

(案)

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

2014年8月

食品安全委員会

肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会

(薬剤耐性菌に関するワーキンググループ)

目次

	頁
○審議の経緯.....	4
○食品安全委員会委員名簿.....	5
○食品安全委員会動物用医薬品／肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）専門委員名簿.....	5
○要 約.....	7
I. 評価の経緯及び範囲等.....	8
1. はじめに.....	8
2. 経緯.....	8
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方.....	8
II. 評価対象動物用医薬品の概要.....	10
1. 評価対象セフトフル類の名称、化学構造、効能・効果等.....	10
(1) 名称等.....	10
(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等.....	11
(3) 有効成分の系統.....	12
2. セフトフルの使用状況、規制等.....	12
(1) 使用状況等.....	12
(2) セフトフル製剤に関する規制等.....	13
3. 海外におけるセフトフル製剤の評価及び使用状況等.....	13
(1) 米国.....	13
(2) 欧州連合（EU）.....	15
III. ハザードの特定に関する知見.....	17
1. 対象家畜におけるセフトフル製剤類の生体内薬物動態.....	17
(1) 牛.....	19
(2) 豚.....	21
(3) 残留.....	23
2. セフトフルにおける抗菌活性の作用機序及びタイプ.....	35
3. セフトフルの抗菌スペクトル及び感受性分布.....	36
(1) 抗菌スペクトル.....	36
(2) 国内外の家畜の病原菌（有効菌種等）に対するセフトフルのMICの分布.....	37
(3) 指標細菌及び食品由来病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布.....	41
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.....	44
(1) 耐性の基本的機序.....	44
(2) 交差耐性.....	47
(3) ESBL 又は AmpC β-ラクタマーゼ産生サルモネラ属菌又は大腸菌における多剤.....	47

耐性.....	49
5. セフトオフルを主成分とする抗菌性物質の医療分野における重要性.....	50
6. ハザードの特定に係る検討.....	50
(1) 感染症病原菌について.....	50
(2) 常在菌による感染症の検討.....	50
(3) サルモネラ感染症.....	51
7. ハザードの特定.....	52
IV. 発生評価に関する知見.....	53
1. 畜産現場におけるセフトオフル耐性の状況.....	53
(1) セフトオフル製剤の使用後における耐性の状況.....	53
(2) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査.....	54
(3) 家畜分野におけるセファロスポリン耐性に関するその他の知見.....	55
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.....	56
(1) サルモネラ属菌及び大腸菌における第三世代セファロスポリン系抗生物質耐性機序.....	56
(2) ハザードの遺伝学的情報.....	56
(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得率（突然変異率）及び獲得の速度.....	56
(4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性.....	57
(5) 耐性選択圧.....	58
(6) 多剤耐性等に関する知見.....	59
V. 暴露評価に関する知見.....	59
1. 牛及び豚由来食品の消費量.....	60
2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性.....	60
(1) ハザードの抵抗性、生残性及び増殖性.....	60
(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.....	60
(3) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性.....	60
3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路.....	60
4. ハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性.....	60
VI. 影響評価に関する知見.....	60
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.....	60
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.....	60
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.....	60
VII. 食品健康影響評価.....	60
1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方.....	60
2. 発生評価について.....	61

3. 暴露評価について	61
4. 影響評価について	61
5. リスクの推定について	61
6. 食品健康影響評価について	61
VII. その他の考察	61
1. リスク管理措置の徹底について	61
2. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて	61
3. 食品健康影響評価の見直しについて	61
<別紙 1 : 代謝物略称>	62
<別紙 2 検査値等略称>	63
<参照>	64

〈審議の経緯〉

○承認に係る案件

	セフチオフルを有効成分とする牛の注射剤（エクセーデ C）	セフチオフルを有効成分とする豚の注射剤（エクセーデ S）
農林水産大臣より食品健康影響評価要請	2014年6月30日 (26 消安第 1769 号)	2014年6月30日 (26 消安第 1769 号)
要請事項説明	2014年7月8日 (第 521 回食品安全委員会)	2014年7月8日 (第 521 回食品安全委員会)
	塩酸セフチオフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセネル RTU）	
農林水産大臣より食品健康影響評価要請	2014年6月30日 (26 消安第 1769 号)	
要請事項説明	2014年7月8日 (第 521 回食品安全委員会)	

○再審査に係る案件

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

(残留基準の設定関連)

－ 第 1 版関係－

- 2005 年 9 月 13 日 厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0913008 号）、関係書類の接受
- 2005 年 9 月 15 日 第 111 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示
- 2006 年 7 月 18 日 厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0718022 号）、関係書類の接受
- 2006 年 7 月 20 日 第 153 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006 年 11 月 17 日 第 63 回動物用医薬品専門調査会
- 2006 年 11 月 30 日 第 169 回食品安全委員会（報告）
- 2007 年 1 月 17 日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2007 年 1 月 18 日 第 174 回食品安全委員会（報告）
(同日付け厚生労働大臣に通知)

2007年12月12日 残留基準設定に関する告示を公布

- 第2版関係 -

2014年7月2日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0701第6号）、関係資料の接受

2014年7月8日 第521回食品安全委員会（要請事項説明）

2014年7月17日 第89回肥料・飼料等専門調査会

（薬剤耐性菌に係る評価）

2014年7月23日 関係資料の接受

2014年8月7日 第90回肥料・飼料等（第90回）/第52回 微生物・ウイルス専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2006年6月30日まで）

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

（2006年12月20日まで）

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

（2009年6月30日まで）

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

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

（2011年1月6日まで）

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

*：2009年7月9日から

（2012年6月30日まで）

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

*：2011年1月13日から

（2012年7月1日から）

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

*：2012年7月2日から

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

（2009年9月30日まで）

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

中村 政幸

渡邊 治雄

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

(2010年9月29日まで)

青木 宙

池 康嘉

唐木 英明 (座長)

舘田 一博

戸塚 恭一

細川 正清

荒川 宜親

多田 有希

田村 豊

中村 政幸

渡邊 治雄

(2011年9月30日まで)

青木 宙

池 康嘉

唐木 英明 (座長)

舘田 一博

戸塚 恭一

細川 正清

荒川 宜親

多田 有希

田村 豊

渡邊 治雄

(2013年9月30日まで)

唐木 英明 (座長)

青木 宙

池 康嘉

舘田 一博

戸塚 恭一

細川 正清

渡邊 治雄 (座長代理)

多田 有希

田村 豊

(2013年10月1日から)

津田 修治 (座長代理)

荒川 宜親

池 康嘉

今田 千秋

戸塚 恭一

細川 正清

吉川 泰弘 (座長)

甲斐 明美

砂川 富正

田村 豊

豊福 肇

要 約

1
2
3 牛及び豚に使用するセフトフルを主成分とする動物用医薬品の承認及び再審査に係る
4 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
5 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
6 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
7 した。

8
9 [以下、調査会終了後作成]

10

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セフトオフルを主成分と
4 する動物用医薬品についての薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）に基づく承認及び再審
5 査に係る食品健康影響評価のうち、「当該動物用医薬品を使用することにより選択され
6 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
7 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。
8 以下「評価指針」という。）（参照 253：追加資料 2）に基づき、評価を行うものである。
9

10 2. 経緯

11 (1) 評価対象動物用医薬品

12 ①承認に係る評価要請のあった動物用医薬品

13 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
14 るのは、セフトオフルを有効成分とする牛又は豚の注射剤及び塩酸セフトオフルを
15 有効成分とする牛及び豚の注射剤である。
16

17 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

18 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
19 いるのは、セフトオフルナトリウムを有効成分とする牛及び豚の注射剤である。
20

21 なお、セフトオフル、セフトオフルナトリウム及び塩酸セフトオフルは、動物体内に
22 おいてセフトオフルとして吸収され、抗菌活性を示すことから、これら 4 剤の薬剤
23 耐性菌に係る食品健康影響評価はセフトオフルに係る食品健康影響評価として評価
24 する。
25

26 (2) 評価の範囲

27 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
28 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
29 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
30 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。

31 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
32 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。
33

34 3. ハザード¹である薬剤耐性菌の考え方

35 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）
36 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
37 かを判断する最小発育阻止濃度（MIC）がブレイクポイント（耐性限界値）よりも大き

¹ ハザードとは、ヒトに対する危害因子（リスク要因）であり、本評価では、家畜等にセフトオフル製剤を使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

1 い場合はその薬剤に対して耐性であると判断される。

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

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

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

16 ○CLSI のブレイクポイント

17 国際的に多く利用されているブレイクポイントであり、細菌の実測 MIC と抗菌性
18 物質の血中濃度から、感性 (S)、中間 (I)、耐性 (R) のカテゴリーに分類されてい
19 る。しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国の用法用量を基準として設定
20 されたものであるため、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
21 合がある。

22 ○日本化学療法学会のブレイクポイント

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

26 ○細菌学的 (疫学的) ブレイクポイント

27 同一の菌属又は菌種の菌株を多数収集して MIC を測定し、その分布が二峰性を示
28 した場合にその中間値をブレイクポイントとするという設定方法である。我が国の家
29 畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム (JVARM) では、CLSI のブレイ
30 クポイントを判断基準とするほか、CLSI で規定されていない薬剤については、この
31 細菌学的 (疫学的) ブレイクポイントを耐性か感受性かの判断基準としている。

32

1
2
3
4
5
6
7
8

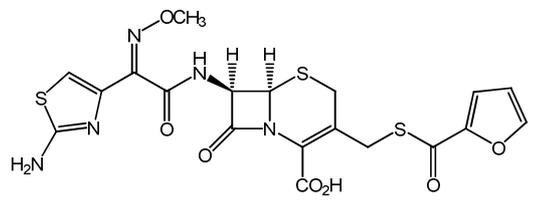
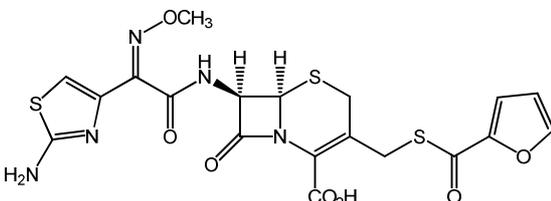
II. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 評価対象セフトフル類の名称、化学構造、効能・効果等

(1) 名称等

本評価対象のセフトフル製剤の有効成分は3成分であり、それぞれの一般名、化学名、CAS番号、分子式、分子量、構造式を表1及び2に示した。(参照252:追加資料1)

表1 セフトフル及び塩酸セフトフルの概要(承認案件)

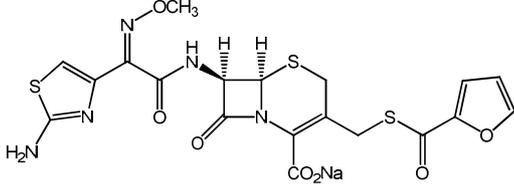
一般名	セフトフル	セフトフル塩酸塩 ²
化学名	(和名) (6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-[[<i>(2<i>Z</i>)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-(メトキシイミノ)アセチル</i>]アミノ]-3-[[<i>(2-フラニルカルボニル)チオ</i>]メチル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボン酸 (英名) (6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-[[<i>(2<i>Z</i>)-2-(2-Amino-4-thiazoryl)-2-(methoxyimino)acetyl</i>]amino]-3-[[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

10

表2 セフトフルナトリウムの概要(再審査案件)

一般名	セフトフルナトリウム
化学名	(和名) (-)-(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-[[<i>(2<i>Z</i>)-2-(2-アミノ-4-チアゾリル)-2-(メトキシイミノ)アセチル</i>]アミノ]-3-[[<i>(2-フラニルカルボニル)チオ</i>]メチル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム (英名) (-)-(6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-[[<i>(2<i>Z</i>)-2-(2-amino-4-thiazoryl)-2-(methoxyimino)acetyl</i>]amino]-3-[[<i>(2-furanylc</i>

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

	arbo[n]ylthio]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylic acid monosodium salt
CAS 番号	104010-37-9
分子式	C ₁₉ H ₁₆ N ₅ NaO ₇ S ₃
分子量	545.53
構造式	

1

2 (2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等

3 今回の評価対象となる牛及び豚を使用対象動物とするセフトチオフルを主成分とする動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等の詳細は表 3 及び 4 に示した。

4

5

6 表 3 セフトチオフル製剤及び塩酸セフトチオフル製剤の使用方法等 (承認案件)

薬剤名	セフトチオフル		セフトチオフル塩酸塩
対象家畜	牛	豚	牛、豚
投与経路	注射 (皮下)	注射 (筋肉内)	注射 (筋肉内)
製剤名	エクセーデ C	エクセーデ S	エクセネル RTU
有効菌種	マンヘミア ヘモリチカ、パスツレラ ムルトシダ、ヒストフィルス ソムニ	アクチノバチルス プルロニューモニエ、パスツレラ ムルトシダ、ヘモフィルス パラスイス、ストレプトコッカス スイス	マンヘミア ヘモリチカ、パスツレラ ムルトシダ、ヒストフィルス ソムニ、アクチノバチルス プルロニューモニエ、ヘモフィルス パラスイス、ストレプトコッカス スイス
対象疾病	細菌性肺炎	細菌性肺炎	牛：細菌性肺炎 豚：細菌性肺炎
用法・用量	体重 1 kg 当たりセフトチオフルとして 6.6 mg (力価) を耳根部皮下に単回投与する。	体重 1 kg 当たりセフトチオフルとして 5.0 mg (力価) を頸部筋肉内に単回投与する。	1 日 1 回体重 1 kg 当たりセフトチオフルとして下記のとおり筋肉内に注射する。 牛：1 mg (力価)、3～5 日間 豚：1～3 mg (力価)、3 日間

7

8 表 4 セフトチオフルナトリウム製剤の使用方法等 (再審査案件)

薬剤名	セフトチオフルナトリウム
対象家畜	牛、豚
投与経路	注射 (筋肉内)
製剤名	エクセネル注
有効菌種	マンヘミア ヘモリチカ、パスツレラ ムルトシダ、アクチノバチルス プルロニューモニエ、フソバクテリウム ネクロフォーラム、ポルフィロモナス アサッカロリチカ (バクテロイデス メラニノジェニカス)、アルカノバクテリウム ピオゲネス、本剤感受性の大腸菌
対象疾病	牛：肺炎、趾間フレグモーネ (趾間ふらん)、産褥熱 豚：豚胸膜肺炎

用法・用量	<p>本剤は、表示力価に従い1 mL当たり50 mg（力価）となるよう注射用水で溶解して用いる。</p> <p>1日1回体重1 kg当たりセフチオフルとして下記の通り筋肉内に注射する。</p> <p>牛：肺炎：1～2 mg（力価）、3～5日間 趾間フレグモーネ（趾間ふらん）：1～2 mg（力価）、3日間 産褥熱：1～2 mg（力価）、5日間 豚：1～3 mg（力価）、3日間</p>
-------	---

1
2 **(3) 有効成分の系統**

3 **① 有効成分の系統**

4 セフチオフルはβ-ラクタム系に属するセファロスポリン系抗生物質である。（参照
5 254：追加資料4）

6
7 **② 関連する系統**

8 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
9 タム環に二重結合を含む6員環が隣接した構造を母核とし、その抗菌スペクトルの違
10 い等から一般的に四つの世代に分類される。（参照1、107：資料1、107）本評価書の
11 評価対象成分であるセフチオフルはオキシイミノセファロスポリン第三世代³に属し
12 ている。（参照39、203、254：資料39、追加資料3、4）荒川専門委員修文

13 日本でヒト用医薬品として承認されているセファロスポリン系抗生物質は、セファ
14 レキシシム、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
15 及びセフトジジム等がある。（参照267：追加資料16）

16 国内において、家畜等に使用できる他のセファロスポリン系抗生物質としては、セ
17 ファゾリン、セファピリン、セファレキシシム、セファロニウム、セフロキシムナトリ
18 ウム及び硫酸セフキノムを有効成分とする製剤がある。（参照254：追加資料4）この
19 うち、第三世代に分類されるものは、セフチオフルの他硫酸セフキノムである。田村
20 専門委員修文

21
22 **2. セフチオフルの使用状況、規制等**

23 **(1) 使用状況等**

24 牛及び豚用セフチオフルナトリウム製剤（販売名：エクセネル注）については、
25 製剤の販売が1996年に始まり、当該製剤の販売量から換算した原末（セフチオフ
26 ルナトリウム）として年間約371～537 kgが流通している（表5）。対象動物別推
27 定割合は、肉用牛10～20%、乳用牛10%及び豚70～80%で推移している。（参照
28 296：追加資料：45）

29
30 表5 国内におけるセフチオフルナトリウムの販売量実績

年/単位	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年
原末換算量 (kg)	371.0	430.0	421.4	467.0	453.6	537.0	468.0	450.8
対象動物別								
肉用牛	20	20	20	20	20	10	10	10

3 ~~オキシイミノ基を保有しないセファマイシン系やオキサセフェム系は含まない。~~

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

1
2 **(2) セフチオフル製剤に関する規制等**

3 セフチオフルナトリウムを有効成分とする動物用医薬品は次のような適正使用の
4 ための規制措置が講じられており、今後セフチオフル及びセフチオフル塩酸塩を主成
5 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。

6 セフチオフル製剤を始めとする抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、薬事法に基
7 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
8 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）
9 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
10 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
11 としての獣医師の関与が義務付けられている。更に、動物用医薬品としての承認は、
12 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
13 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
14 量を厳守すること、第一次選択薬が無効の症例のみに限り使用すること、感受性を確
15 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
16 る。

17 セフチオフルを主成分とする動物用医薬品について、共通して設定される使用上の
18 注意事項は以下のとおりである。

- 19 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。
20 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。
21 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。
22 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
23 内の投与であっても、それを反復する投与は避けること。
24 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、
25 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。
26

27 **3. 海外におけるセフチオフル製剤の評価及び使用状況等**

28 塩酸セフチオフル製剤は、米国、カナダ、メキシコ、アルゼンチン、EU 諸国（フラン
29 ス、ドイツ等）、ロシア、豪州、中国、韓国及びエジプトを含む約 60 か国で承認されてい
30 る。牛のセフチオフル製剤は、米国、メキシコ、ペルー、韓国及びカナダを含む 19 か国
31 で承認されており、牛の細菌性肺炎や趾間フレグモーネに用いられている。豚のセフチオ
32 フル製剤は細菌性肺炎を適応症とし、米国、EU、メキシコ、ペルー及び韓国を含む 21 か
33 国で承認されている。（参照 277、278：追加資料 26、27）セフチオフルナトリウム製剤
34 は、米国、メキシコ、フランス、ドイツ、韓国及びフィリピンを含む各国で牛の呼吸器病
35 （34 か国）及び豚の呼吸器病（25 か国）を適応症として承認されている。（参照 297：追
36 加資料 46）

37
38 **(1) 米国**

39 セフチオフルナトリウム製剤は、牛の細菌性肺炎及び趾間フレグモーネの治療、豚の

1 細菌性肺炎の治療、羊、山羊及び馬の細菌性肺炎の治療、犬の尿路感染症の治療及び鶏
2 初生ヒナ及び七面鳥初生ヒナの早期死亡の防止に用いられている。塩酸セフトフル製
3 剤は、牛の細菌性肺炎、趾間フレグモネ及び産褥熱の治療及び豚の細菌性肺炎の治療
4 に用いられている。セフトフル関係製剤は、牛の細菌性肺炎及び趾間フレグモネの
5 治療並びに豚の細菌性肺炎の治療に用いられている。(参照 277、278：追加資料 26、
6 27)

7 セフトフル製剤 3 品目(販売名:エクセーデ C、エクセーデ S 及びエクセーデ RTU)
8 については、動物用医薬品の承認審査時に、米国食品医薬品庁 (FDA) の定めた企業向
9 けガイダンスに基づいて、申請企業が薬剤耐性菌の食品健康影響評価書を作成しており、
10 その概要を表 6 に示した。なお、セフトフルナトリウム製剤(販売名:エクセネル注
11 (米国での販売名:Naxcel))については、その承認時(1988年)には、薬剤耐性菌の食
12 品健康影響評価書の FDA への提出が求められていなかったため、評価書が作成されて
13 いない。(参照 256、304～307：参考資料 5、1～4)

14 評価すべきハザードとして、第三世代セファロスポリン系抗生物質によって治療され
15 る牛及び豚由来の畜産食品を介して伝播する、第三世代セファロスポリン系抗生物質耐
16 性のサルモネラ属菌によるサルモネラ症を特定し、ハザードの要因として第三世代セフ
17 アロスポリン耐性のサルモネラ属菌を特定している。また、ハザードの要因として特定
18 されていないが、家畜に由来する大腸菌における β -ラクタム耐性因子について、発生及
19 び暴露評価の中で検討している。豊福専門委員修文

20

1
2
3

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

発生評価	評価結果:低	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>基質特異性拡張型広域</u>セファロスポリン耐性サルモネラ属菌は、抗菌性物質の使用の有無に関係なく広がっており、セフトオフル類を有効成分とする動物用医薬品の投与に関わらず、分離されている。<u>荒川専門委員修文</u> ・セフトオフル類を有効成分とする動物用医薬品を投与した牛及び豚の糞便中に排泄される抗菌活性を有するセフトオフルあるいはその代謝物は一過性かつ少量であり、また、これらの残留物は速やかに不活化されることから、耐性を選択する可能性は最小限であることが推察される。 ・セフトオフル類を有効成分とする動物用医薬品は限られた牛及び豚にのみ、獣医師により処方/投与される。 ・セフトオフル類を有効成分とする動物用医薬品の 1 回の治療での投与回数は、単回あるいは 3~5 回である。 ・サルモネラ属菌及び大腸菌における β-ラクタム耐性の発生状況は、ヒトと家畜では異なっている。 																															
暴露評価	<p>・牛及び豚由来の<u>畜産</u>食品への暴露により、ヒトがサルモネラ属菌及び病原性大腸菌に暴露される可能性<u>豊福専門委員修文</u></p> <p>評価結果:</p> <table border="1" data-bbox="336 943 1238 1059"> <tr> <td></td> <td>乳牛由来牛肉</td> <td>肉牛由来牛肉</td> <td>豚肉</td> </tr> <tr> <td>サルモネラ属菌</td> <td>低度</td> <td>中等度</td> <td></td> </tr> <tr> <td>大腸菌</td> <td>低度</td> <td>中等度</td> <td></td> </tr> </table> <p>(参考) <u>ハザード要因となる細菌への食品を介したヒトへの暴露の可能性</u></p> <table border="1" data-bbox="528 1133 1310 1328"> <tr> <td rowspan="2">食品の汚染レベル</td> <td colspan="3">食品の消費量</td> </tr> <tr> <td>高度</td> <td>中等度</td> <td>低度</td> </tr> <tr> <td>高度</td> <td>高度</td> <td>高度</td> <td>中等度</td> </tr> <tr> <td>中等度</td> <td>高度</td> <td>中等度</td> <td>低度</td> </tr> <tr> <td>低度</td> <td>中等度</td> <td>低度</td> <td>低度</td> </tr> </table>			乳牛由来牛肉	肉牛由来牛肉	豚肉	サルモネラ属菌	低度	中等度		大腸菌	低度	中等度		食品の汚染レベル	食品の消費量			高度	中等度	低度	高度	高度	高度	中等度	中等度	高度	中等度	低度	低度	中等度	低度	低度
	乳牛由来牛肉	肉牛由来牛肉	豚肉																														
サルモネラ属菌	低度	中等度																															
大腸菌	低度	中等度																															
食品の汚染レベル	食品の消費量																																
	高度	中等度	低度																														
高度	高度	高度	中等度																														
中等度	高度	中等度	低度																														
低度	中等度	低度	低度																														
影響評価	評価結果:非常に重要	<ul style="list-style-type: none"> ・第三世代セファロスポリンは、<u>抗菌薬による治療が必要なヒトでの食品由来のサルモネラ感染症において、抗菌薬治療が必要な場合に使用される。</u> ・また、<u>髄膜炎及び壊死性腸炎の治療に使用される。</u> 																															
リスクの推定	評価結果:高度	<ul style="list-style-type: none"> ・影響評価が「非常に重要」であるため 																															

4

5 (2) 欧州連合 (EU)

6 EUにおいては、第三及び四世代セファロスポリン系抗生物質が英国、デンマーク、独、
7 仏等 25 か国で主に牛及び豚の注射剤として使用され、抗菌性物質全体の使用量の 0.1 及
8 び 0.2 %と報告されている。(参照 279 : 追加資料 28)

9 欧州医薬品庁 (EMA) は 2009 年 3 月に、家畜に対する第三及び四世代セファロスポリ
10 ン系抗生物質の使用が、薬剤耐性並びにヒト及び動物の健康に与える影響について、以下
11 のように結論付けた。るとともに、今後における活動が提案された。(参照 298 : 追加資料
12 47) 豊福専門委員修文

13 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

1 によるヒトの感染症が増加している。

2 ②入手可能なデータから、欧州では動物由来の大腸菌及びサルモネラ属菌での第三世代
3 セファロスポリン耐性が増加していることが示唆される。

4 ③第三及び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
5 の耐性遺伝子とも関連付けられる。

6 ④欧州での第三及び四世代セファロスポリン系抗生物質の動物への使用量のデータは、
7 暴露を適切に評価できるように示されていない。

8 ⑤第三及び四世代セファロスポリン系抗生物質の全身投与は耐性を選択する。

9 ⑥第三及び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
10 響もある可能性がある。

11 ⑦ヒトは食品や感染動物との直接接触を介して、又は間接的に環境から、セファロスポ
12 リン耐性細菌の暴露を受ける。

13 ⑧ヒトの医療においては、第三及び四世代セファロスポリン耐性細菌による感染症に効
14 果がある治療薬の選択肢は限られている。

15 また、今後における活動として、次の提案がされた。⑨今後における活動の提案豊福専

16 門委員修文

17 ・ 第三及び四世代セファロスポリン系抗生物質を含有する全ての製剤について、添
18 付文書に基質拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）等に対する耐性菌を選択し、ヒトの
19 健康上のリスクとなる旨を明記する。

20 ・ 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
21 質の予防的な使用の製剤の承認については、特別な状況のみに限定し、承認に当
22 たってはその状況使用方法を注意深く検討し、添付文書に反映させる。

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

26 ・ 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
27 ラインにおいて、すべきである。し、全ての加盟国はそのようなガイドラインが
28 確実に実施されるような措置をとるべきである。

29 ・ 承認外使用については厳に慎むべきである。

30 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
31 と及び家きんへの誤使用の可能性に伴うリスク及びこれに対する措置の必要性について検
32 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

33 照 299：追加資料 48）豊福専門委員修文

34 ①適正使用の注意喚起

35 ②個体への予防的使用の禁止

36 ③群単位での限定使用

37 ④対象動物種からの家きんの削除

38 ⑤家きんへの承認外使用の禁止

39 ⑥これらの事項の添付文書への記載

40 ⑦効果対リスク評価では、使用方法を限定すること及び添付文書への注意喚起の記載に
41 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

1 使用は承認されず、家きんへの承認外使用は禁忌である。家きんの生産環境体系において
2 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。荒川専
3 門委員修文

4
5 この他にも、欧州食品安全機関（EFSA）において、2008 年に生物学的ハザードとして
6 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
7 に ESBL 及び AmpC β -ラクタマーゼがペニシリン、第二、三、四世代セファロスポリン
8 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
9 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
10 300、301、276、302：追加資料 49、50、25、51）

11 Ⅲ. ハザードの特定に関する知見

12 評価指針の第 2 の第 1 に基づき、セフチオフルに関する情報から、当該物質を牛及び豚
13 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
14 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
15 を獲得した薬剤耐性菌については、当該因子についても考慮する。

16 1. 対象家畜におけるセフチオフル製剤類の生体内薬物動態

17 セフチオフルの推定代謝経路を図 1 に示した。

18 体内に吸収されたセフチオフルは 3 位側鎖のチオエステル結合が加水分解され、2-
19 フロ酸が遊離し、末端がチオール化されたデスフロイルセフチオフル（DFC）に代謝
20 される。この代謝において、DFC の β -ラクタム環構造は維持されている。また、DFC
21 の一部はセフェム骨格の 1 位と 8 位の間が加水分解されて β -ラクタム環が開環し、抗
22 菌活性の失われた化合物に代謝されると考えられている。（参照 13、14：資料 13、14）

23 セフチオフルの代謝物である DFC と DFC ダイマーは 5 種類のペニシリン結合蛋白
24 （PBP）に対して、未代謝なセフチオフルとほぼ同等の結合親和性を示したことから、
25 これらが *in vivo* において、セフチオフルの抗菌活性を担うことが予想された。なお、
26 調査した 5 種類の PBP は 1a、1b、2、3 及び 4 であり、ペプチドグリカン生合成に
27 28 において、PBP1a、1b、2 及び 3 が大腸菌の増殖に必須であることが知られている。（参
29 照 1、3、40：資料 1、3、40）

30 更に、抗菌スペクトルの項目に後述するが、DFC は *in vitro* においてセフチオフル
31 との間に抗菌作用の相乗作用が認められていることから、*in vivo* においては、セフチ
32 オフルとその代謝物による抗菌作用の増強の可能性があると考えられる。（参照 42：
33 資料 42）
34
35

1 (1) 牛

2 ① 吸収

3 a. 筋肉内投与

4 牛にセフチオフル関係製剤を筋肉内投与した後の薬物動態パラメータを表7に示し
 5 た。筋肉内注射によるセフチオフルナトリウムは、 T_{max} 及び $T_{1/2}$ が概ね1時間及び0.30
 6 ~~~1.175~9時間~~であり、~~静脈内注射で得たパラメータと近い値を示すことから、投与~~
 7 ~~後速やかに吸収されることが示された。~~ 細川専門委員修文

9 表7 牛におけるセフチオフル関係製剤筋肉内投与後の薬物動態パラメータ

動物	投与量 (mg (力価)/kg 体重)、 投与回数	C_{max} (μg (力価)/mL)	T_{max} (時間)	$T_{1/2}$ (時間)	参照： 資料
セフチオフルナトリウム					
牛 (n=3)	4、 単回	26	0.83	5.0	4 : 4
子牛 (n=3/投与群)	1、 単回	4.12±0.84	0.75±0.27	9.65±1.97	5 : 5
		7.09±1.59	0.30±0.59	8.63±1.28	
子牛 (n=6)	1、 初回後	4.58±0.60	1.17±0.17	7.19±0.35	5 : 5
	1×5 回反復後 (24時間間隔)	5.32±0.69	0.83±0.11	7.84±0.58	
セフチオフル塩酸塩					
子牛 (n=5/投与群)	1、 単回	2.07±0.76	3.4±0.9	13.4±4.1	11 : 11
	2、 単回	4.60±0.58	3.6±0.5	13.4±1.3	

11 b. 皮下投与

12 牛にセフチオフル製剤を皮下投与した後の薬物動態パラメータを表8に示した。

13 セフチオフル及びセフチオフル塩酸塩はその処方が油性懸濁液製剤 (5~20 %油性
 14 懸濁液) であるため、 T_{max} 及び $T_{1/2}$ は、セフチオフルナトリウムが概ね1時間及び5
 15 ~~~9.65~0.30~1.17時間~~であるのに対し、セフチオフルが ~~19.08~19.83~1.92時間~~で及び
 16 ~~40.7~43.92時間~~と、セフチオフルナトリウムと比べて T_{max} 及び $T_{1/2}$ が長かった。 細

17 川専門委員修文

【細川専門委員コメント】一般的には線形の範囲であれば投与方法により $t_{1/2}$ が変化することはあり得ませんので、とりあえず t_{max} のみの話としておきます。
 【事務局より】御指摘に従い修正しました。

19 表8 牛におけるセフチオフル製剤皮下投与後の薬物動態パラメータ

動物	投与量 (mg (力価)/kg 体重)、 投与回数	C_{max} (μg (力価)/mL)	T_{max} (時間)	$T_{1/2}$ (時間)	参照： 資料
肉用牛 (n=3/投与群)	6.6 単回	6.39±1.79	19.8±5.8	40.7±11.2	8 : 8

乳用牛 (n=12)	6.6 単回	4.44±1.65	31.92±43.44 19.0±8.02	43.92±9.84	9:9
---------------	-----------	-----------	--------------------------	------------	-----

② 分布

牛にセフチオフルナトリウムを単回筋肉内投与した1時間後の組織分布を表9に示した。セフチオフルは供試した10種類の全ての組織試料より検出され、特に胆汁、血漿及び腎臓に高濃度に分布した。(参照4:資料4)

表9 牛におけるセフチオフルナトリウム単回筋肉内投与1時間後の組織分布(μg(力価)/g)

		血漿	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸	心臓	肺	脾臓	胆汁
子牛 (n=3)	4 mg(力価) /kg 体重	20	1.0	3.1	3.9	10	2.0	3.5	2.3	1.4	22

③ 代謝

牛に¹⁴C標識セフチオフルナトリウムを筋肉内投与した後の代謝を表10に示した。

表10 牛における¹⁴C標識セフチオフルナトリウム筋肉内投与後の代謝

動物、 投与方法等	代謝			参照:資 料	
牛(n=1)、約2 mg/kg体重、単回筋 肉内注射	・投与後0.5~8.0時間において、血漿中の総放射活性物質はDFC及びデスフロイルセフチオフルチオラクトン(DCT)の総和が87.0~99.9%であったが、DCTはDFCが酸触媒で非酵素的に生成するチオラクトン体としてラクトン化したアキファクトであることが知られているので、牛血漿中にはDFCが唯一の代謝物であると確認された。			13、15 : 13、15	
牛(n=2)、約2 mg/kg体重、単回筋 肉内注射	・尿中の代謝物は下表に示したとおりであり、投与0~12時間においてDFCダイマーが主な代謝物であった。			13、16 : 13、16	
	投与後採材 時間(時間)	0~6	6~12		
	動物個体番 号	1923			1734
	代謝物	含有率 (%)			
	構造未決定 な複数の代 謝物	0.2	0.1		0.2
	DAC+DACL	5.8	24.7		11.9
	DFC+DCT	10.5	15.8		21.3
	CSC	1.6	0.2		4.1
	DFCダイマ ー	79.6	51.1		58.1
セフチオフ ル	0.0	0.0	0.0		
DAC:デアセチルセフォタキシム DACL:デアセチルセフォタキシムラクトン CSCT:セフチオフルスルフォキシドシステインエステル					
牛(n=1)、44 mg/kg 体重、4時間間隔で	・最終投与4時間後に腎臓を採材して分子量10,000以下の物質を限外濾過で濾別して調査したところ、腎臓ホモジネートの総放			17:17	

2 回反復筋肉内注射	射活性の 35.8%が濾液中に検出され、その 82.4%がデスフロイルセフチオフルシステインジスルフィド (DCD) であった。したがって、腎臓中放射活性の 28.8%が DCD であったこととなる。	
------------	--	--

④ 排泄

牛におけるセフチオフルナトリウム筋肉内投与後の投与量に対する排泄物糞尿中の平均排泄率を表 11 に示した。セフチオフルは主に尿中排泄がに検出され、糞中排泄物より高い割合で認められたにはほとんど検出されなかった。しかし¹⁴C で標識したセフチオフルを筋肉内に投与した場合は、糞中でも高い放射活性を検出した。これは、セフチオフル及びその代謝物が糞中の腸内細菌により分解されたためと考えられた。(参照 4、18:資料 4、18) 荒川専門委員修文

表 11 牛におけるセフチオフルナトリウム筋肉内投与後の排泄物中平均糞尿中排泄率 (%)

投与量、投与経路等	尿中排泄	糞中排泄	総排泄
4 mg(力価)/kg 体重、単回筋肉内注射、投与後 120 時間まで採取 (n=3) *2	43	0.37	— *1
2.2 mg(力価)/kg 体重/日、5 日間反復筋肉内注射、最終投与後 8 時間まで採取 (n=6) *3	57.38	29.08	86.47

HPLC により測定

*1 : 未報告、*2 : 参照 4 : 資料 4、*3 : 参照 18 : 資料 18

(2) 豚

① 吸収

豚にセフチオフル製剤を筋肉内投与した後の薬物動態パラメータを表 12 に示した。筋肉内注射によるセフチオフルナトリウムは、 T_{max} 及び $T_{1/2}$ が概ね 1 時間及び 4.7 時間であり、静脈内注射で得たパラメータと近い値を示すことから、投与後速やかに吸収されることが示された。セフチオフル及びセフチオフル塩酸塩はその処方が油性懸濁液製剤 (5~20 %油性懸濁液) であるため、 T_{max} 及び $T_{1/2}$ は、セフチオフルが約 ~~12~~ ~~~3 時間~~ 及び約 ~~11~12 時間~~、セフチオフル塩酸塩が約 22 時間及び約 49 時間と、セフチオフルナトリウムと比べて T_{max} 及び $T_{1/2}$ が長かった。細川専門委員修文

【細川専門委員コメント】ウシの場合と同じで、投与方法や製剤が変化しても、線形の範囲内であれば $t_{1/2}$ は変化しませんので、ここでも t_{max} のみとします。

表 12 豚におけるセフチオフル関係製剤筋肉内投与後の薬物動態パラメータ

動物	投与量 (mg (力価)/kg 体重)、投与回数	C_{max} (µg(力価)/mL)	T_{max} (時間)	$T_{1/2}$ (時間)	参照:資料
セフチオフルナトリウム					
子豚 (n=3)	6、単回	40	1	4.7	6 : 6
豚 (n=4/投与群)	約 5 初回	11.88	—*1	—*1	7 : 7

	約5×2回反復後 (24時間間隔)	14.53	—*1	—*1	
	約5×3回反復後 (24時間間隔)	15.44	—*1	—*1	
セフチオフル					
豚 (n=30)	5、単回	4.17±0.915	22±12.2	49.6±11.8	10、222 : 10、178
セフチオフル塩酸塩					
子豚 (n=5/投与群)	1、単回	2.55±0.52	2.2±0.4	11.7±0.8	12 : 12
	3、単回	8.86±0.67	3.0±0.7	12.2±0.4	

*1 : 未報告

② 分布

豚にセフチオフルナトリウムを単回筋肉内投与した1時間後の組織分布を表13に示した。セフチオフルは供試した10種類の全ての組織試料より検出され、特に胆汁、血漿及び腎臓に高濃度に分布した。(参照6:資料6)

表13 豚におけるセフチオフルナトリウム単回筋肉内投与後1時間の組織分布(μg(力価)/g)

		血漿	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸	心臓	肺	脾臓	胆汁
子豚 (n=3)	6 mg(力価) /kg 体重	37	1.4	1.7	4.4	9.6	2.5	4.7	5.9	2.3	20

③ 代謝

豚に¹⁴C標識セフチオフルナトリウムを反復筋肉内投与した後の代謝を表10に示した。

表14 豚における¹⁴C標識セフチオフルナトリウム反復筋肉内投与後の代謝

動物、 投与方法等	代謝	参照:資 料	
豚 (n=12)、約 5 mg/kg 体重/日、3日 間反復筋肉内注射	・最終投与12時間後に採材した尿中の代謝物は、下表のとおりである。10%を超える尿中の代謝物はDCD、DFCダイマー及びセフチオフルであった。	7 : 7	
	代謝物		放射活性の含有率 (%)
	DCD		22.1±5.80
	DFCダイマー		23.66±12.81
	セフチオフル		14.63±12.07
	Polar A		7.70±2.96
	Polar B		0~5.06
	CSCT		0~4.85
	構造未決定な物質1		0~4.58
DFC	0~2.00		

豚 (n=12)、約 5 mg/kg 体重/日、3 日間反復筋肉内注射	・最終投与 12 時間後に採材した腎臓中の代謝物は、下表のとおりである。		7 : 7	
	放射活性の含有率 (%)			
	タンパク結合性を示すセフトフルの代謝物	平衡透析 (排除限界：分子量 6,000)		62.6 ± 4.6
		トリクロロ酢酸による沈殿		62.1 ± 5.9
	タンパク非結合性を示すセフトフルの代謝物	DCD		12.3 ± 4.1
Polar C		11.3 ± 2.9		
Polar A		7.6 ± 2.3		
Polar B		4.3 ± 3.1		
・タンパク結合性を示すセフトフルの代謝物は平衡透析の結果とトリクロロ酢酸による沈殿による結果がほぼ等しいことから、セフトフルの代謝物は共有結合していると考えられる。				

④ 排泄

豚におけるセフトフルナトリウム筋肉内投与後の投与量に対する排泄物糞尿中の平均排泄率を表 15 に示した。セフトフルは主に尿中排泄がに検出され、糞中に排泄より高い割合で認められたはほとんど検出されなかった。これは、セフトフル及びその代謝物が糞中の腸内細菌により分解されたためと考えられた。しかし、豚において胆汁中に高濃度で分布したことから糞中へ排泄されていると推察された。(参照 6 : 資料 6)

表 15 豚におけるセフトフルナトリウム製剤筋肉内投与後の排泄物中平均糞尿中排泄率 (%)

投与量、投与経路等	尿中排泄	糞中排泄	総排泄
6 mg(力価)/kg 体重、単回筋肉内注射、投与後 120 時間まで採取 (n=3) *3	58.57	0	—*1
5.18 mg(力価)/kg 体重/日、3 日間反復筋肉内注射、最終投与後 8 時間まで採取 (n=12) *3	61.82 ± 4.70	10.75 ± 5.07	65.79 ~ 90.80

HPLC により測定

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

(3) 残留

① 牛

a. 筋肉内投与

2 施設において、牛 (ホルスタイン種、約 3 か月齢、雌 3 頭/時点/投与群及び 1 頭/対照群) にセフトフルナトリウム製剤を 5 日間筋肉内投与 (2 及び 4 mg(力価)/kg 体重/日、対照 : 生理食塩水) し、最終投与 1、3、15、20 及び 25 日後の組織中の残留性について検討した。組織中セフトフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後 HPLC によって測定した。結果は、セフトフル相当量で示して表した。細川専門委員修文

結果を表 16 に示した。最終投与 15 日後には、4 mg/kg 体重/日投与群の肝臓を除き、

1 全試料で検出限界 (0.05 µg/kg) 未満となった。最終投与 20 日後には、肝臓について
 2 も全個体で検出限界未満となった。(参照 311) [エクセネル RTU 参考資料 1- p.279]

3

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

組織	投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	施設	最終投与後時間 (日)				
			1	3	15	20	25
肝臓	2	1	0.12 ¹⁾	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.76	0.30	<0.05	<0.05	
	4	1	0.33	<0.05~0.68	<0.05	<0.05	—
		2	0.74	0.43	<0.05~0.16	<0.05	<0.05
腎臓	2	1	0.46	<0.05~0.06	<0.05	<0.05	—
		2	0.51	0.12	<0.05	<0.05	
	4	1	0.64	<0.05~0.11	<0.05	<0.05	—
		2	1.0	0.21	<0.05	<0.05	—
筋肉	2	1	<0.05	<0.05	—	—	—
		2	<0.05	<0.05	—	—	—
	4	1	<0.05~0.07	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.07	<0.05	<0.05	—	—
脂肪	2	1	0.08	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.11	<0.05~0.10	<0.05	<0.05	—
	4	1	0.12	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.25	0.07	<0.05	<0.05	—
小腸	2	1	0.15	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.11	0.06	<0.05	<0.05	
	4	1	0.19	<0.05~0.06	<0.05	<0.05	—
		2	0.22	0.07	<0.05	<0.05	—
注射部位筋肉	2	1	5.6	0.13	<0.05	<0.05	—
		2	3.3	0.22	<0.05	<0.05	—
	4	1	11	<0.05~0.14	<0.05	<0.05	—
		2	34	0.23	<0.05	<0.05	—
血漿	2	1	0.73	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.44	0.08	<0.05	<0.05	—

	4	1	1.0	0.06	<0.05	<0.05	—
		2	1.2	0.13	<0.05	<0.05	—

1 n=3、—：分析せず。

2 定量限界未満の個体を含む場合は、幅で記載した。

3 検出限界：0.05 µg/g

4

5 牛（ホルスタイン種、3～6か月齢、雄4頭/時点/投与群及び雄1頭/対照群）に塩酸セフチオフル製剤を5日間筋肉内投与（1 mg(力価)/kg 体重/日、対照群：無投与）し、
6 最終投与1、3、5、7及び9日後の組織中セフチオフル及びその代謝物をDFCに変換し、
7 さらにDCAに変換した後、HPLCによって測定した。結果は、セフチオフル
8 相当量で示として表した。細川専門委員修文

9 結果を表17に示した。最終投与1日後において、いずれの組織からもセフチオフル
10 が検出されたが、最終投与9日後までに、肝臓を除く各組織のセフチオフル濃度は
11 定量限界未満となった。（参照313、314）[エクセネルRTU 概要 p.15-1] [エクセネルRTU 添
12 付資料15-1]

13

14

15

表17 牛におけるセフチオフル塩酸塩5日間筋肉内投与後の組織中残留濃度（µg/g）

組織	最終投与後時間（日）				
	1	3	5	7	9
筋肉	<0.05	<0.05	<0.05	—	—
肝臓	0.46±0.09	<0.05～0.90	0.15±0.09	<0.05～0.15	<0.05～0.25
腎臓	0.40±0.14	0.07±0.02	<0.05	<0.05	—
脂肪	0.08±0.02	<0.05	<0.05	—	—
小腸	0.07±0.02	<0.05	<0.05	—	—
投与部位筋肉	3.57±1.12	0.34±0.23	0.13±0.10	<0.05～0.11	<0.05

16 n=4、—：分析せず。

17 平均±標準偏差（定量限界未満の個体を含む場合は、幅で記載した。）

18 定量限界：0.05 µg/g

19

20 牛（ホルスタイン種、1～6か月齢、雄4頭/時点/投与群及び雄1頭/対照群）に塩酸セフチオフル製剤を5日間筋肉内投与（1 mg(力価)/kg 体重/日、対照群：無投与）し、
21 最終投与1、3、5、7及び9日後の組織中セフチオフル及びその代謝物をDFCに変換し、
22 さらにDCAに変換した後、HPLCによって測定した。結果は、セフチオフル相当量で
23 示として表した。細川専門委員修文

24 結果を表18に示した。最終投与1日後においては、いずれの部位にもセフチオフル
25 が検出されたが、最終投与9日後までに、肝臓及び投与部位筋肉を除く各組織のセフチ
26 オフル濃度は定量限界未満となった。（参照313、315）[エクセネルRTU 概要 p.15-16] [エク
27 セネルRTU 添付資料15-2]

28

29

30

表18 牛におけるセフチオフル塩酸塩5日間筋肉内投与後の組織中残留濃度（µg/g）

組織	最終投与後時間（日）				
	1	3	5	7	9
筋肉	<0.05	<0.05	<0.05	—	—

肝臓	0.60±0.40	0.29±0.34	<0.05~0.69	<0.05~0.35	<0.05~0.20
腎臓	0.36±0.10	<0.05~0.09	<0.05	<0.05	<0.05
脂肪	<0.05~0.22	<0.05~0.05	<0.05	<0.05	—
小腸	0.10±0.01	<0.05	<0.05	—	—
投与部位筋肉	3.04±0.58	0.27±0.04	0.13±0.10	<0.05~0.11	<0.05~0.10

n=4、—：分析せず。

平均±標準偏差（定量限界未満の個体を含む場合は、幅で記載した。）

定量限界：0.05 µg/g

b. 皮下投与

牛（ホルスタイン種、2~5 か月齢、去勢雄 4 頭/時点/投与群及び去勢雄 1 頭/対照群）にセフチオフル製剤を単回皮下投与（6.6 mg(力価)/kg 体重、対照群：無投与）し、投与 1、2、5 及び 10 日後の組織中セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル相当量で示して表した。細川専門委員修文

結果を表 19 に示した。投与 10 日後には腎臓及び小腸で 1/4 例に定量限界付近の濃度が、肝臓では全例に 0.05~0.35 µg/g が検出された以外は、定量限界未満であった。（参照 311、316） [エクセーデ C 及び S 概要 p.15-1] [エクセーデ C 及び S 添付資料 15-1]

表 19 牛におけるセフチオフル単回皮下投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	投与後時間 (日)			
	1	2	5	10
筋肉	0.24±0.06	0.12±0.04	<0.05	<0.05
肝臓	0.51±0.08	1.33±0.22	0.73±0.44	0.20±0.13
腎臓	3.32±0.83	1.59±0.54	0.20±0.03	<0.05~0.07
脂肪	0.96±0.58	0.54±0.20	<0.05~0.09	<0.05
小腸	0.54±0.05	0.34±0.07	0.09±0.01	<0.05~0.05
頬肉	0.57±0.11	0.31±0.17	<0.05	<0.05
舌	0.74±0.14	0.37±0.11	<0.05~0.06	<0.05
投与部位直下筋肉	0.65±0.10	0.51±0.28	<0.05	<0.05

n=4

平均±標準偏差（定量限界未満の個体を含む場合は、幅で記載した。）

定量限界：0.05 µg/g

牛（ホルスタイン種、約 2 か月齢、雄 4 頭/時点/投与群及び雄 1 頭/対照群）にセフチオフル製剤を単回皮下投与（6.6 mg(力価)/kg 体重、対照群：無投与）し、投与 1、2、5 及び 10 日後の組織中の残留性を検討した。組織中セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル相当量で示して表した。細川専門委員修文

結果を表 20 に示した。筋肉では投与後 5 日、脂肪、小腸、頬肉、舌及び投与部位直下筋肉では投与後 10 日に全例で定量限界未満となった。投与 10 日後でも肝臓では全例に 0.29~0.69 µg/g、腎臓では 1/4 例に 0.21 µg/g のセフチオフルが検出された。（参照 311、317） [エクセーデ C 及び S 概要 p.15-13] [エクセーデ C 及び S 添付資料 15-2]

1 表 20 牛におけるセフトフル単回皮下投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	投与後時間 (日)			
	1	2	5	10
筋肉	0.20	0.18	<0.05	<0.05
肝臓	1.75	1.17	1.08	0.40
腎臓	2.29	1.83	0.31	<0.05~0.21*
脂肪	0.32	0.29	<0.05~0.06	<0.05
小腸	0.70	0.64	<0.05~0.10	<0.05
頬肉	0.94	0.48	<0.05~0.06	<0.05
舌	0.65	0.65	<0.05~0.09	<0.05
投与部位直下筋肉	0.44	0.44	<0.05~0.09	<0.05

2 n=4

3 定量限界 : 0.05 µg/g

4 * : 定量限界未満の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。

5

6 ② 牛 (乳汁)

7 a. 筋肉内投与

8 2 施設 (施設 1 及び 2) において泌乳牛 (ホルスタイン種、2~6 歳、雌 3 頭/投与群)
 9 にセフトフルナトリウム製剤を 5 日間筋肉内投与 (2 又は 4 mg(力価)/kg 体重/日)
 10 し、投与前、第 1~4 回投与のそれぞれ 12 及び 24 時間後、最終投与 12、24、36、48、
 11 60、72、84 及び 96 時間後の乳汁中のセフトフルの残留性を検討した。乳汁中セフ
 12 チオフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によ
 13 って測定した。結果は、セフトフル相当量で示して表した。細川専門委員修文
 14 結果を表 21 に示した。第 4 回の投与 24 時間を除いて、各投与のそれぞれ 24 時間
 15 後には全例が検出限界未満となった。(参照 312) [エクセネル RTU 参考資料 2- p.5]

16

17 表 21 牛におけるセフトフルナトリウム 5 日間筋肉内投与後の乳汁中残留濃度
 18 (µg/g)

投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	採材時点 (h 時間)											
	第 1 日		第 2 日		第 3 日		第 4 日		第 5 日			
	12	24	12	24	12	24	12	24	12	24	36	48
2	<0.05~ 0.06*	<0.05	0.06	<0.05	0.06	<0.05	0.08	<0.05	0.06	<0.05	<0.05	—
	0.06	<0.05	0.07	<0.05	0.05	<0.05	<0.05 ~0.08	<0.05	<0.05 ~0.08	<0.05	<0.05	—
4	0.09	<0.05	0.13	<0.05	0.12	<0.05	0.11	<0.05	0.10	<0.05	<0.05	—
	0.12	<0.05	0.13	<0.05	0.11	<0.05	0.10	<0.05 ~0.06	0.11	<0.05	<0.05	—

19 上段は施設 1、下段は施設 2

20 n=3、— : 分析せず。

21 * : 定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

22 検出限界 : 0.05 µg/g

23

1 泌乳牛（ホルスタイン種、3～8歳、12頭）に塩酸セフトフル製剤を5日間筋肉
 2 内投与（1 mg(力価)/kg 体重/日）し、投与前、最終投与12、24、36、48、60、72、
 3 84及び96時間後の乳汁中の残留性を検討した。乳汁中セフトフル及びその代謝物
 4 をDFCに変換し、さらにDCAに変換した後、HPLCによって測定した。結果は、
 5 セフトフル相当量で示として表した。細川専門委員修文

6 結果を表22に示した。最終投与84時間後には全例が定量限界未満となった。（参
 7 照313、318）[エクセネルRTU 概要 p.15-31][エクセネルRTU 添付資料15-5]
 8

9 表22 牛におけるセフトフル塩酸塩5日間筋肉内投与後の乳汁中残留濃度（μg/g）

	最終投与後時間（h時間）							
	12	24	36	48	60	72	84	96
乳汁	0.06± 0.01	<0.05～ 0.06*	<0.05～ 0.05	<0.05～ 0.06	<0.05～ 0.07	<0.05～ 0.07	<0.05	<0.05

10 n=12、 定量限界：0.05 μg/g

11 *：定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。
 12

13 泌乳牛（ホルスタイン種、2～8歳、12頭）に塩酸セフトフル製剤を5日間筋肉
 14 内投与（1 mg(力価)/kg 体重/日）し、投与前、最終投与12、24、36、48、60、72、
 15 84及び96時間後の乳汁中の残留性を検討した。乳汁中セフトフル及びその代謝物
 16 をDFCに変換し、さらにDCAに変換した後HPLCによって測定した。結果は、セ
 17 フトフル相当量で示として表した。細川専門委員修文

18 結果を表23に示した。最終投与60時間後に全例が定量限界未満となった。（参照
 19 313、319）[エクセネルRTU 概要 p.15-35][エクセネルRTU 添付資料15-6]
 20

21 表23 牛におけるセフトフル塩酸塩5日間筋肉内投与後の乳汁中残留濃度（μg/g）

	最終投与後時間（h時間）							
	12	24	36	48	60	72	84	96
乳汁	<0.05～ 0.05*	<0.05～ 0.05	<0.05	<0.05～ 0.06	<0.05	<0.05	—	—

22 n=12、 —：測定せず。 定量限界：0.05 μg/g

23 *：定量限界未満の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示し
 24 た。
 25

26 b. 皮下投与

27 泌乳牛（ホルスタイン種、4～6歳、12頭）にセフトフル製剤を単回皮下投与（6.6
 28 mg(力価)/kg 体重/日）し、投与前、投与12、24、36、48、60、72、84及び96時間
 29 後の乳汁中の残留性を検討した。乳汁中セフトフル及びその代謝物をDFCに変換
 30 し、さらにDCAに変換した後、HPLCによって測定した。結果は、セフトフル相
 31 当量で示として表した。細川専門委員修文

32 結果を表24に示した。投与後12～84時間までに各時点最大で6/12例にセフトフ
 33 ルが僅かに検出されたが、投与96時間後には全例とも定量限界未満となった。（参
 34 照311、320）[エクセーデC及びS 概要 p.15-25][エクセーデC及びS 添付資料15-5]
 35

36 表24 牛におけるセフトフル単回皮下投与後の乳汁中残留濃度（μg/mL）

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

n=12、 定量限界：0.05 µg/mL

*：定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

泌乳牛（ホルスタイン種、12頭）にセフチオフル製剤を単回皮下投与（6.6 mg(力価)/kg 体重/日）し、投与前、投与 12、24、36、48、60、72、84、96、108、120、132 及び 144 時間後の乳汁中の残留性を検討した。乳汁中セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル相当量で示して表した。細川専門委員修文

結果を表 25 に示した。投与後 24～48 時間までに最大で 5/12 例にセフチオフルが僅かに検出されたが、投与 60 時間後には全例とも定量限界未満となった。(参照 311、321) [エクセーデ C 及び S 概要 p.15-28] [エクセーデ C 及び S 添付資料 15-6]

表 25 牛におけるセフチオフル単回皮下投与後の乳汁中残留濃度 (µg /mL)

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

n=12、 定量限界：0.05 µg/mL

*：定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

セフチオフルを有効成分とする各製剤を牛及び豚に投与した場合の各組織の残留濃度は、薬剤、動物種、投与経路及び投与量により異なるが、概ね 1～20 日で検出限界となった（表 15）。

① 牛

牛におけるセフチオフル関係製剤の筋肉内投与における組織中残留を表 16 に、皮下投与における組織中残留を表 17 に示した。

a. 筋肉内投与

表 16 牛におけるセフチオフル関係製剤筋肉内投与における組織中残留

成分名	動物、投与方法等	残留	参照資料

セフチオフル ナトリウム	子牛 (n=15/投与群)、 2 及び 4 mg(力価)/kg 体重/日、5 日間反復筋 肉内注射	<ul style="list-style-type: none"> 2 mg 投与群は最終投与 15 日後に、4 mg 投与群は最終投与 20 日後に血漿、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、注射部位筋肉及び注射部位周囲筋肉の各組織の全ての試料が検出限界 (0.05 µg (力価)/g) 未満となった。 4 mg 投与群の最終投与 15 日後において検出された組織は肝臓のみであり、試料 6 例中 2 例 (0.06、0.16µg (力価)/g) であった。 筋肉においては 2 mg 投与群では最終投与 1 日後に、4 mg 投与群では最終投与 3 日後に検出限界未満となった。 	19、20 ÷ 19、20
	肉牛 (n=36)、2.2- mg(力価)/kg 体重/日、 5 日間反復筋肉内注射	<ul style="list-style-type: none"> 最終投与 5 日後においても、腎臓の全試料 (6 例) においてセフチオフル及びその代謝物が 0.044~0.065 µg (力価)/g 検出され、肝臓では 6 例中 1 例が 0.20 µg (力価)/g、注射部位の筋肉でも 6 例中 3 例が 0.055~0.095 µg (力価)/g と一部の試料で検出限界 (0.05 µg (力価)/g) 未満には至らなかった。 筋肉及び脂肪は最終投与 2 日後に全ての試料が検出限界未満となった。 	21 ÷ 21
	泌乳牛 (n=6/投与群)、 2 及び 4 mg(力価)/kg 体重/日、5 日間反復筋 肉内注射	<ul style="list-style-type: none"> 2 mg 投与群及び 4 mg 投与群ともに最終投与 24 時間後に乳汁の全ての試料が検出限界 (0.05 µg (力価)/mL) 未満となった。 	22、23 ÷ 22、23
セフチオフル 塩酸塩	子牛 (n=40)、1 mg(力 価)/kg 体重/日、5 日間 反復筋肉内注射	<ul style="list-style-type: none"> 最終投与 5 日後において、筋肉、脂肪、腎臓、小腸及び注射部位周辺筋肉の各組織の全ての試料が定量限界 (0.10 µg (力価)/g) 未満となった。 投与 9 日後において、肝臓及び注射部位筋肉は、8 例中 6 例が 0.05~0.25 µg(力価)g 及び 8 例中 3 例が 0.05~0.10 µg(力価)/g それぞれ検出され、検出限界 (0.02 µg (力価)/g) 未満には至らなかった。 	33、34 ÷ 33、34
	泌乳牛 (n=12)、1- mg(力価)/kg 体重/日、 5 日間反復筋肉内注射	<ul style="list-style-type: none"> 異なる 2 施設で行った結果、1 つの施設では最終投与 72 時間後に、もう 1 つの施設では最終投与 84 時間後に全ての試料が検出限界 (0.03 µg(力価)/g) 未満となった。 	35、36 ÷ 35、36

1

2 b. 皮下投与

3 表 17 牛におけるセフチオフル製剤皮下投与における組織中残留

動物、 投与方法等	残留	参照資 料
子牛 (n=16)、6.6- mg(力価)/kg 体重、単 回皮下注射	<ul style="list-style-type: none"> 投与 10 日後において筋肉、脂肪、頬肉、舌及び注射部位近位筋肉の各組織の全ての試料が定量限界 (0.05 µg (力価)/g) 未満であった。 投与 10 日後において肝臓の全ての試料 (8 例) が 0.05~0.69 µg(力価)/g 検出され、腎臓において 8 例中 2 例が 0.07 及び 0.21 µg (力価) /g、小腸において 8 例中 1 例が 0.05 µg(力価)/g 検出された。 	27、28 ÷ 27、28

泌乳牛 (n=12)、6.6 mg (力価) /kg 体重、単回皮下注射	<ul style="list-style-type: none"> 最終投与 96 時間後に乳汁の全ての試料が検出限界 (0.05 µg (力価)/mL) 未満となった。 最終投与 72 及び 84 時間後においては、12 例中各 1 例が 0.05 µg (力価)/mL 検出された。 	29 : 29
泌乳牛 (n=12)、6.6 mg (力価) /kg 体重、単回皮下注射	<ul style="list-style-type: none"> 最終投与 144 時間後に乳汁の全ての試料が検出限界 (0.05 µg (力価)/mL) 未満となった。 最終投与 120 及び 132 時間後においては、乳汁 12 例中各 1 例が 0.05 µg (力価)/mL 検出された。 	30 : 30

② 豚

a. 筋肉内投与

2 施設において豚 (交雑種(LW)、2~2.5 か月齢、去勢雄、3 頭/時点/投与群及び 1 頭/対照群) にセフチオフルナトリウム製剤を 3 日間筋肉内投与 (3 又は 6 mg(力価)/kg 体重/日) し、最終投与 1、3、7、10 及び 15 日後の組織中濃度について検討した。セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル相当量で示として表した。細川専門委員修文

結果を表 26 に示した。最終投与 7 日後には、6 mg/kg 体重/日投与群の血漿を除き、全試料で検出限界 (0.05 µg/kg) 未満となった。(参照 312) [エクセネル RTU 参考資料 1-p.284]

表 26 豚におけるセフチオフルナトリウム 3 日間筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	投与量 (mg(力価)/kg 体重/日)	施設	最終投与後時間 (日)				
			1	3	7	10	15
肝臓	3	1	0.17	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.12	<0.05	<0.05	—	—
	6	1	0.24	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.24	<0.05~0.06*	<0.05	<0.05	—
腎臓	3	1	0.51	<0.05~0.07	<0.05	<0.05	—
		2	0.30	<0.05	<0.05	—	—
	6	1	0.73	0.08	<0.05	<0.05	—
		2	0.63	0.08	<0.05	<0.05	—
筋肉	3	1	0.17	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.14	<0.05	<0.05	—	—
	6	1	0.24	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.22	<0.05	<0.05	—	—
脂肪	3	1	0.24	<0.05~0.08	<0.05	<0.05	—
		2	0.16	<0.05	<0.05	—	—

	6	1	0.31	0.08	<0.05	<0.05	—
		2	0.27	<0.05~0.06	<0.05	<0.05	—
小腸	3	1	0.34	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.15	<0.05	<0.05	—	—
	6	1	0.39	<0.05~0.10	<0.05	<0.05	—
		2	0.24	<0.05	<0.05	—	—
注射部位 筋肉	3	1	0.21	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.31	<0.05	<0.05	—	—
	6	1	0.56	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.58	<0.05~0.10	<0.05	<0.05	—
血漿	3	1	7.1	0.37	<0.05	<0.05	—
		2	2.3	0.24	<0.05	<0.05	—
	6	1	8.7	0.66	0.07	<0.05	<0.05
		2	4.1	0.48	<0.05	<0.05	—

— : 分析せず。検出限界 : 0.05 µg/g

* : 定量限界未満の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。

豚（品種不明、約 2~3 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点/投与群及び去勢雄 1 頭/対照群）に塩酸セフトフル製剤を 3 日間筋肉内投与（3 mg(力価)/kg 体重/日、対照群：無投与）し、最終投与 12、24、36、48 及び 72 日後の組織中残留濃度を測定した。セフトフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフトフル相当量で示として表した。細川専門委員修文
結果を表 27 に示した。最終投与 72 時間後には筋肉、肝臓及び小腸の全例が定量限界未満となった。（参照 313、322）[エクセネル RTU 概要 p.15-39] [エクセネル RTU 添付資料 15-9]

表 27 豚におけるセフトフル塩酸塩 3 日間筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	最終投与後時間 (h 時間)				
	12	24	36	48	72
筋肉	0.26±0.06	0.09±0.02	0.07±0.03	<0.05~0.06*	<0.05
肝臓	0.51±0.03	0.22±0.10	0.11±0.05	<0.05~0.05	<0.05
腎臓	1.30±0.22	0.50±0.12	0.26±0.12	0.12±0.01	0.05±0.01
脂肪	0.48±0.06	0.21±0.04	0.12±0.04	0.08±0.01	<0.05~0.05
小腸	0.62±0.11	0.25±0.06	0.13±0.04	0.07±0.01	<0.05
投与部位筋肉	2.14±0.90	1.02±0.44	0.51±0.40	0.18±0.12	<0.05~0.72

n=4、平均±標準偏差、定量限界 : 0.05 µg/g

* : 定量限界未満の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。

豚（ジャーマンランドレース種、約 4 か月齢、去勢雄及び雌各 3 頭/時点/投与群及び各 1 頭/対照群）に塩酸セフトフル製剤を 3 日間筋肉内投与（3 mg(力価)/kg 体重/日、

1 対照群：無投与) し、最終投与 12 及び 120 時間後の組織中残留濃度を測定した。セフ
 2 チオフル及びその代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によっ
 3 て測定した。結果は、セフチオフル相当量で示として表した。細川専門委員修文

4 結果を表 28 に示した。最終投与 12 時間後には、全ての組織にセフチオフルが検出さ
 5 れた。120 時間後には投与部位筋肉で 3/6 例にセフチオフルが検出されたが、他の組織
 6 では検出されなかった。(参照 313、323) [エクセネル RTU 概要 p.15-54] [エクセネル RTU 添
 7 付資料 15-10]

8
 9 表 28 豚におけるセフチオフル塩酸塩 3 日間筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	最終投与後時間 (h)	
	12	120
筋肉	0.24±0.057	<0.03
肝臓	0.589±0.449	<0.1
腎臓	1.192±0.362	<0.1
肋間部脂肪	0.398±0.043	<0.1
腹膜脂肪	0.360±0.085	<0.1
投与部位筋肉	1.318±1.173	<0.03~0.053*
肺	1.404±0.359	<0.1

10 n=3

11 定量限界：筋肉 0.03 µg/g、肝臓・腎臓・脂肪・肺 0.1 µg/g

12 *：定量限界未満の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。

13
 14 豚（交雑種、約 2 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点/投与群並びに去勢雄 1 頭/対照群）
 15 にセフチオフル製剤を単回筋肉内投与（5.0 mg(力価)/kg 体重/日、対照群：無投与) し、
 16 投与 14、28、42、56 及び 70 日後の組織中残留濃度を測定した。セフチオフル及びそ
 17 の代謝物を DFC に変換し、さらに DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結
 18 果は、セフチオフル相当量で示として表した。細川専門委員修文

19 結果を表 29 に示した。投与部位筋肉では投与 42 日後の 2/4 例に残留物が検出された
 20 が、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び小腸では投与 14 日後で全例とも定量限界未満となっ
 21 た。(参照 311、324) [エクセーデ C 及び S 概要 p.15-32] [エクセーデ C 及び S 添付資料 15-10]

22
 23 表 29 豚におけるセフチオフル単回筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	投与後時間 (日)				
	14	28	42	56	70
筋肉	<0.10*2	<0.10	—	—	—
肝臓	<0.10	<0.10	—	—	—
腎臓	<0.10	<0.10	—	—	—
脂肪	<0.10	<0.10	—	—	—
小腸	<0.10	<0.10	—	—	—
投与部位筋肉	10.89	0.45	<0.10~0.28*	<0.10	<0.10

24 n=4、定量限界：0.10 µg/g

25 *：定量限界未満の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。

26
 27 豚（ヨークシャー交雑種、約 11 か月齢、去勢雄及び雌各 3 頭/時点/投与群並びに各 1

1 頭/対照群) にセフトフル製剤を単回筋肉内投与 (5.0 mg(力価)/kg 体重/日、対照群：
2 無投与) し、投与 14、28、42、56 及び 70 日後の組織中残留濃度を測定した。

3 結果を表 30 に示した。投与部位筋肉以外の組織中の濃度は投与 14 日後までに定量限
4 界未満となった。(参照 311、325) [エクセーデ C 及び S 概要 p.15-41] [エクセーデ C 及び S 添
5 付資料 15-11]

6
7 表 30 豚におけるセフトフル単回筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	投与後時間 (日)				
	14	28	42	56	70
筋肉	<0.10	—	—	—	—
肝臓	<0.10	—	—	—	—
腎臓	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
皮膚/脂肪	<0.10	—	—	—	—
脂肪	<0.10	—	—	—	—
投与部位筋肉	24.4±13.6	5.89±2.25	1.18±0.94	<0.10~2.07*	<0.10~0.405

8 n=6、—：分析せず、定量限界：0.10 µg/g

9 *：定量限界未満の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。

10
11
12 豚におけるセフトフル関係製剤の筋肉内投与における組織中残留を表 16 に、皮
13 下投与における組織中残留を表 18 に示した。

14
15 表 18 豚におけるセフトフル関係製剤筋肉内投与における組織中残留

成分名	動物、 投与方法等	残留	参照： 資料
セ フ ト フル オ ブ タ ム	豚 (n=30/投与群)、3 及び 6 mg(力価)/kg 体 重/日、3 日間反復筋肉 内注射	<ul style="list-style-type: none"> 3 mg 投与群は最終投与 7 日後に、6 mg 投与群は投与 10 日後に血漿、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、注射部位筋肉及び注射部位周囲筋肉の全ての試料が検出限界 (0.05 µg(力価)/g) 未満となった。 3 mg 投与群において最終投与 3 日後の検出された組織は血漿の全試料 (6 例) が 0.08~0.52 µg(力価)/g が検出され、一部の試料で検出されたのは脂肪で 6 例中 1 例が 0.08 µg(力価)/g、腎臓でも 6 例中 1 例が 0.07 µg(力価)/g 検出されたが、他の組織では検出限界未満であった。 6 mg 投与群において最終投与 7 日後の検出された組織は肝臓のみ試料 6 例中 3 例が 0.06~0.08 µg(力価)/g が検出されたが、他の組織では検出限界未満であった。 	24、25、 24、25
	豚 (n=36)、5 mg(力 価)/kg 体重/日、3 日間 反復筋肉内注射	<ul style="list-style-type: none"> 最終投与 4 日後において、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、脂肪を含む皮膚及び注射部位筋肉の各組織の全試料が定量限界 (0.1 µg(力価)/g) 未満となった。 最終投与 5 日後において、検出限界 (0.05 µg(力価)/g) 以上の値が検出された組織は腎臓のみで、6 例中 2 例が 0.059~0.067 µg(力価)/g 検出されたが、他の組織は全ての試料が検出限界未満であった。 	26、26

セフチオフル	豚 (n=20)、5.0 mg(力価)/kg 体重、単回筋肉内注射	<ul style="list-style-type: none"> 投与 14 日後において、筋肉、脂肪、腎臓、肝臓及び小腸の各組織の全ての試料が定量限界 (0.10 µg (力価)/g) 未満となった。 注射部位筋肉において、その中心部は投与 56 日後に、周辺部は 42 日後に全ての試料が定量限界未満となった。 	31 : 31															
	豚 (n=30)、5.2 mg(力価)/kg 体重、単回筋肉内注射	<ul style="list-style-type: none"> 投与 14 日後において、筋肉、脂肪、腎臓、肝臓及び皮膚/脂肪の各組織の全ての試料が定量限界 (0.10 µg (力価)/g) 未満となった。 注射部位筋肉の中心部は、投与 70 日後において 6 例中 3 例が 0.132~0.405 µg(力価)/g 検出され、定量限界未満には至らなかった。 	32 : 32															
セフチオフル塩酸塩	子豚 (n=20)、3 mg(力価)/kg 体重、3 日間反復筋肉内注射	<ul style="list-style-type: none"> 最終投与 72 時間後において、筋肉、肝臓及び注射部位関連筋肉[*]の各組織の全ての試料が検出限界 (0.03 µg(力価)/g) 未満となった。 投与 72 時間後において、脂肪、腎臓及び注射部位筋肉は、下表のように検出限界 (0.03 µg(力価)/g) 未満には至らなかった。 	37 : 37															
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>組織</th> <th>検出例数/全試料数</th> <th>検出値範囲 (µg(力価)/g)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>脂肪</td> <td>4/4</td> <td>0.03~0.05</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td>4/4</td> <td>0.05~0.06</td> </tr> <tr> <td>小腸</td> <td>3/4</td> <td>0.03~0.04</td> </tr> <tr> <td>注射部位関連筋肉[*]</td> <td>4/4</td> <td>0.0~0.72</td> </tr> </tbody> </table>	組織	検出例数/全試料数	検出値範囲 (µg(力価)/g)	脂肪	4/4	0.03~0.05	腎臓	4/4	0.05~0.06	小腸	3/4	0.03~0.04	注射部位関連筋肉 [*]	4/4	0.0~0.72	
		組織	検出例数/全試料数	検出値範囲 (µg(力価)/g)														
		脂肪	4/4	0.03~0.05														
		腎臓	4/4	0.05~0.06														
小腸	3/4	0.03~0.04																
注射部位関連筋肉 [*]	4/4	0.0~0.72																
	豚 (n=12)、3 mg(力価)/kg 体重、3 日間反復筋肉内注射	<ul style="list-style-type: none"> 最終投与 120 時間後において、筋肉、脂肪 (あばら及び腹膜)、腎臓、肝臓、肺及び注射部位筋肉の各組織の全ての試料が定量限界 (筋肉 : 0.03 µg (力価)/g、その他の組織 : 0.1 µg (力価)/g) 未満となった。 投与 120 時間後において、注射部位筋肉は 6 例中 3 例が 0.033~0.53 µg(力価)/g 検出され、定量限界 (0.03 µg (力価)/g) 未満には至らなかった。 	38 : 38															

1 *注射部位関連筋肉：注射部位筋肉（最終投与部位）、注射部位周辺筋肉及び注射部位筋肉（注射針刺入位置を中心に注射
2 部位筋肉を 300 g 採取したものに相当する試料

3

4 2. セフチオフルにおける抗菌活性の作用機序及びタイプ

5 セフチオフルの属する β-ラクタム系抗生物質の作用機序は、細菌の細胞壁の合成を阻
6 害することによる殺菌作用である。（参照 1、3、39：資料 1、3、39）

7 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。
8 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
9 ニシリンと結合するために PBP と呼ばれる。

10 β-ラクタム系抗生物質共通の作用機序として、その部分構造である β-ラクタム環が
11 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
12 する。セファロスポリン系は 7-アミノセファロスポラン酸を母核とし、第三世代セファ
13 ロスポリンはグラム陰性菌に対する抗菌力が優れていることが特徴とされている。（参照
14 1、2、3、39、268、269：資料 1、2、3、39、追加資料 17、18）

15 前述した作用機序によって、セフチオフルの属する β-ラクタム系抗生物質は PBP に

1 結合してペプチドグリカンの合成を阻害し、菌体の破裂を誘起することで殺菌作用を示
 2 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、
 3 即ち、増殖中の細菌に殺菌作用を示す特徴を持つ。(参照 1、3：資料 1、3)

5 3. セフチオフルの抗菌スペクトル及び感受性分布

6 (1) 抗菌スペクトル

7 セフチオフルは他の第三世代セファロスポリン系抗生物質と同様に、耐性因子を獲得
 8 していない多くのグラム陽性及びグラム陰性菌に対して広域スペクトルの *in vitro* 活性
 9 を有するが、*Enterococcus*、*Campylobacter* 及び *Pseudomonas* spp. に対して活性を示
 10 さない。(参照 47、62、65：資料 47、62、65)

11 セフチオフルナトリウム、セフチオフル及びセフチオフル塩酸塩は、溶液中でイオン
 12 化したセフチオフルとして存在していると考えられるため、本評価書の対象となるセフ
 13 チオフル製剤の抗菌スペクトルは、セフチオフルナトリウムの最小発育阻止濃度 (MIC)
 14 により、評価が可能と判断される。

15 各菌種に対するセフチオフルの MIC を表 31 に示した。セフチオフルは、*Enterococcus*
 16 属を除くグラム陽性菌、*Escherichia coli*、*Salmonella* Typhimurium、*Klebsiella* 属、
 17 ~~*Providencia rettgeri*~~、~~*Enterobacter*~~ 属、~~*Serratia marcescens*~~、~~*Acinetobacter*~~ 属及び
 18 *Pasteurella multocida* 等のグラム陰性菌に対して抗菌活性力を示した。なお、大腸菌に
 19 対する薬剤感受性試験において、*aerA/B* 欠損変異株である大腸菌 WZM120 (*acrA/B* 欠
 20 損変異株) が大腸菌 W4680 (WZM120 の親株) 野生株よりも感受性が高かった化したが
 21 が、これはセフチオフルが排出タンパクによって親株である大腸菌 W4680 の菌体から
 22 排出されている可能性があると考えられている。(参照 41：資料 41)

23
24 表 31 セフチオフルの抗菌スペクトル (参照 41、45、47：資料 41、45、47)

菌種	菌株名	MIC ($\mu\text{g/mL}$)
グラム陽性菌		
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC6633	0.1
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC10541	25
<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209-P JC-1	0.78
<i>S. aureus</i>	ATCC9144	0.39
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC12228	0.39
グラム陰性菌		
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	ATCC27088	0.004
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	ATCC19395	>64
<i>Escherichia coli</i>	ATCC10536	0.2
<i>E. coli</i>	ATCC25922	0.5
<i>E. coli</i>	NIH JC-2	0.2
<i>E. coli</i>	W4680 *1	0.5
<i>E. coli</i>	WZM120 *2	0.015
<i>Histophilus somni</i>	ATCC43625	0.001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC10031	0.1
<i>Mannheimia haemolytica</i>	ATCC14003	0.008
<i>Pasteurella multocida</i>	ATCC15743	0.002
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC27853	32
<i>Salmonella</i> Choleraesuis	ATCC19430	0.5
<i>Salmonella</i> Typhimurium	LT2 SGSC230 *3	0.5

- 1 *1 *Escherichia coli* WZM120 の親株
 2 *2 *acrA/B* 欠損変異株
 3 *3 LPS の O 抗原等が欠損した LPS deep rough 変異株

4
 5 また、セフトオフル及びその代謝物の DFC は黄色ブドウ球菌、*Streptococcus uberis*
 6 及び大腸菌に対して抗菌活性を示し、これら 3 種の被験菌株に対して経時的に殺菌活性
 7 を測定したところ、セフトオフル及び DFC はそれぞれ殺菌作用が認められただけでな
 8 く、セフトオフルと DFC を混和した場合に殺菌作用の相乗効果が認められた。(参照
 9 41、42 : 資料 41、42)

10
 11 (2) 国内外の家畜の病原菌 (有効菌種等) に対するセフトオフルの MIC の分布

12 ① 国内の牛由来細菌に対するセフトオフルの MIC

13 評価対象動物用医薬品の対象疾病である牛の細菌性肺炎、趾間フレグモーネ及び産褥
 14 熱の罹患牛から分離された細菌に対するセフトオフルの MIC は表 32 のとおりである。
 15 *Fusobacterium necrophorum* 及び *Porphyromonas asaccharolytica* を除く全ての菌種
 16 での MIC 分布域は 0.0125 ~ 0.5 µg/mL であった。*F. necrophorum* 及び *P.*
 17 *asaccharolytica* において、明確ではないものの二峰性を示し、ブレイクポイントを 1
 18 又は 0.5 とした場合の耐性率はそれぞれ 15 又は 30% であった。(参照 2 ~ 54、56、57 :
 19 資料 52 ~ 54、56、57)

20
 21 表 32 国内の牛由来病原細菌に対するセフトオフルの MIC (µg/mL)

菌種	分離年	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照 : 資料
牛呼吸器病由来細菌						
<i>Histophilus somni</i>	1979 1988	1 1	0.025 0.025	計算 不能	計算 不能	52 : 52
<i>H. somni</i>	2005 ~ 2007*2	44	≤0.125~0.5	0.5	0.5	53 : 53
<i>H. somni</i>	-*1	15	≤0.025	≤0.025	≤0.025	54 : 54
<i>Mannheimia haemolytica</i>	1985 ~ 1987 1988 ~ 1992	30 30	≤0.0125~0.05 ≤0.0125~0.20	—	0.05 0.10	52 : 52
<i>M. haemolytica</i>	2005 ~ 2007*3	39	≤0.125	≤0.125	≤0.125	53 : 53
<i>M. haemolytica</i>	-*1	32	≤0.025~0.2	≤0.025	≤0.025	54 : 54
<i>Pasteurella multocida</i>	1985 ~ 1987 1988 ~ 1992	30 30	≤0.0125~0.39 ≤0.0125~0.39	—	0.20 0.39	52 : 52
<i>P. multocida</i>	-*1	141	≤0.125	≤0.125	≤0.125	53 : 53
<i>P. multocida</i>	-*1	106	≤0.025~0.2	≤0.025	≤0.025	54 : 54
小計		499	0.025~0.39			
趾間フレグモーネ由来細菌						

<i>Fusobacterium necrophorum</i>	2004	20	≤0.063~4	0.25	2	56 : 56
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>		33	≤0.063~8	0.25	4	56 : 56
小計		53	≤0.063~8			
産褥熱由来細菌						
<i>F. necrophorum</i>	2005~	29	≤0.06~0.125	≤0.06	≤0.06	57 : 57
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	2006	151	≤0.06~0.25	0.06	0.06	57 : 57
<i>Escherichia coli</i>		168	≤0.06~>128	0.5	1	57 : 57
小計		348	≤0.06~>128			
合計		900	0.025~>128			

- 1 - : 報告なし。
2 *1 : 分離年不明
3 *2 : 44 株のうち 30 株について (残りの 14 株については分離年不明)
4 *3 : 39 株のうち 15 株について (残りの 24 株については分離年不明)

6 ② 国内の豚由来細菌に対するセフトオフルの MIC

7 評価対象動物用医薬品の対象疾病である豚の呼吸器病の罹患豚から分離された細菌
8 (分離年不明) に対するセフトオフルの MIC は表 33 のとおりである。*Actinobacillus*
9 *pleuropneumoniae*、*P. multocida*、*Haemophilus parasuis* 及び *Streptococcus suis* に
10 対する MIC は 0.3~0.25 µg/mL であった。(参照 59 : 資料 59)

11 表 33 国内における豚由来細菌に対するセフトオフルの MIC

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

14 ③ 国海外の家畜等由来細菌に対するセフトオフルの MIC 豊福専門委員修文

16 a. 牛由来細菌に対するセフトオフルの MIC

17 海外 (米国、カナダ及び EU) における牛由来細菌に対するセフトオフルの MIC を
18 表 34 に示した。

19 表 34 海外における牛由来細菌に対するセフトオフルの MIC (µg/mL)

菌種	分離国	分離年	株数	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	参 照 : 資 料
牛呼吸器病由来細菌							
<i>Histophilus somni</i>	米、加、 EU	—*5	59	≤0.0019	≤0.0019	≤0.0019	46 : 46
<i>Mannheimia haemolytica</i>	米、加、 EU	—*5	42	≤0.0039~0.03	0.0078	0.015	46 : 46

<i>Pasteurella multocida</i>	米、加、EU	—*5	48	≤0.0039~0.015	≤0.0039	≤0.0039	46 : 46
小計			149	≤0.0019~0.03			
趾間フレグモナー由来細菌							
<i>Bacteroides fragilis</i>	加	1993~1994	1	>32	—*1	—*1	50 : 50
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i> (<i>Bacteroides melaninogenicus</i>)	加	1993~1994	3	<0.03125~1.0	—*1	—*1	50 : 50
Nonpigmented <i>Bacteriodes</i> sp.	加	1993~1994	3	0.0625~1.0	—*1	—*1	50 : 50
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	加	1993~1994	5	≤0.25	≤0.25	≤0.25	51 : 51
小計			12	<0.03125~>32			
産褥熱由来細菌							
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	EU	—*5	123	≤0.03~0.5	0.25	0.25	48 : 48
<i>F. necrophorum</i>	EU	—*5	2	≤0.03~0.06	—*1	—*1	48 : 48
<i>Staphylococcus aureus</i>	米、加、EU	—*5	10	0.25~1.0	1.0	1.0	46 : 46
<i>Staphylococcus hyicus</i>	米、加、EU	—*5	14	0.25~2.0	0.5	1.0	46 : 46
<i>Staphylococcus</i> spp. *2	米、加、EU	—*5	11	0.13~1.0	0.5	1.0	46 : 46
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	米、加、EU	—*5	15	≤0.0039	≤0.0039	≤0.0039	46 : 46
<i>Streptococcus uberis</i>	米、加、EU	—*5	15	≤0.0039~0.06	0.03	0.03	46 : 46
<i>Bacteroides fragilis</i> group *3	米	—*5	29	≤0.0625~≥16	1	16	49 : 49
Non- <i>Bacteroides fragilis</i> group *4	米	—*5	12	0.125~≥16	2	16	49 : 49
<i>F. necrophorum</i>	米	—*5	17	≤0.0625	≤0.0625	≤0.0625	49 : 49
<i>F. necrophorum</i>	不明	1987~1988	5	≤0.25	—*1	—*1	51 : 51
小計			474	≤0.0039~>32.0			
合計			635	≤0.0019~>32.0			

1 *1 : 菌株数が少ないため、算出せず。

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

3 *3 : このグループには、*B. fragilis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotamicron* 及び *B. uniformis* が含まれる。

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

6 *5 : 分離年不明

7

8 b. 豚由来細菌に対するセフトオフルの MIC

9 海外（米国、カナダ及び EU）における牛由来細菌に対するセフトオフルの MIC を
10 表 35 に示した。

11

1 表 35 海外における豚呼吸器病由来細菌に対するセフトオフルの MIC (µg/mL)

菌種	分離国	株数	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	参照:資料
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	米、加、EU	50	≤0.0039~0.015	≤0.0039	0.078	46 : 46
<i>Pasteurella multocida</i>	米、加、EU	50	≤0.0039	≤0.0039	≤0.0039	46 : 46
<i>Salmonella Choleraesuis</i>	米、加、EU	48	0.5~2.0	0.5	1.0	46 : 46
<i>Streptococcus suis</i>	米、加、EU	49	≤0.0039~0.25	0.0078	0.13	46 : 46
合計		197	≤0.0039~2.0			

2 注 : 分離年不明

3

4 c. 牛及び豚以外の動物から分離された細菌に対するセフトオフルの MIC (参考)

5 海外 (米国、カナダ及び EU) における牛及び豚以外の動物由来細菌に対するセフトオフルの MIC を表 36 に示す。

6

7 表 36 海外における牛及び豚以外の動物から分離された細菌に対するセフトオフルの MIC (µg/mL)

菌種	動物種	分離国	株数	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	参照:資料
グラム陽性菌							
<i>Clostridium perfringens</i>	イヌ、鶏、食品由来		10	≤0.25~4.0	4	4	51 : 51
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	*1		1	<0.06	—*2	—	44 : 44
<i>Enterococcus faecalis</i> (<i>Streptococcus faecalis</i>)	*1		4	0.5~>32	2	>32	44 : 44
<i>Streptococcus agalactiae</i>	*1		5	<0.06	<0.06	<0.06	44 : 44
<i>Staphylococcus aureus</i>	*1		7	0.5~>32	1.0	32	44 : 44
<i>Streptococcus bovis</i>	*1		1	<0.06	—	—	44 : 44
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	*1		3	<0.06	<0.06	<0.06	44 : 44
<i>Streptococcus equi</i>	馬	米、加、EU	12	≤0.0019	≤0.0019	≤0.0019	46 : 46
<i>S. equi</i> subsp. <i>zoepidemicus</i>	馬	米、加、EU	48	≤0.0019	≤0.0019	≤0.0019	46 : 46
<i>Streptococcus suis</i> type II	*1		26	≤0.06~0.15	≤0.06	≤0.06	44 : 44
<i>Streptococcus uberis</i>	*1		6	≤0.06~0.13	≤0.06	0.13	44 : 44
小計			123	0.0019~>32			
グラム陰性菌							
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	*1		9	≤0.06	≤0.06	≤0.06	44 : 44
<i>Bacteroides fragilis</i>	イヌ		2	2~4	—	—	51 : 51
<i>Bacteroides fragilis</i> group *3	馬		32	0.125~≥16	8	≥16	49 : 49
Non- <i>Bacteroides fragilis</i>	馬		12	0.25~4	1	4	49 : 49

group *4							
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	*1		5	>32	>32	>32	44 : 44
<i>Escherichia coli</i>	*1		10	0.25	0.25	0.25	44 : 44
<i>E. coli</i>	七面鳥	米、加、EU	40	0.13~1.0	0.25	0.5	46 : 46
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	馬		16	≤0.0625	≤0.0625	≤0.0625	49 : 49
<i>Histophilus somni</i>	*1		29	≤0.06~0.13	≤0.06	≤0.06	44 : 44
<i>Mannheimia haemolytica</i>	*1		119	≤0.06	≤0.06	≤0.06	44 : 44
<i>Pasteurella multocida</i>	*1		27	≤0.06	≤0.06	≤0.06	44 : 44
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	馬		12	0.125~1	0.125	0.125	49 : 49
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	*1		3	16~64	—	—	44 : 44
<i>Salmonella Choleraesuis</i>	*1		2	1~2	—	—	44 : 44
<i>Salmonella Typhimurium</i>	*1		7	0.25~1.0	0.5	1.0	44 : 44
小計			325	0.0625~64			
合計			448	0.0019~64			

1 *1 : 牛、豚、羊、馬、鶏、イヌ及びネコの病畜由来及び臨床分離株

2 *2 : 菌株数が少ないため、算出せず。

3 *3 : このグループには、*B. fragilis*、*B. ovatus*、*B. theta*、*B. uniformis* が含まれている。

4 *4 : このグループには、*B. levi*、*B. macacae*、*Prevotella bivia*、*Prevotella corporis*、*Prevotella denticola*、*Prevotella*
5 *heparinolytica*、*Prevotella loescheii*、*Prevotella melaninogenica*、*Prevotella oralis* 及び *Porphyromonas asaccharolytica*
6 が含まれている。

7

8 (3) 指標細菌及び食品由来病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布

9 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
10 原細菌としては、グラム陰性菌であるカンピロバクター及びサルモネラがある。また、
11 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
12 である腸球菌である。

13 国内では、JVARM における健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査において大腸
14 菌及びサルモネラ属菌に対するセフトロフルの MIC が調査されている (表 37、38)。

15

16 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

17 JVARM によって、国内で 2000~2011 年の各年度に牛及び豚から分離された
18 サルモネラ属菌に対するセフトロフル及びセフトロキシムの MIC を調査した。報告
19 された MIC の最大値は 2 µg/mL であった (表 37)。(参照 70~77、255、271~273 :
20 資料 70~77、追加資料 5、20~22)

21 カンピロバクター属菌及び腸球菌に関してはセフトロフル系抗生物質に対し
22 て自然耐性を示すため、MIC は調査されていない。

23

24 表 37 国内の牛及び豚から分離されたサルモネラ属菌に対するセフトロフル及びセフトロ
25 タキシムの MIC (µg/mL) 及び耐性率 田村専門委員修文

畜種	調査年	分離株数	MIC 範囲	耐性株数	耐性率 (%)	参照 : 資料
牛	1999	±	0.5~2	=	=	78 : 78
	2000	21		—	—	80、271 : 80、追加 20
	2001	4		—	—	80、272 : 80、追加 21

	2002	2		—	—	80、273 : 80、追加 22
	2003	0		0	0	70 : 70
	2004	0	—	0	0	71 : 71
	2005	0	—	0	0	72 : 72
	2006	0	—	0	0	73 : 73
	2007	0	—	0	0	74 : 74
	2008 ^{*3}	—	—	—	—	76 : 76
	2009 ^{*3}	—	—	—	—	77 : 77
	2010 ^{*2、3}	94	0.5~1	0	0	255 : 追加 5
	2011 ^{*2、3}	50	0.5~64	5	10	255 : 追加 5
	小計	172	0.5~64	5	2.9	
豚	1999	10	—	—	—	78 : 78
	2000	29	0.5~2	—	—	80、271 : 80、追加 20
	2001	4		—	—	80、272 : 80、追加 21
	2002	2		—	—	80、273 : 80、追加 22
	2003	4		0	0	70 : 70
	2004	8		—	0	0
	2005	6	—	0	0	72 : 72
	2006	9	—	0	0	73 : 73
	2007	7	—	0	0	74 : 74
	2008	—	—	—	—	75 : 75
	2009	—	—	—	—	76 : 76
	2010 ^{*2}	59	0.5~128	1	1.7	255 : 追加 5
	2011 ^{*2}	63	0.5~1	0	0	255 : 追加 5
	小計	201	0.5~128	1	0.5	
	合計	373	0.5~128	6	1.6	

— : 報告なし

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

*2 : 2010 及び 2011 年はセフトオキシムに対する感受性であり、ブレークポイントは 4 µg/mL と設定して耐性率を算出した。

*3 : 2008~2011 年は病性鑑定由来分離株

また、牛及び豚から分離された大腸菌に対するセフトオフル及びセフトオキシムの耐性率についても低く推移し、明らかな変動はみられていない (表 38)。(参照 77、81、82 : 資料 77、81、82)

表 38 国内の牛及び豚から分離された大腸菌に対するセフトオフル及びセフトオキシムの MIC (µg/mL) 及び耐性率 田村専門委員修文

畜種	調査年	分離株数	MIC 範囲	ブレークポイント	耐性株数	耐性率 (%)	参照 : 資料
牛	1999	356		2.13	3	0.4	81 : 81
	2000	162	0.1~1.56	6.25	0	0	77、82 : 77、82
	2001	172	≤0.125~2	8	0	0	77、82 : 77、82
	2002	179		8	0	0	77、82 : 77、82
	2003	133		8	0	0	77、82 : 77、82
	2004	124		8	0	0	77、82 : 77、82
	2005	138		8	1	0.7	72、77 : 72、77
	2006	149	8	0	0	73、77 : 73、77	
	2007	130	8	2	1.5	74、77 : 74、77	
	2008	289	≤0.13~1	8	0	0	75、255 : 75、追加 5
	2009	265	≤0.13~1	8	0	0	76、255 : 76、追加 5
2010*	293	0.5~4	4	1	0.3	255 : 追加 5	

	2011*	273	0.5~4	4	1	0.4	255 : 追加 5
小計		2663					
豚	1999	358		3.13	81	22.6	81 : 81
	2000	149	0.1~0.78	6.25	0	0	77, 82 : 77, 82
	2001	152	≤0.125~≥512	8	0	0	77, 82 : 77, 82
	2002	136		8	0	0	77, 82 : 77, 82
	2003	121		8	0	0.8	77, 82 : 77, 82
	2004	136		8	2	1.5	71, 77 : 71, 77
	2005	152		8	0	0	72, 77 : 72, 77
	2006	126		8	0	0	73, 77 : 73, 77
	2007	106		8	1	0.9	74, 77 : 74, 77
	2008	144	≤0.13~2	8	0	0	75, 255 : 75, 追加 5
	2009	138	≤0.13~1	8	0	0	76, 255 : 76, 追加 5
	2010*	140	0.5~32	4	2	1.4	255 : 追加 5
	2011*	145	0.5~32	4	2	1.4	255 : 追加 5
小計		2003					
合計		4666					

1 - : 報告なし

2 1* : 2010 及び 2011 年はセフトキシムに対する感受性を測定した。

【田村専門委員コメント】表 26 で 1999 年の豚由来大腸菌で耐性率が突出している。1999 年は予備的調査の段階であり、MIC 測定に使用したセフトフルの溶解性の問題があった可能性があることから、1999 年の成績を削除した方が正しいと思う。
【事務局より】御指摘に従い、表 25 及び 26 の 1999 年の行を削除させて頂きました。

3

4

5 **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**

6 米国では、米国食品医薬品庁 (FDA) が実施している全国抗菌性物質耐性菌モニタ
7 リングシステム (NARMS) においてサルモネラ属菌に対するセフトフルの MIC が
8 調査されており、その結果を表 39 に示した。セフトフルの耐性率は、牛由来サルモ
9 ネラ属菌に対しては 1999 年頃からより増加し、近年では約 15~20%で推移している。
10 豚由来サルモネラに対しても同様に 1999 年頃からより検出され増加し、牛由来株に比
11 べて低いものの、過去 10 年間近年では約 2~4%で推移している。なお、家畜由来の大
12 腸菌については、牛及び豚由来株菌を対象とした調査は行われていない。(参照 205 : 資
13 料 205) 豊福専門委員修文

14

15 表 39 米国における牛及び豚由来サルモネラ属菌に対するセフトフルの耐性株数
16 及び耐性率の推移 (参照 205 : 資料 205)

調査年	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	合計	
牛	調査株数	24	284	1610	1,388	893	1008	670	607	329	389	439	443	200	247	8,531
	耐性株数 (%)	0 (0.0)	6 (2.1)	67 (4.2)	136 (9.8)	102 (11.4)	175 (17.4)	141 (21.0)	81 (13.3)	71 (21.6)	73 (18.8)	68 (15.5)	72 (16.3)	29 (14.5)	53 (21.5)	1,074 (13)
豚	調査株数	111	793	876	451	418	379	211	308	301	304	211	111	120	111	4,705
	耐性株数 (%)	0 (0.0)	1 (0.1)	17 (1.9)	6 (1.3)	9 (2.2)	12 (3.2)	9 (4.3)	6 (1.9)	11 (3.7)	6 (2.0)	6 (2.8)	5 (4.5)	5 (4.2)	2 (1.8)	95 (2)

17 注 : ブレークポイントは 8 µg/mL

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

表 40 その他の海外における牛由来サルモネラ属菌及び大腸菌に対するセフトオフルの MIC ($\mu\text{g/mL}$)

菌種	株数	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	参照:資料
<i>Escherichia coli</i>	188	0.13~>32.0	0.5	0.5	48 : 48
<i>Salmonella</i> spp.	28	0.06~2.0	1.0	1.0	46 : 46

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

セファロスポリン系抗生物質の作用機序は、他の β -ラクタム系抗生物質と同様に、PBP に結合して、細菌の細胞壁合成を阻害して殺菌作用を示す。セフトオフルも他のセファロスポリン系抗生物質と同様の作用機序を持つことから、細菌は、① β -ラクタマーゼ産生による薬剤の不活化、②薬剤の標的となる PBP の変化（薬剤に対する結合親和性の低下又は代替可能な新たな PBP の発現）及び③薬剤透過性の変化の 3 つの機序により耐性化する。（参照 1、3、99 : 資料 1、3、99）

① β -ラクタマーゼ産生による薬剤の不活化による耐性発現

β -ラクタマーゼ産生による耐性獲得は大腸菌やサルモネラといったグラム陰性の腸内細菌科菌属で多くみられており、 β -ラクタマーゼ産生はこれらの菌種において最も主な耐性因子であると考えられている。2000 年において、340 種の β -ラクタマーゼが同定されている。（参照 207、208 : 資料 203、204）

β -ラクタマーゼは、Ambler の分子分類として知られる、そのアミノ酸一次配列の相同性や β -ラクタマーゼ遺伝子の塩基配列の相同性に基づいた系統発生的知見及びその酵素活性や基質特異性に基づく機能により分類される（表 41）。Ambler の分子分類において、 β -ラクタマーゼは A~D の 4 つのクラスに分類され、このうちクラス A、C 及び D は、いずれも酵素活性の中心にセリン残基を持っているため、セリン- β -ラクタマーゼと呼ばれる。また、クラス B は酵素活性の中心にセリン残基ではなく金属イオンである Zn^{2+} を有するため、メタロ- β -ラクタマーゼ（亜鉛- β -ラクタマーゼ）と呼ばれる。各分類の概要は以下のとおりである。（参照 1、99、136、146、168、207、274、276、286 : 資料 1、99、136、146、168、203、追加資料 23、25、35）

a. クラス A β -ラクタマーゼ

大腸菌及びサルモネラ属菌等のグラム陰性桿菌が産生する R プラスミド性のクラス A β -ラクタマーゼは、その遺伝子型から TEM 型、SHV 型等に分類される。クラス A β -ラクタマーゼのうち、突然変異によってアミノ酸一次配列が変異した β -ラクタマーゼは、更に、第三及び第四世代セファロスポリンも分解するため、ESBL と呼ばれる。

これらに加え、肺炎桿菌や大腸菌がプラスミド依存的に産生する、セフトキシム等の第三世代セファロスポリンを分解する CTX-M 型 β -ラクタマーゼもある。CTX-M 型 β -ラクタマーゼを産生する大腸菌が牛、家きん及び食肉から分離されている。（参照 1、89、91、99、106、109、112、133、136~138、140、141、

1 145、146、158、159、162～166、168：資料1、89、91、99、106、109、112、
2 133、136～138、140、141、145、146、158、159、162～166、168)

3
4 b. クラス C β -ラクタマーゼ

5 腸内細菌科、*Pseudomonas aeruginosa* 等のグラム陰性桿菌が産生し、多くが
6 染色体性である。

7 多くの大腸菌は染色体上に AmpC 遺伝子を保有するが、その発現量が低いため
8 セファロスポリンに感受性を示す。しかし、この AmpC 遺伝子のプロモーター及
9 びアテニューエーター領域における突然変異により AmpC β -ラクタマーゼを大量
10 に産生し、大腸菌が第三世代セファロスポリン系抗生物質に対する耐性を獲得す
11 ることがあるが、この突然変異の頻度は低いと報告されている。

12 また、第三世代セファロスポリンやセファマイシンを分解する CMY 型と呼ば
13 れる AmpC β -ラクタマーゼをプラスミド依存的に産生する大腸菌やサルモネラ
14 属菌が報告されている。(参照 91、99、102、104～107、116、126、128、136
15 ～138、141、144～147、151、152、154、166、168、179、266、280、281：
16 資料 91、99、102、104～107、116、126、128、136～138、141、144～147、
17 151、152、154、166、168、179、追加資料 15、29、30)

18
19 c. クラス D β -ラクタマーゼ (OXA 型)

20 腸内細菌科、*P. aeruginosa* 等のグラム陰性桿菌が産生し、ペニシリナーゼの範
21 疇に入るが、オキサシリンも分解する。(参照 1、141、146、168、170、282：
22 資料 1、141、146、168、170、追加資料 31)

23
24 d. クラス B β -ラクタマーゼ (カルバペネマーゼ)

25 メタロ- β -ラクタマーゼ (亜鉛- β -ラクタマーゼ) とも呼ばれ、イミペネムを効
26 率よく分解し、更にその他のカルバペネム系抗生物質 (パニペネム、メロペネム)
27 に対しても、中若しくは高度の耐性を示す。染色体性、プラスミド性含め、
28 *Bacteroides fragilis*、*Serratia marcescens*、*K. pneumoniae*、*E. coli* を含むグラ
29 ム陰性菌で確認されている。(参照 1、136、138、141、146、168、170：資料 1、
30 136、138、141、146、168、170)

31

1
2

表 41 機能及び分子分類法による主なβ-ラクタマーゼの分類 (参照 276 : 追加資料 25)

Bush-Jacoby の機能分類 (2009)	Ambler の 分子分類(サ ブクラス) (1980)	基質	各種薬剤による阻害		代表的な酵素名
			CA/TZB*1	EDTA	
1	C	CPs*2	—	—	<i>E. coli</i> AmpC, P99, ACT-1, CMY-2, FOX-1, MIR-1
1e	C	CPs	—	—	GC1, CMY-37
2a	A	PCs*3	+	—	PC1
2b	A	PCs, CPs	+	—	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	ESCs*4, モノバ クタム	+	—	TEM-3, SHV-2, CTX-M-15, PER-1, VEB-1
2br	A	PCs	—	—	TEM-30, SHV-10
2ber	A	ESCs, モノバク タム	—	—	TEM-50,
2c	A	カルベニシリン	+	—	PSE-1, CARB-3
2ce	A	カルベニシリン, セフェピム	+	—	RTG-4
2d	D	クロキサシリン	+/- *6	—	OXA-1, OXA-10
2de	D	ESCs	+/-	—	OXA-11, OXA-15
2df	D	CPs*7	+/-	—	OXA-23, OXA-48
2e	A	ESCs	+	—	CepA
2f	A	CPs	+/-	—	KPC-2, IMI-1, SME-1
3a	B(B1)	CPs	—	+	IMP-1, VIM-1, NDM-1, SPM-1
	B(B3)				L1, GOB-1, FEZ-1
3b	B(B2)	CPs	—	+	CphA, Sfh-1
NI	未知				

3 *1 : CA ; クラブラン酸、TZB ; タゾバクタム

4 *2 : セファロスポリン類

5 *3 : ペニシリン類

6 *4 : 基質拡張型セファロスポリン類

7 *5 : 未分類

8 *6 : 不定

9 *7 : カルバペネム類

10

11 ② 薬剤の標的となる PBP の変化

12 PBP の変異による耐性は黄色ブドウ球菌や肺炎球菌などのグラム陽性菌でみられ
13 るだけでなく、グラム陰性菌である *E. coli*, *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*,
14 *Nisseria* 属、*Acinetobacter* 属及び *B. fragilis* でも報告されている。(参照 1、99 : 資
15 料 1、99)

16 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

1 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。 *S. aureus* にお
2 ける *mecA* 遺伝子産物の PBP-2a が付加的に発現して薬剤耐性となることが知られて
3 おり、 *Enterococcus faecium* においても類似の機構が報告されている。(参照 1、99 :
4 資料 1、99)

6 ③ 薬剤透過性の変化による耐性発現

7 a. 外膜透過性の低下による耐性

8 大腸菌ではポーリンタンパクの OmpF 及び OmpC が欠損することでセファロス
9 ポリン系抗生物質の透過性が減少し、耐性が発現することが知られている。(参照 1、
10 99、107 : 資料 1、99、107)

11 b. 薬剤の排出亢進による耐性

12 セフチオフルをペリプラズム空間から能動的に排出するトランスポーターが大
13 腸菌において示唆されている。(参照 41 : 資料 41) また、 *P. aeruginosa* において
14 はトランスポーターに関わる *mexA-mexB-oprM* の変異が、結果として β -ラクタム
15 系抗生物質の外膜透過性の減少を引き起こすと考えられている。(参照 1、91 : 資料
16 1、9)

17
18
19 以上のように、 *P. aeruginosa* 及び一部のグラム陰性桿菌にとって薬剤透過性の変化
20 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属菌といった腸内細菌
21 科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
22 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リンの減少
23 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
24 ない。(参照 107、268、91 : 資料 107、追加資料 17、資料 91)

25 (2) 交差耐性

26 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 27 学構造式

28 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
29 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
30 107 : 資料 107) セフチオフルは、セファロスポリン核の 7 β 位のアミノアシル置換基
31 としてオキシイミノ-アミノチアゾリル基を有する (表 42)。オキシイミノ-アミノチア
32 ズリル基はセフチオフルだけでなく、セフトリアキソン、セフォタキシム、セフチゾキ
33 シム及びセフポドキシムなどの多くのヒト用抗菌薬である第三世代セファロスポリン
34 系抗生物質においても同様に、7 位側鎖の共通な部分構造である (表 30)。(参照 89、
35 107、275、241~244 : 資料 89、107、追加資料 24、228~231)

36
37 細菌が ESBL や AmpC β -ラクタマーゼなどの β -ラクタマーゼ等の耐性決定因子を獲
38 得すると、細菌はこれら薬剤に対して交差耐性を示す。

39

1 表 42 セフチオフルと関連するヒト用第三世代セファロスポリン系抗生物質の概要 (参照
2 288～292 : 追加資料 37～41)

主成分名	セフチオフル	
分子式	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₇ S ₃	
主成分名	セフトリアキソン	セフォタキシム
分子式	C ₁₈ H ₁₈ N 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、感染性心内膜炎、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等
用法・用量	成人に対して、通常、1日1～2g(力価)を1回又は2回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。	成人に対して、通常、1日1～2g(力価)を2回に分けて静脈内又は筋肉内に注射する。
主成分名	セフチゾキシム	セフポドキシム
分子式	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₅ S ₂	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₆ S ₂
一般名	セフチゾキシムナトリウム	セフポドキシムプロキセチル
適応症	急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等	表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等
用法・用量	小児に対して、通常、体重kg当りセフチゾキシムとして1日20～70mg(力価)を、3～4回に分けて肛門内に挿入する。	成人に対して、通常、セフポドキシムプロキセチルとして1回100mg(力価)を1日2回食後経口投与する。

3 注) オキシイミノ-アミノチアゾリル基を点線で取り囲んでいる。

【事務局より】申請者の資料には、セフタジジムの概要について記載がありませんでした。

4
5 ② ESBL 及び AmpC の β-ラクタム系抗生物質に対する交差耐性

6 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
7 たらす。表 43 にその主な酵素学的特性を示した。(参照 276 : 追加資料 25)

8
9
10 表 43 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／セフォタキシム	セフォキシチン	セフェピム	イミペネム	
ESBL	+	-	+	-	+
AmpC	+	+	-	-	-

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

・ESBLは、セフォタキシム、セフトラジジム及び他の第三世代セファロスポリン系抗生物質に対する交差耐性を付与するとともに、モノバクタム（例えば、アズトレオナム）、ペニシリン、アンピシリン、更に第一及び第二世代セファロスポリン系抗生物質に対する交差耐性を付与するが、セファマイシン、β-ラクタム阻害薬の併用（例えば、アモキシシリン-クラブラン酸）及びイミペネムに対する分解活性はないか、又は弱い。

・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、セファマイシン（例えば、セフォキシチン）、第一世代セファロスポリン系抗生物質（例えば、セファピリン）、第二世代セファロスポリン系抗生物質（例えば、セファレキシン）、第三世代セファロスポリン系抗生物質（例えば、セフチオフル）及びβ-ラクタム阻害薬の併用（例えば、アモキシシリン-クラブラン酸）等に交差耐性を付与するが、更にモノバクタム（例えば、ヒトで用いられるアズトレオナム）に対して様々な活性を示す。（参照 104：資料 104）アズトレオナムは、クラス C 型 β-ラクタマーゼに対し、一般的に阻害活性を有する。（机上配布資料 1-A-1、1-A-2）荒川専門委員修文

【事務局より】モノバクタムの活性に関する記載について、参照となる文献を確認中です。

17
18
19

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

20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

サルモネラ属菌及び大腸菌においては、獲得した ESBL 又は AmpC β-ラクタマーゼ遺伝子は、多剤耐性プラスミドの薬剤耐性遺伝子として伝達されることが多い。したがって、第三世代セファロスポリン系抗生物質に耐性を示すサルモネラ属菌及び大腸菌は、同系統の β-ラクタム系抗生物質に対して交差耐性を示すことに加えて、β-ラクタム系抗生物質以外の抗菌性物質、即ち、フェニコール（例：フロルフエニコール、クロラムフェニコール）、アミノグリコシド（例：ストレプトマイシン、ネオマイシン、カナマイシン）、スルホンアミド、テトラサイクリン、トリメトプリムなどに対しても多剤耐性を示す多くの報告がある。また、近年では、フルオロキノロン系のシプロフロキサシンにも耐性を示す ESBL 産生サルモネラ属菌が臨床分離されている。これらの菌株は ESBL 産生プラスミドを保有し、*gyrA* 及び *parA* が変異した菌株、又はプラスミド上に ESBL とシプロフロキサシンに弱い耐性（MIC : 0.5 µg/mL）を付与する *qnrB* 遺伝子を保有した菌株であったと報告されている。（参照 104、106、107～136、146、275：資料 104、106、107～136、146、追加資料 24）

【田村専門委員コメント】P.39の(3)とP.47の(6)にESBL産生大腸菌の多くがフルオロキノロン耐性を示すことを記載した方が良いと思う。機構の一つとしてフルオロキノロン耐性大腸菌にCMY-2などのセファロスポリン耐性遺伝子が導入されて多剤耐性に成ることが示唆されている。（机上配布資料 1-1）

5. セフトオフルを主成分とする抗菌性物質の医療分野における重要性

第三世代セファロスポリン系抗生物質は、ヒトのサルモネラ感染症の抗菌性物質治療が必要であるときに、その治療に用いる薬剤の一つである。荒川専門委員修文使用されることがある他の薬剤にはフルオロキノロン、やスルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤などがある。(参照 85、88：資料 85、88)

サルモネラ感染症の治療において、第三世代セファロスポリン系抗生物質の代替治療薬としてはアンピシリン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤、ホスホマイシン及びフルオロキノロン系抗菌性物質がある。(参照 85、88：資料 85、88)

豊福専門委員修文

第三世代セフェム系抗菌性物質は、「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」（平成 18 年 4 月 13 日 食品安全委員会決定）において、ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんどないという理由から、「I：きわめて高度に重要」にランク付けされている。(参照 84：資料 84)

6. ハザードの特定に係る検討

(1) 感染症病原菌について

ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症として、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成 10 年法律第 114 号。以下「感染症法」という。）に基づく一類から五類までの感染症及び国立感染症研究所により主要な腸管感染症（食中毒を含む。）として定義、公表されている感染症のうち、病原体が細菌であり、セファロスポリン系抗生物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症を抽出した。これらの感染症のうち、国内の牛及び豚由来の畜産食品を介して発症する可能性を考慮すべき感染症はサルモネラ感染症（チフス菌(*Salmonella Typhi*)及びパラチフス菌(*Salmonella Paratyphi A*)）によるものを除く。以下同じ。）であると考えられた。(参照 88、267：資料 88、追加資料 16) 豊福専門委員修文腸管出血性大腸菌は、フルオロキノロン系、ホスホマイシン及びカナマイシンが推奨薬とされている。また、カンピロバクター感染症については、セフトオフルや他のセファロスポリン系抗生物質はカンピロバクター属菌に対する抗菌活性が弱く、セファロスポリン系抗生物質はカンピロバクター感染症の治療には推奨されていない。(参照 66～68：資料 66～68)

(2) 常在菌による感染症の検討

動物の腸管に常在している大腸菌や腸球菌等についても、家畜等にセフトオフル製剤を使用した結果として耐性菌が選択される可能性はあるが、一般的にこれらの菌の病原性は非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられる。これらの菌の薬剤耐性菌が問題となるのは、食品を介してヒトの腸管等の細菌叢に定着し、間接的に医療環境を汚染した場合や尿路感染症に関与する場合であると考えられる。疾病治療のため医療機関に入院し、手術等を受けることで感染症に対する抵抗力が低下した患者では、大腸菌や腸球菌等による感染症は

1 予後の悪化を招くため、医療現場では警戒されている。(参照 283 : 追加資料 32) こ
2 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
3 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
4 ードの特定について検討する必要がある。(参照 107、268、280、281 : 資料 107、追
5 加資料 17、追加資料 29、30)

6 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、
7 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。バンコマイシン耐
8 性腸球菌 (VRE) 感染症が五類感染症とされているが、[Ⅲ. 3. (1)] で述べたとおり、
9 セフトロフルは腸球菌に対して抗菌活性を示さない。更に、VRE 感染症の治療には、
10 オキサゾリジノン系抗菌性物質 (商品名 : リネゾリド) が用いられ、セファロsporin
11 系抗生物質は推奨薬とされていない。(参照 67 : 資料 67)

12 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るが、牛及び豚にお
13 ける下痢症の主な原因菌とはならないものの、ヒトの健康を害する O157 等の腸管出
14 血性大腸菌を保菌していることもある。荒川専門委員修文[Ⅲ. 4. (1)] で述べたとお
15 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の腸内細菌で多くみ
16 られており、β-ラクタマーゼ産生はこれらの菌種において主な耐性因子であると考え
17 られている。(参照 268 : 追加資料 17) また健康な牛、豚及びこれらに由来する食肉
18 中から ESBL 産生大腸菌や CMY-2 産生大腸菌が検出され、分子疫学的解析からプ
19 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属菌に水平伝達し
20 ている可能性も示唆されていることから、今後も日和見感染菌についてもモニタリン
21 グを継続し、必要に応じてハザードとして特定する必要について再検討する必要があ
22 ると考えられる。(参照 280、281、284 : 追加資料 29、30、33)

23 一方で、ヒトの臨床現場においては、セファロsporin系抗生物質は病原性大腸菌
24 大腸菌に起因する腸管感染症の治療には一般的には用いられていない。荒川専門委員
25 修文 (参照 88 : 資料 88) 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
26 はフルオロキノロン系抗菌性物質かホスホマイシンが選択され、初診時から第三世代
27 セファロsporin系抗生物質が用いられることはない。更に、病原性大腸菌性腸炎で
28 はフルオロキノロン系抗菌性物質が第一選択薬であることから、ヒトにおける病原性
29 大腸菌による腸炎の治療に悪影響を及ぼす可能性はないと考えられる。(参照 285 : 追
30 加資料 34) しかし、各種の薬剤に感受性を示す通常の大腸菌による尿路感染症や腎盂
31 腎炎さらに敗血症では、第三世代セファロsporin系薬が用いられることも多く (机
32 上配布資料 2-1)、第三世代セファロsporinに耐性を獲得した大腸菌の増加は、それ
33 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。荒川専門委員修文

34 35 (3) サルモネラ感染症

36 サルモネラ感染症は、第三世代セファロsporin系抗生物質が第一選択薬とされて
37 いる主要な腸管感染症である。

38 1991~2005年に、国内においてサルモネラ食中毒の患者症例数は1999年にピーク
39 であり、12,000人症例近くが報告されたが、その後、食中毒の事件数及び患者数症例
40 数は減少しており、2013年に事件数34件、患者数861人が報告された。2004年ま
41 でに約4,000症例が報告された。(参照 96、97、310 : 資料 96、97、追加資料 55)

1 豊福専門委員修文

2 ~~サルモネラ感染症の治療において、第三世代セファロスポリン系抗生物質の代替治~~
3 ~~療薬としてはアンピシリン、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~~
4 ~~る。(参照 88：資料 88)~~ 豊福専門委員修文

【豊福専門委員コメント】(26 行目、「1991～2005 年」について)なぜ、この期間に限っているの？
患者数のデータなら、2013 年までであるはず。

【事務局より】申請者から提出された資料に基づき 2005 年までのデータを記載しておりました。
厚生労働省の HP で公表されている食中毒統計資料に 2013 年までのデータがございましたので、
これ追加し記載を修正致しましたので、御確認をお願いします。

5

6 7. ハザードの特定

7 ハザードとして特定される感染症の原因菌は、牛及び豚に対してセフトオフルを有効成
8 分とする動物用医薬品をの使用するにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトがその薬剤耐
9 性菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用の第三世代セファロスポリン系抗生物質
10 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。

11 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
12 の、ヒトの健康を害する O157 等の腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌、又はカンピロバ
13 クターを保菌していることがある。

14 ヒトの腸管出血性大腸菌感染症の治療には、通常、抗菌剤を使用しないか、抗菌剤を使
15 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、小児ではこれに加えて
16 ホスホマイシン、カナマイシンなどの経口剤が用いられることから、大腸菌をハザードと
17 しなかった。しかしながら、大腸菌については家畜及びヒトの腸管内でその耐性因子が腸
18 内細菌間で水平伝達される可能性もあることから大腸菌の耐性因子について、発生及び暴
19 露評価において必要に応じて検討する必要がある。

20 また、カンピロバクターはセファロスポリンに対して *in vitro* における抗菌活性が低く、
21 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、
22 カンピロバクターをハザードとして取り扱わなかった。

23 一方、ヒトのサルモネラ感染症の治療には第三世代セファロスポリン系抗生物質—又は
24 フルオロキノロン系抗菌性物質などが使用される。

25 したがって、国内の牛及び豚由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症であ
26 り、かつヒトの医療分野において、第三世代セファロスポリン系抗生物質が治療薬として
27 選択される可能性のある腸管感染症としては、サルモネラ感染症を考慮すべきと考えられ
28 た。

29 以上のことから、牛及び豚に対してセフトオフルを有効成分とする製剤を使用すること
30 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
31 当該細菌に起因する感染症を発生した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あ
32 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。な
33 お、牛及び豚由来の大腸菌について、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪
34 失する可能性はないと考えられるが、牛及び豚由来の畜産食品を介してヒトに伝播した第
35 三世代セファロスポリン系抗生物質に耐性の大腸菌がもつ耐性因子が、ヒトの腸管内で他
36 の腸内細菌科菌種に伝達される可能性があることから、牛及び豚由来の大腸菌の薬剤耐性

1 決定因子についても発生及び暴露評価を実施するにおいて必要があるに応じて考慮する。

2 **荒川専門委員修文**

【事務局より】「ハザードの特定」について、評価書案ではサルモネラ属菌のみをハザードして特定しております。薬剤耐性因子の伝達の観点から大腸菌をハザードとすべきかについて御審議をお願いいたします。

【田村専門委員コメント】ハザードとして大腸菌（EHEC を含む）を入れる必要があると考えています。その理由は以下のようなものです。

- (1) ヒトの臨床材料から分離される大腸菌と同じ遺伝子型の大腸菌（O25:H4-B2-ST313 など）が家畜やペットから分離されること。
- (2) セフトオフル投与でセファロsporin耐性大腸菌が選択されること。
- (3) セファロsporin系抗生物質は大腸菌に起因するヒトの感染症の治療に用いられること。
- (4) EHEC 感染症の治療にセファロsporinは用いられないものの、牛由来の EHEC にセフトオフル耐性菌が認められ、セフトオフルと同様に重要な抗菌薬であるフルオロキノロン薬のハザードに EHEC が加えられていること。（机上配布資料 1-2）

【豊福専門委員コメント】ハザードとしては、大腸菌も入れたほうが良いような気がします。

3
4
5
6
7
8
9
10

IV. 発生評価に関する知見

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

1. 畜産現場におけるセフトオフル耐性の状況

(1) セフトオフル剤の使用後における耐性の状況

国内において 2003～2011 年にセフトオフルナトリウム製剤の使用実績のある農場の牛及び豚の直腸便から分離したサルモネラ属菌及び大腸菌に対する薬剤感受性が調査されている。（表 44、45）（参照 236～240：資料 223～227）

表 44 セフトオフルナトリウム製剤の使用に伴う牛由来株の薬剤感受性

菌種	調査年	分離株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性菌株数	耐性率 (%)	ブレイクポイント	参照：資料
サルモネラ属菌	2003	0							236：223
	2005	0							237：224
	2007	0							238：225
	2009	6	1～2	1	2	0	0		239：226
	2011	9	1	1	1	0	0		240：227
大腸菌	2003	78	≤0.063～8	0.25	0.5	3	4	8	236：223
	2005	72	0.5->128	0.5	16	23	32	8	237：224
	2007	72	0.25～128	0.25	16	15	21	8	238：225
	2009	76	0.25～>512	4	8	9	12	8	239：226
	2011	82	0.25～16	0.5	0.5	1	1	8	240：227

18
19

表 45 セフトオフルナトリウム製剤の使用に伴う豚由来株の薬剤感受性

菌種	調査	分離	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	耐性菌	耐性率	ブレイクポイント	参照：
----	----	----	--------	-------------------	-------------------	-----	-----	----------	-----

	年	株数	($\mu\text{g}/\text{mL}$)	($\mu\text{g}/\text{mL}$)	($\mu\text{g}/\text{mL}$)	株数	(%)		資料
サルモネラ属菌	2003	16	1~128	1	128	4	25	8	236:223
	2005	0							237:224
	2007	0							238:225
	2009	0							239:226
	2011	0							240:227
大腸菌	2003	72	0.25~8	1	4	0	0	8	236:223
	2005	72	0.25~8	0.5	8	9	13	8	237:224
	2007	68	0.125~>128	0.25	0.5	6	9	8	238:225
	2009	60	0.25~>512	4	8	13	22	8	239:226
	2011	59	$\leq 0.125\sim 2$	0.5	1	0	0	8	240:227

1

【田村専門委員コメント】P.42 のIV. 1. (1)に我々が実施した野外で難治性肺炎や産褥熱の牛に常用量のセフトフルを投与したところ、投与した牛の一部から ESBL 産生大腸菌が分離され、CTX-M-2、CTX-M-14 や CMY2 のようなプラスミド媒介性の β -ラクタマーゼ遺伝子を保有していたという報告を引用していただければ幸いです。(机上配布資料 1-3)

【事務局より】御指摘及び文献の御紹介、ありがとうございます。前述のとおり、申請者の資料ではハザードをサルモネラ属菌としており、大腸菌のデータがございませんでした。今後、大腸菌に関する知見についても整理し、追記させていただきます。

2

3 (2) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

4 JVARM における 1999-2000~2011 年の健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査
5 で、サルモネラ属菌及び大腸菌のセフトフル (2010 及び 2011 年はセフトキシム)
6 に対する MIC 分布域及び耐性率等を調査している (表 37、38、p. 41、42)。

7 [III. 3. (3) ①]「国内における牛及び豚由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬
8 剤感受性」の表 37-(p.31)で示したとおり、~~2000-1999~~2000~2009 年は牛及び豚由来サル
9 モネラ属菌から耐性株は分離されなかった。豊福専門委員修文2010 年及び 2011 年は、
10 セフトキシムの MIC が調査され、2010 年は豚由来、2011 年度は牛由来から耐性株
11 が分離され、耐性率はそれぞれ 10%及び 1.7%であった。

12 大腸菌については、~~1999 年に牛及び豚由来で、それぞれ耐性率が 8.4%及び 22.6%だ
13 ったが、~~2000~2011 年は 0~1.5%で推移していた ([III. 3. (3) ①]表 38、p. 32)。

14 また、農林水産省で実施した平成 24 年度のと畜場における健康家畜由来細菌の薬剤
15 耐性菌モニタリングにおける、牛及び豚由来大腸菌のセフトキシムに対する耐性率は
16 それぞれ 0 及び ~1.5%であった (表 46)。(参照 287: 追加資料 36)

【豊福専門委員コメント】牛が 0%、豚が 1.5%という意味ですか？波線の意味は？

【事務局より】御指摘のとおり、以下の表 34 より牛及び豚由来株の耐性率が、それぞれ 0 及び 1.5%
という意味でございます。御指摘に従い、記載を修正致しました。

17

18 表 46 と畜場における牛及び豚由来大腸菌の薬剤感受性試験結果

動物種	調査株数	薬剤	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	耐性株数 (%)	ブレイクポイント ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
牛	248	セフトリン	$\leq 1-128$	≤ 1	2	1 (0.4)	32
		セフトキシム	$\leq 0.5-2$	≤ 0.5	≤ 0.5	0 (0)	4
豚	195	セフトリン	$\leq 1-32$	2	4	2 (1)	32
		セフトキシム	$\leq 0.5-64$	≤ 0.5	≤ 0.5	2(1.5)	4

19

1 (3) 家畜分野におけるセファロスポリン耐性に関するその他の知見

2 国内の牛及び豚由来のサルモネラ属菌及び大腸菌における ESBL 及び AmpC 型 β-
3 ラクタマーゼの報告を以下に示す (表 47)。

4 米国では、CTX-M 型 β-ラクタマーゼの報告もあるが、牛、豚及び鶏等の家畜から、
5 CMY-2 β-ラクタマーゼを産生するサルモネラ属菌 (*S. Typhimurium*、*Salmonella*
6 *Heidelberg*、*Salmonella Newport* 等) が多く報告される。(参照 107、264 : 資料 107、
7 追加資料 13) 荒川専門委員修文

8 欧州では、食用動物から分離されたサルモネラ属菌からは、TEM-52、SHV-2、-5
9 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
10 ルモネラ属菌での CTX-M 型 β-ラクタマーゼの報告が増加していると報告されている。
11 また、欧州では CMY-2 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
12 報告が増えていると報告されている。(参照 140、298 : 資料 140、追加資料 47) 荒川

13 専門委員修文

14
15 表 47 国内で牛及び豚由来サルモネラ属菌及び大腸菌から分離された主な β-ラクタマー
16 ゼ

サルモネラ属菌				
動物種	β-ラクタマーゼ	分離年	概要	参照 : 資料
牛	TEM	2002-2006	広島、肉用牛由来 4/21 株及び乳用牛由来 1/19 株から <i>bla</i> _{TEM} 検出、セフォペラゾン他多剤耐性、 <i>S. Typhimurium</i> 4 株、non-typable 1 株 (肉用牛由来)	142 : 142
牛	CMY-2	2007	サルモネラ症罹患牛、多剤耐性、 <i>S. Typhimurium</i> 3 株は、CMY-2 型プラスミド保有、セフォタキシムに耐性	26 : 追加 14
牛	CMY-2	2004-2006	<i>S. Typhimurium</i> 、染色体上	293 : 追加 42
牛	TEM-1、CMY-2	1977-2009	<i>S. Typhimurium</i> Cluster VII、多剤耐性	294 : 追加 43
牛	CMY-2	2003	北海道、 <i>S. Newport</i> 、詳細不明、多剤耐性	295 : 追加 44
豚	TEM	2002-2006	広島、8/17 株から <i>bla</i> _{TEM} 検出、セフォペラゾン他多剤耐性、 <i>S. Typhimurium</i>	142 : 142
豚	CMY-2	2007-2008	豚肉加工場 豚糞 (270 検体(2 検体/農場)) <i>Salmonella Infantis</i> 5 株のうち 2 株がセファロスポリン等に多剤耐性	176 : 176
大腸菌				
牛	CTX-M-2	2000-2001	岐阜、と畜場スワブ及び糞便、糞便 6/396 検体、2/5 と体スワブ	144 : 144
牛	CTX-M-2、TEM-1、CMY-2	2002-2003	大腸菌症罹患牛、セファゾリン耐性株 (CTX *1 の MIC は <=1~>32、>32 の 2 株はいずれも CTX-M-2)、5/72 株	210 : 207
牛	AmpC	2003-2004	健康家畜 (牛・豚・鶏 985 株) の糞便由来大腸菌中、牛由来 1 株	209 : 206
豚	CMY-2、TEM-1	2002-2003	セファゾリン耐性株 (MIC>512、CTX の MIC は 16)、大腸菌症罹患豚、1/157 株	210 : 207
豚	CMY-2、CTX-M-2	2003-2004	健康家畜 (牛・豚・鶏 985 株) の糞便由来大腸菌中、豚由来 3 株 (CTX-M-2 1 株、CMY-2 2 株)	209 : 206

17 *1 : セフォタキシム

1
2 **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**

3 **(1) サルモネラ属菌及び大腸菌における第三世代セファロスポリン系抗生物質耐性機序**

4 サルモネラ属菌は、他の腸内細菌科と異なり、染色体性 AmpC β-ラクタマーゼ遺伝子
5 を保有していない（参照 105、136、146：資料 105、136、146）。したがって、第
6 三世代セファロスポリンに耐性を示すサルモネラ属菌の多くは、プラスミド性の
7 ESBL 又は AmpC β-ラクタマーゼ遺伝子の獲得とその産生により耐性を示す。（参照
8 91、104、106、107、118、128、130、136～138、140、146、150、168～173：資
9 料 91、104、106、107、118、128、130、136～138、140、146、150、168～173）

10 また、第三世代セファロスポリン系抗生物質に対する耐性を示すサルモネラ属菌に
11 おいて、β-ラクタマーゼを産生せず、かつ外膜タンパクであるポーリンの減少又は能
12 動的排出ポンプの作用が亢進していることによるとの報告は少なかった。（参照 91：
13 資料 91）

14
15 **(2) ハザードの遺伝学的情報**

16 サルモネラ属菌及び大腸菌の第三世代セファロスポリン系抗生物質に対する耐性
17 を付与する AmpC 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
18 インテグロン等の伝達性の遺伝子上に存在することが多い。（参照 118、130、138、
19 144、146～150：資料農水 118、130、138、144、146～150）

20 ESBL/AmpC β-ラクタマーゼに関連するプラスミドは不和合性群 IncA/C、I1、N
21 等に分類される。（参照 138：資料 138）国内では、牛から IncA/C に関連する CMY-2
22 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
23 ランスで IncI1 に関連する CTX-M-1 β-ラクタマーゼ産生 *S. Typhimurium* DT104 の
24 報告がある。（参照 262、265：追加資料 11、14）**豊福専門委員修文**

25 また、サルモネラ属菌や大腸菌では、ESBL を産生する特定のクローンでヒトに病
26 原性を持つ *E. coli* O25:H4 や *S. Typhimurium* DT104 等が報告されているが、これ
27 らの多くは家きんや鶏肉からの分離である。（参照 276：追加資料 25）国内では、
28 CMY-2 β-ラクタマーゼが染色体上に組み込まれた *S. Typhimurium* のクローンが牛
29 から分離された一例の報告がある。（参照 293：追加資料 42）

【豊福専門委員コメント】 S.T が牛から一株分離された報告があるという意味ですか？

【事務局より】 染色体性の CMY-2 を保有する牛由来 *S. Typhimurium* 3 株が検出されたという報
告が一件あったという意味です。大腸菌やサルモネラ属菌の AmpC β-ラクタマーゼや ESBL の検
出報告の多くはプラスミド性のものであることから、一報告として記載させて頂きました。このた
め、「一例の報告」を「一報告」と修正致しました。

30
31 **(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得率（突然変異率）及び獲得の速度**

32 *in vitro* の試験ではあるが、大腸菌において PBP ペニシリン結合タンパクの変異で
33 セファロスポリン系抗生物質に耐性を獲得する株が出現することは 1985 年に既に報
34 告されている。（机上配布資料 2-2） **荒川専門委員修文**

35 サルモネラ属菌及び大腸菌のセフトオフル耐性への変異頻度に関する検討を行っ
36 た。牛由来サルモネラ属菌及び大腸菌の各 3 株について、セフトオフルに対する耐性

1 の発現頻度が検討された。耐性の発現頻度は検討したサルモネラ属菌及び大腸菌の全
2 々の株で $<1 \times 10^{-9}$ であった。ATCC (American Type Culture Collection) から得ら
3 れたサルモネラ属菌分離株 1 株は、 6.6×10^{-9} の突然変異率であった。これらの成績か
4 ら、サルモネラ属菌及び大腸菌の動物分離株ではセフトフル耐性[△]の獲得率(又は
5 突然変異率)は極めて低いことが確認された。(参照 179 : 資料 179) 豊福専門委員修

6 文

【豊福専門委員コメント】タイトルの「獲得の速度」に関する記述は？

【事務局より】申請者の資料には、獲得の速度に関するデータはございませんでした。

7 8 (4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

9 ① *in vitro* 及び *in vivo* 伝達試験

10 AmpC 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
11 間あるいはサルモネラ属菌と大腸菌間で水平伝達することが数多く報告されている。
12 (参照 118、126、130、148、149、151 : 資料 118、126、130、148、149、151)

13 *in vitro*の接合実験において、SGI1 を保有する 2 種の *Salmonella Agona* 及び 1 種
14 の *Salmonella Albany* の接合供与菌から、伝達性プラスミド InA/C に属するプラスミ
15 ドの介助により、受容菌である 2 種の大腸菌に SGI1 が伝達され、受容大腸菌は多剤耐
16 性を獲得した。また、介助するプラスミドとして CMY-2 AmpC β-ラクタマーゼを保有
17 する InA/C プラスミドを用いると、接合受容大腸菌には SGI1 に加え、CMY-2 遺伝子
18 も伝達されていた。(参照 261 : 追加資料 10)

19 *in vivo* 試験では、子牛の腸管内で CMY-2 型プラスミドが大腸菌間及び大腸菌とサル
20 モネラ属菌間で伝達され、この伝達にセフトフルの使用は影響しないことが報告さ
21 れている。(参照 211 : 資料 208)

22 23 ② 水平伝達に関する分子疫学的解析

24 薬剤耐性決定因子のヒト・動物間及び細菌間での伝達に関してサルモネラ属菌が保有
25 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
26 されている。

27 米国では、CMY-2 β-ラクタマーゼについて、ヒト及び家畜由来サルモネラ属菌及び
28 大腸菌の染色体及びプラスミドの分子遺伝学的解析により、CMY-2 産生によるサルモ
29 ネラ属菌のセフトフル耐性はプラスミドによる伝達によって獲得されること及び耐
30 性を獲得したサルモネラのサブタイプ (*S. Typhimurium*、*S. Typhimurium* subsp.
31 *Copenhagen*、*S. Agona* 及び *S. Newport* 等) が広がっている可能性があることが報
32 告されている。また、サルモネラでは *S. Newport* の菌株と *bla_{CMY-2}* プラスミドの間に
33 一定の関係がみられる一方で、大腸菌では菌株の種類とプラスミドが多様であったこと
34 も報告されている。(参照 118、126、147、151、154 : 資料 118、126、147、151、
35 154)

36 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
37 *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
38 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、
39 DT104 相互間の水平伝播はほとんど起こっていないことが示唆された (参照 257 : 追

1 加資料 6)。この多剤耐性遺伝子に ESBL や AmpC の遺伝子が含まれていたかは確認
2 できなかった。

3 ヒトから多く分離される CTX-M-15 型 ESBL を産生する大腸菌が、牛等からも報告
4 されている。(机上配布資料 2-3、2-4) また、病原性大腸菌で ESBL を産生する株は
5 現時点で多くはないが、欧州で 2011 年に *E. coli* O104:H7 の ESBL 産生株がヒトから
6 多く分離されており、前者は、牛との関連性は少ないと報告されているが(机上配布資
7 料 2-5)、野菜等の汚染を介してヒトに感染したと考えられている。また、牛等の動物
8 から VT を産生する O111 や O26 で、ESBL を産生する株が報告されている。(机上配
9 布資料 2-3、2-7) 荒川専門委員修文

【事務局より】申請者からの資料ではハザードとしてサルモネラのみを特定しているため、発生評価以
降はサルモネラについての記載のみとなっています。このため、サルモネラの主な耐性機序である
AmpC (CMY-2) に関する記載のみで、大腸菌に関する耐性機序及び耐性因子 (ESBL) については記
載していません。

10 11 (5) 耐性選択圧

12 セフトオフルは、サルモネラ属菌や大腸菌に対して抗菌活性を有し、牛及び豚にセ
13 フトオフルを使用した場合に ESBL や AmpC 等の β -ラクタマーゼの遺伝子を持った
14 サルモネラ属菌や大腸菌を選択する可能性がある。セフトオフルを使用した牛及び豚
15 の腸管内で β -ラクタマーゼ産生が選択され、あるいは、プラスミド性の耐性因子が水
16 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
17 ーンを選択する可能性がある。

18 米国では、CMY-2 β -ラクタマーゼがプラスミド性によるものであるため、突然変異
19 のように選択圧の必要がないだけでなく、他に保有されている多剤耐性因子によって
20 耐性となる β -ラクタム系生物質以外の抗生物質によっても耐性選択される可能性があ
21 ることから、家畜に対してセフトオフル以外の抗菌性物質を使用したことにより耐性
22 が選択されるのではないかと考えられている。(参照 91、107、138：資料 91、107、
23 138) また、特定の染色体のクローンの広がりについては、抗菌性物質の存在下では、
24 その抗菌性物質に対する耐性を発現している特定の遺伝子型が優先的に選択される
25 可能性はあるが、その他の要因として、宿主の病原性や適応度に関連するクローン固
26 有な特徴の違いにもよる可能性があると考えられている。(参照 233：資料 221)

27 セフトオフル製剤は、牛及び豚の細菌性肺炎等の治療薬として 1990 年代後半から
28 EU や米国を含む世界 20 か国以上で使用されている。

29 2008 年から 2012 年にかけてデンマークにおいて牛及び豚から分離されたサルモネ
30 ラに対するセフトオフル (及びセフトオキシム) の耐性率は 0 %、大腸菌に対しては
31 0~4 %と報告されている。

32 1997~2010 年に米国の健康な牛及び豚から分離されたサルモネラ属菌のセフトオ
33 フルに対する感受性調査では牛で 15~20 %、豚で 2~4 %の耐性が認められている。
34 (参照 205：資料 205)

35 国内の JARM では、牛及び豚由来のサルモネラ属菌のセフトオフルに対する耐性
36 率は、2003-1991~2007-2009 年度は分離されなかつたり、株数が僅かであったため算
37 出されていないが、%、2010 年度は豚由来、2011 年度は牛由来からセフトオフルと

1 同じ第三世代セファロスポリンであるセフトキシムに対する耐性株が分離され、耐
2 性率はそれぞれ 10%及び 1.7%であった(いずれも病性鑑定由来サルモネラ属菌)。(参
3 照 70~77、255、271~273 : : 資料 70~77、追加資料 5、20~22) 大腸菌について
4 は、1999 年に牛由来及び豚由来で、それぞれ耐性率が 8.4%及び 22.6%だったが、2000
5 ~2011 年度は 0~1.5%で推移していた。(参照 77、81、82 : 資料 77、81、82)

6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
【田村専門委員コメント】参考として、JVARM のデータからブロイラーに対するセフトオフルの
適用外使用により、ブロイラー由来セファロスポリン耐性大腸菌が急激に増加し、使用の中止によ
って耐性率が激減したことを記載すべきではないか。セファロスポリン耐性はプラスミドによる水
平伝達により急激に拡散し、選択圧がある状態では高い耐性割合を保つ。しかし、選択圧がなくな
ると急激に耐性割合が減少する。同様の現象はカナダのケベックでの事例でも認められる(机上配
布資料 1-4)。このような成績は、動物種は異なるもののセフトオフルの適正使用の重要性を示して
いる。

7 8 9 (6) 多剤耐性等に関する知見

10 これらの β -ラクタマーゼの遺伝子を持つをするプラスミドは、アミノグリコシド、
11 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
12 銀イオン等の他のいくつかの薬物に対する耐性遺伝子も保有する多剤耐性プラスミ
13 ドが高い頻度で認められる。(参照 108 : 資料 108)

14 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
15 た *S. Typhimurium* 107 株のうち 57 株(牛 46/64 株、豚 11/35 株、鶏 0/8 株)が *S.*
16 *Typhimurium* DT104 であったと報告されている。この *S. Typhimurium* DT104 に
17 対する薬剤感受性試験では、57 株のうち 45 株(牛 37/46 株、豚 8/11 株)が ACSSuT
18 表現型を示したが、セファゾリン、セフロキシム及びセフトオフルに耐性を示すもの
19 はなかった。(参照 246 : 資料 233)

20 また、第三世代セファロスポリン系抗生物質だけでなく、カルバペネム系抗生物質
21 をも分解することのできるカルバペネマーゼを産生するサルモネラ属菌について、ヒ
22 ト由来の KPC 型のクラス A β -ラクタマーゼが報告されているが、現時点では動物か
23 らの分離報告例はない。(参照 106、137 : 資料 106、137) しかし、NDM 型や OXA
24 型のカルバペネマーゼ産生大腸菌などが、食用動物、ペット動物、野鳥などから分離
25 されている。(机上配布資料 2-8) 荒川専門委員修文

26
27
28
29
30
31
【田村専門委員コメント】P.39 の(3)と P.47 の(6)に ESBL 産生大腸菌の多くがフルオロキノ
ロン耐性を示すことを記載した方が良いと思う。機構の一つとしてフルオロキノロン耐性大腸菌
に CMY-2 などのセファロスポリン耐性遺伝子が導入されて多剤耐性に成ることが示唆されてい
る。(机上配布資料 1-1)

26 27 V. 暴露評価に関する知見

28 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
29 路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱を推定し、畜産食品を介
30 してハザードの暴露を受ける可能性及びその程度を評価する。暴露評価の範囲は、家畜及
31 び畜産食品が農場から出荷されてから、ヒトがこれらの畜産食品を入手し、摂取するまで

1 とする。

2

3 1. 牛及び豚由来食品の消費量

4 牛及び豚由来畜産食品の需給の推移は表 48 のとおりである。(参照 303:追加資料 52)

5 豊福専門委員修文

6

7 表 48 牛及び豚由来食品の年間 1 人当たり消費量 (純食料ベース)

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

8

9 2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性

10 ハザードとして特定した薬剤耐性サルモネラ属菌については、当該感受性菌と生物学
11 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、サル
12 モネラ属菌の一般的な生物学的特性の概要についてまとめた。

13

14 (1) ハザードの抵抗性、生残性及び増殖性

15 (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

16 (3) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

17

18 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

19

20 4. ハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性

21

22 VI. 影響評価に関する知見

23

24 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

25

26 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

27

28 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

29

30 VII. 食品健康影響評価

31 1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方

- 1 2. 発生評価について
- 2 (1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）
- 3 (2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布
- 4 (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）
- 5 (4) 発生評価の結果
- 6 3. 暴露評価について
- 7 (1) ハザードの生物学的特性
- 8 (2) ハザードによる食品の汚染状況
- 9 (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）
- 10 (4) 暴露評価の結果
- 11 4. 影響評価について
- 12 (1) 当該疾病治療における重要度
- 13 (2) 当該疾病の重篤性
- 14 (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）
- 15 (4) 影響評価の結果
- 16 5. リスクの推定について
- 17 (1) リスクの推定の考え方
- 18 (2) リスクの推定の結果
- 19 6. 食品健康影響評価について
- 20
- 21 **VIII. その他の考察**
- 22 1. リスク管理措置の徹底について
- 23
- 24 2. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて
- 25
- 26 3. 食品健康影響評価の見直しについて
- 27 (1) 承認に係る案件について
- 28
- 29 (2) 再審査に係る案件について
- 30

1 <別紙 1 : 代謝物略称>

2

略称	名称
CSCT	セフチオフルスルフォキシドシステインエステル
DCA	デスフロイルセフチオフルアセトアミド
DAC	デアセチルセフォタキシム
DACL	デアセチルセフォタキシムラクトン
DCD	デスフロイルセフチオフルシステインジスルフィド
DCS	デスフロイルセフチオフルスルフォキシド
DCT	デスフロイルセフチオフルチオラクトン
DFC	デスフロイルセフチオフル
DFC ダイマー	3,3'-デスフロイルセフチオフルジスルフィド

3

4

1
2

<別紙2 検査値等略称>

略称	名称
CLSI	臨床検査標準協会
C_{max}	最高濃度
EMA	欧州医薬品庁
ESBL	基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ
FDA	米国食品医薬品庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
JVARM	家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム
MIC	最小発育阻止濃度
NARMS	全国抗菌性物質耐性菌モニタリングシステム
PBP	ペニシリン結合蛋白
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高濃度到達時間
VRE	バンコマイシン耐性腸球菌

3
4

1 <参照>

- 2 1 Livermore DM, Williams JD. Lactams: mode of action and mechanism of bacterial
3 resistance. In: Lorian V. Editor. Antibiotics In Laboratory Medicine. Philadelphia:
4 Williams & Wilkins. 1996 :502-578.
- 5 2 Massova I, Mobashery S. Kinship and diversification of bacterial
6 penicillin-binding proteins and β -lactamases. Antimicrobial Agents and
7 Chemotherapy. 1998;42:1-17.
- 8 3 横田健 : 1-1 作用機序。上田泰, 清水喜八郎編, β -ラクタム系薬, 第1版, 南江堂, 東
9 京, 1987;4-17.
- 10 4 ゼエティス・ジャパン社. U-64279E の牛における吸収・排泄及び分布試験. 試験番
11 号 92-109. 1995.
- 12 5 ゼエティス・ジャパン社. Plasma profile and pharmacokinetic parameters in
13 calves after single (I.V. and I.M.) and multiple dose administration (I.M.) of
14 ceftiofur sodium. 1989. (非公表)
- 15 6 ゼエティス・ジャパン社. U-64279E の豚における吸収・排泄及び分布試験. 試験番
16 号 92-110. 1995. (非公表)
- 17 7 ゼエティス・ジャパン社. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of
18 ^{14}C -ceftiofur (U-64,279E) sodium in the swine. 1990. (非公表)
- 19 8 ゼエティス・ジャパン社. Determination of ceftiofur and
20 desfuroylceftiofur-related residues in plasma of beef cattle receiving sc
21 injections of CCFA sterile suspension (200 mg/mL) in the base of the ear: plasma
22 assays and pharmacokinetic analysis. (非公表)
- 23 9 ゼエティス・ジャパン社. Pharmacokinetics of desfuroylceftiofur-related residues
24 in plasma of dairy cows following sc injections of a high *in vitro* release rate
25 formation of CCFA-SS (200 mg/mL) in the base and middle of the ear at 6.6
26 mg/kg body weight. (非公表)
- 27 10 ゼエティス・ジャパン社. Plasma pharmacokinetics and residue decline of ceftiofur
28 in the injection site and edible tissues of swine after im injection of ceftiofur
29 crystalline free acid sterile suspension at a dose of 5 mg/kg. Part 1.
30 Pharmacokinetic analysis of the plasma data. 2002. (非公表)
- 31 11 ゼエティス・ジャパン社. PC-5144 の牛における血中濃度測定試験. 試験番号 08-114.
32 2009. (非公表)
- 33 12 ゼエティス・ジャパン社. PC-5144 の豚における血中濃度測定試験. 試験番号 08-115.
34 2009. (非公表)
- 35 13 Jaglan PS, Kubicek MF, Arnold TS, Cox BL, Robins RH, Johnson DB et al.
36 Metabolism of ceftiofur. Nature of urinary and plasma metabolites in rats and
37 cattle. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 1989;37:1112-1118.
- 38 14 ゼエティス・ジャパン社. Comparison of metabolites of ceftiofur (U-64,279E)
39 sodium in the urine and kidneys of pigs from intramuscular injection to that of
40 rats from oral doses. 1990. (非公表)
- 41 15 ゼエティス・ジャパン社. Metabolism ceftiofur (^{14}C U-64,279E) sodium salt in rats

- 1 from oral treatment compared to intramuscular treatment of bovine (Study No.
2 J-080). Part II - comparative metabolic profile in plasma of rats and bovine. 1986.
3 (非公表)
- 4 16 ズエティス・ジャパン社. Metablism ceftiofur (¹⁴C U-64,279E) sodium salt in rats
5 from oral treatment compared to intramuscular treatment of bovine (Study No.
6 J-080). Part I - comparative metabolic profile in plasma of rats and bovine. 1986.
7 (非公表)
- 8 17 ズエティス・ジャパン社. Desfuroylceftiofur cysteine disurfide as the free
9 metabolite of ceftiofur in the bovine kidney instead of desacetyl cefotaxime. 1989.
10 (非公表)
- 11 18 ズエティス・ジャパン社. Study of the ceftiofur sodium (U-64,279E) residue levels
12 at zero-hour withdrawal in Holstein and mix-breed calves at the five-dose level.
13 1986. (非公表)
- 14 19 ズエティス・ジャパン社. U-64279E の牛における残留試験 (A). 試験番号 94-011-A.
15 1995. (非公表)
- 16 20 ズエティス・ジャパン社. U-64279E の牛における残留試験 (B). 試験番号 94-011-B.
17 1995. (非公表)
- 18 21 ズエティス・ジャパン社. Decline of ceftiofur and desfuroylceftiofur-related
19 metabolites in bovine tissues after intramuscular administration of ceftiofur
20 sodium (NAXCEL® /EXCENEL® sterile powder) to cattle at a rate of 2.2 mg
21 ceftiofur equivalents/kg body weight for five consecutive days. 2001. (非公表)
- 22 22 ファイザー社. エクセネル注 (注射用セフチオフルナトリウム) の泌乳牛における乳
23 汁中残留試験 A. 試験番号 96-034A. 1996. (非公表)
- 24 23 ズエティス・ジャパン社. エクセネル注 (注射用セフチオフルナトリウム) の泌乳牛
25 における乳汁中残留試験 B. 試験番号 96-034B. 1996. (非公表)
- 26 24 ズエティス・ジャパン社. U-64279E の豚における残留試験 (A). 試験番号 94-012-A.
27 1995. (非公表)
- 28 25 ズエティス・ジャパン社. U-64279E の豚における残留試験 (B). 試験番号 94-012-B.
29 1995. (非公表)
- 30 26 ズエティス・ジャパン社. Decline of ceftiofur and desfuroylceftiofur-related
31 residues in swine tissues after intramuscular administration of ceftiofur sodium
32 (Naxcel® /Excenel® sterile powder) to swine at a rate of 5 mg ceftiofur
33 equivalents/kg body weight for three consecutive days. 2002. (非公表)
- 34 27 ズエティス・ジャパン社. PC-0603b の牛における臓器・組織中残留試験. 試験番号
35 07-067. 2008. (非公表)
- 36 28 ズエティス・ジャパン社. PC-0603b の牛における残留性試験. 一飼育、投与、採材
37 及び総括管理—試験番号 PZ070028. 2008. (非公表)
- 38 29 ズエティス・ジャパン社. PC-0603b の牛における乳汁中残留性試験. 試験番号
39 PZ070011. 2008. (非公表)
- 40 30 ズエティス・ジャパン社. Determination of ceftiofur and desfuroylceftiofur-related
41 residues in milk of lactating dairy cattle receiving sc injections of high in vitro

- 1 release rate of CCFA-SS (200 mg/mL) in the base of the ear and middle of the ear
2 at 6.6 mg/kg body weight. 2004. (非公表)
- 3 31 ズエティス・ジャパン社. PC-0603a の豚における残留性試験. 試験番号 PZ070008.
4 2007. (非公表)
- 5 32 ズエティス・ジャパン社. Residue decline of ceftiofur in the injection site and
6 edible tissue of swine administered a sterile suspension of ceftiofur crystalline
7 free acid at 100 mg ceftiofur equivalents (CE)/mL by intramuscular injection at a
8 dose of 5 mg CE/kg. 2002. (非公表)
- 9 33 ズエティス・ジャパン社. PC-5144 の牛における組織中残留試験 (I) . 試験番号
10 07-096-I. 2009. (非公表)
- 11 34 ズエティス・ジャパン社. PC-5144 の牛における組織中残留試験 (II) . 試験番号
12 07-096-II. 2009. (非公表)
- 13 35 ズエティス・ジャパン社. PC-5144 の牛における乳汁中残留試験 (I) . 試験番号
14 07-097-I. 2009. (非公表)
- 15 36 ズエティス・ジャパン社. PC-5144 の牛における乳汁中残留試験 (II) . 試験番号
16 07-097-II. 2009. (非公表)
- 17 37 ズエティス・ジャパン社. PC-5144 の豚における組織中残留試験. 試験番号 07-198.
18 2009. (非公表)
- 19 38 ズエティス・ジャパン社. Tissue residues after intramuscular administration of
20 ceftiofur hydrochloride to pigs at a dose of 3 mg ceftiofur free acid equivalents/kg
21 body weight for three consecutive days. 1995. (非公表)
- 22 39 Page MGP. Emerging cephalosporins. Expert Opinion on Emerging Drugs.
23 2007;12:511-524.
- 24 40 ズエティス・ジャパン社. The ceftiofur metabolites U-75,104 and U-75,202: *in vitro*
25 interactions with penicillin-binding proteins and β -lactamases. 1986. (非公表)
- 26 41 Norcia LJL, Silvia AM, Hayashi SF. Studies on time-kill kinetics of different
27 classes of antibiotics against veterinary pathogenic bacteria including
28 *Pasteurella*, *Actinobacillus* and *Escherichia coli*. The Journal of Antibiotics.
29 1999;52:52-60.
- 30 42 ズエティス・ジャパン社. Synergistic killing of gram-negative and gram-positive
31 bacteria by ceftiofur and its primary metabolite, desfuroylceftiofur. 1997. (非公表)
- 32 43 ズエティス・ジャパン社. *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* from US,
33 Canada, and EU field studies: MBC and time-kill assessments. 2008. (非公表)
- 34 44 Yancey RJ, Kinney ML, Roberts BJ, Goodenough KR, Hamel JC, Ford CW.
35 Ceftiofur sodium, a broad-spectrum cephalosporin: evaluation *in vitro* and *in vivo*
36 in mice. American Journal of Veterinary Research. 1987;48:1050-1053.
- 37 45 ズエティス・ジャパン社. 各種細菌に対する U-64379E の抗菌活性. - 標準株及びヒ
38 ト由来臨床分離株に対する U-64379E の抗菌スペクトルと、 β -lactamase に対する安
39 定性に関する試験結果 -. (非公表)
- 40 46 Salmon SA, Watts JL, Yancey RJ. *In vitro* activity of ceftiofur and its primary
41 metabolite, desfuroylceftiofur, against organisms of veterinary importance.

- 1 Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. 1996;8:332-336.
- 2 47 ズエティス・ジャパン社. Determination of minimal inhibitory concentrations for
3 ceftiofur and desfuroylceftiofur against *Streptococcus* species using cation
4 adjusted Mueller-Hinton broth with and without the addition of lysed horse
5 blood. 2008. (非公表)
- 6 48 ズエティス・ジャパン社. Minimum inhibitory concentration determinations for
7 ceftiofur against *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes*, and
8 *Fusobacterium necrophorum* isolated from cases of acute puerperal metritis in
9 cows. 2000. (非公表)
- 10 49 Samitz EM, Jang SS, Hirsh DC. *In vitro* susceptibilities of selected obligate
11 anaerobic bacteria obtained from bovine and equine sources to ceftiofur. Journal
12 of Veterinary Diagnostic Investigation. 1996;8:121-123.
- 13 50 ズエティス・ジャパン社. The therapeutic use of EXCENEL™ sterile powder
14 (ceftiofur sodium) for acute bovine pododermatitis (footrot). 1995. (非公表)
- 15 51 ズエティス・ジャパン社. *In vitro* evaluation of ceftiofur sodium (U-64,279E)
16 against obligately anaerobic bacteria of veterinary importance. 1988. (非公表)
- 17 52 ズエティス・ジャパン社. 牛の呼吸器から分離された *Pasteurella multocida*、
18 *Pasteurella haemolytica* 及び *Haemophilus somnus* の U-64279E に対する感受性
19 試験. (非公表)
- 20 53 ズエティス・ジャパン社. 牛肺炎起因菌の野外分離株に対するセフトオフィルの MIC
21 測定試験. 2008. (非公表)
- 22 54 ズエティス・ジャパン社. 「国内野外条件下における牛の細菌性肺炎に対する
23 PC-5144 投与の有効性および安全性」(試験委託者試験番号: 1332R-06-08-691) に
24 おける対象起因菌の MIC 測定試験. (非公表)
- 25 55 ズエティス・ジャパン社. Results of 2000 susceptibility monitoring program for
26 ceftiofur with veterinary pathogens. 2001. (非公表)
- 27 56 ズエティス・ジャパン社. 野外におけるウシの趾間フレグモーネに対する PC-5152
28 投与の有効性および安全性. 2004. (非公表)
- 29 57 ズエティス・ジャパン社. 乳牛の産褥性子宮炎による産褥熱に対する国内野外条件下
30 の PC-5152 の有効性及び安全性. 2006. (非公表)
- 31 58 ズエティス・ジャパン社. 豚の肺病変より分離された *Actinobacillus*
32 *pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* および *Haemophilus parasuis* の抗菌
33 剤に対する感受性試験. (非公表)
- 34 59 ズエティス・ジャパン社. ブタ呼吸器感染症 (SRD) 起因菌の野外分離株に対するツ
35 ラスロマイシンの MIC 測定試験. 2007. (非公表)
- 36 60 ズエティス・ジャパン社. Minimum inhibitory concentration determinations for
37 ceftiofur against target respiratory disease pathogens isolated from the lungs of
38 pigs included in the pivotal U.S. clinical field efficacy studies for ceftiofur
39 crystalline free acid sterile suspension 100 mg/mL. (非公表)
- 40 61 Murray BE. The life and times of the enterococcus. Clinical Microbiology Reviews.
41 1990;3:46-65.

- 1 62 ズエティス・ジャパン社. The *in vitro* activity of ceftiofur sodium (U-64279e) and
2 desfuroyl ceftiofur (U-75104) against human bacterial clinical isolates. 1990. (非
3 公表)
- 4 63 ズエティス・ジャパン社. Minimum inhibitory concentrations of ceftiofur and its
5 metabolites against bacterial species frequently isolated from the human
6 gastrointestinal tract. 1994. (非公表)
- 7 64 ズエティス・ジャパン社. Pharmacia & Upjohn Animal Health. Results of
8 1997-1998 resistance monitoring program for premafloxacin with veterinary
9 pathogens. 1999. (非公表)
- 10 65 ズエティス・ジャパン社. *In vitro* activity of selected antimicrobial agents against
11 *Campylobacter* isolates. 2005. (非公表)
- 12 66 Sjögren E, Kaijser B, Werner M. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter*
13 *jejuni* and *Campylobacter coli* isolated in Sweden: a 10-year follow-up report.
14 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1992;36:2847-2849.
- 15 67 Bartlett JG. Pocket book of infectious disease therapy. 10th ed. Philadelphia.
16 Williams and Wilkins. 2000:20-41.
- 17 68 Tajada P, Gomez-Graces J-J, Alós J-I, Balas D, Cogollos R. Antimicrobial
18 susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* to 12 β -lactam
19 agents and combinations with β -lactamase inhibitors. *Antimicrobial Agents and*
20 *Chemotherapy*. 1996;40:1924-1925.
- 21 69 Blaser MJ. Chapter 194. *Campylobacter* and related species. In: Principle and
22 practice of infectious diseases. Part III. Infectious diseases and their etiologic
23 agents. Editors: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. 4th. ed. New York . Churchill
24 Livingston. 1995 :1948-1956.
- 25 70 動物医薬品検査所. 平成 15 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
26 71 動物医薬品検査所. 平成 16 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
27 72 動物医薬品検査所. 平成 17 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
28 73 動物医薬品検査所. 平成 18 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
29 74 動物医薬品検査所. 平成 19 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
30 75 動物医薬品検査所. 平成 20 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
31 76 動物医薬品検査所. 平成 21 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
- 32 77 National Veterinary Assay Laboratory. Ministry of Agriculture, Food and
33 Fisheries. A report on the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance
34 Monitoring system -2000 to 2007-. Japan. 2009.
- 35 78 Ishihara K, Takahashi T, Morioka A, Kojima A, Kijima M, Asai T et al. National
36 surveillance of *Salmonella enterica* in food-producing animals in Japan. *Acta*
37 *Veterinaria Scandinavica*. 2009;51:35.
- 38 79 Esaki H, Morioka A, Ishihara K, Kojima A, Shiroki S, Tamura Y et al.
39 Antimicrobial susceptibility of *Salmonella* isolated from cattle, swine and poultry
40 (2001-2002): report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance
41 Monitoring program. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;53:266-270.

- 1 80 Asai T, Esaki H, Kojima A, Ishihara K, Tamura Y, Takahashi T. Antimicrobial
2 susceptibility of *Salmonella* isolates from apparently healthy food-producing
3 animal from 2000 to 2003: the first stage of Japanese Veterinary Antimicrobial
4 Resistance Monitoring (JVARM). The Journal of Veterinary Medical Science.
5 2006;68:881-884.
- 6 81 Kijima-Tanaka M, Ishihara K, Morioka A, Kojima A, Ohzono T, Ogikubo K et al.
7 A national surveillance of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated
8 from food-producing animals in Japan. Journal of Antimicrobial Chemotherapy.
9 2003;51:447-451.
- 10 82 Kojima A, Asai T, Ishihara K, Morioka A, Akimoto K, Sugimoto Y et al. National
11 monitoring for antimicrobial resistance among indicator bacteria isolated from
12 food-producing animals in Japan. The Journal of Veterinary Medical Science.
13 2009;71:1301-1308.
- 14 83 US Centers for Disease Control. National antimicrobial resistance monitoring
15 system (NARMS): enteric bacteria: human isolates final report. Centers for
16 Disease Control and Prevention. Atlanta, GA. 2006.
- 17 84 食品安全委員会. 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質
18 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) .
- 19 85 Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. Clinical Infectious Diseases.
20 2001;32:263-369.
- 21 86 Ruiz M, Rodríguez JC, Escribano I, Royo G. Available options in the
22 management of non-typhi *Salmonella*. Expert Opinion on Pharmacotherapy.
23 2004;5:1737-1743.
- 24 87 Joint Expert Advisory Committee on Antibiotic Resistance (JETACAR). The use
25 of antibiotics in food-producing animals: antibiotic-resistant bacteria in animals
26 and humans.
- 27 88 伊藤博彰, 飯塚政弘, 渡辺純夫. 抗菌化学療法: 診断と治療の進歩. III.臓器感染症の
28 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.
- 29 89 Stürenburg E, Mack D. Extended-spectrum β -lactamases: implications for the
30 clinical microbiology laboratory, therapy, and infection control. Journal of
31 Infection. 2003; 47:273-295.
- 32 90 Peterson DL. Recommendation for treatment of severe infections caused by
33 Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs). Clinical
34 Microbiology and Infectious Diseases. 2000;6:460-463.
- 35 91 Miriagou V, Tassios PT, Legakis NJ, Tzouveleki LS. Expanded-spectrum
36 cephalosporin resistance in non-typhoid *Salmonella*. International Journal of
37 Antimicrobial Agents. 2004;23:547-555.
- 38 92 Palermo MS, Exeni RA, Fernández GC. Hemolytic uremic syndrome:
39 pathogenesis and update of interventions. Expert Review of Anti-Infective Therapy.
40 2009;7:697-707.
- 41 93 Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the

1 hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli*
2 O157:H7 infections. The New England Journal of Medicine. 2000;342:1930-1936.

3 94 Slutsker L, Ries AA, Maloney K, Wells JG, Greene KD, Griffin PM et al. A
4 nationwide case-control study of *Escherichia coli* O157:H7 infection in the United
5 States. The Journal of Infectious Diseases. 1998;177:962-966.

6 95 Pickering LK. Limitations of antimicrobial therapy for enteric infections. Clinical
7 Updates in Infectious Diseases. 2003;VI:1-4.

8 96 Toyofuku H. Epidemiological data on food poisonings in Japan focused on
9 *Salmonella*, 1998-2004. Food Additives and Contaminants. 2008;25:1058-1066.

10 97 国立感染症情報センター. サルモネラ症. 2009;30:203-204.

11 98 Stoycheva MV, Murdjeva MA. Antimicrobial therapy of salmonellosis - current
12 state and perspectives. Folia Medica (Plovdiv). 2006;48:5-10.

13 99 Moosdeen F. The evolution of resistance to cephalosporins. Clinical Infectious
14 Disease. 1997;24:487-493.

15 100 Livermore DM. Clinical significance of beta-lactamase induction and stable
16 derepression in gram-negative rods. European Journal of Clinical Microbiology &
17 Infectious Diseases. 1987;6:439-445.

18 101 Jones RN, Baquero F, Privitera G, Inoue M, Wiedemann B. Inducible
19 β -lactamase-mediated resistance to third-generation cephalosporins. Clinical
20 Microbiology and Infection. 1997;3:S7-S20.

21 102 Bauernfeind A, Chong Y, Lee K. Plasmid-encoded AmpC β -lactamases: how far
22 have we gone 10 years after the discovery? Yonsei Medical Journal.
23 1998;39:520-525.

24 103 Jones RN, Pfaller MA. Bacterial resistance: a worldwide problem. Diagnostic
25 Microbiology and Infectious Disease. 1998;31:379-388.

26 104 Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type β -lactamases.
27 Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002;46:1-11.

28 105 Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. Clinical
29 Microbiology Reviews. 1995;8:557-584.

30 106 Arlet G, Barrett TJ, Butaye P, Cloeckert A, Mulvey MR, White DG. *Salmonella*
31 resistant to extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology.
32 Microbes and Infection. 2006;8:1945-1954.

33 107 Batchelor M, Threlfall EJ, Liebana E. Cephalosporin resistance among
34 animal-associated Enterobacteria: a current perspective. Expert Review of
35 Anti-Infective Therapy. 2005;3:403-417.

36 108 Alvarez M, Tran JH, Chow N, Jacoby GA. Epidemiology of conjugative
37 plasmid-mediated AmpC β -lactamases in the United States. Antimicrobial
38 Agents and Chemotherapy. 2004;48:533-537.

39 109 Weill F-X, Lailier R, Praud K, K  rouanton A, Fabre L, Brisabois A et al.
40 Emergence of extended-spectrum- β -lactamase (CTX-M-9)-producing
41 multiresistant strains of *Salmonella enterica* serotype Virchow in poultry and

- 1 humans in France. *Journal of Clinical Microbiology*. 204;42:5767-5773.
- 2 110 Garbarg-Chenon A, Vu Thien H, Labia R, Ben-Yaghlane H, Godard V, Deny P, et
3 al. Characterization of a plasmid coding for resistance to broad-spectrum
4 cephalosporins in *Salmonella* Typhimurium. *Drugs under Experimental and*
5 *Clinical Research*. 1989;15:145-150.
- 6 111 Bouabdallah F, Ben Hassan A, Gargouri A, Boudabbous A, Ben Redjeb S.
7 Plasmides conjuguatifs et non conjuguatifs chez *Salmonella* serovar *Wien* codant
8 pour une β -lactamase a spectre élargi. *Pathologie Biologie (Paris)*.
9 1996;44:701-704.
- 10 112 Bauernfeind A, Casallas JM, Goldberg M, Holley M, Jungwirth R, Mangold P, et
11 al. A new plasmidic cefotaximase from patients infected with *Salmonella*
12 *typhimurium*. *Infection*. 1992;20:158-163.
- 13 113 Nastasi A, Mammina C, Cannova L. Antimicrobial resistance in *Salmonella*
14 *Enteritidis*, southern Italy, 1990-1998. *Emerging Infectious Diseases*.
15 2000;6:401-403.
- 16 114 Koeck J-L, Arlet G, Philippon A, Basmaciogullari S, Vu Thien H, Buisson Y, et al.
17 A plasmid-mediated CMY-2 β -lactamase from an Algerian clinical isolate of
18 *Salmonella senftenberg*. *FEMS Microbiology Letters*. 1997;152:255-260.
- 19 115 Herikstad H, Hayes PS, Hogan J, Floyd P, Synder L, Angulo FJ, et al.
20 Ceftriaxone-resistant *Salmonella* in the United States. *The Pediatric Infectious*
21 *Disease Journal*. 1997;16:904-905.
- 22 116 Allen KJ, Poppe C. Occurrence and characterization of resistance to
23 extended-spectrum cephalosporins mediated by β -lactamase CMY-2 in
24 *Salmonella* isolated from food-producing animals in Canada. *The Canadian*
25 *Journal of Veterinary Research*. 2002;66:137-144.
- 26 117 Dargatz DA, Fedorka-Cray PJ, Ladely SR, Ferris KE, Green AL, Headrick ML.
27 Antimicrobial susceptibility patterns of *Salmonella* isolates from cattle in
28 feedlots. *Journal of the American Veterinary Medical Association*.
29 2002;221:268-272.
- 30 118 Carattoli A, Tosini F, Giles WP, Rupp ME, Hinrichs SH, Angulo FJ, et al.
31 Characterization of plasmids carrying CMY-2 from expanded-spectrum
32 cephalosporin-resistant *Salmonella* strains isolated in the United States between
33 1996 and 1998. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46:1269-1272.
- 34 119 Threlfall EJ, Skinner JA, Graham A, Ward LR, Smith HR. Resistance to
35 ceftriaxone and cefotaxime in non-typhoidal *Salmonella enterica* in England and
36 Wales. 1998-99. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2000;46:860-862.
- 37 120 Fey PD, Safranek TJ, Rupp ME, Dunne EF, Ribot E, Peter CI, et al.
38 Ceftriaxone-resistant *Salmonella* infection acquired by a child from cattle. *The*
39 *New England Journal of Medicine*. 2000;342:1242-1249.
- 40 121 Horton JM, Sing RF, Jenkins SG. Multidrug-resistant *Salmonella* associated
41 with AmpC hyperproduction. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29:1348.

- 1 122 Winokur PL, Bruggemann A, DeSalvo DL, Hoffmann L, Apley MD, Uhlenhopp
2 EK, et al. Animal and human multidrug-resistant, cephalosporin-resistant
3 *Salmonella* isolates expressing a plasmid-mediated CMY-2 AmpC β -lactamase.
4 Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000;44:2777-2783.
- 5 123 White DG, Zhao S, Sudler R, Ayers S, Friedman S, Chen S, et al. The isolation of
6 antibiotic-resistant *Salmonella* from retail ground meats. The New England
7 Journal of Medicine. 2001;345:1147-1154.
- 8 124 Dargatz DA, Fedorka-Cray PJ, Ladely SR, Lopral CA, Ferris KE, Headrick ML.
9 Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Salmonella* spp. isolated from US
10 cattle in feedlots in 1999 and 2000. Journal of Applied Microbiology.
11 2003;95:753-761.
- 12 125 Gupta A, Fontana J, Crowe C, Bolstoff B, Stout A, Van Duyne S, et al.
13 Emergence of multidrug-resistant *Salmonella* serotype Newport infections
14 resistant to expanded-spectrum cephalosporins in the United States. The Journal
15 of Infectious Diseases. 2003;188:1707-1716.
- 16 126 Giles WP, Benson AK, Olsen ME, Hutkins RW, Whichard JM, Winokur PL, et al.
17 DNA sequence analysis of regions surrounding *bla*_{CMY-2} from multiple *Salmonella*
18 plasmid backbones. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
19 2004;48:2845-2852.
- 20 127 Hanson ND, Moland ES, Hossain A, Neville SA, Gosbell IB, Thomson KS.
21 Unusual *Salmonella enterica* serotype Typhimurium isolate producing CMY-7,
22 SHV-9 and OXA-30 β -lactamases. Journal of Antimicrobial Chemotherapy.
23 2002;49:1011-1014.
- 24 128 Rankin SC, Aceto H, Cassidy J, Holt J, Young S, Love B, et al. Molecular
25 characterization of cephalosporin-resistant *Salmonella enterica* serotype
26 Newport isolates from animals in Pennsylvania. Journal of Clinical Microbiology.
27 2002;40:4679-4684.
- 28 129 Chiu CH, Su LH, Chu C, Chia JH, Wu TL, Lin TY, et al. Isolation of *Salmonella*
29 *enterica* serotype choleraesuis resistant to ceftriaxone and ciprofloxacin. Lancet.
30 2004;363:1285-1286.
- 31 130 Zhao S, Qaiyumi S, Friedman S, Singh R, Foley SL, White DG, et al.
32 Characterization of *Salmonella enterica* serotype Newport isolated from humans
33 and food animals. Journal of Clinical Microbiology. 2003;41:5366-5371.
- 34 131 Batchelor M, Hopkins KL, Threlfall EJ, Clifton-Hadley FA, Stallwood AD, Davies
35 RH, et al. Characterization of AmpC-mediated resistance in clinical *Salmonella*
36 isolates recovered from humans during the period 1992 to 2003 in England and
37 Wales. Journal of Clinical Microbiology. 2005;43:2261-2265.
- 38 132 Batchelor M, Hopkins K, Threlfall EJ, Clifton-Hadley FA, Stallwood AD, Davies
39 RH, et al. *bla*_{CTX-M} genes in clinical *Salmonella* isolates recovered from human in
40 England and Wales from 1992 to 2003. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
41 2005;49:1319-1322.

- 1 133 Weill FX, Perrier-Gros-Claude J-D, Demartin M, Coignard S, Grimont PAD.
2 Characterization of extended-spectrum- β -lactamase (CTX-M-15)-producing
3 strains of *Salmonella enterica* isolated in France and Senegal. FEMS
4 Microbiology Letters. 2004;238:353-358.
- 5 134 Weill FX, Fabre L, Grandry B, Grimont PAD, Casin I. Multiple-antibiotic
6 resistance in *Salmonella enterica* serotype Paratyphi B isolates collected in
7 France between 2000 and 2003 is due mainly to strains harboring *Salmonella*
8 genomic islands 1,1-B, and 1-C. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
9 2005;49:2793-2801.
- 10 135 Hasman H, Mevius D, Veldman K, Olesen I, Aarestrup FM. β -Lactamases among
11 extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-resistant *Salmonella* from poultry,
12 poultry products and human patients in the Netherlands. Journal of
13 Antimicrobial Chemotherapy. 2005; 56:115-121.
- 14 136 Medeiros AA. Recent increases in resistance: mechanisms and organisms.
15 Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of
16 β -lactam antibiotics. Clinical Infectious Diseases 1997;24:S19-45.
- 17 137 Li XZ, Mehrotra M, Ghimire S, Adewoye L. β -Lactam resistance and
18 β -lactamases in bacteria of animal origin. Veterinary Microbiology.
19 2007;121:197-214.
- 20 138 Carattoli A. Resistance plasmid families in *Enterobacteriaceae*. Antimicrobial
21 Agents and Chemotherapy. 2009;53:2227-2238.
- 22 139 Zhao S, McDermott PF, White DG, Qaiyumi S, Friedman SL, Abbott JW, et al.
23 Characterization of multidrug resistant *Salmonella* recovered from diseased
24 animals. Veterinary Microbiology. 2007;123:122-132.
- 25 140 Carattoli A. Animal reservoirs for extended spectrum β -lactamase producers.
26 Clinical Microbiology and Infection. 2008;14:117-123.
- 27 141 Smet A, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Heyndrickx M, Herman L, et al.
28 Broad-spectrum β -lactamases among *Enterobacteriaceae* of animal origin:
29 molecular aspects, mobility and impact on public health. FEMS Microbiology
30 Reviews. 2010;34:295-316.
- 31 142 Ahmed AM, Ishida Y, Shimamoto T. Molecular characterization of antimicrobial
32 resistance in *Salmonella* isolated from animals in Japan. Journal of Applied
33 Microbiology. 2009;106:402-409.
- 34 143 Taguchi M, Seto K, Yamazaki W, Tsukamoto T, Izumiya H, Watanabe H. CMY-2
35 β -Lactamase-producing *Salmonella enterica* serotype infantis isolated from
36 poultry in Japan. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2006;59:144-146.
- 37 144 Shiraki Y, Shibata N, Doi Y, Arakawa Y. *Escherichia coli* producing CTX-M-2
38 β -lactamase in cattle, Japan. Emerging Infectious Diseases. 2004;10:69-75.
- 39 145 Kojima A, Ishi Y, Ishihara K, Esaki H, Asai T, Oda C, et al.
40 Extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from
41 farm animals from 1999 to 2002: report from the Japanese Veterinary

- 1 Antimicrobial Resistance Monitoring program. *Antimicrobial Agents and*
2 *Chemotherapy*. 2005;49:3533-3537.
- 3 146 Jacoby GA, Monuz-Price LS. The new β -lactamases. *The New England Journal*
4 *of Medicine*. 2005;352:380-391.
- 5 147 Daniels JB, Call DR, Besser TE. Molecular epidemiology of *bla*_{CMY-2} plasmids
6 carried by *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolates from cattle in the
7 Pacific Northwest. *Applied Environmental Microbiology*. 2007;73:8005-8011.
- 8 148 Chen S, Zhao S, White DG, Schroeder CM, Lu R, Yang H, et al. Characterization
9 of multiple-antimicrobial-resistant *Salmonella* serovars isolated from retail
10 meats. *Applied Environmental Microbiology*. 2004;70:1-7.
- 11 149 Zhao S, White DG, McDermott PF, Friedman S, English L, Ayers S, et al.
12 Identification and expression of cephamycinase *bla*_{CMY} genes in *Escherichia coli*
13 and *Salmonella* isolates from food animals and ground meat. *Antimicrobial*
14 *Agents and Chemotherapy*. 2001;45:3647-3650.
- 15 150 Doublet B, Carattoli A, Whichard JM, White DG, Baucheron S, Chaslus-Dancla
16 E, et al. Plasmid-mediated florfenicol and ceftriaxone resistance encoded by the
17 *floR* and *bla*_{CMY-2} genes in *Salmonella enterica* serovars Typhimurium and
18 Newport isolated in the United States. *FEMS Microbiology Letters*.
19 2004;233:301-305.
- 20 151 Kang M-S, Besser TE, Call DR. Variability in the region downstream of the
21 *bla*_{CMY-2} β -lactamase gene in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* plasmids.
22 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006;50:1590-1593.
- 23 152 Donaldson SC, Straley BA, Hegde NV, Sawant AA, DebRoy C, Jayarao BM.
24 Molecular epidemiology of ceftiofur-resistant *Escherichia coli* isolates from dairy
25 calves. *Applied Environmental Microbiology*. 2006;72:3940-3948.
- 26 153 Harbottle H, White DG, McDermott PF, Walker RD, Zhao S. Comparison of
27 multilocus sequence typing, pulsed-field gel electrophoresis, and antimicrobial
28 susceptibility typing for characterization of *Salmonella enterica* serotype
29 Newport isolates. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006;44:2449-2457.
- 30 154 Alcaine SD, Sukhnanand SS, Warnick LD, Su W-L, McGann P, McDonnugh P, et
31 al. Ceftiofur-resistant *Salmonella* strains isolated from dairy farms represent
32 multiple widely distributed subtypes that evolved by independent horizontal
33 gene transfer. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005;49:4061-4067.
- 34 155 Zhao S, McDermott PF, Friedman S, Abbott J, Ayers S, Glenn A, et al.
35 Antimicrobial resistance and genetic relatedness among *Salmonella* from retail
36 foods of animal origin: NARMS retail meat surveillance. *Foodborne Pathogens*
37 *and Disease*. 2006;3:106-117.
- 38 156 Sawant AA, Hedge NV, Straley BA, Donaldson SC, Love BC, Knabel SJ, et al.
39 Antimicrobial-resistant enteric bacteria from dairy cattle. *Applied*
40 *Environmental Microbiology*. 2007;73:156-163.
- 41 157 Adaska JM, Silva AJ, Berge ACB, Sicho WM. Genetic and phenotypic

- 1 variability among *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates from
2 California dairy cattle and humans. Applied Environmental Microbiology.
3 2006;72:8832-6637.
- 4 158 Mugnaioli C, Luzzaro F, De Luca F, Brigants G, Perilli M, Amicosante G, et al.
5 CTX-M-type extended-spectrum β -lactamase in Italy: molecular epidemiology of
6 an emerging countrywide problem. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
7 2006; 50:2700-2706.
- 8 159 Mendonça N, Leitão J, Manageiro V, Ferreira E, the Antimicrobial Resistance
9 Surveillance Program in Portugal, Caniça M. Spread of extended-spectrum
10 CTX-M-producing *Escherichia coli* clinical isolates in community and nosocomial
11 environments in Portugal. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
12 2007;51:1946-1955.
- 13 160 Sanchez S, McCrackin Stevenson MA, Hudson CR, Maier M, Buffington T, Dam
14 Q, et al. Characterization of multidrug-resistant *Escherichia coli* isolates
15 associated with nosocomial infections in dogs. Journal of Clinical Microbiology.
16 2002; 40:3586-3595.
- 17 161 Gray JT, Hungerford LL, Fedorka-Cray PJ, Headrick ML.
18 Extended-spectrum-cephalosporin resistance in *Salmonella enterica* isolates of
19 animal origin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2004;48:3179-3181.
- 20 162 Bonnet R. Growing group of extended-spectrum β -lactamases: the CTX-M
21 enzymes. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2004;48:1-14.
- 22 163 Navarro F, Miró E. Update on CTX-M-type β -lactamases. Reviews in Medical
23 Microbiology. 2002;13:63-73.
- 24 164 Hopkins KL, Batchelor MJ, Liebana E, Deheer-Graham AP, Threlfall EJ.
25 Characterization of CTX-M and AmpC genes in human isolates of *Escherichia*
26 *coli* identified between 1995 and 2003 in England and Wales. International
27 Journal of Antimicrobial Agents. 2006;28:180-192.
- 28 165 Livermore DM, Canton R, Gniadkowski M, Nordmann P, Rossolini GM, Arlet G,
29 et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. Journal of Antimicrobial
30 Chemotherapy. 2007;59:165-174.
- 31 166 Briñas L, Lantero M, de Diego I, Alvarez M, Zarazaga M, Torres C. Mechanisms
32 of resistance to expanded-spectrum cephslosporins in *Escherichia coli* isolates
33 recovered in a Spanish hospital. Journal of Antimicrobial Chemotherapy.
34 2005;56:1107-1110.
- 35 167 147 と重複。
- 36 168 Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century:
37 characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat.
38 Clinical Microbiology Reviews. 2001;14:933-951.
- 39 169 Rice LB, Bonomo RA. β -lactamases: which ones are clinically important? Drug
40 Resistance Updates. 2000;3:178-189.
- 41 170 Bush K. β -Lactamases of increasing clinical importance. Current Pharmaceutical

- 1 Design. 1999;5:839-845.
- 2 171 Nordmann P. Trends in resistance among Enterobacteriaceae. Clinical Infectious
3 Diseases. 1998;27:S100-106.
- 4 172 Shah AA, Hasan F, Ahmad S, Hameed A. Characteristics, epidemiology and
5 clinical importance of emerging strains of gram-negative bacilli producing
6 extended-spectrum β -lactamases. Research in Microbiology. 2004;155:409-421.
- 7 173 Thomson KS, Smith Moland E. Version 2000: the new β -lactamases of
8 gram-negative bacteria at the dawn of the new millennium. Microbe and
9 Infection. 2000;2:1225-1235.
- 10 174 Shahada F, Chuma T, Dahshan H, Akiba Sueyoshi M, Okamoto K. Detection and
11 characterization of extended-spectrum β -lactamase (TEM-52)-producing
12 *Salmonella* serotype Infantis from broilers in Japan. Foodborne Pathogens and
13 Disease. 2010;7:515-721.
- 14 175 Izumiya H, Mori K, Higashide M, Tamura K, Takai N, Hirose K, et al.
15 Identification of CTX-M-14 β -lactamase in a *Salmonella enterica* serovar
16 Entertidis isolate from Japan. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
17 2005;49:2568-2570.
- 18 176 Dahshan H, Chuma T, Shahada F, Akiba M, Fujimoto H, Akasaka K, et al.
19 Characterization of antibiotic resistance and the emergence of AmpC-producing
20 *Salmonella* Infantis from pigs. The Journal of Veterinary Medical Science.
21 2010;72:1437-1442.
- 22 177 Liebana E, Gibbs M, Clouting C, Barker L, Clifton-Hadley FA, Pleydell E, et al.
23 Characterization of β -lactamases responsible for resistance to extended-spectrum
24 cephalosporins in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* strains from
25 food-producing animals in the United Kingdom. Microbial Drug Resistance.
26 2004;10:1-9.
- 27 178 136 と重複
- 28 179 ズエティス・ジャパン社. *In vitro* frequencies of spontaneous resistant mutants to
29 ceftiofur (PNU-0064279) against food-borne pathogens, *E. coli* and *Salmonella*
30 spp. 2008. (非公表)
- 31 180 Lake R, Hudson A, Cressey P. Risk profile: *Salmonella* (non typhoid) in poultry
32 (whole and pieces).
- 33 181 Kinsella KJ, Prendergast DM, McCann MS, Blair IS, McDowell DA, Sheridan JJ.
34 The survival of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 and total
35 viable counts on beef surfaces at different relative humidities and temperatures.
36 Journal of Applied Microbiology. 2009;106:171-180.
- 37 182 McCann MS, McGovern AC, McDowell DA, Blair IS, Sheridan JJ. Effects of
38 storage and the presence of a beef microflora on the thermal resistance of
39 *Salmonella* Typhimurium DT104 in beef and broth systems. Journal of Applied
40 Microbiology. 2007;102:1561-1569.
- 41 183 Gonzales Barron U, Bergin D, Butler F. A meta-analysis study of the effect of

- 1 chilling on prevalence of *Salmonella* on pig carcasses. Journal of Food Protection.
2 2004;71:1330-1337.
- 3 184 Mann JE, Smith L, Brashears MM. Validation of time and temperature values
4 as critical limits for *Salmonella* and background flora growth during the
5 production of fresh ground and boneless pork products. Journal of Food
6 Protection. 2004;67:1389-1393.
- 7 185 Stopforth JD, Suhaim R, Kottapalli B, Hill WE, Samadpour M. Thermal
8 inactivation D- and z-values of multidrug-resistant and non-multidrug-resistant
9 *Salmonella* serotypes and survival in ground beef exposed to consumer-style
10 cooking. Journal of Food Protection. 2008;71:509-515.
- 11 186 Kishima M, Uchida I, Namimatsu T, Osumi T, Takahashi S, Tanaka K, et al.
12 Nationwide surveillance of salmonella in the faeces of pigs in Japan. Zoonoses
13 Public Health. 2008;55:139-144.
- 14 187 吉田孝治, 高橋勇, 澤田拓士. 1975~1989年に食肉衛生検査所へ搬入された健康豚
15 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.
- 16 188 森田幸雄, 壁谷英則, 石岡大成, 阪脇廣美, 長井章, 鈴木宣夫, 他. 家畜および市販ひ
17 き肉における *Arcobacter*, *Campylobacter*, *Salmonella* の分布状況. 日獣会誌.
18 2004;59:393-397.
- 19 189 Kudaka J, Itokazu K, Taira K, Iwai A, Kondo M, Susa T, et al. Characterization
20 of *Salmonella* isolated on Okinawa, Japan. Japanese Journal of Infectious
21 Diseases. 2006;59:15-19.
- 22 190 高田勇人, 井上伸子, 天田貴昌, 信澤敏夫, 中嶋隆, 石岡大成, 他. 豚におけるサルモ
23 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
24 会誌. 2008; 61: 65-69.
- 25 191 Tokumaru M, Konuma H, Umesako M, Konno S, Shinagawa K. Rates of
26 detection of *Salmonella* and *Campylobacter* in meats in response to the sample
27 size and the infection level of each species. International Journal of Food
28 Microbiology. 1990;13:41-46.
- 29 192 望月康弘, 増田裕行, 金指秀一, 細木義郎, 伊藤敬子, 大石和伸, 他. *Salmonella*
30 *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
31 汚染の状況と対策. 感染症学雑誌. 1992;66:30-36.
- 32 193 土井りえ, 小野一晃, 斉藤章暢, 大塚佳代子, 柴田譲, 正木宏幸. 市販食肉におけるサ
33 ルモネラとリステリアの汚染状況. 日本獣医公衆衛生学会誌. 2003;56:167-170.
- 34 194 (独) 農畜産業振興機構 畜産物の需給関係の諸統計データ.
35 <http://lin.alic.go.jp/alic/statis/dome/data2/nstatis.htm#2>
- 36 195 Kayaba H, Kodama K, Shirayama K, Kobayashi Y, Adachi T, Chihara J. Analysis
37 of physical and laboratory findings in nontyphoidal salmonellosis. Journal of
38 Infection and Chemotherapy. 2002;8:232-236.
- 39 196 Heymann D. Control of Communicable Diseases Manual. 18th ed. American
40 Public Health Association. 2004.
- 41 197 山口恵三, 大野章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘, レボフロキサシン__サーベイラ

- 1 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
2 抗菌薬に対する感受性サーベイランス. 日本抗生物質学術協議会 2009;62:346-370.
- 3 198 山口恵三, 大野章, 檜谷総子, 岩田守弘, レボフロキサシン__サーベイランスグルー
4 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
5 する感受性サーベイランス. 日本抗生物質学術協議会 2005;58:17-44.
- 6 199 Yamaguchi K, Ohno A of the Levofloxacin Surveillance Group. Investigation of
7 the susceptibility trends in Japan to fluoroquinolones and other antimicrobial
8 agents in a nationwide collection of clinical isolates: a longitudinal analysis from
9 1994 to 2002. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2005;52:135-143.
- 10 200 山口恵三, 大野章, 檜谷総子, 岩田守弘, レボフロキサシン__サーベイランスグルー
11 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
12 る感受性サーベイランス. 日本抗生物質学術協議会 2003;56:341-364.
- 13 201 山口恵三, 大野章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘, レボフロキサシン__サーベイラ
14 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
15 抗菌薬に対する感受性サーベイランス. 日本抗生物質学術協議会. 2006;59:428-451.
- 16 202 Orriss GD, Whitehead AJ. Hazard analysis and critical control point (HACCP) as
17 a part of an overall quality assurance system in international food trade. Food
18 Control. 2000;11:345-351.
- 19 203 Versporten A, Coenen S, Adriaenssens N, Muller A, Minalu G, Faes C, et al.
20 European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): outpatient
21 cephalosporin use in Europe (1997-2009). Journal of Antimicrobial
22 Chemotherapy. 2011;66:vi25-vi35.
- 23 204 296 と重複
- 24 205 The Food and Drug Administration's Center for Veterinary Medicine in
25 collaboration with the Centers for Disease Control and Prevention, and the
26 United States Department of Agriculture (USDA) . The National Antimicrobial
27 Resistance Monitoring System (NARMS). 2010 Animal Arm Annual Report.
28 2010.
- 29 206 Nukaga M, Kumar S, Nukaga K, Pratt RF, Knox JR. Hydrolysis of
30 third-generation cephalosporins by class C β -lactamases. The Journal of
31 Biological Chemistry. 2004;279:9344-9352.
- 32 207 Bush K. New β -lactamases in Gram-negative bacteria: diversity and impact on
33 the selection of antimicrobial therapy. Clinical Infectious Diseases.
34 2001;32:1085-1089.
- 35 208 石井良和. 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌. モダンメディア.
36 2007;53:98-104.
- 37 209 小島明美, 原田和記, 浅井鉄夫, 高橋敏雄. 平成15~16年度に健康家畜から分離され
38 たセフェム耐性大腸菌の性状.
- 39 210 Asai T, Masaki K, Sato C, Hiki M, Usui M, Baba K, et al. Phylogenetic groups
40 and cephalosporin resistance genes of *Escherichia coli* from diseased
41 food-producing animals in Japan. Acta Veterinaria Scandinavica. 2011;53:52.

- 1 211 Daniels JB, Call DR, Hancock D, Sisco WM, Baker K, Besser TE. Role of
2 ceftiofur in the selection and dissemination of *bla*_{CMY-2}-mediated cephalosporin
3 resistance in *Salmonella enterica* and commensal *Escherichia coli* isolated from
4 cattle. *Applied Environmental Microbiology*. 2009;75:3648-3655.
- 5 212 食品安全委員会. 生食用食肉(牛肉)における腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌.
6 2011.
- 7 213 山田享, 河野喜美子, 八木利喬. 宮崎県における家畜、食肉・食鳥処理場の汚水, 鶏
8 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*.
9 2003; 20:105-110.
- 10 214 大饗英章, 岡田和子, 芝美和, 田中博. A と畜場に搬入された牛、豚のサルモネラ保菌
11 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.
- 12 215 食品安全委員会. 牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬
13 剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2010.
- 14 216 池田徹也, 森本洋, 玉手直人, 清水俊一, 熊田洋行, 駒込理佳, 他. 食品の食中毒菌汚
15 染実態調査. *道衛研所報*. 2007;57:73-75.
- 16 217 農林水産省: 衛生管理ガイドライン
- 17 ~~218 Ruiz M, Rodríguez JC, Eseribano I, Royo G. Available options in the~~
18 ~~management of non-typhi *Salmonella*. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*.~~
19 ~~2004;5:1737-1743.~~
- 20 219 国立感染症情報センター. サルモネラ食中毒の現状と対策について.
21 2009;30:206-207.
- 22 220 "FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, NADA 140-338. EXCEL sterile
23 powder. 2004.
- 24 221 ゼエティス・ジャパン社. Determination of ceftiofur and desfuroylceftiofur-related
25 residues in injection-sites and kidneys of beef cattle receiving SC injections of two
26 lots (high and low *in vitro* release rates) of CCFA-SS (200 mg/mL) in the base of
27 the ear at 6.6 mg/kg body weight [Study report # 1531N-60-03-396]. (非公表)
- 28 222 "FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY. NADA 141-235. EXCEDE for
29 Swine (ceftiofur crystalline free acid) Sterile Suspension. 2004.
- 30 223 国立感染症研究所. 感染症情報センター. サルモネラ感染症 (腸チフスおよびパラチフ
31 スは除く).
- 32 224 77 と重複
- 33 225 江寄英剛. 国内における豚由来多剤耐性サルモネラ家畜および食肉から分離される
34 ESBL 産生菌. *日本豚病研究会報*. 2004;44:20-22.
- 35 226 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編. I-3. 抗菌薬の投与計画と血中薬物濃度モニ
36 タリング. 抗菌薬使用のガイドライン. 第1版. 2008;10-14. 協和企画. 東京.
- 37 227 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編. III-3. 五類感染症 (定点把握の感染症). 抗
38 菌薬使用のガイドライン. 第1版. 2008;228-231. 協和企画. 東京.
- 39 228 130 と重複
- 40 229 Livermore DM. β -lactamase-mediated resistance and opportunities for its control.
41 *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1998;41(Suppl. D): 25-41.

- 1 230 Varma JK, Marcus R, Stenzel SA, Hanna SS, Gettner S, Anderson BJ, et al.
2 Highly resistant *Salmonella* Newport-MDR AmpC transmitted through the
3 domestic US food supply: a FoodNet case-control study of sporadic *Salmonella*
4 Newport Infections, 2002-2003. *The Journal of Infectious Diseases*.
5 2006;194:222-230.
- 6 231 US Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for foodborne
7 disease outbreaks - United States, 1998-2008. *MMWR*. 2013;62:1-34.
- 8 232 US Centers for Disease Control. National Antimicrobial Resistance Monitoring
9 System: Enteric Bacteria. Human isolates Final Report, 2011. Atlanta, Georgia:
10 U.S. Department of Health and Human Services, CDC. 2013.
11 <http://www.cdc.gov/narms/pdf/2011-annual-report-narms-508c.pdf>
- 12 233 Butaye P, Michael GB, Schwarz S, Barrett TJ, Brisabois A, White DG. The clonal
13 spread of multidrug-resistant non-typhi *Salmonella* serotypes. *Microbes Infection*.
14 2006;8:1891-1897.
- 15 234 Devasia RA, Varma JK, Whichard J, Gettner S, Cronquist AB, Hurd S, et al.
16 Antimicrobial use and outcomes in patients with multidrug-resistant and
17 pansusceptible *Salmonella* Newport infections, 2002-2003. *Microbial Drug*
18 *Resistance*. 2005;11:371-377.
- 19 ~~235 Arlet G, Barrett TJ, Butaye P, Clockaert A, Mulvey MR, et al. *Salmonella*~~
20 ~~resistant to extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology.~~
21 ~~*Microbes Infection*. 2006; 8:1945-1954~~
- 22 236 ゼエティス・ジャパン社. 新キノロン系等製剤に係る調査報告書: エクセネル注 (平
23 成 16 年 1 月 28 日). (非公表)
- 24 237 ゼエティス・ジャパン社. 新キノロン系等製剤に係る調査報告書: エクセネル注 (平
25 成 18 年 1 月 31 日). (非公表)
- 26 238 ゼエティス・ジャパン社. 新キノロン系等製剤に係る調査報告書: エクセネル注 (平
27 成 20 年 1 月 31 日). (非公表)
- 28 239 ゼエティス・ジャパン社. 新キノロン系等製剤に係る調査報告書: エクセネル注 (平
29 成 22 年 1 月 29 日). (非公表)
- 30 240 ゼエティス・ジャパン社. 新キノロン系等製剤に係る調査報告書: エクセネル注 (平
31 成 24 年 1 月 30 日). (非公表)
- 32 241 第十六改正日本薬局方. セフトリアキソンナトリウム水和物.
- 33 242 第十六改正日本薬局方. セフォタキシムナトリウム.
- 34 243 第十六改正日本薬局方. セフチゾキシムナトリウム.
- 35 244 第十六改正日本薬局方. セフポドキシム プロキシセチル.
- 36 245 医薬品インタビューフォーム. セフタジジム静注用 0.5 g 「サンド」、セフタジジム静
37 注用 1 g 「サンド」.
- 38 246 Esaki H, Morioka A, Kijima A, Ishihara K, Asai T, Tamura Y, et al.
39 Epidemiological characterization of *Salmonella* Typhimurium DT104 prevent
40 among food-producing animals in the Japanese Veterinary Antimicrobial
41 Resistance Monitoring program. (1999-2001). *Microbiology and Immunology*.

- 1 2004;48:553-556.
- 2 247 国立感染症研究所. 感染症情報センター. サルモネラ感染症. 感染症の話. 2004 年第
3 5 週号 (2004 年 1 月 26 日~2 月 1 日) 掲載.
- 4 248 107 と重複
- 5 249 ズエティス・ジャパン社. エクセーデ C、エクセーデ S : 動物用医薬品製造販売承認
6 申請添付資料の概要. 2008 年 6 月 (2010 年 9 月改定). (非公表)
- 7 250 ズエティス・ジャパン社. エクセネル RTU : 動物用医薬品製造販売承認申請添付資
8 料の概要. ファイザー株式会社、2009 年 7 月 (2010 年 12 月改定). (非公表)
- 9 251 ズエティス・ジャパン社. エクセネル注 : 効能追加 (産褥熱) 添付資料の概要. 2006
10 年 12 月. (非公表)
- 11 252 The Merck Index, 15th Edition, 2013;p.345.
- 12 253 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品
13 健康影響に関する評価指針. 2004.
- 14 254 OIE. OIE list of antimicrobials of veterinary importance. 2007.
- 15 255 National Veterinary Assay Laboratory. Ministry of Agriculture, Food and
16 Fisheries. A report on the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance
17 Monitoring system -2008 to 2011-. Japan. 2013.
- 18 256 Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. Guidance for
19 Industry #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with
20 regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
- 21 257 Mather AE, Reid SWJ, Maskell DJ, Parkhill J, Fookes MC, Harris SR, et al.
22 Distinguishable epidemics of multidrug-resistant *Salmonella* Typhimurium
23 DT104 in different hosts. Science, 2013; 341: 1514-1517.
- 24 258 Threlfall EJ. Epidemic *Salmonella* typhimurium DT104- a truly international
25 multiresistant clone. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2000; 46: 7-10.
- 26 259 Izumiya H, Terajima J, Yamamoto S, Ohnishi M, Watanabe H, Kai A, et al.
27 Genomic analysis of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium definitive phage
28 type 104. Emerging Infectious Diseases. 2013; 19: 823-825.
- 29 260 Anjum MF, Choudhary S, Morrison V, Snow LC, Mafura M, Slickers P, et al.
30 Identifying antimicrobial resistance genes of human clinical relevance within
31 *Salmonella* isolated from food animals in Great Britain. Journal of Antimicrobial
32 Chemotherapy. 2011; 66: 550-559.
- 33 261 Douard G, Praud K, Cloeckaert A, Doublet B. The *Salmonella* genomic island 1 is
34 specifically mobilized *in trans* by the IncA/C multidrug resistance plasmid family.
35 PLoS ONE. 2010; 12: e15302.
- 36 262 Madec J.-Y, Doublet B, Ponsin C, Cloeckaert A, Haenni M. Extended-spectrum
37 β -lactamase *bla*_{CTM-M-1} gene carried on an IncI1 plasmid in multidrug-resistant
38 *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 in cattle in France. Journal of
39 Antimicrobial Chemotherapy. 2011; 66: 942-944.
- 40 263 Le Hello S, Weill F.-X, Guilbert V, Praud K, Cloeckaert A, Doublet B. Early
41 strains of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Kentucky sequence

- 1 type 198 from Southeast Asia harbor *Salmonella* genomic island 1-J variants
2 with a novel insertion sequence. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;
3 56: 5096-5102.
- 4 264 Frye JG, Jackson CR. Genetic mechanisms of antimicrobial resistance identified
5 in *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, and *Enterococcus* spp. isolated from U.S.
6 food animals. *Frontiers in Microbiology*. 2013; 4: Article 135.
- 7 265 Sugawara M, Shahada F, Izumiya H, Watanabe H, Uchida I, Tamamura Y, et al.
8 Change in antimicrobial resistance pattern in *Salmonella enterica* serovar
9 Typhimurium isolates detected in a beef cattle farm. *The Journal of Veterinary*
10 *Medical Science*. 2012; 74: 93-97.
- 11 266 Chuma T, Miyasako D, Dahshan H, Takayama T, Nakamoto Y, Shahada F, et al.
12 Cheonological change of resistance to β -lactams in *Salmonella enterica* serovar
13 Infantis isolated from broilaers in Japan. *Frontiers in Microbiology*. 2013; 4:
14 Article 113.
- 15 267 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編. V-1. 抗菌薬一覧 (系統別・発売年順). 抗菌
16 薬使用のガイドライン. 第1版. 2008;250-260. 協和企画. 東京.
- 17 268 Scientific Advisory Group on Antimicrobials of the Committee for Medicinal
18 Products for Veterinary Use. Reflection paper on the use of third and fourth
19 generation cephalosporins in food producing animals in the European Union:
20 development of resistance and impact on human and animal health. *Journal of*
21 *Veterinary Pharmacology and Therapeutic*. 2009 Dec;32(6):515-33.
- 22 269 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC
23 classification and DDD assignment, 2014. Oslo, 2013.
- 24 270 削除
- 25 271 動物医薬品検査所. 平成 12 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
- 26 272 動物医薬品検査所. 平成 13 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
- 27 273 動物医薬品検査所. 平成 14 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
- 28 274 荒川宜親. グラム陰性菌の薬剤耐性. 第1回 薬剤耐性菌制御のための教育セミナー.
29 2012. 資料集 p. 29-41.
- 30 275 Gay K, Robicsek A, Strahilevitz J, Park CH, Jacoby G, Barrett TJ, et al.
31 Plasmid-mediated quinolone resistance in non-typhi serotype of *Salmonella*
32 *enterica*. *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 43: 297-304.
- 33 276 EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Scientific opinion on the public
34 health risks of bacterial strains producing extended-spectrum β -lactamases in
35 food and food-producing animals. *EFSA Journal*. 2011; 9(8): 2322.
- 36 277 ファイザー社. 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要. エクセネル RTU.
37 2009年7月. 2010年12月改定. (非公表)
- 38 278 ファイザー社. 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要. エクセーデ C. エク
39 セーデ S. 2008年6月. 2010年9月最終改定. (非公表)
- 40 279 European Medicines Agency. Sales of veterinary antimicrobial agents in 25
41 EU/EEA countries in 2011. 3rd ESVAC report. p. 44.

- 1 280 Winokur PL, Vonstein DL, Hoffman, LJ, Uhlenhopp EK, Doern GV. Evidence for
2 transfer of CMY-2 AmpC β -lactamase plasmids between *Escherichia coli* and
3 *Salmonella* isolates from food animals and humans. *Antimicrobial Agents and*
4 *Chemotherapy*. 2001;45:2716-2722.
- 5 281 Yan JJ, Hong CY, Ko WC, Chen YJ, Tsai SH, Chuang CL, et al. Dissemination of
6 *bla*_{CMY-2} among *Escherichia coli* isolates from food animals, retail ground meats,
7 and humans in southern Taiwan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
8 2004;48:1353-1356.
- 9 282 Jiang H-X, Song L, Liu J, Zhang X-H, Ren Y-N, Zhang W-H, et al. Multiple
10 transmissible genes encoding fluoroquinolone and third-generation
11 cephalosporin resistance co-located in non-typhoidal *Salmonella* isolated from
12 food-producing animals in China. *International Journal of Antimicrobial Agents*.
13 2014; 43: 242-247.
- 14 283 Aiken AM, Mturi N, Njuguna P, Mohammed S, Berkley JA, Mwangi I, et al. Risk
15 and causes of paediatric hospital-acquired bacteraemia in Kilifi District Hospital,
16 Kenya: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011;378:2021-2027
- 17 284 下島優香子, 井田美樹, 猪股光司, 樋口容子, 高野智香, 河村真保, 他. 食肉からの基
18 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
19 ンター研究年報第 62 号別刷. 2011.
- 20 285 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編. II-4-2. (内科系感染症) 腸管感染症. 抗菌薬
21 使用のガイドライン. 第 1 版. 2008;129-133. 協和企画. 東京.
- 22 286 荒川宜親. 広域 β -ラクタム薬耐性に関与する β -ラクタマーゼの特徴と遺伝的相関. 日
23 本臨床微生物学雑誌. 2003;13:150-161.
- 24 287 農林水産省. 平成 24 年度のと畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐
25 性モニタリング結果.
- 26 288 医薬品インタビューフォーム. セフトリアキソンナトリウム、点滴静注用バッグ 1g、
27 「ファイザー」. 2012 年 10 月改定.
- 28 289 医薬品インタビューフォーム. クラフォラン注射用 0.5g、クラフォラン注射用 1g.
29 2012 年 10 月改定.
- 30 290 医薬品インタビューフォーム. エポセリン坐剤 125、エポセリン坐剤 250. 2013 年 4
31 月改定.
- 32 291 医薬品インタビューフォーム. バナセファン錠 100mg、バナセファン DS5%. 2013
33 年 9 月改定.
- 34 292 Merck Index, 15th Edition. 2013;p.341,p.343,p.345,p.346.
- 35 293 Shahada F, Sekizuka T, Kuroda M, Kusumoto M, Ohishi D, Matsumoto A, et al.
36 Characterization of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates harboring
37 a chromosomally encoded CMY-2 β -lactamase gene located on a multidrug
38 resistance genomic island. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
39 2011;55:4114-4121.
- 40 294 Tamamura Y, Uchida I, Tanaka K, Okazaki H, Tezuka S, Hanyu H, et al.
41 Molecular epidemiology of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates

- 1 from cattle in Hokkaido, Japan: evidence of clonal replacement and
2 characterization of the disseminated clone. *Applied Environmental Microbiology*.
3 2011;77:1739-1750.
- 4 295 鏑木仁美, 小岸憲正, 菅野宏, 尾宇江康啓. 95. S 留萌管内の過去 10 年間における牛
5 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
6 生業績抄録. 2009.
- 7 296 動物医薬品検査所. 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器販売高年報 (別冊) 各種
8 抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量. 平成 17~24 年.
- 9 297 アップジョン ファーマシューティカルズ リミテッド. エクセネル注 動物用医
10 薬品輸入承認申請書 添付資料概要. P. 9-10. (非公表)
- 11 298 European Medicines Agency/Veterinary Medicines and Inspections. Revised
12 reflection paper on the use of 3rd and 4th generation cephalosporins in food
13 producing animals in the European Union: Development of resistance and
14 impact on human and animal health. London, 16 March 2009.
15 EMEA/CVMP/SAGAM/81730/2006-Rev.1.
- 16 299 European Medicines Agency/Veterinary Medicines and Inspections.
17 EMEA/V/A/070. Opinion following an Article 35 referral for all veterinary
18 medicinal products containing systemically administered (parenteral and oral)
19 3rd and 4th generation cephalosporins intended for use in food producing species.
20 January 2012. EMA/967448/2011.
- 21 300 Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards on a request from the
22 European Food Safety Authority on foodborne antimicrobial resistance as a
23 biological hazard. *The EFSA Journal* (2008);765:1-87.
- 24 301 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food
25 Safety Authority (EFSA), European Medicines Agency (EMA), Scientific
26 Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Joint
27 Opinion of antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections.
28 Scientific Opinion of the European Center for Disease Prevention and Control;
29 Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards; Opinion of the Committee
30 for Medicinal Products for Veterinary Use; Scientific Opinion of the Scientific
31 Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. *EFSA Journal*
32 2009;7(11):1372. European Medicines Agency Reference
33 EMEA/CVMP/447259/2009.
- 34 302 EFSA BIOHAZ Panel. 2013. Scientific Opinion on Carbapenem resistance in food
35 animal ecosystems. *EFSA Journal* 2013;11(12):3501.
- 36 303 農林水産省. 食料需給表 平成 24 年度 (品目別累年表(3-7 牛肉、牛乳・乳製品、豚
37 肉)、関連指標(5-1 品目別自給率の推移)). 平成 26 年 7 月.
- 38 304 ゴエティス・ジャパン社. Safety of CCFAs use in dairy cattle with regard to
39 microbiological effects on bacteria of human health concern; A qualitative
40 antimicrobiological risk assessment: Pfizer Animal Health, April 12, 2005. (エク
41 セーデ C を乳牛に使用した場合の耐性菌リスクアセスメント) (非公表)

- 1 305 ズエティス・ジャパン社. Safety of CCFA use in beef cattle with regard to
2 microbiological effects on bacteria of human health concern; A qualitative
3 antimicrobiological risk assessment: Pfizer Animal Health, June 6, 2005. (エクセ
4 ーデ C を肉用牛に使用した場合の耐性菌リスクアセスメント) (非公表)
- 5 306 ズエティス・ジャパン社. Safety of CCFA use in swine with regard to
6 microbiological effects on bacteria of human health concern; A qualitative
7 antimicrobiological risk assessment: Pfizer Animal Health, April 12, 2006. (エク
8 ーデー S を豚に使用した場合の耐性菌リスクアセスメント) (非公表)
- 9 307 ズエティス・ジャパン社. Reformulated Excenel RTU sterile suspension Guidance
10 152 Hazard Characterization: Cattle: Pfizer Animal Health, June 20, 2007. (エク
11 セネル RTU を牛に使用した場合の耐性菌リスクアセスメント) (非公表)
- 12 308 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.
13 2011.
- 14 309 厚生労働省. 平成 20~25 年度食品の食中毒菌汚染実態調査.
- 15 310 厚生労働省. 食中毒統計. (1) 食中毒事件一覧速報. 平成 25 年 (2013) 年食中毒発
16 生状況.
- 17 311 ファイザー株式会社: エクセーデ C、 エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申
18 請添付資料の概要 (非公表) [エクセーデ C 及び S 概要]
- 19 312 ファイザー株式会社: エクセネル注再審査申請添付資料 参考資料 (非公表) [エ
20 クセネル RTU 参考資料]
- 21 313 ファイザー株式会社: エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の
22 概要 (非公表) [12: エクセネル RTU 概要]
- 23 314 ファイザー株式会社: エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料:
24 PC-5144 の牛における組織中残留試験 (I) 試験番号 07-196- I (非公表) [エ
25 クセネル RTU 添付資料 15-1]
- 26 315 ファイザー株式会社: エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料:
27 PC-5144 の牛における組織中残留試験 (I) 試験番号 07-196- I (非公表) [エ
28 クセネル RTU 添付資料 15-2]
- 29 316 ファイザー株式会社: エクセーデ C、 エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申
30 請添付資料: PC-0603b の牛における臓器・組織中残留試験 試験番号 07-067 (非
31 公表) [エクセーデ C 及び S 添付資料 15-1]
- 32 317 ファイザー株式会社: エクセーデ C、 エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請
33 添付資料: PC-0603b の牛における残留性試験 -飼育、投与、採材及び総括管理-
34 試験番号 PZ070028 (非公表) [エクセーデ C 及び S 添付資料 15-2]
- 35 318 ファイザー株式会社: エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料:
36 PC-5144 の牛における乳汁中残留試験 (I) 試験番号 07-197- I (非公表) [エ
37 クセネル RTU 添付資料 15-5]
- 38 319 ファイザー株式会社: エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料:
39 PC-5144 の牛における乳汁中残留試験 (II) 試験番号 07-197- II (非公表) [エ
40 クセネル RTU 添付資料 15-6]
- 41 320 ファイザー株式会社: エクセーデ C、 エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請

- 1 添付資料：PC-0603b の泌乳牛における乳汁中残留性試験 試験番号 PZ070011（非
2 公表）
- 3 321 ファイザー株式会社：エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請
4 添付資料：耳根部および耳中央部に *In vitro* 高放出率の CCFA-SS (200 mg/mL)
5 6.6mg/kg 体重の皮下投与を受けた泌乳牛の乳汁中におけるセフトオフル及びデスフ
6 ロイルセフトオフル関連残留物の測定 報告書番号：1531N-60-03-400（非公表）
7 [エクセーデ C 及び S 添付資料 15-6]
- 8 322 ファイザー株式会社：エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：
9 PC-5144 の豚における組織中残留試験 試験番号 07-198（非公表） [エクセネル
10 RTU 添付資料 15-9]
- 11 323 ファイザー株式会社：エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料：
12 豚にセフトオフル塩酸塩をセフトオフルとして 3 mg/kg 体重の用量で連続 3 日間筋
13 肉内投与後の組織中残留 試験番号：796-7926-95-003（非公表） [エクセネル RTU
14 添付資料 15-10]
- 15 324 ファイザー株式会社：エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請
16 添付資料：PC-0603a の豚における残留性試験 試験番号 PZ070008（非公表） [エ
17 クセーデ C 及び S 添付資料 15-10]
- 18 325 ファイザー株式会社：エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請
19 添付資料：100 mg セフトオフル相当量(CE)/mL のセフトオフル無菌懸濁剤を 5 mg
20 CE/kg の用量で筋肉内投与した豚の、注射部位および可食組織におけるセフトオフ
21 ルの残留物減少 報告書番号：SR-0829-7926-2002-004（非公表） [エクセーデ C
22 及び S 添付資料 15-11]
- 23