

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

(案)

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

2008年11月

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

目次

頁

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

1	(1) 標的酵素 (DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣ) の変異による
2	キノロン耐性
3	(2) 膜透過性の変化によるキノロン耐性
4	(3) 伝達性キノロン耐性遺伝子
5	6. ハザードの特定に係る検討
6	(1) 感染症病原菌について
7	(2) 日和見感染菌及びそのフルオロキノロン耐性菌による感染症の検討
8	7. ハザードの特定
9	IV. 発生評価に関する知見
10	1. 畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況
11	(1) フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用前後における耐性の状況
12	(2) JVARМにおける家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査
13	(3) 動物用医薬品としてフルオロキノロン系抗菌性物質製剤を使用した農場
14	における薬剤耐性の状況
15	(4) 家畜分野におけるフルオロキノロン耐性に関するその他の知見
16	2. フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子
17	の出現並びに選択の可能性
18	(1) フルオロキノロン耐性の獲得の可能性
19	(2) キノロン耐性遺伝子がフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC に与える
20	影響
21	(3) フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性決定因子の細菌間での
22	伝達の可能性
23	3. 発生評価
24	V. 暴露評価に関する知見
25	1. 牛及び豚由来食品の消費量
26	2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性
27	(1) 腸管出血性大腸菌
28	(2) サルモネラ
29	(3) カンピロバクター
30	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
31	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
32	(1) 牛及び豚由来食品がハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性
33	(2) ハザードとなりうる当該細菌による市販の牛及び豚由来食品の汚染状況
34	(3) 市販の牛肉及び豚肉から分離した大腸菌の ERFX 耐性の状況
35	5. 暴露評価
36	VI. 影響評価に関する知見
37	1. ハザードの暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病
38	(1) 腸管出血性大腸菌感染症
39	(2) サルモネラ感染症
40	(3) カンピロバクター感染症
41	2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するフルオロキノロン系抗菌性物質

1	による治療
2	(1) 腸管出血性大腸菌
3	(2) サルモネラ感染症
4	(3) カンピロバクター感染症
5	3. ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌の状況等
6	(1) ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌等の検出状況
7	(2) ヒト臨床分野におけるハザードの由来及びヒトの健康に対する悪影響
8	4. 影響評価
9	VII. リスクの推定
10	VIII. その他の考察
11	1. リスク管理措置の徹底について
12	(1) 承認等の取扱い
13	(2) 承認後（市販後）、再審査後における取扱い
14	2. 今後の検討課題
15	
16	

1 〈ADIの審議の経緯〉

2 ○承認に係る案件

	オルビフロキサシンを有効成分とする豚の飲水添加剤	マルボフロキサシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤（マルボシル2%、同10%）
農林水産大臣からの評価要請	平成17年4月11日（17消安第66号）	平成18年11月6日（18消安第8073号）
食品安全委員会での評価要請事項説明	平成17年4月14日（第90回）	平成18年11月9日（第167回）
動物用医薬品専門調査会における調査審議（ADI）	平成17年4月26日（第26回） 平成20年5月23日（第94回） ※審議継続中	平成18年12月15日（第65回） 平成19年2月23日（第69回） 平成19年3月13日（第71回）
食品安全委員会における意見・情報の募集に係る審議	—	平成19年6月7日（第193回）
国民からの意見・情報の募集	—	平成19年6月7日から7月6日
動物用医薬品専門調査会における調査審議（ADI）	—	—
専門調査会座長より食品安全委員会委員長への審議結果報告	—	平成19年8月7日
食品安全委員会における評価結果（ADI）に係る審議	—	平成19年8月9日（第202回）
食品健康影響評価（ADI）の結果通知	—	平成19年8月9日

3

4 ○再審査に係る案件①

	エンロフロキサシンを有効成分とする製造用原体（バイトリル原体）、牛の強制経口投与剤（バイトリル2.5%HV液）並びに牛及び豚の注射剤（バイトリル2.5%注射液、同5%注射液、同10%注射液）	塩酸ジフロキサシンを有効成分とする製造用原体（塩酸ジフロキサシン）及び豚の飲水添加剤（ベテキノン可溶散25%）
農林水産大臣からの評価要請	平成16年10月29日（16消安第5870号）	平成16年10月29日（16消安第5870号）
食品安全委員会での評価要請事項説明	平成16年11月4日（第68回）	平成16年11月4日（第68回）
動物用医薬品専門調査会における調査審議（ADI）	平成16年11月16日（第20回） 平成17年7月21日（第31回） 平成17年11月9日（第39回） 平成17年12月16日（第41回） 平成18年2月24日（第46回）	平成16年11月16日（第20回） 平成17年2月24日（第23回） 平成17年3月24日（第24回） 平成17年5月13日（第27回）
食品安全委員会における意見・情報の募集	平成18年3月16日（第135回）	平成17年5月19日（第95回）

に係る審議		
国民からの意見・情報の募集	平成 18 年 3 月 16 日から 4 月 12 日	平成 17 年 5 月 19 日から 6 月 15 日
動物用医薬品専門調査会における調査審議 (ADI)	平成 18 年 4 月 28 日(第 52 回)	—
専門調査会座長より食品安全委員会委員長への審議結果報告	平成 18 年 5 月 17 日	平成 17 年 7 月 13 日
食品安全委員会における評価結果 (ADI) に係る審議	平成 18 年 5 月 18 日 (第 143 回)	平成 17 年 7 月 14 日 (第 103 回)
食品健康影響評価 (ADI) の結果通知	平成 18 年 5 月 18 日	平成 17 年 7 月 14 日

1

2 ○再審査に係る案件②

	ノルフロキサシンを有効成分とする豚の経口投与剤 (インフェック 2%散)
農林水産大臣からの評価要請	平成 18 年 4 月 24 日 (17 消安第 13900 号)
食品安全委員会での評価要請事項説明	平成 18 年 4 月 27 日 (第 141 回)
動物用医薬品専門調査会における調査審議 (ADI)	平成 18 年 4 月 28 日 (第 51 回) 平成 20 年 6 月 25 日 (第 95 回) ※審議継続中
食品安全委員会における意見・情報の募集に係る審議	—
国民からの意見・情報の募集	—
動物用医薬品専門調査会における調査審議 (ADI)	—
専門調査会座長より食品安全委員会委員長への審議結果報告	—
食品安全委員会における評価結果 (ADI) に係る審議	—
食品健康影響評価 (ADI) の結果通知	—

3

- 1 <薬剤耐性菌の審議の経緯>
2 2007年3月23日 第72回動物用医薬品／第22回肥料・飼料等／第22回微生物合同専
3 門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）
4 2007年11月6日 第83回動物用医薬品／第25回肥料・飼料等／第2回微生物・ウイル
5 ス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）
6 2008年11月25日 第101回動物用医薬品／第29回肥料・飼料等／第4回微生物・ウイ
7 ルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）
8

9 <食品安全委員会委員名簿>

- 10 見上 彪（委員長）
11 小泉 直子（委員長代理）
12 長尾 拓
13 野村 一正
14 畑江 敬子
15 廣瀬 雅雄
16 本間 清一

17
18 <食品安全委員会動物用医薬品／肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会
19 （薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）専門委員名簿>

- 20 唐木 英明（座長） 三森 国敏
21 青木 宙 池 康嘉
22 井上 松久 荒川 宜親
23 頭金 正博 岡部 信彦
24 戸塚 恭一 田村 豊
25 中村 政幸 渡邊 治雄

1 **I. 評価の経緯及び範囲等**

2 **1. はじめに**

3 本評価は、農林水産省から要請があった牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌
4 性物質を有効成分とする動物用医薬品についての薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）に
5 基づく承認及び再審査に係る食品健康影響評価のうち、「当該動物用医薬品を使用する
6 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
7 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
8 食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）（追加資料 1）に基づき、評価を行う
9 ものである。

10

11 **2. 経緯**

12 **(1) 評価対象動物用医薬品**

13 ①承認に係る評価要請のあった動物用医薬品

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

17

18 表 1 評価対象動物用医薬品（承認）

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

19

20 ②再審査に係る評価要請のあった既承認の動物用医薬品

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

26

27 表 2 評価対象動物用医薬品（再審査）

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

28

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

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

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

8
9 表 3 評価対象となっていない牛及び豚用のフルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分
10 とする既承認動物用医薬品

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

11 12 (2) 評価の範囲

13 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
14 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
15 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
16 治療効果が減弱あるい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
17 ある。

18 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
19 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。

20 なお、鶏を使用対象動物としたフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の再審査に係る
21 食品健康影響評価についても農林水産省から要請がされているが、鶏については、飼
22 養形態や食肉の加工工程、動物用医薬品の使用方法や状況等が異なると考えられるた
23 め、「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質」とはリスク¹評価も異なる
24 と考えられることから、本評価書では、「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗
25 菌性物質である評価対象動物用医薬品」に限定した評価を行うこととし、「鶏に使用
26 するフルオロキノロン系抗菌性物質」については、別途、評価することとした。

27 28 3. ハザード²である薬剤耐性菌の考え方

29 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）
30 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
31 かを判断する MIC（最小発育阻止濃度）がブレイクポイント（耐性限界値）よりも大き
32 い場合はその薬剤に対して耐性であると判断される。

33 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
34 考え方に基づき設定されたものが存在しており、各知見によって、薬剤耐性率の判断

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

1 基準は異なっている場合がある。

2 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
3 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
4 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等のデータを検討し、薬
5 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。

6 なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤低感受性でもヒトの治療に支障を
7 きたす可能性があることが報告されていることから、米国臨床検査標準協会（CLSI）等
8 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
9 議論がある。しかしながら、これまでのところ十分な科学的知見が集積されていないた
10 め、薬剤低感受性については、現時点での評価は困難であるため、今後、科学的知見の
11 収集に努める必要があると考えられる。

12 ○CLSI のブレイクポイント

13 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
14 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
15 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
16 されたものでため、我が国における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合が
17 ある。

18 ○日本化学療法学会のブレイクポイント

19 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
20 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
21 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。

22 ○細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

23 同一の菌属又は菌種の菌株を多数収集して MIC を測定し、その分布が二峰性を示
24 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
25 畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム（以下、JVARM（Japanese
26 Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System）という。）では、CLSI の
27 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、
28 この細菌学的（疫学的）ブレイクポイントを耐性か感受性かの判断基準としている。

30 II. 評価対象動物用医薬品の概要

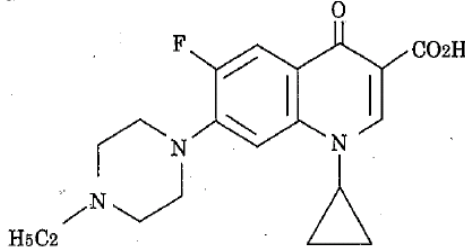
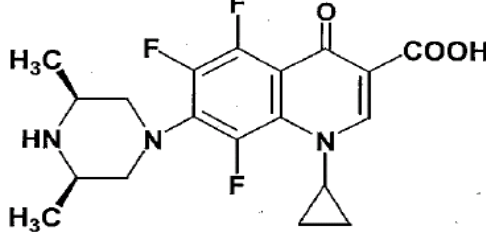
31 1. 評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質の名、化学構造、効能・効果等

32 (1) 名称等 [\(FQ 資料 抄録「ハザードの特定」\)](#)

33 評価対象のフルオロキノロン系抗菌性物質は 5 成分（製剤 6 品目及び製造用原体 2
34 品目）であり、一般名、化学名、CAS 番号、分子式、分子量、構造式を表 4 に示した。

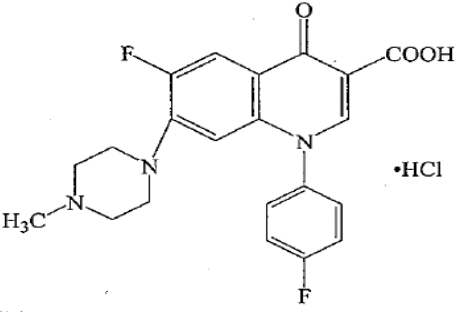
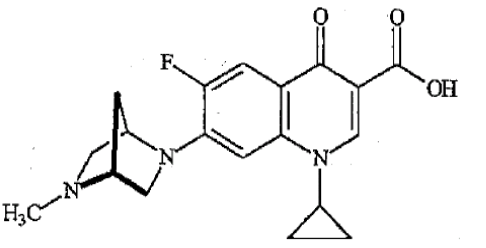
35 表 4-1 フルオロキノロン系抗菌性物質の概要（ERFX、OBFX）

一般名	エンロフロキサシン（ERFX）	オルビフロキサシン（OBFX）
化学名	1-シクロピル-7-(4-エチル-1-ピペラジニル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸) 1-Cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline	1-シクロプロピル-5,6,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(シス-3,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 1-cyclopropyl-5,6,8-trifluoro-1,4-dihydro-7-(<i>cis</i> -3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-

	carboxylic acid	oxoquinoline-3-carboxylic acid
CAS 番号	93106-60-6	113617-63-3
分子式	C ₁₉ H ₂₂ FN ₃ O ₃	C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₃
分子量	359.39	395.38
構造式		

1
2

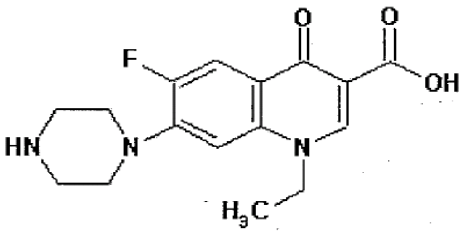
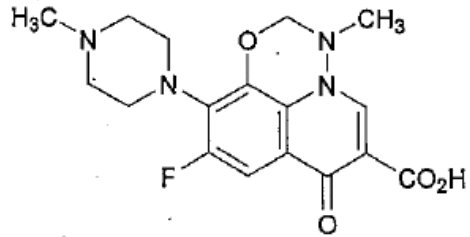
表 4-2 フルオロキノロン系抗菌性物質の概要 (DFLX、DNFX)

一般名	塩酸ジフロキサシン (DFLX)	メシル酸ダノフロキサシン (DNFX)
化学名	6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・一塩酸塩 6-fluoro-1-(4-fluorophenyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid monohydrochlorid	(1S)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・メタスルホン酸塩水和物 (1S)-1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid methanesulphonate
CAS 番号	98106-17-3	112398-08-0
分子式	C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₃ ·HCl	C ₁₉ H ₂₀ FN ₃ O ₃ ·CH ₄ O ₃ S
分子量	435.86	453.49
構造式		

3
4

表 4-3 フルオロキノロン系抗菌性物質の概要 (NFLX、MBFX)

一般名	ノルフロキサシン (NFLX)	マルボフロキサシン (MBFX)
化学名	1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸 1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinoline-carboxylic acid	9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-7H-ピリド-(3,2,1-ij)(4,1,2)-ベンゾキサジアジン-6-カルボキシル酸 9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido-(3,2,1-ij)(4,1,2)-benzoxadiazine-6-carboxylic acid

CAS 番号	68077-27-0	115550-35-1
分子式	C ₁₆ H ₁₈ FN ₃ O ₃	C ₁₇ H ₁₉ FN ₄ O ₄
分子量	319.33	362.36
構造式		

1
2
3
4
5
6
7
8

(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等

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

表 5-1 エンロフロキサシン製剤の使用方法等

薬剤名	エンロフロキサシン		
	牛	牛	豚
対象家畜	牛	牛	豚
投与経路	経口 (強制)	注射 (皮下)	注射 (筋肉内)
対象疾病	肺炎、大腸菌性下痢症	肺炎、大腸菌性下痢症	胸膜肺炎、大腸菌性下痢症
剤形等	経口剤 (2.5%HV 液)	注射剤 (①2.5%、5%、10% 液、②10%単回液)	注射剤 (2.5%、5%、10% 液)
用法・用量	牛 (3 カ月齢を超える牛を除く) 肺炎 : 2.5~5 mg/kg 体重 (3~5 日間) 大腸菌性下痢症 : 2.5 mg/kg 体重 (3 日間)	①肺炎 : 2.5~5 mg/kg 体重 (3~5 日間) 大腸菌性下痢症 : 2.5 mg/kg 体重 (3 日間) ②牛 (搾乳牛を除く) 肺炎 : 7.5 mg/kg 体重 (1 回)	胸膜肺炎 : 2.5~5 mg/kg 体重 (3 日間) 大腸菌性下痢症 : 1.25~2.5 mg/kg 体重 (1~3 日間)
休薬期間	食用に供するためにと殺する前 30 日間	①食用に供するためにと殺する前 21 日間または食用に供するためにと搾乳する前 96 時間 ②食用に供するためにと殺する前 14 日間	食用に供するためにと殺する前 20 日間

9

1 表 5-2 オルビフロキサシン製剤の使用方法的等

薬剤名	オルビフロキサシン		
	牛	豚	豚
対象家畜			
投与経路	注射（筋肉内）	経口（飲水）	注射（筋肉内）
対象疾病	細菌性肺炎、大腸菌性下痢症	大腸菌性下痢症、胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎	大腸菌性下痢症、胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎
剤形等	注射剤	経口剤	注射剤
用法・用量	2.5～5 mg/kg 体重（3～5 日間）	豚（生後 1 ヶ月以下のものを除く）：2.5～5 mg/kg 体重（3 日間）、8 時間以内で飲みきる飲水量とすること	2.5～5 mg/kg 体重（3～5 日間）
休薬期間	食用に供するためにと殺する前 21 日間または食用に供するために搾乳する前 72 時間	食用に供するためにと殺する前 7 日間	食用に供するためにと殺する前 14 日間

2

3 表 5-3 塩酸ジフロキサシン製剤及びメシル酸ダノフロキサシン製剤の使用方法的等

薬剤名	塩酸ジフロキサシン	メシル酸ダノフロキサシン	
	豚	牛	豚
対象家畜			
投与経路	経口（飲水）	注射（筋肉内）	注射（筋肉内）
対象疾病	細菌性肺炎	肺炎	肺炎
剤形等	経口剤（25%散剤）	注射剤	注射剤
用法・用量	2.5～5 mg/kg 体重（3 日間）	1.25 mg/kg 体重（重症例に対しては 2.5 mg/kg 体重、3 日間）	1.25 mg/kg 体重（重症例に対しては 2.5 mg/kg 体重、3 日間）
休薬期間	食用に供するためにと殺する前 7 日間	食用に供するためにと殺する前 6 日間または食用に供するために搾乳する前 48 時間	食用に供するためにと殺する前 25 日間

4

5 表 5-4 ノルフロキサシン製剤及びマルボフロキサシン製剤の使用方法的等

薬剤名	ノルフロキサシン	マルボフロキサシン	
	豚	牛	豚
対象家畜			
投与経路	経口（混餌）	注射（静脈内）	注射（筋肉内）
対象疾病	細菌性下痢症、胸膜肺炎	細菌性肺炎	胸膜肺炎
剤形等	経口剤（2%散剤）	注射剤（2%、10%液）	注射剤（2%、10%液）
用法・用量	豚：5～10 mg/kg 体重（5 日間）	2 mg/kg 体重（3～5 日間）	2 mg/kg 体重（3～5 日間）
休薬期間	食用に供するためにと殺する前 7 日間	食用に供するためにと殺する前 3 日間または食用に供するために搾乳する前 48 時間	食用に供するためにと殺する前 3 日間

6

7 (3) 有効成分の系統

8 フルオロキノロン系抗菌性物質は、NFLX 以降に合成された塩基性環の 6 位にフッ
 9 素、7 位に環状塩基性基を有するキノロン系抗菌性物質の総称である。(FQ 資料 15)

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

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

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

2. フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況、規制等

(1) 使用状況等

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

表 6 フルオロキノロン系抗菌性物質製剤 (動物用) の販売開始時期

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

表 7 フルオロキノロン系抗菌性物質の原体流通量 (実量、単位 : kg)

種類	年次	合計	牛		豚	鶏	
			肉用牛	乳用牛		肉用鶏	採卵鶏
ERFX	2001	2,020	171	176	223	1,450	—
	2002	1,263	411	259	216	377	—
	2003	2,861	244	381	246	1,990	—
OFLX	2001	1,098	—	—	—	1,098	—
	2002	166	—	—	—	166	—
	2003	885	—	—	—	885	—
OBFX	2001	494	147	49	298	—	—

	2002	362	27	18	317	-	-
	2003	501	57	38	406	-	-
DFLX	2001	1	-	-	1	-	-
	2002	※	-	-	※	-	-
	2003	163	-	-	163	-	-
DNFX	2001	108	15	15	70	8	-
	2002	106	16	16	74	-	-
	2003	80	12	12	56	-	-
NFLX	2001	1,982	-	-	701	1,025	256
	2002	1,828	-	-	914	731	183
	2003	1,305	-	-	419	709	177
合計	2001	5,703	333	240	1,293	3,581	256
	2002	3,725	454	293	1,521	1,274	183
	2003	5,795	313	431	1,290	3,584	177
参考) 家畜飼養頭羽数 (千頭、羽)	2003	-	2,805	1,719	9,725	103,729	176,049

1 ※報告なし

2

3

表8 フルオロキノロン系抗菌性物質の製剤販売量 (単位: L)

種類	年次	合計	経口剤				注射剤		
			合計 (経口剤)	牛	豚	鶏	合計 (注射剤)	牛	豚
ERFX	2001	24,966	15,939	1,442	-	14,497	9,027	4,575	4,452
	2002	27,577	18,863	15,090	-	3,773	8,714	4,389	4,325
	2003	38,977	27,566	7,663	-	19,903	11,411	6,488	4,923
OFLX	2001	21,960	21,960	-	-	21,960	-	-	-
	2002	3,330	3,330	-	-	3,330	-	-	-
	2003	17,695	17,695	-	-	17,695	-	-	-
OBFX	2001	9,890	-	-	-	9,890	3,920	5,970	
	2002	7,232	-	-	-	7,232	901	6,331	
	2003	10,004	-	-	-	10,004	1,887	8,117	
DFLX	2001	4	4	-	4	-	-	-	
	2002	-	※	-	※	-	-	-	
	2003	652	652	-	652	-	-	-	
DNFX	2001	4,049	48	-	48	4,001	1,204	2,797	
	2002	4,200	-	-	-	4,200	1,260	2,940	
	2003	3,200	-	-	-	3,200	960	2,240	
NFLX	2001	47,862	47,862	-	35,052	12,810	-	-	
	2002	54,840	54,840	-	45,700	9,140	-	-	
	2003	29,796	29,796	-	20,929	8,867	-	-	
合計	2001	108,731	85,813	1,442	35,056	49,315	22,918	9,699	13,219
	2002	97,179	77,033	15,090	45,700	16,243	20,146	6,550	13,596
	2003	100,324	75,709	7,663	21,581	46,465	24,615	9,335	15,280

全体 に占 める 割合 (%)	2003	100.0	75.5	7.6	21.5	46.3	24.5	9.3	15.2
-----------------------------	------	-------	------	-----	------	------	------	-----	------

※報告なし

(2) フルオロキノロン系抗菌性物質に関する規制等

フルオロキノロン系抗菌性物質を含有する動物用医薬品は次のような適正使用のための規制措置が講じられており、今後承認される製剤についても同様に取扱われることとなる。

フルオロキノロン系抗菌性物質製剤を始めとする抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）に基づき要指示医薬品に指定されているため、獣医師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づけられている。さらに、フルオロキノロン系抗菌性物質は、ヒト用医薬品としてもその重要性が高いことから、動物用医薬品としての承認は、薬剤耐性菌の発現や選択等を防止する観点から、用法用量において投与期間を最長で 5 日以内に限定するとともに、薬事法に基づく使用上の注意事項として、用法・用量を厳守すること、第二次選択薬として使用すること、感受性を確認した上で適応症の治療に必要な最小限の期間の投与とすることなどが規定されている。

フルオロキノロン系抗菌性物質について、共通して設定されている使用上の注意事項は以下のとおりである。[\(FQ 資料 抄録「ハザードの特定」\)](#)

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

Ⅲ. ハザードの特定に関する知見

ハザードの特定では、フルオロキノロン系抗菌性物質に関する情報等から、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因子となる可能性のある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 1. 対象家畜等におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の生体内薬物動態

2 (1) 吸収・分布 (FQ資料 抄録「ハザードの特定」、MBFX資料)

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

7 表9 フルオロキノロン系抗菌性物質投与による血漿中濃度

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

8
 9 組織中濃度は概ね1時間、尿中濃度は4時間以内にそれぞれ最大値となり、以降、減
 10 少した (表10)。(FQ資料1、3、11、14)

1 表 10 フルオロキノロン系抗菌性物質投与による組織中濃度

薬剤	畜種、投与方法等	組織中濃度 (単位: $\mu\text{g/mL}$ 、 $\mu\text{g/g}$)				
			1 時間	4 時間	12 時間	
ERFX	牛、2.5 mg/kg、筋肉注射		1 時間	4 時間	12 時間	
		血清	0.9	0.7	0.08	
		胆汁	15.9	6.9	2.4	
		尿	7.1	40.6	8.8	
		肺	1.4	0.9	0.1	
		腎臓	3.2	2.4	0.4	
		肝臓	3.4	3.1	0.4	
		腸管リンパ節	1.0	0.7	0.1	
		腸管壁	1.1	0.8	0.1	
		豚、2.5 mg/kg、筋肉注射		1 時間	4 時間	8 時間
		血清	0.8	0.4	0.2	0.03
		胆汁	3.9	4.0	3.1	0.5
		尿	11.5	10.7	4.5	0.6
		肺	2.7	1.0	0.4	0.08
		腎臓	2.6	1.1	0.6	0.09
		肝臓	1.7	0.7	0.4	0.05
		リンパ節	4.1	1.2	0.3	0.1
OBFX	牛、5 mg/kg、筋肉内投与 1 時間後	腎臓: 9.11~10.6 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓: 2.96~3.16 $\mu\text{g/g}$ 、肺: 1.62~1.77 $\mu\text{g/g}$ 、気管: 0.971~1.27 $\mu\text{g/g}$ 、鼻粘膜: 1.32~1.40 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉: 1.67~1.86 $\mu\text{g/g}$ 、小腸: 1.28~1.57 $\mu\text{g/g}$ 、小腸内容物: 2.69~3.50 $\mu\text{g/g}$ 、胆汁: 2.95~3.19 $\mu\text{g/mL}$				
	豚、5 mg/kg、筋肉内投与		1 時間	3 時間	6 時間	
		腎臓	12.4	10.7	9.23	
		小腸内容物	8.53	8.95	6.27	
		肝臓	5.04	5.08	3.27	
		肺	2.67	2.81	2.08	
		気管	1.47	2.57	2.16	
		鼻粘膜	1.94	2.22	1.58	
		小腸	2.16	2.20	1.72	
		胆汁	3.62	10.8	4.98	
DFLX	豚、10 mg/kg、経口投与 2 時間後	胆汁: 50.7 $\mu\text{g/g}$ 、胃: 17.0 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓: 15.3 $\mu\text{g/g}$ 、小腸: 11.3 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓: 10.8 $\mu\text{g/g}$ 、脾臓: 10.8 $\mu\text{g/g}$				
NFLX	豚、10 mg/kg、経口投与 1 時間後	小腸: 28.39 $\mu\text{g/mL}$ 、腎臓: 6.95 $\mu\text{g/mL}$ 、肝臓: 6.59 $\mu\text{g/mL}$ 、心臓: 2.17 $\mu\text{g/mL}$ 、肺: 1.98 $\mu\text{g/mL}$				
MBFX	牛 (反芻開始前)、2 mg/kg/日、静脈内投与 (3 日間)		4 時間	26 時間	50 時間	
		肝臓	2.72	0.49	0.28	
腎臓		5.32	1.19	0.53		
肺		2.26	0.41	0.21		
筋肉		2.66	0.41	0.23		
	腎脂肪	1.21	0.15	—		
	牛 (反芻開始前)、2 mg/kg/日、筋肉内投与 2 時間後	肝臓: 2.79 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓: 5.99 $\mu\text{g/g}$ 、肺: 1.77 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉: 1.78 $\mu\text{g/g}$ 、最終投与部位筋肉: 93.99 $\mu\text{g/g}$ 、脂肪: 1.59 $\mu\text{g/g}$ 、胆汁: 2.52 $\mu\text{g/g}$ 、心臓: 2.14 $\mu\text{g/g}$				

1 (2) 代謝・排泄 (FQ 資料 抄録「ハザードの特定」、MBFX 資料)

2 フルオロキノロン系抗菌性物質を各種動物に投与した場合、薬剤や供試動物の種類、
3 投与経路などによりその代謝物は異なるが、総じて、主に未変化体、その他グルクロ
4 ン酸抱合体等が糞尿中に排出された (表 11)。 (FQ 資料 1、2、4、11、13、14、19)

6 表 11 フルオロキノロン系抗菌性物質における代謝・排泄

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

1 (3) 残留 (FQ 資料 抄録「ハザードの特定」、MBFX 資料)

2 フルオロキノロン系抗菌性物質を牛及び豚に投与した際の各組織の残留濃度は、薬
3 剤や供試動物の種類、投与経路、投与量などにより異なるが、概ね 3~22 日で検出限
4 界未満となった (表 12)。 (FQ 資料 1、2、3、7、8、11、12、13、16)

6 表 12-1 フルオロキノロン系抗菌性物質の残留

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

7

1 表 12-2 フルオロキノロン系抗菌性物質の残留

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

2

1 **2. フルオロキノロン系抗菌性物質における抗菌活性の作用機序** (FQ 資料 29)

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

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

9 **(1) 標的酵素である DNA ジャイレースに対する作用機序**

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

16
17 **(2) 標的酵素であるトポイソメラーゼIVに対する作用機序**

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

22
23 **3. フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル及び感受性分布**

24 **(1) 抗菌スペクトル**

25 フルオロキノロン系抗菌性物質は、グラム陽性球菌や陰性菌、さらには結核菌やマ
26 イコプラズマ、クラミジアなどの病原菌に対する抗菌スペクトルを示し、かつ殺菌作
27 用を示す (表 13)。 (FQ 資料 3、11、14、22、24)

28
29 表 13 フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル

種類	菌種	MIC(μg/mL)
ERFX	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	0.1
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 122228	0.2
	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 19433	1.6
	<i>Pasteurella multocida</i> B-48	0.8
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.8
	<i>Escherichia coli</i> NIHJ	0.1
	<i>Salmonella</i> Typhimurium LT-2	0.4
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 501	0.2
	<i>Shigella flexneri</i> 2a 5503	0.1
	<i>Proteus mirabilis</i> IFO3849	0.2
OBFX	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2063	3.13
	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	0.39
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> 8	0.39

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

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

1
2
3
4
5
6

(2) 家畜等の病原菌に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC 分布

家畜等の病原菌に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC は、表 14 のとおりである。 (FQ 資料 1、11、MBFX 資料 1)

表 14 家畜の病原菌に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC

種類	由来	菌種	MIC ₅₀ (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)
ERFX	牛	<i>Pasteurella multocida</i>	0.025	0.1
	牛	<i>Escherichia coli</i>	0.05	0.05
	牛	<i>Mycoplasma bovis</i>	0.2	0.39
	牛	<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	0.1	0.39
	牛	<i>Ureaplasma diversum</i>	0.39	0.78
	豚	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	0.05	0.1
	豚	<i>Pasteurella multocida</i>	0.025	0.025
	豚	<i>Escherichia coli</i>	0.025	0.39
OBFX	牛	<i>Pasteurella multocida</i>	—	0.05
	牛	<i>Pasteurella haemolytica</i>	—	0.05
	牛	<i>Escherichia coli</i>	—	0.2
	牛	<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	—	0.1
	豚	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	—	0.1
	豚	<i>Pasteurella multocida</i>	—	0.0125
	豚	<i>Escherichia coli</i>	—	0.2
	豚	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	—	0.1
DFLX	豚	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> (1 型)	—	0.05
	豚	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> (2 型)	—	0.05
	豚	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> (5 型)	—	0.025
	豚	<i>Pasteurella multocida</i> (A 型)	—	0.05
DNFX	牛	<i>Pasteurella multocida</i>	0.05	0.1
	牛	<i>Mannheimia haemolytica</i>	0.2	0.2
	牛	<i>Mycoplasma bovis</i>	0.78	0.78
	豚	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	0.1	0.2
	豚	<i>Pasteurella multocida</i>	0.05	0.1
	豚	<i>Haemophilus parasuis</i>	0.1	1.56
NFLX	豚	<i>Escherichia coli</i>	0.2	—

	豚	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	0.1	—
	豚	<i>Pasteurella multocida</i>	0.39	—
MBFX	牛	<i>Pasteurella multocida</i>	<0.06	<0.06
	牛	<i>Mannheimia haemolytica</i>	<0.06	<0.06
	牛	<i>Mycoplasma bovis</i>	1	2
	豚	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	<0.06	<0.06
	豚	<i>Pasteurella multocida</i>	<0.06	<0.06
	豚	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	0.5	2

1
2 (3) 大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターにおけるフルオロキノロン系抗菌性物質
3 のMIC分布

4 大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターにおけるフルオロキノロン系抗菌性物質
5 のMICは、表15のとおりである。(FQ資料15、21、23、25、26、MBFX資料
6 1)

7
8 表15 大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターにおけるフルオロキノロン系抗菌性物
9 質のMIC

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

10
11 4. フルオロキノロン系抗菌性物質における交差耐性の可能性及び医療分野における重要

1 性 (FQ資料 抄録「ハザードの特定」)

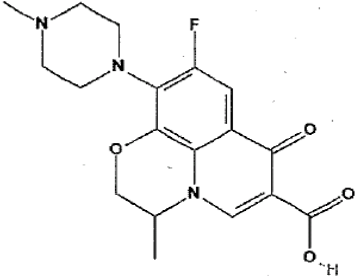
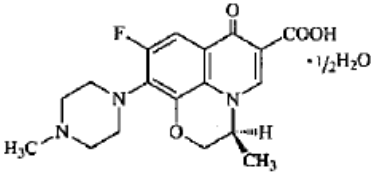
2 動物用医薬品として使用されているフルオロキノロン系抗菌性物質は前述のとおりで
 3 あるが、その中で、動物用及びヒト用に共通しているフルオロキノロン系抗菌性物質は
 4 OFLX (牛又は豚に使用する製剤は承認されていない。) 及び NFLX (豚に使用する製
 5 剤が承認されている。) である。また、ヒト用抗菌性物質として使用されているレボフロ
 6 キサシン (LVFX) は OFLX の光学異性体、シプロフロキサシン (CPFXX) は動物用と
 7 して使用されている ERFX の代謝物であり、構造が非常に類似している (表 16)。

8 その他、ヒト用医薬品として使用されているフルオロキノロン系抗菌性物質としては、
 9 塩酸モキシフロキサシン、LFLX、エノキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサ
 10 シン (SPFX)、フレロキサシン、ガチフロキサシン、プルリフロキサシン (PUFX) 及
 11 びバズフロキサシンなどがある。

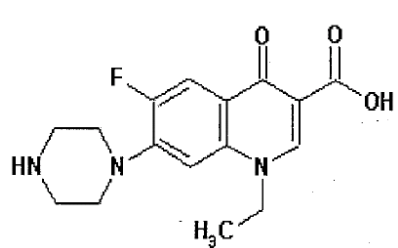
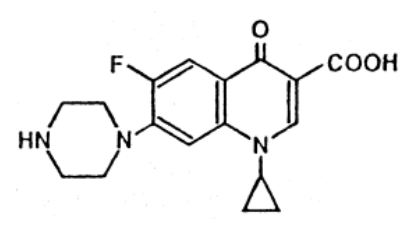
12 このように、全く同一成分、あるいは構造が非常に類似しているフルオロキノロン系
 13 抗菌性物質が動物用及びヒト用に使用されている場合がある。しかし、フルオロキノロ
 14 ン系抗菌性物質は、成分が異なったとしても構造は基本的に類似していることから、成
 15 分によって交差耐性の程度が若干異なる可能性はあるものの、同系統内で相互に交差耐
 16 性を示すと考えられる。

17 また、フルオロキノロン系抗菌性物質は、「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細
 18 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
 19 委員会決定) (追加資料 2) において、ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬であ
 20 る又は代替薬がほとんどないという理由から、「I : きわめて高度に重要」とランク付け
 21 されている。

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

一般名	オフロキサシン (OFLX)	レボフロキサシン (LVFX)
構造式		
分子式	C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O ₄	C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O ₄
概要	動物用及びヒト用として使用	オフロキサシンの光学異性体
適応症	感染性腸炎、腸チフス、パラチフス 等	感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、炭疽、ブルセラ症、ペスト 等
用法・用量	成人に対して、OFLX として 1 日 300 ~600 mg を 2~3 回に分割して経口投与する。なお、感染症の種類及び症状により適宜増減する。	成人に対して、LVFX として 1 回 100 mg を 1 日 2~3 回経口投与する。感染症の種類及び症状により適宜増減するが、重症または効果不十分と思われる症例には LVFX として 1 回 200 mg 1 日 3 回経口投与する。

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

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

2

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

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

10

11 **(1) 標的酵素 (DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIV) の変異によるキノロン耐**
 12 **性 (FQ 資料 29)**

13 ①DNA ジャイレースの変異による耐性

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

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

23 ②トポイソメラーゼIVの変異による耐性

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

1 高度耐性化したブドウ球菌の遺伝子解析によると、第1段階で *parC* (*griA*) 遺
2 伝子に変異が起こり、第2段階で *gyrA* 遺伝子、第3段階で再び *parC* (*griA*) 遺
3 伝子、第4段階で *gyrA* 遺伝子に点変異が認められ、これら遺伝子の2サイクルに
4 及ぶ標的酵素の変異が、キノロン耐性の高度化に関与していると報告されている。

5 ③標的酵素の変異によるキノロン耐性の遺伝学的情報 (FQ資料31、32)

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

10
11 (2) 膜透過性の変化によるキノロン耐性 (FQ資料29)

12 ①薬剤の取り込み低下による耐性

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

17 ②薬剤の排出亢進による耐性

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

21
22 (3) 伝達性キノロン耐性遺伝子 (FQ資料29)

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

28 *qnr* 遺伝子がコードする Qnr 蛋白質は、DNA ジャイレース、DNA、キノロン系抗
29 菌性物質における3者の相互作用を何らかの形でブロックし、キノロン耐性を発現し
30 ているものと考えられている。(FQ資料29、追加資料3)

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

36 (追加資料4)

37 このほか、*qepA* 遺伝子が国内のヒト臨床例から分離されたフルオロキノロン耐性
38 大腸菌で報告されており、*qepA* 遺伝子がコードする QepA 蛋白質はフルオロキノ
39 ロン系抗菌性物質の排出機能に関与しているものと考えられている。(追加資料5)

6. ハザードの特定に係る検討

(1) 感染症病原菌について

ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症として、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成10年法律第114号。以下「感染症法」という。）に基づく一類から五類までの感染症及び国立感染症研究所により主要な腸管感染症（食中毒を含む。）として定義、公表されている感染症のうち、病原体が細菌であり、フルオロキノロン系抗菌性物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症を抽出し、その概要や発生件数等を表17にまとめた（FQ資料27、28）。なお、カンピロバクター感染症については、フルオロキノロン系抗菌性物質は治療薬として推奨されていないが、国内における食中毒の発生動向を踏まえてハザードの特定に係る検討対象とした。

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

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

表 17-1 ハザードの特定に係る検討表（重度感染症）

類別	疾患名	細菌名	発生件数		代替物質	感染症の概要及び背景
1類	ペスト	<i>Yersinia pestis</i>	2000	0	アミノ配糖体（ストレプトマイシン、ゲンタマイシン）、テトラサイクリン系、クロラムフェニコール	本症の主な伝播ルートはノミやエアロゾル、感染したヒトまたは感染動物（げっ歯類）との直接的な接触によるもので、家畜が媒介する例は開発途上国においても非常に稀である。
			2001	0		
			2002	0		
			2003	0		
			2004	0		
			合計	0		
3類	細菌性赤痢	<i>Shigella dysenteriae</i> 、 <i>S. flexneri</i> 、 <i>S. boydii</i> 、 <i>S. sonnei</i>	2000	843	ホスホマイシン	本症の主な感染源はヒトで、患者や保菌者の糞便、それらに汚染された手指、食品、水、ハエ、器物を介して直接あるいは水系により間接的に感染する。
			2001	844		
			2002	699		
			2003	473		
			2004	594		
			合計	3,453		
3類	腸チフス	<i>Salmonella Typhi</i>	2000	86	第3世代セフェム系	本症の起原菌は宿主特異性があり、感染源はヒトに限られ、ヒトの糞便で汚染された食物や水が本疾患を媒介する。
			2001	65		
			2002	63		
			2003	62		
			2004	67		
			合計	343		
3類	パラチフス	<i>Salmonella</i>	2000	20	第3世代セフェム系	本症の起原菌は宿主特異性がある

		Paratyphi A	2001	22	エム系	り、感染源はヒトに限られ、ヒトの糞便で汚染された食物や水が本疾患を媒介する。
			2002	35		
			2003	44		
			2004	86		
			合計	207		
3類	コレラ	<i>Vibrio cholerae</i> 01 及び 0139 のうちコレラ毒素産生性菌	2000	58	テトラサイクリン系、エリスロマイシン、トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤	本症は代表的な経口感染症の1つであるが、最近の日本では輸入感染症として発見されることが多い。起因菌で汚染された水や食物を摂取することによって感染するが、日本での報告例は少なく、輸入魚介類等の汚染が原因であろうと推定される。
			2001	50		
			2002	51		
			2003	25		
			2004	86		
			合計	270		
3類	腸管出血性大腸菌症	Enterohemorrhagic <i>E. coli</i>	2000	3,642	ホスホマイシン、カナマイシン	本症はベロ毒素産生性の腸管出血性大腸菌で汚染された食物などを経口摂取、すなわち汚染畜水産食品、生肉または加熱不十分な食肉からの腸管感染が主体である。本症は過去5年間で1万件以上報告され、ヒトからヒトへの二次感染も問題となり、重症かつ公衆衛生上問題となりうる感染症であると考えられる。
			2001	4,435		
			2002	3,183		
			2003	2,999		
			2004	3,715		
			合計	17,974		
4類	レジオネラ症	<i>Legionella pneumophila</i>	2000	154	エリスロマイシン、リファンピシン	本症の起因菌は、本来、土壌細菌として環境等に常在している。近年、冷却塔、給湯系、渦流浴などの水系の人工環境にアメーバを宿主として増殖し、エアロゾルの発生する可能性のある温水より空気感染する機会が増加した。
			2001	86		
			2002	167		
			2003	146		
			2004	161		
			合計	714		
4類	ブルセラ症	<i>B. abortus</i> , <i>B. suis</i> , <i>B. neotomae</i> , <i>B. ovis</i> , <i>B. canis</i> , <i>B. maris</i>	2000	0	テトラサイクリン系、リファンピシン、アミノグリコシド系、トリモキサゾール	本症は感染動物の乳や乳製品の喫食、感染動物（牛、羊、山羊、豚等）やその死体等との接触によって感染するため、食料のみならず、共同生活者として動物への依存度が強い国や地域においては重要である。
			2001	0		
			2002	1		
			2003	0		
			2004	0		
			合計	1		
4類	炭疽	<i>Bacillus anthracis</i>	2000	0	ペニシリンG	本症は世界の多くの地域で見られるが、途上国や獣医衛生が立ち遅れている国に集中している。ヒト及び動物における炭疽の自然感染は、偶発的に摂取（あるいは接触）した芽胞が原因であり、起因菌が個体から個体へ直接伝播されることはほとんどない。
			2001	0		
			2002	0		
			2003	0		
			2004	0		
			合計	0		

1

2

表 17-2 ハザードの特定に係る検討表（公衆衛生上重要な感染症）

類別	疾患名	細菌名	発生件数		代替物質	感染症の概要及び背景
5類	性器クラミジア感染症	<i>Chlamydia trachomatis</i>	2000	37,028	テトラサイクリン系、マクロライド系	本症は日本で最も多い性感染症であるが、主に成人では性行為、新生児では産道感染による。
			2001	40,836		
			2002	43,766		
			2003	41,945		

			2004	38,155		
			合計	201,730		
5類	ペニシリン耐性肺炎球菌感染症	ペニシリン耐性 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	2000	4,321	カルバペネム、ペニシリンの大量投与、重症例にはカルバペネム&グリコペプタイドなどの併用	本症は呼吸器感染症の中でもペニシリンに耐性を獲得した肺炎球菌（常在細菌）による。
			2001	5,254		
			2002	6,132		
			2003	6,447		
			2004	6,692		
			合計	28,846		

1

2

表 17-3 ハザードの特定に係る検討表（食品由来感染症）

類別	疾患名	細菌名	発生件数		代替物質	感染症の概要及び背景
—	サルモネラ感染症(感染性胃腸炎)	<i>Salmonella enterica</i>	2000	518	ホスホマイシン、アンピシリン	本症は日本の代表的な食中毒の原因となるサルモネラ菌によるもので、起因菌はフルオロキノロン系抗菌剤の対象動物である家畜(特に鶏)の腸内常在菌である。
			2001	361		
			2002	465		
			2003	350		
			2004	225		
			合計	1,919		
—	NAG ビブリオ感染症	<i>Vibrio cholerae</i> , nonagglutinable vibrios	2000	5	テトラサイクリン系	本症は第2類感染症に分類されるコレラの起因菌である <i>Vibrio cholerae</i> の毒素産生型以外によるもので、本菌で汚染された水や魚介類を摂取することによって感染する。
			2001	1		
			2002	2		
			2003	2		
			2004	0		
			合計	10		
—	エルシニア感染症	<i>Yersinia pestis</i> , <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i>	2000	1	アミノグリコシド系、ドキシサイクリン	本症の起因菌は腸内細菌科に属しており、主に野生動物の糞便とともに排出された菌を直接または飲食物を介して経口摂取することで発症する。
			2001	4		
			2002	8		
			2003	0		
			2004	1		
			合計	14		
—	エロモナスハイドロフィラ/ソブリア感染症	<i>Aeromonas hydrophila</i> & <i>A. sobria</i> (HG1, HG2, HG3, HG7, HG8, HG10)	2000 ~ 2004	公表されず	ホスホマイシン	本症の起因菌は淡水域の常在菌で、主に熱帯及び亜熱帯地域の開発途上国の河川・湖沼・その周辺の土壌及び魚介類等に広く分布しており、本菌で汚染された水や魚介類等を摂取することによって感染する(調理感染を含む)。
—	腸炎ビブリオ感染症	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	2000	422	ホスホマイシン	本症は第5類感染症・感染性胃腸炎の起因菌の1つである腸炎ビブリオによるもので、原因となる畜水産食品として判明しているもののほとんどが魚介類及びその加工品、さらに加熱加工したものの汚染した水や器具による二次汚染である。
			2001	307		
			2002	229		
			2003	108		
			2004	205		
			合計	1,271		
—	プレシオモ	<i>Plesiomona</i>	2000	公表さ	セファロスポ	本症の起因菌は淡水域の常在菌

	ナスシゲロイデス感染症	<i>S. shigelloides</i>	～ 2004	れず	リン系、ナリジクス酸	で、主に熱帯及び亜熱帯地域の開発途上国の河川・湖沼、そこに生息する魚介類等に広く分布しており、本菌で汚染された水、魚介類及びその加工品を摂取することによって感染する。
—	カンピロバクター感染症	<i>Campylobacter</i>	2000	469	第一選択薬：マクロライド系（エリスロマイシン等）※フルオロキノロン系抗菌性物質は推奨されていない	本症は日本の代表的な食中毒の原因となるカンピロバクターによるもので、本菌はフルオロキノロン系抗菌剤の対象動物である家畜（特に牛及び鶏）の腸内常在菌である。したがって、畜産食品となる産業動物が直接媒介する可能性があり、日本における発生数も少なくはない。
			2001	428		
			2002	447		
			2003	491		
			2004	558		
			合計	2,393		

1

2

(2) 日和見感染菌及びそのフルオロキノロン耐性菌による感染症の検討

3

一方、動物の腸管に常在している大腸菌や腸球菌などのヒトの日和見感染菌についても、動物にフルオロキノロン系抗菌性物質が投与された場合、フルオロキノロン耐性菌が選択される可能性が考えられる。

6

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

10

11

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

16

17

7. ハザードの特定

18

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

22

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

28

したがって、ヒトの医療分野において、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がある感染症であり、かつフルオロキノロン系抗菌性物質による治療が推奨されている腸管感染症は、腸管出血性大腸菌症及びサルモネラ感染症（主に胃腸炎の原因菌となるサルモネラ属菌によるもので、チフス性疾患の原因菌であるチフス菌及びパラチフス菌を除く。）であると考えられる。また、フルオロキノロン系抗菌性物質は、カンピロバクター感染症に対する推奨薬とはされていないが、感染性腸炎の初診時に、原因菌が特定されていない段階で投薬される場合があることから、カンピロバクターがフルオロキノロン耐性菌であった場合、ヒトの治療に対して悪影響を及ぼすという可能性は否定できないと考えられた。

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

IV. 発生評価に関する知見

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

1. 畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況

(1) フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用前後における耐性の状況

フルオロキノロン系抗菌性物質製剤（ERFX、OBFX、DFLX、NFLX）の市販前後における薬剤感受性が調査されている（表 18～21）。（ERFX、OBFX、DFLX 及び NFLX 製剤の承認又は再審査申請書及び添付資料）

表 18 ERFX 製剤の市販前後における牛由来菌株の薬剤感受性

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

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

- 1 ※単位 : $\mu\text{g}/\text{mL}$
2 ※耐性株は $6.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の MIC を示した場合とした。
3 ※*E. coli* の菌株は、市販前については 1984~1990 年、市販後については 1992~1997
4 年に全国各地で分離した。
5 ※*P. multocida* の菌株は、市販前については 1986~1990 年、市販後については 1992
6 ~1997 年に全国各地で分離した。

7

8

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

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

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

※単位：μg/mL

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

表 20 DFLX 製剤の市販前後における豚由来菌株の薬剤感受性

菌種	MIC	菌株採取	DFLX	ERFX
<i>A. pleuropneumoniae</i>	範囲	市販前	0.025~0.39	0.025~0.2
		市販後	0.025~1.56	≤0.006~0.78
	MIC ₅₀	市販前	0.05	0.025
		市販後	0.05	0.025
	MIC ₉₀	市販前	0.05	0.05
		市販後	0.39	0.2
耐性限界値	市販前	0.1	0.1	
	市販後	0.2	0.05	
<i>P. multocida</i>	範囲	市販前	0.013~0.05	≤0.006~0.025
		市販後	≤0.006~0.78	≤0.006~0.78
	MIC ₅₀	市販前	0.025	0.013
		市販後	0.013	0.013
	MIC ₉₀	市販前	0.05	0.013
		市販後	0.05	0.05
耐性限界値	市販前	—	—	
	市販後	0.2	0.2	

※単位：μg/mL

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

表 21 NFLX 製剤の市販前後における豚由来菌株の薬剤感受性

菌種	MIC	菌株採取(菌株数)	NFLX
<i>A. pleuropneumoniae</i>	範囲	市販前 (26)	0.05~0.39
		市販後 (75)	<0.06~2
	MIC ₅₀	市販前 (26)	0.1
		市販後 (75)	<0.06
MIC ₉₀	市販前 (26)	0.2	

		市販後 (75)	0.12
	耐性限界値	市販前 (26)	—
<i>P. multocida</i>	範囲	市販後 (75)	1
		市販前 (18)	0.2~0.78
	MIC ₅₀	市販後 (54)	<0.06~4
		市販前 (18)	0.39
	MIC ₉₀	市販後 (54)	<0.06
		市販前 (18)	0.78
	耐性限界値	市販後 (54)	<0.06
		市販前 (18)	—
範囲	市販後 (54)	2	
	市販前 (15)	0.05~0.39	
<i>E. coli</i>	MIC ₅₀	市販後 (481)	<0.06~>128
		市販前 (15)	0.2
	MIC ₉₀	市販後 (481)	<0.06
		市販前 (15)	0.2
	耐性限界値	市販後 (481)	<0.06
		市販前 (15)	—
	範囲	市販後 (481)	8
		市販前 (15)	—

※単位：μg/mL

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

(2) JVARM における家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

JVARM における健康家畜（肥育牛、肥育豚、採卵鶏及びブロイラー）由来細菌の抗菌性物質感受性調査は、国内の都道府県を4ブロックにわけて1年に1ブロックずつ調査を行い、4年で全国を調査するという体制（1999年：全国、2000～2003年：第1クール、2004～2007年：第2クール）で様々な抗菌性物質の感受性を調査している。ERFX に対する各菌種の MIC 分布域及び耐性率等の結果は次のとおりである（表 22～24）。（FQ 資料 21'）

①一般大腸菌

調査家畜全体（牛、豚及び鶏由来）の MIC 分布域には大きな変動が見られず、1999～2007 年において感受性に大きな変化はないものと考えられた。また、耐性率は牛由来で 0.0～1.5%、豚由来で 0.0～4.1%の範囲で変動しており、大きな変動はないものと考えられた（表 22）。

表 22 一般大腸菌における ERFX 耐性の状況

		1999年	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年
牛、豚 及び 鶏 由来	調査菌株数 (株)	1,018	620	580	532	475	511	518	500	450
	耐性率 (%)	3.0	3.4	2.1	2.3	1.9	2.3	3.7	2.8	2.4
	MIC 最小	≤0.05	≤0.05	≤0.06	≤0.06	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125

合計	値(μg/mL)									
	MIC 最高値(μg/mL)	50	≥25	16	16	32	≥32	≥32	≥64	≥32
	ブレイクポイント(μg/mL)	3.13	3.13	4	4	4	2	2	2	2
牛由来	調査菌株数(株)	356	173	169	181	133	124	138	149	130
	耐性率(%)	0.3	1.2	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0	1.5
豚由来	調査菌株数(株)	358	158	152	140	121	136	152	126	106
	耐性率(%)	0.0	0.6	0.0	3.6	4.1	2.9	1.3	0.8	0.0

②サルモネラ

調査菌株の多くは鶏由来であるが、調査家畜全体(牛、豚及び鶏由来)の MIC 分布域には大きな変動が見られず(≤0.125 ~ 0.5 μg/mL)、フルオロキノロン系抗菌性物質は感受性を維持していると考えられた(表 23)。

表 23 サルモネラにおける ERFX 耐性の状況

		1999年	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年
牛、豚及び鶏由来合計	調査菌株数(株)	124	91	22	50	20	35	41	64	39
	MIC 最小値(μg/mL)	≤0.05	≤0.05	≤0.06	≤0.06	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125
	MIC 最高値(μg/mL)	0.39	0.78	0.5	0.5	1.0	0.25	0.25	0.25	0.50
	MIC ₉₀ (μg/mL)	0.39	0.20	≤0.06	0.25	1.0	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125

③カンピロバクター

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

牛由来 *C. jejuni* の耐性率は、2006年の0%を除き8.8~27.3%の範囲で変動しており、大きな変動はないものと考えられた。豚由来 *C.coli* の耐性率は、21.3~56.3%の範囲で変動しており、1999年の21.3%との比較では、2007年の56.3%のデータ間のみ統計学的に有意な差が認められた。(表 24)。

★事務局より：豚由来カンピロバクターの耐性率について、どのように考察すべきか御審議願います。

表 24 カンピロバクターにおける ERFX 耐性の状況

		1999年	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年
牛、豚及び	調査菌株数(株)	159	281	218	168	247	215	158	82	216

鶏 由来 合計	耐性率(%)	16.4	14.2	21.1	17.9	23.9	17.2	20.9	34.1	38.0
	MIC 最小 値(μg/mL)	≤0.05	≤0.05	≤0.06	≤0.06	≤0.125	<0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125
	MIC 最高 値(μg/mL)	12.5	25	32	32	64	8	16	8	64
	ブレイクポ イント (μg/mL)	1.56	1.56	2	2	2	2	2	2	2
牛 由来 <i>C.</i> <i>jejuni</i>	調査菌株数 (株)	34	43	28	26	34	37	12	4	22
	耐性率(%)	8.8	16.3	25.0	15.4	17.6	16.2	25.0	0.0	27.3
牛 由来 <i>C.</i> <i>coli</i>	調査菌株数 (株)	0	3	5	2	2	0	0	0	5
	耐性率(%)	-	33.3	80.0	0.0	50.0	-	-	-	60.0
豚 由来 <i>C.</i> <i>jejuni</i>	調査菌株数 (株)	3	1	0	2	0	0	2	0	0
	耐性率(%)	33.3	0.0	-	100.0	-	-	100.0	-	-
豚 由来 <i>C.</i> <i>coli</i>	調査菌株数 (株)	47	98	68	37	86	72	49	28	64
	耐性率(%)	21.3	24.5	23.5	27.0	34.9	26.4	30.6	35.7	56.3

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

フルオロキノロン系抗菌性物質製剤を使用した施設において対象動物から分離した菌に関する薬剤感受性調査の実施及びその結果についての報告が承認取得者に義務づけられている(表 25~27)。(追加資料 9)

①大腸菌

ERFX に対する薬剤耐性菌が牛及び豚ともに検出されており、耐性率は 0.0~6.4%の範囲で、JVARM の調査結果とほぼ同等であった。他のフルオロキノロン系抗菌性物質(OBFX、DFLX、DNFX、NFLX)においても、感受性が低下していると考えられる菌株が検出された(表 25)。

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

成分名	畜種	投与経路	項目	2003 又は 2004 年	2005 又は 2006 年
ERFX	牛	強制経口	菌数	49	86
			MIC 範囲	≤0.06~1	≤0.06~1
			MIC ₅₀	≤0.06	≤0.06
			MIC ₉₀	≤0.06	0.25
			耐性率	0	1.2
ERFX	牛	注射	菌数	112	109
			MIC 範囲	≤0.06~128	≤0.06~128
			MIC ₅₀	≤0.06	≤0.06
			MIC ₉₀	≤0.06	0.5

			耐性率	3.6	6.4
ERFX	豚	注射	菌数	67	83
			MIC 範囲	≤ 0.06	$\leq 0.06 \sim 64$
			MIC ₅₀	≤ 0.06	≤ 0.06
			MIC ₉₀	≤ 0.06	0.25
			耐性率	0	2.4
OBFX	牛	注射	菌数	20	84
			MIC 範囲	$\leq 0.06 \sim 0.125$	$\leq 0.06 \sim 128$
			MIC ₅₀	≤ 0.06	≤ 0.06
			MIC ₉₀	0.125	0.125
OBFX	豚	注射	菌数		53
			MIC 範囲		$\leq 0.06 \sim 128$
			MIC ₅₀		0.125
			MIC ₉₀		32
DFLX	豚	飲水	菌数	116	112
			MIC 範囲	$\leq 0.06 \sim > 128$	$0.125 \sim > 128$
			MIC ₅₀	4	4
			MIC ₉₀	> 128	> 128
DNFX	牛	注射	菌数	94	78
			MIC 範囲	$\leq 0.063 \sim > 128$	$\leq 0.063 \sim > 128$
			MIC ₅₀	≤ 0.063	≤ 0.063
			MIC ₉₀	64	32
DNFX	豚	注射	菌数	84	66
			MIC 範囲	$\leq 0.063 \sim 128$	$\leq 0.063 \sim 32$
			MIC ₅₀	≤ 0.063	≤ 0.063
			MIC ₉₀	64	16
NFLX	豚	混餌	菌数	481	69
			MIC 範囲	-	$< 0.06 \sim 64$
			MIC ₅₀	< 0.06	< 0.06
			MIC ₉₀	-	16

1
2
3
4
5
6
7
8

②サルモネラ

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

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

成分名	畜種	投与経路	項目	2003 又は 2004 年	2005 又は 2006 年
DNFX	豚	注射	菌数	2	—
			MIC 範囲	≤ 0.063	—
			MIC ₅₀	-	—
			MIC ₉₀	≤ 0.063	—
NFLX	豚	混餌	菌数	6	—
			MIC 範囲	$< 0.06 \sim 1$	—
			MIC ₅₀	< 0.06	—

			MIC ₉₀	1	—
--	--	--	-------------------	---	---

1
2
3
4
5
6
7
8
9

③カンピロバクター

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

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

成分名	畜種	投与経路	項目	2003 又は 2004	2005 又は 2006
ERFX	牛	強制経口	菌数	10	4
			MIC 範囲	≤0.06~2	≤0.06~8
			MIC ₅₀	0.5	≤0.06
			MIC ₉₀	2	8
			耐性率	20	50
ERFX	牛	注射	菌数	24	10
			MIC 範囲	≤0.06~16	≤0.06~8
			MIC ₅₀	≤0.06	≤0.06
			MIC ₉₀	16	4
			耐性率	25	30
ERFX	豚	注射	菌数	26	7
			MIC 範囲	≤0.06	≤0.06~2
			MIC ₅₀	≤0.06	≤0.06
			MIC ₉₀	≤0.06	2
			耐性率	-	-
OBFX	豚	注射	菌数	—	57
			MIC 範囲	—	≤0.06~32
			MIC ₅₀	—	0.25
			MIC ₉₀	—	16
DNFX	牛	注射	菌数	8	2
			MIC 範囲	0.5~16	32
			MIC ₅₀	4	-
			MIC ₉₀	16	32
DNFX	豚	注射	菌数	8	10
			MIC 範囲	2~16	1~128
			MIC ₅₀	2	64
			MIC ₉₀	16	128
NFLX	豚	混餌	菌数	452	67
			MIC 範囲	<0.06~128	0.12~64
			MIC ₅₀	8	4
			MIC ₉₀	32	16

10
11
12

(4) 家畜分野におけるフルオロキノロン耐性に関するその他の知見

2001~2004 年に国内の病性鑑定材料から分離した牛由来 57 菌株、豚由来 118 菌株

1 の計 175 菌株の大腸菌における調査では、ERFX に対する耐性率は、牛由来菌株で
2 10.3%、豚由来菌株で 11.9%であったと報告されている。(FQ 資料 30)

3 2002～2005 年に国内で分離された *S. Typhimurium* の牛臨床由来 104 菌株及び豚
4 臨床由来 48 菌株の調査において、高度な ERFX 耐性 (MIC 16 µg/mL) が牛由来の 1
5 株で報告されている。(追加資料 10) また、国内で分離された多剤耐性サルモネラ系
6 統の調査においても、牛由来 1 株 (2001 年) がフルオロキノロン耐性 (CPFX の MIC
7 24 µg/mL、NFLX の MIC 32 µg/mL) を示したと報告されている。(追加資料 11)

8 また、OBFX 製剤について、投与前後における大腸菌及び腸球菌の薬剤感受性の変
9 化が調査されている (表 28～30)。

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

菌種	菌株採取時期	OBFX	ERFX
大腸菌	投与前	0.05～0.78	0.0125～0.2
	最終投与 6 日後	0.05～3.13	0.0125～0.78
腸球菌	投与前	1.56	0.2～0.39
	最終投与 6 日後	1.56	0.2～0.39

12 ※単位 : µg/mL

13 ※投与方法 : 5 mg/kg 体重を 3 日間飲水投与

14 ※調査菌株数は各区 15 菌株

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

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

17 ※単位 : µg/mL

18 ※投与方法 : 5mg/kg 体重を 3 日間飲水投与

19 ※調査菌株数は各区 32 菌株

21 表 30 OBFX 製剤の 3 日間飲水投与前後における豚房床面由来菌株の薬剤感受性

菌種	投与量	菌株採取時期	OBFX	ERFX
<i>E. coli</i>	—	投与前	0.025～0.39	0.0125～0.39
		最終投与 5 日後	0.05～0.1	0.025～0.1
	5mg/kg 体重	最終投与 1 ヶ月後	0.025～0.1	0.0125～0.05
		最終投与 5 日後	0.025～0.2	0.025～0.2

		最終投与 1 ヶ月後	0.025~0.1	0.0125~0.05
<i>E. faecalis</i>	—	投与前	3.13	0.78~3.13
	5mg/kg 体重	最終投与 3~7 日後	3.13~6.25	1.56~3.13
	10mg/kg 体重	最終投与 3~7 日後	1.56~6.25	0.78~3.13

※単位：μg/mL

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

※*E. faecalis* の調査菌株数は、投与前：7 菌株、5 mg/kg 体重：3 株、10 mg/kg 体重：4 菌株

2. フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性

(1) フルオロキノロン耐性の獲得の可能性

PUFX 活性本体 (UFX)、OFLX 及び CPFX に対する大腸菌の耐性菌出現頻度は $<1 \times 10^{-9} \sim 1.8 \times 10^{-8}$ と報告されている。また、*in vitro* における大腸菌の耐性獲得 (増量継代法) が、UFX、OFLX、CPFX 及び NFLX について試験されており、UFX 以外の薬剤では継代前と比較して MIC が 2~4 倍に上昇したと報告されている。(FQ 資料 33)

SPFX、CPFX 及び OFLX の MIC の 4 倍濃度における大腸菌の耐性菌出現頻度は $<2.2 \sim 5.2 \times 10^{-9}$ と低く、その濃度で選択された耐性菌の耐性度も、選択濃度の 2~4 倍であったと報告されている。(FQ 資料 22)

in vitro における OBFX に対する自然耐性菌の出現頻度が、*S. aureus* 209P JC-1 や *E. coli* NIHJ JC-2 等 6 菌種において調査されており、ほとんどの菌種で 10^{-9} 以下と低頻度であった。また、健康豚由来の *E. coli*、*E. faecalis* 等を用いた *in vitro* 耐性獲得試験を実施したところ、各菌株を 20 代継代した株において、MIC の上昇は 2 倍以下であった。(OBFX 製剤製造承認申請書)

A. pleuropneumoniae 及び *P. multocida* の DFLX 及び ERFX に対する *in vitro* 耐性獲得試験が実施されている。DFLX 及び ERFX の MIC は、継代数が増加するにつれて徐々に上昇し、19 回の継代後に、*A. pleuropneumoniae* では 64~128 倍、*P. multocida* では 32 倍に上昇した。(DFLX 製剤再審査申請書)

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

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

また、プラスミド上に存在する *qnr* 遺伝子、*aac(6')-Ib-cr* 遺伝子及び *qepA* 遺伝子は、MIC の上昇に対する作用は低いものの、フルオロキノロン系抗菌性物質の存在下において、フルオロキノロン耐性を持つ突然変異体の選択を促進する効果があると報告されている。(FQ 資料 34、追加資料 3)

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

gyrA 遺伝子及び *parC* 遺伝子の変異程度により、フルオロキノロン系抗菌性物質

1 (NFLX、CPFX 等 6 種類) の MIC がどのように上昇するかが調査されている。
2 *gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子を持たない系統の MIC (0.01~0.06 µg/mL) と比較
3 すると、*gyrA* 遺伝子 (1 ヲ所の変異) により約 10 倍、*gyrA* 遺伝子 (1 ヲ所の変
4 異) に *parC* 遺伝子 (1~2 ヲ所の変異) が加わると約 10~100 倍、*gyrA* 遺伝子及
5 び *parC* 遺伝子 (それぞれ 2 ヲ所変異) により約 1,000~10,000 倍に、MIC が上昇
6 すると報告されている。(追加資料 6)

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

9 *qnr* 遺伝子を持たない系統のフルオロキノロン系抗菌性物質に対する MIC₉₀
10 (CPFX : 0.008 µg/mL、LVFX : 0.015 µg/mL) は、*qnr* 遺伝子を持つことにより、
11 CPFX 及び LVFX ではともに約 30 倍 (調査したフルオロキノロン系抗菌性物質全
12 体では約 16~125 倍) に上昇すると報告されている。(追加資料 3)

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

16 これらの耐性遺伝子は相加的な効果があり、耐性遺伝子を持たない系統 (CPFX
17 の MIC : 0.008 µg/mL) が *qnr* 遺伝子を持つことにより、CPFX の MIC は 0.125
18 ~0.25µg/mL に上昇し、さらに *qnr* 遺伝子及び *aac(6′)-Ib-cr* 遺伝子の両方を持つと、
19 CPFX の MIC は 1.0~2.0 µg/mL に上昇することが報告されている。(追加資料 4)

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

21 *qepA* 遺伝子を持たない系統のフルオロキノロン系抗菌性物質に対する MIC
22 (ERFX 及び NFLX : 0.03 µg/mL) は、*qepA* 遺伝子を持つことにより、約 1~32
23 倍に上昇すると報告されている。(追加資料 7)

24
25 以上のように、フルオロキノロン系抗菌性物質の継続した使用により、ある耐性遺
26 伝子を保有した細菌が、さらに他の耐性遺伝子を保有することで、その MIC がさら
27 に上昇し、結果として、ハザードが選択される可能性が高くなると考えられる。

28 29 (3) フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能 30 性

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

34 また、ヒト臨床分野において発見された *qnr* 遺伝子、*aac(6′)-Ib-cr* 遺伝子及び *qepA*
35 遺伝子はプラスミド上にあることから、細菌間で伝達される可能性があると考えられ
36 る。臨床分野における *qnr* 遺伝子については、国内の腸内細菌科 441 株の調査 (2002
37 年) では、*Enterobacter* spp. 及び *Citrobacter* spp. から各 1 株が検出されているほか
38 (FQ 資料 37)、中国で分離されたキノロン高度耐性大腸菌のうち約 8% から検出され
39 ている。(FQ 資料 35) *qepA* 遺伝子については、国内の臨床分野から分離された大腸
40 菌 751 株 (2002~2006 年) の調査では、*qepA* 遺伝子を保有している大腸菌は 0.3%
41 (2 株) であったと報告されている。(追加資料 8)

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

6 3. 発生評価

7 フルオロキノロン系抗菌性物質の薬物動態、薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関す
8 る情報等から考察すると、フルオロキノロン系抗菌性物質が牛及び豚に使用された場合、
9 ハザードが畜産現場において出現する可能性があると考えられる。

10 また、畜産現場における疫学調査 (JVARM) やその他の知見を総合的に判断すると、

11 ①牛及び豚由来大腸菌では、フルオロキノロン耐性菌がわずかに見られるものの、耐
12 性率や MIC 分布域に大きな変動は認められておらず、感受性は維持されているも
13 のと考えられる。

14 ②牛及び豚由来サルモネラでは、高度なフルオロキノロン耐性を示す菌株も報告され
15 ているが、全体的には MIC 分布域に大きな変動はみられず、感受性を維持してい
16 ると考えられる。

17 ③牛及び豚由来カンピロバクターでは、大腸菌及びサルモネラよりも高いレベルで耐
18 性率が変動しており、JVARM の調査結果において調査初年度と 2007 年の耐性率
19 のデータ間にもみ統計学的に有意な差が認められた。

20 **★事務局より：豚由来カンピロバクターの耐性率をどのようにとらえ、評価すべき
か御審議願います。**

21 V. 暴露評価に関する知見

22 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
23 のハザードの増加又は減弱を推定し、畜産食品を介してハザードの暴露を受ける可能性及
24 びその程度を評価する。暴露評価の範囲は、家畜及び畜産食品が農場から出荷され、輸送、
25 とさつ及び加工等され、ヒトがこれらの畜産食品を入手し、摂取するまでとする。

26 1. 牛及び豚由来食品の消費量

27 牛及び豚由来食品の「1人1年供給純食料 (kg)」は表 31 のとおりであり、牛肉及び
28 牛乳・乳製品は、2000 年をピークにやや減少傾向にあるが、豚肉は 2000 年以降ほぼ横
29 ばい傾向である。(追加資料 12)

30 表 31 牛及び豚由来食品の 1 人 1 年供給純食料 (単位 : kg)

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

2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性

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

(1) 腸管出血性大腸菌

①抵抗性、生残性及び増殖性

熱に対する抵抗性では、リン酸緩衝液中における D 値 (90%の菌を死滅させるのに要する加熱時間) は 62.8°C で 24 秒、牛ひき肉中 (脂肪 20%) における D 値は、50°C で 92.67 分、55°C で 19.26 分であった。(FQ 資料 46)

酸に対する抵抗性では、本菌は各種の食品中で pH4.0 までは発育可能で、pH2.0~4.0 の酸性条件においても急激な菌数の減少が見られない。(FQ 資料 39、46)

凍結における生残性については、本菌を接種した食品を冷凍保存 (-20°C で 9 ヶ月間) した試験において、食肉の菌数は大きく増減しなかったものの、牛乳の菌数は徐々に減少したと報告されている。(FQ 資料 47) また、本菌を添加した食肉 (ミノ、大腸、レバー) を冷凍保存 (-30°C) した試験では、食肉の種類に関係なく、3 ヶ月後には 1/10~1/100 の菌数となった。(FQ 資料 48)

乾燥に対する抵抗性では、水分活性 0.34~0.68、食塩 0.5~3.0% の条件下で、5°C に保存した牛肉粉中の本菌は 8 週間後まで生存が確認されている。(FQ 資料 46)

牛糞便中においても、本菌は 22°C で 49~56 日間、5°C で 63~72 日間生存した。(FQ 資料 46)

増殖性については、発育温度領域は 8~46°C、発育塩分濃度領域は 0~6.5%、発育 pH 領域は 4.4~9.0、発育水分活性域は 0.95 以上とされており (FQ 資料 39)、特に、培養温度 25~43.5°C、塩分濃度 0.5~6.0%、pH5.5~7.0 で活発に増殖すると報告されている。(FQ 資料 40)

②生存能力及び分布状況等

本菌は通常 の自然環境下において長く生存し、低温、低栄養、紫外線等の過酷な自然環境下においても、「生存しているが培養不可能」な状態 (VBNC : Viable but Non-Culturable) で長く存在できる。(FQ 資料 39)

国内の牛及び豚における O157 の保菌状況 (培養法) は、牛では 0.6~3.6%、豚では 0.0%及び 14.0%と報告されている。また、国内の牛における保菌率に関する別の報告では、腸管出血性大腸菌としては 17.6%、O157 のみでは 1.4%と報告されている。(FQ 資料 39)

(2) サルモネラ

①抵抗性、生残性及び増殖性

熱に対する抵抗性では、リン酸緩衝液中における D 値は 62.8°C で 36~42 秒であった。(FQ 資料 46)

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。(FQ 資料 43)

凍結における生残性に関しては、鶏の屠体を -37°C で急速冷凍した後に -21°C で

1 保存した場合でも、本菌が 13 ヶ月間生存していたという報告がある。(FQ 資料 43)
2 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
3 下の場合でも無期限に生存していたとの報告がある。(FQ 資料 43)

4 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
5 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。
6 (FQ 資料 52)

7 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
8 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
9 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。(FQ 資料
10 43)

11 ②生存能力及び分布状況等

12 本菌は種々の環境条件に対して抵抗性があり、自然環境下ではあらゆる場所に生
13 息し、大腸菌等の腸内細菌が死滅する乾燥条件下でも長期間生存できる。(FQ 資料
14 43)

15 本菌については、牛や豚の数%程度が腸管内に常在菌として保菌しており、ペッ
16 トや鳥類、ミドリガメなどの爬虫類、両生類も保菌していることが知られている。
17 (FQ 資料 28)

18 (3) カンピロバクター

19 ①抵抗性、生残性及び増殖性

20 発育温度域は 30~46℃で、30℃以下では増殖できないが、低温で保存した食品
21 中では、長期間生存することができる。(FQ 資料 44、45、52)

22 凍結における生残性では、本菌は食肉を凍結及び解凍を繰り返すことで顕著な減
23 少が認められ、保存期間の長短より凍結及び解凍回数による影響が大きいと考えら
24 れる。(FQ 資料 52、53)

25 本菌は、微好気性環境下(酸素濃度 3~15%)で発育し、大気中の通常酸素濃
26 度(約 23%)では発育しないほか、乾燥条件下では死滅が早い、NaCl 濃度 0.5%
27 前後を至適とした好塩性を有するなどの特性から、通常食品中では増殖が困難で
28 あると考えられる。(FQ 資料 44)

29 ②生存能力及び分布状況等

30 本菌は、大気や乾燥には極めて弱い、湿潤な環境では長期間生存すると考えら
31 れる。(FQ 資料 44)

32 また、*C.jejuni* は牛、羊、鶏等の腸管内に広く常在菌として保菌されており、*C.coli*
33 は豚での保菌率が高いとされている。(FQ 資料 28)

34 3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路

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

37 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
38 により、家畜の伝染性疾患の予防が図られるとともに、家畜の生産段階における衛生管

1 理ガイドライン (追加資料 13) により、腸管出血性大腸菌やサルモネラの汚染防止対策
 2 が講じられている。

3 また、と畜場では、平成 8 年に改正されたと畜場法施行規則において、HACCP の考
 4 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
 5 た同法施行令において、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
 6 段階における微生物汚染防止が図られている。

7

8 表 32 牛、豚及び牛乳が農場から出荷され摂取されるまでの経路 (一例)

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

9

10 表 33 牛、豚及び牛乳における主な処理過程 (一例)

処理過程	牛	豚	牛乳
とさつ・加工	受付・係留 (と畜場) ↓ 生体検査 ↓ とさつ (スタンニン グ、放血) ↓ 解体 (内臓摘出) ↓ 内臓検査 ↓	受付・搬入 (と畜場) ↓ 生体検査 ↓ とさつ (電殺、放血、前 処理) ↓ 解体 (内臓摘出) ↓ 内臓検査 ↓	受入・検査 (乳処理場) ↓ 清浄化 ↓ 冷却 ↓ 貯乳 ↓ 予備加熱、均質化、殺 菌、冷却 ↓

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

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

4. ハザードとなりうる当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染

(1) 牛及び豚由来食品がハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性

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

また、生乳の汚染の可能性としては、ハザードに汚染された腸管内容物である糞便による汚染が考えられるが、いずれの菌も、牛乳の殺菌条件である 62～65℃で 30 分間の加熱処理により完全に排除されるものと考えられる。(FQ 資料 46)

(2) ハザードとなりうる当該細菌による市販の牛及び豚由来食品の汚染状況

細菌による市販の牛及び豚由来食品の汚染状況が調査されている(表 34)。内臓肉以外の食肉については、腸管出血性大腸菌 O157 の陽性率はほぼ 0%、O157 以外の腸管出血性大腸菌の陽性率も数%と非常に少なかったが、内臓肉の陽性率は調査数が少ないものの 10%弱とやや高かった。また、サルモネラの陽性率は数%程度、カンピロバクターの陽性率は調査数が少ないが 0%であった。したがって、牛及び豚由来食品については、この 3 菌種による汚染は全体的に少ないものと考えられた。

1 表 34 市販されている牛肉及び豚肉における細菌検出状況

菌種	由来	陽性率	試料数	調査年次	備考	参考文献
腸管出血性大腸菌 (O157)	牛枝肉	0.06%	4,810	1994	O157 以外陽性率 0.1%	FQ46
	牛枝肉	0.3%	2,534	1996	O157 以外陽性率 0.0%	FQ46
	牛肉	0.0%	196	1996	O157 以外陽性率 2.0%	FQ46
	牛肉	0.0%	42	1997	O157 以外陽性率 2.4%	FQ46
	牛肉	0.7%	134	1998～2005	大腸菌陽性率 47.0%	追加 17
	牛挽き肉	0.0%	244	2000	大腸菌陽性率 53.7%	追加 14
	牛挽き肉	0.0%	188	2004	大腸菌陽性率 58.5%	追加 14
	牛挽き肉	0.0%	165	2005	大腸菌陽性率 53.9%	追加 14
	牛挽き肉	0.0%	127	2006	大腸菌陽性率 58.3%	追加 14
	牛挽き肉	0.0%	146	2007	大腸菌陽性率 64.4%	追加 14
	牛肉・臓肉	7.5%	201	2000～2004		追加 15
	牛肉・臓肉	4.9%	41	1997	O157 以外陽性率 4.9%	FQ46
	豚肉	0.0%	30	1996	O157 以外陽性率 0.0%	FQ46
	豚肉	0.0%	183	1998～2005	大腸菌陽性率 56.3%	追加 17
	豚挽き肉	0.0%	149	2000	大腸菌陽性率 69.1%	追加 14
	豚挽き肉	0.0%	148	2004	大腸菌陽性率 77.0%	追加 14
	豚挽き肉	0.5%	194	2005	大腸菌陽性率 71.6%	追加 14
	豚挽き肉	0.0%	167	2006	大腸菌陽性率 73.7%	追加 14
	豚挽き肉	0.0%	190	2007	大腸菌陽性率 63.2%	追加 14
	豚肉・臓肉	0.0%	12	1997	O157 以外陽性率 8.3%	FQ46
牛肉・豚肉	0.0%	40	1998～2005	大腸菌陽性率 50.0%	追加 17	
牛肉・豚肉	0.0%	95	1997～2000		FQ40	
サルモネラ	牛肉	0.0%	22	1999～2001		追加 19
	牛肉	0.0%	134	1998～2005		追加 17
	牛挽き肉	0.0%	50	2001		追加 18
	牛挽き肉	2.5%	244	2000		追加 14
	牛挽き肉	1.1%	188	2004		追加 14
	牛挽き肉	1.8%	165	2005		追加 14
	牛挽き肉	1.6%	127	2006		追加 14
	豚肉	0.0%	15	1999～2001		追加 19
	豚肉	2.2%	183	1998～2005		追加 17
	豚挽き肉	2.0%	149	2000		追加 14
	豚挽き肉	3.4%	148	2004		追加 14

	豚挽き肉	4.6%	194	2005		追加 14
	豚挽き肉	2.4%	167	2006		追加 14
	豚挽き肉	0.0%	50	2001		追加 18
	牛肉・豚肉	0.0%	40	1998～2005		追加 17
カンピロ バクター	牛挽き肉	0.0%	50	2001		追加 18
	豚挽き肉	0.0%	50	2001		追加 18
	牛乳	0.0%	14	1995～1999		追加 16

1
2 **(3) 市販の牛肉及び豚肉から分離した大腸菌の ERFX 耐性の状況 (追加資料 20、21)**

3 2006～2007 年度食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実
4 態調査」において、市販の牛肉及び豚肉から検出された大腸菌について、ERFX 対
5 する薬剤耐性が調査されている (表 35)。

6 市販の牛肉及び豚肉において、分離された大腸菌における ERFX 耐性菌 (ブレイク
7 ポイント 2 µg/mL) は、牛肉由来 65 株及び豚肉由来 32 株では認められなかった。
8

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

対象	調査 菌株数	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	耐性率(%)
牛肉 (2006 年)	6	<0.125	<0.125	<0.125	0.0
牛肉 (2007 年)	59	<0.125-1	<0.125	<0.125	0.0
豚肉 (2006 年)	13	<0.125-0.5	<0.125	<0.125	0.0
豚肉 (2007 年)	19	<0.125	<0.125	<0.125	0.0

10 ※ERFX のブレイクポイントは 2 µg/mL とした。

11
12 **5. 暴露評価**

13 牛肉及び豚肉の腸管出血性大腸菌の陽性率は全体的に低いこと、大腸菌の ERFX 耐性
14 率は非常に低いと考えられること等から、腸管出血性大腸菌のフルオロキノロン耐性菌
15 が、牛肉及び豚肉を介してヒトへ暴露する可能性は小さいと考えられた。

16 サルモネラについては、牛肉及び豚肉からのサルモネラの検出率が低いこと、畜産現
17 場においてフルオロキノロン系抗菌性物質の感受性が高く維持されていることから、サ
18 ルモネラのフルオロキノロン耐性菌が、牛肉及び豚肉を介してヒトへ暴露する可能性は
19 小さいと考えられた。

20 カンピロバクターについては、畜産現場におけるフルオロキノロン耐性率が数十%と
21 他の 2 菌種と比較し高いものの、牛肉、豚肉及び牛乳における検出率が低いことから、
22 カンピロバクターのフルオロキノロン耐性菌が、それらの食品を介してヒトへ暴露する
23 可能性は小さいと考えられた。

24 一方、これらのハザードについては、調理前の手洗いや食材を十分に加熱するなどの
25 一般的な食中毒対策により感染が予防できると考えられる。

1 以上のような状況を総合的に考慮すると、一般的な食中毒対策等により、牛及び豚由
2 来食品が適切に管理及び消費されている限りにおいては、牛及び豚由来のハザードがそ
3 れらの食品を介してヒトに暴露する可能性は小さいと考えられた。

4 ただし、ハザードとなりうる当該細菌におけるフルオロキノロン耐性率や食品の汚染
5 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
6 する情報収集は重要であると考えられた。

7 8 **VI. 影響評価に関する知見**

9 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結果及びフ
10 ルオロキノロン系抗菌性物質のヒト医療における重要性を考慮して、ヒトにおける治療効
11 果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度を評価する。

12 13 **1. ハザードの暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病**

14 ハザードとなりうる細菌である腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクター
15 による暴露の結果、生じる可能性のあるヒトの疾病は、いずれも腸管感染症の一種であ
16 る腸管出血性大腸菌感染症、サルモネラ感染症（非チフス性サルモネラ）及びカンピロ
17 バクター感染症であると考えられる。これらの疾病は、それぞれ、新興感染症又は人畜
18 共通感染症等の公衆衛生上重要な感染症として取り扱われており、また、日本における
19 代表的な食中毒の原因菌でもある。

20 **(1) 腸管出血性大腸菌感染症**

21 **①発生原因及び発生状況**

22 ヒトや動物から検出される腸管出血性大腸菌の血清型は 100 以上あり、国内の感
23 染例では O157 がほとんどであるが、O26、O111、O145 等による感染事例も報告
24 されている。(FQ 資料 46)

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

28 (FQ 資料 42)

29 腸管出血性大腸菌は感染力が強く、50～100 個程度の菌数で発症すると考えられ
30 ているが、一般の大腸菌と同様に熱に弱いとともに、一般的な消毒剤でも容易に死
31 滅するため、調理前の手洗いや食材を十分に加熱するなど、通常の食中毒対策によ
32 り感染の予防が可能であると考えられる。(FQ 資料 28、41)

33 本症の国内における発生は、2000～2004 年の 5 年間で計 17,902 件が報告されて
34 いる (FQ 資料 27)。1990 年代初期は集団発生が認められたが、1997 年以降は減
35 少し、散発事例はほぼ横ばい状態にある。また、二次感染の多いことが特徴で、発
36 生時期は夏季に多いが、冬季にも発生は認められる。(FQ 資料 28)

37 **②重篤度**

38 臨床症状としては、無症候性から軽度の下痢、激しい腹痛、頻回の水様便、さら
39 に激しい血便とともに重篤な合併症をおこし死に至るものまで様々である。重症合
40 併症（溶血性尿毒症症候群や脳症）を起こしやすい条件として、乳児と高齢者、血
41 便と腹痛の激しい症例等が考えられるため、その予測や予防等に注意が必要である。

1 (FQ 資料 28、41)

2
3 **(2) サルモネラ感染症**

4 ①発生原因及び発生状況

5 サルモネラ感染症は主に *S. Enteritidis* や *S. Typhimurium* によるもので、*S.*
6 *Typhimurium* は、主に牛や豚等の家畜やイヌ等のペットの腸内に生息している。

7 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
8 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
9 卵及び鶏卵関連食品の汚染が原因で急増した。したがって、原因食品が特定された
10 事例（1987～1999 年）における鶏卵の使用頻度は全体の 75.2%と高く、卵納豆、
11 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。

12 (FQ 資料 49、59)

13 サルモネラの感染には、一般に 10 万～数 100 万個が必要と考えられてきたが、
14 *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
15 り、*S. Enteritidis* の感染例では、ハンバーグで 60～230 個、チーズで 100～500
16 個と考えられている。(FQ 資料 50) しかし、本菌は熱に弱く、また 8℃以下の冷
17 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
18 するなど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。(FQ
19 資料 51)

20 本症は、国内においてカンピロバクター感染症に次ぐ代表的な食中毒で、2000～
21 2004 年の過去 5 年間で計 1,919 件の発生が報告されており、学校、福祉施設、病
22 院等、大規模な事例も多い。(FQ 資料 27)

23 ②重篤度

24 本症の臨床症状としては、一般に急性胃腸炎であり、通常、8～48 時間の潜伏期
25 を経て発病するが、最近の *S. Enteritidis* 感染では、3～4 日後の発病も珍しくない。
26 症状は、まず悪心及び嘔吐で始まり、数時間後に腹痛及び下痢を起こす。下痢は 1
27 日数回～数十回で 3～4 日持続するが、1 週間以上に及ぶこともある。健康な成人で
28 は胃腸炎にとどまるが、小児や高齢者では重篤となることがあり、小児では意識障
29 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、重症化した
30 場合は回復も遅れる傾向がある。(FQ 資料 28)

31
32 **(3) カンピロバクター感染症**

33 ①発生原因及び発生状況

34 本症の発生原因は、カンピロバクターの中でも牛及び家禽類の腸内に存在し、特
35 に鶏での保菌率が高いと考えられている *C. jejuni* に起因することが多い。(FQ 資
36 料 28)

37 本症は、少ない菌量で感染が成立することや、潜伏期間が 2～5 日と長いこと、
38 大気条件下では菌が急速に死滅すること等により、発生原因の特定が困難である。
39 生肉料理（牛レバー、鶏肉の刺身やたたき等）や鶏肉調理食品等が発生原因として
40 推定されているが、食品以外でも井戸水等の水系感染事例も報告されている。(FQ
41 資料 28)

1 カンピロバクターの中でも、*C.jejuni*は感染力が強く、500～800個の比較的少ない菌数で感染が成立する。しかし、本菌は空気、乾燥、熱に極めて弱く、速やかに死滅するため、調理前の手洗いや食材は十分に加熱するなどの一般的な食中毒対策
2
3
4 に加え、調理器具・機材の乾燥、生肉の喫食は避けること等により、感染の予防が可能
5 であると考えられる。

6 本症は、国内においてサルモネラ感染症と同様に代表的な食中毒で、2000～2004
7 年の5年間で計2,393件が報告されている。近年、学校等の大規模事例が減少し、
8 飲食店等の小規模事例が増加してきたため、患者数は大幅に増減せず推移している。
9 発生時期は5～6月に多く、7～8月はやや減少、9～10月に上昇する傾向となっ
10 ている。

11 ②重篤度

12 本症の臨床症状としては、下痢、腹痛、発熱、悪心、嘔吐、頭痛、悪寒、倦怠感
13 等である。下痢は1日10回以上に及ぶこともあるが、通常2～6回で1～3日続き、
14 重症例では大量の水溶性下痢のために急速に脱水症状を呈する。発熱時の平均体温
15 は38.3℃でサルモネラ感染症と比較するとやや低い。本症の患者の多くは自然治癒
16 し、一部の免疫不全患者を除いて死亡例もなく、予後も良好である場合が多い。(FQ
17 資料28)

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

20 (1) 腸管出血性大腸菌感染症

21 ①治療方針及び第一選択薬

22 「一次、二次医療機関のための腸管出血性大腸菌(O157等)感染症治療の手引
23 き(改訂版)」(平成9年厚生省腸管出血性大腸菌感染症の診断治療に関する研究班)
24 では、下痢症に対する対症療法に加え、細菌感染症に対して適切な抗菌薬を使用す
25 ることとされている。その場合、抗菌薬の使用期間は3～5日間とし漫然とした長
26 期投与は避ける、薬剤感受性に注意し、薬剤耐性菌と判明した場合はただちに使用
27 を中止し、必要があれば他剤に変更する等の注意が示されている。(FQ資料41)

28 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
29 シン及びカナマイシンが推奨され、スルファメトキサゾール/トリメトプリム合剤
30 (ST合剤)等は避けることとされている。実際には、フルオロキノロン系抗菌性
31 物質よりもホスホマイシンのほうが多く使用されていると考えられる。(FQ資料
32 41、28)

33 ②当該疾病の治療におけるハザードの影響

34 ハザードによって当該疾病が発症し、その治療薬としてフルオロキノロン系抗菌
35 性物質が投与された場合、治療期間が長引くなどの悪影響を及ぼす可能性は否定で
36 きない。しかし、実際の治療薬としては、フルオロキノロン系抗菌性物質よりもホ
37 スホマイシンが多く使用されていることや、第一選択薬3剤の系統が異なるため、
38 3剤全てに対する多剤耐性菌でない限り、お互いが代替治療薬として補完しあうと
39 考えられること等から、現時点においては、当該疾病の治療におけるハザードの悪
40 影響の程度は必ずしも大きいとは言えないと考えられる。

1 (2) サルモネラ感染症

2 ①治療方針及び第一選択薬

3 本症に対しては対症療法を行い、抗菌薬は軽症例では使用しないのが原則である
4 が、重症例で必要な場合は、感受性等に注意して薬剤の選択を行うこととさ
5 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
6 上に、薬剤耐性菌の誘発等の理由で、単純な胃腸炎には投与すべきではないという
7 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
8 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。

9 (FQ資料28)

10 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
11 シン及びアンピシリンが推奨されている。本菌は試験管内では多くの抗菌性物質に
12 感受性を示すが、有効性が臨床的に認められているものはこれらの3剤であるとさ
13 れている。(FQ資料28)

14 ②当該疾病の治療におけるハザードの影響

15 ハザードによって当該疾病が発症し、その治療薬としてフルオロキノロン系抗菌
16 性物質が投与された場合、治療期間が長引いたり、乳幼児や老人等において菌血症
17 や敗血症を引き起こす等の悪影響を及ぼす可能性は否定できない。しかし、当該疾
18 病のような感染性胃腸炎に対しては対症療法が優先されていることや、第一選択薬
19 3剤の系統が異なるため、お互いが代替治療薬として補完しあうと考えられること
20 等から、当該疾病の治療は可能であると考えられる。

21 ただし、*S. Typhimurium* において、アンピシリン耐性を示す株が少ないほ
22 か、フルオロキノロン系抗菌性物質や第3世代セファロsporin系抗菌性物質に高
23 度耐性を示す株などが分離されていることが危惧される。

24 (3) カンピロバクター感染症

25 ①治療方針及び第一選択薬

26 急性下痢症は自然治療傾向の強い疾患であるため、細菌感染症であっても原則と
27 して対症療法を行うことが多いが、原因不明の初期治療では、重症度と患者背景を
28 考慮した適応基準によって抗菌薬を使用することがある。すなわち、臨床現場にお
29 ける抗菌薬投与は、軽症例には行わないが、重症例、易感染性要因を持つ患者、二
30 次感染を起こす危険のある集団生活者等に対して行われる。

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

38 ②当該疾病の治療におけるハザードの影響

39 当該疾病の治療薬としては、フルオロキノロン系抗菌性物質は推奨されておらず、
40 マクロライド系抗菌性物質（エリスロマイシン等）及びホスホマイシンが推奨され
41

1 ているため、ハザードがそれらの薬剤に対する耐性を併せ持たない限り、悪影響は
2 及ぼさないと考えられる。しかし、原因菌がまだ特定されていない時点における腸
3 管感染症の治療薬としてフルオロキノロン系抗菌性物質が使用される場合があり、
4 ハザードによる当該疾病であった場合には、治療期間が長引くなどの悪影響を及ぼ
5 す可能性は否定できない。

7 3. ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌の状況等

8 (1) ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌等の検出状況

9 ①病原性大腸菌（腸管出血性大腸菌を含む）

10 フルオロキノロン系抗菌性物質（OFLX）に対する国内のヒト臨床由来病原性大
11 腸菌の耐性率は2.9%であったという報告がある（表 36）。（FQ 資料 60）

12 また、国内のヒト臨床由来菌株では、テトラサイクリン、アミノベンジルペニシ
13 リン、ストレプトマイシン、ホスホマイシン、カナマイシン、ナリジクス酸等に対
14 する薬剤耐性菌も報告されている。（FQ 資料 41）

15 ②サルモネラ

16 ヒト臨床由来株における国内の調査では、フルオロキノロン耐性は認められてい
17 ないという報告もあるが（表 36、FQ 資料 60、追加資料 22、23）、ヒト臨床由来
18 *S. Typhimurium* においてフルオロキノロン耐性菌が分離されたとの報告もある
19 （追加資料 11、24）。海外の事例では、中国の散発事例由来株（*S. Typhimurium*）
20 において CPMX 耐性率が 70.5%（31 株／44 株中）であったという報告（追加資料
21 25）、米国のヒト臨床由来株（非チフス性サルモネラ、1996～2003 年分離）におい
22 て CPMX 耐性率が 0.1%（14 株／12,252 株中）であったという報告（追加資料 26）
23 などがある。

24 また、国内の非チフス性サルモネラにおけるその他の薬剤耐性率は、アンピシリン
25 で 20～30%、ホスホマイシンで 10%未満であり、ストレプトマイシン、テトラ
26 サイクリン、クロラムフェニコール、スルフィソキサゾール等に対する薬剤耐性菌
27 も報告されている。（FQ 資料 28、63）

28 ③カンピロバクター

29 近年、世界的にフルオロキノロン系抗菌性物質に対する耐性率が高まっている。
30 国内のヒト臨床菌株（*C.jejuni*）における調査でも、エリスロマイシンの耐性率は
31 低いが、1990 年代後半以降、ホスホマイシンやフルオロキノロン系抗菌性物質
32 （OFLX）の耐性率は約 30%以上になっていると報告されている（FQ 資料 64、65）。
33 また、別のヒト臨床株（*C.jejuni*）における調査においても、フルオロキノロン系
34 抗菌性物質の耐性率は 22.0～30.6%と報告されている（表 36）。（FQ 資料 60、65）

35
36 表 36 ヒト臨床由来株におけるフルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性の状
37 況

菌種	薬剤名	耐性率	調査株数	調査年次	備考	参考文献
病原性大腸菌 (ETEC、EIEC、	OFLX	2.9	70	1996～2000		FQ 資料 60

EHEC、EPEC)						
病原性大腸菌 (VTEC O157)	ERFX	0.0	52	1986～1995		FQ 資料 61
	OFLX	0.0	52			
	NFLX	0.0	52			
大腸菌 (<i>E. coli</i>)	OFLX	9.3	504	2000		追加 22
	CPFX	9.1	504			
大腸菌 (<i>E. coli</i>)	OFLX	12.5	696	2002		追加 23
	CPFX	12.5	696			
サルモネラ (非チ フス性)	OFLX	0.0	93	1996～2000		FQ 資料 60
サルモネラ属	OFLX	0.0	165	2000		追加 22
	CPFX	0.0	165			
サルモネラ属	OFLX	0.0	186	2002		追加 23
	CPFX	0.0	186			
カンピロバクター	OFLX	22.0	41	1996～2000	<i>C.jejuni</i>	FQ 資料 60
	CPFX	22.0	127	2001～2003	<i>C.jejuni</i>	FQ 資料 65
	CPFX	62.5	8		<i>C.coli</i>	
	NFLX 等	12.0	75	1999	<i>C.jejuni</i>	追加 27
	NFLX 等	17.3	98	2000	<i>C.jejuni</i>	追加 28
	NFLX 等	43.9	98	2001	<i>C.jejuni</i>	追加 28
	NFLX 等	35.2	145	2002	<i>C.jejuni</i>	追加 28
	NFLX 等	40.7	81	2006	<i>C.jejuni</i>	追加 29

1
2
3
4
5
6
7
8

(2) ヒト臨床分野におけるハザードの由来及びヒトの健康に対する悪影響

家畜由来のハザードによる食品を介した暴露と、ヒトの健康に対する悪影響の関連性を示唆するものとして、家畜、食品及びヒト臨床由来のフルオロキノロン耐性菌株 (*S. Typhimurium*) の類似性を示唆した文献が報告されている (追加資料 31)。

また、最初に投与された CPFX により症状が改善せず入院した患者の事例 (後に患者から CPFX 耐性の *S. Typhimurium* を分離) などが報告されている (追加資料 32)。

9

4. 影響評価

10 今回、特定したハザードにより発症するヒトの疾病は、腸管出血性大腸菌感染症、サルモネラ感染症、カンピロバクター感染症である。

11 ヒト臨床分野においてもこれらの感染症の原因菌のフルオロキノロン耐性菌が検出
12 されており、これらによる感染症が発生する可能性は否定できない。しかし、ヒト臨床
13 分野におけるこれらのフルオロキノロン耐性菌については、家畜由来のハザードによる
14 食品を介した暴露との関連性を示唆するような文献も報告されているが、家畜由来のハ
15 ザードがどの程度関与しているのかということをも明らかにするのは、現時点では困難で
16 あると考えられる。
17

1 また、当該感染症については、患者によっては症状が重篤化する可能性があり、感染
2 症が発症した場合、フルオロキノロン系抗菌性物質が投与される可能性がある。したが
3 って、感染症の原因菌がハザードであった場合、フルオロキノロン系抗菌性物質が投与
4 されても、その治療効果が減弱あるいは喪失していることにより、症状が重篤化する可
5 能性がある。しかしながら、これらの感染症に対しては、フルオロキノロン系抗菌性物
6 質とは系統の異なる薬剤が第一選択薬として推奨されており、ハザードが原因の感染症
7 であっても、他の抗菌性物質による治療は可能であると考えられる。

8 9 VII. リスクの推定

★事務局より：発生評価、暴露評価、影響評価の各評価から、総合的なリスクの推定、
結論の方向性について御審議願います。

特に、今回の農林水産省からの評価要請の目的である、以下の事項に対する考
え方について。

- 1 評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の承認について
- 2 評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の再審査について

10 11 12 VIII. その他の考察

★事務局より：評価に基づく以下のような付帯事項等に対する考え方について御審議願
います。

- ・リスク管理措置等の徹底等
適正使用の確保のための措置、薬剤耐性菌に関する市販後における調査、モニタ
リング調査の徹底等
 - ・評価結果に基づいた措置等の必要性
必要なリスク管理措置、収集すべき科学的知見・情報等、リスク管理機関への提
言、意見等
- 評価結果に基づき、どのような観点で、どのような具体的対応・措置が必要となる
か、収集すべき具体的データがあるとすればどのようなものか、それらのデータが
どのような意味を持ち、どのように評価に活用・反映されるのか等。