

内

府 食 第 3 2 8 号

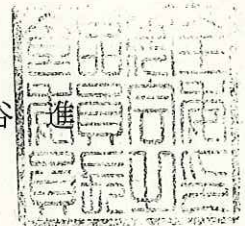
平成 2 7 年 4 月 1 4 日

農林水産大臣

林 芳正 殿

食品安全委員会

委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 1 7 年 4 月 1 1 日付け 1 7 消安第 6 6 号、平成 2 2 年 2 月 1 日付け 2 1 消安第 1 1 7 3 7 号及び平成 2 6 年 6 月 3 0 日付け 2 6 消安第 1 7 6 9 号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたセフトيوفルを有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセネル注）の再審査、セフトيوفルを有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセネル注）の再審査、セフトيوفルを有効成分とする牛の注射剤（エクセーデC）、セフトيوفルを有効成分とする豚の注射剤（エクセーデS）並びに塩酸セフトيوفルを有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセネルRTU）の承認に係る食品健康影響評価のうち、薬剤耐性菌を介した影響についての審議を行った結果は別添のとおりですので、食品安全基本法（平成 1 5 年法律第 4 8 号）第 2 3 条第 2 項の規定に基づき通知します。

牛及び豚に使用するセフトフル製剤に係る薬剤耐性菌に
関する食品健康影響評価

2015年4月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	4
○食品安全委員会委員名簿	5
○食品安全委員会肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）専門委員名簿.....	5
○要 約.....	6
I. 評価の経緯及び範囲等	8
1. はじめに.....	8
2. 経緯.....	8
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方.....	8
II. 評価対象動物用医薬品の概要.....	10
1. 評価対象セフトフル製剤の名称、化学構造、効能・効果等	10
(1) 名称等.....	10
(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等	11
(3) 有効成分の系統	12
2. セフトフルの使用状況、規制等	12
(1) 使用状況等.....	12
(2) セフトフル製剤に関する規制等	13
3. 海外におけるセフトフル製剤の評価及び使用状況等.....	13
(1) 米国.....	13
(2) 欧州連合（EU）	15
III. ハザードの特定に関する知見.....	17
1. 対象家畜におけるセフトフル製剤の生体内薬物動態.....	17
(1) 牛.....	18
(2) 豚.....	21
(3) 残留	23
2. セフトフルにおける抗菌活性の作用機序及びタイプ.....	31
3. セフトフルの抗菌スペクトル及び感受性分布	31
(1) 抗菌スペクトル	31
(2) 国内外の家畜の病原菌（有効菌種等）に対するセフトフルの MIC の分布.....	33
(3) 指標細菌及び食品由来病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布	37
4. セファロsporin系抗生物質に対する薬剤耐性菌、薬剤耐性決定因子の耐性機序等	39
(1) 耐性の基本的機序	39
(2) 交差耐性.....	46
(3) ESBL 又は AmpC 型 β -ラクタマーゼ産生サルモネラ又は大腸菌における多剤耐性.....	48

5. 第三世代セファロスポリンを主成分とする抗菌性物質の医療分野における重要性	49
6. ハザードの特定に係る検討	49
(1) 感染症病原菌について	49
(2) 常在菌による感染症の検討	50
(3) サルモネラ感染症	51
7. ハザードの特定	51
IV. 発生評価に関する知見	52
1. 畜産現場におけるセフトフル耐性の状況	52
(1) セフトフル製剤の使用後における耐性の状況	52
(2) 家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査	53
(3) 家畜分野におけるセファロスポリン耐性に関するその他の知見	53
2. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性	54
(1) サルモネラ及び大腸菌における第三世代セファロスポリン耐性機序	54
(2) ハザードの遺伝学的情報	54
(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得率（突然変異率）	55
(4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性	55
(5) 耐性選択圧	56
(6) 肉用鶏に対するセフトフルの使用について	57
(7) 多剤耐性等に関する知見	58
V. 暴露評価に関する知見	59
1. 牛及び豚由来食品の消費量	59
2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性	59
(1) サルモネラ	59
(2) 大腸菌	60
3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路	61
4. ハザードとなりうる当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染	62
(1) 牛及び豚由来食品がハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性	62
(2) ハザード及びハザードとなりうる当該細菌による市販の牛及び豚由来食品の汚染状況	63
(3) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性	66
VI. 影響評価に関する知見	67
1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病	67
(1) サルモネラ感染症	67
(2) 大腸菌感染症	68
2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するセファロスポリン系抗生物質による治療	68
(1) サルモネラ感染症	68
(2) 大腸菌感染症	69

3. ヒト臨床分野におけるセファロスポリン耐性菌の状況等	69
(1) サルモネラ	69
(2) 大腸菌	70
VII. 食品健康影響評価	71
1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方	71
2. 発生評価について	72
(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）	72
(2) ハザードとなりうる細菌の感受性分布	72
(3) 発生評価に係るその他の要因（薬物動態、使用方法、使用量等）	72
(4) 発生評価の結果	72
3. 暴露評価について	73
(1) ハザードの生物学的特性	73
(2) ハザードによる食品の汚染状況	73
(3) 暴露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）	73
(4) 暴露評価の結果	73
4. 影響評価について	74
(1) 当該疾病治療における重要度	74
(2) 当該疾病の重篤性	74
(3) 影響評価に係るその他の要因（代替薬の状況、医療分野における薬剤耐性の状況等）	74
(4) 影響評価の結果	74
5. リスクの推定について	75
(1) リスクの推定の考え方	75
(2) リスクの推定の結果	75
6. 食品健康影響評価	76
VIII. その他の考察	77
1. リスク管理措置の徹底について	77
2. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて	77
3. 食品健康影響評価の見直しについて	78
(1) 承認に係る案件について	78
(2) 再審査に係る案件について	78
＜別紙参考＞第三世代セファロスポリン製剤における現状のリスク管理措置	79
＜別紙 1 代謝物略称＞	80
＜別紙 2 検査値等略称＞	80
＜参照＞	81

〈審議の経緯〉

○承認に係る案件

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

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

○再審査に係る案件

	セフチオフルナトリウムを有効成分とする牛及び豚の注射剤（エクセネル注） ^{*1、2}
農林水産大臣から食品健康影響評価要請	2005年4月11日 (17 消安第 66 号)
要請事項説明	2005年4月14日 (第 90 回食品安全委員会)
農林水産大臣から食品健康影響評価要請	2010年2月1日 ^{*3} (21 消安第 11737 号)
要請事項説明	2010年2月4日 (第 319 回食品安全委員会)

^{*1~2}：ADI 設定等に係る評価については答申済

^{*1}：平成 19 年 1 月 18 日付け府食第 00058 号

^{*2}：平成 22 年 2 月 18 日付け府食第 117 号

^{*3}：牛の趾間フレグモーネに係る効能効果の再審査

2014 年 7 月 23 日 関係資料の接受

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

2014 年 9 月 1 日 第 92 回肥料・飼料等/第 53 回 微生物・ウイルス専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）

2014 年 10 月 20 日 第 94 回肥料・飼料等/第 55 回 微生物・ウイルス専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）

2015 年 2 月 24 日 第 550 回食品安全委員会（報告）

2015 年 2 月 25 日 から 2015 年 3 月 26 日まで 国民からの意見・情報の募集

2015 年 4 月 7 日 肥料・飼料等専門調査会座長及び微生物・ウイルス専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2015 年 4 月 14 日 第 557 回食品安全委員会（報告）
(同日付け農林水産大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年6月30日まで)

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

(2006年12月20日まで)

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

(2009年6月30日まで)

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

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

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

* : 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

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

* : 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

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

* : 2012年7月2日から

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

(2013年10月1日から)

津田 修治 (座長代理)
荒川 宜親
池 康嘉
今田 千秋
戸塚 恭一
細川 正清

吉川 泰弘 (座長)

甲斐 明美
砂川 富正
田村 豊
豊福 肇

要 約

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

牛及び豚由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症であって、かつヒトの医療分野において、重症例では第三世代セファロスポリンが治療薬として選択されることのある腸管感染症は、サルモネラ感染症であると考えられる。また、感染症の原因菌となる牛及び豚の腸管に常在する大腸菌については、ヒトの腸管内に定着し、医療環境を汚染する又は尿路感染症に関与する可能性が考えられる。大腸菌による尿路感染症の治療には第三世代セファロスポリンが推奨薬の一つとされている。したがって、これらの感染症については、原因菌が第三世代セファロスポリン耐性菌であった場合、ヒトの治療に対して悪影響を及ぼす可能性は否定できないと考えた。そこで、評価すべきハザードとして、牛及び豚に対してセフトフル製剤を使用することにより薬剤耐性が選択されたサルモネラ及び大腸菌を特定し、ハザードごとに発生評価、暴露評価及び影響評価を行い、それらの結果からリスクを推定した。

発生評価では、評価対象動物用医薬品が家畜等に使用された場合に、ハザードが選択される可能性があるが、その程度はそれぞれ低度と考えた。

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

影響評価では、ヒトの疾病治療における第三世代セファロスポリンの重要度やハザードによるヒトの疾病の重篤性等から、サルモネラについては高度、大腸菌については中等度と考えた。

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

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

牛及び豚に使用するセフトフル製剤については、今回の評価結果を踏まえ、現在の第三世代セファロスポリン製剤の適正使用確保のための措置、薬剤耐性菌に関する情報収集

等のリスク管理措置の徹底が図られるとともに、薬剤耐性菌に関する科学的知見・情報を収集した上で随時検証を行い、必要なリスク管理措置が講じられることが不可欠である。

なお、肉用鶏においてはセフトフルナトリウム製剤が種卵に使用されていた。このような使用は既に中止されているが、セフトフル及びセフトキシムに対する薬剤耐性大腸菌の選択について懸念を生じさせる要因となる可能性がある。承認された対象動物以外へのこのような使用は厳に慎むべきである。引き続き、第三世代セファロスポリンに対する耐性菌の動向についてモニタリングを行うとともに、このような使用を防ぐような措置が必要である。

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

I. 評価の経緯及び範囲等

1. はじめに

本評価は、農林水産省から要請があった牛及び豚に使用するセフトフルを主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確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）に基づく承認及び再審査に係る食品健康影響評価のうち、「当該動物用医薬品を使用することにより選択される薬剤耐性菌を介した影響」について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（2004 年 9 月 30 日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）（参照 1）に基づき、評価を行うものである。

2. 経緯

（1）評価対象動物用医薬品

①承認に係る評価要請のあった動物用医薬品

農林水産省から医薬品医療機器等法に基づく承認に係る食品健康影響評価の要請がなされているのは、セフトフルを有効成分とする牛又は豚の注射剤及び塩酸セフトフルを有効成分とする牛及び豚の注射剤である。

②再審査に係る評価要請のあった既承認の動物用医薬品

農林水産省から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請がなされているのは、セフトフルナトリウムを有効成分とする牛及び豚の注射剤である。

なお、セフトフル、セフトフルナトリウム及び塩酸セフトフルは、動物体内においてセフトフルとして吸収され、抗菌活性を示すことから、表 3 及び 4 に示す 4 製剤の薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価はセフトフル製剤に係る食品健康影響評価として評価する。

（2）評価の範囲

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

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

3. ハザード¹である薬剤耐性菌の考え方

薬剤耐性菌とは、抗菌性物質等の薬剤に対して感受性を示さない（薬剤が効かない）

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

性質を持つ菌である。感受性に関する判断は、対象菌が薬剤に対して発育できるかどうかを判断する最小発育阻止濃度（MIC）が「耐性」のブレイクポイント（耐性限界値）よりも大きい場合はその薬剤に対して耐性であると判断される。

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

したがって、本評価書については、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐性菌を定義して評価することは困難であると考えられることから、評価に用いた各知見で採用しているブレ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、薬剤耐性菌のリスクについて総合的に評価することとする。

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

○CLSI のブレイクポイント

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 と治療効果が期待できる抗菌性物質の血中濃度から、感性（S）、中間（I）、耐性（R）のカテゴリに分類されている。しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国の用法・用量を基準として設定されたものであるため、日本における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合がある。

○日本化学療法学会のブレイクポイント

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

○細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

同一の菌属又は菌種の菌株を多数収集して MIC を測定し、その分布が、例えば二峰性を示した場合にその中間値あるいは境界値をブレイクポイントとするという設定方法である。我が国の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム（JVARM）では、CLSI のブレイクポイントを判断基準とする他、CLSI で規定されていない薬剤については、この細菌学的（疫学的）ブレイクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

II. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 評価対象セフトフル製剤の名称、化学構造、効能・効果等

(1) 名称等

本評価対象のセフトフル製剤の有効成分は3成分であり、それぞれの一般名、化学名、CAS 番号、分子式、分子量及び構造式を表1及び2に示した。(参照2～6)

表1 セフトフル及び塩酸セフトフルの概要 (承認関係)

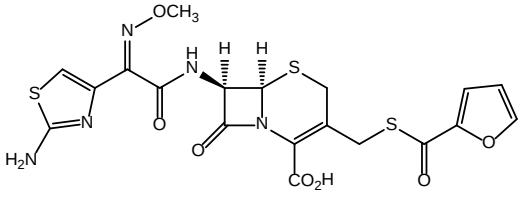
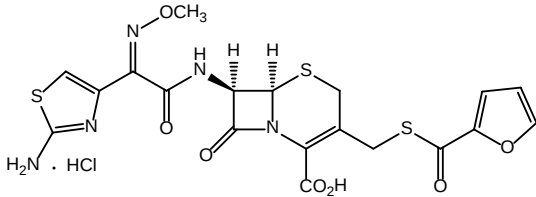
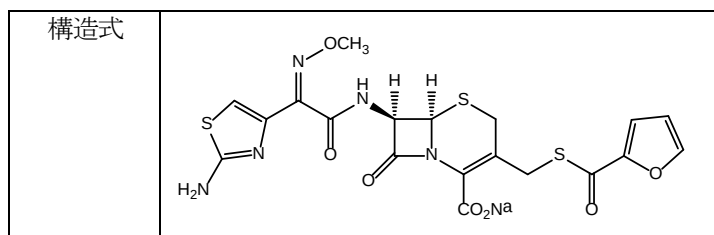
一般名	セフトフル	セフトフル塩酸塩 ²
化学名	(和名) (6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-[[[(2 <i>Z</i>)-2-(2-アミノ-1,3-チアゾル-4-イル)-2-(メトキシイミノ)アセチル]アミノ]-3-[(2-フラン-2-イルカルボニル)スルファニル]メチル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボン酸 (英名) (6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-[[[(2 <i>Z</i>)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[(2-furan-2-ylcarbonyl)sulfanyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabi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

表2 セフトフルナトリウムの概要 (再審査関係)

一般名	セフトフルナトリウム
化学名	(和名) (6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-[[[(2 <i>Z</i>)-2-(2-アミノ-1,3-チアゾル-4-イル)-2-(メトキシイミノ)アセチル]アミノ]-3-[(2-フラン-2-イルカルボニル)スルファニル]メチル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボン酸ナトリウム (英名) (6 <i>R</i> , 7 <i>R</i>)-7-[[[(2 <i>Z</i>)-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetyl]amino]-3-[(2-furan-2-ylcarbonyl)sulfanyl]methyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate
CAS 番号	104010-37-9
分子式	C ₁₉ H ₁₆ N ₅ NaO ₇ S ₃
分子量	545.53

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



(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セフトチオフルを主成分とする動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等の詳細は表 3 及び 4 に示した。

表 3 セフトチオフル製剤及び塩酸セフトチオフル製剤の使用方法的等（承認関係）

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

表 4 セフトチオフルナトリウム製剤の使用方法的等（再審査関係）

薬剤名	セフトチオフルナトリウム
対象家畜	牛、豚
投与経路	注射（筋肉内）
製剤名	エクセネル注
有効菌種	マンヘミア ヘモリチカ、パスツレラ ムルトシダ、アクチノバチルス プルロ ニューモニエ、フソバクテリウム ネクロフォーラム、ポルフィロモナス アサッカロリチカ（バクテロイデス メラニノジェニカス）、アルカノバクテリウム ピオゲネス、本剤感受性の大腸菌
対象疾病	牛：肺炎、趾間フレグモーネ（趾間ふらん）、産褥熱 豚：豚胸膜肺炎
用法・用量	本剤は、表示力価に従い 1 mL 当たり 50 mg（力価）となるよう注射用水で溶解して用いる。 1 日 1 回体重 1 kg 当たりセフトチオフルとして下記の通り筋肉内に注射する。 牛：肺炎：1～2 mg（力価）、3～5 日間 趾間フレグモーネ（趾間ふらん）：1～2 mg（力価）、3 日間 産褥熱：1～2 mg（力価）、5 日間 豚：1～3 mg（力価）、3 日間

(3) 有効成分の系統

① 有効成分の系統

セフトオフルは β -ラクタム系に属するセファロスポリン系抗生物質である。(参照 7)

② 関連する系統

セファロスポリン系抗生物質は β -ラクタム系抗生物質のサブクラスであり、 β -ラクタム環に二重結合を含む 6 員環が隣接した構造を母核とし、その抗菌スペクトルの違い等から一般的に四つの世代に分類される。(参照 8、9) 本評価書の評価対象成分であるセフトオフルはオキシイミノセファロスポリンに属している。(参照 10)

日本でヒト用医薬品として承認されているセファロスポリン系抗生物質は、セファレキシン、セフォチアム、セフォタキシムナトリウム、セフトリアキソンナトリウム、セフトアジジム等がある。(参照 11)

国内において、家畜等に使用できる他のセファロスポリン系抗生物質としては、セファゾリン、セファピリン、セファレキシン、セファロニウム、セフロキシムナトリウム及び硫酸セフキノムを有効成分とする製剤がある。(参照 12) このうち、第三世代セファロスポリン³に分類されるものは、セフトオフルの他、硫酸セフキノムである。

2. セフトオフルの使用状況、規制等

(1) 使用状況等

牛及び豚用セフトオフルナトリウム製剤（販売名：エクセネル注）については、製剤の販売が 1996 年に始まり、当該製剤の販売量から換算した原末（セフトオフルナトリウム）として年間約 371～537 kg が流通している（表 5）。対象動物別推定割合は、肉用牛 10～20 %、乳用牛 10 %及び豚 70～80 %で推移している。(参照 12)

表 5 国内におけるセフトオフルナトリウムの販売量実績

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

³ 第三世代セファロスポリン：セファロスポリン系抗生物質は慣習的に細菌学的抗菌活性により第一～第四世代に分類されている。グラム陰性菌に対する抗菌活性については、第一世代は弱く、第二世代は、腸内細菌科の *Escherichia coli*（大腸菌）及び *Klebsiella pneumoniae*（肺炎桿菌）等に対して抗菌活性がある。第三世代はこれらの腸内細菌科細菌に加え、*Serratia* 属や *Enterobacter* 属等に対しても抗菌活性を示し、第四世代は更に *Pseudomonas aeruginosa*（緑膿菌）に対しても抗菌活性を示し、グラム陰性菌に対する抗菌域がより広がったものである。第三及び第四世代の中にはオキシイミノ基を側鎖に保有するセフォタキシム（cefotaxime）を代表とする薬剤のグループが含まれる。これらのグループを含め第三及び第四世代は TEM-1（TEM-2）及び SHV-1 等のペニシリナーゼに安定であることが特徴である。

別推定割	乳用牛	10	10	10	10	10	10	10	10
合 (%)	豚	70	70	70	70	70	80	80	80

(2) セフチオフル製剤に関する規制等

セフチオフルナトリウムを有効成分とする動物用医薬品は次のような適正使用のための規制措置が講じられており、今後セフチオフル及びセフチオフル塩酸塩を主成分とする製剤が承認された場合についても同様に取り扱われることとなる。

セフチオフル製剤を始めとする抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、医薬品医療機器等法に基づき要指示医薬品に指定されているため、獣医師等の処方せん又は指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。更に、動物用医薬品としての承認は、薬剤耐性菌の発現や選択等を防止する観点から、用法・用量において投与期間を最長で 5 日以内に限定するとともに、医薬品医療機器等法に基づく使用上の注意事項として、用法・用量を厳守すること、第一次選択薬が無効の症例のみに限り使用すること、感受性を確認した上で適応症の治療に必要な最小限の期間の投与とすること等が規定されている。

セフチオフルを主成分とする動物用医薬品について、共通して設定される使用上の注意事項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 本剤は第一次選択薬が無効の症例のみに限り使用すること。
- ③ 本剤は効能・効果において定められた適応症の治療にのみ使用すること。
- ④ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。なお、用法・用量に定められた期間以内の投与であっても、それを反復する投与は避けること。
- ⑤ 本剤の使用に当たっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、適応症の治療上必要な最小限の期間の投与に止めること。

3. 海外におけるセフチオフル製剤の評価及び使用状況等

セフチオフル、塩酸セフチオフル及びセフチオフルナトリウム製剤は米国及び EU の他、世界各国で承認・使用されている。（参照 13～15）

(1) 米国

セフチオフルナトリウム製剤は、牛の細菌性肺炎及び趾間フレグモーネの治療、豚の細菌性肺炎の治療、羊、山羊及び馬の細菌性肺炎の治療、イヌの尿路感染症の治療及び鶏初生ヒナ及び七面鳥初生ヒナの早期死亡の防止に用いられている。塩酸セフチオフル製剤は、牛の細菌性肺炎、趾間フレグモーネ及び産褥熱の治療及び豚の細菌性肺炎の治療に用いられている。セフチオフル製剤は、牛の細菌性肺炎及び趾間フレグモーネの治療並びに豚の細菌性肺炎の治療に用いられている。（参照 13、14）

セフチオフル製剤 3 品目（販売名：エクセーデ C、エクセーデ S 及びエクセーデ RTU）については、動物用医薬品の承認審査時に、米国食品医薬品庁（FDA）の定め

た企業向けガイダンスに基づいて、申請企業が薬剤耐性菌の食品健康影響評価書を作成しており、その概要を表 6 に示した。なお、セフトフルナトリウム製剤（販売名：エクセネル注(米国での販売名：Naxcel)）については、その承認時（1988 年）には、薬剤耐性菌の食品健康影響評価書の FDA への提出が求められていなかったため、評価書が作成されていない。（参照 16～20）

評価すべきハザードとして、第三世代セファロスポリンによって治療される牛及び豚由来の畜産食品を介して伝播する、第三世代セファロスポリン耐性のサルモネラによるサルモネラ症を特定し、ハザードの要因として第三世代セファロスポリン耐性のサルモネラを特定している。また、ハザードの要因として特定されていないが、家畜に由来する *Escherichia coli*（大腸菌）における β -ラクタム耐性因子について、発生及び暴露評価の中で検討している。

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

発生評価	評価結果：低	・広域セファロスポリン耐性サルモネラは、抗菌性物質の使用の有無に関係なく広がっており、セフトフル等を有効成分とする動物用医薬品の投与にかかわらず、分離されている。 ・セフトフル等を有効成分とする動物用医薬品を投与した牛及び豚の糞便中に排泄される抗菌活性を有するセフトフルあるいはその代謝物は一過性かつ少量であり、また、これらの残留物は速やかに不活化されることから、耐性を選択する可能性は最小限であることが推察される。 ・セフトフル等を有効成分とする動物用医薬品は限られた牛及び豚にのみ、獣医師により処方/投与される。 ・セフトフル等を有効成分とする動物用医薬品の 1 回の治療での投与回数は、単回あるいは3～5回である。 ・サルモネラ及び大腸菌における β-ラクタム耐性の発生状況は、ヒトと家畜では異なっている。																															
暴露評価	・牛及び豚由来の畜産食品への暴露により、ヒトがサルモネラ及び病原大腸菌に暴露される可能性 評価結果： <table><tr><td></td><td>乳牛由来牛肉</td><td>肉牛由来牛肉</td><td>豚肉</td></tr><tr><td>サルモネラ</td><td>低度</td><td colspan="2">中等度</td></tr><tr><td>大腸菌</td><td>低度</td><td colspan="2">中等度</td></tr></table> (参考) ハザード要因となる細菌への食品を介したヒトへの暴露の可能性 <table><tr><th rowspan="2">食品の汚染レベル</th><th colspan="3">食品の消費量</th></tr><tr><th>高度</th><th>中等度</th><th>低度</th></tr><tr><td>高度</td><td>高度</td><td>高度</td><td>中等度</td></tr><tr><td>中等度</td><td>高度</td><td>中等度</td><td>低度</td></tr><tr><td>低度</td><td>中等度</td><td>低度</td><td>低度</td></tr></table>			乳牛由来牛肉	肉牛由来牛肉	豚肉	サルモネラ	低度	中等度		大腸菌	低度	中等度		食品の汚染レベル	食品の消費量			高度	中等度	低度	高度	高度	高度	中等度	中等度	高度	中等度	低度	低度	中等度	低度	低度
	乳牛由来牛肉	肉牛由来牛肉	豚肉																														
サルモネラ	低度	中等度																															
大腸菌	低度	中等度																															
食品の汚染レベル	食品の消費量																																
	高度	中等度	低度																														
高度	高度	高度	中等度																														
中等度	高度	中等度	低度																														
低度	中等度	低度	低度																														
影響評価	評価結果：非常に重要	・第三世代セファロスポリンは、抗菌薬による治療が必要なヒトでの食品由来のサルモネラ感染症に使用される。 ・また、髄膜炎及び壊死性腸炎の治療に使用される。																															
リスクの推定	評価結果：高度	・影響評価が「非常に重要」であるため。																															

(2) 欧州連合 (EU)

EU においては、第三及び第四世代セファロスポリンが英国、デンマーク、独、仏等 25 か国で主に牛及び豚の注射剤として使用され、抗菌性物質全体の使用量の 0.1 及び 0.2 % と報告されている。(参照 21)

欧州医薬品庁 (EMA) は 2009 年 3 月に、家畜に対する第三及び第四世代セファロスポリンの使用が、薬剤耐性並びにヒト及び動物の健康に与える影響について、以下のように結論付けた。(参照 22)

- ① 欧州において、第三世代セファロスポリン耐性の *Klebsiella pneumoniae* や大腸菌等によるヒトの感染症が増加している。
- ② 入手可能なデータから、欧州では動物由来の大腸菌及びサルモネラでの第三世代

セファロスポリン耐性が増加していることが示唆される。

- ③ 第三及び第四世代セファロスポリン耐性をコードする遺伝子は伝達可能で、しばしば他の耐性遺伝子とも関連付けられる。
- ④ 欧州での第三及び第四世代セファロスポリンの動物への使用量のデータは、暴露を適切に評価できるように示されていない。
- ⑤ 第三及び第四世代セファロスポリンの全身投与は耐性を選択する。
- ⑥ 第三及び第四世代セファロスポリン耐性の広がりには、他の抗菌性物質の使用による影響もある可能性がある。
- ⑦ ヒトは食品や感染動物との直接接触を介して又は間接的に環境から、セファロスポリン耐性菌の暴露を受ける。
- ⑧ ヒトの医療においては、第三及び第四世代セファロスポリン耐性菌による感染症に効果がある治療薬の選択肢は限られている。

また、今後における活動として、次の提案がされた。

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

この提案を受け、EMA はこれらの抗菌性物質の適正使用の勧告を添付文書に含めること並びに家きんへの誤使用の可能性に伴うリスク及びこれに対する措置の必要性について検討し、2011 年 10 月に以下の事項を提起し、2012 年 1 月に欧州委員会 で決定された。（参照 23）

- ① 適正使用の注意喚起
- ② 個体への予防的使用の禁止
- ③ 群単位での限定使用は厳に慎む
- ④ 対象動物種からの家きんの削除
- ⑤ 家きんへの承認外使用の禁止
- ⑥ これらの事項の添付文書への記載
- ⑦ 効果対リスクの評価では、使用方法を限定すること及び添付文書への注意喚起の記載により、全ての対象家畜（家きんを除く。）への使用は引き続き許容される。家きんへの使用は承認されず、家きんへの承認外使用は禁忌である。家きんの生産環境において ESBL 産生菌が広がっていることから、家きんは特別な注意の対象である。

この他にも、欧州食品安全機関（EFSA）において、2008 年に生物学的ハザードと

しての食品を介した薬剤耐性、2009 年に人獣共通感染症に関する抗菌性物質耐性菌、2011 年に ESBL 及び AmpC 型 β -ラクタマーゼがペニシリン、第二、第三、第四世代セファロsporin 及びモノバクタム系抗生物質に耐性を付与することの公衆衛生上のリスク、2013 年に食用動物の環境生態系におけるカルバペネム耐性のリスクについて評価を行っている。(参照 24～27)

Ⅲ. ハザードの特定に関する知見

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

1. 対象家畜におけるセフトオフル製剤の生体内薬物動態

セフトオフルのラットにおける推定代謝経路を図 1 に示した。

体内に吸収されたセフトオフルは 3 位側鎖のチオエステル結合が加水分解され、2-フロ酸が遊離し、末端がチオール化されたデスフロイルセフトオフル (DFC) に代謝される。この代謝において、DFC の β -ラクタム環構造は維持されている。また、DFC の一部はセフェム骨格の 1 位と 8 位の間が加水分解されて β -ラクタム環が開環し、抗菌活性の失われた化合物に代謝され则认为られている。(参照 28、29)

セフトオフルの代謝物である DFC と DFC ダイマーは 5 種類のペニシリン結合タンパク (penicillin binding protein: PBP) に対して、未代謝なセフトオフルとほぼ同等の結合親和性を示したことから、これらが *in vivo* において、セフトオフルの抗菌活性を担うことが予想された。なお、調査した 5 種類の PBP は 1a、1b、2、3 及び 4 であり、ペプチドグリカン生合成において、PBP1a、1b、2 及び 3 が大腸菌の増殖に必須であることが知られている。(参照 8、30、31)

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

(参照 35～37)

表 7 牛におけるセフトフルナトリウム及びセフトフル塩酸塩筋肉内投与後の薬物動態パラメータ

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

b. 皮下投与

牛にセフトフル及びセフトフル塩酸塩を皮下投与した後の薬物動態パラメータを表 8 に示した。

セフトフル及びセフトフル塩酸塩はその処方が油性懸濁液製剤 (5～20 %油性懸濁液) であるため、T_{max} は、セフトフルナトリウムが概ね 0.30～1.17 時間であるのに対し、セフトフルが 19.0～19.8 時間で、セフトフルナトリウムと比べて T_{max} が長かった。(参照 38、39)

表 8 牛におけるセフトフル及びセフトフル塩酸塩皮下投与後の薬物動態パラメータ

動物	投与量 (mg (力価)/kg 体重)、投与回数	C _{max} (μg(力価)/mL)	T _{max} (時間)	T _{1/2} (時間)
肉用牛 (n=3/投与群)	6.6、単回	6.39±1.79	19.8±5.8	40.7±11.2
乳用牛 (n=12)	6.6、単回	4.44±1.65	19.0±8.02	43.92±9.84

② 分布

牛にセフトフルナトリウムを単回筋肉内投与した 1 時間後の組織分布を表 9 に示した。セフトフルは供試した 10 種類の全ての組織試料から検出され、特に胆汁、血漿及び腎臓に高濃度に分布した。(参照 35)

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

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

③ 代謝

牛に ^{14}C 標識セフトフルナトリウムを筋肉内投与した後の代謝を表 10 に示した。
(参照 28、40～42)

表 10 牛における ^{14}C 標識セフトフルナトリウム筋肉内投与後の代謝

動物、投与方法等	代謝																																				
牛 (n=1)、約 2 mg/kg 体重、 単回筋肉内注射	・投与後 0.5～8.0 時間において、血漿中の総放射活性物質は DFC 及びデスフロイルセフチオフルチオラクトン (DCT) の総和が 87.0～99.9%であったが、DCT は DFC が酸触媒で非酵素的に生成するチオラクトン体として知られているので、牛血漿中には DFC が唯一の代謝物であると確認された。																																				
牛 (n=2)、約 2 mg/kg 体重、 単回筋肉内注射	・尿中の代謝物は下表に示したとおりであり、投与 0～12 時間において DFC ダイマーが主な代謝物であった。 <table><tr><td>投与後採材 時間 (時間)</td><td>0～6</td><td colspan="2">6～12</td></tr><tr><td>個体番号</td><td colspan="2">1923</td><td>1734</td></tr><tr><td>代謝物</td><td colspan="3">含有率 (%)</td></tr><tr><td>構造未決定 な複数の代 謝物</td><td>0.2</td><td>0.1</td><td>0.2</td></tr><tr><td>DAC+DACL</td><td>5.8</td><td>24.7</td><td>11.9</td></tr><tr><td>DFC+DCT</td><td>10.5</td><td>15.8</td><td>21.3</td></tr><tr><td>CSC</td><td>1.6</td><td>0.2</td><td>4.1</td></tr><tr><td>DFC ダイマ ー</td><td>79.6</td><td>51.1</td><td>58.1</td></tr><tr><td>セフチオフ ル</td><td>0.0</td><td>0.0</td><td>0.0</td></tr></table> DAC：デアセチルセフォタキシム DACL：デアセチルセフォタキシムラクトン CSCT：セフチオフルスルフォキシドシステインエステル	投与後採材 時間 (時間)	0～6	6～12		個体番号	1923		1734	代謝物	含有率 (%)			構造未決定 な複数の代 謝物	0.2	0.1	0.2	DAC+DACL	5.8	24.7	11.9	DFC+DCT	10.5	15.8	21.3	CSC	1.6	0.2	4.1	DFC ダイマ ー	79.6	51.1	58.1	セフチオフ ル	0.0	0.0	0.0
投与後採材 時間 (時間)	0～6	6～12																																			
個体番号	1923		1734																																		
代謝物	含有率 (%)																																				
構造未決定 な複数の代 謝物	0.2	0.1	0.2																																		
DAC+DACL	5.8	24.7	11.9																																		
DFC+DCT	10.5	15.8	21.3																																		
CSC	1.6	0.2	4.1																																		
DFC ダイマ ー	79.6	51.1	58.1																																		
セフチオフ ル	0.0	0.0	0.0																																		
牛 (n=1)、44 mg/kg 体重、 4 時間間隔で 2 回反復筋肉 内注射	・最終投与 4 時間後に腎臓を採材して分子量 10,000 以下の物質を限外濾過で濾別して調査したところ、腎臓ホモジネートの総放射活性の 35.8%が濾液中に検出され、その 82.4%がデスフロイルセフチオフルシステインジスルフィド (DCD) であった。したがって、腎臓中放射活性の 28.8%が DCD であったこととなる。																																				

④ 排泄

牛における、セフトフルナトリウム筋肉内投与後の投与量に対する排泄物中の平均排泄率を、表 11 に示した。セフトフルは尿中排泄が、糞中排泄物より高い割合で認められた。しかし ^{14}C で標識したセフトフルを筋肉内に投与した場合は、糞中でも高い放射活性を検出した。これは、セフトフル及びその代謝物が糞中の腸内細菌により分解されたためと考えられた。(参照 35、43)

表 11 牛におけるセフトフルナトリウム筋肉内投与後の排泄物中平均排泄率 (%)

投与量、投与経路等	尿中排泄	糞中排泄	総排泄
4 mg(力価)/kg 体重、単回筋肉内注射、投与	43	0.37	—*

後 120 時間まで採取 (n=3)			
2.2 mg(力価)/kg 体重/日、5 日間反復筋肉内注射、最終投与後 8 時間まで採取 (n=6)	57.38	29.08	86.47

HPLC により測定

*：未報告

(2) 豚

① 吸収

豚にセフチオフルナトリウム、セフチオフル及びセフチオフル塩酸塩を筋肉内投与した後の薬物動態パラメータを表 12 に示した。筋肉内注射によるセフチオフルナトリウムは、 T_{max} が概ね 1 時間であり、投与後速やかに吸収されることが示された。セフチオフル及びセフチオフル塩酸塩はその処方が油性懸濁液製剤（5～20 %油性懸濁液）であるため、 T_{max} は、セフチオフルが約 22 時間、セフチオフル塩酸塩が約 2～3 時間と、セフチオフルナトリウムと比べて T_{max} が長かった。（参照 44～46、48）

表 12 豚におけるセフチオフルナトリウム、セフチオフル及びセフチオフル塩酸塩筋肉内投与後の薬物動態パラメータ

動物	投与量 (mg (力価)/kg 体重)、投与回数	C_{max} (μ g(力価)/mL)	T_{max} (時間)	$T_{1/2}$ (時間)
セフチオフルナトリウム				
子豚 (n=3)	6、単回	40	1	4.7
豚 (n=4/投与群)	約 5、初回	11.88	—*1	—*1
	約 5×2 回反復後 (24 時間間隔)	14.53	—*1	—*1
	約 5×3 回反復後 (24 時間間隔)	15.44	—*1	—*1
セフチオフル				
豚 (n=30)	5、単回	4.17±0.915	22±12.2	49.6±11.8
セフチオフル塩酸塩				
子豚 (n=5/投与群)	1、単回	2.55±0.52	2.2±0.4	11.7±0.8
	3、単回	8.86±0.67	3.0±0.7	12.2±0.4

*1：未報告

② 分布

豚にセフチオフルナトリウムを単回筋肉内投与した 1 時間後の組織分布を表 13 に示した。セフチオフルは供試した 10 種類の全ての組織試料より検出され、特に胆汁、血漿及び腎臓に高濃度に分布した。（参照 44）

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

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

③ 代謝

豚に ^{14}C 標識セフチオフルナトリウムを反復筋肉内投与した後の代謝を表 14 に示した。(参照 45)

表 14 豚における ^{14}C 標識セフチオフルナトリウム反復筋肉内投与後の代謝

動物、投与方法等	代謝																		
豚（n=12）、約 5 mg/kg 体重/日、 3 日間反復筋肉内注射	・最終投与 12 時間後に採材した尿中の代謝物は、下表のとおりである。10%を超える尿中の代謝物は DCD、DFC ダイマー及びセフチオフルであった。 <table><tr><th>代謝物</th><th>放射活性の含有率（%）</th></tr><tr><td>DCD</td><td>22.1±5.80</td></tr><tr><td>DFC ダイマー</td><td>23.66±12.81</td></tr><tr><td>セフチオフル</td><td>14.63±12.07</td></tr><tr><td>Polar A</td><td>7.70±2.96</td></tr><tr><td>Polar B</td><td>0~5.06</td></tr><tr><td>CSCT</td><td>0~4.85</td></tr><tr><td>構造未決定な物質 1</td><td>0~4.58</td></tr><tr><td>DFC</td><td>0~2.00</td></tr></table>	代謝物	放射活性の含有率（%）	DCD	22.1±5.80	DFC ダイマー	23.66±12.81	セフチオフル	14.63±12.07	Polar A	7.70±2.96	Polar B	0~5.06	CSCT	0~4.85	構造未決定な物質 1	0~4.58	DFC	0~2.00
代謝物	放射活性の含有率（%）																		
DCD	22.1±5.80																		
DFC ダイマー	23.66±12.81																		
セフチオフル	14.63±12.07																		
Polar A	7.70±2.96																		
Polar B	0~5.06																		
CSCT	0~4.85																		
構造未決定な物質 1	0~4.58																		
DFC	0~2.00																		
豚（n=12）、約 5 mg/kg 体重/日、 3 日間反復筋肉内注射	・最終投与 12 時間後に採材した腎臓中の代謝物は、下表のとおりである。 <table><tr><th></th><th colspan="2">放射活性の含有率（%）</th></tr><tr><td rowspan="2">タンパク結合性を示すセフチオフルの代謝物</td><td>平衡透析 （排除限界：分子量 6,000）</td><td>62.6±4.6</td></tr><tr><td>トリクロロ酢酸による沈殿</td><td>62.1±5.9</td></tr><tr><td rowspan="4">タンパク非結合性を示すセフチオフルの代謝物</td><td>DCD</td><td>12.3±4.1</td></tr><tr><td>Polar C</td><td>11.3±2.9</td></tr><tr><td>Polar A</td><td>7.6±2.3</td></tr><tr><td>Polar B</td><td>4.3±3.1</td></tr></table> ・タンパク結合性を示すセフチオフルの代謝物は平衡透析の結果とトリクロロ酢酸による沈殿による結果がほぼ等しいことから、セフチオフルの代謝物は共有結合していると考えられる。		放射活性の含有率（%）		タンパク結合性を示すセフチオフルの代謝物	平衡透析 （排除限界：分子量 6,000）	62.6±4.6	トリクロロ酢酸による沈殿	62.1±5.9	タンパク非結合性を示すセフチオフルの代謝物	DCD	12.3±4.1	Polar C	11.3±2.9	Polar A	7.6±2.3	Polar B	4.3±3.1	
	放射活性の含有率（%）																		
タンパク結合性を示すセフチオフルの代謝物	平衡透析 （排除限界：分子量 6,000）	62.6±4.6																	
	トリクロロ酢酸による沈殿	62.1±5.9																	
タンパク非結合性を示すセフチオフルの代謝物	DCD	12.3±4.1																	
	Polar C	11.3±2.9																	
	Polar A	7.6±2.3																	
	Polar B	4.3±3.1																	

④ 排泄

豚における、セフチオフルナトリウム筋肉内投与後の投与量に対する排泄物中の平均排泄率を表 15 に示した。セフチオフルは尿中排泄が、糞中排泄より高い割合で認められた。これは、セフチオフル及びその代謝物が糞中の腸内細菌により分解されたためと考えられた。しかし、豚において胆汁中に高濃度で分布したことから糞中へ排泄されていると推察された。(参照 44、45)

表 15 豚におけるセフチオフルナトリウム筋肉内投与後の排泄物中平均排泄率 (%)

投与量、投与経路等	尿中排泄	糞中排泄	総排泄
6 mg(力価)/kg 体重、単回筋肉内注射、投与後 120 時間まで採取 (n=3)	58.57	0	—*

5.18 mg(力価)/kg 体重/日、3 日間反復筋肉内注射、最終投与後 8 時間まで採取 (n=12)	61.82±4.70	10.75±5.07	65.79～90.80
---	------------	------------	-------------

HPLC により測定、*：未報告

(3) 残留

① 牛

a. 筋肉内投与

2 施設において、牛（ホルスタイン種、約 3 か月齢、雌 3 頭/時点/投与群及び 1 頭/対照群）にセフトフルナトリウムを 5 日間筋肉内投与（2 及び 4 mg(力価)/kg 体重/日、対照：生理食塩水）し、最終投与 1、3、15、20 及び 25 日後の組織中の残留性について検討した。組織中セフトフル及びその代謝物を DFC に変換し、更にデスフロイルセフトフルアセトアミド（DCA）に変換した後 HPLC によって測定した。結果は、セフトフル当量で示した。

結果を表 16 に示した。最終投与 15 日後には、4 mg/kg 体重/日投与群の肝臓を除き、全試料で検出限界（0.05 µg/g）未満となった。最終投与 20 日後には、肝臓についても全個体で検出限界未満となった。（参照 49）

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

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

	2	0.44	0.08	<0.05	<0.05	—
4	1	1.0	0.06	<0.05	<0.05	—
	2	1.2	0.13	<0.05	<0.05	—

n=3、—：分析せず。

*：定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

検出限界：0.05 µg/g

牛（ホルスタイン種、3～6 か月齢、雄 4 頭/時点/投与群及び雄 1 頭/対照群）にセフチオフル塩酸塩を 5 日間筋肉内投与（1 mg(力価)/kg 体重/日、対照群：無投与）し、最終投与 1、3、5、7 及び 9 日後の組織中セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、更に DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 17 に示した。最終投与 1 日後において、筋肉以外の全組織からセフチオフルが検出されたが、最終投与 9 日後までに、肝臓を除く各組織のセフチオフル濃度は定量限界未満となった。（参照 50、51）

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

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

n=4、—：分析せず。

平均±標準偏差

*：定量限界未満の個体が含まれる場合は、平均を算出せず範囲で示した。

定量限界：0.05 µg/g

牛（ホルスタイン種、1～6 か月齢、雄 4 頭/時点/投与群及び雄 1 頭/対照群）にセフチオフル塩酸塩を 5 日間筋肉内投与（1 mg(力価)/kg 体重/日、対照群：無投与）し、最終投与 1、3、5、7 及び 9 日後の組織中セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、更に DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 18 に示した。最終投与 1 日後においては、筋肉以外の全組織からセフチオフルが検出されたが、最終投与 9 日後までに、肝臓及び投与部位筋肉を除く各組織のセフチオフル濃度は定量限界未満となった。（参照 51、52）

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

組織	最終投与後時間（日）				
	1	3	5	7	9
筋肉	<0.05	<0.05	<0.05	—	—
肝臓	0.60±0.40	0.29±0.34	<0.05～0.69*	<0.05～0.35	<0.05～0.20

腎臓	0.36±0.10	<0.05～0.09	<0.05	<0.05	<0.05
脂肪	<0.05～0.22	<0.05～0.05	<0.05	<0.05	—
小腸	0.10±0.01	<0.05	<0.05	—	—
投与部位筋肉	3.04±0.58	0.27±0.04	0.13±0.10	<0.05～0.11	<0.05～0.10

n=4、—：分析せず。

平均±標準偏差

*：定量限界未満の個体が含まれる場合は、平均を算出せず範囲で示した。

定量限界：0.05 µg/g

b. 皮下投与

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

結果を表 19 に示した。投与 10 日後には腎臓及び小腸で 1/4 例に定量限界付近の濃度が、肝臓では全例に 0.05～0.35 µg/g が検出された以外は、定量限界未満であった。（参照 53、54）

表 19 牛におけるセフチオフル単回皮下投与後の組織中残留濃度（µg/g）

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

n=4、—：分析せず。

平均±標準偏差

*：定量限界未満の個体が含まれる場合は、平均を算出せず範囲で示した。

定量限界：0.05 µg/g

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

結果を表 20 に示した。筋肉では投与後 5 日、脂肪、小腸、頬肉、舌及び投与部位直下筋肉では投与後 10 日に全例で定量限界未満となった。投与 10 日後でも肝臓では全例に 0.29～0.69 µg/g、腎臓では 1/4 例に 0.21 µg/g のセフチオフルが検出された。（参照 54、55）

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

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

n=4

定量限界 : 0.05 μg/g

* : 定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

② 牛 (乳汁)

a. 筋肉内投与

2 施設 (施設 1 及び 2) において泌乳牛 (ホルスタイン種、2~6 歳、雌 3 頭/投与群) にセフチオフルナトリウムを 5 日間筋肉内投与 (2 又は 4 mg(力価)/kg 体重/日) し、投与前、第 1~4 回投与のそれぞれ 12 及び 24 時間後、最終投与 12、24、36、48、60、72、84 及び 96 時間後の乳汁中のセフチオフルの残留性を検討した。乳汁中セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、更に DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 21 に示した。第 4 回の投与 24 時間を除いて、各投与のそれぞれ 24 時間後には全例が検出限界未満となった。(参照 49)

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

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

上段は施設 1、下段は施設 2

n=3、— : 分析せず。

* : 定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

検出限界 : 0.05 μg/g

泌乳牛 (ホルスタイン種、3~8 歳、12 頭) にセフチオフル塩酸塩を 5 日間筋肉内投与 (1 mg(力価)/kg 体重/日) し、投与前、最終投与 12、24、36、48、60、72、84 及び 96 時間後の乳汁中の残留性を検討した。乳汁中セフチオフル及びその代謝

物を DFC に変換し、更に DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 22 に示した。最終投与 84 時間後には全例が定量限界未満となった。
(参照 51、56)

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

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

n=12、 定量限界：0.05 µg/g

*：定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

泌乳牛（ホルスタイン種、2～8 歳、12 頭）にセフチオフル塩酸塩を 5 日間筋肉内投与（1 mg(力価)/kg 体重/日）し、投与前並びに最終投与 12、24、36、48、60、72、84 及び 96 時間後の乳汁中の残留性を検討した。乳汁中セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、更に DCA に変換した後 HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 23 に示した。最終投与 60 時間後に全例が定量限界未満となった。（参照 51、57）

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

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

n=12、 —：測定せず。 定量限界：0.05 µg/g

*：定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

b. 皮下投与

泌乳牛（ホルスタイン種、4～6 歳、12 頭）にセフチオフルを単回皮下投与（6.6 mg(力価)/kg 体重/日）し、投与前並びに投与 12、24、36、48、60、72、84 及び 96 時間後の乳汁中の残留性を検討した。乳汁中セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、更に DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 24 に示した。投与後 12～84 時間までに各時点最大で 6/12 例にセフチオフルが僅かに検出されたが、投与 96 時間後には全例とも定量限界未満となった。
(参照 54、58)

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

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

n=12、 定量限界：0.05 µg/mL

*：定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

泌乳牛(ホルスタイン種、12頭)にセフチオフルを単回皮下投与(6.6 mg(力価)/kg 体重/日)し、投与前並びに投与12、24、36、48、60、72、84、96、108、120、132及び144時間後の乳汁中の残留性を検討した。乳汁中セフチオフル及びその代謝物をDFCに変換し、更にDCAに変換した後、HPLCによって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表25に示した。投与後24～48時間までに最大で5/12例にセフチオフルが僅かに検出されたが、投与60時間後には全例とも定量限界未満となった。(参照54、59)

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

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

n=12、 定量限界：0.05 µg/mL

*：定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

③ 豚

a. 筋肉内投与

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

結果を表26に示した。最終投与7日後には、6 mg/kg 体重/日投与群の血漿を除き、全試料で検出限界(0.05 µg/g)未満となった。(参照49)

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

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

	6	1	0.73	0.08	<0.05	<0.05	—
		2	0.63	0.08	<0.05	<0.05	—
筋肉	3	1	0.17	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.14	<0.05	<0.05	—	—
	6	1	0.24	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.22	<0.05	<0.05	—	—
脂肪	3	1	0.24	<0.05~0.08	<0.05	<0.05	—
		2	0.16	<0.05	<0.05	—	—
	6	1	0.31	0.08	<0.05	<0.05	—
		2	0.27	<0.05~0.06	<0.05	<0.05	—
小腸	3	1	0.34	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.15	<0.05	<0.05	—	—
	6	1	0.39	<0.05~0.10	<0.05	<0.05	—
		2	0.24	<0.05	<0.05	—	—
投与部位 筋肉	3	1	0.21	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.31	<0.05	<0.05	—	—
	6	1	0.56	<0.05	<0.05	—	—
		2	0.58	<0.05~0.10	<0.05	<0.05	—
血漿	3	1	7.1	0.37	<0.05	<0.05	—
		2	2.3	0.24	<0.05	<0.05	—
	6	1	8.7	0.66	0.07	<0.05	<0.05
		2	4.1	0.48	<0.05	<0.05	—

—：分析せず。検出限界：0.05 µg/g

*：定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

豚（品種不明、約2～3か月齢、去勢雄及び雌各2頭/時点/投与群及び去勢雄1頭/対照群）にセフチオフル塩酸塩を3日間筋肉内投与（3mg(力価)/kg体重/日、対照群：無投与）し、最終投与12、24、36、48及び72日後の組織中残留濃度を測定した。セフチオフル及びその代謝物をDFCに変換し、更にDCAに変換した後、HPLCによって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表27に示した。最終投与72時間後には筋肉、肝臓及び小腸の全例が定量限界未満となった。（参照51、60）

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

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

n=4、平均±標準偏差、定量限界：0.05 µg/g

*：定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

豚（ジャーマンランドレース種、約 4 か月齢、去勢雄及び雌各 3 頭/時点/投与群及び各 1 頭/対照群）にセフチオフル塩酸塩を 3 日間筋肉内投与（3 mg(力価)/kg 体重/日、対照群：無投与）し、最終投与 12 及び 120 時間後の組織中残留濃度を測定した。セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、更に DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 28 に示した。最終投与 12 時間後には、全ての組織にセフチオフルが検出された。120 時間後には投与部位筋肉で 3/6 例にセフチオフルが検出されたが、他の組織では検出されなかった。（参照 51、61）

表 28 豚におけるセフチオフル塩酸塩 3 日間筋肉内投与後の組織中残留濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

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

n=6、平均 $\pm$ 標準偏差

定量限界：筋肉 0.03 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓・腎臓・脂肪・肺 0.1 $\mu\text{g/g}$

*：定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

豚（交雑種、約 2 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点/投与群並びに去勢雄 1 頭/対照群）にセフチオフルを単回筋肉内投与（5.2 mg(力価)/kg 体重/日、対照群：無投与）し、投与 14、28、42、56 及び 70 日後の組織中残留濃度を測定した。セフチオフル及びその代謝物を DFC に変換し、更に DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフチオフル当量で示した。

結果を表 29 に示した。投与部位筋肉では投与 42 日後の 2/4 例に残留物が検出されたが、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び小腸では投与 14 日後で全例とも定量限界未満となった。（参照 54、62）

表 29 豚におけるセフチオフル単回筋肉内投与後の組織中残留濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

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

n=4、定量限界：0.10 $\mu\text{g/g}$

*：定量限界未満の個体が含まれる場合、平均を算出せず範囲で示した。

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

各 1 頭/対照群) にセフトオフルを単回筋肉内投与 (5.0 mg(力価)/kg 体重/日、対照群：無投与) し、投与 14、28、42、56 及び 70 日後の組織中残留濃度を測定した。セフトオフル及びその代謝物を DFC に変換し、更に DCA に変換した後、HPLC によって測定した。結果は、セフトオフル当量で示した。

結果を表 30 に示した。投与部位筋肉以外の組織中の濃度は投与 14 日後までに定量限界未満となった。(参照 54、63)

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

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

n=6、—：分析せず、定量限界：0.10 µg/g、平均±標準偏差

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

2. セフトオフルにおける抗菌活性の作用機序及びタイプ

セフトオフルの属する β-ラクタム系抗生物質の作用機序は、細菌の細胞壁の合成を阻害することによる殺菌作用である。(参照 8、10、30)

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

β-ラクタム系抗生物質共通の作用機序として、その部分構造である β-ラクタム環が PBP の活性中心に特異的に結合して PBP を不活化し、ペプチドグリカンの合成を阻害する。セファロsporin系は 7-アミノセファロsporin酸を母核とし、第三世代セファロsporinはグラム陰性菌に対する抗菌力が優れていることが特徴とされている。(参照 8、10、30、64~66)

前述した作用機序によって、セフトオフルの属する β-ラクタム系抗生物質は PBP に結合してペプチドグリカンの合成を阻害し、菌体の破裂を誘起することで殺菌作用を示す。したがって、β-ラクタム系抗生物質は、菌分裂に先立つ菌細胞の伸長及び菌分裂時、即ち、増殖中の細菌に殺菌作用を示す特徴を持つ。(参照 8、30)

3. セフトオフルの抗菌スペクトル及び感受性分布

(1) 抗菌スペクトル

セフトオフルは他の第三世代セファロsporinと同様に、耐性因子を獲得していない多くのグラム陽性及びグラム陰性菌に対して広域スペクトルの *in vitro* 活性を有するが、腸球菌、カンピロバクター及び *Pseudomonas* spp.に対して活性を示さない。(参照 67~69)

セフトオフルナトリウム、セフトオフル及びセフトオフル塩酸塩は、溶液中でイオ

ン化したセフトチオフルとして存在していると考えられるため、本評価の対象となるセフトチオフル製剤の抗菌スペクトルは、セフトチオフルナトリウムの MIC により、評価が可能と判断される。

各菌種に対するセフトチオフルの MIC を表 31 に示した。セフトチオフルは、*Enterococcus faecalis* を除くグラム陽性菌、大腸菌、サルモネラ (*Salmonella* Typhimurium 及び *Salmonella* Choleraesuis)、*K. pneumoniae*、*Pasteurella multocida* 等のグラム陰性菌に対して抗菌活性を示した。(参照 33、67、70)

なお、大腸菌に対する薬剤感受性試験において、大腸菌 WZM120 (*acrA/B* 欠損変異株) が大腸菌 W4680 (WZM120 の親株) よりも感受性が高かったが、これはセフトチオフルが排出タンパクによって大腸菌 W4680 の菌体から排出されている可能性があると考えられている。(参照 33)

表 31 セフトチオフルの抗菌スペクトル

菌種	菌株名等	MIC (μg/mL)
グラム陽性菌		
<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA 209-P JC-1	0.78
<i>S. aureus</i>	ATCC9144	0.39
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC12228	0.39
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC10541	25
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC6633	0.1
グラム陰性菌		
<i>Escherichia coli</i>	ATCC10536	0.2
<i>E. coli</i>	ATCC25922	0.5
<i>E. coli</i>	NIH JC-2	0.2
<i>E. coli</i>	W4680 *1	0.5
<i>E. coli</i>	WZM120 *2	0.015
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC10031	0.1
<i>Enterobacter cloacae</i>	ヒト臨床分離株*4	0.39
<i>E. cloacae</i>	ヒト臨床分離株*5	>100
<i>E. cloacae</i>	ヒト臨床分離株*6	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	ヒト臨床分離株*4	1.56
<i>E. aerogenes</i>	ヒト臨床分離株*5	50
<i>E. aerogenes</i>	ヒト臨床分離株*6	25
<i>Serratia marcescens</i>	ヒト臨床分離株*4	0.78
<i>S. marcescens</i>	ヒト臨床分離株*5	100
<i>S. marcescens</i>	ヒト臨床分離株*6	>100
<i>Salmonella</i> Choleraesuis	ATCC19430	0.5
<i>Salmonella</i> Typhimurium	LT2 SGSC230 *3	0.5
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	ATCC27088	0.004
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	ATCC19395	>64
<i>Histophilus somni</i>	ATCC43625	0.001
<i>Mannheimia haemolytica</i>	ATCC14003	0.008
<i>Pasteurella multocida</i>	ATCC15743	0.002
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC27853	32

*1 : *Escherichia coli* WZM120 の親株

*2 : *acrA/B* 欠損変異株

*3 : LPS の O 抗原等が欠損した LPS deep rough 変異株

*4 : セフトチオフル感受性株

*5 : セフトチオフル耐性株

*6：オフロキサシン耐性株

また、セフトオフル及びその代謝物の DFC は *Staphylococcus aureus* (黄色ブドウ球菌)、*Streptococcus uberis* 及び大腸菌に対して抗菌活性を示し、これら 3 種の被験菌株に対して経時的に殺菌活性を測定したところ、セフトオフル及び DFC はそれぞれ殺菌作用が認められただけでなく、セフトオフルと DFC を混和した場合に殺菌作用の相乗効果が認められた。(参照 32、33)

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

① 国内の牛由来細菌に対するセフトオフルの MIC

評価対象動物用医薬品の対象疾病である牛の細菌性肺炎、趾間フレグモーネ及び産褥熱の罹患牛から分離された細菌に対するセフトオフルの MIC は表 32 のとおりである。*Fusobacterium necrophorum*、*Porphyromonas asaccharolytica* 及び大腸菌を除く全ての菌種での MIC 分布域は 0.0125～0.5 µg/mL であった。*F. necrophorum* 及び *P. asaccharolytica* において、明確ではないものの二峰性を示し、ブレイクポイントを 1 又は 0.5 とした場合の耐性率はそれぞれ 15 又は 30% であった。(参照 71～77)

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

菌種	分離年	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
牛呼吸器病由来細菌					
<i>Histophilus somni</i>	1979	1	0.025	計算	計算
	1988	1	0.025	不能	不能
<i>H. somni</i>	2005～2008	44	≤0.125～0.5	0.5	0.5
<i>H. somni</i>	2008	15	≤0.025	≤0.025	≤0.025
<i>Mannheimia haemolytica</i>	1985～1987	30	≤0.0125～0.05	—	0.05
	1988～1992	30	≤0.0125～0.20		0.10
<i>M. haemolytica</i>	2005～2008	39	≤0.125	≤0.125	≤0.125
<i>M. haemolytica</i>	2008	32	≤0.025～0.2	≤0.025	≤0.025
<i>Pasteurella multocida</i>	1985～1987	30	≤0.0125～0.39	—	0.20
	1988～1992	30	≤0.0125～0.39		0.39
<i>P. multocida</i>	2007～2008	141	≤0.125	≤0.125	≤0.125
<i>P. multocida</i>	2008	106	≤0.025～0.2	≤0.025	≤0.025
小計		499	0.025～0.39		
趾間フレグモーネ由来細菌					
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	2004	20	≤0.063～4	0.25	2
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>		33	≤0.063～8	0.25	4
小計		53	≤0.063～8		
産褥熱由来細菌					
<i>F. necrophorum</i>	2005～2006	29	≤0.06～0.125	≤0.06	≤0.06
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>		151	≤0.06～0.25	0.06	0.06
<i>Escherichia coli</i>		168	≤0.06～>128	0.5	1
小計		348	≤0.06～>128		
合計		900	0.025～>128		

—：報告なし。

② 国内の豚由来細菌に対するセフトロラムの MIC

2006 年に、評価対象動物用医薬品の対象疾病である豚の呼吸器病の罹患豚から分離された細菌に対するセフトロラムの MIC は表 33 のとおりである。*Actinobacillus pleuropneumoniae*、*P. multocida*、*Haemophilus parasuis* 及び *Streptococcus suis* に対する MIC は 0.3～0.25 µg/mL であった。(参照 78、79)

表 33 国内における豚由来細菌に対するセフトロラムの MIC

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

③ 海外の家畜等由来細菌に対するセフトロラムの MIC

a. 牛由来細菌に対するセフトロラムの MIC

海外（米国、カナダ及び EU）における牛由来細菌に対するセフトロラムの MIC を表 34 に示した。(参照 80～84)

表 34 海外における牛由来細菌に対するセフトロラムの MIC (µg/mL)

菌種	分離国	分離年	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
牛呼吸器病由来細菌						
<i>Histophilus somni</i>	米、カナダ、EU	—*5	59	≤0.0019	≤0.0019	≤0.0019
<i>Mannheimia haemolytica</i>	米、カナダ、EU	—*5	42	≤0.0039～0.03	0.0078	0.015
<i>Pasteurella multocida</i>	米、カナダ、EU	—*5	48	≤0.0039～0.015	≤0.0039	≤0.0039
小計			149	≤0.0019～0.03		
趾間フレグモネ由来細菌						
<i>Bacteroides fragilis</i>	カナダ	1993～1994	1	>32	—*1	—*1
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i> (<i>Bacteroides melaninogenicus</i>)	カナダ	1993～1994	3	<0.03125～1.0	—*1	—*1
Nonpigmented <i>Bacteriodes</i> sp.	カナダ	1993～1994	3	0.0625～1.0	—*1	—*1
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	不明	1993～1994	5	≤0.25	≤0.25	≤0.25
小計			12	<0.03125～>32		

産褥熱由来細菌						
<i>Arcanobacterium pyogenes</i>	EU	—*5	123	≤0.03～0.5	0.25	0.25
<i>F. necrophorum</i>	EU	—*5	2	≤0.03～0.06	—*1	—*1
<i>Staphylococcus aureus</i>	米、カナダ、EU	—*5	10	0.25～1.0	1.0	1.0
<i>Staphylococcus hyicus</i>	米、カナダ、EU	—*5	14	0.25～2.0	0.5	1.0
<i>Staphylococcus</i> spp. *2	米、カナダ、EU	—*5	11	0.13～1.0	0.5	1.0
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	米、カナダ、EU	—*5	15	≤0.0039	≤0.0039	≤0.0039
<i>Streptococcus uberis</i>	米、カナダ、EU	—*5	15	≤0.0039～0.06	0.03	0.03
<i>Bacteroides fragilis</i> group *3	不明	—*5	29	≤0.0625～≥16	1	16
Non- <i>Bacteroides fragilis</i> group *4	不明	—*5	12	0.125～≥16	2	16
<i>F. necrophorum</i>	不明	—*5	17	≤0.0625	≤0.0625	≤0.0625
<i>F. necrophorum</i>	不明	1987～1988	5	≤0.25	—*1	—*1
小計			474	≤0.0039～>32.0		
合計			635	≤0.0019～>32.0		

*1：菌株数が少ないため、算出せず。

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

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

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

*5：分離年不明

b. 豚由来細菌に対するセフトリオールの MIC

海外（米国、カナダ及び EU）における豚由来細菌に対するセフトリオールの MIC を表 35 に示した。（参照 80）

表 35 海外における豚呼吸器病由来細菌に対するセフトリオールの MIC (μg/mL)

菌種	分離国	株数	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	米、カナダ、EU	50	≤0.0039～0.015	≤0.0039	0.078
<i>Pasteurella multocida</i>	米、カナダ、EU	50	≤0.0039	≤0.0039	≤0.0039
<i>Salmonella</i> Choleraesuis	米、カナダ、EU	48	0.5～2.0	0.5	1.0
<i>Streptococcus suis</i>	米、カナダ、EU	49	≤0.0039～0.25	0.0078	0.13

	EU				
合計		197	≤0.0039～2.0		

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

海外（米国、カナダ及び EU）における牛及び豚以外の動物由来細菌に対するセフトオフルの MIC を表 36 に示す。（参照 80、82、84、85）

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

菌種	動物種	分離国	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
グラム陽性菌						
<i>Clostridium perfringens</i>	イヌ、 鶏、食品 由来	不明	10	≤0.25～4.0	4	4
<i>Corynebacterium pyogenes</i>	*1	不明	1	<0.06	—*2	—*2
<i>Enterococcus faecalis</i> (<i>Streptococcus faecalis</i>)	*1	不明	4	0.5～>32	2	>32
<i>Streptococcus agalactiae</i>	*1	不明	5	<0.06	<0.06	<0.06
<i>Staphylococcus aureus</i>	*1	不明	7	0.5～>32	1.0	32
<i>Streptococcus bovis</i>	*1	不明	1	<0.06	—*2	—*2
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	*1	不明	3	<0.06	<0.06	<0.06
<i>Streptococcus equi</i>	馬	米、カナ ダ、 EU	12	≤0.0019	≤0.0019	≤0.0019
<i>S. equi</i> subsp. <i>zooepidemicus</i>	馬	米、カナ ダ、 EU	48	≤0.0019	≤0.0019	≤0.0019
<i>Streptococcus suis</i> type II	*1	不明	26	≤0.06～0.15	≤0.06	≤0.06
<i>Streptococcus uberis</i>	*1	不明	6	≤0.06～0.13	≤0.06	0.13
小計			123	0.0019～>32		
グラム陰性菌						
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	*1	不明	9	≤0.06	≤0.06	≤0.06
<i>Bacteroides fragilis</i>	イヌ	不明	2	2～4	—*2	—*2
<i>Bacteroides fragilis</i> group *3	馬	不明	32	0.125～≥16	8	≥16
Non- <i>Bacteroides fragilis</i> group *4	馬	不明	12	0.25～4	1	4
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	*1	不明	5	>32	>32	>32
<i>Escherichia coli</i>	*1	不明	10	0.25	0.25	0.25
<i>E. coli</i>	七面鳥	米、カナ ダ、 EU	40	0.13～1.0	0.25	0.5
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	馬	不明	16	≤0.0625	≤0.0625	≤0.0625
<i>Histophilus somni</i>	*1	不明	29	≤0.06～0.13	≤0.06	≤0.06
<i>Mannheimia haemolytica</i>	*1	不明	119	≤0.06	≤0.06	≤0.06

⁴ 評価対象動物用医薬品は牛及び豚に使用されるものであることから、参考データとした。

<i>Pasteurella multocida</i>	*1	不明	27	≤0.06	≤0.06	≤0.06
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	馬	不明	12	0.125～1	0.125	0.125
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	*1	不明	3	16～64	—*2	—*2
<i>Salmonella Choleraesuis</i>	*1	不明	2	1～2	—*2	—*2
<i>Salmonella Typhimurium</i>	*1	不明	7	0.25～1.0	0.5	1.0
小計			325	0.0625～64		
合計			448	0.0019～64		

*1：牛、豚、羊、馬、鶏、イヌ及びネコの病畜由来及び臨床分離株

*2：菌株数が少ないため、算出せず。

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

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

（３）指標細菌及び食品由来病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布

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

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サルモネラ及び薬剤感受性の指標細菌としての大腸菌に対するセフトリオキサムの MIC が調査されている（表 37、38）。

① 国内における牛及び豚由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性

JVARM によって、国内で 2000～2011 年の各年度に牛及び豚から分離されたサルモネラに対するセフトリオキサム及びセフトロキシムの MIC を調査した。報告された MIC の最大値は 64 µg/mL であった（表 37）。（参照 86～97）

カンピロバクター及び腸球菌に関してはセファロスポリン系抗生物質に対して自然耐性を示すため、MIC は調査されていない。

表 37 国内の牛及び豚から分離されたサルモネラに対するセフトリオキサム及びセフトロキシムの MIC (µg/mL) 及び耐性率

畜種	調査年	分離株数	MIC 範囲	耐性株数	耐性率 (%)
牛	2000	21	0.5～2	—	—
	2001	4		—	—
	2002	2		—	—
	2003	0		0	0
	2004	0	—	0	0
	2005	0	—	0	0
	2006	0	—	0	0
	2007	0	—	0	0
	2008*3	—	—	—	—
	2009*3	—	—	—	—
	2010 *2、3	94	0.5～1	0	0
	2011 *2、3	50	0.5～64	5	10

	小計	172	0.5～64	5	2.9
豚	2000	29	0.5～2	—	—
	2001	4		—	—
	2002	2		—	—
	2003	4		0	0
	2004	8	—	0	0
	2005	6	—	0	0
	2006	9	—	0	0
	2007	7	—	0	0
	2008	—	—	—	—
	2009	—	—	—	—
	2010 ^{*2}	59	0.5～128	1	1.7
	2011 ^{*2}	63	0.5～1	0	0
	小計	201	0.5～128	1	0.5
	合計	373	0.5～128	6	1.6

—：報告なし

*1：2004～2006 年のブレイクポイントは 8 µg/mL

*2：2010 及び 2011 年はセフトキシムに対する感受性であり、ブレイクポイントは 4 µg/mL

*3：2008～2011 年は病性鑑定材料由来分離株

また、牛及び豚から分離された大腸菌に対するセフトフル及びセフトキシムの耐性率についても低く推移し、明らかな変動はみられていない（表 38）。（参照 86～100）

表 38 国内の牛及び豚から分離された大腸菌に対するセフトフル及びセフトキシムの MIC (µg/mL) 及び耐性率

畜種	調査年	分離株数	MIC 範囲	ブレイクポイント	耐性株数	耐性率 (%)
牛	2000	162	0.1～1.56	6.25	0	0
	2001	172		8	0	0
	2002	179		8	0	0
	2003	133		8	0	0
	2004	124		8	0	0
	2005	138	≤0.125～2	8	1	0.7
	2006	149		8	0	0
	2007	130		8	2	1.5
	2008	289		8	0	0
	2009	265		8	0	0
	2010 [*]	293	0.5～4	4	1	0.3
	2011 [*]	273	0.5～4	4	1	0.4
小計		2663				
豚	2000	149	0.1～0.78	6.25	0	0
	2001	152	≤0.125～≥512	8	0	0
	2002	136		8	0	0
	2003	121		8	0	0.8
	2004	136		8	2	1.5
	2005	152		8	0	0
	2006	126		8	0	0
	2007	106		8	1	0.9
	2008	144	≤0.13～2	8	0	0
	2009	138	≤0.13～1	8	0	0

	2010*	140	0.5~32	4	2	1.4
	2011*	145	0.5~32	4	2	1.4
小計		2003				
合計		4666				

ー：報告なし

*：2010 及び 2011 年はセフトキシムに対する感受性であり、ブレイクポイントは 4 µg/mL

② 海外における動物由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性

米国では、全国抗菌性物質耐性菌モニタリングシステム（NARMS）においてサルモネラに対するセフトオフィルの MIC が調査されており、その結果を表 39 に示した。セフトオフィルの耐性率は、牛由来サルモネラにおいては 1999 年頃から増加し、近年では約 15~20%で推移している。豚由来サルモネラにおいても同様に 1999 年頃から検出され、牛由来株に比べて低いものの、過去 10 年間では約 2~4%で推移している。なお、家畜由来の大腸菌については、牛及び豚由来株を対象とした調査は行われていない。（参照 101）

表 39 米国における牛及び豚由来サルモネラでのセフトオフィルの耐性株数及び耐性率の推移

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

注：ブレイクポイントは 8 µg/mL

表 40 その他の海外における牛由来サルモネラ及び大腸菌に対するセフトオフィルの MIC (µg/mL) (参照 80、83)

菌種	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
<i>Escherichia coli</i>	188	0.13~>32.0	0.5	0.5
<i>Salmonella</i> spp.	28	0.06~2.0	1.0	1.0

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

(1) 耐性の基本的機序

セファロsporin系抗生物質の作用機序は、他の β-ラクタム系抗生物質と同様に、PBP に結合して、細菌の細胞壁合成を阻害して殺菌作用を示す。セフトオフィルも他のセファロsporin系抗生物質と同様の作用機序を持つことから、細菌は、①β-ラクタマーゼ産生による薬剤の不活化、②薬剤の標的となる PBP の変化（薬剤に対する結合親和性の低下又は代替可能な新たな PBP の発現）及び③薬剤透過性の変化の 3 つの機序により耐性化する。（参照 8、30、102）

① β-ラクタマーゼ産生による薬剤の不活化による耐性発現

a. β-ラクタム系抗生物質の研究開発とβ-ラクタマーゼ進化の歴史概要

β-ラクタム系抗生物質の開発は、1929年のグラム陽性菌に抗菌活性の強いペニシリン G（ベンジルペニシリン）の発見とその後の実用化から始まる。その後、大腸菌にも有効な広域活性ペニシリンであるアンピシリン等が開発された。

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

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

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

カルバペネム系抗生物質では、1985 年に IPM/CS (イミペネム／シラスタチンナトリウム) の使用が始まった。これに対し、伝達性のカルバペネム耐性を示す緑膿菌が 1991 年に日本で最初に報告された。同時期に国内の尿路感染症患者から分離されたイミペネム耐性 *Serratia marcescens* 等から主としてプラスミドにより媒介される IMP-1 と命名されたカルバペネマーゼ（メタロ-β-ラクタマーゼ）が発見された。その後、VIM 型 (クラス B)、NDM-1 型 (クラス B)、KPC 型 (クラス A)、OXA 型 (クラス D) 等の多様なカルバペネマーゼを産生するグラム陰性菌が出現し、今日临床上最も警戒される薬剤耐性菌の一つとして世界的な拡がりを見せている。(参照 9、103～108)

b. β-ラクタマーゼの分類と特性

プラスミド媒介性の β-ラクタマーゼ産生による耐性獲得は、大腸菌、*K. pneumoniae* 及びサルモネラといったグラム陰性の腸内細菌科細菌で多くみられており、β-ラクタマーゼ産生はこれらの菌種において最も主な耐性因子であると考え

られている。2000 年において、340 種の β -ラクタマーゼが同定されている。(参照 104、105)

β -ラクタマーゼは、アミノ酸一次配列の相同性や β -ラクタマーゼ遺伝子の塩基配列の相同性に基ついた系統発生的知見 (Ambler の分子分類) 及びその酵素活性や基質特異性に基づく機能により分類 (Bush-Jacoby の機能分類) される (表 41)。Ambler の分子分類において、 β -ラクタマーゼは A~D の 4 つのクラスに分類され、このうちクラス A、C 及び D は、いずれも酵素活性の中心にセリン残基を保有しているため、セリン- β -ラクタマーゼと呼ばれる。また、クラス B は酵素活性の中心にセリン残基ではなく金属イオンである Zn^{2+} を有するため、メタロ- β -ラクタマーゼと呼ばれる。各分類の概要は以下のとおりである。(参照 8、26、102~105、109~112)

(a) クラス A β -ラクタマーゼ

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

TEM-1 (-2)、SHV-1 はペニシリンを分解するペニシリナーゼであるが、初期のセファロスポリン (セファロチン、セファロリジン) 等も若干分解する能力を有する。

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

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

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

クラス A に属するカルバペネマーゼとして SME、IMI、NMC、GES、KPC

等と名付けられた酵素が報告されている。最初の報告と菌種については、SME-1 は *Serratia marcescens* (1982 年)、IMI は *Enterobacter cloacae* (1984 年)、NMC-A は *E. cloacae* (1999 年)、GES は緑膿菌 (2001 年)、KPC-1 は *K. pneumoniae* (2001 年) である。SME、IMI 及び NMC 遺伝子は染色体上に存在する、GES、KPC 遺伝子は、プラスミド上に存在するため各種の菌に拡散し得る。これらの酵素は、セフトリオラムを含む各種セファロスポリンとともにカルバペネム系及びペニシリン系薬も分解不活化する。

クラス A β -ラクタマーゼの阻害剤(クラブラン酸)による酵素阻害作用は弱い。(参照 112~115)

(b) クラス C β -ラクタマーゼ

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

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

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

AmpC 型酵素は、一般的にクラス A β -ラクタマーゼの阻害剤(クラブラン酸)により阻害されない。(参照 9、102~106、111、114、116~135)

(c) クラス D β -ラクタマーゼ

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

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

OXA 型酵素は、2015 年 1 月時点で、約 430 種類の変種 (variant) が報告され、そのうちにはカルバペネマーゼ活性を示す亜型もある。OXA 型酵素は元来オキサシリンを分解する酵素活性の形質の面から解析されてきたため、OXA 型酵素相互間のアミノ酸の相溶性が低いものも存在する (～20 %)。(参照 136)

多くの OXA 型 β -ラクタマーゼ (oxacillinase 活性) は、元来、第三世代等の広域活性 β -ラクタム系抗生物質の加水分解能は弱く、ESBL とはされていない。しかしながら OXA 型構造遺伝子 (酵素) の変異により、第三世代及び第四世代セファロsporin も分解する OXA 型 ESBL が報告されている。それらの中には OXA-2 の変異による OXA-15 や OXA-10 の変異による OXA-11、-14、-16、-17 等がある。(参照 103、104、106、107、137)

例えば OXA-11、OXA-14 はそれぞれ OXA-10 の二か所、一か所のアミノ酸変異がある。カルバペネマーゼが活性をもつ OXA 型酵素は遺伝子の相溶性 (タンパクのアミノ酸の相溶性) から 8 種類のサブタイプ (例えば OXA-23、-24、-51、-58、-48、-55、-50、-60) に分類されている。それぞれのサブタイプの中に含まれる酵素は相互に 90 %以上の相溶性があるが、異なるサブタイプ間の酵素は 40 ～70 %と相溶性が低くなる。これらの OXA 型酵素のほとんどは *A. baumannii* で発見され、次いで緑膿菌で発見されたものである。

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

OXA 型酵素は、一般的に β -ラクタマーゼ阻害剤 (クラブラン酸) により阻害されない。(参照 138、139)

(d) クラス B β -ラクタマーゼ

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

緑膿菌の伝達性プラスミド上の IPM 耐性遺伝子 *bla_{IMP}* は、1991 年に日本で分離された *S. marcescens* から最初に報告されている。メタロ- β -ラクタマーゼのサブタイプとして、2015 年 1 月時点で、IMP 型 (IMP-1～48 等)、VIM 型 (VIM-1～43 等)、SPM-1 型、NDM 型 (NDM-1～14) 等が報告されている。IMP 型に属する酵素は相互に 85 %～99 %のアミノ酸の相溶性があり VIM-1 と

VIM-2 は 90 %の相同性がある。しかし IMP-1 と VIM-1 は酵素のアミノ酸の相同性が 30 %以下で相同性が低くなる。

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

メタロ β -ラクタマーゼは、一般的にクラス A 型 β -ラクタマーゼの阻害剤（クラブラン酸）により阻害されない。（参照 8、111、103～107、125～136）

表 41 機能及び分子分類法による主な β -ラクタマーゼの分類 (参照 26)

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

*1 : CA ; クラブラン酸、TZB ; タゾバクタム

*2 : セファロスポリン類

*3 : ペニシリン類

*4 : 基質拡張型セファロスポリン類

*5 : 未分類

*6 : 不定

*7 : カルノペネム類

② 薬剤の標的となる PBP の変化

PBP の変異による耐性は黄色ブドウ球菌や *Streptococcus pneumoniae* 等のグラム陽性菌及び *Haemophilus influenzae* で一般的にみられる耐性機構であるが、グラム陰性菌である大腸菌、緑膿菌、*Nisseria* 属、*Acinetobacter* 属及び *B. fragilis* でも報告されている。(参照 8、102)

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

黄色ブドウ球菌においては外来性に獲得した *mecA* 遺伝子の産物である PBP-2a が付加的に発現して β -ラクタム系の抗生物質に耐性となることが知られており、*Enterococcus faecium* においては PBP の変異によることが報告されている。(参照 8、102)

S. pneumoniae や一部の淋菌においても、生来保有していた PBP の遺伝子と外来性に獲得した異種の細菌の PBP の遺伝子とが組換えを起こし、ペニシリンに阻害さ

れにくい新たな PBP を獲得しペニシリン系に耐性化することが知られている。(参照 102、140)

③ 薬剤透過性の変化による耐性発現

a. 外膜透過性の低下による耐性

大腸菌ではポーリントランスポーターの OmpF 及び OmpC が欠損することでセファロスポリン系抗生物質の透過性が減少し、耐性が発現することが知られている。(参照 8、9、102)

b. 薬剤の排出亢進による耐性

セフトリオキサムをペリプラズム空間から能動的に排出するトランスポーターが、大腸菌において示唆されている。(参照 33) また、緑膿菌においては、トランスポーターに関わる *mexA-mexB-oprM* の変異が結果として β -ラクタム系抗生物質の外膜透過性の減少を引き起こすと考えられている。(参照 8、102)

以上のように、緑膿菌及び一部のグラム陰性桿菌にとっては、薬剤透過性の変化等による耐性の発現が重要である。一方、大腸菌やサルモネラといった腸内細菌科細菌における耐性の発現の多くは、染色体性及びプラスミド性 β -ラクタマーゼによる薬剤の不活化であると考察され、 β -ラクタマーゼが存在しない菌株においてはポーリンの減少又は排出ポンプの作用が変化している知見もあるが、現時点での耐性発現の報告は少ない。(参照 9、65、102)

(2) 交差耐性

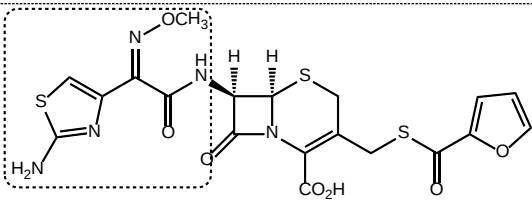
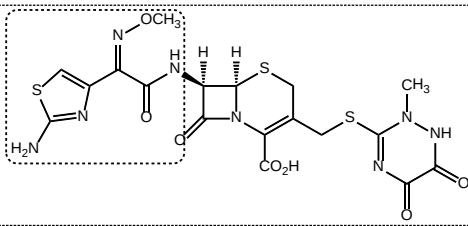
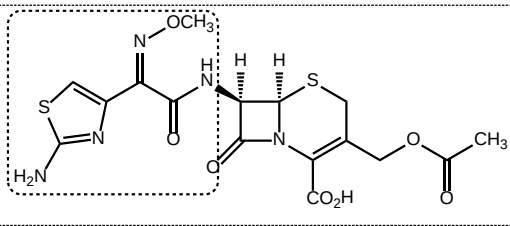
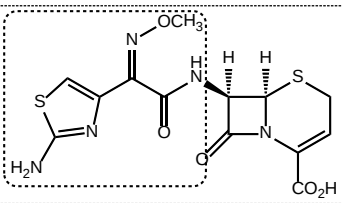
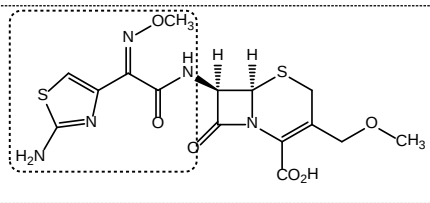
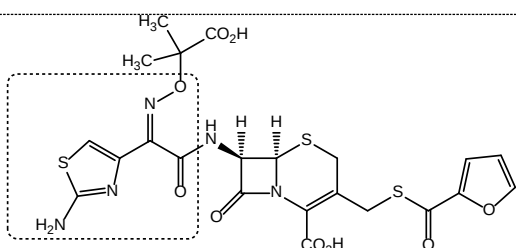
① 化学構造が類似するもの及び交差耐性を生ずる可能性のあるものの名称及び化学構造式

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

セフトリオキサムは、セファロスポリン核の 7 β 位のアミノアシル置換基としてオキシイミノ-アミノチアゾリル基を有する (表 42)。オキシイミノ-アミノチアゾリル基はセフトリオキサムだけでなく、セフトリアキソン、セフトラキシム、セフトゾキサム及びセフトロキサムなどの多くのヒト用抗菌薬である第三世代セファロスポリンにおいても同様に、7 位側鎖の共通な部分構造である (表 42)。(参照 9、141~145)

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

表 42 セフチオフルと関連するヒト用第三世代セファロスポリンの概要(参照 141～151)

主成分名	セフチオフル	
		
分子式	$C_{19}H_{17}N_5O_7S_3$	
主成分名	セフトリアキソン	セフォタキシム
		
分子式	$C_{18}H_{18}N_6O_7S_3$	$C_{16}H_{17}N_5O_7S_2$
一般名	セフトリアキソンナトリウム水和物	セフォタキシムナトリウム
適応症	敗血症、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等	敗血症、感染性心内膜炎、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等
用法・用量	成人に対して、通常、1日1～2g（力価）を1回又は2回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。	成人に対して、通常、1日1～2g（力価）を2回に分けて静脈内又は筋肉内に注射する。
主成分名	セフチゾキシム	セフポドキシム
		
分子式	$C_{13}H_{13}N_5O_5S_2$	$C_{15}H_{17}N_5O_6S_2$
一般名	セフチゾキシムナトリウム	セフポドキシムプロキセチル
適応症	急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等	皮膚感染症、急性気管支炎、肺炎、膀胱炎等
用法・用量	小児に対して、通常、体重 kg 当りセフチゾキシムとして1日20～70 mg（力価）を、3～4回に分けて肛門内に挿入する。	成人に対して、通常、セフポドキシムプロキセチルとして1回100 mg（力価）を1日2回食後経口投与する。
主成分名	セフトアジジム	
		
分子式	$C_{22}H_{22}N_6O_7S_2$	
一般名	セフトアジジム水和物	
適応症	敗血症、感染性心内膜症、急性気管支炎、肺	

	炎、膀胱炎等	注) オキシイミノ-アミノチアゾリル基を点線で取り囲んでいる。
用法・用量	成人に対して、通常、1日1～2g（力価）を2回に分けて静脈内注射する。	

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

ESBL 及び AmpC 型 β -ラクタマーゼは、 β -ラクタム系抗生物質に対して交差耐性をもたらす。表 43 にその主な酵素学的特性を示した。（参照 26）

表 43 ESBL 及び AmpC 型 β -ラクタマーゼの主な酵素学的特性

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

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

・AmpC 型 β -ラクタマーゼは、ペニシリン、アンピシリン、アモキシシリン、クロキサシリン、カルベニシリン、セフトマイシン（例えば、セフトキシチン）、第一世代セファロスポリン（例えば、セフトピリン）、第二世代セファロスポリン（例えば、セフトレキシン）、第三世代セファロスポリン（例えば、セフトチフル）及び β -ラクタム阻害薬の併用（例えば、アモキシシリン-クラブラン酸）等に交差耐性を付与するが、更にモノバクタム（例えば、ヒトで用いられるアズトレオナム）に対して様々な活性を示す。オキサシリンやアズトレオナムは、クラス C β -ラクタマーゼに対し、一般的に阻害活性を有する。（参照 118、151、152）

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

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

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

し、*gyrA* 及び *parC* が変異した菌株、又はプラスミド上に ESBL の遺伝子とシプロフロキサシンに弱い耐性 (MIC : 0.5 µg/mL) を付与する *qnrB* や *qnrS* 遺伝子を保有した菌株であったと報告されている。(参照 9、103、111、118、120～123、153～178)

大腸菌においても、ESBL 産生株の多くがフルオロキノロン耐性を示すことが報告されている。イヌ由来の大腸菌において、フルオロキノロン耐性菌に、CMY-2 型 β-ラクタマーゼ等のセファロスポリン耐性遺伝子が導入されて、多剤耐性を獲得したことを示唆する報告がある。(参照 179)

5. 第三世代セファロスポリンを主成分とする抗菌性物質の医療分野における重要性

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

サルモネラ感染症の治療において、第三世代セファロスポリンの代替治療薬としては、スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤、ホスホマイシン及びフルオロキノロン系抗菌性物質がある。(参照 180、181)

「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」(平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定)において、第三世代セフェム系抗菌性物質は、ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である抗菌性物質又は代替薬がほとんどないものとして、「I：きわめて高度に重要」にランク付けされている。(参照 182)

6. ハザードの特定に係る検討

(1) 感染症病原菌について

ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症として、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律(平成 10 年法律第 114 号。以下「感染症法」という。)に基づく一類から五類までの感染症及び国立感染症研究所により主要な腸管感染症(食中毒を含む。)として定義、公表されている感染症のうち、病原体が細菌であり、セファロスポリン系抗生物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症を抽出した。これらの感染症のうち、国内の牛及び豚由来の畜産食品を介して発症する可能性を考慮すべき感染症はサルモネラ感染症(チフス菌(*Salmonella* Typhi)及びパラチフス菌(*Salmonella* Paratyphi A)によるものを除く。以下同じ。)であると考えられた。(参照 11、181)

なお、カンピロバクター感染症については、セフトロフルや他のセファロスポリン系抗生物質はカンピロバクターに対する抗菌活性が弱く、セファロスポリン系抗生物質はカンピロバクター感染症の治療には推奨されていない。(参照 183～185)

また、感染性腸炎については、その初診時に、原因菌が特定されていない段階ではフルオロキノロン系抗菌性物質又はホスホマイシンが選択され、初診時からの第三世代セファロスポリンの投与は推奨されていない。(参照 186)

病原大腸菌による腸管感染症については、フルオロキノロン系抗菌性物質が第一選択薬として用いられ、セファロスポリン系抗生物質は治療には一般的には用いられていない。(参照 181、186)

(2) 常在菌による感染症の検討

動物の腸管に常在している大腸菌や腸球菌等についても、家畜等にセフトフル製剤を使用した結果として耐性菌が選択される可能性はあるが、一般的にこれらの菌の病原性は非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられる。これらの菌の薬剤耐性菌が問題となるのは、食品を介してヒトの腸管等の細菌叢に定着し、間接的に医療環境を汚染する場合や尿路感染症に関与する場合であると考えられる。疾病治療のため医療機関に入院し、手術等を受けることで感染症に対する抵抗力が低下した患者では、大腸菌や腸球菌等による感染症は予後の悪化を招くため、医療現場では警戒されている。(参照 187) これまでに家畜及びヒトから同一の薬剤耐性を獲得し、遺伝的性状の類似した腸内細菌が分離される等の報告があることから、大腸菌や腸球菌等の常在菌についても、ハザードの特定について検討する必要がある。(参照 9、65、134、135)

まず、腸球菌は一般に、牛及び豚の腸管に存在する常在菌の一種で、病原性は弱く、通常の健常者では腸球菌が感染症を引き起こす原因とはならない。また、[Ⅲ. 4. (1)]で述べたとおり、腸球菌はセファロsporin系抗生物質に対して内因性の耐性を持つことから、セフトフルは抗菌活性を示さない。バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 感染症が感染症法において五類感染症とされているが、VRE 感染症の治療には、ストレプトグラミン系抗生物質及びオキサゾリジノン系抗菌性物質が用いられ、セファロsporin系抗生物質は推奨薬とされていない。(参照 188)

次に、大腸菌は、牛及び豚の腸内細菌叢を構成する菌種であり、牛及び豚における下痢症の主な原因菌とはならない。しかしながら、牛（まれに豚）は、ヒトに対して強い病原性を示す腸管出血性大腸菌等の病原大腸菌を保菌していることもある。国内及び海外で、牛から ESBL を産生する腸管出血性大腸菌 (O26 及び O111) が分離されたとの報告がある。(参照 189、190) [Ⅲ. 4. (1)]で述べたとおり、 β -ラクタマーゼ産生による耐性獲得は、大腸菌等のグラム陰性腸内細菌科細菌で多くみられており、 β -ラクタマーゼ産生はこれらの菌種において主な β -ラクタム系抗生物質に対する耐性因子であると考えられている。(参照 65) JVARM における牛及び豚由来大腸菌のセフトフルの耐性率は低く推移し、明らかな変動はみられていないものの、牛、豚及びこれらに由来する食肉中から ESBL 産生大腸菌や CMY-2 型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌が検出されている。(参照 114、135、191) 分子疫学的解析から、プラスミド上のこれらの耐性因子が、牛及び豚の腸管内でサルモネラに水平伝達している可能性も示唆されている。(参照 134)

ヒトの臨床現場においては、病原大腸菌に起因する腸管感染症の治療に一般的にはセファロsporin系抗生物質は用いられていない (参照 181)。一方で、健康なヒトにおいては食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられるが、各種の薬剤に感受性を示す一般の大腸菌による尿路感染症、腎盂腎炎及び敗血症では、第三世代セファロsporinが用いられることも多く (参照 145～149、192)、第三世代セファロsporinに耐性を獲得した大腸菌の増加は、それらによる感染症の治療に重大な影響を及ぼす恐れがある。

(3) サルモネラ感染症

第三世代セファロスポリンの多くは、サルモネラ感染症の治療薬としての承認は取得されていないものの、通常はサルモネラに対し強い抗菌効果を示すため、第一選択薬として用いられることが多い。(参照 181)

1991～2013 年の、国内におけるサルモネラ食中毒の患者数は、約 12,000 人が報告された 1999 年をピークとして、その後は減少しており、2013 年に 34 件、患者数 861 人が報告された。(参照 193～195)

7. ハザードの特定

ハザードとして特定される感染症の原因菌は、牛及び豚に対してセフトオフルを主成分とする動物用医薬品を使用することにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトがその薬剤耐性菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用の第三世代セファロスポリンによる治療効果が減弱又は喪失する可能性がある感染症の原因菌である。

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

ヒトの病原大腸菌に起因する腸管感染症治療には、通常、抗菌薬を使用しないか、抗菌薬を使用する場合にあつては、成人ではフルオロキノロン系抗菌性物質が用いられる。一方で、食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられる、一般の大腸菌による尿路感染症、腎盂腎炎及び敗血症では、第三世代セファロスポリンが用いられることが多い。

カンピロバクターはセファロスポリンに対して *in vitro* における抗菌活性が低く、カンピロバクター感染症の治療にはセファロスポリン系抗生物質を使用しないことから、カンピロバクターをハザードとして特定しなかった。

ヒトのサルモネラ感染症の治療には第三世代セファロスポリン又はフルオロキノロン系抗菌性物質等が使用される。

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

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

管内で他の腸内細菌科細菌に伝達される可能性があることから、評価すべきハザードとして、薬剤耐性大腸菌を特定した。

Ⅳ. 発生評価に関する知見

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

1. 畜産現場におけるセフトフル耐性の状況

(1) セフトフル剤の使用後における耐性の状況

国内において2003～2011年に、セフトフルナトリウム剤の使用実績のある農場の牛及び豚の直腸便から分離した、サルモネラ及び大腸菌に対する薬剤感受性が調査されている（表44、45）。（参照196～200）

表44 セフトフルナトリウム剤を使用した家畜又は農場における牛由来株の薬剤感受性

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

表45 セフトフルナトリウム剤を使用した家畜又は農場における豚由来株の薬剤感受性

菌種	調査年	分離株数	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	耐性菌株数	耐性率 (%)	ブレイクポイント
サルモネラ	2003	16	1～128	1	128	4	25	8
	2005	0						
	2007	0						
	2009	0						
	2011	0						
大腸菌	2003	72	0.25～8	1	4	0	0	8
	2005	72	0.25～8	0.5	8	9	13	8
	2007	68	0.125～>128	0.25	0.5	6	9	8
	2009	60	0.25～>512	4	8	13	22	8
	2011	59	≤0.125～2	0.5	1	0	0	8

(2) 家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

JVARM における 2000～2011 年の家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査で、サルモネラ及び大腸菌のセフトリオフル (2000～2009 年) 又はセフトアキシム (2010～2011 年) に対する MIC 分布域及び耐性率等を調査している (表 37、38)。

[III. 3. (3) ①]の表 37 で示したとおり、2000～2009 年は牛及び豚由来サルモネラから耐性株は分離されなかった。セフトアキシムを用いた 2010 年は豚由来、2011 年度は牛由来から耐性株が分離され、耐性率はそれぞれ 10%及び 1.7%であった。

大腸菌については、2000～2011 年は 0～1.5%で推移していた ([III. 3. (3) ①]、表 38)。

また、2012 年度に農林水産省で実施した、と畜場における健康家畜由来細菌の薬剤耐性菌モニタリングにおける、牛及び豚由来大腸菌のセフトアキシムに対する耐性率はそれぞれ 0 及び 1.5 %であった (表 46)。(参照 201)

表 46 と畜場における牛及び豚由来大腸菌の薬剤感受性試験結果 (2012 年度)

動物種	調査株数	薬剤	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	耐性株数	耐性率 (%)
牛	248	CEZ	$\leq 1\text{-}128$	≤ 1	2	1 (0.4)	0.4
		CTX	$\leq 0.5\text{-}2$	≤ 0.5	≤ 0.5	0 (0)	0
豚	195	CEZ	$\leq 1\text{-}32$	2	4	2 (1)	1
		CTX	$\leq 0.5\text{-}64$	≤ 0.5	≤ 0.5	2 (1.5)	1.5

注) CEZ : セファゾリン (ブレイクポイント 32 $\mu\text{g/mL}$)、CTX : セフトアキシム (ブレイクポイント 8 $\mu\text{g/mL}$)

(3) 家畜分野におけるセファロスポリン耐性に関するその他の知見

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

米国では、CTX-M 型 β -ラクタマーゼの報告もあるが、牛、豚、鶏等の食用動物から、CMY-2 型 β -ラクタマーゼを産生するサルモネラ (*S. Typhimurium*、*Salmonella* Heidelberg、*Salmonella* Newport 等) が多く報告されている。(参照 9、202)

欧州では、食用動物から分離されたサルモネラからは、TEM-52、SHV-2、-5 及び -12 及び多種類の CTX-M 型 β -ラクタマーゼが多く検出され、特に大腸菌及びサルモネラでの CTX-M 型 β -ラクタマーゼの報告が増加していると報告されている。また、欧州では CMY-2 型 β -ラクタマーゼについての報告は限られているが、肉用鶏での報告が増加していると報告されている。(参照 22、203)

表 47 国内で牛及び豚由来サルモネラ及び大腸菌から分離された主な β -ラクタマーゼ (参照 113～115、204～209)

動物種	β -ラクタマーゼ	分離年	概要
サルモネラ			
牛	TEM	2002-2006	広島、肉用牛由来 4/21 株及び乳用牛由来 1/19 株から <i>bla</i> _{TEM} 検出、セフトペラゾン他多剤耐性、 <i>S. Typhimurium</i> 4 株、分類不明 1 株 (肉用牛由来)

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

2. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性

(1) サルモネラ及び大腸菌における第三世代セフトロスポリン耐性機序

サルモネラは、通常、他の腸内細菌科の細菌と異なり、染色体性 AmpC 型 β -ラクタマーゼ遺伝子を保有していない (参照 111、103、119、205)。したがって、第三世代セフトロスポリンに耐性を示すサルモネラの多くは、プラスミド性の ESBL 又は CMY-2 等の AmpC 型 β -ラクタマーゼ遺伝子の獲得とその産生により耐性を示す。

(参照 9、103、104、107、111、116、117、120、123～125、132、162、202、210～214)

また、第三世代セフトロスポリンに対する耐性を示すサルモネラにおいて、 β -ラクタマーゼを産生せず、かつ外膜タンパクであるポーリンの減少又は能動的排出ポンプの作用が亢進していることによるとの報告は少なかった。(参照 116)

(2) ハザードの遺伝学的情報

サルモネラ及び大腸菌の第三世代セフトロスポリンに対する耐性を付与する AmpC 型 β -ラクタマーゼ及び ESBL は、自己伝達能を有するプラスミドや転移性を持ったトランスポゾン等の遺伝因子上に存在することが多い。(参照 103、114、125、127、162、172、210、215、216)

ESBL/AmpC 型 β -ラクタマーゼに関連するプラスミドは、不和合性群 IncA/C、I1、N 等に分類される。(参照 125) 国内では、牛から IncA/C に関連する CMY-2 型 β -ラクタマーゼ産生 *S. Typhimurium* が分離された報告がある他、海外では、フランスで IncI1 に関連する CTX-M-1 β -ラクタマーゼ産生 *S. Typhimurium* DT104 の報告がある。(参照 204、217)

また、サルモネラや大腸菌では、ESBL を産生する特定のクローンで、ヒトに病原性を持つ大腸菌 O25:H4 や *S. Typhimurium* DT104 等が報告されているが、これらの多くは家さんや鶏肉からの分離である。(参照 26) 国内では、CMY-2 β -ラクタマーゼの遺伝子が染色体上に組み込まれた *S. Typhimurium* が牛から分離された一報告がある。(参照 205)

(3) 突然変異による薬剤耐性の獲得率（突然変異率）

in vitro の試験で、大腸菌において、PBP の変異でセファロスポリン系抗生物質に耐性を獲得する株が出現することが報告されている（参照 218）が、大腸菌では PBP の変異によるセファロスポリン系抗生物質に対する耐性は一般的ではない。

サルモネラ及び大腸菌のセフトリオフル耐性への変異頻度に関する検討を行った。牛由来サルモネラ及び大腸菌の各 3 株について、セフトリオフルに対する耐性の発現頻度が検討された。耐性の発現頻度は、検討したサルモネラ及び大腸菌の全ての株で $<1 \times 10^{-9}$ であった。ATCC (American Type Culture Collection) から分与されたサルモネラ分離株 1 株は、 6.6×10^{-9} の突然変異率であった。これらの成績から、サルモネラ及び大腸菌の動物分離株ではセフトリオフル耐性の獲得率（又は突然変異率）は極めて低いことが確認された。(参照 132)

(4) 薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

① *in vitro* 及び *in vivo* 伝達試験

AmpC 型 β -ラクタマーゼ及び ESBL を保有するプラスミドは、*in vitro* において大腸菌間あるいはサルモネラと大腸菌間で水平伝達することが数多く報告されている。(参照 122、128、162、172、215、216)

in vitro の接合実験において、SGI1 を保有する 2 種の *Salmonella* Agona 及び 1 種の *Salmonella* Albany の接合供与菌から、伝達性プラスミド IncA/C に属するプラスミドの媒介により、受容菌である大腸菌に SGI1 が伝達され、受容大腸菌は多剤耐性を獲得した。また、媒介するプラスミドとして AmpC 型の CMY-2 β -ラクタマーゼを保有する IncA/C プラスミドを用いると、接合受容大腸菌には SGI1 に加え、CMY-2 遺伝子も伝達されていた。(参照 219)

in vivo 試験では、子牛の腸管内で CMY-2 型 β -ラクタマーゼの遺伝子が媒介プラスミドにより大腸菌間及び大腸菌とサルモネラ間で伝達され、この伝達にセフトリオフルの使用は影響しないことが報告されている。(参照 220)

② 水平伝達に関する分子疫学的解析

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

米国では、CMY-2 型 β -ラクタマーゼについて、ヒト及び家畜由来のサルモネラ及び大腸菌の染色体及びプラスミドの分子遺伝学的解析により、CMY-2 型 β -ラクタマーゼ産生によるサルモネラのセフトリオフル耐性は、プラスミドによる伝達によって獲得されること及び耐性を獲得したサルモネラの血清型 (*S. Typhimurium*、*S.*

Copenhagen、*S. Agona* 及び *S. Newport* 等) が広がっている可能性があることが報告されている。

また、サルモネラでは *S. Newport* の菌株と *bla_{CMY-2}* を担うプラスミドの間に一定の関係がみられる一方で、大腸菌では菌株の種類とプラスミドが多様であったことも報告されている。(参照 122、127、128、130、162)

一方、スコットランドで、1990～2011 年に、ヒト及び家畜等から分離された多剤耐性 *S. Typhimurium* DT104 の全遺伝子の系統解析では、ヒトとそれ以外の動物では、それぞれの分子遺伝学的に派生した系統群の間に関連性がほとんど認められないことから、DT104 相互間の水平伝達はほとんど起こっていないことが示唆された。

(参照 221) この多剤耐性遺伝子に ESBL や AmpC 型 β -ラクタマーゼの遺伝子が含まれていたかは確認できなかった。

ヒトから多く分離される CTX-M-15 型 ESBL を産生する大腸菌が、牛等からも報告されている。(参照 222、223)

また、病原大腸菌で ESBL を産生する株に関する報告は、現時点で多くはないが、欧州での、2011 年の報告では、大腸菌 O104:H4 の ESBL 産生株は、ヒトの食中毒事例からの分離であり、牛との関連性は少ないとされ、野菜等の汚染を介してヒトに感染したと考えられている。(参照 224) また、牛等の動物から分離された、ベロ毒素を産生する O111 や O26 で、ESBL を産生する株が報告されている。(参照 190、222)

(5) 耐性選択圧

セフトオフルは、サルモネラや大腸菌に対して抗菌活性を有し、牛及び豚にセフトオフルを使用した場合に ESBL や AmpC 型等の β -ラクタマーゼの遺伝子を持ったサルモネラや大腸菌を選択する可能性がある。セフトオフルを使用した牛及び豚の腸管内で β -ラクタマーゼ産生菌が選択され、あるいは、プラスミド性の耐性因子が水平伝達される可能性がある。また、ESBL 等の β -ラクタマーゼを産生する特定のクローンを選択する可能性がある。

セフトオフル製剤が投与又は非投与である乳牛 (20 頭/群) の糞便から、DHL 培地及びセフトオフル添加 DHL 培地により大腸菌を分離したところ、セフトオフル添加 DHL 培地から分離されたセフトオフル製剤投与牛由来の大腸菌 17 株 (投与牛 2 頭由来) は、アンピシリン、セフトオフル等に耐性を示し、CTX-M-2 及び M-14 の遺伝子を保有していた。これらの株の遺伝子を PFGE により解析したところ、染色体の PFGE パターンが異なっていたが、プラスミドがほぼ同じであり、このプラスミドは伝達性であった。セフトオフル非投与牛 (対照群) からは耐性菌は検出されなかった。

(参照 225)

セフトオフル製剤が投与又は非投与である豚 (20 頭/群) の糞便から大腸菌を分離し、薬剤感受性試験を実施したところ、投与群と非投与群でセファゾリン等 β -ラクタム系抗生物質に対する感受性に差がなかった。また、セフトオフル投与群からセフトオフル耐性菌は検出されなかった。(参照 226) 一方で、セフトオフルを投与することにより、ESBL 産生大腸菌が選択されたとの報告がある。(参照 227)

セフトオフルの投与により、牛や豚の腸管内で ESBL 等の β -ラクタマーゼ産生菌が選択され、セフトオフルの使用下で、腸管内の大腸菌にプラスミドにより β -ラク

タマーゼが水平伝達される可能性がある。

米国では、CMY-2 型 β -ラクタマーゼが、伝達性を有する多剤耐性プラスミドにより媒介されているため、突然変異のように選択圧の必要がないだけでなく、 β -ラクタム系抗生物質以外の抗生物質の投与によって、保有されている他の耐性因子により選択される可能性があることから、家畜に対してセフトリオフル以外の抗菌性物質を使用したことにより耐性株が選択されるのではないかと考えられている。(参照 9、116、125)

また、特定の染色体のクローンの広がりについては、抗菌性物質の存在下では、その抗菌性物質に対する耐性を発現している特定の遺伝子型が優先的に選択される可能性はあるが、その他の要因として、宿主の病原性や適応度に関連するクローン固有の特徴の違いにもよる可能性があると考えられている。(参照 228)

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

2008～2012 年に、デンマークで牛及び豚から分離されたサルモネラにおけるセフトリオフル（及びセフトキシム）への耐性率は 0%、大腸菌では 0～4%と報告されている。

1997～2010 年に米国の健康な牛及び豚から分離されたサルモネラのセフトリオフルに対する感受性調査では牛で 15～20%、豚で 2～4%の耐性が認められている。(参照 101)

国内の JVARM では、牛及び豚由来のサルモネラのセフトリオフルに対する耐性率は、2003～2007 年度は分離されなかった又は株数が僅かであったため算出されていないが、2010 年度は豚由来、2011 年度は牛由来からセフトリオフルと同じ第三世代セファロスポリンであるセフトキシムに対する耐性株が分離され、耐性率はそれぞれ 10% 及び 1.7%であった（いずれも病性鑑定材料由来のサルモネラ）。(参照 86～98) 牛及び豚由来の大腸菌については、2000～2011 年度の耐性率は 0～1.5%で推移していた。(参照 93、99、100)

（6）肉用鶏に対するセフトリオフルの使用について

カナダ保健省が実施している抗菌性物質耐性サーベイランスプログラム (CIPARS) において、2003 年のケベック州における市販の鶏肉由来 *Salmonella* Heidelberg 分離株のセフトリオフル耐性率が高かった（耐性率 62%）。その経緯を受け、ケベック州の肉用鶏生産農家は、ヒナを生産するための卵（種卵）への大腸菌コントロールの目的でのセフトリオフルの注射（卵内注射）を 2005～2006 年の間自主的に中止した。2003～2008 年の CIPARS における、ヒト臨床由来 *S. Heidelberg* 及び鶏肉由来 *S. Heidelberg* 及び大腸菌のセフトリオフル耐性率を分析したところ、2003 及び 2004 年の鶏肉由来 *S. Heidelberg* のセフトリオフル耐性率が 65 及び 62%、同大腸菌の耐性率が 32 及び 34%だったのに対し、卵内注射の自主的な中止が行われた以降の 2006 及び 2007 年は *S. Heidelberg* のセフトリオフル耐性率が 7 及び 19%、大腸菌の耐性率が 6 及び 13%であった。ケベック州ではヒト臨床由来株についても、2005 年を境に耐性率が減少した。このことから、セフトリオフルの鶏への使用と鶏肉及びヒトでのセファロスポリン耐性菌の検出率に関係があることが示唆された。(参照 229)

国内の肉用鶏由来大腸菌のセフトオフル及びセフトキシムに対する耐性率は表 48 に示すとおりである。2004 年から耐性率が上昇し、2011 年をピークとして、以降減少が認められた。日本においては、細菌感染対策等の目的で、種卵へのワクチン接種時にセフトオフルが併せて使用されていたことが伺われたが、このような使用は生産者により 2012 年に中止された。(参照 230) 2012 年以降の耐性率の減少は、この併用中止によるものと推察された。

表 48 国内の肉用鶏から分離された大腸菌に対するセフトオフル及びセフトキシムの MIC (μg/mL) 及び耐性率

調査年度	分離株数	MIC 範囲 (μg/mL)	ブレイクポイント	耐性株数	耐性率 (%)
2003	99	≤0.12-32	8	6	6.1
2004	131	≤0.12-512	8	14	10.5
2005	107	≤0.12->512	8	15	14.0
2006	105	0.25->512	8	10	9.5
2007	102	≤0.12-512	8	17	16.7
2008	130	≤0.12-512	8	23	17.7
2009	96	≤0.12-128	8	16	16.7
2010*	195	≤0.5->64	4	35	17.9
2011*	161	0.5-128	4	30	18.6
2012*	206	≤0.5-64	4	18	8.7
2013*	131	≤0.5-16	4	6	4.6

* : 2010 年以降はセフトキシムに対する感受性

(7) 多剤耐性等に関する知見

β-ラクタマーゼの遺伝子を保有するプラスミドは、アミノグリコシド、クロラムフェニコール、スルホンアミド、テトラサイクリン、トリメトプリム又は水銀イオン等の他のいくつかの薬剤に対する耐性遺伝子も保有する多剤耐性プラスミドが高い頻度で認められる。(参照 153)

国内においても、1999～2001 年に、JVARM によって国内の牛及び豚から分離された *S. Typhimurium* 107 株のうち 57 株 (牛 46/64 株、豚 11/35 株、鶏 0/8 株) が *S. Typhimurium* DT104 であったと報告されている。この *S. Typhimurium* DT104 に対する薬剤感受性試験では、57 株のうち 45 株 (牛 37/46 株、豚 8/11 株) が ACSSuT 表現型を示したが、セファゾリン、セフトキシム及びセフトオフルに耐性を示すものはなかった。(参照 231)

また、第三世代セフトロスポリンだけでなく、カルバペネム系抗生物質をも分解することのできるカルバペネマーゼを産生するサルモネラについて、ヒト由来の KPC 型のクラス A β-ラクタマーゼが報告されているが、現時点では、牛からの分離報告例はない。(参照 120、124)

大腸菌では、NDM 型や OXA 型のカルバペネマーゼ産生大腸菌などが、食用動物、愛玩動物、野鳥等から分離されている。(参照 139) また、[Ⅲ. 4. (3)] のとおり、大腸菌の多剤耐性機構として、フルオロキノロン耐性大腸菌に CMY-2 型 β-ラクタマー

ゼ等のセファロスポリン耐性遺伝子が導入され多剤耐性となることが示唆されている。(参照 179)

V. 暴露評価に関する知見

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

1. 牛及び豚由来食品の消費量

牛及び豚由来畜産食品の需給の推移は表 49 のとおりである。(参照 232)

表 49 牛及び豚由来食品の年間 1 人当たり消費量 (純食料ベース)

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

2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性

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

(1) サルモネラ

① ハザードの抵抗性、生残性及び増殖性

サルモネラの加熱抵抗性は、菌株や含まれる食品などの条件によって必ずしも同一ではないが、ほとんどのサルモネラは 60℃で 15 分の加熱で殺菌される。(参照 233)

牛及びその飼育環境から分離されたサルモネラを用いて、多剤耐性を示すことと熱への抵抗性の関係を調べた報告がある。米国で牛ひき肉から多く分離される 10 種の血清型のサルモネラ (*Salmonella enterica* serotypes Montevideo, Typhimurium, Anatum, Muenster, Newport, Mbandaka, Dublin, Reading, Agona 及び Give) について、多剤耐性 (アンピシリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、スルホンアミド、テトラサイクリン、アモキシシリン-クラブラン酸、カナマイシン、スルファメトキサゾール-トリメトプリム及びゲンタマイシン) を示す菌株と示さな

い菌株について熱に対する生残性を比較すると、55～70℃において、D 値⁵⁾に有意な差は認められなかった。(参照 234)

牛肉及び牛ひき肉に、第三世代セファロスポリンを含む多剤耐性を示すサルモネラの株及び感受性株を接種し、通常の食肉処理で実施される 3%乳酸、亜塩素酸水及び滅菌環境水等の処理をしたところ、多剤耐性を示す株と感受性株で各処理後の菌数に違いがなかったことから、多剤耐性株と感受性株では食肉処理に対する効果は同様であることが示唆されている。(参照 235)

② 生体外（人工培地等）におけるハザードの生存能力と分布の状況

サルモネラは亜種、血清型等によって恒温動物、変温動物を問わず様々な動物を宿主とする、人獣共通感染症の代表的な原因菌である。サルモネラは、感染動物の体内のみならずその排泄物を介して広く自然環境に分布している。(参照 233)

(2) 大腸菌

① ハザードの抵抗性、生残性及び増殖性

大腸菌の熱に対する抵抗性では、リン酸緩衝液中における D 値は 62.8℃で 24 秒、牛ひき肉中（脂肪 20%）における D 値は、50℃で 92.67 分、55℃で 19.26 分であった。(参照 236、237) なお、多剤耐性（セファロスポリン以外の 11 剤）を示す O157:H7 の牛ひき肉中における D 値は、55℃で 1.71 分であったとの報告がある。(参照 238)

酸に対する抵抗性では、本菌は各種の食品中で pH4.0 までは発育可能であるが、pH 2 の条件で 24 時間保存すると本菌は陰性となる。(参照 239)

凍結における生残性については、本菌を接種した食品を冷凍保存（-20℃で 9 か月間）した試験において、食肉の菌数は大きく増減しなかったものの、牛乳の菌数は徐々に減少したと報告されている。また、本菌を添加した食肉（ミノ、大腸、レバー）を冷凍保存（-30℃）した試験では、食肉の種類に関係なく、3 か月後には 1/10～1/100 の菌数となった。(参照 240、241)

乾燥に対する抵抗性では、水分活性 0.34～0.68、塩分濃度 0.5～3.0%の条件下で、5℃に保存した牛肉粉中の本菌は 8 週間後まで生存が確認されている。(参照 242)

増殖性については、発育温度領域は 8～46℃、発育塩分濃度領域は 0～6.5%、発育 pH 領域は 4.4～9.0、発育水分活性域は 0.95 以上とされており、特に、培養温度 25～43.5℃、塩分濃度 0.5～6.0%、pH5.5～7.0 で活発に増殖すると報告されている。(参照 243、244)

② 生体外（人工培地等）におけるハザードの生存能力と分布の状況

本菌は通常 of 自然環境下において長く生存し、低温、低栄養、紫外線等の過酷な自然環境下においても、「生存しているが培養不可能」な状態（VBNC : Viable but Non-

⁵⁾最初に生存していた菌数を 1/10 に減少させる（つまり 90%を死滅させる）のに要する加熱時間（D-value : Decimal reduction time）。

Culturable) で長く存在できる。(参照 243)

本菌については、牛、豚、めん羊等のほ乳動物や鳥類の腸管内に存在している。

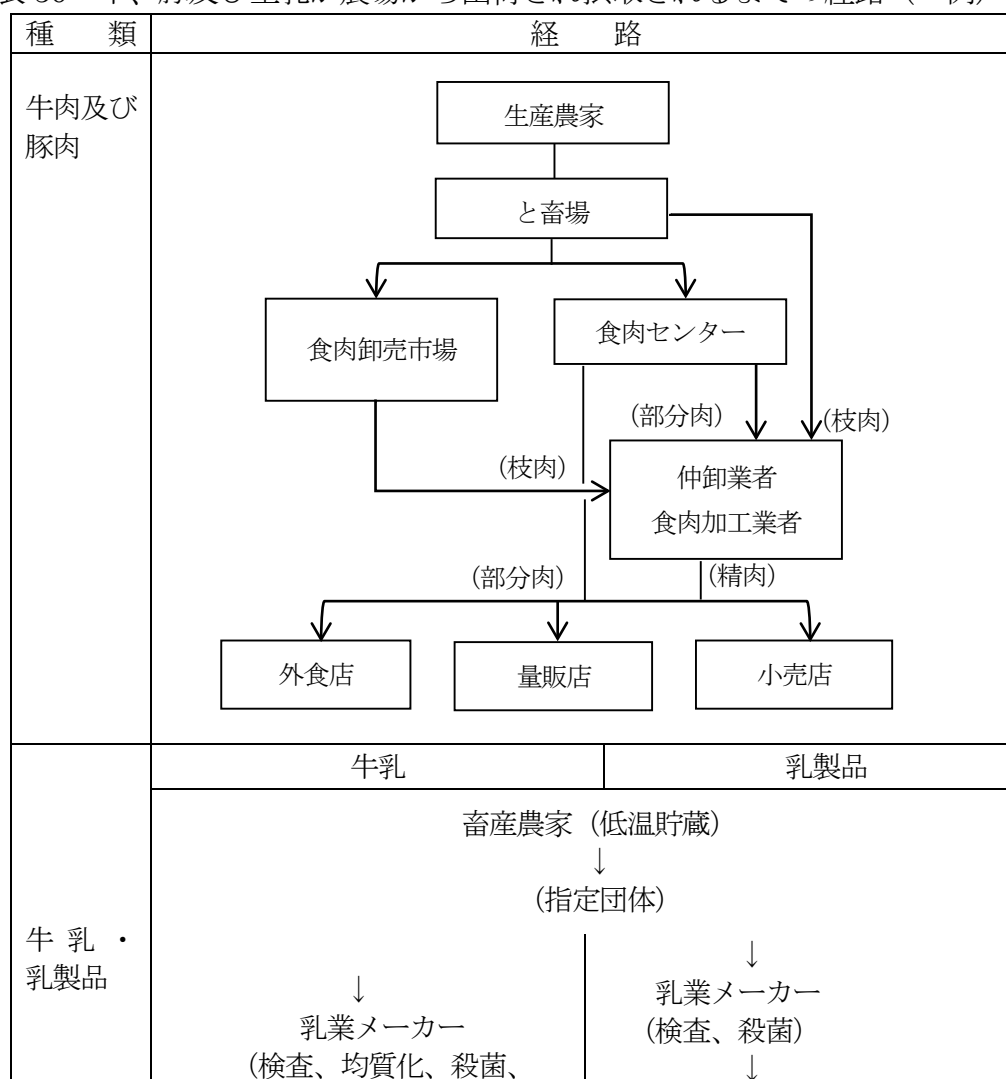
3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路

牛、豚及び生乳が農場から出荷され、消費者に摂取されるまでの経路の一例は表 50、とさつ・加工から調理等までの詳細な過程の一例は表 51 のとおりである。

農場では、家畜伝染病予防法（昭和 26 年法律第 166 号）に基づく飼養衛生管理基準により、家畜の伝染性疾患の予防が図られるとともに、家畜生産段階における HACCP の考え方が取り入れられ、家畜の生産段階における衛生管理ガイドラインにより、腸管出血性大腸菌やサルモネラの汚染防止対策が講じられている。(参照 245)

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

表 50 牛、豚及び生乳が農場から出荷され摂取されるまでの経路（一例）



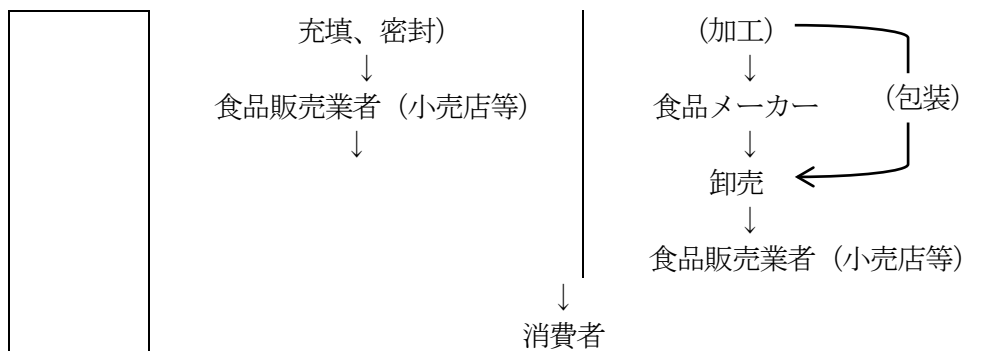


表 51 牛、豚及び生乳における主な処理過程（一例）

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

4. ハザードとなりうる当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染

（1）牛及び豚由来食品がハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性

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

また、生乳の汚染の可能性としては、ハザードに汚染された腸管内容物である糞便による汚染が考えられるが、いずれの菌も、牛乳の殺菌条件である 63℃で 30 分間、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法での加熱処理（国内では 120～150℃で 1～3 秒が主流）により排除されるものと考えられる。また、乳製品についても牛乳と同等の加熱殺菌されたものを製造・加工に用いており、ハザードは排除されるものと考えられる。

(2) ハザード及びハザードとなりうる当該細菌による市販の牛及び豚由来食品の汚染状況

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

① と畜場

a. 搬入牛

国内のと畜場の牛及び豚からのサルモネラの分離率を表 52 にまとめた。

サルモネラは、牛からの分離に関してほとんど報告されていないが、豚については牛よりも多くの報告がある。(参照 208、246～251)

表 52 国内のと畜場に搬入された牛及び豚から分離されたサルモネラの分離率

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

と畜場に搬入された牛の腸管出血性大腸菌汚染実態調査によると、農場での汚染を表す腸内容物での O157 分離率は、2004 年以降 10%を超える事例が報告されている。O26 及び O111 の分離率は低いことが報告されている。(参照 233)

[IV. 1. (2)] の表 46 に示したとおり、2012 年度の国内のと畜場における家畜の薬剤耐性菌モニタリングでは、牛及び豚の直腸便由来大腸菌のセフトキシムに対する耐性率は、それぞれ 0 及び 1.5 %であった。食鳥処理場における肉用鶏の盲腸便由来細菌の薬剤感受性試験結果は表 53 のとおりであった。(参照 201)

表 53 食鳥処理場における肉用鶏の盲腸便由来細菌の薬剤感受性試験結果 (2012 年度)

菌種	調査株数	薬剤	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	耐性株数	耐性率 (%)
サルモネラ	94	CEZ	$\leq 1 \rightarrow 128$	≤ 1	8	7	7.4
		CTX	$\leq 0.5 \cdot 16$	≤ 0.5	≤ 0.5	7	7.4

大腸菌	133	CEZ	$\leq 1 \rightarrow 128$	2	8	4	3
		CTX	$\leq 0.5 \rightarrow 64$	≤ 0.5	≤ 0.5	2	1.5

注) CEZ : セファゾリン (ブレイクポイント 32 $\mu\text{g/mL}$)、CTX : セフォタキシム (ブレイクポイント 8 $\mu\text{g/mL}$)

2004 年～2006 年に、と畜場への搬入牛を対象とした、O157 及び O26 の保菌状況に関する全国規模で実施された調査において、O157 については 53 頭由来 92 株、O26 については 12 頭由来 22 株を対象として、セフォタキシムを含む 12 薬剤について薬剤感受性試験を実施した。その結果、セフォタキシムに耐性を示すものはなかった。(参照 253) 一方で、2000～2009 年に、福岡市のと畜場に搬入された牛及び豚の直腸便各 50 検体について、ESBL 産生菌の実態調査を行ったところ、ESBL 産生菌の検出率は 10%以下で CTX-M-1 型及び CTX-M-9 型 β -ラクタマーゼ遺伝子が検出されたとの報告がある。(参照 254)

b. 枝肉

サルモネラについて、2004～2005 年の国内の調査では、牛枝肉 25 検体中 1 検体 (4%) がサルモネラ陽性だったとの報告がある。また、牛枝肉等の腸管出血性大腸菌の汚染状況は、2003～2006 年では 0.3～5.2%と報告されている。(参照 233)

② 食肉処理・加工段階

過去 30 年間における、我が国を含む世界各国の牛肉の志賀毒素産生性大腸菌 (STEC) 汚染に関するデータをまとめて考察した論文によると、食肉加工場内の牛肉の O157 汚染率は施設ごとの差が大きく、0.01～43.4%であった。(参照 233)

③ 流通・消費・販売

厚生労働省が実施している、市販流通食品 (牛及び豚ひき肉) を対象にした食中毒菌の汚染実態調査における、サルモネラ属菌及び大腸菌の検出状況は表 54 のとおりである。(参照 255)

表 54 国内各地の食肉販売店の牛及び豚ひき肉におけるサルモネラ属菌及び大腸菌の検出状況

	調査年	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
サルモネラ属菌									
牛 ひ き 肉	検体数	127	146	137	114	115	102	99	55
	陽性検体数	2	2	3	1	0	3	1	1
	陽性率 (%)	1.6	1.4	2.2	0.9	0	3	1.0	1.8
豚 ひ き 肉	検体数	167	190	177	165	174	144	136	119
	陽性検体数	4	9	7	5	3	2	4	5
	陽性率 (%)	2.4	4.7	4.0	3.0	1.7	1.4	2.9	4.2
大腸菌									
牛 ひ き 肉	検体数	127	146	137	114	115	102	99	10
	陽性検体数	74	94	88	70	70	67	58	7
	陽性率 (%)	58.3	64.4	64.2	61.4	60.9	65.7	58.6	70.0
豚 ひ き	検体数	167	190	177	165	174	144	136	15

肉	陽性検体数	123	120	139	116	124	99	94	10
	陽性率 (%)	73.7	63.2	78.5	88.4	85.9	68.8	69.1	66.7

また、表 55 に示すように、国内のと畜場及び食肉加工工場における牛肉及び豚肉のサルモネラの検出状況について報告されているが、いずれもその陽性率は牛肉で 0～1.9 %、豚肉で 0～11.1 %であった。(参照 247、248、256～259)

表 55 国内で小売されている牛肉及び豚肉から分離されたサルモネラの陽性率

分離年	試料	試料採取場所	検体数	サルモネラ	
				陽性数	陽性率 (%)
1990 年以前	牛肉	と畜場、食料品店、食肉販売店	52	1	1.9
	豚肉		94	3	3.2
1988～1992 年	牛肉	食肉販売店	48	0	0
	豚肉		135	15	11.1
1999～2001 年	牛肉	市販	22	0	0
	豚肉		15	0	0
2001 年	牛ひき肉	食肉販売店	50	0	0
	豚ひき肉		50	0	0
1998～2005 年	牛肉	食料品店及び食品加工工場	97	1	1.1
	豚肉 (ミンチ)		60	1	1.7
1998～2005 年	牛肉	食肉販売店	134	0	0
	牛肉・豚肉		40	0	0
	豚肉		183	4	2.2
	豚肉・鶏肉		1	0	0

2006～2008 年に実施された、食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」において、国内の大手量販店で購入した、国産の加熱調理等がされていないパック詰めされた牛、豚及び鶏肉から大腸菌等を分離し薬剤感受性試験を行った結果は表 56 及び 57 のとおりである。(参照 260)

表 56 国内で小売されている国産の牛及び豚肉から分離された大腸菌の薬剤感受性試験結果

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

注) CEZ : セファゾリン (ブレイクポイント) は 32 μg/mL)、CTF : セフトリオフル (ブレイクポイント) は 8 μg/mL)

表 57 国内で小売されている鶏肉から分離されたサルモネラ及び大腸菌の薬剤感受性試験結果 (2006 年)

薬剤	試験菌株数	MIC範囲 (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	耐性菌株数	耐性率 (%)
サルモネラ						
CEZ	100	2-<512	2	4	7	7.0
CTF	100	0.25-32	1	2	4	4.0
大腸菌						
CEZ	100	2-<512	4	<512	26	26.0
CTF	100	0.25-<512	1	32	25	25.0

注) CEZ : セファゾリン (ブレイクポイント⁶は 32 μg/mL)、CTF : セフトリオフル (ブレイクポイント⁶は 8 μg/mL)

ESBL 産生菌については、2010 年に、東京都が、国内で収去あるいは購入した輸入牛肉 8 検体、国産牛内臓肉 18 検体及び豚肉 19 検体 (国産 5 検体及び輸入 14 検体) から ESBL 産生大腸菌の検出及び遺伝子型別を行った。その結果、国産牛内臓肉由来の 3 検体から、CTX-M-1 型 β-ラクタマーゼ遺伝子を保有する糞便系大腸菌群が検出されたが、その他の国産及び輸入の牛肉及び豚肉からは検出されなかった。(参照 191)

国内における市販鶏肉の調査では、国産の鶏肉から CTX-M-15 型 β-ラクタマーゼ等を産生する大腸菌が検出されているが、血清型はヒトから多く分離される O25b ではなく、O8 等であった。(参照 191、261)

(3) ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

① サルモネラ (参考)⁶

米国において、牛肉及び豚肉の喫食と第三世代セファロスポリン耐性サルモネラによる下痢症発症との関連性について疫学的に分析した以下の報告がある。

米国疾病予防管理センター (CDC) が実施する、食品媒介感染症監視ネットワーク (FoodNet: Foodborne Disease Activity Surveillance Network) において、FoodNet 参画 8 州から抽出された多剤耐性の *Salmonella* Newport (以下「Newport-MDRampC」という。) を含む *S. Newport* 感染下痢症患者 215 例及び対照被験者 1,154 例を対象に、8 つのリスク要因 (下痢発症前 28 日間の抗菌性物質製剤の服用及び発症 5 日前の加熱不十分な牛ひき肉、鶏肉及び家庭で調理された卵料理等の喫食等) について統計学的解析を実施した。その結果、オッズ比が最も大きかった非食事性及び食事性のリスク要因は、抗菌性物質製剤の服用及び加熱不十分な牛ひき肉及び卵料理等の喫食であった。(参照 262)

② 大腸菌

スウェーデンの報告で、長期療養施設における ESBL 産生大腸菌の集団発生事例 (原因不明) では、患者の糞便から ESBL 産生大腸菌が 4 年以上分離され続けることが報告されている。(参照 263) この他、ESBL 産生大腸菌の感染患者では、ESBL 産

⁶ 一例報告であり、ヒトの腸内細菌叢への定着を直接的に示すデータではないため参考データとした。

生大腸菌が長期間糞便から分離されることが報告されている。(参照 263～268)

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

VI. 影響評価に関する知見

影響評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 3 に基づき、本評価書で検討しているハザードに暴露されることにより起こり得るヒトの健康上の影響及びセフトキシムの属する第三代セファロスポリンのヒト医療における重要性を考慮して、ヒトにおける治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度を評価する。

1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病

(1) サルモネラ感染症

① 発生原因及び発生状況

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

ヒトのサルモネラ感染症による胃腸炎は、通常、無治療で治癒する。国内では、サルモネラ属菌による食中毒は、2006～2008 年に報告された細菌性食中毒の原因のうち、約 25%であった。(参照 181、194、269)

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

[III. 6. (3) ①]に記載したとおり、1991～2013 年において、国内におけるサルモネラ属菌による食中毒の患者数は 1999 年がピークであり、12,000 人近くが報告されたが、その後、食中毒の事件数及び患者数は減少しており、2013 年は事件数 34 件、患者数 861 人が報告された。(参照 193～195)

② 重篤度

国内の非チフス性サルモネラ感染症患者 126 人に関して、患者の症状が消失するのに要した日数は平均 7.6 日（要した日数の範囲：3～13 日）であることが報告されている。(参照 270)

サルモネラ感染症は、重症になると、小児では意識障害、痙攣及び菌血症、高齢者では急性脱水症、菌血症等を引き起こし、回復も遅れる傾向がある。(参照 181)

2000～2011 年に、10 例の死亡事例も報告されているが、2012 年以降に死亡例は報告されていない。(参照 195)

サルモネラ感染症の患者の約 5%は菌血症を起こすといわれている。(参照 180) これは国内において、2007 年には非チフス性サルモネラ臨床分離株の 5.7%が血液検体に由来し、2002 年にも 6.5%であったことと一致していた。(参照 271、272)

(2) 大腸菌感染症

① 発生原因及び発生状況

食品を介してヒトに伝達された大腸菌がヒトの腸内細菌叢として定着し、医療環境等を汚染して感染症の原因となったという直接的な知見は、現在までのところ得られていないが、近年、大腸菌等のグラム陰性桿菌で、ESBL 等の各種 β -ラクタマーゼを産生する株が増加し、治療難渋化の原因となっている。(参照 273、274) ESBL 産生大腸菌は、院内感染起因菌として様々な臨床材料や病院内の環境から分離される。ヒトの医療分野における国際的な薬剤耐性菌サーベイランスである SENTRY 薬剤耐性サーベイランスプログラムの結果では、日本において臨床現場で分離された大腸菌のうち、ESBL 産生大腸菌の占める割合は 2.4%であった。(参照 275) しかし、ESBL の検出頻度は病院ごと、地域ごとに異なる。近年、ESBL 産生大腸菌のうち、CTX-M 型 β -ラクタマーゼ産生株が世界の主流となっているが、これは環境から家畜、そしてヒトにまで広く分布している。CTX-M 型 β -ラクタマーゼ 産生株が他の β -ラクタマーゼ産生株と大きく異なる点は、院内のみならず市中からも分離されることである。(参照 110)

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

② 重篤度

ESBL 産生大腸菌が糞便等から検出された場合であっても、感染防御能力の正常人では腸炎等を発症することはない。ESBL 産生大腸菌の感染が問題となるのは、細菌に対する抵抗力が弱っている白血病等の血液疾患やがん等の手術後の患者、未熟児、慢性の呼吸器疾患等で長期間入院している高齢の患者の中で、肺炎や敗血症等の細菌感染症を発症した場合である。ESBL 産生菌による感染症にかかった場合、大腸菌等のグラム陰性桿菌はエンドトキシンを産生するため、これによる敗血症はエンドトキシンショックを引き起こす。(参照 274) 有効な抗菌薬による治療に切り替えないと死亡につながる危険性があるが、早期に適切な治療を行えば死亡率を減少させることが可能である。(参照 277)

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

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

(1) サルモネラ感染症

① 治療方針及び第一選択薬

適切な水分補給がサルモネラ感染症の最も一般的な治療であり、また、一般に、この感染は無治療で治癒することから、抗菌剤投与は推奨されていない。(参照 180)

抗菌療法を必要とする場合には、アンピシリン、スルファメトキサゾール・トリメ

トプリム配合剤、フルオロキノロン系抗菌薬又は第三世代セファロスポリンが処方される。(参照 181、269)

② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

ハザードである薬剤耐性サルモネラによって本症が発症し、その治療薬としてセファロスポリン系抗生物質が投与された場合、治療期間が長引いたり、重症化する等の悪影響を及ぼす可能性は否定できない。しかし、本症のような感染性胃腸炎に対しては対症療法が優先されていることや、第一選択薬である 3 剤の系統が異なるため、お互いが代替治療薬として補完しあうと考えられること等から、本症の起因菌が薬剤耐性菌であったとしても、治療は可能であると考えられる。ただし、*S. Typhimurium* において、アンピシリン耐性を示す株が少なくない他、フルオロキノロン系抗菌性物質や第三世代セファロスポリンに高度耐性を示す株等が分離されていることが危惧される。(参照 120、204、217)

(2) 大腸菌感染症

① 治療方針及び第一選択薬

ESBL 産生大腸菌が患者から分離された場合、それが感染症の原因となっているのか、単に定着しているのかを見極める必要がある。その上で、総合的に治療の必要性を判定する。ESBL 産生大腸菌による感染症治療の第一選択薬は、セファマイシン系、オキサセフェム系やカルバペネム系抗生物質である。フルオロキノロン系抗菌性物質も有用な抗菌薬であるが、ESBL 産生株はフルオロキノロン系抗菌性物質にも同時に耐性を示す菌株が多い。(参照 110) また、尿路感染症においては、フルオロキノロン系抗菌性物質及び新経口セフェム系抗生物質が第一選択薬である。(参照 276)

② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

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

3. ヒト臨床分野におけるセファロスポリン耐性菌の状況等

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

(1) サルモネラ

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

271、272、279～281)

1995～2004 年に、ヒト臨床材料から分離されたサルモネラ 483 株のうち、1 株がセフトキシムに耐性だったとの報告がある。(参照 248)

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

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

CEC：セファクロール、CTM：セフトチアム、CDR：セフトジニル、CVA/AMPC：クラブラン酸/アモキシリン、CAZ：セフトジジム、CTX：セフトキシム

(2) 大腸菌

日本において 1994～2002 年に、ヒトから分離された大腸菌のセファロスポリン系抗生物質の耐性率は、0.3～39.9%以下であることが報告されている（表 59）。(参照 271、272、279～281)

2008 年～2013 年の、厚生労働省の院内感染対策サーベイランス（JANIS）の検査部門の調査結果では、大腸菌における臨床検体分離株のセファロスポリン系抗生物質の耐性率は、3～26.9 %であった（表 60）。(参照 282)

表 59 1994～2007 年のヒト臨床由来大腸菌のセファロスポリン系抗生物質等に対する薬剤耐性の状況（日本）（参照 271、272、279～281）

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

CEC：セファクロール、CTM：セフトチアム、CDR：セフトジニル、CVA/AMPC：クラブラン酸/アモキシリン、CAZ：セフトジジム、CTX：セフトキシム

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

薬剤名		2008 年	2009 年	2010 年	2011 年	2012 年	2013 年
CAZ	調査株数	71,606	83,864	88,015	123,606	142,470	161,163
	耐性率 (%)	3	3	4	3.6	5.2	5.5
CTX	調査株数	59,911	69,082	70,315	99,543	113,383	124,473

	耐性率 (%)	9	10	13	14.8	16.6	17.8
CEZ	調査株数	71,481	83,245	88,399	122,803	141,589	161,397
	耐性率 (%)	19	20	22	24.4	26.2	26.9

CAZ : セフトアジジム、CTX : セフトオキシム、CEZ : セファゾリン

VII. 食品健康影響評価

1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方

評価指針（参照 1）に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時点での知見から、特定したハザードの定性的な評価を実施した。

各評価に当たっては、原則として、表 61 に示した考え方に基づき、主に三つの判断項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、総合的に評価することとした。

表 61 発生評価、暴露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方

	判断項目	評価区分	
発生評価	① ハザードの出現に係る情報（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）が懸念されるか	「大」2 項目以上	「高度」：ハザードが選択される可能性があり、その程度も大きい。
	② ハザードを含む当該細菌の感受性分布が懸念されるか	「大」1 項目又は「中」2 項目以上	「中等度」：ハザードが選択される可能性があり、その程度は中程度である。
	③ その他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）が懸念されるか	「大」0 項目かつ「中」1 項目	「低度」：ハザードが選択される可能性があるが、その程度は小さい。
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「小」3 項目	「無視できる程度」：ハザードが選択される可能性及びその程度は無視できる程度である。
暴露評価	① ハザードを含む当該細菌の生物学的特性（生残性、増殖性等）が懸念されるか	「大」2 項目以上	「高度」：ハザードの暴露を受ける可能性があり、その程度も大きい。
	② ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況が懸念されるか	「大」1 項目又は「中」2 項目以上	「中等度」：ハザードの暴露を受ける可能性があり、その程度は中程度である。
	③ その他要因（食肉処理工程、流通経路等）が懸念されるか	「大」0 項目かつ「中」1 項目	「低度」：ハザードの暴露を受ける可能性があるが、その程度は小さい。
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「小」3 項目	「無視できる程度」：ハザードの暴露を受ける可能性及びその程度は無視できる程度である。
影響評価	① 対象薬剤が、「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けが I（きわめて高度に重要）」かつ「当該疾病の推奨薬」であるか	「大」2 項目以上	「高度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度も大きい。
	② ハザードに起因する感染症の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）が懸念されるか ③ その他要因（代替薬の状況、医療分野の薬剤耐性の状況等）が懸念されるか	「大」1 項目又は「中」2 項目以上	「中等度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は中程度である。

	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい（①は該当する）「大」 ○懸念が中程度（①はどちらか一方のみ該当する）「中」 ○懸念が小さい（①はどちらも該当しない）「小」	「大」0項目 かつ「中」1項目	「低度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があるが、その程度は小さい。
		「小」3項目	「無視できる程度」：ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度は無視できる程度である。

2. 発生評価について

（1）ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）

サルモネラ及び大腸菌における第三世代セファロスポリン耐性に大きく影響するのはプラスミド上のβ-ラクタマーゼ遺伝子であり、これらが細菌間で伝達され、薬剤耐性菌の選択を助長する可能性があると考えた（それぞれ懸念は中程度）。

（2）ハザードとなりうる細菌の感受性分布

牛及び豚由来サルモネラ及び大腸菌では、セフトオフル又はセフトキシム耐性菌が認められているものの、耐性率や MIC の範囲に大きな変動は認められておらず、感受性は維持されているものと考えた（それぞれ懸念は小さい）。

（3）発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）

牛及び豚に使用するセフトオフル製剤については、承認事項における使用期間や使用方法の限定、法令による獣医師の関与の義務付け等の適正使用の確保のための措置、市販後における耐性菌の状況に関する調査・報告等の義務付け、全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査等が措置されている。セフトオフル製剤が牛及び豚に適切に使用される限りにおいて、薬剤耐性のサルモネラ及び大腸菌の発生について、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないものと考えた（それぞれ懸念は小さい）。

なお、今回の評価対象であるセフトオフルナトリウム製剤については、肉用鶏の種卵へのワクチン接種時に使用されていた。このような使用は、生産者により 2012 年に中止された。国内の肉用鶏由来大腸菌の、セフトオフル及びセフトキシムに対する耐性率が 2004 年から上昇し、2011 年をピークとして、以降減少が認められており、このようなセフトオフル製剤の使用は、薬剤耐性大腸菌の選択について懸念を生じさせる要因となる可能性がある。

（4）発生評価の結果

発生評価の結果を表 62 に示した。サルモネラ及び大腸菌について、薬剤耐性菌が選択される可能性があるが、牛及び豚にセフトオフル製剤が適切に使用される限りにおいて、その程度は低度と考える。

表 62 発生評価の内容

区分	評価項目	サルモネラ	大腸菌
----	------	-------	-----

発 生 評 価	評価結果		低度	低度
	各項目の評価	①ハザードの出現に係る懸念	中程度	中程度
		②ハザードの感受性に係る懸念	小さい	小さい
		③その他要因に係る懸念	小さい	小さい

3. 暴露評価について

(1) ハザードの生物学的特性

サルモネラ及び大腸菌は、牛及び豚の腸内に存在し、かつ食肉で生存が可能であることから、ハザードである薬剤耐性のサルモネラ及び大腸菌が食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられた。抵抗性、生残性、増殖性等の生物学的特性については、一般的な細菌の範囲であると考えた（それぞれ懸念は中程度）。

(2) ハザードによる食品の汚染状況

サルモネラについては、牛肉及び豚肉における陽性率は低く、第三世代セファロスポリン耐性菌の割合は更に低い。大腸菌については、陽性率が概ね 60%と比較的高いが、第三世代セファロスポリン耐性菌の割合は低い。牛肉及び豚肉が適切に管理される限りにおいては、薬剤耐性のサルモネラ及び大腸菌による汚染は少ないと考えた（それぞれ懸念は小さい）。

(3) 暴露評価に係るその他の要因（食肉処理工程、流通経路等）

牛肉及び豚肉が適切に管理及び消費される限りにおいては、サルモネラ及び大腸菌について、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないと考えた。また、薬剤耐性のサルモネラ及び大腸菌が原因となる食中毒については、調理前の手洗いや食材を十分加熱する等の一般的な食中毒対策により感染が予防できるものと考えた（それぞれ懸念は小さい）。

なお、鶏肉については、食鳥処理場及び市販の鶏由来食品での大腸菌の陽性率が高く、セフトオフルに対する耐性率が牛及び豚由来食品と比較して高率であった。薬剤耐性大腸菌に汚染された鶏由来食品の摂取が直接尿路感染症等を引き起こすわけではないが、鶏由来食品における薬剤耐性大腸菌の汚染について、更に注意が必要である。

(4) 暴露評価の結果

暴露評価の結果を表 63 に示した。サルモネラ及び大腸菌について、薬剤耐性菌による暴露を受ける可能性があるが、一般的な食中毒対策等により、牛及び豚由来食品が適切に管理及び消費される限りにおいては、暴露の程度は低いと考えた。

ただし、サルモネラ及び大腸菌において、セフトオフル又はセフトオタキシム耐性率や食品の汚染率が上昇すること等により、暴露のリスクが高まる可能性もあることから、それらに関する情報収集は重要であると考えた。

表 63 暴露評価の内容

区分	評価項目	サルモネラ	大腸菌
----	------	-------	-----

暴露 評価	評価結果		低度	低度
	各項目の評価	①生物学的特性に係る懸念	中程度	中程度
		②食品の汚染状況に係る懸念	小さい	小さい
		③その他要因に係る懸念	小さい	小さい

4. 影響評価について

(1) 当該疾病治療における重要度

食品安全委員会が決定した「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において、第三世代セフェム系抗生物質は、「ランクⅠ（きわめて高度に重要）」とされている。また、第三世代セファロスポリンは、サルモネラ感染症に対して用いられることが多い（ランクⅠかつ推奨薬、どちらも該当）。大腸菌感染症については、尿路感染症の場合は推奨薬とされている（ランクⅠかつ推奨薬、どちらも該当(尿路感染症のみ)）。

(2) 当該疾病の重篤性

サルモネラ感染症については、食品を介した感染症の発生数が多いとともに、症状が重篤化する可能性は否定できないと考えた（懸念は大きい）。

大腸菌感染症については、食品を介した感染症の明確な発生件数は不明である。しかし、例えば、ESBL産生大腸菌が院内感染の起因菌となった場合には治療の難渋化が予想される（懸念は中程度）。

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

サルモネラ感染症については、第三世代セファロスポリンとは系統の異なる代替薬が存在している他、医療分野における第三世代セファロスポリンに対する耐性率も低く維持されていると考えたことから、大きな懸念を生じさせる要因は現時点ではないと考えた（懸念は小さい）。

大腸菌による感染症の治療薬として、第三世代セファロスポリン以外にも推奨薬がある。尿路感染症については第三世代セファロスポリンが推奨薬とされているが、系統の異なる代替薬も存在する。セフトリオキサムが牛及び豚に使用された場合に選択される薬剤耐性大腸菌が、ヒト臨床分野における耐性菌の検出に対して、どの程度影響を及ぼしているかは不明であるが、医療分野における第三世代セファロスポリンへの耐性率が近年上昇している（懸念は中程度）。

(4) 影響評価の結果

影響評価の結果を表64に示した。

医療分野における現状を総合的に考慮すると、薬剤耐性のサルモネラ及び大腸菌に起因する感染症に対する第三世代セファロスポリンの治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は、サルモネラについては高度、大腸菌については中等度であると考えた。

表64 影響評価の内容

区分	評価項目	サルモネラ	大腸菌
----	------	-------	-----

影 響 評価	評価結果		高度	中等度
	各項目の評価	①重要度ランクⅠかつ推奨薬	どちらも該当	どちらも該当
		②当該疾病の重篤性に係る懸念	大きい	中程度
		③その他要因に係る懸念	小さい	中程度

5. リスクの推定について

(1) リスクの推定の考え方

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

リスクの推定に当たっては、原則として、表 65 に示した考え方に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価の結果を踏まえ、総合的に判断することとした。

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

表 65 リスクの推定の判断の考え方

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

(2) リスクの推定の結果

① サルモネラ

サルモネラについては、牛及び豚にセフトフル製剤を使用することによりハザードである薬剤耐性サルモネラが選択される可能性があり、牛及び豚由来サルモネラではβ-ラクタマーゼ産生菌が報告されているが、全体的には MIC 分布に大きな変動は認められず、セフトフル製剤が適正に使用される限りにおいて、発生評価としては

「低度」と判断した。

また、暴露評価においては、薬剤耐性サルモネラが食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられるが、薬剤耐性サルモネラの牛及び豚由来食品における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対策により感染が予防できること等から、「低度」と判断した。

影響評価としては、第三世代セフェム系抗菌性物質が「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において「ランクⅠ（きわめて高度に重要）」とされていること、また、系統の異なる代替薬は存在するもののサルモネラ感染症に用いられることが多いこと、更に、当該感染症の重篤性から、影響評価としては「高度」と判断した。

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、薬剤耐性サルモネラによるリスクは「中等度」と判断した（表 66）。

② 大腸菌

大腸菌については、牛及び豚にセフトフル製剤を使用することによりハザードである薬剤耐性大腸菌が選択される可能性があり、牛及び豚由来大腸菌ではβ-ラクタマーゼ産生菌が報告されているが、全体的には MIC 分布に大きな変動は認められず、セフトフル製剤が適正に使用される限りにおいて、発生評価としては「低度」と判断した。

暴露評価においては、薬剤耐性大腸菌が食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられたが、食品を介した暴露が直接感染症を引き起こすものではなく、耐性菌がヒト腸内細菌叢に定着し、医療環境等を汚染して感染症の原因となる可能性はあるが、その程度は低いと考えた。市販の牛及び豚由来食品の大腸菌の陽性率は高いが、第三世代セファロスポリン耐性菌の割合は極めて低く、暴露評価としては「低度」と判断した。

影響評価としては、第三世代セフェム系抗菌性物質が「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において「ランクⅠ（きわめて高度に重要）」とされていること、また、系統の異なる代替薬は存在するものの大腸菌による尿路感染症に対する推奨薬とされていることから、「中等度」と判断した。

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、薬剤耐性大腸菌によるリスクは「低度」と判断した。（表 66）

表 66 リスクの推定の内容

区分	評価項目		サルモネラ	大腸菌
リスクの推定	評価結果		中等度	低度
	各項目の評価	①発生評価（スコア）	低度(1)	低度(1)
		②暴露評価（スコア）	低度(1)	低度(1)
		③影響評価（スコア）	高度(3)	中等度(2)
		（スコア合計）	(5)	(4)

6. 食品健康影響評価

以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく現時点での牛及び豚に

使用するセフトフル製剤の承認及び再審査に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、以下のとおりと考えた。

- (1) 評価対象動物用医薬品であるセフトフル製剤が、牛及び豚に使用された結果としてハザードが選択され、牛及び豚由来の畜産食品を介してヒトがハザードに暴露され、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できず、総合的にリスクを推定した結果、リスクの程度は中等度であると考えた。
- (2) なお、薬剤耐性菌については、現時点で詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえず、また、リスク評価の手法についても国際的にも十分確立されていないと考えるため、国際機関における検討状況等を含め新たな科学的知見・情報の収集が必要である。

VIII. その他の考察

1. リスク管理措置の徹底について

牛及び豚に使用するセフトフル製剤については、今回の評価結果を踏まえ、＜別紙参考＞に示す現在の適正使用の確保のための措置及び薬剤耐性菌に関する情報収集等のリスク管理措置の徹底が図られる必要がある。

なお、肉用鶏においてはセフトフルナトリウム製剤が種卵に使用されていた。このような使用は既に中止されているが、セフトフル及びセフトキシムに対する薬剤耐性大腸菌の選択について懸念を生じさせる要因となる可能性がある。セフトフルナトリウム製剤は、牛及び豚を対象動物として承認されたものであり、承認された対象動物以外へのこのような使用は厳に慎むべきである。引き続き、第三世代セフトロリンに対する耐性菌の動向についてモニタリングを行うとともに、このような使用を防ぐような措置が必要である。

2. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて

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

JVARMにおける健康家畜由来細菌のモニタリングについては、2007年までは、国内の都道府県を4ブロックに分けて、同じ細菌については、1年に1ブロックずつ調査を行い、4年で全国を調査するという体制、2008年からは、大腸菌及びカンピロバクターについては、2ブロックに分けて、2年で全国を調査する体制、サルモネラについてはブロック分けをせず、国内の病性鑑定材料から分離したサルモネラの調査が行われている。

モニタリングを実施する上では、薬剤耐性率に上昇がみられた場合に、それが薬剤耐性菌の増加によるものなのか、もともとの調査定点間における薬剤耐性率の差によるものなのかを判別できるように措置することが特に重要である。また、薬剤耐性率の上昇が確認された場合には、アクティブサーベイランスを実施するための必要なデータを収集する体制が構築されていないことから、家畜に対するセフトフル製剤の使用と薬剤

耐性率の上昇に係る因果関係を確認することが困難である。したがって、今後、全国における薬剤耐性獲得状況を反映できる適切な定点を設定した上で、同じ定点における薬剤耐性菌の調査を継続的に行い、薬剤耐性率の上昇が確認された場合には、アクティブサーベイランスを実施し、セフトフル製剤の使用と薬剤耐性率の上昇に係る因果関係等を解明することができるシステムを構築していくことが望まれる。

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

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

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

抗菌性物質の使用量のモニタリングデータは、リスク分析の全ての段階で有用である。OIE の抗菌性物質使用量のモニタリングに関するガイドラインや関連する WHO のガイドライン、諸外国の集計方法等を参考として、動物種ごとの抗菌性物質の使用量をモニタリングできる集計方法の検討が必要である。また医療における成分ごとの抗菌性物質の使用状況も、食品健康影響評価における重要な知見となることから、その把握のための方策が講じられることが望ましい。

3. 食品健康影響評価の見直しについて

(1) 承認に係る案件について

評価対象動物用医薬品は、承認後、特に市販後の耐性状況のデータ等を踏まえたリスク評価が必要とされることから、承認後のリスク管理状況やモニタリング調査結果、新たな科学的知見・情報等の収集、検証を行った上で、国際機関等における検討状況等も踏まえ、医薬品医療機器等法に基づく再審査時に、それらの情報に基づき改めて評価を実施する必要があると考える。

(2) 再審査に係る案件について

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

＜別紙参考＞第三世代セファロスポリン製剤における現状のリスク管理措置

現在、リスク管理機関においては、以下に示す、第三世代セファロスポリン製剤の適正使用確保のための措置及び薬剤耐性菌に関する情報の収集等の措置が講じられている。

（１）承認事項等の取扱い

第三世代セファロスポリンを有効成分とする動物用医薬品については、

- ① 承認事項及び使用上の注意として、
 - ア．効果・効能に定められた適応症の治療のみ使用すること
 - イ．用法・用量の厳守、定められた期間以上の連続投与の制限
 - ウ．第一次選択薬が無効の症例のみに限り使用すること
 - エ．感受性を確認した上で投与することを規定
- ② 要指示医薬品制度（医薬品医療機器等法）、要診察医薬品制度（獣医師法）による使用に当たっての専門家としての獣医師の関与の義務付け
- ③ 医薬品医療機器等法に基づく使用基準（罰則あり）により、用法・用量、対象動物等を限定
- ④ 使用者に対して以下の事項を帳簿に記載する努力義務を規定
 - ア．使用した年月日
 - イ．使用した場所
 - ウ．使用対象動物の種類、頭羽数及び特徴
 - エ．使用した医薬品の名称
 - オ．用法及び用量
 - カ．使用対象動物及びその生産する乳等を食用に供するためにと殺又は出荷することが出来る年月日等の適正使用のための措置を実施

（２）再審査後における取扱い

- ① 販売数量、当該医薬品を使用した施設における耐性菌発現状況調査結果（対象動物から分離された有効菌種及び公衆衛生に係る菌種（サルモネラ、カンピロバクター、大腸菌及び腸球菌）等の定期報告及び使用者への適正使用の確保のための情報提供の義務付け
- ② 製造販売業者が実施する第三世代セファロスポリン剤の適応菌及び公衆衛生上重要な菌種のモニタリングを実施

（３）農場並びにと畜場及び食鳥処理場における薬剤耐性菌調査の実施

第三世代セファロスポリンを含む動物用抗菌性物質に対する食品媒介性病原細菌（サルモネラ、カンピロバクター）及び指標細菌（腸球菌、大腸菌）における全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査

＜別紙 1 代謝物略称＞

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

＜別紙 2 検査値等略称＞

略称	名称
CIPARS	Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance
C _{max}	最高濃度
CLSI	臨床検査標準協会
EMA	欧州医薬品庁
DANMAP	Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme
ESBL	基質拡張型 β -ラクタマーゼ
FDA	米国食品医薬品庁
HACCP	危害分析重要管理点
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
JANIS	院内感染対策サーベイランス (Japan Nosocomial Infections Surveillance)
JVARM	家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
NARMS	National Antimicrobial Resistance Monitoring System
OIE	国際獣疫事務局
PBP	ペニシリン結合タンパク (penicillin binding protein)
PFGE	パルスフィールドゲル電気泳動
T _{1/2}	血 (漿) 中消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
VRE	バンコマイシン耐性腸球菌
WHO	世界保健機関

<参照>

- 1 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針. 2004.
- 2 The Merck Index, 15th Edition, 2013;p.345.
- 3 ギエティス・ジャパン社. セフトオフル塩酸塩の物理的・化学的試験に関する資料(抜粋)(エクセネル RTU の承認申請時の添付資料 2-1). (未公表)
- 4 ChemNet > CAS > 80370-57-6 Ceftiofur.
- 5 ChemNet > CAS > 103980-44-5 Ceftiofur hydrochloride.
- 6 ChemNet > CAS > 104010-37-9 Sodium Ceftiofur.
- 7 OIE. OIE list of antimicrobials of veterinary importance. 2007.
- 8 Livermore DM, Williams JD. Lactams: mode of action and mechanism of bacterial resistance. In: Lorian V. Editor. Antibiotics In Laboratory Medicine. Philadelphia: Williams & Wilkins. 1996; 502-578.
- 9 Batchelor M, Threlfall EJ, Liebana E. Cephalosporin resistance among animal-associated *Enterobacteria*: a current perspective. Expert Review of Anti-Infective Therapy. 2005;3: 403-417.
- 10 Page MGP. Emerging cephalosporins. Expert Opinion on Emerging Drugs. 2007;12: 511-524.
- 11 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編. V-1. 抗菌薬一覧(系統別・発売年順). 抗菌薬使用のガイドライン. 第1版. 2008;250-260. 協成企画. 東京.
- 12 動物医薬品検査所. 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器販売高年報(別冊) 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量. 平成 17～24 年. <http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/>.
- 13 ファイザー社. 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要. エクセネル RTU. 2009年7月. 2010年12月改定. (未公表)
- 14 ファイザー社. 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要. エクセーデ C. エクセーデ S. 2008年6月. 2010年9月最終改定. (未公表)
- 15 アップジョン ファーマシューティカルズ リミテッド. エクセネル注 動物用医薬品輸入承認申請書 添付資料概要. P. 9-10. (未公表)
- 16 Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. Guidance for Industry #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
- 17 ギエティス・ジャパン社. Safety of CCFA use in dairy cattle with regard to microbiological effects on bacteria of human health concern; A qualitative antimicrobiological risk assessment: Pfizer Animal Health, April 12, 2005. (エクセーデ C を乳牛に使用した場合の耐性菌リスクアセスメント) (未公表)
- 18 ギエティス・ジャパン社. Safety of CCFA use in beef cattle with regard to microbiological effects on bacteria of human health concern; A qualitative antimicrobiological risk assessment: Pfizer Animal Health, June 6, 2005. (エクセーデ C を肉用牛に使用した場合の耐性菌リスクアセスメント) (未公表)
- 19 ギエティス・ジャパン社. Safety of CCFA use in swine with regard to microbiological effects

- on bacteria of human health concern; A qualitative antimicrobiological risk assessment: Pfizer Animal Health, April 12, 2006. (エクセーデ S を豚に使用した場合の耐性菌リスクアセスメント) (未公表)
- 20 ギエティス・ジャパン社. Reformulated Excenel RTU sterile suspension Guidance 152 Hazard Characterization: Cattle: Pfizer Animal Health, June 20, 2007. (エクセネル RTU を牛に使用した場合の耐性菌リスクアセスメント) (未公表)
 - 21 European Medicines Agency. Sales of veterinary antimicrobial agents in 25 EU/EEA countries in 2011. 3rd ESVAC report. p. 44.
 - 22 European Medicines Agency/Veterinary Medicines and Inspections. Revised reflection paper on the use of 3rd and 4th generation cephalosporins in food producing animals in the European Union: Development of resistance and impact on human and animal health. London, 16 March 2009. EMEA/CVMP/SAGAM/81730/2006-Rev.1.
 - 23 European Medicines Agency/Veterinary Medicines and Inspections. EMEA/V/A/070. Opinion following an Article 35 referral for all veterinary medicinal products containing systemically administered (parenteral and oral) 3rd and 4th generation cephalosporins intended for use in food producing species. January 2012. EMA/967448/2011.
 - 24 Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards on a request from the European Food Safety Authority on foodborne antimicrobial resistance as a biological hazard. The EFSA Journal 2008;765: 1-87.
 - 25 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), European Food Safety Authority (EFSA), European Medicines Agency (EMA), Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Joint Opinion of antimicrobial resistance (AMR) focused on zoonotic infections. Scientific Opinion of the European Center for Disease Prevention and Control; Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards; Opinion of the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use; Scientific Opinion of the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. EFSA Journal 2009;7(11): 1372. European Medicines Agency Reference EMA/CVMP/447259/2009.
 - 26 EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Scientific opinion on the public health risks of bacterial strains producing extended-spectrum β -lactamases in food and food-producing animals. EFSA Journal. 2011; 9(8): 2322.
 - 27 EFSA BIOHAZ Panel. 2013. Scientific Opinion on Carbapenem resistance in food animal ecosystems. EFSA Journal 2013;11(12): 3501.
 - 28 Jaglan PS, Kubicek MF, Arnold TS, Cox BL, Robins RH, Johnson DB et al. Metabolism of ceftiofur. Nature of urinary and plasma metabolites in rats and cattle. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 1989;37: 1112-1118.
 - 29 ギエティス・ジャパン社. Comparison of metabolites of ceftiofur (U-64,279E) sodium in the urine and kidneys of pigs from intramuscular injection to that of rats from oral doses. 1990. (未公表)
 - 30 横田健: 1-1 作用機序。上田泰, 清水喜八郎編, β -ラクタム系薬, 第1版, 南江堂, 東京, 1987; 4-17.
 - 31 ギエティス・ジャパン社. The ceftiofur metabolites U-75,104 and U-75,202: *in vitro*

- interactions with penicillin-binding proteins and β -lactamases. 1986. (未公表)
- 32 ゼエティス・ジャパン社. Synergistic killing of gram-negative and gram-positive bacteria by ceftiofur and its primary metabolite, desfuroylceftiofur. 1997. (未公表)
 - 33 Norcia LJL, Silvia AM, Hayashi SF. Studies on time-kill kinetics of different classes of antibiotics against veterinary pathogenic bacteria including *Pasteurella*, *Actinobacillus* and *Escherichia coli*. The Journal of Antibiotics. 1999;52: 52-60.
 - 34 ゼエティス・ジャパン社. *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* from US, Canada, and EU field studies: MBC and time-kill assessments. 2008. (未公表)
 - 35 ゼエティス・ジャパン社. U-64279E の牛における吸収・排泄及び分布試験. 試験番号 92-109. 1995.
 - 36 ゼエティス・ジャパン社. Plasma profile and pharmacokinetic parameters in calves after single (I.V. and I.M.) and multiple dose administration (I.M.) of ceftiofur sodium. 1989. (未公表)
 - 37 ゼエティス・ジャパン社. PC-5144 の牛における血中濃度測定試験. 試験番号 08-114. 2009. (未公表)
 - 38 ゼエティス・ジャパン社. Determination of ceftiofur and desfuroylceftiofur-related residues in plasma of beef cattle receiving sc injections of CCFA sterile suspension (200 mg/mL) in the base of the ear: plasma assays and pharmacokinetic analysis. (未公表)
 - 39 ゼエティス・ジャパン社. Pharmacokinetics of desfuroylceftiofur-related residues in plasma of dairy cows following sc injections of a high *in vitro* release rate formation of CCFA-SS (200 mg/mL) in the base and middle of the ear at 6.6 mg/kg body weight. (未公表)
 - 40 ゼエティス・ジャパン社. Metabolism ceftiofur (^{14}C U-64,279) sodium salt in rats from oral treatment compared to intramuscular treatment of bovine (Study No. J-080). Part II - comparative metabolic profile in plasma of rats and bovine. 1986. (未公表)
 - 41 ゼエティス・ジャパン社. Metabolism ceftiofur (^{14}C U-64,279) sodium salt in rats from oral treatment compared to intramuscular treatment of bovine (Study No. J-080). Part I - Disposition study and comparative metabolic profile in the urine of rats and bovine. 1986. (未公表)
 - 42 ゼエティス・ジャパン社. Desfuroylceftiofur cysteine disulfide as the free metabolite of ceftiofur in the bovine kidney instead of desacetyl cefotaxime. 1989. (未公表)
 - 43 ゼエティス・ジャパン社. Study of the ceftiofur sodium (U-64,279E) residue levels at zero-hour withdrawal in Holstein and mix-breed calves at the five-dose level. 1986. (未公表)
 - 44 ゼエティス・ジャパン社. U-64279E の豚における吸収・排泄及び分布試験. 試験番号 92-110. 1995. (未公表)
 - 45 ゼエティス・ジャパン社. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of ^{14}C -ceftiofur (U-64,279E) sodium in the swine. 1990. (未公表)
 - 46 ゼエティス・ジャパン社. Plasma pharmacokinetics and residue decline of ceftiofur in the injection site and edible tissues of swine after im injection of ceftiofur crystalline free acid sterile suspension at a dose of 5 mg/kg. Part 1. Pharmacokinetic analysis of the plasma data. 2002. (未公表)
 - 47 "FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY. NADA 141-235. EXCEDE for Swine

- (ceftiofur crystalline free acid) Sterile Suspension. 2004.
- 48 ギエティス・ジャパン社. PC-5144 の豚における血中濃度測定試験. 試験番号 08-115. 2009. (未公表)
 - 49 ファイザー株式会社: エクセネル注再審査申請添付資料 参考資料 (未公表)
 - 50 ギエティス・ジャパン社. PC-5144 の牛における組織中残留試験 (I). 試験番号 07-196-I. 2009. (未公表)
 - 51 ファイザー株式会社: エクセネル RTU 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要 (未公表)
 - 52 ギエティス・ジャパン社. PC-5144 の牛における組織中残留試験 (II). 試験番号 07-196-II. 2009. (未公表)
 - 53 ギエティス・ジャパン社. PC-0603b の牛における臓器・組織中残留試験. 試験番号 07-067. 2008. (未公表)
 - 54 ファイザー株式会社: エクセーデ C、エクセーデ S 動物用医薬品製造販売承認申請添付資料の概要 (未公表)
 - 55 ギエティス・ジャパン社. PC-0603b の牛における残留性試験. 一飼育、投与、採材及び総括管理—試験番号 PZ070028. 2008. (未公表)
 - 56 ギエティス・ジャパン社. PC-5144 の牛における乳汁中残留試験 (I). 試験番号 07-197-I. 2009. (未公表)
 - 57 ギエティス・ジャパン社. PC-5144 の牛における乳汁中残留試験 (II). 試験番号 07-197-II. 2009. (未公表)
 - 58 ギエティス・ジャパン社. PC-0603b の泌乳牛における乳汁中残留性試験. 試験番号 PZ070011. 2008. (未公表)
 - 59 ギエティス・ジャパン社. Determination of ceftiofur and desfuroylceftiofur-related residues in milk of lactating dairy cattle receiving sc injections of high *in vitro* release rate of CCFA-SS (200 mg/mL) in the base of the ear and middle of the ear at 6.6 mg/kg body weight. 2004. (未公表)
 - 60 ギエティス・ジャパン社. PC-5144 の豚における組織中残留試験. 試験番号 07-198. 2009. (未公表)
 - 61 ギエティス・ジャパン社. Tissue residues after intramuscular administration of ceftiofur hydrochloride to pigs at a dose of 3 mg ceftiofur free acid equivalents/kg body weight for three consecutive days. 1995. (未公表)
 - 62 ギエティス・ジャパン社. PC-0603a の豚における残留性試験. 試験番号 PZ070008. 2007. (未公表)
 - 63 ギエティス・ジャパン社. Residue decline of ceftiofur in the injection site and edible tissue of swine administered a sterile suspension of ceftiofur crystalline free acid at 100 mg ceftiofur equivalents (CE)/mL by intramuscular injection at a dose of 5 mg CE/kg. 2002. (未公表)
 - 64 Massova I, Mobashery S. Kinship and diversification of bacterial penicillin-binding proteins and β -lactamases. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1998;42: 1-17.
 - 65 Scientific Advisory Group on Antimicrobials of the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. Reflection paper on the use of third and fourth generation cephalosporins

- in food producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutic*. 2009 Dec;32(6): 515-33.
- 66 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2014. Oslo, 2013.
- 67 ギエティス・ジャパン社. Determination of minimal inhibitory concentrations for ceftiofur and desfuroylceftiofur against *Streptococcus* species using cation adjusted Mueller-Hinton broth with and without the addition of lysed horse blood. 2008. (未公表)
- 68 ギエティス・ジャパン社. The *in vitro* activity of ceftiofur sodium (U-64279e) and desfuroyl ceftiofur (U-75104) against human bacterial clinical isolates. 1990. (未公表)
- 69 ギエティス・ジャパン社. *In vitro* activity of selected antimicrobial agents against *Campylobacter* isolates. 2006. (未公表)
- 70 ギエティス・ジャパン社. 各種細菌に対する U-64279E の抗菌活性. - 標準株及びヒト由来臨床分離株に対する U-64279E の抗菌スペクトルと、 β -lactamase に対する安定性に関する試験結果 -. (未公表)
- 71 ギエティス・ジャパン社. 牛の呼吸器から分離された *Pasteurella multocida*、*Pasteurella haemolytica* 及び *Haemophilus somnus* の U-64279E に対する感受性試験. (未公表)
- 72 ギエティス・ジャパン社. 牛肺炎起因菌の野外分離株に対するセフトリオールの MIC 測定試験. 2008. (未公表)
- 73 ギエティス・ジャパン社. 「国内野外条件下における牛の細菌性肺炎に対する PC-5144 投与の有効性及び安全性」(試験番号 081001C、委託者試験番号: 1332R-06-08-691) における対象起因菌の MIC 測定試験. (未公表)
- 74 ギエティス・ジャパン社. 野外におけるウシの趾間フレグモニーネに対する PC-5152 投与の有効性及び安全性. 2004. (未公表)
- 75 ギエティス・ジャパン社. 乳牛の産褥性子宮炎による産褥熱に対する国内野外条件下での PC-5152 の有効性及び安全性. 2006. (未公表)
- 76 ギエティス・ジャパン社. 牛の細菌性肺炎に対する PC-0603b の臨床試験 (国内野外条件下における牛の細菌性肺炎に対する PC-0603b 投与の有効性及び安全性). 報告書番号: 1332R-06-07-610. (追加) (未公表)
- 77 ギエティス・ジャパン社. 治験総括報告書. 国内野外条件下における牛の細菌性肺炎に対する PC-5144 投与の有効性及び安全性. 報告書番号: 1332R-06-08-691. (追加) (未公表)
- 78 ギエティス・ジャパン社. ブタ呼吸器感染症 (SRD) 起因菌の野外分離株に対するツラスロマイシンの MIC 測定試験. 2007. (未公表)
- 79 ギエティス・ジャパン社. 国内野外条件下における豚の細菌性肺炎に対する PC-5145 投与の有効性及び安全性. 報告書番号: 1123C-06-04-235. (追加) (未公表)
- 80 Salmon SA, Watts JL, Yancey RJ. *In vitro* activity of ceftiofur and its primary metabolite, desfuroylceftiofur, against organisms of veterinary importance. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 1996;8: 332-336.
- 81 ギエティス・ジャパン社. The therapeutic use of EXCENEL™ sterile powder (ceftiofur sodium) for acute bovine pododermatitis (footrot). 1995. (未公表)
- 82 ギエティス・ジャパン社. *In vitro* evaluation of ceftiofur sodium (U-64,279E) against

- obligately anaerobic bacteria of veterinary importance. 1988. (未公表)
- 83 ギョエティス・ジャパン社. Minimum inhibitory concentration determinations for ceftiofur against *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes*, and *Fusobacterium necrophorum* isolated from cases acute of puerperal metritis in cows. 2000. (未公表)
 - 84 Samitz EM, Jang SS, Hirsh DC. *In vitro* susceptibilities of selected obligate anaerobic bacteria obtained from bovine and equine sources to ceftiofur. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. 1996;8: 121-123.
 - 85 Yancey RJ, Kinney ML, Roberts BJ, Goodenough KR, Hamel JC, Ford CW. Ceftiofur sodium, a broad-spectrum cephalosporin: evaluation *in vitro* and *in vivo* in mice. American Journal of Veterinary Research. 1987;48: 1050-1053.
 - 86 動物医薬品検査所. 平成 15 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
 - 87 動物医薬品検査所. 平成 16 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
 - 88 動物医薬品検査所. 平成 17 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
 - 89 動物医薬品検査所. 平成 18 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
 - 90 動物医薬品検査所. 平成 19 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
 - 91 動物医薬品検査所. 平成 20 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
 - 92 動物医薬品検査所. 平成 21 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
 - 93 National Veterinary Assay Laboratory. Ministry of Agriculture, Food and Fisheries. A report on the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring system -2000 to 2007-. Japan. 2009.
 - 94 National Veterinary Assay Laboratory. Ministry of Agriculture, Food and Fisheries. A report on the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring system -2008 to 2011-. Japan. 2013.
 - 95 動物医薬品検査所. 平成 12 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
 - 96 動物医薬品検査所. 平成 13 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
 - 97 動物医薬品検査所. 平成 14 年度家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査.
 - 98 Asai T, Esaki H, Kojima A, Ishihara K, Tamura Y, Takahashi T. Antimicrobial resistance of *Salmonella* isolates from apparently healthy food-producing animal from 2000 to 2003: the first stage of Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring (JVARM). The Journal of Veterinary Medical Science. 2006;68:881-884.
 - 99 Kijima-Tanaka M, Ishihara K, Morioka A, Kojima A, Ohzono T, Ogikubo K et al. A national surveillance of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from food-producing animals in Japan. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003;51:447-451.
 - 100 Kojima A, Asai T, Ishihara K, Morioka A, Akimoto K, Sugimoto Y et al. National monitoring for antimicrobial resistance among indicator bacteria isolated from food-producing animals in Japan. The Journal of Veterinary Medical Science. 2009;71:1301-1308.
 - 101 The Food and Drug Administration's Center for Veterinary Medicine in collaboration with the Centers for Disease Control and Prevention, and the United States Department of Agriculture (USDA) . The National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS). 2010 Animal Arm Annual Report. 2010.
 - 102 Moosdeen F. The evolution of resistance to cephalosporins. Clinical Infectious Disease.

- 1997;24:487-493.
- 103 Jacoby GA, Monuz-Price LS. The new β -lactamases. The New England Journal of Medicine. 2005;352:380-391.
 - 104 Bradford PA. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. Clinical Microbiology Reviews. 2001;14:933-951.
 - 105 荒川宜親. グラム陰性菌の薬剤耐性. 第1回 薬剤耐性菌制御のための教育セミナー. 2012. 資料集 p. 29-41.
 - 106 Smet A, Martel A, Persoons D, Dewulf J, Heyndrickx M, Herman L, et al. Broad-spectrum β -lactamases among Enterobacteriaceae of animal origin: molecular aspects, mobility and impact on public health. FEMS Microbiology Reviews. 2010;34:295-316.
 - 107 Bush K. β -Lactamases of increasing clinical importance. Current Pharmaceutical Design. 1999;5:839-845.
 - 108 Osano E, Arakawa Y, Wacharotayankun R, Ohta M, Horii T, et al. Molecular characterization of an enterobacterial metallo beta-lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1994; 38(1):71-78.
 - 109 Bush K. New β -lactamases in gram-negative bacteria: diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. Clinical Infectious Diseases. 2001;32:1085-1089.
 - 110 石井良和. 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌. モダンメディア. 2007;53:98-104.
 - 111 Medeiros AA. Recent increases in resistance: mechanisms and organisms. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. Clinical Infectious Diseases. 1997;24:S19-45.
 - 112 荒川宜親. 広域 β -ラクタム薬耐性に関与する β -ラクタマーゼの特徴と遺伝的相関. 日本臨床微生物学雑誌. 2003;13:150-161.
 - 113 Ahmed AM, Ishida Y, Shimamoto T. Molecular characterization of antimicrobial resistance in *Salmonella* isolated from animals in Japan. Journal of Applied Microbiology. 2009;106:402-409.
 - 114 Shiraki Y, Shibata N, Doi Y, Arakawa Y. *Escherichia coli* producing CTX-M-2 β -lactamase in cattle, Japan. Emerging Infectious Diseases. 2004;10:69-75.
 - 115 Asai T, Masaki K, Sato C, Hiki M, Usui M, Baba K, et al. Phylogenetic groups and cephalosporin resistance genes of *Escherichia coli* from diseased food-producing animals in Japan. Acta Veterinaria Scandinavica. 2011;53:52.
 - 116 Miriagou V, Tassios PT, Legakis NJ, Tzouveleakis LS. Expanded-spectrum cephalosporin resistance in non-typhoid *Salmonella*. International Journal of Antimicrobial Agents. 2004;23:547-555.
 - 117 Bauernfeind A, Chong Y, Lee K. Plasmid-encoded AmpC β -lactamases: How far have we gone 10 years after the discovery? Yonsei Medical Journal. 1998;39:520-525.
 - 118 Philippon A, Arlet G, Jacoby GA. Plasmid-determined AmpC-type β -lactamases. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2002;46:1-11.

- 119 Livermore DM. β -lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical Microbiology Reviews*. 1995;8:557-584.
- 120 Arlet G, Barrett TJ, Butaye P, Cloeckaert A, Mulvey MR, White DG. *Salmonella* resistant to extended-spectrum cephalosporins: prevalence and epidemiology. *Microbes and Infection*. 2006;8:1945-1954.
- 121 Allen KJ, Poppe C. Occurrence and characterization of resistance to extended-spectrum cephalosporins mediated by β -lactamase CMY-2 in *Salmonella* isolated from food-producing animals in Canada. *The Canadian Journal of Veterinary Research*. 2002;66:137-144.
- 122 Giles WP, Benson AK, Olsen ME, Hutkins RW, Whichard JM, Winokur PL, et al. DNA sequence analysis of regions surrounding *bla*_{CMY-2} from multiple *Salmonella* plasmid backbones. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;48:2845-2852.
- 123 Rankin SC, Aceto H, Cassidy J, Holt J, Young S, Love B, et al. Molecular characterization of cephalosporin-resistant *Salmonella enterica* serotype Newport isolates from animals in Pennsylvania. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002;40:4679-4684.
- 124 Li XZ, Mehrotra M, Ghimire S, Adewoye L. β -lactam resistance and β -lactamases in bacteria of animal origin. *Veterinary Microbiology*. 2007;121:197-214.
- 125 Carattoli A. Resistance plasmid families in *Enterobacteriaceae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009;53:2227-2238.
- 126 Kojima A, Ishi Y, Ishihara K, Esaki H, Asai T, Oda C, et al. Extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* strains isolated from farm animals from 1999 to 2002: Report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005;49:3533-3537.
- 127 Daniels JB, Call DR, Besser TE. Molecular epidemiology of *bla*_{CMY-2} plasmids carried by *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* isolates from cattle in the Pacific Northwest. *Applied Environmental Microbiology*. 2007;73:8005-8011.
- 128 Kang M-S, Besser TE, Call DR. Variability in the region downstream of the *bla*_{CMY-2} β -lactamase gene in *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* plasmids. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2006;50:1590-1593.
- 129 Donaldson SC, Straley BA, Hegde NV, Sawant AA, DebRoy C, Jayarao BM. Molecular epidemiology of ceftiofur-resistant *Escherichia coli* isolates from dairy calves. *Applied Environmental Microbiology*. 2006;72:3940-3948.
- 130 Alcaine SD, Sukhnanand SS, Warnick LD, Su W-L, McGann P, McDonnough P, et al. Ceftiofur-resistant *Salmonella* strains isolated from dairy farms represent multiple widely distributed subtypes that evolved by independent horizontal gene transfer. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005;49:4061-4067.
- 131 Briñas L, Lantero M, de Diego I, Alvarez M, Zarazaga M, Torres C. Mechanisms of resistance to expanded-spectrum cephalosporins in *Escherichia coli* isolates recovered in a Spanish hospital. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;56:1107-1110.
- 132 ゼエティス・ジャパン社. *In vitro* frequencies of spontaneous resistant mutants to ceftiofur (PNU-0064279) against food-borne pathogens, *E. coli* and *Salmonella* spp. 2008. (未公表)
- 133 Chuma T, Miyasako D, Dahshan H, Takayama T, Nakamoto Y, Shahada F, et al.

- Chronological change of resistance to β -lactams in *Salmonella enterica* serovar Infantis isolated from broilers in Japan. *Frontiers in Microbiology*. 2013; 4: Article 113.
- 134 Winokur PL, Vonstein DL, Hoffman, LJ, Uhlenhopp EK, Doern GV. Evidence for transfer of CMY-2 AmpC beta-lactamase plasmids between *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from food animals and humans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2001;45:2716-2722.
- 135 Yan JJ, Hong CY, Ko WC, Chen YJ, Tsai SH, Chuang CL, et al. Dissemination of *bla*_{CMY-2} among *Escherichia coli* isolates from food animals, retail ground meats, and humans in southern Taiwan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;48:1353-1356.
- 136 β -lactamase classification and amino acid sequences for TEM, SHV and OXA extended-spectrum and inhibitor resistant enzymes. <http://www.lahey.org/Studies/other.asp#table1>, accessed on 23 January 2015.
- 137 Jiang H-X, Song L, Liu J, Zhang X-H, Ren Y-N, Zhang W-H, et al. Multiple transmissible genes encoding fluoroquinolone and third-generation cephalosporin resistance co-located in non-typhoidal *Salmonella* isolated from food-producing animals in China. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2014; 43: 242-247.
- 138 Potron A, Poirel L, Rondinaud E, Nordmann P. Intercontinental spread of OXA-48 beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* over a 11-year period, 2001 to 2011. *Euro Surveillance*. 2013;18:20549.
- 139 Guerra B, Fischer J, Helmuth R. An emerging public health problem: Acquired carbapenemase-producing microorganisms are present in food-producing animals, their environment, companion animals and wild birds. *Veterinary Microbiology*. 2014. 171;290-297.
- 140 Dowson CG, Coffey TJ, Kell C, Whiley RA. Evolution of penicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*; the role of *Streptococcus mitis* in the formation of a low affinity PBP2B in *S. pneumoniae*. *Molecular Microbiology*. 1993;9(3):635-643.
- 141 第十六改正日本薬局方. セフトリアキソンナトリウム水和物.
- 142 第十六改正日本薬局方. セフォタキシムナトリウム.
- 143 第十六改正日本薬局方. セフチゾキシムナトリウム.
- 144 第十六改正日本薬局方. セフポドキシムプロキセチル.
- 145 医薬品インタビューフォーム. セфтаジジム静注用 0.5 g 「サンド」. セфтаジジム静注用 1 g 「サンド」.
- 146 医薬品インタビューフォーム. セフトリアキソンナトリウム,点滴静注用バッグ 1g, 「ファイザー」. 2012 年 10 月改定.
- 147 医薬品インタビューフォーム. クラフォラン注射用 0.5g, クラフォラン注射用 1g. 2012 年 10 月改定.
- 148 医薬品インタビューフォーム. エポセリン坐剤 125, エポセリン坐剤 250. 2013 年 4 月改定.
- 149 医薬品インタビューフォーム. バナセファン錠 100mg, バナセファン DS5%. 2013 年 9 月改定.
- 150 Merck Index, 15th Edition. 2013;p.341,p.343,p.345,p.346.
- 151 Endimiani A, Doi Y, Bethel CR, Taracila M, Adams-Haduch JM, O'Keefe A, et al. Enhancing

- resistance to cephalosporins in class C β -lactamases: impact of Glu214Gly in CMY-2. *Biochemistry*. 2010; 9;49:1014-1023.
- 152 Power P, Galleni M, Ayala JA, Gutkind G. Biochemical and molecular characterization of three new variants of AmpC β -lactamases from *Morganella morganii*. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*. 2006;962-967.
 - 153 Alvarez M, Tran JH, Chow N, Jacoby GA. Epidemiology of conjugative plasmid-mediated AmpC β -lactamases in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;48:533-537.
 - 154 Weill F-X, Lailler R, Praud K, K  rouanton A, Fabre L, Brisabois A et al. Emergence of extended-spectrum- β -lactamase (CTX-M-9)-producing multiresistant strains of *Salmonella enterica* serotype Virchow in poultry and humans in France. *Journal of Clinical Microbiology*. 2004;42:5767-5773.
 - 155 Garbarg-Chenon A, Vu Thien H, Labia R, Ben-Yaghlane H, Godard V, Deny P, et al. Characterization of a plasmid coding for resistance to broad-spectrum cephalosporins in *Salmonella* Typhimurium. *Drugs under Experimental and Clinical Research*. 1989;15:145-150.
 - 156 Bouabdallah F, Ben Hassan A, Gargouri A, Boudabbous A, Ben Redjeb S. Plasmides conjugu  tifs et non conjugu  tifs chez *Salmonella* serovar wien codant pour une β -lactamase a spectre   largi. *Pathologie Biologie (Paris)*. 1996;44:701-704.
 - 157 Bauernfeind A, Casallas JM, Goldberg M, Holley M, Jungwirth R, Mangold P, et al. A new plasmidic cefotaximase from patients infected with *Salmonella* typhimurium. *Infection*. 1992;20:158-163.
 - 158 Nastasi A, Mammina C, Cannova L. Antimicrobial resistance in *Salmonella* Enteritidis, southern Italy, 1990-1998. *Emerging Infectious Diseases*. 2000;6:401-403.
 - 159 Koeck J-L, Arlet G, Philippon A, Basmaciogullari S, Vu Thien H, Buisson Y, et al. A plasmid-mediated CMY-2 β -lactamase from an Algerian clinical isolate of *Salmonella* Senftenberg. *FEMS Microbiology Letters*. 1997;152:255-260.
 - 160 Herikstad H, Hayes PS, Hogan J, Floyd P, Synder L, Angulo FJ, et al. Ceftriaxone-resistant *Salmonella* in the United States. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1997;16:904-905.
 - 161 Dargatz DA, Fedorka-Cray PJ, Ladely SR, Ferris KE, Green AL, Headrick ML. Antimicrobial susceptibility patterns of *Salmonella* isolates from cattle in feedlots. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2002;221:268-272.
 - 162 Carattoli A, Tosini F, Giles WP, Rupp ME, Hinrichs SH, Angulo FJ, et al. Characterization of plasmids carrying CMY-2 from expanded-spectrum cephalosporin-resistant *Salmonella* strains isolated in the United States between 1996 and 1998. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2002;46:1269-1272.
 - 163 Threlfall EJ, Skinner JA, Graham A, Ward LR, Smith HR. Resistance to ceftriaxone and cefotaxime in non-typhoidal *Salmonella enterica* in England and Wales. 1998-99. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2000;46:860-862.
 - 164 Fey PD, Safranek TJ, Rupp ME, Dunne EF, Ribot E, Peter CI, et al. Ceftriaxone-resistant *Salmonella* infection acquired by a child from cattle. *The New England Journal of Medicine*.

- 2000;342:1242-1249.
- 165 Horton JM, Sing RF, Jenkins SG. Multidrug-resistant *Salmonella* associated with AmpC hyperproduction. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29:1348.
 - 166 Winokur PL, Bruggemann A, DeSalvo DL, Hoffmann L, Apley MD, Uhlenhopp EK, et al. Animal and human multidrug-resistant, cephalosporin-resistant *Salmonella* isolates expressing a plasmid-mediated CMY-2 AmpC β -lactamase. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000;44:2777-2783.
 - 167 White DG, Zhao S, Sudler R, Ayers S, Friedman S, Chen S, et al. The isolation of antibiotic-resistant *Salmonella* from retail ground meats. *The New England Journal of Medicine*. 2001;345:1147-1154.
 - 168 Dargatz DA, Fedorka-Cray PJ, Ladely SR, Lopral CA, Ferris KE, Headrick ML. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Salmonella* spp. isolated from US cattle in feedlots in 1999 and 2000. *Journal of Applied Microbiology*. 2003;95:753-761.
 - 169 Gupta A, Fontana J, Crowe C, Bolstoff B, Stout A, Van Duyne S, et al. Emergence of multidrug-resistant *Salmonella* serotype Newport infections resistant to expanded-spectrum cephalosporins in the United States. *The Journal of Infectious Diseases*. 2003;188:1707-1716.
 - 170 Hanson ND, Moland ES, Hossain A, Neville SA, Gosbell IB, Thomson KS. Unusual *Salmonella enterica* serotype Typhimurium isolate producing CMY-7, SHV-9 and OXA-30 β -lactamases. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002;49:1011-1014.
 - 171 Chiu CH, Su LH, Chu C, Chia JH, Wu TL, Lin TY, et al. Isolation of *Salmonella enterica* serotype choleraesuis resistant to ceftriaxone and ciprofloxacin. *Lancet*. 2004;363:1285-1286.
 - 172 Zhao S, Qaiyumi S, Friedman S, Singh R, Foley SL, White DG, et al. Characterization of *Salmonella enterica* serotype Newport isolated from humans and food animals. *Journal of Clinical Microbiology*. 2003;41:5366-5371.
 - 173 Batchelor M, Hopkins KL, Threlfall EJ, Clifton-Hadley FA, Stallwood AD, Davies RH, et al. Characterization of AmpC-mediated resistance in clinical *Salmonella* isolates recovered from humans during the period 1992 to 2003 in England and Wales. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005;43:2261-2265.
 - 174 Batchelor M, Hopkins K, Threlfall EJ, Clifton-Hadley FA, Stallwood AD, Davies RH, et al. *bla*_{CTX-M} genes in clinical *Salmonella* isolates recovered from human in England and Wales from 1992 to 2003. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005;49:1319-1322.
 - 175 Weill FX, Perrier-Gros-Claude J-D, Demartin M, Coignard S, Grimont PAD. Characterization of extended-spectrum- β -lactamase (CTX-M-15)-producing strains of *Salmonella enterica* isolated in France and Senegal. *FEMS Microbiology Letters*. 2004;238:353-358.
 - 176 Weill FX, Fabre L, Grandry B, Grimont PAD, Casin I. Multiple-antibiotic resistance in *Salmonella enterica* serotype Paratyphi B isolates collected in France between 2000 and 2003 is due mainly to strains harboring *Salmonella* genomic islands 1,1-B, and 1-C. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005;49:2793-2801.
 - 177 Hasman H, Mevius D, Veldman K, Olesen I, Aarestrup FM. β -Lactamases among extended-

- spectrum β -lactamase (ESBL)-resistant *Salmonella* from poultry, poultry products and human patients in the Netherlands. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005; 56:115-121.
- 178 Gay K, Robicsek A, Strahilevitz J, Park CH, Jacoby G, Barrett TJ, et al. Plasmid-mediated quinolone resistance in non-typhi serotype of *Salmonella enterica*. *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 43: 297-304.
 - 179 Sato T, Yokota S, Okubo T, Usui M, Fujii N, Tamura Y. Phylogenetic association of fluoroquinolone and cephalosporin resistance of D-O1-ST648 *Escherichia coli* carrying *bla_{CMY-2}* from faecal samples of dogs in Japan. *Journal of Medical Microbiology*. 2014;63:263-270.
 - 180 Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32:263-369.
 - 181 伊藤博彰, 飯塚政弘, 渡辺純夫. 抗菌化学療法：診断と治療の進歩. III. 臓器感染症の特性と抗菌化学療法. 5.腸管感染症. 日本内科学会雑誌. 2006;95:2246-2250.
 - 182 食品安全委員会. 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて (第2版) . 2006年 (2014年3月改正) .
 - 183 Sjögren E, Kaijser B, Werner M. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* isolated in Sweden: a 10-year follow-up report. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1992;36:2847-2849.
 - 184 Bartlett JG. Pocket book of infectious disease therapy. 10th ed. Philadelphia. Williams and Wilkins. 2000:20-41.
 - 185 Tajada P, Gomez-Graces J-J, Alós J-I, Balas D, Cogollos R. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* to 12 β -lactam agents and combinations with β -lactamase inhibitors. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1996;40:1924-1925.
 - 186 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編. II-4-2. (内科系感染症) 腸管感染症. 抗菌薬使用のガイドライン. 第1版. 2008:129-133. 協和企画. 東京.
 - 187 Aiken AM, Mturi N, Njuguna P, Mohammed S, Berkley JA, Mwangi I, et al. Risk and causes of paediatric hospital-acquired bacteraemia in Kilifi District Hospital, Kenya: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011;378:2021-2027
 - 188 光武耕太郎. バンコマイシン耐性腸球菌. 最新医学. 2009; 64: 80-85.
 - 189 Sasaki Y, Usui M, Murakami M, Haruna M, Kojima A, Asai T, et al. Antimicrobial resistance in Shiga toxin producing *Escherichia coli* O157 and O26 isolates from beef cattle. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2012;65:117-121.
 - 190 Valat C, Haenni M, Saras E, Auvray F, Forest K, Oswald E, et al. CTX-M-15 extended-spectrum β -lactamase in a Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolate of serotype O111:H8. *Applied and Environmental Microbiology*. 2012;78(4): 1308-1309.
 - 191 下島優香子, 井田美樹, 猪股光司, 樋口容子, 高野智香, 河村真保, 他. 食肉からの基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生大腸菌の検出. 東京都健康安全研究センター研究年報第62号別刷. 2011.
 - 192 Wells WG, Woods GL, Jiang Q, Gesser RM for the Protocol 014 and 021 Study groups. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicenter trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed

- by appropriate oral therapy. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004;53:Suppl. S2:ii67-ii74.
- 193 Toyofuku H. Epidemiological data on food poisonings in Japan focused on *Salmonella*, 1998-2004. *Food Additives and Contaminants*. 2008;25:1058-1066.
- 194 国立感染症情報センター. サルモネラ症. 2009;30:203-204.
- 195 厚生労働省. 食中毒統計. (1) 食中毒事件一覧速報. 平成 25 年 (2013) 年食中毒発生状況.
- 196 ゼエティス・ジャパン社. 新キノロン系等製剤に係る調査報告書: エクセネル注 (平成 16 年 1 月 28 日). (未公表)
- 197 ゼエティス・ジャパン社. 新キノロン系等製剤に係る調査報告書: エクセネル注 (平成 18 年 1 月 31 日). (未公表)
- 198 ゼエティス・ジャパン社. 新キノロン系等製剤に係る調査報告書: エクセネル注 (平成 20 年 1 月 31 日). (未公表)
- 199 ゼエティス・ジャパン社. 新キノロン系等製剤に係る調査報告書: エクセネル注 (平成 22 年 1 月 29 日). (未公表)
- 200 ゼエティス・ジャパン社. 新キノロン系等製剤に係る調査報告書: エクセネル注 (平成 24 年 1 月 30 日). (未公表)
- 201 農林水産省. 平成 24 年度のと畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング結果.
- 202 Frye JG, Jackson CR. Genetic mechanisms of antimicrobial resistance identified in *Salmonella enterica*, *Escherichia coli*, and *Enterococcus* spp. isolated from U.S. food animals. *Frontiers in Microbiology*. 2013; 4: Article 135.
- 203 Carattoli A. Animal reservoirs for extended spectrum β -lactamase producers. *Clinical Microbiology and Infection*. 2008;14:117-123.
- 204 Sugawara M, Shahada F, Izumiya H, Watanabe H, Uchida I, Tamamura Y, et al. Change in antimicrobial resistance pattern in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates detected in a beef cattle farm. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2012; 74: 93-97.
- 205 Shahada F, Sekizuka T, Kuroda M, Kusumoto M, Ohishi D, Matsumoto A, et al. Characterization of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates harboring a chromosomally encoded CMY-2 β -lactamase gene located on a multidrug resistance genomic island. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55:4114-4121.
- 206 Tamamura Y, Uchida I, Tanaka K, Okazaki H, Tezuka S, Hanyu H, et al. Molecular epidemiology of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates from cattle in Hokkaido, Japan: evidence of clonal replacement and characterization of the disseminated clone. *Applied Environmental Microbiology*. 2011;77:1739-1750.
- 207 鐙木仁美, 小岸憲正, 菅野宏, 尾宇江康啓. 留萌管内の過去 10 年間における牛サルモネラ症の発生状況と分離菌株の性状について. 平成二十年度全国家畜保健衛生業績抄録. 2009.
- 208 Dahshan H, Chuma T, Shahada F, Akiba M, Fujimoto H, Akasaka K, et al. Characterization of antibiotic resistance and the emergence of AmpC-producing *Salmonella* Infantis from pigs. *The journal of Veterinary Medical Science*. 2010;72:1437-1442.
- 209 小島明美, 原田和記, 浅井鉄夫, 高橋敏雄. 平成 15~16 年度に健康家畜から分離されたセフェム耐性大腸菌の性状.

- 210 Doublet B, Carattoli A, Whichard JM, White DG, Baucheron S, Chaslus-Dancla E, et al. Plasmid-mediated florfenicol and ceftriaxone resistance encoded by the *floR* and *bla_{CMY-2}* genes in *Salmonella enterica* serovars Typhimurium and Newport isolated in the United States. FEMS Microbiology Letters. 2004;233:301-305.
- 211 Rice LB, Bonomo RA. β -lactamases: which ones are clinically important? Drug Resistance Updates. 2000;3:178-189.
- 212 Nordmann P. Trends in resistance among *Enterobacteriaceae*. Clinical Infectious Diseases. 1998;27:S100-106.
- 213 Shah AA, Hasan F, Ahmad S, Hameed A. Characteristics, epidemiology and clinical importance of emerging strains of gram-negative bacilli producing extended-spectrum β -lactamases. Research in Microbiology. 2004;155:409-421.
- 214 Thomson KS, Smith Moland E. Version 2000: The new β -lactamases of gram-negative bacteria at the dawn of the new millennium. Microbes and Infection. 2000;2:1225-1235.
- 215 Chen S, Zhao S, White DG, Schroeder CM, Lu R, Yang H, et al. Characterization of multiple-antimicrobial-resistant *Salmonella* serovars isolated from retail meats. Applied Environmental Microbiology. 2004;70:1-7.
- 216 Zhao S, White DG, McDermott PF, Friedman S, English L, Ayers S, et al. Identification and expression of cephamycinase *bla_{CMY}* genes in *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from food animals and ground meat. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2001;45:3647-3650.
- 217 Madec J.-Y, Doublet B, Ponsin C, Cloeckaert A, Haenni M. Extended-spectrum β -lactamase *bla_{CTM-M-1}* gene carried on an IncI1 plasmid in multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 in cattle in France. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2011; 66: 942-944.
- 218 Hedge PJ, Spratt BG. Resistance to β -lactam antibiotics by re-modelling the active site of an *E. coli* penicillin-binding protein. Nature. 1985. 318:478-480.
- 219 Douard G, Praud K, Cloeckaert A, Doublet B. The *Salmonella* genomic island 1 is specifically mobilized *in trans* by the IncA/C multidrug resistance plasmid family. PLoS One. 2010; 12: e15302.
- 220 Daniels JB, Call DR, Hancock D, Sischo WM, Baker K, Besser TE. Role of ceftiofur in the selection and dissemination of *bla_{CMY-2}*-mediated cephalosporin resistance in *Salmonella enterica* and commensal *Escherichia coli* isolated from cattle. Applied Environmental Microbiology. 2009;75:3648-3655.
- 221 Mather AE, Reid SWJ, Maskell DJ, Parkhill J, Fookes MC, Harris SR, et al. Distinguishable epidemics of multidrug-resistant *Salmonella* Typhimurium DT104 in different hosts. Science. 2013; 341: 1514-1517.
- 222 Madec JY, Poirel L, Saras E, Gourguechon A, Girlich D, Nordmann P, et al. Non-ST131 *Escherichia coli* from cattle harbouring human-like *bla_{CTX-M-15}*-carrying plasmids. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012. 67:578-581.
- 223 Fischer J, Rodriguez I, Baumann B, Guiral E, Beutin L, Schroeter A, et al. *bla_{CTX-M-15}*-carrying *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates from livestock and food in Germany.

- Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2014;69:2951-2958.
- 224 Wieler LH, Semmler T, Eichhorn I, Antao EM, Kinnemann B, Geue L, et al. No evidence of the Shiga toxin-producing *E. coli* O104:H4 outbreak strain or enteroaggregative *E. coli* (EAEC) found in cattle faeces in Northern Germany, the hotspot of the 2011 HUS outbreak area. Gut Pathogens. 2011. 3;17
- 225 Sato T, Okubo T, Usui M, Yokota S, Izumiyama S, Tamura T. Association of veterinary third-generation cephalosporin use with the risk of emergence of extended-spectrum-cephalosporin resistance in *Escherichia coli* from dairy cattle in Japan. Plos One. 2014;9:e96101.
- 226 財団法人 畜産生物化学安全研究所. 豚における第三世代セフェム剤使用による薬剤耐性菌の発生評価試験. (非公表)
- 227 Cavaco LM, Abatih E, Aarestrup FM, Guardabassi L. Selection and persistence of CTX-M-producing *Escherichia coli* in the intestinal flora of pigs treated with amoxicillin, ceftiofur, or cefquinome. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2008;52:3612-3616.
- 228 Butaye P, Michael GB, Schwarz S, Barrett TJ, Brisabois A, White DG. The clonal spread of multidrug-resistant non-typhi *Salmonella* serotypes. Microbes and Infection. 2006;8:1891-1897.
- 229 Duti L, Irwin R, Finley R, Ng LK, Avery B, Boerlin P, et al. Ceftiofur resistance in *Salmonella enterica* serovar Heidelberg from chicken meat and humans, Canada. Emerging Infectious Diseases. 2010. 16(1);48-54.
- 230 Hiki M, Usui M, Kojima A, Ozawa M, Ishii Y, Asai T. Diversity of plasmid replicons encoding the *bla*_{CMY-2} gene in broad-spectrum cephalosporin-resistant *Escherichia coli* from livestock animals in Japan. Foodborne Pathogens and Disease. 2013;10:243-249.
- 231 Esaki H, Morioka A, Kijima A, Ishihara K, Asai T, Tamura Y, et al. Epidemiological characterization of *Salmonella* Typhimurium DT104 prevent among food-producing animals in the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring program. (1999-2001). Microbiology and Immunology. 2004;48:553-556.
- 232 農林水産省. 食料需給表 平成 24 年度 (品目別累年表(3-7 牛肉、牛乳・乳製品、豚肉)、関連指標(5-1 品目別自給率の推移)) . 平成 26 年 7 月.
- 233 食品安全委員会. 生食用食肉(牛肉)における腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌. 2011.
- 234 Stopforth JD, Suhaim R, Kottapalli B, Hill WE, Samadpour M. Thermal inactivation D- and Z-values of multidrug-resistant and non-multidrug-resistant *Salmonella* serotypes and survival in ground beef exposed to consumer-style cooking. Journal of Food Protection. 2008;71:509-515.
- 235 Hughes MK, Yanamara S, SanFrancisco M, Loneragan GH, Miller MF, Brashars MM. Reduction of multidrug-resistant and drug-susceptible *Salmonella* in ground beef and freshly harvested beef briskets after exposure to commonly used industry antimicrobial interventions. Journal of Food Protection. 2010;73:1231-1237.
- 236 Ahmed MN, Conner DE, Huffman DL. Heat-resistance of *Escherichia coli* O157:H7 in meat and poultry as affected by product composition. Journal of Food Science. 1995;60:606-610.
- 237 Doyle MP, Schoeni JL. Survival and growth characteristics of *Escherichia coli* associated

- with hemorrhagic colitis. *Applied Environmental Microbiology*. 1984; 48:855-856.
- 238 Duffy G, Walsh C, Blair IS, McDowell DA. Survival of antibiotic resistant and antibiotic sensitive strains of *E. coli* O157 and *E. coli* O26 in food matrices. *International Journal of Food Microbiology*. 2006;109:179-186.
- 239 Heuvelink AE, Zwartkruis-Nahuis JT, Beumer RR, De Boer E. Occurrence and survival of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 in meats obtained from retail outlets in the Netherlands. *Journal of Food Protection*. 1999; 62:1115-1122.
- 240 和田洋之, 田邊英子, 平山裕子. 焼肉用生肉等の汚染実態調査結果について. *食品衛生研究*. 2002;52:73-80.
- 241 金井美恵子, 大城稚子, 宮澤文雄, 竹田多恵. 種々の食品を-20℃に冷凍保存した際の腸管出血性大腸菌 O157:H7 の挙動. *日本食品保蔵科学会誌*. 2000;26:131-137.
- 242 伊藤 武, 中川 弘. 腸管出血性大腸菌 O157 感染症の疫学. *日本食品微生物学会雑誌*. 2000;17:87-96.
- 243 小川博美. 腸管出血性大腸菌の生態とその制御—動物における分布と食品・各種環境下での消長—. 広島県保健環境センター研究報告. 2003;11:1-20.
- 244 増田高志, 川村朝子, 三輪憲永, 秋山真人, 宮本秀樹, 寺井克哉. 腸管出血性大腸菌 O157 に関する疫学調査. *静岡県環境衛生科学研究所報告*. 1999;42:41-48.
- 245 農林水産省: 衛生管理ガイドライン.
- 246 吉田孝治, 高橋勇, 澤田拓土. 1975～1989 年に食肉衛生検査所へ搬入された健康豚のサルモネラ保菌状況とその血清型. *日本細菌学会雑誌*. 1995;50:537-545.
- 247 森田幸雄, 壁谷英則, 石岡大成, 阪脇廣美, 長井章, 鈴木宣夫, 他. 家畜および市販ひき肉における *Arcobacter*, *Campylobacter*, *Salmonella* の分布状況. *日本獣医公衆衛生学会会誌*. 2004;59:393-397.
- 248 Kudaka J, Itokazu K, Taira K, Iwai A, Kondo M, Susa T, et al. Characterization of *Salmonella* isolated in Okinawa, Japan. *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2006;59:15-19.
- 249 高田勇人, 井上伸子, 天田貴昌, 信澤敏夫, 中嶋隆, 石岡大成, 他. 豚におけるサルモネラの保菌状況と分離菌の血清型, 薬剤感受性およびゲノム型. *日本獣医公衆衛生学会会誌*. 2008;61:65-69.
- 250 山田享, 河野喜美子, 八木利喬. 宮崎県における家畜、食肉・食鳥処理場の汚水、鶏肉および河川水の *Salmonella* *corvallis* 汚染実態調査. *日本食品微生物学会雑誌*. 2003; 20:105-110.
- 251 大饗英章, 岡田和子, 芝美和, 田中博. A と畜場に搬入された牛、豚のサルモネラ保菌状況と血清型. 平成 14 年度日本獣医公衆衛生学会講演要旨集. 2002.
- 252 Ishihara K, Takahashi T, Morioka A, Kojima A, Kijima M, Asai T et al. National surveillance of *Salmonella enterica* in food-producing animals in Japan. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2009;51:35.
- 253 重茂克彦, 品川邦汎. 日本国内における牛の腸管出血性大腸菌保菌状況と分離菌株の薬剤感受性. *JVM 獣医畜産新報*. 2009;62:807-811.
- 254 麻生嶋七海, 本田己喜子, 松田正法, 徳島智子, 吉澤千尋, 宮基良子, 他. ESBL 産生菌の実態調査. 第 3 回微生物検査を考える研究会. 2011. 11. 27.
- 255 厚生労働省. 平成 20～25 年度食品の食中毒菌汚染実態調査.

- 256 Tokumaru M, Konuma H, Umesako M, Konno S, Shinagawa K. Rates of detection of *Salmonella* and *Campylobacter* in meats in response to the sample size and the infection level of each species. *International Journal of Food Microbiology*. 1990;13:41-46.
- 257 望月康弘, 増田裕行, 金指秀一, 細木義郎, 伊藤敬子, 大石和伸, 他. *Salmonella* hadar 腸炎の臨床的, 疫学的検討. 第2編 静岡県における *S. hadar* による食品環境汚染の状況と対策. 感染症学雑誌. 1992;66:30-36.
- 258 土井りえ, 小野一晃, 斉藤章暢, 大塚佳代子, 柴田譲, 正木宏幸. 市販食肉におけるサルモネラとリステリアの汚染状況. 日本獣医公衆衛生学会会誌. 2003;56:167-170.
- 259 池田徹也, 森本洋, 玉手直人, 清水俊一, 熊田洋行, 駒込理佳, 他. 食品の食中毒菌汚染実態調査. 道衛研所報. 2007;57:73-75.
- 260 食品安全委員会. 食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書. 平成18~20年度.
- 261 Kawamura K, Goto K, Nakae K, Arakawa Y. Molecular Epidemiology of extended-spectrum β -lactamases and *Escherichia coli* isolated from retail foods including chicken meat in Japan. *Foodborne Pathogens and Disease*. 2014;11:104-110.
- 262 Varma JK, Marcus R, Stenzel SA, Hanna SS, Gettner S, Anderson BJ, et al. Highly resistant *Salmonella* Newport-MDR AmpC transmitted through the domestic US food supply: a FoodNet case-control study of sporadic *Salmonella* Newport Infections, 2002-2003. *The Journal of Infectious Diseases*. 2006;194:222-230.
- 263 Alsterlund R, Axelsson C, Olsson-Liljequist B. Long-term carriage of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli*. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2012;44:51-54.
- 264 Apisarnthanarak A, Bailey TC, Fraser VJ. Duration of stool colonization in patients infected with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46:1322-1323.
- 265 Papst L, Beovic B, Seme K. Duration of colonisation with extended-spectrum β -lactamase-producing *enterobacteria*. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18 Suppl 1:463
- 266 Titelman E, Iversen A, Kais M et al. Duration of faecal carriage of ESBL-producing *E. coli* and *K. pneumoniae* following first-time clinical infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18 Suppl 1:459.
- 267 Tham J, Walder M, Melander E, Odenholt I. Duration of colonization with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with travellers' diarrhoea. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2012;44:573-7.
- 268 Tängdén T, Cars O, Melhus A, Löwdin E. Foreign Travel is a major risk factor for colonization with *Escherichia coli* producing CTX-M-Type extended-spectrum- β -lactamases: a prospective study with Swedish volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010;54:3564-3568.
- 269 Ruiz M, Rodríguez JC, Escibano I, Royo G. Available options in the management of nontyphi *Salmonella*. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2004;5:1737-1743.
- 270 Kayaba H, Kodama K, Shirayama K, Kobayashi Y, Adachi T, Chihara J. Analysis of physical and laboratory findings in nontyphoidal salmonellosis. *Journal of Infection and*

- Chemotherapy. 2002;8:232-236.
- 271 山口恵三, 大野章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘, レボフロキサシンサーベイランスグループ. 2007 年に全国 72 施設から分離された臨床分離株 12,919 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. 日本抗生物質学術協議会 2009;62:346-370.
- 272 山口恵三, 大野章, 榎谷総子, 岩田守弘, レボフロキサシンサーベイランスグループ. 2002 年に全国 52 施設から分離された臨床分離株 11,475 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. 日本抗生物質学術協議会 2005;58:17-44.
- 273 小島直樹, 佐々木庸郎, 石田順朗, 古谷良輔, 稲川博司, 岡田保誠, 他. 敗血症性ショックに陥った ESBL (extended-spectrum β -lactamase)産生大腸菌による急性前立腺炎の一例. 日本救急医学会雑誌. 2008 ; 19 : 208-213.
- 274 乾佐知子, 中村竜也, 小池千裕, 奥田和之, 佐野一, 中田千代, 他. 血液培養から分離された *Escherichia coli* の β -ラクタム薬耐性に関する解析. 日本臨床微生物学雑誌. 2011;21:193-202.
- 275 Hirakata Y, Matsuda J, Miyazaki Y, Kamihira S, Kawakami S, Miyazawa Y, et al. Regional variation in the prevalence of extended-spectrum β -lactamase-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY 1998-2002). Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2005;52:323-329.
- 276 日本感染症学会, 日本化学療法学会 編. II-4-4. (内科系感染症) 尿路感染症-急性単純性腎盂腎炎・膀胱炎. 抗菌薬使用のガイドライン. 第1版. 2008;138-140. 協和企画. 東京.
- 277 竹末芳生. 抗菌薬治療 : De-escalation. 医学のあゆみ. 2008;227:877-880.
- 278 堀淳一, 山口聡, 小山内裕昭, 杵渕貴洋, 宇佐美和男, 高橋尚志, 他. Extended-spectrum β -lactamase (ESBL) 産生大腸菌による尿路感染症の臨床的検討. 泌尿器科紀要. 2007;53:777-782.
- 279 Yamaguchi K, Ohno A of the Levofloxacin Surveillance Group. Investigation of the susceptibility trends in Japan to fluoroquinolones and other antimicrobial agents in a nationwide collection of clinical isolates: a longitudinal analysis from 1994 to 2002. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2005;52:135-143.
- 280 山口恵三, 大野章, 榎谷総子, 岩田守弘, レボフロキサシンサーベイランスグループ. 2000 年に全国 37 施設から分離された臨床分離株 8,474 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. 日本抗生物質学術協議会 2003;56:341-364.
- 281 山口恵三, 大野章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘, レボフロキサシンサーベイランスグループ. 2004 年に全国 77 施設から分離された臨床分離株 18,639 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. 日本抗生物質学術協議会. 2006;59:428-451.
- 282 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス事業 検査部門.