



府食第456号

平成27年5月26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26年11月25日付け26消安第4084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エンロフロキサシンを有効成分とする豚の注射剤（バイトリル ワンジェクト注射液）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15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

別添

牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に
係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価
(第2版)

2015年5月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	5
○食品安全委員会委員名簿	7
○食品安全委員会動物用医薬品／肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会(薬剤耐性菌に関するワーキンググループ)専門委員名簿.....	7
○要 約.....	9
I. 評価の経緯及び範囲等	11
1. はじめに.....	11
2. 経緯	11
(1)評価対象動物用医薬品.....	11
(2)評価の範囲.....	12
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方.....	13
II. 評価対象動物用医薬品の概要.....	14
1. 評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質の名、化学構造、効能・効果等.....	14
(1)名称等	14
(2)評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等	15
(3)有効成分の系統.....	17
2. フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況、規制等	17
(1)使用状況等	17
(2)フルオロキノロン系抗菌性物質に関する規制等	20
3. フルオロキノロン系抗菌性物質の海外における評価状況等	22
(1)米国食品医薬品庁(FDA)における評価事例.....	22
(2)欧州医薬品庁(EMA)における評価事例.....	22
III. ハザードの特定に関する知見.....	24
1. 対象家畜等におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の生体内薬物動態.....	24
(1)吸収・分布(参照 2、7)	24
(2)代謝・排泄(参照 2、7)	26
(3)残留(参照 2、7)	27
2. フルオロキノロン系抗菌性物質における抗菌活性の作用機序.....	29
(1)標的酵素である DNA ジャイレースに対する作用機序	29
(2)標的酵素であるトポイソメラーゼIVに対する作用機序.....	29
3. フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル及び感受性分布	29
(1)抗菌スペクトル	29
(2)家畜の病原菌におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC 分布.....	31
(3)大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターにおけるフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC 分布	32

4. フルオロキノロン系抗菌性物質における交差耐性の可能性及び医療分野における重要性(参照 2)	33
5. フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌、薬剤耐性決定因子の耐性機序及び遺伝学的情報.....	34
(1) 標的酵素(DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣ)の変異によるキノロン耐性(参照 20).....	35
(2) 膜透過性の変化によるキノロン耐性.....	36
(3) 伝達性キノロン耐性遺伝子	36
6. ハザードの特定に係る検討	36
(1) 感染症病原菌について.....	36
(2) 常在菌及びそのフルオロキノロン耐性菌による感染症の検討.....	41
7. ハザードの特定	42
IV. 発生評価に関する知見.....	42
1. 畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況.....	43
(1) フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用前後における耐性の状況.....	43
(2) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査.....	45
(3) 動物用医薬品としてフルオロキノロン系抗菌性物質製剤を使用した農場における薬剤耐性の状況.....	49
(4) 家畜分野におけるフルオロキノロン耐性に関するその他の知見	53
2. フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並びに選択の可能性.....	55
(1) フルオロキノロン耐性の獲得の可能性.....	55
(2) キノロン耐性遺伝子がフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC に与える影響.....	56
(3) フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性.....	57
3. フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況	57
V. 暴露評価に関する知見.....	57
1. 牛及び豚由来食品の消費量	57
2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性	58
(1) 腸管出血性大腸菌.....	58
(2) サルモネラ.....	59
(3) カンピロバクター.....	60
3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路.....	60
4. ハザードとなりうる当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染	63
(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.....	63
(2) ハザードとなりうる当該細菌による市販の牛及び豚由来食品の汚染状況	63
(3) 市販の国産牛肉及び豚肉から分離した大腸菌の ERFX 耐性の状況.....	68

VI. 影響評価に関する知見.....	69
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.....	69
(1)腸管出血性大腸菌感染症.....	69
(2)サルモネラ感染症.....	70
(3)カンピロバクター感染症.....	71
2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するフルオロキノロン系抗菌性物質による治療.....	72
(1)腸管出血性大腸菌感染症.....	72
(2)サルモネラ感染症.....	72
(3)カンピロバクター感染症.....	73
3. ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌の状況等.....	74
(1)ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌等の検出状況.....	74
(2)フルオロキノロン耐性菌がヒトの健康に与える悪影響.....	77
VII. 食品健康影響評価.....	77
1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方.....	77
2. 発生評価について.....	78
(1)ハザードの出現(薬剤耐性機序、遺伝学的情報等).....	78
(2)ハザードの感受性分布.....	79
(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).....	79
(4)発生評価.....	80
3. 暴露評価について.....	80
(1)ハザードを含む当該細菌の生物学的特性.....	80
(2)ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況.....	80
(3)暴露評価に係るその他要因(食肉処理工程、流通経路等).....	81
(4)暴露評価.....	81
4. 影響評価について.....	81
(1)当該疾病治療におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の重要度.....	81
(2)当該疾病の重篤性.....	82
(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).....	82
(4)影響評価.....	82
5. リスクの推定について.....	82
(1)リスクの推定の考え方.....	82
(2)リスクの推定.....	83
6. 食品健康影響評価について.....	85
VIII. その他の考察.....	86
1. リスク管理措置の徹底について.....	86
2. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて.....	86
3. 食品健康影響評価の見直しについて.....	87

<別紙参考 1>フルオロキノロン系抗菌性物質製剤における現状のリスク管理措置	88
(1)承認等の取扱い.....	88
(2)承認後(市販後)及び再審査後における取扱い.....	88
<別紙参考 2>牛及び豚用フルオロキノロン剤のリスク管理措置について(平成 24 年 6 月 25 日)	90
<別紙1 検査値等略称>	91
<参照>	92

〈審議の経緯〉

第1版

○承認に係る案件

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

○再審査に係る案件

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

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

*1~3: ADI設定等に係る評価については答申済。

*1 平成19年8月19日付 府食第768号

*2 平成18年5月18日付 府食第401号

*3 平成17年7月14日付 府食第692号

- 2007年 3月 23日 第72回動物用医薬品/第22回肥料・飼料等/第22回微生物合同
専門調査会(薬剤耐性菌に関するワーキンググループ)
- 2007年 11月 6日 第83回動物用医薬品/第25回肥料・飼料等/第2回微生物・ウイ
ルス合同専門調査会(薬剤耐性菌に関するワーキンググループ)
- 2008年 11月 25日 第101回動物用医薬品/第29回肥料・飼料等/第4回微生物・ウ
イルス合同専門調査会(薬剤耐性菌に関するワーキンググループ)
- 2009年 2月 10日 第106回動物用医薬品/第30回肥料・飼料等/第5回微生物・ウ
イルス合同専門調査会(薬剤耐性菌に関するワーキンググループ)
- 2009年 12月 17日 第314回食品安全委員会(報告)
- 2009年 12月 17日 より2010年1月15日 国民からの意見情報の募集
- 2010年 3月 23日 肥料・飼料等専門調査会座長及び微生物・ウイルス専門調査会座
長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 3月 25日 第325回食品安全委員会(報告)
(同日付で農林水産大臣に通知)(参照1~102)

第2版

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

- 2014年 12月 1日 関係資料の接受（参照103～130）
- 2014年 12月 15日 第97回肥料・飼料等／第58回微生物・ウイルス合同専門調査会
（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）（参照131～162）
- 2015年 2月 4日 第98回肥料・飼料等／第59回微生物・ウイルス合同専門調査会
（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）（参照163～169）
- 2015年 4月 6日 第101回肥料・飼料等／第61回微生物・ウイルス合同専門調査会
（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）（参照170）
- 2015年 5月 20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 5月 26日 第562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 冽子
村田 容常

* : 2012年7月2日から

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

(2009年9月30日まで)

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

〈食品安全委員会肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会

(薬剤耐性菌に関するワーキンググループ) 専門委員名簿〉

(2010年9月29日まで)

青木 宙	荒川 宜親
池 康嘉	多田 有希
唐木 英明 (座長)	田村 豊
舘田 一博	中村 政幸
戸塚 恭一	渡邊 治雄
細川 正清	

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

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

発生評価では、評価対象動物用医薬品が家畜等に使用された場合に、ハザードが選択される可能性があるが、腸管出血性大腸菌及びサルモネラについては、その程度は中程度と判断された。カンピロバクターについては、豚にフルオロキノロンを投与すると速やかに耐性菌が選択されること等からハザードの出現について懸念が大きいとされたが、豚においてはヒトのカンピロバクター感染症の主要な原因菌である *Campylobacter jejuni* はほとんど分離されないこと等から、その程度は中等度と考えた。

暴露評価では、ヒトが牛及び豚由来食品を介してハザードの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、その程度は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フルオロキノロン系抗菌性物質の重要度やハザードによるヒトの疾病の重篤性等から、ハザードに起因する感染症に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は腸管出血性大腸菌及びサルモネラは高度、カンピロバクター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新たな科学的知見・情報の収集が必要である。

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

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

I. 評価の経緯及び範囲等

1. はじめに

本評価は、農林水産省から要請があった牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品についての医薬品、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たものは、オルビフロキサシン（OBFX）を有効成分とする豚の飲水添加剤（2005 年 4 月）並びにマルボフロキサシン（MBFX）を有効成分とする牛及び豚の注射剤（2006 年 11 月）である（表 1）。

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

表 1 評価対象動物用医薬品（承認）

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

②再審査に係る評価要請のあった既承認の動物用医薬品

農林水産省から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たものは、ERFX を有効成分とする牛の強制経口投与剤並びに牛及び豚の注射剤（2004 年 10 月）、塩酸ジフロキサシン（DFLX）を有効成分とする豚の飲水添加剤（2004 年 10 月）、ノルフロキサシン（NFLX）を有効成分とする豚の経口投与剤（2006 年 4 月）並びに ERFX 及び DFLX の製造用原体である（表 2）。

表 2 評価対象動物用医薬品（再審査）

動物用医薬品	対象家畜	評価要請区分
ERFX を有効成分とする製造用原体	—	再審査

ERFX を有効成分とする強制経口投与剤	牛	再審査
ERFX を有効成分とする注射剤	牛、豚	再審査
DFLX を有効成分とする製造用原体 ¹	—	再審査
DFLX を有効成分とする飲水添加剤	豚	再審査
NFLX を有効成分とする経口投与剤	豚	再審査

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

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

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

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

(2) 評価の範囲

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

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

なお、鶏を使用対象動物としたフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の再審査に係る食品健康影響評価についても農林水産省から要請があった (2004 年 10 月及び 2006 年 4 月) が、鶏については、飼養形態や食肉の加工工程、動物用医薬品の使用方法や状況等が異なり、「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質」とはリスク²評価も異なると考えられることから、本評価書では、「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質である評価対象動物用医薬品」に限定した評価を行うこととし、「鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質」については、別途、評価した。(2013

¹ DFLX を有効成分とする製造用原体は、承認が整理された。

² 本評価におけるリスクとは、家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度のことである。

3. ハザード³である薬剤耐性菌の考え方

薬剤耐性菌とは、抗菌性物質等の薬剤に対して感受性を示さない（薬剤が効かない）性質を持つ菌である。感受性に関する判断は、対象菌が薬剤に対して発育できるかどうかを判断する最小発育阻止濃度（MIC）が「耐性」のブレイクポイント（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ことから、今後、科学的知見の収集に努める必要があると考えられる。

○CLSI のブレイクポイント

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 と抗菌性物質の血中濃度から、感性（S）、中間（I）及び耐性（R）のカテゴリーに分類されている。しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、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、我が国における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合がある。

○日本化学療法学会のブレイクポイント

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、その分布が二峰性を示した場合にその中間値をブレイクポイントとするという設定方法である。我が国の家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。

³ ハザードとは、ヒトに対する危害因子（リスク要因）であり、本評価では、牛及び豚にフルオロキノロン系抗菌性物質を使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

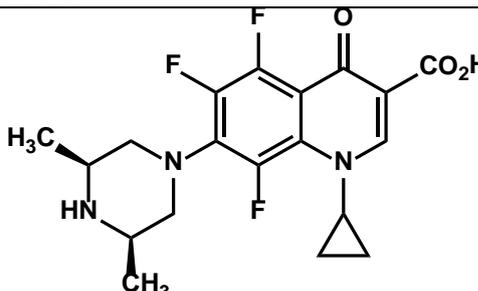
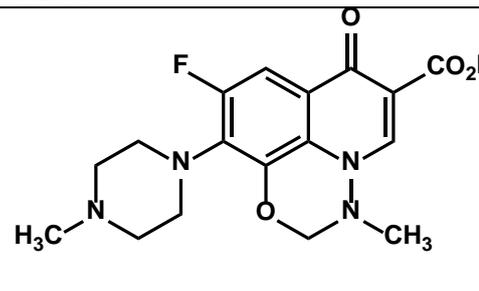
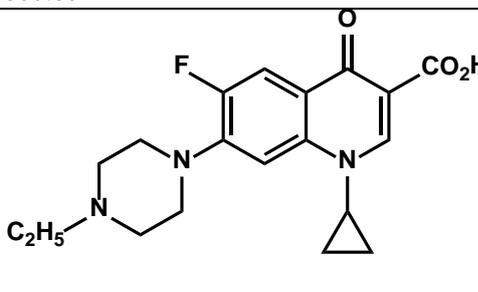
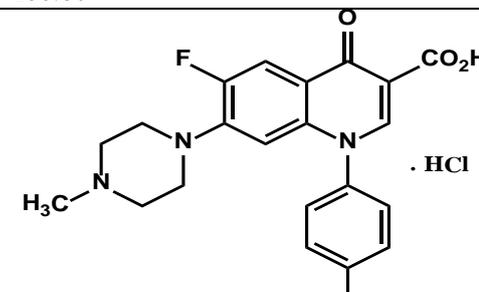
II. 評価対象動物用医薬品の概要

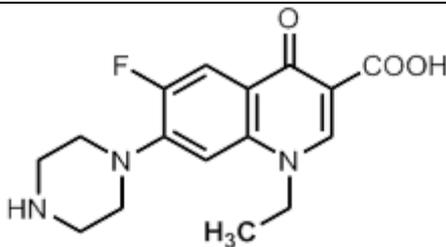
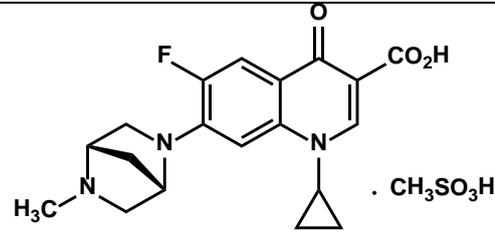
1. 評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質の名、化学構造、効能・効果等

(1) 名称等

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

表4 評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質6成分の概要

一般名	オルビフロキサシン	マルボフロキサシン
化学名	1-シクロプロピル-5,6,8-トリフルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(シス-3,5-ジメチル-1-ピペラジニル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸 1-cyclopropyl-5,6,8-trifluoro-1,4-dihydro-7-(<i>cis</i> -3,5-dimethyl-1-piperazinyl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid	9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-7H-ピリド(3,2,1-ij)(4,1,2)-ベンゾキサジアジン-6-カルボキシル酸 9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido(3,2,1-ij)(4,1,2)-benzoxadiazine-6-carboxylic acid
CAS番号	113617-63-3	115550-35-1
分子式	C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₃	C ₁₇ H ₁₉ FN ₄ O ₄
分子量	395.38	362.36
構造式		
一般名	エンロフロキサシン	塩酸ジフロキサシン
化学名	1-シクロプロピル-7-(4-エチル-1-ピペラジニル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 1-cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid	6-フルオロ-1-(4-フルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・一塩酸塩 6-fluoro-1-(4-fluorophenyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid monohydrochlorid
CAS番号	93106-60-6	98106-17-3
分子式	C ₁₉ H ₂₂ FN ₃ O ₃	C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₃ ·HCl
分子量	359.39	435.86
構造式		
一般名	ノルフロキサシン	メシル酸ダノフロキサシン
化学名	1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸	(1S)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]

	1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinoline-carboxylic acid	ヘプト-2-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・メタスルホン酸塩水和物 (1S)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-(5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid Methanesulphonate
CAS 番号	68077-27-0	112398-08-0
分子式	C ₁₆ H ₁₈ FN ₃ O ₃	C ₁₉ H ₂₀ FN ₃ O ₃ ·CH ₄ O ₃ S
分子量	319.33	453.49
構造式		

(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等

評価対象となる牛及び豚を使用対象動物とするフルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品の効能・効果、用法・用量、使用禁止期間等の詳細は表5のとおりである。(参照2、3) (参照103)

表5 評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用方法等

薬剤名	オルビフロキサシン		
	豚	牛	豚
対象家畜	豚	牛	豚
投与経路	経口 (飲水)	注射 (筋肉内)	注射 (筋肉内)
製剤名	ビクタス水溶散 25%	—	—
対象疾病	大腸菌性下痢症、胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎	細菌性肺炎、大腸菌性下痢症	大腸菌性下痢症、胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎
用法・用量	2.5~5 mg/kg 体重 (3日間) ※生後1か月以下のものを除く	2.5~5 mg/kg 体重 (3~5日間)	2.5~5 mg/kg 体重 (3~5日間)
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前7日間	食用に供するためにと殺する前21日間又は食用に供するために搾乳する前72時間	食用に供するためにと殺する前14日間
使用上の注意	1日当たり8時間以内で飲みきる飲水量に溶解させること	—	—
薬剤名	マルボフロキサシン		
	牛	豚	
対象家畜	牛	豚	
投与経路	注射 (静脈内、筋肉内)	注射 (筋肉内)	
製剤名	マルボシル 2%、同 10%	マルボシル 2%、同 10%	
対象疾病	細菌性肺炎	胸膜肺炎	
用法・用量	2 mg/kg 体重 (3~5日間)	2 mg/kg 体重 (3~5日間)	

使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前4日間又は食用に供するために搾乳する前48時間	食用に供するためにと殺する前4日間
使用上の注意	—	—
薬剤名	エンロフロキサシン	
対象家畜	牛	
投与経路	経口（強制）	注射（皮下）
製剤名	バイトリル 2.5%HV 液	バイトリル 2.5%注射液、同 5%注射液、同 10%注射液、同ワンショット注射液
対象疾病	肺炎、大腸菌性下痢症	肺炎、大腸菌性下痢症
用法・用量	肺炎：2.5～5 mg/kg 体重（3～5日間） 大腸菌性下痢症：2.5 mg/kg 体重（3日間） ※3 か月齢を超える牛を除く。	①2.5%注射液、同 5%注射液、同 10%注射液 肺炎：2.5～5 mg/kg 体重（3～5日間） 大腸菌性下痢症：2.5 mg/kg 体重（3日間） ②ワンショット注射液 肺炎：7.5 mg/kg 体重（1回） ※搾乳牛を除く。
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前12日間	①食用に供するためにと殺する前14日間又は食用に供するために搾乳する前60時間 ②食用に供するためにと殺する前14日間
使用上の注意	—	—
薬剤名	エンロフロキサシン	
対象家畜	豚	
投与経路	注射（筋肉内）	注射（筋肉内）
製剤名	バイトリル 2.5%注射液、同 5%注射液、同 10%注射液	バイトリル ワンジェクト注射液
対象疾病	胸膜肺炎、大腸菌性下痢症	胸膜肺炎
用法・用量	胸膜肺炎：2.5～5 mg/kg 体重（3日間） 大腸菌性下痢症：1.25～2.5 mg/kg 体重（1～3日間）	7.5 mg/kg 体重（1回） 重症あるいは慢性の胸膜肺炎の場合で十分な効果が認められないときは、48時間後に再度同量を注射する。
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前14日間	—
使用上の注意	—	—
薬剤名	塩酸ジフロキサシン	ノルフロキサシン
対象家畜	豚	豚
投与経路	経口（飲水）	経口（混餌）
製剤名	ベテキノン可溶散 25%	インフェック 2%散
対象疾病	細菌性肺炎	細菌性下痢症、胸膜肺炎
用法・用量	2.5～5 mg/kg 体重（3日間）	5～10 mg/kg 体重（5日間）
使用禁止期間	食用に供するためにと殺する前7日間	食用に供するためにと殺する前7日間
使用上の注意	—	—
薬剤名	メシル酸ダノフロキサシン	

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

（3）有効成分の系統

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

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

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

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

2. フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況、規制等

（1）使用状況等

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

表 6 フルオロキノロン系抗菌性物質製剤（動物用）の販売開始時期

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

表 7 フルオロキノロン系抗菌性物質の原体流通量（実量、単位：kg）

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

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

数 (千頭、 羽)							
--------------	--	--	--	--	--	--	--

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

種類	年次	合計	経口剤			注射剤			
			合計 (経口剤)	牛	豚	鶏	合計 (注射剤)	牛	豚
ERFX	2001	24,936	15,939	1,442	-	14,497	8,997	4,507	4,490
	2002	27,424	18,234	1,454	-	16,780	9,190	4,753	4,437
	2003	32,658	21,857	1,954	-	19,903	10,801	5,827	4,974
	2004	24,892	15,431	1,272	-	14,159	9,461	4,723	4,738
	2005	24,698	14,397	1,256	-	13,141	10,301	5,719	4,582
	2006	21,791	11,775	1,126	-	10,649	10,016	5,025	4,981
	2007	23,837	13,496	1,118	-	12,378	10,341	5,141	5,200
	2008	24,527	14,307	1,048	-	13,259	10,220	5,227	4,994
	2009	22,390	12,173	1,002	-	11,171	10,217	5,281	4,936
	2010	23,912	14,340	1,114	-	13,226	9,572	5,112	4,460
	2011	23,281	13,693	968	-	12,725	9,588	4,998	4,590
	2012	20,022	10,106	1,101	-	9,005	9,916	5,497	4,419
OFLX	2001	21,960	21,960	-	-	21,960	-	-	-
	2002	15,020	15,020	-	-	15,020	-	-	-
	2003	17,695	17,695	-	-	17,695	-	-	-
OBFX	2001	9,890	-	-	-	-	9,890	3,920	5,970
	2002	10,140	-	-	-	-	10,140	2,040	8,100
	2003	10,004	-	-	-	-	10,004	1,887	8,117
DFLX	2001	4	4	-	4※	-	-	-	-
	2002	(報告なし)	(報告なし)	-	(報告なし)	-	-	-	-
	2003	652	652	-	652※	-	-	-	-
DNFX	2001	4,048	48	-	-	48※	4,000	1,204	2,797
	2002	4,200	-	-	-	-	4,200	1,260	2,940
	2003	3,200	-	-	-	-	3,200	960	2,240
NFLX	2001	47,861	47,861	-	35,052※	12,810	-	-	-
	2002	54,840	54,840	-	45,700※	9,140	-	-	-
	2003	29,796	29,796	-	20,929※	8,867	-	-	-
合計	2001	108,729	85,812	1,442	35,056	49,315	22,917	9,699	13,219
	2002	97,179	77,033	15,090	45,700	16,243	20,146	6,550	13,596
	2003	100,283	75,709	7,663	21,581	46,465	24,574	9,295	15,280
全体に 占める 割合 (%)	2003	100.0	75.5	7. 6	21.5	46.3	24.5	9.3	15.2

※の製剤データの単位は kg

(2) フルオロキノロン系抗菌性物質に関する規制等

フルオロキノロン系抗菌性物質を含有する動物用医薬品は次のような適正使用の

ための規制措置が講じられており、今後承認される製剤についても同様に取り扱われることとなる。

①従来からの規制等

フルオロキノロン系抗菌性物質製剤を始めとする抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、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。

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

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

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

②第 1 版の評価を踏まえた規制等

第 1 版（2010 年 3 月）の評価を踏まえ、以下のようなリスク管理措置が実施された。（参照 130）

- a. 承認された適応症の治療に限定した使用や第一次選択薬が無効な症例に限定した使用が行われるように添付文書（使用上の注意）の表記を統一。
- b. 従来の JVARM による農場における調査に加えて、と畜場及び食鳥処理場におけるモニタリングを開始。

さらに、生産現場における動物用抗菌性物質製剤の使用実態等を踏まえて以下の措置が講じられた。（参照 131、132）

- c. 直接の容器等に記載を追加し、第一次選択薬が無効な症例にのみ第二次選択薬として使用することを徹底。
- d. 用法及び用量の欄に記載を追加し、投与後一定期間内（3 日程度）に効果判定を実施し、効果がみられない場合には獣医師の判断によって薬剤を変更するこ

とを徹底。

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

また、生産者及び獣医師等によるフルオロキノロン系抗菌性物質製剤を含む動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関して、農林水産省は 2013 年に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」を通知している。(参照 133)

3. フルオロキノロン系抗菌性物質の海外における評価状況等

(1) 米国食品医薬品庁 (FDA) における評価事例

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

- ①カンピロバクターは食品が媒介する胃腸炎の重要な原因菌である。
- ②ヒトの胃腸炎の経験的治療に対し、フルオロキノロン系抗菌性物質が推奨されている。
- ③カンピロバクターは家禽等の腸管内に存在し、ERFX を家禽に投与するとフルオロキノロン耐性カンピロバクターの選択が起こる。
- ④フルオロキノロン耐性カンピロバクターが家禽由来の食肉に存在する場合がある。
- ⑤家禽に対する ERFX の使用が米国で承認されて以来、フルオロキノロン耐性カンピロバクターによる感染症が増加している。
- ⑥カンピロバクター感染症に対するフルオロキノロン系抗菌性物質による治療が失敗したり、カンピロバクターにおけるフルオロキノロン耐性率が増加した場合、罹患期間の長期化や合併症のリスクが増加する可能性がある。

(2) 欧州医薬品庁 (EMA) における評価事例

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

- ①動物に対する (フルオロ) キノロン系抗菌性物質の使用は、動物の病原体及び食品由来人獣共通病原体の薬剤耐性を選択し、動物及びヒトにおけるこれらの細菌による感染症の治療に悪影響を及ぼす可能性がある。
- ②フルオロキノロン系抗菌性物質は、ヒトの重篤な侵襲性の感染症治療において非常に重要な抗菌剤であると考えられている。また、これらの主に院内の感染症は動物に関連しない病原体に主に起因している。ヒトの医療における薬剤耐性問題のほとんどはヒトに対する抗菌剤使用に関連があると考えられる。
- ③サルモネラやカンピロバクターによる単純性急性胃腸炎に対する抗菌剤治療は推奨されておらず、国によっては禁忌とさえされている。合併症のある場合や患者が危険な状態にある場合におけるサルモネラ感染症の治療に対しては、フルオロキノロン系抗菌性物質が重要である。(フルオロ) キノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性は治療の選択肢に影響するが、セファロスポリン系等の抗菌性物質が代替の抗菌剤

として存在する。合併症がある場合や患者が危険な状態にある場合のカンピロバクター感染症の治療には、マクロライド系抗菌性物質（エリスロマイシン、アジスロマイシン）が選択薬として考えられる。

- ④ナリジクス酸（NA）耐性 *Salmonella* Typhimurium による感染症は、入院や死亡率のリスクを増加させることが報告されている。また、フルオロキノロン系及びマクロライド系抗菌性物質に耐性のカンピロバクターによる感染症は入院や合併症のリスクを増加させることが報告されている。
- ⑤フルオロキノロン系抗菌性物質は動物においても重要で、価値の高い抗菌剤であり、動物のいくつかの重篤な適応症に対しては、唯一の有効な薬剤である。動物の疾病に対する（フルオロ）キノロン系抗菌性物質の治療効果が減弱又は喪失した場合、いくつかの疾病の治療は困難になり、動物の福祉や公衆衛生に影響し、経済的損失を与える可能性がある。
- ⑥最近においても、食用動物へのフルオロキノロンの使用条件に関して、EU 諸国で一致した方向性がなかった。国際機関（例えば、WHO、OIE 等）及び規制当局は、ヒト及び動物の病原体における薬剤耐性の出現について懸念している。薬剤耐性菌は動物、畜産物及びヒトの国際的な動きを介して広がりうるため、薬剤耐性問題は国際的に取り組むべき課題である。
- ⑦サルモネラにおけるフルオロキノロン耐性をモニタリングする場合は、染色体性突然変異によるフルオロキノロン低感受性菌を検出する指標としては、NA を使用するべきである。また、腸内細菌科細菌（Enterobacteriaceae）においてプラスミドを介したキノロン耐性の出現が最近知られてきたため、獲得したキノロン耐性を最適に検出するために、NAに加えてシプロフロキサシン（CPFX）のようなフルオロキノロンの疫学的なカットオフ値を使用するべきである。
- ⑧カンピロバクターにおけるフルオロキノロン耐性をモニタリングする場合には、NA又はフルオロキノロン系のいずれかを使用することができる。
- ⑨抗菌剤の使用及び薬剤耐性の出現に関する利用可能なデータが増えてきているが、依然として、それらのデータを比較し、因果関係等について解釈できるようにデータのハーモナイズを進めることが必要である。
- ⑩ヒト及び動物に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の使用に関しては、リスク管理の介入が必要である。
- ⑪今後における活動の提案
 - ・ 薬剤耐性を極力選択させない抗菌薬の適正使用方法等の対策について獣医師を啓発するべきである。
 - ・ 病原菌及び指標菌における（フルオロ）キノロン耐性の出現の動向を各国において把握する必要がある。リスク管理の必要性が継続的に評価されるべきである。
 - ・ リスク管理の効果をはかるため、（フルオロ）キノロン系抗菌性物質の使用状況（量）は動物種ごとに各国で調査されるべきである。
 - ・ 全ての加盟国は、抗菌剤の合理的で慎重な使用について国際的に認められている実施規範（CODEX 実施規範(CAC/RCP61-2005)；OIE 陸生動物衛生規約）を適用し実施するべきである。

Ⅲ. ハザードの特定に関する知見

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

1. 対象家畜等におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の生体内薬物動態

(1) 吸収・分布（参照2、7）

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

表9 フルオロキノロン系抗菌性物質投与による血漿中濃度

薬剤名	畜種	投与量 (mg/kg)	投与経路	T_{max} (時間)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$T_{1/2}$ (時間)
ERFX	牛	2.5	皮下注射	1.7	1.1	5.4
	牛	7.5	皮下注射	6.67	4.97	9.5
	豚	2.5	筋肉注射	1.3	0.8	5.8
	豚	7.5	筋肉注射	4.9	1.459	13.19
	牛	2.5	経口	1.0	1.5	—
OBFX	牛	5.0	筋肉注射	1.0	2.04	—
	豚	5.0	筋肉注射	1.0	2.77	—
DFLX	豚	5.0	経口	1.9	3.5	17.2
DNLX	牛	1.25	筋肉注射	1.0	0.35	3.4
	豚	1.25	筋肉注射	1.0	0.4	7.0
MBFX	牛 (反すう 開始前)	2.0	筋肉注射	0.71±0.19	1.56±0.29	9.12±1.78
	牛 (反すう 期)	2.0	筋肉注射	0.79±0.26	1.47±0.35	7.73±1.46

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

表 10 フルオロキノロン系抗菌性物質投与による組織中濃度

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

(2) 代謝・排泄 (参照 2、7)

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

表 11 フルオロキノロン系抗菌性物質における代謝・排泄

薬剤	畜種、投与方法等	代謝・排泄
ERFX	ラット、5 mg/kg、 経口投与	<ul style="list-style-type: none"> ・血中濃度は投与後 1 時間以内に最高値 570 µg/mL に達し、生物学的利用率は 75.3%、半減期は 11.7 時間であった。 ・投与 24 時間後までに胆汁中に 39.5%が排泄され、残りは尿中に排泄された。 ・尿中からは未変化体及びそのグルクロン酸抱合体として約 60%、その他の代謝物として脱エチル体が 20~30%が回収された。
OBFX	牛、詳細不明	<ul style="list-style-type: none"> ・尿中代謝物は OBFX のグルクロン酸抱合体及び 7 位ジメチルピペラジニル基の 4-ヒドロキシ体 (N-ヒドロキシ体) が同定され、それぞれ約 1%及び約 5%認められた。 ・筋肉内投与による尿中排泄率は投与 72 時間後で投与量の 37.3%で、糞中排泄率は 5.46%であった。
	豚、 ¹⁴ C]-OBFX を 使用	<ul style="list-style-type: none"> ・尿中代謝物は OBFX のグルクロン酸抱合体で、約 7%認められた。 ・筋肉内投与した時の尿中排泄率は投与 72 時間後では投与量の 71.1~82.5%で、糞中排泄率は 9.12~8.3%であった。
DFLX	イヌ、10 mg/kg、強 制経口投与、 ¹⁴ C]- DFLX を使用	<ul style="list-style-type: none"> ・糞尿における未変化体と各代謝物を調査した結果、糞尿の合計では、未変化体が 64.5%で最も多く、グルクロン酸抱合体 12.4%、N-デスメチルジフロキサシン 11.6%の順に多かった。 ※N-デスメチルジフロキサシン (サラフロキサシン) の抗菌活性は、ほとんどの菌種に対して、DFLX よりも低いとの報告がある。
	豚、10 mg/kg、経口 投与	<ul style="list-style-type: none"> ・投与後 120 時間までに糞中にその 61.3%が排泄された。尿中への排泄は少なく、投与後 120 時間で全体の 12.5%であった。
NFLX	ラット及びマウス、 50mg/kg、経口投与	<ul style="list-style-type: none"> ・投与後 96 時間の尿中回収率は、マウス、ラットでそれぞれ 6.1%、8.4%で、糞中回収率はそれぞれ 91.4%、85.4%であった。
	豚 10 mg/kg、強制 経口投与	<ul style="list-style-type: none"> ・投与 1、2、4 時間後の各組織における NFLX 未変化体及び代謝物の濃度を測定した結果、代謝物として、3-オキシ体、エチレンジアミン体、アセチルエチレンジアミン体、アセチル体、ホルミル体及びアミノ体が検出された。 ・小腸内容物及び小腸については、投与 1 時間後の濃度がそれぞれ 202.69 µg/g、28.39 µg/g と、他の臓器と比較して高い値を示したが、投与 4 時間後の濃度はそれぞれ 11.7 µg/g、1.73 µg/g と急速に消失し、蓄積する傾向は認められなかった。
MBFX	搾乳牛、2 mg/kg、 皮下投与 (1 日 1 回、 5 日間)、 ¹⁴ C]- MBFX を使用	<ul style="list-style-type: none"> ・投与量を 100 %とすると、代謝及び排泄は以下のように推定された。 <ol style="list-style-type: none"> ① 尿：41~47% (MBFX：40~46%、MBFX N-オキシド：≤0.5%、MBFX 抱合体：≤0.4%) ② 糞：43~51% (MBFX：42~51%) ③ 乳汁：0.1% (MBFX：0.1%、MBFX N-オキシド：0.001%、デメチル MBFX：0.01%)
	牛 (反すう開始前)、 皮下投与、 ¹⁴ C]- MBFX を使用	<ul style="list-style-type: none"> ・投与量を 100%とすると、代謝及び排泄は以下のように推定された。 <ol style="list-style-type: none"> ① 尿：72~81% (MBFX：65~78%、MBFX N-オキシド：2.0%、MBFX 抱合体：2.0%) ② 糞：5~13% (MBFX：4~12%、その他：≤0.3%、極性物質：≤0.5%)

(3) 残留 (参照 2、7)

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

表 12 フルオロキノロン系抗菌性物質の残留

薬剤	畜種、投与方法等	残留
ERFX	牛、5 及び 10 mg/kg、皮下投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg 投与群において、投与 7 日後には最終投与部位を除く分析対象で、14 日後には全分析対象で検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。10 mg/kg 投与群では、投与 7 日後には全分析対象で検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。 小腸: 投与 1 日後において、5 mg/kg 投与群の ERFX は <0.01~0.21 µg/g、CPFEX は <0.01~0.18 µg/g であり、10 mg/kg 投与群の ERFX は 0.04~0.24 µg/g、CPFEX は 0.05~0.30 µg/g であったが、いずれも投与 7 日後には検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。
ERFX	泌乳牛、5 及び 10 mg/kg、皮下投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> 乳汁中の ERFX は、5 mg/kg 投与群では投与 36 時間後に、10 mg/kg 投与群では投与 72 時間後には検出限界未満となった。 乳汁中の CPFEX は、5 mg/kg 投与群では投与 72 時間後に、10 mg/kg 投与群では投与 108 時間後には検出限界未満となった。
ERFX	牛、7.5 及び 15 mg/kg、皮下投与 (単回)	<ul style="list-style-type: none"> 7.5 mg/kg 及び 15 mg/kg 投与群において、投与 7 日後には肝臓及び注射部位直下筋肉を除き検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。投与 10 日後以降は、全分析対象において検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。 小腸: 投与 1 日後において、7.5 mg/kg 投与群の ERFX は 0.19~0.58 µg/g、CPFEX は 0.15~0.20 µg/g で、15 mg/kg 投与群の ERFX は 1.1~2.9 µg/g、CPFEX は 0.46~0.75 µg/g であったが、いずれも投与 7 日後には検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。
ERFX	豚、5 及び 10 mg/kg、筋肉内投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> 5 及び 10 mg/kg 投与群において、投与 7 日後には肝臓を除く分析対象で、投与 14 日後には全分析対象で検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。 小腸: 投与 1 日後において、5 mg/kg 投与群の ERFX は 0.02~0.24 µg/g、CPFEX は <0.01~0.03 µg/g、10 mg/kg 投与群の ERFX は 0.07~0.31 µg/g、CPFEX は 0.04~0.06 µg/g であったが、いずれも投与 7 日後には検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。
ERFX	牛、5 及び 10 mg/kg、経口投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> 5 mg/kg 投与群において、投与 7 日後には肝臓を除く分析対象で 0.04 µg/g 以下となった。5 及び 10 mg/kg 投与群において、投与 21 日後には全分析対象で検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。 小腸: 投与 6 時間後において、5 mg/kg 投与群の ERFX は 0.74~1.3 µg/g、CPFEX は 0.39~0.59 µg/g で、10 mg/kg 投与群の ERFX は 3.03 µg/g、CPFEX は 1.28 µg/g であった。投与 7 日後では、5 mg/kg 投与群の ERFX 及び CPFEX は <0.01~0.04 µg/g で、10 mg/kg 投与群の ERFX は 0.02 µg/g、CPFEX は <0.01~0.01 µg/g となった。5 及び 10 mg/kg 投与群ともに、ERFX は投与 21 日後に、CPFEX は投与 14 日後には検出限界未満 (<0.01 µg/g) となった。
ERFX	豚、7.5 mg/kg、筋肉内投与	<ul style="list-style-type: none"> 48 時間間隔で 2 回投与した。 最終投与 7 日後には、腎臓と注射部位筋肉を除く分析対象組織 (筋肉、肝臓、脂肪及び小腸) で定量限界値未満 (<0.01 µg/g) となった。

表 13 フルオロキノロン系抗菌性物質の残留

薬剤	畜種、投与方法等	残留
OBFX	牛、5 及び 10 mg/kg、筋肉内投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・5 及び 10 mg/kg 投与群ともに、最終投与 14 日後には、全ての組織で検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・小腸：投与 1 日後、5 mg/kg 投与群では 0.02~0.03 µg/g、10 mg/kg 投与群では 0.07~0.11 µg/g が検出された。5 mg/kg 投与群では、投与 3 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となり、10 mg/kg 投与群では、投与 7 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。
OBFX	搾乳牛、5 及び 10 mg/kg、筋肉内投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・乳汁では、最終投与 54~57 時間後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。
OBFX	豚、5 及び 10 mg/kg、筋肉内投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・5 mg/kg 投与群では最終投与 7 日後に、10 mg/kg 投与群では最終投与 10 日後には全分析対象で検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・小腸：投与 1 日後、5 mg/kg 投与群では 0.04~0.21 µg/g、10 mg/kg 投与群では 0.05~0.24 µg/g が検出された。両群ともに、投与 3 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。
OBFX	豚、5 及び 10 mg/kg、飲水投与 (3 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・5 及び 10 mg/kg 投与群とも最終投与 6 日後に全分析対象で検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・小腸：投与 1 日後、5 mg/kg 投与群では 0.06~0.30 µg/g、10 mg/kg 投与群では 0.17~0.18 µg/g が検出された。両群ともに、投与 6 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。
DFLX	豚、5 及び 10 mg/kg、飲水投与 (3 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・両群とも投与 5 日後に全分析対象で検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・小腸：投与 1 日後、5 mg/kg 投与群では 0.02~0.32 µg/g、10 mg/kg 投与群では 0.03~0.75 µg/g が検出された。両群ともに、投与 5 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・代謝物である N-デスマチルジフロキサシンは、投与 3 日後に全分析対象で検出限界未満 (<0.02 µg/mL) となり、小腸においては、投与 1 日後には検出限界未満 (<0.02 µg/mL) となった。
DNFX	牛、1.25 及び 3.75 mg/kg、筋肉内投与 (3 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・両群とも最終投与 48 時間後に検出限界未満 (<0.05 µg/g) となった。 ・小腸：投与 2 時間後、1.25 mg/kg 投与群では 0.94 µg/g、3.75 mg/kg 投与群では 2.5 µg/g が検出された。両群ともに、投与 48 時間後以降、検出限界未満 (<0.05 µg/g) となった。
DNFX	搾乳牛、5 mg/kg、筋肉内投与 (3 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・乳汁では、最終投与 36 時間後には検出限界未満となった。
DNFX	豚、1.25 及び 3.75 mg/kg、筋肉内投与 (3 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・両群とも最終投与 22 日後までに検出限界未満 (<0.05 µg/g) となった。 ・小腸：投与 2 時間後、1.25 mg/kg 投与群では 0.76~0.78 µg/g、3.75 mg/kg 投与群では 1.9~2.2 µg/g が検出された。1.25 mg/kg 投与群では投与 1 日後までに、3.75 mg/kg 投与群では投与 22 日後までには検出限界未満 (<0.05 µg/g) となった。
NFLX	豚、10 及び 20 mg/kg、混餌投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・10 mg/kg 投与群では最終投与 3 日後までに、20 mg/kg 投与群は最終投与 5 日後までには検出限界未満 (<0.02 µg/mL、µg/g) となった。
MBFX	豚、2 mg/kg、筋肉内投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> ・最終投与 3 日後までには、全分析対象において定量限界未満 (<0.02 µg/g) となった。 ・小腸：最終投与 12 時間後に 0.39~0.44 µg/g、最終投与 1 日後に 0.09~0.20 µg/g が検出され、最終投与 3 日後には定量限界未満 (<0.02 µg/g) となった。

2. フルオロキノロン系抗菌性物質における抗菌活性の作用機序

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

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

(1) 標的酵素である DNA ジャイレースに対する作用機序

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

(2) 標的酵素であるトポイソメラーゼIVに対する作用機序

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

3. フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル及び感受性分布

(1) 抗菌スペクトル

フルオロキノロン系抗菌性物質は、グラム陽性球菌や陰性菌、さらには結核菌やマイコプラズマ、クラミジア等の病原微生物に対し殺菌的に作用し、その抗菌スペクトルは表 14 のとおりである。(参照 9~11、21、22)

表 14 フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル

種類	菌種	菌株名	MIC(μg/mL)
ERFX	<i>Staphylococcus aureus</i>	209P JC-1	0.1
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC 122228	0.2
	<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 19433	1.6
	<i>Pasteurella multocida</i>	B-48	0.8
	<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	0.8
	<i>Escherichia coli</i>	NIHJ	0.1
	<i>Salmonella Typhimurium</i>	LT-2	0.4
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	501	0.2
	<i>Shigella flexneri</i> 2a	5503	0.1
	<i>Proteus mirabilis</i>	IFO 3849	0.2

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2063	3.13	
OBFX	<i>S. aureus</i>	209P JC-1	0.39	
	<i>S. epidermidis</i>	8	0.39	
	<i>E. faecalis</i>	2473	3.13	
	<i>B. subtilis</i>	PCI 219	0.1	
	<i>E. coli</i>	NIHJ JC-2	0.05	
	<i>S. Typhimurium</i>	S-9	0.05	
	<i>K. pneumoniae</i>	13	0.2	
	<i>Proteus vulgaris</i>	OX 19	0.05	
	<i>P. aeruginosa</i>	Tsuchijima	1.56	
DFLX	<i>S. aureus</i>	209P JC-1	0.39	
	<i>S. epidermidis</i>	Kawamura	0.2	
	<i>E. faecalis</i>	CN-478	3.13	
	<i>B. subtilis</i>	ATCC 6633	0.1	
	<i>E. coli</i>	NIHJ JC-2	0.39	
	<i>S. Typhi</i>	T-58	0.39	
	<i>K. pneumoniae</i>	PCI-602	0.78	
	<i>P. mirabilis</i>	TU-1698	0.78	
	<i>P. aeruginosa</i>	TU-408	0.78	
DNFX	<i>S. aureus</i>	209P	0.2	
	<i>E. coli</i>	NIHJ JC-2	0.05	
	<i>Clostridium perfringens</i>	NCTC 3181	0.39	
DNFX (牛由来)	<i>Haemophilus somnus</i> (<i>Histophilus somni</i>)	#308	0.025	
	<i>Pasteurella haemolytica</i> (<i>Mannheimia haemolytica</i>)	5903	0.1	
	<i>Pasteurella multocida</i>	5901	0.05	
	<i>Clostridium septicum</i>	5881	0.78	
	<i>Mycoplasma bovis</i>	Donetta	0.78	
	<i>Mycoplasma bovigenitalium</i>	PG11	0.78	
	<i>Mycoplasma bovirhinis</i>	PG43	1.56	
DNFX (豚由来)	<i>E. coli</i>		0.05~0.1	
	<i>Salmonella</i> spp.		0.10~0.20	
	<i>Haemophilus parasuis</i>		0.1	
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>		0.1	
	<i>P. multocida</i>		0.0125~0.025	
	<i>Bordetella bronchiseptica</i>		1.56~3.13	
	<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>		0.05	
	<i>Treponema hyodysenteriae</i>		6.25	
NFLX	<i>S. aureus</i>	FDA209P JC-1	0.39	
	<i>E. coli</i>	NIHJ JC-2	0.1	
	<i>K. pneumoniae</i>	PCI-602	0.025	
	<i>B. subtilis</i>	ATCC 6633	0.2	
	<i>S. Typhimurium</i>	IID 971	0.1	
	<i>S. Typhi</i>	901	0.05	
	<i>Salmonella</i> Enteritidis	G14	0.05	
	<i>P. mirabilis</i>	IFO 3849	0.2	
	<i>P. aeruginosa</i>	PAO1	0.78	
			MIC ₅₀	MIC ₉₀

MBFX	<i>E. coli</i>		0.03	0.03
	<i>Klebsiella</i> spp.		0.03	0.1
	<i>S. Typhimurium</i>		0.06	—
	<i>Proteus</i> spp.		0.03~0.06	—
	<i>Pasteurella</i> spp.		0.08	—
	<i>Haemophilus</i> spp.		0.025	0.025
	<i>P. aeruginosa</i>		0.33~0.78	3.13
	<i>B. bronchiseptica</i>		0.8	—
	<i>Campylobacter jejuni</i>		0.2	0.78
	<i>Staphylococcus</i> spp.		0.39~0.77	0.39
	<i>Enterococcus</i> spp.		1.56~6.25	3.13~12.5
	<i>Clostridium</i> spp.		3.7	—
	<i>M. bovis</i>		0.5	—
	<i>M. bovirhinis</i>		0.125	—
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>		0.09	—	
<i>Mycoplasma synoviae</i>		1	—	

()内は現在の分類名

(2) 家畜の病原菌におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC 分布

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

今回の評価に当たって提出された、豚胸膜肺炎由来 *Actinobacillus pleuropneumoniae* 19 株 (2010 年分離) に対する ERFX の MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は、それぞれ ≤0.125 µg/mL であった。(参照 103)

表 15 家畜の病原菌に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC

種類	由来	菌種	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
ERFX	牛	<i>P. multocida</i>	0.025	0.1
	牛	<i>E. coli</i>	0.05	0.05
	牛	<i>M. bovis</i>	0.2	0.39
	牛	<i>M. bovirhinis</i>	0.1	0.39
	牛	<i>Ureaplasma diversum</i>	0.39	0.78
	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	0.05	0.1
	豚	<i>P. multocida</i>	0.025	0.025
	豚	<i>E. coli</i>	0.025	0.39
OBFX	牛	<i>P. multocida</i>	—	0.05
	牛	<i>P. haemolytica</i> (<i>M. haemolytica</i>)	—	0.05
	牛	<i>E. coli</i>	—	0.2
	牛	<i>M. bovirhinis</i>	—	0.1
	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	—	0.1
	豚	<i>P. multocida</i>	—	0.0125
	豚	<i>E. coli</i>	—	0.2
	豚	<i>M. hyopneumoniae</i>	—	0.1
DFLX	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i> (1 型)	—	0.05

	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i> (2型)	—	0.05
	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i> (5型)	—	0.025
	豚	<i>P. multocida</i> (A型)	—	0.05
DNFX	牛	<i>P. multocida</i>	0.05	0.1
	牛	<i>M. haemolytica</i>	0.2	0.2
	牛	<i>M. bovis</i>	0.78	0.78
	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	0.1	0.2
	豚	<i>P. multocida</i>	0.05	0.1
	豚	<i>H. parasuis</i>	0.1	1.56
NFLX	豚	<i>E. coli</i>	0.2	—
	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	0.1	—
	豚	<i>P. multocida</i>	0.39	—
MBFX	牛	<i>P. multocida</i>	<0.06	<0.06
	牛	<i>M. haemolytica</i>	<0.06	<0.06
	牛	<i>M. bovis</i>	1	2
	豚	<i>A. pleuropneumoniae</i>	<0.06	<0.06
	豚	<i>P. multocida</i>	<0.06	<0.06
	豚	<i>M. hyopneumoniae</i>	0.5	2

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

大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターにおけるフルオロキノロン系抗菌性物質のMICは、表16及び17のとおりである。(参照3、7、23~26) (参照106)

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

種類	由来	菌種	MIC ₅₀ (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)
ERFX	家畜	<i>E. coli</i>	≤ 0.125	0.25
	家畜	<i>Salmonella</i> spp.	≤ 0.125	≤ 0.125
	家畜	<i>Campylobacter</i> spp.	<0.125	4
OBFX	牛	<i>E. coli</i>	≤ 0.06	0.125
	豚	<i>E. coli</i>	≤ 0.06	1
	豚	<i>S. Typhimurium</i>	≤ 0.06	1
	豚	<i>Campylobacter</i> spp.	4	32
DFLX	—	<i>E. coli</i>	0.12	0.25
	—	<i>Salmonella</i> spp.	0.25	0.25
	—	<i>C. jejuni</i>	0.25	0.5
	—	<i>Campylobacter coli</i>	0.125	0.25
DNFX	牛	<i>E. coli</i>	≤ 0.063	64
	牛	<i>Campylobacter</i> spp.	4	16
	豚	<i>E. coli</i>	≤ 0.063	64
	豚	<i>S. Typhimurium</i>	—	≤ 0.063
	豚	<i>Campylobacter</i> spp.	2	16
NFLX	豚	<i>E. coli</i>	<0.06	0.5

	豚	<i>Salmonella</i> spp.	<0.06	1
	豚	<i>Campylobacter</i> spp.	8	32
MBFX	牛	<i>E. coli</i>	<0.06	<0.06
	牛	<i>Campylobacter</i> spp.	<0.06	8
	豚	<i>E. coli</i>	<0.06	0.25
	豚	<i>Salmonella</i> spp.	<0.06	0.5
	豚	<i>Campylobacter</i> spp.	4	8

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

	<i>E. coli</i>		<i>Salmonella</i> spp.		<i>Campylobacter</i> spp.	
	MIC 最小値 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 最高値 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 最小値 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 最高値 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 最小値 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 最高値 ($\mu\text{g/mL}$)
2005	≤ 0.125	≥ 32	≤ 0.125	0.25	≤ 0.125	16
2006	≤ 0.125	≥ 32	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	8
2007	≤ 0.125	8	≤ 0.125	≤ 0.125	≤ 0.125	64
2008	≤ 0.125	16	0.031	1	0.06	16
2009	≤ 0.125	64	≤ 0.125	1	≤ 0.03	16
2010*	≤ 0.03	>4	≤ 0.03	1	0.06	32
2011*	≤ 0.03	8	≤ 0.03	1	0.06	64
2012*	≤ 0.03	8	≤ 0.03	1	≤ 0.03	64
2013*	≤ 0.03	8	≤ 0.03	0.5	0.06	128

* : 2010 年以降は ERFX に代わって CPIX が用いられている。

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

動物用医薬品として使用されているフルオロキノロン系抗菌性物質は前述のとおりであるが、その中で、動物用及びヒト用に共通しているフルオロキノロン系抗菌性物質は OFLX (鶏に使用する製剤が承認されている。) 及び NFLX (豚及び鶏に使用する製剤が承認されている。) である。また、ヒト用抗菌性物質として使用されているレボフロキサシン (LVFX) は OFLX の光学異性体、CPIX は動物用として使用されている ERFX の代謝物であり、構造が非常に類似している (表 18、19)。

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

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

また、フルオロキノロン系抗菌性物質は、「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」(2006 年 4 月 13 日食品安全委

員会決定(2014年3月改正)。以下、「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。)において、ある特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である又は代替薬がほとんどないという理由から、「I：きわめて高度に重要」とランク付けされている。(参照 27)

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

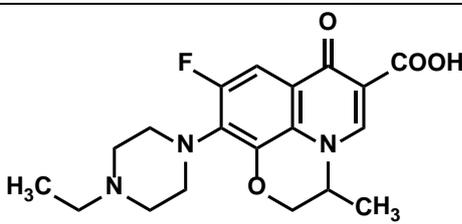
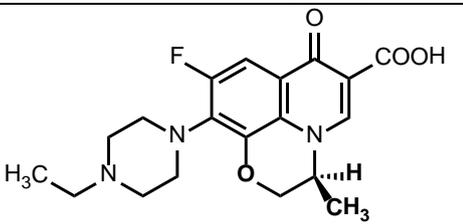
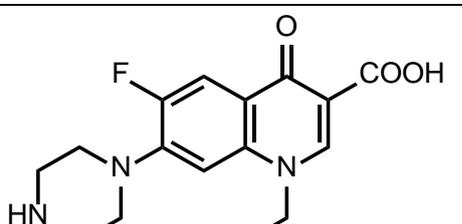
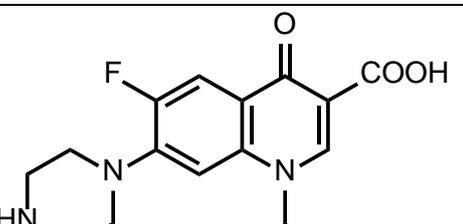
一般名	オフロキサシン (OFLX)	レボフロキサシン (LVFX)
構造式		
分子式	$C_{18}H_{20}FN_3O_4$	$C_{18}H_{20}FN_3O_4$
概要	動物用及びヒト用として使用	オフロキサシンの光学異性体
適応症	感染性腸炎、腸チフス、パラチフス 等	感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、炭疽、ブルセラ症、ペスト 等
用法・用量	成人に対して、OFLX として 1 日 300～600 mg を 2～3 回に分割して経口投与する。なお、感染症の種類及び症状により適宜増減する。	成人に対して、LVFX として 1 回 100 mg を 1 日 2～3 回経口投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

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

一般名	ノルフロキサシン (NFLX)	シプロフロキサシン (CPFX)
構造式		
分子式	$C_{16}H_{18}FN_3O_3$	$C_{17}H_{18}FN_3O_3$
概要	動物用及びヒト用として使用	エンロフロキサシンの代謝物
適応症	感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、炭疽 等	感染性腸炎 等
用法・用量	NFLX として、通常、成人 1 回 100～200 mg を 1 日 3～4 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。	CPFX として、通常、成人 1 回 100～200 mg を 1 日 2～3 回経口投与する。なお、感染症の種類及び症状に応じ適宜増減する。

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

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

へのキノロン系抗菌性物質の作用からの保護や薬剤の排出機能に関与していると考えられている。

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

① DNA ジャイレースの変異による耐性

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

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

② トポイソメラーゼIVの変異による耐性

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

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

フルオロキノロン耐性及び低感受性大腸菌について、キノロン耐性決定領域 (Quinolone Resistance Determining Regions : QRDR) と呼ばれる部位の変異の有無について検討した結果、フルオロキノロン耐性菌はいずれも *gyrA* 及び *parC* に変異が認められた。このため、高度耐性化するには *gyrA* 及び *parC* の部位の変異が必要であると確認された。(参照 134)

一方、カンピロバクターは、GyrA の QRDR における一か所の変異で、フルオロキノロン剤耐性を獲得する。このことについては、カンピロバクターが、遺伝子修復酵素を欠いていることとの関連も示されている。これらは、カンピロバクターが、サルモネラや大腸菌に比べて、容易にフルオロキノロン耐性を獲得する要因と考えられている。(参照 135~137)

③ 標的酵素の変異によるキノロン耐性の遺伝学的情報 (参照 28、29)

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

(2) 膜透過性の変化によるキノロン耐性

① 薬剤の取り込み低下による耐性

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

② 薬剤の排出亢進による耐性

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

(3) 伝達性キノロン耐性遺伝子

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

キノロン系抗菌性物質による DNA ジャイレース阻害を抑制しうるタンパク質 *QnrA* (218 アミノ酸) をコードしている遺伝子 (*qnrA*) は伝達性のプラスミド上に存在しており、*QnrA* は、DNA ジャイレース、DNA 鎖、キノロン系抗生物質の 3 者の相互作用を何らかの形でブロックし、キノロン耐性を発現しているものと考えられている。(参照 20、30) *QnrA* は、既知の *McbG* 及び *MfpA* と約 20% の相同性を示し、CPFY による DNA ジャイレース阻害を抑制することが明らかにされている。現在までに、*QnrA* 以外に、*QnrS*、*QnrB*、*QnrC*、*QnrD* などの類似タンパクが発見されている。腸内細菌科細菌は本来キノロン感受性が非常に高く、*QnrA* タンパクなどの産生のみでは临床上耐性とはならないが、標的酵素変異等と相加的に働いた場合、耐性株の出現を助長する可能性がある。(参照 49)

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

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

6. ハザードの特定に係る検討

(1) 感染症病原菌について

ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症として、感染症の予防及び感染症の患

者に対する医療に関する法律（平成 10 年法律第 114 号。以下「感染症法」という。）に基づく一類から五類までの感染症及び国立感染症研究所により主要な腸管感染症（食中毒を含む。）として定義、公表されている感染症のうち、病原体が細菌であり、フルオロキノロン系抗菌性物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症を抽出し、その概要や発生状況等を表 20、21 にまとめた。なお、カンピロバクター感染症及び腸管出血性大腸菌以外の病原性大腸菌による腸管感染症については、フルオロキノロン系抗菌性物質は治療薬として推奨されていないが、国内における食中毒の発生動向を踏まえてハザードの特定に係る検討対象とした。（参照 33、34）（参照 138）

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

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

なお、腸管出血性大腸菌以外の「その他の病原大腸菌」による食中毒については、牛及び豚由来食品を原因とする事例の報告はない。（参照 163、164）

表 20 ハザードの特定に係る検討表（感染症発生動向調査）

類別	疾患名	細菌名	報告数**		代替物質	感染症の概要及び背景
			年	数		
一類	ペスト	<i>Yersinia pestis</i>	2002	0	アミノ配糖体（ストレプトマイシン、ゲンタマイシン）、テトラサイクリン系、クロラムフェニコール	本症の主な伝播ルートはノミやエアロゾル、感染したヒト又は感染動物（げっ歯類）との直接的な接触によるもので、家畜が媒介する例は開発途上国においても非常に稀である。
			2003	0		
			2004	0		
			2005	0		
			2006	0		
			2007	0		
			2008	0		
			2009	0		
			2010	0		
			2011	0		
			2012	0		
			合計	0		
三類	細菌性赤痢	<i>Shigella dysenteriae</i> , <i>S. flexneri</i> , <i>S. boydii</i> , <i>S. sonnei</i>	2002	699	ホスホマイシン	本症の主な感染源はヒトで、患者や保菌者の糞便、それらに汚染された手指、食品、水、ハエ、器物を介して直接又は水系により間接的に感染する。
			2003	473		
			2004	604		
			2005	553		
			2006	490		
			2007	452		
			2008	320		
			2009	181		
			2010	235		
			2011	300		

			2012	214		
			合計	4,521		
三類	腸チフス	<i>S. Typhi</i>	2002	62	第三世代セフ ァロスポリン	本症の起因菌は宿主特異性 があり、感染源はヒトに限 られ、ヒトの糞便で汚染さ れた食物や水が本症を媒介 する。
			2003	63		
			2004	67		
			2005	50		
			2006	72		
			2007	47		
			2008	57		
			2009	29		
			2010	32		
			2011	21		
			2012	36		
			合計	536		
三類	パラチフス	<i>S. Paratyphi A</i>	2002	35	第三世代セフ ァロスポリン	本症の起因菌は宿主特異性 があり、感染源はヒトに限 られ、ヒトの糞便で汚染さ れた食物や水が本症を媒介 する。
			2003	44		
			2004	91		
			2005	20		
			2006	26		
			2007	22		
			2008	27		
			2009	27		
			2010	21		
			2011	23		
			2012	24		
			合計	360		
三類	コレラ	<i>Vibrio cholerae</i> O1 及び O139 のうちコレラ毒 素産生性菌	2002	51	テトラサイク リン系、エリ スロマイシ ン、スルファ メトキサゾー ル・トリメト プリム配合剤	本症は代表的な経口感染症 の1つであるが、最近の日 本では輸入感染症として発 見されることが多い。起因 菌で汚染された水や食物を 摂取することによって感染 するが、日本での報告例は 少なく、輸入魚介類等の汚 染が原因であると考えられ る。
			2003	24		
			2004	86		
			2005	56		
			2006	45		
			2007	13		
			2008	45		
			2009	16		
			2010	11		
			2011	12		
			2012	3		
			合計	362		
三類	腸管出血性 大腸菌感染 症	<i>Enterohemorrhagic E. coli</i>	2002	3,183	ホスホマイシ ン、カナマイ シン	本症はベロ毒素産生性の腸 管出血性大腸菌で汚染され た食物等の経口摂取、すな わち汚染畜水産食品、生肉 又は加熱不十分な食肉から の腸管感染が主体である。 本症はヒトからヒトへの二 次感染も問題となり、重症 かつ公衆衛生上問題となり うる感染症であると考えら れる。
			2003	2,999		
			2004	3,764		
			2005	3,589		
			2006	3,922		
			2007	4,617		
			2008	4,321		
			2009	3,889		
			2010	4,134		
			2011	3,490		
			2012	3,768		
			合計	41,676		
三類	レジオネラ 症	<i>Legionella pneumophila</i>	2002	167	エリスロマイ シン、リファ ンピシン	本症の起因菌は、土壌細菌 として環境等に常在してい る。近年、冷却塔、給湯系、 渦流浴等の水系の人工環境
			2003	146		
			2004	161		
			2005	281		
			2006	519		

			2007	668		にアメーバを宿主として増殖し、エアロゾルの発生する可能性のある温水より空気感染する機会が増加した。
			2008	893		
			2009	717		
			2010	751		
			2011	818		
			2012	899		
			合計	6,020		
四類	ブルセラ症	<i>Brucella abortus</i> , <i>B. suis</i> , <i>B. neotomae</i> , <i>B. ovis</i> , <i>B. canis</i> , <i>B. maris</i>	2002	1	テトラサイクリン系、リファンピシン、アミノグリコシド系、トリモキサゾール	本症は感染動物の乳や乳製品の摂取、感染動物(牛、羊、山羊、豚等)やその死体等との接触によって感染するため、食料のみならず、共同生活者として動物への依存度が強い国や地域において重要である。
			2003	0		
			2004	0		
			2005	2		
			2006	5		
			2007	1		
			2008	4		
			2009	2		
			2010	2		
			2011	2		
			2012	0		
合計	19					
四類	炭疽	<i>Bacillus anthracis</i>	2002	0	ペニシリンG	本症は世界の多くの地域で見られるが、開発途上国や獣医衛生が遅れている国に集中している。ヒト及び動物における炭疽の自然感染は、偶発的に摂取(又は接触)した芽胞が原因であり、起因菌が個体から個体へ直接伝播されることはほとんどない。
			2003	0		
			2004	0		
			2005	0		
			2006	0		
			2007	0		
			2008	0		
			2009	0		
			2010	0		
			2011	0		
			2012	0		
合計	0					
五類	性器クラミジア感染症	<i>Chlamydia trachomatis</i>	2002	43,766	テトラサイクリン系、マクロライド系	本症は日本で最も多い性感染症であるが、主に成人では性行為、新生児では産道感染による。
			2003	41,945		
			2004	38,155		
			2005	35,057		
			2006	32,112		
			2007	29,939		
			2008	28,398		
			2009	26,045		
			2010	26,315		
			2011	25,682		
			2012	24,530		
合計	351,944					
五類	ペニシリン耐性肺炎球菌感染症	ペニシリン耐性 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	2002	6,132	カルバペネム、ペニシリンの大量投与、重症例にはカルバペネム及びグリコペプチド等の併用	本症は呼吸器感染症の中でもペニシリンに耐性を獲得した肺炎球菌(常在細菌)による。
			2003	6,447		
			2004	6,692		
			2005	6,233		
			2006	5,294		
			2007	4,840		
			2008	5,257		
			2009	4,773		
			2010	5,659		
			2011	4,648		
			2012	3,564		
合計	59,539					

※「感染症発生動向調査」における報告数

表 21 ハザードの特定に係る検討表（食中毒統計の患者報告数）

病因物質	報告数*		代替物質	感染症の概要及び背景
サルモネラ属菌	2002	5,833	ホスホマイシン、アンピシリン	本症はサルモネラによるもので、起因菌はフルオロキノロン系抗菌性物質の対象動物である家畜（特に鶏）の腸内常在菌である。
	2003	6,517		
	2004	3,788		
	2005	3,700		
	2006	2,053		
	2007	3,603		
	2008	2,551		
	2009	1,518		
	2010	2,476		
	2011	3,068		
	2012	670		
	2013	861		
	合計	36,638		
ナグビブリオ	2002	30	テトラサイクリン系	本症はコレラ（第三類感染症）の起因菌である <i>V. cholerae</i> の毒素産生型以外によるもので、本菌で汚染された水や魚介類を摂取することによって感染する。
	2003	2		
	2004	0		
	2005	0		
	2006	0		
	2007	1		
	2008	5		
	2009	0		
	2010	0		
	2011	0		
	2012	1		
	2013	446		
	合計	485		
腸管出血性大腸菌（VT産生）	2002	273	ホスホマイシン、カナマイシン	本症はベロ毒素産生性の腸管出血性大腸菌で汚染された食物等の経口摂取、すなわち汚染畜水産食品、生肉又は加熱不十分な食肉からの腸管感染が主体である。本症はヒトからヒトへの二次感染も問題となり、重症かつ公衆衛生上問題となりうる感染症であると考えられる。
	2003	184		
	2004	70		
	2005	105		
	2006	179		
	2007	928		
	2008	115		
	2009	181		
	2010	358		
	2011	714		
	2012	392		
	2013	105		
	合計	3,604		
その他の病原大腸菌	2002	1,368	対症療法のみ ※フルオロキノロン系抗菌性物質は推奨されていない。	腸管出血性大腸菌以外の下痢原性大腸菌（腸管病原性大腸菌、腸管侵入性大腸菌、毒素原性大腸菌、腸管凝集性大腸菌）によるもの。牛及び豚由来食品を原因とする事例の報告はない。
	2003	1,375		
	2004	869		
	2005	1,734		
	2006	902		
	2007	648		
	2008	501		
	2009	160		
	2010	1,048		
	2011	967		

	2012	219		
	2013	1,007		
	合計	10,798		
エルシニア・エンテロコリチカ	2002	8	アミノグリコシド系、ドキシサイクリン	本症の起因菌は腸内細菌科に属しており、主に野生動物の糞便とともに排出された菌を直接又は飲食物を介して経口摂取することで発症する。
	2003	0		
	2004	40		
	2005	0		
	2006	0		
	2007	0		
	2008	0		
	2009	0		
	2010	0		
	2011	0		
	2012	135		
	2013	52		
	合計	235		
腸炎ビブリオ	2002	2,714	ホスホマイシン	本症は感染性胃腸炎（第五類感染症）の起因菌の1つである腸炎ビブリオによるもので、原因となる畜水産食品として判明しているもののほとんどが魚介類及びその加工品、さらに加熱加工したものの汚染した水や器具による二次汚染である。
	2003	1,342		
	2004	2,773		
	2005	2,301		
	2006	1,236		
	2007	1,278		
	2008	168		
	2009	280		
	2010	579		
	2011	87		
	2012	124		
	2013	164		
	合計	13,046		
カンロバクター・ジェジュニ/コリ	2002	2,152	第一選択薬：マクロライド系（エリスロマイシン等）※フルオロキノロン系抗菌性物質は推奨されていない。	本症は日本の代表的な食中毒の原因となるカンピロバクターによるもので、本菌はフルオロキノロン系抗菌性物質の対象動物である家畜（特に牛及び鶏）の腸内常在菌である。
	2003	2,642		
	2004	2,485		
	2005	3,439		
	2006	2,297		
	2007	2,396		
	2008	3,071		
	2009	2,206		
	2010	2,092		
	2011	2,341		
	2012	1,834		
	2013	1,551		
	合計	28,506		

※「食中毒統計（厚生労働省）」における病因物質別食中毒患者報告数

（2）常在菌及びそのフルオロキノロン耐性菌による感染症の検討

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

一般に、それらの菌は健康なヒトにおいては、牛及び豚由来の食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられる。

フルオロキノロン耐性を獲得した常在菌の悪影響としては、静脈留置針確保の患者や術後患者、免疫機能が低下した患者等の易感染者から易感染者への食品を介さない

院内感染等が考えられる。

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

7. ハザードの特定

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

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

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

以上のことから、リスク評価すべきハザードとして、牛及び豚に対してフルオロキノロン系抗菌性物質を使用することにより薬剤耐性が選択された腸管出血性大腸菌⁴、サルモネラ及びカンピロバクターを特定した。

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

⁴ 本評価書において「腸管出血性大腸菌」とは、「ベロ毒素（Verotoxin, VT）を産生する腸管出血性大腸菌」を指す。また、本評価書において、単に「大腸菌」とした場合、特段の記載がない限り、薬剤感受性の指標細菌（動物用抗菌性物質の評価において薬剤感受性の指標に広く用いられている細菌。動物の腸管に生息し、フードチェーンによってヒトに伝播される可能性はあるが、通常、ヒトの食品由来感染症を起こさない細菌。（参照 1））としての大腸菌を指すものとする。

1. 畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況

(1) フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用前後における耐性の状況

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

2008～2009 年に国内で分離された豚胸膜肺炎由来野外分離 *A. pleuropneumoniae* 2 型（52 株）の MIC 範囲は $\leq 0.13 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ と報告されている。（参照 103）

表 22 ERFX 製剤の市販前後における牛由来菌株の薬剤感受性

菌種	調査時期 (菌株数)	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	耐性株数 (%)
<i>E. coli</i>	市販前 (208)	0.006～1.56	0.049	0.78	0 (0.0)
	市販前 (61)	0.025～>1.56	0.05	0.8	2 (3.3)
	市販前 (27)	$\leq 0.04 \sim 1.56$	0.09	0.78	0 (0.0)
	市販前 (81)	0.05～25	0.1	0.78	6 (7.4)
	市販前 (42)	$\leq 0.025 \sim 1.56$	≤ 0.025	0.39	0 (0.0)
	市販前 (20)	0.05～0.2	0.05	0.2	0 (0.0)
	市販前 (111)	$\leq 0.025 \sim 3.13$	≤ 0.025	0.39	0 (0.0)
	市販前 (88)	$\leq 0.1 \sim 3.13$	0.39	3.13	0 (0.0)
	市販後 (20)	$\leq 0.025 \sim 6.25$	0.025	3.13	1 (5.0)
	市販後 (30)	0.025～12.5	0.05	0.78	1 (3.3)
	市販後 (25)	0.025～>50	0.05	25	4 (16.0)
	市販後 (25)	$\leq 0.0125 \sim >50$	0.025	25	4 (16.0)
	市販後 (20)	$\leq 0.0125 \sim 3.13$	0.05	0.05	0 (0.0)
	市販後 (24)	$\leq 0.0125 \sim 12.5$	0.025	1.56	2 (8.3)
	市販後 (61)	$\leq 0.0125 \sim 50$	0.025	3.13	4 (6.6)
	市販後 (47)	$\leq 0.0125 \sim 25$	0.025	0.39	4 (8.5)
市販後 (24)	0.025～0.78	0.025	0.2	0 (0.0)	
<i>P. multocida</i>	市販前 (24)	$\leq 0.04 \sim 3.12$	0.09	0.78	0 (0.0)
	市販前 (17)	$\leq 0.0125 \sim 0.025$	≤ 0.0125	0.025	0 (0.0)
	市販前 (48)	$\leq 0.0125 \sim 0.05$	≤ 0.025	≤ 0.025	0 (0.0)
	市販前 (15)	0.05～0.2	0.2	0.2	0 (0.0)
	市販前 (20)	≤ 0.0125	≤ 0.025	≤ 0.025	0 (0.0)
	市販後 (20)	$\leq 0.0125 \sim 0.1$	0.025	0.05	0 (0.0)
	市販後 (20)	$\leq 0.0125 \sim 0.05$	0.025	0.025	0 (0.0)
	市販後 (20)	$\leq 0.0125 \sim 0.2$	0.025	0.1	0 (0.0)
	市販後 (20)	$\leq 0.0125 \sim 0.1$	0.05	0.1	0 (0.0)
	市販後 (20)	$\leq 0.0125 \sim 0.1$	0.025	0.1	0 (0.0)
	市販後 (38)	$\leq 0.0125 \sim 0.05$	≤ 0.0125	0.05	0 (0.0)
	市販後 (10)	$\leq 0.0125 \sim 0.2$	0.1	0.2	0 (0.0)
	市販後 (20)	$\leq 0.0125 \sim 0.39$	0.05	0.2	0 (0.0)

※単位：μg/mL

※耐性株は 6.25 μg/mL 以上の MIC を示した場合とした。

※*E. coli* の菌株は、市販前については 1984～1990 年、市販後については 1992～1997 年に全国各地で分離した。

※*P. multocida* の菌株は、市販前については 1986～1990 年、市販後については 1992～1997 年に全国各地で分離した。

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

菌種	項目	調査時期	OBFX	ERFX
<i>A. pleuropneumoniae</i>	MIC 範囲	市販前	≤0.0125～0.05	≤0.0125～0.05
		市販後	≤0.0125～0.2	≤0.0125～0.2
	MIC ₅₀	市販前	0.025	0.025
		市販後	≤0.0125	≤0.0125
	MIC ₉₀	市販前	0.05	0.05
		市販後	0.05	0.05
<i>P. multocida</i>	MIC 範囲	市販前	≤0.0125～0.05	≤0.0125～0.025
		市販後	≤0.0125～0.2	≤0.0125～0.1
	MIC ₅₀	市販前	0.025	0.0125
		市販後	0.025	≤0.0125
	MIC ₉₀	市販前	0.025	0.025
		市販後	0.05	0.025
<i>M. hyopneumoniae</i>	MIC 範囲	市販前	0.1～0.2	0.05～0.2
		市販後	0.025～0.39	0.0125～0.39
	MIC ₅₀	市販前	0.1	0.05
		市販後	0.1	0.05
	MIC ₉₀	市販前	0.2	0.1
		市販後	0.2	0.1
<i>E. coli</i>	MIC 範囲	市販前	0.05～1.56	—
		市販後	0.025～3.13	—
	MIC ₅₀	市販前	0.1	—
		市販後	0.1	—
	MIC ₉₀	市販前	1.56	—
		市販後	0.2	—

※単位：μg/mL

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

表 24 DFLX 製剤の市販前後における豚由来菌株の薬剤感受性

菌種	項目	調査時期	DFLX	ERFX
<i>A. pleuropneumoniae</i>	MIC 範囲	市販前	0.025～0.39	0.025～0.2
		市販後	0.025～1.56	≤0.006～0.78
	MIC ₅₀	市販前	0.05	0.025

<i>P. multocida</i>	MIC ₉₀	市販後	0.05	0.025
		市販前	0.05	0.05
	MIC 範囲	市販後	0.39	0.2
		市販前	0.013~0.05	≤0.006~0.025
	MIC ₅₀	市販後	≤0.006~0.78	≤0.006~0.78
		市販前	0.025	0.013
MIC ₉₀	市販前	0.05	0.013	
	市販後	0.05	0.05	

※単位：μg/mL

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

表 25 NFLX 製剤の市販前後における豚由来菌株の薬剤感受性

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

※単位：μg/mL

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

(2) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

JVARM における健康家畜（肥育牛、肥育豚、採卵鶏及び肉用鶏）由来細菌の抗菌性物質感受性調査は、国内の都道府県を同じ細菌について、2007 年までは 4 ブロックにわけて 1 年に 1 ブロックずつ調査を行い、4 年で全国を調査するという体制(1999

年：全国、2000～2003年：第1クール、2004～2007年：第2クール）、2008年からは大腸菌・カンピロバクターについては、2ブロックに分けて2年で全国を調査する体制（2008～2009年：第3クール。2010～2011年：第4クール。2012～2013年：第5クール。2010年からは薬剤感受性試験法がそれまでの寒天平板希釈法から微量液体希釈法に、フルオロキノロン系の試験薬剤がERFXからCPFIXに変更されている。サルモネラについては、健康家畜の調査では分離できる菌株が極めて少数であることから、2008年より国内の病性鑑定材料から当該年度に分離したサルモネラ菌株を積極的に収集し、耐性調査を全国的に実施している。）で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。ERFX又はCPFIXに対する各菌種のMIC分布域及び耐性率等の結果は次のとおりである（表26～29）。（参照23）（参照106）

① 大腸菌⁵

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

なお、1999～2001年に本調査で分離された腸管出血性大腸菌（牛由来65菌株、豚由来25菌株）における調査では、ERFX又はOFLXに対する薬剤耐性（ブレイクポイント3.13 µg/mL）は認められなかったと報告されている。（参照40）（参照106）また、2007～2008年に健康家畜（肉用牛）から分離された腸管出血性大腸菌（O157 241菌株、O26 11菌株）における調査では、ERFXに対する薬剤耐性（ブレイクポイント2 µg/mL）は認められなかったと報告されている。（参照139）

表 26 大腸菌における ERFX 又は CPFIX 耐性の状況

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

⁵ JVARM では、薬剤耐性モニタリング調査の指標細菌としての大腸菌の薬剤耐性調査を実施している。

2012*	442	0.9	≤0.03	8	4	299	1.0	143	0.7
2013*	372	0.3	≤0.03	8	4	240	0	132	0.8

*：2010年以降はERFXに代わってCPFXが用いられている。

② サルモネラ

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

表 27 サルモネラにおけるERFX又はCPFX耐性の状況

	牛及び豚由来合計			
	調査菌株数	MIC 最小値 (µg/mL)	MIC 最高値 (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
1999	11	≤0.05	0.1	0.1
2000	48	≤0.125	0.5	0.25
2001	8	≤0.125	≤0.125	≤0.125
2002	4	≤0.125	≤0.125	≤0.125
2003	4	≤0.125	≤0.125	≤0.125
2004	8	≤0.125	≤0.125	≤0.125
2005	6	≤0.125	0.25	0.25
2006	9	≤0.125	≤0.125	≤0.125
2007	7	≤0.125	≤0.125	≤0.125
2008	165	0.031	1	0.25
2009*	106	≤0.125	1	≤0.125
2010*	153	≤0.03	1	0.06
2011*	113	≤0.03	1	0.125
2012*	167	≤0.03	1	0.25
2013*	116	≤0.03	0.5	≤0.03

*：2008年以降は病性鑑定材料分離株を対象にした調査での値である。

③ カンピロバクター

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

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

豚由来 *C. coli* の耐性率は、1999～2008年では21.3～56.3%の範囲で変動しており、異なる調査地域におけるデータの比較ではあるが、調査を開始した1999年の21.3%と2007年の56.3%のデータ間にはのみ統計学的に有意な差が認められた(表

34)。また、1999年、第1クール（2000年～2003年）及び第2クール（2004年～2007年）の全国データの比較では、1999年と第2クール間及び第1クールと第2クール間で統計学的に有意な差が認められた。第2クール以降では、2011年における耐性率が例年に比べて上昇しているため、第2クールと第4クールの耐性率に統計学的な有意差が認められたが、第2クールと第3クール及び第5クール間で統計学的に有意な差は認められなかった（表29）。

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

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

* : 2010年以降は EFRX に代わって CPFY が用いられている。

** : 第2クールの耐性率と比較して有意差あり ($p < 0.01$)。

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

年	<i>C. jejuni</i>			<i>C. coli</i>				
	調査菌株数 (株)	耐性率 (%)	ブレイクポイント (µg/mL)	調査菌株数 (株)	耐性率 (%)	調査菌株数 (株)	耐性率 (%)	
1999	3	33.3	1.56	47	21.3	(全国)	47	21.3
2000	1	0	1.56	98	24.5	(第1クール)	289	27.7
2001	0	-	2	68	23.5			
2002	2	100	2	37	24.3			
2003	0	-	2	86	34.9			
2004	0	-	2	72	26.4			
2005	2	100	2	49	30.6	(第2クール)	213	37.6
2006	0	-	2	28	35.7			
2007	0	-	2	64	56.3			
2008	0	-	2	42	40.5	(第3クール)	104	45.2
2009	0	-	2	62	48.4			

2010*	0	-	4	62	43.5	(第4 クール)	107	55.1**
2011*	1	100	4	45	71.1			
2012*	2	100	4	58	25.9	(第5 クール)	100	33
2013*	2	0	4	42	42.9			

*：2010年以降はERFXに代わってCPFXが用いられている。

**：第2クールの耐性率と比較して有意差あり ($p<0.01$)。

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

フルオロキノロン系抗菌性物質製剤を使用した施設において対象動物から分離した菌に関する薬剤感受性調査の実施及びその結果についての報告が承認取得者に義務付けられている(表30~35)。(参照41)今回新たに、ERFXを使用した施設において、2007、2009及び2011年に牛及び豚から分離した菌に関する薬剤感受性調査の報告が提出された。(参照107~109)

① 大腸菌

ERFXに対する薬剤耐性菌が牛及び豚ともに検出されており、2003年及び2005年の耐性率は0.0~6.4%の範囲で、JVARMの調査結果とほぼ同等であった。他のフルオロキノロン系抗菌性物質(OBFX、DFLX、DNFX、NFLX)に対しても、感受性が低下していると考えられる菌株が検出された。2007、2009及び2011年にERFXを使用した農場から牛及び豚由来 *E. coli* の耐性率は、0~24.4%の範囲だった(表30、31)。

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

成分名	畜種	投与経路	項目	2003年	2005年	2007年	2009年	2011年
ERFX	牛	強制経口	農場数	23	51	89	50	54
			検体数	25	51	89	50	54
			菌株数	49	86	151	97	95
			MIC範囲	≦0.06~1	≦0.06~1	≦0.06~>128	≦0.06~0.5	≦0.06~64
			MIC ₅₀	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06
			MIC ₉₀	≦0.06	0.25	16	≦0.06	2
			耐性率(%)	0	1.2	10.6	0	12.6
ERFX	牛	注射	農場数	56	64	131	89	56
			検体数	56	64	131	89	56
			菌株数	112	109	220	162	101
			MIC範囲	≦0.06~128	≦0.06~128	≦0.06~128	≦0.06~64	≦0.06~64
			MIC ₅₀	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06
			MIC ₉₀	≦0.06	0.5	16	≦0.06	2
			耐性率(%)	3.6	6.4	12.7	1.9	11.9
ERFX	豚	注射	農場数	29	48	54	42	47

			検体数	34	48	54	42	47
			菌株数	67	83	92	77	78
			MIC 範囲	≤0.06	≤0.06~ 64	≤0.06~ 64	≤0.06~ 16	≤0.06~ 32
			MIC ₅₀	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.5
			MIC ₉₀	≤0.06	0.25	0.5	0.5	16
			耐性率(%)	0	2.4	4.3	3.9	24.4
DFLX	豚	飲水	農場数	2	2			
			検体数	60	65			
			菌株数	116	112			
			MIC 範囲	≤0.06~ >128	0.125~> 128			
			MIC ₅₀	4	4			
			MIC ₉₀	>128	>128			
NFLX	豚	混餌	農場数	128	10			
			検体数	674	152			
			菌株数	481	69			
			MIC 範囲	—	<0.06~ 64			
			MIC ₅₀	<0.06	<0.06			
			MIC ₉₀	—	16			

※単位：μg/mL

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

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

		菌株数	84	66
		MIC 範囲	≤0.063~128	≤0.063~32
		MIC ₅₀	≤0.063	≤0.063
		MIC ₉₀	64	16

※単位：μg/mL

② サルモネラ

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

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

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

※単位：μg/mL

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

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

※単位：μg/mL

③ カンピロバクター

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

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

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

成分名	畜種	投与経路	項目	2003年	2005年	2007年	2009年	2011年
ERFX	牛	強制経口	農場数	23	51	89	50	54
			検体数	25	51	89	50	54
			菌株数	10	4	9	16	5
			MIC 範囲	≤0.06~ 2	≤0.06~ 8	≤0.06~ 32	≤0.06~ 16	≤0.06~ 16
			MIC ₅₀	0.5	≤0.06	≤0.5	≤0.06~ 8 ¹⁾	≤0.06 ³⁾
			MIC ₉₀	2	8	32	≤0.06~ 16 ¹⁾	16 ³⁾
			耐性率 (%)	20	50	7.4	0~75 ¹⁾	0~25 ³⁾
ERFX	牛	注射	農場数	56	64	131	89	56
			検体数	56	64	131	89	56
			菌株数	24	10	18	16	8
			MIC 範囲	≤0.06~ 16	≤0.06~ 8	≤0.06~ 32	≤0.06~ 16	≤0.06~ 128
			MIC ₅₀	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06~ 8 ¹⁾	≤0.06 ³⁾
			MIC ₉₀	16	4	32	≤0.06~ 16 ¹⁾	16 ³⁾
			耐性率 (%)	25	30	27.8	0~80 ¹⁾	16.7~ 100 ²⁾
ERFX	豚	注射	農場数	29	48	54	42	47
			検体数	34	48	54	42	47
			菌株数	26	7	25	8	20
			MIC 範囲	≤0.06	≤0.06~ 2	≤0.06~ 64	≤0.06~ 32	≤0.06~ 64
			MIC ₅₀	≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06~ 8 ¹⁾	≤0.06~ 32 ¹⁾
			MIC ₉₀	≤0.06	2	32	≤0.06~ 32 ¹⁾	≤0.5~ 64 ¹⁾
			耐性率 (%)	—	—	24	0~66.7 ¹⁾	0~100 ¹⁾
NFLX	豚	混餌	農場数	128	10			
			検体数	674	152			
			菌株数	452	67			
			MIC 範囲	<0.06~ 128	0.12~64			
			MIC ₅₀	8	4			
			MIC ₉₀	32	16			

※MICの単位：μg/mL

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

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

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

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

成分名	畜種	投与経路	項目	2004年	2006年
OBFX	豚	注射	農場数	—	6
			検体数	—	60
			菌株数	—	57
			MIC 範囲	—	≤0.06~32
			MIC ₅₀	—	0.25
			MIC ₉₀	—	16
DNFX	牛	注射	農場数	6	6
			検体数	47	40
			菌株数	8	2
			MIC 範囲	0.5~16	32
			MIC ₅₀	4	—
			MIC ₉₀	16	32
DNFX	豚	注射	農場数	6	9
			検体数	47	36
			菌株数	8	10
			MIC 範囲	2~16	1~128
			MIC ₅₀	2	64
			MIC ₉₀	16	128

※単位：μg/mL

(4) 家畜分野におけるフルオロキノロン耐性に関するその他の知見

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

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

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

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

菌種	調査時期	OBFX	ERFX
<i>E. coli</i>	投与前	0.05~0.78	0.0125~0.2
	最終投与 6 日後	0.05~3.13	0.0125~0.78

※単位：μg/mL

※投与方法：5 mg/kg 体重を 3 日間飲水投与

※調査菌株数は各区 15 菌株

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

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

※単位：μg/mL

※投与方法：5 mg/kg 体重を 3 日間飲水投与

※調査菌株数は各区 32 菌株

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

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

※単位：μg/mL

※投与方法：3 日間飲水投与

※*E. coli* の調査菌株数は、投与前：15 菌株、最終投与 5 日後：4~5 菌株、最終投与 1 か月後：6 菌株

また、2012 年度に農林水産省で実施したと畜場における健康家畜由来細菌の薬剤耐性菌モニタリングにおける、牛及び豚由来大腸菌及びカンピロバクターの CPFIX に対する耐性率は表 39 に示すとおりである。(参照 140)

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

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

試験薬剤は CPFIX (ブレイクポイントは 4 μg/mL)

フランスでは、2004年に豚へのERFXの経口投与⁶により、投与終了7日後からフルオロキノロン耐性 *C. coli* が選択されるとの報告があった。(参照 164) また、国内では、2014年に承認されている用法・用量でのERFX(筋肉内注射⁷)及びNFLX(経口⁸)の投与により、投与開始3又は4日後から豚の生体内でERFX耐性カンピロバクター⁹が選択されたという報告があった。(参照 141)

スイスでは、2006年に、豚由来 *C. coli* 野外分離株の分子疫学的な解析において、特定の遺伝子型の耐性菌が広まっているのではなく、それぞれの農場で選択圧により耐性を獲得している可能性が示唆されたとの報告があった。(参照 165)

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

(1) フルオロキノロン耐性の獲得の可能性

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

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

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

*C. jejuni*の *in vitro*におけるCPFIXに対する耐性株出現頻度は、CPFIX濃度がMICの5倍濃度(0.625 µg/mL)のとき 1.17×10^{-6} であった。(参照 142: 追加資料 11) また、別の報告では、CPFIX濃度が1 µg/mLの時の *C. jejuni*の基準株、鶏由来株及び牛由来株における耐性菌出現頻度は $4.2 \times 10^{-9} \sim 2.9 \times 10^{-6}$ 、同じ濃度での *C. coli*の鶏由来株及び豚由来株における耐性菌出現頻度は $1.3 \times 10^{-8} \sim 7.0 \times 10^{-3}$ であり、(参照 143) 大腸菌やサルモネラと比較して高い頻度を示す株が認められた。カンピロバクターの耐性獲得頻度を決定づける要素として、薬物排泄ポンプの関与が示されている。排泄ポンプが機能しない株を使用して、*in vitro*での耐性獲得状況を比較したところ、排泄ポンプが機能しない株は、フルオロキノロン耐性の出現頻度が1,000分の1に低下していた。また、野外株ではフルオロキノロンの暴露の濃度による変異頻度の変動が小さかったが、ポンプが機能しない株では、暴露の濃度が高くなると変異頻度が1,000分の1から10,000分の1に低下していた。(参照 142)

⁶ 5週齢、15 mg/頭/日、5日間

⁷ 18日齢、5 mg/kg 体重/日、5日間

⁸ 18日齢、5 mg/kg 体重/日、5日間

⁹ 菌種不明

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

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

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

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

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

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

qnr 遺伝子を持たない系統のフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC₉₀ (CPFEX : 0.008 µg/mL、LVFX : 0.015 µg/mL) は、*qnr* 遺伝子を持つことにより、CPFEX 及び LVFX ではともに約 30 倍 (調査したフルオロキノロン系抗菌性物質全体では約 16~125 倍) に上昇すると報告されている。(参照 30)

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

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

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

qepA 遺伝子を持たない系統のフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC (ERFX 及び NFLX : 0.03 µg/mL) は、*qepA* 遺伝子を持つことにより、約 1~32 倍に上昇すると報告されている。(参照 48)

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

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

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

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

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

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

3. フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況

2012 年のフルオロキノロン系抗菌性物質の推定原体販売量は、牛用が年間 777 kg、豚用が 1,399 kg、鶏用が 2,410 kg であり、牛及び豚用が全体の 47% を占めている。(参照 104)

JVARM で、農場での動物用抗菌性物質の使用状況の調査が行われているが、フルオロキノロン系抗菌性物質が使用されている農場の割合は、肥育牛 1.48%、肥育豚 2.04%、肉用鶏 3.08% であった (2004 年~2007 年)。(参照 144)

V. 暴露評価に関する知見

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

1. 牛及び豚由来食品の消費量

牛及び豚由来食品の「年間 1 人当たり消費量 (kg)」は表 40 のとおりであり、牛肉及び牛乳・乳製品は、2000 年をピークにやや減少傾向にあるが、豚肉は 2000 年以降ほぼ横ばい傾向である。(参照 54) (参照 145)

表 40 牛及び豚由来食品の年間 1 人当たり消費量（純食料ベース）

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

2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性

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

(1) 腸管出血性大腸菌

① 抵抗性、生残性及び増殖性

熱に対する抵抗性では、リン酸緩衝液中における D 値¹⁰は 62.8℃で 24 秒、牛ひき肉中（脂肪 20%）における D 値は、50℃で 92.67 分、55℃で 19.26 分であった。
（参照 55）

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

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

乾燥に対する抵抗性では、水分活性 0.34～0.68、塩分濃度 0.5～3.0%の条件下で、5℃に保存した牛肉粉中の本菌は 8 週間後まで生存が確認されている。（参照 55）

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

¹⁰ 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）。

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

② 生存能力及び分布状況等

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

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

(2) サルモネラ

① 抵抗性、生残性及び増殖性

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

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

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

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

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

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

② 生存能力及び分布状況等

本菌は種々の環境条件に対して抵抗性があり、自然環境下ではあらゆる場所に生息し、大腸菌等の腸内細菌科細菌が死滅する乾燥条件下でも長期間生存できる。(参照 61)

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

(3) カンピロバクター

① 抵抗性、生残性及び増殖性

発育温度域は 31～46℃で、30℃以下では増殖できないが、低温で保存した食品中では、長期間生存することができる。(参照 62～64) また、環境中では生きているが人工培地で培養できない、いわゆる VBNC (Viable But Non Culturable) と呼ばれる状態となる。(参照 63)

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

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

本菌がと体の加工及び肉の流通の過程で遭遇する環境条件の下では生存できないとの報告が多く存在する。それらの報告では、カンピロバクターが酸素に対して感受性があることも示している。カンピロバクターは牛肉の加工中に遭遇する処理、例えば、強制空気による乾燥、冷却及び凍結に対しても感受性があり、(参照 63、66) (参照 146、147～150) 牛肉の一般的な流通形態での長期保存においては、温度等の条件や菌株によって菌数が減少すると報告されている。(参照 151～153) 一方、菌数の減少は認められないという報告もあった。(参照 154)

② 生存能力及び分布状況等

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

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

3. 家畜及び畜産食品が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路

牛、豚及び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 41 及び 43 のとおりで、とさつ・加工から調理等までの詳細な過程の一例は表 42 のとおりである。

農場では、家畜伝染病予防法 (昭和 26 年法律第 166 号) に基づく飼養衛生管理基準により、家畜の伝染性疾病の予防が図られるとともに、家畜生産段階における HACCP の考え方が取り入れられ、家畜の生産段階における衛生管理ガイドラインにより、病原大腸菌 O157 やサルモネラの汚染防止対策が講じられている。(参照 67)

また、と畜場では、平成 8 年に改正されたと畜場法施行規則 (昭和 28 年 9 月 28 日厚生省令第 44 号) において、HACCP の考え方を導入したと畜場における食肉の取扱いの規定が盛り込まれ、平成 9 年に改正された同法施行令 (昭和 28 年 8 月 25 日政令第 216 号) において、と畜場の衛生管理基準及び構造設備基準が追加され、食肉処理段階における微生物汚染防止が図られている。なお、2015 年 4 月からと畜場法施行規則が改正され、従来の衛生管理と HACCP による衛生管理のいずれかにより衛生管理が実施

されることとなった。

生食用牛肉については、2011年10月に、食品衛生法に基づく規格基準が策定され、肉塊の表面から深さ1cm以上の部分までを60℃で2分間以上加熱する方法、又はこれと同等以上の効果を有する方法で加熱殺菌を行うことや腸内細菌科菌群が陰性でなければならないこと等が規定された。さらに2012年7月には、牛肝臓の生食用としての販売・提供は禁止された。(参照155、156) また、厚生労働省から評価要請を受けた豚の食肉の生食に係る食品健康影響評価については、2015年2月に食品安全委員会から豚の食肉を生で喫食しないこと、現実的なより高い温度で加熱することが重要であること等を答申した。(参照169)

表 41 牛及び豚が農場から出荷され消費者に至るまでの経路 (一例)

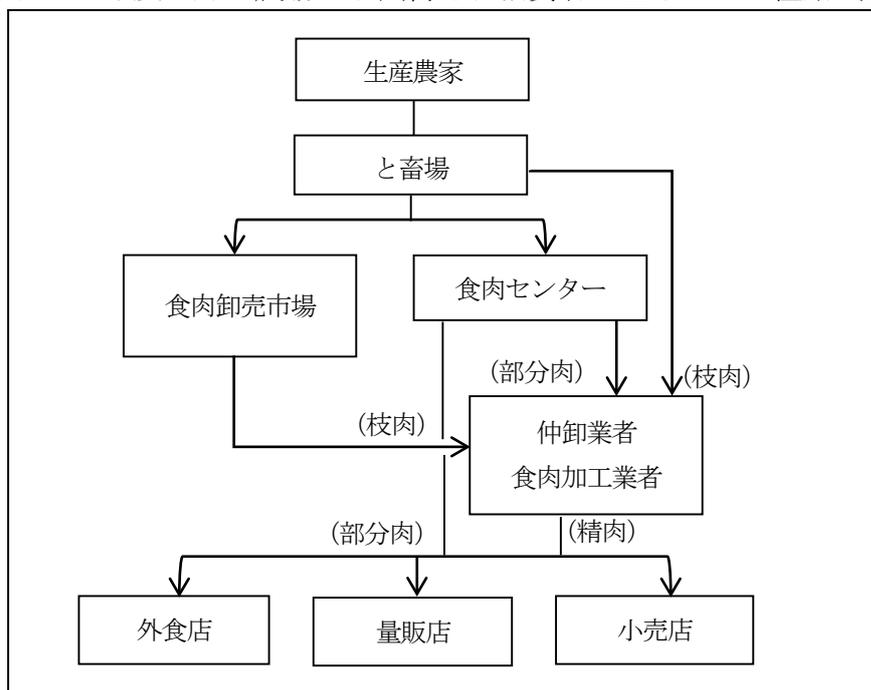
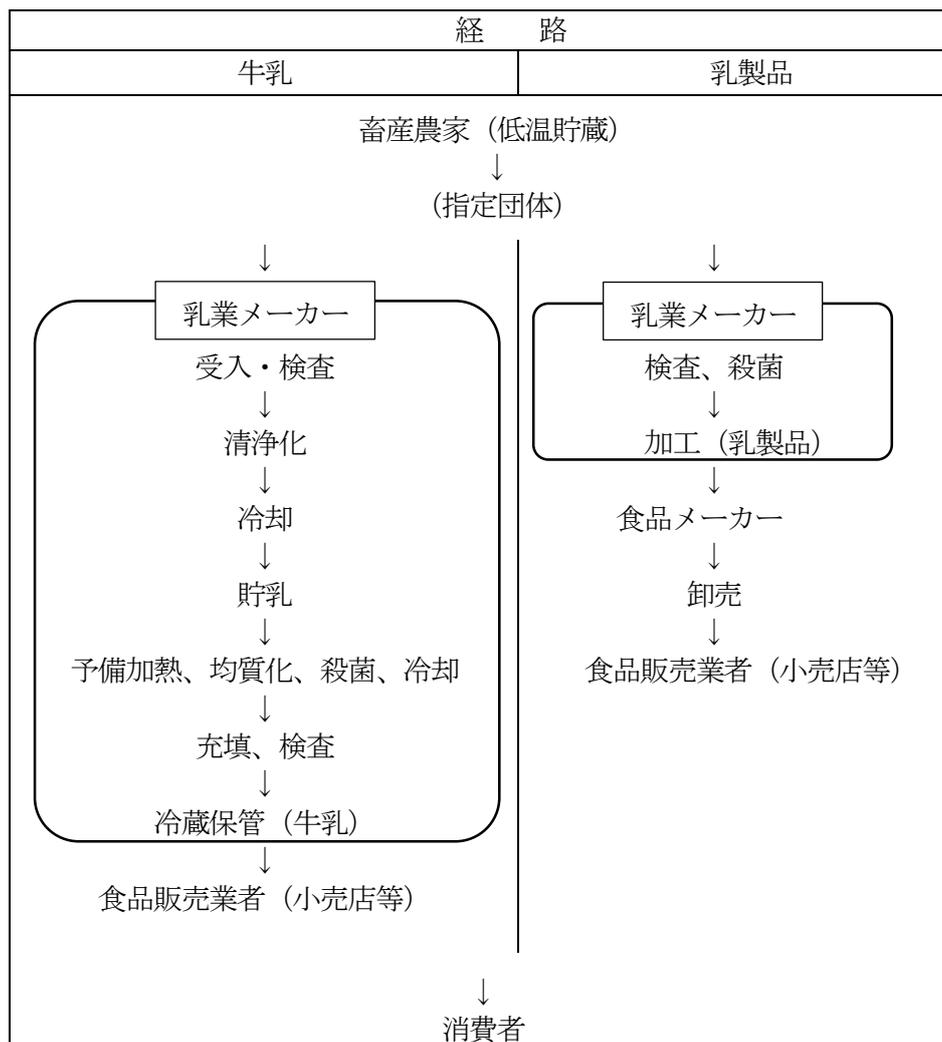


表 42 牛及び豚における主な処理過程（一例）

処理過程	牛	豚
と畜段階	<p>生体受付 ↓ 係留・生体検査 ↓ とさつ ↓← (BSE 検査) 剥皮 ↓ 内臓摘出 ↓ 背割 ↓ 枝肉検査・洗浄 ↓ 冷却保管 ↓ 出荷 (枝肉) ↓</p>	<p>生体受付 ↓ 係留・生体検査 ↓ とさつ ↓ 内臓摘出 ↓ 剥皮 ↓ 背割 ↓ 枝肉検査・洗浄 ↓ 冷却保管 ↓ 出荷 (枝肉) ↓</p>
部分肉加工段階	<p>仕入 ↓ 大分割・整形・袋詰・真空包装 ↓ 保管 ↓ 出荷 (部分肉) ↓</p>	
卸売・精肉処理及び小売段階	<p>仕入 ↓ 精肉処理・パック包装・対面販売 ↓ 消費者</p>	

表 43 生乳が農場から出荷され消費者に至るまでの経路（一例）



4. ハザードとなりうる当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染

（1）牛及び豚由来食品がハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性

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

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

（2）ハザードとなりうる当該細菌による市販の牛及び豚由来食品の汚染状況

市販の牛及び豚由来食品の細菌による汚染状況が調査されている（表 44、45）。内

臓肉以外の食肉については、腸管出血性大腸菌 O157 の陽性率はほぼ 0.0%、O157 以外の腸管出血性大腸菌¹¹の陽性率も数%と少なかったが、内臓肉の陽性率は調査数が少ないものの、内臓肉以外よりもやや高い調査結果がみられた。また、サルモネラの陽性率は数%程度、カンピロバクター・ジェジュニ/コリの陽性率は調査数が少ないが 0.0%であった。したがって、当該細菌による牛及び豚由来食品の汚染は概ね小さいものと考えられた。(参照 68) (参照 110、111)

表 44 市販されている牛肉及び豚肉における細菌検出状況 (厚生労働省とりまとめ)

菌種	由来	陽性率	検体数	調査年次	備考
腸管出血性大腸菌 (O157)	牛ひき肉	0.0%	244	2000	<i>E. coli</i> 陽性率 53.7%
		0.0%	305	2001	<i>E. coli</i> 陽性率 57.4%
		0.0%	201	2002	<i>E. coli</i> 陽性率 55.2%
		0.0%	172	2003	<i>E. coli</i> 陽性率 56.4%
		0.0%	188	2004	<i>E. coli</i> 陽性率 58.5%
		0.0%	165	2005	<i>E. coli</i> 陽性率 53.9%
		0.0%	127	2006	<i>E. coli</i> 陽性率 58.3%
		0.0%	146	2007	<i>E. coli</i> 陽性率 64.4%
		0.0%	137	2008	<i>E. coli</i> 陽性率 64.2%
		0.0%	114	2009	<i>E. coli</i> 陽性率 61.4%
		0.9%	115	2010	<i>E. coli</i> 陽性率 60.9%
		0.0%	102	2011	<i>E. coli</i> 陽性率 65.7%
		0.0%	99	2012	<i>E. coli</i> 陽性率 58.6%
	0.0%	55	2013	<i>E. coli</i> 陽性率 70.0% (検体数 10)	
	豚ひき肉	0.0%	149	2000	<i>E. coli</i> 陽性率 69.1%
		0.0%	138	2001	<i>E. coli</i> 陽性率 58.7%
		0.0%	130	2002	<i>E. coli</i> 陽性率 69.2%
		0.0%	170	2003	<i>E. coli</i> 陽性率 66.5%
		0.0%	148	2004	<i>E. coli</i> 陽性率 77.0%
		0.5%	194	2005	<i>E. coli</i> 陽性率 71.6%
		0.0%	167	2006	<i>E. coli</i> 陽性率 73.7%
		0.0%	190	2007	<i>E. coli</i> 陽性率 63.2%
		0.0%	177	2008	<i>E. coli</i> 陽性率 78.5%
		0.0%	165	2009	<i>E. coli</i> 陽性率 70.3%
0.0%		174	2010	<i>E. coli</i> 陽性率 71.3%	
0.0%	144	2011	<i>E. coli</i> 陽性率 68.7%		

¹¹ 「食中毒菌汚染実態調査」では、腸管出血性大腸菌のうち、O157、O26 及び O111 について検査を実施。

		0.0%	136	2012	<i>E. coli</i> 陽性率 69.1%	
		0.0%	119	2013	<i>E. coli</i> 陽性率 66.7% (検体数 15)	
サルモネラ 属菌	牛ひき肉	2.5%	244	2000		
		2.0%	305	2001		
		0.5%	201	2002		
		0.0%	172	2003		
		1.1%	188	2004		
		1.8%	165	2005		
		1.6%	127	2006		
		1.4%	146	2007		
		2.2%	137	2008		
		0.9%	114	2009		
		0.0%	115	2010		
		2.9%	102	2011		
		1.0%	99	2012		
		1.8%	55	2013		
		豚ひき肉	2.0%	149	2000	
			5.1%	138	2001	
			4.6%	130	2002	
			0.6%	170	2003	
			3.4%	148	2004	
			4.6%	194	2005	
			2.4%	167	2006	
			4.7%	190	2007	
			3.9%	177	2008	
			3.0%	165	2009	
			1.7%	174	2010	
			1.4%	144	2011	
	2.9%	136	2012			
	4.2%	119	2013			

表 45 市販されている牛肉及び豚肉における細菌検出状況（その他の文献）

菌種	由来	陽性率	検体数	調査年次	備考	参考文献
腸管出血性 大腸菌 (O157)	牛枝肉	0.06%	4,810	1994	O157 以外陽性率 0.1%	参照 55
	牛枝肉	0.3%	2,534	1996	O157 以外陽性率 0.0%	参照 55
	牛枝肉	0%	140	2008~2009		参照 112

	牛肉（国産）	0.0%	196	1996	O157 以外陽性率 2.0%	参照 55
	牛肉	0.0%	42	1997	O157 以外陽性率 2.4%	参照 55
	牛肉	0.7%	134	1998～2005	大腸菌陽性率 47.0%	参照 69
	牛肉	0%	171	2005～2008		参照 113
	牛肉	2.2%	46	2006～2007		参照 112
	牛肉	0%	4	2011		参照 114
	牛ひき肉	0%	575	2005～2008		参照 113
	牛ひき肉	0%	7	2006～2007		参照 112
	牛内臓肉	7.5%	201	2000～2004	*1	参照 70
	牛内臓肉	4.9%	41	1997	O157 以外陽性率 4.9%	参照 55
	豚肉（国産）	0.0%	30	1996	O157 以外陽性率 0.0%	参照 55
	豚肉	0.0%	183	1998～2005	大腸菌陽性率 56.3%	参照 69
	豚内臓肉	0.0%	12	1997	O157 以外陽性率 8.3%	参照 55
	牛肉・豚肉	0.0%	40	1998～2005	大腸菌陽性率 50.0%	参照 69
	牛肉・豚肉	0.0%	95	1997～2000		参照 59
	牛肉・豚肉	16.7%	6	2006～2007		参照 112
サルモネラ	牛肉（国産）	0.0%	22	1999～2001		参照 71
	牛肉	0.0%	134	1998～2005		参照 69
	牛肉	0%	171	2005～2008		参照 113
	牛肉	0%	26	2006*2		参照 115
	牛肉	0%	14	2006		参照 116
	牛肉	0%	14	2007		参照 117
	牛肉	0%	15	2008		参照 118
	牛肉	0%	13	2009		参照 119
	牛肉	0%	15	2010～2011		参照 120
	牛肉	0%	15	2011		参照 121
	牛肉ドリップ	0%	21	2008～2009		参照 122
	牛ひき肉	0.0%	50	2001		参照 72
	牛ひき肉	1.8%	575	2005～2008		参照 123
	牛内臓肉	0%	3	2006*2		参照 115
	豚枝肉	0.0%	120	2008～2009		参照 123
	豚肉（国産）	0.0%	15	1999～2001		参照 71
	豚肉	2.2%	183	1998～2005		参照 69
	豚肉	0.0%	25	2006*2		参照 115
	豚肉	0.0%	15	2006		参照 116
	豚肉	0.0%	16	2007		参照 117

	豚肉	0.0%	15	2008	参照 118
	豚肉	0.0%	15	2009	参照 119
	豚肉	0.0%	20	2010～2011	参照 120
	豚肉	5.0%	20	2011	参照 121
	豚肉ドリップ	0.0%	21	2008～2009	参照 122
	豚ひき肉	0.0%	50	2001	参照 72
	豚内臓肉	0.0%	16	2006*2	参照 115
	牛肉・豚肉	0.0%	40	1998～2005	参照 69
カンピロバクター	牛肉	0.0%	25	2006*2	参照 115
	牛肉	0.0%	14	2006	参照 116
	牛肉	0.0%	50	2007～2008	参照 113
	牛肉	0.0%	14	2007	参照 117
	牛肉	0.0%	15	2008	参照 118
	牛肉	0.0%	13	2009	参照 119
	牛肉	0.0%	15	2010～2011	参照 120
	牛肉	0.0%	15	2011	参照 121
	牛肉ドリップ	0.0%	21	2008～2009	参照 119
	牛内臓肉	0.0%	3	2006*2	参照 115
	牛ひき肉	0.0%	50	2001	参照 72
	牛ひき肉	0.3%	283	2007～2008	参照 113
	豚肉	0.0%	24	2006*2	参照 115
	豚肉	0.0%	15	2006	参照 116
	豚肉	0.0%	16	2007	参照 117
	豚肉	0.0%	28	2008	参照 113
	豚肉	0.0%	15	2008	参照 118
	豚肉	0.0%	15	2009	参照 119
	豚肉	0.0%	20	2010～2011	参照 120
	豚肉	0.0%	20	2011	参照 121
	豚肉ドリップ	0.0%	21	2008～2009	参照 122
	豚内臓肉	0.0%	16	2006*2	参照 115
	豚ひき肉	0.0%	50	2001	参照 72
	豚ひき肉	0.3%	367	2005～2008	参照 113
	牛乳	0.0%	14	1995～1999	参照 73

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

*2：調査結果の公表年次

(3) 市販の国産牛肉及び豚肉から分離した大腸菌の ERFX 耐性の状況

食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」において、2006～2008 年は市販の国産牛肉及び豚肉から検出された大腸菌について、2013 年とは畜場で採取された牛及び豚の肝臓から検出された *C. jejuni* 及び *C. coli* について、ERFX 又は CPFIX に対する薬剤耐性が調査されている。(参照 74～76) (参照 157)

市販の国産牛肉及び豚肉において、分離された大腸菌における ERFX 耐性菌(ブレイクポイント 2 µg/mL) は、牛肉由来 101 株及び豚肉由来 103 株では認められなかった(表 46)。一方で、国内のと畜場で採取された牛及び豚の肝臓から分離された *C. jejuni* 及び *C. coli* においては、CPFIX に対する薬剤耐性菌が認められ、調査株数が多い牛由来 *C. jejuni* 及び豚由来 *C. coli* では 32.3 及び 48.6%、調査株数の少ない牛由来 *C. coli* 及び豚由来 *C. jejuni* では 80.0 及び 66.7%であった(表 47)。(参照 157)

表 46 市販の国産牛肉及び豚肉から分離された大腸菌の ERFX 耐性の状況

対象	調査菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性率 (%)
牛肉 (2006 年)	6	<0.125	<0.125	<0.125	0.0
牛肉 (2007 年)	59	<0.125-1	<0.125	<0.125	0.0
牛肉 (2008 年)	36	<0.125	<0.125	<0.125	0.0
豚肉 (2006 年)	13	<0.125-0.5	<0.125	<0.125	0.0
豚肉 (2007 年)	19	<0.125	<0.125	<0.125	0.0
豚肉 (2008 年)	71	<0.125-2	<0.125	<0.125	2.8

ERFX のブレイクポイント : 2 µg/mL

表 47 と畜場で採取された牛及び豚の肝臓から分離されたカンピロバクターの CPFIX 耐性の状況 (2013 年)

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

CPFIX のブレイクポイント : 4 µg/mL

*1 : 牛肝臓 505 検体中、109 検体がカンピロバクター陽性。

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

VI. 影響評価に関する知見

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

1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病

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

(1) 腸管出血性大腸菌感染症

① 発生原因及び発生状況

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

(参照 55)

腸管出血性大腸菌は感染力が強く、食品安全委員会の「生食用食肉（牛肉）における腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌」に係る食品健康影響評価では、腸管出血性大腸菌による食中毒事例において摂取菌数が判明している事例中、最も低い菌数は2 CFU/ヒトであったとされている。(参照 166、167)

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

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

また、[V. 3.]で述べたとおり生食用牛肉については、規格基準が策定され、また、牛肝臓については生食用としての販売・提供は禁止された。(参照 155、156)

食中毒統計における腸管出血性大腸菌（VT 産生）による食中毒は、2004～2013年の10年間で患者数は約3,100名、死者数は7名と報告されている。また、同期間に、人口動態統計において、死因が腸管出血性大腸菌による腸管感染症となっている死亡者数¹²は52名と報告されている。(参照 138、168)

1990年代初期は集団発生が認められたが、1997年以降は減少し、散発事例はほぼ横ばい状態にある。また、二次感染の多いことが特徴で、発生時期は夏季に多いが、冬季にも発生は認められる。(参照 33、34) (参照 138)

¹² 厚生労働省人口動態統計において、基本死因分類が「A04.3 腸管出血性大腸菌感染症」となっているもの。

② 重篤度

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

（2）サルモネラ感染症

① 発生原因及び発生状況

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

本症の発生には、一般に 10 万～数 100 万個が必要と考えられてきたが、サルモネラ食中毒事例において摂取菌数が判明している事例中、最も低い菌数はチョコレートを原因とした事例の 4.3 MPN¹³/100g であるなど、*S. Enteritidis* を含む数種における感染菌数は極めて少ないことが分かってきており、感染菌数について腸管出血性大腸菌との大きな違いはないとされている。（参照 166）

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

本菌は熱に弱く、また 8 °C 以下の冷蔵保存により効果的に増殖を抑制できるため、調理前の手洗いや食材を十分に加熱する等の一般的な食中毒対策により、感染の予防が可能であると考えられる（参照 81、82）。また、生食用食肉（牛肉）については、[V. 3.]で述べたとおり規格基準が策定された。（参照 155）

食中毒統計におけるサルモネラ属菌による食中毒は、2004～2013 年の 10 年間で患者数は約 24,000 名、死者数は 7 名と報告されている。発生件数、患者数ともに 2000 年以降減少傾向にあり、2013 年にはそれぞれ 2000 年の約 19 %、約 2.7%という状況にある。（参照 138）

また、2004～2013 年の間に、人口動態統計において死因がサルモネラによる腸管感染症となっている死亡者数¹⁴は 67 名と報告されている。（参照 162）

¹³ 一般的に菌数が少ないと思われる検体中の菌数を確率論的に推計する方法で、最確数（Most Probable Number の略）という。検体の階段希釈液を 3 本または 5 本ずつの培地に接種して「陽性」の出現率から菌数を推計する。

¹⁴ 厚生労働省人口動態統計において、基本死因分類が「A02 その他のサルモネラ感染症」となっているもの。当該分類には、細分類として「A02.0 サルモネラ腸炎」、「A02.1 サルモネラ敗血症」、「A02.2 局所的サルモネラ感染症」、「A02.8 その他明示されたサルモネラ感染症」及び「A02.9 サルモネラ感染症、詳細不明」が含まれる。

② 重篤度

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

(3) カンピロバクター感染症

① 発生原因及び発生状況

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

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

C. jejuni は感染力が強く、 8×10^2 CFU で感染が認められたとの報告がある。また、人体投与実験では、*C. jejuni* を 5×10^2 個牛乳に加えて飲んだところ下痢と腹痛を発症したとの一報告もあることから、 10^2 オーダー以下の低い菌量でも発症が認められるものと考えられる。(参照 158～160)

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

本菌は空気、乾燥、熱に弱く、速やかに死滅するため、調理前の手洗いや食材は十分に加熱する等の一般的な食中毒対策に加え、調理器具・器材の洗浄・消毒・乾燥・二次汚染を防ぐ保管、生肉の喫食は避けること等により、感染の予防が可能であると考えられる。(参照 34) また、牛肝臓については、[V. 3.]で述べたとおり、生食用としての販売・提供は禁止された。(参照 156)

本症は、国内において代表的な食中毒であり、食中毒統計におけるカンピロバクター・ジェジュニ/コリによる食中毒は、2004～2013年の10年間で事件数は約4,000件、患者数は24,000名、死者数は0名と報告され、2003年以降2013年現在、細菌性食中毒の病因物質別事件数で第一位となっている。(参照 138)

また、同期間に、人口動態統計において死因がカンピロバクター腸炎による腸管感染症となっている死亡者数¹⁵は2名と報告されている。(参照 162)

近年、学校等の大規模事例が減少し、飲食店等の小規模事例が増加してきたため、患者数は大幅に増減せず推移している。発生時期は5～6月に多く、7～8月はやや減少、9～10月に上昇する傾向となっている。(参照 33、34) (参照 138)

② 重篤度

本症は、汚染された食品の摂取後1～7日で、下痢、腹痛、発熱、嘔吐、頭痛、全身倦怠感、血便等の症状が認められる。下痢は1日4～12回にもおよび、便性は水様性、泥状で膿、粘液、血液が混じることも少なくない。本症の患者の多くは自然治癒し、一部の免疫不全患者を除いて死亡例もなく、予後も良好である場合が多い

¹⁵ 厚生労働省人口動態統計において、基本死因分類「A04.5 カンピロバクター腸炎」となっているもの。

が、合併症として敗血症、肝炎、胆管炎、髄膜炎、関節炎、ギラン・バレー症候群等を起こすことがある。ギラン・バレー症候群は、急激に筋力低下が発症、進行する運動神経障害優位の末梢性多発神経炎である。疫学的データからカンピロバクター感染がギラン・バレー症候群の先行感染症の一つとして考えられているが、その発症機序については未解明の部分がある。疫学的データによれば、*C. jejuni*感染症からギラン・バレー症候群に進展する確率は 1/1,000～1/3,000 と考えられている。(参照 158、161)

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

(1) 腸管出血性大腸菌感染症

① 治療方針及び第一選択薬

「一次、二次医療機関のための腸管出血性大腸菌 (O157 等) 感染症治療の手引き (改訂版)」(平成 9 年厚生省腸管出血性大腸菌感染症の診断治療に関する研究班)では、下痢症に対する対症療法に加え、適切な抗菌薬を使用することとされている。その場合、できるだけ速やかに抗菌薬を投与すること、抗菌薬の使用期間は 3 日間として長期投与は避けること、薬剤耐性菌と判明した場合は直ちに使用を中止し、必要に応じて他剤に変更すること等の注意が示されている。

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

② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

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

(2) サルモネラ感染症

① 治療方針及び第一選択薬

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

本症に対する第一選択薬としては、フルオロキノロン系抗菌性物質、ホスホマイ

シン及びアンピシリンが推奨されている。(参照 34、35、83)

② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

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

ただし、*S. Typhimurium* において、アンピシリン耐性を示す株が少なくない他、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。

(3) カンピロバクター感染症

① 治療方針及び第一選択薬

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

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

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

② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

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

3. ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌の状況等

(1) ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌等の検出状況

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

① 腸管出血性大腸菌等

国内のヒト臨床由来大腸菌におけるフルオロキノロン耐性率の調査では、腸管出血性大腸菌が0.0%、病原性大腸菌が約3.0%、*E. coli*（病原性不明）が10%前後であったという報告がある（表49、50）。

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

② サルモネラ

国内のヒト臨床由来株におけるフルオロキノロン耐性率の調査では、フルオロキノロン耐性は認められていないという報告もあるが（表49、50）、ヒト臨床由来のサルモネラにおいてフルオロキノロン耐性菌が分離されたとの報告もある。（参照44、85、86）

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

③ カンピロバクター

国内のヒト臨床由来 *C. jejuni* における調査では、フルオロキノロン耐性率は10～40%程度であったという報告が多い（表48、49）。

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

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

菌種	薬剤名	耐性率	調査株数	調査年次	参考文献
腸管出血性大腸菌 (O157)	ERFX	0.0%	52	1986～1995	参照 89
	OFLX	0.0%	52		
	NFLX	0.0%	52		
病原性大腸菌 (ETEC、EIEC、EHEC、EPEC)	OFLX	2.9%	70	1996～2000	参照 90
腸管出血性大腸菌	NFLX 等	0.0%	1,675	2000～2006	参照 86

(O157)					
腸管出血性大腸菌	CPFX NFLX	0.0%	101	2006	参照 86
<i>E. coli</i> (参考)	OFLX	9.3%	504	2000	参照 91
	CPFX	9.1%	504		
<i>E. coli</i> (参考)	OFLX	12.5%	696	2002	参照 92
	CPFX	12.5%	696		
<i>E. coli</i> (参考)	CPFX	12.5%	112	2005	参照 124
<i>Salmonella</i> spp.	OFLX	0.0%	93	1996~2000	参照 90
<i>Salmonella</i> spp.	OFLX	0.0%	165	2000	参照 91
	CPFX	0.0%	165		
<i>Salmonella</i> spp.	OFLX	0.0%	186	2002	参照 92
	CPFX	0.0%	186		
<i>Salmonella</i> spp.	CPFX NFLX	4.5%	176* ¹	2006	参照 86
<i>C. jejuni</i>	OFLX	22.0%	41	1996~2000	参照 90
<i>C. jejuni</i>	CPFX	22.0%	127	2001~2003	参照 88
<i>C. coli</i>	CPFX	62.5%	8		
<i>C. jejuni</i>	CPFX	2003 : 17.4%	132	2003~2006	参照 125
		2004 : 21.4%	196		
		2005 : 21.0%	195		
<i>C. jejuni</i>	CPFX	32.1%	53	2002~2006	参照 126
<i>C. jejuni</i>	NFLX	32.1%	53	2002~2006	参照 126
<i>C. jejuni</i>	NFLX 等	12.0%	75	1999	参照 93
<i>C. jejuni</i>	NFLX 等	17.3%	98	2000	参照 93
<i>C. jejuni</i>	NFLX 等	43.9%	98	2001	
<i>C. jejuni</i>	NFLX 等	35.2%	145	2002	
<i>C. jejuni</i>	NFLX 等	40.7%	81	2006	参照 95
<i>C. jejuni</i>	NFLX 等	2000 : 26.0%	1,320* ²	2000~2006	参照 86
		2001 : 38.2%			
2002 : 28.4%	2007				
2003 : 26.8%					
2004 : 38.6%					
2005 : 27.4%					
2006 : 35.2%					
2007 : 26.4%					
<i>C. coli</i>	NFLX 等	2000 : 23.1%	60* ²	2000~2006	参照 86
		2001 : 100.0%			
		2002 : 37.5%			
		2003 : 90.0%			
		2004 : 33.3%			
		2005 : 42.9%			
2006 : 75.0%					

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

*2 : 2000~2006 年の合計調査株数

表 49 (参考) ヒト臨床由来株におけるフルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性の状況 (外国)

菌種 (由来)	薬剤名	耐性率	調査株数	調査年次	参考文献
Non-Typhi <i>S. enterica</i>	CPFX	0.1%	12,252	1996~2003	参照 96
Nontyphoidal <i>Salmonella</i>	CPFX	0.8%	25,319	2000	参照 97
	CPFX	0.4 %	29,196	2001	
	CPFX	0.9%	27,589	2002	
	CPFX	0.9%	28,311	2003	
	CPFX	0.8%	25,176	2004	
Nontyphoid <i>Salmonella</i>	CPFX	2.7%	671	2001	参照 98
<i>S. Typhimurium</i>	CPFX	70.5%	44	2002~2005	参照 99
<i>S. Typhimurium</i> (外国旅行歴のなかった患者由来)	CPFX	2.2%	90	2007	参照 100
<i>S. Typhimurium</i> (外国旅行歴のあった患者由来)	CPFX	18.2%	44		
<i>S. Typhimurium</i> (外国旅行歴が不明であった患者由来)	CPFX	3.4%	206		
<i>S. Typhimurium</i>	CPFX	70.0%	44	2002~2005	参照 99
<i>S. Typhimurium</i> (外国旅行歴のなかった患者由来)	CPFX	2%	203	2011	参照 127
<i>S. Typhimurium</i> (外国旅行歴のあった患者由来)	CPFX	16%	74		
<i>S. Typhimurium</i> (外国旅行歴が不明であった患者由来)	CPFX	6%	85		
<i>S. Enteritidis</i> (外国旅行歴のなかった患者由来)	CPFX	9.0%	67	2007	参照 100
<i>S. Enteritidis</i> (外国旅行歴のあった患者由来)	CPFX	30.7%	88		
<i>S. Enteritidis</i> (外国旅行歴が不明であった患者由来)	CPFX	12.0%	183		
<i>S. Enteritidis</i> (外国旅行歴のなかった患者由来)	CPFX	18.0%	66	2011	参照 127
<i>S. Enteritidis</i> (外国旅行歴のあった患者由来)	CPFX	24%	167		
<i>S. Enteritidis</i> (外国旅行歴が不明であった患者由来)	CPFX	27%	55		
<i>C. jejuni</i> (外国旅行歴のなかった患者由来)	CPFX	38.6%	70	2007	参照 100
<i>C. jejuni</i> (外国旅行歴のあった患者由来)	CPFX	70.5%	61		
<i>C. jejuni</i> (外国旅行歴のなかった患者由来)	CPFX	33%	104	2011	参照 127
<i>C. jejuni</i> (外国旅行歴のあった患者由来)	CPFX	84%	79		

(2) フルオロキノロン耐性菌がヒトの健康に与える悪影響

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

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

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

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

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

2 か所 (米国及び英国) で実施された *C. jejuni* に感染した症例の重篤度及び症状の持続期間又は入院期間等に対する大規模な疫学調査 (約 11,000 症例) を統計学的に再解析した結果、臨床的には、フルオロキノロン耐性カンピロバクターによる感染がフルオロキノロン感受性カンピロバクターによる感染よりもヒトの健康に深刻な影響を与えるとはいえないと結論されている。(参照 128)

英国で実施された短期及び中期的な疫学調査 (556 症例の 3 か月間及び 6 か月間の追跡調査) においては、フルオロキノロン耐性カンピロバクター感染による臨床的及び公衆衛生学的な疾病の重症化や持続期間の延長を示す証拠を見出すことはできなかった。(参照 129)

Ⅶ. 食品健康影響評価

1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方

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

各評価に当たっては、原則として、表 50 に示した考え方に基づき、主に 3 つの判断項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、各ハザードについて総合的に判断することとした。

表 50 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。

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

2. 発生評価について

(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）

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

は中程度)。

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

(2) ハザードの感受性分布

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

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

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

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

(3) 発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）

牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤については、承認事項における使用期間や使用方法の限定、法令による獣医師の関与の義務付け等の適正使用の確保のための措置、市販後における耐性菌の状況に関する調査・報告等の義務付け、全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査等が措置されている。カンピロバクターについては、豚においては、ヒトのカンピロバクター感染症の主要な原因菌である *C. jejuni* はほとんど分離されない。

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

なお、豚に使用するフルオロキノロン製剤としては、注射剤、強制経口投与剤の他、飲水添加剤及び飼料添加剤が承認されているが、これらの製剤についても、効能・効

果に定められた適応症の治療上必要な最小限の期間の投与に止めること、用法・用量、使用基準を厳守すること等の措置が、引き続き、遵守され適正な使用が確保される限りにおいて、ハザードの発生について、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないものと考えられた。

(4) 発生評価

発生評価の結果を表 51 に示した。腸管出血性大腸菌及びサルモネラについては、ハザードが選択される可能性があるが、フルオロキノロン系抗菌性物質が適切に使用される限りにおいて、その程度は小さいと考えられる（低度）。

カンピロバクターについては、豚における使用により、速やかな耐性菌の選択が懸念されるが、豚ではヒトのカンピロバクター感染症の主要な原因菌である *C. jejuni* が分離されることはほとんどない。JVARM によるモニタリング調査において、2009～2013 年のデータでは、牛及び豚由来株の耐性率の経年的なデータ間に統計学的な有意差が認められたが、全体としては耐性率に変動があるとは言えない（中等度）。

表 51 発生評価の内容

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

3. 暴露評価について

(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターは牛及び豚の腸内に存在し、かつ食肉で生存が可能であることから、ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられた。抵抗性、生残性、増殖性等の生物学的特性については、一般的な細菌の範囲であると考えられた（懸念は中程度）。

(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

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

(3) 暴露評価に係るその他要因（食肉処理工程、流通経路等）

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

(4) 暴露評価

暴露評価の結果を表 52 に示した。腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターについては、ハザードによる暴露を受ける可能性があるが、一般的な食中毒対策等により、牛及び豚由来食品が適切に管理及び消費されている限りにおいては、暴露の程度は低いと考えられる。また、牛肉については、生食用牛肉の規格基準の設定及び牛肝臓の生食用としての販売・提供の禁止により、リスクはさらに低くなった（低度）。

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

表 52 暴露評価の内容

区分	評価項目	腸管出血性大腸菌	サルモネラ	カンピロバクター	
暴露評価	評価結果	低度	低度	低度	
	各項目の評価	①生物学的特性に係る懸念	中程度	中程度	中程度
		②食品の汚染状況に係る懸念	小さい	小さい	小さい
		③その他要因に係る懸念	小さい	小さい	小さい

4. 影響評価について

(1) 当該疾病治療におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の重要度

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

(2) 当該疾病の重篤性

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

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

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

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

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

(4) 影響評価

影響評価の結果を表 53 に示した。医療分野における現状を総合的に考慮すると、腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターは、ハザードに起因する感染症に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は腸管出血性大腸菌及びサルモネラについては高度、カンピロバクターについては中等度であると考えられた。

表 53 影響評価の内容

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

5. リスクの推定について

(1) リスクの推定の考え方

評価指針に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時点での評価結果か

ら、腸管出血性大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターのハザード毎にリスクを推定した。

リスクの推定に当たっては、原則として、表 54 に示した考え方にに基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価の結果を踏まえ、各ハザードについて総合的に判断することとした。

なお、影響評価において極めて重篤性の高いと考えられる悪影響が懸念される場合等にあつては、表 54 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する。

表 54 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

① 腸管出血性大腸菌

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

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

影響評価としては、フルオロキノロン系抗菌性物質が「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において「ランク I (きわめて高度に重要)」とランク付けされている。

ること、また、系統の異なる代替薬は存在するものの腸管出血性大腸菌感染症に対する推奨薬とされていること、さらに、当該感染症の重篤性から、影響評価は「高度」と判断された。

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、腸管出血性大腸菌のハザードによるリスクは中等度と判断された（表 55）。

② サルモネラ

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

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

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

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、サルモネラのハザードによるリスクは中等度と判断された（表 55）。

③ カンピロバクター

カンピロバクターについては、フルオロキノロン系抗菌性物質が牛及び豚に使用されることにより速やかにハザードが選択される可能性があり、JVARM によるモニタリング調査において調査年でばらつきはあるものの、調査年又はクール間の耐性率に統計学的に有意な差が認められていることから、現段階における発生評価としては「中等度」と判断された。ただし、牛及び豚由来カンピロバクターの耐性率に関しては、現時点で得られている調査データからのみでは、最終的な結論付けを行うことは困難であり、引き続き薬剤耐性菌の発生動向を注意深く監視するとともに、より詳細な関連情報や科学的知見を収集していく必要があると考えられる。

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

影響評価としては、フルオロキノロン系抗菌性物質が「ヒト用抗菌性物質の重要

度ランク付け」において「ランクⅠ（きわめて高度に重要）」とランク付けされているが、カンピロバクター感染症に対する推奨薬とはされていないこと等から、影響評価は「中等度」と判断された。

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、カンピロバクターのハザードによるリスクは中等度と判断された（表 55）。

表 55 リスクの推定の内容

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

6. 食品健康影響評価について

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

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

Ⅷ. その他の考察

1. リスク管理措置の徹底について

牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤については、〈別紙参考 1〉に示すフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の適正使用の確保のための措置及び薬剤耐性菌に関する情報収集等のリスク管理措置等の徹底が図られている。さらに、第 1 版の評価を踏まえた〈別紙参考 2〉に示すリスク管理措置が 2012 年 6 月に示されたところであり、(参照 130) 今後も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、発生評価におけるハザードの出現について、豚における使用により速やかな耐性菌の選択が懸念されることから「懸念が大きい」とされたカンピロバクターについては、この懸念を低減するためにより一層の慎重使用の指導等（第二次選択薬としての使用の徹底等）のリスク管理措置について、リスク管理機関における検討が必要である。

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法等の調査手法が標準化されたデータにより検討することが望ましい。

JVARM における健康家畜由来細菌のモニタリングは、2007 年までは、国内の都道府県を 4 ブロックにわけて同じ細菌については、1 年に 1 ブロックずつ調査を行い、4 年で全国を調査するという体制、2008 年からは、大腸菌及びカンピロバクターについては、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。また、農林水産省において、2012 年からと畜場等におけるモニタリングを開始したところである。牛及び豚由来カンピロバクターの ERFX 及び CPFY に対する耐性率について、調査年でのばらつきがみられることから、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、もともとの調査地点間における薬剤耐性率の差によるものなのかを判別できるように措置することが特に重要である。また、薬剤耐性率の上昇が確認された場合に、アクティブサーベイランスを実施するための必要なデータを収集する体制が構築されていないことから、家畜に対するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用と薬剤耐性率の上昇に係る因果関係を確認することが困難である。したがって、今後、全国における薬剤耐性獲得状況を反映できる適切な定点を設定した上で、同じ定点における薬剤耐性菌の調査を継続的に行い、薬剤耐性率の上昇が確認された場合には、アクティブサーベイランスを実施し、フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用と薬剤耐性率の上昇に係る因果関係等を解明することができるシステムを構築していくことが望まれる。なお、今回、豚由来カンピロバクターの発生評価において「懸念が大きい」とされた項目があることを踏まえ、引き続き、モニタリングの充実が望まれる。

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

行うことも重要である。

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

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

3. 食品健康影響評価の見直しについて

評価対象動物用医薬品の承認に係る案件については、承認後、特に市販後の耐性状況のデータ等を踏まえた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のみならず必要に応じ、それらの情報に基づき改めて評価を実施することが必要であると考える。

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

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

(1) 承認等の取扱い

フルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品の承認申請については、同一の成分を有効成分とする人用医薬品が既に承認されている場合は、当該医薬品の再審査が終了した後に受け付ける（対象製剤としては、フルオロキノロン系・第三代セファロスポリン系・15員環マクロライド系抗菌剤）。

フルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品については、

- ① 承認事項及び使用上の注意として、
 - ア. 対象菌種に起因する適応症の治療のみに限り使用すること
 - イ. 用法・用量の厳守、定められた期間以上の連続投与の制限
 - ウ. 第一選択薬が無効の症例のみに限り使用すること
 - エ. 感受性試験により感受性を確認した上で投与することを規定
 - ② 要指示医薬品制度（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) 承認後（市販後）及び再審査後における取扱い

- ① 承認取得後
 - ア. 販売数量、当該医薬品を使用した施設における耐性菌発現状況調査結果（対象動物から分離された有効菌種及び公衆衛生に係る菌種（サルモネラ、カンピロバクター、大腸菌及び腸球菌））等の定期報告及び使用者への適正使用の確保のための情報提供を義務付け
 - イ. 再審査時（通常、新規承認から6年後）に耐性菌の調査データを提出
- ② 再審査終了後
承認取得後から継続して再審査終了後についても販売数量、当該医薬品が使用さ

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

③ JVARM による薬剤耐性菌調査の実施

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

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

1 背景

(1) 食品安全委員会の評価

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

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

(2) 評価を踏まえた農林水産省の対応

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

- ①承認された適応症の治療に限定した使用や第一次選択薬が無効な症例に限定した使用が行われるように添付文書（使用上の注意）の表記を統一した。
- ②従来の JARM による農場における調査に加えて、と畜場及び食鳥処理場におけるモニタリングを開始した。
- ③我が国の実態に即したモニタリングの充実に向けた研究を開始した。

2 現行のリスク管理措置の効果

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

3 今後の対応

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

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

- ①第一次選択薬が無効な症例にのみ第二次選択薬として使用することを徹底する。
- ②投与後一定期間内（3 日程度）に効果判定を実施し、効果がみられない場合には獣医師の判断によって薬剤を変更する。
- ③農林水産省が実施する農場及びと畜場等におけるモニタリング（調査規模、調査頻度等）を充実する。
- ④製造販売業者が実施するフルオロキノロン剤の適応菌及び公衆衛生上重要な菌種のモニタリングを充実する。

<別紙1 検査値等略称>

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

<参照>

1. 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針. 2004年9月.
2. 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—:抄録 ハザードの特定. (未公表)
3. 食品安全委員会. (別添) 塩酸ジフロキサシンの食品健康影響評価について.
4. 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—:抄録 リスク評価、2発生評価. (未公表)
5. FDA. Withdrawal of approval of the new animal drug application for enrofloxacin in poultry: Docket No. 2000 N-1571. (未公表)
6. EMEA. Public statement on the use of (fluoro)quinolones in food-producing animals in the European Union: Development of resistance and impact on human and animal health. 2007.
7. 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—マルボフロキサシンを有効成分とする牛及び豚の注射剤. (未公表)
8. 動物用抗菌剤研究会. 最新データ 動物用抗菌剤マニュアル 2004; p146-153.
9. 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—:資料3. (未公表)
10. 10 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—:資料11. (未公表)
11. 11 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—:資料14. (未公表)
12. 12 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—:資料4. (未公表)
13. 13 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—:資料13. (未公表)
14. 14 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—:資料19. (未公表)
15. 15 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—:資料2. (未公表)
16. 16 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—:資料7. (未公表)

17. 17 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—: 資料 8. (未公表)
18. 18 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—: 資料 12. (未公表)
19. 19 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—: 資料 16. (未公表)
20. 平井敬二. キノロン系薬の作用機序と耐性機構研究の歴史. 日本化学療法学会雑誌 2005; 53: 349-56.
21. 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—: 資料 22. (未公表)
22. 内田幸治. メシル酸ダノフロキサシンについて. 動物抗菌会報. 1994; 8-48. (未公表)
23. 農林水産省 動物医薬品検査所. 平成 11 年度~16 年度 家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査成績の概要について. 1999~2004 年.
24. 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—: 資料 23. (未公表)
25. 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—: 資料 25. (未公表)
26. 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—: 資料 26. (未公表)
27. 食品安全委員会. 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて (第 2 版) . 2006 年 4 月. (2014 年 3 月改定)
28. Hopkins KL, Davies RH, Threlfall EJ. Mechanisms of quinolone resistance in *Escherichia coli* and *Salmonella*: Recent developments. International Journal of Antimicrobial Agents. 2005; 25: 358-373.
29. Piddock LJ, Ricchi V, Pumbwe L, Everett MJ, Griggs DJ. Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter* species from man and animals: detection of mutations in topoisomerase genes. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003; 51: 19-26.
30. Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated quinolone resistance. Lancet Infectious Disease. 2006; 6: 629-40.
31. Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park CH, et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. Nature Medicine. 2006; 12: 83-8.
32. Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, et al. New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate.

- Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007; 51: 3354-3360.
33. 厚生労働省. 感染症に関する情報. 感染症報告者数 1999～2006);2007.
 34. 国立感染症研究所感染症疫学センター. IDWR (感染症発生動向調査) 感染症の話.
 35. 抗菌薬使用のガイドライン. 日本感染症学会/日本化学療法学会編. 2005.
 36. バイトリル再審査申請書添付資料. (未公表)
 37. ビクタス製造承認申請書添付資料. (未公表)
 38. ベテキノン再審査申請書添付資料. (未公表)
 39. インフェック再審査申請書添付資料. (未公表)
 40. Kijima-Tanaka M, Ishihara K, Kojima A, Morioka A, Nagata R, Kawanishi M, et al. A National surveillance of shiga toxin-producing *Escherichia coli* in food-producing animals in Japan. Journal of Veterinary Medicine. B, Infectious Diseases and Veterinary Public Health. 2005; 52: 230-237.
 41. 農林水産省. フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における薬剤感受性. (平成 15～18 年度) .
 42. Harada K, Asai T, Kojima A, Oda C, Ishihara K, Takahashi T. Antimicrobial susceptibility of pathogenic *Escherichia coli* isolated from sick cattle and pigs in Japan. The Journal of Veterinary Medical Science. 2005; 67: 999-1003.
 43. Kawagoe K, Mine H, Asai T, Kojima A, Ishihara K, Harada K, et al. Changes of multi-drug resistance pattern in *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serovar Typhimurium isolates from food-producing animals in Japan. The Journal of Veterinary Medical Science. 2007; 69: 1211-1213.
 44. Izumiya H, Mori K, Kurazono T, Yamaguchi M, Higashide H, Konishi N, et al. Characterization of isolates of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium displaying high-level fluoroquinolone resistance in Japan. Journal of Clinical Microbiology. 2005; 43: 5074-5079.
 45. 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—: 資料 33. (未公表)
 46. 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—: 資料 34. (未公表)
 47. Morgan-Linnell SK, Zechiedrich L. Contributions of the combined effects of topoisomerase mutations toward fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007; 51: 4205-4208.
 48. Liu JH, Deng YT, Zeng ZL, Gao JH, Chen L, Arakawa Y, et al. Coprevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants QepA, Qnr, and AAC(6)-Ib-cr among 16S rRNA methylase RmtB-producing *Escherichia coli* isolates from pigs. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2008; 52: 2992-2993.
 49. 田中眞由美. シンポジウム 2 耐性菌の進化—その耐性機構—キノロン薬剤耐性【プラスミド性耐性遺伝子を中心に】. 日本化学療法学会雑誌. 2006; 54S-A: 49.
 50. Wang M, Tran JH, Jacoby GA, Zhang Y, Wang F, Hooper DC. Plasmid-mediated quinolone

- resistance in clinical isolates of *Escherichia coli* from Shanghai, China. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003; 47: 2242-2248.
51. Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Arakawa Y. Plasmid-mediated *qepA* gene among *Escherichia coli* clinical isolates from Japan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2008;p1564-1566.
 52. Ma J, Zeng Z, Chen Z, Xu X, Wang X, Deng Y, et al. High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants *qur*; *aac(6)-Ib-cr* and *qepA* among ceftiofur-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from companion and food-producing animals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009; 54: 519-524.
 53. Ahmed AM, Ishida Y, Shimamoto T. Molecular characterization of antimicrobial resistance in *Salmonella* isolated from animals in Japan. *Journal of Applied Microbiology*. 2009; 106: 402-409.
 54. (独) 農畜産業振興機構. 牛及び豚由来食品の1人1年供給純食料.
 55. 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—: 資料 46. (未公表)
 56. 小川博美. 腸管出血性大腸菌の生態とその制御—動物における分布と食品・各種環境下での消長. 広島県保健環境センター研究報告. 2001; 11: 1-20.
 57. 金井美恵子, 大城椎子, 宮澤文雄, 竹田多恵. 種々の食品を-20°C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.
 58. 和田洋之, 田邊英子, 平山祐子, 中嶋洋, 畑ますみ, 前野幸子, 他. 焼肉用生肉等の汚染実態調査結果について. *食品衛生研究*. 2002; 52: 73-80.
 59. 増田高志, 川村朝子, 三輪憲永, 秋山眞人, 宮本秀樹, 寺井克哉. 腸管出血性大腸菌 O157 に関する疫学調査. *静岡県環境衛生科学研究所報告*. 1999; 42: 41-48.
 60. 食品安全委員会 微生物・ウイルス専門調査会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル～牛肉を主とする食肉中の腸管出血性大腸菌～ (改訂版) . 2010年4月.
 61. 鶏卵・鶏肉のサルモネラ全書 —安全な鶏卵・鶏肉の生産・流通のためのサルモネラ対策—鶏病研究会編: (株) 日本畜産振興会; p.18-22.
 62. 品川邦汎, 重茂克彦, 斎藤志保子. 凍結・解凍回数及び保存温度による食肉中のカンピロバクターとサルモネラの菌数の変動. 平成15年度病原微生物データ分析実験作業成果報告書. 2004年.
 63. 三澤尚明. カンピロバクター感染症. *モダンメディア*. 2005; 51: 45-52.
 64. 食品安全委員会 微生物・ウイルス専門調査会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル～鶏肉を主とする畜産物中のカンピロバクター・ジェジュニ/コリ～. 2006年10月.
 65. 小野一晃, 安藤陽子, 川森文彦, 尾関由姫恵, 柳川敬子. 冷凍保存鶏肉における *Campylobacter jejuni* の生存性とパルスフィールド・ゲル電気泳動法による分離菌株の遺伝子解析. *日本食品微生物学会雑誌*. 2005; 22: 59-65.
 66. 伊藤武. カンピロバクター食中毒—現状と対策—. *月刊フードケミカル*. 2000; 6: 27-32.
 67. 農林水産省. 衛生管理ガイドライン.
 68. 厚生労働省. 食品の食中毒菌汚染実態調査 (2000～2007年) .
 69. 池田徹也, 森本洋, 玉手直人, 清水俊一, 熊田洋行, 駒込理佳, 他: 食品の食中毒菌汚染実態

- 調査. 道衛研所報. 2007; 57: 73-75.
70. 北瀬照代, 石井宮次. 市販の牛内臓肉の腸管出血性大腸菌 O157 汚染状況について. 大阪市立環科研報告. 2005; 15-19.
 71. 土井りえ, 小野晃, 斎藤章暢, 大塚佳代子, 柴田穰, 正木宏幸. 市販食肉におけるサルモネラとリステリアの汚染状況. 日本獣医公衆衛生学会誌. 2003; 56: 167-170.
 72. 森田幸雄, 壁谷英則, 石岡大成, 阪脇廣美, 長井章, 鈴木宣夫, 他. 家畜および市販挽き肉における *Acrobacter*, *Campylobacter*, *Salmonella* の分布状況. 日本獣医公衆衛生学会誌. 2004; 57: 393-397.
 73. 藤代敏行, 中村恵子, 池田嘉子, 石北隆一, 馬場純一. 福岡市における食中毒事例及び収去検査からの *Campylobacter* 検出状況. 福岡市保環研報. 2000; 25: 105-106.
 74. 食品安全委員会. 平成 18 年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査. 2007 年.
 75. 食品安全委員会. 平成 19 年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査. 2008 年.
 76. 食品安全委員会. 平成 20 年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査. 2009 年.
 77. 厚生労働省. 腸管出血性大腸菌 Q&A:食中毒関連情報.
 78. 厚生労働省. 一次、二次医療機関のための腸管出血性大腸菌(O157 等)感染症治療の手引き (改訂版). 腸管出血性大腸菌に関する情報.
 79. 小沼博隆. 食品環境の微生物. 食品と技術. 2004; 3: 1-13.
 80. 阿部和男. 食材及び調理方法から解析したサルモネラ食中毒の発生要因の研究. 宮城県保健環境センター年報. 2005; 23: 35-39.
 81. 金井美恵子. 鶏卵中での *Salmonella* Enteritidis の増殖性. 相模女子大学紀要. 2002; 65B: 1-6.
 82. 相川勝弘, 村上裕之, 猪俣恭子, 丸山務, 藤澤倫彦, 高橋孝則, 他. 卵の保存及び調理と関連する条件が *Salmonella* Enteritidis の増殖、侵入及び生残に与える影響. 食品衛生学雑誌. 2002; 43: 178-184.
 83. 食品安全委員会 微生物・ウイルス専門調査会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル～鶏肉中のサルモネラ属菌～ (改訂版). 2012 年 1 月.
 84. 相楽裕子. 2 カンピロバクター感染症. 化学療法領域. 2006; 22: 25-32.
 85. Nakaya H, Yasuhara A, Yoshimura K, Ohihoi Y, Izumiya H, Watanabe H. Life-threatening infantile diarrhea from fluoroquinolone-resistant *Salmonella enterica* Typhimurium with mutations in both *gyrA* and *parC*. Emerging Infectious Diseases. 2003; 9: 255-257.
 86. 厚生労働科学研究費補助金. 食品の安心・安全確保推進研究事業. 薬剤耐性食中毒菌サーベイランスに関する研究 (平成 18 年度総括・分担研究報告書).
 87. 石畝史, 京田芳人, 望月典郎, 布施田哲也, 重屋志啓盛, 泉谷秀昌, 他. 多剤耐性 *Salmonella enterica* serovar Newport における患者由来株と下水由来株との比較検討. 感染症学雑誌. 2005; 79: 270-275.
 88. 高山貞男, 佐竹幸子, 石原加奈子. ヒトの下痢便から分離された *Campylobacter jejuni* と *Campylobacter coli* の抗菌薬感受性. 感染症学雑誌. 2005; 79: 169-1655.
 89. 福山正文, 大仲賢二, 古畑勝則, 原元宣, 中澤宗生. ヒト下痢症および健康牛から分離した Vero 毒素産生性大腸菌 O157:H7 (VTEC O157:H7)における薬剤感受性. 感染症学雑誌. 2005; 79:

- 451-457.
90. 小花光夫, 相楽裕子, 青木知信, 金龍起, 滝沢慶彦, 角田隆文, 他. 感染性腸炎の細菌の動向. 感染症学雑誌. 2002; 76: 355-368.
 91. 山口恵三, 大野章, 槻谷総子, 岩田守弘, 神田誠, 辻尾芳子, 他 : 2000 年に全国 37 施設から分離された臨床分離株 8,474 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. The Japanese Journal of Antibiotics. 2003; 56: 341-364.
 92. 山口恵三, 大野章, 槻谷総子, 岩田守弘, 神田誠, 辻尾芳子, 他 : 2002 年に全国 52 施設から分離された臨床分離株 11,475 株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. The Japanese Journal of Antibiotics. 2005; 58: 17-44.
 93. 石村勝之, 毛利好江, 橋渡佳子, 山本美和子, 佐々木敏之, 古田喜美, 他. 広島市の散発性カンピロバクター食中毒における分離菌株の疫学的解析手法と解析結果の検討. 平成 13 年度 広島市衛生研究所年報. 2001; 21.
 94. 石村勝之, 毛利好江, 橋渡佳子, 山本美和子, 古田喜美, 佐々木敏之, 他. 過去 3 年間の散発事例由来 *Campylobacter jejuni* の血清型および薬剤耐性. 平成 14 年度 広島市衛生研究所年報. 2002; 22.
 95. 谷口正昭, 国寄勝也, 末永朱美, 蔵田和正, 吉野谷進, 石村勝之, 他. 散発事例および食肉由来 *Campylobacter jejuni* の血清型および薬剤耐性 (2006 年) . 平成 19 年度 広島市衛生研究所年報. 2007; 26: 88-90.
 96. Stevenson JE, Gay K, Barrett TJ, Medalla F, Chiller TM, Angulo FJ. Increase in nalidixic acid resistance among non-typhi *Salmonella enterica* isolates in the United States from 1996 to 2003. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007; 51: 195-197.
 97. Meakins S, Fisher IS, Berghold C, Gerner-Smidt P, Tschäpe H, Cormican M, et al. Antimicrobial drug resistance in human nontyphoidal *Salmonella* isolates in Europe 2000-2004: A report from the Enter-net International Surveillance Network. Microbial Drug Resistance. 2008; 14:31-35.
 98. Hsueh PR, Teng LJ, Tseng SP, Chang CF, Wan JH, Yan JJ, et al. Ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* Typhimurium and Choleraesuis from pigs to humans, Taiwan. Emerging Infectious Diseases. 2004; 10: 60-68.
 99. Cui S, Li J, Sun Z, Hu Z, Jin S, Guo Y, et al. Ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium, China. Emerging Infectious Diseases. 2008; 14:493-495.
 100. DANMAP 2007 – Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark.
 101. Mølbak K, Baggesen DL, Aarestrup FM, Ebbesen JM, Engberg J, Frydendahl K, et al. An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium DT104. The New England Journal of Medicine. 1999; 341: 1420-1425.
 102. Casin I, Breuil J, Darchis JP, Guelpa C, Collatz E. Fluoroquinolone resistance linked to GyrA, GyrB, and ParC mutations in *Salmonella enterica* Typhimurium isolates in humans. Emerging Infectious Diseases. 2003; 9: 1455-1457.
 103. バイエル薬品株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請. バイトリルワンジェクト注射液の概要書. (未公表)
 104. 農林水産省 農林水産省動物医薬品検査所. 平成 16~24 年動物用医薬品, 医薬部外品及び医療

- 機器販売高年報。(別冊)各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量. 2004～1012年
105. バイエル薬品株式会社. 平成16～24年度動物用医薬品等の取扱数量に関する資料。(未公表)
106. 農林水産省 農林水産省消費・安全局畜水産安全管理課, 農林水産省動物医薬品検査所, 独立行政法人農林水産消費安全技術センター. 平成16～24年度家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査. 2004～2012年. (http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/taiseiki/index.html)
農林水産省 農林水産省動物医薬品検査所. 平成20～23年度動物用医薬品の事故防止・被害対応業務による野外流行株の検査結果について. 2008～2011年.
(http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/yagai/index.html)
107. 農林水産省. フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における薬剤感受性(平成20年度). 2008年.
108. 農林水産省: フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における薬剤感受性(平成22年度). 2010年.
109. 農林水産省: フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における薬剤感受性(平成24年度). 2012年.
110. 厚生労働省. 食品の食中毒菌汚染実態調査の結果. (平成20～24年度).
111. 厚生労働省. 食品の食中毒菌汚染実態調査の結果. (平成25年度).
112. 吉田紀美, 青木紀子, 田中博, 大瀬戸光明, 井上博雄. 家畜および食肉等における腸管出血性大腸菌の血清型別分布状況に関する調査研究. 平成18年度愛媛衛環研年報. 2006; 9: 6-9.
113. 鈴木穂高, 山本茂貴. 日本とヨーロッパ各国の食品の食中毒菌汚染実態の比較. —「食品の食中毒菌汚染実態調査」の結果の有効活用—. 国立医薬品食品衛生研究所報告. 2011; 129: 118-128.
114. 村上光一, 前田詠里子, 市原祥子, 大石明, 江藤良樹, 濱崎光宏, 他. 平成23年度食品の食中毒菌汚染実態調査. 福岡県保健環境研究所年報. 2012; 39: 84-86.
115. 齊藤志保子, 八柳潤, 今野貴之. 秋田県における食中毒起因菌の侵淫実態と分離株の性状に関する調査研究. 秋田県健康環境センター年報. 2006; 2: 49-56.
116. 濱崎光宏, 村上光一, 野田多美枝, 堀川和美, 竹中重幸, 石黒靖尚. 平成18年度収去食品中の食中毒細菌検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2007; 34: 96-98.
117. 中村祥子, 江藤良樹, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成19年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2008; 35: 105-107.
118. 市原祥子, 江藤良樹, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成20年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2009; 36: 110-112.
119. 江藤良樹, 市原祥子, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成21年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2010; 37: 86-88.
120. 江藤良樹, 市原祥子, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成22年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2011; 38: 81-84.
121. 市原祥子, 江藤良樹, 濱崎光宏, 村上光一, 竹中重幸, 堀川和美. 平成23年度収去食品中の食中毒細菌及び貝毒検査. 福岡県保健環境研究所年報. 2012; 39: 93-96.
122. 熱田純子, 黒崎守人, 高橋起男, 川瀬遵. 島根県における食肉のカンピロバクターとサルモネラの汚染状況及びヒト由来株との関連性について. 島根県保健環境科学研究所報. 2009; 51: 52-56.
123. 森田幸雄, 古茂田恵美子, 塩飽二郎, 細見隆夫, 板垣基樹, 中田恵三, 他. と畜場における牛お

- よび豚枝肉の衛生状況. 日本食品微生物学会雑誌. 2010; 27: 90-95.
124. 田中知暁, 満山順一, 山岡一清, 浅野裕子, 澤村治樹, 末松寛之, 他. 岐阜県下で分離されたグラム陰性菌に対するフルオロキノロン系薬の抗菌力 (2005 年) . The Japanese Journal of Antibiotics. 2007; 60: 141-152.
125. Bakeli G, Sato K, Kumita W, Saito R, Ono E, Chida T, et al. Antimicrobial susceptibility and mechanism of quinolone resistance in *Campylobacter jejuni* strains isolated from diarrheal patients in a hospital in Tokyo. Journal of Infection and Chemotherapy. 2008; 14: 342-348.
126. 柿本将平, 福山正文, 古畑勝則, 大仲賢二, 吉浪誠, 谷川力, 他. ヒト下痢便および鶏肉, 鶏糞便から分離した *Campylobacter jejuni* 株の薬剤感受性試験およびキノロン耐性株に対する遺伝子変異に関する検討. 感染症学雑誌. 2007; 81: 363-369.
127. Statens Serum Institut, National Veterinary Institute, National Food Institute. DANMAP 2011. DANMAP 2011 – Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. 2012.
128. Wassenaar TM, Kist M, de Jong A. Re-analysis of the risk attributed to ciprofloxacin-resistant *Campylobacter jejuni* infections. International Journal of Antimicrobial Agents. 2007; 30: 195-201.
129. Evans MR, Northey G, Sarvotham TS, Rigby CJ, Hopkins AL, Thoma DRH. Short-term and medium-term clinical outcomes of quinolone-resistant *Campylobacter* infections. Clinical Infectious Disease. 2009; 48: 1500-1506.
130. 農林水産省. 牛及び豚用フルオロキノロン剤のリスク管理措置について (2012 年 6 月 25 日付) .
131. 農林水産省. フルオロキノロン系等製剤に係る表示等の記載について (平成 26 年 11 月 21 日付) .
132. 農林水産省. フルオロキノロン系等製剤に係る調査等について (平成 26 年 11 月 21 日付) .
133. 農林水産省. 畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方 (平成 25 年 12 月 24 日付) .
134. Webber M, Piddock LJV. Quinolone resistance in *Escherichia coli*. Veterinary Research. 2001; 32: 275-284.
135. Luo N, Pereira S, Sahin O, Lin, J, Huang S, Michel L, et al. Enhanced *in vivo* fitness of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter jejuni* in the absence of antibiotic selection pressure. Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005; 102: 541-546.
136. Zhang Q, Sahin O, McDermott PF, Payot S. Fitness of antimicrobial-resistant *Campylobacter* and *Salmonella*. Microbes and Infection. 2006; 8: 1972-1978.
137. Han J, Wang Y, Sahin O, Shen Z, Guo B, Shen J, et al. A fluoroquinolone resistance associated mutation in *gyrA* affects DNA supercoiling in *Campylobacter jejuni*. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2012; 2: -1-10.
138. 厚生労働省. 感染症情報. 感染症報告数. 2005~2012 年.
食中毒統計. 年次別病因物質別食中毒発生状況. 2005~2013 年.
139. Sasaki Y, Usui M, Murakami M, Haruna M, Kojima A, Asai T, et al. Antimicrobial resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* O157 and O26 isolates from beef cattle. Japanese

- Journal of Infectious Disease. 2012; 65: 117-121.
140. 農林水産省 消費・安全局畜水産安全管理課, 動物医薬品検査所. 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. 2014 年 6 月.
 141. Usui M, Sakemi Y, Uchida I, Tamura T. Effects of fluoroquinolone treatment and group housing of pigs on the selection and spread of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter*. Veterinary Microbiology. 2014; 170: 438-441.
 142. Yan M, Sahin O, Lin J, Zhang Q. Role of the CmeABC efflux pump in the emergence of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* under selection pressure. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2006; 58: 1154-1159.
 143. Hänninen ML, Hannula M. Spontaneous mutation frequency and emergence of ciprofloxacin resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2007; 60:1251-1257.
 144. 小池良治, 浅井鉄夫, 小澤真名緒, 石川整. 食用動物における動物用抗菌薬の使用状況の調査結果について. 動物医薬品検査所年報. 2008; 45: 30-33.
 145. 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)) . 2014 年 7 月.
 146. Altekruuse SF, Stern NJ, Fields PI, Swerdlow DL. *Campylobacter jejuni* - An emerging foodborne pathogen. Emerging Infectious Diseases. 1999; 5: 28-35.
 147. Snelling WJ, Matsuda M, Moore JE, Dooley JSG. Under the microscope. *Campylobacter jejuni*. Letters in Applied Microbiology. 2005; 41: 297-302.
 148. Food Safety Authority of Ireland. Control of *Campylobacter* species in the food chain. 2002.
 149. Stern NJ, Kazmi SU. Chapter 3 *Campylobacter jejuni*. In Doyle MP (ed.), Foodborne Bacterial Pathogens. New York. Marcel Dekker Inc. 1989; p.71-110.
 150. FDA. Center for Food Safety & Applied Nutrition. *Campylobacter jejuni*. In Bad Bug Book. Foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook. 1992.
 151. Balamurugan S, Nattress FM, Baker LP, Dilts BD. Survival of *Campylobacter jejuni* on beef and pork under vacuum packaged and retail storage conditions: Examination of the role of natural meat microflora on *C. jejuni* survival. Food Microbiology. 2011; 28: 1003-1010.
 152. Gill CO, Harris LM. Survival and growth of *Campylobacter fetus* subsp. *jejuni* on meat and in cooked foods. Applied and Environmental Microbiology. 1982; 44: 259-263.
 153. Hänninen ML, Korkeala H, Pakkala P. Effect of various gas atmospheres on the growth and survival of *Campylobacter jejuni* on beef. Journal of Applied Bacteriology. 1984; 57: 89-94.
 154. Dykes GA, Moorhead SM. Survival of *Campylobacter jejuni* on vacuum or carbon dioxide packaged primal beef cuts stored at -1.5 °C. Food Control. 2001; 12: 553-557.
 155. 厚生労働省. 生食用食肉 (牛肉) の規格基準設定に関する Q&A について (平成 23 年 9 月 28 日付) .
 156. 厚生労働省. 牛の肝臓の基準に関する Q&A について (平成 24 年 6 月 27 日付) .
 157. 食品安全委員会 平成 25 年度食品安全確保総合調査. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書. 2014 年.
 158. 食品安全委員会. 微生物・ウイルス評価書 鶏肉中のカンピロバクター・ジェジュニ/コリ. 2009 年 6 月.

159. Black RE, Levine MM, Clements ML, Hughes TP, Blaser MJ. Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans. *The Journal of Infectious Diseases*. 1988; 157: 472-479.
160. Robinson DA. Infective dose of *Campylobacter jejuni* in milk. *British Medical Journal*. 1981; 282: 1584.
161. 国立感染症研究所感染症疫学センター. 感染症の話. http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k05/k05_19/k05_19.html.
162. 厚生労働省. 食中毒統計. 原因食品別食中毒発生状況. 2005～2013年.
163. 国立感染症研究所感染症疫学センター. 下痢原性大腸菌. 感染症の話.
164. Delsol AA, Sunderland J, Woodward MJ, Pumbwe L, Piddock LJV, Roe JM. Emergence of fluoroquinolone resistance in the native *Campylobacter coli* population of pigs exposed to enrofloxacin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2004; 53: 872-874.
165. Keller J, Perreten V. Genetic diversity in fluoroquinolone and microlide-resistant *Campylobacter coli* from pigs. *Veterinary Microbiology*. 2006; 113:103-108.
166. 食品安全委員会. 微生物・ウイルス評価書. 生食用食肉（牛肉）における腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌. 2011年8月.
167. 平成18年度厚生労働科学研究費補助金. 食品の安全・安心確保推進研究事業『細菌性食中毒の予防に関する研究』（主任研究者 高鳥皓介）：分担研究「生食用の食肉及び野菜・香辛料における腸管出血性大腸菌およびサルモネラ食中毒の予防に関する研究」分担研究者 高鳥皓介. 2006年.
168. 厚生労働省. 人口動態統計. 下巻1-2: 死亡数, 性・死因（死因基本分類）別. 平成16～25年.
169. 食品安全委員会. 微生物・ウイルス・寄生虫評価書 豚の食肉に係る食品健康影響評価. 2015年2月.