ S ₃	C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₇ S ₂	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₅ S 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	セフチゾキシムナトリウム
適応症	敗血症、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等	敗血症、感染性新内膜炎、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等	急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等
主成分名	セフポドキシム	セフタジジム	セフェピム
構造式			
分子式	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₆ S ₂	C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O ₇ S ₂	C ₁₉ H ₂₄ N ₆ O ₅ S ₂
一般名	セフポドキシムプロキシセシル	セフタジジム水和物	セフェピム塩酸塩水和物
適応症	皮膚感染症、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	1) 敗血症、肺炎、腎盂腎炎等の一般感染症 2) 発熱性好中球減少症
主成分名	セフォジジム	セフメノキシム	セフピロム
構造式			
分子式	C ₂₀ H ₂₀ N ₆ O ₇ S ₄	C ₁₆ H ₁₇ N ₉ O ₅ S ₃	C ₂₂ H ₂₂ N ₆ O ₅ S ₂
一般名	セフォジジムナトリウム	セフメノキシム塩酸塩	セフピロム硫酸塩
適応症	敗血症、肺炎、膀胱炎等	敗血症、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等	敗血症、感染性新内膜炎、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等

1
2 **② ESBL 及び AmpC の β-ラクタム系抗生物質に対する交差耐性**

3 ESBL 及び AmpC β-ラクタマーゼは、β-ラクタム系抗生物質に対して交差耐性を
4 もたらす。表 30 にその主な酵素学的特性を示した。(参照 130：追加資料 22)

5
6 表 30 ESBL 及び AmpC β-ラクタマーゼの主な酵素学的特性

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

7
8 • ESBL は、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sporin、
9 セフトキサシム、セフトラジジム及び他の第三世代セファロsporinやセフェピム
10 等の第四世代セファロsporinに対する交差耐性を付与するとともに、モノバク
11 タム（例えば、アズトレオナム）に対する交差耐性を付与するが、β-ラクタム阻
12 害薬との合剤（例えば、アモキシシリン-クラブラン酸）やセファマイシン、オ
13 キサセフェム、β-ラクタム阻害薬の併用及びイミペネムに対する分解活性はない、
14 又は弱い。

15 • AmpC β-ラクタマーゼは、ペニシリン、アンピシリン、アモキシシリン、クロキ
16 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
17 世代セファロsporin系抗生物質（例えば、セファピリン）、第二世代セファロ
18 sporin系抗生物質（例えば、セファレキシン）、第三世代セファロsporin系
19 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
20 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
21 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。オキサシ
22 リンやアズトレオナムは、クラス C β-ラクタマーゼに対し、一般的に阻害活性を
23 有する。(参照 148、187、188：追加資料 31、48、49)

24
25 **(3) ESBL 又は AmpC β-ラクタマーゼ産生サルモネラ又は大腸菌における多剤耐性**

26 サルモネラ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
27 遺伝子は、多剤耐性プラスミド上の複数の薬剤耐性遺伝子と同時に伝達されることが
28 多い。したがって、第三世代セファロsporinに耐性を示すサルモネラ及び大腸菌は、
29 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
30 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
31 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
32 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
33 剤耐性を示すという多くの報告がある。(参照 14、17、21、23、49、112、134、173、
34 174、193、197：資料 14、17、21、23、49、115、追加資料 50、62、63、67、71)

35 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
36 産生サルモネラ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

1 し、*gyrA* 及び *parC* が変異した菌株、又はプラスミド上に ESBL の遺伝子とシプロ
2 フロキサシンに弱い耐性 (MIC : 0.5 µg/mL) を付与する *qnrB* や *qnrS* 遺伝子を保有
3 した菌株であったと報告されている。(参照 161 : 追加資料 52)

4 大腸菌においても、ESBL 産生株の多くがフルオロキノロン耐性を示すことが報告
5 されている。イヌ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-
6 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、多剤耐性を獲得したこ
7 とを示唆する報告がある。(参照 198 : 追加資料 72)

9 5. 交差耐性の可能性及び医療分野における重要性

10 セフトリアキソン (第三世代セファロスポリン) は、ヒトのサルモネラ感染症の抗菌性
11 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。

12 サルモネラ感染症の治療においては対症療法が優先され、セフトリアキシソンの代替治療
13 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
14 オロキノロン系抗菌性物質がある。(参照 199、200、299 : 追加資料 73、74、75)

15 「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
16 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、第三世代及び第四世
17 代セフェム系抗菌性物質は、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
18 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
19 いる。(参照 8 : 追加資料 101)

21 6. ハザードの特定に係る検討

22 (1) 感染症病原菌について

23 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
24 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。)
25 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
26 (食中毒を含む。)として公表されている感染症のうち、病原体が細菌であり、セフ
27 ア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
28 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
29 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
30 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。
31 (参照 117、200、299 : 追加資料 6、74、75)

32 なお、カンピロバクター感染症については、セフトリオフル及びセフキノムや他のセ
33 ファロスポリン系抗生物質はカンピロバクターに対する抗菌活性が弱く、セファロス
34 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
35 201~203 : 追加資料 76~78)

36 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
37 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、初診時からのセファ
38 ロスポリン系抗生物質の投与は推奨されていない。(参照 204、299 : 追加資料 79、
39 75)

40 病原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

1 扱薬として用いられ、セファロスポリン系抗生物質は一般的には治療には用いられて
2 いない。(参照 200、204、299 : 追加資料 74、79、75)

3 4 (2) 常在菌による感染症の検討

5 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、家畜等にセフキノム製剤
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
12 後の悪化を招くため、医療現場では警戒されている。(参照 205 : 追加資料 102) これ
13 ま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
14 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
15 ドの特定について検討する必要がある。(参照 5、17、51、158 : 資料 5、17、51、追
16 加資料 41)

17 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、
18 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. 5.
19 (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
20 を持つことから、セフキノムは抗菌活性を示さない。バンコマイシン耐性腸球菌
21 (VRE) 感染症が感染症法において五類感染症とされているが、VRE 感染症の治療
22 には、スト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、
23 セファロスポリン系抗生物質は推奨薬とされていない。(参照 225 : 追加資料 103)

24 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
25 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
26 強い病原性を示す腸管出血性大腸菌等の病原大腸菌を保菌していることもある。国内
27 及び海外で、牛から ESBL を産生する腸管出血性大腸菌(O26 及び O111)が分離さ
28 れたとの報告がある。(参照 206、207 : 追加資料 80、81) [Ⅲ. 5. (1)]で述べたと
29 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細菌
30 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 β -ラクタム系
31 抗生物質に対する耐性因子であると考えられている。(参照 5 : 資料 5) セフキノムと
32 交差耐性を示すセフチオフル又はセフォタキシムについて、国内における牛及び豚由
33 来大腸菌の~~セフキノムに対する~~感受性は維持されているものの、牛、豚及びこれらに
34 由来する食肉中から ESBL 産生大腸菌や CMY-2 型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌が検出
35 されている。(参照 153、158、208、239 : 追加資料 36、41、82、2) 分子疫学的解
36 析から、プラスミド上のこれらの耐性因子が、牛及び豚の腸管内でサルモネラに水平
37 伝達している可能性も示唆されている。(参照 51 : 資料 51)

38 ヒトの臨床現場においては、病原大腸菌に起因する腸管感染症の治療に一般的には
39 セファロスポリン系抗生物質は用いられていない。(参照 200 : 追加資料 74) 一方で、
40 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

1 れるが、各種の薬剤に感受性を示す一般の大腸菌による尿路感染症、腎盂腎炎及び敗
2 血症では、セフジニルやセフカペン等（第三世代セファロスポリン）が用いられるこ
3 とも多い。また、セフェピムは推奨薬の一つである。これらのセファロスポリン系抗
4 生物質に対する耐性を獲得した大腸菌の増加は、それらによる感染症の治療に重大な
5 影響を及ぼす恐れがある。（参照 183、184、186、210、300：資料 127、125、追加
6 資料 83、84、85）

8 (3) サルモネラ感染症

9 セフキノムと交差耐性を示す可能性があるセフトリアキソン（第三世代セファロス
10 ポリン）は、サルモネラ感染症の治療薬としての承認は取られていないものの、通常
11 はサルモネラ属菌に対し強い抗菌効果を示すため、選択薬の一つとして用いられるこ
12 とがある。（参照 200、299：追加資料 74、75）

13 1991～2013 年、国内の食中毒統計におけるサルモネラ食中毒の患者数は、約 12,000
14 人が報告された 1999 年をピークとして、その後は減少しており、2013 年に 34 件、
15 患者数 861 人が報告された。（参照 211～213：追記資料 86～88）

10月26日WG 砂川専門委員指摘事項

食中毒統計による患者数等のデータであることが分かるように記載すべき。

←【事務局より】ご指摘に従い修正しました。

16 7. ハザードの特定

17 ハザードとして特定される感染症の原因菌は、牛及び豚に対して硫酸セフキノム製剤
18 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
19 を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性がある
20 感染症の原因菌である。

21 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
22 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大腸菌やサルモネラ、
23 カンピロバクターを保菌していることがある。

24 ヒトの病原大腸菌に起因する腸管感染症治療には、通常、抗菌薬を使用しないか、抗
25 菌薬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。
26 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
27 菌による尿路感染症、腎盂腎炎及び敗血症では、セフジニルやセフカペン等（第三世代
28 セファロスポリン）及びセフェピム（第四世代セファロスポリン）が用いられることが
29 ある。

30 セファロスポリン系抗生物質はカンピロバクターに対して *in vitro* における抗菌活性
31 が弱く、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
32 ことから、カンピロバクターをハザードとして特定しなかった。

33 ヒトのサルモネラ感染症において抗菌療法を必要とする場合には、フルオロキノロン
34 系抗菌性物質やセフトリアキソン（第三世代セファロスポリン）等が使用される。セフ
35 キノムと化学構造が類似するセフェピムやセフピロム(第四世代セファロスポリン)は、
36

1 サルモネラ感染症の治療には一般的には使用されないが、オキシミノセファロスポリ
2 ンであるセフキノムとセフトリアキソンは互いに交差耐性を示すと考えられる。

3 大腸菌やサルモネラにおいては、染色体性 *ampC* 遺伝子の発現調節に関与する領域や、
4 *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、ブ
5 ラスミド性 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
6 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
7 型の β-ラクタマーゼを産生する大腸菌やサルモネラが検出されている。

8 以上のことから、牛及び豚に対して硫酸セフキノム製剤を使用することにより選択さ
9 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
10 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
11 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を特定した。また、牛
12 及び豚由来の大腸菌について、病原大腸菌に起因する腸管感染症の治療に一般的にセフ
13 ア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
14 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、第四三世代セフ
15 アロスポリンが用いられること、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
16 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
17 ること及び③第三及び第四世代セファロスポリンに対する耐性を持つこれらの大腸菌の
18 耐性決定因子が、腸管内で他の腸内細菌科細菌に伝達される可能性があることから、評
19 価すべきハザードとして、薬剤耐性大腸菌を特定した。

10月26日WG指摘事項

セフキノムに対する耐性は、広くセファロスポリン系抗生物質に対し交差耐性を示すことから、サルモネラもハザードとすべきである。

←【事務局より】

ご指摘に従い、オキシミノセファロスポリンが相互に交差耐性を示すことから、サルモネラをハザードとし、記載を修正しました。ご確認をお願いいたします。

20

21 IV. 発生評価に関する知見

22 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
23 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
24 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
25 家畜から生産された畜産食品が農場を出る時点までとする。

26

27 1. 畜産現場におけるセフキノム耐性の状況

28 (1) 硫酸セフキノム製剤の使用後における耐性の状況

29 硫酸セフキノム製剤を使用した農場において対象動物から分離した細菌に関する
30 薬剤感受性調査の実施及びその結果についての報告が承認取得者に義務づけられて
31 いる。(表31)。(参照34~37:資料34~37)

32 大腸菌に対するセフキノムの MIC 分布は二峰性を示し、ブレイクポイントから、
33 耐性率は 3.8%~5.2%の範囲であった。一方、セフキノムを使用した牛からサルモネ
34 ラは分離されなかった。

1 表 31 国内での硫酸セフキノム製剤を使用した農場における牛由来株に対するセフ
 2 キノム感受性

菌種	調査時期/農場数 (菌株数/分離頭数/ 検査頭数)	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	ブレイク ポイント ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	耐性 株数 (%)	参照： 資料
<i>E. coli</i>	2003年/6 80/40/40	$\leq 0.063 \sim$ >128	≤ 0.063	0.125	2-4	3 (3.8)	34 : 34
	2004年/6 (96/48/48)	$\leq 0.063 \sim$ >128	≤ 0.063	≤ 0.063	4	5 (5.2)	35 : 35
	2006年/5 (80/40/40)	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	×	0	36 : 36
	2008年/5 (78/39/41)	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	×	0	37 : 37

3 ×: ブレイクポイントなし

4
 5 **(2) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査**

6 JVARM (The Japanese Antimicrobial Resistance Monitoring System) において
 7 健康家畜 (肥育牛、肥育豚) 由来のサルモネラ、カンピロバクター及び大腸菌の抗菌
 8 性物質感受性調査が実施されているが、セフキノムは調査対象抗菌性物質ではなく、
 9 前項に記述したセフキノム承認取得者に義務付けられている薬剤感受性調査成績以
 10 外にはセフキノムに対する家畜由来細菌の薬剤感受性は調べられていない。

11 セフキノムと交差耐性を示すセフチオフルについて、JVARM において、MIC 分布
 12 域及び耐性率等が調査されている (表 32、33)。(参照 239、318～320 : 追加資料 2、
 13 126～128)

14 2000～2009 年は牛及び豚由来サルモネラから耐性株は分離されなかった。セフォ
 15 タキシムを用いた 2010 年は豚由来、2011 年は牛由来サルモネラから耐性株が分離さ
 16 れ、耐性率はそれぞれ 1.7%及び 10%であった。

17 大腸菌については、2000～2011 年は 0～1.5%で推移していた。

【事務局より】

○4 行目から記載のとおり、JVARM 等ではセフキノムについてのデータはございません。前回 (8/24)
 の WG でセファロsporin系抗生物質は交差耐性を示すとされましたので、セフチオフルの評価書
 表 37、38 の「国内の牛及び豚から分離されたサルモネラ (表 37) 又は大腸菌 (表 38) に対する
 セフチオフル及びセフォタキシムの MIC 及び耐性率」のデータを本評価書案の表 32、33 として記
 載しました。発生評価のデータとしてよろしいか、参考資料とすべきか等御意見を頂きますようお
 願いいたします。

○今回の記載に当たり、2012～2014 年のデータを更新・追記しました。

18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25

1 表 32 国内の牛及び豚から分離されたサルモネラに対するセフトフル及び
 2 セフトキシムの MIC (µg/mL) 及び耐性率

調査年	分離株数	MIC 範囲	耐性株数	耐性率 (%)	分離株数	MIC 範囲	耐性株数	耐性率 (%)
2000	21	0.5~2	—	—	29	0.5~2	—	—
2001	4		—	—	4		—	—
2002	2		—	—	2		—	—
2003	0		—	—	4		0	0
2004	0	—	—	—	8	—	0	0
2005	0	—	—	—	6	—	0	0
2006	0	—	—	—	9	—	0	0
2007	0	—	—	—	7	—	0	0
2008 ^{*3}	—	—	—	—	-	—	—	—
2009 ^{*3}	—	—	—	—	-	—	—	—
2010 ^{*2, 3}	94	0.5~1	0	0	59	0.5~128	1	1.7
2011 ^{*2, 3}	50	0.5~64	5	10	63	0.5~1	0	0
2012 ^{*2, 3}	84	≤0.5~64	1	1.2	83	≤0.5	0	0
2013 ^{*2, 3}	56	≤0.5~64	5	8.9	60	≤0.5~1	0	0
2014 ^{*2, 3}	63	≤0.5~64	5	7.9	58	≤0.5	0	0

3 —：報告なし

4 *1：2004~2006年のブレイクポイントは8 µg/mL

5 *2：2010~2014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

6 *3：2008~2014年は病性鑑定材料由来分離株

7
 8 表 33 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
 9 シムの MIC (µg/mL) 及び耐性率

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 (%)	分離株数	MIC 範囲	ブレイクポイント	耐性株数	耐性率 (%)
2000	162	0.1~1.56	6.25	0	0	149	0.1~0.78	6.25	0	0
2001	172		8	0	0	152	≤0.125~	8	0	0
2002	179	≤0.125~2	8	0	0	136	≤512	8	0	0
2003	133		8	0	0	121		8	0	0.8
2004	124		8	0	0	136		8	2	1.5
2005	138		8	1	0.7	152		8	0	0
2006	149		8	0	0	126		8	0	0
2007	130		8	2	1.5	106		8	1	0.9
2008	289	≤0.13~1	8	0	0	144	≤0.13~2	8	0	0
2009	265	≤0.13~1	8	0	0	138	≤0.13~1	8	0	0
2010 [*]	293	≤0.5~4	4	1	0.3	140	≤0.5~32	4	2	1.4
2011 [*]	273	≤0.5~4	4	1	0.4	145	≤0.5~32	4	2	1.4
2012	299	≤0.5~32	4	6	2	143	≤0.5~8	4	4	2.8
2013	240	≤0.5~1	4	0	0	132	≤0.5~8	4	1	0.8
2014	284	≤0.5~32	4	3	1.1	134	≤0.5	4	0	0

10 —：報告なし

11 *：2010~2014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

12
 13 また、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シムに対する耐性率は0～1.5%であった(表34)。(参照239、321:追加資料2、129)

表34 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(2012～2013年度)

動物種	調査年	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 (%)	ブレイクポイント (µg/mL)
牛	2012	248	CEZ	≤1～128	≤1	2	1	0.4	32
			CTX	≤0.5～2	≤0.5	≤0.5	0	0	8
	2013	341	CEZ	≤1～32	≤1	2	1	0.3	32
			CTX	≤0.5～2	≤0.5	≤0.5	0	0	4
豚	2012	195	CEZ	≤1～32	2	4	2	1	32
			CTX	≤0.5～64	≤0.5	≤0.5	2	1.5	8
	2013	127	CEZ	≤1～128	2	4	1	0.8	32
			CTX	≤0.5～2	≤0.5	1	0	0	4

CEZ:セファゾリン、CTX:セフトキシム

(3) 家畜分野における硫酸セフキノム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35)。(参照128、153、220、249、279、294、295、296、297:追加資料24、36、26、104、97、105、106、107、108)

米国では、CTX-M型β-ラクタマーゼの報告もあるが、牛、豚、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(*S. Typhimurium*、*S. Heidelberg*、*S. Newport*等)が多く報告されている。(参照17、301:資料17、追加資料89)

欧州では、食用動物から分離されたサルモネラからは、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5、138:資料5、追加資料90)

表35 国内で牛及び豚由来サルモネラ及び大腸菌から分離された主なβ-ラクタマーゼ(参照128、153、220、249、279、294、295、296、297:追加資料24、36、26、104、97、105、106、107、108)

動物種	β-ラクタマーゼ	分離年	概要	参照資料
サルモネラ				
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、セフトキシム他多剤耐性、 <i>S. Typhimurium</i> 4株、分類不明1株(肉用牛由来)	220:追加26
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、セフトキシムに耐性	279:追加97
牛	CMY-2	2004～2006	<i>S. Typhimurium</i> 、染色体上	294:

				追 105
牛	TEM-1、 CMY-2	1977～2009	<i>S. Typhimurium</i> 、プラスミド、多剤耐性	295 : 追 106
牛	CMY-2	2003	北海道、 <i>S. Newport</i> 、詳細不明、多剤耐性	296 : 追 107
豚	TEM	2002～2006	広島、8/17 株から <i>bla</i> _{TEM} 検出、セフトペラゾン他多 剤耐性、 <i>S. Typhimurium</i>	220 : 追 26
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 株がセファロスポリン等に多剤 耐性	249 : 追 104
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 検体糞便 6/396 検体	2/5 153 : 追 36
牛	CTX-M-2 、TEM-1、 CMY-2	2002～2003	大腸菌症罹患牛、セフトゾリン耐性株 (セフトタキシ ムに対する MIC は <=1～>32、>32 の 2 株はいずれも CTX-M-2)、5/72 株	128 : 追 24
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	297 : 追 108
豚	CMY-2、 TEM-1	2002～ 2003	セフトゾリン耐性株 (MIC>512、セフトタキシムの MIC は 16)、大腸菌症罹患豚、1/157 株	128 : 追 24
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)	297 : 追 108

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) 第四世代セファロスポリン系抗生物質の特性と抗菌活性

【II. 1. (3)】で述べたとおり、セファロスポリン系抗生物質のうち、7 位側鎖にオキシイミノ基を含むオキシイミノセファロスポリンに、いわゆる第三世代及び第四世代セファロスポリンが含まれる。このような第四世代セファロスポリンにはセフキノム並びにヒトで使用されるセフトジジム、セフェピム、セフピロム等が含まれる。この中でセフキノム、セフェピム及びセフピロムはより新しいセファロスポリン系抗生物質で類似の抗菌活性をもつ薬剤である。第四世代は、3 位側鎖に四級アンモニウム塩 (quaternary nitrogen atom (N⁺)) を含むことが特徴である。(机上配布資料 1-12-図 1)

これらの側鎖は β-ラクタマーゼ、特に AmpC 型 β-ラクタマーゼに対する安定性又は抵抗性を保つ働きをし、緑膿菌等の AmpC 型 β-ラクタマーゼ産生菌への外膜透過性がより改善されている。(机上配布資料 1-1～1-4)

セフキノムの抗菌活性に関する報告はほとんどない。そのためセフキノムと類似するセフェピム又はセフピロムの報告を基に、この薬剤の特性を考察する。

第三及び第四世代セファロスポリンは、染色体上に、AmpC 遺伝子が存在する *Enterobacter*、*Citrobacter*、*Serratia* 等に抗菌活性があり、第四世代は *P. aeruginosa* にも抗菌活性を示す。セフェピム、セフピロムはこれらの菌に対して外膜透過性がよく、(*Enterobacter* でセフトタキシムの約 3 倍、セフトジジムの約 15 倍) (机上配布資料 1-1)、薬剤の低濃度において AmpC による加水分解速度が他剤より低い特性をもっている。(机上配布資料 1-1、1-3) そのためこれらの薬剤は、速やかにグラム陰

性菌のペリプラズムに至り PBP に結合し抗菌活性を示すと考えられている。(机上配布資料 1-1~1-3) 1990 年までの多くの報告から算出されたセフェピム又はセフピロムの β -ラクタマーゼ非産生 *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* に対する抗菌活性 (MIC_{90}) は 0.05 $\mu\text{g/mL}$ 前後で、セフォタキシムと同程度である。誘導型 *ampC* 遺伝子を保有する *Citrobacter* 又は *Enterobacter* に対する抗菌活性 (MIC_{50}) は 0.05 $\mu\text{g/mL}$ 程度で、セフォタキシム ($MIC, \sim 0.3 \mu\text{g/mL}$) の約 1/5 の MIC である。(机上配布資料 1-2) このように ESBL 非産生菌に対して、これらの薬剤はすぐれた抗菌活性を示す。池専門委員ご修文

(+2) ハザードの耐性機序

セファロスポリン系抗生物質に対する細菌の耐性化の要因として、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外膜の薬剤透過性の変化が挙げられる。グラム陰性菌であるハザード (薬剤耐性サルモネラ及び大腸菌) においては細菌学的及び臨床的に主として問題となる耐性機序は①の β -ラクタマーゼ産生である。池専門委員ご修文 (参照 116、118、123 : 追加資料 5、12、13)

~~セフキノムはこれらの耐性機序に対して、①7位のメトキシイミノ基によりこの基がないセファロスポリンよりも β -ラクタマーゼに安定、②サルモネラや大腸菌では PBP の変化による耐性化の報告が少ない、③3位シクロヘキセノピリジンと4位のカルボキシル基の分子内塩 (ベタイン構造) によりグラム陰性菌外膜のポリーリン孔の透過速度が速い、と考えられていることからセフキノムは薬剤耐性菌を選択する可能性が少ないと推察されている。(参照 84、116、119、123、126、231、232、238、298 : 資料 84、追加資料 5、11、13、14、4、資料 8、追加資料 47、109) *E. cloacae* 及び *K. pneumoniae* においてセフキノムに構造が類似しているセフピロム及びセフェピムに対する耐性を獲得した報告がある。これらの報告においてこの耐性は、 β -ラクタマーゼ産生能の亢進、 β -ラクタム環の加水分解能の高度化、そして薬剤透過孔である外膜タンパクの発現量の減少という異なる耐性機構が同時に生じたことによるものであると考察している。(参照 42、43 : 資料 42、43)~~

~~プラスミド性の β -ラクタマーゼを保有する大腸菌に対する、セフキノムと関連するセファロスポリン系抗生物質の感受性 (MIC) が調べられている (表 36)。(参照 302、303、304、305、308、309、310、311 : 追加資料 110、111、112、119、113、114、115、116) CTX-M 型 ESBL や CMY 型 β -ラクタマーゼは、TEM-1 型酵素よりも程度の違いはあるがセフキノムと関連するセファロスポリン系抗生物質を分解可能なため、セフキノムはこれらの β -ラクタマーゼ産生大腸菌に対して抗菌活性が弱くなる可能性がある。(参照 4 : 資料 4)~~

~~表 36 プラスミド性 β -ラクタマーゼを保有する大腸菌に対するセファロスポリン系抗生物質の MIC ($\mu\text{g/mL}$)~~

プラスミド性 β-ラクタ	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	参照 : 資料
--	--	--------------------

マージ	菌株	CPR	CFPM	CAZ	CTX	
CTX-M-1	<i>E. coli</i> C600^{*1} (形質転換株)	2	=	4	16	作304÷ 追112
CTX-M-2	<i>E. coli</i> Jab (臨床分離株)	=	32	4	128	作302÷ 追110
	<i>E. coli</i> Mao (臨床分離株)	=	32	2	128	
CTX-M-9	<i>E. coli</i> DH5α (形質転換株/対照株)	2/0.06	=	1/0.12	16/0.06	作303÷ 追111
CTX-M-15	<i>E. coli</i> DH10B (形質転換株/対照株)	512/<0.06	6/<0.06	256/<0.06	512/<0.06	作305÷ 追110
TEM-1	<i>E. coli</i> DH10B (形質転換株/対照株)	0.06/0.06	0.06/0.06	<0.06/<0.06	<0.06/<0.06	作308÷ 追113
AmpC-EC2	<i>E. coli</i> TOP10 (形質転換株/対照株)	0.06/0.06	0.06/0.06	1/<0.06	0.5/<0.06	作309÷ 追114
CMY-2	<i>E. coli</i> C600 (形質転換株/対照株)	0.5/0.03	0.5/0.03	128/0.13	16/0.03	作310÷ 追115
	<i>E. coli</i> TOP10 (形質転換株/対照株)	=	0.5/0.06	≥256/0.125	8/0.06	作311÷ 追116

~~CPR:セフトピロム、CFPM:セフエピム、CAZ:セフトジジム、CTX:セフトキシム~~

~~=:記載なし。~~

~~*1) TEM-1も保有している菌株。~~

(3) 基質拡張型セファロスポリナーゼに対する第四世代セファロスポリンの抗菌活性

TEM 又は SHV 型 ESBL 産生 *E. coli* 19 株に対するセフェピムの MIC は、通常菌量 10^5 CFU (colony forming unit) での MIC 範囲は 0.25~128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MIC₉₀ は 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、感受性率は 79% である。菌量が 10^7 CFU では MIC₉₀ は >128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と上昇し、感受性率は 5% と低下する。メロペネム (カルバペネム) 又はセフトエタン (セファマイシン) の MIC₉₀ はそれぞれ 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 又は 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、感受性率は 100% である。メロペネム及びセフトエタンは菌量の増加の影響を受けない。同様の結果は ESBL 産生 *K. pneumoniae* 18 株でも示されている。(机上配布資料 1-5)

染色体性 AmpC 産生菌の *Citrobacter* (2 株)、*Enterobacter* (14 株)、*Serratia* (16 株)、*M. Mergani* (1 株) の計 33 株において、TEM 又は SHV 型 ESBL を産生する株に対するセフェピムの MIC は、通常菌量 10^5 CFU での MIC 範囲は 0.06~32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MIC₉₀ は 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、感受性率は 96% である。菌量が 10^7 CFU での MIC 範囲は 0.25~>128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MIC₉₀ は >128 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と上昇し、感受性率は 8% と低下する。これらの株は全て TEM 又は SHV 型 ESBL を含んでいるが、この実験で TEM 又は SHV 型 ESBL 産生菌のみでは菌量の影響を受けないセファマイシン系薬剤も含めほぼ全ての薬剤が影響を受けていることから、これらの株に対する各種薬剤の菌量増加による MIC 増加は AmpC の影響によるものとされている (机上配布資料 1-12 表-2)。(机上配布資料 1-5)

他の報告で、CTX-M 型 ESBL 産生各種グラム陰性腸内細菌に対するセフェピムの

1 抗菌活性は、24 株中 22 株において MIC は 16 µg/mL 以上の耐性である。(机上配布
2 資料 1-6)

3 他の報告で大腸菌又は肺炎桿菌の ESBL 非産生菌及び ESBL 産生菌に対する 10⁵
4 CFU 及び 10⁷ CFU によるセフェピム、セフピロムを含む広域活性セファロsporin
5 の MIC は同様の結果が報告されている。(机上配布資料 1-7、1-8)

6 誘導型の染色体性 AmpC 産生株 37 株と、同一株の恒常型変異株のそれぞれに対す
7 る各種 β-ラクタム系抗生物質の MIC₉₀ (誘導型 MIC→恒常型は MIC) は、セフェピ
8 ム (4 µg/mL→16 µg/mL)、セフピロム (4 µg/mL→64 µg/mL)、セフォタキシム (16
9 µg/mL→64 µg/mL)、セフトジジム (2.0 µg/mL→128 µg/mL) であり、AmpC 恒常生
10 産株(ESBL)に対する広域活性セファロsporinの MIC が上昇する (机上配布資料
11 1-12-表 3)。(机上配布資料 1-2)

12 セフェピムは TEM 及び SHV 型 ESBL 並びに誘導型 AmpC に対しては通常菌量の
13 10⁵ CFU では比較的低い MIC 値を示すが、AmpC 型を含む ESBL 産生菌に対してそ
14 の抗菌活性が菌量の影響 (inoculum effect) を受けやすい薬剤とされている。菌量増
15 加の影響を受けやすい薬剤は、菌量増加により β-ラクタマーゼ産生菌による加水分解
16 を受けやすく、これらの菌を殺菌できないことから耐性菌を選択的に増殖させる原因
17 となる。(机上配布資料 1-5、1-7～1-10)

18 感染症において敗血症、膿瘍等の各種深部感染症、及び恒常的増殖状態においては、
19 細菌量が 10⁹～10¹⁰ CFU/g tissue まで増殖する。そのため AmpC を含む ESBL 産生
20 菌に対して、菌量の影響を受けやすい第三及び第四世代セファロsporin系抗生物質
21 は、通常検査で MIC 値は低値でも感染症治療薬としては推奨されていない。このこ
22 とは、ESBL 産生菌に対してセフェピム、セフピロム等を含め全てのセファロsporin
23 系抗生物質は無効であり、広域活性セファロsporin耐性菌を選択し得ることを示
24 している。(机上配布資料 1-4、1-5、1-9～1-11) 池専門委員ご修文

25 26 **(2-4) ハザードの遺伝学的情報**

27 サルモネラ及び大腸菌において、セフキノム及びこれと関連するヒト用セファロス
28 ポリン系抗生物質に対する耐性を付与する可能性のある AmpC 型 β-ラクタマーゼ及
29 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
30 伝因子上に存在することが多い。(参照 14、153、137、154、170、194、281 : 資料
31 14、追加資料 36、28、37、59、68、91)

32 ESBL/AmpC 型 β-ラクタマーゼに関するプラスミドは、不和合性群 IncA/C、I1、
33 N 等に分類される。(参照 137 : 追加資料 28) 国内では、牛から IncA/C に関連する
34 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
35 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*
36 DT104 の報告がある。(参照 279、280 : 追加資料 97、98)

【事務局より】 (→荒川先生)

サルモネラでは上記の報告がありますが、大腸菌はいかがでしょうか？国内ではあまり報告がない
ようですが、大腸菌ですと IncF 及び I1 が主流になりますでしょうか？御意見及び参考となる文献を
御提供頂きますと幸いです。

また、サルモネラや大腸菌では、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 130 : 追加資料 22)

(3.5) 突然変異による薬剤耐性の獲得

E. coli NIHJ JC-2 株について、セフキノム存在下で 20 代継代培養し、試験管内耐性獲得試験を行った。その結果、供試大腸菌に対するセフキノムの MIC は、試験開始時の 0.10 µg/mL から 20 代継代後の 6.25 µg/mL まで段階的に上昇し、MIC の上昇が認められた。一方、同様の試験において、*Staphylococcus aureus* 209P JC-1 株の MIC は、試験開始時の 0.10 µg/mL から 20 代継代後の 1.56 µg/mL まで段階的に上昇した (表 37)。(参照 228 : 資料 119)

表 37 セフキノムに対する *E. coli* 及び *Staphylococcus aureus* の耐性獲得試験成績

継代数	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2		<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	
	MIC (µg/mL)	MIC 上昇率	MIC (µg/mL)	MIC 上昇率
0 (継代前)	0.10		0.10	
1	0.10	1	0.20	2
2	0.20	2	0.20	2
3	0.20	2	0.20	2
4	0.39	4	0.39	4
5	0.78	8	0.39	4
6	1.56	16	0.39	4
7	3.13	32	0.78	8
8	3.13	32	0.78	8
9	3.13	32	1.56	16
10	3.13	32	1.56	16
11	6.25	64	1.56	16
12	6.25	64	1.56	16
13	6.25	64	1.56	16
14	6.25	64	1.56	16
15	6.25	64	1.56	16
16	6.25	64	1.56	16
17	6.25	64	1.56	16
18	6.25	64	1.56	16
19	6.25	64	1.56	16
20	6.25	64	1.56	16

*MIC 上昇率 : 継代後の MIC 値/継代前の MIC 値

E. coli O55 株、*E. coli* TEM I 株、*E. coli* NIHJ JC-2 株及び *Salmonella typhimurium* (Typhimurium) IID1000 株について、セフキノム存在下で 20 代継代し、試験管内耐性獲得試験を行った。その結果、*E. coli* O55 株及び *E. coli* TEM I 株ともに MIC が 3 管上昇した。また、同様の試験において、*E. coli* NIHJ JC-2 株及び *S. Typhimurium* IID1000 株では、それぞれ 7 管及び 6 管の MIC の上昇が認められた。なお、いずれの試験においても、供試菌におけるセフキノム耐性獲得の有無に

1 ついては言及されていない (表 38)。(参照 229、230 : 資料 120、121)

2
3 表 38 *E. coli* 及び *S. Typhimurium* の硫酸セフキノム耐性獲得試験成績

菌株	20 代継代後の MIC ($\mu\text{g/mL}$) (継代前の MIC)	継代後の MIC 上昇管数
<i>E. coli</i> O55	0.25 (0.031)	3
<i>E. coli</i> TEM I	2.5 (0.313)	3
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	6.25 (0.1)	6
<i>Salmonella typhimurium</i> (Typhimurium) IID1000	12.5 (0.1)	7

4
5 *in vitro* において、セフキノム存在下で *Actinobacillus pleuropneumoniae*、*P.*
6 *multocida*、*E. coli* 及び *S. aureus* を 20 代継代培養したところ、セフキノムに対する
7 MIC が上昇した (表 39)。また、得られた株を薬剤のない条件下で 20 代継代培養をして
8 MIC の変化を調べた。(参照 228 : 資料 119)

9
10 表 39 *in vitro* における耐性獲得及び消失試験

菌種	菌株名	MIC ($\mu\text{g/mL}$) の変化	
		薬剤添加培地	薬剤非添加培地
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	ATCC27088	0.0125 \rightarrow 0.39	0.39 \rightarrow 0.20
<i>Pasteurella multocida</i>	989	0.025 \rightarrow 0.10	0.10 \rightarrow 0.10
<i>Escherichia coli</i>	NIHJ JC-2	0.10 \rightarrow 6.25	6.25 \rightarrow 1.56
<i>Staphylococcus aureus</i>	209P JC-1	0.10 \rightarrow 1.56	1.56 \rightarrow 0.78

11
12 **(4.6) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性**

13 ① *in vitro* 及び *in vivo* 伝達試験

14 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
15 大腸菌間あるいはサルモネラと大腸菌間で水平伝達することが数多く報告されて
16 いる。(参照 151、155、170、194、281 : 追加資料 34、38、59、68、91)

17 *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
18 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
19 ラスミドの媒介により、受容菌である大腸菌に SGI1 が伝達され、受容大腸菌は多
20 剤耐性を獲得した。また、媒介するプラスミドとして AmpC 型の CMY-2 β -ラクタ
21 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
22 え、CMY-2 遺伝子も伝達されていた。(参照 282 : 追加資料 92)

23 *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が媒介プ
24 ラスミドにより大腸菌間及び大腸菌とサルモネラ間で伝達され、この伝達にセフト
25 フルの使用は影響しないことが報告されている。(参照 283 : 追加資料 93)

26 また、乳房炎に罹患した牛から搾乳した牛乳が付着したハンドタオルにおいて R

1 プラスミド⁶の牛病原性大腸菌からヒトの感受性大腸菌への接合伝達される等実験
2 環境下で薬剤耐性菌が保有するプラスミドが細菌間で伝達されたことが報告され
3 ている。(参照 47：資料 47)

4 5 ② 水平伝達に関する分子疫学的解析

6 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は、サルモネラが保
7 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
8 がなされている。

9 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
10 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
11 タマーゼ産生によるサルモネラのセフトロフル耐性は、プラスミドによる伝達によ
12 って獲得されること及び耐性を獲得したサルモネラの血清型 (*S. Typhimurium*、
13 *S. Copenhagen*、*S. Agona* 及び *S. Newport* 等) が広がっている可能性があること
14 が報告されている。米国において、1998～2000 年にプラスミド性の CMY-2 型産生
15 *E. coli* (罹患した牛及び豚から分離した 10 株と臨床分離した 1 株) は *cmy-2* が完
16 全に同一の遺伝子であり、サルモネラから分離したものとも一致していた。また、
17 *cmy-2* をコードするプラスミドを遺伝的に解析したところ、*E. coli* とサルモネラの
18 どちらにおいても同様な 2 種類のプラスミド上にあることが明らかとなったことか
19 ら、ヒトと家畜間において異なる菌種間で接合伝達が起こり、セファロスポリン耐
20 性が伝達すると考察している。(参照 51：資料 51)

21 また、サルモネラでは *S. Newport* の菌株と *bla*_{CMY-2} を担うプラスミドの間に一
22 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
23 とも報告されている。(参照 151、154、155、156、170：追加資料 34、37、38、
24 39、59)

25 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
26 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
27 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
28 れないことから、DT104 相互間の水平伝達はほとんど起こっていないことが示唆さ
29 れた。(参照 284：追加資料 94) この多剤耐性遺伝子に ESBL や AmpC 型β-ラク
30 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。

31 フランス及びドイツでは、ヒトから多く分離される CTX-M-15 産生大腸菌が、牛
32 や豚等から分離されたことが報告されている。(参照 285、286：追加資料 95、118)

33 病原大腸菌で ESBL を産生する株に関する報告は、現時点で多くはない。しかし
34 ながら、欧州の 2011 年の報告では、ヒトの食中毒事例から分離された大腸菌
35 O104:H4 の ESBL 産生株は、牛との関連性は少なく、野菜等の汚染を介してヒト
36 に感染したと考えられている。(参照 287：追加資料 117) また、フランスで重度の
37 下痢で死亡した子牛の糞便から分離されたベロ毒素を産生する O111は、CTX-M-15
38 を産生する株であったことが報告されている。(参照 207：追加資料 81)

6 セファロスポリン系抗生物質に対する耐性因子は含まれていない。

1 2 (5.7) 耐性選択圧

3 [II. 3.]に記載した牛及び豚にセフキノムを使用した場合の薬物動態によると、
4 投与された一部（10%未満）が糞中に排泄される。このことから、硫酸セフキノムを
5 有効成分とする動物用医薬品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
6 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、
7 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。

8 *in vitro*における *E. coli*の硫酸セフキノム耐性獲得試験では、薬剤添加培地での継
9 代により MIC が上昇し、非添加培地での継代で MIC が下降していた。一方、硫酸セ
10 フキノム製剤を投与又は非投与した牛又は豚からサルモネラ又は大腸菌を分離し、セ
11 フキノム等に対する耐性の出現を調べた試験はなかった。

12 硫酸セフキノム製剤の使用により牛及び豚の腸管内において、セフキノムに対する
13 主要な耐性機序である ESBL等の β -ラクタマーゼを保有するプラスミドが水平伝達さ
14 れる可能性がある。また、*in vivo*試験では、プラスミドの水平伝達には薬剤の使用は
15 影響しないことも報告されている。

16 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
17 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
18 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
19 の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 334：追加資料 179）

20 硫酸セフキノム製剤は、牛及び豚の細菌性肺炎等の治療薬として1990年前半から、
21 欧州を含む世界約 60 か国で使用されている。2002～2004年に欧州で分離された豚由
22 来 *E. coli*からはセフキノム耐性株は分離されていない。

23 国内ではセフキノムは JVARМ の調査薬剤ではないが、セフキノムと交差耐性を示
24 すセフトフル又はセフトキシムについて調査されている。セフトフルナトリウ
25 ム製剤は 1996 年から国内で販売されている。しかしながら、牛及び豚由来サルモネ
26 ラ及び大腸菌では、セフトフル又はセフトキシム耐性菌が認められているものの、
27 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
28 のと考えられている。（セフトフル評価書案）また、[IV. 1. (1)]に記載した、
29 硫酸セフキノム製剤を使用した農場における牛由来株に対するセフキノム感受性調
30 査では、セフキノム耐性株の割合は 0～5%であった。

31 32 (6.8) 多剤耐性等に関する知見

33 β -ラクタマーゼの遺伝子を保有するプラスミドは、アミノグリコシド、クロラムフ
34 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
35 の他のいくつかの薬剤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
36 度で認められる。（参照 14、17、21、23、49、173、174、193、197、285、286：資
37 料 14、17、21、23、49、追加資料 62、63、67、71、95、118）

38 国内においても、1999～2001年に、JVARМ によって国内の牛及び豚から分離さ
39 れた *S. Typhimurium* 107 株のうち 57 株（牛 46/64 株、豚 11/35 株、鶏 0/8 株）が
40 *S. Typhimurium* DT104 であったと報告されている。この *S. Typhimurium* DT104

1 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ACSSuT⁷
2 耐性を示したが、セファゾリン、セフロキシム及びセフトオフルに耐性を示すものは
3 なかった。(参照288：追加資料96)

4 また、第三世代セファロスポリンだけでなく、カルバペネム系抗生物質を分解する
5 ことのできるカルバペネマーゼを産生するサルモネラについて、ヒト由来のKPC型
6 のクラスAβ-ラクタマーゼが報告されているが、現時点では、牛からの分離報告例は
7 ない。(参照19、23：資料19、23)

8 大腸菌では、NDM、OXA、IMP型のカルバペネマーゼ産生大腸菌などが、食用動
9 物、愛玩動物、野鳥等から分離されている。(参照223、322：追加資料45、130)ま
10 また、[Ⅲ. 5. (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
11 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
12 耐性となることが示唆されている。(参照198：追加資料72)

13 V. 暴露評価に関する知見

14 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
15 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の程度を推定し、畜産食
16 品を介してハザードの暴露を受ける可能性及びその程度を評価する。暴露評価の範囲は、
17 牛及び豚が農場から出荷されてから、ヒトがこれらの畜産食品を入手し、摂取するまでと
18 する。

19 20 21 1. 牛及び豚由来食品の消費量

22 牛及び豚由来畜産食品の需給の推移は表40のとおりである。(参照240：追加資料
23 131)

24 25 表40 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	2013
牛肉	消費量(kg)	5.6	5.5	5.7	5.7	5.8	5.9	6.0	5.9	6.0
	自給率(%)	43	43	43	44	43	42	40	42	41
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	89.0
	自給率(%)	68	67	66	70	71	67	65	65	64
豚肉	消費量(kg)	12.1	11.5	11.5	11.7	11.5	11.7	11.9	11.8	11.8
	自給率(%)	50	52	52	52	55	53	52	53	54

26 27 28 2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性

29 ハザードとして特定した薬剤耐性サルモネラ及び大腸菌について、一般的な生物学的
30 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。

⁷ アンピシリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン

1 (1) サルモネラ

2 ① ハザードの抵抗性、生残性及び増殖性

3 サルモネラ加熱抵抗性は、菌株や含まれる食品などの条件によって必ずしも同一
4 ではないが、ほとんどのサルモネラは 60℃で 15 分の加熱で殺菌される。(参照 241 :
5 追加資料 132)

6 酸に対する抵抗性では、本菌は pH4.5~9.0 の範囲で発育が可能であるとされてい
7 る。(参照 59 : 資料 59)

8 凍結における生残性に関しては、鶏のと体を -37℃で急速冷凍した後に -21℃で保
9 存した場合でも、本菌が 13 か月間生存していたという報告がある。(参照 59 : 資料
10 59)

11 乾燥に対する抵抗性では、本菌は、肉粉、骨粉、乾燥卵白等の水分が 10~12%以下
12 の場合でも無期限に生存していたとの報告がある。(参照 59 : 資料 59)

13 増殖性については、食肉中(牛肉及び鶏肉)では、好気(又は微好気)条件下の 20℃
14 及び 32℃で顕著な菌数の増加が見られたが、4℃では増加が認められなかった。(参照
15 60 : 資料 60)

16 本菌の発育が可能な条件は 8~45℃、水分活性 0.94 以上、pH4.5~9.0 とされてお
17 り、増殖に至適な温度は 35~37℃、pH 領域は 6.5~7.5 である。また、低温条件では
18 長期間生存できるが、高温には弱く、70℃以上の温度で死滅する。(参照 59 : 資料 59)

19 牛及びその飼育環境から分離されたサルモネラを用いて、多剤耐性を示すことと熱
20 への抵抗性の関係を調べた報告がある。米国で牛ひき肉から多く分離される 10 種の
21 血清型のサルモネラ (*Salmonella enterica* serotypes Montevideo, Typhimurium、
22 Anatum, Muenster, Newport, Mbandaka, Dublin, Reading, Agona 及び Give)
23 について、多剤耐性(アンピシリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、
24 スルホンアミド、テトラサイクリン、アモキシシリン-クラブラン酸、カナマイシン、
25 スルファメトキサゾール-トリメトプリム及びゲンタマイシン)を示す菌株と示さな
26 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⁸に有意な
27 差は認められなかった。(参照 243 : 追加資料 135)

28 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
29 の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
30 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
31 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
32 あることが示唆されている。(参照 244 : 追加資料 136)

34 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

35 サルモネラは亜種、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
36 主とする、人獣共通感染症の代表的な原因菌である。サルモネラは、感染動物の体内

⁸最初に生存していた菌数を 1/10 に減少させる(つまり 90%を死滅させる)のに要する加熱時間(D-value : Decimal reduction time)。

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 241 : 追加資料 132)

(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°C で 24 秒、牛ひき肉中 (脂肪 20%) における D 値は、50°C で 92.67 分、55°C で 19.26 分であった。(参照 244、245 : 追加資料 136、137) 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°C で 1.71 分であったとの報告がある。(参照 246 : 追加資料 138)

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 247 : 追加資料 139)

凍結における生残性については、本菌を接種した食品を冷凍保存 (-20°C で 9 か月間) した試験において、食肉の菌数は大きく増減しなかったものの、牛乳の菌数は徐々に減少したと報告されている。また、本菌を添加した食肉 (ミノ、大腸、レバー) を冷凍保存 (-30°C) した試験では、食肉の種類に関係なく、3 か月後には 1/10~1/100 の菌数となった。(参照 55、56 : 資料 55、56)

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°C 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 248 : 追加資料 140)

増殖性については、発育温度領域は 8~46°C、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°C、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 54、57 : 資料 54、57)

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

本菌は通常の自然環境下において長く生存し、低温、低栄養、紫外線等の過酷な自然環境下においても、「生存しているが培養不可能」な状態 (VBNC : Viable but Non-Culturable) で長く存在できる。(参照 54 : 資料 54)

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. 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、豚及び生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 41 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 42 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の汚染防止対策が講じられている。(参照 65 : 資料 65)

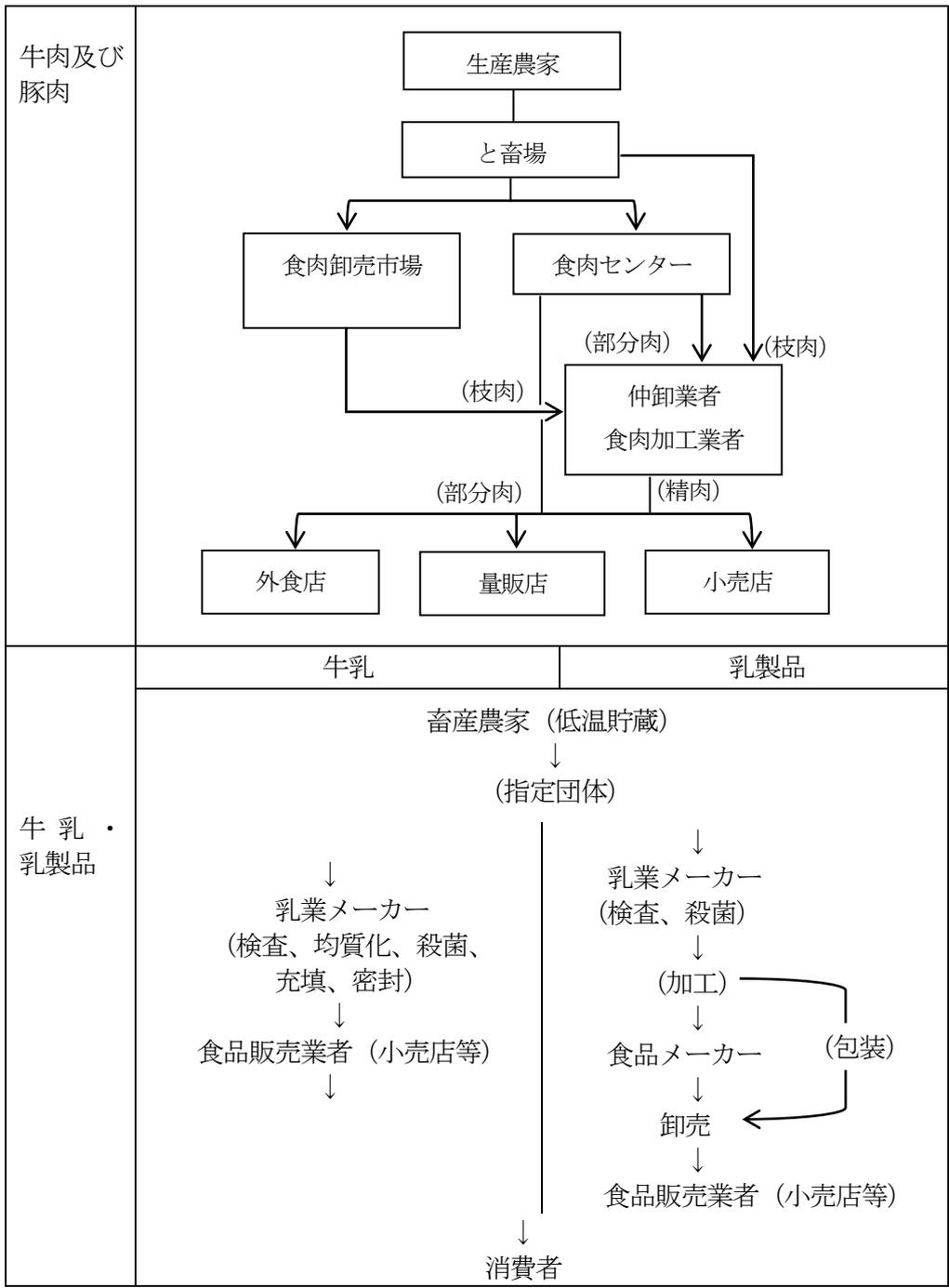
と畜場では、平成 8 年に改正されたと畜場法施行規則 (昭和 28 年 9 月 28 日厚生省令第 44 号) において、HACCP の考え方を導入したと畜場における食肉の取扱いの規定

1 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）
2 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
3 微生物汚染防止が図られている。また、平成26年4月に改正されたと畜場法施行規則
4 において、と畜業者等の講ずべき衛生措置の基準が改正され、従来の基準に加え、新た
5 に HACCP を用いて衛生管理を行う基準が規定された。（参照 335：追加資料 180）

6 生食用牛肉については、2011年10月に、食品衛生法に基づく規格基準が策定され、
7 肉塊の表面から深さ1cm以上の部分までを60℃で2分間以上加熱する方法、又はこれ
8 と同等以上の効果を有する方法で加熱殺菌を行うことや腸内細菌科菌群が陰性でなけれ
9 ばならないこと等が規定された。さらに2012年7月には、牛肝臓の生食用としての販
10 売・提供は禁止された。（参照 325、326：追加資料 141、142）豚の食肉については、
11 2015年6月に食品衛生法に基づく規格基準の改正により、飲食店等において生食用と
12 しての提供が禁止された。（参照 327：追加資料 143）

37 表 41 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）

種 類	経 路
-----	-----



1
2
3
4
5
6
7
8
9

表 42 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）	受付・搬入（と畜場）	受入・検査（乳処理場）
	↓	↓	↓
	生体検査	生体検査	清浄化
	↓	↓	↓
	とさつ（スタンニング、放血）	とさつ（電殺、放血、前処理）	冷却
	↓	↓	↓
	解体（内臓摘出）	解体（内臓摘出）	貯乳
	↓	↓	↓
	内臓検査	内臓検査	予備加熱、均質化、殺菌、冷却
	↓	↓	↓
剥皮作業	剥皮作業	充填、検査	
↓	↓	↓	
背割り作業等	背割り作業等		
↓	↓		
枝肉検査	枝肉検査		
↓	↓		
枝肉洗浄等	トリミング、枝肉洗浄		
↓	↓		
保管	冷蔵保管	冷蔵保管	冷蔵保管

1

2 **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**

3 **(1) 牛及び豚由来食品がハザードとなりうる細菌に汚染される可能性**

4 サルモネラ及び大腸菌による、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。

8 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℃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。

14

15 **(2) ハザードとなりうる細菌による牛及び豚由来食品の汚染状況**

16 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。

19

20 **① と畜場**

21 **a. 搬入牛**

22 国内のと畜場の牛及び豚からのサルモネラの分離率を表 43 にまとめた。

23 サルモネラは、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

1 は牛よりも多くの報告がある。(参照 72、249～254：資料 72、追加資料 104、144
2 ～148)

4 表 43 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の分離率

分離年	試料の由来	被験動物数	サルモネラ	
			陽性菌数	陽性率 (%)
1998～1999年	牛の直腸便	278	8	2.9
1999年	牛の糞便	183	1	0.5
2000年	牛の盲腸便	174	10	5.7
2002年	牛の盲腸内容物	75	0	0.0
1975～1979年	豚の盲腸内容物	1341	310	23.1
1998～1999年	豚の直腸便	278	19	6.8
1984～1989年	豚の盲腸内容物	1717	98	5.7
1999年	豚の糞便	180	5	2.8
2000年	豚の盲腸便	246	19	7.7
2002年	豚の直腸内容物	105	4	3.8
2001～2003年	豚の直腸スワブ	100	0	0
2005年	豚の直腸内容物及び胆汁	110	8	7.3
2007～2008年	豚の盲腸内容物	270	44	16.3

5
6 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
7 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
8 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 241：追加資
9 料 132)

10
11 2004 年～2006 年に、と畜場への搬入牛を対象とした、O157 及び O26 の保菌状
12 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、
13 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
14 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
15 かった。(参照 328：追加資料 149) 一方で、2000～2009 年に、福岡市のと畜場に
16 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
17 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
18 クタマーゼ遺伝子が検出されたとの報告がある。(参照 256：追加資料 150)

19
20 **b. 枝肉**

21 サルモネラについて、2004～2005 年の国内の調査では、牛枝肉 25 検体中 1 検
22 体 (4%) がサルモネラ陽性だったとの報告がある。また、牛枝肉等の腸管出血性
23 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
24 241：追加資料 132)

25
26 **② 食肉処理・加工段階**

27 過去 30 年間における、我が国を含む世界各国の牛肉の志賀毒素産生性大腸菌

(STEC) 汚染に関するデータをまとめて考察した論文によると、食肉加工場内の牛肉の O157 汚染率は施設ごとの差が大きく、0.01～43.4%であった。(参照 241 : 追加資料 132)

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（牛及び豚ひき肉）を対象にした食中毒菌の汚染実態調査における、サルモネラ属菌及び大腸菌の検出状況は表 44 のとおりである。(参照 257 : 追加資料 151)

表 44 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	10
	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
豚ひき肉	検体数	167	190	177	165	174	144	136	15
	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

また、表 45 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。(参照 69、71、72、251、258、259 : 資料 69、71、72、追加資料 145、152、153)

表 45 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の陽性率

分離年	試料	試料採取場所	検体数	サルモネラ		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	258 : 追 152
	豚肉		94	3	3.2	
1988～1992 年	牛肉	食肉販売店	48	0	0	259 : 追 153
	豚肉		135	15	11.1	
1999～2001 年	牛肉	市販	22	0	0	71 : 71
	豚肉		15	0	0	
2001 年	牛ひき肉	食肉販売店	50	0	0	72 : 72
	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	251 : 追 145
	豚肉 (ミンチ)		60	1	1.7	

1998～2005 年	牛肉	食肉販売店	134	0	0	69 : 69
	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 46 のとおりである。（参照 260：追加資料 154）

表 46 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 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/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
2014	CEZ	牛ひき肉	52	≤1～>128	≤1	2	4	7.7
		豚ひき肉	73	1～<512	2	2	0	1.4
	CTX	牛ひき肉	52	≤1～4	≤1	≤0.5	3	5.8
		豚ひき肉	73	<0.125～2	≤0.5	≤0.5	0	0

注) CEZ : セファゾリン (ブレイクポイントは 32 µg/mL)、CTF : セフトオフル (ブレイクポイントは 8 µg/mL)、CTX : セフォタキシム (ブレイクポイントは 4 µg/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。(作業 208 : 追加資料 82)

(3) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

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 262 : 追加資料 155) この他、ESBL 産生大腸菌の感染患者

1 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。(作業
2 262、263、264、265、266、267：追加資料 155～160)

4 **VI. 影響評価に関する知見**

5 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
6 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キノムのヒト医療におけ
7 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
8 価する。

10 **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**

11 **(1) サルモネラ感染症**

12 **① 発生原因及び発生状況**

13 本症の発生は、かつて、牛や豚等の家畜の腸内に生息する *S. Typhimurium* の食
14 品汚染によるものとされていたが、1980 年代後半からは、*S. Enteritidis* による鶏
15 卵及び鶏卵関連食品の汚染が原因で急増した。

16 本症の発生には、一般に 10 万～数 100 万個が必要と考えられてきたが、サルモ
17 ネラ食中毒事例において摂取菌数が判明している事例中、最も低い菌数はチョコレ
18 ートを原因とした事例の 4.3 MPN⁹/100g であるなど、*S. Enteritidis* を含む数種
19 における感染菌数は極めて少ないことが分かってきており、感染菌数について腸管
20 出血性大腸菌との大きな違いはないとされている。(参照 241：追加資料 132)

21 原因食品が特定された事例 (1987～1999 年) では、鶏卵の使用頻度が全体の
22 75.2 % と高く、卵納豆、自家製マヨネーズ、ミルクケーキ等の鶏卵を使用した「非
23 加熱調理食品」であった。(参照 76、77：資料 76、77)

24 本菌は熱に弱く、また 8 °C 以下の冷蔵保存により効果的に増殖を抑制できるため、
25 調理前の手洗いや食材を十分に加熱する等の一般的な食中毒対策により、感染の予
26 防が可能であると考えられる。(参照 78、79：資料 78、79) また、生食用食肉 (牛
27 肉) については、[V. 3.] で述べたとおり規格基準が策定された。(参照 325：追
28 加資料 141)

29 食中毒統計におけるサルモネラ属菌による食中毒は、2004～2013 年の 10 年間で
30 患者数は約 24,000 名、死者数は 7 名と報告されている。発生件数、患者数ともに
31 2000 年以降減少傾向にあり、2013 年にはそれぞれ 2000 年の約 19 %、約 2.7% と
32 いう状況にある。(参照 33：資料 33)

33 また、2004～2013 年の間に、人口動態統計において死因がサルモネラによる腸
34 管感染症となっている死亡者数¹⁰は 67 名と報告されている。(参照 329：追加資料

⁹ 一般的に菌数が少ないと思われる検体中の菌数を確率的に推計する方法で、最確数 (Most Probable Number の略) という。検体の階段希釈液を 3 本または 5 本ずつの培地に接種して「陽性」の出現率から菌数を推計する。

¹⁰ 厚生労働省人口動態統計において、基本死因分類が「A02 その他のサルモネラ感染症」となっているもの。当該分類には、細分類として「A02.0 サルモネラ腸炎」、「A02.1 サルモネラ敗血症」、「A02.2 局所的サルモネラ感染症」、「A02.8 その他明示されたサルモネラ感染症」及び「A02.9 サルモネラ

1 161)

2
3 ② 重篤度

4 本症は、汚染された食品を摂取してから12～48時間の潜伏期間を経て発症する。
5 臨床症状は主として急性胃腸炎であり、下痢、腹痛、嘔吐及び発熱等を主徴とする。
6 下痢は軟便、水様便が多いが、重症例では粘血便が見られることもある。また、健
7 康な成人では胃腸炎にとどまることが多いが、小児では意識障害、痙攣及び菌血症、
8 高齢者では急性脱水症状及び菌血症を起こす等重症化し、死に至る場合もある。(参
9 照 31、330：資料 31、追加資料 162)

10
11 (2) 大腸菌感染症

12 ① 発生原因及び発生状況

13 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
14 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
15 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
16 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 273、274：追
17 加資料 163、164) 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
18 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
19 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
20 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
21 2.4%であった。(参照 275：追加資料 165) しかし、ESBL の検出頻度は病院ごと、
22 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
23 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
24 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
25 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 125：追加
26 資料 21)

27 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
28 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
29 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
30 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 276：追加資料
31 166)

32
33 ② 重篤度

34 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
35 な人では腸炎等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、
36 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
37 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
38 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、

感染症、詳細不明」が含まれる。

1 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
2 エンドトキシンショックを引き起こす。(参照 274: 追加資料 164) 有効な抗菌薬に
3 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
4 えば死亡率を減少させることが可能である。(参照 277: 追加資料 167)

5 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
6 通常では敗血症等の重篤な病態に至る例は少ない。(参照 278: 追加資料 168) しか
7 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
8 陥ったという症例も報告されている。(作業 274: 追加資料 164)

10 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

11 (1) サルモネラ感染症

12 ① 治療方針及び第一選択薬

13 下痢症に対する対症療法を行い、抗菌薬は軽症例では使用しないのが原則である
14 が、重症例や基礎疾患等の易感染性要因のある中等症例、保菌により就業上の制限
15 を受ける場合、二次感染を起こす危険のある集団生活者等に対しては、感受性等に
16 注意して薬剤を選択し、抗菌薬を 3~7 日間使用することとされている。海外では、
17 抗菌薬の投与によって腸内細菌叢が攪乱され、除菌が遅れる上に、薬剤耐性菌の誘
18 発、サルモネラに対する易感染性を高める等の理由で、単純な胃腸炎には投与すべ
19 きではないという意見が一般的であるが、国内では、フルオロキノロン系抗菌性物
20 質の 7 日間投与は腸内細菌叢に対する影響もなく、除菌率も高いという成績に基づ
21 き使用されている。

22 本症に対する第一選択薬としては、フルオロキノロン系抗菌性物質、ホスホマイ
23 シン及びアンピシリンが推奨されている。(参照 204: 追加資料 79)

25 ② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

26 ハザードである薬剤耐性サルモネラによって本症が発症し、その治療薬としてセ
27 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
28 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
29 対しては対症療法が優先されていることや、第一選択薬の系統が異なるため、お互
30 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
31 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*
32 において、アンピシリン耐性を示す株が少なくない他、フルオロキノロン系抗菌性
33 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
34 危惧される。(参照 23、279、280: 資料: 23、追加資料 97、98)

36 (2) 大腸菌感染症

37 ① 治療方針及び第一選択薬

38 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
39 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
40 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、オキサセフェム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薬であるが、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 125：追加資料 21) 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ロセフェム系抗生物質が第一選択薬である。(参照 276：追加資料 166)

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 273：追加資料 163)

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

セフキノ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。

日本において 1994～2002 年に、ヒトから分離されたサルモネラ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 47)。(参照 271、272、289～291：追加資料 170～174)

1995～2004 年に、ヒト臨床材料から分離されたサルモネラ 483 株のうち、1 株がセフトキシムに耐性だったとの報告がある。(参照 251：追加資料 145)

表 47 1994～2007 年のヒト臨床由来サルモネラ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：セファクロール、CTM：セフトチアム、CDR：セフジニル、CVA/AMPC：クラブラン酸 / アモキシシリン、CAZ：セフトジジム、CTX：セフトキシム

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 48)。(作業 271、272、289～291：追加資料 170～174) また、2004、2006 及び 2009 年に、ヒトから分離された大腸菌のセフェピムに対する MIC が報告されている(表 49)。(参照 331～333：追加資料 176～178)

2008年～2014年の、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、3～27.3%であった（表50）。（参照292：追加資料175）

表48 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271、272、279～281：追加資料170～174）

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

CEC：セファクロール、CTM：セフォチアム、CDR：セフジニル、CVA/AMPC：クラブラン酸/アモキシリン、CAZ：セフトジジム、CTX：セフォタキシム

表49 2004、2006、2009年のヒト臨床由来大腸菌のセフェピムに対するMIC（日本）（参照331～333：追加資料176～178）

分離年	菌株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
2004	130	$\leq 0.06 \sim >128$	≤ 0.06	0.12
2006	141	$\leq 0.06 \sim >128$	≤ 0.06	0.12
2009	125	$\leq 0.06 \sim >128$	≤ 0.06	1

表50 2008～2014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292：追加資料175）

薬剤名		2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年
CAZ	調査株数	71,606	83,864	88,015	123,606	142,470	161,163	187,022
	耐性率(%)	3	3	4	3.6	5.2	5.5	3.7
CTX	調査株数	59,911	69,082	70,315	99,543	113,383	124,473	142,592
	耐性率(%)	9	10	13	14.8	16.6	17.8	7.5
CEZ	調査株数	71,481	83,245	88,399	122,803	141,589	161,397	186,169
	耐性率(%)	19	20	22	24.4	26.2	26.9	27.3
CFPM	調査株数						81,456	130,908
	耐性率(%)						10.9	12.9

CAZ：セフトジジム、CTX：セフォタキシム、CEZ：セファゾリン、CFPM：セフェピム

ヒト由来臨床分離株に対するセフキノムの抗菌力は表51に示すとおりであった。

E. coli（ceftriaxone耐性株：北米、南米、欧州）、*K. pneumoniae*（ceftriaxone耐性株：北米、南米、欧州）でセフキノムに耐性が認められた。また、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）（欧州）、Methicillin susceptible *S. aureus*（欧州）、Methicillin resistant *S. aureus*（欧州、米国）及び *Enterococci*（欧州）において、高い値のMICを示す

1 株が認められた。なお、参照した文献はいずれもブレイクポイントの記載はなかった。
 2 (参照 84～86、94：資料 84～86、94)

3
 4 表 51 ヒト由来臨床分離株に対するセフキノムの MIC

菌種 (分離地域)	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>E. coli</i> (日本)	27	0.012～0.10	0.05	0.10	94：94
<i>E. coli</i> (欧州)	40	< 0.006～0.781	0.049	0.391	84：84
<i>E. coli</i> (米国)	30	0.015～0.5	0.06	0.12	86：86
<i>E. coli</i> , ceftriaxone 感受性株 (北米、南米、欧州)	52	$\leq 0.03\sim 1$	0.06	0.25	85：85
<i>E. coli</i> , ceftriaxone 耐性株 (北米、南米、欧州)	30	1～>32	>32	>32	85：85
<i>Salmonella</i> spp. (日本)	27	0.025～1.56*	0.10	0.20	94：94
<i>Salmonella</i> spp. (欧州)	38	0.049～0.391	0.098	0.195	84：84
<i>Salmonella</i> spp. (米国)	15	0.06～0.5	0.12	0.25	86：86
<i>Klebsiella</i> spp. (欧州)	40	0.024～12.5	0.049	0.391	84：84
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (米国)	30	0.03～0.5	0.06	0.25	86：86
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , ceftriaxone 感受性株 (北米、南米、欧州)	48	$\leq 0.03\sim 0.5$	0.06	0.5	85：85
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , ceftriaxone 耐性株 (北米、南米、欧州)	50	0.5～>32	8	>32	85：85
<i>Enterobacter</i> spp. (欧州)	40	0.049～6.25	0.098	0.781	84：84
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (欧州)	100	0.391～50	6.25	25	84：84
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (米国)	25	2～32	4	8	86：86
Methicillin susceptible <i>Staph. aureus</i> (欧州)	40	0.195～25	0.781	1.563	84：84
Methicillin susceptible <i>Staph. aureus</i> (米国)	20	0.5～4	1	2	86：86
Methicillin resistant <i>Staph. aureus</i> (欧州)	30	1.563～50	12.5	25	84：84
Methicillin resistant <i>Staph. aureus</i> (米国)	20	1～16	2	8	86：86
<i>Streptococcus</i> spp. (欧州)	36	$\leq 0.006\sim 0.781$	<0.006	0.024	84：84
<i>Enterococci</i> (欧州)	40	1.0～64	4.0	32	84：84

5 *MIC 1.56 $\mu\text{g/mL}$ は 1 株

6
 7 **Ⅶ. 食品健康影響評価**

8 **1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方**

9 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知見から、特
 10 定したハザードの定性的な評価を実施した。

11 各評価に当たっては、原則として、表 52 に示した考え方に基づき、主に三つの判断
 12 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。

13
 14 表 52 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 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 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 ①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 <input type="radio"/> 懸念が大きい「大」 <input type="radio"/> 懸念が中程度「中」 <input type="radio"/> 懸念が小さい「小」	「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。
		「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。
		「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。
		「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 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 ③ その他要因(食肉処理工程、流通経路等)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 <input type="radio"/> 懸念が大きい「大」 <input type="radio"/> 懸念が中程度「中」 <input type="radio"/> 懸念が小さい「小」	「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。
		「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。
		「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。
		「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 <input type="radio"/> 懸念が大きい(①は該当する)「大」 <input type="radio"/> 懸念が中程度(①はどちらか一方のみ該当する)「中」 <input type="radio"/> 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）

サルモネラ及び大腸菌における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

JVARM においてセフキノムは調査対象抗菌性物質ではなく、セフキノムに対する健康家畜由来細菌の薬剤感受性は調べられていない。セフキノムと交差耐性を示すセフチオフル又はセフォタキシムについて JVARM で調査されており、牛及び豚由来サルモネラ及び大腸菌では、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硫酸セフキノムを有効成分とする注射剤の薬物動態試験では、尿中排泄が主であった等の結果が得られている。

同製剤については、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・報告等の義務付けが措置されている。セフキノムは全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査における調査対象薬剤ではないが、セフキノムと交差耐性を示すセフチオフル又はセフォタキシムについて調査されている。

以上のことから、適切に使用される限りにおいて、薬剤耐性のサルモネラ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）。

(4) 発生評価の結果

発生評価の結果を表 53 に示した。サルモネラ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、牛及び豚に硫酸セフキノムを有効成分とする注射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 53 発生評価の内容

区分	評価項目	サルモネラ	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) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

サルモネラ及び大腸菌は、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) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

食品の汚染状況について、牛及び豚由来食品から分離したサルモネラ又は大腸菌について、セフキノムに対する薬剤感受性を調査した文献はなかったが、セフキノムと交差耐性を示すセフチオフル又はセフォタキシム（第三世代セファロスポリン）について調査されている。浅井専門委員ご修文

サルモネラについては、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及び大腸菌による汚染は少ないと考えた（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）。

(4) 暴露評価の結果

暴露評価の結果を表54に示した。サルモネラ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、サルモネラ及び大腸菌において、セフチオフル又はセフォタ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た。

表54 暴露評価の内容

区分	評価項目	サルモネラ	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、第三及び第四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ことが多い（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、セファロスポリン系抗生物質とは系統の異なる代替薬が存在している他、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）。

大腸菌による感染症の治療薬として、セファロスポリン系抗生物質以外にも推奨薬がある。尿路感染症については第三及び第四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。硫酸セフキノム製剤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検出に対して、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 55 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及び大腸菌に起因する感染症に対する第三及び第四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、サルモネラについては高度、大腸菌については中等度であると考えた。

表 55 影響評価の内容

区分	評価項目	サルモネラ	大腸菌
影響評価	評価結果	高度	中等度
	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 56 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 56 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 56 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	②暴露評価	③影響評価	
◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	◎スコア 高度(3) 中等度(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			中等度：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

サルモネラについては、牛及び豚に硫酸セフキノム製剤を使用することによりハザードである薬剤耐性サルモネラが選択される可能性があり、牛及び豚由来サルモネラでは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、硫酸セフキノム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の牛及び豚由来食品における汚染が

1 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
2 断した。

3 影響評価としては、第三及び第四世代セフェム系抗菌性物質が「ヒト用抗菌性物質
4 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
5 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
6 が多いこと、更に、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。

7 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
8 モネラによるリスクは「中等度」と判断した（表 57）。

10 ② 大腸菌

11 大腸菌については、牛及び豚に硫酸セフキノム製剤を使用することによりハザード
12 である薬剤耐性大腸菌が選択される可能性があり、牛及び豚由来大腸菌ではβ-ラクタ
13 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、
14 硫酸セフキノム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
15 判断した。

16 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
17 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
18 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
19 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は高いが、
20 第三世代セファロスポリン耐性菌の割合は極めて低く、暴露評価としては「低度」と
21 判断した。

22 影響評価としては、第三及び第四世代セフェム系抗菌性物質が「ヒト用抗菌性物質
23 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
24 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
25 奨薬とされていることから、「中等度」と判断した。

26 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、薬剤耐性大腸
27 菌によるリスクは「低度」と判断した（表 57）。

28
29 表 57 リスクの推定の内容

区分	評価項目	サルモネラ	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)

30 6. 食品健康影響評価について

31 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硫酸セフキ
32 ノムを有効成分とする牛及び豚の注射剤の再審査及び事項変更承認に係る薬剤耐性菌に
33 関する食品健康影響評価は、以下のとおりと考えた。
34

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

(1) 評価対象動物用医薬品である硫酸セフキノム製剤が、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、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

[第3回以降審議予定]

1 <別紙 検査値等略称>

2

略称	名称
AUC	薬物血（漿）中濃度－時間曲線下面積
CFU	コロニー形成単位
CLSI	臨床検査標準協会
C _{max}	血（漿）中最高濃度
EFSA	欧州食品安全機関
EMA	欧州医薬品庁
ESBL	広域活性 β-ラクタマーゼ
EU	欧州連合
FDA	米国食品医薬品庁
GBS	B 群連鎖球菌
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	我が国の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム（Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System）
Kd	吸着係数
LSC	液体シンチレーション法
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
PBP	ペニシリン結合タンパク（Penicillin binding protein）
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
TLC	薄層クロマトグラフィー

3

4

- 1 <参照>
2 1. 欠番
3 2. 欠番
4 3. 欠番
5 4. Cefquinome formulations for parenteral injection for the treatment of bovine respiratory
6 disease. Risk estimation under FDA/CVM Guidance #152 for cefquinome to evaluate
7 potential microbiological effects on bacteria of human health concern (microbial safety).
8 2006.
9 5. European Medicines Agency/Veterinary Medicines and Inspections. Revised reflection
10 paper on the use of 3rd and 4th generation cephalosporins in food producing animals in
11 the European Union: Development of resistance and impact on human and animal health.
12 London, 16 March 2009. EMEA/CVMP/SAGAM/81730/2006-Rev.1.
13 6. 欠番
14 7. 欠番
15 8. 食品安全委員会. 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度の
16 ランク付けについて (第 2 版) . 2006 年 (2014 年 3 月改正) .
17 http://www.fsc.go.jp/senmon/hisiryoku/taiseikin_rank_20140331.pdf
18 9. 欠番
19 10. Jones RN, Biedenbach DJ , Gales AC. Sustained activity and spectrum of selected
20 extended-spectrum (β -lactams (carbapenems and cefepime) against *Enterobacter* spp. and
21 ESBL-producing *Klebsiella* spp.: report from the SENTRY antimicrobial surveillance
22 program (USA, 1997-2000). *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2003; 21: 1-7.
23 11. 欠番.
24 12. 欠番
25 13. 欠番.
26 14. Jacoby GA, Monuz-Price LS. The new β -lactamases. *The New England Journal of*
27 *Medicine*. 2005; 352: 380-391.
28 15. 欠番.
29 16. 欠番
30 17. Batchelor M, Threlfall EJ, Liebana E. Cephalosporin resistance among animal-associated
31 *Enterobacteria*: a current perspective. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2005; 3:
32 403-417.
33 18. 欠番.
34 19. Li XZ, Mehrotra M, Ghimire S, Adewoye L. β -Lactam resistance and β -lactamases in
35 bacteria of animal origin. *Veterinary Microbiology*. 2007; 121: 197-214.
36 20. 欠番
37 21. Alvarez M, Tran JH, Chow N, Jacoby GA. Epidemiology of conjugative plasmid-mediated
38 AmpC β -lactamases in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;
39 48: 533-537.
40 22. 欠番.

- 1 23. Arlet G, Barrett TJ, Butaye P, Cloeckaert A, Mulvey MR, White DG. Salmonella resistant
2 to extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology. *Microbes and*
3 *Infection*. 2006; 8: 1945-1954.
- 4 24. 欠番.
- 5 25. 欠番.
- 6 26. 欠番
- 7 27. 欠番
- 8 28. Donaldson SC, Straley BA, Hegde NV, Sawant AA, DebRoy C, Jayarao BM. Molecular
9 epidemiology of ceftiofur-resistant *Escherichia coli* isolates from dairy calves. *Applied*
10 *Environmental Microbiology*. 2006; 72: 3940-3948.
- 11 29. Kojima A, Ishi Y, Ishihara K, Esaki H, Asai T, Oda C, et al.
12 Extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from farm
13 animals from 1999 to 2002: report from the Japanese veterinary antimicrobial resistance
14 monitoring program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005; 49: 3533-3537.
- 15 30. 欠番.
- 16 31. 国立感染症研究所感染症情報センター：IDWR(感染症発生動向調査), 感染症の話。
- 17 32. 欠番.
- 18 33. 厚生労働省. 食中毒に関する情報, 4 食中毒統計資料, (2)過去の食中毒発生状況.
- 19 34. 共立製薬株式会社. 新キノロン系等製剤の薬剤耐性菌調査に関する報告書. 2004年. (未公表)
- 20 35. 共立製薬株式会社. 新キノロン系等製剤の薬剤耐性菌調査に関する報告書(承認取得後5年目
21 の調査). 2006年. (未公表)
- 22 36. 共立製薬株式会社. 新キノロン系等製剤の薬剤耐性菌調査に関する報告書(承認取得後7年目
23 の調査). 2008年. (未公表)
- 24 37. 共立製薬株式会社. 新キノロン系等製剤の薬剤耐性菌調査に関する報告書. 2010年. (未公表)
- 25 38. Guérin-Faubleé V, Carret G, Houffschmitt P. *In vitro* activity of 10 antimicrobial agents
26 against bacteria isolated from cows with clinical mastitis. *The Veterinary Record*. 2003;
27 152: 466-471.
- 28 39. Schmidt H, Schmid P. Cefquinome (COBACTAN)-application in pigs. (In-vitro-efficacy,
29 pharmacokinetics, residual behavior) Proceedings of the 14th IPVS Congress. Bologna,
30 Italy. July 7-10, 1996.
- 31 40. Frye JG, Fedorka-Cray PJ, Jackson CR, Rose M. Analysis of *Salmonella enterica* with
32 reduced susceptibility to the third-generation cephalosporin ceftriaxone isolated from U.S.
33 cattle during 2000-2004. *Microbial Drug Resistance*. 2008; 14: 251-258.
- 34 41. Orden JA, Ruiz-Santa-Quiteria JA, García S, CID D, de la Fuente R. In vitro activities of
35 cephalosporins and quinolones against *Escherichia coli* strains isolated from diarrheic
36 dairy calves. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999; 43: 510-513.
- 37 42. Fung-Tomc JC, Gradelski E, Huczko E, Dougherty TJ, Kessler RE, Bonner DP. Differences
38 in the resistant variants of *Enterobacter cloacae* selected by extended-spectrum
39 cephalosporins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1996; 40: 1289-1293.
- 40 43. Tzouvelekis LS, Tzelepi E, Prinarakis E, Gazouli M, Katrahoura A, Giakkoupi P, et al.

- 1 Sporadic emergence of *Klebsiella pneumoniae* strains resistant to cefepime and ceftiofame
2 in Greek hospitals. *Journal of Clinical Microbiology*. 1998; 36: 266-268.
- 3 44. 欠番.
- 4 45. 欠番.
- 5 46. 欠番.
- 6 47. Kruse H, Sørnum H. Transfer of multiple drug resistance plasmids between bacteria of
7 diverse origins in natural microenvironments. *Applied and Environmental Microbiology*.
8 1994; 60: 4015-4021.
- 9 48. 欠番.
- 10 49. Hasman H, Mevius D, Veldman K, Olesen I, Aarestrup FM. β -lactamases among extended
11 spectrum β -lactamase (ESBL)-resistant *Salmonella* from poultry, poultry products and
12 human patients in The Netherlands. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005; 56:
13 115-121.
- 14 50. 欠番.
- 15 51. Winokur PL, Vonstein DL, Hoffmann LJ, Uhlenhopp EK, Doern GV. Evidence for transfer
16 of CMY-2 AmpC beta-lactamase plasmids between *Escherichia coli* and *Salmonella*
17 isolates from food animals and humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001;
18 45: 2716-2722.
- 19 52. 欠番.
- 20 53. 欠番.
- 21 54. 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
22 長—. 広島県保健環境センター研究報告. 2003; 11: 1-20.
- 23 55. 金井美恵子, 大城雅子, 宮澤文雄, 竹田多恵. 種々の食品を -20°C に冷凍保存した際の腸管出
24 血性大腸菌 O157:H7 の挙動. *日本食品保蔵科学会誌*. 2000; 26: 131-137.
- 25 56. 和田洋之, 田邊英子, 平山裕子, 中嶋洋, 畑ますみ, 前野幸子, 他. 焼肉用生肉等の汚染実態調
26 査結果について. *食品衛生研究*. 2002; 52: 73-80.
- 27 57. 増田高志, 川村朝子, 三輪憲永, 秋山眞人, 宮本秀樹, 寺井克哉. 腸管出血性大腸菌 O157 に関
28 する疫学調査. *静岡県環境衛生科学研究所報告*. 1999; 42: 41-48.
- 29 58. 欠番.
- 30 59. 鶏病研究会編. 鶏卵・鶏肉のサルモネラ全書. 安全な鶏卵・鶏肉の生産・流通のためのサルモ
31 ネラ対策. (株)日本畜産振興会. p. 18-22.
- 32 60. 品川邦汎, 重茂克彦, 斎藤志保子. 凍結・解凍回数及び保存温度による食肉中のカンピロバクテ
33 ーとサルモネラの菌数の変動. 平成 15 年度病原微生物データ分析実験作業成果報告書. 2003.
- 34 61. 欠番.
- 35 62. 欠番.
- 36 63. 欠番.
- 37 64. 欠番.
- 38 65. 農林水産省. 衛生管理ガイドライン.
- 39 66. 欠番.
- 40 67. 欠番.

- 1 68. 欠番.
- 2 69. 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
3 査. 動衛研所報. 2007; 57: 73-75.
- 4 70. 北瀬照代, 石井當次. 市販の牛内臓肉の腸管出血性大腸菌 O157 汚染状況について. 大阪市立
5 環境科学研究所報告. 2005; 67: 15-19.
- 6 71. 土井りえ, 小野一晃, 斎藤章暢, 大塚佳代子, 柴田穰, 正木宏幸. 市販食肉におけるサルモネラ
7 とリステリアの汚染状況. 日本獣医師会雑誌. 2003; 56: 167-170.
- 8 72. 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
9 ける *Arcobacter*, *Campylobacter*, *Salmonella* の分布状況. 日本獣医師会雑誌. 2004; 57:
10 393-397.
- 11 73. 欠番.
- 12 74. 欠番.
- 13 75. 欠番.
- 14 76. 小沼博隆. 食品環境の微生物. 食品と技術. 2004; 3: 1-13.
- 15 77. 阿部和男. 食材及び調理方法から解析したサルモネラ食中毒の発生要因の研究. 宮城県保健環
16 境センター年報. 2006; 23: 35-39.
- 17 78. 金井美恵子. 鶏卵中での *Salmonella Enteritidis* の増殖性. 相模女子大学紀要. 2002; 65B: 1-6.
- 18 79. 相川勝弘, 村上裕之, 猪俣恭子, 丸山務, 藤澤倫彦, 高橋孝則, 他. 卵の保存及び調理と関連す
19 る条件が *Salmonella Enteritidis* の増殖、侵入及び生残に与える影響. 食品衛生学雑誌. 2002;
20 43: 178-184.
- 21 80. 欠番.
- 22 81. 欠番.
- 23 82. 欠番.
- 24 83. 欠番.
- 25 84. Limbert M, Isert D, Klesel N, Markus A, Seeger K, Seibert G, et al. Antibacterial activities
26 in vitro and in vivo and pharmacokinetics of cefquinome (HR 111V), a new broad-spectrum
27 cephalosporin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1991; 35: 14-19.
- 28 85. Deshpande L, Pfaller MA, Jones RN. In vitro activity of ceftiofur tested against clinical
29 isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumonia* including extended spectrum
30 β -lactamase producing strains. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2000; 15:
31 271-275.
- 32 86. Chin NX, Gu JW, Fang W, Neu HC. *In vitro* activity of cefquinome, a new cephalosporin,
33 compared with other cephalosporin antibiotics. *Diagnostic Microbiology and Infectious*
34 *Diseases*. 1992; 15: 331-337.
- 35 87. ヘキスト社. Minimal inhibitory concentrations (MIC, $\mu\text{g/ml}$) of cefquinome (INN) and other
36 anti-infective drugs for bacterial isolates from bovine and porcine origin in Germany.
37 Report No. V-0293-0174-0136. 1993. (未公表) .
- 38 88. ヘキスト社. Minimal inhibitory concentrations (MIC, $\mu\text{g/ml}$) of cefquinome (INN) and other
39 anti-infective drugs for bacterial isolates from bovine and porcine origin in Germany.
40 Report No. V-0293-0174-0138. 1993. (未公表) .

- 1 89. ヘキスト社. Minimal inhibitory concentrations (MIC, $\mu\text{g/ml}$) of cefquinome (INN) and other
2 anti-infective drugs for bacterial isolates from bovine origin in France. Report No.
3 V-0293-0174-0139. 1993. (未公表) .
- 4 90. ヘキスト社. Minimal inhibitory concentrations (MIC, $\mu\text{g/ml}$) of cefquinome (INN) and other
5 anti-infective drugs for bacterial isolates from bovine and porcine origin in Holland. Report
6 No. V-0293-0174-0140. 1993. (未公表) .
- 7 91. インターベット社. Report on determination of the minimum inhibitory concentrations
8 (MICs) of cefquinome against pathogenic bacteria of porcine origin isolated in different
9 European countries between 2000 and 2005. 2005. (未公表) .
- 10 92. 吉田孝治, 澤田拓士. CEPHEM 系等に対するウシ由来野外分離株の感受性試験. 日本獣医畜
11 産大学獣医微生物学教室. 1997.
- 12 93. 澤田拓士, 片岡康, 松原忠明, 伊藤伸治. 豚から分離された病原細菌の薬剤感受性試験. 日本獣
13 医畜産大学微生物学教室. 2003.
- 14 94. 三共株式会社. セフキノムのヒト臨床分離株に対する抗菌力 (MIC). 1997. (未公表) .
- 15 95. Seibert G. The antibacterial activity in vitro of the cephalosporin derivative S 81 1191A.
16 1987.
- 17 96. 欠番.
- 18 97. ヘキスト社. Cefquinome sulfate, sterile. Scientific Data. (未公表) .
- 19 98. Caprile KA. Pharmacokinetic characterization of cefquinome administered at a dose of 1.0
20 mg/kg subcutaneously and intramuscularly in the bovine. コバクタン承認申請添付資料.
21 (未公表) .
- 22 99. ヘキスト社. Report on plasma concentrations and bioavailability of CEFQUINOME in pigs
23 after a single intramuscular administration of the compound at dose rates of 1.25 and 10
24 mg/kg bodyweight. 1998. (未公表) .
- 25 100. 三共社. 三鷹製薬社. コバクタンの子牛及び搾乳牛における血中動態試験. 02-205. 2002. (未
26 公表) .
- 27 101. ヘキスト社. HR 111 V sulphate-14C. Investigations on blood level, plasma level, excretion
28 and residues in calf after repeated intramuscular administration. Report No.
29 01-L42-0570-89. 1989. (未公表) .
- 30 102. ヘキスト社. HR 111 V Sulphate-14C. PILOT STUDY on pharmacokinetics and residue
31 determinations in the pig after five intramuscular administrations of the preparation.
32 Report No. 01-L42-0611-91. 1991. (未公表) .
- 33 103. 三共社. VD-100 の牛における残留試験 (1) . VD-100 の牛における残留試験 (2) . 1997. (未
34 公表) .
- 35 104. 三共社. 三鷹製薬社. コバクタンの搾乳牛における乳汁中残留試験 (I) . コバクタンの搾乳牛
36 における乳汁中残留試験 (II) . 2002. (未公表) .
- 37 105. 川崎三鷹製薬社. 三共ライフテック社. コバクタンの豚における臓器・組織中残留試験 (I) . コ
38 バクタンの豚における臓器・組織中残留試験 (II) . 2006. (未公表) .
- 39 106. 欠番.
- 40 107. 欠番.

- 1 108.農林水産省. 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量. 2005-2010.
- 2 109.Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. Guidance for Industry
- 3 #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their
- 4 microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
- 5 110.欠番.
- 6 111.欠番.
- 7 112.Gupta A, Fontana J, Crowe C, Bolstorff B, Stout A, Van Duyne S, et al. Emergence of
- 8 multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Newport infections resistant to
- 9 expanded-spectrum cephalosporins in the United States. *The Journal of Infectious*
- 10 *Diseases*. 2003; 188: 1707-1716.
- 11 113.欠番.
- 12 114.欠番.
- 13 115.Merck Index, 15th Edition. 2013: p.341, p.343-346.
- 14 116.Livermore DM, Williams JD. Lactams: mode of action and mechanism of bacterial
- 15 resistance. In: Lorian V. Editor. *Antibiotics In Laboratory Medicine*. Philadelphia: Williams
- 16 & Wilkins. 1996: 502-578.
- 17 117.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
- 18 ガイドライン. 第1版. 2008;250-260. 協和企画. 東京.
- 19 118.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, 1987;
- 20 p. 4-17.
- 21 119.Page MGP. Emerging cephalosporins. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2007; 12:
- 22 511-524.
- 23 120.欠番.
- 24 121.欠番
- 25 122.欠番.
- 26 123.Moosdeen F. The evolution of resistance to cephalosporins. *Clinical Infectious Disease*.
- 27 1997; 24: 487-493.
- 28 124.Bush K. New β -lactamases in Gram-negative bacteria: diversity and impact on the
- 29 selection of antimicrobial therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 32: 1085-1089.
- 30 125.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*. 2007; 53:
- 31 98-104.
- 32 126.Medeiros AA. Recent increases in resistance: mechanisms and organisms. Evolution and
- 33 dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. *Clinical*
- 34 *Infectious Diseases*. 1997; 24: S19-45.
- 35 127.Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization,
- 36 epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology*
- 37 *Reviews*. 2001; 14: 933-951.
- 38 128.Asai T, Masani K, Sato C, Hiki M, Usui M, Baba K, et al. Phylogenetic groups and
- 39 cephalosporin resistance genes of *Escherichia coli* from diseased food-producing animals in
- 40 Japan. *Acta Veterinaria Scandinavia*. 2011; 53: 52.

- 1 129. 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. 資
2 料集 p. 29-41.
- 3 130. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Scientific opinion on the public health risks
4 of bacterial strains producing extended-spectrum β -lactamases in food and food-producing
5 animals. *EFSA Journal*. 2011; 9: 2322.
- 6 131. 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
7 微生物学雑誌*. 2003; 13: 150-161.
- 8 132. 欠番.
- 9 133. Miriagou V, Tassios PT, Legakis NJ, Tzouvelekis LS. Expanded-spectrum cephalosporin
10 resistance in non-typhoid *Salmonella*. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2004;
11 23: 547-555.
- 12 134. Weill F-X, Lailler R, Praud K, K erouanton A, Fabre L, Brisabois A et al. Emergence of
13 extended-spectrum- β -lactamase (CTX-M-9)-producing multiresistant strains of *Salmonella*
14 *enterica* serotype Virchow in poultry and humans in France. *Journal of Clinical
15 Microbiology*. 2004; 42: 5767-5773.
- 16 135. 欠番.
- 17 136. 欠番.
- 18 137. Carattoli A. Resistance plasmid families in Enterobacteriaceae. *Antimicrobial Agents and
19 Chemotherapy*. 2009; 53: 2227-2238.
- 20 138. Carattoli A. Animal reservoirs for extended spectrum β -lactamase producers. *Clinical
21 Microbiology and Infection*. 2008; 14: 117-123.
- 22 139. Smet A, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Heyndrickx M, Herman L, et al. Broad-spectrum
23 β -lactamases among Enterobacteriaceae of animal origin: molecular aspects, mobility and
24 impact on public health. *FEMS Microbiology Reviews*. 2010; 34: 295-316.
- 25 140. 欠番.
- 26 141. 欠番.
- 27 142. 欠番.
- 28 143. 欠番.
- 29 144. 欠番.
- 30 145. 欠番.
- 31 146. Bri nas L, Lantero M, de Diego I, Alvarez M, Zarazaga M, Torres C. Mechanisms of
32 resistance to expanded-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli* isolates recovered in a
33 Spanish hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005; 56: 1107-1110.
- 34 147. Bauernfeind A, Chong Y, Lee K. Plasmid-encoded AmpC β -lactamases: how far have we
35 gone 10 years after the discovery? *Yonsei Medical Journal*. 1998; 39: 520-525.
- 36 148. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type β -lactamases.
37 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002; 46: 1-11.
- 38 149. Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical Microbiology
39 Reviews*. 1995; 8: 557-584.
- 40 150. Allen KJ, Poppe C. Occurrence and characterization of resistance to extended-spectrum

- 1 cephalosporins mediated by β -lactamase CMY-2 in *Salmonella* isolated from
2 food-producing animals in Canada. *The Canadian Journal of Veterinary Research*. 2002;
3 66: 137-144.
- 4 151. Giles WP, Benson AK, Olsen ME, Hutkins RW, Whichard JM, Winokur PL, et al. DNA
5 sequence analysis of regions surrounding blaCMY-2 from multiple *Salmonella* plasmid
6 backbones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004; 48: 2845-2852.
- 7 152. Rankin SC, Aceto H, Cassidy J, Holt J, Young S, Love B, et al. Molecular characterization
8 of cephalosporin-resistant *Salmonella enterica* serotype Newport isolates from animals in
9 Pennsylvania. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002; 40: 4679-4684.
- 10 153. Shiraki Y, Shibata N, Doi Y, Arakawa Y. *Escherichia coli* producing CTX-M-2 β -lactamase in
11 cattle, Japan. *Emerging Infectious Diseases*. 2004; 10: 69-75.
- 12 154. Daniels JB, Call DR, Besser TE. Molecular epidemiology of blaCMY-2 plasmids carried by
13 *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolates from cattle in the Pacific Northwest.
14 *Applied Environmental Microbiology*. 2007; 73: 8005-8011.
- 15 155. Kang MS, Besser TE, Call DR. Variability in the region downstream of the blaCMY-2
16 β -lactamase gene in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* plasmids. *Antimicrobial
17 Agents and Chemotherapy*. 2006; 50: 1590-1593.
- 18 156. Alcaine SD, Sukhnanand SS, Warnick LD, Su W-L, McGann P, McDonnugh P, et al.
19 Ceftiofur-resistant *Salmonella* strains isolated from dairy farms represent multiple widely
20 distributed subtypes that evolved by independent horizontal gene transfer. *Antimicrobial
21 Agents and Chemotherapy*. 2005; 49: 4061-4067.
- 22 157. Chuma T, Miyasako D, Dahshan H, Takayama T, Nakamoto Y, Shahada F, et al.
23 Chronological change of resistance to β -lactams in *Salmonella enterica* serovar Infantis
24 isolated from broilers in Japan. *Frontiers in Microbiology*. 2013; 4: Article 113.
- 25 158. Yan JJ, Hong CY, Ko WC, Chen YJ, Tsai SH, Chuang CL, et al. Dissemination of
26 blaCMY-2 among *Escherichia coli* isolates from food animals, retail ground meats, and
27 humans in southern Taiwan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004; 48:
28 1353-1356.
- 29 159. Bush K. β -Lactamases of increasing clinical importance. *Current Pharmaceutical Design*.
30 1999; 5: 839-845.
- 31 160. Jiang H-X, Song L, Liu J, Zhang X-H, Ren Y-N, Zhang W-H, et al. Multiple transmissible
32 genes encoding fluoroquinolone and third-generation cephalosporin resistance co-located
33 in non-typhoidal salmonella isolated from food-producing animals in China. *International
34 Journal of Antimicrobial Agents*. 2014; 43: 242-247.
- 35 161. Gay K, Robicsek A, Strahilevitz J, Park CH, Jacoby G, Barrett TJ, et al. Plasmid-mediated
36 quinolone resistance in non-typhi serotype of *Salmonella enterica*. *Clinical Infectious
37 Diseases*. 2006; 43: 297-304.
- 38 162. 欠番
- 39 163. 欠番
- 40 164. 欠番.

- 1 165. 欠番
2 166. 欠番.
3 167. 欠番.
4 168. 欠番.
5 169. 欠番.
6 170. Carattoli A, Tosini F, Giles WP, Rupp ME, Hinrichs SH, Angulo FJ, et al. Characterization
7 of plasmids carrying CMY-2 from expanded-spectrum cephalosporin-resistant *Salmonella*
8 strains isolated in the United States between 1996 and 1998. *Antimicrobial Agents and*
9 *Chemotherapy*. 2002; 46: 1269-1272.
10 171. 欠番.
11 172. 欠番.
12 173. Horton JM, Sing RF, Jenkins SG. Multidrug-resistant *Salmonella* associated with AmpC
13 hyperproduction. *Clinical Infectious Diseases*. 1999; 29: 1348.
14 174. Winokur PL, Bruggemann A, DeSalvo DL, Hoffmann L, Apley MD, Uhlenhopp EK, et al.
15 Animal and human multidrug-resistant, cephalosporin-resistant *Salmonella* isolates
16 expressing a plasmid-mediated CMY-2 AmpC β -lactamase. *Antimicrobial Agents and*
17 *Chemotherapy*. 2000; 44: 2777-2783.
18 175. 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
19 関する評価指針. 2004 年.
20 176. 欠番
21 177. 欠番.
22 178. Dowson CG, Coffey TJ, Kell C, Whiley RA. Evolution of penicillin resistance in
23 *Streptococcus pneumoniae*; the role of *Streptococcus mitis* in the formation of a low affinity
24 PBP2B in *S. pneumoniae*. *Molecular Microbiology*. 1993; 9: 635-643.
25 179. 欠番.
26 180. 欠番.
27 181. 欠番.
28 182. 欠番.
29 183. 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ロセフィン静注用 0.5 g、静注用 1
30 g、点滴静注用バッグ 1g、「ファイザー」. 2012 年 10 月改定.
31 184. 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. 20152 年 410
32 月改定.
33 185. 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. 20153 年 54 月改定.
34 186. 医薬品インタビューフォーム. 経口用セフェム系抗生物質製剤. 日本薬局方 セフポドキシム
35 プロキシセチル錠. シロップ用セフポドキシム プロキシセチル. 2014 年 6 月改訂.
36 187. Endimiani A, Doi Y, Bethel CR, Taracila M, Adams-Haduch JM, O'Keefe A, et al.
37 Enhancing resistance to cephalosporins in class C β -lactamases: impact of Glu214Gly in
38 CMY-2. *Biochemistry*. 2010. 9; 49: 1014-1023.
39 188. Power P, Galleni M, Ayala JA, Gutkind G. Biochemical and molecular characterization of
40 three new variants of AmpC β -lactamases from *Morganella morganii*. *Antimicrobial agents*

- 1 and chemotherapy. 2006; 962-967.
- 2 189. 欠番
- 3 190. 欠番.
- 4 191. 欠番.
- 5 192. 欠番.
- 6 193. Chiu CH, Su LH, Chu C, Chia JH, Wu TL, Lin TY, et al. Isolation of *Salmonella enterica*
7 serotype choleraesuis resistant to ceftriaxone and ciprofloxacin. *Lancet*. 2004; 363:
8 1285-1286.
- 9 194. Zhao S, Qaiyumi S, Friedman S, Singh R, Foley SL, White DG, et al. Characterization of
10 *Salmonella enterica* serotype Newport isolated from humans and food animals. *Journal of*
11 *Clinical Microbiology*. 2003; 41: 5366-5371.
- 12 195. 欠番.
- 13 196. 欠番.
- 14 197. Weill FX, Fabre L, Grandry B, Grimont PAD, Casin I. Multiple-antibiotic resistance in
15 *Salmonella enterica* serotype Paratyphi B isolates collected in France between 2000 and
16 2003 is due mainly to strains harboring *Salmonella* genomic islands 1,1-B, and 1-C.
17 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005; 49: 2793-2801.
- 18 198. Sato T, Yokota S, Okubo T, Usui M, Fujii N, Tamura Y. Phylogenetic association of
19 fluoroquinolone and cephalosporin resistance of D-O1-ST648 *Escherichia coli* carrying
20 blaCMY-2 from faecal samples of dogs in Japan. *Journal of Medical Microbiology*. 2014; 63:
21 263-270.
- 22 199. Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 32: 263-269.
- 23 200. 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菌
24 化学療法. 5. 腸管感染症. *日本内科学会雑誌*. 2006; 95: 2246-2250.
- 25 201. Sjögren E, Kaijser B, Werner M. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and
26 *Campylobacter coli* isolated in Sweden: a 10-year follow-up report. *Antimicrobial Agents*
27 *and Chemotherapy*. 1992; 36: 2847-2849.
- 28 202. Bartlett JG. Pocket book of infectious disease therapy. 10th ed. Philadelphia. Williams and
29 Wilkins. 2000: 20-41.
- 30 203. Tajada P, Gomez-Graces J-J, Alós J-I, Balas D, Cogollos R. Antimicrobial susceptibilities of
31 *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* to 12 β -lactam agents and combinations
32 with β -lactamase inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1996; 40:
33 1924-1925.
- 34 204. 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. 抗菌薬使用のガ
35 イドライン. 第1版. 2008:129-133. 協和企画. 東京.
- 36 205. Aiken AM, Mturi N, Njuguna P, Mohammed S, Berkley JA, Mwangi I, et al. Risk and
37 causes of pediatric hospital-acquired bacteraemia in Kilifi District Hospital, Kenya: a
38 prospective cohort study. *Lancet*. 2011; 378: 2021-2027.
- 39 206. Sasaki Y, Usui M, Murakami M, Haruna M, Kojima A, Asai T, et al. Antimicrobial
40 resistance in Shiga-toxin producing *Escherichia coli* O157 and O26 isolates from beef

- 1 cattle. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2012; 65: 117-121.
- 2 207.Valat C, Haenni M, Saras E, Auvray F, Forest K, Oswald E, et al. CTX-M-15
3 extended-spectrum β -lactamase in a Shiga toxin-producing Escherichia coli isolate of
4 serotype O111:H8. Applied and Environmental Microbiology. 2012; 78: 1308-1309.
- 5 208.下島優香子, 井田美樹, 猪股光司, 樋口容子, 高野智香, 河村真保, 他.食肉からの基質特異性拡
6 張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌の検出. 東京都健康安全研究センター研究年報第 62
7 号別刷. 2011.
- 8 209.医薬品インタビューフォーム. 日本薬局方 注射用セフトジジム. セフトジジム静注用 0.5g
9 「サワイ」、セフトジジム静注用 1g 「サワイ」. 2015年6月改訂 (第5版) .
- 10 210.Wells WG, Woods GL, Jiang Q, Gesser RM for the Protocol 014 and 021 Study groups.
11 Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two
12 randomized, double-blind, multicenter trials comparing ertapenem and ceftriaxone
13 followed by appropriate oral therapy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2004; 53
14 Suppl. S2: ii67-ii74.
- 15 211.Toyofuku H. Epidemiological data on food poisonings in Japan focused on Salmonella,
16 1998-2004. Food Additives and Contaminants. 2008; 25: 1058-1066.
- 17 212.国立感染症情報センター. サルモネラ症. 2006; 48: 5-10.
- 18 213.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.
- 19 214.European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial
20 Consumption, 2014. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in
21 2012. (EMA/333921/2014)
- 22 215.European Medicines Agency/Veterinary Medicines and Inspections. EMEA/V/A/070.
23 Opinion following an Article 35 referral for all veterinary medicinal products containing
24 systemically administered (parenteral and oral) 3rd and 4th generation cephalosporins
25 intended for use in food producing species. January 2012. EMA/967448/2011.
- 26 216.Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards on a request from the European Food
27 Safety Authority on foodborne antimicrobial resistance as a biological hazard. The EFSA
28 Journal 2008; 765: 1-87.
- 29 217.European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety
30 Authority (EFSA), European Medicines Agency (EMA), Scientific Committee on
31 Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Joint Opinion of antimicrobial
32 resistance (AMR) focused on zoonotic infections. Scientific Opinion of the European Center
33 for Disease Prevention and Control; Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards;
34 Opinion of the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use; Scientific Opinion of
35 the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. EFSA Journal
36 2009;7(11): 1372. European Medicines Agency Reference EMEA/CVMP/447259/2009.
- 37 218.EFSA BIOHAZ Panel. 2013. Scientific Opinion on Carbapenem resistance in food animal
38 ecosystems. EFSA Journal 2013; 11: 3501.
- 39 219.Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, Ohta M, Horii T, et al. Molecular
40 characterization of an enterobacterial metallo beta-lactamase found in a clinical isolate of

- 1 Serratia marcescens that shows imipenem resistance. Antimicrobial Agents and
2 Chemotherapy. 1994; 38: 71-78.
- 3 220. Ahmed AM, Ishida Y, Shimamoto T. Molecular characterization of antimicrobial resistance
4 in Salmonella isolated from animals in Japan. Journal of Applied Microbiology. 2009; 106:
5 402-409.
- 6 221. 欠番.
- 7 222. Potron A, Poirel L, Rondinaud E, Nordmann P. Intercontinental spread of OXA-48
8 beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae over a 11-year period, 2001 to 2011. Euro
9 Surveillance. 2013; 18: 20549.
- 10 223. Guerra B, Fischer J, Helmuth R. An emerging public health problem: Acquired
11 carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing animals, their
12 environment, companion animals and wild birds. Veterinary Microbiology. 2014; 171:
13 290-297.
- 14 224. 欠番.
- 15 225. 光武耕太郎. バンコマイシン耐性腸球菌. 最新医学. 2009;64:80-85.
- 16 226. ヘキスト社. Metabolism of HR 111 V-14C sulphate in calves after intramuscular injections
17 of 1 mg/kg and in dogs and rats after five intravenous dose of 5 mg/kg. Report No.
18 01-L42-0621-91. 1991. (未公表)
- 19 227. ヘキスト社. HR 111 V-14C Sulphate; Pilot study. Metabolism in the pig after five
20 intramuscular administrations of the preparation. 1992. (未公表)
- 21 228. ヘキスト社. 硫酸セフキノムの試験管内耐性獲得試験. (試験番号 SA027082, 京動検 2039 号)
22 2003. (未公表)
- 23 229. ヘキスト社. The development of resistance by bacteria under the influence of the
24 cephalosporin derivative S 81 1191A. (未公表)
- 25 230. 三共社. VD-100 の耐性獲得試験ならびに交差耐性試験. 1997. (未公表)
- 26 231. Bryskier A. New concepts in the field of cephalosporins: C-3' quaternary ammonium
27 cephems (Group IV). Clinical Microbiology and Infection. 1997; 3 Suppl1: S1-S6.
- 28 232. 三共社. ヘキスト社. 硫酸セフキノム. コバクタン. 平成元年5月29日付け薬事室長通知元-61
29 の第3項に関する資料.
- 30 233. Keep Antibiotics Working. US FDA advisory committee finds using human antibiotics in
31 cattle could create antibiotic resistance and threaten human health. 2006.
- 32 234. 医薬品インタビューフォーム. セフェピム塩酸塩静注用 0.5 g 「サンド」、セフェピム塩酸塩静
33 注用 1 g 「サンド」. 2011 年 5 月改定.
- 34 235. 医薬品インタビューフォーム. ケニセフ静注用 1 g. 2011 年 8 月改定.
- 35 236. 医薬品インタビューフォーム. ベストコール静注用 0.5 g、ベストコール静注用 1 g、ベストコ
36 ール筋注用 0.5 g. 2012 年 5 月改定.
- 37 237. 医薬品インタビューフォーム. 硫酸セフピロム静注用 0.5 g、硫酸セフピロム静注用 1 g. 2013
38 年 1 月改定.
- 39 238. Briskier A, Aszodi J. 6 Cephems for Parental Use. In Bryskier A (ed.). Antimicrobial
40 agents: Antibacterials and antifungals. ASM Press, American Society for Microbiology,

- 1 Washington, DC. 2005; p. 163-221.
- 2 239. 食品安全委員会. 牛及び豚に使用するセフトオフル製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影
3 響評価. 2015.
- 4 240. 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
5 指標(5-1 品目別自給率の推移)) . 平成 26 年 7 月.
- 6 241. 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.
- 7 242. 欠番.
- 8 243. Hughes MK, Yanamara S, SanFrancisco M, Loneragan GH, Miller MF, Brashears MM.
9 Reduction of multidrug-resistant and drug-susceptible *Salmonella* in ground beef and
10 freshly harvested beef briskets after exposure to commonly used industry antimicrobial
11 interventions. *Journal of Food Protection*. 2010; 73: 1231-1237.
- 12 244. Ahmed MN, Conner DE, Huffman DL. Heat-resistance of *Escherichia coli* O157:H7 in
13 meat and poultry as affected by product composition. *Journal of Food Science*. 1995; 60:
14 606-610.
- 15 245. Doyle MP, Schoeni JL. Survival and growth characteristics of *Escherichia coli* associated
16 with hemorrhagic colitis. *Applied and Environmental Microbiology*. 1984; 48: 855-856.
- 17 246. Duffy G, Walsh C, Blair IS, McDowell DA. Survival of antibiotic resistant and antibiotic
18 sensitive strains of *E. coli* O157 and *E. coli* O26 in food matrices. *International Journal of*
19 *Food Microbiology*. 2006; 109: 179-186.
- 20 247. Heuvelink AE, Zwartkruis-Nahuis JT, Beumer RR, De Boer E. Occurrence and survival of
21 verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 in meats obtained from retail outlets in the
22 Netherlands. *Journal of Food Protection*. 1999; 62: 1115-1122.
- 23 248. 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;
24 17: 87-96.
- 25 249. Dahshan H, Chuma T, Shahada F, Akiba M, Fujimoto H, Akasaka K, et al.
26 Characterization of antibiotic resistance and the emergence of AmpC-producing
27 *Salmonella* *Infantis* from pigs. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2010; 72:
28 1437-1442.
- 29 250. 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ネ
30 ラ保菌状況とその血清型. *日本細菌学会雑誌*. 1995; 50: 537-545.
- 31 251. Kudaka J, Itokazu K, Taira K, Iwai A, Kondo M, Susa T, et al. Characterization of
32 *Salmonella* isolated in Okinawa, Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2006; 59:
33 15-19.
- 34 252. 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
35 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:
36 65-69.
- 37 253. 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, 鶏肉および河
38 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.
- 39 254. 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血
40 清型. 平成 14 年度日本獣医公衆衛生学会講演要旨集. 2002.

- 1 255. 欠番.
- 2 256. 麻生嶋七美, 本田己喜子, 松田正法, 吉澤千尋, 徳島智子, 宮基良子, 他. ESBL 産生菌の実態
3 調査. 第3回微生物検査を考える研究会. 2011. 11. 27.
- 4 257. 厚生労働省. 平成20~25年度 食品の食中毒菌汚染実態調査.
- 5 258. Tokumar M, Konuma H, Umesako M, Konno S, Shinagawa K. Rates of detection of
6 Salmonella and Campylobacter in meats in response to the sample size and the infection
7 level of each species. *International Journal of Food Microbiology*. 1990; 13: 41-46.
- 8 259. 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
9 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
10 染症学雑誌. 1992; 66: 30-36.
- 11 260. 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
12 告書. 平成18~20年度.
- 13 261. 欠番.
- 14 262. Alsterlund R, Axelsson C, Olsson-Liljequist B. Long-term carriage of extended-spectrum
15 beta-lactamase-producing Escherichia coli. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*.
16 2012; 44: 51-54.
- 17 263. Apisarnthanarak A, Bailey TC, Fraser VJ. Duration of stool colonization in patients
18 infected with extended-spectrum β -lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella
19 pneumoniae. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 46: 1322-1323.
- 20 264. Papst L, Beovic B, Seme K. Duration of colonisation with extended-spectrum
21 beta-lactamase-producing enterobacteria. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012; 18
22 Suppl 1: 463.
- 23 265. Titelman E, Iversen A, Kais M, Chowdhury MH, Kalin M, Giske CG. Duration of faecal
24 carriage of ESBL-producing E. coli and K. pneumoniae following first-time clinical
25 infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012; 18 Suppl 1: 459.
- 26 266. Tham J, Walder M, Melander E, Odenholt I. Duration of colonization with
27 extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli in patients with travellers'
28 diarrhoea. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2012; 44: 573-577.
- 29 267. Tängdén T, Cars O, Melhus Å, Löwdin E. Foreign Travel is a major risk factor for
30 colonization with Escherichia coli producing CTX-M-Type
31 extended-spectrum- β -lactamases: a prospective study with Swedish volunteers.
32 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010; 54: 3564-3568.
- 33 268. 欠番.
- 34 269. 欠番.
- 35 270. 欠番.
- 36 271. 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ープ.
37 2007年に全国72施設から分離された臨床分離株12,919株の各種抗菌薬に対する感受性サー
38 ベイランス. *The Japanese Journal of Antibiotics*. 2009; 62: 346-370.
- 39 272. 山口恵三, 大野章, 樫谷総子, 岩田守弘, レボフロキサシンサーベイランスグループ. 2002年
40 に全国52施設から分離された臨床分離株11,475株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイラン

- 1 ス. The Japanese Journal of Antibiotics. 2005; 58: 17-44.
- 2 273.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
3 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
4 急医学会雑誌. 2008; 19: 208-213.
- 5 274.乾佐知子, 中村竜也, 小池千裕, 奥田和之, 佐野一, 中田千代, 他. 血液培養から分離された
6 *Escherichia coli* の β -ラクタム薬耐性に関する解析. 日本臨床微生物学雑誌. 2011; 21:
7 193-202.
- 8 275.Hirakata Y, Matsuda J, Miyazaki Y, Kamihira S, Kawakami S, Miyazawa Y, et al.
9 Regional variation in the prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing clinical
10 isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998-2002). Diagnostic Microbiology and
11 Infectious Disease. 2005; 52: 323-329.
- 12 276.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
13 腎炎・膀胱炎. 抗菌薬使用のガイドライン. 第1版. 2005; 138-140. 協和企画. 東京.
- 14 277.竹末芳生. 抗菌薬治療: De-escalation. 医学のあゆみ. 2008; 227: 877-880.
- 15 278.堀淳一, 山口聡, 小山内裕昭, 杵淵貴洋, 宇佐美和男, 高橋尚志, 他. Extended-spectrum β
16 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. 2007; 53:
17 777-782.
- 18 279.Sugawara M, Shahada F, Izumiya H, Watanabe H, Uchida I, Tamamura Y, et al. Change
19 in antimicrobial resistance pattern in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates
20 detected in a beef cattle farm. The Journal of Veterinary Medical Science. 2012; 74: 93-97.
- 21 280.Madec JY, Doublet B, Ponsin C, Cloeckaert A, Haenni M. Extended-spectrum β -lactamase
22 blaCTM-M-1 gene carried on an IncI1 plasmid in multidrug-resistant *Salmonella enterica*
23 serovar Typhimurium DT104 in cattle in France. Journal of Antimicrobial Chemotherapy.
24 2011; 66: 942-944.
- 25 281.Chen S, Zhao S, White DG, Schroeder CM, Lu R, Yang H, et al. Characterization of
26 multiple-antimicrobial-resistant *Salmonella* serovars isolated from retail meats. Applied
27 Environmental Microbiology. 2004; 70: 1-7.
- 28 282.Douard G, Praud K, Cloeckaert A, Doublet B. The *Salmonella* genomic island 1 is
29 specifically mobilized *in trans* by the IncA/C multidrug resistance plasmid family. PLoS
30 One. 2010; 12: e15302.
- 31 283.Daniels JB, Call DR, Hancock D, Sisco WM, Baker K, Besser TE. Role of ceftiofur in
32 selection and dissemination of blaCMY-2-mediated cephalosporin resistance in *Salmonella*
33 *enterica* and commensal *Escherichia coli* isolated from cattle. Applied Environmental
34 Microbiology. 2009; 75: 3648-3655.
- 35 284.Mather AE, Reid SWJ, Maskell DJ, Parkhill J, Fookes MC, Harris SR, et al.
36 Distinguishable epidemics of multidrug-resistant *Salmonella* Typhimurium DT104 in
37 different hosts. Science. 2013; 341: 1514-1517.
- 38 285.Madec JY, Poirel L, Saras E, Gourguechon A, Girlich D, Nordmann P, et al. Non-ST131
39 *Escherichia coli* from cattle harbouring human-like blaCTX-M-15-carrying plasmids.
40 Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012. 67; 578-581.

- 1 286. Fischer J, Rodriguez I, Baumann B, Guiral E, Beutin L, Schroeter A, et al.
2 blaCTX-M-15-carrying *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from livestock and food in
3 Germany. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014; 69: 2951-2958.
- 4 287. Wieler LH, Semmler T, Eichhorn I, Antao EM, Kinnemann B, Geue L, et al. No evidence of
5 the Shiga toxin-producing *E. coli* O104:H4 outbreak strain or enteroaggregative *E. coli*
6 (EAEC) found in cattle faeces in northern Germany, the hotspot of the 2011 HUS outbreak
7 area. *Gut Pathogens*. 2011; 3: 17.
- 8 288. Esaki H, Morioka A, Kijima A, Ishihara K, Asai T, Tamura Y, et al. Epidemiological
9 characterization of *Salmonella* Typhimurium DT104 prevent among food-producing
10 animals in the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring program.
11 (1999-2001). *Microbiology and Immunology*. 2004; 48: 553-556.
- 12 289. 欠番. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2005; 52: 135-143.
- 13 290. 欠番.
- 14 291. 欠番.
- 15 292. 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス事業 検査部門.
- 16 293. 欠番
- 17 294. Shahada F, Sekizuka T, Kuroda M, Kusumoto M, Ohishi D, Matsumoto A, et al.
18 Characterization of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates harboring a
19 chromosomally encoded CMY-2 β -lactamase gene located on a multidrug resistance
20 genomic island. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011; 55: 4114-4121.
- 21 295. Tamamura Y, Uchida I, Tanaka K, Okazaki H, Tezuka S, Hanyu H, et al. Molecular
22 epidemiology of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates from cattle in
23 Hokkaido, Japan: evidence of clonal replacement and characterization of the disseminated
24 clone. *Applied Environmental Microbiology*. 2011; 77: 1739-1750.
- 25 296. 楠木仁美, 小岸憲正, 菅野宏, 尾宇江康啓. 留萌管内の過去 10 年間における牛サルモネラ症の
26 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.
- 27 297. 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ェ
28 ム耐性大腸菌の性状. 第 140 回日本獣医学会学術集会.
- 29 298. Zapun A, Contreras-Martel C, Vernet T. Penicillin-binding proteins and β -lactam
30 resistance. *FEMS Microbiology Reviews*. 2008; 32: 361-385.
- 31 299. 大西健児, 相野田祐介, 今村顕史, 岩渕千太郎, 奥田真珠美, 中野貴司. XVI 腸管感染症.
32 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会編, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014.
33 日本感染症学会・日本化学療法学会. 2015; 274-286.
- 34 300. 清田浩, 荒川創一, 山本新吾, 石川清仁, 田中一志, 中村匡宏, 他. XI 尿路感染症. JAID/JSC
35 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会編, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014. 日本感染
36 症学会・日本化学療法学会. 2015; 203-219.
- 37 301. Frye JG, Jackson CR. Genetic mechanisms of antimicrobial resistance identified in
38 *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, and *Enterococcus* spp. isolated from U.S. food
39 animals. *Frontiers in Microbiology*. 2013; 4: Article 135.
- 40 302. Lartigue MF, Poirel L, Nordmann P. Diversity of genetic environment of blaCTX-M genes.

- 1 FEMS Microbiology Letters. 2004; 234: 201-207.
- 2 303. Bonnet R, Dutour C, Sampaio JLM, Chanal C, Sirot D, Labia R, et al. Novel cefotaximase
3 (CTX-M-16) with increased catalytic efficacy due to substitution Asp-240 → Gly.
4 Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2001; 45: 2269-2275.
- 5 304. Dutour C, Bonnet R, Harchandin H, Boyer M, Chanal C, Sirot D, et al. CTX-M-1, CTX-M-3,
6 and CTX-M-14 β-lactamases from *Enterobacteriaceae* Isolated in France. Antimicrobial
7 Agents and Chemotherapy. 2002; 46: 534-537.
- 8 305. Poirel L, Gniagkowski M, Nordmann. Biochemical analysis of the ceftazidime-hydrolysing
9 extended-spectrum β-lactamase CTX-M-15 and of its structurally related β-lactamase
10 CTX-M-3. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2002; 50: 1031-1034.
- 11 306. 欠番.
- 12 307. 欠番.
- 13 308. Mammeri H, Nazic H, Naas T, Poirel L, Léotard S, Nordmann P. AmpC β-lactamase in an
14 *Escherichia coli* clinical isolate confers resistance to expanded-spectrum cephalosporins.
15 Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2004; 48: 4050-4053.
- 16 309. Mammeri H, Poirel L, Nordmann P. Extension of the hydrolysis spectrum of AmpC
17 β-lactamase of *Escherichia coli* due to amino acid insertion in the H-10 helix. Journal of
18 Antimicrobial Chemotherapy. 2007; 60: 490-494.
- 19 310. Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, Giamarellou. Characterization of the
20 β-lactamase CMY-2, which is responsible for cephamycin resistance. Antimicrobial Agents
21 and Chemotherapy. 1996; 40: 221-224.
- 22 311. Dahyot S, Mammeri H. Hydrolysis spectrum extension of CMY-2-like β-lactamases
23 resulting from structural alteration in the Y-X-N loop. Antimicrobial Agents and
24 Chemotherapy. 2012; 56: 1151-1156.
- 25 312. 欠番.
- 26 313. 欠番.
- 27 314. 欠番.
- 28 315. 欠番.
- 29 316. 欠番.
- 30 317. 欠番.
- 31 318. 動物医薬品検査所. 平成 24 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査結果.
32 http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/pdf/h24jvarm20130805.pdf
- 33 319. 動物医薬品検査所. 平成 25 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査結果.
34 http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/pdf/25jvarm.pdf
- 35 320. 動物医薬品検査所. 平成 26 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査結果.
36 http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/pdf/25jvarm.pdf
- 37 321. 農林水産省. 平成 25 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リ
38 ング結果.
- 39 322. 鈴木里和. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) と家畜抗菌薬モニタリング事業
40 (JVARM) との連携. 肥料・飼料等 (第 107 回) / 微生物・ウイルス (第 64 回) 合同専門調

- 1 査会（薬剤耐性菌に関するWG）参考資料. 2015年8月24日.
- 2 323. 欠番.
- 3 324. 欠番.
- 4 325. 厚生労働省. 生食用食肉（牛肉）の規格基準設定に関するQ&Aについて（平成23年9月28
- 5 日付）.
- 6 326. 厚生労働省. 牛の肝臓の基準に関するQ&Aについて（平成24年6月27日付）.
- 7 327. 厚生労働省. 豚の食肉の基準に関するQ&Aについて（平成27年6月2日付）.
- 8 328. 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
- 9 性. *JVM 獣医畜産新報*. 2009; 62: 807-811.
- 10 329. 厚生労働省. 人口動態統計. 下巻 1-2: 死亡数, 性・死因(死因基本分類)別. 平成16～25年.
- 11 330. 食品安全委員会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル. ～鶏肉中のサルモネラ属菌
- 12 ～. (改訂版) 2012.
- 13 331. メロペン特別調査（全国感受性調査）研究会. Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する
- 14 2004年臨床分離株の感受性サーベイランス. *The Japanese Journal of Antibiotics*. 2005; 58:
- 15 656-689.
- 16 332. メロペン特別調査（全国感受性調査）研究会. Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する
- 17 2006年臨床分離株の感受性サーベイランス. *The Japanese Journal of Antibiotics*. 2007; 60:
- 18 344-377.
- 19 333. メロペン特定使用成績調査（全国感受性）研究会. Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対す
- 20 る2009年臨床分離株の感受性サーベイランス. *The Japanese Journal of Antibiotics*. 2011;
- 21 64: 53-95.
- 22 334. Butaye P, Michael GB, Schwarz S, Barrett TJ, Brisabois A, White DG. The clonal spread of
- 23 multidrug-resistant non-typhi *Salmonella* serotypes. *Microbes and Infection*.
- 24 2006;8:1891-1897.
- 25
- 26