

(案)

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

2015年10月

食品安全委員会

薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

目次

	頁
○審議の経緯.....	4
○食品安全委員会委員名簿.....	5
○食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿.....	5
○要 約.....	6
I. 評価の経緯及び範囲等.....	7
1. はじめに.....	7
2. 経緯.....	7
(1) 評価対象動物用医薬品.....	7
(2) 評価の範囲.....	7
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方.....	8
II. 評価対象動物用医薬品の概要.....	9
1. 評価対象硫酸セフキノム製剤の名称、化学構造、効能・効果等.....	9
(1) 名称等.....	9
(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等.....	9
(3) 有効成分の系統.....	10
2. 硫酸セフキノムの使用状況、規制等.....	11
(1) 使用状況等.....	11
(2) 硫酸セフキノム製剤に関する規制等.....	11
3. 海外における硫酸セフキノム製剤の評価及び使用状況等.....	12
(1) 米国.....	12
(2) 欧州連合 (EU).....	13
III. ハザードの特定に関する知見.....	15
1. 対象動物における硫酸セフキノムの薬物動態.....	15
(1) 牛における硫酸セフキノムの薬物動態.....	15
(2) 豚における硫酸セフキノムの薬物動態.....	20
2. セフキノムにおける抗菌活性の作用機序及びタイプ.....	23
3. セフキノムの抗菌スペクトル及び感受性分布.....	23
(1) 抗菌スペクトル.....	23
(2) 家畜の病原菌 (有効菌種等) に対するセフキノムの MIC 分布.....	25
(3) 指標細菌及び食品由来病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布.....	29
4. セファロスポリン系抗生物質に対する薬剤耐性菌、薬剤耐性決定因子の耐性機序等.....	31
(1) 耐性の基本的機序.....	31
(2) 交差耐性.....	39
(3) ESBL 又は AmpC β -ラクタマーゼ産生サルモネラ又は大腸菌における多剤耐性.....	39

.....	41
5. 交差耐性の可能性及び医療分野における重要性.....	42
6. ハザードの特定に係る検討.....	42
(1) 感染症病原菌について.....	42
(2) 常在菌による感染症の検討.....	43
(3) サルモネラ感染症.....	44
7. ハザードの特定.....	44
IV. 発生評価に関する知見.....	45
1. 畜産現場におけるセフキノム耐性の状況.....	45
(1) 硫酸セフキノム製剤の使用後における耐性の状況.....	45
(2) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査.....	46
(3) 家畜分野における硫酸セフキノム耐性に関するその他の知見.....	46
2. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性.....	47
(1) ハザードの耐性機序.....	47
(2) ハザードの遺伝学的情報.....	48
(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得.....	49
(4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性.....	50
(5) 耐性選択圧.....	52
(6) 多剤耐性等に関する知見.....	52
V. 暴露評価に関する知見.....	52
1. 牛及び豚由来食品の消費量.....	52
2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性.....	53
(1) サルモネラ.....	53
(2) 大腸菌.....	54
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.....	54
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.....	56
(1) 牛及び豚由来食品がハザードとなりうる細菌に汚染される可能性.....	56
(2) ハザードとなりうる細菌による牛及び豚由来食品の汚染状況.....	56
(3) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性.....	60
VI. 影響評価に関する知見.....	60
1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病.....	60
(1) サルモネラ感染症.....	60
(2) 大腸菌感染症.....	61
2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するセファロsporin系抗生物質による治療.....	62
(1) サルモネラ感染症.....	62
(2) 大腸菌感染症.....	62

3.	ヒト臨床分野におけるセファロスポリン耐性菌の状況等.....	63
(1)	ヒト臨床分野におけるセフキノム耐性菌等の検出状況.....	63
(2)	セフキノム耐性菌がヒトの健康に与える悪影響.....	65
VII.	食品健康影響評価.....	65
1.	発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方.....	65
2.	発生評価について.....	66
(1)	ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）.....	66
(2)	ハザードとなりうる細菌の感受性分布.....	66
(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）.....	66
(4)	発生評価の結果.....	66
3.	暴露評価について.....	67
(1)	ハザードを含む当該細菌の生物学的特性.....	67
(2)	ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況.....	67
(3)	暴露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）.....	67
(4)	暴露評価の結果.....	67
4.	影響評価について.....	67
(1)	当該疾病治療における重要度.....	67
(2)	当該疾病の重篤性.....	67
(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）.....	67
(4)	影響評価の結果.....	67
5.	リスクの推定について.....	67
(1)	リスクの推定の考え方.....	67
(2)	リスクの推定の結果.....	68
6.	食品健康影響評価について.....	68
VIII.	その他の考察.....	68
	<別紙 検査値等略称>.....	68
	<参照>.....	70

〈審議の経緯〉

○食品安全基本法第24条第1項の規定に基づく案件

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

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

○食品安全基本法第24条第3項の規定に基づく案件

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

2015年 7月 30日 関係資料の接受

2015年 10月 26日 薬剤耐性菌に関するワーキンググループ(第1回)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2011年1月6日まで)

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

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

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

* : 2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)

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

(2015年7月1日から)

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

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

(2015年10月1日から)

浅井 鉄夫
荒川 宜親
今田 千秋
植田富貴子
甲斐 明美
菅井 基行

砂川 富正
田村 豊
戸塚 恭一
豊福 肇
細川 正清
吉川 泰弘

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

池 康嘉

要 約

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

[以下、調査会終了後作成]

1 I. 評価の経緯及び範囲等

2 1. はじめに

3 本評価は、農林水産省から要請があった牛及び豚に使用する硫酸セフキノムを有効成分
4 とする動物用医薬品についての医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に
5 関する法律¹（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）に基づく
6 再審査及び承認事項変更に係る食品健康影響評価のうち、「当該動物用医薬品を使用する
7 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
8 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
9 安全委員会決定。以下「評価指針」という。）（参照 175：追加資料 1）に基づき、評価を
10 行うものである

11 硫酸セフキノムを有効成分とする動物用医薬品については、硫酸セフキノムと同じセフ
12 ァロsporin系抗生物質であるセフチオフルについて、牛及び豚に使用するセフチオフル
13 製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価を 2015 年に行ったことから、今回の評
14 価においては基本的にセフチオフルの評価書における構成等に沿って、硫酸セフキノムを
15 有効成分とする牛及び豚の注射剤についての知見に基づき作成した。（参照 239：追加資料
16 2）

17

18 2. 経緯

19 (1) 評価対象動物用医薬品

20 ①再審査に係る評価要請のあった動物用医薬品

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

24

25 ②事項変更承認に係る評価要請のあった既承認の動物用医薬品

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

29

30 (2) 評価の範囲

31 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
32 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
33 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
34 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。

35 評価対象動物用医薬品は、家畜の飼養過程において使用されることから、評価指針

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

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

1 に基づき、評価の対象を「牛及び豚由来の畜産食品」が介在する場合とした。

3. ハザード³である薬剤耐性菌の考え方

【荒川専門委員コメント】

「ブレイクポイント」は最近「ブレイクポイント」と書く事が多いようですので、記載を後者で統一された方が良いと思います。

【事務局より】

専門の先生方のご検討をお願いいたします。

4
5 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）
6 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
7 かを判断する最小発育阻止濃度（MIC）が「耐性」のブレイクポイント（耐性限界値）
8 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。

9 薬剤耐性菌の判断基準となるブレイクポイントは、以下に示すようにいくつかの異な
10 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
11 基準は異なっている場合がある。

12 したがって、本評価書については、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐
13 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
14 で採用しているブレイクポイントを明確にした上で薬剤耐性率等のデータを検討し、薬
15 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。

16 なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低くてもヒトの治療に支
17 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
18 （CLSI）等において抗菌性物質のブレイクポイントについて薬剤低感受性も考慮すべき
19 であるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレイクポイントにつ
20 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
21 いては、現時点での評価は困難であるため、今後、科学的知見の収集に努める必要があ
22 ると考えられる。

○CLSI のブレイクポイント

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

○日本化学療法学会のブレイクポイント

30 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
31 て感染症・感染部位別にブレイクポイントが設定されている。これまでに呼吸器感染
32 症、敗血症及び尿路感染症のブレイクポイントが提案されている。

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

1 ○細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

2 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
 3 た場合にその中間値をブレイクポイントとするという設定方法である。我が国の家畜
 4 衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム（JVARM）では、CLSIのブレイク
 5 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
 6 学的（疫学的）ブレイクポイントを耐性か感受性かの判断基準としている。

7

8 **II. 評価対象動物用医薬品の概要**

9 **1. 評価対象硫酸セフキノム製剤の名称、化学構造、効能・効果等**

10 **(1) 名称等**

11 本評価対象の硫酸セフキノムの一般名、化学名、CAS 番号、分子式、分子量及び構
 12 造式を表 1 に示した。（参照 97、115：資料 99、追加資料 3）

13

14 表 1 硫酸セフキノムの概要

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

15

16 **(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等**

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

19

20 表 2 硫酸セフキノム製剤の使用方法等

薬剤名	硫酸セフキノム	
対象家畜	牛	豚
投与経路	注射（筋肉内）	
製剤名	コバクタン／セファガード	

有効菌種	マンヘミア ヘモリティカ、パスツレラ ムルトシダ	アクチノバチルス プルロニューモニエ
対象疾病	細菌性肺炎	豚胸膜肺炎
用法・用量	1 mg/kg 体重 (3～5 日間)	1～2 mg/kg 体重 (3 日間)
使用禁止期間	牛 (食用に供するためにと殺する前 7 日 間)、乳牛 (食用に供するために搾乳する 前 36 時間)	—
使用上の注意		

1 (3) 有効成分の系統

2 ① 有効成分の系統

3 セフキノムは β -ラクタム系に属するセファロスポリン系抗生物質である。(参照
4 108:資料 110) セフキノムは、7 位側鎖のオキシイミノ基と 3 位側鎖の C-3'位の四級
5 アンモニウムカチオンを特徴とする動物用のセファロスポリン系抗生物質である。
6 (参照 84、231:資料 84、追加資料 4)

【事務局より】

- セフキノムの概要として 3～5 行目の記載でよろしいか、ご確認をお願いします。
- メーカー資料では「3 位の複素環」としてありますが、「3 位の C-3'位の四級アンモニウムカチオン」でよろしいでしょうか？

【細川専門委員コメント】

「3 位の複素環又はキノリウム環」が正しいと思います。

【事務局より】

追加資料 4 の文献を参考にセファロスポリン系抗生物質としての特徴として、「3 位の C-3'位の四級アンモニウムカチオン」と記載しておりますが、いかがでしょうか？

7 ② 関連する系統

8 セファロスポリン系抗生物質は β -ラクタム系抗生物質のサブクラスであり、 β -ラク
9 タム環に二重結合を含む 6 員環が隣接した構造を母核とする。セファロスポリン系抗
10 生物質は、その抗菌スペクトルの違い等から一般的に四つの世代に分類される。この
11 うち、いわゆる第三世代及び第四世代セファロスポリン⁴の中にはオキシイミノ基を 7
12 位側鎖に保有する薬剤のグループが含まれる。(参照 17、116:資料 17、追加資料 5)

13 国内でヒト用医薬品として承認されているセファロスポリン系抗生物質は、セファ
14 レキシム、セフォチアム、セフォタキシムナトリウム、セフトリアキソンナトリウム、
15

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

セフトジジム、セフェピム、セフピロム等がある。(参照 117 : 追加資料 6)

国内において、家畜等に使用できる他のセファロスポリン系抗生物質としては、セファゾリン、セファピリン、セファレキシム、セファロニウム、セフロキシムナトリウム及びセフトチオフルナトリウムを有効成分とする製剤がある。(参照 108 : 資料 110)

2. 硫酸セフキノムの使用状況、規制等

(1) 使用状況等

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

牛用の硫酸セフキノムについては、製剤 (油性懸濁注射液) としてのコバクタンが 2001 年から、またセファガードが 2002 年から販売開始され、表 3 に示すように、製剤製造用の原体として年間約 27~42 kg が流通している。(参照 108 : 資料 110)

表 3 国内における硫酸セフキノムの販売量実績

年/単位	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年
原末換算量 (kg)	28.3	27.2	28.0	29.4	40.8	28.8	34.0	41.6	38.3
対象動物別推定割合 (%)									
肉用牛	38.7	38.7	39.1	40.8	43	40.8	34.2	29.3	34.8
乳用牛	61.3	61.3	60.9	59.2	57	59.2	58.5	57.3	58.7

(2) 硫酸セフキノム製剤に関する規制等

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

硫酸セフキノム製剤を始めとする抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、医薬品医療機器等法に基づき要指示医薬品に指定されているため、獣医師等の処方せん又は指

1 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
2 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
3 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
4 用には必ず専門家としての獣医師の関与が義務付けられている。更に、動物用医薬品
5 としての承認にあたっては、薬剤耐性菌の発現や選択等を防止する観点から、用法・
6 用量において投与期間を最長で 5 日以内に限定するとともに、医薬品医療機器等法に
7 基づく使用上の注意事項として、用法・用量を厳守すること、第一次選択薬が無効の
8 症例に限り使用すること、感受性を確認した上で適応症の治療に必要な最小限の期間
9 の投与とすること等が規定されている。

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

- 12 ① 本剤は要指示医薬品であるので、獣医師等の処方せん・指示により使用すること。
- 13 ② 本剤は第一次選択薬が無効の症例のみに限り使用すること。
- 14 ③ 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。
- 15 ④ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。なお、用法・用量に定められた期間
16 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。
- 17 ⑤ 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認
18 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。

20 3. 海外における硫酸セフキノム製剤の評価及び使用状況等

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

【事務局より】

[Ⅱ. 2. (1)]の開発の経緯と記載が重複することから削除しました。

28 (1) 米国

29 米国においては、米国食品医薬品庁（FDA）の定めた企業向けガイダンス#152（参
30 照 109：資料 111）に基づいて、申請企業が薬剤耐性菌の食品健康影響評価書を 2006
31 年に作成した。

32 食品健康影響評価書の概要は以下のとおりである。（参照 4：資料 4）

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

- 1 ① 治療のためのセフキノムの使用によりサルモネラ及び大腸菌が耐性を獲得する可
2 能性は「medium」である（発生評価）。その理由は、a. 使用方法（非経口的投与、
3 投与期間が短い）及び投与した牛の腸管における残存量から考えてサルモネラのよ
4 うな腸内細菌に対するセフキノムの抗菌作用は限局される。b. セフキノムは、食
5 用動物において β -ラクタム系抗生物質に対する耐性菌（ハザード）を選択しない。
6 c. これまでに分離された牛由来細菌についてもセフキノムの感受性に変化は認め
7 られない。d. 一方、食用動物において、伝達可能な ESBLs (Extended spectrum
8 beta-lactamases) 獲得による薬剤耐性菌の出現についてはセフキノムも除外でき
9 ない。
- 10 ② ガイダンス#152 によると、ヒトが牛肉を介してサルモネラに暴露される可能性は
11 「medium」である（暴露評価）。牛肉の消費量から潜在的な暴露の可能性は高いが、
12 サルモネラによる牛肉の汚染率は低い。
- 13 ③ セフキノムは、動物用に開発され、動物のみで使用されている。ヒト医薬品にお
14 いては、第四世代のセファロsporin系抗生物質であるセフェピム (cefepime) が
15 承認されて使用されている。ガイダンス#152 の Appendix A は第四世代のセファロ
16 sporinを「highly important」としている（影響評価）。しかしながら、第四世代
17 セファロsporinは食品媒介感染症の原因となる腸管病原菌に対して使用されず、
18 「critically important」にランク付けされていない。第四世代セファロsporinは、
19 その抗菌スペクトルと耐性の状況からヒト医療においては重要であるが、サルモネ
20 ラのような腸管病原菌による感染症に対しては代替治療薬が利用可能である。
- 21 ④ 本リスク評価は、家畜に第四世代セファロsporinであるセフキノムを使用する
22 ことにより、ヒトの医療に及ぼすリスクを評価した。そのため、本評価ではヒト又
23 は獣医領域において第三世代セファロsporinを使用することによる公衆衛生上
24 の懸念を検討、又、ヒトの医療現場における処方について勧告するものでもない。

25
26 なお、現時点で米国において、硫酸セフキノムは動物用医薬品として認可されてい
27 ない。その理由は、FDAの獣医諮問委員会 (Veterinary Medicine Advisory
28 Committee) が、米国においてはヒト用の医薬品として第四世代のセファロsporin
29 系抗生物質であるセフェピムが重要な位置を占めていること、又、米国には動物用医
30 薬品としてセフェピムと同じ世代に分類されるセファロsporin系抗生物質製剤の
31 承認が無いこと等から FDA が硫酸セフキノム製剤を承認することを、FDAの獣医諮
32 問委員会 (Veterinary Medicine Advisory Committee) が支持しなかったことが影響
33 していると考えられる。（参照 233：資料 122）

34 35 (2) 欧州連合 (EU)

36 EU においては、セフキノムを含む第三及び第四世代セファロsporinが英国、デ
37 ンマーク、ドイツ、フランス等 25 か国で主に牛及び豚の注射剤として使用され、抗
38 菌性物質全体の販売量の 0.1 及び 0.2 %と報告されている。（参照 214：追加資料 99）

39 欧州医薬品庁 (EMA) は 2009 年 3 月に、家畜に対する第三及び第四世代セファロ
40 sporinの使用が、薬剤耐性並びにヒト及び動物の健康に与える影響について、以下

1 のように結論付けた。(参照 5 : 資料 5)

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

17 また、今後における活動として、次の提案がされた。

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

30 この提案を受け、EMA はこれらの抗菌性物質の適正使用の勧告を添付文書に含め
31 ること並びに家きんへの誤使用の可能性に伴うリスク及びこれに対する措置の必要
32 性について検討し、2011 年 10 月に以下の事項を提起し、2012 年 1 月に欧州委員会
33 で決定された。(参照 215 : 追加資料 7)

- 34 ① 適正使用の注意喚起
- 35 ② 個体への予防的使用の禁止
- 36 ③ 群単位での限定使用は厳に慎む
- 37 ④ 対象動物種からの家きんの削除
- 38 ⑤ 家きんへの承認外使用の禁止
- 39 ⑥ これらの事項の添付文書への記載
- 40 ⑦ 効果対リスクの評価では、使用方法を限定すること及び添付文書への注意喚起の

1 記載により、全ての対象家畜（家きんを除く。）への使用は引き続き許容される。
2 家きんへの使用は承認されず、家きんへの承認外使用は禁忌である。家きんの生産
3 環境において ESBL 産生菌が広がっていることから、家きんは特別な注意の対象で
4 ある。

5 この他にも、欧州食品安全機関（EFSA）において、2008 年に生物学的ハザードとして
6 の食品を介した薬剤耐性、2009 年に人獣共通感染症に関する抗菌性物質耐性菌、2011 年
7 に ESBL 及び AmpC 型 β -ラクタマーゼがペニシリン、第二、第三、第四世代セファロス
8 ポリン及びモノバクタム系抗生物質に耐性を付与することの公衆衛生上のリスク、2013
9 年に食用動物の環境生態系におけるカルバペネム耐性のリスクについて評価を行っている。
10 （参照 130、216～218：追加資料 17、8～10）

11 Ⅲ. ハザードの特定に関する知見

12 評価指針の第 2 章第 1 に基づき、硫酸セフキノムに関する情報から、当該物質を牛及び
13 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
14 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
15 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。

16 1. 対象動物における硫酸セフキノムの薬物動態

17 【事務局より】硫酸セフキノムについては、2008 年に ADI 設定等に関する評価結果が通知（2012
18 年に一部改訂）しております。薬物動態に関しては、申請者から同じ資料が提出されていること
19 から、基本的に当該評価書の記載を採用し、項目の整理及びわかりやすい記載とするための表の
20 追加等の記載整備をしております。

21 (1) 牛における硫酸セフキノムの薬物動態

22 ① 吸収

23 牛（6～8 ヶ月齢、平均体重 185 kg、去勢雄 12 頭）に硫酸セフキノムを単回皮下投与
24 （1.0 mg/kg 体重）し、3 週間以上の休薬期間を設けた後、単回筋肉内投与（1.0 mg/kg
25 体重）する試験が実施された。筋肉内投与 0、3、5、10、15、20、30、45、60 分後、
26 1.5、2、3、4、5、6、8、12 及び 24 時間後に血液を採取し、HPLC により血清中の薬
27 物動態パラメーターが調べられた（表 4）。（参照 98：資料 100）

28 表 4 牛における硫酸セフキノム単回筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

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

29 値は 12 頭の平均値±標準偏差

30
31 子牛（交雑種、約 6 ヶ月齢、体重 206～234 kg、雌 7 頭）及び泌乳牛（ホルスタイン
32 種、7 頭、約 3～7 歳齢、体重 587～747 kg）に硫酸セフキノム製剤を単回筋肉内投与（1.0
33 mg/kg 体重）し、投与前、投与 1、2、3、6、9、12 及び 24 時間後に血液を採取し、血

1 漿中のセフキノム濃度をバイオアッセイ（検出限界値 0.04 µg/g）により分析した。

2 表 5 に子牛及び泌乳牛とも同様の薬物動態パラメーターを示した。（参照 100：資料
3 102）

4
5 表 5 子牛及び泌乳牛における硫酸セフキノム製剤¹⁾単回筋肉内投与後の薬物動態パラメ
6 ーター

試験群	AUC _t (µg・時間/L)	C _{max} (µg/g)	T _{max} (時間)	T _{1/2} (時間)
子牛	5.22±0.62 ²⁾	1.3±0.3	1.6±0.5	2.0±0.4
泌乳牛	6.26±1.70	1.8±0.3	1.4±0.5	1.8±0.4

7 1) 被験薬：セファガード（用量：1 mg/kg 体重）

8 2) 値は 7 頭の平均値±標準偏差

9
10 牛（種不明、体重 162.0 kg 及び 172.5 kg、雄 2 頭）に ¹⁴C 標識硫酸セフキノムを 5
11 日間筋肉内投与（1.16 mg/kg 体重/日）し、全血（検出限界：0.0216 µg eq/g）及び血漿
12 中（検出限界：0.0237 µg eq/g）の硫酸セフキノム濃度を LSC により分析した（表 6）。

13 全血中濃度は、投与後速やかに上昇し、約 1 時間後に C_{max} に達した。また、投与回
14 数の増加に比例して投与後の C_{max} は高くなった（初回投与後：平均 1.37 µg eq/g、5 回
15 投与後：平均 1.83 µg eq/g）。血漿中濃度は平均で全血中より約 40% 高く、全血中と同様
16 の推移を示した。（参照 101：資料 103）

17
18 表 6 牛における硫酸セフキノム 5 日間筋肉内投与後の全血中薬物動態パラメーター

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

19 —：投与から採取までの時間が短かったため分析を実施していない。

20 21 ② 分布

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

25 最終投与 24 及び 48 時間後の組織中硫酸セフキノム濃度は表 7 のとおりであった。
26 投与部位筋肉が最も高い値を示し（C1：5.01 µg eq/g、C2：1.96 µg eq/g）、腎臓、肝
27 臓がこれに次ぐ濃度で検出された。（参照 101：資料 103）

28
29 表 7 牛における ¹⁴C 標識硫酸セフキノム 5 日間筋肉内投与後の組織内
30 濃度 (µg eq/g)

組織	最終投与後時間 (時間)	
	24	48

心臓	<0.0322	0.0414
肝臓	0.5226	0.4782
腎臓	1.290	1.097
肺	0.1004	0.0816
骨格筋	<0.0352	<0.0352
投与部位筋肉	5.009	1.957
投与部位皮膚	0.7293	0.6382
皮下脂肪	<0.0579	<0.0579
後腹膜脂肪	<0.0515	<0.0515

③ 代謝・排泄

牛（種不明、体重 162.0 kg 及び 172.5 kg、雄 1 頭/時点）に ^{14}C 標識硫酸セフキノムを 5 日間連続筋肉内投与（1.16 mg/kg 体重/日）し、最終投与後 24 又は 48 時間の尿中及び糞中セフキノム濃度を TLC により分析した。その結果、尿中に排泄された総放射活性率は総投与量の 83～98% であり（表 8）、その主要な排泄物は未変化体のセフキノムであった（89～95%）。（参照 226：資料 117）

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

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

④ 残留試験（牛）

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

投与部位筋肉及び投与部位周辺筋肉を除くすべての組織では、常用量、2 倍量とも最終投与 4 日後において検出限界（0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 又は $\mu\text{g}/\text{g}$ ）未満であった。投与部位筋肉及び投与部位周辺筋肉では、最終投与 4 日後に常用量投与群 1 例で 0.02 $\mu\text{g}/\text{g}$ が検出されたものの、最終投与 6 日後以降は両投与群の全例で検出限界未満となった（表 9、10）。（参照 103：資料 105）

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

投与量	試料	最終投与後時間（日）
-----	----	------------

⁵ 3 頭/投与群、被験物質投与群の 1 頭を含む。

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

- 1) —は記載なし。
2) 検出限界未満 (<0.02 µg/mL 又は µg/g) の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。
3) 最終投与部位の注射針刺痕を中心に約 100 g 採取。
4) 投与部位筋肉を採取した後、その周辺筋肉を約 200 g 採取。

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

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

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

1) —は資料中に記載なし。

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

3) 最終投与部位の注射針刺痕を中心に約 100 g 採取。

4) 注射部位筋肉を採取した後、その周辺筋肉を約 200 g 採取。

⑤ 残留試験 (乳汁)

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

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

2 倍量投与群では、最終投与 12 時間後の全例で 0.02 µg/g が検出されたが、最終投与 24 及び 36 時間後では検出限界未満となった。(参照 104 : 資料 106)

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

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

1) 被験薬 : コバクタン (用量 : 1 mg/kg 体重)

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

3) 分析せず

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

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

1) 被験薬 : コバクタン (用量 : 1 mg/kg 体重)

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

3) 分析せず

1 (2) 豚における硫酸セフキノムの薬物動態

2 ① 吸収

3 豚（ランドレース種、約 11～13 週齢、平均体重 54 kg、去勢豚 3 頭及び雌 3 頭）に
4 硫酸セフキノムを単回筋肉内投与（1.25 mg/kg 体重）し、5 日間の休薬期間を経てから、
5 硫酸セフキノムを単回筋肉内投与（10 mg/kg 体重）した。血漿中のセフキノム濃度を
6 バイオアッセイ（定量限界 20.0 µg/L）により分析した。（参照 99：資料 101）

7 1.25 mg/kg 投与群における C_{max} は 2.504 µg/mL、 T_{max} は 0.55 時間、 $T_{1/2}$ は 1.17 時間
8 であった。10 mg/kg 投与群においては、 C_{max} は 17.34 µg/mL、 T_{max} は 1.49 時間、 $T_{1/2}$
9 は 1.38 時間であった（表 13）。

10
11 表 13 豚における硫酸セフキノム単回筋肉内投与後の薬物動態パラメー
12 ター

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

13 値は 6 頭の平均値±標準偏差

14 15 ② 分布

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

19 最終投与 24 時間及び 48 時間後の組織中硫酸セフキノム濃度は表 14 のとおりであ
20 った。最高濃度は投与部位筋肉で認められ、最終投与 24 時間後で 7.81 µg eq/g、最終
21 投与 48 時間後で 7.52 µg eq/g であった。投与部位の皮下脂肪組織を含む皮膚は 0.22
22 及び 0.81 µg eq/g で筋肉より低濃度であった。以下、腎臓、肝臓、肺の順の濃度で検
23 出され、その他の組織は 0.10 µg eq/g 未満であった（表 14）。（参照 102：資料 104）

24
25 表 14 豚における ^{14}C 標識硫酸セフキノムの 5 日間筋肉内投与後の組織中硫酸セフ
26 キノム濃度（µg eq/mL 又は µg eq/g）

最終投与後時間（時間）	24	48
投与量	1.17 mg/kg 体重/日	1.10 mg/kg 体重/日
組織		
血液	0.1305	0.1367
血漿	0.2288	0.1912
心臓	0.0672	0.0612
腎臓	2.2450	2.1570
肝臓	0.6876	0.5695
肺	0.1172	0.0998
骨格筋	0.0239	0.0202
投与部位（筋肉）	7.8100	7.5230
投与部位（皮膚・皮下脂肪）	0.2205	0.8149

皮下脂肪	0.0457	0.0397
腹膜後脂肪	検出限界(0.035)未満	検出限界(0.035)未満

③ 代謝・排泄

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

排泄は主に尿を介して行われ、最終投与後24時間までに総投与量の72.42%を排泄した。最終投与後48時間までに総投与量の83.16%を排泄した。糞便からの排泄は総投与量の6.52%、8.70%であった（表15）。（参照102、227：資料104、118）

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

試料	個体番号	総投与量 (mg eq)	採取時間* (時間)	排泄量 (mg eq)	割合 (%)
尿	1	134.6731	0~120	97.5348	72.42
	2	126.1645	0~144	104.9124	83.16
糞	1	134.6731	0~120	8.7753	6.52
	2	126.1645	0~144	10.9739	8.70

*：採取時間は1回目投与後の時間を示す。

また、最終投与後0~2時間及び最終投与後2~8時間の尿中における総セフキノム量に対する親化合物の割合をTLCにより調べた。その結果、0~2時間の割合はそれぞれ45%及び63%であったが、2~8時間の割合はそれぞれ84%及び80%であった（表16）。残りの放射活性は2、3種類の分解物と思われたが、それ以上のことは不明であった。（参照227：資料118）

表16 豚における尿中代謝結果（TLC）

個体番号	採取時間 (最終投与後時間)	硫酸セフキノム の割合 (%)	分解物の割合 (%)
1	96~98時間 (0~2)	45	55
	98~104時間 (2~8) *	84	16
2	96~98時間 (0~2)	63	37
	98~104時間 (2~8) *	80	20

*：98~102時間は排尿なし（検体なし）

豚における硫酸セフキノムの尿排泄は遅く、投与後~~8~~48時間経過しないと投与量の大部分が排泄されないことから、5回目の投与後0~2時間の検体は4回目の投与量の残余が主な排泄物であり、長時間アルカリ性環境である尿路に滞留していたため部分的に分解したものと判断された。一方、投与後~~8~~48時間に排泄された尿は主として未変化体を含んでいたことから、豚における硫酸セフキノムの代謝速度は遅く、また、未変化体の排泄が多いが、尿路のアルカリ性環境に長く停滞するために分解が起

1 こるものと考えられたと報告されている。(参照 227 : 資料 118) 細川専門委員ご修文

【細川専門委員コメント】

投与後 8～48 時間で・・・という表現は、少し変えた方が良いと思います。あまりにも巾がありすぎます。

【事務局より】

「8～」を削除し、「投与後 4 8 時間経過しないと」に修正させて頂きたいと考えております。

2

3

④ 残留試験

4

豚(試験 I : LWD 種、概ね 2 か月齢、体重 30.7～37.2 kg、去勢雄 1 頭及び雌 2 頭/時点、試験 II : LWD 種、概ね 2～3 か月齢、体重 35.2～42.5 kg、去勢雄 1 頭及び雌 2 頭/時点)を用いて硫酸セフキノム製剤を 3 日間筋肉内投与(2 mg/kg 体重/日)し、残留試験が実施された。最終投与 6、12 時間、1、2、3 及び 4 日後に血漿、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、注射部位筋肉、注射部位周辺筋肉のセフキノム濃度をバイオアッセイにより測定した。

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

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

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

18

1) 被験薬 : コバクタン (用量 : 2 mg/kg 体重)

19

2) —は未測定

20

3) 定量限界未満 (<0.016 µg(力価)/g) の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。

21

4) 最終投与の注射針刺入位置を中心に、周囲の筋肉を 100～104 g 採取。

22

5) 投与部位筋肉採材後の周囲筋肉から 100～104 g 採取。

23

1 表 18 豚における硫酸セフキノム製剤¹⁾3日間筋肉内投与後の組織中硫酸セフキノム濃
 2 度 (試験 II) ($\mu\text{g/mL}$ 又は $\mu\text{g/g}$)

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

3 1) 被験薬：コバクタン (用量：2 mg/kg 体重)

4 2) 未測定。

5 3) 定量限界未満 (<0.016 $\mu\text{g/g}$) の個体が含まれる試料については、平均を算出せず範囲で示した。

6 4) 最終投与の注射針刺入位置を中心に、周囲の筋肉を 100~104 g 採取。

7 5) 投与部位筋肉採材後の周囲筋肉から 100~104 g 採取。

8

9 2. セフキノムにおける抗菌活性の作用機序及びタイプ

10 セフキノムの属する β -ラクタム系抗生物質の作用機序は、細菌の細胞壁の合成を阻害
 11 することによる殺菌作用である。(参照 116：追加資料 5)

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

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

18 このため、 β -ラクタム系抗生物質は PBP に結合してペプチドグリカンの合成を阻害し、
 19 菌体の破裂を誘起することで殺菌作用を示す。したがって、 β -ラクタム系抗生物質は、
 20 菌分裂に先立つ菌細胞の伸長及び菌分裂時、即ち、増殖中の細菌に殺菌作用を示す特徴
 21 を持つ。(参照 116、119：追加資料 5、11)

22

23 3. セフキノムの抗菌スペクトル及び感受性分布

24 (1) 抗菌スペクトル

25 セフキノムの各種標準菌株に対する抗菌スペクトルは表 19 に示すように、
 26 *Enterococcus faecalis* 及び *Bacillus cereus* を除くグラム陽性菌及びグラム陰性菌に
 27 対して幅広い抗菌力を示す (表 19)。(参照 91、95：資料 91、95)

28

1 表 19 セフキノムの抗菌スペクトル

菌種	菌株名	MIC (μg/mL)	参照
グラム陽性菌			
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	0.5~1.0 ²⁾	91
<i>S. aureus</i>	SG 511	0.391	95
<i>S. aureus</i>	Giorgio	0.313	95
<i>S. aureus</i>	209 P	0.625	95
<i>S. aureus</i>	285	0.625	95
<i>S. aureus</i>	303	0.156	95
<i>Micrococcus luteus</i> (<i>Kocuria rhizophila</i>) ¹⁾	ATCC 9341	0.062	95
<i>Streptococcus pyogenes</i>	308 A	0.015	95
<i>S. pyogenes</i>	T 12 A	0.008	95
<i>S. pyogenes</i>	77 A	0.002	95
<i>Streptococcus agalactiae</i>	— ³⁾	0.062	95
<i>Streptococcus equi</i>	ATCC 6580 C	0.031	95
<i>Streptococcus</i> (<i>Enterococcus</i>) <i>faecalis</i>	ATCC 10541D	62.50	95
<i>Streptococcus</i> (<i>Enterococcus</i>) <i>faecium</i>	—	3.130	95
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	0.195	95
<i>Bacillus cereus</i>	ATCC 9634	50	95
<i>Listeria monocytogenes</i>	—	25	95
グラム陰性菌			
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	0.063~0.125 ²⁾	91
<i>E. coli</i>	V6311/65	0.015	95
<i>E. coli</i>	TEM	0.125	95
<i>E. coli</i>	1507E	0.031	95
<i>E. coli</i>	DC 2	0.015	95
<i>E. coli</i> O4	—	0.031	95
<i>E. coli</i> O26	—	0.015	95
<i>E. coli</i> O55	—	0.031	95
<i>E. coli</i> O78	—	0.031	95
<i>E. coli</i> O86	—	0.031	95
<i>E. coli</i> O114	—	0.015	95
<i>E. coli</i> O126	—	0.031	95
<i>Shigella flexneri</i>		0.008	95
<i>Salmonella</i> Paratyphi A	—	0.031	95
<i>Salmonella</i> Typhi	—	0.031	95
<i>Salmonella</i> Typhimurium	—	0.062	95
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 10031	0.062	95
<i>Proteus mirabilis</i>	ATCC 14273	0.078	95
<i>P. mirabilis</i>	112/3	0.625	95
<i>P. mirabilis</i>	174/3	0.062	95
<i>Proteus morganii</i>	938	0.039	95
<i>P. morganii</i>	939	0.078	95
<i>Proteus vulgaris</i>	867	0.391	95
<i>P. vulgaris</i>	868	0.156	95
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC 10031	0.062	95
<i>K. pneumoniae</i>	A 9977	0.062	95
<i>K. pneumoniae</i>	477	0.125	95
<i>Haemophilus influenzae</i>	—	0.031	95
<i>H. influenzae</i>	1878 E	0.031	95
<i>H. influenzae</i>	1891 E	0.031	95
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	ATCC 27090	0.016~0.032 ²⁾	91

<i>Histophilus somni</i>	ATCC 700025	≤0.008	91
<i>Pasteurella multocida</i>	—	0.078	95
<i>Citrobacter freundii</i>	ATCC 8090	0.039	95
<i>Enterobacter cloacae</i>	—	0.125	95
<i>E. cloacae</i>	417	0.500	95
<i>E. cloacae</i>	P 99	6.250	95
<i>E. cloacae</i>	1321 E	0.015	95
<i>Serratia marcescens</i>	378	0.015	95
<i>S. marcescens</i>	A 20019	0.078	95
<i>S. marcescens</i>	A 20460	0.078	95
<i>S. marcescens</i>	6093	0.078	95
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027	3.13	95
<i>P. aeruginosa</i>	NCTC 10701	6.250	95
<i>P. aeruginosa</i>	77/2	6.250	95
<i>P. aeruginosa</i>	110/2	3.130	95
<i>P. aeruginosa</i>	880/2	6.250	95
<i>P. aeruginosa</i>	1592E	1.560	95
<i>P. aeruginosa</i>	1771	0.781	95
<i>P. aeruginosa</i>	1771E	0.391	95

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

(2) 家畜の病原菌（有効菌種等）に対するセフキノムの MIC 分布

① 牛由来病原菌に対するセフキノムの MIC

国内における牛由来病原菌に対するセフキノムの MIC は表 20 のとおりである。(参照 92 : 資料 92)

表 20 国内の牛から分離された病原菌に対する硫酸セフキノムの MIC¹⁾

菌種	菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照 : 資料
<i>Pasteurella multocida</i>	25	0.006~0.025	0.012	0.025	92 : 92
<i>Pasteurella(Mannheimia)²⁾ haemolytica</i>	25 ³⁾	0.012~0.2	0.05	0.2	

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

海外における牛由来病原菌に対するセフキノムの MIC を表 21 に示した。(参照 87 ~90 : 資料 87~90)

表 21 牛由来の病原菌に対するセフキノムの MIC

菌種	分離国	分離年	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照 : 資料
<i>Pasteurella (Mannheimia)¹⁾ haemolytica</i>	ドイツ	1991~1992 ²⁾	96	≤0.06~0.25	≤0.06	0.12	87 : 87
	ベルギー	1989~	37	≤0.06~2	≤0.06	≤0.06	88 : 88

		1992					
	フランス	1989～ 1992	5	≤0.06	≤0.06	≤0.06	89 : 89
	オランダ	1991～ 1992	40	≤0.06～0.5	0.12	0.12	90 : 90
<i>P. multocida</i>	ドイツ	1991～ 1992 ²⁾	23	≤0.06～0.12	≤0.06	≤0.06	87 : 87
	ベルギー	1989～ 1992	15	≤0.06～4 ⁵⁾	≤0.06	0.12	88 : 88
	フランス	1989～ 1992	165	≤0.06～0.5	≤0.06	0.12	89 : 89
			3 ³⁾	≤0.06	— ⁴⁾	—	89 : 89
オランダ	1991～ 1992	40	≤0.06～0.25	0.12	0.12	90 : 90	

1) () 内は現在の分類名。

2) 被験菌株の大多数の分離年。

3) 乳房炎に罹患した牛の乳汁から分離。

4) 記載なし

5) 耐性率 6.7% (ブレイクポイント : 2 µg/mL)

② 豚由来病原菌に対するセフキノムの MIC

国内における豚由来病原菌に対するセフキノムの MIC は表 22 のとおりである。(参照 93 : 資料 93)

表 22 国内の豚から分離された病原菌に対する硫酸セフキノムの MIC

菌種	菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照 : 資料
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> ¹⁾	57	≤0.1～3.12	≤0.1	≤0.1	93 : 93
<i>Pasteurella multocida</i> ¹⁾	38	≤0.1	≤0.1	≤0.1	

1) 豚胸膜肺炎等罹患豚から 1999～2000 年に分離

EU における病豚由来病原菌に対するセフキノムの MIC を表 23 に示した。(参照 39、87、88、90、91 : 資料 39、87、88、90、91)

セフキノムはほぼすべての分離株に対して強い抗菌活性を示した。また、EU 各国間にそれぞれの菌種に対する MIC に違いはみられなかった。(参照 91 : 資料 91)

表 23 豚由来の病原菌に対するセフキノムの MIC

菌種	分離国	分離年	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照 : 資料
<i>Pasteurella (Mannheimia) haemolytica</i> *1	ドイツ	1991～ 1992*2	1	≤0.06	—*3	—	87 : 87
<i>P. multocida</i>	ドイツ	1991～ 1992*2	109	≤0.06～4	≤0.06	0.25	87 : 87
	ベルギー	1989～	10	≤0.06～0.12	0.12	0.12	88 : 88

		1992					
	オランダ	1991～1992	38	≤0.06～0.12	0.12	0.12	90 : 90
	欧州 ⁴⁾	2000～2004	96	≤0.008～0.25	0.016	0.032	91 : 91
<i>Acinetobacillus pleuropneumoniae</i>	欧州 ⁵⁾	1990～1993	80	—	≤0.06	0.25	39 : 39
	ドイツ	1991～1992 ²⁾	22	≤0.06～>4 ⁸⁾	≤0.06	>4	87 : 87
	ベルギー	1989～1992	15	≤0.06～0.25	≤0.06	0.12	88 : 88
	オランダ	1991～1992	21	≤0.06～0.12	≤0.06	≤0.06	90 : 90
	欧州 ⁶⁾	2000～2005	135	≤0.008～0.5	≤0.008	0.032	91 : 91
<i>Haemophilus parasuis</i>	EU ⁵⁾	1990～1993	18	—	0.25	1.0	39 : 39
	ドイツ	1991～1992*2	9	≤0.06～1	0.25	1	87 : 87
	フランス	2002～2004	19	≤0.008～0.032	0.016	0.032	91 : 91
<i>Streptococcus suis</i>	ベルギー	1989～1992	29	≤0.06～0.12	≤0.06	0.12	88 : 88
	オランダ	1991～1992	20	≤0.06～1	0.12	0.12	90 : 90
	欧州 ⁷⁾	2000～2004	182	≤0.008～0.125	0.016	0.063	91 : 91

1) () 内は現在の分類名。

2) 被験菌株の大多数の分離年。

3) 記載なし

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

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

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

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

8) 耐性率 22.7% (BP : 2 µg/mL)

③ その他の牛及び豚由来細菌に対するセフキノムの MIC

国内におけるその他の牛及び豚由来細菌に対するセフキノムの MIC は表 24 のとおりである。(参照 92、93 : 資料 92、93)

表 24 国内におけるその他の牛及び豚由来細菌に対するセフキノムの MIC

菌種	動物種	分離年	菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照:資料
----	-----	-----	-----	----------------	---------------------------	---------------------------	-------

グラム陽性菌							
<i>Staphylococcus aureus</i>	牛	—	9	0.2	0.2	0.2	92 : 92
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	豚	1998~2000	60	≤0.1~0.2	≤0.1	0.2	93 : 93
グラム陰性菌							
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	牛	—	9	0.025~0.05	0.05	0.05	92 : 92

— : 記載なし。

海外におけるその他の牛及び豚由来細菌に対するセフキノムの MIC は表 25 のとおりである。(参照 38~40、87~91 : 資料 38~40、87~91)

2000~2004年に米国の牛から分離された 3,984 株の *Salmonella enterica* 全てにおいて、セフキノム耐性株は認められなかったとの報告がある。(参照 40 : 資料 40)

表 25 海外におけるその他の牛及び豚由来細菌に対するセフキノムの MIC

菌種	動物種	分離国	分離年	菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照 : 資料
グラム陽性菌								
<i>Actinomyces</i> spp.	豚	EU ³⁾	1990~1993	36	—	≤0.06	0.25	39 : 39
<i>Staphylococcus aureus</i>	牛 ²⁾	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	29	0.5~2	1	2	87 : 87
		ベルギー	1989~1992	41	0.25~2	0.5	1	88 : 88
		フランス	1989~1992	89	0.5~4	1	1	89 : 89
		オランダ	1991~1992	40	1	1	0.5~2	90 : 90
		フランス	1998~2000	119	0.25~1.0	1.0	1.0	38 : 38
<i>Staphylococcus non-aureus</i>	牛 ²⁾	フランス	1989~1992	9	0.5~1	0.5	1	89 : 89
			1998~2000	52	0.12~2.0	0.5	0.5	38 : 38
coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	牛 ²⁾	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	6	1	4	0.5~4	87 : 87
<i>Staphylococcus hyicus</i>	豚	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	17	0.5~2	1	1	87 : 87
			2000	59	0.25~1.0	0.5	1.0	91 : 91
		ベルギー	1989~1992	5	1	1	1	88 : 88
		フランス	2000~2004	29	0.25~1.0	0.5	1.0	91 : 91
<i>Staphylococcus</i> spp.	豚	EU ³⁾	1990~1993	120	—	1.0	2.0	39 : 39
<i>Streptococcus agalactiae</i>	牛 ²⁾	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	96	≤0.06~0.1	0.12	0.12	87 : 87
		ベルギー	1989~1992	22	≤0.06~0.12	0.12	0.12	88 : 88
		フランス	1989~1992	9	≤0.06~0.25	0.12	0.25	89 : 89
		オランダ	1991~1992	20	≤0.06~0.12	0.12	0.12	90 : 90
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	牛 ²⁾	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	98	≤0.06~4	≤0.06	0.12	87 : 87
		ベルギー	1989~1992	27	≤0.06	≤0.06	≤0.06	88 : 88
		フランス	1989~1992	37	≤0.06	≤0.06	≤0.06	89 : 89
		オランダ	1991~1992	20	≤0.06~0.12	≤0.06	≤0.06	90 : 90
<i>Streptococcus</i>	牛 ²⁾	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	76	≤0.06~>4	≤0.06	4	87 : 87

<i>uberis</i>		ベルギー	1989~1992	33	≦0.06~0.25	≦0.06	0.12	88 : 88
		フランス	1989~1992	86	≦0.06~4	≦0.06	0.12	89 : 89
		オランダ	1991~1992	20	≦0.06~0.12	≦0.06	≦0.06	90 : 90
hemolytic <i>Streptococcus</i>	牛 ²⁾	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	20	≦0.06~>4	0.5	>4	87 : 87
α-hemolytic <i>Streptococcus</i>	豚	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	60	≦0.06~>4	0.12	>4	87 : 87
β-hemolytic <i>Streptococcus</i>	豚	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	15	≦0.06~0.25	≦0.06	0.25	87 : 87
<i>Streptococcus</i> spp.	豚	EU ³⁾	1990~1993	218	—	≦0.06	4.0	39 : 39
	牛 ²⁾	フランス	1998~2000	167	≦0.0015-0.5	≦0.015	0.25	38 : 38
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	牛	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	2	0.25	0.25	0.25	87 : 87
	牛 ²⁾	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	16	≦0.06~4	0.25	1	87 : 87
		ベルギー	1989~1992	5	≦0.06~0.5	0.12	0.5	88 : 88
	豚	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	9	≦0.06~0.25	≦0.06	0.25	87 : 87
		フランス	2000~2004	19	0.016~0.125	0.063	0.125	91 : 91
		イタリア	2000~2005	5	0.016~0.125	—	—	91 : 91
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	牛 ²⁾	フランス	1989~1992	1	—	—	0.25	89 : 89
グラム陰性菌								
<i>Enterobacteriaceae</i>	豚	EU ³⁾	1990~1993	505	—	≦0.06	0.25	39 : 39
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	牛	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	4	≦0.06~0.12	≦0.06	0.12	87 : 87
	牛 ²⁾	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	19	≦0.06~4	0.12	4	87 : 87
	牛 ²⁾	フランス	1998~2000	23	0.03~0.25			38 : 38
<i>Klebsiella</i> spp.	牛 ²⁾	オランダ	1991~1992	10	≦0.06~0.12	0.12	0.12	90 : 90
<i>Actinobacillus suis</i>	豚	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	3	≦0.06	≦0.06	≦0.06	87 : 87
<i>Citrobacter</i> spp.	牛 ²⁾	オランダ	1991~1992	9	≦0.06~0.12	0.12	0.12	90 : 90
<i>Pasteurella</i> spp.	豚	EU ³⁾	1990~1993	434	—	≦0.06	0.12	39 : 39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	牛	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	4	4~>4	4	>4	87 : 87
	牛 ²⁾	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	33	2~>4	4	>4	87 : 87
	豚	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	1	—	—	>4	87 : 87
	牛 ²⁾	フランス	1998~2000	12	2.0~32	—	—	38 : 38
<i>Pseudomonas</i> spp.	牛 ²⁾	フランス	1989~1992	4	4~>4	4	>4	89 : 89
	牛 ²⁾	オランダ	1991~1992	10	4~>4	4	>4	90 : 90
<i>Salmonella enterica</i>	牛	アメリカ	2000	1,107	—	0.06	0.12	40 : 40
			2001	897	—	0.06	0.5	40 : 40
			2002	702	—	0.12	1	40 : 40
			2003	671	—	0.06	0.5	40 : 40
			2004	608	—	0.06	0.5	40 : 40

1 — : 記載なし。

2 1) 被験菌株の大多数の分離年。

3 2) 乳房炎に罹患した牛の乳汁から分離。

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

6 (3) 指標細菌及び食品由来病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布

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

陽性菌である腸球菌である。

① 国内における牛及び豚由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性

国内における牛及び豚由来のサルモネラ、*Campylobacter coli*、大腸菌及び腸球菌に対するセフキノムの MIC を表 26 に示した。(参照 92、93 : 資料 92、93)

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

菌種	動物種	分離年	菌株数	MIC の範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照 : 資料
<i>Campylobacter coli</i>	豚	1999~2000	60	≤0.1~25	6.25	12.5	93 : 93
<i>Salmonella spp.</i>	牛	—	12 ¹⁾	0.05~0.2	0.2	0.2	92 : 92
	豚	1999~2000	60	≤0.1~3.12	≤0.1	≤0.1	93 : 93
<i>Escherichia coli</i>	牛	— ²⁾	11	0.025~0.05	0.025	0.05	92 : 92
	豚	1999~2000	60	≤0.1~3.12	≤0.1	≤0.1	93 : 93
<i>Enterococcus spp.</i>	豚	1999~2000	60	≤0.1~100	12.5	>100	93 : 93

— : 記載なし。

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

2) 試験実施期間は 1996~1997 年。被験菌株の分離年は不明。

② 海外における動物由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性

EU における牛及び豚由来のサルモネラ、大腸菌及び腸球菌に対するセフキノムの MIC を表 27 に示した。(参照 38、40、41、87~91 : 資料 38、40、41、87~91)

1993~1995 年にスペインの牛から分離された大腸菌 195 株に対して、セフキノムの MIC を調査したところ、MIC の分布は ≤0.0625~2 µg/mL、MIC₅₀ は ≤0.0625 µg/mL、MIC₉₀ は 0.125 µg/mL であり、セフキノムに感受性を示したとの報告がある。(参照 41 : 資料 41)

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

菌種	動物種	分離国	分離年	菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	参照 : 資料
<i>Salmonella spp.</i>	牛	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	10	0.12~1	0.12	0.5	87 : 87
		オランダ	1991~1992	40	0.12~1	0.12	0.5	90 : 90
	豚	ベルギー	1989~1992	20	≤0.06~4	0.12	2	88 : 88
<i>Salmonella Typhimurium</i>	牛	ベルギー	1989~1992	60	0.12~0.5	0.12	0.25	88 : 88
<i>Salmonella Dublin</i>	牛	ベルギー	1989~1992	20	0.12~0.25	0.12	0.12	88 : 88
<i>E. coli</i>	牛	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	37	≤0.06~1	0.12	0.5	87 : 87
		ベルギー	1989~1992	40	≤0.06~0.25	0.12	0.12	88 : 88
		フランス	1989~1992	11	≤0.06~0.25	0.12	0.25	89 : 89
		スペイン	1993~1995	195	≤0.0625~2	≤0.0625	0.125	41 : 41
	牛 ²⁾	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	69	≤0.06~>4	0.12	1	87 : 87
		ベルギー	1989~1992	11	0.12~0.25	0.12	0.12	88 : 88

		フランス	1989~1992	80	≤0.06~2	0.12	0.12	89 : 89
		オランダ	1991~1992	40	≤0.06~0.5	≤0.06	0.12	90 : 90
		フランス	1998~2000	122	0.03~8.0	0.06	0.06	38 : 38
<i>E. coli</i> -hemolytic	豚	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	48	≤0.06~>4	≤0.06	0.25	87 : 87
<i>E. coli</i> -non-hemolytic	豚	ドイツ	1991~1992 ¹⁾	49	≤0.06~>4	0.12	0.5	87 : 87
<i>E. coli</i> -Verotoxigenic	牛	ベルギー	1989~1992	20	≤0.06~0.25	0.12	0.12	88 : 88
<i>E. coli</i> -Enterotoxigenic	牛	ベルギー	1989~1992	20	≤0.06~0.25	0.12	0.12	88 : 88
<i>E. coli</i> -neonatal diarrhoe	牛 ²⁾	ベルギー	1989~1992	60	≤0.06~0.25	≤0.06	0.12	88 : 88
<i>E. coli</i> -edema disease	牛 ²⁾	ベルギー	1989~1992	60	≤0.06~1	0.12	0.25	88 : 88
<i>E. coli</i> (MMA)	豚	フランス	2002~2004	20	0.032~0.25	0.063	0.25	91 : 91
<i>E. coli</i> (other than MMA)	豚	ドイツ	2002~2004	22	0.032~0.25	0.125	0.125	91 : 91
		イギリス	2002~2004	5	0.063~0.25	—	—	91 : 91
		デンマーク	2003~2004	13	0.032~0.125	0.125	0.125	91 : 91
		スイス	2003	22	0.063~0.25	0.125	0.125	91 : 91
		オランダ	2003	1	0.063	—	—	91 : 91
		ベルギー	2004	1	0.125	—	—	91 : 91
		イタリア	2004	16	0.032~0.5	0.125	0.25	91 : 91
		スペイン	2004	1	0.25	—	—	91 : 91
<i>Enterococcus</i> ³⁾	牛 ⁴⁾	ドイツ	1991~1992 ⁵⁾	43	≤0.06~>4	4	>4	87 : 87
<i>Enterococcus</i> spp.	牛 ⁴⁾	フランス	1989~1992	9	4~>4	>4	>4	89 : 89

1 — : 記載なし。

2 1) 被験菌株の大多数の分離年。

3 2) 乳房炎に罹患した牛の乳汁から分離。

4 3) 資料中に spp.の記載なし。

5 4) 乳房炎に罹患した牛の乳汁から分離。

6 5) 被験菌株の大多数の分離年。

7

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

9 (1) 耐性の基本的機序

10 セファロスポリン系抗生物質の作用機序は、他の β-ラクタム系抗生物質と同様に、
 11 PBP に結合して、細菌の細胞壁合成を阻害して殺菌作用を示す。セフキノムも他のセ
 12 ファロスポリン系抗生物質と同様の作用機序を持つことから、細菌は、①β-ラクタマ
 13 ーゼ産生による薬剤の不活化、②薬剤の標的となる PBP の変化（薬剤に対する結合
 14 親和性の低下又は代替可能な新たな PBP の発現）及び③薬剤透過性の変化の 3 つの
 15 機序により耐性化する。（参照 94、116、118、123 : 資料 94、追加資料 5、12、13）

16

17 ① β-ラクタマーゼ産生による薬剤の不活化による耐性発現

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

19 β-ラクタム系抗生物質の開発は、1929 年のグラム陽性菌に抗菌活性の強いペニシ
 20 リン G（ベンジルペニシリン）の発見とその後の実用化から始まる。その後、大腸

1 菌にも有効な広域活性ペニシリンであるアンピシリン等が開発された。

2 セファロスポリン系抗生物質は 1945 年に発見され、1960 年代に実用化された。
3 1960 年代頃までは、細菌が生産する β -ラクタマーゼは、ペニシリン G とセファロリ
4 ジン（第一世代セファロスポリン）に対する相対的な加水分解能により、それぞれペ
5 ニシリナーゼ又はセファロスポリナーゼと分類され、両薬剤を同程度同時に分解する
6 酵素が、広域活性 β -ラクタマーゼ (broad-spectrum β -lactamase) とされていた。

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

20 ESBL (extended-spectrum β -lactamase) は元来、TEM-1 (-2) 及び SHV-1 型の
21 広域活性 β -ラクタマーゼ~~ペニシリナーゼ~~のアミノ酸配列に置換が生じ、オキシミ
22 ノセファロスポリンを分解するようになった変異型酵素の変異株に対して名付けら
23 れたものであるが、その後これらの広域の基質特異性を示す β -ラクタマーゼも含め
24 て、その後、CTX-M 型の β -ラクタマーゼも加えられESBL と総称されるようになった。
25

26 カルバペネム系抗生物質では、1985 年に IPM/CS (イミペネム/シラスタチンナ
27 トリウム) の使用が始まった。これに対し、伝達性のカルバペネム耐性を示す緑膿菌
28 の伝達性プラスミド上のカルバペネム耐性カルバペネマーゼ (メタロ β -ラクタマー
29 ゼ) によることが 1991 年に日本で最初に報告された。1994 年同時期に国内の尿路
30 感染症患者から分離されたイミペネム耐性 *Serratia marcescens* 等から分離された
31 伝達性主としてプラスミド上のカルバペネム耐性が緑膿菌のカルバペネマーゼと同
32 様の酵素によることが発見され、により媒介されるIMP-1 と命名されたカルバペネ
33 マーゼ (メタロ- β -ラクタマーゼ) が発見された。その後、VIM 型 (クラス B)、NDM-1
34 型 (クラス B)、KPC 型 (クラス A)、OXA 型 (クラス D) 等の多様なカルバペネマ
35 ーゼを産生するグラム陰性菌が出現し、今日臨床上最も警戒される薬剤耐性菌の一つ
36 として世界的な拡がりを見せている。荒川専門委員、池専門参考人ご修文 (参照 14、
37 17、126、127、129、139、159、219 : 資料 14、17、追加資料 14、15、16、17、
38 18、19)

【荒川専門委員コメント】

(15～21 行目の記載について) メタロ-β-ラクタマーゼの発見の経緯の箇所 の時系列がやや不正確ですので、修正してみました。最初に緑膿菌で見られた伝達性のイミペネム耐性の 1991 年の論文では、「この株は、メタロ-β-ラクタマーゼを産生しているようだ」という程度の内容で、どのようなメタロ-β-ラクタマーゼかは確認されておらず、私たちのグループが IMP-1 を報告してから数年後に、「IMP-1 だった」と報告が出ましたので、IMP-1 が最初に緑膿菌で発見されたというように読める文章は、正確ではないでしょう。

【荒川先生ご修文案】

これに対し、1980 年代の後半に国内で分離されたイミペネム耐性緑膿菌においてそのイミペネム耐性が接合で他の菌株に伝達することや EDTA の存在下でイミペネム分解活性が阻害されることから、本株においてはプラスミド媒介性の何らかのメタロ-β-ラクタマーゼの産生がイミペネム耐性に関与している可能性が 1991 年に報告された。また 1991 年に国内で分離されたイミペネム耐性の *Serratia marcescens* からイミペネムを分解する IMP-1 が発見された。その後、国内で臨床分離された複数の *S. marcescens* や緑膿菌株が IMP-1 (多くはプラスミド媒介性) を産生することが明らかになったが、最初に報告されたイミペネム耐性緑膿菌も IMP-1 を産生していることが数年後に明らかになった。

【事務局より】

この項では概要を記載しておりますことから、全体のバランスをとり、以下のような記載とさせて頂きたいと考えておりますが、いかがでしょうか？ご検討をお願いいたします。

【事務局修文案】

これに対し、1988 年に国内で分離されたイミペネム耐性緑膿菌はプラスミド性のメタロ-β-ラクタマーゼの産生がイミペネム耐性に関与している可能性が 1991 年に報告された。また 1991 年に国内で分離されたイミペネム耐性の *Serratia marcescens* からイミペネムを分解する IMP-1 が発見された。

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

b. β-ラクタマーゼの分類と特性

プラスミド媒介性の β-ラクタマーゼ産生による耐性獲得は、大腸菌、*K. pneumoniae* 及びサルモネラといったグラム陰性の腸内細菌科細菌で多くみられており、β-ラクタマーゼ産生はこれらの菌種において最も主な耐性因子であると考えられている。2000 年において、340 種の β-ラクタマーゼが同定されている。(参照 127、139 : 追加資料 15、17)

β-ラクタマーゼは、アミノ酸一次配列の相同性や β-ラクタマーゼ遺伝子の塩基配列の相同性に基づいた系統発生的知見 (Ambler の分子分類) 及びその酵素活性や基質特異性に基づく機能により分類 (Bush-Jacoby の機能分類) される (表 28)。Ambler の分子分類において、β-ラクタマーゼは A～D の 4 つのクラスに分類され、このうちクラス A、C 及び D は、いずれも酵素活性の中心にセリン残基を保有しているため、セリン-β-ラクタマーゼと呼ばれる。また、クラス B は酵素活性の中心にセリン残基ではなく金属イオンである Zn²⁺を有するため、メタロ-β-ラクタマーゼと呼ばれる。各分類の概要は以下のとおりである。(参照 14、116、123、124、125、126、127、

1 129、130、131 : 資料 14、追加資料 5、13、20、21、14、15、16、22、23)

2
3 (a) クラス A β-ラクタマーゼ

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

8 TEM-1 (-2)、SHV-1 は ベンジルペニシリンとアンピシリン及びペニシリンを
9 分解するペニシリナーゼであるが、初期のセファロスポリン (セファロチン、セ
10 ファロリジン) を同程度に分解する酵素で、広域活性 β-ラクタマーゼである等も
11 若干分解する能力を有する。 池専門参考人ご修文

12 最初に ESBL と名付けられた TEM 及び SHV 型由来 ESBL は、大腸菌で発見
13 されたプラスミド上の TEM-1 (-2) 遺伝子、*K. pneumoniae* で発見された SHV-1
14 等の遺伝子に一か所又は数か所の変異が起こり、TEM-1 (-2)、SHV-1 型酵素の 1
15 ~数か所のアミノ酸の置換が生じ、カルバペネム、セファマイシン、オキサセフ
16 ェム以外のセファロスポリン系薬剤等の各種 β-ラクタム系抗生物質を加水分解す
17 ることが可能となった一群の β-ラクタマーゼで、特に第三世代及びセフェピム等
18 の第四世代セファロスポリンが含まれるオキシイミノセファロスポリンも分解す
19 ることが特徴である。

20 CTX-M 型 β-ラクタマーゼは TEM 及び SHV 型酵素のように TEM-1 (-2)、
21 SHV-1 に相当するような抗菌活性の狭い ESBL の原型の酵素が存在せず、発見さ
22 れた時からセフォタキシムやセフトリアキソン等 (第三世代セファロスポリン)
23 をよく分解する広域活性 β-ラクタマーゼである。また、セファロスポリナーゼ活
24 性をもつ酵素で、TEM 及び SHV 型 ESBL と類似の耐性を賦与する。各種の変異
25 型 (CTX-M 型) 酵素が報告され、初期には大きく 4 つのグループに分類された
26 (CTX-M-1、CTX-M-2、CTX-M-9 及び CTX-M-8/25) が、いずれも起源は腸内
27 細菌科の細菌である *Kluyvera* 属菌の染色体性 β-ラクタマーゼと考えられている。

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

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

39 クラス A β-ラクタマーゼの阻害剤 (クラブラン酸) による酵素阻害作用は弱い。
40 (参照 128、131、149、153、220 : 追加資料 24、23、32、36、26)

1
2 (b) クラス C β-ラクタマーゼ

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

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

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

【事務局より】

荒川専門委員からご修文を頂きましたが、追加資料 31, Table 1 を参考に発見順に整理し、
「~~MIR、CMY、BIL、FOX、MOX、DHA、LAT~~」の順番で記載したいと考えておりますが、
いかがでしょうか？ご検討をお願いいたします。

24 AmpC 型酵素は、一般的にクラス A β-ラクタマーゼの阻害剤 (クラブラン酸)
25 により阻害されない。(参照 14、17、19、23、28、29、51、123、126、127、129、
26 133、137、139、146～158 : 資料 14、17、19、23、28、29、51、追加資料 13、
27 14、15、16、27、28、17、29～41)

28
29 (c) クラス D β-ラクタマーゼ

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

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

1 査がある。

2 OXA 型酵素は、2015 年 1 月時点で、約 430 種類の変種 (variant) が報告され、
3 そのうちにはカルバペネマーゼ活性を示す亜型もある。OXA 型酵素は元来オキサ
4 シリンを分解する酵素活性の形質の面から解析されてきたため、OXA 型酵素相互
5 間のアミノ酸の相同性が低いものも存在する (~20%)。(参照 221 : 追加資料 42)

6 多くの OXA 型 β -ラクタマーゼ (オキサシリナーゼ活性) は、元来、第三世代等
7 の広域活性 β -ラクタム系抗生物質の加水分解能は弱く、ESBL とはされていない。
8 しかしながら OXA 型構造遺伝子 (酵素) の変異により、第三世代及び第四世代セ
9 ファロスポリンも分解する OXA 型 ESBL が報告されている。それらの中には
10 OXA-2 の変異による OXA-15 や OXA-10 の変異による OXA-11、-14、-16、-17
11 等がある。(参照 14、127、139、159、160 : 資料 14、追加資料 15、17、18、43)
12 例えば OXA-11、OXA-14 はそれぞれ OXA-10 の二か所、一か所のアミノ酸変異
13 がある。カルバペネマーゼが活性をもつ OXA 型酵素は遺伝子の相同性 (タンパク
14 のアミノ酸の相同性) から 数 8 種類 のサブタイプ (例えば OXA-23、-24、-51、
15 -58、-48、-55、-50、-60 等) に分類されている。荒川専門委員ご修文 それぞれの
16 サブタイプの中に含まれる酵素は相互に 90 %以上の相同性があるが、異なるサブ
17 タイプ間の酵素は 40~70%と相同性が低くなる。これらの OXA 型酵素のほとん
18 どは *A. baumannii* で発見され、次いで緑膿菌で発見されたものであるが、近年、
19 *K. pneumoniae* などの腸内細菌科細菌では OXA-48 やその変種である OXA-181
20 などが問題となっている。 荒川専門委員ご修文

【事務局より】

21 21~23 行目の荒川先生からの追記について、直ぐ下のパラグラフに同様の記載がございますの
22 で、整理させて頂きたいと考えております。ご検討をお願いいたします。

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

28 OXA 型酵素は、一般的に β -ラクタマーゼ阻害剤 (クラブラン酸) により阻害さ
29 れない。(参照 222、223 : 追加資料 44、45)

30 (d) クラス B β -ラクタマーゼ

31 カルバペネム系のイミペネム (IPM) を効率よく分解する、メタロ- β -ラクタマ
32 ーゼ (亜鉛 β -ラクタマーゼ) で、EDTA のキレート作用による亜鉛欠乏下で酵素活
33 性が阻害される。各種カルバペネム (メロペネム、パニペネム等)、第三世代及び
34 第四世代セファロスポリンを含むほぼ全てのセフェム剤、各種ペニシリン系薬剤
35 等ほぼ全ての β -ラクタム系抗生物質を加水分解し、それらの薬剤に高度又は中等
36 度の耐性を賦与する。

37 1988年に臨床分離されたカルバペネム耐性緑膿菌のカルバペネム耐性が伝達性
プラスミド上のメタロ β -ラクタマーゼによることが 1991年に日本で報告された。

同様の酵素によるカルバペネム耐性が IMP 耐性遺伝子 *bla_{IMP}* は、1991 年に日本で分離された *S. marcescens* から分離され、IMP (*bla_{IMP}*) と名付けられた最初
に報告されている。その後、国内で緑膿菌等のグラム陰性桿菌において IMP-1 が
検出されるようになった。 荒川専門委員、池専門参考人ご修文 メタロ-β-ラクタマーゼのサブタイプとして、2015 年 1 月時点で、IMP 型 (IMP-1~48 等)、VIM 型 (VIM-1~43 等)、SPM-1 型、NDM 型 (NDM-1~14) 等が報告されている。IMP 型に属する酵素は相互に 85%~99% のアミノ酸の相同性があり VIM-1 と VIM-2 は 90% の相同性がある。しかし IMP-1 と VIM-1 は酵素のアミノ酸の相同性が 30% 以下で相同性が低くなる。

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

メタロ β-ラクタマーゼは、一般的にクラス A 型 β-ラクタマーゼの阻害剤 (クラブラン酸) により阻害されない。(参照 14、28、116、126、127、129、137、139、146 : 資料 14、28、追加資料 5、14、15、16、28、17、29)

表 28 機能及び分子分類法による主な β-ラクタマーゼの分類 (参照 130 : 追加資料 22)

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

*1 : CA ; クラブラン酸、TZB ; タゾバクタム

*2 : セファロスポリン類

*3 : ペニシリン類

*4 : 基質拡張型セファロスポリン類

- 1 *5: 未分類
- 2 *6: 不定
- 3 *7: カルバペネム類

5 ② 薬剤の標的となる PBP の変化

6 PBP の変異による耐性は黄色ブドウ球菌や *Streptococcus pneumoniae* 等のグラム
7 陽性菌及び *Haemophilus influenzae* で一般的にみられる耐性機構であるが、グラム
8 陰性菌である大腸菌、緑膿菌、*Nisseria* 属、*Acinetobacter* 属及び *B. fragilis* でも報
9 告されている。(参照 116、123: 追加資料 5、13) なお、近年、ヒトや家畜の病原菌
10 として知られる B 群連鎖球菌(GBS)においても PBP の変異によるペニシリン低感受
11 性株やセフトゾキシム耐性株の出現が報告されている。(荒川専門委員御提供資料 A
12 ～D) 荒川専門委員ご修文

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

15 黄色ブドウ球菌においては外来性に獲得した *mecA* 遺伝子の産物である PBP-2a が
16 付加的に発現して β-ラクタム系の抗生物質に耐性となることが知られており、
17 *Enterococcus faecium* においては PBP の変異によることが報告されている。(参照
18 116、123: 追加資料 5、13)

19 *S. pneumoniae* や一部の淋菌においても、生来保有していた PBP の遺伝子と外来
20 性に獲得した異種の細菌の PBP の遺伝子が組換えを起こし、ペニシリンに阻害され
21 にくい新たな PBP を獲得しペニシリン系に耐性化することが知られている。(参照
22 123、178: 追加資料 13、46)

24 ③ 薬剤透過性の変化による耐性発現

25 a. 外膜透過性の低下による耐性

26 大腸菌ではポーリントンパクの OmpF 及び OmpC が欠損することでセファロス
27 ポリン系抗生物質の透過性が減少し、耐性が発現することが知られている。(参照
28 17、116、123: 資料 17、追加資料 5、13)

30 b. 薬剤の排出亢進による耐性

31 セフトオフルをペリプラズム空間から能動的に排出するトランスポーターが大
32 腸菌において示唆されている。(参照 41: 農水 41) また、*P. aeruginosa* において
33 はトランスポーターに関わる *mexA-mexB-oprM* の変異が、結果として β-ラクタム
34 系抗生物質の外膜透過性の減少を引き起こすと考えられている。(参照 116、123:
35 追加資料 5、13)

36
37 以上のように、緑膿菌及び一部のグラム陰性桿菌にとって薬剤透過性の変化等によ
38 る耐性の発現が重要である。一方、大腸菌やサルモネラ属菌といった腸内細菌におけ
39 る耐性の発現の多くは、染色体性及び獲得性 β-ラクタマーゼによる薬剤の不活化であ
40 ると考察され、β-ラクタマーゼが存在しない菌株においてはポーリンの減少又は排出

1 ポンプの作用が変化している知見もあるが、現時点での耐性発現の報告は少ない。(参
2 照 5、10、17、123 : 資料 5、10、17 追加資料 13)

4 (2) 交差耐性

5 ① 化学構造が類似するもの及び交差耐性を生ずる可能性のあるものの名称及び化 6 学構造式

7 セファロスポリン系抗生物質は 7-アミノセファロスポラン酸を母核とする。この
8 母核は 4 員環の β -ラクタム環と隣接した 6 員環のジヒドロチアジン環から成る。
9 (参照 17 : 資料 17)

10 セフキノムは、セフチオフルと同じくセファロスポリン核の 7 β 位のアミノアシル
11 置換基としてオキシイミノ-アミノチアゾリル基を有し、更に 3 位側鎖の C-3'位に
12 四級アンモニウムカチオンを有する。オキシイミノ-アミノチアゾリル基はセフチオ
13 フル及びセフキノムだけでなく、セフトリアキソン、セフォタキシム及びセフチゾ
14 キシム等の多くのヒト用セファロスポリンにおいても同様に 7 位側鎖の共通な部分
15 構造である (表 29)。(参照 17、116、126、183~186、232、238 : 資料 17、追加
16 資料 5、14、追加資料 127、125、126、83、資料 8、追加資料 47)

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

19 セフキノム耐性 *E. coli* 4 菌株を用いて他の 19 種類の薬剤との交差耐性試験を調
20 べた。セフキノム耐性菌は、セファロスポリン系薬剤であるセフロキシム、セファ
21 ズリン及びセフチオフルとペニシリン系薬剤であるペニシリン G、アンピシリン、
22 アモキシシリン及びクロキサシリンに対しても概ね交差耐性を示した。一方、テト
23 ラサイクリン系薬剤であるテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びオキシ
24 テトラサイクリン、ニューキノロン系薬剤であるエンロフロキサシン、オフロフロ
25 キサシン及びノルフロキサシン、アミノグリコシド系薬剤であるストレプトマイシ
26 ン、カナマイシン及びゲンタマイシン、マクロライド系薬剤であるエリスロマイシ
27 ン、その他クロラムフェニコール及びフロルフェニコールに対して交差耐性を示さ
28 ないか、示してもその MIC の上昇度は 2 倍であった。(参照 228 : 資料 119)

【事務局より】

○ セフキノムと関連するヒト用抗菌性物質として、セフォタキシム等を含むオキシイミノセフ
ァロスポリンとして幅広に記載するか、又は 3 位の C-3'位に 4 級アンモニウムカチオンをもつ
もの (セフェピム、セフピロム) に限定すべきかご確認、ご検討をお願いします。3 位の C-3'
位に 4 級アンモニウムカチオン側鎖を持つものは、セフキノムの他にはセフトアジジム、セフェ
ピム、セフピロムになります。

○ この項で「関連する」とされた抗菌性物質について、[Ⅲ. 6. 交差耐性の可能性及び医療分
野における重要性]において検討することとなりますことに留意下さい。なお、セフチオフルの
際は、関連する「ヒト用抗菌性物質として、セフトリアキソン、セフォタキシム、セフチゾキ
シム、セフポドキシム、セフトアジジンを挙げておりました。」

29

30

1 表 29 セフキノム及びセフチオフルと関連するヒト用セファロsporin系抗生物質の概
 2 要 (参照 183~186、209、234~237: 資料 125~127、追加資料 83、100、123、
 3 124、128、129)

セフキノム		セフチオフル	
主成分名	セフトリアキソン	セフォタキシム	セフチゾキシム
構造式			
分子式	$C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$	$C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$	$C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$
一般名	セフトリアキソンナトリウム水和物	セフォタキシムナトリウム	セフチゾキシムナトリウム
適応症	敗血症、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等	敗血症、感染性新内膜炎、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等	急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等
主成分名	セフポドキシム	セフタジジム	セフェピム
構造式			
分子式	$C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$	$C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$	$C_{19}H_{24}N_6O_5S_2$
一般名	セフポドキシムプロキシセシル	セフタジジム水和物	セフェピム塩酸塩水和物
適応症	皮膚感染症、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等	敗血症、感染性心内膜炎、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等	1) 敗血症、肺炎、腎盂腎炎等の一般感染症 2) 発熱性好中球減少症
主成分名	セフォジジム	セフメノキシム	セフピロム
構造式			
分子式	$C_{20}H_{20}N_6O_7S_4$	$C_{16}H_{17}N_9O_5S_3$	$C_{22}H_{22}N_6O_5S_2$
一般名	セフォジジムナトリウム	セフメノキシム塩酸塩	セフピロム硫酸塩
適応症	敗血症、肺炎、膀胱炎等	敗血症、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等	敗血症、感染性新内膜炎、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等

1
2 ② ESBL 及び AmpC の β-ラクタム系抗生物質に対する交差耐性

3 ESBL 及び AmpC β-ラクタマーゼは、β-ラクタム系抗生物質に対して交差耐性を
4 もたらす。表 30 にその主な酵素学的特性を示した。(参照 130：追加資料 22)

5
6 表 30 ESBL 及び AmpC β-ラクタマーゼの主な酵素学的特性

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

7
8 • ESBL は、ペニシリン、アンピシリン、更に第一及び第二世代セファロスポリン、
9 セフトキシム、セフトジジム及び他の第三世代セファロスポリンやセフトピム
10 等の第四世代セファロスポリンに対する交差耐性を付与するとともに、モノバク
11 タム（例えば、アズトレオナム）に対する交差耐性を付与するが、β-ラクタム阻
12 害薬との合剤（例えば、アモキシシリン-クラブラン酸）やセフトマイシン、オ
13 キサセフェム、β-ラクタム阻害薬の併用及びイミペネムに対する分解活性はない、
14 又は弱い。

15 • AmpC β-ラクタマーゼは、ペニシリン、アンピシリン、アモキシシリン、クロキ
16 サシリン、カルベニシリン、セフトマイシン（例えば、セフトキシチン）、第一
17 世代セファロスポリン系抗生物質（例えば、セフトピリン）、第二世代セフトロ
18 スポリン系抗生物質（例えば、セフトレキシン）、第三世代セフトロスポリン系
19 抗生物質（例えば、セフトチオフル）及びβ-ラクタム阻害薬の併用（例えば、ア
20 モキシシリン-クラブラン酸）等に交差耐性を付与するが、更にモノバクタム（例
21 えば、ヒトで用いられるアズトレオナム）に対して様々な活性を示す。オキサシ
22 リンやアズトレオナムは、クラス C β-ラクタマーゼに対し、一般的に阻害活性を
23 有する。(参照 148、187、188：追加資料 31、48、49)

24
25 (3) ESBL 又は AmpC β-ラクタマーゼ産生サルモネラ又は大腸菌における多剤耐性

26 サルモネラ及び大腸菌においては、獲得した ESBL 又は AmpC 型 β-ラクタマーゼ
27 遺伝子は、多剤耐性プラスミド上の複数の薬剤耐性遺伝子と同時に伝達されることが
28 多い。したがって、第三世代セフトロスポリンに耐性を示すサルモネラ及び大腸菌は、
29 同系統の β-ラクタム系抗生物質に対して交差耐性を示すことに加えて、β-ラクタム系
30 抗生物質以外の抗菌性物質、即ち、フェニコール（例：フロルフエニコール、クロラ
31 ムフェニコール）、アミノグリコシド（例：ストレプトマイシン、ネオマイシン、カ
32 ナマイシン）、スルホンアミド、テトラサイクリン、トリメトプリム等に対しても多
33 剤耐性を示すという多くの報告がある。(参照 14、17、21、23、49、112、134、173、
34 174、193、197：資料 14、17、21、23、49、115、追加資料 50、62、63、67、71)

35 また、近年では、フルオロキノロン系のシプロフロキサシンにも耐性を示す ESBL
36 産生サルモネラが臨床分離されている。これらの菌株は ESBL 産生プラスミドを保有

1 し、*gyrA* 及び *parC* が変異した菌株、又はプラスミド上に ESBL の遺伝子とシプロ
2 フロキサシンに弱い耐性 (MIC : 0.5 µg/mL) を付与する *qnrB* や *qnrS* 遺伝子を保有
3 した菌株であったと報告されている。(参照 161 : 追加資料 52)

4 大腸菌においても、ESBL 産生株の多くがフルオロキノロン耐性を示すことが報告
5 されている。イヌ由来の大腸菌において、フルオロキノロン耐性菌に、CMY-2 型 β-
6 ラクタマーゼ等のセファロスポリン耐性遺伝子が導入されて、多剤耐性を獲得したこ
7 とを示唆する報告がある。(参照 198 : 追加資料 72)

8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

【事務局より】

○ サルモネラ、大腸菌における多剤耐性について、ESBL や AmpC 型 β ラクタマーゼを含む多
剤耐性について記載していますが、ESBL や AmpC 型 β ラクタマーゼに対する安定性につい
ては、セフトロリアキソンとセフキノムで明確な違いがあるとの知見はないようですので、この記載
をセフキノムの評価書でもそのまま採用しております。ご確認をお願いします。

9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32

5. 交差耐性の可能性及び医療分野における重要性

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

サルモネラ感染症の治療においては対症療法が優先され、セフトロリアキシソンの代替治療
薬としては、スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤、ホスホマイシン及びフル
オロキノロン系抗菌性物質がある。(参照 199、200、299 : 追加資料 73、74、75)

「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付
けについて」(平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定)において、第三世代及び第四世
代セフェム系抗菌性物質は、ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物
質又は代替薬がほとんどないものとして、「I : きわめて高度に重要」にランク付けされて
いる。(参照 8 : 追加資料 101)

6. ハザードの特定に係る検討

(1) 感染症病原菌について

ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症として、感染症の予防及び感染症の患
者に対する医療に関する法律 (平成 10 年法律第 114 号。以下「感染症法」という。)に
基づく一類から五類までの感染症及び国立感染症研究所により主要な腸管感染症
(食中毒を含む。)として公表されている感染症のうち、病原体が細菌であり、セフ
ァロスポリン系抗生物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症を抽出し
た。これらの感染症のうち、国内の牛及び豚由来の畜産食品を介して発症する可能性
を考慮すべき感染症はサルモネラ感染症 (チフス菌(*Salmonella Typhi*)及びパラチフ
ス菌(*Salmonella Paratyphi A*)によるものを除く。以下同じ。)であると考えられた。
(参照 117、200、299 : 追加資料 6、74、75)

【事務局より】

○ サルモネラ感染症の治療薬とされるセファロスポリン系抗生物質はセフトロリアキソンです。
セフキノムと最も構造に近いセフェピム、セフピロムは腸管感染症の治療には使用されないよ
うです。サルモネラをハザードとすることについてご検討をお願いします。

1
2 なお、カンピロバクター感染症については、セフトロフル及びセフキノムや他のセ
3 ファロスポリン系抗生物質はカンピロバクターに対する抗菌活性が弱く、セファロス
4 ポリン系抗生物質はカンピロバクター感染症の治療には推奨されていない。(参照
5 201～203：追加資料 76～78)

6 また、感染性腸炎については、その初診時に、原因菌が特定されていない段階では
7 フルオロキノロン系抗菌性物質又はホスホマイシンが選択され、初診時からのセファ
8 ロスポリン系抗生物質の投与は推奨されていない。(参照 204、299：追加資料 79、
9 75)

10 病原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が第一選
11 択薬として用いられ、セファロスポリン系抗生物質は一般的には治療には用いられて
12 いない。(参照 200、204、299：追加資料 74、79、75)

13 14 (2) 常在菌による感染症の検討

15 動物の腸管に常在している大腸菌や腸球菌等についても、家畜等にセフキノム製剤
16 を使用した結果として耐性菌が選択される可能性はあるが、一般的にこれらの菌の病
17 原性は非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能
18 性は低いと考えられる。これらの菌の薬剤耐性菌が問題となるのは、食品を介してヒ
19 トの腸管等の細菌叢に定着し、間接的に医療環境を汚染した場合や尿路感染症に関与
20 する場合であると考えられる。疾病治療のため医療機関に入院し、手術等を受けるこ
21 とで感染症に対する抵抗力が低下した患者では、大腸菌や腸球菌等による感染症は予
22 後の悪化を招くため、医療現場では警戒されている。(参照 205：追加資料 102) これ
23 までに家畜及びヒトから同一の薬剤耐性を獲得し、遺伝的性状の類似した腸内細菌が
24 分離される等の報告があることから、大腸菌や腸球菌等の常在菌についても、ハザー
25 ドの特定について検討する必要がある。(参照 5、17、51、158：資料 5、17、51、追
26 加資料 41)

27 まず、腸球菌は一般に、牛及び豚の腸管に存在する常在菌の一種で、病原性は弱く、
28 通常の健常者では腸球菌が感染症を引き起こす原因とはならない。また、[Ⅲ. 5.
29 (1)]で述べたとおり、腸球菌はセファロスポリン系抗生物質に対して内因性の耐性
30 を持つことから、セフキノムは抗菌活性を示さない。バンコマイシン耐性腸球菌
31 (VRE) 感染症が感染症法において五類感染症とされているが、VRE 感染症の治療
32 には、ストレプトグラミン系抗生物質及びオキサゾリジノン系抗菌性物質が用いられ、
33 セファロスポリン系抗生物質は推奨薬とされていない。(参照 225：追加資料 103)

34 次に、大腸菌は、牛及び豚の腸内細菌叢を構成する菌種であり、牛及び豚における
35 下痢症の主な原因菌とはならない。しかしながら、牛(まれに豚)は、ヒトに対して
36 強い病原性を示す腸管出血性大腸菌等の病原大腸菌を保菌していることもある。国内
37 及び海外で、牛から ESBL を産生する腸管出血性大腸菌(O26 及び O111) が分離さ
38 れたとの報告がある。(参照 206、207：追加資料 80、81) [Ⅲ. 5. (1)]で述べたと
39 おり、β-ラクタマーゼ産生による耐性獲得は、大腸菌等のグラム陰性腸内細菌科細菌
40 で多くみられており、β-ラクタマーゼ産生はこれらの菌種において主な β-ラクタム系

1 抗生物質に対する耐性因子であると考えられている。(参照 5 : 資料 5) 国内における
2 牛及び豚由来大腸菌のセフキノムに対する感受性は維持されているものの、牛、豚及
3 びこれらに由来する食肉中から ESBL 産生大腸菌や CMY-2 型 β -ラクタマーゼ産生大
4 腸菌が検出されている。(参照 153、158、208 : 追加資料 36、41、82) 分子疫学的解
5 析から、プラスミド上のこれらの耐性因子が、牛及び豚の腸管内でサルモネラに水平
6 伝達している可能性も示唆されている。(参照 51 : 資料 51)

7 ヒトの臨床現場においては、病原大腸菌に起因する腸管感染症の治療に一般的には
8 セファロスポリン系抗生物質は用いられていない。(参照 200 : 追加資料 74) 一方で、
9 健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えら
10 れるが、各種の薬剤に感受性を示す一般の大腸菌による尿路感染症、腎盂腎炎及び敗
11 血症では、セフジニルやセフカペン等 (第三世代セファロスポリン) が用いられるこ
12 とも多い。また、セフェピムは推奨薬の一つである。これらのセファロスポリン系抗
13 生物質に対する耐性を獲得した大腸菌の増加は、それらによる感染症の治療に重大な
14 影響を及ぼす恐れがある。(参照 183、184、186、210、300 : 資料 127、125、追加
15 資料 83、84、85)

17 (3) サルモネラ感染症

18 セフトリアキソン (第三世代セファロスポリン) は、サルモネラ感染症の治療薬と
19 しての承認は取られていないものの、通常はサルモネラ属菌に対し強い抗菌効果を示
20 すため、選択薬の一つとして用いられることがある。(参照 200、299 : 追加資料 74、
21 75)

22 1991~2013 年の、国内におけるサルモネラ食中毒の患者数は、約 12,000 人が報告
23 された 1999 年をピークとして、その後は減少しており、2013 年に 34 件、患者数 861
24 人が報告された。(参照 211~213 : 追記資料 86~88)

26 7. ハザードの特定

27 ハザードとして特定される感染症の原因菌は、牛及び豚に対して硫酸セフキノム製剤
28 を使用することにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトがその薬剤耐性菌に起因する感染症
29 を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性がある
30 感染症の原因菌である。

31 牛及び豚の腸内細菌叢には、牛及び豚に対しては下痢症の主な原因菌とはならないも
32 のの、ヒトに対して強い病原性を示す腸管出血性大腸菌等の病原大腸菌やサルモネラ、
33 カンピロバクターを保菌していることがある。

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

39 セファロスポリン系抗生物質はカンピロバクターに対して *in vitro* における抗菌活性
40 が弱く、カンピロバクター感染症の治療にはセファロスポリン系抗生物質を使用しない

1 ことから、カンピロバクターをハザードとして特定しなかった。

2 ヒトのサルモネラ感染症において抗菌療法を必要とする場合には、フルオロキノロン
3 系抗菌性物質やセフトリアキソン（第三世代セファロスポリン）等が使用される。

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

9 以上のことから、牛及び豚に対して硫酸セフキノム製剤を使用することにより選択さ
10 れる薬剤耐性菌が、牛及び豚由来の畜産食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に
11 起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪
12 失する可能性を評価すべきハザードとして、薬剤耐性サルモネラを特定した。また、牛
13 及び豚由来の大腸菌について、病原大腸菌に起因する腸管感染症の治療に一般的にセフ
14 アロスポリン系抗生物質は用いられないものの、①食品を介して感染症を直接引き起こ
15 す可能性は低いと考えられる一般の大腸菌による尿路感染症等では、第三世代セファロ
16 スポリンが用いられること、②家畜に由来する食肉中から分離される腸管出血性大腸菌
17 を含む大腸菌で、ESBL や CMY 型の β-ラクタマーゼを産生するものが報告されている
18 こと及び③第三世代セファロスポリンに対する耐性を持つこれらの大腸菌の耐性決定因
19 子が、腸管内で他の腸内細菌科細菌に伝達される可能性があることから、評価すべきハ
20 ザードとして、薬剤耐性大腸菌を特定した。

【事務局より】

特定すべきハザードについてご審議をお願いします。

21 IV. 発生評価に関する知見

22 発生評価では、評価指針の第2章第2の1に基づき、評価対象動物用医薬品が牛及び豚
23 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
24 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
25 家畜から生産された畜産食品が農場を出る時点までとする。

26 1. 畜産現場におけるセフキノム耐性の状況

27 (1) 硫酸セフキノム製剤の使用後における耐性の状況

28 硫酸セフキノム製剤を使用した農場において対象動物から分離した細菌に関する
29 薬剤感受性調査の実施及びその結果についての報告が承認取得者に義務づけられて
30 いる。(表 31)。(参照 34～37 : 資料 34～37)

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

1 表 31 国内での硫酸セフキノム製剤を使用した農場における牛由来菌株のセフキノ
 2 ム感受性

菌種	調査時期/農場数 (菌株数/分離頭数/ 検査頭数)	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	ブレイク ポイント ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	耐性 株数 (%)	参照： 資料
<i>E. coli</i>	2003 年/6 80/40/40	≤ 0.063 ~>128	≤ 0.063	0.125	2-4	3 (3.8)	34 : 34
	2004 年/6 (96/48/48)	≤ 0.063 ~>128	≤ 0.063	≤ 0.063	4	5 (5.2)	35 : 35
	2006 年/5 (80/40/40)	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	×	0	36 : 36
	2008 年/5 (78/39/41)	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	×	0	37 : 37

3 ×: ブレイクポイントなし

4

5 **(2) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査**

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

11

12 **(3) 家畜分野における硫酸セフキノム耐性に関するその他の知見**

13 国内の牛及び豚由来のサルモネラ及び大腸菌における ESBL 及び AmpC 型 β -ラク
 14 タマーゼの報告を以下に示す (表 32)。(参照 128、153、220、249、279、294、295、
 15 296、297 : 追加資料 24、36、26、104、97、105、106、107、108)

16 米国では、CTX-M 型 β -ラクタマーゼの報告もあるが、牛、豚、鶏等の食用動物か
 17 ら、CMY-2 型 β -ラクタマーゼを産生するサルモネラ (*S. Typhimurium*、*S.*
 18 *Heidelberg*、*S. Newport* 等) が多く報告されている。(参照 17、301 : 資料 17、追加
 19 資料 89)

20 欧州では、食用動物から分離されたサルモネラからは、TEM-52、SHV-2、-5 及び
 21 -12 及び多種類の CTX-M 型 β -ラクタマーゼが多く検出され、特に大腸菌及びサルモ
 22 ネラでの CTX-M 型 β -ラクタマーゼの報告が増加していると報告されている。また、
 23 欧州では CMY-2 型 β -ラクタマーゼについての報告は限られているが、肉用鶏での報
 24 告が増加していると報告されている。(参照 5、138 : 資料 5、追加資料 90)

25

26 表 32 国内で牛及び豚由来サルモネラ及び大腸菌から分離された主な β -ラクタマ
 27 ーゼ (参照 128、153、220、249、279、294、295、296、297 : 追加資料
 28 24、36、26、104、97、105、106、107、108)

動物種	β -ラクタ マーゼ	分離年	概要
サルモネラ			

牛	TEM	2002- 2006	～	広島、肉用牛由来 4/21 株及び乳用牛由来 1/19 株から <i>bla</i> _{TEM} 検出、セフトペラゾン他多剤耐性、 <i>S. Typhimurium</i> 4 株、分類不明 1 株 (肉用牛由来)
牛	CMY-2	2007		サルモネラ症罹患牛、多剤耐性、 <i>S. Typhimurium</i> 3 株は、CMY-2 型プラスミド保有、セフトタキシムに耐性
牛	CMY-2	2004 2006	～	<i>S. Typhimurium</i> 、染色体上
牛	TEM-1、 CMY-2	1977- 2009	～	<i>S. Typhimurium</i> 、プラスミド、多剤耐性
牛	CMY-2	2003		北海道、 <i>S. Newport</i> 、詳細不明、多剤耐性
豚	TEM	2002 2006	～	広島、8/17 株から <i>bla</i> _{TEM} 検出、セフトペラゾン他多剤耐性、 <i>S. Typhimurium</i>
豚	CMY-2	2007- 2008		豚肉加工場 豚糞 (270 検体(2 検体/農場)) <i>Salmonella</i> <i>Infantis</i> 5 株のうち 2 株がセフトロスポリン等に多剤耐性
大腸菌				
牛	CTX-M-2	2000 2001	～	岐阜、と畜場スワブ及び糞便のうち、と畜場スワブ 2/5 検体糞便 6/396 検体
牛	CTX-M-2 、TEM-1、 CMY-2	2002 2003	～	大腸菌症罹患牛、セフトゾリン耐性株 (セフトタキシムに対する MIC は <=1 ~ >32、>32 の 2 株はいずれも CTX-M-2)、5/72 株
牛	AmpC	2003 2004	～	健康家畜 (牛・豚・鶏 985 株) の糞便由来大腸菌中、牛由来 1 株
豚	CMY-2、 TEM-1	2002 2003	～	セフトゾリン耐性株 (MIC>512、セフトタキシムの MIC は 16)、大腸菌症罹患豚、1/157 株
豚	CMY-2、 CTX-M-2	2003 2004	～	健康家畜 (牛・豚・鶏 985 株) の糞便由来大腸菌中、豚由来 3 株 (CTX-M-2 1 株、CMY-2 2 株)

1

2 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性

(1) ハザードの耐性機序

セフトロスポリン系抗生物質に対する細菌の耐性化の要因として、①β-ラクタマーゼ産生による薬剤の不活化、②薬剤の標的となる PBP の変化 (薬剤に対する結合親和性の低下又は代替可能な新たな PBP の発現) 及び③外膜の薬剤透過性の変化が挙げられる。(参照 116、118、123 : 追加資料 5、12、13)

セフトキノムはこれらの耐性機序に対して、①7 位のメトキシイミノ基によりこの基がないセフトロスポリンよりも β-ラクタマーゼに安定、②サルモネラや大腸菌では PBP の変化による耐性化の報告が少ない、③3 位シクロヘキセノピリジンと 4 位のカルボキシル基の分子内塩 (ベタイン構造) によりグラム陰性菌外膜のポーリン孔の透過速度が速い、と考えられていることからセフトキノムは薬剤耐性菌を選択する可能性が少ないと推察されている。(参照 84、116、119、123、126、231、232、238、298 : 資料 84、追加資料 5、11、13、14、4、資料 8、追加資料 47、109) *E. cloacae* 及び *K. pneumoniae* においてセフトキノムに構造が類似しているセフトピロム及びセフトピムに対する耐性を獲得した報告がある。これらの報告においてこの耐性は、β-ラクタマーゼ産生能の亢進、β-ラクタム環の加水分解能の高度化、そして薬剤透過孔である外膜タンパクの発現量の減少という異なる耐性機構が同時に生じたことによるものであると考察している。(参照 42、43 : 資料 42、43)

1 プラスミド性のβ-ラクタマーゼを保有する大腸菌に対する、セフキノムと関連する
 2 セファロスポリン系抗生物質の感受性 (MIC) が調べられている (表 33)。(参照 302、
 3 303、304、305、308、309、310、311 : 追加資料 110、111、112、119、113、114、
 4 115、116) CTX-M 型 ESBL や CMY 型 β-ラクタマーゼは、TEM-1 型酵素よりも程
 5 度の違いはあるがセフキノムと関連するセファロスポリン系抗生物質を分解可能な
 6 ため、セフキノムはこれらのβ-ラクタマーゼ産生大腸菌に対して抗菌活性が弱くなる
 7 可能性がある。(参照 4 : 資料 4)

8
 9 表 33 プラスミド性β-ラクタマーゼを保有する大腸菌に対するセファロスポリン系抗生
 10 物質の MIC (μg/mL)

プラスミド 性β-ラクタ マーゼ	MIC (μg/mL)					参照：資 料
	菌株	CPR	CFPM	CAZ	CTX	
CTX-M-1	<i>E. coli</i> C600 *1 (形質転換株)	2	—	1	16	作 304 : 追 112
CTX-M-2	<i>E. coli</i> Jab (臨床分離株)	—	32	4	128	作 302 : 追 110
	<i>E. coli</i> Mao (臨床分離株)	—	32	2	128	
CTX-M-9	<i>E. coli</i> DH5α (形質転換株/対照株)	2 / 0.06	—	1 / 0.12	16 / 0.06	作 303 : 追 111
CTX-M-15	<i>E. coli</i> DH10B (形質転換株/対照株)	512 / <0.06	6 / <0.06	256 / <0.06	512 / <0.06	作 305 : 追 119
TEM-1	<i>E. coli</i> DH10B (形質転換株/対照株)	0.06 / 0.06	0.06 / 0.06	<0.06 / <0.06	<0.06 / <0.06	作 308 : 追 113
AmpC EC2	<i>E. coli</i> TOP10 (形質転換株/対照株)	0.06 / 0.06	0.06 / 0.06	1 / <0.06	0.5 / <0.06	作 309 : 追 114
CMY-2	<i>E. coli</i> C600 (形質転換株/対照株)	0.5 / 0.03	0.5 / 0.03	128 / 0.13	16 / 0.03	作 310 : 追 115
	<i>E. coli</i> TOP10 (形質転換株/対照株)	—	0.5 / 0.06	>256 / 0.125	8 / 0.06	作 311 : 追 116

11 CPR : セフピロム、CFPM : セフェピム、CAZ : セフトジジム、CTX : セフォタキシム

12 — : 記載なし。

13 *1) TEM-1 も保有している菌株。

14 (2) ハザードの遺伝学的情報

15 サルモネラ及び大腸菌において、セフキノム及びこれと関連するヒト用セファロス
 16 ポリン系抗生物質に対する耐性を付与する可能性のある AmpC 型 β-ラクタマーゼ及
 17 び ESBL は、自己伝達能を有するプラスミドや転移性を持ったトランスポゾン等の遺
 18 伝因子上に存在することが多い。(参照 14、153、137、154、170、194、281 : 資料
 19 14、追加資料 36、28、37、59、68、91)

1 ESBL/AmpC 型 β -ラクタマーゼに関するプラスミドは、不和合性群 IncA/C、I1、
 2 N 等に分類される。(参照 137 : 追加資料 28) 国内では、牛から IncA/C に関連する
 3 CMY-2 型 β -ラクタマーゼ産生 *S. Typhimurium* が分離された報告がある他、海外で
 4 は、フランスで IncI1 に関連する CTX-M-1 β -ラクタマーゼ産生 *S. Typhimurium*
 5 DT104 の報告がある。(参照 279、280 : 追加資料 97、98)

6 また、サルモネラや大腸菌では、ESBL を産生する特定のクローンで、ヒトに病原
 7 性を持つ大腸菌 O25:H4 や *S. Typhimurium* DT104 等が報告されているが、これら
 8 の多くは家きんや鶏肉からの分離である。(参照 130 : 追加資料 22)

10 (3) 突然変異による薬剤耐性の獲得

11 *E. coli* NIHJ JC-2 株について、セフキノム存在下で 20 代継代培養し、試験管内耐
 12 性獲得試験を行った。その結果、供試大腸菌に対する硫酸セフキノムの MIC は、試
 13 験開始時の 0.10 $\mu\text{g/mL}$ から 20 代継代後の 6.25 $\mu\text{g/mL}$ まで段階的に上昇し、MIC の
 14 上昇が認められた。一方、同様の試験において、*Staphylococcus aureus* 209P JC-1
 15 株の MIC は、試験開始時の 0.10 $\mu\text{g/mL}$ から 20 代継代後の 1.56 $\mu\text{g/mL}$ まで段階的
 16 に上昇した (表 36)。(参照 228 : 資料 119)

17
 18 表 36 硫酸セフキノムに対する *E. coli* 及び *Staphylococcus aureus* の耐性獲
 19 得試験成績

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

20 *MIC 上昇率 : 継代後の MIC 値/継代前の MIC 値

21
 22 *E. coli* O55 株、*E. coli* TEM I 株、*E. coli* NIHJ JC-2 株及び *Salmonella*
 23 *typhimurium* (Typhimurium) IID1000 株について、セフキノム存在下で 20 代継

1 代し、試験管内耐性獲得試験を行った。その結果、*E. coli* O55 株及び *E. coli* TEM I
 2 株ともに MIC が 3 管上昇した。また、同様の試験において、*E. coli* NIHJ JC-2 株及
 3 び *Salmonella typhimurium* (Typhimurium) IID1000 株では、それぞれ 7 管及び 6
 4 管の MIC の上昇が認められた。なお、いずれの試験においても、供試菌におけるセ
 5 フキノム耐性獲得の有無については言及されていない (表 37)。(参照 229、230 : 資
 6 料 120、121)

7
 8 表 37 *E. coli* 及び *S. Typhimurium* の硫酸セフキノム耐性獲得試験成績

菌株	20 代継代後の MIC ($\mu\text{g/mL}$) (継代前の MIC)	継代後の MIC 上昇管数
<i>E. coli</i> O55	0.25 (0.031)	3
<i>E. coli</i> TEM I	2.5 (0.313)	3
<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	6.25 (0.1)	6
<i>Salmonella typhimurium</i> (Typhimurium) IID1000	12.5 (0.1)	7

9
 10 *in vitro* において、セフキノム存在下で *Actinobacillus pleuropneumoniae*、
 11 *Pasteurella multocida*、*Escherichia coli* 及び *Staphylococcus aureus* を 20 代継代培
 12 養したところ、セフキノムに対する MIC が上昇した (表 38)。また、得られた株を薬剤
 13 のない条件下で 20 代継代培養をして MIC の変化を調べた。(参照 228 : 資料 119)

14
 15 表 38 *in vitro* における耐性獲得及び消失試験

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

16
 17 (4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

18 ① *in vitro* 及び *in vivo* 伝達試験

19 AmpC 型 β -ラクタマーゼ及び ESBL を保有するプラスミドは、*in vitro* において
 20 大腸菌間あるいはサルモネラと大腸菌間で水平伝達することが数多く報告されて
 21 いる。(参照 151、155、170、194、281 : 追加資料 34、38、59、68、91)

22 *in vitro* の接合実験において、SGI1 を保有する 2 種の *Salmonella Agona* 及び 1
 23 種の *Salmonella Albany* の接合供与菌から、伝達性プラスミド IncA/C に属するプ
 24 ラスミドの媒介により、受容菌である大腸菌に SGI1 が伝達され、受容大腸菌は多
 25 剤耐性を獲得した。また、媒介するプラスミドとして AmpC 型の CMY-2 β -ラクタ
 26 マーゼを保有する IncA/C プラスミドを用いると、接合受容大腸菌には SGI1 に加
 27 え、CMY-2 遺伝子も伝達されていた。(参照 282 : 追加資料 92)

1 *in vivo* 試験では、子牛の腸管内で CMY-2 型 β-ラクタマーゼの遺伝子が媒介プラ
2 スミドにより大腸菌間及び大腸菌とサルモネラ間で伝達され、この伝達にセフトオ
3 フルの使用は影響しないことが報告されている。(参照 283 : 追加資料 93)

4 また、乳房炎に罹患した牛から搾乳した牛乳が付着したハンドタオルにおいて R
5 プラスミド⁶の牛病原性大腸菌からヒトの感受性大腸菌への接合伝達される等実験
6 環境下で薬剤耐性菌が保有するプラスミドが細菌間で伝達されたことが報告され
7 ている。(参照 47 : 資料 47)

8 9 ② 水平伝達に関する分子疫学的解析

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

13 米国では、CMY-2 型 β-ラクタマーゼについて、ヒト及び家畜由来のサルモネラ
14 及び大腸菌の染色体及びプラスミドの分子遺伝学的解析により、CMY-2 型 β-ラク
15 タマーゼ産生によるサルモネラのセフトオフル耐性は、プラスミドによる伝達によ
16 って獲得されること及び耐性を獲得したサルモネラの血清型 (*S. Typhimurium*、
17 *S. Copenhagen*、*S. Agona* 及び *S. Newport* 等) が広がっている可能性があること
18 が報告されている。アメリカにおいて、1998~2000 年にプラスミド性の CMY-2
19 型産生 *Escherichia coli*(罹患した牛及び豚から分離した 10 株と臨床分離した 1 株)
20 は *cmv-2* が完全に同一の遺伝子であり、サルモネラから分離したのものとも一致して
21 いた。また、*cmv-2* をコードするプラスミドを遺伝的に解析したところ、*Escherichia*
22 *coli* とサルモネラのどちらにおいても同様な 2 種類のプラスミド上にあることが明
23 らかとなったことから、ヒトと家畜間において異なる菌種間で接合伝達が起こり、
24 セファロスポリン耐性が伝達すると考察している。(参照 51 : 資料 51)

25 また、サルモネラでは *S. Newport* の菌株と *bla*_{CMY-2} を担うプラスミドの間に一
26 定の関係がみられる一方で、大腸菌では菌株の種類とプラスミドが多様であったこ
27 とも報告されている。(参照 151、154、155、156、170 : 追加資料 34、37、38、
28 39、59)

29 一方、スコットランドで、1990~2011 年に、ヒト及び家畜等から分離された多
30 剤耐性 *S. Typhimurium* DT104 の全遺伝子の系統解析では、ヒトとそれ以外の動
31 物では、それぞれの分子遺伝学的に派生した系統群の間に関連性がほとんど認めら
32 れないことから、DT104 相互間の水平伝達はほとんど起こっていないことが示唆さ
33 れた。(参照 284 : 追加資料 94) この多剤耐性遺伝子に ESBL や AmpC 型 β-ラク
34 タマーゼの遺伝子が含まれていたかは確認できなかった。

35 フランス及びドイツでは、ヒトから多く分離される CTX-M-15 産生大腸菌が、牛
36 や豚等から分離されたことが報告されている。(参照 285、286 : 追加資料 95、118)

37 病原大腸菌で ESBL を産生する株に関する報告は、現時点で多くはない。しかし
38 ながら、欧州の 2011 年の報告では、ヒトの食中毒事例から分離された大腸菌

6 セファロスポリン系抗生物質に対する耐性因子は含まれていない。

1 O104:H4 の ESBL 産生株は、牛との関連性は少なく、野菜等の汚染を介してヒト
2 に感染したと考えられている。(参照 287 : 追加資料 117) また、フランスで重度の
3 下痢で死亡した子牛の糞便から分離されたベロ毒素を産生する O111 は、CTX-M-15
4 を産生する株であったことが報告されている。(参照 207 : 追加資料 81)

5 6 (5) 耐性選択圧

7 8 (6) 多剤耐性等に関する知見

9 β -ラクタマーゼの遺伝子を保有するプラスミドは、アミノグリコシド、クロラムフ
10 フェニコール、スルホンアミド、テトラサイクリン、トリメトプリム又は水銀イオン等
11 の他のいくつかの薬剤に対する耐性遺伝子も保有する多剤耐性プラスミドが高い頻
12 度で認められる。(参照 14、17、21、23、49、173、174、193、197、285、286 : 資
13 料 14、17、21、23、49、追加資料 62、63、67、71、95、118)

14 国内においても、1999~2001 年に、JVARM によって国内の牛及び豚から分離さ
15 れた *S. Typhimurium* 107 株のうち 57 株 (牛 46/64 株、豚 11/35 株、鶏 0/8 株) が
16 *S. Typhimurium* DT104 であったと報告されている。この *S. Typhimurium* DT104
17 に対する薬剤感受性試験では、57 株のうち 45 株 (牛 37/46 株、豚 8/11 株) が ACSSuT⁷
18 耐性を示したが、セファゾリン、セフロキシム及びセフトオフルに耐性を示すものは
19 なかった。(参照 288 : 追加資料 96)

20 また、第三世代セファロスポリンだけでなく、カルバペネム系抗生物質をも分解す
21 ることのできるカルバペネマーゼを産生するサルモネラについて、ヒト由来の KPC
22 型のクラス A β -ラクタマーゼが報告されているが、現時点では、牛からの分離報告例
23 はない。(参照 19、23 : 資料 19、23)

24 大腸菌では、NDM 型や OXA 型のカルバペネマーゼ産生大腸菌などが、食用動物、
25 愛玩動物、野鳥等から分離されている。(参照 223 : 追加資料 45) また、[Ⅲ. 5. (3)]
26 のとおり、大腸菌の多剤耐性機構として、フルオロキノロン耐性大腸菌に CMY-2 型 β -
27 ラクタマーゼ等のセファロスポリン耐性遺伝子が導入され多剤耐性となることが示
28 唆されている。(参照 198 : 追加資料 72)

29 30 V. 暴露評価に関する知見

31 暴露評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 2 に基づき、ヒトがハザードに暴露されうる経
32 路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱の程度を推定し、畜産食
33 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、
34 牛及び豚が農場から出荷されてから、ヒトがこれらの畜産食品を入手し、摂取するまでと
35 する。

36 37 1. 牛及び豚由来食品の消費量

38 牛及び豚由来畜産食品の需給の推移は表*のとおりである。(作業 240 : 資料)

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

1
2

表* 牛及び豚由来食品の年間1人当たり消費量(純食料ベース)

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

3
4

2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性

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

7
8

(1) サルモネラ

9

① ハザードの抵抗性、生残性及び増殖性

10 サルモネラの加熱抵抗性は、菌株や含まれる食品などの条件によって必ずしも同一
11 ではないが、ほとんどのサルモネラは60℃で15分の加熱で殺菌される。(作業241:
12 資料)

13 牛及びその飼育環境から分離されたサルモネラを用いて、多剤耐性を示すことと熱
14 への抵抗性の関係を調べた報告がある。米国で牛ひき肉から多く分離される10種の
15 血清型のサルモネラ (*Salmonella enterica* serotypes Montevideo, Typhimurium、
16 Anatum, Muenster, Newport, Mbandaka, Dublin, Reading, Agona 及び Give)
17 について、多剤耐性(アンピシリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、
18 スルホンアミド、テトラサイクリン、アモキシシリン-クラブラン酸、カナマイシン、
19 スルファメトキサゾール-トリメトプリム及びゲンタマイシン)を示す菌株と示さな
20 い菌株について熱に対する生残性を比較すると、55~70℃において、D値⁸に有意な
21 差は認められなかった。(作業243:資料)

22 牛肉及び牛ひき肉に、第三世代セファロスポリンを含む多剤耐性を示すサルモネラ
23 の株及び感受性株を接種し、通常の食肉処理で実施される3%乳酸、亜塩素酸水及び
24 滅菌環境水等の処理をしたところ、多剤耐性を示す株と感受性株で各処理後の菌数に
25 違いがなかったことから、多剤耐性株と感受性株では食肉処理に対する効果は同様で
26 あることが示唆されている。(作業244:資料)

27
28

② 生体外(人工培地等)におけるハザードの生存能力と分布の状況

29 サルモネラは亜種、血清型等によって恒温動物、変温動物を問わず様々な動物を宿
30 主とする、人獣共通感染症の代表的な原因菌である。サルモネラは、感染動物の体内

⁸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)。

のみならずその排泄物を介して広く自然環境に分布している。(作業 241 : 資料)

(2) 大腸菌

① ハザードの抵抗性、生残性及び増殖性

大腸菌の熱に対する抵抗性では、リン酸緩衝液中における D 値は 62.8℃で 24 秒、牛ひき肉中 (脂肪 20%) における D 値は、50℃で 92.67 分、55℃で 19.26 分であった。(作業 244、245 : 資料) なお、多剤耐性 (セファロスポリン以外の 11 剤) を示す O157:H7 の牛ひき肉中における D 値は、55℃で 1.71 分であったとの報告がある。(作業 246 : 資料)

酸に対する抵抗性では、本菌は各種の食品中で pH4.0 までは発育可能であるが、pH 2 の条件で 24 時間保存すると本菌は陰性となる。(作業 247 : 資料)

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。(作業 55、56 : 資料 55、56)

乾燥に対する抵抗性では、水分活性 0.34~0.68、塩分濃度 0.5~3.0%の条件下で、5℃に保存した牛肉粉中の本菌は 8 週間後まで生存が確認されている。(作業 248 : 資料)

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。(作業 54、57 : 資料 54、57)

② 生体外 (人工培地等) におけるハザードの生存能力と分布の状況

本菌は通常 of 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。(作業 54 : 資料 54)

本菌については、牛、豚、めん羊等のほ乳動物や鳥類の腸管内に存在している。

3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路

牛、豚及び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* 2 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* 3 のとおりである。

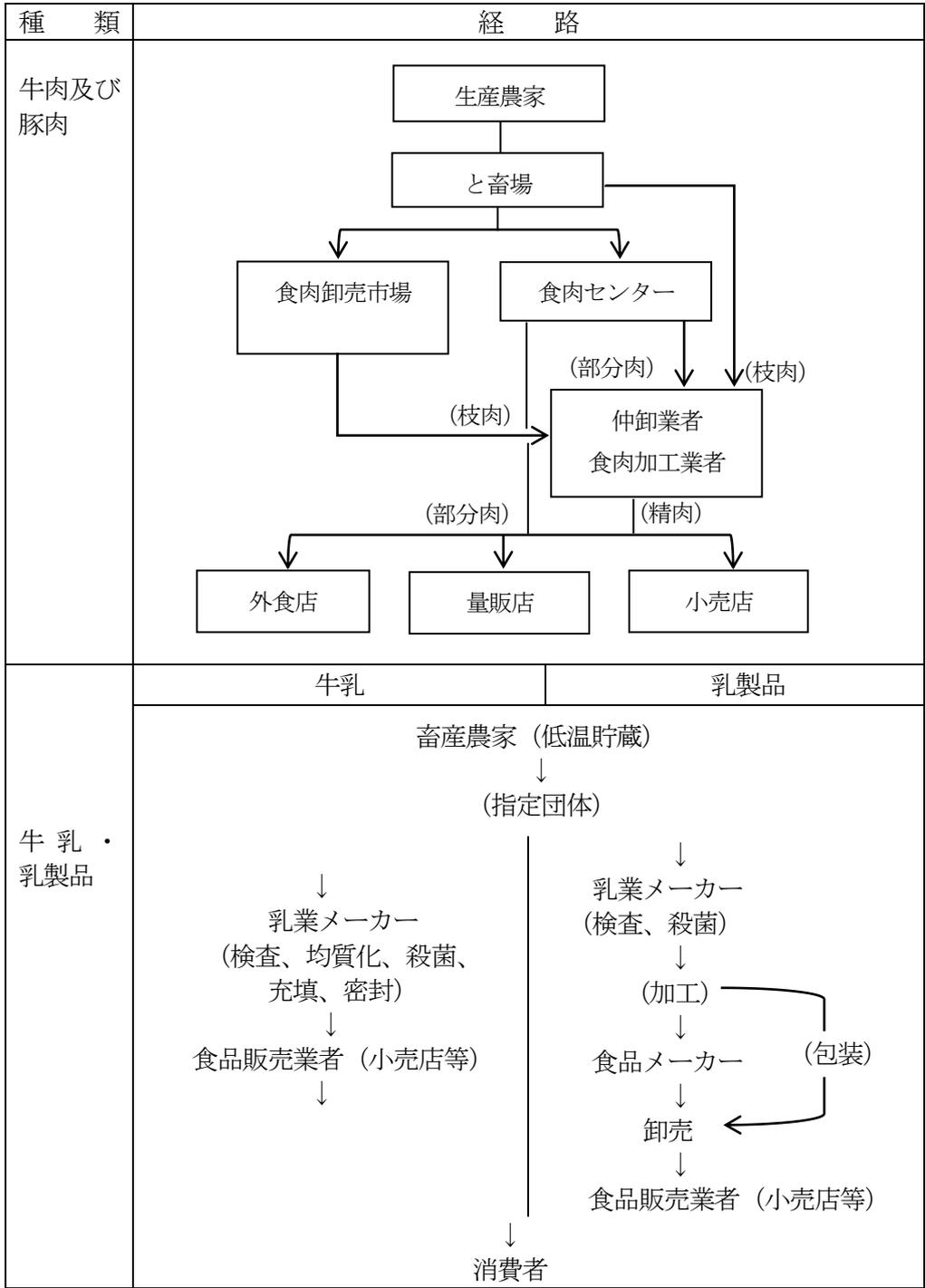
農場では、家畜伝染病予防法 (昭和 26 年法律第 166 号) に基づく飼養衛生管理基準により、家畜の伝染性疾患の予防が図られるとともに、家畜生産段階における HACCP の考え方が取り入れられ、家畜の生産段階における衛生管理ガイドラインにより、腸管出血性大腸菌やサルモネラの汚染防止対策が講じられている。(作業 65 : 資料 65)

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

1 216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
 2 における微生物汚染防止が図られている。

3

4 表*2 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)



5

6 表*3 牛、豚及び牛乳における主な処理過程 (一例)

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

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

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

4. ハザードとなりうる当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染

(1) 牛及び豚由来食品がハザードとなりうる細菌に汚染される可能性

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

また、生乳の汚染の可能性としては、ハザードに汚染された腸管内容物である糞便による汚染が考えられるが、いずれの菌も、牛乳の殺菌条件である 63℃で 30 分間、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法での加熱処理（国内では 120～150℃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細菌による牛及び豚由来食品の汚染状況

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

① と畜場

a. 搬入牛

国内のと畜場の牛及び豚からのサルモネラの分離率を表* 4にまとめた。

サルモネラは、牛からの分離に関してほとんど報告されていないが、豚については牛よりも多くの報告がある。（作業 72、249～254：資料 72、 ）

1 表*4 国内のと畜場に搬入された牛及び豚から分離されたサルモネラの分離率

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

2
3 と畜場に搬入された牛の腸管出血性大腸菌汚染実態調査によると、農場での汚染
4 を表す腸内容物での O157 分離率は、2004 年以降 10%を超える事例が報告されて
5 いる。O26 及び O111 の分離率は低いことが報告されている。(作業 241 : 資料)

6
7 [IV. 1. (2)]の表*に示したとおり、2012 年度の国内のと畜場における家畜の
8 薬剤耐性菌モニタリングでは、牛及び豚の直腸便由来大腸菌のセフトキシムに対
9 する耐性率は、それぞれ 0 及び 1.5 %であった。食鳥処理場における肉用鶏の盲腸
10 便由来細菌の薬剤感受性試験結果は表* 5 のとおりであった。(作業 255 : 資料)

11
12 表*5 食鳥処理場における肉用鶏の盲腸便由来細菌の薬剤感受性試験結果 (2012 年度)

菌種	調査株数	薬剤	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性株数	耐性率 (%)
サルモネラ	94	CEZ	≤1->128	≤1	8	7	7.4
		CTX	≤0.5-16	≤0.5	≤0.5	7	7.4
大腸菌	133	CEZ	≤1->128	2	8	4	3
		CTX	≤0.5->64	≤0.5	≤0.5	2	1.5

13 注) CEZ : セファゾリン (ブレイクポイントは 32 µg/mL)、CTX : セフトキシム (ブレイクポイントは 8 µg/mL)

14
15 2004 年～2006 年に、と畜場への搬入牛を対象とした、O157 及び O26 の保菌状
16 況に関する全国規模で実施された調査において、O157 については 53 頭由来 92 株、
17 O26 については 12 頭由来 22 株を対象として、セフトキシムを含む 12 薬剤につ
18 いて薬剤感受性試験を実施した。その結果、セフトキシムに耐性を示すものはな
19 かった。(参照 253) 一方で、2000～2009 年に、福岡市のと畜場に搬入された牛及
20 び豚の直腸便各 50 検体について、ESBL 産生菌の実態調査を行ったところ、ESBL
21 産生菌の検出率は 10%以下で CTX-M-1 型及び CTX-M-9 型 β-ラクタマーゼ遺伝子
22 が検出されたとの報告がある。(作業 256 : 資料)

1 **b. 枝肉**

2 サルモネラについて、2004～2005 年の国内の調査では、牛枝肉 25 検体中 1 検
3 体（4%）がサルモネラ陽性だったとの報告がある。また、牛枝肉等の腸管出血性
4 大腸菌の汚染状況は、2003～2006 年では 0.3～5.2%と報告されている。（作業
5 241：資料 ）

7 **② 食肉処理・加工段階**

8 過去 30 年間における、我が国を含む世界各国の牛肉の志賀毒素産生性大腸菌
9 （STEC）汚染に関するデータをまとめて考察した論文によると、食肉加工場内の
10 牛肉の O157 汚染率は施設ごとの差が大きく、0.01～43.4%であった。（作業 241：
11 資料 ）

13 **③ 流通・消費・販売**

14 厚生労働省が実施している、市販流通食品（牛及び豚ひき肉）を対象にした食中毒
15 菌の汚染実態調査における、サルモネラ属菌及び大腸菌の検出状況は表* 6 のとおり
16 である。（作業 257：資料 ）

18 表* 6 国内各地の食肉販売店の牛及び豚ひき肉におけるサルモネラ属菌及び大腸菌の検
19 出状況

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

21 また、表* 7に示すように、国内のと畜場及び食肉加工工場における牛肉及び豚
22 肉のサルモネラの検出状況について報告されているが、いずれもその陽性率は牛肉
23 で 0～1.9 %、豚肉で 0～11.1 %であった。（作業 69～72、189、258、259：資料
24 69～72、189、 ）

26 表* 7 国内で小売されている牛肉及び豚肉から分離されたサルモネラの陽性率

分離年	試料	試料採取場所	検体数	サルモネラ	
				陽性数	陽性率 (%)

1990年以前	牛肉	と畜場、食料品店、 食肉販売店	52	1	1.9
	豚肉		94	3	3.2
1988～1992年	牛肉	食肉販売店	48	0	0
	豚肉		135	15	11.1
1999～2001年	牛肉	市販	22	0	0
	豚肉		15	0	0
2001年	牛ひき肉	食肉販売店	50	0	0
	豚ひき肉		50	0	0
1998～2005年	牛肉	食料品店及び食品 加工工場	97	1	1.1
	豚肉（ミンチ）		60	1	1.7
1998～2005年	牛肉	食肉販売店	134	0	0
	牛肉・豚肉		40	0	0
	豚肉		183	4	2.2
	豚肉・鶏肉		1	0	0

2006～2008年に実施された、食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」において、国内の大手量販店で購入した、国産の加熱調理等がされていないパック詰めされた牛、豚及び鶏肉から大腸菌等を分離し薬剤感受性試験を行った結果は表*8及び*9のとおりである。（作業260：資料）

表*8 国内で小売されている国産の牛及び豚肉から分離された大腸菌の薬剤感受性試験結果

	薬剤	検体	試験 菌株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	耐性 菌株数	耐性率 (%)
2006	CEZ	牛肉	6	2-32	2	32	0	0
		豚肉	13	2-4	2	4	0	0
	CTF	牛肉	6	0.5-1	1	1	0	0
		豚肉	13	0.5-1	0.5	0.5	0	0
2007	CEZ	牛肉	59	1-256	2	16	5	8.5
		豚肉	19	1-4	2	4	0	0
	CTF	牛肉	59	0.25-1	0.5	1	0	0
		豚肉	19	0.5-1	0.5	1	0	0
2008	CEZ	牛肉	36	1-64	2	4	2	5.6
		豚肉	71	1-<512	2	4	1	1.4
	CTF	牛肉	36	0.25-2	0.5	1	0	0
		豚肉	71	<0.125-2	0.5	1	0	0

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

ESBL 産生菌については、2010年に、東京都が、国内で収去あるいは購入した輸入牛肉8検体、国産牛内臓肉18検体及び豚肉19検体（国産5検体及び輸入14検体）からESBL産生大腸菌の検出及び遺伝子型別を行った。その結果、国産牛内臓肉由来の3検体から、CTX-M-1型 β -ラクタマーゼ遺伝子を保有する糞便系大腸菌群が検出されたが、その他の国産及び輸入の牛肉及び豚肉からは検出されなかった。（作業205：追加資料95）

1 国内における市販鶏肉の調査では、国産の鶏肉から CTX-M-15 型 β -ラクタマーゼ
2 等を産生する大腸菌が検出されているが、血清型はヒトから多く分離される O25b で
3 はなく、O8 等であった。(作業 205、261：追加資料 95、)

5 (3) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

6 ② 大腸菌

7 スウェーデンの報告で、長期療養施設における ESBL 産生大腸菌の集団発生事例
8 (原因不明) では、患者の糞便から ESBL 産生大腸菌が 4 年以上分離され続けること
9 が報告されている。(作業 262：資料) この他、ESBL 産生大腸菌の感染患者では、
10 ESBL 産生大腸菌が長期間糞便から分離されることが報告されている。(作業 262、
11 263、264、265、266、267：資料)

12 一方で、[V. 4. (2) ③]で述べたとおり、牛及び豚肉由来大腸菌のセフトキシム
13 耐性率は極めて低く、また鶏肉由来 ESBL 産生大腸菌とヒト由来 ESBL 産生大腸菌
14 の関連性は示されていない。(作業 261：資料)

16 VI. 影響評価に関する知見

17 影響評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 3 に基づき、本評価書で検討しているハザード
18 に暴露されることにより起こり得るヒトの健康上の影響及びセフキノムのヒト医療におけ
19 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
20 価する。

22 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

23 (1) サルモネラ感染症

24 ① 発生原因及び発生状況

25 ハザードとなりうる細菌であるサルモネラによる暴露の結果、生じる可能性のある
26 ヒトの疾病は、腸管感染症の一種であるサルモネラ感染症であると考えられ、こ
27 の疾病は、国内における代表的な食中毒の病原菌でもある。

28 ヒトのサルモネラ感染症による胃腸炎は、通常、無治療で治癒する。国内では、
29 サルモネラ属菌による食中毒は、2006～2008 年に報告された細菌性食中毒の原因
30 のうち、約 25%であった。(作業 200、268、：資料)

31 非チフス性サルモネラ食中毒は、一般に 12～36 時間の潜伏期間であり、その後、
32 頭痛、発熱、腹痛、下痢、嘔吐等の症状を発症する。(作業 270：資料)

33 [III. 6. (3) ①]に記載したとおり、1991～2013 年において、国内におけるサル
34 モネラ属菌による食中毒の患者数は 1999 年がピークであり、12,000 人近くが報告
35 されたが、その後、食中毒の事件数及び患者数は減少しており、2013 年は事件数
36 34 件、患者数 861 人が報告された。(作業 211、213、268：資料)

38 ② 重篤度

39 国内の非チフス性サルモネラ感染症患者 126 人に関して、患者の症状が消失する
40 のに要した日数は平均 7.6 日 (要した日数の範囲：3～13 日) であることが報告さ

1 れている。(作業 270 : 資料)

2 サルモネラ感染症は、重症になると、小児では意識障害、痙攣及び菌血症、高齢
3 者では急性脱水症、菌血症等を引き起こし、回復も遅れる傾向がある。(作業 200 :
4 資料)

5 2000～2011 年に、10 例の死亡事例も報告されているが、2012 年以降に死亡例
6 は報告されていない。(作業 213 : 資料)

7 サルモネラ感染症の患者の約 5%は菌血症を起こすといわれている。(作業 200 :
8 資料)これは国内において、2007 年には非チフス性サルモネラ臨床分離株の 5.7%
9 が血液検体に由来し、2002 年にも 6.5%であったことと一致していた。(作業 271、
10 272 : 資料)

13 (2) 大腸菌感染症

14 ① 発生原因及び発生状況

15 食品を介してヒトに伝達された大腸菌がヒトの腸内細菌叢として定着し、医療環
16 境等を汚染して感染症の原因となったという直接的な知見は、現在までのところ得
17 られていないが、近年、大腸菌等のグラム陰性桿菌で、ESBL 等の各種 β -ラクタマ
18 ーゼを産生する株が増加し、治療難渋化の原因となっている。(作業 273、274 : 資
19 料) ESBL 産生大腸菌は、院内感染起因菌として様々な臨床材料や病院内の環境
20 から分離される。ヒトの医療分野における国際的な薬剤耐性菌サーベイランスであ
21 る SENTRY 薬剤耐性サーベイランスプログラムの結果では、日本において臨床現
22 場で分離された大腸菌のうち、ESBL 産生大腸菌の占める割合は 2.4%であった。

23 (作業 275 : 資料)しかし、ESBL の検出頻度は病院ごと、地域ごとに異なる。
24 近年、ESBL 産生大腸菌のうち、CTX-M 型 β -ラクタマーゼ産生株が世界の主流と
25 なっているが、これは環境から家畜、そしてヒトにまで広く分布している。CTX-M
26 型 β -ラクタマーゼ 産生株が他の β -ラクタマーゼ産生株と大きく異なる点は、院内
27 のみならず市中からも分離されることである。(作業 125 : 資料)

28 大腸菌による感染症は、尿路感染症、創傷・手術創感染、肺炎、敗血症等多岐に
29 わたる。尿路感染症は主として細菌の上行性感染による。原因菌の大半は腸管由来
30 の細菌であり、全体として外尿道口の汚染を受けやすい女性の頻度が高い。尿路感
31 染症の起因菌のうち、もっとも頻度が高いのが大腸菌である。(作業 276 : 資料)

32 ② 重篤度

34 ESBL 産生大腸菌が糞便等から検出された場合であっても、感染防御能力の正常
35 な人では腸炎等を発症することはない。ESBL 産生大腸菌の感染が問題となるのは、
36 細菌に対する抵抗力が弱っている白血病等の血液疾患やがん等の手術後の患者、未
37 熟児、慢性の呼吸器疾患等で長期間入院している高齢の患者の中で、肺炎や敗血症
38 等の細菌感染症を発症した場合である。ESBL 産生菌による感染症にかかった場合、
39 大腸菌等のグラム陰性桿菌はエンドトキシンを産生するため、これによる敗血症は
40 エンドトキシンショックを引き起こす。(作業 274 : 資料)有効な抗菌薬による治

療に切り替えないと死亡につながる危険性があるが、早期に適切な治療を行えば死亡率を減少させることが可能である。(作業 277 : 資料)

ESBL 産生大腸菌による尿路感染症に関しては、腎盂腎炎などを続発しない限り通常では敗血症等の重篤な病態に至る例は少ない。(作業 278 : 資料) しかし、国内では、第一選択薬として用いられた抗菌剤が効かずに敗血症性ショックに陥ったという症例も報告されている。(作業 274 : 資料)

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

(1) サルモネラ感染症

① 治療方針及び第一選択薬

適切な水分補給がサルモネラ感染症の最も一般的な治療であり、また、一般に、この感染は無治療で治癒することから、抗菌剤投与は推奨されていない。(作業 199 : 資料)

抗菌療法を必要とする場合には、アンピシリン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤、フルオロキノロン系抗菌薬又は第三世代セファロスポリンが処方される。(作業 200、269 : 資料)

② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

ハザードである薬剤耐性サルモネラによって本症が発症し、その治療薬としてセファロスポリン系抗生物質が投与された場合、治療期間が長引いたり、重症化する等の悪影響を及ぼす可能性は否定できない。しかし、本症のような感染性胃腸炎に対しては対症療法が優先されていることや、第一選択薬である 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、本症の起原菌が薬剤耐性菌であったとしても、治療は可能であると考えられる。ただし、*S. Typhimurium* において、アンピシリン耐性を示す株が少なくない他、フルオロキノロン系抗菌性物質や第三世代セファロスポリンに高度耐性を示す株等が分離されていることが危惧される。(作業 23、279、280 : 資料 : 23、)

(2) 大腸菌感染症

① 治療方針及び第一選択薬

ESBL 産生大腸菌が患者から分離された場合、それが感染症の原因となっているのか、単に定着しているのかを見極める必要がある。その上で、総合的に治療の必要性を判定する。ESBL 産生大腸菌による感染症治療の第一選択薬は、セファマイシン系、オキサセフェム系やカルバペネム系抗生物質である。フルオロキノロン系抗菌性物質も有用な抗菌薬であるが、ESBL 産生株はフルオロキノロン系抗菌性物質にも同時に耐性を示す菌株が多い。(作業 125 : 資料) また、尿路感染症においては、フルオロキノロン系抗菌性物質及び新経口セフェム系抗生物質が第一選択薬である。(作業 276 : 資料)

1 ② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

2 大腸菌による感染症の治療薬として、第三世代セファロスポリン以外にも推奨薬
3 がある。しかし、尿路感染症の治療においては第三世代セファロスポリンも第一選
4 択薬とされており、起因菌の薬剤感受性が特定されていない時点で第三世代セファ
5 ロスポリンが使用される可能性がある。その際、起因菌がハザードである薬剤耐性
6 大腸菌であった場合には、症状の重篤化、治療期間が長引く等の悪影響を及ぼす可
7 能性は否定できない。(作業 273 : 資料)

8
9 3. ヒト臨床分野におけるセファロスポリン耐性菌の状況等

10 (1) ヒト臨床分野におけるセフキノム耐性菌等の検出状況

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

15 日本において 1994~2002 年に、ヒトから分離されたサルモネラのセファロスポリ
16 ン系抗生物質の耐性率は、0~3.7%以下であることが報告されている (表 58)。(作業
17 271、272、289~291 : 資料)

18 1995~2004 年に、ヒト臨床材料から分離されたサルモネラ 483 株のうち、1 株が
19 セフォタキシムに耐性だったとの報告がある。(作業 189 : 資料 189)

20
21 表 58 1994~2007 年のヒト臨床由来サルモネラのセファロスポリン系抗生物質に対する
22 薬剤耐性の状況 (日本)

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

23 CEC : セファクロール、CTM : セフォチアム、CDR : セフジニル、CVA/AMPC : クラブラン酸/アモキシリ
24 ン、CAZ : セフトジジム、CTX : セフォタキシム

25
26 日本において 1994~2002 年に、ヒトから分離された大腸菌のセファロスポリン
27 系抗生物質の耐性率は、0.3~39.9%以下であることが報告されている (表 59)。(作
28 業 271、272、289~291 : 資料)

29 2008 年~2013 年の、厚生労働省の院内感染対策サーベイランス (JANIS) の検
30 査部門の調査結果では、大腸菌における臨床検体分離株のセファロスポリン系抗生
31 物質の耐性率は、3~26.9%であった (表 60)。(作業 292 : 資料)

32
33 表 59 1994~2007 年のヒト臨床由来大腸菌のセファロスポリン系抗生物質等に対する薬

1 剤耐性の状況（日本）（参照 271、272、279～281）

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

2 CEC：セファクロール、CTM：セフォチアム、CDR：セフジニル、CVA/AMPC：クラブラン酸/アモキシリ
3 ン、CAZ：セフトジジム、CTX：セフォタキシム

4

5 表 60 2008～2013 年のヒト臨床由来大腸菌のセファロスポリン系抗生物質等に対する薬
6 剤耐性の状況（日本）（参照 282）

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

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

8

9 ヒト由来臨床分離株に対するセフキノムの抗菌力は表に示すとおりであった。

10 *E. coli* (ceftriaxone 耐性株：北米、南米、欧州)、*Klebsiella pneumoniae* (ceftriaxone
11 耐性株：北米、南米、欧州) でセフキノムに耐性が認められた。また、*Pseudomonas*
12 *aeruginosa* (欧州)、Methicillin susceptible *Staphylococcus. aureus* (欧州)、Methicillin
13 resistant *Staphylococcus. aureus* (欧州、米国) 及び *Enterococci* (欧州) において、
14 高い値の MIC を示す株が認められた。なお、参照した文献はいずれもブレイクポイント
15 の記載はなかった。（作業 84～86、94：資料 84～86、94）

16

17 表** ヒト由来臨床分離株に対するセフキノムの MIC

菌種 (分離地域)	株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	参照
<i>E. coli</i> (日本)	27	0.012-0.10	0.05	0.10	94
<i>E. coli</i> (欧州)	40	<0.006-0.781	0.049	0.391	96
<i>E. coli</i> (米国)	30	0.015-0.5	0.06	0.12	97
<i>E. coli</i> , ceftriaxone 感受性株 (北 米、南米、欧州)	52	≤ 0.03 -1	0.06	0.25	98
<i>E. coli</i> , ceftriaxone 耐性株 (北米、 南米、欧州)	30	1->32	>32	>32	98
<i>Salmonella</i> spp. (日本)	27	0.025-1.56*	0.10	0.20	94
<i>Salmonella</i> spp. (欧州)	38	0.049-0.391	0.098	0.195	96
<i>Salmonella</i> spp. (米国)	15	0.06-0.5	0.12	0.25	97

<i>Klebsiella</i> spp. (欧州)	40	0.024-12.5	0.049	0.391	96
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (米国)	30	0.03-0.5	0.06	0.25	97
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , ceftriaxone 感受性株 (北米、南米、 欧州)	48	≤0.03-0.5	0.06	0.5	98
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , ceftriaxone 耐性株 (北米、南米、 欧州)	50	0.5->32	8	>32	98
<i>Enterobacter</i> spp. (欧州)	40	0.049-6.25	0.098	0.781	96
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (欧州)	100	0.391-50	6.25	25	96
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (米国)	25	2-32	4	8	97
Methicillin susceptible <i>Staph.</i> <i>aureus</i> (欧州)	40	0.195-25	0.781	1.563	96
Methicillin susceptible <i>Staph.</i> <i>aureus</i> (米国)	20	0.5-4	1	2	97
Methicillin resistant <i>Staph.</i> <i>aureus</i> (欧州)	30	1.563-50	12.5	25	96
Methicillin resistant <i>Staph.</i> <i>aureus</i> (米国)	20	1-16	2	8	97
<i>Streptococcus</i> spp. (欧州)	36	≤0.006-0.781	<0.006	0.024	96
<i>Enterococci</i> (欧州)	40	1.0-64	4.0	32	96

1 *MIC 1.56 µg/mL は 1 株

2

3

4 (2) セフキノム耐性菌がヒトの健康に与える悪影響

5

6 VII. 食品健康影響評価

7 1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方

8 評価指針に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時点での知見から、特
9 定したハザードの定性的な評価を実施した。

10 各評価に当たっては、原則として、表 26 に示した考え方に基づき、主に三つの判断
11 項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、総合的に評価することとした。

12

13 表 1 発生評価、暴露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方

	判断項目	評価区分	
発生 評価	① ハザードの出現に係る情報(薬剤耐性 機序、遺伝学的情報等)が懸念されるか	「大」2項目 以上	「高度」:ハザードが選択される可 能性があり、その程度も大きい。
	② ハザードを含む当該細菌の感受性分 布が懸念されるか	「大」1項目 又は「中」2 項目以上	「中等度」:ハザードが選択される 可能性があり、その程度は中程度 である。
	③ その他要因(薬物動態、使用方法、使 用量等)が懸念されるか		「低度」:ハザードが選択される可 能性があるが、その程度は小さい。
	①~③について懸念の程度を以下のとお り判断	「大」0項目 かつ「中」1 項目	

	○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「小」3項目	「無視できる程度」：ハザードが選択される可能性及びその程度は無視できる程度である。
暴露評価	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 ○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。
		「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。

1
2
3
4
5
6
7

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）

(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布

(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）

(4) 発生評価の結果

1 **3. 暴露評価について**

- 2 (1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性
3 (2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況
4 (3) 暴露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）
5 (4) 暴露評価の結果
6

7 **4. 影響評価について**

- 8 (1) 当該疾病治療における重要度
9 (2) 当該疾病の重篤性
10 (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）
11 (4) 影響評価の結果
12

13 **5. リスクの推定について**

14 (1) リスクの推定の考え方

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

16 リスクの推定に当たっては、原則として、表 30 に示した考え方に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価の結果を踏まえ、総合的に判断することとした。

17 なお、影響評価において極めて重篤性が高いと考えられる悪影響が懸念される場合
18 等にあっては、表 30 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える。
19
20
21
22

23 表 2 リスクの推定の判断の考え方

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

- 1 (2) リスクの推定の結果
- 2 6. 食品健康影響評価について

- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9

VIII. その他の考察

- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22
- 23
- 24
- 25
- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32

<別紙 検査値等略称>

- 34

略称	名称
AUC	薬物血（漿）中濃度－時間曲線下面積
CFU	コロニー形成単位
CLSI	臨床検査標準協会
C _{max}	血（漿）中最高濃度
EFSA	欧州食品安全機関

EMA	欧州医薬品庁
ESBL	広域活性 β -ラクタマーゼ
EU	欧州連合
FDA	米国食品医薬品庁
HACCP	危害分析重要管理点
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
JVARM	我が国の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
Kd	吸着係数
LSC	液体シンチレーション法
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
PBP	ペニシリン結合タンパク (Penicillin binding protein)
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
TLC	薄層クロマトグラフィー

1

2

- 1 <参照>
- 2 1. 欠番
- 3 2. 欠番
- 4 3. 欠番
- 5 4. Cefquinome formulations for parenteral injection for the treatment of bovine respiratory
- 6 disease. Risk estimation under FDA/CVM Guidance #152 for cefquinome to evaluate
- 7 potential microbiological effects on bacteria of human health concern (microbial safety).
- 8 2006.
- 9 5. European Medicines Agency/Veterinary Medicines and Inspections. Revised reflection
- 10 paper on the use of 3rd and 4th generation cephalosporins in food producing animals in
- 11 the European Union: Development of resistance and impact on human and animal health.
- 12 London, 16 March 2009. EMEA/CVMP/SAGAM/81730/2006-Rev.1.
- 13 6. 欠番
- 14 7. 欠番
- 15 8. 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
- 16 ランク付けについて (第 2 版) . 2006 年 (2014 年 3 月改正) .
- 17 http://www.fsc.go.jp/senmon/hisiryoku/taiseikin_rank_20140331.pdf
- 18 9. 欠番
- 19 10. Jones RN, Biedenbach DJ , Gales AC. Sustained activity and spectrum of selected
- 20 extended-spectrum (β -lactams (carbapenems and cefepime) against *Enterobacter* spp. and
- 21 ESBL-producing *Klebsiella* spp.: report from the SENTRY antimicrobial surveillance
- 22 program (USA, 1997-2000). *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2003;21:1-7.
- 23 11. 欠番.
- 24 12. 欠番
- 25 13. 欠番.
- 26 14. Jacoby GA, Monuz-Price LS. The new β -lactamases. *The New England Journal of Medicine*.
- 27 2005;352:380-391.
- 28 15. 欠番.
- 29 16. 欠番
- 30 17. Batchelor M, Threlfall EJ, Liebana E. Cephalosporin resistance among animal-associated
- 31 *Enterobacteria*: a current perspective. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*.
- 32 2005;3:403-417.
- 33 18. 欠番.
- 34 19. Li XZ, Mehrotra M, Ghimire S, Adewoye L. β -Lactam resistance and β -lactamases in
- 35 bacteria of animal origin. *Veterinary Microbiology*. 2007;121:197-214.
- 36 20. 欠番
- 37 21. Alvarez M, Tran JH, Chow N, Jacoby GA. Epidemiology of conjugative plasmid-mediated
- 38 AmpC β -lactamases in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;
- 39 48: 533-537.
- 40 22. 欠番.

- 1 23. Arlet G, Barrett TJ, Butaye P, Cloeckaert A, Mulvey MR, White DG. Salmonella resistant
2 to extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology. *Microbes and*
3 *Infection*. 2006; 8: 1945-1954.
- 4 24. 欠番.
- 5 25. 欠番.
- 6 26. 欠番
- 7 27. 欠番
- 8 28. Donaldson SC, Straley BA, Hegde NV, Sawant AA, DebRoy C, Jayarao BM. Molecular
9 epidemiology of ceftiofur-resistant *Escherichia coli* isolates from dairy calves. *Applied*
10 *Environmental Microbiology*. 2006;72:3940-3948.
- 11 29. Kojima A, Ishi Y, Ishihara K, Esaki H, Asai T, Oda C, et al.
12 Extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from farm
13 animals from 1999 to 2002: report from the Japanese veterinary antimicrobial resistance
14 monitoring program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005;49:3533-3537.
- 15 30. 欠番.
- 16 31. 欠番.
- 17 32. 欠番.
- 18 33. 欠番.
- 19 34. 共立製薬株式会社. 新キノロン系等製剤の薬剤耐性菌調査に関する報告書. 2004年. (未公表)
- 20 35. 共立製薬株式会社. 新キノロン系等製剤の薬剤耐性菌調査に関する報告書 (承認取得後5年目
21 の調査). 2006年. (未公表)
- 22 36. 共立製薬株式会社. 新キノロン系等製剤の薬剤耐性菌調査に関する報告書 (承認取得後7年目
23 の調査). 2008年. (未公表)
- 24 37. 共立製薬株式会社. 新キノロン系等製剤の薬剤耐性菌調査に関する報告書. 2010年. (未公表)
- 25 38. Guérin-Faubleé V, Carret G, Houffschmitt P. In vitro activity of 10 antimicrobial agents
26 against bacteria isolated from cows with clinical mastitis. *The Veterinary Record*. 2003;
27 152:466-471.
- 28 39. Schmidt H, Schmid P. Cefquinome (COBACTAN)-application in pigs. (In-vitro-efficacy,
29 pharmacokinetics, residual behavior) Proceedings of the 14th IPVS Congress. Bologna,
30 Italy. July 7-10, 1996.
- 31 40. Frye JG, Fedorka-Cray PJ, Jackson CR, Rose M. Analysis of *Salmonella enterica* with
32 reduced susceptibility to the third-generation cephalosporin ceftriaxone isolated from U.S.
33 cattle during 2000-2004. *Microbial Drug Resistance*. 2008;14:251-258.
- 34 41. Orden JA, Ruiz-Santa-Quiteria JA, García S, CID D, de la Fuente R. In vitro activities of
35 cephalosporins and quinolones against *Escherichia coli* strains isolated from diarrheic
36 dairy calves. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999;43:510-513.
- 37 42. Fung-Tomc JC, Gradelski E, Huczko E, Dougherty TJ, Kessler RE, Bonner DP. Differences
38 in the resistant variants of *Enterobacter cloacae* selected by extended-spectrum
39 cephalosporins. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1996;40:1289-1293.
- 40 43. Tzouveleakis LS, Tzelepi E, Prinarakis E, Gazouli M, Katrahoura A, Giakkoupi P, et al.

- 1 Sporadic emergence of *Klebsiella pneumoniae* strains resistant to cefepime and ceftazidime
2 in Greek hospitals. *Journal of Clinical Microbiology*. 1998;36:266-268.
- 3 44. 欠番.
- 4 45. 欠番.
- 5 46. 欠番.
- 6 47. Kruse H, Sørnum H. Transfer of multiple drug resistance plasmids between bacteria of
7 diverse origins in natural microenvironments. *Applied and Environmental Microbiology*.
8 1994;60:4015-4021.
- 9 48. 欠番.
- 10 49. Hasman H, Mevius D, Veldman K, Olesen I, Aarestrup FM. β -lactamases among extended
11 spectrum β -lactamase (ESBL)-resistant *Salmonella* from poultry, poultry products and
12 human patients in The Netherlands. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.
13 2005;56:115-121.
- 14 50. 欠番.
- 15 51. Winokur PL, Vonstein DL, Hoffmann LJ, Uhlenhopp EK, Doern GV. Evidence for transfer
16 of CMY-2 AmpC beta-lactamase plasmids between *Escherichia coli* and *Salmonella*
17 isolates from food animals and humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
18 2001;45:2716-2722.
- 19 52. 欠番.
- 20 53. 欠番.
- 21 54. 欠番.
- 22 55. 欠番.
- 23 56. 欠番.
- 24 57. 欠番.
- 25 58. 欠番.
- 26 59. 欠番.
- 27 60. 欠番
- 28 61. 欠番.
- 29 62. 欠番.
- 30 63. 欠番.
- 31 64. 欠番.
- 32 65. 欠番.
- 33 66. 欠番.
- 34 67. 欠番.
- 35 68. 欠番.
- 36 69. 欠番.
- 37 70. 欠番.
- 38 71. 欠番.
- 39 72. 欠番.
- 40 73. 欠番.

- 1 74. 欠番.
2 75. 欠番.
3 76. 欠番.
4 77. 欠番.
5 78. 欠番.
6 79. 欠番.
7 80. 欠番.
8 81. 欠番.
9 82. 欠番.
10 83. 欠番.
11 84. Limbert M, Isert D, Klesel N, Markus A, Seeger K, Seibert G, et al. Antibacterial activities
12 in vitro and in vivo and pharmacokinetics of cefquinome (HR 111V), a new broad-spectrum
13 cephalosporin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1991;35:14-19.
14 85. 欠番.
15 86. 欠番.
16 87. ヘキスト社. Minimal inhibitory concentrations (MIC, μ g/ml) of cefquinome (INN) and
17 other anti-infective drugs for bacterial isolates from bovine and porcine origin in Germany.
18 Report No. V-0293-0174-0136. 1993.
19 88. ヘキスト社. Minimal inhibitory concentrations (MIC, μ g/ml) of cefquinome (INN) and
20 other anti-infective drugs for bacterial isolates from bovine and porcine origin in Germany.
21 Report No. V-0293-0174-0138. 1993.
22 89. ヘキスト社. Minimal inhibitory concentrations (MIC, μ g/ml) of cefquinome (INN) and
23 other anti-infective drugs for bacterial isolates from bovine origin in France. Report No.
24 V-0293-0174-0139. 1993.
25 90. ヘキスト社. Minimal inhibitory concentrations (MIC, μ g/ml) of cefquinome (INN) and
26 other anti-infective drugs for bacterial isolates from bovine and porcine origin in Holland.
27 Report No. V-0293-0174-0140. 1993.
28 91. インターベット社. Report on determination of the minimum inhibitory concentrations
29 (MICs) of cefquinome against pathogenic bacteria of porcine origin isolated in different
30 European countries between 2000 and 2005. 2005.
31 92. 吉田孝治, 澤田拓士. CEPHEM 系等に対するウシ由来野外分離株の感受性試験. 日本獣医畜
32 産大学獣医微生物学教室. 1997.
33 93. 澤田拓士, 片岡康, 松原忠明, 伊藤伸治. 豚から分離された病原細菌の薬剤感受性試験. 日本獣
34 医畜産大学微生物学教室. 2003.
35 94. 三共株式会社. セフキノムのヒト臨床分離株に対する抗菌力 (MIC). 1997.
36 95. Seibert G. The antibacterial activity in vitro of the cephalosporin derivative S 81 1191A.
37 1987.
38 96. 欠番.
39 97. ヘキスト社. Cefquinome sulfate, sterile. Scientific Data.
40 98. Caprile KA. Pharmacokinetic characterization of cefquinome administered at a dose of 1.0

- 1 mg/kg subcutaneously and intramuscularly in the bovine. コバクタン承認申請添付資料.
2 (未公表) .
- 3 99. ヘキスト社. Report on plasma concentrations and bioavailability of CEFQUINOME in pigs
4 after a single intramuscular administration of the compound at dose rates of 1.25 and 10
5 mg/kg bodyweight. 1998.
- 6 100.三共社. 三鷹製薬社. コバクタンの子牛及び搾乳牛における血中動態試験. 02-205. 2002.
- 7 101.ヘキスト社. HR 111 V sulphate-14C. Investigations on blood level, plasma level, excretion
8 and residues in calf after repeated intramuscular administration. Report No.
9 01-L42-0570-89. 1989.
- 10 102.ヘキスト社. HR 111 V Sulphate-14C. PILOT STUDY on pharmacokinetics and residue
11 determinations in the pig after five intramuscular administrations of the preparation.
12 Report No. 01-L42-0611-91. 1991.
- 13 103.三共社. VD-100 の牛における残留試験 (1) . VD-100 の牛における残留試験 (2) . 1997.
- 14 104.三共社. 三鷹製薬社. コバクタンの搾乳牛における乳汁中残留試験 (I) . コバクタンの搾乳牛
15 における乳汁中残留試験 (II) . 2002.
- 16 105.川崎三鷹製薬社. 三共ライフテック社. コバクタンの豚における臓器・組織中残留試験 (I) . コ
17 バクタンの豚における臓器・組織中残留試験 (II) . 2006.
- 18 106.欠番.
- 19 107.欠番.
- 20 108.農林水産省. 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量. 2005-2010.
- 21 109.Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. Guidance for Industry
22 #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their
23 microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
- 24 110.欠番.
- 25 111.欠番.
- 26 112.Gupta A, Fontana J, Crowe C, Bolstorff B, Stout A, Van Duyne S, et al. Emergence of
27 multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Newport infections resistant to
28 expanded-spectrum cephalosporins in the United States. *The Journal of Infectious*
29 *Diseases*. 2003;188:1707-1716.
- 30 113.欠番.
- 31 114.欠番.
- 32 115.Merck Index, 15th Edition. 2013: p.341, p.343-346.
- 33 116.Livermore DM, Williams JD. Lactams: mode of action and mechanism of bacterial
34 resistance. In: Lorian V. Editor. *Antibiotics In Laboratory Medicine*. Philadelphia: Williams
35 & Wilkins. 1996 :502-578.
- 36 117.日本感染症学会, 日本化学療法学会 編. V-1. 抗菌薬一覧 (系統別・発売年順) . 抗菌薬使用の
37 ガイドライン. 第1版. 2008;250-260. 協和企画. 東京.
- 38 118.横田健: 1-1 作用機序. 上田泰, 清水喜八郎編, β -ラクタム系薬, 第1版, 南江堂, 東京,
39 1987;4-17.
- 40 119.Page MGP. Emerging cephalosporins. *Expert Opinion on Emerging Drugs*.

- 1 2007;12:511-524.
- 2 120. 欠番.
- 3 121. 欠番
- 4 122. 欠番.
- 5 123. Moosdeen F. The evolution of resistance to cephalosporins. *Clinical Infectious Disease*.
6 1997;24:487-493.
- 7 124. Bush K. New β -lactamases in Gram-negative bacteria: diversity and impact on the
8 selection of antimicrobial therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32:1085-1089.
- 9 125. 石井良和. 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌. *モダンメディア*.
10 2007;53:98-104.
- 11 126. Medeiros AA. Recent increases in resistance: mechanisms and organisms. Evolution and
12 dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. *Clinical*
13 *Infectious Diseases*. 1997;24:S19-45.
- 14 127. Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization,
15 epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clinical Microbiology*
16 *Reviews*. 2001;14:933-951.
- 17 128. Asai T, Masani K, Sato C, Hiki M, Usui M, Baba K, et al. Phylogenetic groups and
18 cephalosporin resistance genes of *Escherichia coli* from diseased food-producing animals in
19 Japan. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2011; 53 :52.
- 20 129. 荒川宜親. グラム陰性菌の薬剤耐性. 第1回 薬剤耐性菌制御のための教育セミナー. 2012. 資
21 料集 p. 29-41.
- 22 130. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Scientific opinion on the public health risks
23 of bacterial strains producing extended-spectrum β -lactamases in food and food-producing
24 animals. *EFSA Journal*. 2011; 9(8): 2322.
- 25 131. 荒川宜親. 広域 β -ラクタム薬耐性に関与する β -ラクタマーゼの特徴と遺伝的相関. *日本臨床*
26 *微生物学雑誌*. 2003;13:150-161.
- 27 132. 欠番.
- 28 133. Miriagou V, Tassios PT, Legakis NJ, Tzouvelekis LS. Expanded-spectrum cephalosporin
29 resistance in non-typhoid *Salmonella*. *International Journal of Antimicrobial Agents*.
30 2004;23:547-555.
- 31 134. Weill F-X, Lailier R, Praud K, K rouanton A, Fabre L, Brisabois A et al. Emergence of
32 extended-spectrum- β -lactamase (CTX-M-9)-producing multiresistant strains of *Salmonella*
33 *enterica* serotype Virchow in poultry and humans in France. *Journal of Clinical*
34 *Microbiology*. 2004;42:5767-5773.
- 35 135. 欠番.
- 36 136. 欠番.
- 37 137. Carattoli A. Resistance plasmid families in Enterobacteriaceae. *Antimicrobial Agents and*
38 *Chemotherapy*. 2009;53:2227-2238.
- 39 138. Carattoli A. Animal reservoirs for extended spectrum β -lactamase producers. *Clinical*
40 *Microbiology and Infection*. 2008;14:117-123.

- 1 139.Smet A, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Heyndrickx M, Herman L, et al. Broad-spectrum
2 β -lactamases among Enterobacteriaceae of animal origin: molecular aspects, mobility and
3 impact on public health. *FEMS Microbiology Reviews*. 2010;34:295-316.
- 4 140.欠番.
- 5 141.欠番.
- 6 142.欠番.
- 7 143.欠番.
- 8 144.欠番.
- 9 145.欠番.
- 10 146.Briñas L, Lantero M, de Diego I, Alvarez M, Zarazaga M, Torres C. Mechanisms of
11 resistance to expanded-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli* isolates recovered in a
12 Spanish hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;56:1107-1110.
- 13 147.Bauernfeind A, Chong Y, Lee K. Plasmid-encoded AmpC β -lactamases: how far have we
14 gone 10 years after the discovery? *Yonsei Medical Journal*. 1998;39:520-525.
- 15 148.Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type β -lactamases.
16 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46:1-11.
- 17 149.Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical Microbiology*
18 *Reviews*. 1995;8:557-584.
- 19 150.Allen KJ, Poppe C. Occurrence and characterization of resistance to extended-spectrum
20 cephalosporins mediated by β -lactamase CMY-2 in *Salmonella* isolated from
21 food-producing animals in Canada. *The Canadian Journal of Veterinary Research*. 2002;
22 66: 137-144.
- 23 151.Giles WP, Benson AK, Olsen ME, Hutkins RW, Whichard JM, Winokur PL, et al. DNA
24 sequence analysis of regions surrounding blaCMY-2 from multiple *Salmonella* plasmid
25 backbones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004; 48: 2845-2852.
- 26 152.Rankin SC, Aceto H, Cassidy J, Holt J, Young S, Love B, et al. Molecular characterization
27 of cephalosporin-resistant *Salmonella enterica* serotype Newport isolates from animals in
28 Pennsylvania. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002;40:4679-4684.
- 29 153.Shiraki Y, Shibata N, Doi Y, Arakawa Y. *Escherichia coli* producing CTX-M-2 β -lactamase in
30 cattle, Japan. *Emerging Infectious Diseases*. 2004; 10: 69-75.
- 31 154.Daniels JB, Call DR, Besser TE. Molecular epidemiology of blaCMY-2 plasmids carried by
32 *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolates from cattle in the Pacific Northwest.
33 *Applied Environmental Microbiology*. 2007; 73: 8005-8011.
- 34 155.Kang MS, Besser TE, Call DR. Variability in the region downstream of the blaCMY-2
35 β -lactamase gene in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* plasmids. *Antimicrobial*
36 *Agents and Chemotherapy*. 2006; 50: 1590-1593.
- 37 156.Alcaine SD, Sukhnanand SS, Warnick LD, Su W-L, McGann P, McDonnugh P, et al.
38 Ceftiofur-resistant *Salmonella* strains isolated from dairy farms represent multiple widely
39 distributed subtypes that evolved by independent horizontal gene transfer. *Antimicrobial*
40 *Agents and Chemotherapy*. 2005; 49: 4061-4067.

- 1 157.Chuma T, Miyasako D, Dahshan H, Takayama T, Nakamoto Y, Shahada F, et al.
2 Chronological change of resistance to β -lactams in *Salmonella enterica* serovar Infantis
3 isolated from broilers in Japan. *Frontiers in Microbiology*. 2013; 4: Article 113.
- 4 158.Yan JJ, Hong CY, Ko WC, Chen YJ, Tsai SH, Chuang CL, et al. Dissemination of
5 blaCMY-2 among *Escherichia coli* isolates from food animals, retail ground meats, and
6 humans in southern Taiwan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.
7 2004;48:1353-1356.
- 8 159.Bush K. β -Lactamases of increasing clinical importance. *Current Pharmaceutical Design*.
9 1999;5:839-845.
- 10 160.Jiang H-X, Song L, Liu J, Zhang X-H, Ren Y-N, Zhang W-H, et al. Multiple transmissible
11 genes encoding fluoroquinolone and third-generation cephalosporin resistance co-located
12 in non-typhoidal salmonella isolated from food-producing animals in China. *International*
13 *Journal of Antimicrobial Agents*. 2014; 43: 242-247.
- 14 161.Gay K, Robicsek A, Strahilevitz J, Park CH, Jacoby G, Barrett TJ, et al. Plasmid-mediated
15 quinolone resistance in non-typhi serotype of *Salmonella enterica*. *Clinical Infectious*
16 *Diseases*. 2006; 43: 297-304.
- 17 162.欠番
- 18 163.欠番
- 19 164.欠番.
- 20 165.欠番
- 21 166.欠番.
- 22 167.欠番.
- 23 168.欠番.
- 24 169.欠番.
- 25 170.Carattoli A, Tosini F, Giles WP, Rupp ME, Hinrichs SH, Angulo FJ, et al. Characterization
26 of plasmids carrying CMY-2 from expanded-spectrum cephalosporin-resistant *Salmonella*
27 strains isolated in the United States between 1996 and 1998. *Antimicrobial Agents and*
28 *Chemotherapy*. 2002; 46: 1269-1272.
- 29 171.欠番.
- 30 172.欠番.
- 31 173.Horton JM, Sing RF, Jenkins SG. Multidrug-resistant *Salmonella* associated with AmpC
32 hyperproduction. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29:1348.
- 33 174.Winokur PL, Bruggemann A, DeSalvo DL, Hoffmann L, Apley MD, Uhlenhopp EK, et al.
34 Animal and human multidrug-resistant, cephalosporin-resistant *Salmonella* isolates
35 expressing a plasmid-mediated CMY-2 AmpC β -lactamase. *Antimicrobial Agents and*
36 *Chemotherapy*. 2000;44:2777-2783.
- 37 175.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
38 関する評価指針. 2004年.
- 39 176.欠番
- 40 177.欠番.

- 1 178. Dowson CG, Coffey TJ, Kell C, Whiley RA. Evolution of penicillin resistance in
2 *Streptococcus pneumoniae*: the role of *Streptococcus mitis* in the formation of a low affinity
3 PBSP2B in *S. pneumoniae*. *Molecular Microbiology*. 1993;9(3):635-643.
- 4 179. 欠番.
5 180. 欠番.
6 181. 欠番.
7 182. 欠番.
- 8 183. 医薬品インタビューフォーム. セフトリアキソンナトリウムロセフィン静注用 0.5g、静注用 1
9 g、点滴静注用バッグ 1g、「ファイザー」. 2012 年 10 月改定.
- 10 184. 医薬品インタビューフォーム. クラフォラン注射用 0.5g、クラフォラン注射用 1g. 20152 年 410
11 月改定.
- 12 185. 医薬品インタビューフォーム. エポセリン坐剤 125、エポセリン坐剤 250. 20153 年 54 月改定.
13 186. 医薬品インタビューフォーム. 経口用セフェム系抗生物質製剤. 日本薬局方 セフポドキシム
14 プロキセチル錠. シロップ用セフポドキシム プロキセチル. 2014 年 6 月改訂.
- 15 187. Endimiani A, Doi Y, Bethel CR, Taracila M, Adams-Haduch JM, O'Keefe A, et al.
16 Enhancing resistance to cephalosporins in class C β -lactamases: impact of Glu214Gly in
17 CMY-2. *Biochemistry*. 2010. 9;49:1014-1023.
- 18 188. Power P, Galleni M, Ayala JA, Gutkind G. Biochemical and molecular characterization of
19 three new variants of AmpC β -lactamases from *Morganella morganii*. *Antimicrobial agents*
20 *and chemotherapy*. 2006;962-967.
- 21 189. 欠番
22 190. 欠番.
23 191. 欠番.
24 192. 欠番.
- 25 193. Chiu CH, Su LH, Chu C, Chia JH, Wu TL, Lin TY, et al. Isolation of *Salmonella enterica*
26 serotype choleraesuis resistant to ceftriaxone and ciprofloxacin. *Lancet*.
27 2004;363:1285-1286.
- 28 194. Zhao S, Qaiyumi S, Friedman S, Singh R, Foley SL, White DG, et al. Characterization of
29 *Salmonella enterica* serotype Newport isolated from humans and food animals. *Journal of*
30 *Clinical Microbiology*. 2003; 41: 5366-5371.
- 31 195. 欠番.
32 196. 欠番.
- 33 197. Weill FX, Fabre L, Grandry B, Grimont PAD, Casin I. Multiple-antibiotic resistance in
34 *Salmonella enterica* serotype Paratyphi B isolates collected in France between 2000 and
35 2003 is due mainly to strains harboring *Salmonella* genomic islands 1,1-B, and 1-C.
36 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005;49:2793-2801.
- 37 198. Sato T, Yokota S, Okubo T, Usui M, Fujii N, Tamura Y. Phylogenetic association of
38 fluoroquinolone and cephalosporin resistance of D-O1-ST648 *Escherichia coli* carrying
39 blaCMY-2 from faecal samples of dogs in Japan. *Journal of Medical Microbiology*. 2014; 63:
40 263-270.

- 1 199.Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 32: 263-269.
- 2 200.伊藤博彰, 飯塚政弘, 渡辺純夫. 抗菌化学療法: 診断と治療の進歩. III.臓器感染症の特性と抗菌
3 化学療法. 5.腸管感染症. *日本内科学会雑誌*. 2006; 95: 2246-2250.
- 4 201.Sjögren E, Kaijser B, Werner M. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and
5 *Campylobacter coli* isolated in Sweden: a 10-year follow-up report. *Antimicrobial Agents*
6 *and Chemotherapy*. 1992;36:2847-2849.
- 7 202.Bartlett JG. *Pocket book of infectious disease therapy*. 10th ed. Philadelphia. Williams and
8 Wilkins. 2000:20-41.
- 9 203.Tajada P, Gomez-Graces J-J, Alós J-I, Balas D, Cogollos R. Antimicrobial susceptibilities of
10 *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* to 12 β -lactam agents and combinations
11 with β -lactamase inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1996;40:1924-1925.
- 12 204.日本感染症学会, 日本化学療法学会 編.II-4-2. (内科系感染症) 腸管感染症. 抗菌薬使用のガ
13 イドライン. 第1版. 2008:129-133. 協和企画. 東京.
- 14 205.Aiken AM, Mturi N, Njuguna P, Mohammed S, Berkley JA, Mwangi I, et al. Risk and
15 causes of pediatric hospital-acquired bacteraemia in Kilifi District Hospital, Kenya: a
16 prospective cohort study. *Lancet*. 2011;378:2021-2027.
- 17 206.Sasaki Y, Usui M, Murakami M, Haruna M, Kojima A, Asai T, et al. Antimicrobial
18 resistance in Shiga-toxin producing *Escherichia coli* O157 and O26 isolates from beef
19 cattle. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2012;65:117-121.
- 20 207.Valat C, Haenni M, Saras E, Auvray F, Forest K, Oswald E, et al. CTX-M-15
21 extended-spectrum β -lactamase in a Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolate of
22 serotype O111:H8. *Applied and Environmental Microbiology*. 2012; 78: 1308-1309.
- 23 208.下島優香子, 井田美樹, 猪股光司, 樋口容子, 高野智香, 河村真保, 他.食肉からの基質特異性拡
24 張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌の検出. 東京都健康安全研究センター研究年報第 62
25 号別刷. 2011.
- 26 209.医薬品インタビューフォーム. 日本薬局方 注射用セフトジジム. セフトジジム静注用 0.5g
27 「サワイ」、セフトジジム静注用 1g 「サワイ」. 2015年6月改訂 (第5版) .
- 28 210.Wells WG, Woods GL, Jiang Q, Gesser RM for the Protocol 014 and 021 Study groups.
29 Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two
30 randomized, double-blind, multicenter trials comparing ertapenem and ceftriaxone
31 followed by appropriate oral therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.
32 2004;53:Suppl. S2:ii67-ii74.
- 33 211.Toyofuku H. Epidemiological data on food poisonings in Japan focused on *Salmonella*,
34 1998-2004. *Food Additives and Contaminants*. 2008; 25: 1058-1066.
- 35 212.国立感染症情報センター. サルモネラ症. 2006;48:5-10.
- 36 213.厚生労働省. 食中毒統計. (1) 食中毒事件一覧速報. 平成 25 年 (2013) 年食中毒発生状況.
- 37 214.European Medicines Agency, European Surveillance of Veterinary Antimicrobial
38 Consumption, 2014. Sales of veterinary antimicrobial agents in 26 EU/EEA countries in
39 2012. (EMA/333921/2014)
- 40 215.European Medicines Agency/Veterinary Medicines and Inspections. EMEA/V/A/070.

- 1 Opinion following an Article 35 referral for all veterinary medicinal products containing
2 systemically administered (parenteral and oral) 3rd and 4th generation cephalosporins
3 intended for use in food producing species. January 2012. EMA/967448/2011.
- 4 216. Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards on a request from the European Food
5 Safety Authority on foodborne antimicrobial resistance as a biological hazard. The EFSA
6 Journal 2008;765: 1-87.
- 7 217. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety
8 Authority (EFSA), European Medicines Agency (EMA), Scientific Committee on
9 Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Joint Opinion of antimicrobial
10 resistance (AMR) focused on zoonotic infections. Scientific Opinion of the European Center
11 for Disease Prevention and Control; Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards;
12 Opinion of the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use; Scientific Opinion of
13 the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. EFSA Journal
14 2009;7(11): 1372. European Medicines Agency Reference EMA/CVMP/447259/2009.
- 15 218. EFSA BIOHAZ Panel. 2013. Scientific Opinion on Carbapenem resistance in food animal
16 ecosystems. EFSA Journal 2013;11(12): 3501.
- 17 219. Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, Ohta M, Horii T, et al. Molecular
18 characterization of an enterobacterial metallo beta-lactamase found in a clinical isolate of
19 *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. Antimicrobial Agents and
20 Chemotherapy. 1994;38(1):71-78.
- 21 220. Ahmed AM, Ishida Y, Shimamoto T. Molecular characterization of antimicrobial resistance
22 in *Salmonella* isolated from animals in Japan. Journal of Applied Microbiology. 2009; 106:
23 402-409.
- 24 221. 欠番.
- 25 222. Potron A, Poirel L, Rondinaud E, Nordmann P. Intercontinental spread of OXA-48
26 beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae over a 11-year period, 2001 to 2011. Euro
27 Surveillance. 2013;18:20549.
- 28 223. Guerra B, Fischer J, Helmuth R. An emerging public health problem: Acquired
29 carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing animals, their
30 environment, companion animals and wild birds. Veterinary Microbiology. 2014; 171:
31 290-297.
- 32 224. 欠番.
- 33 225. 光武耕太郎. バンコマイシン耐性腸球菌. 最新医学. 2009;64:80-85.
- 34 226. ヘキスト社. Metabolism of HR 111 V-14C sulphate in calves after intramuscular injections
35 of 1 mg/kg and in dogs and rats after five intravenous dose of 5 mg/kg. Report No.
36 01-L42-0621-91. 1991. (未公表)
- 37 227. ヘキスト社. HR 111 V-14C Sulphate; Pilot study. Metabolism in the pig after five
38 intramuscular administrations of the preparation. 1992. (未公表)
- 39 228. ヘキスト社. 硫酸セフキノムの試験管内耐性獲得試験. (試験番号 SA027082, 京動検 2039号)
40 2003. (未公表)

- 1 229.ヘキスト社. The development of resistance by bacteria under the influence of the
2 cephalosporin derivative S 81 1191A. (未公表)
- 3 230.三共社. VD-100 の耐性獲得試験ならびに交差耐性試験. 1997. (未公表)
- 4 231.Bryskier A. New concepts in the field of cephalosporins: C-3' quaternary ammonium
5 cephems (Group IV). *Clinical Microbiology and Infection*. 1997;3:Suppl1:S1-S6.
- 6 232.三共社. ヘキスト社. 硫酸セフキノム. コバクタン. 平成元年5月29日付け薬事室長通知元-61
7 の第3項に関する資料.
- 8 233.Keep Antibiotics Working. US FDA advisory committee finds using human antibiotics in
9 cattle could create antibiotic resistance and threaten human health. 2006.
- 10 234.医薬品インタビューフォーム. セフェピム塩酸塩静注用 0.5 g 「サンド」、セフェピム塩酸塩静
11 注用 1 g 「サンド」. 2011年5月改定.
- 12 235.医薬品インタビューフォーム. ケニセフ静注用 1 g. 2011年8月改定.
- 13 236.医薬品インタビューフォーム. ベストコール静注用 0.5 g、ベストコール静注用 1 g、ベストコ
14 ール筋注用 0.5 g. 2012年5月改定.
- 15 237.医薬品インタビューフォーム. 硫酸セフピロム静注用 0.5 g、硫酸セフピロム静注用 1 g. 2013
16 年1月改定.
- 17 238.Briskier A, Aszodi J. 6 Cephems for Parental Use. In Bryskier A (ed.). *Antimicrobial*
18 *agents: Antibacterials and antifungals*. ASM Press, American Society for Microbiology,
19 Washington, DC. 2005; p. 163-221.
- 20 239.食品安全委員会. 牛及び豚に使用するセフトオフル製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影
21 響評価. 2015.
- 22 240.欠番.
- 23 241.欠番.
- 24 242.欠番.
- 25 243.欠番.
- 26 244.欠番.
- 27 245.欠番.
- 28 246.欠番.
- 29 247.欠番.
- 30 248.欠番.
- 31 249.Dahshan H, Chuma T, Shahada F, Akiba M, Fujimoto H, Akasaka K, et al.
32 Characterization of antibiotic resistance and the emergence of AmpC-producing
33 *Salmonella Infantis* from pigs. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2010; 72:
34 1437-1442.
- 35 250.欠番.
- 36 251.欠番.
- 37 252.欠番.
- 38 253.欠番.
- 39 254.欠番.
- 40 255.欠番.

- 1 256. 欠番.
- 2 257. 欠番.
- 3 258. 欠番.
- 4 259. 欠番.
- 5 260. 欠番.
- 6 261. 欠番.
- 7 262. 欠番.
- 8 263. 欠番.
- 9 264. 欠番.
- 10 265. 欠番.
- 11 266. 欠番.
- 12 267. 欠番.
- 13 268. 欠番.
- 14 269. 欠番.
- 15 270. 欠番.
- 16 271. 欠番.
- 17 272. 欠番.
- 18 273. 欠番.
- 19 274. 欠番.
- 20 275. 欠番.
- 21 276. 欠番.
- 22 277. 欠番.
- 23 278. 欠番.
- 24 279. Sugawara M, Shahada F, Izumiya H, Watanabe H, Uchida I, Tamamura Y, et al. Change
25 in antimicrobial resistance pattern in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates
26 detected in a beef cattle farm. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2012; 74: 93-97.
- 27 280. Madec JY, Doublet B, Ponsin C, Cloeckaert A, Haenni M. Extended-spectrum β -lactamase
28 blaCTM-M-1 gene carried on an IncI1 plasmid in multidrug-resistant *Salmonella enterica*
29 serovar Typhimurium DT104 in cattle in France. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.
30 2011; 66: 942-944.
- 31 281. Chen S, Zhao S, White DG, Schroeder CM, Lu R, Yang H, et al. Characterization of
32 multiple-antimicrobial-resistant *Salmonella* serovars isolated from retail meats. *Applied*
33 *Environmental Microbiology*. 2004; 70: 1-7.
- 34 282. Douard G, Praud K, Cloeckaert A, Doublet B. The *Salmonella* genomic island 1 is
35 specifically mobilized in trans by the IncA/C multidrug resistance plasmid family. *PLoS*
36 *One*. 2010; 12: e15302.
- 37 283. Daniels JB, Call DR, Hancock D, Sisco WM, Baker K, Besser TE. Role of ceftiofur in
38 selection and dissemination of blaCMY-2-mediated cephalosporin resistance in *Salmonella*
39 *enterica* and commensal *Escherichia coli* isolated from cattle. *Applied Environmental*
40 *Microbiology*. 2009; 75: 3648-3655.

- 1 284. Mather AE, Reid SWJ, Maskell DJ, Parkhill J, Fookes MC, Harris SR, et al.
2 Distinguishable epidemics of multidrug-resistant *Salmonella* Typhimurium DT104 in
3 different hosts. *Science*. 2013; 341: 1514-1517.
- 4 285. Madec JY, Poirel L, Saras E, Gourguechon A, Girlich D, Nordmann P, et al. Non-ST131
5 *Escherichia coli* from cattle harbouring human-like blaCTX-M-15-carrying plasmids.
6 *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012. 67; 578-581.
- 7 286. Fischer J, Rodriguez I, Baumann B, Guiral E, Beutin L, Schroeter A, et al.
8 blaCTX-M-15-carrying *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from livestock and food in
9 Germany. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014; 69: 2951-2958.
- 10 287. Wieler LH, Semmler T, Eichhorn I, Antao EM, Kinnemann B, Geue L, et al. No evidence of
11 the Shiga toxin-producing *E. coli* O104:H4 outbreak strain or enteroaggregative *E. coli*
12 (EAEC) found in cattle faeces in northern Germany, the hotspot of the 2011 HUS outbreak
13 area. *Gut Pathogens*. 2011;3; 17.
- 14 288. Esaki H, Morioka A, Kijima A, Ishihara K, Asai T, Tamura Y, et al. Epidemiological
15 characterization of *Salmonella* Typhimurium DT104 prevalent among food-producing
16 animals in the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring program.
17 (1999-2001). *Microbiology and Immunology*. 2004; 48: 553-556.
- 18 289. 欠番. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2005 ;52: 135-143.
- 19 290. 欠番.
- 20 291. 欠番.
- 21 292. 欠番.
- 22 293. 欠番
- 23 294. Shahada F, Sekizuka T, Kuroda M, Kusumoto M, Ohishi D, Matsumoto A, et al.
24 Characterization of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates harboring a
25 chromosomally encoded CMY-2 β -lactamase gene located on a multidrug resistance
26 genomic island. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011; 55: 4114-4121.
- 27 295. Tamamura Y, Uchida I, Tanaka K, Okazaki H, Tezuka S, Hanyu H, et al. Molecular
28 epidemiology of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates from cattle in
29 Hokkaido, Japan: evidence of clonal replacement and characterization of the disseminated
30 clone. *Applied Environmental Microbiology*. 2011; 77: 1739-1750.
- 31 296. 鏑木仁美, 小岸憲正, 菅野宏, 尾宇江康啓. 留萌管内の過去 10 年間における牛サルモネラ症の
32 発生状況と分離菌株の性状について. 平成二十年度全国家畜保健衛生業績抄録. 2009.
- 33 297. 小島明美, 原田和記, 浅井鉄夫, 高橋敏雄. 平成 15~16 年度に健康家畜から分離されたセフェ
34 ム耐性大腸菌の性状. 第 140 回日本獣医学会学術集会.
- 35 298. Zapun A, Contreras-Martel C, Vernet T. Penicillin-binding proteins and β -lactam
36 resistance. *FEMS Microbiology Reviews*. 2008; 32: 361-385.
- 37 299. 大西健児, 相野田祐介, 今村顕史, 岩渕千太郎, 奥田真珠美, 中野貴司. XVI 腸管感染症.
38 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会編, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014.
39 日本感染症学会・日本化学療法学会. 2015; 274-286.
- 40 300. 清田浩, 荒川創一, 山本新吾, 石川清仁, 田中一志, 中村匡宏, 他. XI 尿路感染症. JAID/JSC

- 1 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会編, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014. 日本感染
2 症学会・日本化学療法学会. 2015; 203-219.
- 3 301. Frye JG, Jackson CR. Genetic mechanisms of antimicrobial resistance identified in
4 *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, and *Enterococcus* spp. isolated from U.S. food
5 animals. *Frontiers in Microbiology*. 2013; 4: Article 135.
- 6 302. Lartigue MF, Poirel L, Nordmann P. Diversity of genetic environment of blaCTX-M genes.
7 *FEMS Microbiology Letters*. 2004; 234: 201-207.
- 8 303. Bonnet R, Dutour C, Sampaio JLM, Chanal C, Sirot D, Labia R, et al. Novel cefotaximase
9 (CTX-M-16) with increased catalytic efficacy due to substitution Asp-240 → Gly.
10 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001; 45: 2269-2275.
- 11 304. Dutour C, Bonnet R, Harchandin H, Boyer M, Chanal C, Sirot D, et al. CTX-M-1, CTX-M-3,
12 and CTX-M-14 β -lactamases from *Enterobacteriaceae* Isolated in France. *Antimicrobial
13 Agents and Chemotherapy*. 2002; 46: 534-537.
- 14 305. Poirel L, Gniagkowski M, Nordmann. Biochemical analysis of the ceftazidime-hydrolysing
15 extended-spectrum β -lactamase CTX-M-15 and of its structurally related β -lactamase
16 CTX-M-3. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002; 50: 1031-1034.
- 17 306. 欠番.
- 18 307. 欠番.
- 19 308. Mammeri H, Nazic H, Naas T, Poirel L, Léotard S, Nordmann P. AmpC β -lactamase in an
20 *Escherichia coli* clinical isolate confers resistance to expanded-spectrum cephalosporins.
21 *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004; 48: 4050-4053.
- 22 309. Mammeri H, Poirel L, Nordmann P. Extension of the hydrolysis spectrum of AmpC
23 β -lactamase of *Escherichia coli* due to amino acid insertion in the H-10 helix. *Journal of
24 Antimicrobial Chemotherapy*. 2007; 60: 490-494.
- 25 310. Bauernfeind A, Stemplinger I, Jungwirth R, Giamarellou. Characterization of the
26 β -lactamase CMY-2, which is responsible for cephamycin resistance. *Antimicrobial Agents
27 and Chemotherapy*. 1996; 40: 221-224.
- 28 311. Dahyot S, Mammeri H. Hydrolysis spectrum extension of CMY-2-like β -lactamases
29 resulting from structural alteration in the Y-X-N loop. *Antimicrobial Agents and
30 Chemotherapy*. 2012; 56: 1151-1156.