



府食第205号
平成22年3月23日

食品安全委員会

委員長 小泉 直子 殿

肥料・飼料等専門調査会

座長 唐木 英明

微生物・ウイルス専門調査会

座長 渡邊 治雄

薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成16年10月29日付け16消安第5870号、平成17年4月11日付け17消安第66号、平成18年4月21日付け17消安第13900号及び平成18年11月6日付け18消安第8073号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたエンロフロキサシンを有効成分とする製造用原体（バイトリル原体）、牛の強制経口投与剤（バイトリル2.5%HV液）並びに牛及び豚の注射剤（バイトリル2.5%注射液、同5%注射液、同10%注射液）並びに塩酸ジフロキサシンを有効成分とする製造用原体（塩酸ジフロキサシン）及び豚の飲水添加剤（ベテキノン可溶散25%）の再審査、オルビフロキサシンを有効成分とする豚の飲水添加剤の承認、ノルフロキサシンを有効成分とする豚の経口投与剤（インフェック2%散）の再審査並びにマルボフロキサシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤（マルボシル2%、同10%）の承認に係る食品健康影響評価のうち、薬剤耐性菌を介した影響についての審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤
に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

2010年3月

食品安全委員会 肥料・飼料等専門調査会
微生物・ウイルス専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	4
○食品安全委員会委員名簿	5
○食品安全委員会動物用医薬品／肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会 （薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）専門委員名簿	5
○食品安全委員会肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関する ワーキンググループ）専門委員名簿	5
○要約	6
I. 評価の経緯及び範囲等	8
1. はじめに	8
2. 経緯	8
(1) 評価対象動物用医薬品	8
(2) 評価の範囲	9
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方	9
II. 評価対象動物用医薬品の概要	10
1. 評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質の名、化学構造、効能・効果等	10
(1) 名称等	10
(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等	12
(3) 有効成分の系統	14
2. フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況、規制等	15
(1) 使用状況等	15
(2) フルオロキノロン系抗菌性物質に関する規制等	16
3. フルオロキノロン系抗菌性物質の海外における評価状況等	17
(1) 米国食品医薬品庁（FDA）における評価事例	17
(2) 欧州医薬品庁（EMA）における評価事例	17
III. ハザードの特定に関する知見	19
1. 対象家畜等におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の生体内薬物動態	19
(1) 吸収・分布	19
(2) 代謝・排泄	21
(3) 残留	22
2. フルオロキノロン系抗菌性物質における抗菌活性の作用機序	24
(1) 標的酵素である DNA ジャイレースに対する作用機序	24
(2) 標的酵素であるトポイソメラーゼIVに対する作用機序	24
3. フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル及び感受性分布	24
(1) 抗菌スペクトル	24
(2) 家畜の病原菌におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC 分布	26
(3) 大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターにおけるフルオロキノロン系 抗菌性物質のMIC分布	27
4. フルオロキノロン系抗菌性物質における交差耐性の可能性及び医療分野に	

おける重要性	28
5. フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌、薬剤耐性決定因子の耐性機序及び遺伝学的情報	29
(1) 標的酵素 (DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIV) の変異によるキノロン耐性	29
(2) 膜透過性の変化によるキノロン耐性	30
(3) 伝達性キノロン耐性遺伝子	30
6. ハザードの特定に係る検討	30
(1) 感染症病原菌について	30
(2) 日和見感染菌及びそのフルオロキノロン耐性菌による感染症の検討	34
7. ハザードの特定	34
IV. 発生評価に関する知見	35
1. 畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況	35
(1) フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用前後における耐性の状況	35
(2) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査	38
(3) 動物用医薬品としてフルオロキノロン系抗菌性物質製剤を使用した農場における薬剤耐性の状況	40
(4) 家畜分野におけるフルオロキノロン耐性に関するその他の知見	44
2. フルオロキノロン系抗菌性物質に対する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	45
(1) フルオロキノロン耐性の獲得の可能性	45
(2) キノロン耐性遺伝子がフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC に与える影響	46
(3) フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性	47
V. 暴露評価に関する知見	47
1. 牛及び豚由来食品の消費量	47
2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性	48
(1) 腸管出血性大腸菌	48
(2) サルモネラ	48
(3) カンピロバクター	49
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	49
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	51
(1) 牛及び豚由来食品がハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性	51
(2) ハザードとなりうる当該細菌による市販の牛及び豚由来食品の汚染状況	51
(3) 市販の国産牛肉及び豚肉から分離した大腸菌の ERFX 耐性の状況	53
VI. 影響評価に関する知見	54
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	54
(1) 腸管出血性大腸菌感染症	54
(2) サルモネラ感染症	55
(3) カンピロバクター感染症	55

2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するフルオロキノロン系抗菌性物質による治療	56
(1) 腸管出血性大腸菌感染症	56
(2) サルモネラ感染症	57
(3) カンピロバクター感染症	57
3. ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌の状況等	58
(1) ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌等の検出状況	58
(2) フルオロキノロン耐性菌がヒトの健康に与える悪影響	61
VII. 食品健康影響評価	61
1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方	61
2. 発生評価について	62
(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）	62
(2) ハザードの感受性分布	62
(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）	63
(4) 発生評価	63
3. 暴露評価について	64
(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性	64
(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況	64
(3) 暴露評価に係るその他要因（食肉処理工程、流通経路等）	64
(4) 暴露評価	64
4. 影響評価について	65
(1) 当該疾病治療におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の重要度	65
(2) 当該疾病の重篤性	65
(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）	65
(4) 影響評価	65
5. リスクの推定について	66
(1) リスクの推定の考え方	66
(2) リスクの推定	67
6. 食品健康影響評価について	68
VIII. その他の考察	69
1. リスク管理措置の徹底について	69
2. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて	69
3. 食品健康影響評価の見直しについて	70
(1) 承認に係る案件について	70
(2) 再審査に係る案件について	70
・ 別紙参考	71
・ 別紙1 検査値等略称	73
・ 参照	74

〈審議の経緯〉

○承認に係る案件

	オルビフロキサシンを有効成分とする豚の飲水添加剤	マルボフロキサシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤（マルボシル2%、同10%）*1
農林水産大臣より 食品健康影響評価要請	2005年4月11日 (17消安第66号)	2006年11月6日 (18消安第8073号)
要請事項説明	2005年4月14日 (第90回食品安全委員会)	2006年11月9日 (第167回食品安全委員会)

○再審査に係る案件

	エンロフロキサシンを有効成分とする製造用原体（バイトリル原体）、牛の強制経口投与剤（バイトリル2.5%HV液）並びに牛及び豚の注射剤（バイトリル2.5%注射液、同5%注射液、同10%注射液）*2	塩酸ジフロキサシンを有効成分とする製造用原体（塩酸ジフロキサシン）及び豚の飲水添加剤（ベテキノン可溶散25%）*3
農林水産大臣より 食品健康影響評価要請	2004年10月29日 (16消安第5870号)	2004年10月29日 (16消安第5870号)
要請事項説明	2004年11月4日 (第68回食品安全委員会)	2004年11月4日 (第68回食品安全委員会)

	ノルフロキサシンを有効成分とする豚の経口投与剤（インフェック2%散）
農林水産大臣より 食品健康影響評価要請	2006年4月21日 (17消安第13900号)
要請事項説明	2006年4月27日 (第141回食品安全委員会)

*1-3：ADI設定等にかかる評価については答申済。

*1 平成19年8月19日付 府食第768号

*2 平成18年5月18日付 府食第401号

*3 平成17年7月14日付 府食第692号

- 2007年 3月 23日 第72回動物用医薬品／第22回肥料・飼料等／第22回微生物合同
専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）
- 2007年 11月 6日 第83回動物用医薬品／第25回肥料・飼料等／第2回微生物・ウイ
ルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）
- 2008年 11月 25日 第101回動物用医薬品／第29回肥料・飼料等／第4回微生物・ウ
イルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）
- 2009年 2月 10日 第106回動物用医薬品／第30回肥料・飼料等／第5回微生物・ウ
イルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）
- 2009年 12月 17日 第314回食品安全委員会（報告）
- 2009年 12月 17日 より 2010年1月15日 国民からの意見情報の募集
- 2010年 3月 23日 肥料・飼料等専門調査会座長及び微生物・ウイルス専門調査会座
長より食品安全委員会委員長へ報告

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年6月30日まで)

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

(2009年7月1日から)

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

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

(2009年9月30日まで)

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

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

(2009年10月1日から)

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

要 約

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

牛及び豚由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症であって、かつヒトの医療分野において、フルオロキノロン系抗菌性物質による治療が推奨されている腸管感染症は、腸管出血性大腸菌症及びサルモネラ感染症であると考えられる。また、カンピロバクター感染症に対しては、フルオロキノロン系抗菌性物質は推奨薬とはされていないが、感染性腸炎の初診時に、原因菌が特定されていない段階で投薬される場合がある。したがって、これらの感染症については、原因菌がフルオロキノロン耐性菌であった場合、ヒトの治療に対して悪影響を及ぼすという可能性は否定できないと考えられた。そこで、評価すべきハザードとして、牛及び豚に対してフルオロキノロン系抗菌性物質を使用することにより薬剤耐性が選択された腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターを特定し、ハザードごとに発生評価、暴露評価及び影響評価を行い、それらの結果からリスクを推定した。

発生評価では、評価対象動物用医薬品が家畜等に使用された場合に、ハザードが選択される可能性があるが、腸管出血性大腸菌及びサルモネラについては、その程度は低度と判断された。カンピロバクターについては、モニタリング調査において、調査初年度1999年と2007年の耐性率に有意差が認められていること等から中等度と考えられた。

暴露評価では、畜水産食品を介してハザードの暴露を受ける可能性は、食品の汚染状況等から、いずれのハザードについても低度と判断された。

影響評価では、ハザードによるヒトの疾病治療におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の重要度やハザードによるヒトの疾病の重篤性等から、腸管出血性大腸菌及びサルモネラは高度、カンピロバクターについては中等度と考えられた。

これらの発生評価、暴露評価及び影響評価の結果から総合的にリスクを推定した結果、いずれのハザードについてもリスクは中等度と判断された。

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評価としては、評価対象動物用医薬品であるフルオロキノロン系抗菌性物質が、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、リスクの程度は中等度であると考えられた。

なお、薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえず、また、リスク評価の手法についても国際的にも十分確立されていないと考えられるため、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。

牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤については、今回の評価結果を踏まえ、現在のフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の適正使用確保のための措置、薬剤耐性菌に関する情報収集等のリスク管理措置等の徹底が図られるとともに、薬剤耐性菌に関する科学的知見・情報を収集した上で随時検証を行い、必要なリスク管理措置が講じられることが不可欠である。

また、薬剤耐性菌のモニタリングについては、家畜－食品－ヒトという一連の過程の中で、薬剤耐性菌の動態をモニタリングすることが有効であり、今後、関係リスク管理機関が連携の上、疫学的評価・検証に耐え得る包括的な薬剤耐性菌モニタリング体制を構築し、薬剤耐性獲得状況について継続的に調査・監視することが望まれる。

評価対象動物用医薬品の承認及び再審査に当たっては、承認及び再審査後のリスク管理状況やモニタリング調査結果、新たな科学的知見・情報等の収集、検証を行った上で、国際機関等における検討状況等も踏まえ、薬事法に基づく再審査や再評価等により、改めて評価を実施することが必要であると考えられる。

- * オルビフロキサシン（OBFX）を有効成分とする豚の飲水添加剤及びマルボフロキサシン（MBFX）を有効成分とする牛及び豚の注射剤
- ** エンロフロキサシン（ERFX）を有効成分とする牛の強制経口投与剤並びに牛及び豚の注射剤、塩酸ジフロキサシン（DFLX）を有効成分とする豚の飲水添加剤、ノルフロキサシン（NFLX）を有効成分とする豚の経口投与剤並びに ERFX 及び DFLX の製造用原体

I. 評価の経緯及び範囲等

1. はじめに

本評価は、農林水産省から要請があった牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品についての薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）に基づく承認及び再審査に係る食品健康影響評価のうち、「当該動物用医薬品を使用することにより選択される薬剤耐性菌を介した影響」について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（2004 年 9 月 30 日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）（参照 1）に基づき、評価を行うものである。

2. 経緯

(1) 評価対象動物用医薬品

①承認に係る評価要請のあった動物用医薬品

農林水産省から薬事法に基づく承認に係る食品健康影響評価の要請がなされているのは、オルビフロキサシン（OBFX）を有効成分とする豚の飲水添加剤並びにマルボフロキサシン（MBFX）を有効成分とする牛及び豚の注射剤である（表 1）。

表 1 評価対象動物用医薬品（承認）

動物用医薬品	対象家畜	評価要請区分
OBFX を有効成分とする飲水添加剤	豚	新規承認
MBFX を有効成分とする注射剤	牛、豚	新規承認

②再審査に係る評価要請のあった既承認の動物用医薬品

農林水産省から薬事法に基づく再審査に係る食品健康影響評価の要請がなされているのは、エンロフロキサシン（ERFX）を有効成分とする牛の強制経口投与剤並びに牛及び豚の注射剤、塩酸ジフロキサシン（DFLX）を有効成分とする豚の飲水添加剤、ノルフロキサシン（NFLX）を有効成分とする豚の経口投与剤並びに ERFX 及び DFLX の製造用原体である（表 2）。

表 2 評価対象動物用医薬品（再審査）

動物用医薬品	対象家畜	評価要請区分
ERFX を有効成分とする製造用原体	—	再審査
ERFX を有効成分とする強制経口投与剤	牛	再審査
ERFX を有効成分とする注射剤	牛、豚	再審査
DFLX を有効成分とする製造用原体	—	再審査
DFLX を有効成分とする飲水添加剤	豚	再審査
NFLX を有効成分とする経口投与剤	豚	再審査

なお、現在動物用医薬品として承認されている牛及び豚に使用されるフルオロキノロン系抗菌性物質は、②の動物用医薬品のほかに OBFX を有効成分とする注射剤及びメシル酸ダノフロキサシン（DNFX）を有効成分とする注射剤があるが、それらの動

物用医薬品については既に再審査が終了しており、農林水産省からの食品健康影響評価の要請はされていない（表 3）。

しかしながら、フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌については、基本的に同系抗菌性物質において相互に交差耐性を示すと考えられることから、今回の評価に当たってはこれらの動物用医薬品についても考慮するとともに、フルオロキノロン系抗菌性物質についての薬剤耐性菌に関する一般的な知見についても含めて評価を行った。

表 3 評価対象となっていない牛及び豚用のフルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする既承認動物用医薬品

動物用医薬品	対象家畜	評価要請区分
OBFX を有効成分とする注射剤	牛、豚	—
DNFX を有効成分とする注射剤	牛、豚	—

(2) 評価の範囲

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

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

なお、鶏を使用対象動物としたフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の再審査に係る食品健康影響評価についても農林水産省から要請がされているが、鶏については、飼養形態や食肉の加工工程、動物用医薬品の使用方法や状況等が異なり、「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質」とはリスク評価も異なると考えられることから、本評価書では、「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質である評価対象動物用医薬品」に限定した評価を行うこととし、「鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質」については、別途、評価することとした。

3. ハザード²である薬剤耐性菌の考え方

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

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

¹ 本評価におけるリスクとは、家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度のことである。

² 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、牛及び豚にフルオロキノロン系抗菌性物質を使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

基準は異なっている場合がある。

したがって、本評価書については、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐性菌を定義して評価することは困難であると考えられることから、評価に用いた各知見で採用しているブレイクポイントを明確にした上で薬剤耐性率等のデータを検討し、薬剤耐性菌のリスクについて総合的に評価することとする。

なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低くてもヒトの治療に支障をきたす可能性があることが報告されていることから、米国臨床検査標準協会 (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であるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレイクポイントについては、これまでのところ十分な科学的知見が集積されていないため、薬剤低感受性については、現時点での評価は困難であるため、今後、科学的知見の収集に努める必要があると考えられる。

○CLSI のブレイクポイント

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

○日本化学療法学会のブレイクポイント

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

同一の菌属又は菌種の菌株を多数収集して MIC を測定し、その分布が二峰性を示した場合にその中間値をブレ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 のブレイクポイントを判断基準とするほか、CLSI で規定されていない薬剤については、この細菌学的 (疫学的) ブレイクポイントを耐性か感受性かの判断基準としている。

II. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質の名、化学構造、効能・効果等

(1) 名称等

評価対象のフルオロキノロン系抗菌性物質は 6 成分 (製剤 7 品目及び製造用原体 2 品目) であり、一般名、化学名、CAS 番号、分子式、分子量、構造式を表 4-1~3 に示した。(参照 2)

表 4-1 オルビフロキサシン及びマルボフロキサシンの概要 (承認案件)

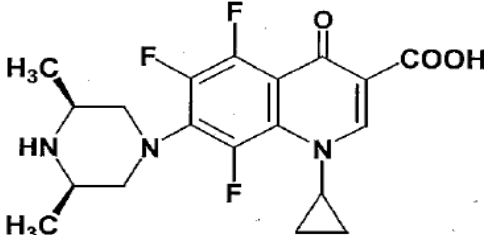
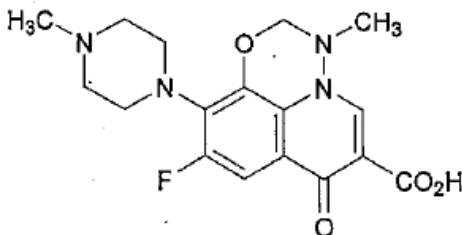
一般名	オルビフロキサシン	マルボフロキサシン
化学名	1-シクロプロピル-5,6,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(シス-3,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 1-cyclopropyl-5,6,8-trifluoro-1,4-dihydro-7-(<i>cis</i> -3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid	9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-7H-ピリド-(3,2,1-ij)(4,1,2)-ベンゾキサジアジン-6-カルボキシル酸 9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido-(3,2,1-ij)(4,1,2)-benzoxadiazine-6-carboxylic acid
CAS 番号	113617-63-3	115550-35-1
分子式	C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₃	C ₁₇ H ₁₉ FN ₄ O ₄
分子量	395.38	362.36
構造式		

表 4-2 エンロフロキサシン及び塩酸ジフロキサシンの概要 (再審査案件)

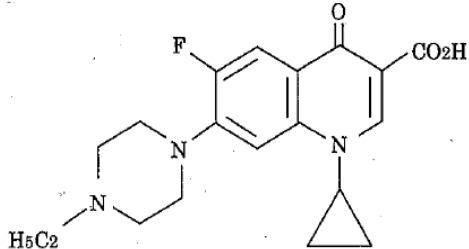
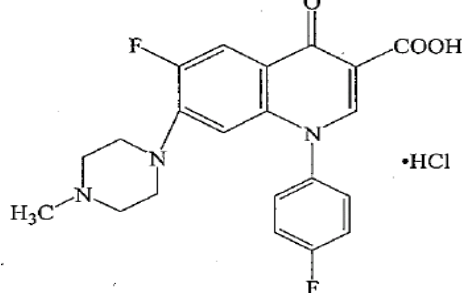
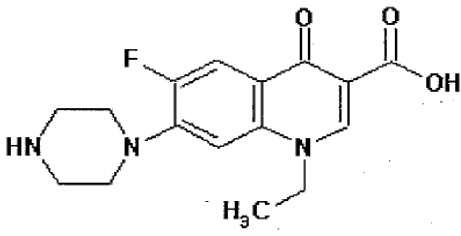
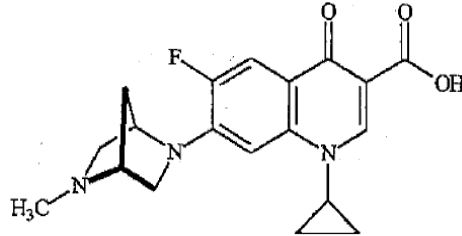
一般名	エンロフロキサシン	塩酸ジフロキサシン
化学名	1-シクロプロピル-7-(4-エチル-1-ピペラジニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 1-cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid	6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・一塩酸塩 6-fluoro-1-(4-fluorophenyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid monohydrochlorid
CAS 番号	93106-60-6	98106-17-3
分子式	C ₁₉ H ₂₂ FN ₃ O ₃	C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₃ ·HCl
分子量	359.39	435.86
構造式		

表 4-3 ノルフロキサシン（再審査案件）及びメシル酸ダノフロキサシン（既承認）の概要

一般名	ノルフロキサシン	メシル酸ダノフロキサシン
化学名	1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinoline-carboxylic acid	(1S)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・メタスルホン酸塩水和物 (1S)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid Methanesulphonate
CAS 番号	68077-27-0	112398-08-0
分子式	C ₁₆ H ₁₈ FN ₃ O ₃	C ₁₉ H ₂₀ FN ₃ O ₃ ·CH ₄ O ₃ S
分子量	319.33	453.49
構造式		

(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等

今回の評価対象となる牛及び豚を使用対象動物とするフルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品の効能・効果、用法・用量、使用禁止期間等の詳細は表 5-1～5 のとおりである。

表 5-1 オルビフロキサシン製剤及びマルボフロキサシン製剤の使用方法等（承認案件）

薬剤名	オルビフロキサシン	マルボフロキサシン	
	豚	牛	豚
対象家畜	豚	牛	豚
投与経路	経口（飲水）	注射（静脈内、筋肉内）	注射（筋肉内）
製剤名	ビクタス水溶散 25%	マルボシル 2%、同 10%	マルボシル 2%、同 10%
対象疾病	大腸菌性下痢症、胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎	細菌性肺炎	胸膜肺炎
用法・用量	2.5～5 mg/kg 体重（3日間） ※生後 1 ヶ月以下のものを除く	2 mg/kg 体重（3～5日間）	2 mg/kg 体重（3～5日間）
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前 7 日間	食用に供するためにと殺する前 3 日間又は食用に供するために搾乳する前 48 時間	食用に供するためにと殺する前 3 日間
使用上の注意	1 日当たり 8 時間以内で飲みきる飲水量に溶解させること	—	—

表 5-2 エンロフロキサシン製剤の使用方法的等 (再審査案件)

薬剤名	エンロフロキサシン		
	牛	牛	豚
対象家畜	牛	牛	豚
投与経路	経口 (強制)	注射 (皮下)	注射 (筋肉内)
製剤名	バイトリル 2.5 %HV 液	バイトリル 2.5 %注射液、同 5 %注射液、同 10 %注射液、同ワンショット注射液	バイトリル 2.5 %注射液、同 5 %注射液、同 10 %注射液
対象疾病	肺炎、大腸菌性下痢症	肺炎、大腸菌性下痢症	胸膜肺炎、大腸菌性下痢症
用法・用量	肺炎：2.5～5 mg/kg 体重 (3～5 日間) 大腸菌性下痢症：2.5 mg/kg 体重 (3 日間) ※3 カ月齢を超える牛を除く。	①2.5 %注射液、同 5 %注射液、同 10 %注射液 肺炎：2.5～5 mg/kg 体重 (3～5 日間) 大腸菌性下痢症：2.5 mg/kg 体重 (3 日間) ②ワンショット注射液 肺炎：7.5 mg/kg 体重 (1 回) ※搾乳牛を除く。	胸膜肺炎：2.5～5 mg/kg 体重 (3 日間) 大腸菌性下痢症：1.25～2.5 mg/kg 体重 (1～3 日間)
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前 12 日間	①食用に供するためにと殺する前 14 日間又は食用に供するために搾乳する前 96 時間 ②食用に供するためにと殺する前 14 日間	食用に供するためにと殺する前 14 日間
使用上の注意	—	—	—

表 5-3 塩酸ジフロキサシン製剤及びノルフロキサシン製剤の使用方法的等 (再審査案件)

薬剤名	塩酸ジフロキサシン	ノルフロキサシン
対象家畜	豚	豚
投与経路	経口 (飲水)	経口 (混餌)
製剤名	ベテキノン可溶散 25 %	インフェック 2 %散
対象疾病	細菌性肺炎	細菌性下痢症、胸膜肺炎
用法・用量	2.5～5 mg/kg 体重 (3 日間)	5～10 mg/kg 体重 (5 日間)
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前 7 日間	食用に供するためにと殺する前 7 日間
使用上の注意	—	—

表 5-4 オルビフロキサシン製剤の使用方法等（既承認）

薬剤名	オルビフロキサシン	
対象家畜	牛	豚
投与経路	注射（筋肉内）	注射（筋肉内）
製剤名	—	—
対象疾病	細菌性肺炎、大腸菌性下痢症	大腸菌性下痢症、胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎
用法・用量	2.5～5 mg/kg 体重（3～5 日間）	2.5～5 mg/kg 体重（3～5 日間）
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前 21 日間又は食用に供するために搾乳する前 72 時間	食用に供するためにと殺する前 14 日間
使用上の注意	—	—

表 5-5 メシル酸ダノフロキサシン製剤の使用方法等（既承認）

薬剤名	メシル酸ダノフロキサシン	
対象家畜	牛	豚
投与経路	注射（筋肉内）	注射（筋肉内）
製剤名	—	—
対象疾病	肺炎	肺炎
用法・用量	1.25 mg/kg 体重（重症例に対しては 2.5 mg/kg 体重）3 日間	1.25 mg/kg 体重（重症例に対しては 2.5 mg/kg 体重）3 日間
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前 6 日間又は食用に供するために搾乳する前 48 時間	食用に供するためにと殺する前 25 日間
使用上の注意	—	—

（3）有効成分の系統

フルオロキノロン系抗菌性物質は、NFLX 以降に合成された塩基性環の 6 位にフッ素、7 位に環状塩基性基を有するキノロン系抗菌性物質の総称である。（参照 3）

我が国では、牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質としては、動物用医薬品として最初に承認された ERFX（牛（経口、注射）、豚（注射））の他に、OBFX（牛・豚（注射））、DFLX（豚（経口））、DNFX（牛・豚（注射））及び NFLX（豚（経口））が、現時点で承認されている。また、OBFX（豚（経口））が新投与経路の製剤として、MBFX（牛・豚（注射））が新有効成分を含有する製剤として、それぞれ承認申請されている。

関連する系統であるオールドキノロン系抗菌性物質については、我が国においては牛及び豚用としてはオキシリン酸、牛用としてはナリジクス酸（NA）が承認されている。

牛及び豚以外の動物種に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質として、ERFX、オフロキサシン（OFLX）、DNFX 及び NFLX を有効成分とする鶏用の飲水添加剤が承認されているほか、イヌ又はネコに使用するフルオロキノロン系抗菌性物質として、

ERFX、OFLX、OBFX、MBFX 及びロメフロキサシンを有効成分とする製剤が承認されている。

2. フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況、規制等

(1) 使用状況等

牛及び豚用のフルオロキノロン系抗菌性物質については、製剤の販売が 1991～1992 年頃から始まり（表 6）、製剤製造用の原体として年間約 2,000 kg（鶏を含めた食用動物全体としては 5,800 kg）（2003 年）流通している（表 7、8）。（参照 4）

表 6 フルオロキノロン系抗菌性物質製剤（動物用）の販売開始時期

種類	経口剤	注射剤
ERFX	1991 年 11 月	1992 年 6 月
OBFX	—	1994 年 2 月
DFLX	1996 年 5 月	—
DNFX	—	1993 年 9 月
NFLX	1999 年 8 月	—

表 7 フルオロキノロン系抗菌性物質の原体流通量（実量、単位：kg）

種類	年次	合計	牛		豚	鶏	
			肉用牛	乳用牛		肉用鶏	採卵鶏
ERFX	2001	2,021	171	176	223	1,450	-
	2002	1,263	411	259	216	377	-
	2003	2,862	244	381	246	1,990	-
OFLX	2001	1,098	-	-	-	1,098	-
	2002	166	-	-	-	166	-
	2003	885	-	-	-	885	-
OBFX	2001	494	147	49	298	-	-
	2002	362	27	18	317	-	-
	2003	500	57	38	406	-	-
DFLX	2001	1	-	-	1	-	-
	2002	(報告なし)	-	-	(報告なし)	-	-
	2003	163	-	-	163	-	-
DNFX	2001	108	15	15	70	8	-
	2002	106	16	16	74	-	-
	2003	80	12	12	56	-	-
NFLX	2001	1,982	-	-	701	1,025	256
	2002	1,828	-	-	914	731	183
	2003	1,305	-	-	419	709	177
合計	2001	5,704	333	240	1,293	3,581	256
	2002	3,725	454	293	1,521	1,274	183
	2003	5,795	313	431	1,290	3,584	177

参考) 家畜飼養頭羽数(千頭、羽)	2003	-	2,805	1,719	9,725	103,729	176,049
-------------------	------	---	-------	-------	-------	---------	---------

表8 フルオロキノロン系抗菌性物質の製剤販売量(単位:L又はkg)

種類	年次	合計	経口剤				注射剤		
			合計(経口剤)	牛	豚	鶏	合計(注射剤)	牛	豚
ERFX	2001	24,966	15,939	1,442	-	14,497	9,027	4,575	4,452
	2002	27,576	18,863	15,090	-	3,773	8,713	4,389	4,325
	2003	38,936	27,566	7,663	-	19,903	11,370	6,448	4,923
OFLX	2001	21,960	21,960	-	-	21,960	-	-	-
	2002	3,330	3,330	-	-	3,330	-	-	-
	2003	17,695	17,695	-	-	17,695	-	-	-
OBFX	2001	9,890	-	-	-	-	9,890	3,920	5,970
	2002	7,233	-	-	-	-	7,233	901	6,331
	2003	10,004	-	-	-	-	10,004	1,887	8,117
DFLX	2001	4	4	-	4※	-	-	-	-
	2002	(報告なし)	(報告なし)	-	(報告なし)	-	-	-	-
	2003	652	652	-	652※	-	-	-	-
DNFX	2001	4,048	48	-	-	48※	4,000	1,204	2,797
	2002	4,200	-	-	-	-	4,200	1,260	2,940
	2003	3,200	-	-	-	-	3,200	960	2,240
NFLX	2001	47,861	47,861	-	35,052※	12,810	-	-	-
	2002	54,840	54,840	-	45,700※	9,140	-	-	-
	2003	29,796	29,796	-	20,929※	8,867	-	-	-
合計	2001	108,729	85,812	1,442	35,056	49,315	22,917	9,699	13,219
	2002	97,179	77,033	15,090	45,700	16,243	20,146	6,550	13,596
	2003	100,283	75,709	7,663	21,581	46,465	24,574	9,295	15,280
全体に占める割合(%)	2003	100.0	75.5	7.6	21.5	46.3	24.5	9.3	15.2

※の製剤データの単位はkg

(2) フルオロキノロン系抗菌性物質に関する規制等

フルオロキノロン系抗菌性物質を含有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、今後承認される製剤についても同様に取り扱われることとなる。

フルオロキノロン系抗菌性物質製剤を始めとする抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、薬事法に基づき要指示医薬品に指定されているため、獣医師等の処方せん又は指示を受けた者以外には販売してはならないとされている。また、獣医師法(昭和24年法律第186号)により獣医師が要指示医薬品を投与したり、指示書を発行したりする際には自ら診察を行わなければならないとされており、それらの動物用医薬品

の使用には必ず専門家としての獣医師の関与が義務付けられている。さらに、フルオロキノロン系抗菌性物質は、ヒト用医薬品としてもその重要性が高いことから、動物用医薬品としての承認は、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、薬事法に基づく使用上の注意事項として、用法・用量を厳守すること、第二次選択薬として使用すること、感受性を確認した上で適応症の治療に必要な最小限の期間の投与とすること等が規定されている。

フルオロキノロン系抗菌性物質について、共通して設定されている使用上の注意事項は以下のとおりである。(参照2)

- ①本剤は要指示医薬品であるので、獣医師等の処方せん・指示により使用すること。
- ②本剤は第一選択薬が無効の症例のみに限り使用すること。
- ③本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。
- ④本剤は定められた用法・用量を厳守すること。なお、用法・用量に定められた期間以内の投与であっても、それを反復する投与は避けること。
- ⑤本剤の使用に当たっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、適応症の治療上必要な最小限の期間の投与に止めること。
- ⑥本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

3. フルオロキノロン系抗菌性物質の海外における評価状況等

(1) 米国食品医薬品庁 (FDA) における評価事例

FDA では、家禽に使用する ERFX が薬剤耐性菌の観点から評価されており、以下のような理由から、2005年、家禽に使用する ERFX の飲水添加剤の承認が取り消されている。(参照5)

- ①カンピロバクターは食品が媒介する胃腸炎の重要な原因菌である。
- ②ヒトの胃腸炎の経験的治療に対し、フルオロキノロン系抗菌性物質が推奨されている。
- ③カンピロバクターは家禽等の腸管内に存在し、ERFX を家禽に投与するとフルオロキノロン耐性カンピロバクターの選択が起こる。
- ④フルオロキノロン耐性カンピロバクターが家禽由来の食肉に存在する場合がある。
- ⑤家禽に対する ERFX の使用が米国で承認されて以来、フルオロキノロン耐性カンピロバクターによる感染症が増加している。
- ⑥カンピロバクター感染症に対するフルオロキノロン系抗菌性物質による治療が失敗したり、カンピロバクターにおけるフルオロキノロン耐性率が増加した場合、罹患期間の長期化や合併症のリスクが増加する可能性がある。

(2) 欧州医薬品庁 (EMA) における評価事例

EMA では、家畜に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の使用が、薬剤耐性の発生並びにヒト及び動物の健康に与える影響について、以下のように結論付けられているとともに、今後における活動が提案されている。(参照6)

- ①動物に対する (フルオロ) キノロン系抗菌性物質の使用は、動物の病原体及び食品由来人獣共通病原体の薬剤耐性を選択し、動物及びヒトにおけるこれらの細菌によ

る感染症の治療に悪影響を及ぼす可能性がある。

- ②フルオロキノロン系抗菌性物質は、ヒトの重篤な侵襲性の感染症治療において非常に重要な抗菌剤であると考えられている。また、これらの主に院内の感染症は動物に関連しない病原体に主に起因している。ヒトの医療における薬剤耐性問題のほとんどはヒトに対する抗菌剤使用に関連があると考えられる。
- ③サルモネラやカンピロバクターによる単純性急性胃腸炎に対する抗菌剤治療は推奨されておらず、国によっては禁忌とさえされている。合併症のある場合や患者が危険な状態にある場合におけるサルモネラ感染症の治療に対しては、フルオロキノロン系抗菌性物質が重要である。(フルオロ)キノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性は治療の選択肢に影響するが、セファロスポリン剤が代替の抗菌剤として存在する。合併症がある場合や患者が危険な状態にある場合のカンピロバクター感染症の治療には、マクロライド系抗菌性物質(エリスロマイシン、アジスロマイシン)が選択薬として考えられる。
- ④NA 耐性 *Salmonella* Typhimurium による感染症は、入院や死亡率のリスクを増加させることが報告されている。また、フルオロキノロン系及びマクロライド系抗菌性物質に耐性のカンピロバクターによる感染症は入院や合併症のリスクを増加させることが報告されている。
- ⑤フルオロキノロン系抗菌性物質は動物においても重要で、価値の高い抗菌剤であり、動物のいくつかの重篤な適応症に対しては、唯一の有効な薬剤である。動物の疾病に対する(フルオロ)キノロン系抗菌性物質の治療効果が減弱又は喪失した場合、いくつかの疾病の治療は困難になり、動物の福祉や公衆衛生に影響し、経済的損失を与える可能性がある。
- ⑥最近においても、食用動物へのフルオロキノロンの使用条件に関して、EU 諸国で一致した方向性がなかった。国際機関(例えば、WHO、OIE 等)及び規制当局は、ヒト及び動物の病原体における薬剤耐性の出現について懸念している。薬剤耐性菌は動物、畜産物及びヒトの国際的な動きを介して広がりうるため、薬剤耐性問題は国際的に取り組むべき課題である。
- ⑦サルモネラにおけるフルオロキノロン耐性をモニタリングする場合は、染色体性突然変異によるフルオロキノロン低感受性菌を検出する指標としては、NA を使用するべきである。また、腸内細菌においてプラスミドを介したキノロン耐性の出現が最近知られてきたため、獲得したキノロン耐性を最適に検出するために、NA に加えてシプロフロキサシン(CPFX)のようなフルオロキノロンを疫学的なブレイクポイントとして使用するべきである。
- ⑧カンピロバクターにおけるフルオロキノロン耐性をモニタリングする場合には、NA 又はフルオロキノロン系のいずれかを使用することができる。
- ⑨抗菌剤の使用及び薬剤耐性の出現に関する利用可能なデータが増えているが、依然として、それらのデータを比較し、因果関係等について解釈できるようにデータのハーモナイズを進めることが必要である。
- ⑩ヒト及び動物に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の使用に関しては、リスク管理の介入が必要である。
- ⑪今後における活動の提案

- ・ 薬剤耐性を極力選択させない抗菌薬の適正使用方法等の対策について獣医師を啓発するべきである。
- ・ 病原菌及び指標菌における（フルオロ）キノロン耐性の出現の動向を各国において把握する必要がある。リスク管理の必要性が継続的に評価されるべきである。
- ・ リスク管理の効果をはかるため、（フルオロ）キノロン系抗菌性物質の使用状況（量）は動物種ごとに各国で調査されるべきである。
- ・ 全ての加盟国は、抗菌剤の合理的で慎重な使用について国際的に認められている実施規範（CODEX 実施規範（CAC/RCP61-2005）；OIE 陸生動物衛生規約）を適用し実施するべきである。

Ⅲ. ハザードの特定に関する知見

評価指針の第2章第1 ハザードの特定に基づき、フルオロキノロン系抗菌性物質に関する情報から、当該物質を牛及び豚に使用した結果として出現し、食品を介してヒトに対して健康上の危害を与える可能性のあるハザード（薬剤耐性菌）を特定する。なお、薬剤耐性決定因子によって薬剤耐性形質を獲得した薬剤耐性菌については、当該因子についても考慮する。

1. 対象家畜等におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の生体内薬物動態

(1) 吸収・分布（参照 2、7）

フルオロキノロン系抗菌性物質を牛及び豚に投与した場合の血漿中薬物動態パラメーターは、薬剤や供試動物の種類、投与経路、投与量等により異なるが、 T_{max} は概ね 1～2 時間、 C_{max} は概ね 0.4～5.0 $\mu\text{g/mL}$ であった（表 9）。（参照 8）

表 9 フルオロキノロン系抗菌性物質投与による血漿中濃度

薬剤名	畜種	投与量 (mg/kg)	投与経路	T_{max} (時間)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (時間)
ERFX	牛	2.5	皮下注射	1.7	1.1	5.4
	牛	7.5	皮下注射	6.67	4.97	9.5
	豚	2.5	筋肉注射	1.3	0.8	5.8
	牛	2.5	経口	1.0	1.5	—
OBFX	牛	5.0	筋肉注射	1.0	2.04	—
	豚	5.0	筋肉注射	1.0	2.77	—
DFLX	豚	5.0	経口	1.9	3.5	17.2
DNLX	牛	1.25	筋肉注射	1.0	0.35	3.4
	豚	1.25	筋肉注射	1.0	0.4	7.0
MBFX	牛（反芻 開始前）	2.0	筋肉注射	0.71±0.19	1.56±0.29	9.12±1.78
	牛（反芻 期）	2.0	筋肉注射	0.79±0.26	1.47±0.35	7.73±1.46

組織中濃度は概ね 1 時間、尿中濃度は 4 時間以内にそれぞれ最大値となり、以降、減少した（表 10）。（参照 8～11）

表 10 フルオロキノロン系抗菌性物質投与による組織中濃度

薬剤	畜種、投与方法等	組織中濃度 (単位: $\mu\text{g/mL}$ 、 $\mu\text{g/g}$)				
ERFX	牛、2.5 mg/kg、筋肉注射		1 時間	4 時間	12 時間	
		血清	0.9	0.7	0.08	
		胆汁	15.9	6.9	2.4	
		尿	7.1	40.6	8.8	
		肺	1.4	0.9	0.1	
		腎臓	3.2	2.4	0.4	
		肝臓	3.4	3.1	0.4	
		腸管リンパ節	1.0	0.7	0.1	
	腸管壁	1.1	0.8	0.1		
	豚、2.5 mg/kg、筋肉注射		1 時間	4 時間	8 時間	24 時間
		血清	0.8	0.4	0.2	0.03
		胆汁	3.9	4.0	3.1	0.5
		尿	11.5	10.7	4.5	0.6
		肺	2.7	1.0	0.4	0.08
腎臓		2.6	1.1	0.6	0.09	
肝臓		1.7	0.7	0.4	0.05	
リンパ節		4.1	1.2	0.3	0.1	
OBFX	牛、5 mg/kg、筋肉内投与 1 時間後	腎臓: 9.11~10.6 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓: 2.96~3.16 $\mu\text{g/g}$ 、肺: 1.62~1.77 $\mu\text{g/g}$ 、気管: 0.971~1.27 $\mu\text{g/g}$ 、鼻粘膜: 1.32~1.40 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉: 1.67~1.86 $\mu\text{g/g}$ 、小腸: 1.28~1.57 $\mu\text{g/g}$ 、小腸内容物: 2.69~3.50 $\mu\text{g/g}$ 、胆汁: 2.95~3.19 $\mu\text{g/mL}$				
	豚、5 mg/kg、筋肉内投与		1 時間	3 時間	6 時間	
DFLX	豚、10 mg/kg、経口投与 2 時間後	腎臓	12.4	10.7	9.23	
		小腸内容物	8.53	8.95	6.27	
		肝臓	5.04	5.08	3.27	
		肺	2.67	2.81	2.08	
		気管	1.47	2.57	2.16	
		鼻粘膜	1.94	2.22	1.58	
		小腸	2.16	2.20	1.72	
		胆汁	3.62	10.8	4.98	
NFLX	豚、10 mg/kg、経口投与 1 時間後	小腸: 28.39 $\mu\text{g/mL}$ 、腎臓: 6.95 $\mu\text{g/mL}$ 、肝臓: 6.59 $\mu\text{g/mL}$ 、心臓: 2.17 $\mu\text{g/mL}$ 、肺: 1.98 $\mu\text{g/mL}$				
MBFX	牛(反すう開始前)、2 mg/kg/日、静脈内投与 (3 日間)		4 時間	26 時間	50 時間	
		肝臓	2.72	0.49	0.28	
		腎臓	5.32	1.19	0.53	
		肺	2.26	0.41	0.21	
		筋肉	2.66	0.41	0.23	
	腎脂肪	1.21	0.15	—		
牛(反すう開始前)、2 mg/kg/日、筋肉内投与 2 時間後	肝臓: 2.79 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓: 5.99 $\mu\text{g/g}$ 、肺: 1.77 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉: 1.78 $\mu\text{g/g}$ 、最終投与部位筋肉: 93.99 $\mu\text{g/g}$ 、脂肪: 1.59 $\mu\text{g/g}$ 、胆汁: 2.52 $\mu\text{g/g}$ 、心臓: 2.14 $\mu\text{g/g}$					

(2) 代謝・排泄 (参照 2、7)

フルオロキノロン系抗菌性物質を各種動物に投与した場合、薬剤や供試動物の種類、投与経路等によりその代謝物は異なるが、総じて、主に未変化体、その他グルクロン酸抱合体等が糞尿中に排出された (表 11)。(参照 8~14)

表 11 フルオロキノロン系抗菌性物質における代謝・排泄

薬剤	畜種、投与方法等	代謝・排泄
ERFX	ラット、5 mg/kg、 経口投与	<ul style="list-style-type: none"> 血中濃度は投与後 1 時間以内に最高値 570 µg/mL に達し、生物学的利用率は 75.3 %、半減期は 11.7 時間であった。 投与 24 時間後までに胆汁中に 39.5 % が排泄され、残りは尿中に排泄された。 尿中からは未変化体及びそのグルクロン酸抱合体として約 60 %、主要代謝物である脱エチル体として 20~30 % が回収された。
OBFX	牛、詳細不明	<ul style="list-style-type: none"> 尿中代謝物は OBFX のグルクロン酸抱合体及び 7 位ジメチルピペラジニル基の 4-ヒドロキシ体 (N-ヒドロキシ体) が同定され、それぞれ約 1 % 及び約 5 % 認められた。 筋肉内投与による尿中排泄率は投与 72 時間後で投与量の 37.3 % で、糞中排泄率は 5.46 % であった。
	豚、 ¹⁴ C]-OBFX を 使用	<ul style="list-style-type: none"> 尿中代謝物は OBFX のグルクロン酸抱合体で、約 7 % 認められた。 筋肉内投与した時の尿中排泄率は投与 72 時間後では投与量の 71.1~82.5 % で、糞中排泄率は 9.12~8.3 % であった。
DFLX	イヌ、10 mg/kg、 強制経口投与、 ¹⁴ C]-DFLX を使用	<ul style="list-style-type: none"> 糞尿における未変化体と各代謝物を調査した結果、糞尿の合計では、未変化体が 64.5 % で最も多く、グルクロン酸抱合体 12.4 %、N-デスメチルジフロキサシン 11.6 % の順に多かった。 ※N-デスメチルジフロキサシン (サラフロキサシン) の抗菌活性は、ほとんどの菌種に対して、DFLX よりも低いとの報告がある。
	豚、10 mg/kg、経 口投与	<ul style="list-style-type: none"> 投与後 120 時間までに糞中にその 61.3 % が排泄された。尿中への排泄は少なく、投与後 120 時間で全体の 12.5 % であった。
NFLX	ラット及びマウス、 50mg/kg、経口投与	<ul style="list-style-type: none"> 投与後 96 時間の尿中回収率は、マウス、ラットでそれぞれ 6.1 %、8.4 % で、糞中回収率はそれぞれ 91.4 %、85.4 % であった。
	豚、10 mg/kg、強 制経口投与	<ul style="list-style-type: none"> 投与 1、2、4 時間後の各組織における NFLX 未変化体及び代謝物の濃度を測定した結果、代謝物として、3-オキシ体、エチレンジアミン体、アセチルエチレンジアミン体、アセチル体、ホルミル体及びアミノ体が検出された。 小腸内容物及び小腸については、投与 1 時間後の濃度がそれぞれ 202.69 µg/g、28.39 µg/g と、他の臓器と比較して高い値を示したが、投与 4 時間後の濃度はそれぞれ 11.7 µg/g、1.73 µg/g と急速に消失し、蓄積する傾向は認められなかった。
MBFX	搾乳牛、2 mg/kg、 皮下投与 (1 日 1 回、 5 日間)、 ¹⁴ C]-MBFX を使用	<ul style="list-style-type: none"> 投与量を 100 % とすると、代謝及び排泄は以下のように推定された。 <ul style="list-style-type: none"> ① 尿：41~47 % (MBFX：40~46 %、MBFX N-オキシド：≤0.5 %、MBFX 抱合体：≤0.4 %) ② 糞：43~51 % (MBFX：42~51 %) ③ 乳汁：0.1 % (MBFX：0.1 %、MBFX N-オキシド：0.001 %、デメチル MBFX：0.01 %)
	牛 (反芻開始前)、 皮下投与、 ¹⁴ C]-MBFX を使用	<ul style="list-style-type: none"> 投与量を 100 % とすると、代謝及び排泄は以下のように推定された。 <ul style="list-style-type: none"> ① 尿：72~81 % (MBFX：65~78 %、MBFX N-オキシド：2.0 %、MBFX 抱合体：2.0 %) ② 糞：5~13 % (MBFX：4~12 %、その他：≤0.3 %、極性物質：≤0.5 %)

(3) 残留 (参照 2、7)

フルオロキノロン系抗菌性物質を牛及び豚に投与した際の各組織の残留濃度は、薬剤や供試動物の種類、投与経路、投与量等により異なるが、概ね 3~22 日で検出限界未満となった (表 12-1~2)。(参照 8~10、13、15~19)

表 12-1 フルオロキノロン系抗菌性物質の残留

薬剤	畜種、投与方法等	残留
ERFX	牛、5 及び 10 mg/kg、皮下投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg 投与群において、投与 7 日後には最終投与部位を除く分析対象で、14 日後には全分析対象で検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。10 mg/kg 投与群では、投与 7 日後には全分析対象で検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。 小腸: 投与 1 日後において、5 mg/kg 投与群の ERFX は <0.01~0.21 µg/g、CPFEX は <0.01~0.18 µg/g であり、10 mg/kg 投与群の ERFX は 0.04~0.24 µg/g、CPFEX は 0.05~0.30 µg/g であったが、いずれも投与 7 日後には検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。
ERFX	泌乳牛、5 及び 10 mg/kg、皮下投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> 乳汁中の ERFX は、5 mg/kg 投与群では投与 36 時間後に、10 mg/kg 投与群では投与 72 時間後には検出限界未満となった。 乳汁中の CPFEX は、5 mg/kg 投与群では投与 72 時間後に、10 mg/kg 投与群では投与 108 時間後には検出限界未満となった。
ERFX	牛、7.5 及び 15 mg/kg、皮下投与 (単回)	<ul style="list-style-type: none"> 7.5 mg/kg 及び 15 mg/kg 投与群において、投与 7 日後には肝臓及び注射部位直下筋肉を除き検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。投与 10 日後以降は、全分析対象において検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。 小腸: 投与 1 日後において、7.5 mg/kg 投与群の ERFX は 0.19~0.58 µg/g、CPFEX は 0.15~0.20 µg/g で、15 mg/kg 投与群の ERFX は 1.1~2.9 µg/g、CPFEX は 0.46~0.75 µg/g であったが、いずれも投与 7 日後には検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。
ERFX	豚、5 及び 10 mg/kg、筋肉内投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> 5 及び 10 mg/kg 投与群において、投与 7 日後には肝臓を除く分析対象で、投与 14 日後には全分析対象で検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。 小腸: 投与 1 日後において、5 mg/kg 投与群の ERFX は 0.02~0.24 µg/g、CPFEX は <0.01~0.03 µg/g、10 mg/kg 投与群の ERFX は 0.07~0.31 µg/g、CPFEX は 0.04~0.06 µg/g であったが、いずれも投与 7 日後には検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。
ERFX	牛、5 及び 10 mg/kg、経口投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg 投与群において、投与 7 日後には肝臓を除く分析対象で 0.04 µg/g 以下となった。5 及び 10 mg/kg 投与群において、投与 21 日後には全分析対象で検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。 小腸: 投与 6 時間後において、5 mg/kg 投与群の ERFX は 0.74~1.3 µg/g、CPFEX は 0.39~0.59 µg/g で、10 mg/kg 投与群の ERFX は 3.03 µg/g、CPFEX は 1.28 µg/g であった。投与 7 日後では、5 mg/kg 投与群の ERFX 及び CPFEX は <0.01~0.04 µg/g で、10 mg/kg 投与群の ERFX は 0.02 µg/g、CPFEX は <0.01~0.01 µg/g となった。5 及び 10 mg/kg 投与群ともに、ERFX は投与 21 日後に、CPFEX は投与 14 日後には検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。

表 12-2 フルオロキノロン系抗菌性物質の残留

薬剤	畜種、投与方法等	残留
OBFX	牛、5 及び 10 mg/kg、筋肉内投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・5 及び 10 mg/kg 投与群ともに、最終投与 14 日後には、全ての組織で検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・小腸：投与 1 日後、5 mg/kg 投与群では 0.02~0.03 µg/g、10 mg/kg 投与群では 0.07~0.11 µg/g が検出された。5 mg/kg 投与群では、投与 3 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となり、10 mg/kg 投与群では、投与 7 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。
OBFX	搾乳牛、5 及び 10 mg/kg、筋肉内投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・乳汁では、最終投与 54~57 時間後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。
OBFX	豚、5 及び 10 mg/kg、筋肉内投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・5 mg/kg 投与群では最終投与 7 日後に、10 mg/kg 投与群では最終投与 10 日後には全分析対象で検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・小腸：投与 1 日後、5 mg/kg 投与群では 0.04~0.21 µg/g、10 mg/kg 投与群では 0.05~0.24 µg/g が検出された。両群ともに、投与 3 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。
OBFX	豚、5 及び 10 mg/kg、飲水投与 (3 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・5 及び 10 mg/kg 投与群とも最終投与 6 日後に全分析対象で検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・小腸：投与 1 日後、5 mg/kg 投与群では 0.06~0.30 µg/g、10 mg/kg 投与群では 0.17~0.18 µg/g が検出された。両群ともに、投与 6 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。
DFLX	豚、5 及び 10 mg/kg、飲水投与 (3 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・両群とも投与 5 日後に全分析対象で検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・小腸：投与 1 日後、5 mg/kg 投与群では 0.02~0.32 µg/g、10 mg/kg 投与群では 0.03~0.75 µg/g が検出された。両群ともに、投与 5 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・代謝物である N-デスマチルジフロキサシンは、投与 3 日後に全分析対象で検出限界未満 (<0.02 µg/mL) となり、小腸においては、投与 1 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/mL) となった。
DNFX	牛、1.25 及び 3.75 mg/kg、筋肉内投与 (3 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・両群とも最終投与 48 時間後に検出限界未満 (<0.05 µg/g) となった。 ・小腸：投与 2 時間後、1.25 mg/kg 投与群では 0.94 µg/g、3.75 mg/kg 投与群では 2.5 µg/g が検出された。両群ともに、投与 48 時間後以降、検出限界未満 (<0.05 µg/g) となった。
DNFX	搾乳牛、5 mg/kg、筋肉内投与 (3 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・乳汁では、最終投与 36 時間後には検出限界未満となった。
DNFX	豚、1.25 及び 3.75 mg/kg、筋肉内投与 (3 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・両群とも最終投与 22 日後までに検出限界未満 (<0.05 µg/g) となった。 ・小腸：投与 2 時間後、1.25 mg/kg 投与群では 0.76~0.78 µg/g、3.75 mg/kg 投与群では 1.9~2.2 µg/g が検出された。1.25 mg/kg 投与群では投与 1 日後までに、3.75 mg/kg 投与群では投与 22 日後までには検出限界未満 (<0.05 µg/g) となった。
NFLX	豚、10 及び 20 mg/kg、混餌投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・10 mg/kg 投与群では最終投与 3 日後までに、20 mg/kg 投与群は最終投与 5 日後までには検出限界未満 (<0.02 µg/mL、µg/g) となった。
MBFX	豚、2 mg/kg、筋肉内投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・最終投与 3 日後までには、全分析対象において定量限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・小腸：最終投与 12 時間後に 0.39~0.44 µg/g、最終投与 1 日後に 0.09~0.20 µg/g が検出され、最終投与 3 日後には定量限界未満 (<0.02 µg/g) となった。

2. フルオロキノロン系抗菌性物質における抗菌活性の作用機序 (参照 20)

フルオロキノロン系抗菌性物質は、DNA の複製に関与する酵素である DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIVの機能を阻害し、殺菌的に作用すると考えられている。

フルオロキノロン系を含むキノロン系抗菌性物質の標的酵素に対する阻害活性は、大腸菌においては、トポイソメラーゼIVよりも DNA ジャイレースに対する方が強く、ブドウ球菌においては、DNA ジャイレースよりもトポイソメラーゼIVに対する方が強く、グラム陰性菌とブドウ球菌におけるキノロン系抗菌性物質の第1標的酵素は異なると報告されている。

(1) 標的酵素である DNA ジャイレースに対する作用機序

DNA ジャイレースは、*gyrA* 遺伝子にコードされているサブユニット A の 2 分子と *gyrB* 遺伝子にコードされているサブユニット B の 2 分子からなる酵素であり、DNA の高次 (立体) 構造を変化させ、DNA の複製、転写、組換え、修復等の重要な役割を担っている。抗菌活性の作用機序としては、キノロン系抗菌性物質が DNA ジャイレースによって切断された 2 本鎖 DNA の切断面にはまり込み、DNA 鎖の再結合を阻害することによって抗菌力を発揮するというモデルが提唱されている。

(2) 標的酵素であるトポイソメラーゼIVに対する作用機序

トポイソメラーゼIVは、ParC (又はGrlA) の 2 分子と ParE (又はGrlB) の 2 分子のサブユニットからなる酵素であり、複製後に絡み合った 2 本鎖 DNA の切断と再結合を行うことにより、分裂後の細胞に DNA を効率よく分配する役割を担っているが、キノロン系抗菌性物質によって阻害されることが明らかになっている。

3. フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル及び感受性分布

(1) 抗菌スペクトル

フルオロキノロン系抗菌性物質は、グラム陽性球菌や陰性菌、さらには結核菌やマイコプラズマ、クラミジア等の病原微生物に対し殺菌的に作用し、その抗菌スペクトルは表 13 のとおりである。(参照 9~11、21、22)

表 13 フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル

種類	菌種	MIC($\mu\text{g/mL}$)
ERFX	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	0.1
	<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.2
	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 19433	1.6
	<i>Pasteurella multocida</i> B-48	0.8
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.8
	<i>Escherichia coli</i> NIHJ	0.1
	<i>Salmonella</i> Typhimurium LT-2	0.4
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 501	0.2
	<i>Shigella flexneri</i> 2a 5503	0.1
	<i>Proteus mirabilis</i> IFO3849	0.2
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2063	3.13
OBFX	<i>S. aureus</i> 209P JC-1	0.39
	<i>S. epidermidis</i> 8	0.39

	<i>E. faecalis</i> 2473	3.13	
	<i>B. subtilis</i> PCI219	0.1	
	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.05	
	<i>S. Typhimurium</i> S-9	0.05	
	<i>K. pneumoniae</i> 13	0.2	
	<i>Proteus vulgaris</i> OX19	0.05	
	<i>P. aeruginosa</i> Tsuchijima	1.56	
DFLX	<i>S. aureus</i> 209P JC-1	0.39	
	<i>S. epidermidis</i> Kawamura	0.2	
	<i>E. faecalis</i> CN-478	3.13	
	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.1	
	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.39	
	<i>S. Typhi</i> T-58	0.39	
	<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	0.78	
	<i>P. mirabilis</i> TU-1698	0.78	
<i>P. aeruginosa</i> TU-408	0.78		
DNFX	<i>S. aureus</i> 209P	0.2	
	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.05	
	<i>Clostridium perfringens</i> NCTC3181	0.39	
DNFX (牛由来)	<i>Haemophilus somnus</i> #308	0.025	
	<i>Pasteurella haemolytica</i> 5903	0.1	
	<i>P. multocida</i> 5901	0.05	
	<i>C. septicum</i> 5881	0.78	
	<i>Mycoplasma bovis</i> Donetta	0.78	
	<i>Mycoplasma bovigenitalium</i> PG11	0.78	
	<i>Mycoplasma bovirhinis</i> PG43	1.56	
DNFX (豚由来)	<i>E. coli</i>	0.05~0.1	
	<i>Salmonella</i> spp.	0.10~0.20	
	<i>Haemophilus parasuis</i>	0.1	
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	0.1	
	<i>P. multocida</i>	0.0125~0.025	
	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1.56~3.13	
	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	0.05	
	<i>Treponema hyodysenteriae</i>	6.25	
NFLX	<i>S. aureus</i> FDA209P JC-1	0.39	
	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.1	
	<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	0.025	
	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.2	
	<i>S. Typhimurium</i> IID971	0.1	
	<i>S. Typhi</i> 901	0.05	
	<i>Salmonella</i> Enteritidis G14	0.05	
	<i>P. mirabilis</i> IFO3849	0.2	
	<i>P. aeruginosa</i> PAO1	0.78	
		MIC ₅₀	MIC ₉₀
MBFX	<i>E. coli</i>	0.03	0.03
	<i>Klebsiella</i> spp.	0.03	0.1
	<i>S. Typhimurium</i>	0.06	—
	<i>Proteus</i> spp.	0.03~0.06	—
	<i>Pasteurella</i> spp.	0.08	—

	<i>Haemophilus</i> spp.	0.025	0.025
	<i>P. aeruginosa</i>	0.33~0.78	3.13
	<i>B. bronchiseptica</i>	0.8	—
	<i>Campylobacter jejuni</i>	0.2	0.78
	<i>Staphylococcus</i> spp.	0.39~0.77	0.39
	<i>Enterococcus</i> spp.	1.56~6.25	3.13~12.5
	<i>Clostridium</i> spp.	3.7	—
	<i>M. bovis</i>	0.5	—
	<i>M. bovirhinis</i>	0.125	—
	<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	0.09	—
	<i>Mycoplasma synoviae</i>	1	—

(2) 家畜の病原菌におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC 分布

家畜の病原菌に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC は、表 14 のとおりである。(参照 7、8、10)

表 14 家畜の病原菌に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC

種類	由来	菌種	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
ERFX	牛	<i>P. multocida</i>	0.025	0.1
	牛	<i>E. coli</i>	0.05	0.05
	牛	<i>M. bovis</i>	0.2	0.39
	牛	<i>M. bovirhinis</i>	0.1	0.39
	牛	<i>Ureaplasma diversum</i>	0.39	0.78
	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	0.05	0.1
	豚	<i>P. multocida</i>	0.025	0.025
	豚	<i>E. coli</i>	0.025	0.39
OBFX	牛	<i>P. multocida</i>	—	0.05
	牛	<i>P. haemolytica</i>	—	0.05
	牛	<i>E. coli</i>	—	0.2
	牛	<i>M. bovirhinis</i>	—	0.1
	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	—	0.1
	豚	<i>P. multocida</i>	—	0.0125
	豚	<i>E. coli</i>	—	0.2
	豚	<i>M. hyopneumoniae</i>	—	0.1
DFLX	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i> (1型)	—	0.05
	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i> (2型)	—	0.05
	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i> (5型)	—	0.025
	豚	<i>P. multocida</i> (A型)	—	0.05
DNFX	牛	<i>P. multocida</i>	0.05	0.1
	牛	<i>Mannheimia haemolytica</i>	0.2	0.2
	牛	<i>M. bovis</i>	0.78	0.78
	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	0.1	0.2
	豚	<i>P. multocida</i>	0.05	0.1
	豚	<i>H. parasuis</i>	0.1	1.56
NFLX	豚	<i>E. coli</i>	0.2	—

	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	0.1	—
	豚	<i>P. multocida</i>	0.39	—
MBFX	牛	<i>P. multocida</i>	<0.06	<0.06
	牛	<i>M. haemolytica</i>	<0.06	<0.06
	牛	<i>M. bovis</i>	1	2
	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	<0.06	<0.06
	豚	<i>P. multocida</i>	<0.06	<0.06
	豚	<i>M. hyopneumoniae</i>	0.5	2

(3) 大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターにおけるフルオロキノロン系抗菌性物質のMIC分布

大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターにおけるフルオロキノロン系抗菌性物質のMICは、表15のとおりである。(参照3、7、23~26)

表15 大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターにおけるフルオロキノロン系抗菌性物質のMIC

種類	由来	菌種	MIC ₅₀ (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)
ERFX	家畜	<i>E. coli</i>	≤ 0.125	0.25
	家畜	<i>Salmonella</i> spp.	≤ 0.125	≤ 0.125
	家畜	<i>Campylobacter</i> spp.	<0.125	4
OBFX	牛	<i>E. coli</i>	≤ 0.06	0.125
	豚	<i>E. coli</i>	≤ 0.06	1
	豚	<i>S. Typhimurium</i>	≤ 0.06	1
	豚	<i>Campylobacter</i> spp.	4	32
DFLX	—	<i>E. coli</i>	0.12	0.25
	—	<i>Salmonella</i> spp.	0.25	0.25
	—	<i>C. jejuni</i>	0.25	0.5
	—	<i>C. coli</i>	0.125	0.25
DNFX	牛	<i>E. coli</i>	≤ 0.063	64
	牛	<i>Campylobacter</i> spp.	4	16
	豚	<i>E. coli</i>	≤ 0.063	64
	豚	<i>S. Typhimurium</i>	—	≤ 0.063
	豚	<i>Campylobacter</i> spp.	2	16
NFLX	豚	<i>E. coli</i>	<0.06	0.5
	豚	<i>Salmonella</i> spp.	<0.06	1
	豚	<i>Campylobacter</i> spp.	8	32
MBFX	牛	<i>E. coli</i>	<0.06	<0.06
	牛	<i>Campylobacter</i> spp.	<0.06	8
	豚	<i>E. coli</i>	<0.06	0.25
	豚	<i>Salmonella</i> spp.	<0.06	0.5
	豚	<i>Campylobacter</i> spp.	4	8

4. フルオロキノロン系抗菌性物質における交差耐性の可能性及び医療分野における重要性 (参照 2)

動物用医薬品として使用されているフルオロキノロン系抗菌性物質は前述のとおりであるが、その中で、動物用及びヒト用に共通しているフルオロキノロン系抗菌性物質は OFLX (鶏に使用する製剤が承認されている。) 及び NFLX (豚及び鶏に使用する製剤が承認されている。) である。また、ヒト用抗菌性物質として使用されているレボフロキサシン (LVFX) は OFLX の光学異性体、CPFX は動物用として使用されている ERFX の代謝物であり、構造が非常に類似している (表 16-1~2)。

その他、ヒト用医薬品として使用されているフルオロキノロン系抗菌性物質としては、塩酸モキシフロキサシン、ロメフロキサシン、エノキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン、フレロキサシン、ガチフロキサシン、プルリフロキサシン及びバズフロキサシン等がある。

このように、全く同一成分、又は構造が非常に類似しているフルオロキノロン系抗菌性物質が動物用及びヒト用に使用されている場合がある。しかし、フルオロキノロン系抗菌性物質は、成分が異なっても構造や作用機序は基本的に類似していることから、成分によって交差耐性の程度が若干異なる可能性はあるものの、同系統内で相互に交差耐性を示すと考えられる。

また、フルオロキノロン系抗菌性物質は、「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」(2006年4月13日 食品安全委員会決定。以下、「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。)において、ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である又は代替薬がほとんどないという理由から、「I : きわめて高度に重要」とランク付けされている。(参照 27)

表 16-1 ヒト用フルオロキノロン系抗菌性物質 (OFLX 及び LVFX) の概要

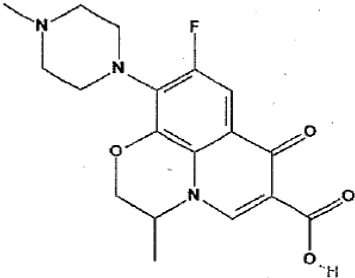
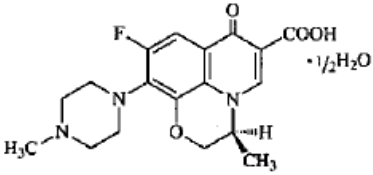
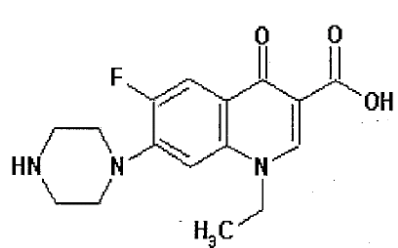
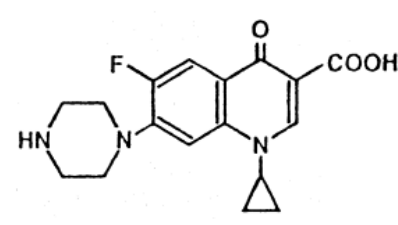
一般名	オフロキサシン (OFLX)	レボフロキサシン (LVFX)
構造式		
分子式	$C_{18}H_{20}FN_3O_4$	$C_{18}H_{20}FN_3O_4$
概要	動物用及びヒト用として使用	オフロキサシンの光学異性体
適応症	感染性腸炎、腸チフス、パラチフス 等	感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、炭疽、ブルセラ症、ペスト 等
用法・用量	成人に対して、OFLX として 1 日 300 ~ 600 mg を 2~3 回に分割して経口投与する。なお、感染症の種類及び症状により適宜増減する。	成人に対して、LVFX として 1 回 100 mg を 1 日 2~3 回経口投与する。感染症の種類及び症状により適宜増減するが、重症又は効果不十分と思われる症例には LVFX として 1 回 200 mg 1 日 3 回経口投与する。

表 16-2 ヒト用フルオロキノロン系抗菌性物質 (NFLX 及び CPFX) の概要

一般名	ノルフロキサシン (NFLX)	シプロフロキサシン (CPFX)
構造式		
分子式	C ₁₆ H ₁₈ FN ₃ O ₃	C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O ₃
概要	動物用及びヒト用として使用	エンロフロキサシンの代謝物
適応症	感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、炭疽 等	感染性腸炎 等
用法・用量	NFLX として、通常、成人 1 回 100～200 mg を 1 日 3～4 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。	CPFX として、通常、成人 1 回 100～200 mg を 1 日 2～3 回経口投与する。なお、感染症の種類及び症状に応じ適宜増減する。

5. フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌、薬剤耐性決定因子の耐性機序及び遺伝学的情報

フルオロキノロン系抗菌性物質の耐性機序については、大腸菌 K-12 株や緑膿菌 PAO 株等におけるフルオロキノロン耐性変異株の解析から、標的酵素の変異や膜透過性の変化（薬剤の取込み低下、薬剤の排出亢進）が明らかにされている。また、近年、プラスミド上に存在する伝達性のキノロン耐性遺伝子が報告されており、DNA 複製の阻害や薬剤の排出機能に関与していると考えられている。

(1) 標的酵素 (DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIV) の変異によるキノロン耐性 (参照 20)

①DNA ジャイレースの変異による耐性

大腸菌 K-12 株のキノロン耐性遺伝子 (*nfxA*, *norA*, *nalA*) は、DNA ジャイレースのサブユニット A をコードする *gyrA* 遺伝子上に変異が起きたもので、DNA 複製の阻害時に、サブユニット A、DNA、キノロン系抗菌性物質の 3 者が相互作用を示す部位であると考えられている。なお、キノロン耐性変異株の DNA ジャイレースは、キノロン系抗菌性物質の阻害を数十倍から数百倍受けにくくなっていたとの報告がある。

大腸菌以外のブドウ球菌、肺炎球菌、緑膿菌、結核菌、淋菌等でもキノロン耐性遺伝子の変異部位が明らかにされており、大腸菌のものと極めて類似していると報告されている。

②トポイソメラーゼIVの変異による耐性

黄色ブドウ球菌のキノロン耐性は、大腸菌や緑膿菌の場合と異なり、最初にトポイソメラーゼIVの *ParC* タンパク質をコードする *parC* (*grlA*) 遺伝子に変異した後に、DNA ジャイレースの変異が高頻度に起こることが報告されている。

高度耐性化したブドウ球菌の遺伝子解析によると、第 1 段階で *parC* (*grlA*) 遺伝

子に変異が起こり、第2段階で *gyrA* 遺伝子、第3段階で再び *parC (griA)* 遺伝子、第4段階で *gyrA* 遺伝子に点変異が認められ、これら遺伝子の2サイクルに及ぶ標的酵素の変異が、キノロン耐性の高度化に関与していると報告されている。

③標的酵素の変異によるキノロン耐性の遺伝学的情報（参照 28、29）

標的酵素の変異によるキノロン耐性は、大腸菌及びサルモネラでは、主に DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIVの変異であり、トポイソメラーゼIVが存在しないと考えられているカンピロバクターでは、DNA ジャイレースの変異であると考えられている。

(2) 膜透過性の変化によるキノロン耐性（参照 20）

①薬剤の取り込み低下による耐性

大腸菌 K-12 株における NFLX 及び CPFX 耐性変異株の解析から、菌体内に物質を取込むための透過孔であるポーリンを形成する外膜タンパク質 OmpF の減少やリポ多糖体の変異が、これらの変異株におけるキノロン系抗菌性物質の外膜透過性を低下させ、キノロン耐性に関与することが報告されている。

②薬剤の排出亢進による耐性

緑膿菌 PAO 株における NFLX 耐性変異株の解析から、これらの変異株におけるキノロン耐性は NFLX の外膜透過性の低下によるものではなく、NFLX の菌体外への排出機能の亢進によることが明らかにされている。

(3) 伝達性キノロン耐性遺伝子（参照 20）

標的酵素の変異及び膜透過性の変化に関連するキノロン耐性遺伝子はいずれも染色体上に存在しており、薬剤耐性遺伝子が菌から菌へ伝播することはないと考えられてきた。しかし、最近、プラスミド上に存在し、キノロン耐性に関与する伝達性のキノロン耐性遺伝子 (*qnr*、*aac(6′)-Ib-cr*、*qepA*) がヒト臨床及び動物由来菌株において報告されている。

qnr 遺伝子がコードする Qnr タンパク質は、DNA ジャイレース、DNA、キノロン系抗菌性物質における3者の相互作用を何らかの形でブロックし、キノロン耐性を発現しているものと考えられている。(参照 20、30)

aac(6′)-Ib-cr 遺伝子 (アミノグリコシド系抗菌性物質耐性に関与するアミノグリコシドアセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子 *aac(6′)-Ib* の変異遺伝子) がコードするアミノグリコシドアセチルトランスフェラーゼは、*qnr* 遺伝子と同じプラスミド上に存在し、フルオロキノロン系抗菌性物質の中でも特異的に CPFX 及び NFLX を N-アセチル化することにより、薬剤耐性を発現すると考えられている。(参照 31)

また、*qepA* 遺伝子がコードする QepA タンパク質はフルオロキノロン系抗菌性物質の排出機能に関与しているものと考えられており、国内のヒト臨床由来フルオロキノロン耐性大腸菌で報告されている。(参照 32)

6. ハザードの特定に係る検討

(1) 感染症病原菌について

ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症として、感染症の予防及び感染症の患

者に対する医療に関する法律（平成 10 年法律第 114 号。以下「感染症法」という。）に基づく一類から五類までの感染症及び国立感染症研究所により主要な腸管感染症（食中毒を含む。）として定義、公表されている感染症のうち、病原体が細菌であり、フルオロキノロン系抗菌性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、その概要や発生状況等を表 17-1、2 にまとめた。なお、カンピロバクター感染症については、フルオロキノロン系抗菌性物質は治療薬として推奨されていないが、国内における食中毒の発生動向を踏まえてハザードの特定に係る検討対象とした。（参照 33、34）

これらの感染症のうち、その感染経路、発生状況等から国内の牛及び豚由来の畜産食品を介して発症する可能性を考慮すべき感染症は、腸管出血性大腸菌症、サルモネラ感染症（チフス菌（*S. Typhi*）及びパラチフス菌（*S. Paratyphi A*）によるものを除く。以下同じ。）及びカンピロバクター感染症であると考えられた。

また、「抗菌薬使用のガイドライン（日本感染症学会、日本化学療法学会編集）」によると、腸管出血性大腸菌及びサルモネラ（チフス菌及びパラチフス菌を除くサルモネラ属菌。以下同じ。）は、フルオロキノロン系抗菌性物質がヒト医療分野で対象としている腸管感染症の病原菌とされている。このほかに、フルオロキノロン系抗菌性物質は、原因菌が特定されていない段階での腸管感染症の治療薬としても使用されており、カンピロバクター感染症に対しても投与されている場合があるものと考えられる。（参照 35）

表 17-1 ハザードの特定に係る検討表

類別	疾患名	細菌名	報告数*		代替物質	感染症の概要及び背景
1 類	ペスト	<i>Yersinia pestis</i>	2002	0	アミノ配糖体（ストレプトマイシン、ゲンタマイシン）、テトラサイクリン系、クロラムフェニコール	本症の主な伝播ルートはノミやエアロゾル、感染したヒト又は感染動物（げっ歯類）との直接的な接触によるもので、家畜が媒介する例は開発途上国においても非常に稀である。
			2003	0		
			2004	0		
			2005	0		
			2006	0		
			合計	0		
3 類	細菌性赤痢	<i>Shigella dysenteriae</i> , <i>S. flexneri</i> , <i>S. boydii</i> , <i>S. sonnei</i>	2002	699	ホスホマイシン	本症の主な感染源はヒトで、患者や保菌者の糞便、それらに汚染された手指、食品、水、ハエ、器物を介して直接又は水系により間接的に感染する。
			2003	473		
			2004	604		
			2005	553		
			2006	490		
			合計	2,819		
3 類	腸チフス	<i>S. Typhi</i>	2002	62	第 3 世代セファロスポリン系	本症の起因菌は宿主特異性があり、感染源はヒトに限られ、ヒトの糞便で汚染された食物や水が本症を媒介する。
			2003	63		
			2004	67		
			2005	50		
			2006	72		
			合計	314		
3 類	パラチフス	<i>S. Paratyphi A</i>	2002	35	第 3 世代セファロスポリン系	本症の起因菌は宿主特異性があり、感染源はヒトに限られ、ヒトの糞便で汚染さ
			2003	44		
			2004	91		
			2005	20		

			2006	26		れた食物や水が本症を媒介する。
			合計	216		
3類	コレラ	<i>Vibrio cholerae</i> O1 及び O139 のうちコレラ毒素産生性菌	2002	51	テトラサイクリン系、エリスロマイシン、トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤	本症は代表的な経口感染症の1つであるが、最近の日本では輸入感染症として発見されることが多い。起因菌で汚染された水や食物を摂取することによって感染するが、日本での報告例は少なく、輸入魚介類等の汚染が原因であると考えられる。
			2003	24		
			2004	86		
			2005	56		
			2006	45		
			合計	262		
3類	腸管出血性大腸菌症	Enterohemorrhagic <i>E.coli</i>	2002	3,183	ホスホマイシン、カナマイシン	本症はベロ毒素産生性の腸管出血性大腸菌で汚染された食物等の経口摂取、すなわち汚染畜水産食品、生肉又は加熱不十分な食肉からの腸管感染が主体である。本症はヒトからヒトへの二次感染も問題となり、重症かつ公衆衛生上問題となりうる感染症であると考えられる。
			2003	2,999		
			2004	3,764		
			2005	3,589		
			2006	3,922		
			合計	17,457		
4類	レジオネラ症	<i>Legionella pneumophila</i>	2002	167	エリスロマイシン、リファンピシン	本症の起因菌は、土壌細菌として環境等に常在している。近年、冷却塔、給湯系、渦流浴等の水系の人工環境にアメーバを宿主として増殖し、エアロゾルの発生する可能性のある温水より空気感染する機会が増加した。
			2003	146		
			2004	161		
			2005	281		
			2006	518		
			合計	1,273		
4類	ブルセラ症	<i>Brucella abortus</i> , <i>B.suis</i> , <i>B.neotomae</i> , <i>B.ovis</i> , <i>B.canis</i> , <i>B.maris</i>	2002	1	テトラサイクリン系、リファンピシン、アミノグリコシド系、トリモキサゾール	本症は感染動物の乳や乳製品の摂取、感染動物（牛、羊、山羊、豚等）やその死体等との接触によって感染するため、食料のみならず、共同生活者として動物への依存度が強い国や地域において重要である。
			2003	0		
			2004	0		
			2005	2		
			2006	5		
			合計	8		
4類	炭疽	<i>B. anthracis</i>	2002	0	ペニシリン G	本症は世界の多くの地域で見られるが、開発途上国や獣医衛生が遅れている国に集中している。ヒト及び動物における炭疽の自然感染は、偶発的に摂取（又は接触）した芽胞が原因であり、起因菌が個体から個体へ直接伝播されることはほとんどない。
			2003	0		
			2004	0		
			2005	0		
			2006	0		
			合計	0		
5類	性器クラミジア感染症	<i>Chlamydia trachomatis</i>	2002	43,766	テトラサイクリン系、マク	本症は日本で最も多い性感染症であるが、主に成人で
			2003	41,945		
			2004	38,155		

			2005	35,057	ロライド系	は性行為、新生児では産道感染による。
			2006	32,112		
			合計	191,035		
5類	ペニシリン耐性肺炎球菌感染症	ペニシリン耐性 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	2002	6,132	カルバペネム、ペニシリンの大量投与、重症例にはカルバペネム及びグリコペプチド等の併用	本症は呼吸器感染症の中でもペニシリンに耐性を獲得した肺炎球菌（常在細菌）による。
			2003	6,447		
			2004	6,692		
			2005	6,233		
			2006	5,294		
	合計	30,798				

※「感染症発生動向調査」における報告数

表 17-2 ハザードの特定に係る検討表

類別	疾患名	細菌名	報告数*		代替物質	感染症の概要及び背景
—	サルモネラ感染症	<i>S. enterica</i>	2002	5,833	ホスホマイシン、アンピシリン	本症は日本の代表的な食中毒の原因となるサルモネラによるもので、起因菌はフルオロキノロン系抗菌性物質の対象動物である家畜（特に鶏）の腸内常在菌である。
			2003	6,517		
			2004	3,788		
			2005	3,700		
			2006	2,053		
			合計	21,891		
—	NAG ビブリオ感染症	<i>V. cholerae</i> (non agglutinable vibrios)	2002	30	テトラサイクリン系	本症はコレラ（第3類感染症）の起因菌である <i>V. cholerae</i> の毒素産生型以外によるもので、本菌で汚染された水や魚介類を摂取することによって感染する。
			2003	2		
			2004	0		
			2005	0		
			2006	0		
			合計	32		
—	エルシニア感染症	<i>Y. pseudotuberculosis</i> , <i>Y. enterocolitica</i>	2002	8	アミノグリコシド系、ドキシサイクリン	本症の起因菌は腸内細菌科に属しており、主に野生動物の糞便とともに排出された菌を直接又は飲食物を介して経口摂取することで発症する。
			2003	0		
			2004	40		
			2005	0		
			2006	0		
			合計	48		
—	エロモナス・ハイドロフィラ／ソブリア感染症	<i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>A. sobria</i> (HG1, HG2, HG3, HG7, HG8, HG10)	2002～2006	—	ホスホマイシン	本症の起因菌は淡水域の常在菌で、主に熱帯及び亜熱帯地域の開発途上国の河川、湖沼、その周辺土壌、魚介類等に広く分布しており、本菌で汚染された水や魚介類等を摂取することによって感染する（調理感染を含む）。
—	腸炎ビブリオ感染症	<i>V. parahaemolyticus</i>	2002	2,714	ホスホマイシン	本症は感染性胃腸炎（第5類感染症）の起因菌の1つである腸炎ビブリオによるもので、原因となる畜水産食品として判明しているもののほとんどが魚介類及びその加工品、さらには加熱加工したものの汚染した水や器具による二次汚染である。
			2003	1,342		
			2004	2,773		
			2005	2,301		
			2006	1,236		
			合計	10,366		

—	プレシオモナス・シゲロイデス感染症	<i>Plesiomonas shigelloides</i>	2002 ～ 2006	—	セファロスポリン系、ナリジクス酸	本症の起因菌は淡水域の常在菌で、主に熱帯及び亜熱帯地域の開発途上国の河川、湖沼、そこに生息する魚介類等に広く分布しており、本菌で汚染された水、魚介類及びその加工品を摂取することによって感染する。
—	カンピロバクター感染症	<i>Campylobacter</i>	2002 2003 2004 2005 2006 合計	2,152 2,642 2,485 3,439 2,297 13,015	第一選択薬：マクロライド系（エリスロマイシン等） ※フルオロキノロン系抗菌性物質は推奨されていない。	本症は日本の代表的な食中毒の原因となるカンピロバクターによるもので、本菌はフルオロキノロン系抗菌性物質の対象動物である家畜（特に牛及び鶏）の腸内常在菌である。

※「食中毒統計（厚生労働省）」における食中毒患者報告数

（２）日和見感染菌及びそのフルオロキノロン耐性菌による感染症の検討

動物の腸管に常在している大腸菌や腸球菌等のヒトの日和見感染菌についても、動物にフルオロキノロン系抗菌性物質が投与された場合、フルオロキノロン耐性菌が選択される可能性が考えられる。

フルオロキノロン耐性を獲得した日和見感染菌の悪影響としては、静脈留置針確保の患者や術後患者、免疫機能が低下した患者等の易感染者から易感染者への食品を介さない院内感染等が考えられるが、一般に、それらの日和見感染菌の病原性は弱く、健康なヒトにおいては、食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられる。

しかし、ある抗菌性物質に耐性を獲得した腸球菌による院内感染の事例や、家畜及びヒトから同一の薬剤耐性を獲得した腸内細菌が分離される等の報告もあることから、今後も大腸菌や腸球菌等の日和見感染菌についても、薬剤耐性に係るモニタリング調査を継続し、フルオロキノロン耐性に関する知見を踏まえ、必要に応じてハザードとして特定する必要性について再検討する必要があると考えられる。

7. ハザードの特定

ハザードとして特定される感染症の原因菌は、牛及び豚に対する評価対象動物用医薬品の使用により薬剤耐性菌が選択され、ヒトがその薬剤耐性菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用フルオロキノロン系抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性がある感染症の原因菌である。

牛及び豚の腸内細菌叢には、牛及び豚における下痢症の主な原因菌とはならないものの、ヒトの健康を害する O157 等の腸管出血性大腸菌、サルモネラ、カンピロバクターを保菌していることもある。したがって、牛及び豚の呼吸器感染症及び消化管感染症（大腸菌症）の治療のためにフルオロキノロン系抗菌性物質を投与した場合、フルオロキノロン系抗菌性物質の生体内薬物動態等を考慮すると、腸管出血性大腸菌、サルモネラ、カンピロバクターにフルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌

が選択される可能性があると考えられる。

したがって、国内の牛及び豚由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症であり、かつヒトの医療分野において、フルオロキノロン系抗菌性物質による治療が推奨されている腸管感染症は、腸管出血性大腸菌症及びサルモネラ感染症であると考えられる。また、フルオロキノロン系抗菌性物質は、カンピロバクター感染症に対する推奨薬とはされていないが、感染性腸炎の初診時に、原因菌が特定されていない段階で投薬される場合があることから、カンピロバクターがフルオロキノロン耐性菌であった場合、ヒトの治療に対して悪影響を及ぼすという可能性は否定できないと考えられた。

以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、牛及び豚に対してフルオロキノロン系抗菌性物質を使用することにより薬剤耐性が選択された腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターを特定した。

IV. 発生評価に関する知見

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

1. 畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況

(1) フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用前後における耐性の状況

フルオロキノロン系抗菌性物質製剤（ERFX、OBFX、DFLX、NFLX）の市販前後における薬剤感受性が調査されている（表18～21）。（参照36～39）

表18 ERFX 製剤の市販前後における牛由来菌株の薬剤感受性

菌種	調査時期 (菌株数)	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	耐性株数 (%)
<i>E. coli</i>	市販前 (208)	0.006～1.56	0.049	0.78	0 (0.0)
	市販前 (61)	0.025～>1.56	0.05	0.8	2 (3.3)
	市販前 (27)	≤0.04～1.56	0.09	0.78	0 (0.0)
	市販前 (81)	0.05～25	0.1	0.78	6 (7.4)
	市販前 (42)	≤0.025～1.56	≤0.025	0.39	0 (0.0)
	市販前 (20)	0.05～0.2	0.05	0.2	0 (0.0)
	市販前 (111)	≤0.025～3.13	≤0.025	0.39	0 (0.0)
	市販前 (88)	≤0.1～3.13	0.39	3.13	0 (0.0)
	市販後 (20)	≤0.025～6.25	0.025	3.13	1 (5.0)
	市販後 (30)	0.025～12.5	0.05	0.78	1 (3.3)
	市販後 (25)	0.025～>50	0.05	25	4 (16.0)
	市販後 (25)	≤0.0125～>50	0.025	25	4 (16.0)
	市販後 (20)	≤0.0125～3.13	0.05	0.05	0 (0.0)

	市販後 (24)	$\leq 0.0125 \sim 12.5$	0.025	1.56	2 (8.3)
	市販後 (61)	$\leq 0.0125 \sim 50$	0.025	3.13	4 (6.6)
	市販後 (47)	$\leq 0.0125 \sim 25$	0.025	0.39	4 (8.5)
	市販後 (24)	0.025~0.78	0.025	0.2	0 (0.0)
<i>P. multocida</i>	市販前 (24)	$\leq 0.04 \sim 3.12$	0.09	0.78	0 (0.0)
	市販前 (17)	$\leq 0.0125 \sim 0.025$	≤ 0.0125	0.025	0 (0.0)
	市販前 (48)	$\leq 0.0125 \sim 0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025	0 (0.0)
	市販前 (15)	0.05~0.2	0.2	0.2	0 (0.0)
	市販前 (20)	≤ 0.0125	≤ 0.025	≤ 0.025	0 (0.0)
	市販後 (20)	$\leq 0.0125 \sim 0.1$	0.025	0.05	0 (0.0)
	市販後 (20)	$\leq 0.0125 \sim 0.05$	0.025	0.025	0 (0.0)
	市販後 (20)	$\leq 0.0125 \sim 0.2$	0.025	0.1	0 (0.0)
	市販後 (20)	$\leq 0.0125 \sim 0.1$	0.05	0.1	0 (0.0)
	市販後 (20)	$\leq 0.0125 \sim 0.1$	0.025	0.1	0 (0.0)
	市販後 (38)	$\leq 0.0125 \sim 0.05$	≤ 0.0125	0.05	0 (0.0)
	市販後 (10)	$\leq 0.0125 \sim 0.2$	0.1	0.2	0 (0.0)
	市販後 (20)	$\leq 0.0125 \sim 0.39$	0.05	0.2	0 (0.0)

※単位：μg/mL

※耐性株は 6.25 μg/mL 以上の MIC を示した場合とした。

※*E. coli* の菌株は、市販前については 1984~1990 年、市販後については 1992~1997 年に全国各地で分離した。

※*P. multocida* の菌株は、市販前については 1986~1990 年、市販後については 1992~1997 年に全国各地で分離した。

表 19 OBFX 製剤（牛及び豚の注射剤）の市販前後における豚由来菌株の薬剤感受性

菌種	項目	調査時期	OBFX	ERFX
<i>A. pleuropneumoniae</i>	MIC 範囲	市販前	$\leq 0.0125 \sim 0.05$	$\leq 0.0125 \sim 0.05$
		市販後	$\leq 0.0125 \sim 0.2$	$\leq 0.0125 \sim 0.2$
	MIC ₅₀	市販前	0.025	0.025
		市販後	≤ 0.0125	≤ 0.0125
MIC ₉₀	市販前	0.05	0.05	
	市販後	0.05	0.05	
<i>P. multocida</i>	MIC 範囲	市販前	$\leq 0.0125 \sim 0.05$	$\leq 0.0125 \sim 0.025$
		市販後	$\leq 0.0125 \sim 0.2$	$\leq 0.0125 \sim 0.1$
	MIC ₅₀	市販前	0.025	0.0125
		市販後	0.025	≤ 0.0125
MIC ₉₀	市販前	0.025	0.025	
	市販後	0.05	0.025	
<i>M. hyopneumoniae</i>	MIC 範囲	市販前	0.1~0.2	0.05~0.2
		市販後	0.025~0.39	0.0125~0.39
	MIC ₅₀	市販前	0.1	0.05
		市販後	0.1	0.05

<i>E. coli</i>	MIC ₉₀	市販前	0.2	0.1
		市販後	0.2	0.1
	MIC 範囲	市販前	0.05~1.56	—
		市販後	0.025~3.13	—
	MIC ₅₀	市販前	0.1	—
		市販後	0.1	—
MIC ₉₀	市販前	1.56	—	
	市販後	0.2	—	

※単位：μg/mL

※OBFX 製剤（牛及び豚の注射剤）の市販前（1970～1989年分離 151 株）と市販後（1994～1999年分離 389 株）において出荷豚又は罹患豚から分離した。

表 20 DFLX 製剤の市販前後における豚由来菌株の薬剤感受性

菌種	項目	調査時期	DFLX	ERFX
<i>A. pleuropneumoniae</i>	MIC 範囲	市販前	0.025~0.39	0.025~0.2
		市販後	0.025~1.56	≤0.006~0.78
	MIC ₅₀	市販前	0.05	0.025
		市販後	0.05	0.025
	MIC ₉₀	市販前	0.05	0.05
		市販後	0.39	0.2
<i>P. multocida</i>	MIC 範囲	市販前	0.013~0.05	≤0.006~0.025
		市販後	≤0.006~0.78	≤0.006~0.78
	MIC ₅₀	市販前	0.025	0.013
		市販後	0.013	0.013
	MIC ₉₀	市販前	0.05	0.013
		市販後	0.05	0.05

※単位：μg/mL

※DFLX 製剤の市販前（1992～1994年分離 80 株）と市販後（1996～2001年分離 127 株）において罹患豚から分離した。

表 21 NFLX 製剤の市販前後における豚由来菌株の薬剤感受性

菌種	項目	調査時期(菌株数)	NFLX
<i>A. pleuropneumoniae</i>	MIC 範囲	市販前 (26)	0.05~0.39
		市販後 (75)	<0.06~2
	MIC ₅₀	市販前 (26)	0.1
		市販後 (75)	<0.06
	MIC ₉₀	市販前 (26)	0.2
		市販後 (75)	0.12
<i>P. multocida</i>	MIC 範囲	市販前 (18)	0.2~0.78
		市販後 (54)	<0.06~4
	MIC ₅₀	市販前 (18)	0.39
		市販後 (54)	<0.06

<i>E. coli</i>	MIC ₉₀	市販前 (18)	0.78
		市販後 (54)	<0.06
	MIC 範囲	市販前 (15)	0.05~0.39
		市販後 (481)	<0.06~>128
	MIC ₅₀	市販前 (15)	0.2
		市販後 (481)	<0.06
MIC ₉₀	市販前 (15)	0.2	
	市販後 (481)	<0.06	

※単位：μg/mL

※「市販前」は承認申請時の感受性調査によるデータ、「市販後」は再審査申請時の使用農場における感受性調査によるデータ

(2) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

JVARM における健康家畜（肥育牛、肥育豚、採卵鶏及びブロイラー）由来細菌の抗菌性物質感受性調査は、国内の都道府県を同じ細菌について、2007 年までは 4 ブロックにわけて 1 年に 1 ブロックずつ調査を行い、4 年で全国を調査するという体制（1999 年：全国、2000～2003 年：第 1 クール、2004～2007 年：第 2 クール）、2008 年からは大腸菌・カンピロバクターについては、2 ブロックに分けて 2 年で全国を調査する体制（2008～2009 年：第 3 クール。サルモネラについては、健康家畜の調査では分離できる菌株が極めて少数であることから、2008 年より国内の病性鑑定材料から当該年度に分離したサルモネラ株を積極的に収集し、耐性発現調査を全国的に実施している。）で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。ERFX に対する各菌種の MIC 分布域及び耐性率等の結果は次のとおりである（表 22～24）。（参照 23）

①一般大腸菌

調査家畜全体（牛及び豚由来）の MIC 分布域には大きな変動が見られず、1999～2008 年において感受性に大きな変化はないものと考えられた。また、耐性率は牛由来で 0.0～1.5 %、豚由来で 0.0～4.1 % の範囲で変動しており、大きな変動はないものと考えられた（表 22）。

なお、1999～2001 年に本調査で分離された腸管出血性大腸菌（牛由来 65 菌株、豚由来 25 菌株）における調査では、ERFX 又は OFLX に対する薬剤耐性（ブレイクポイント 3.13 μg/mL）は認められなかったと報告されている。（参照 40）

表 22 一般大腸菌における ERFX 耐性の状況

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
牛 及 び 豚 由 来 合 計	調査菌株数 (株)	714	311	324	315	254	260	290	275	236	433
	耐性率 (%)	1.4	1.0	0	1.3	2.0	1.5	1.4	0.4	0.8	0.7
	MIC 最小値 (μg/mL)	≤0.05	≤0.05	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125

	MIC最高値 (µg/mL)	25	50	0.5	32	32	≥32	≥32	≥32	8	16
	ブレイクポイント (µg/mL)	3.13	3.13	2	2	2	2	2	2	2	2
牛由来	調査菌株数 (株)	356	162	172	179	133	124	138	149	130	289
	耐性率 (%)	0.3	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	1.5	0.3
豚由来	調査菌株数 (株)	358	149	152	136	121	136	152	126	106	144
	耐性率 (%)	0.0	0.7	0.0	2.9	4.1	2.9	1.3	0.8	0.0	1.4

②サルモネラ

調査家畜全体 (牛及び豚由来) の MIC 分布域には大きな変動が見られず ($\leq 0.125 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$)、フルオロキノロン系抗菌性物質に対して感受性を維持していると考えられた (表 23)。

表 23 サルモネラにおける ERFX 耐性の状況

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
牛及び豚由来合計	調査菌株数 (株)	11	48	8	4	4	8	6	9	7	-
	MIC最小値 (µg/mL)	≤ 0.05	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	-
	MIC最高値 (µg/mL)	0.1	0.5	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	0.25	≤ 0.125	≤ 0.125	-
	MIC ₉₀ (µg/mL)	0.1	0.25	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	0.25	≤ 0.125	≤ 0.125	-

③カンピロバクター

牛からは主に *C. jejuni* が、豚からは主に *C. coli* がそれぞれ分離された。

牛由来 *C. jejuni* の耐性率は、2006 年の 0.0 % を除き 8.8 ~ 30.3 % の範囲で変動しており、大きな変動はないものと考えられた。

豚由来 *C. coli* の耐性率は、21.3 ~ 56.3 % の範囲で変動しており、異なる調査地域におけるデータの比較となるが、調査を開始した 1999 年の 21.3 % と 2007 年の 56.3 % のデータ間のみ統計学的に有意な差が認められた (表 24)。また、1999 年、第 1 クール (2000 年 ~ 2003 年) 及び第 2 クール (2004 年 ~ 2007 年) の全国データの比較では、1999 年と第 2 クール間及び第 1 クールと第 2 クール間で統計学的に有意な差が認められた。

表 24 カンピロバクターにおける ERFX 耐性の状況

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
牛及び豚由来合計	調査菌株数 (株)	84	145	101	67	122	109	63	32	91	78
	耐性率 (%)	19.0	22.1	26.7	22.4	30.3	22.9	31.7	31.3	49.5	35.9
	MIC 最小値 (µg/mL)	≤0.05	≤0.05	≤0.06	≤0.06	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125
	MIC 最高値 (µg/mL)	12.5	12.5	16	16	16	8	16	8	64	16
	ブレイクポイント (µg/mL)	1.56	1.56	2	2	2	2	2	2	2	2
牛由来 <i>C. jejuni</i>	調査菌株数 (株)	34	43	28	26	34	37	12	4	22	33
	耐性率 (%)	8.8	16.3	25.0	15.4	17.6	16.2	25.0	0.0	27.3	30.3
牛由来 <i>C. coli</i>	調査菌株数 (株)	0	3	5	2	2	0	0	0	5	3
	耐性率 (%)	-	33.3	80.0	0.0	50.0	-	-	-	60.0	33.3
豚由来 <i>C. jejuni</i>	調査菌株数 (株)	3	1	0	2	0	0	2	0	0	0
	耐性率 (%)	33.3	0.0	-	100.0	-	-	100.0	-	-	-
豚由来 <i>C. coli</i>	調査菌株数 (株)	47	98	68	37	86	72	49	28	64	43
	耐性率 (%)	21.3	24.5	23.5	24.3	34.9	26.4	30.6	35.7	56.3	39.5
	調査菌株数 (株)	(全国) 47	(第 1 クール) 289				(第 2 クール) 213				43
	耐性率 (%)	21.3	27.7				37.6				39.5

(3) 動物用医薬品としてフルオロキノロン系抗菌性物質製剤を使用した農場における薬剤耐性の状況

フルオロキノロン系抗菌性物質製剤を使用した施設において対象動物から分離した菌に関する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付けられている (表 25~27)。(参照 41)

①大腸菌

ERFX に対する薬剤耐性菌が牛及び豚ともに検出されており、耐性率は 0.0~6.4% の範囲で、JVARM の調査結果とほぼ同等であった。他のフルオロキノロン系

抗菌性物質（OBFX、DFLX、DNFX、NFLX）に対しても、感受性が低下していると考えられる菌株が検出された（表 25-1～2）。

表 25-1 フルオロキノロン系抗菌性物質（ERFX、DFLX、NFLX）を使用した家畜又は農場における *E. coli* の薬剤感受性

成分名	畜種	投与経路	項目	2003 年	2005 年
ERFX	牛	強制経口	農場数	23	51
			検体数	25	51
			菌株数	49	86
			MIC 範囲	≦0.06～1	≦0.06～1
			MIC ₅₀	≦0.06	≦0.06
			MIC ₉₀	≦0.06	0.25
			耐性率(%)	0	1.2
ERFX	牛	注射	農場数	56	64
			検体数	56	64
			菌株数	112	109
			MIC 範囲	≦0.06～128	≦0.06～128
			MIC ₅₀	≦0.06	≦0.06
			MIC ₉₀	≦0.06	0.5
			耐性率(%)	3.6	6.4
ERFX	豚	注射	農場数	29	48
			検体数	34	48
			菌株数	67	83
			MIC 範囲	≦0.06	≦0.06～64
			MIC ₅₀	≦0.06	≦0.06
			MIC ₉₀	≦0.06	0.25
			耐性率(%)	0	2.4
DFLX	豚	飲水	農場数	2	2
			検体数	60	65
			菌株数	116	112
			MIC 範囲	≦0.06～>128	0.125～>128
			MIC ₅₀	4	4
			MIC ₉₀	>128	>128
NFLX	豚	混餌	農場数	128	10
			検体数	674	152
			菌株数	481	69
			MIC 範囲	—	<0.06～64
			MIC ₅₀	<0.06	<0.06
			MIC ₉₀	—	16

※単位：μg/mL

表 25-2 フルオロキノロン系抗菌性物質 (OBFX、DNFX) を使用した家畜又は農場における *E. coli* の薬剤感受性

成分名	畜種	投与経路	項目	2004年	2006年
OBFX	牛	注射	農場数	1	4
			検体数	10	50
			菌株数	20	84
			MIC 範囲	≤0.06~0.125	≤0.06~128
			MIC ₅₀	≤0.06	≤0.06
			MIC ₉₀	0.125	0.125
OBFX	豚	注射	農場数	—	6
			検体数	—	60
			菌株数	—	53
			MIC 範囲	—	≤0.06~128
			MIC ₅₀	—	0.125
			MIC ₉₀	—	32
DNFX	牛	注射	農場数	6	6
			検体数	47	40
			菌株数	94	78
			MIC 範囲	≤0.063~>128	≤0.063~>128
			MIC ₅₀	≤0.063	≤0.063
			MIC ₉₀	64	32
DNFX	豚	注射	農場数	6	9
			検体数	47	36
			菌株数	84	66
			MIC 範囲	≤0.063~128	≤0.063~32
			MIC ₅₀	≤0.063	≤0.063
			MIC ₉₀	64	16

※単位：μg/mL

②サルモネラ

薬剤感受性調査のための分離菌株数（豚由来のみ）が非常に少なかったが、分離された 8 菌株については、MIC 分布域から、フルオロキノロン系抗菌性物質 (DNFX、NFLX) に対する感受性は維持されていると考えられた（表 26-1~2）。

表 26-1 フルオロキノロン系抗菌性物質 (DNFX) を使用した家畜又は農場における *Salmonella* sp. の薬剤感受性

成分名	畜種	投与経路	項目	2004年	2006年
DNFX	豚	注射	農場数	6	9
			検体数	47	36
			菌株数	2	—
			MIC 範囲	≤0.063	—
			MIC ₅₀	—	—
			MIC ₉₀	≤0.063	—

※単位：μg/mL

表 26-2 フルオロキノロン系抗菌性物質 (NFLX) を使用した家畜又は農場における *Salmonella* sp. の薬剤感受性

成分名	畜種	投与経路	項目	2003 年	2005 年
NFLX	豚	混餌	農場数	128	10
			検体数	674	152
			菌株数	6	—
			MIC 範囲	<0.06~1	—
			MIC ₅₀	<0.06	—
			MIC ₉₀	1	—

※単位：μg/mL

③カンピロバクター

薬剤感受性調査のための分離菌株数が少ない場合が多かったが、ERFX に対する薬剤耐性菌が牛及び豚ともに発生しており、耐性率は概ね数十%であった。他のフルオロキノロン系抗菌性物質 (OBFX、DNFX、NFLX) に対しても、感受性が低下していると考えられる菌株が検出された (表 27-1~2)。

表 27-1 フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における *Campylobacter* sp. の薬剤感受性

成分名	畜種	投与経路	項目	2003 年	2005 年
ERFX	牛	強制経口	農場数	23	51
			検体数	25	51
			菌株数	10	4
			MIC 範囲	≤0.06~2	≤0.06~8
			MIC ₅₀	0.5	≤0.06
			MIC ₉₀	2	8
			耐性率	20	50
ERFX	牛	注射	農場数	56	64
			検体数	56	64
			菌株数	24	10
			MIC 範囲	≤0.06~16	≤0.06~8
			MIC ₅₀	≤0.06	≤0.06
			MIC ₉₀	16	4
			耐性率	25	30
ERFX	豚	注射	農場数	29	48
			検体数	34	48
			菌株数	26	7
			MIC 範囲	≤0.06	≤0.06~2
			MIC ₅₀	≤0.06	≤0.06
			MIC ₉₀	≤0.06	2
			耐性率	—	—
NFLX	豚	混餌	農場数	128	10
			検体数	674	152
			菌株数	452	67
			MIC 範囲	<0.06~128	0.12~64

		MIC ₅₀	8	4
		MIC ₉₀	32	16

※単位：μg/mL

表 27-2 フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における *Campylobacter* sp.の薬剤感受性

成分名	畜種	投与経路	項目	2004年	2006年
OBFX	豚	注射	農場数	—	6
			検体数	—	60
			菌株数	—	57
			MIC 範囲	—	≤0.06~32
			MIC ₅₀	—	0.25
			MIC ₉₀	—	16
DNFX	牛	注射	農場数	6	6
			検体数	47	40
			菌株数	8	2
			MIC 範囲	0.5~16	32
			MIC ₅₀	4	—
			MIC ₉₀	16	32
DNFX	豚	注射	農場数	6	9
			検体数	47	36
			菌株数	8	10
			MIC 範囲	2~16	1~128
			MIC ₅₀	2	64
			MIC ₉₀	16	128

※単位：μg/mL

(4) 家畜分野におけるフルオロキノロン耐性に関するその他の知見

国内の病性鑑定材料から 2001~2004 年に分離した大腸菌（牛由来 57 菌株、豚由来 118 菌株）における調査では、ERFX に対する耐性率は、牛由来菌株で 10.3 %、豚由来菌株で 11.9 %であったと報告されている。（参照 42）

2002~2005 年に国内で分離された *S. Typhimurium* の牛臨床由来 104 菌株及び豚臨床由来 48 菌株の調査において、高度な ERFX 耐性（MIC 16 μg/mL）が牛由来の 1 株で報告されている。また、国内で分離された多剤耐性サルモネラ系統の調査においても、牛由来 1 株（2001 年）がフルオロキノロン耐性（CPFX の MIC 24 μg/mL、NFLX の MIC 32 μg/mL）を示したと報告されている。（参照 43、44）

OBFX 製剤については、投与前後における大腸菌の薬剤感受性の変化が調査されている（表 28~30）。（参照 37）

表 28 OBFX 製剤の投与前後における豚糞便由来菌株の薬剤感受性（MIC）①

菌種	調査時期	OBFX	ERFX
大腸菌	投与前	0.05~0.78	0.0125~0.2
	最終投与 6 日後	0.05~3.13	0.0125~0.78

※単位：μg/mL

※投与方法：5 mg/kg 体重を3日間飲水投与

※調査菌株数は各区15菌株

表 29 OBFX 製剤の投与前後における豚糞便由来菌株の薬剤感受性 (MIC) ②

菌種	調査時期	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>E. coli</i>	投与前	0.025~0.2	0.1	0.2
	投与期間中	0.05~6.25	0.2	3.13
	最終投与1日後	0.025~>100	0.78	50
	最終投与7日後	0.025~0.39	0.1	0.39
	最終投与14日後	0.1~1.56	0.1	0.78

※単位：μg/mL

※投与方法：5 mg/kg 体重を3日間飲水投与

※調査菌株数は各区32菌株

表 30 OBFX 製剤の投与前後における豚房床面由来菌株の薬剤感受性 (MIC)

菌種	投与量	調査時期	OBFX	ERFX	
<i>E. coli</i>	—	投与前	0.025~0.39	0.0125~0.39	
		最終投与5日後	0.05~0.1	0.025~0.1	
	5 mg/kg 体重	最終投与1ヵ月後	0.025~0.1	0.0125~0.05	
		10 mg/kg 体重	最終投与5日後	0.025~0.2	0.025~0.2
			最終投与1ヵ月後	0.025~0.1	0.0125~0.05

※単位：μg/mL

※投与方法：3日間飲水投与

※*E. coli*の調査菌株数は、投与前：15菌株、最終投与5日後：4~5菌株、最終投与1ヵ月後：6菌株

2. フルオロキノロン系抗菌性物質に対する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) フルオロキノロン耐性の獲得の可能性

MICの4倍濃度におけるOFLX及びCPFXに対する*E. coli*の耐性菌出現頻度は $<1.0 \times 10^{-9} \sim 2.7 \times 10^{-8}$ であった。*in vitro*における*E. coli*の耐性獲得(増量継代法)が、OFLX、CPFX及びNFLXについて試験されており、7代の継代培養後、MICが2~8倍に上昇したと報告されている。(参照45)

また、MICの4倍濃度におけるOFLX及びCPFXに対する*E. coli*の耐性菌出現頻度は $<2.2 \sim 5.2 \times 10^{-9}$ と低く、その濃度で選択された耐性菌のMICも、選択濃度の2~4倍であったという報告もある。(参照21)

*in vitro*におけるOBFXに対する自然耐性菌の出現頻度が、*S. aureus*や*E. coli*等6菌種において調査されており、ほとんどの菌種で 10^{-9} 以下と低頻度であった。また、健康豚由来の*E. coli*、*E. faecalis*等を用いた*in vitro*耐性獲得試験を実施したところ、各菌株を20代継代した株において、MICの上昇は2倍以下であった。(参照37)

(2) キノロン耐性遺伝子がフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC に与える影響

キノロン耐性遺伝子は互いに相加・相乗効果を持ち、DNA ジャイレースやトポイソメラーゼⅣの変異の程度に応じて耐性度が上昇したり、他の耐性遺伝子を獲得することにより、さらに耐性度が上昇することが知られている。

また、プラスミド上に存在する *qnr* 遺伝子、*aac(6′)-Ib-cr* 遺伝子及び *qepA* 遺伝子は、MIC の上昇に対する作用は低いものの、フルオロキノロン系抗菌性物質の存在下において、フルオロキノロン耐性を持つ突然変異体の選択を促進する効果があると報告されている。(参照 30、46)

①大腸菌における *gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子が MIC に与える影響

gyrA 遺伝子及び *parC* 遺伝子の変異程度により、フルオロキノロン系抗菌性物質 (NFLX、CPFX 等 6 種類) の MIC がどのように上昇するかが調査されている。*gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子を持たない系統の MIC (0.01~0.06 µg/mL) と比較すると、*gyrA* 遺伝子 (1 ヲ所の変異) により約 10 倍、*gyrA* 遺伝子 (1 ヲ所の変異) に *parC* 遺伝子 (1~2 ヲ所の変異) が加わると約 10~100 倍、*gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子 (それぞれ 2 ヲ所変異) により約 1,000~10,000 倍に、MIC が上昇すると報告されている。(参照 47)

②大腸菌におけるプラスミド上の *qnr* 遺伝子及び *aac(6′)-Ib-cr* 遺伝子が MIC に与える影響

qnr 遺伝子を持たない系統のフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC₉₀ (CPFX : 0.008 µg/mL、LVFX : 0.015 µg/mL) は、*qnr* 遺伝子を持つことにより、CPFX 及び LVFX ではともに約 30 倍 (調査したフルオロキノロン系抗菌性物質全体では約 16~125 倍) に上昇すると報告されている。(参照 30)

同様に、*aac(6′)-Ib-cr* 遺伝子を持たない系統が、この遺伝子を持つことにより、CPFX 及び NFLX の MIC が約 3~4 倍に上昇することが報告されている。(参照 30)

これらの耐性遺伝子は相加的な効果があり、耐性遺伝子を持たない系統 (CPFX の MIC : 0.008 µg/mL) が *qnr* 遺伝子を持つことにより、CPFX の MIC は 0.125~0.25µg/mL に上昇し、さらに *qnr* 遺伝子及び *aac(6′)-Ib-cr* 遺伝子の両方を持つと、CPFX の MIC は 1.0~2.0 µg/mL に上昇することが報告されている。(参照 31)

③大腸菌におけるプラスミド上の *qepA* 遺伝子が MIC に与える影響

qepA 遺伝子を持たない系統のフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC (ERFX 及び NFLX : 0.03 µg/mL) は、*qepA* 遺伝子を持つことにより、約 1~32 倍に上昇すると報告されている。(参照 48)

以上のように、フルオロキノロン系抗菌性物質の継続した使用により、ある耐性遺伝子を保有した細菌が、さらに他の耐性遺伝子を保有することで、その MIC がさらに上昇し、結果として、ハザードが選択される可能性が高くなると考えられる。

(3) フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

gyrA 遺伝子及び *parC* 遺伝子がプラスミドにより伝達される可能性は低いと考えられているが、最近、染色体上で変異した *gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子が高頻度伝達性プラスミドの共存下で伝達されるという、大腸菌を用いた実験が報告されている。

また、フルオロキノロン耐性決定因子である *qnr* 遺伝子、*aac(6)-Ib-cr* 遺伝子及び *qepA* 遺伝子はプラスミド上にあることから、細菌間で伝達される可能性があると考えられる。

ヒト臨床分野における *qnr* 遺伝子については、国内の腸内細菌科 441 株の調査 (2002 年) では、*Enterobacter* spp. 及び *Citrobacter* spp. から各 1 株が検出されているほか、中国で分離されたキノロン高度耐性大腸菌のうち約 8 % から検出されている。*qepA* 遺伝子については、国内の臨床分野から分離された大腸菌 751 株 (2002~2006 年) の調査では、*qepA* 遺伝子を保有している大腸菌は 0.3 % (2 株) であったと報告されている。また、これらの伝達性キノロン耐性遺伝子は、海外における動物由来 *E. coli* で報告されているほか、国内においても、*qnr* 遺伝子が牛由来 *S. Typhimurium* で報告されている (参照 49~53)。

以上のように、キノロン耐性遺伝子は細菌間で伝達される可能性があり、フルオロキノロン系抗菌性物質の使用により、ある耐性遺伝子を保有した細菌が他の細菌に対して耐性遺伝子を伝達することにより、MIC が上昇し、結果として、ハザードが選択される可能性が高くなると考えられる。

V. 暴露評価に関する知見

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

1. 牛及び豚由来食品の消費量

牛及び豚由来食品の「1 人 1 年供給純食料 (kg)」は表 31 のとおりであり、牛肉及び牛乳・乳製品は、2000 年をピークにやや減少傾向にあるが、豚肉は 2000 年以降ほぼ横ばい傾向である。(参照 54)

表 31 牛及び豚由来食品の 1 人 1 年供給純食料 (単位 : kg)

	1985 年	2000 年	2004 年	2005 年	2006 年
肉類 (牛)	3.9	7.6	5.6	5.6	5.5
肉類 (豚)	9.3	10.6	12.0	12.1	11.5
牛乳・乳製品	70.6	94.2	93.9	91.8	92.2

2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性

ハザードとして特定したフルオロキノロン耐性菌については、当該細菌の非薬剤耐性菌と生物学的特性が異なることにより病原性が高まること等を示すデータは報告されておらず、腸管出血性大腸菌、サルモネラ、カンピロバクターの一般的な生物学的特性の概要についてまとめた。

(1) 腸管出血性大腸菌

①抵抗性、生残性及び増殖性

熱に対する抵抗性では、リン酸緩衝液中における D 値 (90 %の菌を死滅させるのに要する加熱時間) は 62.8°Cで 24 秒、牛挽き肉中 (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 55)

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、pH2.0～4.0 の酸性条件においても急激な菌数の減少は見られない。(参照 55、56)

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 ヶ月間) 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 ヶ月後には 1/10～1/100 の菌数となった。(参照 57、58)

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 55)

牛糞便中においても、本菌は 22°Cで 49～56 日間、5°Cで 63～72 日間生存した。(参照 55)

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 56、59)

②生存能力及び分布状況等

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 56)

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。国内の牛における保菌状況は、培養法による O157 については 0.6～3.6 %、PCR 法による腸管出血性大腸菌については約 30～80 %と報告されている。また、国内の豚における培養法による O157 の保菌状況は 0.0 %及び 14.0 %と報告されている。(参照 56、60)

(2) サルモネラ

①抵抗性、生残性及び増殖性

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 36～42 秒であった。(参照 55)

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る。(参照 61)

凍結における生残性に関しては、鶏の屠体を -37°C で急速冷凍した後に -21°C で保存した場合でも、本菌が13ヵ月間生存していたという報告がある。(参照 61)

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%以下の場合でも無期限に生存していたとの報告がある。(参照 61)

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°C 及び 32°C で顕著な菌数の増加が見られたが、 4°C では増加が認められなかった。(参照 62)

本菌の発育が可能な条件は $8\sim 45^{\circ}\text{C}$ 、水分活性0.94以上、 $\text{pH}4.5\sim 9.0$ とされており、増殖に至適な温度は $35\sim 37^{\circ}\text{C}$ 、 pH 領域は $6.5\sim 7.5$ である。また、低温条件下では長期間生存できるが、高温には弱く、 70°C 以上の温度で死滅する。(参照 61)

②生存能力及び分布状況等

本菌は種々の環境条件に対して抵抗性があり、自然環境下ではあらゆる場所に生息し、大腸菌等の腸内細菌が死滅する乾燥条件下でも長期間生存できる。(参照 61)

本菌については、牛、豚、鶏等の家畜の腸管内に常在菌として存在しているほか、ペットや鳥類、ミドリガメ等の爬虫類、両生類も保菌していることが知られている。(参照 34)

(3) カンピロバクター

①抵抗性、生残性及び増殖性

発育温度域は $31\sim 46^{\circ}\text{C}$ で、 30°C 以下では増殖できないが、低温で保存した食品中では、長期間生存することができる。(参照 62~64)

凍結における生残性では、本菌は食肉を凍結及び解凍を繰り返すことで顕著な減少が認められ、保存期間の長短より凍結及び解凍回数による影響が大きいと考えられる。(参照 62、65)

本菌は、微好気性環境下(酸素濃度5~15%)で発育し、大気中の通常の酸素濃度(約23%)では発育しないほか、乾燥条件下では死滅が早い、塩分濃度0.5%前後を至適とした好塩性を有する等の特性から、通常の食品中では増殖が困難であると考えられる。(参照 34、64、66)

②生存能力及び分布状況等

本菌は大気や乾燥には極めて弱いが、湿潤な環境では長期間生存すると考えられる。(参照 66)

また、*C.jejuni*は牛、羊、鶏等の腸管内に広く常在菌として保菌されており、*C.coli*は豚での保菌率が高いとされている。(参照 34)

3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路

牛、豚及び牛乳が農場から出荷され、消費者に摂取されるまでの経路の一例は表 32 のとおりで、と殺・加工から調理等までの詳細な過程の一例は表 33 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 67)

また、と畜場では、平成 8 年に改正されたと畜場法施行規則（昭和 28 年 9 月 28 日厚生省令第 44 号）において、HACCP の考え方を導入したと畜場における食肉の取扱いの規定が盛り込まれ、平成 9 年に改正された同法施行令（昭和 28 年 8 月 25 日政令第 216 号）において、と畜場の衛生管理基準及び構造設備基準が追加され、食肉処理段階における微生物汚染防止が図られている。

表 32 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
牛及び豚の可食部位	畜産農家 ↓ 食肉卸売市場等 ↓ と畜場、食肉処理場（と殺、食品加工及び出荷） ↓ 食肉流通業者（卸売業者等） ↓ 食肉販売業者（小売店、飲食店等） ↓ 消費者
牛乳	畜産農家（低温貯蔵） ↓ （農協等） ↓ 食品会社の工場等（検査、処理、充填、包装） ↓ 食品販売業者（小売店等） ↓ 消費者

表 33 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
と殺・加工	受付・係留（と畜場） ↓ 生体検査 ↓ と殺（スタンニング、放血） ↓ 解体（内臓摘出） ↓ 内臓検査 ↓ 剥皮作業	受付・搬入（と畜場） ↓ 生体検査 ↓ と殺（電殺、放血、前処理） ↓ 解体（内臓摘出） ↓ 内臓検査 ↓ 剥皮作業	受入・検査（乳処理場） ↓ 清浄化 ↓ 冷却 ↓ 貯乳 ↓ 予備加熱、均質化、殺菌、冷却 ↓ 充填

	↓ 背割り作業等 ↓ 枝肉検査 ↓ 枝肉洗淨等 ↓	↓ 背割り作業等 ↓ 枝肉検査 ↓ トリミング、枝肉洗淨 ↓	↓ 冷蔵保存 (24 時間) ↓ 商品検査 ↓
保管	冷蔵、冷却保管 ↓ 検品、格付け、カット、 包装 ↓	冷蔵保管 ↓ 検品、カット、包装 ↓	
輸送	出荷 (と畜場) ↓ 凍結又は解凍処置 ↓	出荷 (と畜場) ↓ 凍結又は解凍処置 ↓	出荷 (乳処理場等) ↓
販売・調理等	販売業者 (冷蔵又は冷 凍保存) ↓ 消費者 (冷蔵又は冷凍 保存) ↓ 調理等	販売業者 (冷蔵又は冷凍 保存) ↓ 消費者 (冷蔵又は冷凍保 存) ↓ 調理等	販売業者 (冷蔵保存) ↓ 消費者 (冷蔵保存)

4. ハザードとなりうる当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染

(1) 牛及び豚由来食品がハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性

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。ハザードに汚染された食肉は、輸送又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増殖はしないが生残するため、飲食店の調理施設や家庭等に持ち込まれる可能性が生じる。

また、生乳の汚染の可能性としては、ハザードに汚染された腸管内容物である糞便による汚染が考えられるが、いずれの菌も、牛乳の殺菌条件である 62～65℃で 30 分間の加熱処理により排除されるものと考えられる。(参照 55)

(2) ハザードとなりうる当該細菌による市販の牛及び豚由来食品の汚染状況

市販の牛及び豚由来食品の細菌による汚染状況が調査されている (表 34-1～2)。内臓肉以外の食肉については、腸管出血性大腸菌 O157 の陽性率はほぼ 0.0 %、O157 以外の腸管出血性大腸菌の陽性率も数%と少なかったが、内臓肉の陽性率は調査数が少ないものの、内臓肉以外よりもやや高い調査結果がみられた。また、サルモネラの陽性率は数%程度、カンピロバクターの陽性率は調査数が少ないが 0.0 %であった。したがって、当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染は概ね小さいものと考えられた。(参照 68)

表 34-1 市販されている牛肉及び豚肉における細菌検出状況（厚生労働省とりまとめ）

菌種	由来	陽性率	検体数	調査年次	備考
腸管出血性大腸菌 (O157)	牛挽き肉	0.0 %	244	2000	<i>E. coli</i> 陽性率 53.7 %
		0.0 %	305	2001	<i>E. coli</i> 陽性率 57.4 %
		0.0 %	201	2002	<i>E. coli</i> 陽性率 55.2 %
		0.0 %	172	2003	<i>E. coli</i> 陽性率 56.4 %
		0.0 %	188	2004	<i>E. coli</i> 陽性率 58.5 %
		0.0 %	165	2005	<i>E. coli</i> 陽性率 53.9 %
		0.0 %	127	2006	<i>E. coli</i> 陽性率 58.3 %
	豚挽き肉	0.0 %	146	2007	<i>E. coli</i> 陽性率 64.4 %
		0.0 %	149	2000	<i>E. coli</i> 陽性率 69.1 %
		0.0 %	138	2001	<i>E. coli</i> 陽性率 58.7 %
		0.0 %	130	2002	<i>E. coli</i> 陽性率 69.2 %
		0.0 %	170	2003	<i>E. coli</i> 陽性率 66.5 %
		0.0 %	148	2004	<i>E. coli</i> 陽性率 77.0 %
		0.5 %	194	2005	<i>E. coli</i> 陽性率 71.6 %
サルモネラ	牛挽き肉	0.0 %	167	2006	<i>E. coli</i> 陽性率 73.7 %
		0.0 %	190	2007	<i>E. coli</i> 陽性率 63.2 %
		2.5 %	244	2000	
		2.0 %	305	2001	
		0.5 %	201	2002	
		0.0 %	172	2003	
		1.1 %	188	2004	
	豚挽き肉	1.8 %	165	2005	
		1.6 %	127	2006	
		1.4 %	146	2007	
		2.0 %	149	2000	
		5.1 %	138	2001	
		4.6 %	130	2002	
		0.6 %	170	2003	
豚挽き肉	3.4 %	148	2004		
	4.6 %	194	2005		
	2.4 %	167	2006		
	4.7 %	190	2007		

表 34-2 市販されている牛肉及び豚肉における細菌検出状況（その他の文献）

菌種	由来	陽性率	検体数	調査年次	備考	参考文献
腸管出血性大腸菌 (O157)	牛枝肉	0.06 %	4,810	1994	O157 以外陽性率 0.1 %	参照 55
	牛枝肉	0.3 %	2,534	1996	O157 以外陽性率 0.0 %	参照 55
	牛肉 (国産)	0.0 %	196	1996	O157 以外陽性率 2.0 %	参照 55
	牛肉	0.0 %	42	1997	O157 以外陽性率 2.4 %	参照 55
	牛肉	0.7 %	134	1998～2005	大腸菌陽性率 47.0 %	参照 69
	牛内臓肉	7.5 %	201	2000～2004	※	参照 70
	牛内臓肉	4.9 %	41	1997	O157 以外陽性率 4.9 %	参照 55
	豚肉 (国産)	0.0 %	30	1996	O157 以外陽性率 0.0 %	参照 55
	豚肉	0.0 %	183	1998～2005	大腸菌陽性率 56.3 %	参照 69
	豚内臓肉	0.0 %	12	1997	O157 以外陽性率 8.3 %	参照 55
	牛肉・豚肉	0.0 %	40	1998～2005	大腸菌陽性率 50.0 %	参照 69
	牛肉・豚肉	0.0 %	95	1997～2000		参照 59
サルモネラ	牛肉 (国産)	0.0 %	22	1999～2001		参照 71
	牛肉	0.0 %	134	1998～2005		参照 69
	牛挽き肉	0.0 %	50	2001		参照 72
	豚肉 (国産)	0.0 %	15	1999～2001		参照 71
	豚肉	2.2 %	183	1998～2005		参照 69
	豚挽き肉	0.0 %	50	2001		参照 72
	牛肉・豚肉	0.0 %	40	1998～2005		参照 69
カンピロバクター	牛挽き肉	0.0 %	50	2001		参照 72
	豚挽き肉	0.0 %	50	2001		追加 72
	牛乳	0.0 %	14	1995～1999		追加 73

※陽性 15 検体中 10 検体が 2002 年調査で陽性。陽性 15 検体中 10 検体が 2 つの精肉店由来。

(3) 市販の国産牛肉及び豚肉から分離した大腸菌の ERFX 耐性の状況

2006～2008 年度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、市販の国産牛肉及び豚肉から検出された大腸菌について、ERFX に対する薬剤耐性が調査されている（表 35）。（参照 74～76）

市販の国産牛肉及び豚肉において、分離された大腸菌における ERFX 耐性菌（ブレイクポイント 2 µg/mL）は、牛肉由来 101 株及び豚肉由来 103 株では認められなかった。

表 35 市販の国産牛肉及び豚肉から分離された大腸菌の ERFX 耐性の状況

対象	調査菌株数	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	耐性率(%)
牛肉 (2006 年)	6	<0.125	<0.125	<0.125	0.0
牛肉 (2007 年)	59	<0.125-1	<0.125	<0.125	0.0
牛肉 (2008 年)	36	<0.125	<0.125	<0.125	0.0
豚肉 (2006 年)	13	<0.125-0.5	<0.125	<0.125	0.0
豚肉 (2007 年)	19	<0.125	<0.125	<0.125	0.0
豚肉 (2008 年)	71	<0.125-2	<0.125	<0.125	2.8

※単位：μg/mL

※ERFX のブレイクポイント：2 μg/mL

VI. 影響評価に関する知見

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

1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病

ハザードとなりうる細菌である腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターによる暴露の結果、生じる可能性のあるヒトの疾病は、いずれも腸管感染症の一種である腸管出血性大腸菌感染症、サルモネラ感染症及びカンピロバクター感染症であると考えられ、日本における代表的な食中毒の原因菌でもある。

(1) 腸管出血性大腸菌感染症

①発生原因及び発生状況

ヒトや動物から検出される腸管出血性大腸菌の血清型は 100 以上あり、国内の感染例では O157 が多く、O26、O111、O145 等による感染事例も報告されている。

(参照 55)

本症の発生原因は、腸管出血性大腸菌で汚染された食品（生肉又は加熱の不十分な食肉等）の経口摂取であり、牛肉、牛ステーキ、牛レバ刺し、牛タタキ、ハンバーグ、野菜サラダ、井戸水等の様々な食品、食材等が特定又は推定されている。（参照 77）

腸管出血性大腸菌は感染力が強く、50～100 個程度の菌数で発症すると考えられているが、一般の大腸菌と同様に熱に弱いとともに、一般的な消毒剤でも容易に死滅するため、調理前の手洗いや食材を十分に加熱する等、通常の食中毒対策により感染の予防が可能であると考えられる。（参照 34、78）

本症の国内における発生は、2002～2006 年の 5 年間で約 17,000 件が報告されて

いる。1990年代初期は集団発生が認められたが、1997年以降は減少し、散発事例はほぼ横ばい状態にある。また、二次感染の多いことが特徴で、発生時期は夏季に多いが、冬季にも発生は認められる。(参照 33、34)

②重篤度

臨床症状としては、全く症状がないものから、軽い腹痛や下痢のみで終わるもの、さらには頻回の水様便、激しい腹痛、著しい血便を伴う出血性大腸炎から溶血性尿毒症症候群(Hemolytic uremic syndrome : HUS)や脳症等の重篤な合併症を併発するものまで様々である。O157感染による有症者の約6~7%では、下痢等の初発症状がみられた数日後から2週間以内(多くは5~7日後)に、HUSまたは脳症等の重症合併症が発症し、死に至る場合もある。特に、若齢者や高齢者等については、重症合併症を併発しやすいことから、注意が必要である。(参照 34、78)

(2) サルモネラ感染症

①発生原因及び発生状況

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*による鶏卵及び鶏卵関連食品の汚染が原因で急増した。したがって、原因食品が特定された事例(1987~1999年)における鶏卵の使用頻度は全体の75.2%と高く、卵納豆、自家製マヨネーズ、ミルクセーキ等の鶏卵を使用した「非加熱調理食品」であった。(参照 79、80)

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、*S. Enteritidis*を含む数種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、*S. Enteritidis*の感染例では、ハンバーグで60~230個、チーズで100~500個と考えられている。しかし、本菌は熱に弱く、また8℃以下の冷蔵保存により効果的に増殖を抑制できるため、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、感染の予防が可能であると考えられる(参照 81、82)。

本症は、国内においてカンピロバクター感染症に次ぐ代表的な食中毒で、2002~2006年の5年間で約22,000件が報告されており、学校、福祉施設、病院等大規模な事例も多い。(参照 33)

②重篤度

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。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。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、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。(参照 34、83)

(3) カンピロバクター感染症

①発生原因及び発生状況

本症は、少ない菌量で感染が成立することや、潜伏期間が2~5日と長いこと、大気条件下では菌が急速に死滅すること等により、発生原因の特定が困難である。

生肉料理（牛レバー、鶏肉の刺身やたたき等）や鶏肉調理食品等が発生原因として推定されているが、食品以外でも井戸水等の水系感染事例も報告されている。（参照 34）

本症の原因菌の95～99%は *C.jejuni* であり、*C.coli* は数%のみである。これは食肉処理過程や食習慣の違いが影響していると考えられている。カンピロバクターの中でも、*C.jejuni* は感染力が強く、500～800個の比較的少ない菌数で感染が成立する。しかし、本菌は空気、乾燥、熱に極めて弱く、速やかに死滅するため、調理前の手洗いや食材は十分に加熱する等の一般的な食中毒対策に加え、調理器具・機材の乾燥、生肉の喫食は避けること等により、感染の予防が可能であると考えられる。

（参照 34）

本症は、国内においてサルモネラ感染症と同様に代表的な食中毒で、2002～2006年の5年間で約13,000件が報告されている。近年、学校等の大規模事例が減少し、飲食店等の小規模事例が増加してきたため、患者数は大幅に増減せず推移している。発生時期は5～6月に多く、7～8月はやや減少、9～10月に上昇する傾向となっている。（参照 33、34）

②重篤度

本症は、汚染された食品の摂取後1～7日で、下痢、腹痛、発熱、嘔吐、頭痛、全身倦怠感、血便等の症状が認められる。下痢は1日4～12回にもおよび、便性は水様性、泥状で膿、粘液、血液が混じることも少なくない。本症の患者の多くは自然治癒し、一部の免疫不全患者を除いて死亡例もなく、予後も良好である場合が多いが、合併症として敗血症、肝炎、胆管炎、髄膜炎、関節炎、ギラン・バレー症候群等を起こすことがある。ギラン・バレー症候群は、急激に筋力低下が発症、進行する運動神経障害優位の末梢性多発神経炎であり、近年、本菌の後感染性疾患として、関連性が指摘されている。（参照 34、64）

2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するフルオロキノロン系抗菌性物質による治療

（1）腸管出血性大腸菌感染症

①治療方針及び第一選択薬

「一次、二次医療機関のための腸管出血性大腸菌（O157等）感染症治療の手引き（改訂版）」（平成9年厚生省腸管出血性大腸菌感染症の診断治療に関する研究班）では、下痢症に対する対症療法に加え、適切な抗菌薬を使用することとされている。その場合、できるだけ速やかに抗菌薬を投与すること、抗菌薬の使用期間は3日間として長期投与は避けること、薬剤耐性菌と判明した場合は直ちに使用を中止し、必要に応じて他剤に変更すること等の注意が示されている。

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、ホスホマイシン及びカナマイシンが推奨され、日本では、ホスホマイシンが多く使用されていると考えられる。（参照 34、35、78）

②当該疾病の治療におけるハザードの影響

ハザードによって本症が発症し、その治療薬としてフルオロキノロン系抗菌性物質が投与された場合、治療期間が長引いたり、重症化する等の悪影響を及ぼす可能性は否定できない。しかし、実際の治療薬としては、フルオロキノロン系抗菌性物

質よりもホスホマイシンが多く使用されていることや、第一選択薬 3 剤の系統が異なるため、お互いが代替治療薬として補完しあうと考えられること等から、本症の起因菌がハザードであったとしても、治療は可能であると考えられる。

(2) サルモネラ感染症

①治療方針及び第一選択薬

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、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き使用されている。

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、ホスホマイシン及びアンピシリンが推奨されている。(参照 34、35、83)

②当該疾病の治療におけるハザードの影響

ハザードによって本症が発症し、その治療薬としてフルオロキノロン系抗菌性物質が投与された場合、治療期間が長引いたり、重症化する等の悪影響を及ぼす可能性は否定できない。しかし、本症のような感染性胃腸炎に対しては対症療法が優先されていることや、第一選択薬 3 剤の系統が異なるため、お互いが代替治療薬として補完しあうと考えられること等から、本症の起因菌がハザードであったとしても、治療は可能であると考えられる。

ただし、*S. Typhimurium* において、アンピシリン耐性を示す株が少なくないほか、フルオロキノロン系抗菌性物質や第 3 世代セファロスポリン系抗菌性物質に高度耐性を示す株等が分離されていることが危惧される。

(3) カンピロバクター感染症

①治療方針及び第一選択薬

本症の患者の多くは自然治癒し、予後も良好である場合が多いが、原因不明の初期治療では、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、対症療法とともに、抗菌薬を 3～5 日間使用することとされている。

本症に対する第一選択薬としては、マクロライド系抗菌性物質（エリスロマイシン等）及びホスホマイシンが推奨されている。カンピロバクターのフルオロキノロン耐性は 1 段階の突然変異で獲得されるため、フルオロキノロン系抗菌性物質は治療薬としては推奨されていない。しかし、フルオロキノロン系抗菌性物質は、原因菌がまだ特定されていない腸管感染症に対する初診時の治療薬として使用されており、カンピロバクター感染症に対しても投与されている可能性がある。(参照 34、35、84)

②当該疾病の治療におけるハザードの影響

本症の治療薬として、フルオロキノロン系抗菌性物質は推奨されておらず、マクロライド系抗菌性物質（エリスロマイシン等）及びホスホマイシンが推奨されていることから、本症の起因菌がハザードであったとしても、治療は可能であると考えられる。しかし、原因菌がまだ特定されていない時点における腸管感染症の治療薬としてフルオロキノロン系抗菌性物質が使用される可能性があり、本症の起因菌がハザードであった場合には、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。

3. ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌の状況等

(1) ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌等の検出状況

フルオロキノロン系抗菌性物質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のかは不明であるが、ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌の検出状況が調査されている。

①腸管出血性大腸菌等

国内のヒト臨床由来大腸菌におけるフルオロキノロン耐性率の調査では、腸管出血性大腸菌が0.0%、病原性大腸菌が約3.0%、*E. coli*が10%前後であったという報告がある（表 36-1～2）。

また、国内のヒト臨床由来菌株では、テトラサイクリン、アミノベンジルペニシリン、ストレプトマイシン、ホスホマイシン、カナマイシン、NA 等に対する薬剤耐性菌が報告されている。（参照 78）

②サルモネラ

国内のヒト臨床由来株におけるフルオロキノロン耐性率の調査では、フルオロキノロン耐性は認められていないという報告もあるが（表 36-1～2）、ヒト臨床由来のサルモネラにおいてフルオロキノロン耐性菌が分離されたとの報告もある（参照 44、85、86）。

また、国内のサルモネラにおけるその他の薬剤耐性率は、アンピシリンで20～30%、ホスホマイシンで10%未満であり、ストレプトマイシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、スルフィソキサゾール等に対する薬剤耐性菌も報告されている。（参照 34、87）

③カンピロバクター

国内のヒト臨床由来 *C.jejuni* における調査では、フルオロキノロン耐性率は10～40%程度であったという報告が多い（表 36-1～2）。

また、エリスロマイシンの耐性率は低いですが、1990年代後半以降、ホスホマイシンやフルオロキノロン系抗菌性物質（OFLX）の耐性率は約30%以上になっているという報告もある（参照 84、88）。

表 36-1 ヒト臨床由来株におけるフルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性の状況 (国内)

菌種	薬剤名	耐性率	調査株数	調査年次	参考文献
腸管出血性大腸菌 (O157)	ERFX	0.0 %	52	1986~1995	参照 89
	OFLX	0.0 %	52		
	NFLX	0.0 %	52		
病原性大腸菌 (ETEC、EIEC、EHEC、EPEC)	OFLX	2.9 %	70	1996~2000	参照 90
腸管出血性大腸菌 (O157)	NFLX 等	0.0 %	1,675	2000~2006	参照 86
腸管出血性大腸菌	CPFX NFLX	0.0 %	101	2006	参照 86
<i>E. coli</i> (参考)	OFLX	9.3 %	504	2000	参照 91
	CPFX	9.1 %	504		
<i>E. coli</i> (参考)	OFLX	12.5 %	696	2002	参照 92
	CPFX	12.5 %	696		
サルモネラ	OFLX	0.0 %	93	1996~2000	参照 90
サルモネラ属	OFLX	0.0 %	165	2000	参照 91
	CPFX	0.0 %	165		
サルモネラ属	OFLX	0.0 %	186	2002	参照 92
	CPFX	0.0 %	186		
サルモネラ属	CPFX NFLX	4.5 %	176※1	2006	参照 86
<i>C. jejuni</i>	OFLX	22.0 %	41	1996~2000	参照 90
<i>C. jejuni</i>	CPFX	22.0 %	127	2001~2003	参照 88
<i>C. coli</i>	CPFX	62.5 %	8		
<i>C. jejuni</i>	NFLX 等	12.0 %	75	1999	参照 93
<i>C. jejuni</i>	NFLX 等	17.3 %	98	2000	参照 93
<i>C. jejuni</i>	NFLX 等	43.9 %	98	2001	
<i>C. jejuni</i>	NFLX 等	35.2 %	145	2002	
<i>C. jejuni</i>	NFLX 等	40.7 %	81	2006	参照 95
<i>C. jejuni</i>	NFLX 等	2000 : 26.0 % 2001 : 38.2 % 2002 : 28.4 % 2003 : 26.8 % 2004 : 38.6 % 2005 : 27.4 % 2006 : 35.2 %	1,320※2	2000~2006	参照 86
		2007 : 26.4 %		2007	

<i>C. coli</i>	NFLX 等	2000 : 23.1 %	60※2	2000~2006	参照 86
		2001 : 100.0 %			
		2002 : 37.5 %			
		2003 : 90.0 %			
		2004 : 33.3 %			
		2005 : 42.9 %			
		2006 : 75.0 %			

※1 散発下痢症患者由来 149 株（うち海外渡航歴のある患者由来 11 株）、健康者由来 27 株

※2 2000~2006 年の合計調査株数

表 36-2 (参考) ヒト臨床由来株におけるフルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性の状況 (外国)

菌種 (由来)	薬剤名	耐性率	調査株数	調査年次	参考文献
サルモネラ (非チフス性)	CPFX	0.1 %	12,252	1996~2003	参照 96
サルモネラ (非チフス性)	CPFX	0.8 %	25,319	2000	参照 97
	CPFX	0.4 %	29,196	2001	
	CPFX	0.9 %	27,589	2002	
	CPFX	0.9 %	28,311	2003	
	CPFX	0.8 %	25,176	2004	
サルモネラ (非チフス性)	CPFX	2.7 %	671	2001	参照 98
<i>S. Typhimurium</i>	CPFX	70.5 %	44	2002~2005	参照 99
<i>S. Typhimurium</i> (外国旅行歴のなかった患者由来)	CPFX	2.2 %	90	2007	参照 100
<i>S. Typhimurium</i> (外国旅行歴のあった患者由来)	CPFX	18.2 %	44		
<i>S. Typhimurium</i> (外国旅行歴が不明であった患者由来)	CPFX	3.4 %	206		
<i>S. Enteritidis</i> (外国旅行歴のなかった患者由来)	CPFX	9.0 %	67	2007	参照 100
<i>S. Enteritidis</i> (外国旅行歴のあった患者由来)	CPFX	30.7 %	88		
<i>S. Enteritidis</i> (外国旅行歴が不明であった患者由来)	CPFX	12.0 %	183		
<i>C. jejuni</i> (外国旅行歴のなかった患者由来)	CPFX	38.6 %	70	2007	参照 100
<i>C. jejuni</i> (外国旅行歴のあった患者由来)	CPFX	70.5 %	61		

(2) フルオロキノロン耐性菌がヒトの健康に与える悪影響

家畜、食品及びヒトの臨床に由来するフルオロキノロン耐性菌の類似性や、由来は特定されていないが、フルオロキノロン耐性菌によるヒトの健康に対する悪影響を示唆する知見が報告されている。

日本及び台湾において、ヒト及び動物由来のフルオロキノロン耐性サルモネラについて、両者の遺伝子的な類似性を示唆した文献が報告されている（参照 44、83）。

デンマークにおいては、豚、豚肉及びヒト臨床のそれぞれに由来するフルオロキノロン耐性の *S. Typhimurium* が遺伝子的に類似しているほか、ヒトに対するフルオロキノロン系抗菌性物質治療の臨床効果が減弱する可能性を示唆した文献が報告されている（参照 101）。

また、フランスにおいて、最初に投与された CPFX により症状が改善せず入院した患者から、CPFX 耐性の *S. Typhimurium*（由来不明）が CPFX 投与後に分離されたというフルオロキノロン系抗菌性物質の治療効果の減弱事例が報告されている（参照 102）。

VII. 食品健康影響評価

1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方

評価指針に基づき、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、腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターのハザード毎に定性的な評価を実施した。

各評価にあたっては、原則として、表 37 に示した考え方に基づき、主に 3 つの判断項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、各ハザードについて総合的に判断することとした。

表 37 発生評価、暴露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方

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

評価	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	「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。
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「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	「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。
	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	「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。
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい(①は該当する)「大」 ○懸念が中程度(①はどちらか一方のみ該当する)「中」 ○懸念が小さい(①はどちらも該当しない)「小」	「大」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)

腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターにおけるフルオロキノロン耐性に大きく影響するのは染色体上の遺伝子である。また、プラスミド上に存在するキノロン耐性遺伝子も見出されており、それらが細菌間で伝達され、ハザードの選択を助長する可能性があると考えられた(懸念は中程度)。

(2) ハザードの感受性分布

牛及び豚由来大腸菌では、フルオロキノロン耐性菌が認められるものの、耐性率やMIC分布域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られた(懸念は小さい)。

牛及び豚由来サルモネラでは、高度なフルオロキノロン耐性を示す菌株も報告されているが、全体的にはMIC分布域に大きな変動はみられず、感受性を維持していると考えられた(懸念は小さい)。

牛及び豚由来カンピロバクターでは、大腸菌及びサルモネラよりも高いレベルで耐性率が変動しており、定点調査ではないが、豚由来カンピロバクターにおいて、JVARMの調査初年度である1999年と2007年の耐性率のデータ間にのみ統計学的に

有意な差が認められた（懸念は中程度）。

（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フルオロキノロン系抗菌性物質製剤については、承認事項における使用期間や使用方法の限定、法令による獣医師の関与の義務付け等の適正使用の確保のための措置、市販後における耐性菌の状況に関する調査・報告等の義務付け、全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査等が措置されており、フルオロキノロン系抗菌性物質が適切に使用される限りにおいて、腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターのハザードの発生について、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られた（懸念は小さい）。

なお、今回の評価対象である製剤としては、注射剤、強制経口投与剤のほか、豚用の飲水添加剤及び飼料添加剤が含まれているが、これらの製剤についても、効能・効果に定められた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、用法・用量、使用基準を厳守すること等の措置が遵守され適正な使用が確保される限りにおいて、ハザードの発生について、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られた。

（4）発生評価

発生評価の結果を表 38 に示した。腸管出血性大腸菌及びサルモネラについては、ハザードが選択される可能性があるが、フルオロキノロン系抗菌性物質が適切に使用される限りにおいて、その程度は小さいと考えられる（低度）。また、カンピロバクターについては、ハザードが選択される可能性があり、JVARM によるモニタリング調査において調査初年度である 1999 年と 2007 年の豚由来株の耐性率のデータ間に統計学的に有意な差が認められており、現時点では、その程度は中等度であると考えられるが、豚由来のカンピロバクターについて、引き続き薬剤耐性菌の発生動向に関するより詳細な情報を収集する必要があると考えられる。

表 38 発生評価の内容

区分	評価項目	腸管出血性大腸菌	サルモネラ	カンピロバクター	
発生評価	評価結果	低度	低度	中等度	
	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	中程度
		②ハザードの感受性に係る懸念	小さい	小さい	中程度
		③その他要因に係る懸念	小さい	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

腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクター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られた（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

牛肉及び豚肉が適切に管理される限りにおいては、腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターによる牛肉及び豚肉の汚染は少なく、それらのハザードによる汚染はさらに少ないと考えられた（懸念は小さい）

(3) 暴露評価に係るその他要因（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、腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターについて、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られた。また、ハザードを含む当該細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に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られた（懸念は小さい）。

(4) 暴露評価

暴露評価の結果を表 39 に示した。腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターについては、ハザード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ている限りにおいては、暴露の程度は低いと考えられる（低度）。

ただし、ハザードを含む当該細菌において、フルオロキノロン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られる。

表 39 暴露評価の内容

区分	評価項目	腸管出血性大腸菌	サルモネラ	カンピロバクター	
暴露評価	評価結果	低度	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	中程度
		②食品の汚染状況に係る懸念	小さい	小さい	小さい
		③その他要因に係る懸念	小さい	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フルオロキノロン系抗菌性物質の重要度

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、フルオロキノロン系抗菌性物質は「ランク I（きわめて高度に重要）」とランク付けされている。また、フルオロキノロン系抗菌性物質は、腸管出血性大腸菌感染症及びサルモネラ感染症に対して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）。カンピロバクター感染症に対しては推奨薬とはされていない（ランク I だが推奨薬ではない、一方のみ該当）。

(2) 当該疾病の重篤性

腸管出血性大腸菌感染症及び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られた（懸念は大きい）。

カンピロバクター感染症については、食品を介した感染症の発生件数が多く、ギラン・バレー症候群との関連性も指摘されているが、患者の多くは自然治癒し、予後も良好である場合が多いことから、症状が重篤化する可能性が大きいとは言い切れないと考えられた（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）

腸管出血性大腸菌感染症及びサルモネラ感染症については、フルオロキノロン系抗菌性物質とは系統の異なる代替薬が存在しているほか、医療分野におけるフルオロキノロン系抗菌性物質に対する耐性率も低く維持されていると考えられることから、大きな懸念を生じさせる要因はないと考えられた（懸念は小さい）。

カンピロバクター感染症については、フルオロキノロン系抗菌性物質とは系統の異なる抗菌性物質が推奨薬とされているが、原因菌がまだ特定されていない時点における腸管感染症の治療薬としてフルオロキノロン系抗菌性物質が使用される場合があることや、医療分野におけるフルオロキノロン系抗菌性物質に対する耐性率が腸管出血性大腸菌及びサルモネラよりも高めであることから、ハザードが本症の治療に対して悪影響を及ぼす可能性は否定できないと考えられた（懸念は中程度）。

(4) 影響評価

影響評価の結果を表 40 に示した。医療分野における現状を総合的に考慮すると、腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターは、ハザードに起因する感染症に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は腸管出血性大腸菌及びサルモネラについては高度、カンピロバクターについては中等度であると考えられた。

表 40 影響評価の内容

区分	評価項目		腸管出血性大腸菌	サルモネラ	カンピロバクター
影響評価	評価結果		高度	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	一方のみ該当
		②当該疾病の重篤性に係る懸念	大きい	大きい	中程度
		③その他要因に係る懸念	小さい	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、腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターのハザード毎にリスクを推定した。

リスクの推定にあたっては、原則として、表 41 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、各ハザードについて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の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 41 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 41 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

①腸管出血性大腸菌

腸管出血性大腸菌については、フルオロキノロン系抗菌性物質が豚及び牛に使用されることによりハザードが選択される可能性があり、牛及び豚由来大腸菌ではフルオロキノロン耐性菌が認められるものの、耐性率や MIC 分布に大きな変動は認められておらず、フルオロキノロン系抗菌性物質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」と判断された。

また、暴露評価においては、ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられたが、当該細菌の食肉における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対策により感染が予防できること等から、「低度」と判断された。

影響評価としては、フルオロキノロン系抗菌性物質が「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において「ランク I (極めて高度に重要)」とランク付けされていること、また、系統の異なる代替薬は存在するものの腸管出血性大腸菌感染症に対する推奨薬とされていること、さらに、当該感染症の重篤性から、影響評価は「高度」と判断された。

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、腸管出血性大腸菌のハザードによるリスクは中等度と判断された (表 42)。

②サルモネラ

サルモネラについては、フルオロキノロン系抗菌性物質が豚及び牛に使用されることによりハザードが選択される可能性があり、牛及び豚由来サルモネラでは、高度なフルオロキノロン耐性菌も報告されているが、全体的には MIC 分布に大きな変動は認められておらず、フルオロキノロン系抗菌性物質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」と判断された。

また、暴露評価においては、ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられたが、当該細菌の食肉における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対策により感染が予防できること等から、「低度」と判断された。

影響評価としては、フルオロキノロン系抗菌性物質が「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において「ランク I (極めて高度に重要)」とランク付けされていること、また、系統の異なる代替薬は存在するもののサルモネラ感染症に対する推奨薬とされていること、さらに、当該感染症の重篤性から、影響評価は「高度」と判断された。

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、サルモネラのハザードによるリスクは中等度と判断された (表 42)。

③カンピロバクター

カンピロバクターについては、フルオロキノロン系抗菌性物質が豚及び牛に使用されることによりハザードが選択される可能性があり、JVARM によるモニタリング調査において調査初年度である 1999 年と 2007 年の豚由来 *C.coli* の耐性率のデータ間に統計学的に有意な差が認められていることから、現段階における発生評価としては「中等度」と判断された。ただし、この豚由来 *C.coli* の耐性率に関しては、

現時点で得られている調査データからのみでは、最終的な結論付けを行うことは困難であり、豚由来カンピロバクターについては、引き続き薬剤耐性菌の発生動向を注意深く監視するとともに、より詳細な関連情報や科学的知見を収集していく必要があると考えられる。

暴露評価においては、ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられたが、当該細菌の食肉における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対策により感染が予防できること等から、「低度」と判断された。

影響評価としては、フルオロキノロン系抗菌性物質が「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において「ランク I（極めて高度に重要）」とランク付けされているが、カンピロバクター感染症に対する推奨薬とはされていないこと等から、影響評価は「中等度」と判断された。

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、カンピロバクターのハザードによるリスクは中等度と判断された（表 42）。

表 42 リスクの推定の内容

区分	評価項目	腸管出血性大腸菌	サルモネラ	カンピロバクター	
リスクの推定	評価結果	中等度	中等度	中等度	
	各項目毎の評価	①発生評価（スコア）	低度(1)	低度(1)	中等度(2)
		②暴露評価（スコア）	低度(1)	低度(1)	低度(1)
		③影響評価（スコア）	高度(3)	高度(3)	中等度(2)
		（スコア合計）	（5）	（5）	（5）

6. 食品健康影響評価について

以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく現時点での牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の承認及び再審査に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、以下のとおりと考えられた。

- (1) 評価対象動物用医薬品であるフルオロキノロン系抗菌性物質が、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、リスクの程度は中等度であると考えられた。
- (2) なお、薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえず、また、リスク評価の手法についても国際的にも十分確立されていないと考えられるため、国際機関における検討状況等を含め新たな科学的知見・情報の収集が必要である。

Ⅷ. その他の考察

1. リスク管理措置の徹底について

牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤については、今回の評価結果を踏まえ、〈別紙参考〉に示す現在のフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の適正使用の確保のための措置及び薬剤耐性菌に関する情報収集等のリスク管理措置等の徹底が図られるとともに、薬剤耐性菌に関する科学的知見・情報を収集した上で随時検証を行い、必要なリスク管理措置が講じられることが不可欠である。

2. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて

薬剤耐性菌のモニタリングについては、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の評価の実施にあたり、家畜－食品－ヒトという一連の過程の中で薬剤耐性菌の動態をモニタリングすることが有効であり、また、試料の採取方法や薬剤感受性試験法等の調査手法が標準化されたデータにより検討することが望ましい。

JVARMにおける健康家畜由来細菌のモニタリングは、2007年までは、国内の都道府県を4ブロックにわけて同じ細菌については、1年に1ブロックずつ調査を行い、4年で全国を調査するという体制、2008年からは、大腸菌及びカンピロバクターについては、2ブロックに分けて、2年で全国を調査する体制、サルモネラについてはブロック分けをせず、国内の病性鑑定材料から分離したサルモネラの調査が行われている。モニタリングを実施する上では、薬剤耐性率に上昇が見られた場合に、それが薬剤耐性菌の増加によるものなのか、もともとの調査定点間における薬剤耐性率の差によるものなのかを判別できるように措置することが特に重要である。また、薬剤耐性率の上昇が確認された場合に、アクティブサーベイランスを実施するための必要なデータを収集する体制が構築されていないことから、家畜に対するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用と薬剤耐性率の上昇に係る因果関係を確認することが困難である。したがって、今後、全国における薬剤耐性獲得状況を反映できる適切な定点を設定した上で、同じ定点における薬剤耐性菌の調査を継続的に行い、薬剤耐性率の上昇が確認された場合には、アクティブサーベイランスを実施し、フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用と薬剤耐性率の上昇に係る因果関係等を解明することができるシステムを構築していくことが望まれる。

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

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

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

3. 食品健康影響評価の見直しについて

(1) 承認に係る案件について

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

(2) 再審査に係る案件について

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

＜別紙参考＞フルオロキノロン系抗菌性物質製剤における現状のリスク管理措置

現在、リスク管理機関においては、以下に示すような、フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の適正使用確保のための措置及び薬剤耐性菌に関する情報の収集等の措置が講じられている。

(1) 承認等の取扱い

フルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品の承認申請については、同一の成分を有効成分とする人用医薬品が既に承認されている場合は、当該医薬品の再審査が終了した後に受け付ける（対象製剤としては、フルオロキノロン系・第3世代セファロスポリン系抗菌剤）。

フルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品については、

- ① 承認事項及び使用上の注意として、
 - ア. 対象菌種に起因する適応症の治療のみに限り使用すること
 - イ. 用法・用量の厳守、定められた期間以上の連続投与の制限
 - ウ. 第一選択薬が無効の症例のみに限り使用すること
 - エ. 感受性試験により感受性を確認した上で投与すること
 - を規定
 - ② 要指示医薬品制度（薬事法）、要診察医薬品制度（獣医師法）による使用に当たっての専門家としての獣医師の関与の義務付け
 - ③ 薬事法に基づく使用基準（罰則あり）により、用法・用量、対象動物等を限定
 - ④ 使用者に対して以下の事項を帳簿に記載する努力義務を規定
 - ア. 使用した年月日
 - イ. 使用した場所
 - ウ. 使用対象動物の種類、頭羽数及び特徴
 - エ. 使用した医薬品の名称
 - オ. 用法及び用量
 - カ. 使用対象動物及びその生産する乳等を食用に供するためにと殺又は出荷することができる年月日
- 等の適正使用のための措置を実施。

(2) 承認後（市販後）及び再審査後における取扱い

- ① 承認取得後
 - ア. 販売数量、当該医薬品を使用した施設における耐性菌発現状況調査結果（対象動物から分離された有効菌種及び公衆衛生に係る菌種（サルモネラ、カンピロバクター、大腸菌及び腸球菌））等の定期報告及び使用者への適正使用の確保のための情報提供の義務付け
 - イ. 再審査時（通常、新規承認から6年後。）に耐性菌の調査データを提出
- ② 再審査終了後
承認取得後から継続して再審査終了後についても販売数量、当該医薬品が使用さ

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

③ JVARM による薬剤耐性菌調査の実施

フルオロキノロン系抗菌性物質を含む動物用抗菌性物質に対する食品媒介性病原細菌（サルモネラ、カンピロバクター）及び指標細菌（腸球菌、大腸菌）における全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査

<別紙1 検査値等略称>

略称	名称
C _{max}	最高濃度
CLSI	米国臨床検査標準協会
CPFX	シプロフロキサシン
DFLX	ジフロキサシン
DNFX	ダノフロキサシン
EHEC	腸管出血性大腸菌
EIEC	腸管侵入性大腸菌
EMEA	欧州医薬品庁
EPEC	腸管病原性大腸菌
ERFX	エンロフロキサシン
ETEC	腸管毒素原性大腸菌
FDA	米国食品医薬品庁
HACCP	危害分析重要管理点
HUS	溶血性尿毒症候群
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)
LVFX	レボフロキサシン
MBFX	マルボフロキサシン
MIC	最小発育阻止濃度
NA	ナリジクス酸
NFLX	ノルフロキサシン
NOAEL	無毒性量
OBFX	オルビフロキサシン
OFLX	オフロキサシン
OIE	国際獣疫事務局
T _{max}	最高濃度到達時間
WHO	世界保健機関

<参照>

- 1 食品安全委員会、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針、2004年
- 2 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製菓株式会社、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評価—フルオロキノロン—：抄録 ハザードの特定（未公表）
- 3 食品安全委員会：(別添)塩酸ジフロキサシンの食品健康影響評価について
- 4 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製菓株式会社、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評価—フルオロキノロン—：抄録 リスク評価、2発生評価（未公表）
- 5 U.S.Food and Drug Administration: WITHDRAWAL OF APPROVAL OF THE NEW ANIMAL DRUG APPLICATION FOR ENROFLOXACIN IN POULTRY: Docket No. 2000 N-1571（未公表）
- 6 EMEA: PUBLIC STATEMENT ON THE USE OF (FLUORO)QUINOLONES IN FOOD-PRODUCING ANIMALS IN THE EUROPEAN UNION : DEVELOPMENT OF RESISTANCE AND IMPACT ON HUMAN AND ANIMAL HEALTH, 2007
- 7 明治製菓株式会社、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評価—マルボフロキサシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤（未公表）
- 8 動物用抗菌剤研究会：最新データ 動物用抗菌剤マニュアル：p146-153
- 9 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製菓株式会社、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評価—フルオロキノロン—：資料3（未公表）
- 10 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製菓株式会社、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評価—フルオロキノロン—：資料11（未公表）
- 11 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製菓株式会社、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評価—フルオロキノロン—：資料14（未公表）
- 12 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製菓株式会社、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評価—フルオロキノロン—：資料4（未公表）
- 13 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製菓株式会社、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評価—フルオロキノロン—：資料13（未公表）
- 14 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製菓株式会社、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評価—フルオロキノロン—：資料19（未公表）
- 15 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製菓株式会社、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評価—フルオロキノロン—：資料2（未公表）

- 16 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製菓株式会社, 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評価—フルオロキノロン—：資料 7（未公表）
- 17 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製菓株式会社, 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評価—フルオロキノロン—：資料 8（未公表）
- 18 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製菓株式会社, 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評価—フルオロキノロン—：資料 12（未公表）
- 19 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製菓株式会社, 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評価—フルオロキノロン—：資料 16（未公表）
- 20 平井敬二：キノロン系薬の作用機序と耐性機構研究の歴史：日本化学療法学会雑誌 2005；53(6)：p 349—56
- 21 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製菓株式会社, 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評価—フルオロキノロン—：資料 22（未公表）
- 22 内田幸治：メシル酸ダノフロキサシンについて：動物抗菌会報：1994；p38-48（未公表）
- 23 動物医薬品研究所：平成 11 年度～16 年度 家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査成績の概要について：1999～2004
- 24 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製菓株式会社, 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評価—フルオロキノロン—：資料 23（未公表）
- 25 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製菓株式会社, 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評価—フルオロキノロン—：資料 25（未公表）
- 26 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製菓株式会社, 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評価—フルオロキノロン—：資料 26（未公表）
- 27 食品安全委員会，食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて，2006 年
- 28 Katie L.Hopkins, Robert H.Davies, E.John Threlfall: Mechanisms of quinolone resistance in *Escherichia coli* and *Salmonella*:Recent developments. International of Antimicrobial Agents 2005; 25: 358-373
- 29 Luara J. V. Piddock, Vito Ricci, Lilian Pumbwe, Martin J. Everett, Deborah J.Griggs : Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter* species from man and animals: detectin of mutations in topoisomerase genes : Journal of antimicrobial Chemotherapy : 2003 ; 51 : 19-26
- 30 Ari Robicsek, George A Jacoby, David C Hooper: The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. Lancet Infect Dis 2006; 6: 629—40

- 31 Ari Robicsek, Jacob Strahilevitz, George A Jacoby, Mark Macielag, Darren Abbanat, Chi Hye park, et al. : Fluoroquinolone-modifying enzyme:a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. NATURE MEDICINE 2006; vol.12 No.1:83-8
- 32 Kunikazu Yamane, Jun-ichi Wachino, Satowa Suzuki, Kouji Kimura, Naohiro Shibata, Haru Kato, et al. : New Plasmid-Mediated Fluoroquinolone Efflux Pump, QepA, Found in an *Escherichia coli* Clinical Isolate. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 2007, p3354-3360
- 33 厚生労働省：感染症に関する情報、感染症報告者数(1999～2006) ; 2007
- 34 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
- 35 抗菌薬使用のガイドライン, 編集 日本感染症学会/日本化学療法学会, 2005
- 36 バイトリル再審査申請書添付資料 (未公表)
- 37 ビクタス製造承認申請書添付資料 (未公表)
- 38 ベテキノン再審査申請書添付資料 (未公表)
- 39 インフェック再審査申請書添付資料 (未公表)
- 40 M.Kijima-Tanaka, K.Ishihara, A.Kojima, A.Morioka, R.Nagata, M.kawanishi, et al.: A National Surveillance of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* in Food-Producing Animals in Japan
- 41 農林水産省：フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における薬剤感受性 (平成 15～18 年度)
- 42 Kazuki Harada, Tetsuo Asai, Akemi Kojima, Chitose Oda,Kanako Ishihara ToshioTakahashi : Antimicrobial Susceptibility of Pathogenic *Escherichia coli* Isolated from Sick Cattle and pigs in japan. The Journal of veterinary medical science 2005; 67(10):p 999-1003
- 43 Kumiko Kawagoe, Hiroko Mine, Tetsuo Asai, Akemi Kojima, Kanako Ishihara, Kazuki Harada, et al.: Changes of Multi-Drug Resistance Pattern in *Salmonella enterica* Subspecies *enterica* Serovar Typhimurium Isolates from Food-Producing Animals in Japan. The Journal of veterinary medical science 2007; 69(11): p1211-1213
- 44 Hidemasa Izumiya, Kadumi Mori, Takayuki Kurazono, Masanori yamaguchi, Masato Higashide, Noriko Konishi, et al. : Characterization of Isolates of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Displaying High-Level Fluoroquinolone Resistance in Japan. Journal of Clinical Microbiology, 2005, p5074-5079
- 45 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製薬株式会社, 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評価—フルオロキノロン—：資料 33 (未公表)
- 46 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製薬株式会社, 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評価—フルオロキノロン—：資料 34 (未公表)
- 47 Sonia K. Morgan-Linnell, Lynn Zechiedrich: Contributions of the ombined Effects of Topoisomerase Mutations toward Fluoroquinolone Resistance in *Escherichia coli*.

- ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 2007, p4205-4208
- 48 Jian-Hua Liu, Yu-Ting Deng, Zhen-Ling Zeng, Jun-Hua Gao, Lin Chen, Yoshichika Arakawa, et al. : Coprevalence of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinants *QepA*, *Qnr*, and *AAC(6')-Ib-cr* among 16S rRNA Methylase *RmtB*-Producing *Escherichia coli* Isolates from Pigs. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 2008, p2992-2993
- 49 田中眞由美 : シンポジウム 2 耐性菌の進化—その耐性機構—キノロン薬剤耐性【プラスミド性耐性遺伝子を中心に】 : 日本化学療法学会雑誌 : 2006 ; 54supplement-A : p49
- 50 Minggui Wang, John H. Tran, George A. Jacoby, Yingyuan Zhang, Fu Wang, David C. Hooper : Plasmid-Mediated Quinolone Resistance in Clinical Isolates of *Escherichia coli* from Shanghai, China : Antimicrobial Agents and Chemotherapy, July 2003; p2242-2248
- 51 Kunikazu Yamane, Jun-ichi Wachino, Satowa Suzuki, Yoshichika Arakawa. : Plasmid-Mediated *qepA* Gene among *Escherichia coli* Clinical Isolates from Japan. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 2008, p1564-1566
- 52 High Prevalence of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinants *qur*, *aac(6')-Ib-cr* and *qepA* among Ceftiofur-Resistant *Enterobacteriaceae* Isolates from Companion and Food-Producing Animals
- 53 A.M. Ahmed, Y. Ishida, T. Shimamoto : Molecular characterization of antimicrobial resistance in *Salmonella* isolated from animals in Japan
- 54 (独) 農畜産業振興機構 : 牛及び豚由来食品の 1 人 1 年供給純食料
- 55 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製菓株式会社、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評価—フルオロキノロン— : 資料 46 (未公表)
- 56 小川博美 : 腸管出血性大腸菌の生態とその制御—動物における分布と食品・各種環境下での消長— : 広島県保健環境センター研究報告, No.11; 2003 : P1-20
- 57 金井美恵子, 大城椎子, 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血性大腸菌 O157:H7 の挙動 : 日本食品保蔵科学会誌 vol.26 No.3 ; 2000 : 131-137
- 58 和田洋之, 田邊英子, 平山祐子, 中嶋洋, 畑ますみ, 前野幸子, 他 : 焼肉用生肉等の汚染実態調査結果について : 食品衛生研究 vol.52, No.7 ; 2002 : 73-80
- 59 増田高志, 川村朝子, 三輪憲永, 秋山真人, 宮本秀樹, 寺井克哉 : 腸管出血性大腸菌 O157 に関する疫学調査 : 静岡県環境衛生科学研究所報告 No.42 : 1999 : 41-48
- 60 食品安全委員会微生物・ウイルス専門調査会 : 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル—牛肉を主とする食肉中の腸管出血性大腸菌—, 2006
- 61 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ネラ対策— : (株)日本畜産振興会 : 18-22
- 62 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タ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

- 63 三澤尚明：カンピロバクター感染症：モダンメディア 2005；51 巻3号：45-52
- 64 食品安全委員会微生物・ウイルス専門調査会：食品健康影響評価のためのリスクプロファイル～鶏肉を主とする畜産物中のカンピロバクター・ジェジュニ／コリ～，2006
- 65 小野一晃，安藤陽子，川森文彦，尾関由姫恵，柳川敬子：冷凍保存鶏肉における *Campylobacter jejuni* の生存性とパルスフィールド・ゲル電気泳動法による分離菌株の遺伝子解析：日本食品微生物学会雑誌：2005；22(2)：59-65
- 66 伊藤武：カンピロバクター食中毒－現状と対策－：月刊フードケミカル：2000；6：27-32
- 67 農林水産省：衛生管理ガイドライン
- 68 厚生労働省：食品の食中毒菌汚染実態調査（2000～2007年）
- 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査，道衛研所報，2007；57：73-75
- 70 北瀬照代，石井宮次：市販の牛内蔵肉の腸管出血性大腸菌 O157 汚染状況について，大阪市立環科研報告，2005；p15-19
- 71 土井りえ，小野晃，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とリステリアの汚染状況，日本獣医公衆衛生学会誌，2003；56，167-170
- 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：家畜および市販挽き肉における *Acrobacter*，*Campylobacter*，*Salmonella* の分布状況，日本獣医公衆衛生学会誌，2004；57，393-397
- 73 藤代敏行，中村恵子，池田嘉子，石北隆一，馬場純一：福岡市における食中毒事例及び収去検査からの *Campylobacter* 検出状況，福岡市保環研報，2000；25
- 74 平成18年度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
- 75 平成19年度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
- 76 平成20年度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
- 77 厚生労働省：腸管出血性大腸菌 Q&A：食中毒関連情報
- 78 厚生労働省：一次、二次医療機関のための腸管出血性大腸菌（O157等）感染症治療の手引き（改訂版）：腸管出血性大腸菌に関する情報
- 79 小沼博隆：食品環境の微生物：食品と技術：2004；3：p1-13
- 80 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：宮城県保健環境センター年報：2005；第23号：p35-39
- 81 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：p1-6
- 82 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；43(3)：p178-184
- 83 食品安全委員会微生物・ウイルス専門調査会：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～，2006
- 84 相楽裕子：2. カンピロバクター感染症：化学療法の領域：22(6)：p25-32
- 85 Hideo Nakaya, Akihiro Yasuhara, Ken Yoshimura, Yukio Oshihoi, Hidemasa Izumiya, Haruo Watanabe：Life-threatening Infantile Diarrhea from Fluoroquinolone-Resistant *Salmonella enterica* Typhimurium with Mutations in Both *gyrA* and *parC*. *Emerging Infectious Diseases*, 2003；Vol.9, No.2

- 86 厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業：薬剤耐性食中毒菌サーベイランスに関する研究（平成 18 年度総括・分担研究報告書）
- 87 石畝史, 京田芳人, 望月典郎, 布施田哲也, 重屋志啓盛, 泉谷秀昌, 他：多剤耐性 *Salmonella enterica* Serovar Newport における患者由来株と下水由来株との比較検討：感染症学雑誌：2005；79(4)：p270-275
- 88 高山貞男, 佐竹幸子, 石原加奈子, 他：ヒトの下痢便から分離された *Campylobacter jejuni* と *Campylobacter coli* の抗菌薬感受性：感染症学雑誌：2005；79(3)：p169-175
- 89 福山正文, 大仲賢二, 古畑勝則, 原元宣, 中澤宗生：ヒト下痢症および健康牛から分離した Vero 毒素産生性大腸菌 O157:H7 (VTEC O157:H7) における薬剤感受性：感染症学雑誌：2005；79(7)：p451-457
- 90 小花光夫, 相楽裕子, 青木知信, 金龍起, 滝沢慶彦, 角田隆文, 他：感染性腸炎の細菌の動向, 感染症学雑誌；76(5)：p355-368
- 91 山口恵三, 大野章, 槻谷総子, 岩田守弘, 神田誠, 辻尾芳子, 他：2000 年に全国 37 施設から分離された臨床分離株 8,474 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス, THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, 2003；56-5, 341-364
- 92 山口恵三, 大野章, 槻谷総子, 岩田守弘, 神田誠, 辻尾芳子, 他：2002 年に全国 52 施設から分離された臨床分離株 11,475 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス, THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, 2005；58-1, 17-44
- 93 石村勝之, 毛利好江, 橋渡佳子, 山本美和子, 佐々木敏之, 古田喜美, 他：広島市の散発性カンピロバクター食中毒における分離菌株の疫学的解析手法と解析結果の検討
- 94 石村勝之, 毛利好江, 橋渡佳子, 山本美和子, 古田喜美, 佐々木敏之, 他：過去 3 年間の散発事例由来 *Campylobacter jejuni* の血清型および薬剤耐性, 広島市
- 95 谷口正昭, 国寄勝也, 末永朱美, 蔵田和正, 吉野谷進, 石村勝之：散発事例および食肉由来 *Campylobacter jejuni* の血清型および薬剤耐性 (2006 年), 広島市衛研年報 2007；26, 88-90
- 96 Jennifer E. Stevenson, Kathryn Gay, Timothy J.Barrett, Felicita Medalla, Tom M.Chiller, Frederick J.Angulo.: Increase in Nalidixic Acid Resistance among Non-Typhi *Salmonella enterica* Isolates in the United States from 1996 to 2003. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 2007, p195-197
- 97 Sally Meakins Lan S.T.Fisher, Christian Berghold, Peter Gerner-Smidt, Helmut Tschape, Martin Cormican, et al.: Antimicrobial Drug Resistance in Human Nontyphoidal *Salmonella* Isolates in Europe 2000-2004: A Report from the Enter-net International Surveillance Network. MICROBIAL DRUG RESISTANCE, 2008;Vol.14, No.1
- 98 Po-Ren Hsueh , Lee-Jene Teng, Sung-pin Tseng, Chao-Fu Chang, Jen-Hsien Wan, Jing-Jou Yan, et al.: Ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* Typhimurium and Choleraesuis from Pigs to Humans, Taiwan. Emerging Infectious Diseases, 2004; Vol.10, No.1
- 99 Sheghui Cui, Jingyun Li, Ziyong Sun, Changqin Hu, Shaohong Jin, Yunchang guo,et al.: Ciprofloxacin-Resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium,

- China. Emerging Infectious Diseases, 2008;Vol.14, No.3
- 100 DANMAP 2007 – Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark
- 101 Kare Molbak, Dorte Lau Baggesen, Frank Moller Aarestrup, Jens Munk Ebbesen, Jorgen Engberg, Kai Frydendahl, et al.: AN OUTBREAK OF MULTIDRUG-RESISTANT, QUINOLONE-RESISTANT *SALMONELLA ENTERICA* SEROTYPE TYPHIMURIUM DT104. The New England Journal of Medicine, 1999;Vol.341, No.19, 1420-1425
- 102 Isabelle Casin, Jacques Breuil, Jean Pierre Darchis, Claire Guelpa, Ekkehard Collatz.: Fluoroquinolone Resistance Linked to GyrA, GyrB, and ParC Mutations in *Salmonella enterica* Typhimurium Isolates in Humans. Emerging Infectious Diseases, 2003 ; Vol.9, No.11

牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集について

1. 実施期間 平成 21 年 12 月 17 日～平成 22 年 1 月 15 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 3 通（1 通に複数意見の記載の場合あり）
4. 主な御意見の概要及びそれに対する肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>カンピロバクターは主要な腸管感染症起炎菌であり、平成20年の食中毒統計 (http://www.mhlw.go.jp/topics/syokuc hu/04.html#4-2) において事件数として1位、患者数として2位になるほど国民の食生活の中で蔓延している。そのカンピロバクターにおいてフルオロキノロン系抗生物質の使用によって統計学的に優位に耐性率の上昇が確認されているということは、人間の生活環境に耐性菌が蔓延することを意味しており、その耐性機構が他の細菌間にまで伝播する可能性が十分に考えられる。この状況で同系統の薬剤（キノロン）の追加承認や再審査をパスさせるのは専門家として驚愕し、貴重な抗生物質がひとつ臨床的な価値を失われようとしていることに深い危機感を感じている。</p> <p>この薬剤は全合成することができ、日本が世界に誇る医薬品の一つである。水溶性も高く、経口薬であるために医薬品としての使用しやすさも秀でており、離島やへき地での医療現場であっても処方しやすく、これまで多くの感染症による疾患の治療に使われてきた。この薬剤が効かない細菌が出現する可能性が中等度に高いというデータが出ているにもかかわらず、動物用医薬品としての承認を行うのは、消費者である国民の利益ではなく、製薬企業や家畜生産農家の利益を重視している姿勢が表れていると読み取れる。この状況を国民は理解できるであろうか。</p> <p>抗生物質の開発はすでに鈍化し、新た</p>	<p>ご指摘のとおり、薬剤耐性決定因子が細菌間で伝達される可能性があること等も考慮して、今回ハザードとして特定した細菌以外の細菌も含めて、今後とも新たな科学的知見・情報等の収集、検討を行った上で、国際機関等における検討状況等も踏まえ、薬事法に基づく再審査や再評価等により改めて評価を実施することが必要であると考えます。</p> <p>また、今回は牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質を対象として評価を行いました。鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質については、鶏の飼養形態や動物用医薬品の使用方法等が牛及び豚とは異なるため、別途評価を行うこととしています。</p> <p>牛及び豚に使用されるフルオロキノロン系抗菌性物質の承認や再審査の取扱いについては、今回の評価結果に基づき、リスク管理機関である農林水産省において決定されることとなります。</p> <p>フルオロキノロン系抗菌性物質については、ヒトの医療上の重要性等を踏まえ、評価書（案）に記載しているとおおり、適正な使用のためのリスク管理措置の徹底等が不可欠であると考えています。ご指摘の内容は、リスク管理措置に関する内容であることから、いただいたご意見については、農林水産省にお伝えします。</p>

	<p>な作用機序の薬剤はもう出現しないのではないかとさえいわれている状況では、既存にある抗生物質を耐性化を防ぎながら大切に使うことが求められている。ヒト用に使うことができる安全な抗生物質はヒトに限定したままであってほしい。動物に大量に使うことにより耐性菌が出現し結局、人でも動物でも使えない時代がやってくることを危惧する。モニタリングするだけでは規制として不十分である。</p> <p>耐性菌が必ず出現することはこれまでの研究や調査で明らかであり、その知見をぜひこの審議結果でも活かしていただきたい。</p>	
2	<p>牛及び豚に使用する件について</p> <p>配合飼料を売っていましたし、車時代の前、馬を飼い馬車引きというバスのような仕事をしていたそうです。仕事柄、豚、牛、馬の病気と関わり、医者ともつきあいがあり、人間よりデリケートで、不幸な死もあったそうです。特に豚は病気になりやすく抗菌剤を使用していたように聞いています。</p> <p>ただ1つ気になることは毒性のところで多くの菌にきくようですが妊婦における安全性は不可とあります。農薬もあつかっていましたが、やはり幼い子供には、又、年老いた方には健康面で少なからず、影響があると思うのです。</p> <p>私の住んでいる地域には、豚の特産物がありますが、国産は安価なカナダ産におされています。週に2、3度口にしますが本当に安全な飼料で育ったのか、いつも考えさせられます。皆さんの意見も聞いてみたいです。</p>	<p>動物用医薬品が牛や豚に使用され、畜産物に残留することによるヒトの健康への影響に関しては、今回の評価とは別に、動物用医薬品の成分ごとに、様々な毒性試験等に関するデータについて評価を行い、ヒトが毎日一生涯にわたって摂取し続けても、健康への悪影響がないと推定される一日当たりの摂取量である一日許容摂取量（ADI）がヒトの個体差などを考慮した上で設定されます。</p> <p>そのADIに基づいて、リスク管理機関において、畜産物中の残留基準（MRL）が設定され、MRLを超えて動物用医薬品が残留する畜産物については、販売等が禁止されることとなります。このような措置により、畜産物の安全性は担保されると考えます。</p>
3	<p>ヒト臨床上、きわめて高度に重要とされるフルオロキノロン剤について、牛及び豚用剤に限定ではありますが、耐性に関する健康影響評価を実施したことを歓迎します。</p> <p>ただし、評価書でも触れられているとおり、抗菌剤耐性について、現時点では科学的知見や日本におけるモニタリング体制も不十分であることから、食品健康影響評価を行うには情報が不十分で</p>	

あったと思われます。今後、抗菌剤耐性問題について、国際社会に貢献するためにも、リスク管理体制の強化と、評価の継続の必要があると考えます。
以上を踏まえ、下記の意見を提出いたします。

記

1. 定期的に評価を実施すべきと考えます。食品健康影響評価の見直しについて、その時期が明記されていませんが、食品安全委員会は、リスク管理機関のモニタリング結果に基づいて、年次ごとに抗菌剤耐性に係る食品健康影響評価を実施すべきであると考えます。

抗菌剤耐性の評価には、薬剤の使用量と耐性率をはじめとするモニタリング・サーベイランスの継続的な実施と、その変化を迅速に捉えることが必要と考えます。評価書で述べられているとおり、日本におけるモニタリング体制は不十分であり、さらなる拡充が必要です。

2. 評価結果を厚生労働省へも通知し、協力・連携を求めてください。

評価書で、食品-ヒトにおける全国モニタリング体制の構築と家畜、ヒトそれぞれから分離される耐性菌の比較解析の重要性が述べられています。このためには厚生労働省との連携が不可欠です。今回の評価は農林水産大臣からの評価要請に基づくものですが、結果を厚生労働省へも通知し、モニタリングへの協力・連携を求めてください。

3. 農場におけるフルオロキノロン剤の使用実態の調査と適正使用の徹底が必要と考えます。

フルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品に関するリスク管理措置として、第一選択薬が無効の症例のみに限り使用すること、感受性試験により感受性を確認した上で投与することという使用上の注意が定められています。

フルオロキノロン剤をはじめとする動物用医薬品の使用現場に対して、今回の

1. 承認後のモニタリング調査結果、新たな科学的知見・情報等の収集、検証を行った上で、薬事法に基づく再審査や再評価等により評価の見直しを行うことが重要と考えています。必要な時期に適切に評価の見直しが実施されるようリスク管理機関と連携してまいりたいと考えています。

ご指摘の内容は、リスク管理措置にも関係する内容であることから、いただいたご意見については、農林水産省にお伝えします。

2. 厚生労働省に対しても、いただいたご意見とともに評価結果をお伝えします。

3. フルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品については、適正な使用のためのリスク管理措置等の徹底が図られることが不可欠であると考えます。

ご指摘の内容は、リスク管理措置に関係する内容であることから、いただいたご意見については、農林水産省にお伝えします。

<p>評価結果を広く通知し、これらの注意事項が順守されているか実態を調査し、必要に応じて適正使用についての徹底が必要と考えます。</p>	
--	--