資料２

（案）

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

（第２版）

２０１５年２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
〇審議の経緯 5
〇食品安全委員会委員名簿 7
〇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 7
〇要　約 9

Ⅰ．評価の経緯及び範囲等 11
1．はじめに 11
2．経緯 11
（1）評価対象動物用医薬品 11
（2）評価の範囲 12
3．ハザードである薬剤耐性菌の考え方 13

Ⅱ．評価対象動物用医薬品の概要 15
1．評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質の名、化学構造、効能・効果等 15
（1）名称等 15
（2）評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等 16
（3）有効成分の系統 18
2．フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況、規制等 18
（1）使用状況等 18
（2）フルオロキノロン系抗菌性物質に関する規制等 22
3．フルオロキノロン系抗菌性物質の海外における評価状況等 23
（1）米国食品医薬品庁（FDA）における評価事例 23
（2）欧州医薬品庁（EMA）における評価事例 23

Ⅲ．　ハザードの特定に関する知見 26
1．対象家畜等におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の生体内薬物動態 26
（1）吸収・分布（参照 2、7） 26
（2）代謝・排泄（参照 2、7） 29
（3）残留（参照 2、7） 30
2．フルオロキノロン系抗菌性物質における抗菌活性の作用機序 32
（1）標的酵素である DNA ジャイレースに対する作用機序 32
（2）標的酵素であるトポイソメラーゼⅣに対する作用機序 32
3．フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル及び感受性分布 32
（1）抗菌スペクトル 32
（2）家畜の病原菌におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC 分布 34
（3）大腸菌、サルモネラ属菌及びカンピロバクター属菌におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC 分布 35

４．フルオロキノロン系抗菌性物質における交差耐性の可能性及び医療分野における重要性（参照 2） 36
５．フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌、薬剤耐性決定因子の耐性機序及び遺伝学的情報..... 38
（１）標的酵素（DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣ）の変異によるキノロン耐性（参照 20）..... 38
（２）膜透過性の変化によるキノロン耐性 39
（３）伝達性キノロン耐性遺伝子 39
６．ハザードの特定に係る検討..... 40
（１）感染症病原菌について 40
（２）日和見感染常在菌及びそのフルオロキノロン耐性菌による感染症の検討 45
７．ハザードの特定..... 46

Ⅳ．　発生評価に関する知見..... 48
１．畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況 48
（１）フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用前後における耐性の状況..... 48
（２）健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査..... 51
（３）動物用医薬品としてフルオロキノロン系抗菌性物質製剤を使用した農場における薬剤耐性の状況..... 54
（４）家畜分野におけるフルオロキノロン耐性に関するその他の知見..... 59
２．フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性..... 61
（１）フルオロキノロン耐性の獲得の可能性..... 61
（２）キノロン耐性遺伝子がフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC に与える影響 62
（３）フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性..... 63
３．フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況..... 63

Ⅴ．　暴露評価に関する知見..... 63
１．牛及び豚由来食品の消費量 64
２．ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性 64
（１）腸管出血性大腸菌..... 64
（２）サルモネラ属菌 65
（３）カンピロバクター属菌..... 66
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..... 66
４．ハザードとなりうる当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染..... 68
（１）牛及び豚由来食品がハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性 68
（２）ハザードとなりうる当該細菌による市販の牛及び豚由来食品の汚染状況 69
（３）市販の国産牛肉及び豚肉から分離した大腸菌の ERFX 耐性の状況..... 73

Ⅵ.　影響評価に関する知見 74
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 74
（1）腸管出血性大腸菌感染症 74
（2）サルモネラ感染症 76
（3）カンピロバクター感染症 77
2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するフルオロキノロン系抗菌性物質による治療 . 78
（1）腸管出血性大腸菌感染症 78
（2）サルモネラ感染症 79
（3）カンピロバクター感染症 80
3. ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌の状況等 80
（1）ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌等の検出状況 80
（2）フルオロキノロン耐性菌がヒトの健康に与える悪影響 83

Ⅶ.　食品健康影響評価 84
1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方 84
2. 発生評価について 85
（1）ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等） 85
（2）ハザードの感受性分布 86
（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） 86
（4）発生評価 87
3. 暴露評価について 87
（1）ハザードを含む当該細菌の生物学的特性 87
（2）ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況 88
（3）暴露評価に係るその他要因（食肉処理工程、流通経路等） 88
（4）暴露評価 88
4. 影響評価について 89
（1）当該疾病治療におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の重要度 89
（2）当該疾病の重篤性 89
（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） 89
（4）影響評価 89
5. リスクの推定について 90
（1）リスクの推定の考え方 90
（2）リスクの推定 91
6. 食品健康影響評価について 92

Ⅷ. その他の考察（P） 93
1. リスク管理措置の徹底について 93
2. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて 93
3. 食品健康影響評価の見直しについて 94

~~（1）承認に係る案件について~~ 94
~~（2）再審査に係る案件について~~ 94

＜別紙参考 1＞フルオロキノロン系抗菌性物質製剤における現状のリスク管理措置 95
（1）承認等の取扱い 95
（2）承認後（市販後）及び再審査後における取扱い 95
＜別紙参考 2＞牛及び豚用フルオロキノロン剤のリスク管理措置について（平成 24 年 6 月 25 日） 97
＜別紙1　検査値等略称＞ 98
＜参照＞ 99

〈審議の経緯〉

第１版

○承認に係る案件

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

○再審査に係る案件

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

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

*1~3：ADI 設定等に係る評価については答申済。

*1 平成 19 年 8 月 19 日付　府食第 768 号

*2 平成 18 年 5 月 18 日付　府食第 401 号

*3 平成 17 年 7 月 14 日付　府食第 692 号

2007 年　3 月　23 日　第 72 回動物用医薬品／第 22 回肥料･飼料等／第 22 回微生物合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）

2007 年　11 月　6 日　第 83 回動物用医薬品／第 25 回肥料･飼料等／第 2 回微生物･ウイルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）

2008 年　11 月　25 日　第 101 回動物用医薬品／第 29 回肥料･飼料等／第 4 回微生物･ウイルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）

2009 年　2 月　10 日　第 106 回動物用医薬品／第 30 回肥料･飼料等／第 5 回微生物･ウイルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）

2009 年　12 月　17 日　第 314 回食品安全委員会（報告）

2009 年　12 月　17 日　より 2010 年 1 月 15 日　国民からの意見情報の募集

2010 年　3 月　23 日　肥料・飼料等専門調査会座長及び微生物・ウイルス専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2010 年　3 月　25 日　第 325 回食品安全委員会（報告）
（同日付で農林水産大臣に通知）

第2版

	エンロフロキサシンを有効成分とする豚の注射剤（バイトリル ワンジェクト注射液）
農林水産大臣から食品健康影響評価要請	2014年11月25日 （26消安第4084号）
要請事項説明	2014年12月2日 （第540回食品安全委員会）

2014年　12月　 1日　関係資料の接受
2014年　12月　15日　第97回肥料・飼料等／第58回微生物・ウイルス合同専門調査会
（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）
2015年　 2月　 4日　第98回肥料・飼料等／第59回微生物・ウイルス合同専門調査会
（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）

〈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）
青木　　宙
井上　松久
頭金　正博
戸塚　恭一
中村　政幸
三森　国敏
池　　康嘉
荒川　宜親
岡部　信彦
田村　　豊
渡邉　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
渡邉 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〉

（2013 年 10 月 1 日から）

津田 修治（座長代理）	吉川 泰弘（座長）
荒川 宜親	甲斐 明美
池　康嘉	砂川 富正
今田 千秋	田村　豊
戸塚 恭一	豊福　肇
細川 正清	

要　約

牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品の承認*及び再審査**に係る食品健康影響評価のうち、評価対象動物用医薬品が家畜等に使用された場合に選択される薬剤耐性菌に関する評価を、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（2004 年 9 月 30 日食品安全委員会決定）に基づき実施した。なお、今回、エンロフロキサシンを有効成分とする豚用の注射剤が新たに製造販売承認申請されたことに伴い、フルオロキノロン製剤の使用状況、薬物動態（豚）、畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況、牛及び豚由来食品の消費量並びに食中毒菌汚染状況等についての更新データ及び豚由来カンピロバクターにおけるフルオロキノロン耐性に関する新たな知見等が提出された。

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

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

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

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

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

以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく現時点での評価としては、評価対象動物用医薬品であるフルオロキノロン系抗菌性物質が、牛及び豚に使用された結果としてハザードが選択され、牛及び豚由来食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できず、リスクの程度は中等度であると考えられた。

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

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

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

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

* オルビフロキサシン（OBFX）を有効成分とする豚の飲水添加剤及びマルボフロキサシン（MBFX）を有効成分とする牛及び豚の注射剤

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

【事務局より】審議後、修正します。

Ⅰ．評価の経緯及び範囲等

１．はじめに

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

２．経緯

（１）評価対象動物用医薬品

①承認に係る評価要請のあった動物用医薬品

農林水産省から薬事法に基づく承認に係る食品健康影響評価の要請がなされたものは、オルビフロキサシン（OBFX）を有効成分とする豚の飲水添加剤（2005 年 4 月）並びにマルボフロキサシン（MBFX）を有効成分とする牛及び豚の注射剤（2006 年 11 月）である（表 1）。

今回（2014 年 12 月）、エンロフロキサシン（ERFX）を有効成分とする豚の注射剤の製造販売承認に係る評価要請がなされたことに伴い、フルオロキノロン製剤の使用状況、薬物動態（豚）、畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況、牛及び豚由来食品の消費量並びに食中毒菌汚染状況等についての更新データ及び豚由来カンピロバクターにおけるフルオロキノロン耐性に関する新たな知見等が提出された。

表 1　評価対象動物用医薬品（承認）

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

②再審査に係る評価要請のあった既承認の動物用医薬品

農林水産省から薬事法に基づく再審査に係る食品健康影響評価の要請がなされたものは、ERFX を有効成分とする牛の強制経口投与剤並びに牛及び豚の注射剤（2004 年 10 月）、塩酸ジフロキサシン（DFLX）を有効成分とする豚の飲水添加剤（2004 年 10 月）、ノルフロキサシン（NFLX）を有効成分とする豚の経口投与剤（2006 年 4 月）並びに ERFX 及び DFLX の製造用原体である（表 2）。

表 2　評価対象動物用医薬品（再審査）

動物用医薬品	対象家畜	評価要請区分

[1]薬事法は、平成 26 年（2014 年）11 月 25 日より、名称が「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」に変更された。

ERFX を有効成分とする製造用原体	－	再審査
ERFX を有効成分とする強制経口投与剤	牛	再審査
ERFX を有効成分とする注射剤	牛、豚	再審査
DFLX を有効成分とする製造用原体[2]	－	再審査
DFLX を有効成分とする飲水添加剤	豚	再審査
NFLX を有効成分とする経口投与剤	豚	再審査

なお、現在動物用医薬品として承認されている牛及び豚に使用されるフルオロキノロン系抗菌性物質は、②の動物用医薬品のほかに OBFX を有効成分とする注射剤及びメシル酸ダノフロキサシン（DNFX）を有効成分とする注射剤があるが、それらの動物用医薬品については既に再審査が終了しており、農林水産省からの食品健康影響評価の要請はされていない（表 3）。

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

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

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

（2）評価の範囲

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

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

なお、鶏を使用対象動物としたフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の再審査に係る食品健康影響評価についても農林水産省から要請があった（2004 年 10 月及び 2006 年 4 月）が、鶏については、飼養形態や食肉の加工工程、動物用医薬品の使用方法や状況等が異なり、「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質」とはリスク[3]評価も異なると考えられることから、本評価書では、「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質である評価対象動物用医薬品」に限定した評価を行うこととし、

[2] DFLX を有効成分とする製造用原体は、承認が整理された。

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

「鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質」については、別途、評価した。(2013年11月評価結果通知)

３．ハザード[4]である薬剤耐性菌の考え方

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

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

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

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

○CLSIのブレークポイント

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

○日本化学療法学会のブレークポイント

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

○細菌学的（疫学的）ブレークポイント

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

[4] ハザードとは、ヒトに対する危害因子（リスク要因）であり、本評価では、牛及び豚にフルオロキノロン系抗菌性物質を使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

1　　専門委員修文
2

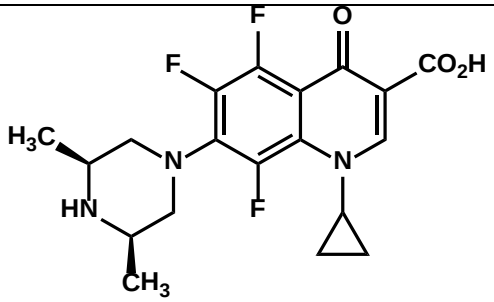
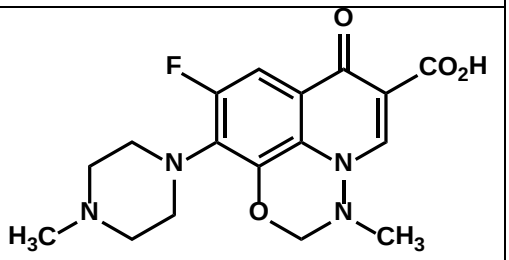
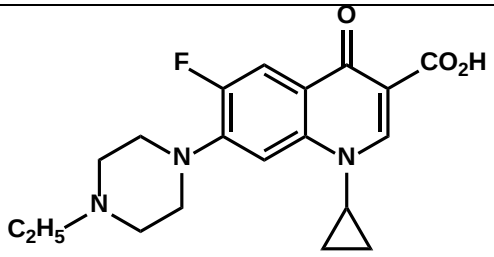
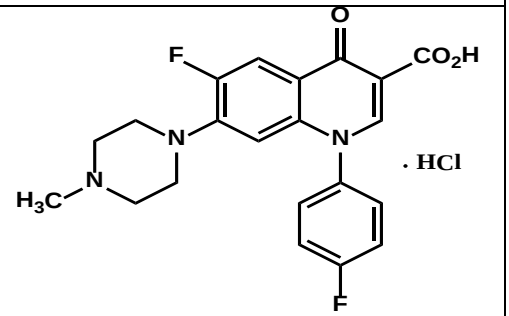
Ⅱ．評価対象動物用医薬品の概要

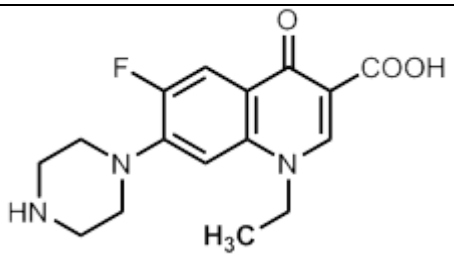
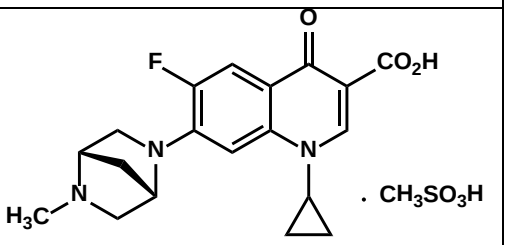
１．評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質の名、化学構造、効能・効果等

（１）名称等

評価対象のフルオロキノロン系抗菌性物質は 6 成分（製剤 8 品目及び製造用原体 2 品目）であり、一般名、化学名、CAS 番号、分子式、分子量及び構造式を表 4 に示した。（参照 2）（参照 103：豚資料 4）

表 4　評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質 6 成分の概要

一般名	オルビフロキサシン	マルボフロキサシン
化学名	1-シクロプロピル-5,6,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(シス-3,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 1-cyclopropyl-5,6,8-trifluoro-1,4-dihydro-7-(*cis*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid	9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-7H-ピリド-(3,2,1-ij)(4,1,2)-ベンゾキサジアジン-6-カルボキシル酸 9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido-(3,2,1-ij)(4,1,2)-benzoxadiazine-6-carboxylic acid
CAS 番号	113617-63-3	115550-35-1
分子式	$C_{19}H_{20}F_3N_3O_3$	$C_{17}H_{19}FN_4O_4$
分子量	395.38	362.36
構造式		
一般名	エンロフロキサシン	塩酸ジフロキサシン
化学名	1-シクロプロピル-7-（4-エチル-1-ピペラジニル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸） 1-cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-qunoline carboxylic acid	6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・一塩酸塩 6-fluoro-1-(4-fluorophenyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid monohydrochlorid
CAS 番号	93106-60-6	98106-17-3
分子式	$C_{19}H_{22}FN_3O_3$	$C_{21}H_{19}F_2N_3O_3 \cdot HCl$
分子量	359.39	435.86
構造式		
一般名	ノルフロキサシン	メシル酸ダノフロキサシン
化学名	1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ	(1S)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒ

	-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinoline-carboxylic acid	ドロ-7-(5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・メタスルホン酸塩水和物 (1S)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid Methanesulphonate
CAS 番号	68077-27-0	112398-08-0
分子式	$C_{16}H_{18}FN_3O_3$	$C_{19}H_{20}FN_3O_3$-CH_4O_3S
分子量	319.33	453.49
構造式		

（2）評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等

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

表 5　評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用方法等

薬剤名	オルビフロキサシン		
対象家畜	豚	牛	豚
投与経路	経口（飲水）	注射（筋肉内）	注射（筋肉内）
製剤名	ビクタス水溶散 25 %	－	－
対象疾病	大腸菌性下痢症、胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎	細菌性肺炎、大腸菌性下痢症	大腸菌性下痢症、胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎
用法･用量	2.5～5 mg/kg 体重（3 日間） ※生後1か月以下のものを除く	2.5～5 mg/kg 体重（3～5 日間）	2.5～5 mg/kg 体重（3～5 日間）
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前 7 日間	食用に供するためにと殺する前 21 日間又は食用に供するために搾乳する前 72 時間	食用に供するためにと殺する前 14 日間
使用上の注意	1 日当たり 8 時間以内で飲みきる飲水量に溶解させること	－	－

薬剤名	マルボフロキサシン	
対象家畜	牛	豚
投与経路	注射（静脈内、筋肉内）	注射（筋肉内）
製剤名	マルボシル 2 %、同 10 %	マルボシル 2 %、同 10 %
対象疾病	細菌性肺炎	胸膜肺炎
用法･用量	2 mg/kg 体重（3～5 日間）	2 mg/kg 体重（3～5 日間）

使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前 43 日間又は食用に供するために搾乳する前 48 時間	食用に供するためにと殺する前 43 日間
使用上の注意	－	－
薬剤名	エンロフロキサシン	
対象家畜	牛	
投与経路	経口（強制）	注射（皮下）
製剤名	バイトリル 2.5 %HV 液	バイトリル 2.5 %注射液、同 5 %注射液、同 10 %注射液、同ワンショット注射液
対象疾病	肺炎、大腸菌性下痢症	肺炎、大腸菌性下痢症
用法･用量	肺炎：2.5～5 mg/kg 体重（3～5 日間） 大腸菌性下痢症：2.5 mg/kg 体重（3 日間） ※3 か月齢を超える牛を除く。	①2.5 %注射液、同 5 %注射液、同 10 %注射液 肺炎：2.5～5 mg/kg 体重（3～5 日間） 大腸菌性下痢症：2.5 mg/kg 体重（3 日間） ②ワンショット注射液 肺炎：7.5 mg/kg 体重（1 回） ※搾乳牛を除く。
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前 12 日間	①食用に供するためにと殺する前 14 日間又は食用に供するために搾乳する前 60 時間 ②食用に供するためにと殺する前 14 日間
使用上の注意	－	－
薬剤名	エンロフロキサシン	
対象家畜	豚	
投与経路	注射（筋肉内）	注射（筋肉内）
製剤名	バイトリル 2.5 %注射液、同 5 %注射液、同 10 %注射液	バイトリル ワンジェクト注射液
対象疾病	胸膜肺炎、大腸菌性下痢症	胸膜肺炎
用法･用量	胸膜肺炎：2.5～5 mg/kg 体重（3 日間） 大腸菌性下痢症：1.25～2.5 mg/kg 体重（1～3 日間）	7.5 mg/kg 体重（1 回） 重症あるいは慢性の胸膜肺炎の場合で十分な効果が認められないときは、48 時間後に再度同量を注射する。
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前 14 日間	－
使用上の注意	－	－
薬剤名	塩酸ジフロキサシン	ノルフロキサシン
対象家畜	豚	豚
投与経路	経口（飲水）	経口（混餌）
製剤名	ベテキノン可溶散 25 %	インフェック 2 %散
対象疾病	細菌性肺炎	細菌性下痢症、胸膜肺炎
用法･用量	2.5～5 mg/kg 体重（3 日間）	5～10 mg/kg 体重（5 日間）
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前7日間	食用に供するためにと殺する前7日間
使用上の注意	－	－
薬剤名	メシル酸ダノフロキサシン	
対象家畜	牛	豚
投与経路	注射（筋肉内）	注射（筋肉内）

製剤名	－	－
対象疾病	肺炎	肺炎
用法･用量	1.25 mg/kg 体重（重症例に対しては 2.5 mg/kg 体重）3 日間	1.25 mg/kg 体重（重症例に対しては 2.5 mg/kg 体重）3 日間
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前6日間又は食用に供するために搾乳する前 48 時間	食用に供するためにと殺する前 25 日間
使用上の注意	－	－

（3）有効成分の系統

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

~~我が国~~日本では、牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質としては、ERFX（牛(経口、注射)、豚(注射)）、OBFX（牛（注射)・豚(経口、注射)）、DFLX（豚(経口)）、DNFX（牛・豚(注射)）、NFLX（豚（経口））及び MBFX（牛・豚（注射））が、承認されている。

関連する系統であるキノロン系抗菌性物質については、~~我が国~~日本においては牛及び豚用としてはオキソリン酸が承認されている。

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

2．フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況、規制等

（1）使用状況等

牛及び豚用のフルオロキノロン系抗菌性物質については、製剤の販売が 1991～1992 年頃から始まり（表 6）、製剤製造用の原体として年間約 2,100 kg（鶏を含めた食用動物全体としては 4,500 kg）（2012 年）流通している（表 7、8）。（参照 4）（参照 104、105：豚資料 14、15）

表 6　フルオロキノロン系抗菌性物質製剤（動物用）の販売開始時期

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

1　表 7　フルオロキノロン系抗菌性物質の原体流通量（実量、単位：kg）

種類	年次	合計	牛		豚	鶏	
			肉用牛	乳用牛		肉用鶏	採卵鶏
ERFX	2001	2,021	171	176	223	1,450	-
	2002	2,236~~1,263~~	180~~411~~	162~~259~~	216	1,678~~377~~	-
	2003	2,720~~2,862~~	245~~244~~	239~~381~~	246	1,990	-
	2004	2,459	164	185	216	1,894	-
	2005	1,939	199	209	216	1,314	-
	2006	1,716	207	210	234	1,065	-
	2007	1,903	205	216	244	1,237	-
	2008	1,997	211	204	256	1,326	-
	2009	1,787	208	209	254	1,117	-
	2010	1,967	199	212	234	1,322	-
	2011	1,906	187	206	241	1,272	-
	2012	1,585	214	236	235	900	-
OFLX	2001	1,098	-	-	-	1,098	-
	2002	751~~166~~	-	-	-	751~~166~~	-
	2003	885	-	-	-	885	-
	2004	892	-	-	-	892	-
	2005	668	-	-	-	668	-
	2006	469	-	-	-	375	94
	2007	443	-	-	-	354	89
	2008	653	-	-	-	523	130
	2009	748	-	-	-	598	150
	2010	912	-	-	-	730	182
	2011	904	-	-	-	723	181
	2012	621	-	-	-	496	124
OBFX	2001	494	147	49	298	-	-
	2002	507~~362~~	61~~27~~	41~~18~~	405~~317~~	-	-
	2003	500	57	38	406	-	-
	2004	365	33	22	310	-	-
	2005	550	53	35	463	-	-
	2006	1,099	130	87	882	-	-
	2007	551	41	27	483	-	-
	2008	659	53	35	571	-	-
	2009	1,101	169	142	791	-	-
	2010	540	0	162	378	-	-
	2011	654	0	196	458	-	-
	2012	574	0	172	402	-	-
DFLX	2001	1	-	-	1	-	-
	2002	(報告なし)	-	-	(報告なし)	-	-
	2003	163	-	-	163	-	-
	2004	102	-	-	102	-	-
	2005	57	-	-	57	-	-

	2006	0	-	-	0	-	-
	2007	0	-	-	0	-	-
	2008	0	-	-	0	-	-
	2009	0	-	-	0	-	-
	2010	(報告なし)	-	-		-	-
	2011	(報告なし)	-	-		-	-
	2012	(報告なし)	-	-	0	-	-
DNFX	2001	108	15	15	70	8	-
	2002	106	16	16	74	-	-
	2003	80	12	12	56	-	-
	2004	92	14	14	64	-	-
	2005	54	8	8	38	-	-
	2006	79	12	12	55	-	-
	2007	101	15	15	71	-	-
	2008	87	13	13	61	-	-
	2009	78	12	12	54	-	-
	2010	88	13	13	62	-	-
	2011	67	10	10	47	-	-
	2012	62	23	23	15	1	-
NFLX	2001	1,982	-	-	701	1,025	256
	2002	1,828	-	-	914	731	183
	2003	1,305	-	-	419	709	177
	2004	1,917	-	-	838	863	217
	2005	1,731	-	-	1,243	391	97
	2006	1,760	-	-	1,267	394	99
	2007	2,299	-	-	1,613	549	138
	2008	1,775	-	-	695	863	216
	2009	1,549	-	-	562	790	197
	2010	1,625	-	-	847	627	156
	2011	2,761	-	-	1,209	1,242	309
	2012	1,571	-	-	683	710	178
合計	2001	5,704	333	240	1,293	3,581	256
	2002	3,725	454	293	1,521	1,274	183
	2003	5,795	313	431	1,290	3,584	177
	2004	5,827	211	221	1,531	3,648	217
	2005	5,000	260	252	2,017	2,374	97
	2006	5,123	348	309	2,439	1,835	192
	2007	5,298	261	258	2,411	2,141	227
	2008	5,171	277	252	1,584	2,712	347
	2009	4,516	389	362	1,661	1,907	197
	2010	5,189	253	387	1,531	2,679	338
	2011	6,407	277	412	1,990	3,237	490
	2012	4,586	346	431	1,399	2,108	302
参考）家畜飼養頭	2014	-	2,567	1,395	9,537	135,747	133,506

羽数（千頭、羽）							

1
2
3　表 8　フルオロキノロン系抗菌性物質の製剤販売量（単位：L 又は kg）

種類	年次	合計	経口剤				注射剤		
			合計（経口剤）	牛	豚	鶏	合計（注射剤）	牛	豚
ERFX	2001	24,936 ~~24,966~~	15,939	1,442	-	14,497	8,997 ~~9,027~~	4,507 ~~4,575~~	4,490 ~~4,452~~
	2002	27,424 ~~27,576~~	18,234 ~~18,863~~	1,454 ~~15,090~~	-	16,780 ~~3,773~~	9,190 ~~8,713~~	4,753 ~~4,389~~	4,437 ~~4,325~~
	2003	32,658 ~~38,936~~	21,857 ~~27,566~~	1,954 ~~7,663~~	-	19,903	10.801 ~~11,370~~	5,827 ~~6,448~~	4,974 ~~4,923~~
	2004	24,892	15,431	1,272	-	14,159	9,461	4,723	4,738
	2005	24,698	14,397	1,256	-	13,141	10,301	5,719	4,582
	2006	21,791	11,775	1,126	-	10,649	10,016	5,025	4,981
	2007	23,837	13,496	1,118	-	12,378	10,341	5,141	5,200
	2008	24,527	14,307	1,048	-	13,259	10,220	5,227	4,994
	2009	22,390	12,173	1,002	-	11,171	10,217	5,281	4,936
	2010	23,912	14,340	1,114	-	13,226	9,572	5,112	4,460
	2011	23,281	13,693	968	-	12,725	9,588	4,998	4,590
	2012	20,022	10,106	1,101	-	9,005	9,916	5,497	4,419
OFLX	2001	21,960	21,960	-	-	21,960	-	-	-
	2002	15,020 ~~3,330~~	15,020 ~~3,330~~	-	-	15,020 ~~3,330~~	-	-	-
	2003	17,695	17,695	-	-	17,695	-	-	-
OBFX	2001	9,890	-	-	-	-	9,890	3,920	5,970
	2002	10,140 ~~7,233~~	-	-	-	-	10,140 ~~7,233~~	2,040 ~~901~~	8,100 ~~6,331~~
	2003	10,004	-	-	-	-	10,004	1,887	8,117
DFLX	2001	4	4	-	4※	-	-	-	-
	2002	（報告なし）	（報告なし）	-	（報告なし）	-	-	-	-
	2003	652	652	-	652※	-	-	-	-
DNFX	2001	4,048	48	-	-	48※	4,000	1,204	2,797
	2002	4,200	-	-	-	-	4,200	1,260	2,940
	2003	3,200	-	-	-	-	3,200	960	2,240
NFLX	2001	47,861	47,861	-	35,052※	12,810	-	-	-
	2002	54,840	54,840	-	45,700※	9,140	-	-	-
	2003	29,796	29,796	-	20,929※	8,867	-	-	-
合計	2001	108,729	85,812	1,442	35,056	49,315	22,917	9,699	13,219
	2002	97,179	77,033	15,090	45,700	16,243	20,146	6,550	13,596
	2003	100,283	75,709	7,663	21,581	46,465	24,574	9,295	15,280
全体に占める割合（%）	2003	100.0	75.5	7.6	21.5	46.3	24.5	9.3	15.2

※の製剤データの単位は kg

2014 年 12 月 15 日 WG 指摘事項

【荒川専門委員】　表 8 の 2002 年の牛の経口剤は、他の年に比べると 10 倍程多いが、何か牛で病気が流行して経口剤の使用量が増えたといったことがあったのか。

→【事務局より】　農林水産省に確認したところ、集計の誤りが判明したため修正しました。

（2）フルオロキノロン系抗菌性物質に関する規制等

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

①従来からの規制等

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

さらに、フルオロキノロン系抗菌性物質は、ヒト用医薬品としてもその重要性が高いことから、動物用医薬品としての承認は、薬剤耐性菌の発現や選択等を防止する観点から、用法・用量において投与期間を最長で 5 日以内に限定するとともに、薬事法に基づく使用上の注意事項として、用法・用量を厳守すること、第二次選択薬として使用すること、感受性を確認した上で適応症の治療に必要な最小限の期間の投与とすること等が規定されている。

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

a. 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。
b. 本剤は第一選択薬が無効の症例のみに限り使用すること。
c. 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。
d. 本剤は定められた用法･用量を厳守すること。なお、用法・用量に定められた期間以内の投与であっても、それを反復する投与は避けること。
e. 本剤の使用に当たっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、適応症の治療上必要な最小限の期間の投与に止めること。
f. 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

②第 1 版の評価を踏まえた規制等

第 1 版（2010 年 3 月）の評価を踏まえ、以下のようなリスク管理措置が実施された（参照 106：追加資料 7)。

a. 承認された適応症の治療に限定した使用や第一次選択薬が無効な症例に限定した使用が行われるように添付文書（使用上の注意）の表記を統一。

b. 従来の JVARM による農場における調査に加えて、と畜場及び食鳥処理場におけるモニタリングを開始。

更に、生産現場における動物用抗菌性物質製剤の使用実態等を踏まえて以下の措置が講じられた。（参照 152、153：追加資料 22、23）

c. 直接の容器等に記載を追加し、第一次選択薬が無効な症例にのみ第二次選択薬として使用することを徹底。

d. 用法及び用量の欄に記載を追加し、投与後一定期間内（3 日程度）に効果判定を実施し、効果がみられない場合には獣医師の判断によって薬剤を変更することを徹底。

e. 製造販売業者が実施するフルオロキノロン剤の適応菌及び公衆衛生上重要な菌種のモニタリングを充実。

また、生産者及び獣医師等によるフルオロキノロン系抗菌性物質製剤を含む動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関して、農林水産省は 2013 年に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」を通知している。（参照 154：追加資料 24）

３．フルオロキノロン系抗菌性物質の海外における評価状況等

（１）米国食品医薬品庁（FDA）における評価事例

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

①カンピロバクターは食品が媒介する胃腸炎の重要な原因菌である。

②ヒトの胃腸炎の経験的治療に対し、フルオロキノロン系抗菌性物質が推奨されている。

③カンピロバクターは家禽等の腸管内に存在し、ERFX を家禽に投与するとフルオロキノロン耐性カンピロバクターの選択が起こる。

④フルオロキノロン耐性カンピロバクターが家禽由来の食肉に存在する場合がある。

⑤家禽に対する ERFX の使用が米国で承認されて以来、フルオロキノロン耐性カンピロバクターによる感染症が増加している。

⑥カンピロバクター感染症に対するフルオロキノロン系抗菌性物質による治療が失敗したり、カンピロバクターにおけるフルオロキノロン耐性率が増加した場合、罹患期間の長期化や合併症のリスクが増加する可能性がある。

（２）欧州医薬品庁（EMA）における評価事例

EMA では、2006 年に家畜に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の使用が、薬剤耐性の発生並びにヒト及び動物の健康に与える影響について、以下のように結論付けられているとともに、今後における活動が提案されている。（参照 6）

①動物に対する（フルオロ）キノロン系抗菌性物質の使用は、動物の病原体及び食品由来人獣共通病原体の薬剤耐性を選択し、動物及びヒトにおけるこれらの細菌による感染症の治療に悪影響を及ぼす可能性がある。

②フルオロキノロン系抗菌性物質は、ヒトの重篤な侵襲性の感染症治療において非常

に重要な抗菌剤であると考えられている。また、これらの主に院内の感染症は動物に関連しない病原体に主に起因している。ヒトの医療においての薬剤耐性問題のほとんどはヒトに対する抗菌剤使用に関連があると考えられる。

③サルモネラやカンピロバクターによる単純性急性胃腸炎に対する抗菌剤治療は推奨されておらず、国によっては禁忌とさえされている。合併症のある場合や患者が危険な状態にある場合におけるサルモネラ感染症の治療に対しては、フルオロキノロン系抗菌性物質が重要である。(フルオロ) キノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性は治療の選択肢に影響するが、セファロスポリン系等の抗菌性物質が代替の抗菌剤として存在する。合併症がある場合や患者が危険な状態にある場合のカンピロバクター感染症の治療には、マクロライド系抗菌性物質（エリスロマイシン、アジスロマイシン）が選択薬として考えられる。

④ナリジクス酸（NA）耐性 *Salmonella* Typhimurium による感染症は、入院や死亡率のリスクを増加させることが報告されている。また、フルオロキノロン系及びマクロライド系抗菌性物質に耐性のカンピロバクターによる感染症は入院や合併症のリスクを増加させることが報告されている。

⑤フルオロキノロン系抗菌性物質は動物においても重要で、価値の高い抗菌剤であり、動物のいくつかの重篤な適応症に対しては、唯一の有効な薬剤である。動物の疾病に対する（フルオロ）キノロン系抗菌性物質の治療効果が減弱又は喪失した場合、いくつかの疾病の治療は困難になり、動物の福祉や公衆衛生に影響し、経済的損失を与える可能性がある。

⑥最近においても、食用動物へのフルオロキノロンの使用条件に関して、EU 諸国で一致した方向性がなかった。国際機関（例えば、WHO、OIE 等）及び規制当局は、ヒト及び動物の病原体における薬剤耐性の出現について懸念している。薬剤耐性菌は動物、畜産物及びヒトの国際的な動きを介して広がりうるため、薬剤耐性問題は国際的に取り組むべき課題である。

⑦サルモネラにおけるフルオロキノロン耐性をモニタリングする場合は、染色体性突然変異によるフルオロキノロン低感受性菌を検出する指標としては、NA を使用するべきである。また、腸内細菌科菌種においてプラスミドを介したキノロン耐性の出現が最近知られてきたため、獲得したキノロン耐性を最適に検出するために、NA に加えてシプロフロキサシン（CPFX）のようなフルオロキノロンの疫学的なカットオフ値を使用するべきである。

⑧カンピロバクターにおけるフルオロキノロン耐性をモニタリングする場合には、NA 又はフルオロキノロン系のいずれかを使用することができる。

⑨抗菌剤の使用及び薬剤耐性の出現に関する利用可能なデータが増えてきているが、依然として、それらのデータを比較し、因果関係等について解釈できるようにデータのハーモナイズを進めることが必要である。

⑩ヒト及び動物に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の使用に関しては、リスク管理の介入が必要である。

⑪今後における活動の提案

- 薬剤耐性を極力選択させない抗菌薬の適正使用方法等の対策について獣医師を啓発するべきである。

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

Ⅲ.　ハザードの特定に関する知見

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

1．対象家畜等におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の生体内薬物動態

【事務局より】薬物動態については、肥料・飼料等専門調査会でご審議頂く ADI の評価書案の記載を参考にする予定です。

（1）吸収･分布（参照 2、7）

フルオロキノロン系抗菌性物質を牛及び豚に投与した場合の血漿中薬物動態パラメーターは、薬剤や供試動物の種類、投与経路、投与量等により異なるが、T_{max} は概ね 1～2 時間、C_{max} は概ね 0.4～5.0 μg/mL であった（表 9）。（参照 8）（参照 103：豚資料 4）

表 9　フルオロキノロン系抗菌性物質投与による血漿中濃度

薬剤名	畜種	投与量 (mg/kg)	投与経路	T_{max} (時間)	C_{max} (μg/mL)	$T_{1/2}$ (時間)
ERFX	牛	2.5	皮下注射	1.7	1.1	5.4
	牛	7.5	皮下注射	6.67	4.97	9.5
	豚	2.5	筋肉注射	1.3	0.8	5.8
	豚	7.5	筋肉注射	4.9	1.459	13.192
	牛	2.5	経口	1.0	1.5	－
OBFX	牛	5.0	筋肉注射	1.0	2.04	－
	豚	5.0	筋肉注射	1.0	2.77	－
DFLX	豚	5.0	経口	1.9	3.5	17.2
DNLX	牛	1.25	筋肉注射	1.0	0.35	3.4
	豚	1.25	筋肉注射	1.0	0.4	7.0
MBFX	牛（反すう開始前）	2.0	筋肉注射	0.71±0.19	1.56±0.29	9.12±1.78
	牛（反すう期）	2.0	筋肉注射	0.79±0.26	1.47±0.35	7.73±1.46

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

表 10　フルオロキノロン系抗菌性物質投与による組織中濃度

薬剤	畜種、投与方法等	組織中濃度（単位：μg/mL、μg/g）

<table>
<tr><td rowspan="2">ERFX</td><td>牛、2.5 mg/kg、筋肉注射</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>1 時間</td><td>4 時間</td><td>12 時間</td></tr>
<tr><td>血清</td><td>0.9</td><td>0.7</td><td>0.08</td></tr>
<tr><td>胆汁</td><td>15.9</td><td>6.9</td><td>2.4</td></tr>
<tr><td>尿</td><td>7.1</td><td>40.6</td><td>8.8</td></tr>
<tr><td>肺</td><td>1.4</td><td>0.9</td><td>0.1</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>3.2</td><td>2.4</td><td>0.4</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>3.4</td><td>3.1</td><td>0.4</td></tr>
<tr><td>腸管リンパ節</td><td>1.0</td><td>0.7</td><td>0.1</td></tr>
<tr><td>腸管壁</td><td>1.1</td><td>0.8</td><td>0.1</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>豚、2.5 mg/kg、筋肉注射</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>1 時間</td><td>4 時間</td><td>8 時間</td><td>24 時間</td></tr>
<tr><td>血清</td><td>0.8</td><td>0.4</td><td>0.2</td><td>0.03</td></tr>
<tr><td>胆汁</td><td>3.9</td><td>4.0</td><td>3.1</td><td>0.5</td></tr>
<tr><td>尿</td><td>11.5</td><td>10.7</td><td>4.5</td><td>0.6</td></tr>
<tr><td>肺</td><td>2.7</td><td>1.0</td><td>0.4</td><td>0.08</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>2.6</td><td>1.1</td><td>0.6</td><td>0.09</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>1.7</td><td>0.7</td><td>0.4</td><td>0.05</td></tr>
<tr><td>リンパ節</td><td>4.1</td><td>1.2</td><td>0.3</td><td>0.1</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td rowspan="2">OBFX</td><td>牛、5 mg/kg、筋肉内投与 1 時間後</td><td>腎臓：9.11～10.6 μg/g、肝臓：2.96～3.16 μg/g、肺：1.62～1.77 μg/g、気管：0.971～1.27 μg/g、鼻粘膜：1.32～1.40 μg/g、筋肉：1.67～1.86 μg/g、小腸：1.28～1.57 μg/g、小腸内容物：2.69～3.50 μg/g、胆汁：2.95～3.19 μg/ mL</td></tr>
<tr><td>豚、5 mg/kg、筋肉内投与</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>1 時間</td><td>3 時間</td><td>6 時間</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>12.4</td><td>10.7</td><td>9.23</td></tr>
<tr><td>小腸内容物</td><td>8.53</td><td>8.95</td><td>6.27</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>5.04</td><td>5.08</td><td>3.27</td></tr>
<tr><td>肺</td><td>2.67</td><td>2.81</td><td>2.08</td></tr>
<tr><td>気管</td><td>1.47</td><td>2.57</td><td>2.16</td></tr>
<tr><td>鼻粘膜</td><td>1.94</td><td>2.22</td><td>1.58</td></tr>
<tr><td>小腸</td><td>2.16</td><td>2.20</td><td>1.72</td></tr>
<tr><td>胆汁</td><td>3.62</td><td>10.8</td><td>4.98</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>DFLX</td><td>豚、10 mg/kg、経口投与 2 時間後</td><td>胆汁：50.7 μg/g、胃：17.0 μg/g、肝臓：15.3 μg/g、小腸：11.3 μg/g、腎臓：10.8 μg/g、脾臓：10.8 μg/g</td></tr>
<tr><td>NFLX</td><td>豚、10 mg/kg、経口投与 1 時間後</td><td>小腸：28.39 μg/mL、腎臓：6.95 μg/mL、肝臓：6.59 μg/mL、心臓：2.17 μg/mL、肺：1.98 μg/mL</td></tr>
<tr><td rowspan="2">MBFX</td><td>牛(反すう開始前)、2 mg/kg/日、静脈内投与（3 日間）</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>4 時間</td><td>26 時間</td><td>50 時間</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>2.72</td><td>0.49</td><td>0.28</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>5.32</td><td>1.19</td><td>0.53</td></tr>
<tr><td>肺</td><td>2.26</td><td>0.41</td><td>0.21</td></tr>
<tr><td>筋肉</td><td>2.66</td><td>0.41</td><td>0.23</td></tr>
<tr><td>腎脂肪</td><td>1.21</td><td>0.15</td><td>－</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>牛(反すう開始前)、2 mg/kg/日、筋肉内投与 2 時間後</td><td>肝臓：2.79 μg/g、腎臓：5.99 μg/g、肺：1.77 μg/g、筋肉：1.78 μg/g、最終投与部位筋肉：93.99 μg/g、脂肪：1.59 μg/g、胆汁：2.52 μg/g、心臓：2.14 μg/g</td></tr>
</table>

2014 年 12 月 15 日 WG 指摘事項

【田村専門委員】　今回の製剤（エンロフロキサシンを豚に 7.5 mg/kg 体重、筋肉内投与）の組織中分布のデータがあるはずなので、追記すること。

→【事務局より】　本製剤の生体内動態については、「『バイトリル 10%注射液』（前回評価した製剤）の試験結果を利用することが可能」とされており、豚に 7.5 mg/kg を筋肉内投与した場合の組織中分布のデータはございません。（豚資料 4、p. 60）農林水産省の審査においても、投与量が異なるだけであり、組織への分布が大きく異なるとは考え難く、また、可食臓器への分布については残留試験で確認できることから、当該データは不要と判断しているところです。

今回の製剤の薬物動態関係の記載については、今後、肥料・飼料等調査会での審議を踏まえて整理させていただく予定です。

（2）代謝･排泄（参照 2、7）

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

表 11　フルオロキノロン系抗菌性物質における代謝･排泄

薬剤	畜種、投与方法等	代謝･排泄
ERFX	ラット、5 mg/kg、経口投与	・血中濃度は投与後 1 時間以内に最高値 570 μg/mL に達し、生物学的利用率は 75.3 %、半減期は 11.7 時間であった。 ・投与 24 時間後までに胆汁中に 39.5 %が排泄され、残りは尿中に排泄された。 ・尿中からは未変化体及びそのグルクロン酸抱合体として約 60 %、主要代謝物である脱エチル体として 20～30 %が回収された。
OBFX	牛、詳細不明	・尿中代謝物は OBFX のグルクロン酸抱合体及び 7 位ジメチルピペラジニル基の 4-ヒドロキシ体（N-ヒドロキシ体）が同定され、それぞれ約 1 %及び約 5 %認められた。 ・筋肉内投与による尿中排泄率は投与 72 時間後で投与量の 37.3 %で、糞中排泄率は 5.46 %であった。
	豚、[14C]-OBFX を使用	・尿中代謝物は OBFX のグルクロン酸抱合体で、約 7 %認められた。 ・筋肉内投与した時の尿中排泄率は投与 72 時間後では投与量の 71.1～82.5 %で、糞中排泄率は 9.12～8.3 %であった。
DFLX	イヌ、10 mg/kg、強制経口投与、[14C]-DFLX を使用	・糞尿における未変化体と各代謝物を調査した結果、糞尿の合計では、未変化体が 64.5 %で最も多く、グルクロン酸抱合体 12.4 %、N-デスメチルジフロキサシン 11.6 %の順に多かった。 ※N-デスメチルジフロキサシン（サラフロキサシン）の抗菌活性は、ほとんどの菌種に対して、DFLX よりも低いとの報告がある。
	豚、10 mg/kg、経口投与	・投与後 120 時間までに糞中にその 61.3 %が排泄された。尿中への排泄は少なく、投与後 120 時間で全体の 12.5 %であった。
NFLX	ラット及びマウス、50mg/kg､経口投与	・投与後 96 時間の尿中回収率は、マウス、ラットでそれぞれ 6.1 %、8.4 %で、糞中回収率はそれぞれ 91.4 %、85.4 %であった。
	豚、10 mg/kg、強制経口投与	・投与 1、2、4 時間後の各組織における NFLX 未変化体及び代謝物の濃度を測定した結果、代謝物として、3-オキソ体、エチレンジアミン体、アセチルエチレンジアミン体、アセチル体、ホルミル体及びアミノ体が検出された。 ・小腸内容物及び小腸については､投与 1 時間後の濃度がそれぞれ 202.69 μg/g、28.39 μg/g と、他の臓器と比較して高い値を示したが、投与 4 時間後の濃度はそれぞれ 11.7 μg/g、1.73 μg/g と急速に消失し、蓄積する傾向は認められなかった。
MBFX	搾乳牛、2 mg/kg、皮下投与(1 日 1 回、5 日間）、[14C]-MBFX を使用	・投与量を 100 %とすると、代謝及び排泄は以下のように推定された。 ① 尿：41～47 %（MBFX：40～46 %、MBFX N-オキシド：≦0.5 %、MBFX 抱合体：≦0.4 %） ② 糞：43～51 %（MBFX：42～51 %） ③ 乳汁：0.1 %（MBFX：0.1 %、MBFX N-オキシド：0.001 %、デメチル MBFX：0.01 %）
	牛（反芻開始前)、皮下投与、[14C]-MBFX を使用	・投与量を 100 %とすると、代謝及び排泄は以下のように推定された。 ① 尿：72～81 %（MBFX：65～78 %､MBFX N-オキシド：2.0 %、MBFX 抱合体：2.0 %） ② 糞：5～13 %（MBFX：4～12 %、その他：≦0.3 %、極性物質：≦0.5 %）

（3）残留（参照 2、7）

フルオロキノロン系抗菌性物質を牛及び豚に投与した際の各組織の残留濃度は、薬剤や供試動物の種類、投与経路、投与量等により異なるが、概ね 3～22 日で検出限界未満となった（表 12～13）。（参照 8~10、13、15~19）（参照 103：豚資料 4）

表 12　フルオロキノロン系抗菌性物質の残留

薬剤	畜種、投与方法等	残留
ERFX	牛、5 及び 10 mg/kg、皮下投与（5 日間）	・5 mg/kg 投与群において、投与 7 日後には最終投与部位を除く分析対象で、14 日後には全分析対象で検出限界未満（＜0.01 μg/g）となった。10 mg/kg 投与群では、投与 7 日後には全分析対象で検出限界未満（＜0.01 μg/g）となった。 ・小腸：投与 1 日後において、5 mg/kg 投与群の ERFX は＜0.01～0.21 μg/g、CPFX は＜0.01～0.18 μg/g であり、10 mg/kg 投与群の ERFX は 0.04～0.24 μg/g、CPFX は 0.05～0.30 μg/g であったが、いずれも投与 7 日後には検出限界未満（＜0.01 μg/g）となった。
ERFX	泌乳牛、5 及び 10 mg/kg、皮下投与（5 日間）	・乳汁中の ERFX は、5 mg/kg 投与群では投与 36 時間後に、10 mg/kg 投与群では投与 72 時間後には検出限界未満となった。 ・乳汁中の CPFX は、5 mg/kg 投与群では投与 72 時間後に、10 mg/kg 投与群では投与 108 時間後には検出限界未満となった。
ERFX	牛、7.5 及び 15 mg/kg、皮下投与（単回）	・7.5 mg/kg 及び 15 mg/kg 投与群において、投与 7 日後には肝臓及び注射部位直下筋肉を除き検出限界未満（＜0.01 μg/g）となった。投与 10 日後以降は、全分析対象において検出限界未満（＜0.01 μg/g）となった。 ・小腸：投与 1 日後において、7.5 mg/kg 投与群の ERFX は 0.19～0.58 μg/g、CPFX は 0.15～0.20 μg/g で、15 mg/kg 投与群の ERFX は 1.1～2.9 μg/g、CPFX は 0.46～0.75 μg/g であったが、いずれも投与 7 日後には検出限界未満（＜0.01 μg/g）となった。
ERFX	豚、5 及び 10 mg/kg、筋肉内投与（5 日間）	・5 及び 10 mg/kg 投与群において、投与 7 日後には肝臓を除く分析対象で、投与 14 日後には全分析対象で検出限界未満（＜0.01 μg/g）となった。 ・小腸：投与 1 日後において、5 mg/kg 投与群の ERFX は 0.02～0.24 μg/g、CPFX は＜0.01～0.03 μg/g、10 mg/kg 投与群の ERFX は 0.07～0.31 μg/g、CPFX は 0.04～0.06 μg/g であったが、いずれも投与 7 日後には検出限界未満（＜0.01 μg/g）となった。
ERFX	牛、5 及び 10 mg/kg、経口投与（5 日間）	・5 mg/kg 投与群において、投与 7 日後には肝臓を除く分析対象で 0.04 μg/g 以下となった。5 及び 10 mg/kg 投与群において、投与 21 日後には全分析対象で検出限界未満（＜0.01 μg/g）となった。 ・小腸：投与 6 時間後において、5 mg/kg 投与群の ERFX は 0.74～1.3 μg/g、CPFX は 0.39～0.59 μg/g で、10 mg/kg 投与群の ERFX は 3.03 μg/g、CPFX は 1.28 μg/g であった。投与 7 日後では、5 mg/kg 投与群の ERFX 及び CPFX は＜0.01～0.04 μg/g で、10 mg/kg 投与群の ERFX は 0.02 μg/g、CPFX は＜0.01～0.01 μg/g となった。5 及び 10 mg/kg 投与群ともに、ERFX は投与 21 日後に、CPFX は投与 14 日後には検出限界未満（＜0.01 μg/g）となった。
ERFX	豚、7.5 mg/kg、筋肉内投与	・48 時間間隔で 2 回投与した。 ・最終投与 7 日後には、腎臓と注射部位筋肉を除く分析対象組織（筋肉、肝臓、脂肪及び小腸）で定量限界値以下（＜0.01 μg/g）となった。

1　表 13　フルオロキノロン系抗菌性物質の残留

薬剤	畜種、投与方法等	残留
OBFX	牛、5 及び 10 mg/kg、筋肉内投与（5 日間）	・5 及び 10 mg/kg 投与群ともに、最終投与 14 日後には、全ての組織で検出限界未満（＜0.02 μg/g）となった。 ・小腸：投与 1 日後、5 mg/kg 投与群では 0.02～0.03 μg/g、10 mg/kg 投与群では 0.07～0.11 μg/g が検出された。5 mg/kg 投与群では、投与 3 日後には検出限界未満（＜0.02 μg/g）となり、10 mg/kg 投与群では、投与 7 日後には検出限界未満（＜0.02 μg/g）となった。
OBFX	搾乳牛、5 及び 10 mg/kg、筋肉内投与（5 日間）	・乳汁では、最終投与 54～57 時間後には検出限界未満（＜0.02 μg/g）となった。
OBFX	豚、5 及び 10 mg/kg、筋肉内投与（5 日間）	・5 mg/kg 投与群では最終投与 7 日後に、10 mg/kg 投与群では最終投与 10 日後には全分析対象で検出限界未満（＜0.02 μg/g）となった。 ・小腸：投与 1 日後、5 mg/kg 投与群では 0.04～0.21 μg/g、10 mg/kg 投与群では 0.05～0.24 μg/g が検出された。両群ともに、投与 3 日後には検出限界未満（＜0.02 μg/g）となった。
OBFX	豚、5 及び 10 mg/kg、飲水投与（3 日間）	・5 及び 10 mg/kg 投与群とも最終投与 6 日後に全分析対象で検出限界未満（＜0.02 μg/g）となった。 ・小腸：投与 1 日後、5 mg/kg 投与群では 0.06～0.30 μg/g、10 mg/kg 投与群では 0.17～0.18 μg/g が検出された。両群ともに、投与 6 日後には検出限界未満（＜0.02 μg/g）となった。
DFLX	豚、5 及び 10 mg/kg、飲水投与（3 日間）	・両群とも投与 5 日後に全分析対象で検出限界未満（＜0.02 μg/g）となった。 ・小腸：投与 1 日後、5 mg/kg 投与群では 0.02～0.32 μg/g、10 mg/kg 投与群では 0.03～0.75 μg/g が検出された。両群ともに、投与 5 日後には検出限界未満（＜0.02 μg/g）となった。 ・代謝物である N-デスメチルジフロキサシンは、投与 3 日後に全分析対象で検出限界未満（＜0.02 μg/mL）となり、小腸においては、投与 1 日後には検出限界未満（＜0.02 μg/mL）となった。
DNFX	牛、1.25 及び 3.75 mg/kg、筋肉内投与（3 日間）	・両群とも最終投与 48 時間後に検出限界未満（＜0.05 μg/g）となった。 ・小腸：投与 2 時間後、1.25 mg/kg 投与群では 0.94 μg/g、3.75 mg/kg 投与群では 2.5 μg/g が検出された。両群ともに、投与 48 時間後以降、検出限界未満（＜0.05 μg/g）となった。
DNFX	搾乳牛、5 mg/kg、筋肉内投与（3 日間）	・乳汁では、最終投与 36 時間後には検出限界未満となった。
DNFX	豚、1.25 及び 3.75 mg/kg、筋肉内投与（3 日間）	・両群とも最終投与 22 日後までに検出限界未満（＜0.05 μg/g）となった。 ・小腸：投与 2 時間後、1.25 mg/kg 投与群では 0.76～0.78 μg/g、3.75 mg/kg 投与群では 1.9～2.2 μg/g が検出された。1.25 mg/kg 投与群では投与 1 日後までに、3.75 mg/kg 投与群では投与 22 日後までには検出限界未満（＜0.05 μg/g）となった。
NFLX	豚、10 及び 20 mg/kg、混餌投与（5 日間）	・10 mg/kg 投与群では最終投与 3 日後までに、20 mg/kg 投与群は最終投与 5 日後までには検出限界未満（＜0.02 μg/mL、μg/g）となった。
MBFX	豚、2 mg/kg、筋肉内投与（5 日間）	・最終投与 3 日後までには、全分析対象において定量限界未満（＜0.02 μg/g）となった。 ・小腸：最終投与 12 時間後に 0.39～0.44 μg/g、最終投与 1 日後に 0.09～0.20 μg/g が検出され、最終投与 3 日後には定量限界未満（＜0.02 μg/g）となった。

2

3

２．フルオロキノロン系抗菌性物質における抗菌活性の作用機序

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

フルオロキノロン系を含むキノロン系抗菌性物質の標的酵素に対する阻害活性は、大腸菌においては、トポイソメラーゼ IV よりも DNA ジャイレースに対する方が強く、ブドウ球菌においては、DNA ジャイレースよりもトポイソメラーゼ IV に対する方が強く、グラム陰性菌とブドウ球菌におけるキノロン系抗菌性物質の第 1 標的酵素は異なると報告されている。（参照 20）

~~また、腸内細菌科菌種の接合伝達性プラスミド上に、キノロン系抗菌性物質による DNA ジャイレース阻害を抑制しうるタンパク質 QnrA（218 アミノ酸）をコードしている遺伝子（*qnrA*）が存在している。QnrA は、既知の McbG 及び MfpA と約 20%の相同性を示し、CPFX による DNA ジャイレース阻害を抑制することが明らかにされている。現在までに、QnrA 以外に、QnrS、QnrB、QnrC、QnrD などの類似タンパクが発見されている。腸内細菌科菌種は本来キノロン感受性が非常に高く、QnrA タンパクなどの産生のみでは臨床上耐性とはならないが、標的酵素変異等と相加的に働いた場合、耐性株の出現を助長する可能性がある。（参照 49）~~ 荒川専門委員修文（p. 39、５．（３）へ移動）

専門委員コメント荒川専門委員

32 ページの作用機序の文中には QnrA の記載はなじまないと思いますので、39 ページに移し、記載を統合したほうが良いと思います。

→【事務局より】頂いたご修文（p. 32、9～16 行目の記載と p. 39、36～38 行目の記載と統合したもの）を p. 39、39 行目～p. 40、7 行目に記載しました。

（１）標的酵素である DNA ジャイレースに対する作用機序

DNA ジャイレースは、*gyrA* 遺伝子にコードされているサブユニット A の 2 分子と *gyrB* 遺伝子にコードされているサブユニット B の 2 分子からなる酵素であり、DNA の高次（立体）構造を変化させ、DNA の複製、転写、組換え、修復等の重要な役割を担っている。抗菌活性の作用機序としては、キノロン系抗菌性物質が DNA ジャイレースによって切断された 2 本鎖 DNA の切断面にはまり込み、DNA 鎖の再結合を阻害することによって抗菌力を発揮するというモデルが提唱されている。（参照 20）

（２）標的酵素であるトポイソメラーゼⅣに対する作用機序

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

３．フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル及び感受性分布

（１）抗菌スペクトル

フルオロキノロン系抗菌性物質は、グラム陽性球菌や陰性菌、さらには結核菌やマイコプラズマ、クラミジア等の病原微生物に対し殺菌的に作用し、その抗菌スペクト

1　　ルは表 14 のとおりである。　（参照 9~11、21、22）
2
3　表 14　フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル

種類	菌種	菌株名	MIC(μg/mL)
ERFX	*Staphylococcus aureus*	209P JC-1	0.1
	Staphylococcus epidermidis	ATCC 122228	0.2
	Enterococcus faecalis	ATCC 19433	1.6
	Pasteurella multocida	B-48	0.8
	Bacillus subtilis	ATCC 6633	0.8
	Escherichia coli	NIHJ	0.1
	Salmonella Typhimurium	LT-2	0.4
	Klebsiella pneumoniae	501	0.2
	Shigella flexneri 2a	5503	0.1
	Proteus mirabilis	IFO 3849	0.2
	Pseudomonas aeruginosa	2063	3.13
OBFX	*S. aureus*	209P JC-1	0.39
	S. epidermidis	8	0.39
	E. faecalis	2473	3.13
	B. subtilis	PCI 219	0.1
	E. coli	NIHJ JC-2	0.05
	Salomonella Typhimurium	S-9	0.05
	K. pneumoniae	13	0.2
	Proteus vulgaris	OX 19	0.05
	P. aeruginosa	Tsuchijima	1.56
DFLX	*S. aureus*	209P JC-1	0.39
	S. epidermidis	Kawamura	0.2
	E. faecalis	CN-478	3.13
	B. subtilis	ATCC 6633	0.1
	E. coli	NIHJ JC-2	0.39
	S. Typhi	T-58	0.39
	K. pneumoniae	PCI-602	0.78
	P. mirabilis	TU-1698	0.78
	P. aeruginosa	TU-408	0.78
DNFX	*S. aureus*	209P	0.2
	E. coli	NIHJ JC-2	0.05
	Clostridium perfringens	NCTC 3181	0.39
DNFX (牛由来)	*Haemophilus somnus* (*Histophilus somni*)	#308	0.025
	Pasteurella haemolytica (*Mannheimia haemolytica*)	5903	0.1
	Pasteurella. multocida	5901	0.05
	Clostridium. septicum	5881	0.78
	Mycoplasma bovis	Donetta	0.78
	Mycoplasma bovigenitalium	PG11	0.78
	Mycoplasma bovirhinis	PG43	1.56
DNFX (豚由来)	*E. coli*		0.05～0.1
	Salmonella spp.		0.10～0.20
	Haemophilus parasuis		0.1

	Actinobacillus pleuropneumoniae		0.1	
	P. multocida		0.0125～0.025	
	Bordetella bronchiseptica		1.56～3.13	
	Mycoplasma hyopneumoniae		0.05	
	Treponema hyodysenteriae		6.25	
NFLX	*S. aureus*	FDA209P JC-1	0.39	
	E. coli	NIHJ JC-2	0.1	
	K. pneumoniae	PCI-602	0.025	
	B. subtilis	ATCC 6633	0.2	
	S. Typhimurium	IID 971	0.1	
	S. Typhi	901	0.05	
	Salmonella Enteritidis	G14	0.05	
	P. mirabilis	IFO 3849	0.2	
	P. aeruginosa	PAO1	0.78	
			MIC_{50}	MIC_{90}
MBFX	*E. coli*		0.03	0.03
	Klebsiella spp.		0.03	0.1
	S. Typhimurium		0.06	－
	Proteus spp.		0.03～0.06	－
	Pasteurella spp.		0.08	－
	Haemophilus spp.		0.025	0.025
	P. aeruginosa		0.33～0.78	3.13
	B. bronchiseptica		0.8	－
	Campylobacter jejuni		0.2	0.78
	Staphylococcus spp.		0.39～0.77	0.39
	Enterococcus spp.		1.56～6.25	3.13～12.5
	Clostridium spp.		3.7	－
	M. bovis		0.5	－
	M. bovirhinis		0.125	－
	Mycoplasma gallisepticum		0.09	－
	Mycoplasma synoviae		1	－

()内は現在の分類名

（2）家畜の病原菌におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC 分布

家畜の病原菌に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC は、表 15 のとおりである。（参照 7、8、10）

今回の評価に当たって提出された、豚胸膜肺炎由来 *Actinobacillus pleuropneumoniae* 19 株（2010 年分離）に対する ERFX の MIC_{50} 及び MIC_{90} は、それぞれ≦0.125 μg/mL であった。（参照 103：豚資料 4）

表 15　家畜の病原菌に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC

種類	由来	菌種	MIC_{50}(μg/mL)	MIC_{90}(μg/mL)
ERFX	牛	*P. multocida*	0.025	0.1
	牛	*E. coli*	0.05	0.05
	牛	*M. bovis*	0.2	0.39
	牛	*M. bovirhinis*	0.1	0.39

	牛	*Ureaplasma diversum*	0.39	0.78
	豚	*A. pleuropneumoniae*	0.05	0.1
	豚	*P. multocida*	0.025	0.025
	豚	*E. coli*	0.025	0.39
OBFX	牛	*P. multocida*	－	0.05
	牛	*P. haemolytica* (*M. haemolytica*)	－	0.05
	牛	*E. coli*	－	0.2
	牛	*M. bovirhinis*	－	0.1
	豚	*A. pleuropneumoniae*	－	0.1
	豚	*P. multocida*	－	0.0125
	豚	*E. coli*	－	0.2
	豚	*M. hyopneumoniae*	－	0.1
DFLX	豚	*A. pleuropneumoniae*（1 型）	－	0.05
	豚	*A. pleuropneumoniae*（2 型）	－	0.05
	豚	*A. pleuropneumoniae*（5 型）	－	0.025
	豚	*P. multocida*（A 型）	－	0.05
DNFX	牛	*P. multocida*	0.05	0.1
	牛	*M. haemolytica*	0.2	0.2
	牛	*M. bovis*	0.78	0.78
	豚	*A. pleuropneumoniae*	0.1	0.2
	豚	*P. multocida*	0.05	0.1
	豚	*H. parasuis*	0.1	1.56
NFLX	豚	*E. coli*	0.2	－
	豚	*A. pleuropneumoniae*	0.1	－
	豚	*P. multocida*	0.39	－
MBFX	牛	*P. multocida*	＜0.06	＜0.06
	牛	*M. haemolytica*	＜0.06	＜0.06
	牛	*M. bovis*	1	2
	豚	*A. pleuropneumoniae*	＜0.06	＜0.06
	豚	*P. multocida*	＜0.06	＜0.06
	豚	*M. hyopneumoniae*	0.5	2

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

大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターにおけるフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC は、表 16 及び 17 のとおりである。（参照 3、7、23~26）（参照 111：豚資料 10）

表 16　大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターに対するフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC（1999～2004 年）

種類	由来	菌種	MIC_{50}(μg/mL)	MIC_{90}(μg/mL)
ERFX	家畜	*E. coli*	≦0.125	0.25
	家畜	*Salmonella* spp.	≦0.125	≦0.125

	家畜	*Campylobacter* spp.	＜0.125	4
OBFX	牛	*E. coli*	≦0.06	0.125
	豚	*E. coli*	≦0.06	1
	豚	*S.* Typhimurium	≦0.06	1
	豚	*Campylobacter* spp.	4	32
DFLX	－	*E. coli*	0.12	0.25
	－	*Salmonella* spp.	0.25	0.25
	－	*C. jejuni*	0.25	0.5
	－	*Campylobacter coli*	0.125	0.25
DNFX	牛	*E. coli*	≦0.063	64
	牛	*Campylobacter* spp.	4	16
	豚	*E. coli*	≦0.063	64
	豚	*S.* Typhimurium	－	≦0.063
	豚	*Campylobacter* spp.	2	16
NFLX	豚	*E. coli*	＜0.06	0.5
	豚	*Salmonella* spp.	＜0.06	1
	豚	*Campylobacter* spp.	8	32
MBFX	牛	*E. coli*	＜0.06	＜0.06
	牛	*Campylobacter* spp.	＜0.06	8
	豚	*E. coli*	＜0.06	0.25
	豚	*Salmonella* spp.	＜0.06	0.5
	豚	*Campylobacter* spp.	4	8

表 17　牛及び豚由来大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターに対する ERFX 又は CPFX の MIC（2005～2013 年）

	E. coli		*Salmonella* spp.		*Campylobacter* spp.	
	MIC 最小値 (μg/mL)	MIC 最高値 (μg/mL)	MIC 最小値 (μg/mL)	MIC 最高値 (μg/mL)	MIC 最小値 (μg/mL)	MIC 最高値 (μg/mL)
2005	≦0.125	≧32	≦0.125	0.25	≦0.125	16
2006	≦0.125	≧32	≦0.125	≦0.125	≦0.125	8
2007	≦0.125	8	≦0.125	≦0.125	≦0.125	64
2008	≦0.125	16	0.031	1	0.06	16
2009	≦0.125	64	≦0.125	1	≦0.03	16
2010*	≦0.03	>4	≦0.03	1	0.06	32
2011*	≦0.03	8	≦0.03	1	0.06	64
2012*	≦0.03	8	≦0.03	1	≦0.03	64
2013*	≦0.03	8	≦0.03	0.5	0.06	128

*：2010 年以降は ERFX に代わって CPFX が用いられている。

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

動物用医薬品として使用されているフルオロキノロン系抗菌性物質は前述のとおりであるが、その中で、動物用及びヒト用に共通しているフルオロキノロン系抗菌性物質は

OFLX（鶏に使用する製剤が承認されている。）及び NFLX（豚及び鶏に使用する製剤が承認されている。）である。また、ヒト用抗菌性物質として使用されているレボフロキサシン（LVFX）は OFLX の光学異性体、CPFX は動物用として使用されている ERFX の代謝物であり、構造が非常に類似している（表 18、19）。

その他、ヒト用医薬品として使用されているフルオロキノロン系抗菌性物質としては、2014 年 11 月の時点で塩酸モキシフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン、プルリフロキサシン等がある。

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

また、フルオロキノロン系抗菌性物質は、「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」（2006 年 4 月 13 日食品安全委員会決定(2014 年 3 月改正)。以下、「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。）において、ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である又は代替薬がほとんどないという理由から、「Ⅰ：きわめて高度に重要」とランク付けされている。（参照 27）

表 18　ヒト用フルオロキノロン系抗菌性物質（OFLX 及び LVFX）の概要

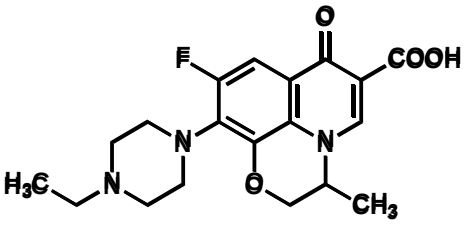
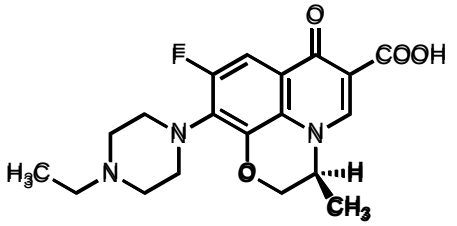
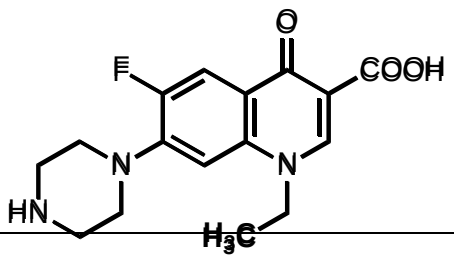
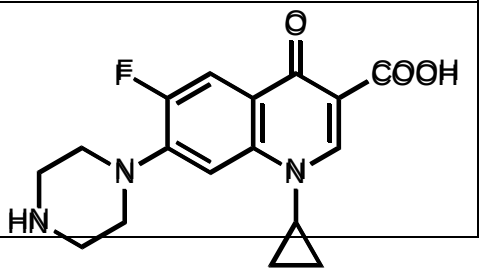
一般名	オフロキサシン（OFLX）	レボフロキサシン（LVFX）
構造式		
分子式	$C_{18}H_{20}FN_3O_4$	$C_{18}H_{20}FN_3O_4$
概要	動物用及びヒト用として使用	オフロキサシンの光学異性体
適応症	感染性腸炎、腸チフス、パラチフス　等	感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、炭疽、ブルセラ症、ペスト　等
用法･用量	成人に対して、OFLX として 1 日 300～600 mg を 2～3 回に分割して経口投与する。なお、感染症の種類及び症状により適宜増減する。	成人に対して、LVFX として 1 回 100 mg を 1 日 2～3 回経口投与する。感染症の種類及び症状により適宜増減するが、重症又は効果不十分と思われる症例には LVFX として 1 回 200 mg1 日 3 回経口投与する。

表 19　ヒト用フルオロキノロン系抗菌性物質（NFLX 及び CPFX）の概要

一般名	ノルフロキサシン（NFLX）	シプロフロキサシン（CPFX）
構造式		

分子式	$C_{16}H_{18}FN_3O_3$	$C_{17}H_{18}FN_3O_3$
概要	動物用及びヒト用として使用	エンロフロキサシンの代謝物
適応症	感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、炭疽　等	感染性腸炎　等
用法･用量	NFLX として、通常、成人 1 回 100～200 mg を 1 日 3～4 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。	CPFX として、通常、成人 1 回 100～200 mg を 1 日 2～3 回経口投与する。なお、感染症の種類及び症状に応じ適宜増減する。

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

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

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

①　DNA ジャイレースの変異による耐性

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

大腸菌以外のブドウ球菌、肺炎球菌、緑膿菌、結核菌、淋菌等でもキノロン耐性遺伝子の変異部位が明らかにされており、大腸菌のものと極めて類似していると報告されている。（参照 20）

②　トポイソメラーゼⅣの変異による耐性

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

高度耐性化したブドウ球菌の遺伝子解析によると、第 1 段階で *parC* (*grlA*) 遺伝子に変異が起こり、第 2 段階で *gyrA* 遺伝子、第 3 段階で再び *parC* (*grlA*) 遺伝子第 4 段階で *gyrA* 遺伝子に点変異が認められ、これら遺伝子の 2 サイクルに及ぶ標的酵素の変異が、キノロン耐性の高度化に関与していると報告されている。（参照 20）

フルオロキノロン耐性及び低感受性大腸菌について、キノロン耐性決定領域

（Quinolone Resistance Determining Regions：QRDR）と呼ばれる部位の変異の有無について検討した結果、フルオロキノロン耐性菌はいずれも *gyrA* 及び *parC* に変異が認められた。このため、高度耐性化するには *gyrA* 及び *parC* の部位の変異が必要であると確認された。（参照 107：追加資料 8(鶏 FQ 参照 27)）

一方、カンピロバクターは、GyrA の QRDR における一か所の変異で、フルオロキノロン剤耐性を獲得する。このことについては、カンピロバクターが、遺伝子修復酵素を欠いていることとの関連も示されている。これらは、カンピロバクターが、サルモネラや大腸菌に比べて、容易にフルオロキノロン耐性を獲得する要因と考えられている。（参照 108、109：追加資料 9、10(鶏 FQ 参照 15、16)）（参照 110：追加資料 3）

③ 標的酵素の変異によるキノロン耐性の遺伝学的情報（参照 28、29）

標的酵素の変異によるキノロン耐性は、大腸菌及びサルモネラでは、主に DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV の変異であり、トポイソメラーゼ IV が存在しないと考えられているカンピロバクターでは、DNA ジャイレースの変異であると考えられている。（参照 28、29）

（２）膜透過性の変化によるキノロン耐性

① 薬剤の取り込み低下による耐性

大腸菌 K-12 株における NFLX 及び CPFX 耐性変異株の解析から、菌体内に物質を取込むための透過孔であるポーリンを形成する外膜タンパク質 OmpF の減少やリポ多糖体の変異が、これらの変異株におけるキノロン系抗菌性物質の外膜透過性を低下させ、キノロン耐性に関与することが報告されている。（参照 20）

② 薬剤の排出亢進による耐性

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

（３）伝達性キノロン耐性遺伝子

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

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

キノロン系抗菌性物質による DNA ジャイレース阻害を抑制しうるタンパク質 QnrA（218 アミノ酸）をコードしている遺伝子（qnrA）は伝達性のプラスミド上に存在しており、QnrA は、DNA ジャイレース、DNA 鎖、キノロン系抗生物質の３者

の相互作用を何らかの形でブロックし、キノロン耐性を発現しているものと考えられている。（参照 20、30）QnrA は、既知の McbG 及び MfpA と約 20%の相同性を示し、CPFX による DNA ジャイレース阻害を抑制することが明らかにされている。現在までに、QnrA 以外に、QnrS、QnrB、QnrC、QnrD などの類似タンパクが発見されている。腸内細菌科菌種は本来キノロン感受性が非常に高く、QnrA タンパクなどの産生のみでは臨床上耐性とはならないが、標的酵素変異等と相加的に働いた場合、耐性株の出現を助長する可能性がある。（参照 49）荒川専門委員修文

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

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

６．ハザードの特定に係る検討

（１）感染症病原菌について

ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症として、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成 10 年法律第 114 号。以下「感染症法」という。）に基づく一類から五類までの感染症及び国立感染症研究所により主要な腸管感染症（食中毒を含む。）として定義、公表されている感染症のうち、病原体が細菌であり、フルオロキノロン系抗菌性物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症を抽出し、その概要や発生状況等を表 20、21 にまとめた。なお、カンピロバクター感染症及び腸管出血性大腸菌以外の病原性大腸菌による腸管感染症については、フルオロキノロン系抗菌性物質は治療薬として推奨されていないが、国内における食中毒の発生動向を踏まえてハザードの特定に係る検討対象とした。（参照 33、34）（参照 149：追加資料 19）

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

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

なお、腸管出血性大腸菌以外の「その他の病原大腸菌」による食中毒については、牛及び豚由来食品を原因とする事例の報告はない。（参照 172：机上配付資料 1-5）

1

2014 年 12 月 15 日 WG 指摘事項

【豊福専門委員】　豚について VTEC 以外のその他の大腸菌で食中毒が起きているかどうか確認しておいたほうがよい。

【荒川専門委員】　VTEC も含めて広く大腸菌全般について評価した結果、それほどリスクとして考える必要がないということであれば、病原性の強い VTEC、EHEC をハザードとすればよいし、やはり影響がありそうだということであれば、少し広げて評価したほうがよいのではないか。そういうことをここで検討し、議事録に残しておいたほうがよい。

→【事務局より】　表 21（p. 43）に食中毒統計による「その他の病原大腸菌」の患者数を記載し、24 行目から、ハザードの特定に当たる検討について記載しました。

2

3　表 20　ハザードの特定に係る検討表（感染症発生動向調査）

類別	疾患名	細菌名	報告数※		代替物質	感染症の概要及び背景
一類	ペスト	*Yersinia pestis*	2002	0	アミノ配糖体（ストレプトマイシン、ゲンタマイシン）、テトラサイクリン系、クロラムフェニコール	本症の主な伝播ルートはノミやエアロゾル、感染したヒト又は感染動物(げっ歯類)との直接的な接触によるもので、家畜が媒介する例は開発途上国においても非常に稀である。
			2003	0		
			2004	0		
			2005	0		
			2006	0		
			2007	0		
			2008	0		
			2009	0		
			2010	0		
			2011	0		
			2012	0		
			合計	0		
三類	細菌性赤痢	*Shigella dysenteriae*、*S. flexneri*、*S. boydii*、*S. sonnei*	2002	699	ホスホマイシン	本症の主な感染源はヒトで、患者や保菌者の糞便、それらに汚染された手指、食品、水、ハエ、器物を介して直接又は水系により間接的に感染する。
			2003	473		
			2004	604		
			2005	553		
			2006	490		
			2007	452		
			2008	320		
			2009	181		
			2010	235		
			2011	300		
			2012	214		
			合計	4,521		
三類	腸チフス	*S.* Typhi	2002	62	第三世代セファロスポリン	本症の起因菌は宿主特異性があり、感染源はヒトに限られ、ヒトの糞便で汚染された食物や水が本症を媒介する。
			2003	63		
			2004	67		
			2005	50		
			2006	72		
			2007	47		
			2008	57		
			2009	29		
			2010	32		
			2011	21		
			2012	36		
			合計	536		

三類	パラチフス	*S.* Paratyphi A	2002	35	第三世代セファロスポリン	本症の起因菌は宿主特異性があり、感染源はヒトに限られ、ヒトの糞便で汚染された食物や水が本症を媒介する。
			2003	44		
			2004	91		
			2005	20		
			2006	26		
			2007	22		
			2008	27		
			2009	27		
			2010	21		
			2011	23		
			2012	24		
			合計	360		
三類	コレラ	*Vibrio cholerae* O1 及び O139 のうちコレラ毒素産生性菌	2002	51	テトラサイクリン系、エリスロマイシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤	本症は代表的な経口感染症の 1 つであるが、最近の日本では輸入感染症として発見されることが多い。起因菌で汚染された水や食物を摂取することによって感染するが、日本での報告例は少なく、輸入魚介類等の汚染が原因であると考えられる。
			2003	24		
			2004	86		
			2005	56		
			2006	45		
			2007	13		
			2008	45		
			2009	16		
			2010	11		
			2011	12		
			2012	3		
			合計	362		
三類	腸管出血性大腸菌感染症	Enterohemorrhagic *E. coli*	2002	3,183	ホスホマイシン、カナマイシン	本症はベロ毒素産生性の腸管出血性大腸菌で汚染された食物等の経口摂取、すなわち汚染畜水産食品、生肉又は加熱不十分な食肉からの腸管感染が主体である。本症はヒトからヒトへの二次感染も問題となり、重症かつ公衆衛生上問題となりうる感染症であると考えられる。
			2003	2,999		
			2004	3,764		
			2005	3,589		
			2006	3,922		
			2007	4,617		
			2008	4,321		
			2009	3,889		
			2010	4,134		
			2011	3,490		
			2012	3,768		
			合計	41,676		
三類	レジオネラ症	*Legionella pneumophila*	2002	167	エリスロマイシン、リファンピシン	本症の起因菌は、土壌細菌として環境等に常在している。近年、冷却塔、給湯系、渦流浴等の水系の人工環境にアメーバを宿主として増殖し、エアロゾルの発生する可能性のある温水より空気感染する機会が増加した。
			2003	146		
			2004	161		
			2005	281		
			2006	519		
			2007	668		
			2008	893		
			2009	717		
			2010	751		
			2011	818		
			2012	899		
			合計	6,020		
四類	ブルセラ症	*Brucella abortus*、*B. suis*、*B. neotomae*、*B. ovis*、*B. canis*、	2002	1	テトラサイクリン系、リファンピシン、アミノグリコシド系、トリモキサゾール	本症は感染動物の乳や乳製品の摂取、感染動物（牛、羊、山羊、豚等）やその死体等との接触によって感染するため、食料のみならず、共同生活者として動物への
			2003	0		
			2004	0		
			2005	2		
			2006	5		
			2007	1		
			2008	4		

		B. maris	2009	2		依存度が強い国や地域において重要である。
			2010	2		
			2011	2		
			2012	0		
			合計	19		
四類	炭疽	*Bacillus anthracis*	2002	0	ペニシリン G	本症は世界の多くの地域で見られるが、開発途上国や獣医衛生が遅れている国に集中している。ヒト及び動物における炭疽の自然感染は、偶発的に摂取(又は接触)した芽胞が原因であり、起因菌が個体から個体へ直接伝播されることはほとんどない。
			2003	0		
			2004	0		
			2005	0		
			2006	0		
			2007	0		
			2008	0		
			2009	0		
			2010	0		
			2011	0		
			2012	0		
			合計	0		
五類	性器クラミジア感染症	*Chlamydia trachomatis*	2002	43,766	テトラサイクリン系、マクロライド系	本症は日本で最も多い性感染症であるが、主に成人では性行為、新生児では産道感染による。
			2003	41,945		
			2004	38,155		
			2005	35,057		
			2006	32,112		
			2007	29,939		
			2008	28,398		
			2009	26,045		
			2010	26,315		
			2011	25,682		
			2012	24,530		
			合計	351,944		
五類	ペニシリン耐性肺炎球菌感染症	ペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae*	2002	6,132	カルバペネム、ペニシリンの大量投与、重症例にはカルバペネム及びグリコペプタイド等の併用	本症は呼吸器感染症の中でもペニシリンに耐性を獲得した肺炎球菌（常在細菌）による。
			2003	6,447		
			2004	6,692		
			2005	6,233		
			2006	5,294		
			2007	4,840		
			2008	5,257		
			2009	4,773		
			2010	5,659		
			2011	4,648		
			2012	3,564		
			合計	59,539		

※「感染症発生動向調査」における報告数

表 21　ハザードの特定に係る検討表（食中毒統計の患者報告数）

病因物質	報告数※		代替物質	感染症の概要及び背景
サルモネラ属菌	2002	5,833	ホスホマイシン、アンピシリン	本症は~~日本の代表的な食中毒の原因となる~~サルモネラによるもので、起因菌はフルオロキノロン系抗菌性物質の対象動物である家畜（特に鶏）の腸内常在菌である。
	2003	6,517		
	2004	3,788		
	2005	3,700		
	2006	2,053		
	2007	3,603		
	2008	2,551		

	2009	1,518		
	2010	2,476		
	2011	3,068		
	2012	670		
	2013	861		
	合計	36,638		
ナグビブリオ	2002	30	テトラサイクリン系	本症はコレラ（第三類感染症）の起因菌である *V. cholerae* の毒素産生型以外によるもので、本菌で汚染された水や魚介類を摂取することによって感染する。
	2003	2		
	2004	0		
	2005	0		
	2006	0		
	2007	1		
	2008	5		
	2009	0		
	2010	0		
	2011	0		
	2012	1		
	2013	446		
	合計	485		
腸管出血性大腸菌（VT 産生)	2002	273	ホスホマイシン、カナマイシン	本症はベロ毒素産生性の腸管出血性大腸菌で汚染された食物等の経口摂取、すなわち汚染畜水産食品、生肉又は加熱不十分な食肉からの腸管感染が主体である。本症はヒトからヒトへの二次感染も問題となり、重症かつ公衆衛生上問題となりうる感染症であると考えられる。
	2003	184		
	2004	70		
	2005	105		
	2006	179		
	2007	928		
	2008	115		
	2009	181		
	2010	358		
	2011	714		
	2012	392		
	2013	105		
	合計	3,604		
その他の病原大腸菌	2002	1,368	対症療法のみ※フルオロキノロン系抗菌性物質は推奨されていない。	ベロ毒素産生性の腸管出血性大腸菌以外の下痢原性大腸菌（腸管病原性大腸菌、腸管侵入性大腸菌、毒素原性大腸菌、腸管凝集性大腸菌）によるもので、腸管侵入性大腸菌及び毒素原性大腸菌は旅行者下痢症としての発生が多い。なお、牛及び豚由来食品を原因とする事例の報告はない。
	2003	1,375		
	2004	869		
	2005	1,734		
	2006	902		
	2007	648		
	2008	501		
	2009	160		
	2010	1,048		
	2011	967		
	2012	219		
	2013	1,007		
	合計	10,798		
エルシニア・エンテロコリチカ	2002	8	アミノグリコシド系、ドキシサイクリン	本症の起因菌は腸内細菌科に属しており、主に野生動物の糞便とともに排出された菌を直接又は飲食物を介して経口摂取することで発症する。
	2003	0		
	2004	40		
	2005	0		
	2006	0		
	2007	0		
	2008	0		
	2009	0		
	2010	0		
	2011	0		

	2012	135		
	2013	52		
	合計	235		
腸炎ビブリオ	2002	2,714	ホスホマイシン	本症は感染性胃腸炎（第五類感染症）の起因菌の１つである腸炎ビブリオによるもので、原因となる畜水産食品として判明しているもののほとんどが魚介類及びその加工品、さらに加熱加工したものの汚染した水や器具による二次汚染である。
	2003	1,342		
	2004	2,773		
	2005	2,301		
	2006	1,236		
	2007	1,278		
	2008	168		
	2009	280		
	2010	579		
	2011	87		
	2012	124		
	2013	164		
	合計	13,046		
カンロバクター・ジェジュニ／コリ	2002	2,152	第一選択薬：マクロライド系（エリスロマイシン等） ※フルオロキノロン系抗菌性物質は推奨されていない。	本症は日本の代表的な食中毒の原因となるカンピロバクターによるもので、本菌はフルオロキノロン系抗菌性物質の対象動物である家畜（特に牛及び鶏）の腸内常在菌である。
	2003	2,642		
	2004	2,485		
	2005	3,439		
	2006	2,297		
	2007	2,396		
	2008	3,071		
	2009	2,206		
	2010	2,092		
	2011	2,341		
	2012	1,834		
	2013	1,551		
	合計	28,506		

※「食中毒統計（厚生労働省）」における病因物質別食中毒患者報告数

（２）~~目和見感染~~常在菌及びそのフルオロキノロン耐性菌による感染症の検討

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

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

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

2014 年 12 月 15 日 WG 指摘事項	

【荒川専門委員】　最近、豚の *Staphylococcus aureus* で ST398 というものが海外で問題となっており、ヒトでの感染も報告されている。市中感染型の MRSA の一種であるが、mec がタイプ IV なので、キノロン耐性はそれほどないが、そのようなものが出現している。ハザードに入れるかどうかは別にして、そういうものも検討したということは議事録に残したほうがよいのではないか。
【田村専門委員】　豚のものは今、調査しているが、特にない。
【吉川専門委員】　*S. aureus* ST398 については、現在豚で調査中であるということなので、今後 ST398 が豚で本当に問題になるかどうか。もしデータが出れば、その段階でまた評価してはどうか。

→【事務局より】　荒川専門委員から、*S. aureus* ST398 に関する文献を 3 報ご提供頂きました（机上配付資料 1-1～1-3）。また、事務局でも国内の豚由来 *S. aureus* に関する文献（机上配布資料 1-4）を収集しましたので配布させて頂いております。事務局としては、評価書案に記載する必要はないと考えておりますが、そのような取り扱いでよろしいか、ご審議をお願いします。

→荒川専門委員コメント　*S. aureus* ST398 については、フルオロキノロン耐性株も多く、ヒトでの感染症事例も報告されており、今後家畜由来感染症の菌種として問題になる可能性がありますので、この WG で検討したという事実は記録に残す方が良いと思います。
　なお、評価書の作成にあたり、評価の対象にするかしないかは、委員の方々で論議して頂ければと思います。
　私個人の意見では、評価の為のデータが少ないので、今回の評価の対象（ハザード）には加えないが、次回の評価の見直しの際に、あらためて検討するということで良いと考えます。
　なお、ST398 は FQ 以外の様々な抗菌薬の耐性も獲得しているので、それらの抗菌性物質の評価の際には、将来的には、検討対象の一つになるのではと思います。（机上配布資料 1-8）

【事務局より】
「日和見感染症」の記載について、2012 年 1 月 17 日 WG（鶏に使用するフルオロキノロン製剤の審議）において、荒川専門委員及び渡邊専門委員より、尿路感染症のように健康な人が感染する場合も検討すべきとのご指摘がありましたので、「日和見感染菌」を「常在菌」と修正しました（2012 年 1 月 17 日 WG 議事録 p. 13 参照）。

7．ハザードの特定

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

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

大腸菌、サルモネラ~~属菌~~、カンピロバクター~~属菌~~にフルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択される可能性があると考えられる。

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

以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、牛及び豚に対してフルオロキノロン系抗菌性物質を使用することにより薬剤耐性が選択された腸管出血性大腸菌[5]、サルモネラ~~属菌~~及びカンピロバクター~~属菌~~を特定した。

2014 年 12 月 15 日 WG 指摘事項

【豊福専門委員】大腸菌と *E. coli* の記載を整理した方がよいのではないか。

【吉川専門委員】　評価書案中の「腸管出血性大腸菌」、「大腸菌」及び「一般大腸菌」等の記載について、示すものを明確にしたうえで整理するように。また、どこかに定義を明記し、次回記載について議論すること。

→【事務局より】　「腸管出血性大腸菌」、「大腸菌」、「一般大腸菌」については、以下のとおり整理したいと考えております。

① 「腸管出血性大腸菌」については、「ベロ毒素（Verotoxin, VT）を産生する腸管出血性大腸菌」を指す。
②「大腸菌」については、特段の記載がない限り、腸管出血性大腸菌を含む病原性大腸菌を含む大腸菌を指す。
③「一般大腸菌」は、p. 51 の表 26 で使用しておりましたが、本評価書案では使用しないこととしたことから、「大腸菌」に修正しました（p. 51 参照）。
④なお、「大腸菌」、「*E. coli*」の記載については、原則として参照とした文献等の記載に基づき記載したいと考えております。

専門委員コメント甲斐専門委員

「カンピロバクター属菌」という語は、使われておらず、おそらく新語になると思います。２００９年６月の評価書「鶏肉中のカンピロバクター・ジェジュニ／コリ」の中でも、カタカナで記載する時には「カンピロバクター」と記載しています。今回の影響評価においても、「カンピロバクター属菌」ではなく、「カンピロバクター」の方が良いと思います。

→【事務局より】菌種を特定しない場合は「サルモネラ」「カンピロバクター」と記載を統一したいと考えております。なお、引用している文献で特定されている場合（例：食中毒統計で

[5] 本評価書において「腸管出血性大腸菌」とは、「ベロ毒素（Verotoxin, VT）を産生する腸管出血性大腸菌」を指す。また、本評価書において、単に「大腸菌」とした場合、特段の記載がない限り、病原性大腸菌を含む大腸菌を指すものとする。

の「サルモネラ属菌」や「カンピロバクター・ジェジュニ/コリ」）はその表記に準じた記載をしております。

Ⅳ. 発生評価に関する知見

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

１．畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況

（１）フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用前後における耐性の状況

フルオロキノロン系抗菌性物質製剤（ERFX、OBFX、DFLX、NFLX）の市販前後における薬剤感受性が調査されている（表 22～25）。（参照 36~39）

2008～2009 年に国内で分離された豚胸膜肺炎由来野外分離 *A. pleuropneumoniae* 2 型（52 株）の MIC 範囲は≦0.13～0.5 μg/mL と報告されている。（参照 103：豚資料 4）

表 22　ERFX 製剤の市販前後における牛由来菌株の薬剤感受性

菌種	調査時期（菌株数）	MIC 範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	耐性株数（%）
E. coli	市販前（208）	0.006～1.56	0.049	0.78	0（0.0）
	市販前（61）	0.025～＞1.56	0.05	0.8	2（3.3）
	市販前（27）	≦0.04～1.56	0.09	0.78	0（0.0）
	市販前（81）	0.05～25	0.1	0.78	6（7.4）
	市販前（42）	≦0.025～1.56	≦0.025	0.39	0（0.0）
	市販前（20）	0.05～0.2	0.05	0.2	0（0.0）
	市販前（111）	≦0.025～3.13	≦0.025	0.39	0（0.0）
	市販前（88）	≦0.1～3.13	0.39	3.13	0（0.0）
	市販後（20）	≦0.025～6.25	0.025	3.13	1（5.0）
	市販後（30）	0.025～12.5	0.05	0.78	1（3.3）
	市販後（25）	0.025～＞50	0.05	25	4（16.0）
	市販後（25）	≦0.0125～＞50	0.025	25	4（16.0）
	市販後（20）	≦0.0125～3.13	0.05	0.05	0（0.0）
	市販後（24）	≦0.0125～12.5	0.025	1.56	2（8.3）
	市販後（61）	≦0.0125～50	0.025	3.13	4（6.6）
	市販後（47）	≦0.0125～25	0.025	0.39	4（8.5）
	市販後（24）	0.025～0.78	0.025	0.2	0（0.0）
P. multocida	市販前（24）	≦0.04～3.12	0.09	0.78	0（0.0）
	市販前（17）	≦0.0125～0.025	≦0.0125	0.025	0（0.0）
	市販前（48）	≦0.0125～0.05	≦0.025	≦0.025	0（0.0）
	市販前（15）	0.05～0.2	0.2	0.2	0（0.0）
	市販前（20）	≦0.0125	≦0.025	≦0.025	0（0.0）

	市販後（20）	≦0.0125～0.1	0.025	0.05	0（0.0）
	市販後（20）	≦0.0125～0.05	0.025	0.025	0（0.0）
	市販後（20）	≦0.0125～0.2	0.025	0.1	0（0.0）
	市販後（20）	≦0.0125～0.1	0.05	0.1	0（0.0）
	市販後（20）	≦0.0125～0.1	0.025	0.1	0（0.0）
	市販後（38）	≦0.0125～0.05	≦0.0125	0.05	0（0.0）
	市販後（10）	≦0.0125～0.2	0.1	0.2	0（0.0）
	市販後（20）	≦0.0125～0.39	0.05	0.2	0（0.0）

※単位：μg/mL
※耐性株は 6.25 μg/mL 以上の MIC を示した場合とした。
※*E. coli* ~~大腸菌~~の菌株は、市販前については 1984～1990 年、市販後については 1992～1997 年に全国各地で分離した。
※*P. multocida* の菌株は、市販前については 1986～1990 年、市販後については 1992～1997 年に全国各地で分離した。

表 23　OBFX 製剤（牛及び豚の注射剤）の市販前後における豚由来菌株の薬剤感受性

菌種	項目	調査時期	OBFX	ERFX
A. pleuropneumoniae	MIC 範囲	市販前	≦0.0125～0.05	≦0.0125～0.05
		市販後	≦0.0125～0.2	≦0.0125～0.2
	MIC_{50}	市販前	0.025	0.025
		市販後	≦0.0125	≦0.0125
	MIC_{90}	市販前	0.05	0.05
		市販後	0.05	0.05
P. multocida	MIC 範囲	市販前	≦0.0125～0.05	≦0.0125～0.025
		市販後	≦0.0125～0.2	≦0.0125～0.1
	MIC_{50}	市販前	0.025	0.0125
		市販後	0.025	≦0.0125
	MIC_{90}	市販前	0.025	0.025
		市販後	0.05	0.025
M. hyopneumoniae	MIC 範囲	市販前	0.1～0.2	0.05～0.2
		市販後	0.025～0.39	0.0125～0.39
	MIC_{50}	市販前	0.1	0.05
		市販後	0.1	0.05
	MIC_{90}	市販前	0.2	0.1
		市販後	0.2	0.1
E. coli	MIC 範囲	市販前	0.05～1.56	－
		市販後	0.025～3.13	－
	MIC_{50}	市販前	0.1	－
		市販後	0.1	－
	MIC_{90}	市販前	1.56	－
		市販後	0.2	－

※単位：μg/mL

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

表 24　DFLX 製剤の市販前後における豚由来菌株の薬剤感受性

菌種	項目	調査時期	DFLX	ERFX
A. pleuropneumoniae	MIC 範囲	市販前	0.025～0.39	0.025～0.2
		市販後	0.025～1.56	≦0.006～0.78
	MIC_{50}	市販前	0.05	0.025
		市販後	0.05	0.025
	MIC_{90}	市販前	0.05	0.05
		市販後	0.39	0.2
P. multocida	MIC 範囲	市販前	0.013～0.05	≦0.006～0.025
		市販後	≦0.006～0.78	≦0.006～0.78
	MIC_{50}	市販前	0.025	0.013
		市販後	0.013	0.013
	MIC_{90}	市販前	0.05	0.013
		市販後	0.05	0.05

※単位：μg/mL

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

表 25　NFLX 製剤の市販前後における豚由来菌株の薬剤感受性

菌種	項目	調査時期（菌株数）	NFLX
A. pleuropneumoniae	MIC 範囲	市販前（26）	0.05～0.39
		市販後（75）	＜0.06～2
	MIC_{50}	市販前（26）	0.1
		市販後（75）	＜0.06
	MIC_{90}	市販前（26）	0.2
		市販後（75）	0.12
P. multocida	MIC 範囲	市販前（18）	0.2～0.78
		市販後（54）	＜0.06～4
	MIC_{50}	市販前（18）	0.39
		市販後（54）	＜0.06
	MIC_{90}	市販前（18）	0.78
		市販後（54）	＜0.06
E. coli	MIC 範囲	市販前（15）	0.05～0.39
		市販後（481）	＜0.06～＞128
	MIC_{50}	市販前（15）	0.2
		市販後（481）	＜0.06
	MIC_{90}	市販前（15）	0.2
		市販後（481）	＜0.06

※単位：μg/mL

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

（2）健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

JVARM における健康家畜（肥育牛、肥育豚、採卵鶏及び肉用鶏）由来細菌の抗菌性物質感受性調査は、国内の都道府県を同じ細菌について、2007 年までは 4 ブロックにわけて 1 年に 1 ブロックずつ調査を行い、4 年で全国を調査するという体制（1999 年：全国、2000～2003 年：第 1 クール、2004～2007 年：第 2 クール）、2008 年からは大腸菌・カンピロバクター~~属菌~~については、2 ブロックに分けて 2 年で全国を調査する体制（2008～2009 年：第 3 クール。2010～2011 年：第 4 クール。2012～2013 年：第 5 クール。2010 年からは薬剤感受性試験法がそれまでの寒天平板希釈法から微量液体希釈法に、フルオロキノロン系の試験薬剤が ERFX から CPFX に変更されている。サルモネラ~~属菌~~については、健康家畜の調査では分離できる菌株が極めて少数であることから、2008 年より国内の病性鑑定材料から当該年度に分離したサルモネラ菌株を積極的に収集し、耐性発現調査を全国的に実施している。）で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。ERFX 又は CPFX に対する各菌種の MIC 分布域及び耐性率等の結果は次のとおりである（表 26～29）。（参照 23）（参照 111：豚資料 10）

① 一般大腸菌

調査家畜全体（牛及び豚由来）の MIC 分布域には大きな変動がみられず、1999～2013 年において感受性に大きな変化はないものと考えられた。また、耐性率は牛由来で 0.0～1.5 %、豚由来で 0.0～4.1 %の範囲で変動しており、大きな変動はないものと考えられた（表 26）。

なお、1999～2001 年に本調査で分離された腸管出血性大腸菌（牛由来 65 菌株、豚由来 25 菌株）における調査では、ERFX 又は OFLX に対する薬剤耐性（ブレークポイント 3.13 μg/mL）は認められなかったと報告されている。（参照 40）（参照 111：豚資料 10）また、2007～2008 年に健康家畜（肉用牛）から分離された腸管出血性大腸菌（O157 241 菌株、O26 11 菌株）における調査では、ERFX に対する薬剤耐性（ブレークポイント 2 μg/mL）は認められなかったと報告されている。（参照 112：追加資料 4）

2014 年 12 月 15 日 WG 指摘事項

【豊福専門委員】　大腸菌と *E. coli* の記載を整理した方がよいのではないか。

【吉川専門委員】　評価書案中の「腸管出血性大腸菌」、「大腸菌」及び「一般大腸菌」等の記載について、示すものを明確にしたうえで整理するように。また、どこかに定義を明記し、次回記載について議論すること。

→【事務局より】　JVARM では、薬剤感受性の指標細菌として大腸菌を対象菌種として、健康家畜から採材していますが、病原性大腸菌か非病原性大腸菌のものかの同定は行っていません。また、JVARM では平成 15 年以降「一般大腸菌」という用語は使用していないため、「大腸菌」に修正しました。

表 26　~~一般~~大腸菌における ERFX 又は CPFX 耐性の状況

	牛及び豚由来合計					牛由来		豚由来	
	調査菌株数（株）	耐性率（%）	MIC 最小値（μg/mL）	MIC 最高値（μg/mL）	ブレークポイント（μg/mL）	調査菌株数（株）	耐性率（%）	調査菌株数（株）	耐性率（%）
1999	714	1.4	≦0.05	25	3.13	356	0.3	358	0
2000	311	1	≦0.05	50	3.13	162	1.2	149	0.7
2001	324	0	≦0.125	0.5	2	172	0	152	0
2002	315	1.3	≦0.125	32	2	179	0	136	2.9
2003	254	2	≦0.125	32	2	133	0	121	4.1
2004	260	1.5	≦0.125	≧32	2	124	0	136	2.9
2005	290	1.4	≦0.125	≧32	2	138	1.4	152	1.3
2006	275	0.4	≦0.125	≧32	2	149	0	126	0.8
2007	236	0.8	≦0.125	8	2	130	1.5	106	0
2008	433	0.7	≦0.125	16	2	289	0.3	144	1.4
2009	403	0.7	≦0.125	64	2	265	0	138	2.2
2010*	433	0.5	≦0.03	>4	4	293	0	140	1.4
2011*	418	1.4	≦0.03	8	4	273	0.7	145	2.8
2012*	442	0.9	≦0.03	8	4	299	1.0	143	0.7
2013*	372	0.3	≦0.03	8	4	240	0	132	0.8

*：2010 年以降は ERFX に代わって CPFX が用いられている。

② サルモネラ~~属~~菌

調査家畜全体（牛及び豚由来）の MIC 分布域には大きな変動がみられず（≦0.125 ～ 0.5 μg/mL）、フルオロキノロン系抗菌性物質に対して感受性を維持していると考えられた（表 27）。

表 27 サルモネラ~~属~~菌における ERFX 又は CPFX 耐性の状況

	牛及び豚由来合計			
	調査菌株数	MIC 最小値（μg/mL）	MIC 最高値（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）
1999	11	≦0.05	0.1	0.1
2000	48	≦0.125	0.5	0.25
2001	8	≦0.125	≦0.125	≦0.125
2002	4	≦0.125	≦0.125	≦0.125
2003	4	≦0.125	≦0.125	≦0.125
2004	8	≦0.125	≦0.125	≦0.125
2005	6	≦0.125	0.25	0.25
2006	9	≦0.125	≦0.125	≦0.125
2007	7	≦0.125	≦0.125	≦0.125
2008	165	0.031	1	0.25
2009*	106	≦0.125	1	≦0.125
2010*	153	≦0.03	1	0.06
2011*	113	≦0.03	1	0.125
2012*	167	≦0.03	1	0.25

2013*	116	≦0.03	0.5	≦0.03

*：2008 年以降は病性鑑定材料分離株を対象にした調査での値である。

③ カンピロバクター属菌

牛からは主に *C. jejuni* が、豚からは主に *C. coli* がそれぞれ分離された（表 28、29）。

牛由来 *C. jejuni* の耐性率は、2000～2008 年では 2006 年の 0.0 %を除き 8.8～30.3 %の範囲で変動しており、大きな変動はないものと考えられた。2009～2013 年では、24.4～57.4 %の範囲で変動していた。耐性率の全国データの比較では、第 1 版で評価した第 2 クール以降、第 3 及び第 4 クールでは第 2 クールと統計学的に有意な差は認められなかったが、第 5 クールにおいては、第 2 クールと統計学的な有意差が認められた。しかしながら、第 4 クールと第 5 クールの間には統計学的に有意な差は認められなかった。第 2 クールと第 5 クール間で有意な差が認められた理由は、2012 年の耐性率が他の年に比較して高いことであった（表 28）。

豚由来 *C. coli* の耐性率は、1999～2008 年では 21.3～56.3 %の範囲で変動しており、異なる調査地域におけるデータの比較となるが、調査を開始した 1999 年の 21.3 %と 2007 年の 56.3 %のデータ間にのみ統計学的に有意な差が認められた（表 34）。また、1999 年、第 1 クール（2000 年～2003 年）及び第 2 クール（2004 年～2007 年）の全国データの比較では、1999 年と第 2 クール間及び第 1 クールと第 2 クール間で統計学的に有意な差が認められた。第 2 クール以降では、2011 年における耐性率が例年に比べて上昇しているため、第 2 クールと第 4 クールの耐性率に統計学的な有意差が認められたが、第 2 クールと第 3 及び第 5 クール間で統計学的に有意な差は認められなかった（表 29）。

表 28　牛由来 *C. jejuni* 及び *C. coli* における ERFX 又は CPFX 耐性の状況

	C. jejuni						*C. coli*	
年	調査菌株数（株）	耐性率（%）	ブレークポイント（μg/mL）	調査菌株数（株）		耐性率（%）	調査菌株数（株）	耐性率（%）
1999	34	8.8	1.56	(全国)	34	8.8	0	-
2000	43	16.3	1.56	(第 1 クール)	131	18.3	3	33.3
2001	28	25	2				5	80
2002	26	15.4	2				2	0
2003	34	17.6	2				2	50
2004	37	16.2	2	(第 2 クール)	75	20.0	0	-
2005	12	25	2				0	-
2006	4	0	2				0	-
2007	22	27.3	2				5	60
2008	33	30.3	2	(第 3 クール)	78	26.9	3	33.3
2009	45	24.4	2				6	50
2010*	51	37.3	4	(第 4 クール)	102	33.3	3	33.3
2011*	51	29.4	4				9	55.6
2012*	47	57.4	4	(第 5 クール)	118	42.4**	5	40
2013*	71	32.4	4				4	100

*：2010 年以降は EFRX に代わって CPFX が用いられている。
**：第 2 クールの耐性率と比較して有意差あり（p<0.01）。

表 29　豚由来 *C. jejuni* 及び *C. coli* における ERFX 又は CPFX 耐性の状況

年	*C. jejuni*			*C. coli*				
	調査菌株数（株）	耐性率（%）	ブレークポイント（μg/mL）	調査菌株数（株）	耐性率（%）	調査菌株数（株）		耐性率（%）
1999	3	33.3	1.56	47	21.3	（全国）	47	21.3
2000	1	0	1.56	98	24.5	（第 1 クール）	289	27.7
2001	0	-	2	68	23.5			
2002	2	100	2	37	24.3			
2003	0	-	2	86	34.9			
2004	0	-	2	72	26.4	（第 2 クール）	213	37.6
2005	2	100	2	49	30.6			
2006	0	-	2	28	35.7			
2007	0	-	2	64	56.3			
2008	0	-	2	42	40.5	（第 3 クール）	104	45.2
2009	0	-	2	62	48.4			
2010*	0	-	4	62	43.5	（第 4 クール）	107	55.1**
2011*	1	100	4	45	71.1			
2012*	2	100	4	58	25.9	（第 5 クール）	100	33
2013*	2	0	4	42	42.9			

*：2010 年以降は EFRX に代わって CPFX が用いられている。
**：第 2 クールの耐性率と比較して有意差あり（p<0.01）。

2014 年 12 月 15 日 WG 指摘事項
【豊福専門委員】表 28 及び 29 について、牛と豚又は *C. jejuni* と *C. coli* とで整理すること。

→【事務局より】表 28 及び 29 について、牛と豚とで整理しました。また、第 2 クールの耐性率と比較して、有意差のあったクールの耐性率に**を付しました。

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

フルオロキノロン系抗菌性物質製剤を使用した施設において対象動物から分離した菌に関する薬剤感受性調査の実施及びその結果についての報告が承認取得者に義務付けられている（表 36～41）。（参照 41）今回新たに、ERFX を使用した施設において、2007、2009 及び 2011 年に牛及び豚から分離した菌に関する薬剤感受性調査の報告が提出された。（参照 113～115：豚資料 11～13）

① *~~E. coli~~* 大腸菌

ERFX に対する薬剤耐性菌が牛及び豚ともに検出されており、2003 年及び 2005 年の耐性率は 0.0～6.4 %の範囲で、JVARM の調査結果とほぼ同等であった。他のフルオロキノロン系抗菌性物質（OBFX、DFLX、DNFX、NFLX）に対しても、

感受性が低下していると考えられる菌株が検出された。2007、2009 及び 2011 年に ERFX を使用した農場から牛及び豚由来 *E. coli* ~~大腸菌~~の耐性率は、0～24.4%の範囲だった（表 30、31）。

表 30　フルオロキノロン系抗菌性物質（ERFX、DFLX、NFLX）を使用した家畜又は農場における *E. coli* ~~大腸菌~~の薬剤感受性

成分名	畜種	投与経路	項目	2003 年	2005 年	2007 年	2009 年	2011 年
ERFX	牛	強制経口	農場数	23	51	89	50	54
			検体数	25	51	89	50	54
			菌株数	49	86	151	97	95
			MIC 範囲	≦0.06～1	≦0.06～1	≦0.06～>128	≦0.06～0.5	≦0.06～64
			MIC_{50}	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06
			MIC_{90}	≦0.06	0.25	16	≦0.06	2
			耐性率(%)	0	1.2	10.6	0	12.6
ERFX	牛	注射	農場数	56	64	131	89	56
			検体数	56	64	131	89	56
			菌株数	112	109	220	162	101
			MIC 範囲	≦0.06～128	≦0.06～128	≦0.06～128	≦0.06～64	≦0.06～64
			MIC_{50}	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06
			MIC_{90}	≦0.06	0.5	16	≦0.06	2
			耐性率(%)	3.6	6.4	12.7	1.9	11.9
ERFX	豚	注射	農場数	29	48	54	42	47
			検体数	34	48	54	42	47
			菌株数	67	83	92	77	78
			MIC 範囲	≦0.06	≦0.06～64	≦0.06～64	≦0.06～16	≦0.06～32
			MIC_{50}	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5
			MIC_{90}	≦0.06	0.25	0.5	0.5	16
			耐性率(%)	0	2.4	4.3	3.9	24.4
DFLX	豚	飲水	農場数	2	2			
			検体数	60	65			
			菌株数	116	112			
			MIC 範囲	≦0.06～>128	0.125～>128			
			MIC_{50}	4	4			
			MIC_{90}	>128	>128			
NFLX	豚	混餌	農場数	128	10			
			検体数	674	152			
			菌株数	481	69			
			MIC 範囲	－	<0.06～64			
			MIC_{50}	<0.06	<0.06			
			MIC_{90}	－	16			

※単位：μg/mL

表 31　フルオロキノロン系抗菌性物質（OBFX、DNFX）を使用した家畜又は農場における *E. coli* ~~大腸菌~~ の薬剤感受性

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

※単位：μg/mL

② サルモネラ~~属菌~~

薬剤感受性調査のための分離菌株数（豚由来のみ）が非常に少なかったが、分離された 8 菌株については、MIC 分布域から、フルオロキノロン系抗菌性物質（DNFX、NFLX）に対する感受性は維持されていると考えられた（表 32、33）。

表 32　フルオロキノロン系抗菌性物質（DNFX）を使用した家畜又は農場におけるサルモネラ~~属菌~~の薬剤感受性

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

※単位：μg/mL

表 33　フルオロキノロン系抗菌性物質（NFLX）を使用した家畜又は農場におけるサルモネラ~~属菌~~の薬剤感受性

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

※単位：μg/mL

③　カンピロバクター~~属菌~~

薬剤感受性調査のための分離菌株数が少ない場合が多かったが、ERFX に対する薬剤耐性菌が牛及び豚ともに発生しており、耐性率は概ね数十%であった。他のフルオロキノロン系抗菌性物質（OBFX、DNFX、NFLX）に対しても、感受性が低下していると考えられる菌株が検出された（表 34、35）。

2007、2009 及び 2011 年に ERFX を使用した農場から牛及び豚由来カンピロバクター~~属菌~~については、分離菌株数が少ない場合が多かったが、ERFX に対する耐性菌が牛及び豚に認められ、耐性率は約数十%だった。

表 34 フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場におけるカンピロバクター~~属菌~~の薬剤感受性

成分名	畜種	投与経路	項目	2003 年	2005 年	2007 年	2009 年	2011 年
ERFX	牛	強制経口	農場数	23	51	89	50	54
			検体数	25	51	89	50	54
			菌株数	10	4	9	16	5
			MIC 範囲	≦0.06～2	≦0.06～8	≦0.06～32	≦0.06～16	≦0.06～16
			MIC_{50}	0.5	≦0.06	≦0.5	≦0.06～8[1)]	≦0.06[3)]
			MIC_{90}	2	8	32	≦0.06～16[1)]	16[3)]
			耐性率 (%)	20	50	7.4	0～75[1)]	0～25[3)]
ERFX	牛	注射	農場数	56	64	131	89	56
			検体数	56	64	131	89	56
			菌株数	24	10	18	16	8
			MIC 範囲	≦0.06～16	≦0.06～8	≦0.06～32	≦0.06～16	≦0.06～128
			MIC_{50}	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06～8[1)]	≦0.06[3)]
			MIC_{90}	16	4	32	≦0.06～16[1)]	16[3)]

			耐性率 (%)	25	30	27.8	0～80[1)]	16.7～100[2)]
ERFX	豚	注射	農場数	29	48	54	42	47
			検体数	34	48	54	42	47
			菌株数	26	7	25	8	20
			MIC 範囲	≦0.06	≦0.06～2	≦0.06～64	≦0.06～32	≦0.06～64
			MIC_{50}	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06～8[1)]	≦0.06～32[1)]
			MIC_{90}	≦0.06	2	32	≦0.06～32[1)]	≦0.5～64[1)]
			耐性率 (%)	－	－	24	0～66.7[1)]	0～100[1)]
NFLX	豚	混餌	農場数	128	10			
			検体数	674	152			
			菌株数	452	67			
			MIC 範囲	＜0.06～128	0.12～64			
			MIC_{50}	8	4			
			MIC_{90}	32	16			

※MIC の単位：μg/mL

1)：*Campylobacter coli*、*Campylobacter jejuni*、*Campylobacter* sp.の各々に対する数値があるため，それらの最小値と最大値の範囲で示した。

2)：*C. jejuni*、*Campylobacter* sp.の各々に対する数値があるため、それらの最小値と最大値の範囲で示した。

3)：*C. jejuni*、*Campylobacter* sp.の各々に対する数値があるが、*Campylobacter* sp. は株数が 2 以下のため、*C. jejuni* の数値を示した。

表 35　フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場におけるカンピロバクター~~属菌~~の薬剤感受性

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

			MIC_{50}	2	64
			MIC_{90}	16	128

※単位：μg/mL

（4）家畜分野におけるフルオロキノロン耐性に関するその他の知見

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

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

OBFX 製剤については、投与前後における *E. coli* ~~大腸菌~~の薬剤感受性の変化が調査されている（表 36～38）。（参照 37）

表 36　OBFX 製剤の投与前後における豚糞便由来菌株の薬剤感受性（MIC）①

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

※単位：μg/mL
※投与方法：5 mg/kg 体重を 3 日間飲水投与
※調査菌株数は各区 15 菌株

表 37　OBFX 製剤の投与前後における豚糞便由来菌株の薬剤感受性（MIC）②

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

※単位：μg/mL
※投与方法：5 mg/kg 体重を 3 日間飲水投与
※調査菌株数は各区 32 菌株

表 38　OBFX 製剤の投与前後における豚房床面由来菌株の薬剤感受性（MIC）

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

※単位：μg/mL
※投与方法：3 日間飲水投与
※*E. coli* ~~大腸菌~~の調査菌株数は、投与前：15 菌株、最終投与 5 日後：4～5 菌株、最終投与 1 か月後：6 菌株

また、2012 年度に農林水産省で実施したと畜場における健康家畜由来細菌の薬剤耐性菌モニタリングにおける、牛及び豚由来~~一般~~大腸菌及びカンピロバクター~~属菌~~の CPFX に対する耐性率は表 39 に示すとおりである。（参照 116：追加資料 1）

表 39　と畜場における牛及び豚由来~~一般~~大腸菌及びカンピロバクター~~属菌~~の CPFX 耐性の状況（2012 年）

菌種	動物種	調査株数	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)	耐性株数	耐性率
E. coli	牛	248	≦0.03～0.5	≦0.03	≦0.03	0	0
E. coli	豚	195	≦0.03～＞4	≦0.03	≦0.03	3	1.5
C. jejuni	牛	82	0.06～64	0.25	16	28	34.1
C. coli	豚	129	0.06～＞64	0.5	32	60	46.5

試験薬剤は CPFX（ブレークポイントは 4 μg/mL）

フランスでは、2004 年に豚への ERFX の経口投与[6]により、投与終了 7 日後からフルオロキノロン耐性 *C. coli* が選択されるとの報告があった。（参照 166：追加資料 36）また、国内では、2014 年に承認されている用法・用量での ERFX（筋肉内注射[7]）及び NFLX（経口[8]）~~フルオロキノロン~~の投与により、投与開始 3 又は 4 日後から豚の生体内で ERFX ~~フルオロキノロン~~耐性カンピロバクター~~属菌~~[9]が選択されたという報告があった。（参照 117：追加資料 5）

2014 年 12 月 15 日 WG 指摘事項
【豊福専門委員】参照 117 の文献について、先行研究の文献を追記すべき。

→【事務局より】　参照 166 についての記載を追加し（p. 60、12～13 行目）、これに伴い参照 117 の記載についても修正しました（p. 60、14～17 行目）。

また、中国では、~~において~~2014 年に、CPFX（経口[10]）の投与後一週間未満でフルオロキノロン[11]耐性大腸菌が 10^8 CFU[12]から 10^{10} CFU に増加したとの報告がある。（参照

[6] 5 週齢、15 mg/頭/日、5 日間
[7] 18 日齢、5 mg/kg 体重/日、5 日間
[8] 18 日齢、5 mg/kg 体重/日、5 日間
[9] 菌種不明
[10] 90 日齢（平均体重 30 kg）、150 mg/頭/日、30 日間
[11] CPFX、NA、NFLX 及び LVFX
[12] Colony forming unit の略。細菌が寒天平板培地上に付着して増殖を繰り返すと、菌数の増加に伴って肉眼で集落（colony）となって確認できるので、その数を測定して元の材料中に含まれて

118：追加資料 6）

2014 年 12 月 15 日 WG 指摘事項
【吉川専門委員】p. 60、20～22 行目の中国の報告（参照 118）について、参考文献として残してもう少し正確に記載するか、あるいは削除するかを次回検討すること。

→【事務局より】文献（参照 118）をご確認下さい。事務局で文献を精査したところ、投与開始前から投与開始前からフルオロキノロン耐性大腸菌が検出されていること及び投与期間が長いことから、削除が適当と考えております。ご審議をお願いいたします。

スイスでは、2006 年に、豚由来 *C. coli* 野外分離株の分子疫学的な解析において、特定の遺伝子型の耐性菌が広まっているのではなく、それぞれの農場で選択圧により耐性を獲得している可能性が示唆されたとの報告があった。（参照 168：追加資料 38）

【事務局より】 豚 *C.coli* の農場分離株の分子疫学的解析に関する報告（参照 168）を、事務局で収集しましたので、p.61 の 3～5 行目に追記しました。

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

（１）フルオロキノロン耐性の獲得の可能性

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

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

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

C. jejuni の *in vitro* における CPFX に対する耐性株出現頻度は、CPFX 濃度が MIC の 5 倍濃度（0.625 μg/mL）のとき 1.17×10^{-6} であった。（参照 119：追加資料 11(鶏 FQ 参照 86)）また、別の報告では、CPFX 濃度が 1μg/mL の時の *C. jejuni* の基準株、鶏由来株及び牛由来株における耐性菌出現頻度は 4.2×10^{-9}～2.9×10^{-6}、同じ濃度での *C. coli* の鶏由来株及び豚由来株における耐性菌出現頻度は 1.3×10^{-8}～7.0×10^{-3} であり、（参照 120：追加資料 12(鶏 FQ 参照 87)）大腸菌やサルモネラと比較して高い頻度を示す株が認められた。カンピロバクターの耐性獲得頻度を決定づける要素として、

いた菌数を表す方法の一つ。一つの細菌が一つの集落を作ると仮定している。

薬物排泄ポンプの関与が示されている。排泄ポンプが機能しない株を使用して、*in vitro* での耐性獲得状況を比較したところ、排泄ポンプが機能しない株は、フルオロキノロン耐性の出現頻度が 1,000 分の 1 に低下していた。また、野外株ではフルオロキノロンの暴露の濃度による変異頻度の変動が小さかったが、ポンプが機能しない株では、暴露の濃度が高くなると変異頻度が 1,000 分の 1 から 10,000 分の 1 に低下していた。（参照 119：追加資料 11(鶏 FQ 参照 86)）

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

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

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

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

gyrA 遺伝子及び *parC* 遺伝子の変異程度により、フルオロキノロン系抗菌性物質（NFLX、CPFX 等 6 種類）の MIC がどのように上昇するかが調査されている。*gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子を持たない系統の MIC（0.01～0.06 μg/mL）と比較すると、*gyrA* 遺伝子（一か所の変異）により約 10 倍、*gyrA* 遺伝子（一か所の変異）に *parC* 遺伝子（一～二か所の変異）が加わると約 10～100 倍、*gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子（それぞれ二か所変異）により約 1,000～10,000 倍に、MIC が上昇すると報告されている。（参照 47）

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

qnr 遺伝子を持たない系統のフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC_{90}（CPFX：0.008 μg/mL、LVFX：0.015 μg/mL）は、*qnr* 遺伝子を持つことにより、CPFX 及び LVFX ではともに約 30 倍（調査したフルオロキノロン系抗菌性物質全体では約 16～125 倍）に上昇すると報告されている。（参照 30）

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

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

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

qepA 遺伝子を持たない系統のフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC（ERFX 及

びNFLX：0.03 μg/mL）は、*qepA*遺伝子を持つことにより、約1～32倍に上昇すると報告されている。（参照48）

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

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

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

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

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

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

３．フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況

2012年のフルオロキノロン系抗菌性物質の推定原体販売量は、牛用が年間777~~612~~ kg、豚用が1,399 kg、鶏用が2,410~~1,509~~ kgであり、牛及び豚用が全体の~~54~~7％を占めている。（参照104：豚資料14）

JVARMで、農場での動物用抗菌性物質の使用状況の調査が行われているが、フルオロキノロン系抗菌性物質が使用されている農場の割合は、肥育牛1.48%、肥育豚2.04%、肉用鶏3.08%であった（2004年～2007年）。（参照121：追加資料13(鶏FQ参照98)）

Ⅴ．　暴露評価に関する知見

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

１．牛及び豚由来食品の消費量

牛及び豚由来食品の「年間１人当たり消費量（kg)」は表 40 のとおりであり、牛肉及び牛乳・乳製品は、2000 年をピークにやや減少傾向にあるが、豚肉は 2000 年以降ほぼ横ばい傾向である。（参照 122：追加資料 2）

表 40　牛及び豚由来食品の年間１人当たり消費量（純食料ベース）

品目	年	1985	2000	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
牛肉	消費量(kg)	3.9	7.6	5.6	5.6	5.5	5.7	5.7	5.8	5.9	6.0	5.9
	自給率(%)	72	34	44	43	43	43	44	43	42	40	42
牛乳・乳製品	消費量(kg)	70.6	94.2	93.9	91.8	92.1	93.1	86.0	84.5	86.4	88.6	89.5
	自給率(%)	85	68	67	68	67	66	70	71	67	65	65
豚肉	消費量(kg)	9.3	10.6	12.0	12.1	11.5	11.5	11.7	11.5	11.7	11.9	11.8
	自給率(%)	86	57	51	50	52	52	52	55	53	52	53

２．ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性

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

（１）腸管出血性大腸菌

①　抵抗性、生残性及び増殖性

熱に対する抵抗性では、リン酸緩衝液中における D 値[13]は 62.8℃で 24 秒、牛ひき肉中（脂肪 20 %）における D 値は、50℃で 92.67 分、55℃で 19.26 分であった。（参照 55）

酸に対する抵抗性では、本菌は各種の食品中で pH4.0 までは発育可能で、pH2.0～4.0 の酸性条件においても急激な菌数の減少はみられない。（参照 55、56）

凍結における生残性については、本菌を接種した食品を冷凍保存（－20℃で 9 か月間）した試験において、食肉の菌数は大きく増減しなかったものの、牛乳の菌数は徐々に減少したと報告されている。また、本菌を添加した食肉（ミノ、大腸、レバー）を冷凍保存（－30℃）した試験では、食肉の種類に関係なく、3 か月後には 1/10～1/100 の菌数となった。（参照 57、58）

乾燥に対する抵抗性では、水分活性 0.34～0.68、塩分濃度 0.5～3.0 %の条件下で、

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

5℃に保存した牛肉粉中の本菌は 8 週間後まで生存が確認されている。（参照 55）

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

増殖性については、発育温度領域は 8～46℃、発育塩分濃度領域は 0～6.5 %、発育 pH 領域は 4.4～9.0、発育水分活性域は 0.95 以上とされており、特に、培養温度 25～43.5℃、塩分濃度 0.5～6.0 %、pH5.5～7.0 で活発に増殖すると報告されている。（参照 56、59）

② 生存能力及び分布状況等

本菌は通常の自然環境下において長く生存し、低温、低栄養、紫外線等の過酷な自然環境下においても、「生存しているが培養不可能」な状態（VBNC : Viable but Non-Culturable）で長く存在できる。（参照 56）

本菌については、牛、豚、めん羊等のほ乳動物や鳥類の腸管内に存在している。国内の牛における保菌状況は、培養法による O157 については 0.6～3.6 %、PCR 法による~~腸管出血性大腸菌~~ VT 産生大腸菌については約 30～80 %と報告されている。また、国内の豚における培養法による O157 の保菌状況は 0.0 %及び 14.0 %と報告されている。（参照 56、60）

【事務局より】p. 65、12 **行目の「腸管出血性大腸菌」については、原文（参照** 60**）に沿った記載に修正しました。**

（2）サルモネラ属菌

① 抵抗性、生残性及び増殖性

熱に対する抵抗性では、リン酸緩衝液中における D 値は 62.8℃で 36～42 秒であった。（参照 55）

酸に対する抵抗性では、本菌は pH4.5～9.0 の範囲で発育が可能であるとされている。（参照 61）

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

乾燥に対する抵抗性では、本菌は、肉粉、骨粉、乾燥卵白等の水分が 10～12 %以下の場合でも無期限に生存していたとの報告がある。（参照 61）

増殖性については、食肉中（牛肉及び鶏肉）では、好気（又は微好気）条件下の 20℃及び 32℃で顕著な菌数の増加が見られたが、4℃では増加が認められなかった。（参照 62）

本菌の発育が可能な条件は 8～45℃、水分活性 0.94 以上、pH4.5～9.0 とされており、増殖に至適な温度は 35～37℃、pH 領域は 6.5～7.5 である。また、低温条件では長期間生存できるが、高温には弱く、70℃以上の温度で死滅する。（参照 61）

② 生存能力及び分布状況等

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

照 61）

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

（3）カンピロバクター属菌

① 抵抗性、生残性及び増殖性

発育温度域は 31～46℃で、30℃以下では増殖できないが、低温で保存した食品中では、長期間生存することができる。（参照 62~64）また、環境中では生きているが人工培地で培養できない、いわゆる VBNC（Viable But Non Culturable）と呼ばれる状態となる。（参照 155：追加資料 25）

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

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

本菌がと体の加工及び肉の流通の過程で遭遇する環境条件の下では生存できないとの報告が多く存在する。それらの報告では、カンピロバクター~~属菌~~が酸素に対して感受性があることも示している。カンピロバクター~~属菌~~は牛肉の加工中に遭遇する処理、例えば、強制空気による乾燥、冷却及び凍結に対しても感受性があり、（参照 155～161：追加資料 25～31(ガミスロ参照 94～100)）牛肉の一般的な流通形態での長期保存においては、温度等の条件や菌株によって菌数が減少すると報告されている。（参照 162～164：追加資料 32～34(ガミスロ参照 101～103)）一方、菌数の減少は認められないという報告もあった。（参照 165：追加資料 35）

② 生存能力及び分布状況等

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

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

3．家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路

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

農場では、家畜伝染病予防法（昭和 26 年法律第 166 号）に基づく飼養衛生管理基準により、家畜の伝染性疾病の予防が図られるとともに、家畜生産段階における HACCP の考え方が取り入れられ、家畜の生産段階における衛生管理ガイドラインにより、腸管出血性大腸菌やサルモネラ属菌の汚染防止対策が講じられている。（参照 67）

また、と畜場では、平成 8 年に改正されたと畜場法施行規則（昭和 28 年 9 月 28 日厚

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

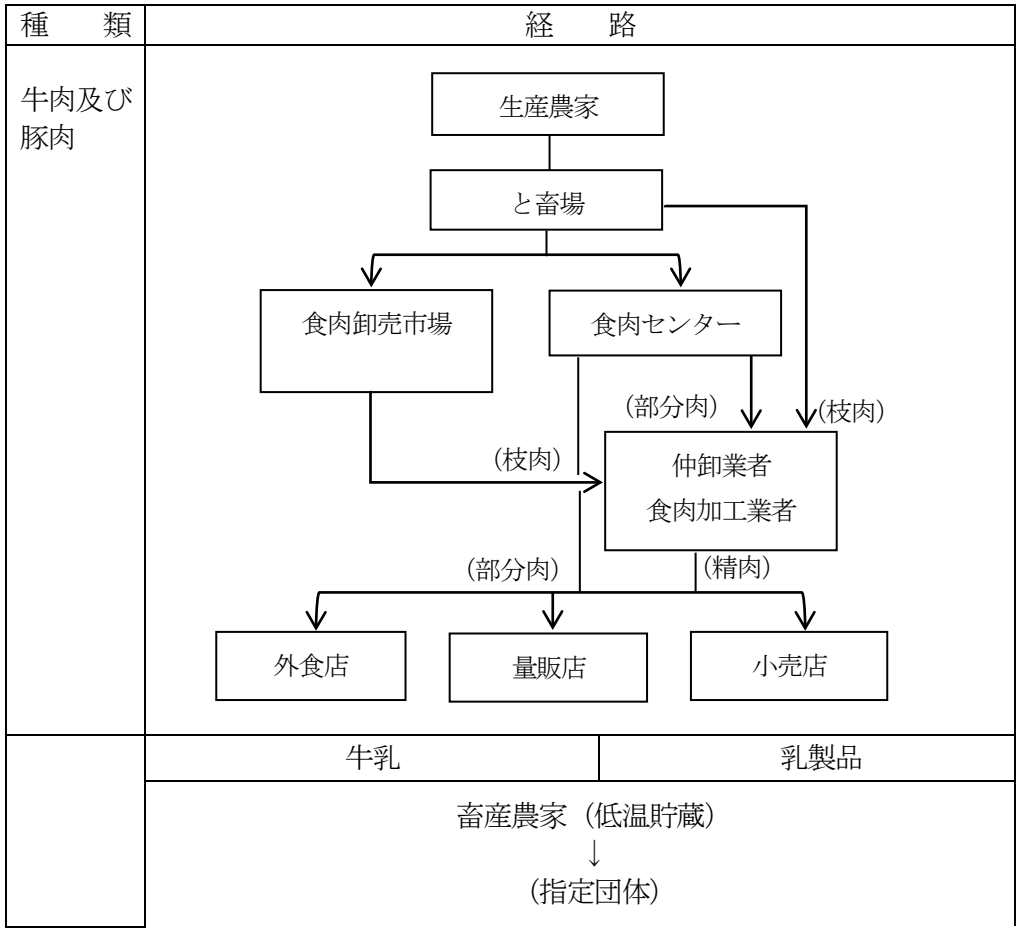
生食用牛肉については、2011 年 10 月に、食品衛生法に基づく規格基準が策定され、肉塊の表面から深さ 1 cm 以上の部分までを 60℃で 2 分間以上加熱する方法、又はこれと同等以上の効果を有する方法で加熱殺菌を行うことや腸内細菌科菌群が陰性でなければならないこと等が規定された。さらに 2012 年 7 月には、牛肝臓の生食用としての販売・提供は禁止された。（参照 150、151：追加資料 20、21）また、豚の食肉の生食用としての提供を禁止することに係る規格基準案について、厚生労働省からの評価要請を受け、食品安全委員会において食品健康影響評価の審議中である（P）。（参照 173：追加資料 42）

2014 年 12 月 15 日 WG 指摘事項

【豊福専門委員】　牛肉や豚肉の生食の規制については、暴露評価の一部であると考えられるため、暴露評価にも記載すること。その中で規格等の内容についても記載すること。

→【事務局より】p. 67、2～6 行目に記載しました。また、豚の生食についても追記しました。今後、状況の進展に併せて修正させて頂きます。

表 41　牛、豚及び牛乳が農場から出荷され摂取されるまでの経路（一例）



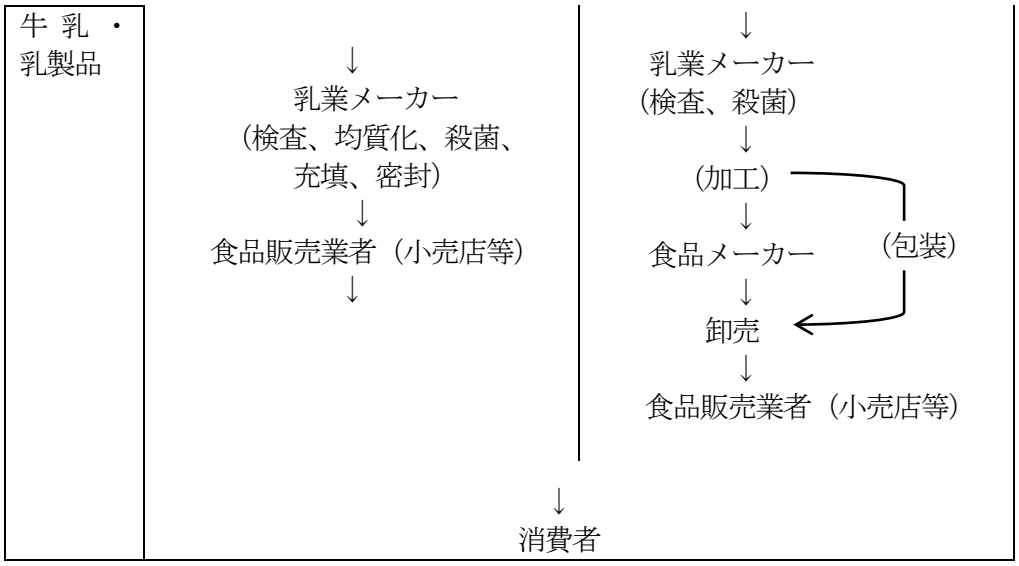


表 42　牛、豚及び牛乳における主な処理過程（一例）

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

4．ハザードとなりうる当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染

（1）牛及び豚由来食品がハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性

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

また、生乳の汚染の可能性としては、ハザードに汚染された腸管内容物である糞便による汚染が考えられるが、いずれの菌も、牛乳の殺菌条件である 63℃で 30 分間、

又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法での加熱処理（国内では120～150℃で1～3 秒が主流）により排除されるものと考えられる。また、乳製品についても牛乳と同等の加熱殺菌されたものを製造・加工に用いており、ハザードは排除されるものと考えられる。

（2）ハザードとなりうる当該細菌による市販の牛及び豚由来食品の汚染状況

市販の牛及び豚由来食品の細菌による汚染状況が調査されている（表 43、44）。内臓肉以外の食肉については、腸管出血性大腸菌 O157 の陽性率はほぼ 0.0 %、O157 以外の腸管出血性大腸菌[14]の陽性率も数%と少なかったが、内臓肉の陽性率は調査数が少ないものの、内臓肉以外よりもやや高い調査結果がみられた。また、サルモネラ~~属菌~~の陽性率は数%程度、カンピロバクター・ジェジュニ／コリ~~属菌~~の陽性率は調査数が少ないが 0.0 %であった。したがって、当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染は概ね小さいものと考えられた。（参照 68）（参照 123：豚資料 17）

表 43　市販されている牛肉及び豚肉における細菌検出状況（厚生労働省とりまとめ）

菌種	由来	陽性率	検体数	調査年次	備考
腸管出血性大腸菌（O157）	牛ひき肉	0.0 %	244	2000	*E. coli* 陽性率 53.7 %
		0.0 %	305	2001	*E. coli* 陽性率 57.4 %
		0.0 %	201	2002	*E. coli* 陽性率 55.2 %
		0.0 %	172	2003	*E. coli* 陽性率 56.4 %
		0.0 %	188	2004	*E. coli* 陽性率 58.5 %
		0.0 %	165	2005	*E. coli* 陽性率 53.9 %
		0.0 %	127	2006	*E. coli* 陽性率 58.3 %
		0.0 %	146	2007	*E. coli* 陽性率 64.4 %
		0.0 %	137	2008	*E. coli* 陽性率 64.2 %
		0.0 %	114	2009	*E. coli* 陽性率 61.4 %
		0.9 %	115	2010	*E. coli* 陽性率 60.9 %
		0.0 %	102	2011	*E. coli* 陽性率 65.7 %
		0.0 %	99	2012	*E. coli* 陽性率 58.6 %
		0.0 %	55	2013	*E. coli* 陽性率 70.0 %（検体数 10）
	豚ひき肉	0.0 %	149	2000	*E. coli* 陽性率 69.1 %
		0.0 %	138	2001	*E. coli* 陽性率 58.7 %
		0.0 %	130	2002	*E. coli* 陽性率 69.2 %
		0.0 %	170	2003	*E. coli* 陽性率 66.5 %
		0.0 %	148	2004	*E. coli* 陽性率 77.0 %

[14] 「食中毒菌汚染実態調査」では、腸管出血性大腸菌のうち、O157、O26 及び O111 について検査を実施。

		0.5 %	194	2005	*E. coli* 陽性率 71.6 %
		0.0 %	167	2006	*E. coli* 陽性率 73.7 %
		0.0 %	190	2007	*E. coli* 陽性率 63.2 %
		0.0 %	177	2008	*E. coli* 陽性率 78.5 %
		0.0 %	165	2009	*E. coli* 陽性率 70.3 %
		0.0 %	174	2010	*E. coli* 陽性率 71.3 %
		0.0 %	144	2011	*E. coli* 陽性率 68.7 %
		0.0 %	136	2012	*E. coli* 陽性率 69.1 %
		0.0 %	119	2013	*E. coli* 陽性率 66.7 %（検体数 15）
サルモネラ属菌	牛ひき肉	2.5 %	244	2000	
		2.0 %	305	2001	
		0.5 %	201	2002	
		0.0 %	172	2003	
		1.1 %	188	2004	
		1.8 %	165	2005	
		1.6 %	127	2006	
		1.4 %	146	2007	
		2.2 %	137	2008	
		0.9 %	114	2009	
		0.0 %	115	2010	
		2.9 %	102	2011	
		1.0 %	99	2012	
		1.8 %	55	2013	
	豚ひき肉	2.0 %	149	2000	
		5.1 %	138	2001	
		4.6 %	130	2002	
		0.6 %	170	2003	
		3.4 %	148	2004	
		4.6 %	194	2005	
		2.4 %	167	2006	
		4.7 %	190	2007	
		3.9 %	177	2008	
		3.0 %	165	2009	
		1.7 %	174	2010	
		1.4 %	144	2011	
		2.9 %	136	2012	

		4.2 %	119	2013	

1

2 表 44　市販されている牛肉及び豚肉における細菌検出状況（その他の文献）

菌種	由来	陽性率	検体数	調査年次	備考	参考文献
腸管出血性大腸菌（O157）	牛枝肉	0.06 %	4,810	1994	O157 以外陽性率 0.1 %	参照 55
	牛枝肉	0.3 %	2,534	1996	O157 以外陽性率 0.0 %	参照 55
	牛枝肉	0 %	140	2008～2009		（参照 124：豚資料 19）
	牛肉（国産）	0.0 %	196	1996	O157 以外陽性率 2.0 %	参照 55
	牛肉	0.0 %	42	1997	O157 以外陽性率 2.4 %	参照 55
	牛肉	0.7 %	134	1998～2005	大腸菌陽性率 47.0 %	参照 69
	牛肉	0 %	171	2005～2008		（参照 125：豚資料 18）
	牛肉	2.2 %	46	2006～2007		（参照 124：豚資料 19）
	牛肉	0 %	4	2011		（参照 126：豚資料 26）
	牛ひき肉	0 %	575	2005～2008		（参照 125：豚資料 18）
	牛ひき肉	0 %	7	2006～2007		（参照 124：豚資料 19）
	牛内臓肉	7.5 %	201	2000～2004	*1	参照 70
	牛内臓肉	4.9 %	41	1997	O157 以外陽性率 4.9 %	参照 55
	豚肉（国産）	0.0 %	30	1996	O157 以外陽性率 0.0 %	参照 55
	豚肉	0.0 %	183	1998～2005	大腸菌陽性率 56.3 %	参照 69
	豚内臓肉	0.0 %	12	1997	O157 以外陽性率 8.3 %	参照 55
	牛肉･豚肉	0.0 %	40	1998～2005	大腸菌陽性率 50.0 %	参照 69
	牛肉･豚肉	0.0 %	95	1997～2000		参照 59
	牛肉・豚肉	16.7%	6	2006～2007		（参照 124：文献 19）
サルモネラ ~~属菌~~	牛肉（国産）	0.0 %	22	1999～2001		参照 71
	牛肉	0.0 %	134	1998～2005		参照 69
	牛肉	0 %	171	2005～2008		（参照 125：豚資料 18）
	牛肉	0 %	26	2006*2		（参照 127：豚資料 27）
	牛肉	0 %	14	2006		（参照 128：豚資料 28）
	牛肉	0 %	14	2007		（参照 129：豚資料 29）
	牛肉	0 %	15	2008		（参照 130：豚資料 30）
	牛肉	0 %	13	2009		（参照 131：豚資料 32）
	牛肉	0 %	15	2010～2011		（参照 132：豚資料 33）
	牛肉	0 %	15	2011		（参照 133：豚資料

						34)
	牛肉ドリップ	0 %	21	2008～2009		(参照 134 : 豚資料 31)
	牛ひき肉	0.0 %	50	2001		参照 72
	牛ひき肉	1.8%	575	2005～2008		(参照 125 : 豚資料 18)
	牛内臓肉	0 %	3	2006*2		(参照 127 : 豚資料 27)
	豚枝肉	0.0 %	120	2008～2009		(参照 135 : 豚資料 22)
	豚肉（国産）	0.0 %	15	1999～2001		参照 71
	豚肉	2.2 %	183	1998～2005		参照 69
	豚肉	0.0 %	25	2006*2		(参照 127 : 豚資料 27)
	豚肉	0.0 %	15	2006		(参照 128 : 豚資料 28)
	豚肉	0.0 %	16	2007		(参照 129 : 豚資料 29)
	豚肉	0.0 %	15	2008		(参照 130 : 豚資料 30)
	豚肉	0.0 %	15	2009		(参照 131 : 豚資料 32)
	豚肉	0.0 %	20	2010～2011		(参照 132 : 豚資料 33)
	豚肉	5.0 %	20	2011		(参照 133 : 豚資料 34)
	豚肉ドリップ	0.0 %	21	2008～2009		(参照 134 : 豚資料 31)
	豚ひき肉	0.0 %	50	2001		参照 72
	豚内臓肉	0.0 %	16	2006*2		(参照 127 : 豚資料 27)
	牛肉･豚肉	0.0 %	40	1998～2005		参照 69
カンピロバクター~~属菌~~	牛肉	0.0 %	25	2006*2		(参照 127 : 豚資料 27)
	牛肉	0.0 %	14	2006		(参照 128 : 豚資料 28)
	牛肉	0.0 %	50	2007～2008		(参照 125 : 豚資料 18)
	牛肉	0.0 %	14	2007		(参照 124 : 豚資料 29)
	牛肉	0.0 %	15	2008		(参照 130 : 豚資料 30)
	牛肉	0.0 %	13	2009		(参照 131 : 豚資料 32)
	牛肉	0.0 %	15	2010～2011		(参照 132 : 豚資料 33)
	牛肉	0.0 %	15	2011		(参照 133 : 豚資料 34)
	牛肉ドリップ	0.0 %	21	2008～2009		(参照 131 : 豚資料 32)
	牛内臓肉	0.0 %	3	2006*2		(参照 127 : 豚資料 27)
	牛ひき肉	0.0 %	50	2001		参照 72

	牛ひき肉	0.3 %	283	2007～2008		(参照 125 : 豚資料 18)
	豚肉	0.0 %	24	2006*2		(参照 127 : 豚資料 27)
	豚肉	0.0 %	15	2006		(参照 128 : 豚資料 28)
	豚肉	0.0 %	16	2007		(参照 129 : 豚資料 29)
	豚肉	0.0 %	28	2008		(参照 125 : 豚資料 18)
	豚肉	0.0 %	15	2008		(参照 134 : 豚資料 30)
	豚肉	0.0 %	15	2009		(参照 131 : 豚資料 32)
	豚肉	0.0 %	20	2010～2011		(参照 132 : 豚資料 33)
	豚肉	0.0 %	20	2011		(参照 133 : 豚資料 34)
	豚肉ドリップ	0.0 %	21	2008～2009		(参照 132 : 豚資料 31)
	豚内臓肉	0.0 %	16	2006*2		(参照 127 : 豚資料 27)
	豚ひき肉	0.0 %	50	2001		追加 72
	豚ひき肉	0.3 %	367	2005～2008		(参照 125 : 豚資料 18)
	牛乳	0.0 %	14	1995～1999		追加 73

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

*2：調査結果の公表年次

（3）市販の国産牛肉及び豚肉から分離した大腸菌の ERFX 耐性の状況

食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」において、2006～2008 年は市販の国産牛肉及び豚肉から検出された大腸菌について、2013 年はと畜場で採取された牛及び豚の肝臓から検出された *C. jejuni* 及び *C. coli* について、ERFX 又は CPFX に対する薬剤耐性が調査されている。（参照 74～76）（参照 136 : 追加資料 14）

市販の国産牛肉及び豚肉において、分離された大腸菌における ERFX 耐性菌（ブレークポイント 2 μg/mL）は、牛肉由来 101 株及び豚肉由来 103 株では認められなかった（表 45）。一方で、国内のと畜場で採取された牛及び豚の肝臓から分離された *C. jejuni* 及び *C. coli* においては、CPFX に対する薬剤耐性菌が認められ、調査株数が多い牛由来 *C. jejuni* 及び豚由来 *C. coli* では 32.3 及び 48.6%、調査株数の少ない牛由来 *C. coli* 及び豚由来 *C. jejuni* では 80.0 及び 66.7%であった（表 46）。（参照 136 : 追加資料 14）

表 45　市販の国産牛肉及び豚肉から分離された大腸菌の ERFX 耐性の状況

対象	調査菌株数	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)	耐性率(%)
牛肉（2006 年）	6	＜0.125	＜0.125	＜0.125	0.0

牛肉（2007 年）	59	＜0.125-1	＜0.125	＜0.125	0.0
牛肉（2008 年）	36	＜0.125	＜0.125	＜0.125	0.0
豚肉（2006 年）	13	＜0.125-0.5	＜0.125	＜0.125	0.0
豚肉（2007 年）	19	＜0.125	＜0.125	＜0.125	0.0
豚肉（2008 年）	71	＜0.125-2	＜0.125	＜0.125	2.8

ERFX のブレークポイント：2 μg/mL

表 46　と畜場で採取された牛及び豚の肝臓から分離されたカンピロバクター~~属菌~~の CPFX 耐性の状況（2013 年）

対象	菌種	調査菌株数	MIC 範囲（μg/mL）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）	耐性株数	耐性率（%）
牛肝臓*1	*C. jejuni*	99	≦0.03～16	0.125	8	32	32.3
	C. coli	10	0.125～16	16	16	8	80.0
豚肝臓*2	*C. jejuni*	3	0.125～32	＜0.125	＜0.125	2	66.7
	C. coli	72	0.0625～32	2	16	35	48.6

CPFX のブレークポイント：4 μg/mL

*1：牛肝臓 505 検体中、109 検体がカンピロバクター陽性。

*2：豚肝臓 500 検体中、74 検体がカンピロバクター陽性（うち 1 検体からは *C. jejuni* と *C. coli* が分離された）。

Ⅵ.　影響評価に関する知見

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

１．ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病

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

（１）腸管出血性大腸菌感染症

①　発生原因及び発生状況

ヒトや動物から検出される腸管出血性大腸菌の血清型は 100 以上あり、国内の感染例では O157 が多く、O26、O111、O145 等による感染事例も報告されている。（参照 55）

腸管出血性大腸菌は感染力が強く、食品安全委員会の「生食用食肉（牛肉）にお

ける腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌」に係る食品健康影響評価では、腸管出血性大腸菌による食中毒事例において摂取菌数が判明している事例中、最も低い菌数は2 CFU／ヒトであったとされている。（参照170、171：追加資料40、41）~~50～100個程度の菌数で発症すると考えられているが、~~

2014年12月15日WG指摘事項
【豊福専門委員】　発症菌数について、EHECは2個という例が、生肉の評価の際にあったと思う。
【荒川専門委員】　発症菌数について、「個」では正確ではないと思われるため、恐らくColony Forming Unit （CFU）とした方がよい。

→【事務局より】　微生物・ウイルスの評価書を参考に、発症菌数の記載を修正しました。

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

本菌は一般の大腸菌と同様に熱に弱く~~いとともに~~、一般的な消毒剤でも容易に死滅するため、調理前の手洗いや食材を十分に加熱する等、通常の食中毒対策により感染の予防が可能であると考えられる。（参照34、78）

また、Vの３．で述べたとおり生食用牛肉については、~~2011年10月に~~規格基準が策定され、また、~~腸内細菌科菌群が陰性でなければならないこと等が規定された。更に2012年7月には、~~牛肝臓については~~の~~生食用としての販売・提供は禁止された。（参照150、151：追加資料20、21）

食中毒統計における腸管出血性大腸菌（VT産生）による食中毒は、2004～2013年の10年間で患者数は約3,100名、死者数は7名と報告されている。また、同期間に、人口動態統計において、死因が腸管出血性大腸菌による腸管感染症となっている死亡者数[15]は52名と報告されている。（参照169、149：追加資料39、19）

1990年代初期は集団発生が認められたが、1997年以降は減少し、散発事例はほぼ横ばい状態にある。また、二次感染の多いことが特徴で、発生時期は夏季に多いが、冬季にも発生は認められる。（参照33、34）（参照149：追加資料19）

2014年12月15日WG指摘事項
【豊福専門委員、砂川専門委員】　死者数についてもし整理をするのであれば、各ハザードの食中毒による死者数については、人口動態統計に基づいて統一してはどうか。

→【事務局より】各ハザードについて、人口動態統計の死亡者数を追記しました。

[15] 厚生労働省人口動態統計において、基本死因分類が「A04.3　腸管出血性大腸菌感染症」となっているもの。

② 重篤度

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

（2）サルモネラ感染症

① 発生原因及び発生状況

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

本症の発生には、一般に 10 万～数 100 万個が必要と考えられてきたが、サルモネラ食中毒事例において摂取菌数が判明している事例中、最も低い菌数はチョコレートを原因とした事例の 4.3 MPN[16]／100g であるなど、*S.* Enteritidis を含む数種における感染菌数は極めて少ないことが分かってきており、感染菌数について腸管出血性大腸菌との大きな違いはないとされている。（参照 170：追加資料 40）~~*S.* Enteritidis の感染例では、ハンバーグで 60～230 個、チーズで 100～500 個と考えられている。~~

2014 年 12 月 15 日 WG 指摘事項

【豊福専門委員】 生食用牛肉の評価のとき、サルモネラについて、かなり菌数の低い事例があり、VTEC とほぼ同じくらいの低菌数で発症するのではないかという記載にしたと思うので、生食のときの評価書を参照すること。

【荒川専門委員】 発症菌数について、「個」では正確ではないと思われるため、恐らく Colony Forming Unit （CFU）**とした方がよい。**

→【事務局より】 微生物・ウイルスの評価書を参考に、発症菌数の記載を修正しました。

~~したがって、~~原因食品が特定された事例（1987～1999 年）では、~~における~~鶏卵の使用頻度が~~は~~全体の 75.2 %と高く、卵納豆、自家製マヨネーズ、ミルクセーキ等の鶏卵を使用した「非加熱調理食品」であった。 （参照 79、80）

~~しかし、~~本菌は熱に弱く、また 8 ℃以下の冷蔵保存により効果的に増殖を抑制できるため、調理前の手洗いや食材を十分に加熱する等の一般的な食中毒対策により、感染の予防が可能であると考えられる（参照 81、82）。また、生食用食肉（牛肉）については、Ⅴの３．~~（１）①~~で述べたとおり規格基準が策定され~~、腸内細菌科菌群~~

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

~~が陰性でなければならないこと等が規定され~~た。（参照 150：追加資料 20）

食中毒統計におけるサルモネラ属菌による食中毒は、2004～2013 年の 10 年間で患者数は約 24,000 名、死者数は 7 名と報告されている。発生件数、患者数ともに 2000 年以降減少傾向にあり、2013 年にはそれぞれ 2000 年の約 19 %、約 2.7 %という状況にある。（参照 149：追加資料 19）

また、2004～2013 年の間に、人口動態統計において死因がサルモネラによる腸管感染症となっている死亡者数[17]は 67 名と報告されている。（参照 169、149：追加資料 39、19）

~~また、この間に 10 例の死亡事例も報告されているが、2012 年以降に死亡例は報告されていない。~~

② 重篤度

本症は、汚染された食品を摂取してから 12～48 時間の潜伏期間を経て発症する。臨床症状は主として急性胃腸炎であり、下痢、腹痛、嘔吐及び発熱等を主徴とする。下痢は軟便、水様便が多いが、重症例では粘血便が見られることもある。また、健康な成人では胃腸炎にとどまることが多いが、小児では意識障害、痙攣及び菌血症、高齢者では急性脱水症状及び菌血症を起こす等重症化し、死に至る場合もある。（参照 34、83）

（3）カンピロバクター感染症

① 発生原因及び発生状況

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

本症の原因菌の 95～99 %は *C. jejuni* であり、*C. coli* は数%のみである。

C. jejuni は感染力が強く、8×10^2 CFU ~~個~~で感染が認められたとの報告がある。また、人体投与実験では、*C. jejuni* を 5×10^2 個牛乳に加えて飲んだところ下痢と腹痛を発症したとの一報告もあることから、10^2 オーダー以下の低い菌量でも発症が認められるものと考えられる。（参照 137、138、139：追加資料 15、16、17(ガミスロ参照 60、116、117)）

2014 年 12 月 15 日 WG 指摘事項

【荒川専門委員】 発症菌数について、「個」では正確ではないと思われるため、恐らく Colony Forming Unit （CFU）**とした方がよい。**

→【事務局より】 微生物・ウイルスの評価書を参考に、摂取菌数の記載を修正しました。
なお、p. 77 の 18 行目の 8×10^2 CFU（参照 138）については、文献から「個」ではなく「CFU」であることが確認できたため、修正しましたが、20 行目の 5×10^2 個（参照 139）については、文献中に「500 organisms of a known serotype of C. *jejuni* in 180 ml of pasterurised milk**」との記載のみでした。**

[17] 厚生労働省人口動態統計において、基本死因分類が「A02 その他のサルモネラ感染症 ~~A04.3 腸管出血性大腸菌感染症~~」となっているもの。当該分類には、細分類として「A02.0 サルモネラ腸炎」、「A02.1 サルモネラ敗血症」、「A02.2 局所的サルモネラ感染症」、「A02.8 その他明示されたサルモネラ感染症」及び「A02.9 サルモネラ感染症、詳細不明」が含まれる。

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

本菌は空気、乾燥、熱に弱く、速やかに死滅するため、調理前の手洗いや食材は十分に加熱する等の一般的な食中毒対策に加え、調理器具・器材の洗浄・消毒・乾燥・二次汚染を防ぐ保管、生肉の喫食は避けること等により、感染の予防が可能であると考えられる。（参照 34）また、牛肝臓については、Ⅴの３．~~（１）①~~で述べたとおり、生食用としての販売・提供は禁止された。（参照 151：追加資料 21）

本症は、国内において代表的な食中毒であり、食中毒統計におけるカンピロバクター・ジェジュニ／コリによる食中毒は、2004～2013 年の 10 年間で事件数は約 4,000 件、患者数は 24,000 名、死者数は 0 名と報告されている。（参照 149：追加資料 19）

また、同期間に、人口動態統計において死因がカンピロバクター腸炎による腸管感染症となっている死亡者数[18]は 2 名と報告されいてる。（参照 169：追加資料 39）

近年、学校等の大規模事例が減少し、飲食店等の小規模事例が増加してきたため、患者数は大幅に増減せず推移している。発生時期は 5～6 月に多く、7～8 月はやや減少、9～10 月に上昇する傾向となっている。（参照 33、34）（参照 149：追加資料 19）

② 重篤度

本症は、汚染された食品の摂取後 1～7 日で、下痢、腹痛、発熱、嘔吐、頭痛、全身倦怠感、血便等の症状が認められる。下痢は 1 日 4～12 回にもおよび、便性は水様性、泥状で膿、粘液、血液が混じることも少なくない。本症の患者の多くは自然治癒し、一部の免疫不全患者を除いて死亡例もなく、予後も良好である場合が多いが、合併症として敗血症、肝炎、胆管炎、髄膜炎、関節炎、ギラン・バレー症候群等を起こすことがある。ギラン・バレー症候群は、急激に筋力低下が発症、進行する運動神経障害優位の末梢性多発神経炎である。疫学的データからカンピロバクター感染がギラン・バレー症候群の先行感染症の一つとして考えられているが、その発症機序については未解明の部分がある。疫学的データによれば、*C. jejuni* 感染症からギラン・バレー症候群に進展する確率は 1/1,000～1/3,000 と考えられている。（参照 137、140：追加資料 15、18(ガミスロ参照 60、58)）

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

（１）腸管出血性大腸菌感染症

① 治療方針及び第一選択薬

「一次、二次医療機関のための腸管出血性大腸菌（O157 等）感染症治療の手引き（改訂版）」（平成 9 年厚生省腸管出血性大腸菌感染症の診断治療に関する研究班）

[18] 厚生労働省人口動態統計において、基本死因分類「A04.5　カンピロバクター腸炎」となっているもの。

では、下痢症に対する対症療法に加え、適切な抗菌薬を使用することとされている。その場合、できるだけ速やかに抗菌薬を投与すること、抗菌薬の使用期間は 3 日間として長期投与は避けること、薬剤耐性菌と判明した場合は直ちに使用を中止し、必要に応じて他剤に変更すること等の注意が示されている。

本症に対する第一選択薬としては、フルオロキノロン系抗菌性物質、ホスホマイシン及びカナマイシンが推奨され、日本では、ホスホマイシンが多く使用されていると考えられる。（参照 34、35、78）

② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

ハザードによって本症が発症し、その治療薬としてフルオロキノロン系抗菌性物質が投与された場合、治療期間が長引いたり、重症化する等の悪影響を及ぼす可能性は否定できない。しかし、実際の治療薬としては、フルオロキノロン系抗菌性物質よりもホスホマイシンが多く使用されていることや、第一選択薬 3 剤の系統が異なるため、お互いが代替治療薬として補完しあうと考えられること等から、本症の起因菌がハザードであったとしても、治療は可能であると考えられる。

（2）サルモネラ感染症

① 治療方針及び第一選択薬

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

本症に対する第一選択薬としては、フルオロキノロン系抗菌性物質、ホスホマイシン及びアンピシリンが推奨されている。（参照 34、35、83）

② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

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

ただし、*S.* Typhimurium において、アンピシリン耐性を示す株が少なくないほか、フルオロキノロン系抗菌性物質や第三世代セファロスポリンに高度耐性を示す株等が分離されていることが危惧される。

（3）カンピロバクター感染症

① 治療方針及び第一選択薬

本症の患者の多くは自然治癒し、予後も良好である場合が多いが、原因不明の初期治療では、重症例や基礎疾患等の易感染性要因のある中等症例、保菌により就業上の制限を受ける場合、二次感染を起こす危険のある集団生活者等に対し、対症療法とともに、抗菌薬を3～5日間使用することとされている。

本症の患者の多くは自然治癒し、また、予後も良好である場合が多く、特別治療を必要としないが、重篤な症状や敗血症などを呈した患者では、対症療法と共に適切な化学療法が必要である。

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

② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

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

3．ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌の状況等

（1）ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌等の検出状況

フルオロキノロン系抗菌性物質が牛及び豚に使用された場合に選択される薬剤耐性菌（ハザード）が、ヒト臨床分野における耐性菌の発現に対して、どの程度、影響を及ぼしているのかは不明であるが、ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌の検出状況が調査されている。

① 腸管出血性大腸菌等

国内のヒト臨床由来大腸菌におけるフルオロキノロン耐性率の調査では、腸管出血性大腸菌が0.0％、病原性大腸菌が約3.0％、~~大腸菌~~ *E. coli*（病原性不明）が10％前後であったという報告がある（表47、48）。

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

② サルモネラ属菌

国内のヒト臨床由来株におけるフルオロキノロン耐性率の調査では、フルオロキノロン耐性は認められていないという報告もあるが（表 47、48）、ヒト臨床由来のサルモネラ属菌においてフルオロキノロン耐性菌が分離されたとの報告もある。（参照 44、85、86）

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

③ カンピロバクター属菌

国内のヒト臨床由来 *C. jejuni* における調査では、フルオロキノロン耐性率は 10～40 %程度であったという報告が多い（表 47、48）。

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

表 47　ヒト臨床由来株におけるフルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性の状況（国内）

菌種	薬剤名	耐性率	調査株数	調査年次	参考文献
腸管出血性大腸菌（O157）	ERFX	0.0 %	52	1986～1995	参照 89
	OFLX	0.0 %	52		
	NFLX	0.0 %	52		
病原性大腸菌（ETEC、EIEC、EHEC、EPEC）	OFLX	2.9 %	70	1996～2000	参照 90
腸管出血性大腸菌（O157）	NFLX 等	0.0 %	1,675	2000～2006	参照 86
腸管出血性大腸菌	CPFX NFLX	0.0 %	101	2006	参照 86
E. coli（参考）	OFLX	9.3 %	504	2000	参照 91
	CPFX	9.1 %	504		
E. coli（参考）	OFLX	12.5 %	696	2002	参照 92
	CPFX	12.5 %	696		
E. coli（参考）	CPFX	12.5 %	112	2005	参照 141：豚資料 40
サルモネラ属菌	OFLX	0.0 %	93	1996～2000	参照 90
サルモネラ属菌	OFLX	0.0 %	165	2000	参照 91
	CPFX	0.0 %	165		
サルモネラ属菌	OFLX	0.0 %	186	2002	参照 92
	CPFX	0.0 %	186		
サルモネラ属菌	CPFX NFLX	4.5 %	176[*1]	2006	参照 86
C. jejuni	OFLX	22.0 %	41	1996～2000	参照 90
C. jejuni	CPFX	22.0 %	127	2001～2003	参照 88
C. coli	CPFX	62.5 %	8		
C. jejuni	CPFX	2003：17.4 % 2004：21.4 %	132 196 195	2003～2006	参照 142：豚資料 38

		2005：21.0 %			
C. jejuni	CPFX	32.1 %	53	2002～2006	参照 143：豚資料 39
C. jejuni	NFLX	32.1 %	53	2002～2006	参照 143：豚資料 39
C. jejuni	NFLX 等	12.0 %	75	1999	参照 93
C. jejuni	NFLX 等	17.3 %	98	2000	参照 93
C. jejuni	NFLX 等	43.9 %	98	2001	
C. jejuni	NFLX 等	35.2 %	145	2002	
C. jejuni	NFLX 等	40.7 %	81	2006	参照 95
C. jejuni	NFLX 等	2000：26.0 % 2001：38.2 % 2002：28.4 % 2003：26.8 % 2004：38.6 % 2005：27.4 % 2006：35.2 %	1,320*2	2000～2006	参照 86
		2007：26.4 %		2007	
C. coli	NFLX 等	2000：23.1 % 2001：100.0 % 2002：37.5 % 2003：90.0 % 2004：33.3 % 2005：42.9 % 2006：75.0 %	60*2	2000～2006	参照 86

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

*2：2000~2006 年の合計調査株数

表 48（参考）　ヒト臨床由来株におけるフルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性の状況（外国）

菌種（由来）	薬剤名	耐性率	調査株数	調査年次	参考文献
サルモネラ~~属菌~~（非チフス性）	CPFX	0.1 %	12,252	1996～2003	参照 96
サルモネラ~~属菌~~（非チフス性）	CPFX	0.8 %	25,319	2000	参照 97
	CPFX	0.4 %	29,196	2001	
	CPFX	0.9 %	27,589	2002	
	CPFX	0.9 %	28,311	2003	
	CPFX	0.8 %	25,176	2004	
サルモネラ~~属菌~~（非チフス性）	CPFX	2.7 %	671	2001	参照 98
S. Typhimurium	CPFX	70.5 %	44	2002～2005	参照 99
S. Typhimurium（外国旅行歴のなかった患者由来）	CPFX	2.2 %	90	2007	参照 100
S. Typhimurium（外国旅行歴のあった患者由来）	CPFX	18.2 %	44		
S. Typhimurium（外国旅行歴が不明であった患者由来）	CPFX	3.4 %	206		
S. Typhimurium	CPFX	70.0 %	44	2002～2005	参照 144：豚資料 41

S. Typhimurium（外国旅行歴のなかった患者由来）	CPFX	2 %	203	2011	参照 145：豚資料 42
S. Typhimurium（外国旅行歴のあった患者由来）	CPFX	16 %	74		
S. Typhimurium（外国旅行歴が不明であった患者由来）	CPFX	6 %	85		
S. Enteritidis（外国旅行歴のなかった患者由来）	CPFX	9.0 %	67	2007	参照 100
S. Enteritidis（外国旅行歴のあった患者由来）	CPFX	30.7 %	88		
S. Enteritidis（外国旅行歴が不明であった患者由来）	CPFX	12.0 %	183		
S. Enteritidis（外国旅行歴のなかった患者由来）	CPFX	18.0 %	66	2011	参照 145：豚資料 42
S. Enteritidis（外国旅行歴のあった患者由来）	CPFX	24 %	167		
S. Enteritidis（外国旅行歴が不明であった患者由来）	CPFX	27 %	55		
C. jejuni（外国旅行歴のなかった患者由来）荒川専門委員修文	CPFX	38.6 %	70	2007	参照 100
C. jejuni（外国旅行歴のあった患者由来）	CPFX	70.5 %	61		
C. jejuni（外国旅行歴のなかった患者由来）	CPFX	33 %	104	2011	参照 145：豚資料 42
C. jejuni（外国旅行歴のあった患者由来）	CPFX	84 %	79		

（2）フルオロキノロン耐性菌がヒトの健康に与える悪影響

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

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

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

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

一方、以下の報告によると、フルオロキノロン耐性カンピロバクター~~属菌~~に感染したとしても、臨床的には必ずしも疾病が重篤化したり治療が長引く等の悪影響が生じないであろうことが示唆されている。

2か所（米国及び英国）で実施された *C. jejuni* に感染した症例の重篤度及び症状の持続期間又は入院期間等に対する大規模な疫学調査（約11,000症例）を統計学的に再解析した結果、臨床的には、フルオロキノロン耐性カンピロバクター~~属菌~~による感染がフルオロキノロン感受性カンピロバクターによる感染よりもヒトの健康に深刻な影響を与えるとはいえないと結論されている。（参照146：豚資料36(鶏FQ参照180)）

短期及び中期的な疫学調査（556症例の3か月間及び6か月間の追跡調査）においては、フルオロキノロン耐性カンピロバクター感染による臨床的及び公衆衛生学的な疾病の重症化や持続期間の延長を示す証拠を見出すことはできなかった。（参照147：豚資料37(鶏FQ参照181)）

Ⅶ. 食品健康影響評価

1．発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方

評価指針に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時点での知見から、腸管出血性大腸菌、サルモネラ~~属菌~~及びカンピロバクター~~属菌~~のハザード毎に定性的な評価を実施した。（参照1）

各評価に当たっては、原則として、表49に示した考え方に基づき、主に3つの判断項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、各ハザードについて総合的に判断することとした。

表49　発生評価、暴露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方

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

	○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「小」3 項目	「無視できる程度」: ハザードの暴露を受ける可能性及びその程度は無視できる程度である。
影響評価	①対象薬剤が、「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けがⅠ（きわめて高度に重要)」かつ「当該疾病の推奨薬」であるか ②ハザードに起因する感染症の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）が懸念されるか ③その他要因（代替薬の状況、医療分野の薬剤耐性の状況等）が懸念されるか ①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい（①は該当する）「大」 ○懸念が中程度（①はどちらか一方のみ該当する）「中」 ○懸念が小さい（①はどちらも該当しない）「小」	「大」2 項目以上	「高度」: ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度も大きい。
		「大」1 項目又は「中」2 項目以上	「中等度」: ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は中程度である。
		「大」0 項目かつ「中」1 項目	「低度」: ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があるが、その程度は小さい。
		「小」3 項目	「無視できる程度」: ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度は無視できる程度である。

２．発生評価について

（１）ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）

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

さらに、カンピロバクターについては、サルモネラ及び大腸菌と比較して耐性株出現頻度が高い株が存在し、GyrA の QRDR の一か所の変異でフルオロキノロン耐性を獲得することが知られている。また、国内で承認されている用法・用量で豚にフルオロキノロンを投与した場合に、速やかに耐性菌が選択されたことが報告されている。また、スイスにおいて、豚由来 *C. coli* の野外分離株の分子疫学的な解析において、それぞれの農場で選択圧により耐性を獲得している可能性が示唆されたとの報告があった（懸念は大きい)。

2014 年 12 月 15 日 WG 指摘事項

【田村専門委員】　カンピロバクターについては、鶏のフルオロキノロン製剤の評価の際に、投薬期間中に耐性菌が選択されたとして、「懸念は大きい」とした。今回、豚については、投与により耐性カンピロバクターが選択される知見があることから、「懸念は大きい」ではないか。

→【事務局より】　発生評価の「ハザードの出現に関する知見」におけるカンピロバクターに関する知見として、評価書案に追記している主な知見は以下の２点です。

①GyrA の一か所の変異により速やかに耐性を獲得する。（p. 38、38 行目～）

②豚において、承認されている用法・用量での使用により、投与開始 3 日後からフルオロキノロン耐性カンピロバクターが検出される。(p. 60、12 行目～)
③スイスにおいて豚由来 *C. coli* の野外分離株の分子疫学的な解析において、それぞれの農場で選択圧により耐性を獲得している可能性が示唆されたとの報告があった。(p. 61、3 行目～)

なお、鶏のフルオロキノロン製剤の評価では、同項について、以下の知見から「懸念は大きい」としました。

①GyrA の一か所の変異により速やかに耐性を獲得する。
②承認されている用法・用量での使用により、投与開始 1 日後からフルオロキノロン耐性カンピロバクターが検出される。
③国内の野外分離株の分子疫学的解析により、個々の農場での使用により耐性を獲得している。

以上より、カンピロバクターについては、事務局案として、ハザードの出現に係る懸念を「大きい」としております。ご確認、ご意見をお願いいたします。

（2）ハザードの感受性分布

牛及び豚由来大腸菌では、フルオロキノロン耐性菌が認められるものの、耐性率や MIC 分布域に大きな変動は認められておらず、感受性は維持されているものと考えられた（懸念は小さい）。

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

牛及び豚由来カンピロバクター~~属菌~~では、大腸菌及びサルモネラよりも高いレベルで耐性率が変動しており、定点調査ではないが、JVARM の牛由来 *C. jejuni* においては、調査を開始した、1999 年と第 2 クールの間で耐性率に大きな変動はなかった。しかしながら、第 2 クール以降、第 2 及び第 5 クール間で耐性率に統計学的に有意な差が認められた。

また、豚由来 *C. coli* においては、JVARM の調査初年度である 1999 年と第 2 クールのうちの 1 年である 2007 年の耐性率のデータ間にのみ統計学的に有意な差が認められた。今回、2009 年以降のデータが追加され、第 2 及び第 4 クールの間で耐性率に統計学的に有意な差が認められた。これら、牛及び豚でみられた耐性率の有意な上昇については、それぞれ 2012 年及び 2011 年の単年の調査における耐性率が高かったためであり、全体としては耐性率のデータに変動があるとは言えない（懸念は中程度）。ただし、耐性率の変動については引き続き注意深く監視する必要がある。

（3）発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）

牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤については、承認事項における使用期間や使用方法の限定、法令による獣医師の関与の義務付け等の適正使用の確保のための措置、市販後における耐性菌の状況に関する調査・報告等の義務付け、全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査等が措置されている。~~おり、~~カンピロバク

ターについては、豚においては、ヒトのカンピロバクター感染症の主要な原因菌である *C. jejuni* はほとんど分離されることはほとんどない。

フルオロキノロン系抗菌性物質が適切に使用される限りにおいて、腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌及びカンピロバクター属菌のハザードの発生について、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないものと考えられた（懸念は小さい）。

なお、豚に使用するフルオロキノロン製剤評価対象である製剤としては、注射剤、強制経口投与剤のほか、豚用の飲水添加剤及び飼料添加剤が承認され含まれているが、これらの製剤についても、効能・効果に定められた適応症の治療上必要な最小限の期間の投与に止めること、用法・用量、使用基準を厳守すること等の措置が、引き続き、遵守され適正な使用が確保される限りにおいて、ハザードの発生について、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないものと考えられた。

（4）発生評価

発生評価の結果を表 50 に示した。腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌については、ハザードが選択される可能性があるが、フルオロキノロン系抗菌性物質が適切に使用される限りにおいて、その程度は小さいと考えられる（低度）。

また、カンピロバクター属菌については、豚における使用により、速やかな耐性菌の選択が懸念されるが、豚ではヒトのカンピロバクター感染症の主要な原因菌である *C. jejuni* が分離されることはほとんどない。ハザードが選択される可能性があり、JVARM によるモニタリング調査において、1999～2008 年のデータでは、調査初年度である 1999 年と 2007 年の豚由来株の耐性率のデータ間に統計学的に有意な差が認められた。また、2009～2013 年のデータでは、牛及び豚由来株の耐性率の経年的なデータ間に統計学的な有意差が認められたが、全体としては耐性率に変動があるとは言えない。ず、現時点では、その程度は中等度であると考えられるが、牛及び豚由来のカンピロバクター属菌について、引き続き薬剤耐性菌の発生動向に関するより詳細な情報を収集する必要があると考えられる（中等度）。

表 50　発生評価の内容

区分	評価項目		腸管出血性大腸菌	サルモネラ属菌	カンピロバクター属菌
発生評価	評価結果		低度	低度	中等度
	各項目の評価	①ハザードの出現に係る懸念	中程度	中程度	中程度 大きい
		②ハザードの感受性に係る懸念	小さい	小さい	中程度
		③その他要因に係る懸念	小さい	小さい	小さい

3．暴露評価について

（1）ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

腸管出血性大腸菌、サルモネラ属菌及びカンピロバクター属菌は牛及び豚の腸内に

存在し、かつ食肉で生存が可能であることから、ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられた。抵抗性、生残性、増殖性等の生物学的特性については、一般的な細菌の範囲であると考えられた（懸念は中程度）。

（２）ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

牛肉及び豚肉が適切に管理される限りにおいては、腸管出血性大腸菌、サルモネラ~~属菌~~及びカンピロバクター~~属菌~~による牛肉及び豚肉の汚染は少なく、それらのハザードによる汚染はさらに少ないと考えられた（懸念は小さい）。2013 年のデータが追加されたカンピロバクターについては、牛肉及び豚肉の汚染は少ないが、牛及び豚の肝臓からの分離菌で比較的高い耐性率が認められている。当該データは調査株数が少なく、単年度の調査の結果であるが~~ことから、このことでヒトへの暴露についての懸念を見直す必要はないと考えるが~~、肝臓を含む牛及び豚由来食品におけるフルオロキノロン耐性菌については、今後の動向に注意が必要である~~（懸念は小さい）~~。

（３）暴露評価に係るその他要因（食肉処理工程、流通経路等）

牛肉及び豚肉が適切に管理及び消費される限りにおいては、腸管出血性大腸菌、サルモネラ~~属菌~~及びカンピロバクター~~属菌~~について、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないと考えられた。また、ハザードを含む当該細菌が原因となる食中毒については、調理前の手洗い~~や~~、他の食材、特に調理済み食品との交差汚染を防ぎ、食材を十分に加熱する等の一般的な食中毒対策により感染が予防できるものと考えられた。また、生食用牛肉の規格基準の設定及び牛肝臓の生食用としての販売・提供の禁止により、リスクはさらに低くなった（懸念は小さい）。

（４）暴露評価

暴露評価の結果を表 51 に示した。腸管出血性大腸菌、サルモネラ~~属菌~~及びカンピロバクター~~属菌~~については、ハザードによる暴露を受ける可能性があるが、一般的な食中毒対策等により、牛及び豚由来食品が適切に管理及び消費されている限りにおいては、暴露の程度は低いと考えられる。また、生食用牛肉の規格基準の設定及び牛肝臓の生食用としての販売・提供の禁止により、リスクはさらに低くなった（低度）。

ただし、ハザードを含む当該細菌において、フルオロキノロン耐性率や食品の汚染率が上昇すること等により、暴露のリスクが高まる可能性もあることから、それらに関する情報収集は重要であると考えられる。

表 51　暴露評価の内容

区分	評価項目		腸管出血性大腸菌	サルモネラ~~属菌~~	カンピロバクター~~属菌~~
暴露評価	評価結果		低度	低度	低度
	各項目の評価	①生物学的特性に係る懸念	中程度	中程度	中程度
		②食品の汚染状況に係る懸念	小さい	小さい	小さい

		③その他要因に係る懸念	小さい	小さい	小さい

4．影響評価について

（1）当該疾病治療におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の重要度

食品安全委員会が決定した「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において、フルオロキノロン系抗菌性物質は「ランクⅠ（きわめて高度に重要)」とランク付けされている。また、フルオロキノロン系抗菌性物質は、腸管出血性大腸菌感染症及びサルモネラ感染症に対しては推奨薬とされている（ランクⅠかつ推奨薬、どちらも該当)。カンピロバクター感染症に対しては推奨薬とはされていない（ランクⅠだが推奨薬ではない、一方のみ該当)。

（2）当該疾病の重篤性

腸管出血性大腸菌感染症及びサルモネラ感染症については、食品を介した感染症の発生数が多いとともに、症状が重篤化する可能性は否定できないと考えられた（懸念は大きい)。

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

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

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

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

（4）影響評価

影響評価の結果を表 52 に示した。医療分野における現状を総合的に考慮すると、腸管出血性大腸菌、サルモネラ~~属菌~~及びカンピロバクター~~属菌~~は、ハザードに起因する感染症に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は腸管出血性大腸菌及びサルモネラ~~属菌~~については高度、カンピロバクター~~属菌~~については中等度であると考えられた。

表 52　影響評価の内容

区分	評価項目		腸管出血性大腸菌	サルモネラ~~属菌~~	カンピロバクター~~属菌~~
影響評価	評価結果		高度	高度	中等度
	各項目の評価	①重要度ランクⅠかつ推奨薬	どちらも該当	どちらも該当	一方のみ該当
		②当該疾病の重篤性に係る懸念	大きい	大きい	中程度
		③その他要因に係る懸念	小さい	小さい	中程度

５．リスクの推定について

（１）リスクの推定の考え方

評価指針に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時点での評価結果から、腸管出血性大腸菌、サルモネラ~~属菌~~及びカンピロバクター~~属菌~~のハザード毎にリスクを推定した。

リスクの推定に当たっては、原則として、表 53 に示した考え方に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価の結果を踏まえ、各ハザードについて総合的に判断することとした。

なお、影響評価において極めて重篤性の高いと考えられる悪影響が懸念される場合等にあっては、表 53 の考え方にかかわらず、影響評価の結果の重み付けを高くすること等、リスクを総合的に推定することが必要であると考える。

表 53　リスクの推定の判断の考え方

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

（2）リスクの推定

① 腸管出血性大腸菌

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

また、暴露評価においては、ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられたが、当該細菌の食肉における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対策により感染が予防できること、生食用牛肉の規格基準の設定及び牛肝臓の生食用としての販売・提供の禁止等から、「低度」と判断された。

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

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、腸管出血性大腸菌のハザードによるリスクは中等度と判断された（表 54)。

② サルモネラ属菌

サルモネラ~~属菌~~については、フルオロキノロン系抗菌性物質が牛及び豚に使用されることによりハザードが選択される可能性があり、牛及び豚由来サルモネラ~~属菌~~では、高度なフルオロキノロン耐性菌も報告されているが、全体的には MIC 分布に大きな変動は認められておらず、フルオロキノロン系抗菌性物質が適正に使用される限りにおいて、発生評価としては「低度」と判断された。

また、暴露評価においては、ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられたが、当該細菌の食肉における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対策により感染が予防できること、生食用牛肉の規格基準の設定及び牛肝臓の生食用としての販売・提供の禁止等から、「低度」と判断された。

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

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、サルモネラ~~属菌~~のハザードによるリスクは中等度と判断された（表 54)。

③ カンピロバクター~~属菌~~

カンピロバクター~~属菌~~については、フルオロキノロン系抗菌性物質が牛及び豚に使用されることにより速やかにハザードが選択される可能性があり、JVARM によるモニタリング調査において調査年でばらつきはあるものの、調査年又はクール間

の耐性率に~~調査初年度である 1999 年と 2007 年の豚由来 *C. coli* の耐性率のデータ間に~~統計学的に有意な差が認められていることから、現段階における発生評価としては「中等度」と判断された。ただし、牛及び豚由来カンピロバクター~~属菌 *C. coli*~~の~~生体内での耐性株の選択や~~耐性率~~等~~に関しては、現時点で得られている調査データからのみでは、最終的な結論付けを行うことは困難であり、~~また、豚由来カンピロバクター属菌については、~~引き続き薬剤耐性菌の発生動向を注意深く監視するとともに、より詳細な関連情報や科学的知見を収集していく必要があると考えられる。

暴露評価においては、ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられたが、当該細菌の食肉における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対策により感染が予防できること、生食用牛肉の規格基準の設定及び牛肝臓の生食用としての販売・提供の禁止等から、「低度」と判断された。ただし、単年度の調査であるが、と畜場で採取された牛及び豚の肝臓から分離されたカンピロバクターで比較的高い耐性率が認められたことから、引き続き食品における薬剤耐性菌の発生動向を注意深く監視する必要がある。

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

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、カンピロバクター~~属菌~~のハザードによるリスクは中等度と判断された（表 54）。

表 54　リスクの推定の内容

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

6．食品健康影響評価について

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

（1）評価対象動物用医薬品であるフルオロキノロン系抗菌性物質が、牛及び豚に使用された結果としてハザードが選択され、牛及び豚由来食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できず、リスクの程度は中等度であると考えられた。

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

Ⅷ. その他の考察（P）

１．リスク管理措置の徹底について

牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤については、＜別紙参考 1＞に示すフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の適正使用の確保のための措置及び薬剤耐性菌に関する情報収集等のリスク管理措置等の徹底が図られている。更に、第１版の評価を踏まえた＜別紙参考２＞に示すリスク管理措置が実施された。（参照 106:追加資料 7）~~るとともに、~~薬剤耐性菌に関する科学的知見・情報を収集した上で随時検証を行い、必要なリスク管理措置が講じられることが不可欠である。

２．薬剤耐性菌に係るモニタリングについて

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

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

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

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

的に調査・監視することが望まれる。

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

３．食品健康影響評価の見直しについて

~~（１）承認に係る案件について~~

評価対象動物用医薬品の承認に係る案件について~~の承認に当たっては~~、承認後、特に市販後の耐性状況のデータ等を踏まえた~~て~~リスク評価が~~を実施する~~必要とされる~~もある~~ことから、承認後のリスク管理状況やモニタリング調査結果、新たな科学的知見・情報等の収集、検証を行った上で、国際機関等における検討状況等も踏まえ、薬事法に基づく再審査時にそれらの情報に基づき改めて評価を実施することが必要であると考えられる。再審査に係る案件についても、引き続き新たな科学的知見・情報等の収集、検証を行った上で、国際機関等における検討状況等も踏まえ、必要に応じて薬事法に基づく再評価等の際に改めて評価を実施することが必要であると考えられる。

~~（２）再審査に係る案件について~~

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

＜別紙参考 1＞フルオロキノロン系抗菌性物質製剤における現状のリスク管理措置

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

（1）承認等の取扱い

フルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品の承認申請については、同一の成分を有効成分とする人用医薬品が既に承認されている場合は、当該医薬品の再審査が終了した後に受け付ける（対象製剤としては、フルオロキノロン系・第三世代セファロスポリン系・15員環マクロライド系抗菌剤）。

フルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品については、

① 承認事項及び使用上の注意として、

ア．対象菌種に起因する適応症の治療のみに限り使用すること

イ．用法・用量の厳守、定められた期間以上の連続投与の制限

ウ．第一選択薬が無効の症例のみに限り使用すること

エ．感受性試験により感受性を確認した上で投与すること

を規定

② 要指示医薬品制度（薬事法)、要診察医薬品制度（獣医師法）による使用に当たっての専門家としての獣医師の関与の義務付け

③ 薬事法に基づく使用基準（罰則あり）により、用法・用量、対象動物等を限定

④ 使用者に対して以下の事項を帳簿に記載する努力義務を規定

ア．使用した年月日

イ．使用した場所

ウ．使用対象動物の種類、頭羽数及び特徴

エ．使用した医薬品の名称

オ．用法及び用量

カ．使用対象動物及びその生産する乳等を食用に供するためにと殺又は出荷することができる年月日

等の適正使用のための措置を実施。

（2）承認後（市販後）及び再審査後における取扱い

① 承認取得後

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

イ．再審査時（通常、新規承認から６年後）に耐性菌の調査データを提出

② 再審査終了後

承認取得後から継続して再審査終了後についても販売数量、当該医薬品が使用さ

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

③　JVARM による薬剤耐性菌調査の実施

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

＜別紙参考 2＞牛及び豚用フルオロキノロン剤のリスク管理措置について（平成 24 年 6 月 25 日）

1 背景

（1）食品安全委員会の評価

牛及び豚用フルオロキノロン剤に係る薬剤耐性菌の食品健康影響については、食品安全委員会がリスクの推定区分は中等度と評価した。（平成 22 年 3 月 25 日）

また、リスク評価の中で、①現在のリスク管理措置の徹底、科学的知見・情報を収集した上での随時検証、②薬剤耐性菌に係るモニタリング体制を充実し、継続的な調査・監視、についても付言した。

（2）評価を踏まえた農林水産省の対応

既に行われてきた措置を以下のように強化するとともに、リスク管理措置の効果の検証のため、科学的知見・情報を収集することとした。

①承認された適応症の治療に限定した使用や第一次選択薬が無効な症例に限定した使用が行われるように添付文書（使用上の注意）の表記を統一した。

②従来の JVARM による農場における調査に加えて、と畜場及び食鳥処理場におけるモニタリングを開始した。

③我が国の実態に即したモニタリングの充実に向けた研究を開始した。

2 現行のリスク管理措置の効果

これまでに得られている農林水産省の調査結果や論文は適応菌でのフルオロキノロン剤に対する感受性は維持されていると報告。したがって、現行のリスク管理措置は一定の目的を果たしていると判断した。

3 今後の対応

モニタリング計画を見直して、薬剤耐性菌の動向をより的確に把握し、リスク管理措置の検証を行う。

また、現行の措置の継続とともに、生産現場における動物用抗菌性物質製剤の使用実態等を踏まえて更に以下の措置を講ずる。

①第一次選択薬が無効な症例にのみ第二次選択薬として使用することを徹底する。

②投与後一定期間内（3 日程度）に効果判定を実施し、効果がみられない場合には獣医師の判断によって薬剤を変更する。

③農林水産省が実施する農場及びと畜場等におけるモニタリング（調査規模、調査頻度等）を充実する。

④製造販売業者が実施するフルオロキノロン剤の適応菌及び公衆衛生上重要な菌種のモニタリングを充実する。

＜別紙１　検査値等略称＞

略称	名称
C_{max}	最高濃度
CFU	Colony forming unit
CLSI	~~米国~~臨床検査標準協会
CPFX	シプロフロキサシン
DANMAP	Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Program
DFLX	ジフロキサシン
DNFX	ダノフロキサシン
EHEC	腸管出血性大腸菌
EIEC	腸管侵入性大腸菌
EMA	欧州医薬品庁
EPEC	腸管病原性大腸菌
ERFX	エンロフロキサシン
ETEC	腸管毒素原性大腸菌
FDA	米国食品医薬品庁
HACCP	危害分析重要管理点
HUS	溶血性尿毒症症候群
JVARM	我が国の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム（Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System）
LVFX	レボフロキサシン
MBFX	マルボフロキサシン
MIC	最小発育阻止濃度
MIC_{50}	50%最小発育阻止濃度
MIC_{90}	90%最小発育阻止濃度
MPN	最確数（Most Probable Number）
NA	ナリジクス酸
NFLX	ノルフロキサシン
OBFX	オルビフロキサシン
OFLX	オフロキサシン
OIE	国際獣疫事務局
T_{max}	最高濃度到達時間
$T_{1/2}$	血（清）中消失半減期
VT	ベロ毒素
WHO	世界保健機関

＜参照＞

1 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針. 2004 年.

2 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価―フルオロキノロン－：抄録　ハザードの特定.（未公表）

3 食品安全委員会. (別添)塩酸ジフロキサシンの食品健康影響評価について.

4 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価―フルオロキノロン－：抄録　リスク評価、２発生評価.（未公表）

5 U.S. Food and Drug Administration. Withdrawal of approval of the new animal drug application for enrofloxacin in poultry: Docket No. 2000 N-1571.（未公表）

6 EMEA: Public statement on the use of (fluoro)quinolones in food-producing animals in the European Union: Development of resistance and impact on human and animal health. 2007.

7 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価－マルボフロキサシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤.（未公表）

8 動物用抗菌剤研究会. 最新データ　動物用抗菌剤マニュアル;p146-153.

9 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価―フルオロキノロン－：資料 3.（未公表）

10 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価―フルオロキノロン－：資料 11.（未公表）

11 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価―フルオロキノロン－：資料 14.（未公表）

12 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価―フルオロキノロン－：資料 4.（未公表）

13 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価―フルオロキノロン－：資料 13.（未公表）

14 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価―フルオロキノロン－：資料 19.（未公表）

15 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価―フルオロキノロン－：資料 2.（未公表）

16 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影

響評価―フルオロキノロン－：資料 7.（未公表）
17 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価―フルオロキノロン－：資料 8.（未公表）
18 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価―フルオロキノロン－：資料 12.（未公表）
19 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価―フルオロキノロン－：資料 16.（未公表）
20 平井敬二. キノロン系薬の作用機序と耐性機構研究の歴史. 日本化学療法学会雑誌 2005;53(6):p349－56.
21 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価―フルオロキノロン－:資料 22.（未公表）
22 内田幸治. メシル酸ダノフロキサシンについて. 動物抗菌会報:1994;8-48.（未公表）
23 動物医薬品研究所. 平成 11 年度～16 年度　家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査成績の概要について. 1999~2004.
24 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価―フルオロキノロン－：資料 23.（未公表）
25 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価―フルオロキノロン－：資料 25.（未公表）
26 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価―フルオロキノロン－：資料 26.（未公表）
27 食品安全委員会. 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて. 2006 年.
28 Hopkins KL, Davies RH, Threlfall EJ.：Mechanisms of quinolone resistance in *Escherichia coli* and *Salmonella*: Recent developments. International Jouranal of Antimicrobial Agents. 2005; 25: 358-373.
29 Piddock LJ, Ricchi V, Pumbwe L, Everett MJ, Griggs DJ. Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter* species from man and animals: detectin of mutations in topoisomerase genes. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003;51:19-26.
30 Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. Lancet Infectious Disease. 2006;6:629-40.
31 Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park CH, et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. Nature Medicine. 2006;12(1):83-8.
32 Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, et al. New

plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007; p3354-3360.
33 厚生労働省. 感染症に関する情報. 感染症報告者数(1999～2006);2007.
34 国立感染症研究所　感染症情報センター. IDWR(感染症発生動向調査)　感染症の話.
35 抗菌薬使用のガイドライン. 日本感染症学会／日本化学療法学会編.　2005.
36 バイトリル再審査申請書添付資料.（未公表）
37 ビクタス製造承認申請書添付資料.（未公表）
38 ベテキノン再審査申請書添付資料.（未公表）
39 インフェック再審査申請書添付資料.（未公表）
40 Kijima-Tanaka M, Ishihara K, Kojima A, Morioka A, Nagata R, Kawanishi M, et al. A National surveillance of shiga toxin-producing *Escherichia coli* in food-producing animals in Japan.
41 農林水産省. フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における薬剤感受性. (平成 15～18 年度).
42 Harada K, Asai T, Kojima A, Oda C, Ishihara K,　Takahashi T. Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs in Japan. The Journal of Veterinary Medical Science. 2005; 67(10):999-1003.
43 Kawagoe K, Mine H, Asai T, Kojima A, Ishihara K, Harada K, et al. Changes of multi-drug resistance pattern in *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhimurium isolates from food-producing animals in Japan. The Journal of Veterinary Medical Science. 2007;69(11):1211-1213.
44 Izumiya H, Mori K, Kurazono T, Yamaguchi M, Higashide H, Konishi N, et al. Characterization of isolates of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium displaying high-level fluoroquinolone resistance in Japan. Journal of Clinical Microbiology. 2005;5074-5079.
45 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価―フルオロキノロン－：資料 33.（未公表）
46 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価―フルオロキノロン－：資料 34.（未公表）
47 Morgan-Linnell SK, Zechiedrich L. Contributions of the combined effects of topoisomerase mutations toward fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007;p4205-4208.
48 Liu JH, Deng YT, Zeng ZL, Gao JH, Chen L, Arakawa Y, et al. Coprevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants QepA, Qnr, and AAC(6')-Ib-cr among 16S rRNA methylase RmtB-producing *Escherichia coli* isolates from pigs. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2008;p2992-2993.
49 田中眞由美. シンポジウム２　耐性菌の進化－その耐性機構－キノロン薬剤耐性【プラスミド性耐性遺伝子を中心に】. 日本化学療法学会雑誌. 2006;54S-A:p49.
50 Wang M, Tran JH, Jacoby GA, Zhang Y, Wang F, Hooper DC. Plasmid-mediated

quinolone resistance in clinical isolates of *Escherichia coli* from Shanghai, China. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2003;p2242-2248.
51 Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Arakawa Y. Plasmid-mediated qepA gene among *Escherichia coli* clinical isolates from Japan. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2008;p1564-1566.
52 Ma J, Zeng Z, Chen Z, Xu X, Wang X, Deng Y, et al. High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants *qur;aac(6')-Ib-cr* and *qepA* among ceftiofur-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from companion and food-producing animals. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2009;54(2):519-524.
53 Ahmed AM, Ishida Y, Shimamoto T. Molecular characterization of antimicrobial resistance in *Salmonella* isolated from animals in Japan. Journal of Applied Microbiology. 2009;106(2):402-409.
54 (独) 農畜産業振興機構. 牛及び豚由来食品の 1 人 1 年供給純食料.
55 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価―フルオロキノロン－：資料 46.（未公表）
56 小川博美. 腸管出血性大腸菌の生態とその制御－動物における分布と食品・各種環境下での消長. 広島県保健環境センター研究報告. 2001;11:1-20.
57 金井美恵子, 大城椎子, 宮澤文雄, 竹田多恵. 種々の食品を－20℃に冷凍保存した際の腸管出血性大腸菌 O157:H7 の挙動. 日本食品保蔵科学会誌. 2000;26(3):131-137.
58 和田洋之, 田邊英子, 平山祐子, 中嶋洋, 畑ますみ, 前野幸子, 他. 焼肉用生肉等の汚染実態調査結果について. 食品衛生研究. 2002;52(7):73-80.
59 増田高志, 川村朝子, 三輪憲永, 秋山眞人, 宮本秀樹, 寺井克哉. 腸管出血性大腸菌 O157 に関する疫学調査. 静岡県環境衛生科学研究所報告. 1999;42:41-48.
60 食品安全委員会 微生物・ウイルス専門調査会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル～牛肉を主とする食肉中の腸管出血性大腸菌～. 2006.
61 鶏卵・鶏肉のサルモネラ全書 －安全な鶏卵・鶏肉の生産・流通のためのサルモネラ対策－鶏病研究会編:(株)日本畜産振興会:18-22.
62 品川邦汎, 重茂克彦, 斎藤志保子. 凍結・解凍回数及び保存温度による食肉中のカンピロバクターとサルモネラの菌数の変動. 平成 15 年度病原微生物データ分析実験作業成果報告書.
63 三澤尚明. カンピロバクター感染症. モダンメディア. 2005;51(3):45-52.
64 食品安全委員会 微生物・ウイルス専門調査会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル～鶏肉を主とする畜産物中のカンピロバクター・ジェジュニ／コリ～. 2006.
65 小野一晃, 安藤陽子, 川森文彦, 尾関由姫恵, 柳川敬子. 冷凍保存鶏肉における *Campylobacter jejuni* の生存性とパルスフィールド・ゲル電気泳動法による分離菌株の遺伝子解析. 日本食品微生物学会雑誌. 2005;22(2):59-65.
66 伊藤武. カンピロバクター食中毒－現状と対策－. 月刊フードケミカル. 2000;6:27-32.
67 農林水産省. 衛生管理ガイドライン.
68 厚生労働省. 食品の食中毒菌汚染実態調査（2000～2007 年）.

69 池田徹也，森本洋，玉手直人，清水俊一，熊田洋行，駒込理佳，他：食品の食中毒菌汚染実態調査. 道衛研所報. 2007;57:73-75.
70 北瀬照代，石井営次. 市販の牛内臓肉の腸管出血性大腸菌 O157 汚染状況について. 大阪市立環科研報告. 2005:p15-19.
71 土井りえ，小野晃，斎藤章暢，大塚佳代子，柴田穣，正木宏幸. 市販食肉におけるサルモネラとリステリアの汚染状況.日本獣医公衆衛生学会誌. 2003;56:167-170.
72 森田幸雄，壁谷英則，石岡大成，阪脇廣美，長井章，鈴木宣夫，他. 家畜および市販挽き肉における *Acrobacter*，*Campylobacter*，*Salmonella* の分布状況. 日本獣医公衆衛生学会誌. 2004;57:393-397.
73 藤代敏行，中村惠子，池田嘉子，石北隆一，馬場純一. 福岡市における食中毒事例及び収去検査からの *Campylobacter* 検出状況. 福岡市保環研報. 2000;25.
74 食品安全委員会. 平成 18 年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査.
75 食品安全委員会. 平成 19 年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査.
76 食品安全委員会. 平成 20 年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査.
77 厚生労働省. 腸管出血性大腸菌 Q&A:食中毒関連情報.
78 厚生労働省. 一次、二次医療機関のための腸管出血性大腸菌(O157 等)感染症治療の手引き（改訂版）. 腸管出血性大腸菌に関する情報.
79 小沼博隆. 食品環境の微生物. 食品と技術. 2004;3:p1-13.
80 阿部和男. 食材及び調理方法から解析したサルモネラ食中毒の発生要因の研究. 宮城県保健環境センター年報. 2005;23:p35-39.
81 金井美恵子. 鶏卵中での *Salmonella* Enteritidis の増殖性. 相模女子大学紀要. 2002;65B:p1-6.
82 相川勝弘，村上裕之，猪俣恭子，丸山務，藤澤倫彦，高橋孝則，他. 卵の保存及び調理と関連する条件が *Salmonella* Enteritidis の増殖、侵入及び生残に与える影響. 食品衛生学雑誌. 2002;43(3):p178-184.
83 食品安全委員会 微生物・ウイルス専門調査会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル～鶏肉中のサルモネラ属菌～. 2006.
84 相楽裕子. 2. カンピロバクター感染症: 化学療法の領域: 22(6):p25-32.
85 Nakaya H, Yasuhara A, Yoshimura K, Ohihoi Y, Izumiya H, Watanabe H. Life-threatening infantile diarrhea from fluoroquinolone-resistant *Salmonella enterica* Typhimurium with mutations in both gyrA and parC. Emerging Infectious Diseases. 2003;9:2
86 厚生労働科学研究費補助金. 食品の安心・安全確保推進研究事業. 薬剤耐性食中毒菌サーベイランスに関する研究（平成 18 年度総括・分担研究報告書）.
87 石畝史，京田芳人，望月典郎，布施田哲也，重屋志啓盛，泉谷秀昌，他. 多剤耐性 *Salmonella enterica* serovar Newport における患者由来株と下水由来株との比較検討. 感染症学雑誌. 2005;79(4):p270-275.
88 高山貞男, 佐竹幸子, 石原加奈子. ヒトの下痢便から分離された *Campylobacter jejuni*

と *Campylobacter coli* の抗菌薬感受性. 感染症学雑誌. 2005;79(3):169-1655.
89 福山正文, 大仲賢二, 古畑勝則, 原元宣, 中澤宗生. ヒト下痢症および健康牛から分離した Vero 毒素産生性大腸菌 O157:H7 (TEC O157:H7)における薬剤感受性. 感染症学雑誌. 2005;79(7):451-457.
90 小花光夫, 相楽裕子, 青木知信, 金龍起, 滝沢慶彦, 角田隆文, 他. 感染性腸炎の細菌の動向. 感染症学雑誌. 2002;76(5):355-368.
91 山口惠三, 大野章, 槻谷総子, 岩田守弘, 神田誠, 辻尾芳子, 他 : 2000 年に全国 37 施設から分離された臨床分離株 8,474 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス, The Japanese Journal of Antibiotics. 2003;56:341-364.
92 山口惠三, 大野章, 槻谷総子, 岩田守弘, 神田誠, 辻尾芳子, 他 : 2002 年に全国 52 施設から分離された臨床分離株 11,475 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス, The Japanese Journal of Antibiotics. 2005;58:17-44.
93 石村勝之, 毛利好江, 橋渡佳子, 山本美和子, 佐々木敏之, 古田喜美, 他. 広島市の散発性カンピロバクター食中毒における分離菌株の疫学的解析手法と解析結果の検討. 平成 13 年度 広島市衛生研究所年報.
94 石村勝之, 毛利好江, 橋渡佳子, 山本美和子, 古田喜美, 佐々木敏之, 他. 過去 3 年間の散発事例由来 *Campylobacter jejuni* の血清型および薬剤耐性. 平成 14 年度 広島市衛生研究所年報.
95 谷口正昭, 国寄勝也, 末永朱美, 蔵田和正, 吉野谷進, 石村勝之. 散発事例および食肉由来 *Campylobacter jejuni* の血清型および薬剤耐性(2006 年). 平成 19 年度 広島市衛生研究所年報.
96 Stevenson JE, Gay K, Barrett TJ, Medalla F, Chiller TM, Angulo FJ. Increase in nalidixic acid resistance among non-typhi *Salmonella enterica* isolates in the United States from 1996 to 2003. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007; 195-197.
97 Meakins S, Fisher IS, Berghold C, Gerner-Smidt P, Tschape H, Cormican M, et al. Antimicrobial drug resistance in human nontyphoidal *Salmonella* isolates in Europe 2000-2004: A report from the Enter-net International Surveillance Network. Microbial Drug Resistance. 2008;14:1.
98 Hsueh PR, Teng LJ, Tseng SP, Chang CF, Wan JH, Yan JJ, et al. Ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* Typhimurium and Choleraesuis from pigs to humans, Taiwan. Emerging Infectious Diseases. 2004;10:1.
99 Cui S, Li J, Sun Z, Hu Z, Jin S, Guo Y, et al. Ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium, China. Emerging Infectious Diseases. 2008;14:3.
100 DANMAP 2007 – Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark.
101 Mølbak K, Baggesen DL, Aarestrup FM, Ebbesen JM, Engberg J, Frydendahl K, et al. An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104. The New England Journal of Medicine. 1999;341:19: 1420-1425.
102 Casin I, Breuil J, Darchis JP, Guelpa C, Collatz E. Fluoroquinolone resistance

linked to GyrA, GyrB, and ParC Mutations in *Salmonella enterica* Typhimurium isolates in humans. Emerging Infectious Diseases. 2003;9:11.
103 バイエル薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請. バイトリルワンジェクト注射液の概要書. （未公表）
104 農林水産省. 農林水産省動物医薬品検査所. 平成 16～24 年動物用医薬品，医薬部外品及び医療機器販売高年報. （別冊）各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量. 2004～1012.
105 バイエル薬品株式会社. 平成 16～24 年度動物用医薬品等の取扱数量に関する資料. （未公表）
106 農林水産省. 牛及び豚用フルオロキノロン剤のリスク管理措置について. 2012 年 6 月 25 日.
107 Webber M, Piddock LJ. Quinolone resistance in *Escherichia coli*. Veterinary Research. 2001;32:275-284.
108 Luo N, Pereira S, Sahin O, Lin, J, Huang, S, Michel, L, et al. Enhanced *in vivo* fitness of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter jejuni* in the absence of antibiotic selection pressure. Proceeding of the Nationall Academy of Sciences of the United States of America. 2005;102:541-546.
109 Zhang Q, Sahin O, McDermott PF, Payot S. Fitness of antimicrobial-resistant *Campylobacter* and *Salmonella*. Microbes and Infection. 2006;8:1972-1978.
110 Han J, Wang Y, Sahin O, Shen Z, Guo B, Shen J, et al. A fluoloquinolone resistance associated mutation in *gyrA* affects DNA supercoiling in *Campylobacter jejuni*. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2012;2;21.
111 農林水産省. 農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課, 農林水産省動物医薬品検査所, 独立行政法人農林水産消費安全技術センター. 平成 16～24 年度 家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査. 2004～2012. (http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/index.html) 農林水産省. 農林水産省動物医薬品検査所. 平成 20～23 年度 動物用医薬品の事故防止・被害対応業務による野外流行株の検査結果について. 農林水産省動物医薬品検査所. 2008～2011. (http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/yagai/index.html)
112 Sasaki Y, Usui M, Murakami M, Haruna M, Kojima A, Asai T, et al. Antimicrobial resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 and O26 isolates from beef cattle. Japanese Journal of Infectious Disease;2012:65:117-121.
113 農林水産省. フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における薬剤感受性（平成 20 年度）. 2008.
114 農林水産省：フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における薬剤感受性（平成 22 年度）. 2010.
115 農林水産省：フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における薬剤感受性（平成 24 年度）. 2012.
116 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性モニタリング結果.
117 Usui M, Sakemi Y, Uchida I, Tamura T. Effects of fluoloquinolone treatment and

group housing of pigs on the selection and spread of fluoloquinolone-resistant *Campylobacter*. Veterinary Microbiology. ;170;438-441.
118 Huang K, Xu CW, Zeng B, XIA, Zhang AY, Lei CW, et al. Dynamics of quinolone resistance in fecal *Escherichia coli* of finishing pigs after ciprofloxacin administration. Journal of Veterinary Medical Science. 2014;76(9);1213-1218.
119 Yan M, Sahin O, Lin J, Zhang Q. Role of the CmeABC efflux pump in the emergence of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* under selection pressure. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2006;58:1154-1159.
120 Hänninen ML, Hannula M. Spontaneous mutation frequency and emergence of ciprofloxacin resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2007; 60:1251-1257.
121 小池良治, 浅井鉄夫, 小澤真名緒, 石川整. 食用動物における動物用抗菌薬の使用状況の調査結果について. 動物医薬品検査所年報. 2008;45:30-33.
122 農林水産省. 食料需給表　平成 24 年度（品目別累年表(3-7 牛肉、牛乳・乳製品、豚肉)、関連指標(5-1 品目別自給率の推移)）. 平成 26 年 7 月.
123 厚生労働省. 食品の食中毒菌汚染実態調査の結果. （平成 20～24 年度）.
124 吉田紀美, 青木紀子, 田中博, 大瀬戸光明, 井上博雄. 家畜および食肉等における腸管出血性大腸菌の血清型別分布状況に関する調査研究. 平成 18 年度愛媛衛環研年報. 2006;9:6-9.
125 鈴木穂高, 山本茂貴. 日本とヨーロッパ各国の食品の食中毒菌汚染実態の比較. －「食品の食中毒菌汚染実態調査」の結果の有効活用－. 国立医薬品食品衛生研究所報告. 2011;129:118-128.
126 村上光一, 前田詠里子, 市原祥子, 大石明, 江藤良樹, 濱﨑光宏, 他. 平成 23 年度食品の食中毒菌汚染実態調査. 福岡県保健環境研究所年報. 2012;39:84-86.
127 齊藤志保子, 八柳潤, 今野貴之. 秋田県における食中毒起因菌の侵淫実態と分離株の性状に関する調査研究. 秋田県健康環境センター年報. 2006;2:49-55.
128 濱崎光宏, 村上光一, 野田多美枝, 堀川和美, 竹中重幸, 石黒靖尚. 平成 18 年度収去食品中の食中毒細菌検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2007;34:96-98.
129 中村祥子, 江藤良樹, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 19 年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2008;35:105-107.
130 市原祥子, 江藤良樹, 濱﨑光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 20 年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2009;36:110-112.
131 江藤良樹, 市原祥子, 濱﨑光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 21 年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査,. 福岡県保健環境研究所年報. 2010;37:86-88.
132 江藤良樹, 市原祥子, 濱﨑光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 22 年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2011;38:81-84.
133 市原祥子, 江藤良樹, 濱﨑光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成 23 年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2012;39:93-96.
134 熱田純子, 黒崎守人, 高橋起男, 川瀬遵. 島根県における食肉のカンピロバクターとサルモネラの汚染状況及びヒト由来株との関連性について. 島根県保健環境科学研究所報. 2009;51:52-56.

135 森田幸雄, 古茂田恵美子, 塩飽二郎, 細見隆夫, 板垣基樹, 中田恵三, 他. と畜場における牛および豚枝肉の衛生状況. 日本食品微生物学会雑誌. 2010;27:90-95.
136 食品安全委員会　平成25年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書.
137 食品安全委員会. 微生物・ウイルス評価書　鶏肉中のカンピロバクター・ジェジュニ／コリ.　2009.
138 Black RE, Levine MM, Clements ML, Hughes TP, Blaser MJ. Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans. The Journal of Infectious Diseases. 1988;157(3):472-479.
139 Robinson DA, Infective dose of *Campylobacter jejuni* in milk. British Medical Journal. 1981;282:1584.
140 国立感染症研究所　感染症情報センター. 感染症の話. http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k05/k05_19/k05_19.html.
141 田中知暁, 満山順一, 山岡一清, 浅野裕子, 澤村治樹, 末松寛之, 他. 岐阜県下で分離されたグラム陰性菌に対するフルオロキノロン系薬の抗菌力 (2005年). The Japanese Journal of Antibiotics. 2007;60:141-152.
142 Bakeli G, Sato K, Kumita W, Saito R, Ono E, Chida T, et al. Antimicrobial susceptibility and mechanism of quinolone resistance in *Campylobacter jejuni* strains isolated from diarrheal patients in a hospital in Tokyo. Journal of Infection and Chemotherapy. 2008;14:342-348.
143 柿本將平, 福山正文, 古畑勝則, 大仲賢二, 吉浪誠, 谷川力, 他. ヒト下痢便および鶏肉, 鶏糞便から分離した *Campylobacter jejuni* 株の薬剤感受性試験およびキノロン耐性株に対する遺伝子変異に関する検討. 感染症学雑誌. 2007;81:363 - 369.
144 Cui S, Li J, Sun Z, Hu C, Jin S, Guo Y, et al. Ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium, China. Emerging Infectious Diseases. 2008;14:493-495.
145 Statens Serum Institut, National Veterinary Institute, National Food Institute. DANMAP 2011. DANMAP 2011 – Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark.　2012.
146 Wassenaar TM, Kist M, de Jong A. Re-analysis of the risk attributed to ciprofloxacin-resistant *Campylobacter jejuni* infections.　International Journal of Antimicrobial Agents. 2007;30:195-201.
147 Evans MR, Northey G, Sarvotham TS, Rigby CJ, Hopkins AL, Thoma DRH. Short-term and medium-term clinical outcomes of quinolone-resistant *Campylobacter* infections. Clinical Infectious Disease. 2009;48:1500-1506.
148 厚生労働省. 食品の食中毒菌汚染実態調査の結果. （平成25年度）.
149 厚生労働省. 感染症情報. 感染症報告数. 2005～2012. 食中毒統計. 年次別病因物質別食中毒発生状況. 2005～2013.
150 厚生労働省. 生食用食肉（牛肉）の規格基準設定に関するQ&Aについて（平成23年9月28日付）.

151 厚生労働省. 牛の肝臓の基準に関する Q&A について（平成 24 年 6 月 27 日付）.
152 農林水産省. フルオロキノロン系等製剤に係る表示等の記載について（平成 26 年 11 月 21 日付）.
153 農林水産省. フルオロキノロン系等製剤に係る調査等について（平成 26 年 11 月 21 日付）.
154 農林水産省. 畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方（平成 25 年 12 月 24 日付）.
155 三澤尚明. カンピロバクター感染症. モダンメディア. 2005;51:45-52.
156 Altekruse SF, Stern NJ, Fields PI, Swerdlow DL. *Campylobacter jejuni* - an emerging foodborne pathogen. Emerging Infectious Diseases. 1999; 5:28-35.
157 伊藤武. カンピロバクター食中毒. －現状と対策－. 月刊フードケミカル. 2000;6: 27-32.
158 Snelling WJ, Matsuda M, Moore JE, Dooley JSG. Under the microscope. *Campylobacter jejuni*. Letters in Applied Microbiology. 2005; 41:297-302.
159 Food Safety Authority of Ireland. Control of *Campylobacter* species in the food chain. 2002.
160 Stern NJ, Kazmi SU. Chapter 3 *Campylobacter jejuni*. In: Foodborne Bacterial Pathogens. Editor(s). Doyle MP. New York. Marcel Dekker Inc. 1989; 71-110.
161 FDA. Center for Food Safety & Applied Nutrition. *Campylobacter jejuni*: In: The "Bad Bug Book". Foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook. 1992.
162 Balamurugan S, Nattress FM, Baker LP, Dilts BD. Survival of *Campylobacter jejuni* on beef and pork under vacuum packaged and retail storage conditions: Examination of the role of natural meat microflora on *C. jejuni* survival. Food Microbiology. 2011;28;1003-1010.
163 Gill CO, Harris LM. Survival and growth of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* on meat and in cooked foods. Applied Environmental Microbiology. 1982;44:259-263.
164 Hanninen ML, Korkeala H, Pakkala P. Effect of various gas atmospheres on the growth and survival of *Campylobacter jejuni* on beef. Journal of Applied Bacteriology. 1984; 57:89-94.
165 Dykes GA, Moorhead SM. Survival of *Campylobacter jejuni* on vacuum or carbon dioxide packaged primal beef cuts stored at -1.5 ℃. Food Control. 2001;12:553-557.
166 Delsol AA, Sunderland J, Woodward MJ, Pumbwe L, Piddock LJ, Roe JM. Emergence of fluoloquinolone resistance in the native *Campylobacter coli* population of pigs exposed to enrofloxacin. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2004; 53:872-874.
167 国立感染症研究所. 感染症情報センター. 下痢原性大腸菌. 感染症の話.
168 Keller J, Perreten V. Genetic diversity in fluoloquinolone and microlide-resistant *Campylobacter coli* from pigs. Veterinary Microbiology. 2006; 113:103-108.
169 厚生労働省. 人口動態統計.下巻 1-2: 死亡数,性・死因(死因基本分類)別. 平成 16～25 年.

170 食品安全委員会. 微生物・ウイルス評価書. 生食用食肉（牛肉）における腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌. 2011 年 8 月.
171 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金. 食品の安全・安心確保推進研究事業『細菌性食中毒の予防に関する研究』（主任研究者　高鳥皓介）: 分担研究「生食用の食肉及び野菜・香辛料における腸管出血性大腸菌およびサルモネラ食中毒の予防に関する研究」分担研究者　高鳥皓介. 2006.
172 厚生労働省.食中毒統計.原因食品別食中毒発生状況. 2005～2013.
173 食品安全委員会.　第 543 回食品安全委員会　微生物・ウイルス専門調査会における審議結果について.　資料 2-1. 2015 年 1 月.