

(案)

牛及び豚に使用するフロルフェニコール製剤に係る
薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

(第 2 版)

【事務局より】

- ・ 2019 年 5 月 22 日に、フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤の製造販売承認に係る農林水産省からの評価要請がありました。
- ・ 牛及び豚に使用するフロルフェニコール製剤に関する評価書（2016 年 1 月 12 日に第 1 版を答申済み）に、今般評価要請のあった注射剤（フロルガン）についての情報及び第 1 版答申以降に報告されている新たな多剤耐性遺伝子に関する知見を追記し、改版する形の案となっております。
- ・ 2016 年以降、海外においてフロルフェニコール（を含むクロラムフェニコール系抗菌剤）とリネゾリド等他の系統の抗菌剤に対する交差耐性を付与する耐性遺伝子（*optrA* 及び *poxA*）の存在が報告されています。そのため、新たな知見を踏まえ、国内における家畜でのフロルフェニコールの使用によるリネゾリドとの交差耐性獲得の可能性やヒト医療への影響をどのように考えるか、という点が主な論点となるのではないかと事務局としては考えております。
- ・ 製剤に関する情報や新たな知見等の追記情報が適切か、過不足等について御確認いただくとともに、その他考慮すべき知見等がございましたら御提供ください。
- ・ また、統計データ等の更新や読みやすさ等を考慮した様式修正等を行っております。
- ・ 文書全体の様式について、全体的に整っていない部分がございますことをお許しく下さい。WG 当日までに、事務局で整えるようにいたします。

2019-2016年6-1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

○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	5
○ 食品安全委員会肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）専門委員名簿	6
○ 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	6
○ 要約	7
I. 評価の経緯及び範囲等	8
1. はじめに	8
2. 経緯.....	8
(1) 評価対象動物用医薬品	8
(2) 評価の範囲	9
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方	9
II. 評価対象動物用医薬品の概要	10
1. 評価対象抗菌性物質の名称、化学構造、効能・効果等	10
(1) 名称等.....	10
(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等.....	11
(3) 有効成分の系統.....	12
2. フロルフェニコール等の使用状況、規制等	12
(1) 使用状況等	12
(2) フロルフェニコールに関する規制等	13
3. フロルフェニコール等の海外における評価状況等.....	14
III. ハザードの特定に関する知見	14
1. 対象動物におけるフロルフェニコールの薬物動態.....	14
(1) 牛におけるフロルフェニコールの薬物動態	14
(2) 豚におけるフロルフェニコールの薬物動態	25
(3) フロルフェニコールの代謝物及び抗菌活性	29
2. フロルフェニコールの抗菌活性の作用機序	29
3. フロルフェニコール等の抗菌スペクトル及び感受性分布.....	30
(1) 抗菌スペクトル.....	30
(2) 家畜の病原菌に対するフロルフェニコール等のMIC分布	31
(3) 食品媒介性病原菌及び指標細菌に対するクロラムフェニコールのMIC分布	34
(4) フロルフェニコールの使用に伴うMIC分布の変化	37
4. クロラムフェニコール系抗菌性物質に対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子	40
(1) 耐性の基本的機序	40
(2) 耐性遺伝子及び交差耐性	40
(3) 耐性遺伝子の伝達及び多剤耐性に関する知見.....	44

5. 関連するヒト用抗菌性物質（交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性）	47
(1) クロラムフェニコール系抗菌性物質の交差耐性及び医療分野における重要性	47
(2) その他抗菌性物質	48
6. ハザードの特定に係る検討	49
(1) クロラムフェニコール系抗生物質又は交差耐性を生じる可能性のある系統の抗生物質で治療可能なヒトの主要な食品媒介性感染症	49
(2) 家畜及びヒトの常在菌及びそのフロルフェニコール耐性菌によるヒトの食品媒介性感染症	50
7. ハザードの特定	51
IV. 食品健康影響評価	52
・ 別紙1 代謝物略称	53
・ 別紙2 検査値等略称	53
・ 参照	54

<審議の経緯>

第1版関係：製剤販売の承認に係る食品健康影響評価

○食品安全基本法第24条第1項の規定に基づく案件

	フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロロコール200注射液）*1（再審査）	フロルフェニコールを有効成分とする豚の注射剤（フロロコール100注射液）*1（再審査）
農林水産大臣より食品健康影響評価要請	2005年3月11日 （16消安第9969号）	2005年3月11日 （16消安第9969号）
要請事項説明	2005年3月17日 （第86回食品安全委員会）	2005年3月17日 （第86回食品安全委員会）

	フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（ニューフロール）*2（承認）	フロルフェニコール及びフルニキシメグルミンを有効成分とする牛の注射剤（レスフロール）*3（承認）
農林水産大臣より食品健康影響評価要請	2007年1月12日 （18消安第10556号）	2015年4月21日 （27消安第183号）
要請事項説明	2007年1月18日 （第174回食品安全委員会）	2015年4月28日 （第559回食品安全委員会）

*1～3：ADI残留基準の設定等にかかる評価については答申済。

*1：平成19年 8月30日付 府食第823号

*2：平成19年 8月30日付 府食第824号

*3：平成27年 9月29日付 府食第763号

○食品安全基本法第24条第3項の規定に基づく案件

	フロルフェニコールを有効成分とする牛の飼料添加剤及び豚の飲水添加剤（フロロコール2%液）（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4月21日 （27消安第282号）
要請事項説明	2015年4月28日 （第559回食品安全委員会）

1

2015年	4月	27日	関係資料の接受	
2015年	6月	15日	肥料・飼料等（第103回）／微生物・ウイルス（第62回）	合
			同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）	
2015年	8月	24日	肥料・飼料等（第107回）／微生物・ウイルス（第64回）	合
			同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）	
2015年	11月	24日	第585回食品安全委員会（報告）	

2015年 11月 25日 から12月24日まで 国民からの意見・情報の募集
 2016年 1月 6日 薬剤耐性菌に関するワーキンググループ座長から食品安全委員会委員長へ報告
 2016年 1月 12日 第590回食品安全委員会（報告）
 （同日付け農林水産大臣に通知）

第2版関係：製剤販売の承認に係る食品健康影響評価（フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロルガン））

2019年 5月 22日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（31消安第661号）、関係書類の接受
2019年 5月 28日 第743回食品安全委員会（要請事項説明）
2019年 6月 20日 第21回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田 雅昭 (委員長)	寺田 雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉 直子 (委員長代理*)
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	本間 清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 (委員長代理)
野村 一正	野村 一正	三森 国敏 (委員長代理)
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

*：2009年7月9日から

*：2011年1月13日から

<u>2015年7月16日</u> <u>らまで</u>	<u>(2018年7月1日から)</u>
佐藤 洋 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)	山本 茂貴 (委員長代理)
熊谷 進	川西 徹
吉田 緑	吉田 緑
石井 克枝	香西みどり
	堀口 逸子

堀口 逸子
村田 容常

吉田 充

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

(~~2013~~2015年109月130日からまで)

肥料・飼料等専門調査会

津田 修治（座長代理）

荒川 宜親

池 康嘉

今田 千秋

戸塚 恭一

細川 正清

微生物・ウイルス専門調査会

吉川 泰弘（座長）

甲斐 明美

砂川 富正

田村 豊

豊福 肇

<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>

(2017年9月30日まで)

吉川 泰弘（座長）

田村 豊（座長代理）

浅井 鉄夫

荒川 宜親

今田 千秋

植田富貴子

甲斐 明美

佐々木一昭

菅井 基行

砂川 富正

戸塚 恭一

豊福 肇

(2018年10月1日から)

田村 豊（座長）

荒川 宜親（座長代理）

浅井 鉄夫

今田 千秋

植田富貴子

岡村 雅史

甲斐 明美

佐々木一昭

菅井 基行

砂川 富正

豊福 肇

早川佳代子

<第21回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参考人名簿>

池 康嘉（一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授）

要 約

[以下、調査会終了後適宜修正]

牛及び豚に使用する~~チアンフェニコール系~~クロラムフェニコール系抗菌性物質であるフロルフエニコールを有効成分とする動物用医薬品の承認等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。

フロルフエニコールは動物用医薬品として、家畜のみに使用される~~チアンフェニコール~~系クロラムフェニコール系抗菌性物質である。化学構造が類似するヒト用医薬品としてクロラムフェニコールがある。JVARMにおける牛及び豚由来細菌に対する抗菌性物質感受性調査において、クロラムフェニコール耐性菌が認められているが、耐性率が上昇する傾向にはない。フロルフエニコール耐性を引き起こす*floR*等の薬剤耐性遺伝子が大腸菌等の細菌で認められており、フロルフエニコール耐性遺伝子はクロラムフェニコールにも耐性を示すことが報告されている。一方で、ヒト用医薬品としてクロラムフェニコールは骨髄毒性等の問題からほとんど使用されない。

これらの知見に基づくハザードの特定に関する検討の結果、フロルフエニコールは家畜のみに使用される抗菌性物質であるが、ヒトに使用される抗菌性物質であるクロラムフェニコールと交差耐性を示し、家畜由来細菌でクロラムフェニコール耐性菌が認められている。しかしながら、①食品を介してヒトに伝播する可能性のある感染症に対してクロラムフェニコールが使用されないこと、②クロラムフェニコール耐性菌が認められている家畜由来細菌によるヒトの感染症に対して、第一選択薬であるフルオロキノロン系抗菌性物質や代替薬であるホスホマイシン等が使用されていること、更に③国内の家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査ではクロラムフェニコールに対する耐性率が上昇する傾向はないことから、牛及び豚にフロルフエニコールを使用した結果として出現し、食品を介してヒトの健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌はないと判断した。

以上のことから、食品健康影響評価として、牛及び豚に対してフロルフエニコール製剤を使用することにより、フロルフエニコール及びこれと交差耐性が認められるクロラムフェニコールに対する薬剤耐性菌が選択される可能性は否定できないが、食品を介してヒトに伝播する可能性のある感染症に対してクロラムフェニコールは使用されないこと等から、特定すべきハザードはないと判断した。したがって、フロルフエニコール製剤を牛及び豚に使用することによって選択された薬剤耐性菌が、食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

なお、薬剤耐性菌に関する詳細な情報について、現時点では十分とは言えないので、リスク管理機関である農林水産省において、適正使用やモニタリング等を継続して実施するとともに、引き続き情報の収集に努めるべきと考える。

1 I. 評価の経緯及び範囲等

2 1. はじめに

3 本評価は、農林水産省から要請があった牛及び豚に使用するフロルフェニコールを有
4 効成分とする動物用医薬品についての医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の
5 確保等に関する法律¹（以下「医薬品医療機器等法」という。）（昭和35年法律第145号）
6 に基づく承認、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
7 薬品家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を
8 介した影響」介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、
9 ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度」につい
10 て、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関す
11 る評価指針」（2004年9月30日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）（参照1）
12 に基づき、評価を行う行ったものである。

13

14 2. 経緯

15 (1) 評価対象動物用医薬品

16 ① ~~承認に係る評価要請のあった動物用医薬品~~

17 農林水産省から医薬品医療機器等法に基づく承認、再審査及び承認事項変更に係
18 る食品健康影響評価の要請がなされているのは、フロルフェニコールなされた動物
19 用医薬品を有効成分とする牛の注射剤並びにフロルフェニコール及びフルニキシ
20 メグルミンを有効成分とする牛の注射剤である（表1）に示した。

21

22 表1 評価対象動物用医薬品 ~~(承認)~~

評価要請区分	動物用医薬品	対象動物	剤型
①承認	フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（ニューフロール）	牛	注射
	フロルフェニコール及びフルニキシメグルミンを有効成分とする牛の注射剤（レスフロール）	牛	注射
	<u>フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロルガン）</u>	牛	注射
②再審査	<u>フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤（フロロコール200注射液）</u>	牛	注射
	<u>フロルフェニコールを有効成分とする豚の注射剤（フロロコール100注射液）</u>	豚	注射
③承認事項の一部変更（対象動物に牛を追加）	<u>フロルフェニコールを有効成分とする牛の飼料添加剤及び豚の飲水添加剤（フロロコール2%液）</u>	牛	飼料添加
		豚	飲水添加

23

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。

1 **② 再審査に係る評価要請のあった既承認の動物用医薬品**

2 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
3 請がなされているのは、~~フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤及びフロ~~
4 ~~ルフェニコールを有効成分とする豚の注射剤である（表2）。~~

6 ~~表2 評価対象動物用医薬品（再審査）~~

動物用医薬品	対象動物	評価要請区分
フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤 （フロロコール200注射液）	牛	再審査
フロルフェニコールを有効成分とする豚の注射剤 （フロロコール100注射液）	豚	再審査

8 **③ 承認事項変更に係る評価要請のあった既承認の動物用医薬品**

9 農林水産省から医薬品医療機器等法に基づく承認事項の一部変更（対象動物に牛
10 を追加）に係る食品健康影響評価の要請がなされているのは、~~フロルフェニコールを~~
11 ~~有効成分とする牛の飼料添加剤及び豚の飲水添加剤（フロロコール2%液）~~である。

13 なお、既承認の動物用医薬品として②及び③の他に牛及び豚に使用するフロルフェ
14 ニコールを有効成分とする製剤があるが、これらについては既に再審査が終了してお
15 り、農林水産省からの食品健康影響評価の要請はされていない。しかしながら、今回
16 の評価本評価にあたって当たっては、これらの動物用医薬品についても考慮するとと
17 もに、フロルフェニコールに対する薬剤耐性菌に関する一般的な知見についても含め
18 て評価を行った。

20 **(2) 評価の範囲**

21 本評価書本評価は、(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、
22 「当該動物用医薬品家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤
23 耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場
24 合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又はあるいは喪失する可能性及びその
25 程度」について評価を行ったものである。

26 評価対象動物用医薬品は、牛及び豚の飼養過程において使用されることから、評価
27 指針に基づき、評価の対象を「牛及び豚由来の畜産食品」が介在する場合としたが。
28 ただし、当該動物用医薬品は、搾乳牛には使用されないことから牛乳・乳製品は評価
29 の対象とはしなかった。

31 **3. ハザード²である薬剤耐性菌の考え方**

32 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）
33 性質を持つ菌である。~~感受性に関する判断は~~、対象菌が薬剤に対して発育できるかどうか

² ハザードとは、ヒトに対する危害因子（~~リスク要因~~）であり、本評価では、牛及び豚にフロルフェニコールを使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

1 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）
2 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。

3 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~~幾つかの
4 異なる考え方にに基づき設定されたものが存在しており、各知見によって、薬剤耐性率の
5 判断基準は異なっている異なる場合がある。

6 したがって、本評価書においては、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐
7 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
8 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
9 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。

10 なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低下しているだけでもヒ
11 トの治療に支障をきたす可能性があることがと報告されていることから、米国の臨床検
12 査標準協会（CLSI）等においては、は、抗菌性物質のブレイクポイントについてはは薬剤低感
13 受性も考慮すべきであるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレ
14 イクポイントについて、これまでのところは、現時点で十分な科学的知見が集積されて
15 いないためならず、薬剤低感受性については、現時点での関する評価は困難であるため、
16 今後、科学的知見の収集に努める必要があると考えられる。

17 ① CLSIのブレイクポイント

18 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と及び抗菌
19 性物質の血中濃度から、感性（S）、中間（I）、耐性（R）のカテゴリーに分類されてい
20 る。しかし、CLSIにおけるブレイクポイントは、米国における用法・用量を基準と
21 して設定されたものであるためことから、日本国内における抗菌性物質使用の実態と
22 やや異なっている場合がある。

23 ② 日本化学療法学会のブレイクポイント

24 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
25 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
26 症、敗血症及び尿路感染症における各薬剤のブレイクポイントが提案されている。

27 ③ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

28 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
29 た場合にその境界値をピークの間中値をブレイクポイントとするという設定方法で
30 ある。日本の家畜衛生分野における動物由来薬剤耐性菌モニタリングシステム
31 （JVARM）では、CLSIのブレイクポイントを判断基準とする他ほか、CLSIで規定さ
32 れていない薬剤については、この細菌学的（疫学的）ブレイクポイントを耐性か感性
33 かの判断基準としている。

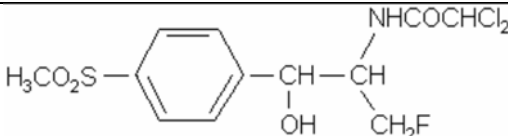
34 35 II. 評価対象動物用医薬品の概要

36 1. 評価対象抗菌性物質の名称、化学構造、効能・効果等

37 (1) 名称等

38 評価対象抗菌性物質は1成分（製剤56品目）であり、一般名、化学名、分子式、分子
39 量及び構造式等を表32に示した。（参照2、3）

40 41 表32 フロルフェニコールの概要

一般名(英名)	フロルフェニコール(<u>Florfenicol</u>)
化学名	<u>フロルフェニコール</u>
CAS 番号	<u>73231-34-2</u>
化学名 IUPAC 英名	<u>2,2-ジクロロ-N-[(1R,2S)-3-フルオロ-1-ヒドロキシ-1-(4-メタンスルホニルフェニル)プロパン-2-イル]アセタミド</u> 2,2-dichloro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-methanesulfonylphenyl)propan-2-yl]acetamide
分子式	C ₁₂ H ₁₄ Cl ₂ FNO ₄ S
分子量	358.21
構造式	

1
2
3
4
5
6

(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等

今回の評価対象となる牛及び豚を使用対象動物とするフロルフェニコールを有効成分とする動物用医薬品の用法・用量、使用禁止期間等の詳細は表43のとおりである。

表43 評価対象フロルフェニコール製剤の使用方法等

対象動物	牛	牛	牛
投与経路	注射(頸部皮下)	注射(皮下)	<u>注射(筋肉内)</u>
製剤名	ニューフロール	レスフロール	<u>フロルガン</u>
対象疾病	細菌性肺炎	発熱を伴う細菌性肺炎	<u>細菌性肺炎</u>
有効菌種	パストツレラ・ムルトシダ、マンヘミア・ヘモリチカ	パストツレラ・ムルトシダ、マンヘミア・ヘモリチカ	<u>パストツレラ・ムルトシダ、マンヘミア・ヘモリチカ、ヒストフィルス・ソムニ、マイコプラズマ・ボビス、ウレアプラズマ・ディバースサム</u>
用法・用量	20 mg/kg体重 ※搾乳牛を除く	20~40 mg/kg体重 ※搾乳牛を除く	<u>30 mg/kg体重</u> <u>※搾乳牛を除く</u>
使用禁止期間	<u>—*食用に供するためにと殺する前40日間</u>	<u>—*食用に供するためにと殺する前45日間</u>	<u>—*</u>
対象動物	牛	豚	牛及び豚
投与経路	注射(筋肉内)	注射(筋肉内)	経口(<u>飼料添加及び飲水添加</u>)
製剤名	フロロコール200注射液	フロロコール100注射液	フロロコール2%液
対象疾病	細菌性肺炎	胸膜肺炎	細菌性肺炎
有効菌種	パストツレラ・ムルトシダ、マンヘミア・ヘモリチカ	アクチノバシラス・プルロニューモニエ	牛: パストツレラ・ムルトシダ、マンヘミア・ヘモリチカ 豚: アクチノバシラス・プルロニューモニエ

用法・用量	10 mg/kg体重 (2~3日間) ※搾乳牛を除く。	5 mg/kg体重 (1~5日間)	牛：5~10 mg/kg (-3~5日間) ※生後3月を超えるものを除く 豚：1~2 mg/kg体重
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前30日間	食用に供するためにと殺する前21日間	牛： <u>食用に供するためにと殺する前-4日間</u> -* 豚： <u>食用に供するためにと殺する前3日間</u>

*：リスク管理機関において、本剤投与後、食用に供する目的で出荷等を行ってはならない期間（使用禁止期間）が承認時に設定されることとなっている。

(3) 有効成分の系統

フロルフェニコールは、チアンフェニコールの1位の水酸基をフッ素に置換した誘導体で化学的に合成された~~チアンフェニコール系~~クロラムフェニコール系抗菌性物質である。チアンフェニコールは、クロラムフェニコールのニトロフェニル側鎖のニトロ基をスルホニル基に置換した構造を持つ。

国内では、牛及び豚に使用するフロルフェニコール及び同系統の抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品として、フロルフェニコールを有効成分とする飼料添加剤（牛³及び豚）、飲水添加剤（豚）及び注射剤（牛及び豚）並びにチアンフェニコールを有効成分とする飼料添加剤（豚）及び注射剤（牛及び豚）が承認されている。

牛及び豚以外の動物種に使用する動物用医薬品としては、フロルフェニコールを有効成分とする飼料添加剤（魚⁴）及び飲水添加剤（鶏）、チアンフェニコールを有効成分とする飼料添加剤（鶏及び魚⁵）及び飲水添加剤（鶏）並びにクロラムフェニコールを有効成分とする注射剤外用剤（イヌ及びネコ）が承認されている。

フロルフェニコール、チアンフェニコール及びクロラムフェニコールは飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和28年法律第35号）に基づく飼料添加物としての指定はない。

2. フロルフェニコール等の使用状況、規制等

(1) 使用状況等

フロルフェニコール及びチアンフェニコールの販売量を表45に示した。（参照4）

表54 牛及び豚用フロルフェニコール及びチアンフェニコール（原体）の推定年間販売量（単位：kg）

薬剤 (kg)	年度年	総計	経口剤	注射剤		
			豚	合計 (注射剤)	牛*	豚
	2005	4,914	3, 214 <u>215</u>	1,699	899	800

³ 第1版の承認事項変更に係る評価後、2018年4月に牛が対象動物に追加された。

⁴ すずき目、にしん目及びうなぎ目魚類

⁵ すずき目魚類

フロルフェニコール	2006	5,046	3,133	1,913	1,155	758
	2007	4,959	2,709	2,250	1,494	756
	2008	5,629631	3,341343	2,288	1,538	750
	2009	6,229	3,349348	2,881	2,025	856
	2010	7,589	4,685683	2,904	2,171170	733734
	2011	7,265	4,366	2,899	2,098099	801800
	2012	7,178177	4,217216	2,961	2,314316	647645
	2013	7,311315	4,496500	2,815	2,209210	606605
	2014	10,118	6,257	3,861	1,771	2,090
	2015	15,328	11,691	3,637	2,911	726
	2016	15,691	11,982	3,709	3,055	654
	2017	15,761	11,735	4,026	3,366	660
	チアンフェニコール	2005	8,178172	7,733727	445	134133.5
2006		9,133136	8,679682	454	136	318
2007		9,878881	9,453456	425	128127	298
2008		10,060058	9,831830	229228	6968	160
2009		10,877882	10,877882	0	0	0
2010		11,262259	11,262259	0	0	0
2011		10,890895	10,702707	188	56	132
2012		10,642639	10,263260	379	114	265
2013		9,696700	9,411415	285	8685	200
2014		10,858	11,339	519	156	363
2015		10,497	10,290	207	62	145
2016		8,318	7,616	702	211	491
2017		8,563	7,757	806	242	564

*搾乳牛を除く。

(2) フロルフェニコールに関する規制等

フロルフェニコールを含有する動物用医薬品には次のような適正使用のための規制措置が講じられており、今後承認される製剤についても同様に取り扱われることとなる。

動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令（平成25年農林水産省令第44号。以下「使用規制省令」という。）において、食用動物に抗菌性物質製剤等の動物用医薬品を使用する際の使用基準を定め、対象動物、用法及び用量、対象動物に対する使用禁止期間等を規定している。

フロルフェニコール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おり、獣医師等の処方せん又は指示を受けた者以外には販売してはならないとされている。また、獣医師法（昭和24年法律第186号）により獣医師が要指示医薬品を投与したり、指示書を発行したりする際には自ら診察を行わなければならないとされており、それらの動物用医薬品の使用には必ず専門家としての獣医師の関与が義務付けられている。

フロルフェニコール製剤について、添付文書に記載すべき事項として共通して設定されている「使用上の注意」は以下のとおりである。

- ① 本剤は要指示医薬品であるので、獣医師等の処方せん・指示により使用すること。
- ② 本剤は効能・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。

1 ③ 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
2 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。

3 ④ 本剤の使用に当たっては、~~耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認~~
4 ~~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。~~

5 ~~⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。~~

6
7 また、生産者及び獣医師等による動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関し
8 て、農林水産省が2013年に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用
9 に関する基本的な考え方」が公表されている。~~(農林水産省「畜産物生産における動~~
10 ~~物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方について」~~

11 ~~http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuuzi/pdf/prudent_use.pdfを公表してい~~
12 ~~る(参照83)[農水省_2013]。~~

14 3. フロルフェニコール等の海外における評価状況等

15 フロルフェニコールは、米国、EU、カナダ、オーストラリア豪州、ニュージーラン
16 ドにおいて牛、豚、鶏、羊及び魚類に対して使用が認められているが、その使用にあ
17 たって、他の抗菌剤と異なるような特段の規制措置が設けられている事例はない。

18 米国FDA(食品医薬品庁(FDA))における評価としては、動物用医薬品の承認審査
19 時に2003年にFDAが定めた企業向けガイダンス(参照5)に基づき申請企業によって
20 薬剤耐性菌の食品健康影響評価書が作成され、その概要が公表されている。牛及び豚
21 に使用するフロルフェニコール製剤については、2006年に豚の飼料添加剤、2008年及
22 び2009年に牛の皮下投与剤について評価書が作成され、リスクの推定はいずれも
23 「Medium」とされている。(参照6、7、8、9)。

24 世界保健機関(WHO)のヒトの医療における極めて重要な抗菌性物質のリストに
25 おいては、クロラムフェニコール、チアンフェニコール及びフロルフェニコールはア
26 ンフェニコール類として「Highly Important」にランク付けされている。(参照10)

28 III. ハザードの特定に関する知見

29 評価指針の第2章第1に基づき、フロルフェニコールに関する情報から、当該物質を牛及
30 び豚に使用した結果として出現し、食品を介してヒトに対して健康上の危害を与える可能
31 性のあるハザード(薬剤耐性菌)を特定する。なお、薬剤耐性決定因子によって薬剤耐性
32 形質を獲得した薬剤耐性菌については、当該因子についても考慮する。

34 1. 対象動物におけるフロルフェニコールの薬物動態

35 (1) 牛におけるフロルフェニコールの薬物動態

36 ① 吸収

37 a. 筋肉内投与

38 **【肥料・飼料等専門調査会の審議結果を踏まえ、追記予定】牛の筋肉内投与試験**

39 子牛(ホルスタイン種、雄3頭)におけるフロルフェニコールの単回筋肉内投与(10
40 mg/kg体重)において、 T_{max} は1時間後であり、その時の C_{max} は約1.6 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は
41 約18.2時間であった(表56)。(参照11)

子牛（3頭/群）にフロルフエニコール⁶を反復筋肉内投与（10 mg/kg 体重/日を3日間）した試験が実施されている。C_{max}は3日間とも投与3時間後に認められ、投与24時間後で1 µg/mL以下に低下した。（参照12）

表56 牛におけるフロルフエニコール単回投与後の薬物動態パラメーター

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (時間)	T _{1/2} (時間)	AUC _{0-t} (µg・時間/mL)
筋肉内 ¹⁾	10	1.61	1.0	18.2	41.6 (t=72 hr)
皮下 ²⁾	20	1.66	6.7	37.2	61.3 (t=72 hr)
皮下 ²⁾	40	2.92	4.7	27.6	82.9 (t=72 hr)
経口 ³⁾	5	4.13	1.3	4.8	37.0 (t=48 hr)
経口 ³⁾	10	4.81	2.0	3.9	52.4 (t=48 hr)

1) 被験薬：フロロコール200注射液、値は3頭の平均値

2) 被験薬：レスフローール、値は3頭の平均値

3) 被験薬：フロロコール2%液、値は3頭の平均値

b. 皮下投与

【肥料・飼料等専門調査会の審議結果を踏まえ、追記予定】牛の皮下投与試験

子牛（3頭/群）にフロルフエニコールを単回皮下投与（20 mg/kg-体重）した試験が実施されている。C_{max}は投与6時間後に認められ、投与24時間後で1.0 µg/mLまで低下した（表67）。（参照4）-12）

表67 牛におけるフロルフエニコール¹⁾単回皮下投与後の血漿中フロルフエニコール濃度

投与後時間 (時間)	血漿中濃度 (µg/mL)	投与後時間 (時間)	血漿中濃度 (µg/mL)
0	0.014±0.006 ²⁾	12	1.951±0.632
0.5	0.751±0.360	24	0.923±0.280
1	1.265±0.442	36	0.552±0.130
3	2.013±0.485	48	0.305±0.089
6	2.249±0.641	60	0.219±0.053
9	2.173±0.623	72	0.157±0.043

1) 被験薬：ニューフローール（用量：20 mg/kg 体重）

2) 値は6頭の平均値±標準偏差

子牛（ホルスタイン種、体重75.0～88.0 kg、雄3頭/群）にフロルフエニコールを単回皮下投与（20又は40 mg/kg体重）し、血漿中のフロルフエニコール濃度をHPLCにより分析した。20 mg投与群ではC_{max}は1.66 µg/mL、T_{max}は6.7時間、T_{1/2}は37.2時間、AUC（投与から投与後72時間まで）は61.3 µg・hr/mLであった。40 mg投与群ではC_{max}は2.92 µg/mL、T_{max}は4.7時間、T_{1/2}は27.6時間、AUC（投与から投与後72時間まで）は82.9 µg・hr/mLであった（表6）。（参照13）

⁶ 被験薬：フロロコール 200 注射液

1
2 **c. 経口投与**

3 子牛（ホルスタイン種、雄3頭/群）にフロルフェニコールを単回経口投与（5又は
4 10 mg/kg体重）し、血漿中のフロルフェニコール濃度をHPLCにより分析した。

5 5 mg投与群ではC_{max}は4.13 µg/mL、T_{max}は1.3時間であり、投与48時間後では検出
6 限界未満（<0.02 µg/mL）の濃度まで減少した。T_{1/2}は4.8時間、AUC（投与から投与
7 後48時間まで）は37.0 µg·hr/mLであった。10 mg投与群ではC_{max}は4.81 µg/mL、T_{max}
8 は2.0時間であり、投与48時間後では検出限界未満の濃度まで減少した。T_{1/2}は3.9 時
9 間、AUC（投与から投与後48時間まで）は52.4 µg·hr/mLであった（表6）。（参照14）

10
11 皮下及び経口投与において、投与量とAUCが比例しないことから、この投与量の
12 範囲内では体内動態は非線形性を示すものと考えられた。

13
14 **d. 静脈内投与**

15 **【肥料・飼料等専門調査会の審議結果を踏まえ、追記予定】牛の静脈内投与試験**

16
17 **② 分布**

18 **a. 筋肉内投与**

19 牛（ホルスタイン種、2頭/時点）におけるフロルフェニコールの単回筋肉内投与（10
20 mg/kg体重）において、投与2及び24時間後の血漿及び組織中分布が調査された。

21 結果を表78に示した。投与2時間後におけるフロルフェニコールの組織中分布は腎
22 臓、胆汁、血漿、小腸、筋肉、肺、肝臓、脂肪の順に高く、腎臓の濃度は血漿の2倍
23 以上を示した。投与24時間後ではこれらの濃度は1/2程度に低下していた。（参照11）

24
25 表78 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回筋肉内投与後のフロルフェニコール及
26 び代謝物の濃度（µg/mL又はµg/g）

試料 (n=2)	フロルフェニコール / 代謝物 ²⁾	投与後時間（時間）	
		2	24
血漿	フロルフェニコール	2.06 ³⁾	0.64
	FFNH ₂	<0.10 ⁴⁾	<0.10
	FFOH	<0.10	<0.10
	FFCOOH	<0.10, 0.33	<0.10
肝臓	フロルフェニコール	1.28	0.43
	FFNH ₂	0.60	0.26
	FFOH	<0.10, 0.32	<0.10
	FFCOOH	1.62	0.49
腎臓	フロルフェニコール	4.89	1.30
	FFNH ₂	0.82	0.41
	FFOH	<0.10	<0.10
	FFCOOH	1.37	0.42
肺	フロルフェニコール	1.36	0.46
	FFNH ₂	0.16	0.14
	FFOH	0.18	<0.10
	FFCOOH	1.45	0.72
小腸	フロルフェニコール	1.74	0.70
	FFNH ₂	<0.10	<0.10

	FFOH	<0.10	<0.10, 0.08
	FFCOOH	0.66	0.30
胆汁	フロルフェニコール	2.64	0.90
	FFNH ₂	<0.10	<0.10
	FFOH	0.15	0.15
	FFCOOH	9.27	<0.10, 9.61
筋肉	フロルフェニコール	1.70	0.50
	FFNH ₂	<0.10	<0.10
	FFOH	<0.10	<0.10
	FFCOOH	<0.10	<0.10
脂肪	フロルフェニコール	0.42	0.25
	FFNH ₂	<0.10	<0.10
	FFOH	<0.10	<0.10
	FFCOOH	0.38	<0.10

- 1) 被験薬：フロロコール200注射液（用量：10 mg/kg体重）
- 2) FFNH₂：フロルフェニコールアミン、FFOH：フロルフェニコールアルコール、FFCOOH：オキサミン酸フロルフェニコール
- 3) 値は2頭の平均値。数値が2つ記載されている場合は、各個体における測定値を示す。
- 4) 検出限界（0.10 µg/mL(又はµg/g)）未満

b. 皮下投与

子牛（ホルスタイン種、体重75～88 kg、雄3頭）にフロルフェニコールを単回皮下投与（40 mg/kg体重）し、投与6時間後における血漿及び組織中のフロルフェニコール及び代謝物の濃度をHPLCにより分析した。

組織中のフロルフェニコールの濃度は、腎臓で最も高く、次いで胆汁で高濃度に認められた。筋肉における濃度は血漿と同等で、小腸、肺、肝臓及び脂肪では血漿よりも低い値を示した（表89）。（参照13）

表89 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回皮下投与6時間後のフロルフェニコール及びその代謝物の濃度（µg/mL又はµg/g）

試料 (n=3)	フロルフェニコール	代謝物 ²⁾		
		FFOH	FFNH ₂	FFCOOH
血漿	3.26 ³⁾	<0.10 ⁴⁾ ～0.31	<0.10～0.42	<0.10～0.14
肝臓	2.06	0.46	0.73	<0.10～0.15
腎臓	7.39	1.36	1.46	0.99
肺	2.41	0.28	0.35	1.21
小腸	2.51	<0.10～0.17	0.23	<0.10～0.11
胆汁	5.12	0.57	0.42	<0.10～0.27
筋肉	3.43	<0.10	0.19	<0.10
脂肪	0.54	<0.10	<0.10	<0.10

- 1) 被験薬：レスフロール（用量：40 mg/kg体重）
- 2) FFOH：フロルフェニコールアルコール、FFNH₂：フロルフェニコールアミン、FFCOOH：オキサミン酸フロルフェニコール
- 3) 値は3頭の平均値又は測定範囲
- 4) 検出限界（0.10 µg/mL(又はµg/g)）未満

c. 経口投与

子牛（ホルスタイン種、雄3頭）にフロルフェニコールを単回経口投与（10 mg/kg

1 体重) し、投与後2時間後における血漿及び組織中のフロルフェニコール及び代謝物
2 の濃度をHPLCにより分析した。

3 組織中のフロルフェニコール濃度は、腎臓で最も高く、次いで胆汁に高濃度で存在
4 した。肝臓、筋肉、肺及び小腸における濃度は、血漿中濃度よりもやや低かった。最
5 も濃度が低かった組織は脂肪で、その濃度は1.28 µg/gであった (表910)。(参照14)

7 表910 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回経口投与2時間後のフロルフェニコール
8 及び代謝物の濃度 (µg/mL又はµg/g)

試料 (n=3)	フロルフェニコール	代謝物 ^{2),3)}		
		FFOH	FFNH ₂	FFCOOH
血漿	5.63	<0.10 ⁴⁾ ~0.15	<0.10~0.51	0.34
肝臓	4.80	<0.10~0.25	0.54	0.47
腎臓	10.37	<0.10~0.17	<0.10~0.16	1.42
肺	4.76	<0.10~0.43	0.29	1.16
小腸	4.55	<0.10	0.16	<0.10~0.14
胆汁	7.36	<0.10~0.32	<0.10~0.96	1.75
筋肉	4.80	<0.10	<0.10	<0.10
脂肪	1.28	<0.10	<0.10	0.25

1) 被験薬：フロロコール2%液 (用量：10 mg/kg体重)

2) FFOH：フロルフェニコールアルコール、FFNH₂：フロルフェニコールアミン、
FFCOOH：オキサミン酸フロルフェニコール

3) 値は3頭の平均値又は測定範囲

4) 検出限界 (0.10 µg/mL(又はµg/g)) 未満

9 ③ 代謝・排泄

10 a. 筋肉内投与

11 牛 (ホルスタイン種、3頭) におけるフロルフェニコールの単回筋肉内 (10 mg/kg
12 体重) 投与において、投与後72時間までに投与量の約76.5%がフロルフェニコール及
13 び代謝物として尿及び糞中に排泄された。そのほとんどは尿中への排泄で、主要なも
14 のはフロルフェニコールであった (表1044)。(参照11)

15
16
17 表1044 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回筋肉内投与後72時間のフロルフェニコ
18 ール及び代謝物の尿中及び糞中排泄率²⁾ (%)

試料 (n=3)	フロルフェニコール	代謝物 ³⁾			計
		FFOH	FFNH ₂	FFCOOH	
尿	48.0	7.5	4.7	14.3	74.5
糞	0.2	0.0	0.3	1.5	2.0
計	48.2	7.5	5.0	15.8	76.5

19 1) 被験薬：フロロコール200注射液 (用量：10 mg/kg体重)

20 2) 分析時の添加回収率による補正值

21 3) FFNH₂：フロルフェニコールアミン、FFOH：フロルフェニコールアルコール、FFCOOH：オキ
22 サミン酸フロルフェニコール

23 b. 皮下投与

24 牛 (ホルスタイン種、体重75.0~88.0 kg、雄3頭) におけるフロルフェニコールを
25

1 単回皮下投与（40 mg/kg体重）後120時間のフロルフェニコール及び代謝物の尿中及
2 び糞中排泄率を表12に示した。

3 投与後120時間までにフロルフェニコール及び代謝物として投与量の35.45%が尿
4 及び糞中に排泄された。そのほとんどは尿中への排泄で、主要なものはフロルフェニ
5 コールであった（表1142）。（参照13）

7 表1142 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回皮下投与後120時間のフロルフェニコ
8 ール及び代謝物の尿中及び糞中排泄率²⁾ (%)

試料	フロルフェニコール	代謝物 ³⁾			計
		FFOH	FFNH ₂	FFCOOH	
尿	23.60 ⁴⁾	1.98	4.56	4.89	35.03
糞	0.15	0.0	0.0	0.27	0.42
計	23.75	1.98	4.56	5.16	35.45

9 1) 被験薬：レスフロール（用量：40 mg/kg体重）

10 2) 分析時の添加回収率による補正值

11 3) FFNH₂：フロルフェニコールアミン、FFOH：フロルフェニコールアルコール、FFCOOH：オ
12 キサミン酸フロルフェニコール

13 4) 値は3頭の平均値

15 c. 経口投与

16 子牛（ホルスタイン種、雄3頭）におけるフロルフェニコールを単回経口投与（5
17 mg/kg体重）後72時間のフロルフェニコール及び代謝物の尿中及び糞中排泄率を表
18 13に示した。

19 投与後72時間までに投与量の89.6%が尿中に排泄された。糞中への排泄量は、投与
20 量の1.9%であった（表1213）。（参照14）

22 表1213 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回経口投与後72時間のフロルフェニコ
23 ール及び代謝物の尿中及び糞中排泄率²⁾ (%)

試料	フロルフェニコール	代謝物 ³⁾			計
		FFOH	FFNH ₂	FFCOOH	
尿	70.4 ⁴⁾	9.3	3.9	5.9	89.6
糞便	0.4	0.5	0.0	1.0	1.9
計	70.8	9.9	3.9	6.9	91.5

24 1) 被験薬：フロロコール2%液（用量：5 mg/kg）

25 2) 分析時の添加回収率による補正值

26 3) FFNH₂：フロルフェニコールアミン、FFOH：フロルフェニコールアルコール、FFCOOH：
27 オキサミン酸フロルフェニコール

28 4) 値は3頭の平均値

30 ④ 残留

31 a. 筋肉内投与

32 (a) 筋肉内投与残留試験 ①

33 子牛（ホルスタイン種、雌3頭/時点）にフロルフェニコールを3日間筋肉内投与（10
34 mg/kg体重/日）し、残留試験が実施された。最終投与1、5、10、20及び30日後の血

1 漿及び組織中のフロロフェニコール濃度を測定した。

2 結果を表14に示した。

3 最終投与1日後の血漿及び組織中濃度は、投与部位筋肉で平均452.83 µg/g、次いで
4 投与部位周辺部筋肉で99.67 µg/gとなり、腎臓で1.27 µg/g、筋肉で0.43 µg/g、小腸
5 で0.39 µg/g、肝臓で0.10~0.43 µg/gであった。脂肪では1例で0.10~0.20 µg/g-
6 あり、2例は検出限界 (0.05 µg/g) 未満であった。最終投与10日後以降は全試料で検
7 出限界未満となった (表1314)。(参照15)

8
9 表1314 牛におけるフロロフェニコール¹⁾3日間筋肉内投与後の組織中フロロフェニ
10 コール濃度 (µg/mL又はµg/g)

試料 (n=3)	最終投与後時間 (日)				
	1	5	10	20	30
血漿	0.45 ²⁾	<0.05 ⁴⁾	<0.05	<0.05	— ⁵⁾
肝臓	0.43, 0.26, 0.10~0.20 ³⁾	<0.05	<0.05	<0.05	—
腎臓	1.27	< 0.05	<0.05	<0.05	—
小腸	0.39	<0.05	<0.05	<0.05	—
筋肉	0.43	< 0.05	<0.05	<0.05	—
投与部位筋肉	452.83	5.88	<0.05	<0.05	—
投与部位周辺 部筋肉	99.67	0.05~0.10, <0.05 (2)	<0.05	<0.05	—
脂肪	0.1~0.2, <0.05 (2)	<0.05	<0.05	<0.05	—

11 1) 被験薬：フロロフェニコール200注射液 (用量：10 mg/kg体重)

12 2) 値は3頭の分析値又は平均値で示し、()内は検体数を示す。

13 3) 0.05 µg/mL (又はµg/g) より大きく、0.2 µg/mL (又はµg/g) よりも小さい阻止円が得られた
14 が、定量性がないと判断されたため範囲で示す。

15 4) 検出限界 (0.05 µg/mL(又はµg/g)) 未満

16 5) 分析せず

17 18 (b) 筋肉内投与残留試験 ②

19 子牛(ホルスタイン種、雌3頭/時点)にフロロフェニコールを3日間筋肉内投与(10
20 mg/kg体重/日)し、残留試験が実施された。最終投与1、5、10、20及び30日後の血
21 漿及び組織中のフロロフェニコール濃度を測定した。

22 結果を表1415に示した。

23 最終投与1日後の組織中濃度は投与部位筋肉で平均262.06 µg/g、次いで投与部位
24 周辺部筋肉で72.44 µg/g、腎臓で1.30 µg/g、筋肉で1.19 µg/g、肝臓で0.34 µg/gであ
25 った。小腸では1例が検出限界 (0.05 µg/g) 未満、2例は0.59 及び1.03 µg/gであり、
26 脂肪では全例が検出限界未満であった。最終投与10日後以降は投与部位筋肉を除く
27 全試料が検出限界未満となった。(参照16)

1 表1415 牛におけるフロルフェニコール¹⁾3日間筋肉内投与後の組織中フロルフェニコ
 2 ール濃度 (µg/mL又はµg/g)

試料 (n=3)	最終投与後時間 (日)				
	1	5	10	20	30
血漿	0.72 ²⁾	0.13	< 0.05 ⁴⁾	< 0.05	< 0.05
肝臓	0.34	0.26, 0.05~0.1 ³⁾ , < 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
腎臓	1.30	0.19, 0.05~0.1 (2)	< 0.05	< 0.05	< 0.05
小腸	1.03, 0.59, < 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	— ⁵⁾
筋肉	1.19	0.20, 0.11, < 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
投与部位筋肉	262.06	9.09	0.43, 0.05~0.1, <0.05	< 0.05	< 0.05
投与部位周辺 部筋肉	72.44	1.01	< 0.05	< 0.05	< 0.05
脂肪	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

- 3 1) 被験薬：フロロコール200注射液（用量：10 mg/kg体重）
 4 2) 値は3頭の分析値又は平均値で示し、() 内は検体数を示す。
 5 3) 0.05 µg/mL (又はµg/g) より大きく、0.2 µg/mL (又はµg/g) よりも小さい阻止円が得られたが、
 6 定量性がないと判断されたため範囲で示す。
 7 4) 検出限界 (0.05 µg/mL(又はµg/g)) 未満
 8 5) 分析せず

9
 10 (c) 筋肉内投与残留試験 ②

11 **【肥料・飼料等専門調査会の審議結果を踏まえ、追記予定】牛の筋肉内投与残留**
 12 **試験**

13
 14 b. 皮下投与

15 (a) 皮下投与残留試験 ①-1

16 子牛（ホルスタイン種、1~2か月齢、雄3頭/時点）にフロルフェニコールを単回
 17 皮下投与（20 mg/kg体重）した残留試験が実施された。投与1、5、30、40及び50
 18 日後の血漿及び組織中のフロルフェニコール濃度を測定した。

19 結果を表1516に示した。投与1日後の血漿及び組織中濃度は、投与部位直下筋肉
 20 で41.44 µg/g、次いで投与部位周辺筋肉で5.60 µg/g、腎臓で1.64 µg/g、血漿で1.42
 21 µg/g、肝臓で1.18 µg/g、筋肉で1.12 µg/g、小腸で0.43 µg/g、脂肪で0.18 µg/gであっ
 22 た。

23 投与5日後に脂肪中濃度が検出限界（0.05 µg/g）未満となり、投与30日後以降に
 24 は全試料が検出限界未満となった。（参照17）

25
 26 表1516 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回皮下投与後の組織中フロルフェ
 27 ニコール濃度 (µg/mL又はµg/g)

試料 (n=3)	投与後時間 (日)				
	1	5	30	40	50

血漿	1.42 ²⁾	0.11	< 0.05 ³⁾	< 0.05	— ⁴⁾
肝臓	1.18	0.08	< 0.05	< 0.05	—
腎臓	1.64	0.13	< 0.05	< 0.05	—
小腸	0.43	0.10	< 0.05	< 0.05	—
筋肉	1.12	0.08	< 0.05	< 0.05	—
投与部位直下筋肉	41.44	2.93	< 0.05	< 0.05	—
投与部位周辺筋肉	5.60	0.30	< 0.05	< 0.05	—
脂肪	0.18	< 0.05	< 0.05	—	—

1) 被験薬：ニューフローール（用量：20 mg/kg体重）

2) 値は3頭の平均値

3) 検出限界（0.05 µg/mL(又はµg/g)）未満

4) 分析せず

(b) 皮下投与残留試験 ①-2

子牛（ホルスタイン種、1～2か月齢、雄3頭/時点）にフロルフェニコールを単回皮下投与（20 mg/kg 体重）し、投与1、5、30、40及び50日後の血漿及び組織中のフロルフェニコール濃度を測定した。

結果を表1617に示した。

投与1日後の血漿及び組織中濃度は、投与部位直下筋肉で平均592 µg/g、次いで投与部位周辺筋肉で143 µg/g、腎臓で2.1 µg/g、肝臓で0.79 µg/g、筋肉で0.78 µg/g、血漿で0.71 µg/g、小腸で0.60 µg/g、脂肪で0.22 µg/gであり、投与5日後においても全試料で検出された。投与30日後では、筋肉（2例）、脂肪及び血漿（各1例）を除いて検出限界（0.05 µg/g）未満となり、投与40日後以降には、全試料が検出限界未満となった。（参照18）

表1617 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回皮下投与後の組織中フロルフェニコール濃度（µg/mL又はµg/g）

試料 (n=3)	投与後時間（日）				
	1	5	30	40	50
血漿	0.71 ²⁾	0.18	0.07, < 0.05 ³⁾ (2)	< 0.05	< 0.05
肝臓	0.79	0.23	< 0.05	< 0.05	— ⁴⁾
腎臓	2.1	0.75	< 0.05	< 0.05	—
小腸	0.60	0.29	< 0.05	< 0.05	< 0.05
筋肉	0.78	0.25	0.11, 0.08, < 0.05 (1)	< 0.05	< 0.05
投与部位直下筋肉	592	1,572	< 0.05	< 0.05	—
投与部位周辺筋肉	143	4.5	< 0.05	< 0.05	—
脂肪	0.22	0.19	0.11, < 0.05 (2)	< 0.05	< 0.05

1) 被験薬：ニューフローール（用量：20 mg/kg体重）

2) 値は分析値又は3頭の平均値で示し、（ ）内は検体数を示す。

3) 検出限界（0.05 µg/mL(又はµg/g)）未満

4) 分析せず

1 (c) 皮下投与残留試験 ②-1

2 子牛（ホルスタイン種、体重65～99 kg、雄4頭/時点）にフロルフェニコールを単
3 回皮下投与（40 mg/kg体重）して、残留試験が実施された。投与1、3、5、10、15、
4 30及び45日後の組織中のフロルフェニコール濃度をバイオオートグラフィーによ
5 り測定した。

6 結果を表18に示した。

7 投与1日後では投与部位筋肉において最も高濃度にフロルフェニコールが残留し
8 ていた。残留濃度は平均2730.66 µg/gであった。その後、残留濃度は時間の経過と
9 ともに減少し、投与30日後では筋肉（1例）、肝臓（1例）、腎臓（2例）、小腸（1例）
10 及び脂肪（1例）に、投与45日後では投与部位筋肉（1例）及び腎臓（1例）にフロ
11 ルフェニコールが検出されたが、それらの検出濃度は、0.06 µg/gであった（表17+8）。

12 （参照19）

13
14 表17+8 牛におけるフロルフェニコール¹⁾単回皮下投与後の組織中フロルフェニコ
15 ル濃度（µg/g）

試料 (n=4)	投与後時間（日）						
	1	3	5	10	15	30	45
肝臓	2.07 ³⁾	1.51	1.83	1.85	<0.05 ⁴⁾ ~0.74	<0.05~0.14	<0.05
腎臓	2.47	3.80	1.47	0.86	0.39	<0.05~0.16	<0.05~0.06
小腸	0.75	2.49	0.57	0.92	0.37	<0.05~0.17	<0.05
筋肉（背最 長筋）	1.52	1.75	0.65	0.28	<0.05~0.14	<0.05~0.17	<0.05
投与部位筋 肉 ²⁾	2730.66	1641.81	650.35	431.69	55.29	<0.05	<0.05~0.06
脂肪	1.86	1.76	0.72	0.40	0.14	<0.05~0.12	<0.05

16 1) 被験薬：レスフロール（用量：40 mg/kg体重）

17 2) 皮下組織を含む。

18 3) 値は4頭の平均値。検出限界（0.05 µg/g）未満の測定値を含むものは測定値の範囲で示す。

19 4) 検出限界（0.05 µg/g）未満

20
21 (d) 皮下投与残留試験 ②-2

22 子牛（ホルスタイン種、体重44.9～76.6 kg、雄4頭/時点）にフロルフェニコール
23 を単回皮下投与（40 mg/kg体重）して、残留試験が実施された。投与1、3、5、10、
24 15、30及び45日後に組織中のフロルフェニコール濃度をバイオオートグラフィーに
25 より測定した。

26 結果を表19に示した。

27 投与1日後では投与部位筋肉において最も高濃度にフロルフェニコールが残留し
28 ていた。残留濃度は平均で96.61 µg/gだった。その後、残留濃度は時間の経過ととも
29 に低下し、投与30日後では投与部位直下筋肉（3例）、筋肉（1例）、腎臓（1例）及
30 び小腸（3例）を除いて検出限界（0.05 µg/g）未満となり、投与45日後では、採取し
31 た全ての組織において検出限界未満となった（表18+9）。（参照20）

1
2
3
4
5

表1819 牛におけるフロルフエニコール¹⁾単回皮下投与後の組織中フロルフエニコール濃度 (µg/g)

試料 (n=4)	投与後時間 (日)						
	1	3	5	10	15	30	45
肝臓	1.83 ³⁾	1.59	0.47	0.23	<0.05 ⁴⁾ ~0.18	<0.05	<0.05
腎臓	7.13	3.30	1.58	0.54	<0.05~0.21	<0.05~0.08	<0.05
小腸	1.82	0.92	0.25	0.26	<0.05~0.19	<0.05~0.13	<0.05
筋肉 (背最長筋)	2.07	1.17	0.22	0.14	<0.05~0.17	<0.05~0.10	<0.05
投与部位筋肉 ²⁾	96.61	80.75	17.76	5.67	1.42	<0.05~0.09	<0.05
脂肪	0.95	0.84	<0.05~0.48	<0.05~0.14	<0.05~0.08	<0.05	<0.05

- 6 1) 被験薬：レスフロール (用量：40 mg/kg体重)
7 2) 皮下組織を含む。
8 3) 値は4頭の平均値。検出限界 (0.05 µg/g) 未満の測定値を含むものは測定値の範囲で示す。
9 4) 検出限界 (0.05 µg/g) 未満

10

11 **c. 経口投与**

12 **(a) 経口投与残留試験 ①**

13 子牛 (ホルスタイン種、体重61.0~80.5 kg、雄4頭/時点) に代用乳に均一に混和
14 したフロルフエニコールを5日間経口投与 (10 mg/kg 体重/日) し、最終投与1、2、
15 3及び4日後の肝臓、腎臓、小腸、筋肉及び脂肪中のフロルフエニコール濃度をバイ
16 オオートグラフィーにより測定した。

17 結果を表20に示した。

18 組織中のフロルフエニコール濃度は、最終投与3日後以降において検出限界 (0.05
19 µg/g) 未満となった (表1920)。(参照21)

20

21 表1920 牛におけるフロルフエニコール¹⁾5日間経口投与後の組織中フロルフエニ
22 コール濃度 (µg/g)

試料 (n=4)	最終投与後時間 (日)			
	1	2	3	4
肝臓	<0.05 ²⁾ ~0.19 ³⁾	<0.05~0.07	<0.05	<0.05
腎臓	<0.05~0.39	<0.05~0.07	<0.05	<0.05
小腸	<0.05~0.19	<0.05~0.11	<0.05	<0.05
筋肉	<0.05~0.38	<0.05~0.07	<0.05	<0.05
脂肪	<0.05	<0.05	— ⁴⁾	—

- 23 1) 被験薬：フロロコール2%液 (用量：10 mg/kg体重/日)
24 2) 検出限界 (0.05 µg/g) 未満

- 3) 値は4頭の平均値。検出限界 (0.05 µg/g) 未満の測定値を含むものは測定値の範囲で示す。
4) 分析せず

(b) 経口投与残留試験 ②

子牛 (ホルスタイン種、体重51~80 kg、雄4頭/時点) に代用乳に均一に混和したフロルフエニコールを5日間で経口投与 (10 mg/kg 体重/日) し、最終投与1、2、3及び4日後の肝臓、腎臓、小腸、筋肉及び脂肪中のフロルフエニコール濃度をバイオオートグラフィフィーにより測定した。

結果を表21に示した。

組織中のフロルフエニコールは、最終投与2日後以降において検出限界 (0.05 µg/g) 未満となった (表2021)。(参照23)–22)

表2021 牛におけるフロルフエニコール¹⁾5日間経口投与後の組織中フロルフエニコール濃度 (µg/g)

試料 (n=4)	最終投与後時間 (日)			
	1	2	3	4
肝臓	<0.05 ²⁾ ~0.18 ³⁾	<0.05	<0.05	— ⁴⁾
腎臓	0.31	<0.05	<0.05	—
小腸	<0.05~0.14	<0.05	<0.05	—
筋肉	0.08	<0.05	<0.05	—
脂肪	<0.05	<0.05	<0.05	—

- 1) 被験薬：フロロコール2%液 (用量：10 mg/kg体重/日)
2) 検出限界 (0.05 µg/g) 未満
3) 値は4頭の平均値又は数値は測定値の範囲で示す。
4) 分析せず

(2) 豚におけるフロルフエニコールの薬物動態⁷⁾

① 吸収

豚 (ランドレース種、平均体重43.9 kg、雄3頭) にフロルフエニコールを単回筋肉内投与 (10 mg/kg体重) した後に経時的に血液を採取し、血漿中のフロルフエニコール濃度をHPLCにより分析した。C_{max}は4.20 µg/mL、T_{max}は1 時間であり、投与24時間後では定量限界 (0.20 µg/mL) 付近の濃度 (0.22 µg/mL) まで減少した。T_{1/2}は5.18時間、AUC (投与から投与後24時間まで) は38.1 µg・hr/mLであった (表2122)。(参照23)

表2122 豚におけるフロルフエニコール¹⁾単回筋肉内投与後の薬物動態パラメータ

⁷⁾ 申請企業から農林水産省への承認申請時は、豚に対して 5~10 mg/kg 体重の用法・用量で承認申請されたことから、薬物動態試験は申請用量の上限値である 10 mg/kg 体重で実施された。しかしながら、最終的に用法・用量は 5 mg/kg 体重として承認され、5 mg/kg 体重の試験は行われなかったことから、10 又は 20 mg/kg 体重のデータを記載する。

投与量 (mg/kg体重)	投与経路	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (時間)	T _{1/2} (時間)	AUC _{0-24 hr} (μg·hr/mL)
10	筋肉内投与	4.2 ²⁾	1.0	5.18	38.1

1) 被験薬：フロロフェニコール100注射液（用量：10 mg/kg体重）

2) 値は3頭の平均値

② 分布

豚（ランドレース種、平均体重30.0 kg、雌3頭/時点）にフロルフェニコールを単回筋肉内投与（10 mg/kg体重）し、投与1及び8時間後の血漿及び組織中のフロルフェニコール及びその代謝物の濃度をHPLCにより測定した。

結果を表223に示した。投与1時間後では、フロルフェニコール濃度は、腎臓が最も高く、次いで胆汁、肝臓、血漿、肺、筋肉、小腸、脂肪の順であった。投与8時間後では、フロルフェニコール濃度は、投与1時間後における組織中濃度の約1/2に減少した（表223）。（参照23）

表223 豚におけるフロルフェニコール¹⁾単回筋肉内投与後のフロルフェニコール及びその代謝物の濃度（μg/mL又はμg/g）

試料 (n=3)	フロルフェニコール / 代謝物 ²⁾	投与後時間（時間）	
		1	8
血漿	フロルフェニコール	5.47 ³⁾	1.95
	FFNH ₂	<0.20 ⁴⁾	<0.20
	FFOH	<0.20	<0.20
	FFCOOH	0.62	<0.20(2), 0.60
肝臓	フロルフェニコール	5.49	3.35
	FFNH ₂	1.19	0.35
	FFOH	<0.20	<0.20
	FFCOOH	2.64	1.48
腎臓	フロルフェニコール	11.42	6.64
	FFNH ₂	1.10	0.81
	FFOH	<0.20	<0.20
	FFCOOH	2.17	1.04
肺	フロルフェニコール	5.22	1.99
	FFNH ₂	0.35	0.20
	FFOH	<0.20	<0.20
	FFCOOH	<0.20, 0.31, 0.28	<0.20(2), 0.17
小腸	フロルフェニコール	1.49	0.82
	FFNH ₂	0.09, <0.20, 0.13	<0.20
	FFOH	<0.20	<0.20
	FFCOOH	<0.20, 0.20, 0.43	<0.20
胆汁	フロルフェニコール	8.76	5.53
	FFNH ₂	<0.20(2), 0.27	0.12, <0.20, 0.18
	FFOH	<0.20	<0.20
	FFCOOH	1.10	<0.20
筋肉	フロルフェニコール	3.71	1.68
	FFNH ₂	<0.20(2), 0.14	<0.20
	FFOH	<0.20	<0.20
	FFCOOH	<0.20	0.33, 0.37, <0.20
脂肪	フロルフェニコール	0.96	0.35
	FFNH ₂	<0.20	<0.20
	FFOH	<0.20	<0.20

	FFCOOH	<0.20	<0.20
--	--------	-------	-------

- 1) 被験薬：フロロコール100注射液（用量：10 mg/kg体重）
 2) FFNH₂：フロルフェニコールアミン、FFOH：フロルフェニコールアルコール、FFCOOH：オキサミン酸フロルフェニコール
 3) 値は3頭の平均値で示し、()内は検体数を示す。数値が2又は3つ記載されている場合は、各個体における測定値を示す。
 4) 検出限界（0.20 µg/mL(又はµg/g)）未満

③ 代謝・排泄

豚（ランドレース種、3頭）にフロルフェニコールを単回筋肉内投与（10 mg/kg体重）し、投与後72時間までに排泄された尿及び糞を採取して、それらに含まれるフロルフェニコールと代謝物をHPLCで測定して、代謝と排泄について検討した。

尿と糞を合わせた総累積排泄率は投与後24時間で56.9%、同48時間で57.7%、同72時間には75.3%であり、主要な排泄経路は尿であった（表2324）。（参照23）

表2324 豚におけるフロルフェニコール¹⁾単回筋肉内投与後72時間のフロルフェニコール及びその代謝物の尿中及び糞中排泄率²⁾ (%)

試料 (n=3)	フロルフェニコール	代謝物 ³⁾			計
		FFOH	FFNH ₂	FFCOOH	
尿	49.3	4.1	0.7	17.3	71.4
糞	0.1	0.3	0.1	3.4	3.9
計	49.4	4.4	0.8	20.7	75.3

- 1) 被験薬：フロロコール100注射液（用量：10 mg/kg体重）
 2) 分析時の添加回収率による補正值
 3) FFNH₂：フロルフェニコールアミン、FFOH：フロルフェニコールアルコール、FFCOOH：オキサミン酸フロルフェニコール

④ 残留

a. 筋肉内投与

(a) 筋肉内投与残留試験 ①

豚（ランドレース種、3頭/時点）にフロルフェニコールを5日間筋肉内投与（10又は20 mg/kg体重/日）し、残留試験が実施された。最終投与3、7、14及び21日後の血漿及び組織中のフロルフェニコール濃度を測定した。

結果を表2425に示した。

10 mg投与群では、最終投与3日後において、血漿の1例で検出限界（0.05 µg/mL）未満ではあるが阻止円が認められたものを除き、全ての組織で検出限界未満であり、最終投与7日後以降は全ての組織で検出限界未満であった。

20 mg投与群では、最終投与3日後において血漿及び腎臓以外の組織では検出限界未満であり、7日後以降は血漿でも検出限界未満であった。その他の組織は最終投与3日後以降検出限界未満であった。（参照24）

表2425 豚におけるフロルフェニコール¹⁾3日間筋肉内投与後の組織中フロルフェニコール濃度（µg/mL又はµg/g）

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

(n=3)	(mg/kg 体重/日)	3	7	14	21
血漿	10	<0.05+ ²⁾ , <0.05 ³⁾ (2) ⁴⁾	<0.05	<0.05	— ⁵⁾
	20	<0.05+ (2), <0.05	<0.05	<0.05	—
肝臓	10	<0.05	<0.05	—	—
	20	<0.05	<0.05	—	—
腎臓	10	<0.05	<0.05	—	—
	20	0.05~0.1 ⁵⁾ , <0.05+(2)	<0.05+ (2), <0.05	<0.05	<0.05
小腸	10	<0.05	<0.05	—	—
	20	<0.05	<0.05	—	—
筋肉	10	<0.05	<0.05	—	—
	20	<0.05	<0.05	—	—
投与部位筋肉	10	<0.05	<0.05	—	—
	20	<0.05	<0.05	—	—
脂肪	10	<0.05	<0.05	—	—
	20	<0.05	<0.05	—	—

1) 被験薬：フロロコール100注射液（用量：10又は20 mg/kg体重/日）

2) 検出限界（血漿：0.05 µg/mL、その他の組織：0.05 µg/g）未満ではあるが、阻止円が認められた。

3) 検出限界（0.05 µg/mL又はµg/g）未満

4) 値は分析値又は平均値で示し、（ ）内は検体数を示す。

5) 分析せず。

(b) 筋肉内投与残留試験 ②

豚（LW系、3頭/時点）にフロルフェニコールを5日間筋肉内投与（10又は20 mg/kg体重/日）し、投与1、3、7、14及び21日後の血清及び組織中のフロルフェニコール濃度を測定した。

結果を表2526に示した。

10 mg投与群では、最終投与1日後の腎臓で0.10~0.24 µg/g、投与部位筋肉で0.10~3.52 µg/g、投与部位周辺部筋肉で0.24 µg/gが検出された。

20 mg投与群では、最終投与1日後の血清及び組織中に残留が観察され、特に投与部位筋肉で高濃度（8.21~192.52 µg/g）であった。両投与群とも、最終投与3日後以降には全ての試料で検出限界（血漿：0.05 µg/mL、その他：0.05 µg/g）未満となった。（参照25）

表2526 豚におけるフロルフェニコール¹⁾3日間連続筋肉内投与後の組織中フロルフェニコール濃度（µg/mL又はµg/g）

試料	投与量 (mg/kg 体重/日)	投与後時間（日）				
		1	3	7	14	21
血清	10	<0.05 ²⁾	<0.05	<0.05	— ⁵⁾	—
	20	0.79, 0.48, <0.05	<0.05	<0.05	—	—
肝臓	10	<0.05	<0.05	<0.05	—	—
	20	0.24, 0.10~0.20 ³⁾ , <0.05	<0.05	<0.05	—	—
腎臓	10	0.24, 0.10~0.20, <0.05	<0.05	<0.05	—	—

	20	0.70, 0.50, 0.10~0.20	<0.05	<0.05	—	—
小腸	10	<0.05	<0.05	<0.05	—	—
	20	0.57, 0.30, <0.05	<0.05	<0.05	—	—
筋肉	10	<0.05	<0.05	<0.05	—	—
	20	0.58, <0.05 (2) ⁴⁾	<0.05	<0.05	—	—
投与部位 筋肉	10	3.52, 0.10~0.20, <0.05	<0.05	<0.05	—	—
	20	192.52, 48.24, 8.21	<0.05	<0.05	—	—
投与部位 周辺 部筋肉	10	0.24, <0.05 (2)	<0.05	<0.05	—	—
	20	2.53, 0.42, 0.10~0.20	<0.05	<0.05	—	—
脂肪	10	<0.05	<0.05	<0.05	—	—
	20	0.10~0.20, <0.05 (2)	<0.05	<0.05	—	—

1) 被験薬：フロロコール100注射液（用量：10又は20 mg/kg体重/日）

2) 検出限界（0.05 µg/mL(又はµg/g)）未満

3) 検出限界より大きく定量限界（0.10 µg/g）未満の阻止円が認められたことを示す。

4) 値は分析値又は平均値で示し、（ ）内は検体数を示す。

5) 分析せず。

(3) フロルフェニコールの代謝物及び抗菌活性

牛及び豚における吸収・分布・代謝・排泄の試験において同定されたフロルフェニコールの代謝物は、フロルフェニコールアミン、フロルフェニコールアルコール及びオキサミン酸フロルフェニコールであり、これらはいずれもほとんど抗菌活性を示さないことが確認されている（表2627）。（参照26、27）

表2627 フロルフェニコール及びその代謝物の抗菌活性

菌種名	菌株名	MIC (µg/mL)			
		フロルフェニコール	代謝物 ¹⁾		
			FFNH ₂	FFOH	FFCOOH
<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209P	3.13	>100	50	>100
<i>Bacillus subtilis</i>	PC1 219	1.56	>100	100	>100
<i>Escherichia coli</i>	No.22	6.25	100	100	>100
<i>Salmonella</i> Typhimurium	6466	6.25	100	100	>100
<i>Streptococcus agalactiae</i>	KTI ²⁾	1.56	100	25	>100
<i>Pasteurella multocida</i>	380	0.78	100	12.5	>100
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	ATCC4356	6.25	>100	>100	>100
<i>Bacteroides fragillis</i>	ATCC2509	1.56	100	50	>100

1) FFNH₂：フロルフェニコールアミン、FFOH：フロルフェニコールアルコール、FFCOOH：オキサミン酸フロルフェニコール

2) FFCOOHのみ。その他の代謝物での菌株名は不明。

2. 手アンフェニコール系抗菌性物質におけるフロルフェニコールの抗菌活性の作用機序

手アンフェニコール系クロラムフェニコール系抗菌性物質であるフロルフェニコールの作用機序は静菌的であり、細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットに結合することにより、ペプチド転移酵素活性を阻害し、タンパク質合成を阻害する。（参照28～30）

3. **チアンフェニコール及びフロルフェニコール等の抗菌スペクトル及び感受性分布**

(1) 抗菌スペクトル

フロルフェニコールは構造的、作用的にクロラムフェニコールと類似しており、広い抗菌スペクトルを有する。(参照31) 28~30)

フロルフェニコールのグラム陽性菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は0.78~6.25 µg/mLと比較的強い抗菌力を示し、グラム陰性菌に対しては、0.39~50 µg/mLと幅広いMICであり、グラム陽性及び陰性の嫌気性菌に対しては、0.39~6.25 µg/mLと比較的強い抗菌力を示した (表2728)。(参照32~35)

表2728 フロルフェニコールの抗菌スペクトル

菌名	菌株名	MIC又はMIC範囲 (µg/mL)
グラム陽性菌		
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	267	0.78
<i>A. pyogenes</i>	312	0.78
<i>Bacillus subtilis</i>	PCI 219	1.56
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 19433	3.13
<i>Enterococcus faecium</i>	IFO 3128	3.13
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	A	6.25
<i>E. rhusiopathiae</i>	B	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209P	3.13
<i>S. aureus</i>	1840	3.13
<i>S. aureus</i>	1-F-12-C	3.13
<i>S. aureus</i>	D-30-1	3.13
<i>S. aureus</i>	308A-1	3.13
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	IFO 3762	1.56
<i>S. epidermidis</i>	IFP 12993	3.13
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1-F-15-D	3.13
<i>Streptococcus agalactiae</i>	— ¹⁾	1.56
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	— ¹⁾	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i>	E-14	1.56
<i>Streptococcus uberis</i>	— ¹⁾	1.56
グラム陰性菌		
<i>Acinetobacter anitratus</i>	TN 1140	>100
<i>Acinetobacter</i> ²⁾	— ³⁾	3.1~>200 ⁴⁾
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	S-4651	12.5
<i>B. bronchiseptica</i>	Sagami	12.5
<i>Citrobacter freundii</i>	TN 518	12.5
<i>Enterobacter cloacae</i>	B 176	25
<i>Escherichia coli</i>	NIHJ JC-2	12.5
<i>E. coli</i>	TN 659	12.5
<i>E. coli</i>	O-26	12.5
<i>E. coli</i>	O-139	6.25
<i>E. coli</i>	103	12.5
<i>E. coli</i>	No. 22	12.5
<i>E. coli</i>	No. 71	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	B 175	6.25

<i>K. pneumoniae</i>	B 207	12.5
<i>Pasteurella multocida</i>	380	0.78
<i>P. multocida</i>	7517	0.39
<i>P. multocida</i>	P 1059	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Kanagawa	>100
<i>P. aeruginosa</i>	ATCC 27853	>32 ⁴⁾
<i>P. aeruginosa</i>	— ⁵⁾	1.0~>64 ⁶⁾
<i>P. aeruginosa</i>	— ⁷⁾	12.5~>200 ⁴⁾
<i>Proteus vulgaris</i>	IFO 3849 3988	6.25
<i>P. vulgaris</i>	B 174	3.13
<i>Proteus mirabilis</i>	IFO 3849	12.5
<i>P. mirabilis</i>	B 221	6.25
<i>Proteus morgani</i>	IFO 3168	12.5
<i>Salmonella</i> Enteritidis	414	6.25
<i>Salmonella</i> Pullorum	1064	6.25
<i>Salmonella</i> Typhimurium	6466	6.25
<i>S. Typhimurium</i>	10	12.5
<i>S. Typhimurium</i>	1	6.25
<i>Serratia marcescens</i>	IFO 12648	25
<i>S. marcescens</i>	B 205	50
<i>Serratia liquefaciens</i>	B 187	50
偏性嫌気性菌		
<i>Bacteroides fragilis</i> ss <i>fragilis</i>	ATCC 2509	1.56
<i>Bacteroides fragilis</i> ss <i>vulgatus</i>	ATCC 8482	0.78
<i>Bacteroides fragilis</i> ss <i>thetaiota</i> micron	H-5	3.13
<i>Bacteroides hypermegas</i>	1108	0.78
<i>Bacteroides ruminicola</i>	56021	0.78
<i>Bifidobacterium thermophilum</i>	PNA-24	1.56
<i>Clostridium perfringens</i>	PB6K	1.56
<i>Eubacterium lentum</i>	Beerens 515	3.13
<i>Fusobacterium mortiferum</i>	15	0.39
<i>Fusobacterium necrophorm</i>	Fn-45	0.39
<i>Fusobacterium varium</i>	ATCC 8501	0.39
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	ATCC 4356	6.25
<i>Lactobacillus fermentum</i>	III-XVII-J	6.25
<i>Lactobacillus salivarius</i>	ATCC 11742	3.13
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	B-30	1.56
<i>Propionibacterium acnes</i>	ATCC11828	0.78

1) 菌株名不明

2) 菌種不明

3) ヒト臨床由来13株

4) MIC₅₀ : >200、MIC₉₀ : >200

5) 七面鳥由来28株

6) MIC₅₀ : >64、MIC₉₀ : >64

7) ヒト臨床由来10株

8)

9 (2) 家畜の病原菌に対するフロルフェニコール等のMIC分布

10 ① 国内の牛由来病原菌に対するフロルフェニコール等のMIC分布

11 細菌性肺炎罹患牛又は呼吸器症状を呈する牛から分離された病原菌に対するフロル

1 フェニコール及びチアンフェニコールのMICを示した (表2829)。(参照36)

2

3 表2829 牛の病原菌に対するフロルフェニコール及びチアンフェニコールのMIC

菌種	分離年	薬剤	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Mannheimia haemolytica</i>	1983-1992	フロルフェニコール	98	0.78	1.56
		チアンフェニコール		1.56	3.13
	2002	フロルフェニコール	27	0.78	0.78
		チアンフェニコール		0.78	1.56
2006	フロルフェニコール	35	1	1	
	2007	フロルフェニコール	10	1	1
<i>Pasteurella multocida</i>	1983-1992	フロルフェニコール	39	0.39	0.39
		チアンフェニコール		0.3978	0.78
	2002	フロルフェニコール	79	0.39	0.39
		チアンフェニコール		0.7839	100
2006	フロルフェニコール	107	0.5	1	
	2007	フロルフェニコール	118	0.5	1

4

5 2004～2012年に、臨床的に健康な1～11か月齢の牛の鼻汁から分離された病原菌に
 6 対するフロルフェニコールのMICを示した (表29)。(参照84) [概要書 P10-5]

7

8 表29 臨床的に健康な牛由来の病原菌に対するフロルフェニコールのMIC

分離菌	項目	年度								
		2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<i>Pasteurella multocida</i>	菌株数	123	90	140	166	76	78	62	52	43
	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	0.25 ～1	0.063 ～0.5	0.125 ～1	0.063 ～1	0.25 ～1	\leq 0.125 ～1	0.25 ～1	0.25 ～0.5	\leq 0.125 ～1
	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1
<i>Mannheimia haemolytica</i>	菌株数	46	39	50	39	10	7	12	9	12
	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	0.5～ 1	0.5～ 1	0.5～ 1	0.25 ～1	0.25 ～2	0.25 ～1	0.5～ 1	0.25 ～1	0.5～ 1
	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	1	0.5	0.5	1	NA	NA	1	NA	1
	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	1	1	1	1	NA	NA	1	NA	1
<i>Mycoplasma bovis</i>	菌株数	49	62	59	61	45	36	21	12	22
	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	4～8	4～8	4～8	2～ 16	6.25 ～ 12.5	6.25 ～ 12.5	3.13 ～ 12.5	1.56 ～ 6.25	1.56 ～ 12.5
	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	8	8	8	8	6.25	6.25	6.25	6.25	6.25
	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	8	8	8	8	6.25	12.5	12.5	6.25	12.5
<i>Ureaplasma</i>	菌株数	0	0	0	0	24	48	0	0	0

<i>diversum</i> <i>Histophilus</i> <i>somni</i>	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	=	=	=	=	0.39 ~ 12.5	0.78 ~ 12.5	=	=	=
	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	=	=	=	=	6.25	3.13	=	=	=
	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	=	=	=	=	12.5	6.25	=	=	=

1 —：検査せず。

2 NA：菌株数が10株以下のため、MIC₅₀及びMIC₉₀の記載は省略した。

3

4 ② 国内の豚由来病原菌に対するフロルフェニコール等のMIC分布

5 豚由来の病原菌に対するフロルフェニコール及びチアンフェニコールのMICを示
6 した（表30）。（参照37、38）

7

8 表30 豚の病原菌に対するフロルフェニコール及びチアンフェニコールのMIC

菌種	分離年	薬剤	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1989- 1993	フロルフェニコール チアンフェニコール	107	0.39 100	0.78 >100
	2008	フロルフェニコール チアンフェニコール	14	0.5 4	0.5 512
<i>Pasteurella multocida</i>	2008	フロルフェニコール チアンフェニコール	12	0.5 4	0.5 64

9

10 ③ 海外の牛及び豚由来病原菌に対するフロルフェニコール等のMIC分布

11 1983～1985年にイスラエルにおいて肺炎及び下痢の臨床症状を呈した牛並びに突
12 然死した牛から分離された病原菌に対するフロルフェニコール、チアンフェニコール
13 及びクロラムフェニコールのMICを示した（表31）。（参照39）

14

15 表31 牛の病原菌に対するフロルフェニコール、チアンフェニコール及びクロラムフ
16 ェニコールのMIC

菌種	薬剤	株数	MIC範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Pasteurella multocida</i>	フロルフェニコール	28	$\leq 0.78 \sim 1.56$	≤ 0.78	≤ 0.78
	チアンフェニコール		$\leq 0.78 \sim >100$	≤ 0.78	50.0
	クロラムフェニコール		$\leq 0.78 \sim 1.56$	≤ 0.78	≤ 0.78
<i>Mannheimia haemolytica</i>	フロルフェニコール	6	$\leq 0.78 \sim 25.0$	≤ 0.78	≤ 0.78
	チアンフェニコール		$\leq 0.78 \sim >100$	≤ 0.78	100.0
	クロラムフェニコール		$\leq 0.78 \sim 25.0$	NA	NA

17 NA：菌株数が10株以下のため、MIC₅₀、MIC₉₀及び耐性率の記載は省略した。

18

19 2007年～2012年にヨーロッパ州において牛及び豚から分離された病原菌に対す
20 るフロルフェニコールのMICを表32に示した。（参照40）

1
2

表32 牛及び豚の病原菌に対するフロルフェニコールのMIC

動物種	菌種	株数	MIC範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)
牛	グラム陰性菌				
	<i>Mannheimia haemolytica</i> ¹⁾	149	0.5~4	1	1
	<i>Pasteurella multocida</i> ¹⁾	134	0.25~1	0.5	0.5
豚	グラム陰性菌				
	<i>Pasteurella multocida</i> ¹⁾	152	0.25~32	0.5	0.5
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i> ¹⁾	157	0.12~16	0.25	0.5
	グラム陽性菌				
	<i>Streptococcus suis</i> ²⁾	151	0.5~4	2	2
	<i>Haemophilus parasuis</i> ¹⁾	68	0.12~0.5	0.25	0.5

3 1) 呼吸器症状を呈した牛又は豚から分離
4 2) 呼吸器症状又は髄膜炎を呈した豚から分離

5

6 (3) 食品媒介性病原菌及び指標細菌に対するクロラムフェニコールのMIC分布

7 評価対象動物用医薬品の対象動物は牛及び豚であり、それらに由来する主な食品媒
8 介性病原細菌として、グラム陰性菌であるサルモネラ及びカンピロバクターがあ
9 る。

10 また、薬剤感受性の指標細菌として重要な菌種はグラム陰性菌である大腸菌及びグ
11 ラム陽性菌である腸球菌である。

12

13 ① 国内の家畜由来細菌に対するクロラムフェニコールのMIC分布

14 国内では、JVARMにおける家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査において、これら
15 の細菌食品媒介病原菌及び指標細菌並びに黄色ブドウ球菌に対するクロラムフェニ
16 コールのMICが調査されている(表33~37)。(参照41、85) [動薬検_2015-2016]

17

18 表33 牛及び豚由来サルモネラに対するクロラムフェニコールのMIC及び耐性率(2002
19 ~20132015年)

調査年	牛					豚				
	調査株数	MIC範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	耐性率 ¹⁾ (%)	調査株数	MIC範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	耐性率 ¹⁾ (%)
2002	2	0.5	NA0.5	NA0.5	NA0	2	256	NA256	NA256	NA100.0
2003	0	— ²⁾	—	—	—	4	4	NA4	NA4	NA0.0
2004	0	—	—	—	—	8	1~128	NA4	NA128	NA25.0
2005	0	—	—	—	—	6	2~512	NA8	NA512	NA33.3
2006	0	—	—	—	—	9	4~16	NA8	NA16	NA0.0
2007	1	—	—	—	—	7	4~8	NA4	NA8	NA0.0
2008 ³⁾	73	4~512	8	512	21.9	92	1~512	8	512	26.1
2009	84	4~512	8	8	2.4	22	2~512	8	256	27.3
2010	94	4~>128	8	>128	25.5	59	4~>128	8	16	6.8
2011	50	4~>128	8	>128	14.0	63	2~>128	4	128	12.7
2012	82	4~>128	16	>128	12.2	83	4~>128	8	>128	13.3
2013	56	4~>128	8	128	10.7	60	4~>128	8	64	11.7

2014	63	8~>128	8	>128	17.5	58	4~>128	8	>128	25.9
2015	76	4~>128	8	>128	22.4	49	2~>128	8	128	12.2

1) ブレイクポイント：32 µg/mL

2) 測定せず

3) 2008年以降は病性鑑定材料由来分離株

NA：菌株数が10株以下のため、MIC₅₀、MIC₉₀及び耐性率の記載は省略した。

表34 牛及び豚由来*Campylobacter jejuni*及び*Campylobacter coli*に対するクロラムフェニコールのMIC及び耐性率（2002～20132015年）

調査年	牛					豚				
	調査株数	MIC範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性率 ¹⁾ (%)	調査株数	MIC範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性率 ¹⁾ (%)
2002	27	2~8	4	8	0	37	2~64	8	64	35.1
2003	36	2~32	4	4	5.6	86	2~64	4	32	22.1
2004	37	0.5~128	2	32	13.5	72	1~64	4	32	26.4
2005	12	1~32	2	4	8.3	51	1~64	4	16	13.7
2006	4	0.25~2	NA0.25	NA2	NA0	28	1~64	4	32	42.9
2007	27	2~128	2	64	11.1	64	2~64	8	64	46.9
2008	36	1~16	2	8	2.8	42	2~64	4	64	28.6
2009	51	0.5~8	2	4	0.0	62	1~64	4	32	29.0
2010	54	0.5~4	1	2	0.0	62	1~64	2	32	21.0
2011	60	0.25~32	1	2	3.3	46	0.5~64	2	32	17.4
2012	52	0.5~4	1	4	0.0	60	0.25~64	4	32	28.3
2013	75	0.5~32	1	2	2.7	44	1~64	2	32	18.2
2014	66	0.12~64	1	4	6.1	60	1~64	2	32	16.7
2015	106	0.5~4	2	4	0.0	38	1~8	2	4	0.0

1) ブレイクポイント：16 µg/mL

NA：菌株数が10株以下のため、MIC₅₀、MIC₉₀及び耐性率の記載は省略した。

表35 大腸菌に対するクロラムフェニコールのMIC及び耐性率（2002～20132015年）

調査年	牛					豚				
	調査株数	MIC範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性率 ¹⁾ (%)	調査株数	MIC範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性率 ¹⁾ (%)
2002	179	4~512	8	16	2.8	136	4~512	8	128	16.9
2003	133	2~512	8	8	2.3	121	2~512	8	256	25.6
2004	124	2~512	8	8	4.0	136	2~512	8	256	21.3
2005	138	2~512	8	8	7.2	152	2~512	8	512	24.3
2006	149	1~256	8	8	2.0	126	1~512	8	64	13.5
2007	130	2~256	8	16	3.8	106	2~512	8	128	17.0
2008	289	0.13~>512	8	8	1.4	144	2~512	8	256	23.6
2009	265	1~256	8	16	6.4	138	2~512	8	256	26.1
2010	293	1~128	8	8	3.4	140	1~>128	8	128	25.0

2011	273	1~128	8	8	2.9	145	2~>128	8	64	18.6
2012	299	2~>128	8	8	3.3	143	4~>128	8	128	26.6
2013	240	2~>128	8	8	4.6	132	2~>128	8	128	22.0
<u>2014</u>	<u>284</u>	<u>2~>128</u>	<u>8</u>	<u>8</u>	<u>2.5</u>	<u>134</u>	<u>2~>128</u>	<u>8</u>	<u>128</u>	<u>25.4</u>
<u>2015</u>	<u>216</u>	<u>2~>128</u>	<u>8</u>	<u>8</u>	<u>3.7</u>	<u>107</u>	<u>2~>128</u>	<u>8</u>	<u>128</u>	<u>25.2</u>

1) ブレイクポイント：32 µg/mL

表36 腸球菌に対するクロラムフェニコールのMIC及び耐性率 (2002~~~2013~~2015年)

調査年	牛					豚				
	調査株数	MIC範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性率 ¹⁾ (%)	調査株数	MIC範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性率 ¹⁾ (%)
2002	27	4~32	4	8	7.4	59	2~128	8	128	33.9
2003	21	1~8	4	8	0	56	1~128	16	64	53.6
2004	132	2~32	4	8	1.5	138	2~128	8	32	10.1
2005	176	2~64	4	8	1.7	128	2~128	8	32	10.2
2006	108	1~16	4	16	0	103	1~128	8	32	13.6
2007	102	2~16	8	8	0	97	2~128	8	32	19.6
2008	264	2~32	4	8	0.8	116	4~128	8	32	11.2
2009	251	2~16	4	4	0	100	2~128	4	16	8.0
2010	280	2~16	4	8	0	120	2~128	8	64	20.0
2011	247	2~32	4	8	1.2	104	4~256	8	32	12.5
2012	274	2~8	4	8	0	126	2~>512	4	128	19.8
2013	241	2~8	4	8	0	111	4~128	8	16	9.9
<u>2014</u>	<u>290</u>	<u>4~128</u>	<u>8</u>	<u>8</u>	<u>0.7</u>	<u>140</u>	<u>2~128</u>	<u>8</u>	<u>32</u>	<u>11.4</u>
<u>2015</u>	<u>220</u>	<u>4~32</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>0.5</u>	<u>100</u>	<u>2~256</u>	<u>4</u>	<u>32</u>	<u>10.0</u>

1) ブレイクポイント：32 µg/mL (2003年は16 µg/mL)

表37 病畜由来の黄色ブドウ球菌に対するクロラムフェニコールのMIC及び耐性率 (2015~2016年)

調査年	牛					豚				
	調査株数	MIC範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性率 ¹⁾ (%)	調査株数	MIC範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性率 ¹⁾ (%)
<u>2015</u>	<u>75</u>	<u>2~64</u>	<u>8</u>	<u>16</u>	<u>1.3</u>	<u>2</u>	<u>4~64</u>	<u>NA</u>	<u>NA</u>	<u>NA</u>
<u>2016</u>	<u>141</u>	<u>4~16</u>	<u>8</u>	<u>16</u>	<u>0.0</u>	<u>45</u>	<u>4~128</u>	<u>16</u>	<u>64</u>	<u>22.2</u>

1) ブレイクポイント：32 µg/mL

NA：菌株数が10株以下のため、MIC₅₀、MIC₉₀及び耐性率の記載は省略した。

② 海外の牛豚由来細菌に対するフロルフェニコール等のMIC分布

1983~1985年にイスラエルにおいて肺炎又は下痢の臨床症状を呈した牛及び突然死した牛から分離された大腸菌及び*Salmonella* spp.並びに乳房炎罹患牛の乳から分離した*Streptococcus* spp.に対するフロルフェニコール及びクロラムフェニコールの抗菌活性を表3837に示した。(参照39)

表3837 牛から分離された各種細菌に対するフロルフェニコール及びクロラムフェ

1

ニコールのMIC

菌種	薬剤	株数	MIC範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
グラム陰性菌 ¹⁾					
<i>Escherichia coli</i>	フロルフェニコール	141	$\leq 0.78 \sim 12.5$	3.12	6.25
	クロラムフェニコール		$\leq 0.78 \sim > 100$	50.0	>100
<i>Salmonella</i> spp.	フロルフェニコール	179	1.56~25	3.12	6.25
	クロラムフェニコール		$< 0.78 \sim > 100$	1.56	>100
グラム陽性菌 ²⁾					
<i>Streptococcus agalactiae</i>	フロルフェニコール	6	0.78~1.56	NA 1.56	NA 1.56
	クロラムフェニコール		0.78~1.56	NA 1.56	NA 1.56
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	フロルフェニコール	8	≤ 0.19	NA <0.1 9	NA <0.1 9
	クロラムフェニコール		≤ 0.19	NA <0.1 9	NA <0.1 9
<i>Streptococcus uberis</i>	フロルフェニコール	12	$\leq 0.19 \sim 1.56$	≤ 0.19	1.56
	クロラムフェニコール		$\leq 0.19 \sim 1.56$	≤ 0.19	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i>	フロルフェニコール	99	1.56~25.0	3.12	6.25
	クロラムフェニコール		0.78~25.0	3.12	6.25

2

1) 肺炎、下痢の臨床症状を呈した牛及び死亡牛由来分離株

3

2) 乳房炎罹患牛の乳由来分離株

4

NA: 菌株数が10株以下のため、MIC₅₀、MIC₉₀及び耐性率の記載は省略した。

5

6

7

(4) フロルフェニコールの使用に伴う MIC 分布の変化

8

2015~2016年に、発熱を伴う細菌性肺炎に罹患した牛から、フロルフェニコールの投与開始日及び投与後4日に分離された病原菌に対するフロルフェニコールのMICを表39に示した。(参照84) [概要書_P14-12~P14-13]

9

10

11

12

表39 細菌性肺炎の牛由来の病原菌に対するフロルフェニコールのMIC

菌種	分離日	株数	MIC範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
<i>Mannheimia haemolytica</i>	投与開始日	24	0.5~2	1	2
	投与後4日	9	1~2	NA	NA
<i>Pasteurella multocida</i>	投与開始日	52	0.25~1	0.5	1
	投与後4日	20	0.5	0.5	0.5
<i>Mycoplasma bovis</i>	投与開始日	29	2~8	4	8
	投与後4日	17	4~8	8	8
<i>Histophilus somni</i>	投与開始日	3	0.5~1	NA	NA
	投与後4日	0	—	—	—
<i>Ureaplasma diversum</i>	投与開始日	14	2~8	NA	NA
	投与後4日	5	2~4	NA	NA

13

NA: 菌株数が10株未満のため、MIC₅₀及びMIC₉₀の記載は省略した。

14

15

16

2001~2008年に欧州において牛から分離された病原菌に対するフロルフェニコールのMICを表40に示した。(参照84、86~92) [概要書_P10-3~P10-5] [添付資料 10-①、

1
2
3

②、⑥] [Catry 2005 MDR] [Priebe 2003 AAC] [Kehrenberg 2004 JAC] [Aarestrup 2004 VM]

表40 牛の病原菌に対するフロルフェニコールのMIC

菌種	分離国	分離年	菌株数	MIC (µg/mL)			参照文献
				範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
<i>Pasteurella multocida</i>	ベルギー	2001~ 2005	19	0.06~0.5	0.25	0.5	(参照8685) [添付資料 10-①]
	ベルギー	2006~ 2008	29	0.25~0.5	0.5	0.5	(参照8685) [添付資料 10-①]
	欧州7か 国*1	2004~ 2008	74	0.062~16	0.5	0.5	(参照8786) [添付資料 10-②]
	ベルギー	2002~ 2003	152	0.125~1	0.5	0.5	(参照8887) [Catry 2005 MDR]
	オランダ	2008	26	0.25~16	1	1	(参照8988) [添付資料 10-⑥]
	ドイツ	2000~ 2001	122	0.12~1	0.25	0.5	(参照9089) [Priebe 2003 AAC]
	ドイツ	2002~ 2003	95	0.12~1	0.25	0.5	(参照9190) [Kehrenberg 2004 JAC]
<i>Mannheimia haemolytica</i>	ベルギー	2001~ 2005	19	0.25~2	1	2	(参照8685) [添付資料 10-①]
	ベルギー	2006~ 2008	30	0.5~8	1	1	(参照8685) [添付資料 10-①]
	欧州4か 国*2	2004~ 2008	71	0.062~8	0.5	1	(参照87参照86) [添付資料 10-②]
	ベルギー	2002~ 2003	15	0.25~1	1	1	(参照8887) [Catry 2005 MDR]
	オランダ	2008	31	0.5~2	1	1	(参照8988) [添付資料 10-⑥]
	ドイツ	2000~ 2001	118	0.25~2	1	0.2	(参照9089) [Priebe 2003 AAC]
	ドイツ	2002~ 2003	98	0.12~2	0.5	1	(参照9190) [Kehrenberg 2004 JAC]
<i>Histophilus somni</i>	ベルギー	2001~ 2005	5	0.25~0.5	NA	NA	(参照8685) [添付資料 10-①]
	スペイン	2004~ 2008	13	0.25~1	0.5	0.5	(参照8786) [添付資料 10-②]
	デンマー ク	1990~ 2002	80	0.125~ 0.25	0.25	0.25	(参照9294) [Aarestrup 2004 VM]

4 *1: フランス、スペイン、ドイツ、アイルランド、イギリス、オランダ、ベルギー

*2: フランス、スペイン、ドイツ、アイルランド

NA: 菌株数が10株以下のため、MIC₅₀及びMIC₉₀の記載は省略した。

4. 交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性

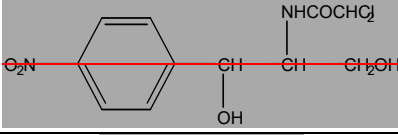
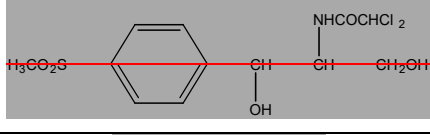
フロルフェニコールと化学構造が類似する抗菌性物質としてクロラムフェニコール及びチアンフェニコールがあげられる。それらの構造式等について表 38 に示した。
(参照 42)

フロルフェニコールは動物用医薬品であり、ヒト用医薬品としては使用されていない。クロラムフェニコール及びチアンフェニコールは、表 38 に示すようにフロルフェニコールと化学構造が類似しており、またクロラムフェニコールアセチル転移酵素 (CAT) によりチアンフェニコールも不活化されるため、クロラムフェニコールとチアンフェニコールとの間には、交差耐性がみられる。(参照 31)

クロラムフェニコールは、グラム陽性菌、グラム陰性の球菌及び桿菌 (嫌気性菌を含む)、リケッチア、マイコプラズマ、クラミジア並びにクラミドフィラに対し広い抗菌スペクトルを有する。ヒト医療においてクロラムフェニコールは、皮膚感染症、敗血症、肺炎等を適応症とし、クロラムフェニコール感受性を保持する数種の多剤耐性病原体による重篤な感染症に有効であるとされている。また、髄膜炎菌による成人細菌性髄膜炎及び腸チフス・パラチフスでは推奨薬とされている。(参照 31、43、44) しかし、クロラムフェニコールは骨髄毒性があること、代用抗菌性物質が利用可能であること及び耐性発現があることから、1970年代以降、使用が厳しく制約されるようになり、その使用量及び使用頻度は大きく減少し、ヒト用医薬品としては、もはやいかなる感染症においても選択薬ではないとされている。(参照 31、43、45)

チアンフェニコールは、国内で動物用医薬品として牛、豚及び鶏の細菌性呼吸器感染症の他、魚病にも使用されている。ヒト用医薬品としては過去において尿路感染症等の治療に使用されていたが、現在では生産が中止されている。(参照 46) 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 (平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定 (平成 26 年 3 月 31 日 最終改正)) において、クロラムフェニコール系に属するものは、「II: 高度に重要 (当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合に、有効な代替薬があるが、その数が III にランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない場合。)」としてランク付けされている。(参照 47)

表38 ヒト用クロラムフェニコール及びチアンフェニコールの概要

一般名	クロラムフェニコール	チアンフェニコール
構造式		
分子式	$C_{14}H_{12}Cl_2N_2O_5$	$C_{12}H_{10}Cl_2NO_5S$
適応症	表在性皮膚感染症、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス 等	(現在は生産されていない)

4.5. チアンフェニコール系クロラムフェニコール系抗菌性物質に対する薬剤耐性機序菌、及び薬剤耐性決定因子の耐性機序及び遺伝学的情報

(1) 耐性の基本的機序

フロルフェニコールに対する主な耐性機序は、排泄ポンプによる菌体外への能動排出である。（参照65～67、93-48） [Kehrenberg_2004_AAC] [Liu_2012_JAC] [Schwarz_2004_FEMS Microbiol Rev] [Arcangioli_1999_FEMS Microbiol Lett]。また、近年、標的部位の構造変化による耐性機序として、①外因性の23S rRNAのメチル基転移酵素をコードする外因性のcfr遺伝子を獲得するもの及び②内因性の23S rRNAの塩基置換が報告されている。（参照49～53、94） [Long_2006_AAC] [Zhang_2015_AAC] [Li_2011_JAC] [Ma_2014_PLoS One] [Li_2010_FEMS Microbiol Lett] [Kehrenberg_2005_Mol Microbiol]。さらに、外因性のリボソーム保護作用を持つ遺伝子（optrA及びpoxtA遺伝子）も報告されている。（参照95～98-92～95） [Sharkey_2016_mBio] [Sharkey_2018_ACS Infect Dis] [Wang_2018_Molecules] [Antonelli_2018_JAC]

一方で、同系統のクロラムフェニコール及びチアンフェニコールに対する耐性の基本的機序は、クロラムフェニコールアセチル転移酵素（CAT）によるクロラムフェニコールの第3位炭素の水酸基がアセチル化される薬剤不活化作用及び排泄ポンプ（CmlA他）による薬剤の排出である。（参照48、54、55）

(2) 耐性遺伝子及び交差耐性

① フロルフェニコール及びクロラムフェニコール系抗菌性物質の耐性遺伝子

フロルフェニコール耐性を引き起こすことが認められている薬剤耐性遺伝子の検討結果を表4139に示した。構成性構成的に発現されるfloR遺伝子を有する細菌はフロルフェニコールに耐性を示し、大腸菌等では染色体及びプラスミド、Salmonella Typhimurium DT104及びVibrio choleraeでは染色体に存在する。（参照56～6444）豚から分離されたStenotrophomonas maltophilia多剤耐性株の染色体ゲノム上の多剤耐性領域に荒川専門委員指摘関係、他のFloRと84.1～91.8%の相同性を示すタンパク質をコードするfloRv遺伝子が報告されている。（参照9996） [He_2015_JAC]

この他ほかに、フロルフェニコールに対する薬剤排出タンパクをコードする遺伝子として、*Staphylococcus lentus*のプラスミド（伝達性不明）上にfexA遺伝子並びに豚から分離した*Enterococcus faecium*及び*Enterococcus hirae*が保有する非伝達性プラスミド上にfexB遺伝子が報告されている。（参照65、66）

floR及びfexA遺伝子を保有する細菌は、クロラムフェニコールに対しても耐性を示すことが報告されている。（参照57～59、61～63、65）

Staphylococcus aureusでは、Cfrはまた、23S rRNAのA2053をメチル化することによりクロラムフェニコール耐性を付与し、同時にフロルフェニコールやリネゾリドに対する耐性も付与する遺伝子として、Staphylococcus aureus、大腸菌等のプラスミド上にcfr遺伝子が報告されている（参照49、50、94） [Long_2006_AAC] [Zhang_2015_AAC] [Kehrenberg_2005_Mol Microbiol]。なお、Cfrはリネゾリドと同じオキサゾリジノン系抗菌薬であるデジゾリドに対する耐性は付与しない。（参照100xx） [Shaw_2008_AAC] Cfrには配列の相同性に基づいて2種のバリエーションが見いだされて

1 いる。*cfr(B)*遺伝子は*Clostridioides difficile*、*Enterococcus faecalis*及び*E. faecium*
 2 のプラスミド又は染色体上に、*cfr(C)*遺伝子は*Clostridioides difficile* では染色体上
 3 のIntegrative Conjugative Element (ICE) 配列内、*Campylobacter coli* では接合
 4 伝達性プラスミド上に分布している。(参照101～10797～104) [Hansen_2015_AAC]
 5 [Marin_2015_AAC] [Kuroda_2018_FM] [Deshpande_2015_AAC] [Bender_2016_PlosOne]
 6 [Candera_2017_IJAA] [Tang_2017_JAC] [Liu_2019_JAC]

7 さらに、リボソーム保護作用によりオキサゾリジノン系及びクロラムフェニコー
 8 ル系抗菌性物質に対する耐性を付与する新たな薬剤耐性遺伝子*optrA*がヒト及び家
 9 畜由来の*Enterococcus spp.*のプラスミド又は染色体、*Streptococcus suis*の染色体等
 10 から、*poxA*がヒト臨床由来の*S. aureus*、*E. faecium*等のプラスミド等のプラスミド
 11 等から検出されている⁸。(参照98、95、108～ 114105～112) [Antonelli_2018_JAC]
 12 [Wang_2015_JAC] [Cui_2016_AAC] [Huang_2019_IJAA] [Li_2016_JAC] [Fan_2016_AAC]
 13 [Fan_2017_VM] [Kang_JGAR_2019] [Hao_2019_JAC] [Papagiannitsis_2019_JAC]

14 また、クロラムフェニコール耐性を付与するCATやCmlAをコードする遺伝子を保
 15 有する細菌が報告されている。*cat*遺伝子は*E. coli*のTn9や*Campylobacter coli*、
 16 *Acinetobacter spp.*等のグラム陰性菌の種々の薬剤耐性プラスミド、Staphylococci、
 17 Streptococci及びEnterococci等のグラム陽性菌が保有している。(参照67) 排泄ポン
 18 プをコードする遺伝子 (*cmlA*) は、*Pseudomonas aeruginosa*では染色体及びプラス
 19 ミド、*E. coli*、*S. Typhimurium*等ではプラスミドに存在することが報告されている。
 20 (参照67)

21 フロルフェニコール耐性遺伝子(*floR*)がクロラムフェニコールにも耐性を示す一
 22 方で、荒川専門委員指摘関係、CATによりアセチル化されるクロラムフェニコールの
 23 水酸基は、フロルフェニコールではフッ素に置換されていることから、*cat*遺伝子は
 24 フロルフェニコールへの耐性は付与しないと考えられている。(参照67)

25 表4139 フロルフェニコールに対する耐性遺伝子の概要

耐性機序	耐性遺伝子	報告された細菌	所在	参照
薬剤排出ポンプ	<i>floR</i>	<i>Escherichia coli</i>	P	参照57、58
		<i>Klebsiella pneumonia</i>		参照59
		<i>Photobacterium damsela</i> subsp. <i>piscicida</i>	参照60	
		<i>Pasteurella multocida</i>	参照61、62	
		<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	C	参照115、116113、114 [Li_2018_JAC] [Xu_2018_VM]
	<i>Escherichia coli</i>	参照56、58		
	<i>Mannheimia haemolytica</i>	参照117、118115、116 [Beker_2018_FM] [Clawson_2016_BMC Genomics]		
	<i>Proteus mirabilis</i>	参照119、117 [Lei_2018_AAC]		
		<i>Salmonella Typhimurium</i> DT104	参照63	

⁸ 中国、イタリア、韓国、〇〇等のヒト臨床由来株、家畜由来株、〇〇株等から検出報告がある。

		<u>Vibrio cholerae O1及びO139</u>		参照64
	<u>froRv</u>	<u>Stenotrophomonas maltophilia</u>	C	参照9996 [He 2015 JAC]
	<u>fexA</u>	<u>Staphylococcus lentus</u>	P	参照65
	<u>fexB</u>	<u>Enterococcus faecium</u> 、 <u>Enterococcus hirae</u>	P	参照66
rRNAメチラーゼ	<u>cfr</u>	<u>Staphylococcus spp.</u> 、 <u>Enterococcus spp.</u> 、 <u>Bacillus spp.</u> 、 <u>Jeotgalicoccus pinnipedialis</u> 、 <u>Macroccus caseolyticus</u> 、 <u>Streptococcus suis</u> <u>Proteus vulgaris</u> 、 <u>E. coli</u> <u>Morganella morganii</u>	P	参照50、49~53、68、120~126 [Schwarz 2000 AAC] [Bender 2015 JAC] [Cuny 2017 VM] [Long 2012 AAC] [Lazaris 2017 JAC] [Liu 2017 FM] [Wang 2013 AAC] [Chen 2019 JAC]
		<u>S. lentus</u> <u>S. aureus</u> <u>Proteus vulgaris</u> <u>Proteus mirabilis</u>	C	参照119、127~129 [Lei 2018 AAC] [He 2014 IJMMHe 2014 JAC] [Li 2015 AAC] [Wang 2011 JAC] [Lei 2018 AAC]
	<u>cfr(B)</u>	<u>E. faecium</u>	P	参照 105 [Bender 2016 PlosOne]
		<u>Clostridioides difficile</u> 、 <u>E. faecalis</u> 、 <u>E. faecium</u>	C	参照 101~105 [Hansen 2015 AAC] [Marin 2015 AAC] [Kuroda 2018 FM] [Deshpand 2015 AAC] [Bender 2016 PlosOne]
	<u>cfr(C)</u>	<u>Campylobacter coli</u>	P	参照—107 [Tang 2017 JAC]
		<u>C. difficile</u>	C	参照106 [Candera 2017 IJAA]
リボソーム保護	<u>optrA</u>	<u>E. faecalis</u> 、 <u>E. faecium</u> 、 <u>Staphylococcus sciuri</u>	P	参照 108、111、112、130、131 [Wang 2015 JAC] [Tamang 20017 VM] [Morroni 2018 FM] [Sassi 2019 JAC] [Li 2016 JAC] [Fan2016 AAC]
		<u>E. faecalis</u> 、 <u>E. faecium</u> 、 <u>S. suis</u> 、 <u>S. sciuri</u>	C	参照110、-112 [Sassi 2019 JAC] [Huang 2019 IJAA] [Fan 2016 AAC]
	<u>poxA</u>	<u>E. faecalis</u> 、	P	参照137 [Hao 2019 JAC]
<u>S. aureus</u> 、 <u>E. faecalis</u> 、 <u>E. faecium</u> 、 <u>Pediococcus acidilactici</u> 、 <u>Clostridiales</u>		C	参照98、114- [Antonelli 2018 JAC] [Papagiannitsis 2019 JAC] [Kang 2019 JGAR]	

1 [C](#) : 染色体、[P](#) : プラスミド

2

3 ② [フロルフェニコールとクロラムフェニコール](#) [クロラムフェニコール系抗菌性物質](#)
4 [の交差耐性](#)

5 [上記の耐性遺伝子についてよるクロラムフェニコール系抗生物質の交差耐性を表](#)
6 [42に示した。](#)

1 国内の病牛及び病豚由来大腸菌に対する薬剤感受性を調査したところ、フロルフ
 2 エニコール又はチアンフェニコールに耐性を示した株はいずれもクロラムフェニコ
 3 ールに交差耐性を示した。この調査において、クロラムフェニコール耐性遺伝子を検
 4 出したところ、牛由来クロラムフェニコール耐性株では*cat1* (18/20株⁹) 遺伝子が、
 5 豚由来株では*cat1* (28/51株¹⁰) 及び*cmlA* (20/51株¹¹) 遺伝子が高率に認められ、*flo*
 6 遺伝子を保有する株は少なかった (牛 2/20株、豚1/51株)。これらのCATや排泄ポン
 7 プをコードする遺伝子の多くはプラスミド等の可動性遺伝因子上にコードされてい
 8 ることや牛及び豚に対するクロラムフェニコールの使用は中止されていることから、
 9 フロルフエニコールやチアンフェニコールの使用によりクロラムフェニコール耐性
 10 大腸菌が選択されている可能性が示唆されている。が、*cat*及び
 11 *cmlA*遺伝子はフロルフエニコール耐性に関与しないことから (参照67)、フロルフエ
 12 ニコールの使用による*cat*及び*cmlA*遺伝子の選択は考えにくい。

13 ~~また、Cfrの産生は、クロラムフェニコール、フロルフエニコール及びリネゾリド~~
 14 ~~への交差耐性に関与することが報告されている。(参照 49、50)~~

15

16 表42 クロラムフェニコール系抗菌性物質の交差耐性

耐性機序	耐性 遺伝子	耐性の表現型			参照
		フロル フェニ コール	クロラム フェニコ ール	チアン フェニ コール	
<u>薬剤排出ポンプ</u>	<u><i>floR</i></u> <u><i>froRv</i></u>	<u>R</u> <u>R</u>	<u>R</u> <u>R</u>	<u>R</u> :	<u>参照67、99、132</u> <u>[Schwarz 2004 FEMS</u> <u>Microbiol Rev]</u> <u>[Braubant 2005 AAC]</u> <u>[He 2015 JAC]</u>
	<u><i>fexA</i></u>	<u>R</u>	<u>R</u>	:	<u>参照65、67</u> <u>[Schwarz 2004 FEMS</u> <u>Microbiol Rev]</u> <u>[Kherenberg 2004 AAC]</u>
	<u><i>fexB</i></u>	<u>R</u>	<u>R</u>	:	<u>参照66</u> <u>[Liu 2012 JAC]</u>
	<u><i>cmlA</i></u>	<u>S</u>	<u>R</u>	<u>R</u>	<u>参照48、67</u> <u>[Harada 2006 Am J Vet</u> <u>Res]</u> <u>[Schwarz 2004 FEMS</u> <u>Microbiol Rev]</u>

⁹ *cat1*のみ 16 株、*cat1*及び*cmlA* 1 株、*cat1*及び*flo* 1 株

¹⁰ *cat1*のみ 24 株、*cat1*及び*cmlA* 2 株、*cat1*、*cat2*及び*cmlA* 2 株

¹¹ *cmlA*のみ 15 株、*cat1*及び*cmlA* 2 株、*cat1*、*cat2*及び*cmlA* 2 株、*cat2*及び*cmlA* 1 株

標的部位の構造変化 (rRNAメチラーゼ)	<u>cfi</u> <u>efi(B)</u> <u>efi(C)</u>	<u>R</u> <u>R</u> <u>R</u>	<u>R</u> <u>R</u> <u>R</u>	- = =	参照49、104、105、106、 <u>120</u> <u>[Long 2006 AAC]</u> <u>[Schwarz 2000 AAC]</u> <u>[Deshpande 2015 AAC]</u> <u>[Bender 2016 PLoS One]</u> <u>[Candera 2017 IJAA]</u>
薬剤不活化 (アセチル 化) 荒川専門委員指摘 関係	<u>cat</u>	<u>S</u>	<u>R</u>	<u>R</u>	参照48、67 <u>[Harada 2006 Am J Vet Res]</u> <u>[Schwarz 2004 FEMS Microbiol Rev]</u>
リボソーム保護	<u>optrA</u>	<u>R</u>	<u>R</u>	-	参照108、133 <u>[Wang 2015 JAC]</u> <u>[He 2016 JAC]</u>
	<u>poxTA</u>	<u>R</u>	<u>R</u>	-	参照98 <u>[Antonelli 2018 JAC]</u>

-: 記載なし

③ 内因性の耐性機序によるクロラムフェニコール系抗菌性物質の交差耐性

内因性の標的部位の構造変化として、*Mycobacterium smegmatis*においては*in vitro*における23S rRNAのA2053U及びU2504Gの置換、*Campylobacter jejuni*においては*in vitro*における23S rRNAのG2073Gの置換、並びに*Mycoplasma gallisepticum*においては23S rRNAのA2053Uに加えA2058G、A2059G及びG2447Aの置換がクロラムフェニコール及びフロルフェニコールの交差耐性に関与していることが報告されている。(参照51～53)

(3) 耐性遺伝子の伝達及び多剤耐性に関する知見

① 多剤耐性遺伝子領域における floR 遺伝子を介した共耐性

フロルフェニコール及びクロラムフェニコールに対する耐性を付与する排泄ポンプをコードする遺伝子 (*flo*) は、*S. Typhimurium* DT104の染色体上の多剤耐性遺伝子領域やこれを含むSGI1 (*Salmonella* genomic island 1) 挿入因子に存在することが報告されている。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、スルファメトキサゾール及びテトラサイクリンに対する多剤耐性を付与するSGI1又はこの変異型は*S. Agona*、*S. Paratyphi*等の血清型菌で確認されており、水平伝播の可能性が示唆されている。(参照63、67、70～72)

JVARMにおける調査では、2002～2005年に分離された*S. Typhimurium* 152株(牛由来104株、豚由来48株)のうち、牛由来株で32株(30.8%)、豚由来株で2株(4%)が*S. Typhimurium* DT104であった。更にさらに、このうち31株がクロラムフェニコールを含む典型的な多剤耐性パターン(ACSSuT)¹²を示したことが報告されている。(参照73、74)

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

1 1997～2005年に北海道で分離された牛の病性鑑定材料由来*S. Typhimurium* 545株
2 のPFGEによる分子疫学的解析が行われ、PFGE型と薬剤耐性型の分布の経年的な推
3 移が検討されている。分離された株はPFGE型により9つのクラスターに分類された。
4 クラスターIに分類された株の98% (243/248株) が*S. Typhimurium* DT104に特異的
5 な遺伝子型を有し、89% (218/248株) が*S. Typhimurium* DT104の典型的な多剤耐性
6 パターン (ASSuT)¹³を示し、また92% (227/248株) が*floR*遺伝子を保有していた。
7 クラスターIの株は1993～2003年に多く分離され、2003年以降は減少している。一方
8 で、2001年以降クラスターVIIに分類される株が増加していた。クラスターVIIの株は
9 76% (125/165株) がASSuT¹⁴及びカナマイシンに耐性を示し、また98% (162/165株)
10 が*bla*_{TEM-1}遺伝子、16% (26/165株) が*bla*_{CMY-2}遺伝子を保有していたが、*floR*遺伝子を
11 保有する株は16% (26/165株) とクラスターIに比べて少なかった。(参照75) 更に、
12 この調査で2002～2005年に分離されたクラスターVIIの株のうち、病原性 (*spvC*) 及
13 び薬剤耐性 (*bla*_{TEM-1}) 遺伝子を含むプラスミド (pYT1及びpYT2) を保有する2株の
14 プラスミドの解析が行われた。解析では、pYT1 (112,670 bp) 及びpYT2 (132,842 bp)
15 がいずれも病原性関連プラスミド (pSLT) のDNA断片及び両端を*IS1294*ではさまれた
16 DNA (pYT1は34,945 bp、pYT2は52,666 bp) から構成されていたこと等の結果が
17 得られた。これらのことから、pYT1及びpYT2が病原性プラスミドから発生したことが
18 示唆されている。また、薬剤耐性遺伝子と病原性遺伝子が同じプラスミド上にある
19 ことから、抗菌性物質の使用により薬剤耐性と病原性の双方が選択されることが示唆
20 されている。(参照76)

21 4. (2) ②で述べた国内の病牛及び病豚由来クロラムフェニコール耐性大腸菌に
22 おいては、クロラムフェニコール耐性遺伝子保有株 (75.0%) は非保有株 (23.4%) よ
23 りも高率にクラス1インテグロンを保有し、大部分のクラス1インテグロン内にストレ
24 プトマイシン系薬剤又はトリメトプリム系薬剤に対する薬剤耐性遺伝子 (*aadA1*、
25 *aadA2*, *dhfr1*, *dhfrXII*及び*dhfrXVII*) が検出されたことが報告されている。(参照69)

26 *V. cholerae* (由来不明)、*Mannheimia haemolytica*、*Actinobacillus*
27 *pleuropneumoniae*及び呼吸器感染症に罹患した牛由来の*Pasteurella multocida*にお
28 いては、*floR*遺伝子の他にいくつかの薬剤耐性遺伝子を組み込んだ接合因子を染色体
29 上に保有しICE を染色体上に保有することが報告されており(参照64、77、115、116、
30 117、118XX) [Hochhut_2001_AAC] [Michael_2012_JAC] [Li_2018_JAC] [Xu_2018_VM]
31 [Beker_2018_FM] [Clawson_2016_BMC Genomics] [Beker_2018_FM] [Clawson_2016_BMC Genomics]
32 [Li_2018_JAC][Xu_2018_VM]、スルファメトキサゾール、トリメトプリム、フェニコール系
33 クロラムフェニコール系及びストレプトマイシン等に多剤耐性を示したことが報告さ
34 れている。(参照64、77)。また、下痢を呈した豚の糞便由来*Proteus mirabilis*からは
35 *floR*及び*cfr*遺伝子に加えた20種類の薬剤耐性遺伝子を組み込んだICEが検出されてい
36 る(参照119) [Lei_2018_AAC]。

② *cfr*、*optrA* 及び *poxA* 遺伝子による交差耐性

a. 海外における検出状況

¹³ アンピシリン、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 中国で分離された豚由来の *E. coli* では、プラスミド媒介性に *cfi* 遺伝子及び *bla*_{CTX-M-14b} 遺伝子を保有するフロルフェニコール耐性株が報告されている。(参照50)

2 *cfi* 遺伝子はヒト臨床、家畜及び環境由来の細菌に広く分布している。広範な分布の
3 理由として、*cfi* 遺伝子の獲得による適応負荷はグラム陽性菌では小さく、*cfi* 遺伝子に
4 よって耐性が付与される抗菌性物質、すなわちヒト医療分野ではオキサゾリジノン系
5 及びリンコマイシン系、獣医療分野ではクロラムフェニコール系、リンコマイシン系
6 及びプレウロムチリンによる選択圧の下での遺伝子獲得と拡散に影響を与えないと考
7 えられること、*cfi* 遺伝子を保有する多くのプラスミドや染色体上のICEには他の耐性
8 遺伝子が共存しており、上記の抗菌性物質による直接的な選択圧がない状況において
9 も *cfi* 遺伝子の共選択が生じると考えられることが指摘されている。また、*cfi* 遺伝子保
10 有プラスミドは同一菌種間、他菌種間においても伝達されること、*cfi* 遺伝子の可動性
11 にはグラム陽性菌や陰性菌に広く分布する挿入配列 (Insertion sequence: IS) が関与
12 し、異なるプラスミド間での *cfi* 遺伝子の転移や染色体DNAへの組み込みを可能としてい
13 ることが指摘されている。(参照68、127、134) [Shen_2013_JAC] [He_2014_IJMM]
14 [Schwarz_2016_Cold Spring Herb Perspect Med] *cfi* 遺伝子を保有する家畜由来細菌におい
15 て、*fexA*、*erm(B)* ○○等の薬剤耐性遺伝子が検出されている。(参照111、127)
16 [Li_2016_JAC] [He_2014_IJMM]

17 *optrA* 遺伝子はヒト臨床由来 *E. faecalis* において初めて検出され、その後ヒト及び動
18 物由来の *E. faecalis*、*E. faecium*、*Staphylococcus* spp.、*S. suis* 等で検出が報告され
19 ている。(参照135) [Deshpande_2018_JAC]

20 2008～2016年の臨床由来 *Enterococcus* spp. 26,648株に関する国際的な大規模調査
21 の結果によると、リネゾリド耐性株は *E. faecalis* 36株 (0.14%) 及び *E. faecium* 66株
22 (0.25%) であり、*E. faecalis* では9株で23S rRNA遺伝子変異 (G2576T)、26株 (72.2%)
23 で *optrA* 遺伝子が検出され、3株では同時に *cfi* 又は *cfi(B)* 遺伝子が検出された。*E.*
24 *faecium* では全株でG2576T変異がみられ、3株で同時に *cfi(B)* 遺伝子が検出された。(参
25 照135) [Deshpande_2018_JAC]

26 ドイツにおける調査では、2007～2017年のリネゾリド耐性 *Enterococcus* spp. 698株
27 (*E. faecalis* 51株及び *E. faecium* 647株) 中43株 (*E. faecalis* 25株及び *E. faecium* 18
28 株) が *optrA* 遺伝子陽性株であった。*E. faecalis* ではリネゾリド耐性株は少ないが、
29 *optrA* 陽性率が著しく上昇しており、2007～2013年は6株全が陰性、2014年は8株中1
30 株 (12.5%)、2015年は10株中2株 (20.0%)、2016年は11株中10株 (90.9%)、2017年
31 は16株中12株 (75.0%) が陽性であった。一方、*E. faecium* の *optrA* 陽性率は最も高い
32 2017年で143株中10株 (7.0%) であった。*in vitro* での接合試験及び *optrA* 遺伝子陽
33 性株の全ゲノムにおける塩基配列解析の結果から荒川専門委員指摘関係、*optrA* 遺伝
34 子耐性領域を有する可動性遺伝子の伝達、さらには *optrA* 遺伝子保有プラスミドの
35 拡散によって *optrA* 遺伝子陽性 *Enterococcus* spp. が出現することが示唆されており、
36 ヒトのグラム陽性菌感染症の重要な治療薬であるリネゾリドが臨床において多用され
37 ることが薬剤耐性菌の選択に影響を及ぼすことが指摘されている。(参照136)
38 [Bender_2018_IJAA]

39 *poxtA* 遺伝子はリネゾリド耐性MRSAのゲノム配列中に新規のフェニコール-オキ
40 サゾリジノン-テトラサイクリン耐性遺伝子として発見された。中国の豚由来フロルフ
41

1 ェニコール耐性腸球菌に高率（57.9%（66/114株））に検出され、*poxtA*及び*optrA*の両
2 遺伝子を保有する接合伝達性多剤耐性プラスミドが認められている。（参照137）
3 [Hao_2019_JAC_Abstractのみ]

4 上記のドイツのリネゾリド耐性腸球菌では、*poxtA*遺伝子は主として*E. faecium*に
5 検出されており、2007～2013年は194株中5株（2.6%）、2014年は96株中6株（6.3%）、
6 2015年は138株中5株（3.6%）、2016年は118株中2株（1.7%）、2017年は144株中7株
7 （4.9%）、2018年は170株中4株（2.4%）が陽性であった。*E. faecalis*は2017年のみ17
8 株中2株（11.8%）で検出された。*optrA*及び*poxtA*の両遺伝子が*E. faecium* 6株、*optrA*
9 及び*cf*の両遺伝子が*E. faecium* 1株で検出されている。（参照138） [Bender_2019_J
10 Microbiol Meth]

11 **b. 国内における検出状況**

12 国内においては、2017年の免疫不全患者の尿材料から分離された多剤耐性の*E.*
13 *faecalis* 1株で、染色体ゲノム上のTn 6218様配列内に*cf*(B)遺伝子 **荒川専門委員指摘関**
14 **係**、プラスミド上に*optrA*と*fexA*遺伝子を保有したことが報告されている（参照
15 [Kuroda_2018_FM]が、院内感染対策サーベイランス（JANIS）における2017年の
16 MRSAのリネゾリド感性率は100.99.64%（139,726株 / 139,785株）、*E. faecalis*及び*E.*
17 *faecium*のバンコマイシン感性率はそれぞれ100%（126,476株 / 126,510株）及び
18 98.6%（51,409株 / 52,127株）、*E. faecium*のリネゾリド感性率は99.1%（39,584株 /
19 39,211株）であり（参照139） [厚労省_JANIS_2017_検査]、リネゾリドへの感受性は高く
20 維持されている。

21 また、家畜由来細菌における*cf*、*optrA*、及び*poxtA*遺伝子の保有状況及びリネゾリ
22 ド耐性状況に関する報告はない。

23 **③ その他（多剤排出タンパク等）**

24 グラム陰性菌に広く存在している多剤排出タンパクであるAcrAB-TolCは、低いレベ
25 ルではあるがクロラムフェニコール及びフロルフエニコールを排泄し、*S.*
26 *Typhimurium* DT104においては、FloRと同時に発現するとクロラムフェニコール及
27 びフロルフエニコールに対するMICが上昇することが報告されている。（参照67、78）

28 [5. (2) ②]で述べた国内の病牛及び病豚由来クロラムフェニコール耐性大腸菌に
29 おいては、クロラムフェニコール耐性遺伝子保有株（75.0%）は非保有株（23.4%）よ
30 りも高率にクラス1インテグロンを保有し、大部分のクラス1インテグロン内にストレ
31 プトマイシン系薬剤又はトリメトプリム系薬剤に対する薬剤耐性遺伝子（*aadA1*、
32 *aadA2*、*dhfr1*、*dhfrXII*及び*dhfrXVII*）が検出されたことが報告されている。（参照69）

33 **5. 関連するヒト用抗菌性物質（交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性）**

34 **(1) クロラムフェニコール系抗菌性物質の交差耐性及び医療分野における重要性**

35 フロルフエニコールと化学構造が類似する抗菌性物質としてクロラムフェニコ
36 ール及びチアンフェニコールがあげられる。それらの構造式等について表43に示した。
37 （参照31、42）

1 フロルフェニコールは動物用医薬品であり、ヒト用医薬品としては使用されてい
2 ない。

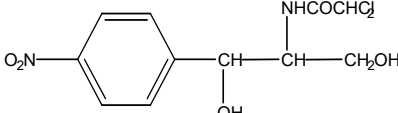
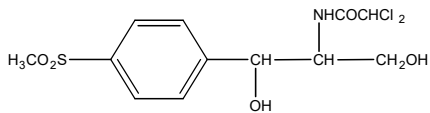
3 CATによりチアンフェニコールも不活化されるため、クロラムフェニコールとチ
4 アンフェニコールとの間には、交差耐性がみられる。(参照31)

5 クロラムフェニコールは、グラム陽性菌、グラム陰性の球菌及び桿菌(嫌気性菌を
6 含む)、リケッチア、マイコプラズマ、クラミジア並びにクラミドフィラに対し広い
7 抗菌スペクトルを有する。ヒト医療においてクロラムフェニコールは、皮膚感染症、
8 敗血症、肺炎等を適応症とし、クロラムフェニコール感受性を保持する数種の多剤耐
9 性病原体による重篤な感染症に有効であるとされている。また、髄膜炎菌による成人
10 細菌性髄膜炎及び腸チフス・パラチフスでは推奨薬とされている。(参照31、43、44)
11 しかし、クロラムフェニコールは骨髄毒性があること、代用抗菌性物質が利用可能で
12 あること及び耐性発現があることから、1970年代以降、使用が厳しく制約されるよ
13 うになり、その使用量及び使用頻度は大きく減少し、ヒト用医薬品としては、もはや
14 いかなる感染症においても選択薬ではないとされている。(参照31、43、45)

15 チアンフェニコールは、国内で動物用医薬品として牛、豚及び鶏の細菌性呼吸器感
16 染症の他、魚病にも使用されている。ヒト用医薬品としては過去において尿路感染症
17 等の治療に使用されていたが、現在では生産が中止されている。(参照46)

18 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
19 ク付け(平成18年4月13日食品安全委員会決定。以下「重要度ランク付け」という。)
20 において、クロラムフェニコール系に属するものは、「Ⅱ：高度に重要(当該抗菌性
21 物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合に、有効な代替薬があるが、その数がⅢに
22 ランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない場合。)」としてランク付けされて
23 いる(参照47)。

24
25 表4338 ヒト用クロラムフェニコール及びチアンフェニコールの概要

一般名	クロラムフェニコール	チアンフェニコール
構造式		
分子式	$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$	$C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$
適応症	表在性皮膚感染症、感染性腸炎、 腸チフス、パラチフス 等	(現在は生産されていない)

26
27 (2) その他抗菌性物質

28 メチル基転移酵素 Cfr によるフロルフェニコールの 23S rRNA 結合部位のメチル
29 化によって交差耐性を生じ得るヒト用医薬品としてリンコマイシン系(リンコマイシ
30 ン及びクリンダマイシン)、オキサゾリジノン系(リネゾリド及びテジゾリド)及びス
31 トレプトグラミン A(プリスチナマイシンⅡ、バージニアマイシン M 及びダルフォ
32 プリスチン)、加えて 16 員環マクロライドの一部(ジョサマイシン及びスピラマイシ
33 ン)がある(参照 49、68、140) [Long 2006 AAC] [Shen 2013 JAC] [Vester 2018 Res

1 Microbiol】。

2 また、ABC スーパーファミリーに属するトランスポーター (OptrA 及び PoxtA)
3 荒川専門委員指摘関係のリボソーム保護作用によりフロルフェニコールと交差耐性
4 を生じる抗菌性物質としてオキサゾリジノン系及びテトラサイクリン系があげられ
5 る (参照 95、98) [Sharkey 2016 mBio][Antonelli 2018 JAC]。

6 このうち、オキサゾリジノン系に属する抗菌性物質は、重要度のランク付けにおい
7 て「I：きわめて高度に重要 (ある特定の人の疾病に対する唯一の治療薬である抗菌
8 性物質又は代替薬がほとんど無いもの。)」とランク付けされている (参照47)。また、
9 [4. (3) .④]に記載したとおり、ヒトの医療現場においてリネゾリド耐性状況がよく
10 調査されている。

11 リネゾリドは、ヒト用医薬品として、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 及
12 びバンコマイシン耐性 *Enterococcus faecium* (VREF) による感染症に使用されてい
13 る。動物用医薬品としては使用されていない (参照141、142) [MRSA治療ガイドライン
14 2017 日化療会誌 [JAID/JSC感染症治療ガイド_2015]。リネゾリドは家畜に使用されないこ
15 とから、*cfi*、*optrA*や*poxtA*遺伝子を保有する家畜由来リネゾリド耐性 *Enterococcus*
16 *spp.*、*Staphylococcus spp.* 等出現には、家畜へのフロルフェニコール及びチアンフェ
17 ニコールを含む抗菌性物質の使用による多剤耐性株の選択が関与している可能性が考
18 えられる (参照143) [Torres 2018 Microbiol Spectrum]。

21 6. ハザードの特定に係る検討

22 -(1) 感染症病原菌について

23 (1) クロラムフェニコール系抗生物質又は交差耐性を生じる可能性のある系統の抗生物 24 質で治療可能なヒトの主要な食品媒介性感染症

25 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。
26 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
27 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中で、病原
28 体が細菌であり、フロルフェニコールが属するチアンフェニコール系抗菌性物質又は
29 ~~チアンフェニコール系抗菌性物質~~と交差耐性が認められるクロラムフェニコールが第
30 一選択薬又は推奨薬とされる感染症は、チフス菌 (*S. Typhi*) による腸チフス及びパラ
31 チフスA菌 (*S. Paratyphi A*) によるパラチフスである。しかし本症これらの感染症の
32 起因菌は宿主特異性があり、感染源はヒトに限られ、ヒトの糞便で汚染された食物や
33 水が本症を媒介するとされている。(参照79)

34 コレラ (三類感染症) の起因菌である *V. cholerae* O1及びO139について、[III-II. 4
35 ~~5.~~]においてクロラムフェニコールに対する耐性因子を保有するとの報告があるが、
36 コレラ的第一選択薬又は推奨薬はフルオロキノロン系抗菌性物質、代替薬としてエリ
37 スロマイシン、トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤~~や~~、ノフロキサシン
38 等が有効とされ、(参照80)、クロラムフェニコールは治療には使用されない。

39 腸管感染症であるサルモネラ、ナグビブリオ、腸管出血性大腸菌及びその他~~の~~病原
40 大腸菌については、起因菌においてクロラムフェニコール耐性遺伝子が報告されてい
41 るが、これらの感染症の第一選択薬又は推奨薬はフルオロキノロン系抗菌性物質、ま

1 た、代替薬はホスホマイシン、カナマイシン及びアンピシリンである。(参照44、79、
2 81、82)。なお、サルモネラについてはJVARMにおける調査でクロラムフェニコール
3 耐性菌が認められているが、耐性率が上昇する傾向はない。

5 (2) 家畜及びヒトの常在菌及びそのフロルフェニコール耐性菌によるヒトの食品媒介性 6 感染症の検討

7 ① 交差耐性を示すクロラムフェニコール系抗菌性物質を治療に用いる感染症の検討

8 牛及び豚の腸管に常在している大腸菌や腸球菌等についても、牛及び豚にフロルフ
9 ェニコールが投与された場合、フロルフエニコール及びこれと交差耐性を示すクロラ
10 ムフェニコール耐性菌が選択される可能性が考えられる。

11 大腸菌及び腸球菌に対して、クロラムフェニコールは抗菌活性を示し、クロラムフ
12 ェニコール耐性大腸菌が薬剤耐性決定因子を保有しているとの報告があるが、ヒトの
13 大腸菌感染症の治療にはクロラムフェニコールは用いられていない。また、JVARMの
14 農場における調査で健康家畜由来大腸菌及び腸球菌でクロラムフェニコール耐性菌が
15 認められているが、耐性率が上昇する傾向はない(表37)(参照41)。

16 なお、クロラムフェニコール耐性株は、保有する耐性遺伝子によってフロルフエニ
17 コールに対しては感性を示すことがあり、国内の家畜由来細菌におけるフロルフエニ
18 コール耐性率はクロラムフェニコール耐性率より低い可能性があるが、クロラムフェ
19 ニコール耐性株の耐性遺伝子の保有状況及びフロルフエニコール耐性の状況は調査さ
20 れていない。

22 ② 交差耐性を示すその他系統の抗菌性物質を治療に用いる感染症の検討

23 牛及び豚の腸管に常在している腸球菌や、豚の鼻腔等に保菌されているブドウ球菌
24 等は、フロルフエニコール投与の結果として*cf*、*optrA*又は*poxtA*遺伝子を保有するフ
25 ェニコール・オキサゾリジノン耐性株が選択される可能性がある。

26 国内の家畜由来細菌における*cf*、*optrA*及び*poxtA*遺伝子の保有状況並びにフロルフ
27 ェニコール耐性との関連は調査されていない。

28 メチシリン耐性ブドウ球菌(MRSA)感染症(五類感染症)の治療薬としては、グ
29 リコペプチド系(バンコマイシン及びテイコプラニン)、アミノグリコシド系(アルベ
30 カシン)、オキサゾリジノン系(リネゾリド)及び環状ペプチド系(ダプトマイシン)
31 が使用されている(参照141)[MRSA治療ガイドライン2017_日化療会誌]。

32 JVARMの病畜由来細菌のモニタリングにおいて、黄色ブドウ球菌のクロラムフェニ
33 コール耐性率は2016年時点で、牛で0%(0/141株)、豚で22.2%(10/45株)となっ
34 ている(表37)(参照85)。[動薬検_2015-2016]

35 バンコマイシン耐性*Enterococcus faecium*(VREF)感染症(五類感染症)の治療薬
36 としては、オキサゾリジノン系(リネゾリド)及びストレプトグラミン系(キヌプリ
37 スチンダルホプリスチン)等が使用されている(参照142)[JAID/JSC感染症治療ガイド
38 _2015]。JVARMの農場における健康家畜由来細菌のモニタリングにおいて、*E. faecium*
39 のクロラムフェニコール耐性菌が認められているが、耐性率が上昇する傾向はない(表
40 36⊖)(参照41)。[動薬研_1999-2015]

41 また、院内感染対策サーベイランス(JANIS)における2017年のMRSAのリネゾリ

1 ド感率率は10099.64% (139,726株 / 139,785株)、*E. faecium*のバンコマイシン感率
2 は98.6% (51,409株 / 52,127株)、リネゾリド感率率は99.1% (39,584株 / 39,211株)
3 であり (参照139) [JANIS_2017_検査部門]、リネゾリド感受性は高く維持されている。

7. ハザードの特定

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

10 牛及び豚由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症のうち、ヒトの医療分
11 野において、フロルフェニコールと交差耐性が認められるクロラムフェニコールが第一
12 選択薬とされている感染症は特定されなかった。

13 牛及び豚は腸内細菌叢に、大腸菌及び腸球菌を保菌し、またサルモネラを保菌してい
14 ることがある。

15 したがって、牛及び豚の細菌性肺炎及び胸膜肺炎の治療のためにフロルフェニコール
16 を投与した場合、これらの細菌においてフロルフェニコール及びこれと交差耐性が認め
17 られるクロラムフェニコール耐性株が選択される可能性があると考えられる。

18 サルモネラ及び大腸菌に対して、クロラムフェニコールは抗菌活性を示し、クロラム
19 フェニコール耐性株菌は*floR*遺伝子等の薬剤耐性決定因子を保有しているとの報告があ
20 る。*S. Typhimurium*、*V. cholerae*及び大腸菌においては、アンピシリン、クロラムフェ
21 ニコール、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン等に対する多剤耐
22 性の報告があり、これらの抗菌性物質も牛及び豚に対して使用されていることから、そ
23 の使用により多剤耐性が選択されている可能性も考えられる。しかしながら、これらに
24 起因するヒトの感染症に対してクロラムフェニコールは用いられておらず、第一選択薬
25 であるフルオロキノロン系抗菌性物質や代替薬であるホスホマイシン等が使用されて
26 いる。

27 腸球菌に対しても、クロラムフェニコールは抗菌活性を示し、クロラムフェニコール
28 耐性株腸球菌が薬剤耐性決定因子を保有している可能性がある。しかし、ヒトの腸球菌
29 感染症においてもクロラムフェニコールは治療に用いられていない。

30 フロルフェニコールは家畜のみに使用される抗菌性物質であり、牛及び豚に対しては
31 20年以上使用されているが、牛及び豚由来サルモネラ、大腸菌、及び腸球菌及び来サ
32 ルモネラにおいてフロルフェニコールと交差耐性が認められるクロラムフェニコール
33 に対する耐性率が上昇する傾向はない。

34 なお、フロルフェニコールは*cfr*、*optrA*又は*poxA*遺伝子によりヒトでMRSA及び
35 VREFに使用されるリネゾリドとの交差耐性を示すことが報告されている。国内の家畜
36 由来腸球菌におけるこれらの耐性遺伝子の保有状況及びフロルフェニコール耐性との
37 関連は調査されていないものの、国内の家畜由来株におけるクロラムフェニコール耐性
38 率が上昇する傾向はなく、また、国内のヒト臨床由来株MRSA及び*E. faecium*ではリネ
39 ゾリド感受性が高く維持されており、牛及び豚におけるフロルフェニコールの使用とこ
40 れらの耐性遺伝子獲得によるリネゾリド耐性菌の選択との関連は示唆する報告され
41 ていない。

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

このように、フロルフェニコールは家畜のみに使用される抗菌性物質であるが、ヒトに使用される抗菌性物質であるクロラムフェニコールと交差耐性を示し、家畜由来細菌でクロラムフェニコール耐性菌が認められている。しかしながら、①食品を介してヒトに伝播する可能性のある感染症に対してクロラムフェニコールが使用されないこと、②クロラムフェニコール耐性菌が認められている家畜の常在由来細菌によるヒトの感染症に対して、第一選択薬であるフルオロキノロン系抗菌性物質や代替薬であるホスホマイシン等が使用されていること、更に③国内の家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査ではクロラムフェニコールに対する耐性率が上昇する傾向はないことから、牛及び豚にフロルフェニコールを使用した結果として薬剤耐性菌が選択される可能性はあるが、食品を介してヒトの健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌はないと判断した。

IV. 食品健康影響評価

牛及び豚に対してフロルフェニコール製剤を使用することにより、フロルフェニコール及びこれと交差耐性が認められるクロラムフェニコールに対する薬剤耐性菌が選択される可能性は否定できないが、食品を介してヒトに伝播する可能性のある感染症に対してクロラムフェニコールは使用されないこと、クロラムフェニコール耐性菌が認められる家畜由来細菌によるヒトの感染症に対して第一選択薬であるフルオロキノロン系抗菌性物質等が使用されること等から、特定すべきハザードはないと判断した。したがって、フロルフェニコール製剤を牛及び豚に使用することによって選択された薬剤耐性菌が、食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

なお、薬剤耐性菌に関する詳細な情報について、現時点では十分とは言えないのでいい
ないことから、リスク管理機関である農林水産省において、適正使用やモニタリング等を継続して実施するとともに、引き続き情報の収集に努めるべきと考える。

<別紙1 代謝物略称>

略称	名称
FFNH ₂	フロルフェニコールアミン
FFOH	フロルフェニコールアルコール
FFCOOH	オキサミン酸フロルフェニコール

<別紙2 検査値等略称>

略称	名称
AUC	薬物血（漿）中濃度曲線下面積
CAT	クロラムフェニコールアセチル転移酵素
CFU	コロニー形成単位
C _{max}	最高血（漿）中濃度
CLSI	臨床検査標準協会
DT	ファージ型 (Definitive phage type)
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
<u>ICE</u>	<u>Integrative Conjugative Element</u>
IS	Insertion sequence
<u>JANIS</u>	<u>院内感染対策サーベイランス</u>
JVARM	<u>日本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</u> <u>動物由来薬剤耐性菌モニタリング</u> (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
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
PFGE	パルスフィールドゲル電気泳動
SGI	<i>Salmonella</i> genomic island
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
T _n	トランスポゾン
WHO	世界保健機関

1 <参照>

- 2 1. 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に
3 関する評価指針. 2004年9月.
- 4 2. ナガセ医薬品社. フロルフェニコールの物理化学的性状. (非未公表)
- 5 3. NCBI. PubChem Compound. Florfenicol. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>
- 6 4. 農林水産省. 動物用医薬品検査所. 平成17~293年. 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原
7 虫剤の販売高と販売量. 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器製造販売高年報(別冊). 2005-
8 201744.
- 9 5. FDA/CVM. Guidance for industry #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal
10 drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
- 11 6. FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, ORIGINAL NEW ANIMAL DRUG
12 APPLICATION, NADA 141-264, Nuflor (Florfenicol), An antibiiotic Florfenicol Type A
13 medicated article for Swine (Date of Approval: November 3, 2006)
- 14 7. FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, ORIGINAL NEW ANIMAL DRUG
15 APPLICATION, NADA 141-265, NUFLOOR GOLD Injectable Solution, Florfenicol (with 2-
16 pyrrolidone and triacetin) Beef and Non-Lactating Dairy Cattle (Date of Approval: March
17 21, 2008)
- 18 8. FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, SUPPLEMENTAL NEW ANIMAL DRUG
19 APPLICATION, NADA 141-299, RESFLOR GOLD, Florfenicol and Flunixin Meglumine
20 (in 2-pyrrolidone and triacetin) Injectable Solution Beef and Non-Lactating Dairy Cattle
21 (Date of Approval: June 7, 2010)
- 22 9. FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, ORIGINAL NEW ANIMAL DRUG
23 APPLICATION, NADA 141-299, RESFLOR GOLD, Florfenicol and Flunixin Meglumine
24 (in 2-pyrrolidone and triacetin) Injectable Solution Beef and Non-Lactating Dairy Cattle
25 (Date of Approval: November 23, 2009)
- 26 10. WHO. Critically Important Antimicrobials for Human Medicine. ~~6th3rd~~ revision 2018.
27 20194. <https://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-sixth/en/>
- 28 11. ナガセ医薬品社. 牛にフロルフェニコールを筋肉内投与するときの吸収・分布・代謝及び排泄.
29 1994. (非未公表)
- 30 12. シェーリング・プラウ社. Comparison of the pharmacokinetics profiles of NUFLOOR®
31 administered via the subcutaneous route to calves at the dose of 20 mg/kg once and
32 FLOOROCOL® 200 administered via the intramuscular route to calves at the dose of 10
33 mg/kg once a day for three days. Florfenicol plasma concentration analysis report. Study
34 Number 02193. (非未公表)
- 35 13. (株) 京都動物検査センター. TSA-016の牛における吸収排泄及び体内分布試験. 試験番号
36 SP065038. 2007. (非未公表)
- 37 14. (株) 京都動物検査センター. TSA-018の牛における吸収排泄及び体内分布試験. 試験番号
38 TK045076. 2006. (非未公表)
- 39 15. (財) 畜産生物科学安全研究所. DA-313の牛における残留試験. 試験番号 92-162R. 1993. (非
40 未公表)
- 41 16. (株) 京都動物検査センター. DA-313の牛における残留性試験. 試験番号 TK920131. 1994.
42 (非未公表)
- 43 17. (株) 京都動物検査センター. TSA-011の牛における残留性試験. 試験番号 TK030029. 2004.
44 (非未公表)

- 1 18. (財) 畜産生物科学安全研究所. TSA-011の牛における残留試験. 試験番号 03-124. 2005. (非
2 未公表)
- 3 19. (財) 畜産生物科学安全研究所. TSA-016の牛における残留性試験. 試験番号SP040064. 2007.
4 (非未公表)
- 5 20. (株) 京都動物検査センター, (社) 日本科学飼料協会 科学飼料研究センター. TSA-016の牛
6 における残留性試験 (その2). 試験番号 SP060039. 2007. (非未公表)
- 7 21. (株) 京都動物検査センター. TSA-018の牛における残留性試験. 試験番号 SP050036. 2006.
8 (非未公表)
- 9 22. (株) 京都動物検査センター, (財) 畜産生物科学安全研究所. TSA-018の牛における残留性試
10 験 (その2). -分析及び総括管理- 試験番号 SP050049. 2006. (非未公表)
- 11 23. ナガセ医薬品社. 豚にフロルフェニコールを筋肉内投与するときの吸収・分布・代謝及び排泄.
12 1994. (非未公表)
- 13 24. 武田薬品工業社. DA-313-Sの豚における残留性試験. 試験番号 G-92-4. 1993. (非未公表)
- 14 25. (財) 畜産生物科学安全研究所. DA-313-Sの豚における残留試験. 試験番号 92-005. 1993. (非
15 未公表)
- 16 26. 武田薬品工業社. ブリにおけるフロルフェニコールの代謝. (非未公表)
- 17 27. 武田薬品工業社. 豚にフロルフェニコールを経口投与するときの吸収・分布・代謝及び排泄 株
18 式会社. (非未公表)
- 19 28. EMEA. COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. FLORFENICOL
20 SUMMARY REPORT (1).
- 21 29. Moore E. Florfenicol. Journal of Exotic Pet Medicine. 2007;16:52-54.
- 22 30. Plumb DC. Plumb's Veterinary Drug Handbook. 7th Edition. John Wiley & Sons, Inc.
23 2011;428-430.
- 24 31. 二宮幾代治. 動物の抗生物質. 第9章 クロラムフェニコールとその類縁物質. 養賢堂. 東京.
25 1987;369-384. 1987.
- 26 32. 武田薬品工業社. フロルフェニコールの抗菌スペクトラム. (非未公表)
- 27 33. Salmon SA, Watts JL. Minimum inhibitory concentration determinations for various
28 antimicrobial agents against 1570 bacterial isolates from turkey poults. Avian Diseases.
29 2000;44:85-98.
- 30 34. Marshall SA, Jones RN, Wanger A, Washington JA, Doern GV, Leber AL, et al. Proposed
31 MIC quality control guidelines for National Committee for Clinical Laboratory Standards
32 susceptibility tests using seven veterinary antimicrobial agents: ceftiofur, enrofloxacin,
33 florfenicol, penicillin G-novobiocin, pirlimycin, premafloxacin, and spectinomycin. Journal of
34 Clinical Microbiology. 1996;34:2027-2029.
- 35 35. Neu HC, Fu Kwung. In vitro activity of chloramphenicol and thiamphenicol analogs.
36 Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1980;18:311-316.
- 37 36. シェーリング・プラウ社. 添付資料 8. 牛由来 *Pasteurella multocida* 及び *Mannheimia*
38 *haemolytica* に対する抗菌活性. (非未公表)
- 39 37. 武田薬品工業社. 豚胸膜肺炎由来 *Actinobacillus pleuropneumoniae* に対するフロルフェニコ
40 ールの抗菌活性. (非未公表)
- 41 38. (株) 京都動物検査センター. 豚肺炎由来菌に対するフロルフェニコールのMIC測定. 試験番
42 号 SP077057. (非未公表)
- 43 39. Ziv G. Comparative minimal inhibitory concentrations of chloramphenicol, thiamphenicol and
44 florfenicol for pathogenic Gram-positive and Gram-negative bacteria isolated from animal

- 1 and poultry. Florfenicol MRL EEC regulation 2377/90. 1990.
- 2 40. インターベット社. MIC determination of the VetPath III collection of veterinary bacterial
3 pathogens from Europe. Focus on the activity of florfenicol. (非未公表)
- 4 41. 動物用医薬品検査所. 平成11～2784年度. 家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査. 1999-
5 201562. [\[動薬研 1999-2015\]](#)
- 6 42. 添付文書情報. 医薬品医療機器情報提供ホームページ. ヒト医療で使用されているクロラムフ
7 ェニコール製剤の添付文書.
- 8 43. メルクマニュアル. 18版 (日本語版). 感染症疾患. 細菌および抗菌薬. クロラムフェニコール.
9 2005.
- 10 44. II-4-2. (内科系感染症) 腸管感染症. In 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編. 抗菌薬使用の
11 ガイドライン. 2005; p. 129-133.
- 12 45. 桑原章吾 監修. 山口恵三 編集. 1998. 抗微生物薬の基礎知識 1. 抗細菌薬 6 クロラムフェ
13 ニコール系抗菌薬.
- 14 46. 生産終了のご案内 (アーマイカプセル250). 小林化工株式会社. 2006.
- 15 47. 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/hisiryuu/taiseikin_rank_20140331.pdf
- 18 48. Harada K, Asai T, Kojima A, Ishihara K, Takahashi T. Role of coresistance in the
19 development of resistance to chloramphenicol in *Escherichia coli* isolated from sick cattle
20 and pigs. American Journal of Veterinary Research. 2006;65:67:230-235.
- 21 49. Long SK, Poehlsaard J, Kehrenberg C, Schwarz S, Vester B. The Cfr rRNA
22 methyltransferase confers resistance to phenicols, lincosamids, oxazolidinones,
23 pleuromutilins, and straptogramin A antibiotics. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
24 2006;50:2500-2505. [\[Long_2006_AAC\]](#)
- 25 50. Zhang WJ, Wang XM, Dai L, Hua X, Dong Z, Schwarz S, et al. Novel conjugative plasmid
26 from *Escherichia coli* of swine origin that coharbors the multiresistance gene *cfr* and the
27 extended-spectrum- β -lactamase gene. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
28 2015;59:1337-1340. [\[Zhang_2015_AAC\]](#)
- 29 51. Li BB, Wu CM, Wang Y, Shen JZ. Single and dual mutations at positions 2058, 2503 and
30 2504 of 23S rRNA and their relationship to resistance to antibiotics that target the large
31 ribosomal subunit. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2011;66:1983-1986.
32 [\[Li_2011_JAC\]](#)
- 33 52. Ma L, Shen Z, Naren G, Li Hu, Xia X, Wu C, et al. Identification of a novel G2073A mutation
34 in 23S rRNA in amphenicol-selected mutants of *Campylobacter jejuni*. PlosOne..
35 2014;9:e94503. [\[Ma_2014_PLoS One\]](#)
- 36 53. Li BB, Shen JZ, Cao XY, Wang Y, Dai L, Huang SY, et al. Mutations in 23S rRNA gene
37 associated with decreased susceptibility to tiamulin and valnemulin in *Mycoplasma*
38 *gallisepticum*. FEMS Microbiology Letter. 2010;308:144-149. [\[Li_2010_FEMS Microbiol Lett\]](#)
- 39 54. 桑原章吾 監修. 山口恵三 編集. 1998. 抗微生物薬の基礎知識 9. 抗菌薬に対する耐性.
- 40 55. 山口英世. 今日の抗生物質. 3. 耐性の生化学的機序. 第1版. 南江堂. 東京. 1984:380-387.
- 41 56. Butaye P, Cloeckart A, Schwarz S. Mobile genes coding for efflux-mediated antimicrobial
42 resistance in Gram-positive and Gram-negative bacteria. International Journal of
43 Antimicrobial Agents. 2003;22:205-210.
- 44 57. Cloeckart A, Baucheron S, Flaujac G, Schwarz S, Kehrenberg C, Martel J-L, et al. Plasmid-

- 1 mediated florfenicol resistance encoded by the *floR* gene in *Escherichia coli* isolated from
2 cattle. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000;44:2858-2860.
- 3 58. Blickwede M, Schwarz S. Molecular analysis of florfenicol-resistant *Escherichia coli* isolates
4 from pigs. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2004;53:58-64.
- 5 59. Cloeckaert A, Baucheron S, Chaslus-Dancla E. Nonenzymatic chloramphenicol resistance
6 mediated by IncC plasmid R55 is encoded by a *floR* gene variant. Antimicrobial Agents and
7 Chemotherapy. 2001;45:2381-2382.
- 8 60. Kim E, Aoki T. Sequence analysis of the florfenicol resistance gene encoded in the
9 transferable R-plasmid of a fish pathogen, *Pasteurella piscicida*. Microbiology and
10 Immunology. 1996;40:665-669.
- 11 61. Kehrenberg C, Wallmann J, Schwarz S. Molecular analysis of florfenicol-resistant
12 *Pasteurella multocida* isolates in Germany. Journal of Antimicrobial Chemotherapy.
13 2008;62:951-955.
- 14 62. Kehrenberg C, Schwarz S. Plasmid-borne florfenicol resistance in *Pasteurella multocida*.
15 Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2005;55:773-775.
- 16 63. Boyd D, Peters GA, Cloeckaert A, Boumedine KS, Chaslus-Dancla E, Imberechts H, et al.
17 Complete nucleotide sequence of a 43-kilobase genomic island associated with the
18 multidrug resistance region of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 and its
19 identification in phage type DT120 and serovar Agona. Journal of Bacteriology.
20 2001;183:5725-5732.
- 21 64. Hochhut B, Lotfi Y, Mazel D, Faruque SM, Woodgate R, Waldor MK. Molecular analysis of
22 antibiotic resistance gene clusters in *Vibrio cholerae* O139 and O1 SXT constins.
23 Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2001;45:2991-3000. [[Hochhut_2001_AAC](#)]
- 24 65. Kehrenberg C, Schwarz S. *fexA*, a novel *Staphylococcus lentus* gene encoding resistance to
25 florfenicol and chloramphenicol. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2004;48:615-
26 618. [[Kehrenberg_2004_AAC](#)]
- 27 66. Liu H, Wang Y, Wu C, Schwarz S, Shen Z, Jeon B, et al. A novel phenicol exporter gene, *fexB*,
28 found in enterococci of animal origin. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012;67:322-
29 325. [[Liu_2012_JAC](#)]
- 30 67. Schwarz S, Kehrenberg C, Doublet B, Cloeckaert A. Molecular basis of bacterial resistance
31 to chloramphenicol and florfenicol. FEMS Microbiology Reviews. 2004;28:519-542.
32 [[Schwarz_2004_FEMS Microbiol Rev](#)]
- 33 68. Shen J, Wang Y, Schwarz S. Presence and dissemination of the multiresistance gene in
34 gram-positive and gram-negative bacteria. Journal of Antimicrobial Chemotherapy.
35 2013;68:1697-1706. [[Shen_2013_JAC](#)]
- 36 69. 原田和記. 獣医療分野における抗菌剤の使用と食用動物由来大腸菌の薬剤耐性との関連性に関
37 する研究. 動薬検年報. 2008;1-11.
- 38 70. (独) 農業・食品産業技術総合研究機構. 動物衛生研究所. 平成13年度 動物衛生研究成果情報.
39 フロルフェニコール耐性を指標とした *Salmonella* Typhimurium DT104 の簡易スクリーニン
40 グ法. 2001.
- 41 71. Huang T-M, Lin TL, Wu CC. Serovar distribution and antimicrobial susceptibility of swine
42 *Salmonella* isolates from clinically ill pigs in diagnostic submissions from Indiana in the
43 United States. Letters in Applied Microbiology. 2009;48:331-336.
- 44 72. Hall RM. *Salomonella* genomic islands and antibiotic resistance in *Salmonella enterica*.
45 Future Microbiology. 2010;5:1525-1538.

- 1 73. Esaki H, Morioka A, Kojima A, Ishihara K, Asai T, Tamura Y, et al. Epidemiological
2 characterization of *Salmonella* Typhimurium DT104 prevalent among food-producing
3 animals in the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program (1999-
4 2001). *Microbiology and Immunity*. 2004;48:553-556.
- 5 74. Kawagoe K, Mine H, Asai T, Kojima A, Ishihara K, Harada K, et al. Changes of multi-drug
6 resistance pattern in *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhimurium isolates
7 from food-producing animals in Japan. *The Journal of Veterinary Medical Science*.
8 2007;69:1211-1213.
- 9 75. Tamaura Y, Uchida I, Tanaka K, Okazaki H, Tezuka S, Hanyu H, et al. Molecular
10 Epidemiology of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium isolates from cattle in Hokkaido,
11 Japan: Evidence of clonal replacement and characterization of the disseminated clone.
12 *Applied and Environmental Microbiology*. 2011;77:1739-1750.
- 13 76. Tamaura Y, Tanaka K, Akiba M, Kanno T, Hatama S, Ishihara R, et al. Complete nucleotide
14 sequences of virulence-resistance plasmids carried by emerging multidrug-resistant
15 *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolated from cattle in Hokkaido, Japan.
16 *PlosOne*. 2013;8:e77644.
- 17 77. Michael GB, Kadlec K, Sweeney MT, Brzuszkiewicz E, Liesegang H, Daniel R, et al.
18 ICEPmu1, an integrative conjugative element (ICE) of *Pasteurella multocida*: analysis of
19 the regions that comprise 12 antimicrobial resistance genes. *Journal of Antimicrobial*
20 *Chemotherapy*. 2012;67:84-90. [[Michael_2012_JAC](#)]
- 21 78. Baucheron S, Tyler S, Boyd D, Mulvey MR, Chaslus-Dancla E, Cloeckaert A. Acr-AB-TolC
22 directs efflux-mediated multidrug resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium
23 DT104. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;48:3729-3735.
- 24 79. 食品安全委員会. 牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に
25 関する食品健康影響評価. 2010.
- 26 80. 国立感染症研究所感染症情報センター. 感染症の話. 「コレラ」. 感染症発生動向調査週報
27 (IDWR). 2000 年第1週 (1月3日~1月9日) 掲載.
- 28 81. 厚生省. 一次、二次医療機関のための腸管出血性大腸菌 (O157等) 感染症治療の手引き (改訂
29 版). 1997.
- 30 82. 国立感染症研究所 感染症情報センター. 感染症発生動向調査週報. 感染症の話. サルモネラ感
31 染症. 2004.
- 32

83. 農林水産省, 消費・安全局. 畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方について. 2013. [農水省_2013] http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf.
84. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン 概要書 (非公表) [概要書]
85. 動物用医薬品検査所. 平成 27~28 年度. 病畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査. 2015-2016 [動薬検 2015-2016]
86. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン 薬効 10-① (非公表) [添付資料 10-①]
87. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン 薬効 10-② (非公表) [添付資料 10-②]
88. Catry B, Haesebrouck F, Vlieghe SD, Feyen B, Vanrobaeys M, Opsomer G, Schwarz S, Kruif AD. Variability in acquired resistance of *Pasteurella* and *Mannheimia* isolates from the nasopharynx of calves, with particular reference to different herd types. *Microb Drug Resist*. 2005;11(4):387-94. [Catry 2005 MDR]
89. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン 薬効 10-⑥ [添付資料 10-⑥]
90. Priebe S, Schwarz S. In vitro activities of florfenicol against bovine and porcine respiratory tract pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(8):2703-5. [Priebe 2003 AAC]
91. Kehrenberg C, Mumme J, Wallmann J, Verspohl J, Tegeler R, Kühn T, Schwarz S. Monitoring of florfenicol susceptibility among bovine and porcine respiratory tract pathogens collected in Germany during the years 2002 and 2003. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54(2):572-4. [Kehrenberg 2004 JAC]
92. Aarestrup FM, Seyfarth AM, Angen. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus parasuis* and *Histophilus somni* from pigs and cattle in Denmark. 2004; 21 ;101(2):143-6. [Aarestrup 2004 VM]
93. Arcangioli M A, Leroy-Setrin S, Martel J L, and Chaslus-Dancla E: A new chloramphenicol and florfenicol resistance gene flanked by two integron structures in *Salmonella typhimurium* DT104. *FEMS Microbiol Lett* 1999; 174: 327-32 [Arcangioli 1999 FEMS Microbiol Lett]
94. Kehrenberg C, Schwarz S, Jacobsen L, Hansen L H, and Vester B: A new mechanism for chloramphenicol, florfenicol and clindamycin resistance: methylation of 23S ribosomal RNA at A2503. *Mol Microbiol* 2005; 57: 1064-73 [Kehrenberg 2005 Mol Microbiol]
95. Sharkey L K, Edwards T A, and O'Neill A J: ABC-F Proteins Mediate Antibiotic Resistance through Ribosomal Protection. *MBio* 2016; 7: e01975 [Sharkey 2016 mBio]
96. Sharkey L K R and O'Neill A J: Antibiotic Resistance ABC-F Proteins: Bringing Target Protection into the Limelight. *ACS Infect Dis* 2018; 4: 239-46 [Sharkey 2018 ACS Infect Dis]
97. Wang Y, Li X, Wang Y, Schwarz S, Shen J, and Xia X: Intracellular Accumulation of Linezolid and Florfenicol in OptrA-Producing *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus*. *Molecules* 2018; 23 [Wang 2018 Molecules]
98. Antonelli A, D'Andrea M M, Brenciani A, Galeotti C L, Morroni G, Pollini S et al.: Characterization of *poxT4*, a novel phenicol-oxazolidinone-tetracycline resistance gene from an MRSA of clinical origin. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 1763-69 [Antonelli 2018 JAC]
99. He T, Shen J, Schwarz S, Wu C, and Wang Y: Characterization of a genomic island in *Stenotrophomonas maltophilia* that carries a novel *floR* gene variant. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 1031-6 [He 2015 JAC]
100. Shaw K J, Poppe S, Schaadt R, Brown-Driver V, Finn J, Pillar C M et al.: In vitro activity of TR-700, the antibacterial moiety of the prodrug TR-701, against linezolid-resistant strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 4442-7 [Shaw 2008 AAC]

101. [Hansen L H and Vester B: A *cfi*-like gene from *Clostridium difficile* confers multiple antibiotic resistance by the same mechanism as the *cfi* gene. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 5841-3 \[Hansen_2015_AAC\]](#)
102. [Marin M, Martin A, Alcalá L, Cercenado E, Iglesias C, Reigadas E et al.: *Clostridium difficile* isolates with high linezolid MICs harbor the multiresistance gene *cfi*. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 586-9 \[Marin_2015_AAC\]](#)
103. [Kuroda M, Sekizuka T, Matsui H, Suzuki K, Seki H, Saito M et al.: Complete Genome Sequence and Characterization of Linezolid-Resistant *Enterococcus faecalis* Clinical Isolate KUB3006 Carrying a *cfi*\(B\)-Transposon on Its Chromosome and *optrA*-Plasmid. Front Microbiol 2018; 9: 2576 \[Kuroda_2018_FM\]](#)
104. [Deshpande L M, Ashcraft D S, Kahn H P, Pankey G, Jones R N, Farrell D J et al.: Detection of a New *cfi*-Like Gene, *cfi*\(B\), in *Enterococcus faecium* Isolates Recovered from Human Specimens in the United States as Part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 6256-61 \[Deshpande_2015_AAC\]](#)
105. [Bender J K, Fleige C, Klare I, Fiedler S, Mischnik A, Mutters N T et al.: Detection of a *cfi*\(B\) Variant in German *Enterococcus faecium* Clinical Isolates and the Impact on Linezolid Resistance in *Enterococcus* spp. PLoS One 2016; 11: e0167042 \[Bender_2016_PlosOne\]](#)
106. [Candela T, Marvaud J C, Nguyen T K, and Lambert T: A *cfi*-like gene *cfi*\(C\) conferring linezolid resistance is common in *Clostridium difficile*. Int J Antimicrob Agents 2017; 50: 496-500 \[Candera_2017_IJAA\]](#)
107. [Tang Y, Dai L, Sahin O, Wu Z, Liu M, and Zhang Q: Emergence of a plasmid-borne multidrug resistance gene *cfi*\(C\) in foodborne pathogen *Campylobacter*. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 1581-88 \[Tang_2017_JAC\]](#)
108. [Wang Y, Lv Y, Cai J, Schwarz S, Cui L, Hu Z et al.: A novel gene, *optrA*, that confers transferable resistance to oxazolidinones and phenicols and its presence in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* of human and animal origin. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2182-90 \[Wang_2015_JAC\]](#)
109. [Cui L, Wang Y, Lv Y, Wang S, Song Y, Li Y et al.: Nationwide Surveillance of Novel Oxazolidinone Resistance Gene *optrA* in *Enterococcus* Isolates in China from 2004 to 2014. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 7490-93 \[Cui_2016_AAC\]](#)
110. [Huang J, Sun J, Wu Y, Chen L, Duan D, Lv X et al.: Identification and pathogenicity of an XDR *Streptococcus suis* isolate that harbours the phenicol-oxazolidinone resistance genes *optrA* and *cfi*; and the bacitracin resistance locus *bcrABDR*. Int J Antimicrob Agents 2019 \[Huang_2019_IJAA\]](#)
111. [Li D, Wang Y, Schwarz S, Cai J, Fan R, Li J et al.: Co-location of the oxazolidinone resistance genes *optrA* and *cfi* on a multiresistance plasmid from *Staphylococcus sciuri*. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 1474-8 \[Li_2016_JAC\]](#)
112. [Fan R, Li D, Wang Y, He T, Fessler A T, Schwarz S et al.: Presence of the *optrA* Gene in Methicillin-Resistant *Staphylococcus sciuri* of Porcine Origin. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 7200-05 \[Fan_2016_AAC\]](#)
113. [Fan R, Li D, Fessler A T, Wu C, Schwarz S, and Wang Y: Distribution of *optrA* and *cfi* in florfenicol-resistant *Staphylococcus sciuri* of pig origin. Vet Microbiol 2017; 210: 43-48 \[Fan_2017_VM\]](#)
114. [Kang Z Z, Lei C W, Kong L H, Wang Y L, Ye X L, Ma B H et al.: Detection of transferable oxazolidinone resistance determinants in *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* of swine origin in Sichuan Province, China. J Glob Antimicrob Resist 2019 \[Kang_JGAR_2019\]](#)
115. [Li Y, Li Y, Fernandez Crespo R, Leanse L G, Langford P R, and Bosse J T: Characterization of the *Actinobacillus pleuropneumoniae* SXT-related integrative and conjugative element ICE*Apl2* and analysis of the encoded FloR protein: hydrophobic residues in](#)

- [transmembrane domains contribute dynamically to florfenicol and chloramphenicol efflux. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 57-65 \[Li 2018 JAC\]](#)
116. [Xu J, Jia H, Cui G, Tong H, Wei J, Shao D et al.: ICEAp/Chn1, a novel SXT/R391 integrative conjugative element \(ICE\), carrying multiple antibiotic resistance genes in *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Vet Microbiol 2018; 220: 18-23 \[Xu 2018 VM\]](#)
117. [Beker M, Rose S, Lykkebo C A, and Douthwaite S: Integrative and Conjugative Elements \(ICEs\) in *Pasteurellaceae* Species and Their Detection by Multiplex PCR. Front Microbiol 2018; 9: 1329 \[Beker 2018 FM\]](#)
118. [Clawson M L, Murray R W, Sweeney M T, Apley M D, DeDonder K D, Capik S F et al.: Genomic signatures of *Mannheimia haemolytica* that associate with the lungs of cattle with respiratory disease, an integrative conjugative element, and antibiotic resistance genes. BMC Genomics 2016; 17: 982 \[Clawson 2016 BMC Genomics\]](#)
119. [Lei C W, Chen Y P, Kang Z Z, Kong L H, and Wang H N: Characterization of a Novel SXT/R391 Integrative and Conjugative Element Carrying *cf*, blaCTX-M-65, fosA3, and aac\(6\)-Ib-cr in *Proteus mirabilis*. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62 \[Lei 2018 AAC\]](#)
120. [Schwarz S, Werckenthin C, and Kehrenberg C: Identification of a plasmid-borne chloramphenicol-florfenicol resistance gene in *Staphylococcus sciuri*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 2530-3 \[Schwarz 2000 AAC\]](#)
121. [Bender J, Strommenger B, Steglich M, Zimmermann O, Fenner I, Lensing C et al.: Linezolid resistance in clinical isolates of *Staphylococcus epidermidis* from German hospitals and characterization of two *cf*-carrying plasmids. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 1630-8 \[Bender 2015 JAC\]](#)
122. [Cuny C, Arnold P, Hermes J, Eckmanns T, Mehraj J, Schoenfelder S et al.: Occurrence of *cf*-mediated multiresistance in staphylococci from veal calves and pigs, from humans at the corresponding farms, and from veterinarians and their family members. Vet Microbiol 2017; 200: 88-94 \[Cuny 2017 VM\]](#)
123. [Long K S and Vester B: Resistance to linezolid caused by modifications at its binding site on the ribosome. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 603-12 \[Long 2012 AAC\]](#)
124. [Lazaris A, Coleman D C, Kearns A M, Pichon B, Kinnevey P M, Earls M R et al.: Novel multiresistance *cf* plasmids in linezolid-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* \(VRE\) from a hospital outbreak: co-location of *cf* and *optx4* in VRE. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 3252-57 \[Lazaris 2017 JAC\]](#)
125. [Liu X Q, Wang J, Li W, Zhao L Q, Lu Y, Liu J H et al.: Distribution of *cf* in *Staphylococcus* spp. and *Escherichia coli* Strains from Pig Farms in China and Characterization of a Novel *cf*-Carrying F43:A-B Plasmid. Front Microbiol 2017; 8: 329 \[Liu 2017 FM\]](#)
126. [Wang Y, Li D, Song L, Liu Y, He T, Liu H et al.: First report of the multiresistance gene *cf* in *Streptococcus suis*. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 4061-3 \[Wang 2013 AAC\]](#)
127. [He T, Wang Y, Schwarz S, Zhao Q, Shen J, and Wu C: Genetic environment of the multi-resistance gene *cf* in methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci from chickens, ducks, and pigs in China. Int J Med Microbiol 2014; 304: 257-61 \[He 2014 IJMM\]](#)
128. [Li D, Wu C, Wang Y, Fan R, Schwarz S, and Zhang S: Identification of multiresistance gene *cf* in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from pigs: plasmid location and integration into a staphylococcal cassette chromosome *mec* complex. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 3641-4 \[Li 2015 AAC\]](#)
129. [Wang Y, Wang Y, Wu C M, Schwarz S, Shen Z, Zhang W et al.: Detection of the staphylococcal multiresistance gene *cf* in *Proteus vulgaris* of food animal origin. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 2521-6 \[Wang 2011 JAC\]](#)
130. [Tamang M D, Moon D C, Kim S R, Kang H Y, Lee K, Nam H M et al.: Detection of novel oxazolidinone and phenicol resistance gene *optx4* in enterococcal isolates from food animals and animal carcasses. Vet Microbiol 2017; 201: 252-56 \[Tamang 2017 VM\]](#)
131. [Morrone G, Brenciani A, Antonelli A, D'Andrea M M, Di Pilato V, Fioriti S et al.:](#)

- [Characterization of a Multiresistance Plasmid Carrying the *optrA* and *cfr* Resistance Genes From an *Enterococcus faecium* Clinical Isolate. Front Microbiol 2018; 9: 2189 \[Morrone 2018 FM\]](#)
132. [Braibant M, Chevalier J, Chaslus-Dancla E, Pagès J-M, and Cloeckaert A: Structural and functional study of the phenicol-specific efflux pump FloR belonging to the major facilitator superfamily. Antimicrobial agents and chemotherapy 2005; 49: 2965-71 \[Braibant 2005 AAC\]](#)
133. [He T, Shen Y, Schwarz S, Cai J, Lv Y, Li J et al.: Genetic environment of the transferable oxazolidinone/phenicol resistance gene *optrA* in *Enterococcus faecalis* isolates of human and animal origin. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 1466-73 \[He 2016 JAC\]](#)
134. [Schwarz S, Shen J, Kadlec K, Wang Y, Brenner Michael G, Fessler AT et al.: Lincosamides, Streptogramins, Phenicol, and Pleuromutilins: Mode of Action and Mechanisms of Resistance. Cold Spring Harb Perspect Med 2016; 6: a027037 \[Schwarz 2016_Cold Spring Herb Perspect Med\]](#)
135. [Deshpande L M, Castanheira M, Flamm R K, and Mendes R E: Evolving oxazolidinone resistance mechanisms in a worldwide collection of enterococcal clinical isolates: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 2314-22 \[Deshpande 2018_JAC\]](#)
136. [Bender J K, Fleige C, Lange D, Klare I, and Werner G: Rapid emergence of highly variable and transferable oxazolidinone and phenicol resistance gene *optrA* in German *Enterococcus* spp. clinical isolates. Int J Antimicrob Agents 2018; 52: 819-27 \[Bender 2018_IJAA\]](#)
137. [Hao W, Shan X, Li D, Schwarz S, Zhang SM, Li XS, Du XD. Analysis of a *poxTA*- and *optrA*-co-carrying conjugative multiresistance plasmid from *Enterococcus faecalis*. J Antimicrob Chemother. 2019 Mar 19. \(Abstract\) \[Hao 2019_JAC Abstractのみ\]](#)
138. [Bender J K, Fleige C, Klare I, and Werner G: Development of a multiplex-PCR to simultaneously detect acquired linezolid resistance genes *cfr*, *optrA* and *poxTA* in enterococci of clinical origin. J Microbiol Methods 2019; 160: 101-03 \[Bender 2019_J Microbiol Meth\]](#)
139. [厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業. 公開情報 2017年1月~12月年報\(全集計対象医療機関\) 院内感染対策サーベイランス検査部門. \[https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2017/3/1/ken_Open_Report_201700.pdf\]\(https://janis.mhlw.go.jp/report/open_report/2017/3/1/ken_Open_Report_201700.pdf\) \(accessed 2019-6-18\). \[厚労省 JANIS 2017 検査\]](#)
140. [Vester B: The *cfr* and *cfr*-like multiple resistance genes. Res Microbiol 2018; 169: 61-66 \[Vester 2018_Res Microbiol\]](#)
141. [日本感染症学会/日本化学療法学会編. MRSA 感染症の治療ガイドライン—2017年改訂版. 日本化学療法学会雑誌. 2017;65\(3\):323-425. \[JAID/JSC MRSA GL 2017\]](#)
142. [日本感染症学会/日本化学療法学会編. 感染症治療ガイドライン2015. —腸管感染症—. 日本化学療法学会雑誌. 2016;64: 31-65. \[JAID/JSC 腸管感染症 2015\]](#)
143. [Torres C, Alonso C A, Ruiz-Ripa L, Leon-Sampedro R, Del Campo R, and Coque T M: Antimicrobial Resistance in *Enterococcus* spp. of animal origin. Microbiol Spectr 2018; 6: .ARBA-0032-2018 \[Torres 2018 Microbiol Spectrum\]](#)