

(案)

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

2016年6月

食品安全委員会

薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

目次

	頁
○審議の経緯.....	4
○食品安全委員会委員名簿.....	5
○食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員及び専門参考人名簿	5
○要 約.....	6
I. 評価の経緯及び範囲等.....	7
1. はじめに.....	7
2. 経緯.....	7
(1) 評価対象動物用医薬品.....	7
(2) 評価の範囲.....	7
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方.....	8
II. 評価対象動物用医薬品の概要.....	9
1. 評価対象硫酸セフキノム製剤の名称、化学構造、効能・効果等.....	9
(1) 名称等.....	9
(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等.....	9
(3) 有効成分の系統.....	10
2. 硫酸セフキノムの使用状況、規制等.....	10
(1) 使用状況等.....	10
(2) 硫酸セフキノム製剤に関する規制等.....	11
3. 海外における硫酸セフキノム製剤の評価及び使用状況等.....	12
(1) 米国.....	12
(2) 欧州連合 (EU).....	13
III. ハザードの特定に関する知見.....	15
1. 対象動物における硫酸セフキノムの薬物動態.....	15
(1) 牛における硫酸セフキノムの薬物動態.....	15
(2) 豚における硫酸セフキノムの薬物動態.....	20
2. セフキノムにおける抗菌活性の作用機序及びタイプ.....	23
3. セフキノムの抗菌スペクトル及び感受性分布.....	24
(1) 抗菌スペクトル.....	24
(2) 家畜の病原菌 (有効菌種等) に対するセフキノムの MIC 分布.....	25
(3) 指標細菌及び食品由来病原菌に対する最小発育阻止濃度の分布.....	30
4. セファロsporin系抗生物質に対する薬剤耐性菌、薬剤耐性決定因子の耐性機序等.....	31
(1) 耐性の基本的機序.....	31
(2) 交差耐性.....	38
(3) ESBL 又は AmpC β -ラクタマーゼ産生サルモネラ又は大腸菌における多剤耐性.....	38

.....	40
5. 交差耐性の可能性及び医療分野における重要性	41
6. ハザードの特定に係る検討	41
(1) 感染症病原菌について	41
(2) 常在菌による感染症の検討	42
(3) サルモネラ感染症	43
7. ハザードの特定	43
IV. 発生評価に関する知見	44
1. 畜産現場におけるセフキノム耐性の状況	44
(1) 硫酸セフキノム製剤の使用後における耐性の状況.....	44
(2) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査	45
(3) 家畜分野におけるセフキノム耐性に関するその他の知見.....	47
2. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性.....	48
(1) ハザードの耐性機序.....	48
(2) ハザードの遺伝学的情報.....	49
(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得.....	50
(4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性.....	51
(5) 耐性選択圧	53
(6) 多剤耐性等に関する知見.....	54
V. 暴露評価に関する知見	55
1. 牛及び豚由来食品の消費量	55
2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性	55
(1) サルモネラ	56
(2) 大腸菌.....	57
3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路.....	58
4. ハザードとなりうる当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染.....	60
(1) 牛及び豚由来食品がハザードとなりうる細菌に汚染される可能性.....	60
(2) ハザードとなりうる細菌による牛及び豚由来食品の汚染状況	60
(3) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性.....	63
VI. 影響評価に関する知見	64
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.....	64
(1) サルモネラ感染症	64
(2) 大腸菌感染症.....	65
2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するセファロスポリン系抗生物質による治療.....	66
(1) サルモネラ感染症	66
(2) 大腸菌感染症.....	67

3. ヒト臨床分野におけるセファロスポリン耐性菌の状況等	67
VII. 食品健康影響評価	70
1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方	70
2. 発生評価について	71
(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）	71
(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布	71
(3) 発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）	72
(4) 発生評価の結果	72
3. 暴露評価について	72
(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性	72
(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況	72
(3) 暴露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）	73
(4) 暴露評価の結果	73
4. 影響評価について	73
(1) 当該疾病治療における重要度	73
(2) 当該疾病の重篤性	73
(3) 影響評価に係るその他要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等）	74
(4) 影響評価の結果	74
5. リスクの推定について	74
(1) リスクの推定の考え方	74
(2) リスクの推定の結果	75
6. 食品健康影響評価について	76
VIII. その他の考察	78
1. リスク管理措置の徹底について	78
2. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて	78
3. 食品健康影響評価の見直しについて	79
<別紙 検査値等略称>	80
<参照>	81

〈審議の経緯〉

○食品安全基本法第24条第1項の規定に基づく案件

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

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

○食品安全基本法第24条第3項の規定に基づく案件

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

2015年 7月 30日 関係資料の接受

2015年 10月 26日 薬剤耐性菌に関するワーキンググループ (第1回)

2015年 11月 30日 薬剤耐性菌に関するワーキンググループ (第2回)

2016年 2月 10日 薬剤耐性菌に関するワーキンググループ (第4回)

2016年 6月 7日 第609回食品安全委員会 (報告)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2011年1月6日まで)

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

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

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

* : 2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)

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

(2015年7月1日から)

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

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

吉川 泰弘 (座長)
田村 豊 (座長代理)
浅井 鉄夫
荒川 宜親
今田 千秋
植田富貴子
甲斐 明美

菅井 基行
砂川 富正
戸塚 恭一
豊福 肇
細川 正清

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

池 康嘉

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

池 康嘉

〈食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ (第4回) 専門参考人名簿〉

池 康嘉

要 約

牛及び豚に使用する硫酸セフキノムを有効成分とする動物用医薬品の再審査及び承認事項変更に係る食品健康影響評価のうち、評価対象動物用医薬品が家畜等に使用された場合に選択される薬剤耐性菌に関する評価を、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（2004年9月30日食品安全委員会決定）に基づき実施した。

硫酸セフキノム製剤は、牛及び豚における細菌性肺炎の治療を目的として使用される注射剤である。セフキノムはセフチオフル同様第三世代セファロスポリンと交差耐性を示すセファロスポリン系抗生物質であり、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を示す。腸内細菌におけるセファロスポリン系抗生物質に対する主な耐性機序は、染色体性及び獲得性 β -ラクタマーゼによる薬剤の不活化である。またセファロスポリン系抗生物質はヒトのサルモネラ感染症又は、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一般の大腸菌による尿路感染症の治療に用いられることがある。

ハザードとして特定される感染症の原因菌は、牛及び豚に対して硫酸セフキノム製剤を使用することにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトがその薬剤耐性菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用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ことから、薬剤耐性サルモネラ及び薬剤耐性大腸菌をハザードとして特定し、リスク評価を行った。

発生評価では、硫酸セフキノム製剤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し、当該製剤の使用により家畜における耐性の選択及び伝達懸念されること等から、その程度はそれぞれ低度と考えた。

暴露評価では、ヒトがハザードに暴露されうる経路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱の程度を推定し、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した。牛及び豚由来食品が適切に管理及び消費される限りにおいては、その程度はそれぞれ低度と考えた。

影響評価では、ハザードに暴露されることにより起こり得るヒトの健康上の影響及びセフキノム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を評価した。医療分野における現状を総合的に評価すると、その程度はサルモネラについては高度、大腸菌については中等度であると考えた。

以上より、硫酸セフキノム製剤が牛及び豚に使用された結果としてハザードが選択され、牛及び豚由来の畜産食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できず、総合的にリスクを推定した結果、リスクの程度は中等度であると考えた。

なお、薬剤耐性菌については、現時点で詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえず、また、リスク評価の手法についても国際的に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。

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に使用する硫酸セフキノムを有効成分とする動物用医薬品についての医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律¹（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）に基づく再審査並びに牛及び豚に使用する硫酸セフキノムを有効成分とする動物用医薬品の同法に基づく承認事項変更に係る食品健康影響評価のうち、「当該動物用医薬品を使用する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。

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

2. 経緯

（1）評価対象動物用医薬品

①再審査に係る評価要請のあった動物用医薬品

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

②承認事項変更に係る評価要請のあった既承認の動物用医薬品

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

（2）評価の範囲

本評価書は、（1）の評価対象動物用医薬品に係る食品健康影響評価のうち、「当該動物用医薬品を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌

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

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

性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度」について評価を行ったものである。

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

3. ハザード³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「耐性」のブレイクポイント（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に基づき設定されたものが存在しており、各知見によって、薬剤耐性率の判断基準は異なっている場合がある。

したがって、本評価書については、ある一定のブレ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、米国の臨床検査標準協会（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、これまでのところ十分な科学的知見が集積されておらず、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、日本における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合がある。

○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

³ ハザードとは、ヒトに対する危害因子（リスク要因）であり、本評価では、牛及び豚に硫酸セフキノム製剤を使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

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. 評価対象硫酸セフキノム製剤の名称、化学構造、効能・効果等

(1) 名称等

本評価対象の硫酸セフキノムの一般名、化学名、CAS 番号、分子式、分子量及び構造式を表 1 に示した。(参照 3、4)

表 1 硫酸セフキノムの概要

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

(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等

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

表 2 硫酸セフキノム製剤の使用法等

薬剤名	硫酸セフキノム	
対象家畜	牛	豚
投与経路	注射 (筋肉内)	
製剤名	コバクタン/セファガード	
有効菌種	マンヘミア ヘモリティカ、パストレ	アクチノバチルス プロロニューモニ

	ラ ムルトシダ	エ
対象疾病	細菌性肺炎	豚胸膜肺炎
用法・用量	1 mg/kg 体重 (3~5 日間)	1~2 mg/kg 体重 (3 日間)
使用禁止期間	牛 (食用に供するためにと殺する前 7 日間)、乳牛 (食用に供するために搾乳する前 36 時間)	—

(3) 有効成分の系統

① 有効成分の系統

セフキノムは β -ラクタム系に属するセファロスポリン系抗生物質である。セフキノムは、7 位側鎖のオキシイミノ基と 3 位側鎖の C-3'位の四級アンモニウムカチオンを特徴とする動物用のセファロスポリン系抗生物質である。(参照 5、6)

② 関連する系統

セファロスポリン系抗生物質は β -ラクタム系抗生物質のサブクラスであり、 β -ラクタム環に二重結合を含む 6 員環が隣接した構造を母核とする。セファロスポリン系抗生物質は、その抗菌スペクトルの違い等から一般的に四つの世代に分類される。このうち、いわゆる第三世代及び第四世代セファロスポリン⁴の中にはオキシイミノ基を 7 位側鎖に保有する薬剤のグループが含まれる。(参照 7、8)

国内でヒト用医薬品として承認されているセファロスポリン系抗生物質は、セファレキシム、セフォチアム、セフォタキシムナトリウム、セフトリアキソンナトリウム、セフトラジウム、セフェピム、セフピロム等がある。(参照 9)

国内において、家畜等に使用できる他のセファロスポリン系抗生物質としては、セファゾリン、セファピリン、セファレキシム、セファロニウム、セフロキシムナトリウム及びセフトチオフルナトリウムを有効成分とする製剤がある。(参照 10)

2. 硫酸セフキノムの使用状況、規制等

(1) 使用状況等

硫酸セフキノムは、*Pasteurella multocida* 及び *Mannheimia haemolytica* に

⁴第三世代セファロスポリン：セファロスポリン系抗生物質は慣習的に細菌学的抗菌活性により第一～第四世代に分類されている。グラム陰性菌に対する抗菌活性については、第一世代は弱く、第二世代は、腸内細菌科の *Escherichia coli* (大腸菌) 及び *Klebsiella pneumoniae* (肺炎桿菌) 等に対して抗菌活性がある。第三世代はこれらの腸内細菌科細菌に加え、*Serratia* 属や *Enterobacter* 属等に対しても抗菌活性を示し、第四世代は更に緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) に対しても抗菌活性を示し、グラム陰性菌に対する抗菌域がより広がったものである。第三及び第四世代の中にはオキシイミノ基を側鎖に保有するセフォタキシム (cefotaxime) を代表とする薬剤のグループが含まれる。これらのグループを含め第三及び第四世代は TEM-1 (TEM-2) 及び SHV-1 等の広域活性の β -ラクタマーゼに安定であることが特徴である。

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

牛用の硫酸セフキノムについては、製剤（油性懸濁注射液）としてのコバクタンの2001年から、またセファガードが2002年から販売開始され、表3に示すように、製剤製造用の原体として年間約27～42kgが流通している。（参照10）

表3 国内における硫酸セフキノムの販売量実績

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

（2）硫酸セフキノム製剤に関する規制等

硫酸セフキノムを有効成分とする動物用医薬品は次のような適正使用のための規制措置が講じられており、今後硫酸セフキノムを有効成分とする製剤が承認された場合についても同様に取り扱われることとなる。

硫酸セフキノム製剤を始めとする抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、医薬品医療機器等法に基づき要指示医薬品に指定されているため、獣医師等の処方せん又は指示を受けた者以外には販売してはならないとされている。また、獣医師法（昭和24年法律第186号）により獣医師が要指示医薬品を投与したり、指示書を発行したりする際には自ら診察を行わなければならないとされており、それらの動物用医薬品の使用には必ず専門家としての獣医師の関与が義務付けられている。更に、動物用医薬品としての承認にあたっては、薬剤耐性菌の発現や選択等を防止する観点から、用法・用量において投与期間を最長で5日以内に限定するとともに、医薬品医療機器等法に基づく使用上の注意事項として、用法・用量を厳守すること、第一次選択薬が無効の症例に限り使用すること、感受性を確認

した上で適応症の治療に必要な最小限の期間の投与とすること等が規定されている。

硫酸セフキノムを有効成分とする動物用医薬品について、共通して設定される使用上の注意事項は以下のとおりである。

- ① 本剤は要指示医薬品であるので、獣医師等の処方せん・指示により使用すること。
- ② 本剤は第一次選択薬が無効の症例のみに限り使用すること。
- ③ 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。
- ④ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。なお、用法・用量に定められた期間以内の投与であっても、それを反復する投与は避けること。
- ⑤ 本剤の使用に当たっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、適応症の治療上必要な最小限の期間の投与に止めること。

3. 海外における硫酸セフキノム製剤の評価及び使用状況等

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

(1) 米国

米国においては、米国食品医薬品庁（FDA）の定めた企業向けガイダンス#152（参照11）に基づいて、申請企業が薬剤耐性菌のリスク評価書を2006年に作成した。

食品健康影響評価書の概要は以下のとおりである。（参照12）

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

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

伝達可能な ESBLs (Extended spectrum beta-lactamases) 獲得による薬剤耐性菌の出現についてはセフキノムも除外できない。

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

なお、現時点で米国において、硫酸セフキノムは動物用医薬品として認可されていない。その理由は、米国においてはヒト用の医薬品として第四世代のセファロスポリン系抗生物質であるセフェピムが重要な位置を占めていること、また、米国には動物用医薬品としてセフェピムと同じ世代に分類されるセファロスポリン系抗生物質製剤の承認が無いこと等から、FDA が硫酸セフキノム製剤を承認することを FDA の獣医諮問委員会（Veterinary Medicine Advisory Committee）が支持しなかったことが影響していると考えられる。（参照 13）

（2）欧州連合（EU）

EU においては、セフキノムを含む第三及び第四世代セファロスポリンがイギリス、デンマーク、ドイツ、フランス等 25 か国で主に牛及び豚の注射剤として使用され、抗菌性物質全体の販売量の 0.1 及び 0.2% と報告されている。（参照 14）

欧州食品安全機関（EFSA）において、2008 年に生物学的ハザードとしての食品を介した薬剤耐性、2009 年に人獣共通感染症に関する抗菌性物質耐性菌、2011 年に ESBL 及び AmpC 型 β -ラクタマーゼがペニシリン、第二、第三、第四世代セファロスポリン及びモノバクタム系抗生物質に耐性を付与することの公衆衛生上のリスク、2013 年に食用動物の環境生態系におけるカルバペネム耐性のリスクについて評価を行っている。（参照 15～18）

欧州医薬品庁（EMA）は 2009 年 3 月に、家畜に対する第三及び第四世代セフ

ァロスפורリンの使用が、薬剤耐性並びにヒト及び動物の健康に与える影響について、以下のように結論付けた。(参照 19)

- ① 欧州において、第三世代セファロスポリン耐性の *Klebsiella pneumoniae* や大腸菌等によるヒトの感染症が増加している。
- ② 入手可能なデータから、欧州では動物由来の大腸菌及びサルモネラでの第三世代セファロスポリン耐性が増加していることが示唆される。
- ③ 第三及び第四世代セファロスポリン耐性をコードする遺伝子は伝達可能で、しばしば他の耐性遺伝子とも関連付けられる。
- ④ 欧州での第三及び第四世代セファロスポリンの動物への使用量のデータは、暴露を適切に評価できるように示されていない。
- ⑤ 第三及び第四世代セファロスポリンの全身投与は耐性を選択する。
- ⑥ 第三及び第四世代セファロスポリン耐性の広がりには、他の抗菌性物質の使用による影響もある可能性がある。
- ⑦ ヒトは食品や感染動物との直接接触を介して又は間接的に環境から、セファロスポリン耐性菌の暴露を受ける。
- ⑧ ヒトの医療においては、第三及び第四世代セファロスポリン耐性菌による感染症に効果がある治療薬の選択肢は限られている。

また、今後における活動として、次の提案がされた。

- ・ 第三及び第四世代セファロスポリンを含有する全ての製剤について、添付文書に基質拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌等の薬剤耐性菌を選択し、ヒトの健康上のリスクとなる旨を明記する。
- ・ 全身循環に入るような投与方法で予防的に使用されるセファロスポリン系抗生物質製剤の承認は、特別な状況のみに限定し、承認に当たってはその状況を注意深く検討し、添付文書に反映させる。
- ・ 飼料や飲水に添加したセファロスポリン系抗生物質の群単位での経口投与は、極めて限られた場合を除いて、厳に慎むべきで、効果とリスクを比較しつつ抗菌性物質耐性への特別な注意を払うべきである。
- ・ 全ての加盟国において、耐性の出現に関するリスクを考慮した適正使用のガイドラインが確実に実施されるような措置をとるべきである。
- ・ 承認外使用については厳に慎むべきである。

この提案を受け、EMA はこれらの抗菌性物質の適正使用の勧告を添付文書に含めること並びに家きんへの誤使用の可能性に伴うリスク及びこれに対する措置の必要性について検討し、2011年10月に以下の事項を提起し、2012年1月に欧州委員会で決定された。(参照 20)

- ① 適正使用の注意喚起
- ② 個体への予防的使用の禁止
- ③ 群単位での限定使用は厳に慎む
- ④ 対象動物種からの家きんの削除
- ⑤ 家きんへの承認外使用の禁止

- ⑥ これらの事項の添付文書への記載
- ⑦ 効果対リスクの評価では、使用方法を限定すること及び添付文書への注意喚起の記載により、全ての対象家畜（家きんを除く。）への使用は引き続き許容される。家きんへの使用は承認されず、家きんへの承認外使用は禁忌である。家きんの生産環境において ESBL 産生菌が広がっていることから、家きんは特別な注意の対象である。

Ⅲ. ハザードの特定に関する知見

評価指針の第 2 章第 1 に基づき、硫酸セフキノムに関する情報から、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. 対象動物における硫酸セフキノムの薬物動態

(1) 牛における硫酸セフキノムの薬物動態

① 吸収

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

表 4 牛における硫酸セフキノム単回筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

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

値は 12 頭の平均値±標準偏差

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

結果を表 5 に示した。

子牛及び泌乳牛とも同様の薬物動態パラメーターを示した。（参照 22）

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

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

1) 被験薬：セファガード（用量：1 mg/kg 体重）

2) 値は7頭の平均値 \pm 標準偏差

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

全血中濃度は、投与後速やかに上昇し、約 1 時間後に C_{max} に達した。また、投与回数の増加に比例して投与後の C_{max} は高くなった（初回投与後：平均 1.37 $\mu\text{g eq/g}$ 、5 回投与後：平均 1.83 $\mu\text{g eq/g}$ ）。血漿中濃度は平均で全血中より約 40% 高く、全血中と同様の推移を示した。（参照 23）

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

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

—：投与から採取までの時間が短かったため分析を実施していない。

② 分布

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

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

表7 牛における ¹⁴C 標識硫酸セフキノム 5 日間筋肉内投与後の組織内濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)¹⁾

組織	最終投与後時間 (時間)	
	24	48
心臓	<0.0322	0.0414
肝臓	0.523	0.478

腎臓	1.290	1.10
肺	0.1004	0.0816
骨格筋	<0.0352	<0.0352
投与部位筋肉	5.009	1.96
投与部位皮膚	0.729	0.638
皮下脂肪	<0.0579	<0.0579
後腹膜脂肪	<0.0515	<0.0515

1) 参照 23 の結果をもとに、有効数字を三桁として記載した。

③ 代謝・排泄

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

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

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

④ 残留試験（牛）

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

投与部位筋肉及び投与部位周辺筋肉を除くすべての組織では、常用量、2 倍量とも最終投与 4 日後において検出限界（0.02 µg/mL 又は µg/g）未満であった。投与部位筋肉及び投与部位周辺筋肉では、最終投与 4 日後に常用量投与群 1 例で 0.02 µg/g が検出されたものの、最終投与 6 日後以降は両投与群の全例で検出限界未満となった（表 9、10）。（参照 25）

⁵ 3 頭/投与群、被験物質投与群の 1 頭を含む。

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

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

1) —は記載なし。

2) 検出限界未満 (<0.02 $\mu\text{g/mL}$ 又は $\mu\text{g/g}$) の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。

3) 最終投与部位の注射針刺痕を中心に約 100 g 採取。

4) 投与部位筋肉を採取した後、その周辺筋肉を約 200 g 採取。

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

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

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

1) —は資料中に記載なし。

2) 検出限界未満 (<0.02 µg/mL 又はµg/g) の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。

3) 最終投与部位の注射針刺痕を中心に約 100 g 採取。

4) 注射部位筋肉を採取した後、その周辺筋肉を約 200 g 採取。

⑤ 残留試験（乳汁）

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

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

2 倍量投与群では、最終投与 12 時間後の全例で 0.02 µg/g が検出されたが、最終投与 24 及び 36 時間後では検出限界未満となった。（参照 26）

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

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

1) 被験薬：コバクタン（用量：1 mg/kg 体重）

2) 検出限界未満 (<0.02 µg/g) の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。

3) —は分析せず

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

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

1) 被験薬：コバクタン（用量：1 mg/kg 体重）

2) 検出限界未満 (<0.02 µg/g) の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。

3) —は分析せず

(2) 豚における硫酸セフキノムの薬物動態

① 吸収

豚（ランドレース種、約 11～13 週齢、平均体重 54 kg、去勢豚 3 頭及び雌 3 頭）に硫酸セフキノムを単回筋肉内投与（1.25 mg/kg 体重）し、5 日間の休薬期間を経てから、硫酸セフキノムを単回筋肉内投与（10 mg/kg 体重）した。血漿中のセフキノム濃度をバイオアッセイ（定量限界 20.0 µg/L）により分析した。（参照 27）

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

表 13 豚における硫酸セフキノム単回筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

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

値は 6 頭の平均値±標準偏差

② 分布

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

最終投与 24 時間及び 48 時間後の組織中硫酸セフキノム濃度は表 14 のとおりであった。最高濃度は投与部位筋肉で認められ、最終投与 24 時間後で 7.81 µg eq/g、最終投与 48 時間後で 7.52 µg eq/g であった。投与部位の皮下脂肪組織を含む皮膚は 0.22 及び 0.81 µg eq/g で筋肉より低濃度であった。以下、腎臓、肝臓、肺の順の濃度で検出され、その他の組織は 0.10 µg eq/g 未満であった（表 14）。（参照 28）

表 14 豚における ^{14}C 標識硫酸セフキノムの 5 日間筋肉内投与後の組織中硫酸セフキノム濃度（µg eq/mL 又は µg eq/g）¹⁾

組織	最終投与後時間（時間） （投与量）	
	24 (1.17 mg/kg 体重/日)	48 (1.10 mg/kg 体重/日)
血液	0.131	0.137
血漿	0.229	0.191

心臓	0.0672	0.0612
腎臓	2.245	2.16
肝臓	0.688	0.570
肺	0.117	0.0998
骨格筋	0.0239	0.0202
投与部位（筋肉）	7.81	7.52
投与部位（皮膚・皮下脂肪）	0.221	0.815
皮下脂肪	0.0457	0.0397
腹膜後脂肪	検出限界(0.035)未満	検出限界(0.035)未満

1) 参照 28 の結果をもとに、有効数字を三桁として記載した。

③ 代謝・排泄

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

排泄は主に尿を介して行われ、最終投与後 24 時間までに総投与量の 72.42% を排泄した。最終投与後 48 時間までに総投与量の 83.16% を排泄した。糞からの排泄は総投与量の 6.52%、8.70% であった（表 15）。（参照 28、29）

表 15 豚における ^{14}C 標識硫酸セフキノム 5 日間連続筋肉内投与後の尿及び糞便中排泄結果¹⁾

試料	個体番号	総投与量 (mg eq)	採取時間 ²⁾ (時間)	排泄量 (mg eq)	割合 (%)
尿	1	135	0~120	97.5	72.42
	2	126	0~144	105	83.16
糞	1	135	0~120	8.78	6.52
	2	126	0~144	11.0	8.70

1) 参照 28, 29 の結果をもとに、有効数字を三桁として記載した。

2) 採取時間は 1 回目投与後の時間を示す。

また、最終投与後 0~2 時間及び最終投与後 2~8 時間の尿中における総セフキノム量に対する親化合物の割合を TLC により調べた。その結果、0~2 時間の割合はそれぞれ 45% 及び 63% であったが、2~8 時間の割合はそれぞれ 84% 及び 80% であった（表 16）。残りの放射活性は 2、3 種類の分解物と思われたが、それ以上のことは不明であった。（参照 29）

表 16 豚における尿中代謝結果 (TLC)

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

	*		
2	96～98 時間 (0～2)	63	37
	98～104 時間 (2～8) *	80	20

* : 98～102 時間は排尿なし (検体なし)

豚における硫酸セフキノムの尿排泄は遅く、投与後 48 時間経過しないと投与量の大部分が排泄されないことから、5 回目の投与後 0～2 時間の検体は 4 回目の投与量の残余が主な排泄物であり、長時間アルカリ性環境である尿路に滞留していたため部分的に分解したものと判断された。一方、投与後 48 時間に排泄された尿は主として未変化体を含んでいたことから、豚における硫酸セフキノムの代謝速度は遅く、また、未変化体の排泄が多いが、尿路のアルカリ性環境に長く停滞するために分解が起こるものと考えられたと報告されている。(参照 29)

④ 残留試験

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

投与部位筋肉及び投与部位周辺筋肉を除く筋肉では、いずれの採取時点でも定量限界 (0.016 µg/g) 未満であった。脂肪、小腸、血漿では最終投与 1 日後まで検出されたが、最終投与 2 日後には投与部位筋肉を除き全例で定量限界未満となった。投与部位筋肉では、試験 II において最終投与 3 日後 1 例で 0.016 µg/g 検出されたが、最終投与 4 日後には定量限界未満となった (表 17、18)。(参照 30)

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

試料	最終投与後時間					
	6 時間	12 時間	1 日	2 日	3 日	4 日
血漿	0.074	<0.016	<0.016	— ²⁾	—	—
筋肉	<0.016	<0.016		—	—	—
肝臓	0.28	0.027	<0.016	<0.016	—	—
腎臓	2.0	0.51	0.049	<0.016	<0.016	<0.016
小腸	<0.016～ 0.028 ³⁾	<0.016	<0.016	—	—	—
投与部位筋肉 ⁴⁾	1.9	0.89	0.32	<0.016～ 0.017 ³⁾	<0.016	<0.016
投与部位周辺筋肉 ⁵⁾	0.33	0.32	0.047	<0.016	<0.016	<0.016
脂肪	<0.016～ 0.028 ³⁾	<0.016	<0.016	—	—	—

- 1) 被験薬：コバクタン（用量：2 mg/kg 体重）
- 2) -は未測定。
- 3) 定量限界未満（<0.016 µg(力価)/g）の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。
- 4) 最終投与の注射針刺入位置を中心に、周囲の筋肉を 100～104 g 採取。
- 5) 投与部位筋肉採材後の周囲筋肉から 100～104 g 採取。

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

試料	最終投与後時間					
	6 時間	12 時間	1 日	2 日	3 日	4 日
血漿	0.048	<0.016	<0.016	— ²⁾	—	—
筋肉	<0.016	<0.016		—	—	—
肝臓	0.26	<0.016~ 0.034 ³⁾	<0.016	<0.016	—	—
腎臓	1.9	0.44	<0.016~ 0.089 ³⁾	<0.016	<0.016	<0.016
脂肪	<0.016	<0.016	<0.016	—	—	—
小腸	<0.016~ 0.018 ³⁾	<0.016	<0.016	—	—	—
投与部位筋肉 ⁴⁾	0.78	0.43	0.27	0.030	<0.016~ 0.016 ³⁾	<0.016
投与部位周辺 筋肉 ⁵⁾	0.23	0.21	<0.016~ 0.048 ³⁾	<0.016	<0.016	<0.016

- 1) 被験薬：コバクタン（用量：2 mg/kg 体重）
- 2) -は未測定。
- 3) 定量限界未満（<0.016 µg/g）の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。
- 4) 最終投与の注射針刺入位置を中心に、周囲の筋肉を 100～104 g 採取。
- 5) 投与部位筋肉採材後の周囲筋肉から 100～104 g 採取。

2. セフキノムにおける抗菌活性の作用機序及びタイプ

セフキノムの属するβ-ラクタム系抗生物質の作用機序は、細菌の細胞壁の合成を阻害することによる殺菌作用である。（参照 8）

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

β-ラクタム系抗生物質の共通の作用機序として、その部分構造であるβ-ラクタム環が PBP の活性中心に特異的に結合して PBP を不活化し、ペプチドグリカンの合成を阻害する。

このため、菌体の破裂を誘起することで殺菌作用を示す。したがって、β-ラクタム系抗生物質は、菌分裂に先立つ菌細胞の伸長及び菌分裂時、即ち、増殖中の細菌に殺菌作用を示す特徴を持つ。（参照 8、31）

3. セフキノムの抗菌スペクトル及び感受性分布

(1) 抗菌スペクトル

セフキノムの各種標準菌株に対する抗菌スペクトルは表 19 に示すように、*Enterococcus faecalis* 及び *Bacillus cereus* を除くグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して幅広い抗菌力を示す (表 19)。(参照 32、33)

表 19 セフキノムの抗菌スペクトル

菌種	菌株名	MIC (µg/mL)
グラム陽性菌		
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	0.5~1.0 ²⁾
<i>S. aureus</i>	SG 511	0.391
<i>S. aureus</i>	Giorgio	0.313
<i>S. aureus</i>	209 P	0.625
<i>S. aureus</i>	285	0.625
<i>S. aureus</i>	303	0.156
<i>Micrococcus luteus</i> (<i>Kocuria rhizophila</i>) ¹⁾	ATCC 9341	0.062
<i>Streptococcus pyogenes</i>	308 A	0.015
<i>S. pyogenes</i>	T 12 A	0.008
<i>S. pyogenes</i>	77 A	0.002
<i>Streptococcus agalactiae</i>	— ³⁾	0.062
<i>Streptococcus equi</i>	ATCC 6580 C	0.031
<i>Streptococcus</i> (<i>Enterococcus</i>) <i>faecalis</i>	ATCC 10541D	62.50
<i>Streptococcus</i> (<i>Enterococcus</i>) <i>faecium</i>	—	3.130
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	0.195
<i>Bacillus cereus</i>	ATCC 9634	50
<i>Listeria monocytogenes</i>	—	25
グラム陰性菌		
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	0.063~0.125 ²⁾
<i>E. coli</i>	V6311/65	0.015
<i>E. coli</i>	TEM	0.125
<i>E. coli</i>	1507E	0.031
<i>E. coli</i>	DC 2	0.015
<i>E. coli</i> O4	—	0.031
<i>E. coli</i> O26	—	0.015
<i>E. coli</i> O55	—	0.031
<i>E. coli</i> O78	—	0.031
<i>E. coli</i> O86	—	0.031
<i>E. coli</i> O114	—	0.015
<i>E. coli</i> O126	—	0.031
<i>Shigella flexneri</i>		0.008
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>		0.008
<i>Salmonella</i> Paratyphi A	—	0.031
<i>Salmonella</i> Typhi	—	0.031
<i>Salmonella</i> Typhimurium	—	0.062
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 10031	0.062
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 14273	0.078
<i>P. mirabilis</i>	112/3	0.625
<i>P. mirabilis</i>	174/3	0.062
<i>Proteus morganii</i>	938	0.039

<i>P. morganii</i>	939	0.078
<i>Proteus vulgaris</i>	867	0.391
<i>P. vulgaris</i>	868	0.156
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 10031	0.062
<i>K. pneumoniae</i>	A 9977	0.062
<i>K. pneumoniae</i>	477	0.125
<i>Haemophilus influenzae</i>	—	0.031
<i>H. influenzae</i>	1878 E	0.031
<i>H. influenzae</i>	1891 E	0.031
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	ATCC 27090	0.016~0.032 ²⁾
<i>Histophilus somni</i>	ATCC 700025	≤0.008
<i>Pasteurella multocida</i>	—	0.078
<i>Citrobacter freundii</i>	ATCC 8090	0.039
<i>Enterobacter cloacae</i>	—	0.125
<i>E. cloacae</i>	417	0.500
<i>E. cloacae</i>	P 99	6.250
<i>E. cloacae</i>	1321 E	0.015
<i>Serratia marcescens</i>	378	0.015
<i>S. marcescens</i>	A 20019	0.078
<i>S. marcescens</i>	A 20460	0.078
<i>S. marcescens</i>	6093	0.078
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027	3.13
<i>P. aeruginosa</i>	NCTC 10701	6.250
<i>P. aeruginosa</i>	77/2	6.250
<i>P. aeruginosa</i>	110/2	3.130
<i>P. aeruginosa</i>	880/2	6.250
<i>P. aeruginosa</i>	1592E	1.560
<i>P. aeruginosa</i>	1771	0.781
<i>P. aeruginosa</i>	1771E	0.391

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

(2) 家畜の病原菌（有効菌種等）に対するセフキノムの MIC 分布

① 牛由来病原菌に対するセフキノムの MIC

国内における牛由来病原菌に対するセフキノムの MIC は表 20 のとおりである。(参照 34、35、36)

表 20 国内の牛から分離された病原菌に対する硫酸セフキノムの MIC

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

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

海外における牛由来病原菌に対するセフキノムの MIC を表 21 に示した。
(参照 37～40)

表 21 牛由来の病原菌に対するセフキノムの MIC

菌種	分離国	分離年	菌株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
<i>Pasteurella</i> (<i>Mannheimia</i>) ¹⁾ <i>haemolytica</i>	ドイツ	1991～1992 ²⁾	96	$\leq 0.06\sim 0.25$	≤ 0.06	0.12
	ベルギー	1989～1992	37	$\leq 0.06\sim 2$	≤ 0.06	≤ 0.06
	フランス	1989～1992	5	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
	オランダ	1991～1992	40	$\leq 0.06\sim 0.5$	0.12	0.12
<i>P. multocida</i>	ドイツ	1991～1992 ²⁾	23	$\leq 0.06\sim 0.12$	≤ 0.06	≤ 0.06
	ベルギー	1989～1992	15	$\leq 0.06\sim 4^5)$	≤ 0.06	0.12
	フランス	1989～1992	165	$\leq 0.06\sim 0.5$	≤ 0.06	0.12
			3 ³⁾	≤ 0.06	— ⁴⁾	—
オランダ	1991～1992	40	$\leq 0.06\sim 0.25$	0.12	0.12	

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

② 豚由来病原菌に対するセフキノムの MIC

国内における豚由来病原菌に対するセフキノムの MIC は表 22 のとおりである。
(参照 41)

表 22 国内の豚から分離された病原菌に対する硫酸セフキノムの MIC

菌種	菌株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> ¹⁾	57	$\leq 0.1\sim 3.12$	≤ 0.1	≤ 0.1
<i>Pasteurella multocida</i> ¹⁾	38	≤ 0.1	≤ 0.1	≤ 0.1

- 1) 豚胸膜肺炎等罹患豚から 1999～2000 年に分離。

EU における病豚由来病原菌に対するセフキノムの MIC を表 23 に示した。
(参照 32、37、38、40、42)

セフキノムはほぼすべての分離株に対して強い抗菌活性を示した。また、EU 各国間にそれぞれの菌種に対する MIC に違いはみられなかった。(参照 32)

表 23 豚由来の病原菌に対するセフキノムの MIC

菌種	分離国	分離年	菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
<i>Pasteurella (Mannheimia)</i> ¹⁾ <i>haemolytica</i>	ドイツ	1991～1992 ²⁾	1	≤0.06	— ³⁾	—
<i>P. multocida</i>	ドイツ	1991～1992 ²⁾	109	≤0.06～4	≤0.06	0.25
	ベルギー	1989～1992	10	≤0.06～0.12	0.12	0.12
	オランダ	1991～1992	38	≤0.06～0.12	0.12	0.12
	欧州 ⁴⁾	2000～2004	96	≤0.008～0.25	0.016	0.032
<i>Acinetobacillus pleuropneumoniae</i>	欧州 ⁵⁾	1990～1993	80	—	≤0.06	0.25
	ドイツ	1991～1992 ²⁾	22	≤0.06～>4 ⁸⁾	≤0.06	>4
	ベルギー	1989～1992	15	≤0.06～0.25	≤0.06	0.12
	オランダ	1991～1992	21	≤0.06～0.12	≤0.06	≤0.06
	欧州 ⁶⁾	2000～2005	135	≤0.008～0.5	≤0.008	0.032
<i>Haemophilus parasuis</i>	EU ⁵⁾	1990～1993	18	—	0.25	1.0
	ドイツ	1991～1992 ²⁾	9	≤0.06～1	0.25	1
	フランス	2002～2004	19	≤0.008～0.032	0.016	0.032
<i>Streptococcus suis</i>	ベルギー	1989～1992	29	≤0.06～0.12	≤0.06	0.12
	オランダ	1991～1992	20	≤0.06～1	0.12	0.12
	欧州 ⁷⁾	2000～2004	182	≤0.008～0.125	0.016	0.063

1) () 内は現在の分類名。

2) —は被験菌株の大多数の分離年。

3) 記載なし。

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

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

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

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

8) 耐性率 22.7% (ブレイクポイント : 2 µg/mL)

③ その他の牛及び豚由来細菌に対するセフキノムの MIC

国内におけるその他の牛及び豚由来細菌に対するセフキノムの MIC は表 24 のとおりである。(参照 34、41)

表 24 国内におけるその他の牛及び豚由来細菌に対するセフキノムの MIC

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

— : 記載なし。

海外におけるその他の牛及び豚由来細菌に対するセフキノムの MIC は表 25 のとおりである。(参照 32、37~40、42~44)

2000~2004年に米国の牛から分離された 3,984株の *Salmonella enterica* 全てにおいて、セフキノム耐性株は認められなかったとの報告がある⁶。(参照 44)

表 25 海外におけるその他の牛及び豚由来細菌に対するセフキノムの MIC

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

⁶ 当該報告におけるブレイクポイントは 32 µg/mL。

		オランダ	1991～1992	20	≤ 0.06～0.12	0.12	0.12
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	牛 ²⁾	ドイツ	1991～1992 ¹⁾	98	≤0.06～4	≤ 0.06	0.12
		ベルギー	1989～1992	27	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
		フランス	1989～1992	37	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
		オランダ	1991～1992	20	≤ 0.06～0.12	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>Streptococcus uberis</i>	牛 ²⁾	ドイツ	1991～1992 ¹⁾	76	≤ 0.06～>4	≤0.06	4
		ベルギー	1989～1992	33	≤ 0.06～0.25	≤0.06	0.12
		フランス	1989～1992	86	≤ 0.06～4	≤ 0.06	0.12
		オランダ	1991～1992	20	≤ 0.06～0.12	≤ 0.06	≤0.06
hemolytic <i>Streptococcus</i>	牛 ²⁾	ドイツ	1991～1992 ¹⁾	20	≤ 0.06～>4	0.5	>4
α-hemolytic <i>Streptococcus</i>	豚	ドイツ	1991～1992 ¹⁾	60	≤ 0.06～>4	0.12	>4
β-hemolytic <i>Streptococcus</i>	豚	ドイツ	1991～1992 ¹⁾	15	≤ 0.06～0.25	≤ 0.06	0.25
<i>Streptococcus</i> spp.	豚	EU ³⁾	1990～1993	218	—	≤ 0.06	4.0
	牛 ²⁾	フランス	1998～2000	167	≤ 0.0015～0.5	≤ 0.015	0.25
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	牛	ドイツ	1991～1992 ¹⁾	2	0.25	0.25	0.25
	牛 ²⁾	ドイツ	1991～1992 ¹⁾	16	≤ 0.06～4	0.25	1
		ベルギー	1989～1992	5	≤ 0.06～0.5	0.12	0.5
	豚	ドイツ	1991～1992 ¹⁾	9	≤ 0.06～0.25	≤ 0.06	0.25
		フランス	2000～2004	19	0.016～0.125	0.063	0.125
イタリア	2000～2005	5	0.016～0.125	—	—		
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	牛 ²⁾	フランス	1989～1992	1	—	—	0.25
グラム陰性菌							
<i>Enterobacteriaceae</i>	豚	EU ³⁾	1990～1993	505	—	≤ 0.06	0.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	牛	ドイツ	1991～1992 ¹⁾	4	≤ 0.06～0.12	≤ 0.06	0.12
	牛 ²⁾	ドイツ	1991～1992 ¹⁾	19	≤ 0.06～4	0.12	4
	牛 ²⁾	フランス	1998～2000	23	0.03～0.25		
<i>Klebsiella</i> spp.	牛 ²⁾	オランダ	1991～1992	10	≤ 0.06～0.12	0.12	0.12
<i>Actinobacillus suis</i>	豚	ドイツ	1991～1992 ¹⁾	3	≤ 0.06	≤ 0.06	≤ 0.06
<i>Citrobacter</i> spp.	牛 ²⁾	オランダ	1991～1992	9	≤ 0.06～0.12	0.12	0.12
<i>Pasteurella</i> spp.	豚	EU ³⁾	1990～1993	434	—	≤ 0.06	0.12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	牛	ドイツ	1991～1992 ¹⁾	4	4～>4	4	>4
	牛 ²⁾	ドイツ	1991～1992 ¹⁾	33	2～>4	4	>4
	豚	ドイツ	1991～1992 ¹⁾	1	—	—	>4
	牛 ²⁾	フランス	1998～2000	12	2.0～32	—	—
<i>Pseudomonas</i> spp.	牛 ²⁾	フランス	1989～1992	4	4～>4	4	>4
	牛 ²⁾	オランダ	1991～1992	10	4～>4	4	>4
<i>Salmonella enterica</i>	牛	米国	2000	1,107	—	0.06	0.12
			2001	897	—	0.06	0.5
			2002	702	—	0.12	1
			2003	671	—	0.06	0.5
			2004	608	—	0.06	0.5

—：記載なし。

1) 被験菌株の大多数の分離年。

2) 乳房炎に罹患した牛の乳汁から分離。

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

(3) 指標細菌及び食品由来病原菌に対する最小発育阻止濃度の分布

評価対象動物用医薬品の対象家畜は牛及び豚であり、それらに由来する食品媒介性病原菌としては、グラム陰性菌である病原大腸菌、カンピロバクター及びサルモネラがある。また、薬剤感受性の指標細菌として重要な菌種はグラム陰性菌である大腸菌及びグラム陽性菌である腸球菌である。

① 国内における牛及び豚由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性

国内における牛及び豚由来のサルモネラ、*Campylobacter coli*、大腸菌及び腸球菌に対するセフキノムの MIC を表 26 に示した。(参照 34、41)

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

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

—：記載なし。

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

2) 試験実施期間は 1996~1997 年。被験菌株の分離年は不明。

② 海外における動物由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性

EU における牛及び豚由来のサルモネラ、大腸菌及び腸球菌に対するセフキノムの MIC を表 27 に示した。(参照 32、37~40、43~45)

1993~1995 年にスペインの牛から分離された大腸菌 195 株に対して、セフキノムの MIC を調査したところ、MIC の分布は ≤ 0.0625~2 µg/mL、MIC₅₀ は ≤ 0.0625 µg/mL、MIC₉₀ は 0.125 µg/mL であり、セフキノムに感受性を示したとの報告がある。(参照 45)

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

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

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

—：記載なし。

1) 被験菌株の大多数の分離年。

2) 乳房炎に罹患した牛の乳汁から分離。

3) 資料中に spp. の記載なし。

4) 乳房炎に罹患した牛の乳汁から分離。

5) 被験菌株の大多数の分離年。

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

(1) 耐性の基本的機序

セファロスポリン系抗生物質の作用機序は、他のβ-ラクタム系抗生物質と同様に、PBPに結合して、細菌の細胞壁合成を阻害して殺菌作用を示す。セフキノムも他のセファロスポリン系抗生物質と同様の作用機序を持つことから、細菌は、①β-ラクタマーゼ産生による薬剤の不活化、②薬剤の標的となるPBPの変化（薬剤に対する結合親和性の低下又は代替可能な新たなPBPの発現）及び③薬剤透過性の変化の3つの機序により耐性化する。（参照 8、46、47）

① β -ラクタマーゼ産生による薬剤の不活化による耐性発現

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

β -ラクタム系抗生物質の開発は、1929年のグラム陽性菌に抗菌活性の強いペニシリン G (ベンジルペニシリン) の発見とその後の実用化から始まる。その後、大腸菌にも有効な広域活性ペニシリンであるアンピシリン等が開発された。

セファロスポリン系抗生物質は1945年に発見され、1960年代に実用化された。1960年代頃までは、細菌が生産する β -ラクタマーゼは、ペニシリン G とセファロリジン (第一世代セファロスポリン) に対する相対的な加水分解能により、それぞれペニシリナーゼ又はセファロスポリナーゼと分類され、両薬剤を同程度に分解する酵素が、広域活性 β -ラクタマーゼ (broad-spectrum β -lactamase) とされていた。

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

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

カルバペネム系抗生物質では、1985年に IPM/CS (イミペネム/シラスタチンナトリウム) の使用が始まった。これに対し、1988年に国内で分離されたイミペネム耐性緑膿菌では、プラスミド性のメタロ- β -ラクタマーゼの産生がイミペネム耐性に関与している可能性が 1991年に報告された。また 1991年に国内で分離されたイミペネム耐性の *Serratia marcescens* からイミペネムを分解する IMP-1 が発見された。その後、VIM 型 (クラス B)、NDM-1 型 (クラス B)、KPC 型 (クラス A)、OXA 型 (クラス D) 等の多様なカルバペネマーゼを産生するグラム陰性菌が出現し、今日臨床上最も警戒される薬剤耐性菌の一つとして世界的な拡がりを見せている。(参照 7、48~54)

b. β -ラクタマーゼの分類と特性

プラスミド媒介性の β -ラクタマーゼ産生による耐性獲得は、大腸菌、*K. pneumoniae* 及びサルモネラといったグラム陰性の腸内細菌科細菌で多くみられており、 β -ラクタマーゼ産生はこれらの菌種において最も主な耐性因子であると考えられている。2000 年において、340 種の β -ラクタマーゼが同定されている。(参照 50、52)

β -ラクタマーゼは、アミノ酸一次配列の相同性や β -ラクタマーゼ遺伝子の塩基配列の相同性に基づいた系統発生的知見 (Ambler の分子分類) 及びその酵素活性や基質特異性に基づく機能により分類 (Bush-Jacoby の機能分類) される (表 28)。Ambler の分子分類において、 β -ラクタマーゼは A~D の 4 つのクラスに分類され、このうちクラス A、C 及び D は、いずれも酵素活性の中心にセリン残基を保有しているため、セリン- β -ラクタマーゼと呼ばれる。また、クラス B は酵素活性の中心にセリン残基ではなく金属イオンである Zn^{2+} を有するため、メタル- β -ラクタマーゼと呼ばれる。各分類の概要は以下のとおりである。(参照 8、15、47~51、55~57)

(a) クラス A β -ラクタマーゼ

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

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

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

CTX-M 型 β -ラクタマーゼは TEM 及び SHV 型 ESBL のように TEM-1 (-2)、SHV-1 に相当するような抗菌活性の狭い ESBL の原型の酵素が存在せず、発見された時からセフトキシムやセフトリアキソン等 (第三世代セファロスポリン) をよく分解する広域活性 β -ラクタマーゼである。また、セファロスポリナーゼ活性をもつ酵素で、TEM 及び SHV 型 ESBL と類似の耐性を賦与する。各種の変異型 (CTX-M 型) 酵素が報告され、初期には大きく 4 つのグ

ループに分類された (CTX-M-1、CTX-M-2、CTX-M-9 及び CTX-M-8/25) が、いずれも起源は腸内細菌科の細菌である *Kluyvera* 属菌の染色体性 β -ラクタマーゼと考えられている。

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

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

クラス A β -ラクタマーゼの阻害剤 (クラブラン酸) による酵素阻害作用は弱い。(参照 57~61)

(b) クラス C β -ラクタマーゼ

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

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

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

AmpC 型酵素は、一般的にクラス A β -ラクタマーゼの阻害剤（クラブラン酸）により阻害されない。（参照 7、47～52、62～71）

(c) クラス D β -ラクタマーゼ

合成ペニシリンのオキサシリンやクロキサシリンをよく分解することから名付けられた、OXA 型 β -ラクタマーゼである。ペニシリン分解酵素で、ペニシリン G の相対加水分解速度を 100 としたとき、オキサシリンやクロキサシリン等の合成ペニシリンの加水分解速度が 50 %以上を示す酵素である。

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

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

多くの OXA 型 β -ラクタマーゼ（オキサシリナーゼ活性）は、元来、第三世代等の広域活性 β -ラクタム系抗生物質の加水分解能は弱く、ESBL とはされていない。しかしながら OXA 型構造遺伝子（酵素）の変異により、第三世代及び第四世代セファロsporin も分解する OXA 型 ESBL が報告されている。それらの中には OXA-2 の変異による OXA-15 や OXA-10 の変異による OXA-11、-14、-16、-17 等がある。（参照 48、50、52、53、80）例えば OXA-11、OXA-14 はそれぞれ OXA-10 の 2 か所、1 か所のアミノ酸変異がある。カルバペネマーゼが活性をもつ OXA 型酵素は遺伝子の相同性（タンパクのアミノ酸の相同性）から数種類のサブタイプ（例えば OXA-23、-24、-51、-58、-48、-55、-50、-60 等）に分類されている。それぞれのサブタイプの中に含まれる酵素は相互に 90 %以上の相同性があるが、異なるサブタイプ間の酵素は 40～70%と相同性が低くなる。これらの OXA 型酵素のほとんどは *A. baumannii* で発見され、次いで緑膿菌で発見されたものである。

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

OXA 型酵素は、一般的に β -ラクタマーゼ阻害剤（クラブラン酸）により阻害されない。（参照 81、82）

(d) クラス B β-ラクタマーゼ

カルバペネム系のイミペネム (IPM) を効率よく分解する、メタロ-β-ラクタマーゼ (亜鉛 β-ラクタマーゼ) で、EDTA のキレート作用による亜鉛欠乏下で酵素活性が阻害される。各種カルバペネム (メロペネム、パニペネム等)、第三代及び第四世代セファロsporinを含むほぼ全てのセフェム剤、各種ペニシリン系薬剤等ほぼ全ての β-ラクタム系抗生物質を加水分解し、それらの薬剤に高度又は中等度の耐性を賦与する。

1988年に臨床分離されたカルバペネム耐性緑膿菌のカルバペネム耐性が伝達性プラスミド上のメタロ β-ラクタマーゼによることが 1991 年に日本で報告された。同様の酵素によるカルバペネム耐性が、1991 年に日本で *S. marcescens* から分離され、IMP (*bla_{IMP}*) と名付けられた。その後、国内で緑膿菌等のグラム陰性桿菌において IMP-1 が検出されるようになった。

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

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

メタロ β-ラクタマーゼは、一般的にクラス A 型 β-ラクタマーゼの阻害剤 (クラブラン酸) により阻害されない。(参照 8、48~52、64、68、69)

表 28 機能及び分子分類法による主な β-ラクタマーゼの分類 (参照 15)

Bush-Jacoby の機能分類 (2009)	Ambler の分子分類 (サブクラス) (1980)	基質	各種薬剤による阻害		代表的な酵素名
			CA/TZB *1	EDTA	
1	C	CPs *2	—	—	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	C	CPs	—	—	GC1, CMY-37
2a	A	PCs *3	+	—	PC1
2b	A	PCs, CPs	+	—	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	ESCs *4, モノバクタム	+	—	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	A	PCs	—	—	TEM-30, SHV-10
2ber	A	ESCs, モノバクタム	—	—	TEM-50,
2c	A	カルベニシリン	+	—	PSE-1, CARB-3
2ce	A	カルベニシリン, セフェピム	+	—	RTG-4
2d	D	クロキサシリン	+/- *6	—	OXA-1, OXA-10
2de	D	ESCs	+/-	—	OXA-11, OXA-15
2df	D	CPs *7	+/-	—	OXA-23, OXA-48

2e	A	ESC _s	+	-	CepA
2f	A	CP _s	+/-	-	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	B(B1)	CP _s	-	+	IMP-1, VIM-1, NDM-1, SPM-1
	B(B3)				L1, GOB-1, FEZ-1
3b	B(B2)	CP _s	-	+	CphA, Sfh-1
NI	未知				

*1 : CA ; クラブラン酸、TZB ; タゾバクタム

*2 : セファロスポリン類

*3 : ペニシリン類

*4 : 基質拡張型セファロスポリン類

*5 : 未分類

*6 : 不定

*7 : カルバペネム類

② 薬剤の標的となる PBP の変化

PBP の変異による耐性は黄色ブドウ球菌や *Streptococcus pneumoniae* 等のグラム陽性菌及び *Haemophilus influenzae* で一般的にみられる耐性機構であるが、グラム陰性菌である大腸菌、緑膿菌、*Nisseria* 属、*Acinetobacter* 属及び *B. fragilis* でも報告されている。(参照 8、47) なお、近年、ヒトや家畜の病原菌として知られる B 群連鎖球菌 (GBS) においてもペニシリン低感受性株やセフトゾキシム耐性株の出現が報告されている。(参照 83~86)

また、既に発現している PBP に加え、新たに β-ラクタム系抗生物質が結合しにくい PBP を発現してペプチドグリカンの合成を代替する耐性機序もある。

黄色ブドウ球菌においては外来性に獲得した *mecA* 遺伝子の産物である PBP-2a が付加的に発現して β-ラクタム系の抗生物質に耐性となることが知られており、*Enterococcus faecium* においては PBP_s の変異によることが報告されている。(参照 8、47)

S. pneumoniae や一部の淋菌においても、生来保有していた PBP の遺伝子と外来性に獲得した異種の細菌の PBP の遺伝子が組換えを起こし、ペニシリンに阻害されにくい新たな PBP を獲得しペニシリン系に耐性化することが知られている。(参照 47、87)

③ 薬剤透過性の変化による耐性発現

a. 外膜透過性の低下による耐性

大腸菌ではポーリタンパクの OmpF 及び OmpC が欠損することでセファロスポリン系抗生物質の透過性が減少し、耐性が発現することが知られている。(参照 7、8、47)

b. 薬剤の排出亢進による耐性

セファロスポリン系抗生物質をペリプラズム空間から能動的に排出するトランスポーターが大腸菌において示唆されている。また、緑膿菌においてはトランスポーター遺伝子である *mexA*・*mexB*・*oprM* に関わるレギュレーター遺伝子の

変異が、結果として β -ラクタム系抗生物質の排出亢進を引き起こすと考えられている。(参照 88)

以上のように、緑膿菌及び一部のグラム陰性桿菌にとって薬剤透過性の変化等による耐性の発現が重要である。一方、大腸菌やサルモネラといった腸内細菌科細菌における耐性の発現の多くは、染色体性及び獲得性 β -ラクタマーゼによる薬剤の不活化であると考察され、 β -ラクタマーゼが存在しない菌株においてはポールの減少又は排出ポンプの作用が変化している知見もあるが、現時点での耐性発現の報告は少ない。(参照 7、19、47、89)

(2) 交差耐性

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

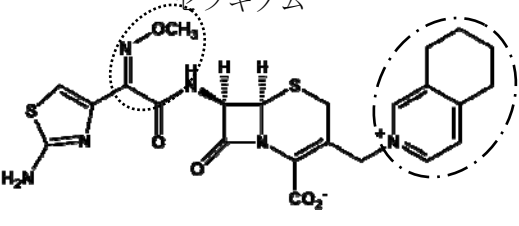
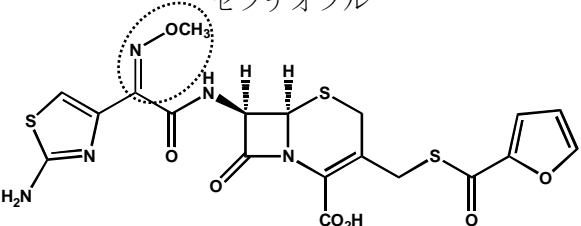
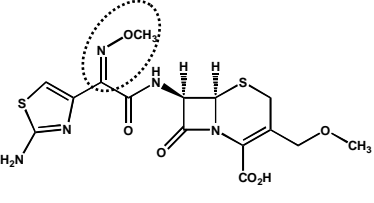
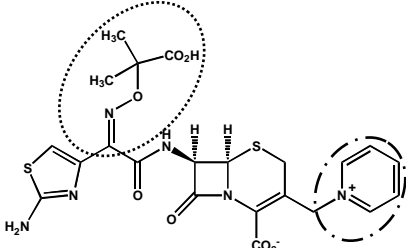
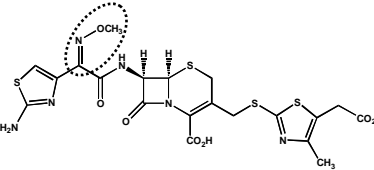
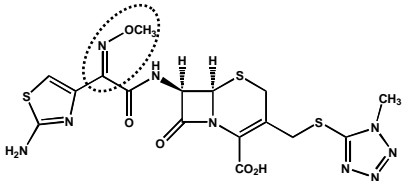
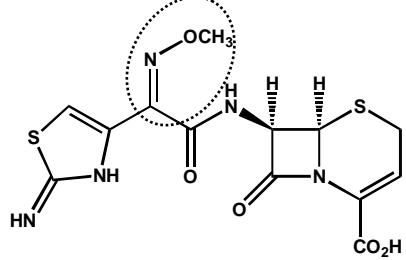
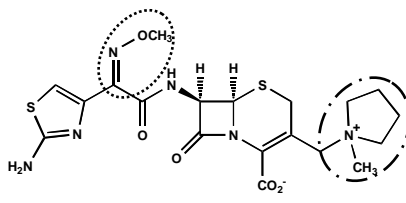
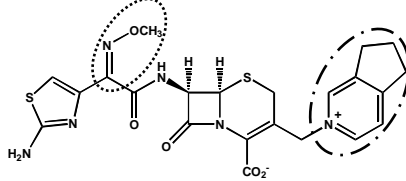
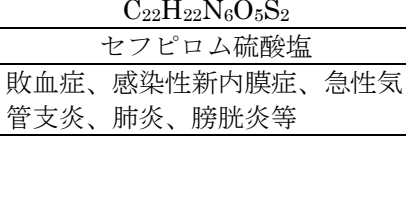
セファロスポリン系抗生物質は 7-アミノセファロスポラン酸を母核とする。この母核は 4 員環の β -ラクタム環と隣接した 6 員環のジヒドロチアジン環から成る。(参照 7)

セフキノムは、セフチオフルと同じくセファロスポリン核の 7 β 位のアミノアシル置換基としてオキシイミノ-アミノチアゾリル基を有し、更に 3 位側鎖の C-3'位に四級アンモニウムカチオンを有する。オキシイミノ-アミノチアゾリル基はセフチオフル及びセフキノムだけでなく、セフトリアキソン、セフォタキシム及びセフチゾキシム等の多くのヒト用セファロスポリンにおいても同様に 7 位側鎖の共通な部分構造である (表 29)。(参照 7、8、49、90~95)

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

セフキノム耐性 *E. coli* 4 菌株を用いて他の 19 種類の薬剤との交差耐性試験を調べた。セフキノム耐性菌は、セファロスポリン系薬剤であるセフロキシム、セファゾリン及びセフチオフルとペニシリン系薬剤であるペニシリン G、アンピシリン、アモキシシリン及びクロキサシリンに対しても概ね交差耐性を示した。一方、テトラサイクリン系薬剤であるテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びオキシテトラサイクリン、ニューキノロン系薬剤であるエンフロキサシン、オフロフロキサシン及びノルフロキサシン、アミノグリコシド系薬剤であるストレプトマイシン、カナマイシン及びゲンタマイシン、マクロライド系薬剤であるエリスロマイシン、その他クロラムフェニコール及びフロラムフェニコールに対して交差耐性を示さないか、示してもその MIC の上昇度は 2 倍であった。(参照 96)

表 29 セフキノム及びセフチオフルと関連するヒト用セファロスポリン系抗生物質の概要 (参照 90~93、97~101)

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

注：点線はオキシミノ基、一点鎖線は四級アンモニウムを示す

② ESBL 及び AmpC の β-ラクタム系抗生物質に対する交差耐性

ESBL 及び AmpC β-ラクタマーゼは、β-ラクタム系抗生物質に対して交差耐性をもたらす。表 30 にその主な酵素学的特性を示した。(参照 15)

表 30 ESBL 及び AmpC β-ラクタマーゼの主な酵素学的特性

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

- ESBL は、ペニシリン、アンピシリン、更に第一及び第二世代セファロスポリン、セフトキシム、セフトラジジム及び他の第三世代セファロスポリンやセフトピム等の第四世代セファロスポリンに対する交差耐性を付与するとともに、モノバクタム（例えば、アズトレオナム）に対する交差耐性を付与するが、β-ラクタム阻害薬との合剤（例えば、アモキシシリン-クラブラン酸）やセフトマイシン、オキサセフトム、β-ラクタム阻害薬の併用及びイミペネムに対する分解活性はない、又は弱い。
- AmpC β-ラクタマーゼは、ペニシリン、アンピシリン、アモキシシリン、クロキサシリン、カルベニシリン、セフトマイシン（例えば、セフトキシチン）、第一世代セファロスポリン系抗生物質（例えば、セフトピリン）、第二世代セファロスポリン系抗生物質（例えば、セフトレキシチン）、第三世代セファロスポリン系抗生物質（例えば、セフトチオフル）及び β-ラクタム阻害薬の併用（例えば、アモキシシリン-クラブラン酸）等に交差耐性を付与するが、更にモノバクタム（例えば、ヒトで用いられるアズトレオナム）に対して様々な活性を示す。オキサシリンやアズトレオナムは、クラス C β-ラクタマーゼに対し、一般的に阻害活性を有する。(参照 71、102、103)

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

サルモネラ及び大腸菌においては、獲得した ESBL 又は AmpC 型 β-ラクタマーゼ遺伝子は、多剤耐性プラスミド上の複数の薬剤耐性遺伝子と同時に伝達されることが多い。したがって、第三世代セファロスポリンに耐性を示すサルモネラ及び大腸菌は、同系統の β-ラクタム系抗生物質に対して交差耐性を示すことに加えて、β-ラクタム系抗生物質以外の抗菌性物質、即ち、フェニコール（例：フロルフェニコール、クロラムフェニコール）、アミノグリコシド（例：ストレプトマイシン、ネオマイシン、カナマイシン）、スルホンアミド、テトラサイクリン、トリメトプリム等に対しても多剤耐性を示すという多くの報告がある。(参照 7、48、63、104~111)

また、近年では、フルオロキノロン系のシプロフロキサシンにも耐性を示す

ESBL 産生サルモネラが臨床分離されている。これらの菌株は ESBL 産生プラスミドを保有し、*gyrA* 及び *parC* が変異した菌株、又はプラスミド上に ESBL の遺伝子とシプロフロキサシンに弱い耐性 (MIC : 0.5 µg/mL) を付与する *qnrB* や *qnrS* 遺伝子を保有した菌株であったと報告されている。(参照 112)

大腸菌においても、ESBL 産生株の多くがフルオロキノロン耐性を示すことが報告されている。イヌ由来の大腸菌において、フルオロキノロン耐性菌に、CMY-2 型 β-ラクタマーゼ等のセファロスポリン耐性遺伝子が導入されて、多剤耐性を獲得したことを示唆する報告がある。(参照 113)

5. 交差耐性の可能性及び医療分野における重要性

セフトリアキソン (第三世代セファロスポリン) は、ヒトのサルモネラ感染症の抗菌性物質治療が必要であるときに、その治療に用いる薬剤の一つである。

サルモネラ感染症の治療においては対症療法が優先され、セフトリアキシソンの代替治療薬としては、スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤、ホスホマイシン及びフルオロキノロン系抗菌性物質がある。(参照 114~116)

「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(2013 年 3 月改正))において、第三世代及び第四世代セフェム系抗菌性物質は、ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんどないものとして、「I : きわめて高度に重要」にランク付けされている。(参照 117)

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。)として公表されている感染症のうち、病原体が細菌であり、セファロスポリン系抗生物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症を抽出した。これらの感染症のうち、国内の牛及び豚由来の畜産食品を介して発症する可能性を考慮すべき感染症はサルモネラ感染症 (チフス菌 (*Salmonella* Typhi) 及びパラチフス菌 (*Salmonella* Paratyphi A) によるものを除く。以下同じ。) であると考えられた。(参照 9、115、116)

なお、セフトリオフル及びセフキノムや他のセファロスポリン系抗生物質はカンピロバクターに対する抗菌活性が弱く、セファロスポリン系抗生物質はカンピロバクター感染症の治療には推奨されていない。(参照 118~120)

また、感染性腸炎については、その初診時に、原因菌が特定されていない段階ではフルオロキノロン系抗菌性物質又はホスホマイシンが選択され、初診時からセファロスポリン系抗生物質の投与は推奨されていない。(参照 121、116)

更に、病原大腸菌による腸管感染症及びエルシニア感染症については、フルオ

ロキノロン系抗菌性物質が第一選択薬として用いられ、セファロスポリン系抗生物質は一般的には治療には用いられていない。(参照 115、116、120、122)

(2) 常在菌による感染症の検討

動物の腸管に常在している大腸菌や腸球菌等についても、家畜等に硫酸セフキノム製剤を使用した結果として耐性菌が選択される可能性はあるが、一般的にこれらの菌の病原性は非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられる。これらの菌の薬剤耐性菌が問題となるのは、食品を介してヒトの腸管等の細菌叢に定着し、間接的に医療環境を汚染した場合や尿路感染症に関与する場合であると考えられる。疾病治療のため医療機関に入院し、手術等を受けることで感染症に対する抵抗力が低下した患者では、大腸菌や腸球菌等による感染症は予後の悪化を招くため、医療現場では警戒されている。(参照 123) これまでに家畜及びヒトから同一の薬剤耐性を獲得し、遺伝的性状の類似した腸内細菌科細菌が分離される等の報告があることから、大腸菌や腸球菌等の常在菌についても、ハザードの特定について検討する必要がある。(参照 7、19、66、79)

まず、腸球菌は一般に、牛及び豚の腸管に存在する常在菌の一種で、病原性は弱く、通常の健常者では腸球菌が感染症を引き起こす原因とはならない。また、[Ⅲ. 5. (1)]で述べたとおり、腸球菌はセファロスポリン系抗生物質に対して内因性の耐性を持つことから、セフキノムは抗菌活性を示さない。バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 感染症が感染症法において五類感染症とされているが、VRE 感染症の治療には、ストレプトグラミン系抗生物質及びオキサゾリジノン系抗菌性物質が用いられ、セファロスポリン系抗生物質は推奨薬とされていない。(参照 124)

次に、大腸菌は、牛及び豚の腸内細菌叢を構成する菌種であり、牛及び豚における下痢症の主な原因菌とはならない。しかしながら、牛(まれに豚)は、ヒトに対して強い病原性を示す腸管出血性大腸菌等の病原大腸菌を保菌していることもある。国内及び海外で、牛から ESBL を産生する腸管出血性大腸菌 (O26 及び O111) が分離されたとの報告がある。(参照 125、126) [Ⅲ. 5. (1)]で述べたとおり、 β -ラクタマーゼ産生による耐性獲得は、大腸菌等のグラム陰性腸内細菌科細菌で多くみられており、 β -ラクタマーゼ産生はこれらの菌種において主な β -ラクタム系抗生物質に対する耐性因子であると考えられている。(参照 19) セフキノムと交差耐性を示すセフチオフル又はセフォタキシムについて、国内における牛及び豚由来大腸菌の感受性は維持されているものの、牛、豚及びこれらに由来する食肉中から ESBL 産生大腸菌や CMY-2 型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌が検出されている。(参照 2、60、79、127) 分子疫学的解析から、プラスミド上のこれらの耐性因子が、牛及び豚の腸管内でサルモネラに水平伝達している可能性も示唆されている。(参照 66)

ヒトの臨床現場においては、病原大腸菌に起因する腸管感染症の治療に一般的

にはセファロスポリン系抗生物質は用いられていない。(参照 115) 一方で、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられるが、各種の薬剤に感受性を示す一般の大腸菌による尿路感染症、腎盂腎炎及び敗血症では、セフジニルやセフカペン等（第三世代セファロスポリン）が用いられることも多い。また、セフェピムは推奨薬の一つである。これらのセファロスポリン系抗生物質に対する耐性を獲得した大腸菌の増加は、それらによる感染症の治療に重大な影響を及ぼす恐れがある。(参照 90、91、93、128、129)

(3) サルモネラ感染症

セフキノムと交差耐性を示す可能性があるセフトリアキソン（第三世代セファロスポリン）は、サルモネラ感染症の治療薬としての承認は取られていないものの、通常はサルモネラに対し強い抗菌効果を示すため、選択薬の一つとして用いられることがある。(参照 115、116)

1991～2013 年、国内の食中毒統計におけるサルモネラ食中毒の患者数は、約 12,000 人が報告された 1999 年をピークとして、その後は減少しており、2013 年に 34 件、患者数 861 人が報告された。(参照 130～132)

7. ハザードの特定

ハザードとして特定される感染症の原因菌は、牛及び豚に対して硫酸セフキノム製剤を使用することにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトがその薬剤耐性菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用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、牛及び豚に対しては下痢症の主な原因菌とはならないものの、ヒトに対して強い病原性を示す腸管出血性大腸菌等の病原大腸菌やサルモネラ、カンピロバクターを保菌していることがある。

ヒトの病原大腸菌に起因する腸管感染症治療には、通常、抗菌薬を使用しないか、抗菌薬を使用する場合にあっては、成人ではフルオロキノロン系抗菌性物質が用いられる。一方で、食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられる、一般の大腸菌による尿路感染症、腎盂腎炎及び敗血症では、セフジニルやセフカペン等（第三世代セファロスポリン）及びセフェピム（第四世代セファロスポリン）が用いられることがある。

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

ヒトのサルモネラ感染症において抗菌療法を必要とする場合には、フルオロキノロン系抗菌性物質やセフトリアキソン（第三世代セファロスポリン）等が使用される。セフキノムと化学構造が類似するセフェピムやセフピロム（第四世代セファロスポリン）は、サルモネラ感染症の治療には一般的には使用されないが、オキシミノセファロスポリンであるセフキノムとセフトリアキソンは互いに交差耐性を示

すと考えられる。

大腸菌やサルモネラにおいては、染色体性 *bla*_{AmpC} 遺伝子の発現調節に関与する領域や、*bla*_{AmpC} 遺伝子自体が欠落しており、AmpC 型 β-ラクタマーゼが産生されないため、プラスミド性 β-ラクタマーゼによる薬剤の不活化が、セファロスポリン系抗生物質に対する主な耐性機序である。また、牛、豚及びこれらに由来する食肉中から ESBL や CMY 型の β-ラクタマーゼを産生する大腸菌やサルモネラが検出されている。

以上のことから、牛及び豚に対して硫酸セフキノム製剤を使用することにより選択される薬剤耐性菌が、牛及び豚由来の畜産食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性を評価すべきハザードとして、薬剤耐性サルモネラを特定した。また、牛及び豚由来の大腸菌について、病原大腸菌に起因する腸管感染症の治療に一般的にセファロスポリン系抗生物質は用いられないものの、①食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられる一般の大腸菌による尿路感染症等では、第四世代セファロスポリンが用いられること、②家畜に由来する食肉中から分離される腸管出血性大腸菌を含む大腸菌で、ESBL や CMY 型の β-ラクタマーゼを産生するものが報告されていること及び③第三及び第四世代セファロスポリンに対する耐性を持つこれらの大腸菌の耐性決定因子が、腸管内で他の腸内細菌科細菌に伝達される可能性があることから、評価すべきハザードとして、薬剤耐性大腸菌を特定した。

IV. 発生評価に関する知見

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

1. 畜産現場におけるセフキノム耐性の状況

(1) 硫酸セフキノム製剤の使用後における耐性の状況

硫酸セフキノム製剤を使用した農場において対象動物から分離した細菌に関する薬剤感受性調査の実施及びその結果についての報告が承認取得者に義務づけられている。(表 31)。(参照 133~136)

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

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

キノム感受性

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

×: ブレイクポイントなし

(2) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

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

セフキノムと交差耐性を示すセフチオフルについて、JVARM において、MIC 及び耐性率等が調査されている (表 32、33)。(参照 2、137~139)

2000~2009 年は牛及び豚由来サルモネラから耐性株は分離されなかった。セフォタキシムを用いた 2010 年は豚由来、2011 年は牛由来サルモネラから耐性株が分離され、耐性率はそれぞれ 1.7%及び 10%であった。2010 年以降は病性鑑定材料由来株である。また、2011 年に牛から分離されたセフォタキシム耐性サルモネラ 5 株のうち 4 株、2013 及び 2014 年の 5 株のうち 2 株は同じ農場で分離された株である可能性があると考えられた。

大腸菌については、2000~2011 年は 0~1.5%で推移していた。

表 32 国内の牛及び豚から分離されたサルモネラに対するセフチオフル及びセフォタキシムの MIC ($\mu\text{g/mL}$) 及び耐性率

調査年	牛					豚				
	分離株数	MIC 範囲	ブレイクポイント	耐性株数	耐性率 (%)	分離株数	MIC 範囲	ブレイクポイント	耐性株数	耐性率 (%)
2000 ^{*1}	4	0.5~2	/	—	—	1	0.5~2	/	—	—
2001 ^{*1}	4		/	—	—	4		/	—	—
2002 ^{*1}	2		/	—	—	2		/	—	—
2003 ^{*1}	0		/	—	—	4		/	0	0
2004 ^{*1}	0	—	/	—	—	8		/	0	0
2005 ^{*1}	0	—	/	—	—	6		/	0	0
2006 ^{*1}	0	—	/	—	—	9		/	0	0
2007 ^{*1}	0	—	/	—	—	7		/	0	0

2008*1,3	—	—	/	—	—	—	—	/	—	—
2009*1,3	—	—	/	—	—	—	—	/	—	—
2010*2,3	94	0.5~1	4	0	0	59	0.5~128	4	1	1.7
2011*2,3	50	0.5~64	4	5	10	63	0.5~1	4	0	0
2012*2,3	84	≤0.5~64	4	1	1.2	83	≤0.5	4	0	0
2013*2,3	56	≤0.5~64	4	5	8.9	60	≤0.5~1	4	0	0
2014*2,3	63	≤0.5~64	4	5	7.9	58	≤0.5	4	0	0

—：報告なし

*1：2000～2009年は分離株数がない又は少ない若しくは報告がないことからブレイクポイントが設定されていない

*2：2010～2014年はセフトキシムに対する感受性

*3：2008～2014年は病性鑑定材料由来分離株

表 33 国内の牛及び豚から分離された大腸菌に対するセフトフル及びセフトキシムの MIC (µg/mL) 及び耐性率

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

—：報告なし

*：2010～2014年はセフトキシムに対する感受性

また、農林水産省で実施した、と畜場における健康家畜由来細菌の薬剤耐性菌モニタリングにおける、牛及び豚由来大腸菌のセフトリン及びセフトキシムに対する耐性率は0～1.5%であった(表34)。(参照2、140)

表 34 と畜場における牛及び豚由来大腸菌の薬剤感受性試験結果 (2012～2013)

年度)

動物種	調査年	調査株数	薬剤	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	耐性 株数	耐性率 (%)	ブレイク ポイント ($\mu\text{g/mL}$)
牛	2012	248	CEZ	$\leq 1\sim 128$	≤ 1	2	1	0.4	32
			CTX	$\leq 0.5\sim 2$	≤ 0.5	≤ 0.5	0	0	8
	2013	341	CEZ	$\leq 1\sim 32$	≤ 1	2	1	0.3	32
			CTX	$\leq 0.5\sim 2$	≤ 0.5	≤ 0.5	0	0	4
豚	2012	195	CEZ	$\leq 1\sim 32$	2	4	2	1	32
			CTX	$\leq 0.5\sim 64$	≤ 0.5	≤ 0.5	2	1.5	8
	2013	127	CEZ	$\leq 1\sim 128$	2	4	1	0.8	32
			CTX	$\leq 0.5\sim 2$	≤ 0.5	1	0	0	4

CEZ : セファゾリン、CTX : セフトキシム

(3) 家畜分野におけるセフキノム耐性に関するその他の知見

国内の牛及び豚由来のサルモネラ及び大腸菌における ESBL 及び AmpC 型 β -ラクタマーゼの報告を以下に示す (表 35)。(参照 58、60、61、141~146)

米国では、CTX-M 型 β -ラクタマーゼの報告もあるが、牛、豚、鶏等の食用動物から、CMY-2 型 β -ラクタマーゼを産生するサルモネラ (*S. Typhimurium*、*S. Heidelberg*、*S. Newport* 等) が多く報告されている。(参照 7、147)

欧州では、食用動物から分離されたサルモネラからは、TEM-52、SHV-2、-5 及び-12 及び多種類の CTX-M 型 β -ラクタマーゼが多く検出され、特に大腸菌及びサルモネラでの CTX-M 型 β -ラクタマーゼの報告が増加していると報告されている。また、欧州では CMY-2 型 β -ラクタマーゼについての報告は限られているが、肉用鶏での報告が増加していると報告されている。(参照 19、148)

表 35 国内で牛及び豚由来サルモネラ及び大腸菌から分離された主な β -ラクタマーゼ (参照 58、60、61、141~146)

動物種	β -ラクタマーゼ	分離年	概要
サルモネラ			
牛	TEM	2002~2006	広島、肉用牛由来 4/21 株及び乳用牛由来 1/19 株から <i>bla</i> _{TEM} 検出、セフォペラゾン他多剤耐性、 <i>S. Typhimurium</i> 4 株、分類不明 1 株 (肉用牛由来)
牛	CMY-2	2007	サルモネラ症罹患牛、多剤耐性、 <i>S. Typhimurium</i> 3 株は、CMY-2 型プラスミド保有、セフトキシムに耐性
牛	CMY-2	2004~2006	<i>S. Typhimurium</i> 、染色体上
牛	TEM-1、 CMY-2	1977~2009	<i>S. Typhimurium</i> 、プラスミド、多剤耐性
牛	CMY-2	2003	北海道、 <i>S. Newport</i> 、詳細不明、多剤耐性
豚	TEM	2002~2006	広島、8/17 株から <i>bla</i> _{TEM} 検出、セフォペラゾン他多剤耐性、 <i>S. Typhimurium</i>
豚	CMY-2	2007~2008	豚肉加工場 豚糞 (270 検体(2 検体/農場)) <i>Salmonella</i> <i>Infantis</i> 5 株のうち 2 株がセファロsporin 等に多剤耐性

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

2. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性

(1) ハザードの耐性機序

セファロスポリン系抗生物質に対する細菌の耐性化の要因として、① β -ラクタマーゼ産生による薬剤の不活化、②薬剤の標的となる PBP の変化（薬剤に対する結合親和性の低下又は代替可能な新たな PBP の発現）及び③薬剤透過性の変化（外膜透過性の低下及び薬剤の排出亢進）が挙げられる。グラム陰性菌であるハザード（薬剤耐性サルモネラ及び大腸菌）においては細菌学的及び臨床的に主として問題となる耐性機序は①の β -ラクタマーゼ産生である。（参照 8、46、47）

① 第四世代セファロスポリン系抗生物質の特性と抗菌活性

セフキノムはセフチオフルやセフトキシム（第三世代セファロスポリン）等のセファロスポリン系抗生物質と同じくオキシイミノ基を保有し、更にセフェピム及びセフピロム（第四世代セファロスポリン）と同様に、3 位側鎖に四級アンモニウムカチオン（quaternary nitrogen atom (N⁺)) を持つ（表 29）。

これらの側鎖は β -ラクタマーゼ、特に AmpC 型 β -ラクタマーゼに対する安定性又は抵抗性を保つ働きをし、緑膿菌等の AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生菌への外膜透過性がより改善されている。（参照 149～152）

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

第三及び第四世代セファロスポリンは、染色体上に、*bla*_{AmpC} 遺伝子が存在する *Enterobacter*、*Citrobacter*、*Serratia* 等に抗菌活性がある。第四世代は緑膿菌にも抗菌活性を示し、セフェピム、セフピロムはこれらの菌に対して外膜透過性がよく、(*Enterobacter* でセフトキシムの約 3 倍、セフトジジムの約 15 倍)、薬剤の低濃度において AmpC 型 β -ラクタマーゼによる加水分解速度が他剤より低い特性をもっている。そのためこれらの薬剤は、速やかにグラム陰性菌のペリプラズムに至り PBP に結合し抗菌活性を示すと考えられている。1990 年までの多くの報告から算出されたセフェピム又はセフピロムの β -ラクタマーゼ非産生 *E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis* に対する抗菌活性

(MIC₉₀)は0.05 µg/mL前後で、セフトキシムと同程度である。誘導型 *bla*_{AmpC} 遺伝子を保有する *Citrobacter* 又は *Enterobacter* に対する抗菌活性 (MIC₅₀)は0.05 µg/mL程度で、セフトキシム (MIC, ~0.3 µg/mL) の約1/5のMICである。このようにESBL非産生菌に対して、これらの薬剤はすぐれた抗菌活性を示す。(参照149~152)

② 基質拡張型セファロスポリナーゼに対する第四世代セファロスポリンの抗菌活性

セフェピムはTEM及びSHV型ESBL並びに誘導型AmpC型β-ラクタマーゼに対しては通常菌量の10⁵ CFU/mLでは比較的低いMICを示すが、AmpC型β-ラクタマーゼを含むESBL産生菌に対してその抗菌活性が菌量の影響 (inoculum effect)を受けやすい薬剤とされている。菌量増加の影響を受けやすい薬剤は、菌量増加によりβ-ラクタマーゼ産生菌による加水分解を受けやすく、これらの菌を殺菌できないことから耐性菌を選択的に増殖させる原因となる。(参照153~157)

感染症において敗血症、膿瘍等の各種深部感染症、及び恒常的増殖状態においては、細菌が10⁹~10¹⁰ CFU/g tissueまで増殖する。そのためAmpC型β-ラクタマーゼを含むESBL産生菌に対して、菌量の影響を受けやすい第三及び第四世代セファロスポリン系抗生物質は、通常検査でMICは低値でも感染症治療薬としては推奨されていない。このことは、ESBL産生菌に対してセフェピム、セフピロム等を含め全てのセファロスポリン系抗生物質は無効であり、広域活性セファロスポリン耐性菌を選択し得ることを示している。(参照152、153、156~158)

(2) ハザードの遺伝学的情報

サルモネラ及び大腸菌において、セフキノム及びこれと関連するヒト用セファロスポリン系抗生物質に対する耐性を付与する可能性のあるAmpC型β-ラクタマーゼ及びESBLは、自己伝達能を有するプラスミドや転移性を持ったトランスポゾン等の遺伝因子上に存在することが多い。(参照48、60、68、75、159~161)

ESBL/AmpC型β-ラクタマーゼに関するプラスミドは、不和合性群IncA/C、I1、N等に分類される。(参照68)国内では、牛からIncA/Cに関連するCMY-2型β-ラクタマーゼ産生 *S. Typhimurium* が分離された報告がある他、海外では、フランスでIncI1に関連するCTX-M-1β-ラクタマーゼ産生 *S. Typhimurium* DT104の報告がある。(参照142、162)

また、サルモネラや大腸菌では、ESBLを産生する特定のクローンで、ヒトに病原性を持つ大腸菌O25:H4や *S. Typhimurium* DT104等が家きんや鶏肉等の家畜又は家畜由来検体から分離されることが報告されている。(参照15)

(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得

E. coli NIHJ JC-2 株について、セフキノム存在下で 20 代継代培養し、試験管内耐性獲得試験を行った。その結果、供試大腸菌に対するセフキノムの MIC は、試験開始時の 0.10 µg/mL から 20 代継代後の 6.25 µg/mL まで段階的に上昇し、MIC の上昇が認められた。一方、同様の試験において、*Staphylococcus aureus* 209P JC-1 株の MIC は、試験開始時の 0.10 µg/mL から 20 代継代後の 1.56 µg/mL まで段階的に上昇した (表 37)。(参照 96)

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

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

*MIC 上昇率：継代後の MIC 値/継代前の MIC 値

E. coli O55 株、*E. coli* TEM I 株、*E. coli* NIHJ JC-2 株及び *Salmonella typhimurium* (Typhimurium) IID1000 株について、セフキノム存在下で 20 代継代し、試験管内耐性獲得試験を行った。その結果、*E. coli* O55 株及び *E. coli* TEM I 株ともに MIC が 3 管上昇した。また、同様の試験において、*E. coli* NIHJ JC-2 株及び *S. Typhimurium* IID1000 株では、それぞれ 7 管及び 6 管の MIC の上昇が認められた。なお、いずれの試験においても、供試菌におけるセフキノム耐性獲得の有無については言及されていない (表 38)。(参照 163、164)

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

菌株	20 代継代後の MIC (µg/mL) (継代前の MIC)	継代後の MIC 上昇管数

<i>E. coli</i> O55	0.25 (0.031)	3
<i>E. coli</i> TEM I	2.5 (0.313)	3
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	6.25 (0.1)	6
<i>Salmonella typhimurium</i> (Typhimurium) IID1000	12.5 (0.1)	7

in vitro において、セフキノム存在下で *Actinobacillus pleuropneumoniae*、*P. multocida*、*E. coli* 及び *S. aureus* を 20 代継代培養したところ、セフキノムに対する MIC が上昇した (表 39)。また、得られた株を薬剤のない条件下で 20 代継代培養をして MIC の変化を調べた。(参照 96)

表 39 *in vitro* における耐性獲得及び消失試験

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

(4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

① *in vitro* 及び *in vivo* 伝達試験

AmpC 型 β-ラクタマーゼ及び ESBL を保有するプラスミドは、*in vitro* において大腸菌間あるいはサルモネラと大腸菌間で水平伝達することが数多く報告されている。(参照 73、76、159～161)

in vitro の接合実験において、SGI1 (*Salmonella* genomic island 1) を保有する 2 種の *Salmonella* Agona 及び 1 種の *Salmonella* Albany の接合供与菌から、伝達性プラスミド IncA/C に属するプラスミドの媒介により、受容菌である大腸菌に SGI1 が伝達され、受容大腸菌は多剤耐性を獲得した。また、媒介するプラスミドとして AmpC 型の CMY-2 β-ラクタマーゼを保有する IncA/C プラスミドを用いると、接合受容大腸菌には SGI1 に加え、*bla*_{CMY-2} 遺伝子も伝達されていた。(参照 165)

in vivo 試験では、子牛の腸管内で CMY-2 型 β-ラクタマーゼの遺伝子が媒介プラスミドにより大腸菌間及び大腸菌とサルモネラ間で伝達され、この伝達にセフトロフルの使用は影響しないことが報告されている。(参照 166)

また、乳房炎に罹患した牛から搾乳した牛乳が付着したハンドタオルにおいて R プラスミド⁷の牛病原大腸菌からヒトの感受性大腸菌への接合伝達される

⁷ セファロsporin系抗生物質に対する耐性因子は含まれていない。

等実験環境下で薬剤耐性菌が保有するプラスミドが細菌間で伝達されたことが報告されている。(参照 167)

② 水平伝達に関する分子疫学的解析

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

米国では、サルモネラについては CMY-2 型 β-ラクタマーゼの分離頻度が高いことから、ヒト及び家畜由来の CMY-2 型 β-ラクタマーゼ産生サルモネラ及び大腸菌の染色体及びプラスミドの分子遺伝学的解析について報告がある。

アイオワ州において 1998 年～1999 年に分離された牛及び豚由来大腸菌並びに 1998 年～2000 年に分離されたヒト臨床分離大腸菌で ESBL 産生株のうち、それぞれ 94.8%及び 33%がセファロスポリン系抗生物質の他クロラムフェニコール、テトラサイクリン、スルファメトキサゾール、ストレプトマイシン等に対する多剤耐性を示し、プラスミド上に CMY-2 型 β-ラクタマーゼ遺伝子を保有していた。このプラスミドの DNA を解析したところ、構造が異なる 2 種類のプラスミドに分類された。これらのプラスミドは同州において同時期に家畜及びヒトから分離された、プラスミド上の耐性遺伝子により多剤耐性⁸を示す CMY-2 型 β-ラクタマーゼ産生サルモネラ 10 株⁹のプラスミドと構造が類似していた。このことから多剤耐性及び CMY-2 型 β-ラクタマーゼ遺伝子がプラスミドにより異なる細菌間（大腸菌→サルモネラ）で伝達し、それぞれの菌が耐性化し選択される可能性を示している。(参照 66、109)

また、上述のサルモネラ 10 株について、PFGE により染色体 DNA の構造を解析した。その結果、これらの株は異なる菌株であり、ほぼ同一構造のプラスミド上に CMY-2 型 β-ラクタマーゼ遺伝子を保有していた。これらのことから、伝達性のプラスミドが他の菌からサルモネラに、又はサルモネラ間を伝達したことが推測されている。(参照 109)

米国の薬剤耐性モニタリングシステム (NARMS) においては、牛由来サルモネラのセフトリアキソン耐性率¹⁰は 1999 年までは 5%未満だったが、2000 年以降は 10～20%程度で推移している。一方で、ヒト由来サルモネラの同耐性率は 5%未満で推移している。(参照 74、168)

欧州においては、家畜やヒト由来腸内細菌科細菌から分離される ESBL は主に CTX-M-1、CTX-M-9 等であり、ヒト及び家畜由来の CTX-M 型 β-ラクタマーゼ産生サルモネラ及び大腸菌の染色体及びプラスミドについて報告がある。

ドイツにおいては、国内のサルモネラサーベイランスで 2003～2007 年に収

⁸ テトラサイクリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、スルファメトキサゾール

⁹ 牛由来 4 株、鶏由来 4 株、ヒト由来 2 株

¹⁰ ブレイクポイント：4 µg/mL

集された家畜及びヒト由来サルモネラのうち、セフトキシム耐性株の ESBL 及び AmpC 型 β ラクタマーゼ遺伝子やクラス 1 及び 2 インテグロン等の遺伝因子を解析した結果、これらの β ラクタマーゼ遺伝子が水平伝達可能な様々な遺伝因子と関連していることが報告されている。(参照 169)

フランスのサーベイランスにおいて、2010 年に下痢症の牛から分離された ESBL 産生 *S. Typhimurium* は SGI1¹¹を保持し、ESBL をコードする遺伝子は伝達性の ST3/IncI1 型プラスミド上に存在した。このプラスミドとヒト由来 ESBL (CTX-M-1)産生 *S. Typhimurium* の IncI1 プラスミドと健康鶏由来大腸菌から分離された IncI プラスミドの構造が類似していた。また、この牛、ヒトから分離された *S. Typhimurium* の染色体の PFGE 型は同一であった。フランスでは健康鶏の 10%以上が IncI1 プラスミド (CTX-M-1 型 ESBL をコードする遺伝子を保有) を保持しており、この健康鶏の CTX-M-1 型 ESBL をコードするプラスミドが *E. coli* からサルモネラに、更にそれらの菌及びプラスミドは鶏からヒト又は牛に伝播していることが示唆されている。(参照 162)

一方、スコットランドで、1990~2011 年に、ヒト及び家畜等から分離された多剤耐性 *S. Typhimurium* DT104 の全遺伝子の系統解析では、ヒトとそれ以外の動物では、それぞれの分子遺伝学的に派生した系統群の間に関連性がほとんど認められないことから、DT104 相互間の水平伝達はほとんど起こっていないことが示唆された。(参照 170) この多剤耐性遺伝子に ESBL や AmpC 型 β -ラクタマーゼの遺伝子が含まれていたかは確認できなかった。

病原大腸菌で ESBL を産生する株に関する報告は、現時点で多くはない。しかしながら、欧州の 2011 年の報告では、ヒトの食中毒事例から分離された大腸菌 O104:H4 の ESBL 産生株は、牛との関連性は少なく、野菜等の汚染を介してヒトに感染したと考えられている。(参照 171) また、フランス及びドイツでは、ヒトから多く分離される CTX-M-15 β -ラクタマーゼ産生大腸菌が、牛や豚等から分離されたことが報告されている。(参照 172、173) また、フランスで重度の下痢で死亡した子牛の糞便から分離されたベロ毒素を産生する O111 は、CTX-M-15 β -ラクタマーゼを産生する株であったことが報告されている。(参照 126)

(5) 耐性選択圧

[Ⅲ. 1.]に記載した牛及び豚にセフキノムを使用した場合の薬物動態によると、投与された一部 (10%未満) が糞中に排泄される。このことから、硫酸セフキノムを有効成分とする動物用医薬品を使用した牛及び豚の腸管内で β -ラクタマーゼ産生菌が選択され、あるいは、プラスミド性の耐性因子が水平伝達される可能性がある。また、ESBL 等の β -ラクタマーゼを産生する特定のクローンを選択

11 アンピシリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリンに耐性を示す。

する可能性がある。

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

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

デンマークでは養豚におけるセフチオフル及びセフキノムの使用量が 2001 年 (24 kg) から急速に増加し、2007、2008 年には畜産における抗菌薬使用量の 1% (それぞれ 129、128 kg) に達した。2010 年 7 月から養豚におけるセファロスポリンの使用を自主的に禁止した。と畜場における豚糞便検体の ESBL 産生 *E. coli* 陽性率が、2009 年は 10.8% だったが、2011 年には 3.6% に減少した。また、養豚場レベルでも ESBL 産生 *E. coli* 陽性率が減少 (2010 年 : 11%、2011 年 : 0%) したことが報告されている。(参照 174) また、同国での豚を用いたアモキシシリン、セフチオフル及びセフキノム投与試験において、セフチオフル及びセフキノムの投与群の腸管内で CTX-M-1 β -ラクタマーゼ産生菌が選択的に増加した可能性があること等が報告されている。(参照 175)

国内ではセフキノムは JVARM の調査薬剤ではないが、セフキノムと交差耐性を示すセフチオフル又はセフォタキシムについて調査されている。セフチオフルナトリウム製剤は 1996 年から国内で販売されている。しかしながら、牛及び豚由来サルモネラ及び大腸菌では、セフチオフル又はセフォタキシム耐性菌が認められているものの、耐性率や MIC の範囲に大きな変動は認められておらず、感受性は維持されているものと考えられている。(参照 2) また、[IV. 1. (1)] に記載した、硫酸セフキノム製剤を使用した農場における牛由来株に対するセフキノム感受性調査では、セフキノム耐性株の割合は 0～5% であった。

(6) 多剤耐性等に関する知見

β -ラクタマーゼの遺伝子を保有するプラスミドは、アミノグリコシド、クロラムフェニコール、スルホンアミド、テトラサイクリン、トリメトプリム又は水銀イオン等の他のいくつかの薬剤に対する耐性遺伝子も保有する多剤耐性プラスミドが高い頻度で認められる。(参照 7、48、63、104、105、108～111、172、173)

国内においても、1999～2001 年に、JVARM によって国内の牛及び豚から分離された *S. Typhimurium* 107 株のうち 57 株 (牛 46/64 株、豚 11/35 株、鶏 0/8 株) が *S. Typhimurium* DT104 であったと報告されている。この *S. Typhimurium* DT104 に対する薬剤感受性試験では、57 株のうち 45 株 (牛 37/46 株、豚 8/11 株) が ACSSuT¹²耐性を示したが、セファゾリン、セフロキシム及びセフチオフ

¹² アンピシリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイク

ルに耐性を示すものはなかった。(参照 176)

また、第三世代セファロスポリンだけでなく、カルバペネム系抗生物質を分解することのできるカルバペネマーゼを産生するサルモネラについて、ヒト由来の KPC 型のクラス A β -ラクタマーゼが報告されているが、現時点では、牛からの分離報告例はない。(参照 62、63)

大腸菌では、NDM、OXA、IMP 型のカルバペネマーゼ産生大腸菌などが、食用動物、愛玩動物、野鳥等から分離されている。(参照 82、177) また、[Ⅲ. 5. (3)] のとおり、大腸菌の多剤耐性機構として、フルオロキノロン耐性大腸菌に CMY-2 型 β -ラクタマーゼ等のセファロスポリン耐性遺伝子が導入され多剤耐性となることが示唆されている。(参照 113)

V. 暴露評価に関する知見

暴露評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 2 に基づき、ヒトがハザードに暴露されうる経路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱の程度を推定し、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、牛及び豚が農場から出荷されてから、ヒトがこれらの畜産食品を入手し、摂取するまでとする。

1. 牛及び豚由来食品の消費量

牛及び豚由来畜産食品の需給の推移は表 40 のとおりである。(参照 178)

表 40 牛及び豚由来食品の年間 1 人当たり消費量 (純食料ベース)

品目	年	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
牛肉	消費量 (kg)	5.6	5.5	5.7	5.7	5.8	5.9	6.0	5.9	6.0
	自給率 (%)	43	43	43	44	43	42	40	42	41
牛乳・乳製品	消費量 (kg)	91.8	92.1	93.1	86.0	84.5	86.4	88.6	89.5	89.0
	自給率 (%)	68	67	66	70	71	67	65	65	64
豚肉	消費量 (kg)	12.1	11.5	11.5	11.7	11.5	11.7	11.9	11.8	11.8
	自給率 (%)	50	52	52	52	55	53	52	53	54

2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性

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

(1) サルモネラ

① ハザードの抵抗性、生残性及び増殖性

サルモネラの加熱抵抗性は、菌株や含まれる食品などの条件によって必ずしも同一ではないが、ほとんどのサルモネラは 60℃で 15 分の加熱で殺菌される。

(参照 179) サルモネラの発育可能最低温度は 5.2~6.8℃であるが、食品中では通常 10℃以上である。発育は食品の pH、食塩濃度、包装条件等により異なる。(参照 180)

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 181) 発育可能最低 pH は 4.05~4.25 である。有機酸の種類によっても発育可能 pH が影響をうける。塩酸では pH4.01 でも発育できるが、酢酸やプロピオン酸ではサルモネラの発育が強く抑制され、pH5.40~5.50 でなければサルモネラは発育しない。(参照 180)

凍結における生残性に関しては、鶏のと体を -37℃で急速冷凍した後に -21℃で保存した場合でも、本菌が 13 か月間生存していたという報告がある。(参照 181)

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 181)

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℃及び 32℃で顕著な菌数の増加が見られたが、4℃では増加が認められなかった。(参照 182)

本菌の発育が可能な条件は 8~45℃、水分活性 0.94 以上、pH4.5~9.0 とされており、増殖に至適な温度は 35~37℃、pH 領域は 6.5~7.5 である。また、低温条件では長期間生存できるが、高温には弱く、70℃以上の温度で死滅する。(参照 181)

牛及びその飼育環境から分離されたサルモネラを用いて、多剤耐性を示すことと熱への抵抗性の関係を調べた報告がある。米国で牛ひき肉から多く分離される 10 種の血清型のサルモネラ (Montevideo、Typhimurium、Anatum、Muenster、Newport、Mbandaka、Dublin、Reading、Agona 及び Give) について、多剤耐性 (アンピシリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン、アモキシシリン-クラブラン酸、カナマイシン、スルファメトキサゾール-トリメトプリム及びゲンタマイシン) を示す菌株と示さない菌株について熱に対する生残性を比較すると、55~70℃において、D 値¹³に有意な差は認められなかった。(参照 183)

牛肉及び牛ひき肉に、第三世代セファロスポリンを含む多剤耐性を示すサル

¹³最初に生存していた菌数を 1/10 に減少させる (つまり 90%を死滅させる) のに要する加熱時間 (D-value : Decimal reduction time)。

モネラの株及び感受性株を接種し、通常の食肉処理で実施される 3%乳酸、亜塩素酸水及び滅菌環境水等の処理をしたところ、多剤耐性を示す株と感受性株で各処理後の菌数に違いがなかったことから、多剤耐性株と感受性株では食肉処理に対する効果は同様であることが示唆されている。(参照 184)

② 生体外（人工培地等）におけるハザードの生存能力と分布の状況

サルモネラは亜種、血清型等によって恒温動物、変温動物を問わず様々な動物を宿主とする、人獣共通感染症の代表的な原因菌である。サルモネラは、感染動物の体内のみならずその排泄物を介して広く自然環境に分布している。(参照 179)

(2) 大腸菌

① ハザードの抵抗性、生残性及び増殖性

大腸菌の熱に対する抵抗性では、リン酸緩衝液中における D 値は 62.8℃で 24 秒、牛ひき肉中（脂肪 20%）における D 値は、50℃で 92.67 分、55℃で 19.26 分であった。(参照 184、185) なお、多剤耐性（セファロスポリン以外の 11 剤）を示す O157:H7 の牛ひき肉中における D 値は、55℃で 1.71 分であったとの報告がある。(参照 186)

酸に対する抵抗性では、本菌は各種の食品中で pH4.0 までは発育可能であるが、pH 2 の条件で 24 時間保存すると本菌は陰性となる。(参照 187)

凍結における生残性については、本菌を接種した食品を冷凍保存（-20℃で 9 か月間）した試験において、食肉の菌数は大きく増減しなかったものの、牛乳の菌数は徐々に減少したと報告されている。また、本菌を添加した食肉（ミノ、大腸、レバー）を冷凍保存（-30℃）した試験では、食肉の種類に関係なく、3 か月後には 1/10～1/100 の菌数となった。(参照 188、189)

乾燥に対する抵抗性では、水分活性 0.34～0.68、塩分濃度 0.5～3.0%の条件下で、5℃に保存した牛肉粉中の本菌は 8 週間後まで生存が確認されている。(参照 190)

増殖性については、発育温度領域は 8～46℃、発育塩分濃度領域は 0～6.5%、発育 pH 領域は 4.4～9.0、発育水分活性域は 0.95 以上とされており、特に、培養温度 25～43.5℃、塩分濃度 0.5～6.0%、pH5.5～7.0 で活発に増殖すると報告されている。(参照 191、192)

② 生体外（人工培地等）におけるハザードの生存能力と分布の状況

本菌は通常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 191)

本菌については、牛、豚、めん羊等のほ乳動物や鳥類の腸管内に存在している。

3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路

牛、豚及び生乳が農場から出荷され、消費者に摂取されるまでの経路の一例は表 41 のとおりで、とさつ・加工から調理等までの詳細な過程の一例は表 42 のとおりである。

農場では、家畜伝染病予防法（昭和 26 年法律第 166 号）に基づく飼養衛生管理基準により、家畜の伝染性疾病の予防が図られるとともに、家畜生産段階における HACCP の考え方が取り入れられ、家畜の生産段階における衛生管理ガイドライン（2002 年）や畜産農場における飼養衛生管理向上の取組認証基準（農場 HACCP 認証基準）（2009 年）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 193）

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。また、平成 26 年 4 月に改正されたと畜場法施行規則において、と畜業者等の講ずべき衛生措置の基準が改正され、従来の基準に加え、新たに HACCP を用いて衛生管理を行う基準が規定された。（参照 194）

生食用牛肉については、2011 年 10 月に、食品衛生法に基づく規格基準が策定され、肉塊の表面から深さ 1 cm 以上の部分までを 60℃で 2 分間以上加熱する方法、又はこれと同等以上の効果を有する方法で加熱殺菌を行うことや腸内細菌科菌群が陰性でなければならないこと等が規定された。更に 2012 年 7 月には、牛肝臓の生食用としての販売・提供は禁止された。（参照 195、196）豚の食肉については、2015 年 6 月に食品衛生法に基づく規格基準の改正により、飲食店等において生食用としての提供が禁止された。（参照 197）

表 41 牛、豚及び牛乳が農場から出荷され摂取されるまでの経路
(一例)

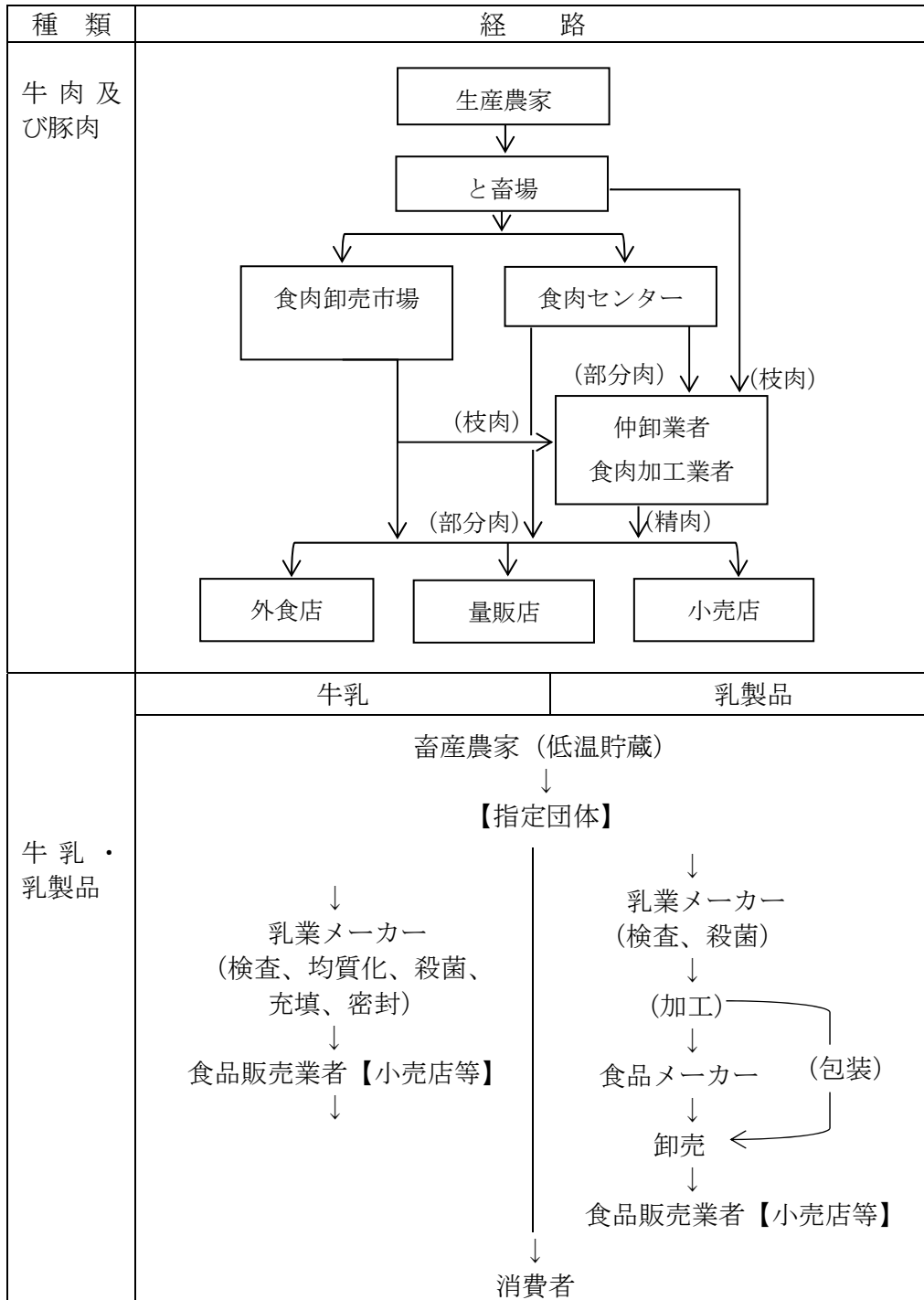


表 42 牛、豚及び牛乳における主な処理過程 (一例)

処理過程	牛	豚	牛乳
とさつ・加工	受付・係留【と畜場】 ↓ 生体検査 ↓	受付・搬入【と畜場】 ↓ 生体検査 ↓	受入・検査【乳処理場】 ↓ 清浄化

	とさつ（スタンニング、放血） ↓ 解体（内臓摘出） ↓ 内臓検査 ↓ 剥皮作業 ↓ 背割り作業等 ↓ 枝肉検査 ↓ 枝肉洗浄等 ↓	とさつ（電殺、放血、前処理） ↓ 解体（内臓摘出） ↓ 内臓検査 ↓ 剥皮作業 ↓ 背割り作業等 ↓ 枝肉検査 ↓ トリミング、枝肉洗浄 ↓	↓ 冷却 ↓ 貯乳 ↓ 予備加熱、均質化、殺菌、冷却 ↓ 充填、検査 ↓
保管	冷蔵保管	冷蔵保管	冷蔵保管

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細菌に汚染される可能性

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

また、生乳の汚染の可能性としては、ハザードに汚染された腸管内容物である糞便による汚染が考えられるが、いずれの菌も、牛乳の殺菌条件である 63℃で 30 分間、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法での加熱処理（国内では 120～135℃で 1～3 秒が主流）により排除されるものと考えられる。また、乳製品についても牛乳と同等の加熱殺菌されたものを製造・加工に用いており、ハザードは排除されるものと考えられる。

(2) ハザードとなりうる細菌による牛及び豚由来食品の汚染状況

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

① と畜場

a. 搬入

国内のと畜場の牛及び豚からのサルモネラの分離率を表 43 にまとめた。

サルモネラは、牛からの分離に関してほとんど報告されていないが、豚については牛よりも多くの報告がある。（参照 141、198～203）

表 43 国内のと畜場に搬入された牛及び豚から分離されたサルモネラの分離率

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

と畜場に搬入された牛の腸管出血性大腸菌汚染実態調査によると、農場での汚染を表す腸内容物での O157 分離率は、2004 年以降 10% を超える事例が報告されている。O26 及び O111 の分離率は低いことが報告されている。(参照 179)

2004 年～2006 年に、と畜場への搬入牛を対象とした、O157 及び O26 の保菌状況に関する全国規模で実施された調査において、O157 については 53 頭由来 92 株、O26 については 12 頭由来 22 株を対象として、セフトキシムを含む 12 薬剤について薬剤感受性試験を実施した。その結果、セフトキシムに耐性を示すものはなかった。(参照 204) 一方で、2000～2009 年に、福岡市のと畜場に搬入された牛及び豚の直腸便各 50 検体について、ESBL 産生菌の実態調査を行ったところ、ESBL 産生菌の検出率は 10% 以下で CTX-M-1 型及び CTX-M-9 型 β -ラクタマーゼ遺伝子が検出されたとの報告がある。(参照 205)

b. 枝肉

サルモネラについて、2004～2005 年の国内の調査では、牛枝肉 25 検体中 1 検体 (4%) がサルモネラ陽性だったとの報告がある。また、牛枝肉等の腸管出血性大腸菌の汚染状況は、2003～2006 年では 0.3～5.2% と報告されている。(参照 179)

2007 年 10 月から 2008 年 11 月に国内の食肉処理場に搬入された 272 農場 738 頭の豚を対象とした枝肉拭き取り調査においては、サルモネラの陽性率が 2.7～4.5% だったとの報告がある。(参照 206)

② 食肉処理・加工段階

過去 30 年間における、我が国を含む世界各国の牛肉の志賀毒素産生性大腸菌 (STEC) 汚染に関するデータをまとめて考察した論文によると、食肉加工場内の牛肉の O157 汚染率は施設ごとの差が大きく、0.01~43.4%であった。(参照 179)

③ 流通・消費・販売

厚生労働省が実施している、市販流通食品 (牛及び豚ひき肉) を対象にした食中毒菌の汚染実態調査における、サルモネラ属菌及び大腸菌の検出状況は表 44 のとおりである。(参照 207)

表 44 国内各地の食肉販売店の牛及び豚ひき肉におけるサルモネラ属菌及び大腸菌の検出状況

調査年		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
サルモネラ属菌									
牛ひき肉	検体数	127	146	137	114	115	102	99	55
	陽性検体数	2	2	3	1	0	3	1	1
	陽性率 (%)	1.6	1.4	2.2	0.9	0	3	1.0	1.8
豚ひき肉	検体数	167	190	177	165	174	144	136	119
	陽性検体数	4	9	7	5	3	2	4	5
	陽性率 (%)	2.4	4.7	4.0	3.0	1.7	1.4	2.9	4.2
大腸菌									
牛ひき肉	検体数	127	146	137	114	115	102	99	10
	陽性検体数	74	94	88	70	70	67	58	7
	陽性率 (%)	58.3	64.4	64.2	61.4	60.9	65.7	58.6	70.0
豚ひき肉	検体数	167	190	177	165	174	144	136	15
	陽性検体数	123	120	139	116	124	99	94	10
	陽性率 (%)	73.7	63.2	78.5	88.4	85.9	68.8	69.1	66.7

また、表 45 に示すように、国内のと畜場及び食肉加工工場における牛肉及び豚肉のサルモネラの検出状況について報告されているが、いずれもその陽性率は牛肉で 0~1.9%、豚肉で 0~11.1%であった。(参照 198、200、208~211)

表 45 国内で小売されている牛肉及び豚肉から分離されたサルモネラの陽性率

分離年	試料	試料採取場所	検体数	サルモネラ	
				陽性数	陽性率 (%)
1990 年以前	牛肉	と畜場、食料品店、 食肉販売店	52	1	1.9
	豚肉		94	3	3.2
1988~1992 年	牛肉	食肉販売店	48	0	0
	豚肉		135	15	11.1
1999~2001 年	牛肉	市販	22	0	0
	豚肉		15	0	0
2001 年	牛ひき肉	食肉販売店	50	0	0
	豚ひき肉		50	0	0

1998～2005年	牛肉	食料品店及び食品 加工工場	97	1	1.1
	豚肉（ミンチ）		60	1	1.7
1998～2005年	牛肉	食肉販売店	134	0	0
	牛肉・豚肉		40	0	0
	豚肉		183	4	2.2
	豚肉・鶏肉		1	0	0

2006～2008年に実施された、食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」において、国内の大手量販店で購入した、国産の加熱調理等がされていないパック詰めされた牛肉及び豚肉から大腸菌等を分離し薬剤感受性試験を行った結果は表46のとおりである。（参照212）

表46 国内で小売されている国産の牛及び豚肉から分離された大腸菌の薬剤感受性試験結果

	薬剤	検体	試験 菌株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	耐性 菌株数	耐性率 (%)
2006	CEZ	牛肉	6	2～32	2	32	0	0
		豚肉	13	2～4	2	4	0	0
	CTF	牛肉	6	0.5～1	1	1	0	0
		豚肉	13	0.5～1	0.5	0.5	0	0
2007	CEZ	牛肉	59	1～256	2	16	5	8.5
		豚肉	19	1～4	2	4	0	0
	CTF	牛肉	59	0.25～1	0.5	1	0	0
		豚肉	19	0.5～1	0.5	1	0	0
2008	CEZ	牛肉	36	1～64	2	4	2	5.6
		豚肉	71	1～<512	2	4	1	1.4
	CTF	牛肉	36	0.25～2	0.5	1	0	0
		豚肉	71	<0.125～2	0.5	1	0	0
2014	CEZ	牛ひき肉	52	$\leq 1 \sim > 128$	≤ 1	2	4	7.7
		豚ひき肉	73	1～<512	2	2	0	1.4
	CTX	牛ひき肉	52	$\leq 1 \sim 4$	≤ 1	≤ 0.5	3	5.8
		豚ひき肉	73	<0.125～2	≤ 0.5	≤ 0.5	0	0

注) CEZ : セファゾリン (ブレイクポイントは $32 \mu\text{g}/\text{mL}$)、CTF : セフチオフル (ブレイクポイントは $8 \mu\text{g}/\text{mL}$)、CTX : セフトキシム (ブレイクポイントは $4 \mu\text{g}/\text{mL}$)

ESBL 産生菌については、2010年に、東京都が、国内で収去あるいは購入した輸入牛肉 8 検体、国産牛内臓肉 18 検体及び豚肉 19 検体（国産 5 検体及び輸入 14 検体）から ESBL 産生大腸菌の検出及び遺伝子型別を行った。その結果、国産牛内臓肉由来の 3 検体から、CTX-M-1 型 β -ラクタマーゼ遺伝子を保有する糞便系大腸菌群が検出されたが、その他の国産及び輸入の牛肉及び豚肉からは検出されなかった。（参照127）

(3) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

スウェーデンの報告で、長期療養施設における ESBL 産生大腸菌の集団発生事

例（原因不明）では、患者の糞便から ESBL 産生大腸菌が 4 年以上分離され続けることが報告されている。（参照 213）この他、ESBL 産生大腸菌の感染患者では、ESBL 産生大腸菌が長期間糞便から分離されることが報告されている。（参照 213、214、215、216、217、218）

VI. 影響評価に関する知見

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

1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病

(1) サルモネラ感染症

① 発生原因及び発生状況

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。

本症の発生には、一般に 10 万～数 100 万個が必要と考えられてきたが、サルモネラ食中毒事例において摂取菌数が判明している事例中、最も低い菌数はチョコレートを原因とした事例の 4.3 MPN¹⁴/100g であるなど、*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、感染菌数について腸管出血性大腸菌との大きな違いはないとされている。（参照 179）

原因食品が特定された事例（1987～1999 年）では、鶏卵の使用頻度が全体の 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 219、220）食品安全委員会は 2011 年 8 月に「生食用食肉（牛肉）における腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌」において、サルモネラ属菌食中毒の原因と特徴についての知見を整理している。その概要は次のとおり。厚生労働省から提出されたデータによると、2000～2009 年の 10 年間に発生したサルモネラ属菌による食中毒について、原因食品別の発生状況は、原因食品の判明したものでは、「卵類及びその加工品」及び「肉類及びその加工品」がそれぞれ 2.5% 及び 2.2% となっている¹⁵。このうち食肉の種類を分析すると、当該 10 年間の合計では、鶏肉が 34.5% と最も多く、次

¹⁴ 一般的に菌数が少ないと思われる検体中の菌数を確率論的に推計する方法で、最確数（Most Probable Number の略）という。検体の階段希釈液を 3 本または 5 本ずつの培地に接種して「陽性」の出現率から菌数を推計する。

¹⁵ 2000～2009 年の合計 2,478 件の内訳（件(%)）は、複合調理食品 193(7.8)、卵類及びその加工品 165(6.7)、菓子類 61(2.5)、肉類及びその加工品 61(2.2)、野菜及びその加工品 26(1.0)、穀類及びその加工品 20(0.8)、魚介類及びその加工品 19(0.8)、乳類及びその加工品 5(0.2)、その他・食品特定 38(1.5)、その他・食事特定 509(20.5)、不明 1,387(56.0)。

いで牛肉（14.5%）、豚肉（9.1%）となっている。（参照 179）

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 221、222）また、生食用食肉（牛肉）については、[V. 3.]で述べたとおり規格基準が策定された。（参照 195）

食中毒統計におけるサルモネラ属菌による食中毒は、2004～2013年の10年間で患者数は約 24,000名、死者数は7名と報告されている。発生件数、患者数ともに2000年以降減少傾向にあり、2013年にはそれぞれ2000年の約19%、約2.7%という状況にある。（参照 223）

また、2004～2013年の間に、人口動態統計において死因がサルモネラによる腸管感染症となっている死亡者数¹⁶は67名と報告されている。（参照 224）

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 225、226）

（2）大腸菌感染症

① 発生原因及び発生状況

食品を介してヒトに伝達された大腸菌がヒトの腸内細菌叢として定着し、医療環境等を汚染して感染症の原因となったという直接的な知見は、現在までのところ得られていないが、近年、大腸菌等のグラム陰性桿菌で、ESBL等の各種β-ラクタマーゼを産生する株が増加し、治療難渋化の原因となっている。（参照 227、228）ESBL産生大腸菌は、院内感染起因菌として様々な臨床材料や病院内の環境から分離される。1998～2002年のヒトの医療分野における国際的な薬剤耐性菌サーベイランスであるSENTRY薬剤耐性サーベイランスプログラムの結果では、日本において臨床現場で分離された大腸菌のうち、ESBL産生大腸菌の占める割合は2.4%であった。（参照 229）しかし、ESBLの検出頻度は病院ごと、地域ごとに異なる。近年、ESBL産生大腸菌のうち、CTX-M型β-ラクタマーゼ産生株が世界の主流となっているが、これは環境から家畜、そしてヒトにまで広く分布している。CTX-M型β-ラクタマーゼ産生株が他のβ-ラクタマーゼ産生株と大きく異なる点は、院内のみならず市中からも分離さ

¹⁶ 厚生労働省人口動態統計において、基本死因分類が「A02 その他のサルモネラ感染症」となっているもの。当該分類には、細分類として「A02.0 サルモネラ腸炎」、「A02.1 サルモネラ敗血症」、「A02.2 局所的サルモネラ感染症」、「A02.8 その他明示されたサルモネラ感染症」及び「A02.9 サルモネラ感染症、詳細不明」が含まれる。

れることである。(参照 56)

大腸菌による感染症は、尿路感染症、創傷・手術創感染、肺炎、敗血症等多岐にわたる。尿路感染症は主として細菌の上行性感染による。原因菌の大半は腸管由来の細菌であり、全体として外尿道口の汚染を受けやすい女性の頻度が高い。尿路感染症の起因菌のうち、もっとも頻度が高いのが大腸菌である。(参照 230)

② 重篤度

ESBL 産生大腸菌が糞便等から検出された場合であっても、感染防御能力の正常な人では腸炎等を発症することはない。ESBL 産生大腸菌の感染が問題となるのは、細菌に対する抵抗力が弱っている白血病等の血液疾患やがん等の手術後の患者、未熟児、慢性の呼吸器疾患等で長期間入院している高齢の患者の中で、肺炎や敗血症等の細菌感染症を発症した場合である。ESBL 産生菌による感染症にかかった場合、大腸菌等のグラム陰性桿菌はエンドトキシンを産生するため、これによる敗血症はエンドトキシンショックを引き起こす。(参照 228) 有効な抗菌薬による治療に切り替えないと死亡につながる危険性があるが、早期に適切な治療を行えば死亡率を減少させることが可能である。(参照 231)

ESBL 産生大腸菌による尿路感染症に関しては、腎盂腎炎などを続発しない限り通常では敗血症等の重篤な病態に至る例は少ない。(参照 231) しかし、国内では、第一選択薬として用いられた抗菌剤が効かずに敗血症性ショックに陥ったという症例も報告されている。(参照 228)

2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するセファロsporin系抗生物質による治療

(1) 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 121)

② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

ハザードである薬剤耐性サルモネラによって本症が発症し、その治療薬としてセファロスポリン系抗生物質が投与された場合、治療期間が長引いたり、重症化する等の悪影響を及ぼす可能性は否定できない。しかし、本症のような感染性胃腸炎に対しては対症療法が優先されていることや、フルオロキノロン系抗菌性物質やホスホマイシン等の第一選択薬と系統が異なるため、お互いが代替治療薬として補完しあうと考えられること等から、本症の起因菌が薬剤耐性菌であったとしても、治療は可能であると考えられる。ただし、*S. Typhimurium* において、アンピシリン耐性を示す株が少なくない他、フルオロキノロン系抗菌性物質や第三世代セファロスポリンに高度耐性を示す株等が分離されていることが危惧される。(参照 63、142、162)

(2) 大腸菌感染症

① 治療方針及び第一選択薬

ESBL 産生大腸菌が患者から分離された場合、それが感染症の原因となっているのか、単に定着しているのかを見極める必要がある。その上で、総合的に治療の必要性を判定する。ESBL 産生大腸菌による感染症治療の第一選択薬は、セファマイシン系、オキサセフェム系やカルバペネム系抗生物質である。フルオロキノロン系抗菌性物質も有用な抗菌薬であるが、ESBL 産生株はフルオロキノロン系抗菌性物質にも同時に耐性を示す菌株が多い。(参照 56) また、尿路感染症においては、フルオロキノロン系抗菌性物質及び新経口セフェム系抗生物質が第一選択薬である。(参照 230)

② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

大腸菌による感染症の治療薬として、第三世代セファロスポリン以外にも推奨薬がある。しかし、尿路感染症の治療においては第三世代セファロスポリンも第一選択薬とされており、起因菌の薬剤感受性が特定されていない時点で第三世代セファロスポリンが使用される可能性がある。その際、起因菌がハザードである薬剤耐性大腸菌であった場合には、症状の重篤化、治療期間が長引く等の悪影響を及ぼす可能性は否定できない。(参照 227)

3. ヒト臨床分野におけるセファロスポリン耐性菌の状況等

セフキノムが牛及び豚に使用された場合に選択される薬剤耐性菌（ハザード）が、ヒト臨床分野における耐性菌の発現に対して、どの程度影響を及ぼしているかは不明であるが、ヒト臨床分野におけるセファロスポリン耐性菌の検出状況が調査されている。

日本において 1994~2002 年に、ヒトから分離されたサルモネラのセファロスポリン系抗生物質の耐性率は、0~3.7%以下であることが報告されている(表 47)。(参照 233~237)

1995～2004年に、ヒト臨床材料から分離されたサルモネラ 483 株のうち、1 株がセフトキシムに耐性だったとの報告がある。(参照 200)

表 47 1994～2007 年のヒト臨床由来サルモネラのセファロスポリン系抗生物質に対する薬剤耐性の状況 (日本)

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

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

日本において 1994～2002 年に、ヒトから分離された大腸菌のセファロスポリン系抗生物質の耐性率は、0.3～39.9%以下であることが報告されている (表 48)。(参照 142、162、161、233、234) また、2004、2006 及び 2009 年に、ヒトから分離された大腸菌のセフェピムに対する MIC が報告されている (表 49)。(参照 238～240)

2008 年～2014 年の、厚生労働省の院内感染対策サーベイランス (JANIS) の検査部門【CLSI 2007 版】の調査結果では、大腸菌における臨床検体分離株のセファロスポリン系抗生物質の耐性率は、3～33.3%であった (表 50)。(参照 241)

表 48 1994～2007 年のヒト臨床由来大腸菌のセファロスポリン系抗生物質等に対する薬剤耐性の状況 (日本) (参照 142、162、161、233、234)

薬剤名	1994年	1996年	1998年	2000年	2002年	2004年	2007年
調査株数	387	357	363	504	696	1,105	743
CEC	15.2	9.5	8.3	10.1	8.2	8.8	13.7
CTM	5.7	3.4	0.3	2.4	4.6	4.7	11.3
CDR	11.1	7.6	7.4	9.5	8.0	8.1	12.9
CVA/AMPC				26.8	39.9	10.3	7.5
CAZ						0.7	2.2
CTX						1.6	6.6

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

表 49 2004、2006、2009 年のヒト臨床由来大腸菌のセフェピムに対する MIC (日本) (参照 238～240)

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

2006	141	≤ 0.06~>128	≤ 0.06	0.12
2009	125	≤ 0.06~>128	≤ 0.06	1

表 50 2008～2014 年のヒト臨床由来大腸菌のセファロスポリン系抗生物質等に対する薬剤耐性の状況（日本）¹⁾（参照 241）

薬剤名		2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年	2014年
CEZ	調査株数	71,481	83,245	88,399	122,803	141,589	161,397	181,169
	耐性率 (%)	19	20	22	24.4	26.2	26.9	27.3
CTX	調査株数	59,911	69,082	70,315	99,543	113,383	124,473	142,592
	耐性率 (%)	9	10	13	14.8	16.6	17.8	12.6
CAZ	調査株数	71,606	83,864	88,015	123,606	142,470	161,163	180,022
	耐性率 (%)	3	3	4	3.6	5.2	5.5	3.7
CFPM	調査株数						81,456	130,908
	耐性率 (%)						10.9	12.9

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

1) CLSI 2007 版

ヒト由来臨床分離株に対するセフキノムの抗菌力は表 51 に示すとおりであった。

E. coli（ceftriaxone 耐性株：北米、南米、欧州）、*K. pneumoniae*（ceftriaxone 耐性株：北米、南米、欧州）でセフキノムに耐性が認められた。また、緑膿菌（*Pseudomonas aeruginosa*）（欧州）、Methicillin susceptible *S. aureus*（欧州）、Methicillin resistant *S. aureus*（欧州、米国）及び *Enterococci*（欧州）において、高い値の MIC を示す株が認められた。なお、参照した文献はいずれもブレイクポイントの記載はなかった。（参照 5、242～244）

表 51 ヒト由来臨床分離株に対するセフキノムの MIC

菌種（分離地域）	株数	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
<i>E. coli</i> (日本)	27	0.012～0.10	0.05	0.10
<i>E. coli</i> (欧州)	40	< 0.006～0.781	0.049	0.391
<i>E. coli</i> (米国)	30	0.015～0.5	0.06	0.12
<i>E. coli</i> , ceftriaxone 感受性株 (北米、南米、欧州)	52	≤ 0.03～1	0.06	0.25
<i>E. coli</i> , ceftriaxone 耐性株 (北米、南米、欧州)	30	1～>32	>32	>32
<i>Salmonella</i> spp. (日本)	27	0.025～1.56*	0.10	0.20
<i>Salmonella</i> spp. (欧州)	38	0.049～0.391	0.098	0.195
<i>Salmonella</i> spp. (米国)	15	0.06～0.5	0.12	0.25
<i>Klebsiella</i> spp. (欧州)	40	0.024～12.5	0.049	0.391
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (米国)	30	0.03～0.5	0.06	0.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , ceftriaxone 感受性株 (北米、南	48	≤ 0.03～0.5	0.06	0.5

米、欧州)				
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , ceftriaxone 耐性株 (北米、南 米、欧州)	50	0.5~>32	8	>32
<i>Enterobacter</i> spp. (欧州)	40	0.049~6.25	0.098	0.781
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (欧 州)	100	0.391~50	6.25	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (米 国)	25	2~32	4	8
Methicillin susceptible <i>Staph.</i> <i>aureus</i> (欧州)	40	0.195~25	0.781	1.563
Methicillin susceptible <i>Staph.</i> <i>aureus</i> (米国)	20	0.5~4	1	2
Methicillin resistant <i>Staph.</i> <i>aureus</i> (欧州)	30	1.563~50	12.5	25
Methicillin resistant <i>Staph.</i> <i>aureus</i> (米国)	20	1~16	2	8
<i>Streptococcus</i> spp. (欧州)	36	≤0.006~0.781	<0.006	0.024
<i>Enterococci</i> (欧州)	40	1.0~64	4.0	32

* MIC 1.56 µg/mL は 1 株

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、特定したハザードの定性的な評価を実施した。

各評価に当たっては、原則として、表 52 に示した考え方に基づき、主に三つの判断項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、総合的に評価することとした。

表 52 発生評価、暴露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方

	判断項目	評価区分	
発 生 評 価	① ハザードの出現に係る情報（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）が懸念されるか	「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」	「小」3 項目	「無視できる程度」：ハザードが選択される可能性及びその程度は無視できる程度である。
暴 露 評	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。

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	「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。
	③ その他要因（代替薬の状況、医療分野の薬剤耐性の状況等）が懸念されるか		
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい（①は該当する）「大」 ○懸念が中程度（①はどちらか一方のみ該当する）「中」 ○懸念が小さい（①はどちらも該当しない）「小」	「大」0項目かつ「中」1項目	「低度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があるが、その程度は小さい。
「小」3項目		「無視できる程度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度は無視できる程度である。	

2. 発生評価について

(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）

サルモネラ及び大腸菌におけるセファロsporin耐性に大きく影響するのはプラスミド上のβ-ラクタマーゼ遺伝子であり、これらが細菌間で伝達され、薬剤耐性菌の選抜を助長する可能性があると考えた（それぞれ懸念は中程度）。

(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布

JVARM においてセフキノムは調査対象抗菌性物質ではなく、セフキノムに対する健康家畜由来細菌の薬剤感受性は調べられていない。セフキノムと交差耐性を示すセフチオフル又はセフォタキシムについて JVARM で調査されており、牛及び豚由来サルモネラ及び大腸菌では、耐性菌が認められているものの、耐性率や MIC の範囲に大きな変動は認められておらず、感受性は維持されているものと考えた（それぞれ懸念は小さい）。

(3) 発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）

牛及び豚に使用する硫酸セフキノムを有効成分とする注射剤の薬物動態試験では、尿中排泄が主であった等の結果が得られている。

同製剤については、承認事項における使用期間や使用方法の限定、法令による獣医師の関与の義務付け等の適正使用の確保のための措置、市販後における耐性菌の状況に関する調査・報告等の義務付けが措置されている。セフキノムは全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査における調査対象薬剤ではないが、セフキノムと交差耐性を示すセフチオフル又はセフォタキシムについて調査されている。

以上のことから、適切に使用される限りにおいて、薬剤耐性のサルモネラ及び大腸菌の発生について、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないものと考えた（それぞれ懸念は小さい）。

(4) 発生評価の結果

発生評価の結果を表 53 に示した。サルモネラ及び大腸菌について、薬剤耐性菌が選択される可能性があるが、牛及び豚に硫酸セフキノムを有効成分とする注射剤が適切に使用される限りにおいて、その程度は低度と考える。

表 53 発生評価の内容

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

3. 暴露評価について

(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

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

(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

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

サルモネラについては、牛肉及び豚肉における陽性率は低く、第三世代セファロスポリン耐性菌の割合は更に低い。大腸菌については、陽性率が概ね 60%と比

較的高いが、第三世代セファロスポリン耐性菌の割合は低い。牛肉及び豚肉が適切に管理される限りにおいては、薬剤耐性のサルモネラ及び大腸菌による汚染は少ないと考えた（それぞれ懸念は小さい）。

（3）暴露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）

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

（4）暴露評価の結果

暴露評価の結果を表 54 に示した。サルモネラ及び大腸菌について、薬剤耐性菌による暴露を受ける可能性があるが、一般的な食中毒対策等により、牛及び豚由来食品が適切に管理及び消費される限りにおいては、暴露の程度は低いと考えた。

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

表 54 暴露評価の内容

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

4. 影響評価について

（1）当該疾病治療における重要度

食品安全委員会が決定した「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において、第三及び第四世代セフェム系抗生物質は、「ランク I（きわめて高度に重要）」とされている。また、第三世代セファロスポリンは、サルモネラ感染症に対して用いられることが多い（ランク I かつ推奨薬、どちらも該当）。大腸菌感染症については、尿路感染症の場合は推奨薬とされている（ランク I かつ推奨薬、どちらも該当(尿路感染症のみ)）。

（2）当該疾病の重篤性

サルモネラ感染症については、食品を介した感染症の発生数が多いとともに、

症状が重篤化する可能性は否定できないと考えた（懸念は大きい）。

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

（3）影響評価に係るその他要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等）

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

大腸菌による感染症の治療薬として、セファロスポリン系抗生物質以外にも推奨薬がある。尿路感染症については第三及び第四世代セファロスポリンが推奨薬とされているが、系統の異なる代替薬も存在する。硫酸セフキノム製剤が牛及び豚に使用された場合に選択される薬剤耐性大腸菌が、ヒト臨床分野における耐性菌の検出に対して、どの程度影響を及ぼしているかは不明であるが、医療分野における第三世代セファロスポリンへの耐性率が近年上昇している（懸念は中程度）。

（4）影響評価の結果

影響評価の結果を表 55 に示した。

医療分野における現状を総合的に考慮すると、薬剤耐性のサルモネラ及び大腸菌に起因する感染症に対する第三及び第四世代セファロスポリンの治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は、サルモネラについては高度、大腸菌については中等度であると考えた。

表 55 影響評価の内容

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

5. リスクの推定について

（1）リスクの推定の考え方

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

リスクの推定に当たっては、原則として、表 56 に示した考え方に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価の結果を踏まえ、総合的に判断することとした。

なお、影響評価において極めて重篤性が高いと考えられる悪影響が懸念される場合等にあつては、表 56 の考え方にかかわらず、影響評価の結果の重み付けを高くすること等、リスクを総合的に推定することが必要であるとする。

表 56 リスクの推定の判断の考え方

評価項目			リスクの推定の区分
①発生評価	②暴露評価	③影響評価	
◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	
・スコア合計 8～9			高度：ハザードによるリスクは大きい。
・スコア合計 5～7			中等度：ハザードによるリスクは中程度である。
・スコア合計 2～4			低度：ハザードによるリスクは小さい。
・スコア合計 0～1			無視できる程度：ハザードによるリスクは無視できる程度である。

(2) リスクの推定の結果

① サルモネラ

サルモネラについては、牛及び豚に硫酸セフキノム製剤を使用することによりハザードである薬剤耐性サルモネラが選択される可能性があり、牛及び豚由来サルモネラではβ-ラクタマーゼ産生菌が報告されているが、全体的にはMIC分布に大きな変動は認められず、硫酸セフキノム製剤が適正に使用される限りにおいて、発生評価としては「低度」と判断した。

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

影響評価としては、第三及び第四世代セフェム系抗菌性物質が「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において「ランク I（きわめて高度に重要）」とされていること、また、系統の異なる代替薬は存在するもののサルモネラ感染症に用いられることが多いこと、更に、当該感染症の重篤性から、影響評価としては「高度」と判断した。

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、薬剤耐

性サルモネラによるリスクは「中等度」と判断した（表 57）。

② 大腸菌

大腸菌については、牛及び豚に硫酸セフキノム製剤を使用することによりハザードである薬剤耐性大腸菌が選択される可能性があり、牛及び豚由来大腸菌ではβ-ラクタマーゼ産生菌が報告されているが、全体的には MIC 分布に大きな変動は認められず、硫酸セフキノム製剤が適正に使用される限りにおいて、発生評価としては「低度」と判断した。

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

影響評価としては、第三及び第四世代セフェム系抗菌性物質が「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において「ランク I（きわめて高度に重要）」とされていること、また、系統の異なる代替薬は存在するものの大腸菌による尿路感染症に対する推奨薬とされていることから、「中等度」と判断した。

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、薬剤耐性大腸菌によるリスクは「低度」と判断した（表 57）。

表 57 リスクの推定の内容

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

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

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

た。

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

Ⅷ. その他の考察

1. リスク管理措置の徹底について

硫酸セフキノム製剤及びこれと同系統のセフチオフル製剤は、国内においてはそれぞれ 2001 及び 1996 年から使用されている。いずれも医薬品医療機器等法に基づき細菌性肺炎等の治療を目的に使用される動物用医薬品（要指示医薬品）であり、更に使用上の注意事項として、用法・用量を厳守すること、第一次選択薬が無効の症例に限り使用すること、感受性を確認した上で適応症の治療に必要な最小限の期間の投与とすること等が規定されている。また、ハザードとなりうる細菌であるサルモネラ及び大腸菌について、JVARM における国内の健康家畜（牛及び豚）から分離された株に対するセフォタキシムの MIC 及び耐性率に大きな変動は認められず、感受性は維持されていると考えられた。また、国産の牛肉及び豚肉におけるサルモネラの陽性率は低く、食中毒統計におけるサルモネラ属菌による食中毒は減少傾向にある。更に、ヒトにおけるサルモネラ及び大腸菌による感染症に対する治療薬として、フルオロキノロン系抗菌性物質等も使用可能である。

一方で、牛及び豚に対する硫酸セフキノム製剤の使用により、これらの家畜の腸管内で耐性菌の選択及びプラスミドによる耐性の伝達が懸念される。グラム陰性菌であるハザードにおいて、セフキノムに対する耐性化の要因として細菌学的及び臨床的に主に問題となる耐性機序は ESBL や AmpC 等の β -ラクタマーゼ産生である。これらの β -ラクタマーゼに関する薬剤耐性遺伝子はプラスミド等の遺伝因子上に存在することが多い。更にこれらの β -ラクタマーゼ産生菌に対して多くのセファロスポリン系抗生物質は無効となる。食品安全委員会の「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において、第三世代及び第四世代セフェム系抗菌性物質は、「I：きわめて高度に重要」にランク付けされている。また、硫酸セフキノム製剤が牛及び豚に使用された場合に選択される薬剤耐性大腸菌の医療分野への影響は不明であるが、医療分野におけるセフォタキシムに対する耐性率が上昇している。

硫酸セフキノム製剤は牛及び豚の治療を目的に限定的に使用されるものであるが、医療分野での重要性等を踏まえ、現在の適正使用の確保のための措置を徹底すると共に薬剤耐性菌に関する情報収集等のリスク管理措置を強化し、引き続き現場での安易な使用を避けることが必要であると考ええる。

2. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて

JVARM における健康家畜由来細菌のモニタリングについては、2007 年までは、国内の都道府県を 4 ブロックに分けて、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。また、2012 年度から、と畜場における薬剤耐性菌のモニタリングを開始したところである。

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

また、食品－ヒトにおける全国的モニタリング体制の構築により、家畜等における耐性菌の出現とヒトから分離される耐性菌の比較解析を行い因果関係の解明を行うことも重要である。今回、発生評価において、セフキノムがJVARMの調査対象薬剤ではないことから、セフキノムと交差耐性を示すセフチオフルに対する耐性率等のデータにより国内の健康家畜由来サルモネラ及び大腸菌における薬剤感受性を評価した。更に、分離された薬剤耐性菌の薬剤耐性決定遺伝子の保有状況については検査されていなかった。セフキノム等のセファロスポリン系抗生物質に対する主な耐性機序は、ESBLやAmpC等の β -ラクタマーゼであることから、一連のモニタリング調査において分離された薬剤耐性菌の遺伝子解析等による薬剤耐性決定因子の保有状況等の詳細な情報は、因果関係の解明にあたり有用な情報である。

以上より、引き続き、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・監視することが必要である。

更に、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、サンプリング方法、抗菌性物質、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

評価対象動物用医薬品についての再審査においては、現時点において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。また、同動物用医薬品の事項変更承認後、特に市販後の耐性状況のデータ等を踏まえたリスク評価が必要とされる。

したがって、引き続き、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、医薬品医療機器等法に基づく再審査時のみならず必要に応じ、それらの情報に基づき改めて評価を実施する必要があると考える。

<別紙 検査値等略称>

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

<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. 食品安全委員会. 牛及び豚に使用するセフトオフル製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2015.
3. ヘキスト社. Cefquinome sulfate, sterile. Scientific Data. (未公表)
4. Merck Index, 15th Edition. 2013: p.341, p.343-346.
5. Limbert M, Isert D, Klesel N, Markus A, Seeger K, Seibert G, et al. Antibacterial activities *in vitro* and *in vivo* and pharmacokinetics of cefquinome (HR 111V), a new broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1991; 35: 14-19.
6. Bryskier A. New concepts in the field of cephalosporins: C-3' quaternary ammonium cepheems (Group IV). *Clinical Microbiology and Infection*. 1997;3 (Suppl1): S1-S6.
7. Batchelor M, Threlfall EJ, Liebana E. Cephalosporin resistance among animal-associated *Enterobacteria*: a current perspective. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2005; 3: 403-417.
8. Livermore DM, Williams JD. β -Lactams: mode of action and mechanism of bacterial resistance. In: Lorian V (ed.), *Antibiotics in laboratory medicine*. Philadelphia, Pa. Williams & Wilkins. 1996: p. 502-578.
9. 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編. V-1. 抗菌薬一覧 (系統別・発売年順). 抗菌薬使用のガイドライン. 第1版. 2008;250-260. 協和企画. 東京.
10. 農林水産省. 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器製造販売高年報 (別冊) 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量. 2005-2010.
11. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Veterinary Medicine. Guidance for Industry #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
12. Cefquinome formulations for parenteral injection for the treatment of bovine respiratory disease. Risk estimation under FDA/CVM Guidance #152 for cefquinome to evaluate potential microbiological effects on bacteria of human health concern (microbial safety). 2006.
13. Keep Antibiotics Working. US FDA advisory committee finds using human antibiotics in cattle could create antibiotic resistance and threaten human health. 2006.
14. European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption, 2014. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in 2012. (EMA/333921/2014).
15. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Scientific opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum β -lactamases in food and food-producing animals. *EFSA Journal*. 2011; 9: 2322. [95 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2011.2322.
16. Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards on a request from the European Food Safety Authority on foodborne antimicrobial resistance as a biological hazard. *The EFSA Journal* 2008;765: 1-87.
17. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA), European Medicines Agency (EMA), Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Joint Opinion of antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections. Scientific Opinion of the European Center for Disease Prevention and Control; Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards; Opinion of the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use; Scientific Opinion of the Scientific Committee on Emerging and

- Newly Identified Health Risks. EFSA Journal 2009;7(11): 1372. European Medicines Agency Reference EMEA/CVMP/447259/2009.
18. EFSA BIOHAZ Panel. 2013. Scientific Opinion on Carbapenem resistance in food animal ecosystems. EFSA Journal 2013;11(12): 3501, 70 pp. doi:10.2903/j.efsa.2013.3501.
 19. European Medicines Agency/Veterinary Medicines and Inspections. Revised reflection paper on the use of 3rd and 4th generation cephalosporins in food producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health. London, 16 March 2009. EMEA/CVMP/SAGAM/81730/2006-Rev.1.
 20. European Medicines Agency/Veterinary Medicines and Inspections. EMEA/V/A/070. Opinion following an Article 35 referral for all veterinary medicinal products containing systemically administered (parenteral and oral) 3rd and 4th generation cephalosporins intended for use in food producing species. January 2012. EMA/967448/2011.
 21. Caprile KA. Pharmacokinetic characterization of cefquinome administered at a dose of 1.0 mg/kg subcutaneously and intramuscularly in the bovine. コバクタン承認申請添付資料. (未公表)
 22. 財団法人 畜産生物科学安全研究所. 試験報告書 コバクタンの子牛及び搾乳牛における血中動態試験. 02-205. 2002. (未公表)
 23. ヘキスト社. HR 111 V sulphate-¹⁴C. Investigations on blood level, plasma level, excretion and residues in calf after repeated intramuscular administration. Report No. 01-L42-0570-89. 1989. (未公表)
 24. ヘキスト社. Metabolism of HR 111 V-¹⁴C sulphate in calves after intramuscular injections of 1 mg/kg and in dogs and rats after a single intravenous dose of 5 mg/kg. Report No. 01-L42-0621-91. 1991. (未公表)
 25. 財団法人 畜産生物科学安全研究所. 報告書 VD-100 の牛における残留試験 (1). 試験番号 96-051-I. VD-100 の牛における残留試験 (2) 試験番号 96-051-II. 1997. (未公表)
 26. 財団法人 畜産生物科学安全研究所. コバクタンの搾乳牛における乳汁中残留試験 (I) (01-054-I). コバクタンの搾乳牛における乳汁中残留試験 (II) (01-054-II). 2002. (未公表)
 27. ヘキスト社. Report on plasma concentrations and bioavailability of CEFQUINOME in pigs after a single intramuscular administration of the compound at dose rates of 1.25 and 10 mg/kg bodyweight. 1998. (未公表)
 28. ヘキスト社. HR 111 V Sulphate-¹⁴C. PILOT STUDY on pharmacokinetics and residue determinations in the pig after five intramuscular administrations of the preparation. Report No. 01-L42-0611-91. 1991. (未公表)
 29. ヘキスト社. HR 111 V-¹⁴C Sulphate; PILOT STUDY. Metabolism in the pig after five intramuscular administrations of the preparation. FB No. 01-L42-0643-92. 1992. (未公表)
 30. 財団法人 畜産生物科学安全研究所. コバクタンの豚における臓器・組織中残留試験 (I). 試験番号 04-144-1. コバクタンの豚における臓器・組織中残留試験 (II). 試験番号 04-144-2. 2004. (未公表)
 31. Page MGP. Emerging cephalosporins. Expert Opinion on Emerging Drugs. 2007;12: 511-524.
 32. インターベット社. Report on determination of the minimum inhibitory concentrations (MICs) of cefquinome against pathogenic bacteria of porcine origin isolated in different European countries between 2000 and 2005. V-0174-0776. 2005. (未公表)
 33. Seibert G. The antibacterial activity *in vitro* of the cephalosporin derivative S 81

- 1191A. 1987. (未公表)
34. 吉田孝治, 澤田拓士. CEPHEM 系等に対するウシ由来野外分離株の感受性試験. 日本獣医畜産大学獣医微生物学教室. 1997. (未公表)
 35. Katsuda K, Hoshino K, Ueno Y, Kohmoto M, Mikami O. Virulence genes and antimicrobial susceptibility in *Pasteurella multocida* isolates from calves. *Veterinary Microbiology*. 2013;167:737-741.
 36. Katsuda K, Kohmoto M, Mikami O. Relationship between serotype and the antimicrobial susceptibility of *Mannheimia haemolytica* isolates collected between 1991 and 2010. *Research in Veterinary Science*. 2013;94:205-208.
 37. ヘキスト社. Minimal inhibitory concentrations (MIC, µg/ml) of cefquinome (INN) and other anti-infective drugs for bacterial isolates from bovine and porcine origin in Germany. Report No. V-0293-0174-0136. 1993. (未公表)
 38. ヘキスト社. Minimal inhibitory concentrations (MIC, µg/ml) of cefquinome (INN) and other anti-infective drugs for bacterial isolates from bovine and porcine origin in Belgium. Report No. V-0293-0174-0138. 1993. (未公表)
 39. ヘキスト社. Minimal inhibitory concentrations (MIC, µg/ml) of cefquinome (INN) and other anti-infective drugs for bacterial isolates from bovine origin in France. Report No. V-0293-0174-0139. 1993. (未公表)
 40. ヘキスト社. Minimal inhibitory concentration (MIC, µg/ml) of cefquinome (INN) and other anti-infective substances for bacterial isolates from bovine and porcine origin in Holland. Report No. V-0293-0174-0140. 1993. (未公表)
 41. 澤田拓士, 片岡康, 松原忠明, 伊藤伸治. 豚から分離された病原細菌の薬剤感受性試験. 日本獣医畜産大学微生物学教室. 2003. (未公表)
 42. Schmidt H, Schmid P. Cefquinome (COBACTAN[®])-application in pigs (In-vitro-efficacy, pharmacokinetics, residual behavior). Proceedings of the 14th IPVS Congress. Italy. 1996.
 43. Guérin-Faublée V, Carret G, Houffschmitt P. *In vitro* activity of 10 antimicrobial agents against bacteria isolated from cows with clinical mastitis. *The Veterinary Record*. 2003; 152:466-471.
 44. Frye JG, Fedorka-Cray PJ, Jackson CR, Rose M. Analysis of *Salmonella enterica* with reduced susceptibility to the third-generation cephalosporin ceftriaxone isolated from U.S. cattle during 2000-2004. *Microbial Drug Resistance*. 2008;14:251-258.
 45. Orden JA, Ruiz-Santa-Quiteria JA, García S, CID D, de la Fuente R. *In vitro* activities of cephalosporins and quinolones against *Escherichia coli* strains isolated from diarrheic dairy calves. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999;43:510-513.
 46. 横田健: 1-1 作用機序。上田泰, 清水喜八郎編, β-ラクタム系薬, 第1版, 南江堂, 東京, 1987;4-17.
 47. Moosdeen F. The evolution of resistance to cephalosporins. *Clinical Infectious Diseases*. 1997; 24: 487-493.
 48. Jacoby GA, Monuz-Price LS. The new β-lactamases. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352: 380-391.
 49. Medeiros AA. Evolution and dissemination of β-lactamases accelerated by generations of β-lactam antibiotics. *Clinical Infectious Diseases*. 1997; 24 (Suppl 1): S19-45.
 50. Bradford PA. Extended-spectrum β-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology Reviews*. 2001;14:933-951.
 51. 荒川宜親. グラム陰性菌の薬剤耐性. 第1回 薬剤耐性菌制御のための教育セミナー. 2012. 資料集 p. 29-41.
 52. Smet A, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Heyndrickx M, Herman L, et al.

- Broad-spectrum β -lactamases among *Enterobacteriaceae* of animal origin: molecular aspects, mobility and impact on public health. *FEMS Microbiology Reviews*. 2010; 34:295-316.
53. Bush K. β -lactamases of increasing clinical importance. *Current Pharmaceutical Design*. 1999; 5:839-845.
 54. Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, Ohta M, Horii T, Ito H, et al. Molecular characterization of an enterobacterial metallo β -lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1994; 38:71-78.
 55. Bush K. New β -lactamases in gram-negative bacteria: diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 32:1085-1089.
 56. 石井良和. 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌. *モダンメディア*. 2007; 53: 98-104.
 57. 荒川宜親. 広域 β -ラクタム薬耐性に関与する β -ラクタマーゼの特徴と遺伝的相関. *日本臨床微生物学雑誌*. 2003; 13:150-161.
 58. Asai T, Masani K, Sato C, Hiki M, Usui M, Baba K, et al. Phylogenetic groups and cephalosporin resistance genes of *Escherichia coli* from diseased food-producing animals in Japan. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2011; 53:52.
 59. Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical Microbiology Reviews*. 1995; 8:557-584.
 60. Shiraki Y, Shibata N, Doi Y, Arakawa Y. *Escherichia coli* producing CTX-M-2 β -lactamase in cattle, Japan. *Emerging Infectious Diseases*. 2004; 10: 69-75.
 61. Ahmed AM, Ishida Y, Shimamoto T. Molecular characterization of antimicrobial resistance in *Salmonella* isolated from animals in Japan. *Journal of Applied Microbiology*. 2009; 106: 402-409.
 62. Li XZ, Mehrotra M, Ghimire S, Adewoye L. β -lactam resistance and β -lactamases in bacteria of animal origin. *Veterinary Microbiology*. 2007; 121: 197-214.
 63. Arlet G, Barrett TJ, Butaye P, Cloeckert A, Mulvey MR, White DG. *Salmonella* resistant to extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology. *Microbes and Infection*. 2006; 8: 1945-1954.
 64. Donaldson SC, Straley BA, Hegde NV, Sawant AA, DebRoy C, Jayarao BM. Molecular epidemiology of ceftiofur-resistant *Escherichia coli* isolates from dairy calves. *Applied Environmental Microbiology*. 2006; 72:3940-3948.
 65. Kojima A, Ishi Y, Ishihara K, Esaki H, Asai T, Oda C, et al. Extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from farm animals from 1999 to 2002: report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005; 49:3533-3537.
 66. Winokur PL, Vonstein DL, Hoffmann LJ, Uhlenhopp EK, Doern GV. Evidence for transfer of CMY-2 AmpC β -lactamase plasmids between *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from food animals and humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001; 45: 2716-2722.
 67. Miriagou V, Tassios PT, Legakis NJ, Tzouveleki LS. Expanded-spectrum cephalosporin resistance in non-typhoid *Salmonella*. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2004; 23:547-555.
 68. Carattoli A. Resistance plasmid families in *Enterobacteriaceae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009; 53: 2227-2238.
 69. Briñas L, Lantero M, de Diego I, Alvarez M, Zarazaga M, Torres C. Mechanisms of resistance to expanded-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli* isolates recovered in a Spanish hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005; 56:1107-1110.
 70. Bauernfeind A, Chong Y, Lee K. Plasmid-encoded AmpC β -lactamases: how far have we gone 10 years after the discovery? *Yonsei Medical Journal*. 1998; 39:520-525.

71. Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type β -lactamases. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002; 46:1-11.
72. Allen KJ, Poppe C. Occurrence and characterization of resistance to extended-spectrum cephalosporins mediated by β -lactamase CMY-2 in *Salmonella* isolated from food-producing animals in Canada. *The Canadian Journal of Veterinary Research*. 2002; 66: 137-144.
73. Giles WP, Benson AK, Olsen ME, Hutkins RW, Whichard JM, Winokur PL, et al. DNA sequence analysis of regions surrounding *bla*_{CMY-2} from multiple *Salmonella* plasmid backbones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004; 48: 2845-2852.
74. Rankin SC, Aceto H, Cassidy J, Holt J, Young S, Love B, et al. Molecular characterization of cephalosporin-resistant *Salmonella enterica* serotype Newport isolates from animals in Pennsylvania. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002; 40:4679-4684.
75. Daniels JB, Call DR, Besser TE. Molecular epidemiology of *bla*_{CMY-2} plasmids carried by *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolates from cattle in the Pacific Northwest. *Applied and Environmental Microbiology*. 2007; 73: 8005-8011.
76. Kang MS, Besser TE, Call DR. Variability in the region downstream of the *bla*_{CMY-2} β -lactamase gene in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* plasmids. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006; 50: 1590-1593.
77. Alcaine SD, Sukhnanand SS, Warnick LD, Su W-L, McGann P, McDonough P, et al. Ceftiofur-resistant *Salmonella* strains isolated from dairy farms represent multiple widely distributed subtypes that evolved by independent horizontal gene transfer. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005; 49: 4061-4067.
78. Chuma T, Miyasako D, Dahshan H, Takayama T, Nakamoto Y, Shahada F, et al. Chronological change of resistance to β -lactams in *Salmonella enterica* serovar Infantis isolated from broilers in Japan. *Frontiers in Microbiology*. 2013; 4: Article 113.
79. Yan JJ, Hong CY, Ko WC, Chen YJ, Tsai SH, Chuang CL, et al. Dissemination of *bla*_{CMY-2} among *Escherichia coli* isolates from food animals, retail ground meats, and humans in southern Taiwan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004; 48:1353-1356.
80. Jiang H-X, Song L, Liu J, Zhang X-H, Ren Y-N, Zhang W-H, et al. Multiple transmissible genes encoding fluoroquinolone and third-generation cephalosporin resistance co-located in non-typhoidal *salmonella* isolated from food-producing animals in China. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014; 43: 242-247.
81. Potron A, Poirel L, Rondinaud E, Nordmann P. Intercontinental spread of OXA-48 beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* over a 11-year period, 2001 to 2011. *Euro Surveillance*. 2013; 18:20549.
82. Guerra B, Fischer J, Helmuth R. An emerging public health problem: Acquired carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing animals, their environment, companion animals and wild birds. *Veterinary Microbiology*. 2014; 171: 290-297.
83. Kimura K, Suzuki S, Wachino J, Kurokawa H, Yamane K, Shibata N, et al. First molecular characterization of Group B Streptococci with reduced penicillin susceptibility. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008; 52:2890-2897.
84. Dahesh S, Hensler ME, Van Sorge NM, Gertz RE, Schrag S, Nizet V, et al. Point mutation in the Group B Streptococcal *pbp2x* gene conferring decreased susceptibility to β -lactam antibiotics. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008; 52:2915-2918.
85. Nagano N, Nagano Y, Toyama M, Kimura K, Tamura T, Shibayama K, et al. Nosocomial spread of multidrug-resistant group B streptococci with reduced penicillin susceptibility belonging to clonal complex 1. *Journal of Antimicrobial*

- Chemotherapy. 2012;67:849-856.
86. Kimura K, Wachino J, Kurokawa H, Matsui M, Suzuki S, Yamane K, et al. High cephalosporin resistance due to amino acid substitutions in PBP1A and PBP2X in a clinical isolate of group B *Streptococcus*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2013;68:1533-1536.
 87. Dowson CG, Coffey TJ, Kell C, Whiley RA. Evolution of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*; the role of *Streptococcus mitis* in the formation of a low affinity PBP2B in *S. pneumoniae*. Molecular Microbiology. 1993; 9:635-643..
 88. Norcia LJJ, Silvia AM, Hayashi SF. Studies on time-kill kinetics of different classes of antibiotics against veterinary pathogenic bacteria including *Pasteurella*, *Actinobacillus* and *Escherichia coli*. The Journal of Antibiotics. 1999; 52: 52-60.
 89. Jones RN, Biedenbach DJ, Gales AC. Sustained activity and spectrum of selected extended-spectrum β -lactams (carbapenems and cefepime) against *Enterobacter* spp. and ESBL-producing *Klebsiella* spp.: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (USA, 1997-2000). International Journal of Antimicrobial Agents. 2003; 21:1-7.
 90. 医薬品インタビューフォーム.ロセフィン静注用 0.5 g、静注用 1 g、点滴静注用バッグ 1g. 2012年10月改定.
 91. 医薬品インタビューフォーム.クラフォラン注射用 0.5g、クラフォラン注射用 1g. 2015年4月改定.
 92. 医薬品インタビューフォーム. エポセリン坐剤 125、エポセリン坐剤 250. 2015年4月改定.
 93. 医薬品インタビューフォーム. 経口用セフェム系抗生物質製剤. 日本薬局方 セフポドキシム プロキセチル錠. シロップ用セフポドキシム プロキセチル. 2014年6月改訂.
 94. 三共社. ヘキスト社. 硫酸セフキノム. コバクタン. 平成元年5月29日付け薬事室長通知元-61の第3項に関する資料. (未公表)
 95. Briskier A, Aszodi J. 6 Cephems for Parenteral Use. In Bryskier A (ed.). Antimicrobial agents: Antibacterials and antifungals. ASM Press, American Society for Microbiology, Washington, DC. 2005; p. 163-221.
 96. ヘキスト社. 硫酸セフキノムの試験管内耐性獲得試験. (試験番号 SA027082, 京動検2039号) 2003. (未公表)
 97. 医薬品インタビューフォーム. 日本薬局方 注射用セフトジジム. セフトジジム静注用 0.5g「サワイ」、セフトジジム静注用 1g「サワイ」. 2015年6月改訂(第5版).
 98. 医薬品インタビューフォーム. セフェピム塩酸塩静注用 0.5 g「サンド」、セフェピム塩酸塩静注用 1 g「サンド」. 2011年5月改定.
 99. 医薬品インタビューフォーム. ケニセフ静注用 1 g. 2011年8月改定.
 100. 医薬品インタビューフォーム. ベストコール静注用 0.5 g、ベストコール静注用 1 g、ベストコール筋注用 0.5 g. 2012年5月改定.
 101. 医薬品インタビューフォーム. 硫酸セフピロム静注用 0.5 g、硫酸セフピロム静注用 1 g. 2013年1月改定.
 102. Endimiani A, Doi Y, Bethel CR, Taracila M, Adams-Haduch JM, O'Keefe A, et al. Enhancing resistance to cephalosporins in class C β -lactamases: impact of Glu214Gly in CMY-2. Biochemistry. 2010. 9; 49:1014-1023.
 103. Power P, Galleni M, Ayala JA, Gutkind G. Biochemical and molecular characterization of three new variants of AmpC β -lactamases from *Morganella morganii*. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2006; 50; 962-967.
 104. Alvarez M, Tran JH, Chow N, Jacoby GA. Epidemiology of conjugative plasmid-mediated AmpC β -lactamases in the United States. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2004; 48: 533-537.
 105. Hasman H, Mevius D, Veldman K, Olesen I, Aarestrup FM. β -lactamases among extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-resistant *Salmonella* from poultry, poultry

- products and human patients in The Netherlands. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005; 56: 115-121.
106. Gupta A, Fontana J, Crowe C, Bolstorff B, Stout A, Van Duyne S, et al. Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Newport infections resistant to expanded-spectrum cephalosporins in the United States. *The Journal of Infectious Diseases*. 2003; 188:1707-1716.
 107. Weill F-X, Lailler R, Praud K, K  rouanton A, Fabre L, Brisabois A et al. Emergence of extended-spectrum- β -lactamase (CTX-M-9)-producing multiresistant strains of *Salmonella enterica* serotype Virchow in poultry and humans in France. *Journal of Clinical Microbiology*. 2004; 42:5767-5773.
 108. Horton JM, Sing RF, Jenkins SG. Multidrug-resistant *Salmonella* associated with AmpC hyperproduction. *Clinical Infectious Diseases*. 1999; 29: 1348.
 109. Winokur PL, Brueggemann A, DeSalvo DL, Hoffmann L, Apley MD, Uhlenhopp EK, et al. Animal and human multidrug-resistant, cephalosporin-resistant *Salmonella* isolates expressing a plasmid-mediated CMY-2 AmpC β -lactamase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000; 44: 2777-2783.
 110. Chiu CH, Su LH, Chu C, Chia JH, Wu TL, Lin TY, et al. Isolation of *Salmonella enterica* serotype choleraesuis resistant to ceftriaxone and ciprofloxacin. *Lancet*. 2004; 363: 1285-1286.
 111. Weill FX, Fabre L, Grandry B, Grimont PAD, Casin I. Multiple-antibiotic resistance in *Salmonella enterica* serotype Paratyphi B isolates collected in France between 2000 and 2003 is due mainly to strains harboring *Salmonella* genomic islands 1,1-B, and 1-C. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005; 49: 2793-2801.
 112. Gay K, Robicsek A, Strahilevitz J, Park CH, Jacoby G, Barrett TJ, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance in non-typhi serotypes of *Salmonella enterica*. *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 43: 297-304.
 113. Sato T, Yokota S, Okubo T, Usui M, Fujii N, Tamura Y. Phylogenetic association of fluoroquinolone and cephalosporin resistance of D-O1-ST648 *Escherichia coli* carrying *bla*_{CMY-2} from faecal samples of dogs in Japan. *Journal of Medical Microbiology*. 2014; 63: 263-270.
 114. Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 32: 263-269.
 115. 伊藤博彰, 飯塚政弘, 渡辺純夫. 抗菌化学療法: 診断と治療の進歩. III. 臓器感染症の特性と抗菌化学療法. 5. 腸管感染症. *日本内科学会雑誌*. 2006; 95: 2246-2250.
 116. 大西健児, 相野田祐介, 今村顕史, 岩渕千太郎, 奥田真珠美, 中野貴司. XVI 腸管感染症. JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会編, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014. 日本感染症学会・日本化学療法学会. 2015; 274-286.
 117. 食品安全委員会. 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて (第 2 版) . 2006 年 (2014 年 3 月改正) . http://www.fsc.go.jp/senmon/hisiryou/taiseikin_rank_20140331.pdf.
 118. Sjögren E, Kaijser B, Werner M. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated in Sweden: a 10-year follow-up report. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1992; 36:2847-2849.
 119. Bartlett JG. Pocket book of infectious disease therapy. 10th ed. Philadelphia. Williams and Wilkins. 2000:20-41.
 120. Tajada P, Gomez-Graces J-J, Al  s J-I, Balas D, Cogollos R. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* to 12 β -lactam agents and combinations with β -lactamase inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1996; 40:1924-1925.
 121. 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編.II-4-2. (内科系感染症) 腸管感染症. 抗菌薬使用のガイドライン. 第 1 版. 2005; 129-133. 協和企画. 東京.
 122. 国立感染症研究所感染症情報センター: IDWR, 感染症の話 (エルシニア感染症) .

123. Aiken AM, Mturi N, Njuguna P, Mohammed S, Berkley JA, Mwangi I, et al. Risk and causes of pediatric hospital-acquired bacteraemia in Kilifi District Hospital, Kenya: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011;378:2021-2027.
124. 光武耕太郎. バンコマイシン耐性腸球菌. *最新医学*. 2009; 64:80-85.
125. Sasaki Y, Usui M, Murakami M, Haruna M, Kojima A, Asai T, et al. Antimicrobial resistance in Shiga-toxin producing *Escherichia coli* O157 and O26 isolates from beef cattle. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2012; 65:117-121.
126. Valat C, Haenni M, Saras E, Auvray F, Forest K, Oswald E, et al. CTX-M-15 extended-spectrum β -lactamase in a Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolate of serotype O111:H8. *Applied and Environmental Microbiology*. 2012; 78: 1308-1309.
127. 下島優香子, 井田美樹, 猪股光司, 樋口容子, 高野智香, 河村真保, 他. 食肉からの基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌の検出. *東京都健康安全研究センター研究年報*. 62: 145-150. 2011.
128. Wells WG, Woods GL, Jiang Q, Gesser RM for the Protocol 014 and 021 Study groups. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicenter trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by appropriate oral therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;53:Suppl. S2:ii67-ii74.
129. 清田浩, 荒川創一, 山本新吾, 石川清仁, 田中一志, 中村匡宏, 他. XI 尿路感染症. JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会編, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014. 日本感染症学会・日本化学療法学会. 2015; 203-219.
130. Toyofuku H. Epidemiological data on food poisonings in Japan focused on *Salmonella*, 1998-2004. *Food Additives and Contaminants*. 2008; 25: 1058-1066.
131. 国立感染症情報センター. サルモネラ症. 2006;48:5-10.
132. 厚生労働省. 食中毒統計. (1) 食中毒事件一覧速報. 平成 25(2013)年食中毒発生状況.
133. 共立製薬株式会社. 新キノロン系等製剤の薬剤耐性菌調査に関する報告書. 2004. (未公表)
134. 共立製薬株式会社. 新キノロン系等製剤の薬剤耐性菌調査に関する報告書. 2006. (未公表)
135. 共立製薬株式会社. 新キノロン系等製剤の薬剤耐性菌調査に関する報告書. 2008. (未公表)
136. 共立製薬株式会社. 新キノロン系等製剤の薬剤耐性菌調査に関する報告書. 2010. (未公表)
137. 動物医薬品検査所. 平成 24 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査結果. http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/pdf/h24jvarm20130805.pdf.
138. 動物医薬品検査所. 平成 25 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査結果. http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/pdf/25jvarm.pdf.
139. 動物医薬品検査所. 平成 26 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査結果. http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/pdf/25jvarm.pdf.
140. 農林水産省. 平成 25 年度のと畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング結果.
141. Dahshan H, Chuma T, Shahada F, Akiba M, Fujimoto H, Akasaka K, et al. Characterization of antibiotic resistance and the emergence of AmpC-producing *Salmonella* Infantis from pigs. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2010; 72: 1437-1442.
142. Sugawara M, Shahada F, Izumiya H, Watanabe H, Uchida I, Tamamura Y, et al. Change in antimicrobial resistance pattern in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates detected in a beef cattle farm. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2012; 74: 93-97.
143. Shahada F, Sekizuka T, Kuroda M, Kusumoto M, Ohishi D, Matsumoto A, et al. Characterization of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates harboring a

- chromosomally encoded CMY-2 β -lactamase gene located on a multidrug resistance genomic island. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011; 55: 4114-4121.
144. Tamamura Y, Uchida I, Tanaka K, Okazaki H, Tezuka S, Hanyu H, et al. Molecular epidemiology of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates from cattle in Hokkaido, Japan: evidence of clonal replacement and characterization of the disseminated clone. *Applied and Environmental Microbiology*. 2011; 77: 1739-1750.
 145. 鑓木仁美, 小岸憲正, 菅野宏, 尾宇江康啓. 留萌管内の過去10年間における牛サルモネラ症の発生状況と分離菌株の性状について. 平成二十年度全国家畜保健衛生業績抄録. 2009.
 146. 小島明美, 原田和記, 浅井鉄夫, 高橋敏雄. 平成15~16年度に健康家畜から分離されたセフェム耐性大腸菌の性状. 第140回日本獣医学会学術集会.
 147. Frye JG, Jackson CR. Genetic mechanisms of antimicrobial resistance identified in *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, and *Enterococcus* spp. isolated from U.S. food animals. *Frontiers in Microbiology*. 2013; 4: Article 135.
 148. Carattoli A. Animal reservoirs for extended spectrum β -lactamase producers. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008; 14 (Suppl. 1): 117-123.
 149. Nikaido H, Liu W, Rosenberg EY. Outer membrane permeability and β -lactamase stability of dipolar ionic cephalosporins containing methoxyimino substituents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1990; 34: 337-342.
 150. Sanders CC. Cefepime: The Next Generation? *Clinical Infectious Diseases*. 1993; 17:369-379.
 151. Hiraoka M, Masuyoshi S, Mitsuhashi S. Cephalosporinase interactions and antimicrobial activity of BMY-28142, ceftazidime and cefotaxime. *The Journal of Antibiotics*. 1988; 41:86-93.
 152. Livermore DM. Defining an extended-spectrum β -lactamase. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008; 14:(Suppl.1), 3-10.
 153. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, Piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001; 45:3548-3554.
 154. Jett BD, Ritchie DJ, Reichley R, et al. *In vitro* activities of various β -lactam antimicrobial agents against clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. resistant to oxyimino cephalosporins. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 1995; 39:1187-1190.
 155. Bedenic B, Beader N, Zagar Z. Effect of inoculum size on the antibacterial activity of cefpirome and cefepime against *Klebsiella pneumoniae* strains producing SHV extended-spectrum β -lactamases. *Clinical Microbiology and Infection*. 2001; 7:626-635.
 156. Paterson DL, Bonomo RA. Extended-spectrum β -lactamases: a clinical update. *Clinical Microbiology Reviews*. 2005; 18:657-686.
 157. Jacoby GA. AmpC β -lactamases. *Clinical Microbiology Reviews*. 2009; 22:161-182.
 158. Livermore DM. β -lactamase-mediated resistance and opportunities for its control. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1998; 41(Suppl. D):25-41.
 159. Carattoli A, Tosini F, Giles WP, Rupp ME, Hinrichs SH, Angulo FJ, et al. Characterization of plasmids carrying CMY-2 from expanded-spectrum cephalosporin-resistant *Salmonella* strains isolated in the United States between 1996 and 1998. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002; 46: 1269-1272.
 160. Zhao S, Qaiyumi S, Friedman S, Singh R, Foley SL, White DG, et al. Characterization of *Salmonella enterica* serotype Newport isolated from humans and food animals. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003; 41: 5366-5371.
 161. Chen S, Zhao S, White DG, Schroeder CM, Lu R, Yang H, et al. Characterization of multiple-antimicrobial-resistant *Salmonella* serovars isolated from retail meats. *Applied and Environmental Microbiology*. 2004; 70: 1-7.

162. Madec JY, Doublet B, Ponsin C, Cloeckaert A, Haenni M. Extended-spectrum β -lactamase *bla*_{CTM-M-1} gene carried on an Inc11 plasmid in multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 in cattle in France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011; 66: 942-944.
163. ヘキスト社. The development of resistance by bacteria under the influence of the cephalosporin derivative S 81 1191A. (未公表)
164. 三共株式会社科学研究所. VD-100 の耐性獲得試験ならびに交差耐性試験. 1997. (未公表)
165. Douard G, Praud K, Cloeckaert A, Doublet B. The *Salmonella* genomic island 1 is specifically mobilized *in trans* by the IncA/C multidrug resistance plasmid family. *PLoS One*. 2010; 5: e15302.
166. Daniels JB, Call DR, Hancock D, Sischo WM, Baker K, Besser TE. Role of ceftiofur in selection and dissemination of *bla*_{CMY-2}-mediated cephalosporin resistance in *Salmonella enterica* and commensal *Escherichia coli* isolates from cattle. *Applied and Environmental Microbiology*. 2009; 75: 3648-3655.
167. Kruse H, Sørnum H. Transfer of multiple drug resistance plasmids between bacteria of diverse origins in natural microenvironments. *Applied and Environmental Microbiology*. 1994; 60: 4015-4021.
168. NARMS Integrated Report: 2012-2013. The National Antimicrobial Resistance Monitoring System: Enteric Bacteria.
169. Rodriguez I, Barownick W, Helmuth R, Mendoza MC, Rodicio MR, Schroeter A, et al. 2009. Extended-spectrum β -lactamases and AmpC β -lactamases in ceftiofur-resistant *Salmonella enterica* isolates from food and livestock obtained in Germany during 2003-07. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 64:301-309.
170. Mather AE, Reid SWJ, Maskell DJ, Parkhill J, Fookes MC, Harris SR, et al. Distinguishable epidemics of multidrug-resistant *Salmonella* Typhimurium DT104 in different hosts. *Science*. 2013; 341: 1514-1517.
171. Wieler LH, Semmler T, Eichhorn I, Antao EM, Kinnemann B, Geue L, et al. No evidence of the Shiga toxin-producing *E. coli* O104:H4 outbreak strain or enteroaggregative *E. coli* (EAEC) found in cattle faeces in northern Germany, the hotspot of the 2011 HUS outbreak area. *Gut Pathogens*. 2011; 3: 17.
172. Madec JY, Poirel L, Saras E, Gourguechon A, Girlich D, Nordmann P, et al. Non-ST131 *Escherichia coli* from cattle harbouring human-like *bla*_{CTX-M-15}-carrying plasmids. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012. 67; 578-581.
173. Fischer J, Rodríguez I, Baumann B, Guiral E, Beutin L, Schroeter A, et al. *bla*_{CTX-M-15}-carrying *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from livestock and food in Germany. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014; 69: 2951-2958.
174. Agersø Y, Aarestrup FM. Voluntary ban on cephalosporin use in Danish pig production has effectively reduced extended-spectrum cephalosporinase-producing *Escherichia coli* in slaughter pigs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013; 68:569-572.
175. Cavaco LM, Abatih E, Aarestrup FM, Guardabassi L. Selection and persistence of CTX-M-Producing *Escherichia coli* in the intestinal flora of pigs treated with amoxicillin, ceftiofur, or cefquinome. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008; 52:3612-3616.
176. Esaki H, Morioka A, Kijima A, Ishihara K, Asai T, Tamura Y, et al. Epidemiological characterization of *Salmonella* Typhimurium DT104 prevent among food-producing animals in the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring program. (1999-2001). *Microbiology and Immunology*. 2004; 48: 553-556.
177. 鈴木里和. 厚生労働省院内感染対策サーベイランス (JANIS) と家畜抗菌薬モニタリング事業 (JVARM) との連携. 肥料・飼料等 (第 107 回) / 微生物・ウイルス (第 64 回) 合同専門調査会 (薬剤耐性菌に関するWG) 参考資料. 2015 年 8 月 24 日.

- 178.農林水産省. 食料需給表 平成 24 年度 (品目別累年表(3-7 牛肉、牛乳・乳製品、豚肉)、関連指標(5-1 品目別自給率の推移)) . 平成 26 年 7 月.
- 179.食品安全委員会. 生食用食肉(牛肉)における腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌. 2011.
- 180.伊藤武. 第 1 節 サルモネラ. 細貝祐太郎, 松本品雄監修. 食品安全セミナー1 食中毒. 中央法規. 2001; 46-48.
- 181.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. p. 18-22.
- 182.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. 2003.
- 183.Hughes MK, Yanamara S, SanFrancisco M, Loneragan GH, Miller MF, Brashears MM. Reduction of multidrug-resistant and drug-susceptible *Salmonella* in ground beef and freshly harvested beef briskets after exposure to commonly used industry antimicrobial interventions. *Journal of Food Protection*. 2010; 73: 1231-1237.
- 184.Ahmed MN, Conner DE, Huffman DL. Heat-resistance of *Escherichia coli* O157:H7 in meat and poultry as affected by product composition. *Journal of Food Science*. 1995; 60: 606-610.
- 185.Doyle MP, Schoeni JL. Survival and growth characteristics of *Escherichia coli* associated with hemorrhagic colitis. *Applied and Environmental Microbiology*. 1984; 48: 855-856.
- 186.Duffy G, Walsh C, Blair IS, McDowell DA. Survival of antibiotic resistant and antibiotic sensitive strains of *E. coli* O157 and *E. coli* O26 in food matrices. *International Journal of Food Microbiology*. 2006; 109: 179-186.
- 187.Heuvelink AE, Zwartkruis-Nahuis JTM, Beumer RR, de Boer E. Occurrence and survival of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 in meats obtained from retail outlets in the Netherlands. *Journal of Food Protection*. 1999; 62: 1115-1122.
- 188.金井美恵子, 大城雅子, 宮澤文雄, 竹田多恵. 種々の食品を-20℃に冷凍保存した際の腸管出血性大腸菌 O157:H7 の挙動. *日本食品保蔵科学会誌*. 2000; 26: 131-137.
- 189.和田洋之, 田邊英子, 平山裕子, 中嶋洋, 畑ますみ, 前野幸子, 他. 焼肉用生肉等の汚染実態調査結果について. *食品衛生研究*. 2002; 52: 73-80.
- 190.伊藤武, 中川弘. 腸管出血性大腸菌 O157 感染症の疫学. *日本食品微生物学会雑誌*. 2000; 17: 87-96.
- 191.小川博美. 腸管出血性大腸菌の生態とその制御 —動物における分布と食品・各種環境下での消長— . 広島県保健環境センター研究報告. 2003; 11: 1-20.
- 192.増田高志, 川村朝子, 三輪憲永, 秋山真人, 宮本秀樹, 寺井克哉. 腸管出血性大腸菌 O157 に関する疫学調査. *静岡県環境衛生科学研究所報告*. 1999; 42: 41-48.
- 193.農林水産省. 衛生管理ガイドライン.
http://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/katiku_yobo/k_haccp/index.html.
- 194.厚生労働省. と畜場法施行規則及び食鳥処理の事業の規制及び食鳥検査に関する法律施行規則の一部を改正する省令の公布等について. 食安発 0512 第 3 号. 平成 26 年 5 月 12 日.
- 195.厚生労働省. 生食用食肉 (牛肉) の規格基準設定に関する Q&A について (平成 23 年 9 月 28 日付) .
- 196.厚生労働省. 牛の肝臓の基準に関する Q&A について (平成 24 年 6 月 27 日付) .
- 197.厚生労働省. 豚の食肉の基準に関する Q&A について (平成 27 年 6 月 2 日付) .
- 198.森田幸雄, 壁谷英則, 石岡大成, 阪脇廣美, 長井章, 鈴木宣夫, 他. 家畜および市販ひき肉における *Arcobacter*, *Campylobacter*, *Salmonella* の分布状況. *日本獣医師会雑誌*. 2004; 57: 393-397.
- 199.吉田孝治, 高橋勇, 澤田拓士. 1975~1989 年に食肉衛生検査所へ搬入された健康豚のサ

- ルモネラ保菌状況とその血清型. 日本細菌学会雑誌. 1995; 50: 537-545.
200. Kudaka J, Itokazu K, Taira K, Iwai A, Kondo M, Susa T, et al. Characterization of *Salmonella* isolated in Okinawa, Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2006; 59: 15-19.
201. 高田勇人, 井上伸子, 天田貴昌, 信澤敏夫, 中嶋隆, 石岡大成, 他. 豚におけるサルモネラの保菌状況と分離菌の血清型, 薬剤感受性およびゲノム型. 日本獣医公衆衛生学会誌. 2008; 61: 65-69.
202. 山田享, 河野喜美子, 八木利喬. 宮崎県における家畜, 食肉・食鳥処理場の汚水, 鶏肉および河川水の *Salmonella* *Corvallis* 汚染実態調査. 日本食品微生物学会雑誌. 2003; 20: 105-110.
203. 大饗英章, 岡田和子, 芝美和, 田中博. A と畜場に搬入された牛, 豚のサルモネラ保菌状況と血清型. 平成 14 年度日本獣医公衆衛生学会講演要旨集. 2002.
204. 重茂克彦, 品川邦汎. 日本国内における牛の腸管出血性大腸菌保菌状況と分離菌株の薬剤感受性. *JVM 獣医畜産新報*. 2009; 62: 807-811.
205. 麻生嶋七美, 本田己喜子, 松田正法, 吉澤千尋, 徳島智子, 宮基良子, 他. ESBL 産生菌の実態調査. 第 3 回微生物検査を考える研究会. 2011. 11. 27.
206. 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) 平成 19-21 年度総合研究報告書. 主任研究者 品川邦汎. 食品製造における食中毒菌汚染防止のための高度衛生管理に関する研究. 1. と畜場における食肉 (豚) 製造のための高度衛生管理に関する研究. 分担研究者 牧野壮一, 五十君静信.
207. 厚生労働省. 平成 20~25 年度 食品の食中毒菌汚染実態調査.
208. 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. 動衛研所報. 2007; 57: 73-75.
209. 土井りえ, 小野一晃, 斎藤章暢, 大塚佳代子, 柴田穰, 正木宏幸. 市販食肉におけるサルモネラとリステリアの汚染状況. 日本獣医師会雑誌. 2003; 56: 167-170.
210. Tokumaru M, Konuma H, Umesako M, Konno S, Shinagawa K. Rates of detection of *Salmonella* and *Campylobacter* in meats in response to the sample size and the infection level of each species. *International Journal of Food Microbiology*. 1990; 13: 41-46.
211. 望月康弘, 増田裕行, 金指秀一, 細木義郎, 伊藤敬子, 大石和伸, 他. *Salmonella* hadar 腸炎の臨床的, 疫学的検討. 第 2 編 静岡県における *S. hadar* による食品環境汚染の状況と対策. 感染症学雑誌. 1992; 66: 30-36.
212. 食品安全委員会. 食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書. 平成 18~20 年度.
213. Alsterlund R, Axelsson C, Olsson-Liljequist B. Long-term carriage of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2012; 44: 51-54.
214. Apisarnthanarak A, Bailey TC, Fraser VJ. Duration of stool colonization in patients infected with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 46: 1322-1323.
215. Papst L, Beovic B, Seme K. Duration of colonisation with extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteria. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012; 18 Suppl 1: 463.
216. Titelman E, Iversen A, Kais H, Chowdhury MH, Kalin M, Giske CG. Duration of faecal carriage of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* following first-time clinical infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012; 18 Suppl 1: 459.
217. Tham J, Walder M, Melander E, Odenholt I. Duration of colonization with extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2012; 44: 573-577.
218. Tängdén T, Cars O, Melhus Å, Löwdin E. Foreign Travel is a major risk factor for

- colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-type extended-spectrum- β -lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010; 54: 3564-3568.
- 219.小沼博隆. 食品環境の微生物. 食品と技術. 2004; 3: 1-13.
- 220.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. 2006; 23: 35-39.
- 221.金井美恵子. 鶏卵中での *Salmonella* Enteritidis の増殖性. 相模女子大学紀要. 2002; 65B: 1-6.
- 222.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: 178-184.
- 223.厚生労働省. 食中毒に関する情報, 4 食中毒統計資料, (2)過去の食中毒発生状況.
- 224.厚生労働省. 人口動態統計.下巻 1-2: 死亡数,性・死因(死因基本分類)別. 平成 16~25 年.
- 225.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.
- 226.食品安全委員会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル. ~鶏肉中のサルモネラ属菌~. (改訂版) 2012.
- 227.小島直樹, 佐々木庸郎, 石田順朗, 古谷良輔, 稲川博司, 岡田保誠, 他. 敗血症性ショックに陥った ESBL (extended-spectrum β -lactamase)産生大腸菌による急性前立腺炎の一例. 日本救急医学会雑誌. 2008; 19: 208-213.
- 228.乾佐知子, 中村竜也, 小池千裕, 奥田和之, 佐野一, 中田千代, 他. 血液培養から分離された *Escherichia coli* の β -ラクタム薬耐性に関する解析. 日本臨床微生物学雑誌. 2011; 21: 193-202.
- 229.Hirakata Y, Matsuda J, Miyazaki Y, Kamihira S, Kawakami S, Miyazawa Y, et al. Regional variation in the prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998-2002). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2005; 52: 323-329.
- 230.日本感染症学会, 日本化学療法学会 編. II-4-4. (内科系感染症) 尿路感染症-急性単純性腎盂腎炎・膀胱炎. 抗菌薬使用のガイドライン. 第 1 版. 2005; 138-140. 協和企画. 東京.
- 231.竹末芳生. 抗菌薬治療: De-escalation. 医学のあゆみ. 2008; 227: 877-880.
- 232.堀淳一, 山口聡, 小山内裕昭, 杵渕貴洋, 宇佐美和男, 高橋尚志, 他. Extended-spectrum β lactamase (ESBL) 産生大腸菌による尿路感染症の臨床的検討. 泌尿器科紀要. 2007; 53: 777-782.
- 233.山口恵三, 大野章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘. レボフロキサシンサーベイランスグループ. 2007 年に全国 72 施設から分離された臨床分離株 12,919 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. *The Japanese Journal of Antibiotics*. 2009; 62: 346-370.
- 234.山口恵三, 大野章, 榎谷総子, 岩田守弘, レボフロキサシンサーベイランスグループ. 2002 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: 17-44.
- 235.Yamaguchi K, Ohno A of the Levofloxacin Surveillance Group. Investigation of the susceptibility trends in Japan to fluoroquinolones and other antimicrobial agents in a nationwide collection of clinical isolates: a longitudinal analysis from 1994 to 2002. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2005 ;52: 135-143.
- 236.山口恵三, 大野章, 榎谷総子, 岩田守弘, レボフロキサシンサーベイランスグループ. 2000 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: 341-364.
- 237.山口恵三, 大野章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘, レボフロキサシンサーベイランスグループ. 2004 年に全国 77 施設から分離された臨床分離株 18,639 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. *The Japanese Journal of Antibiotics*. 2006; 59: 428-451.
- 238.メロペン特別調査(全国感受性調査)研究会. Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する 2004 年臨床分離株の感受性サーベイランス. *The Japanese Journal of Antibiotics*.

- 2005; 58: 656-689.
239. メロペン特別調査（全国感受性調査）研究会. Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する 2006 年臨床分離株の感受性サーベイランス. *The Japanese Journal of Antibiotics*. 2007; 60: 344-377.
240. メロペン特定使用成績調査（全国感受性）研究会. Meropenem を含む各種注射用抗菌薬に対する 2009 年臨床分離株の感受性サーベイランス. *The Japanese Journal of Antibiotics*. 2011; 64: 53-95.
241. 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス事業 検査部門.
<http://www.nih-janis.jp/report/kensa.html>.
242. Deshpande L, Pfaller MA, Jones RN. *In vitro* activity of ceftiofur tested against clinical isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* including extended spectrum β -lactamase producing strains. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2000; 15: 271-275.
243. Chin NX, Gu JW, Fang W, Neu HC. *In vitro* activity of cefquinome, a new cephalosporin, compared with other cephalosporin antibiotics. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*. 1992; 15: 331-337.
244. 三共株式会社第二生物研究所. セフキノムのヒト臨床分離株に対する抗菌力（MIC）. 1997.（未公表）