

塩酸ジフロキサシンの食品健康影響評価について(微生物学的評価案)

(6) 微生物学的影響に関する特殊試験

【*in vitro* のMIC に関する試験】

臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

ヒト腸内に生息する可能性のある臨床分離株に対するジフロキサシン及びサラフロキサシンについてのMIC が複数の公表論文で報告されている。その概要は次の通りであった。

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (μg/mL)						出典等
		Difloxacin			Sarafloxacin			
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	
グラム陰性菌								
<i>Bacteroides fragilis</i>	40	4.0		1.0-16	4.0		2.0-16	3
	73	2	4	0.125-8	2	4	0.125-8	5
	27	2	4	1-4	1	2	0.5-4	7
	51	2	4	1-8	2	4	1-32	8
	29	4	16	2->32	4	8	1->32	9
<i>Bacteroides bivius</i>	2			2.0-2.0			8.0-8.0	3
<i>Bacteroides distasonis</i>	2			4.0-4.0			8.0-8.0	3
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	6	2.0		2.0-4.0	4.0		2.0-8.0	3
<i>Bacteroides ovatus</i>	7	16		4.0->16	16		4.0->16	3
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	9	8.0		1.0-16	8.0		1.0->16	3
<i>Bacteroides vulgatus</i>	3			2.0-16			8.0->16	3
<i>Bacteroides</i> spp.	117	1	8	0.125-64	1	8	0.125-32	5
	29	4	16	2-32	4	32	2-64	8
<i>Campylobacter jejuni</i>	10	1.0	1.0	0.5-2	1.0	1.0	0.5-1.0	1
	25	0.25	0.25	0.125-0.25				6
	34	0.25	0.5	0.12-0.5	0.12	0.25	0.06-0.25	11
<i>Campylobacter coli</i>	26	0.125	0.25	0.015-0.5				
<i>Citrobacter freundii</i>	20	0.125	1.0	0.06-2	0.06	0.25	0.06-0.5	1
	22	0.5	4	0.015-4	0.03	0.5	0.015-0.5	2
	14	0.25	2.0		0.03	0.25		3
	36	0.25	1	0.25-2	0.15	0.125	0.08-0.5	9
	30	0.125	1.0	0.06-1.0	0.015	0.125	0.004-0.25	10
<i>Citrobacter diversus</i>	10	0.12	0.12		0.03	0.03		3
				0.25-5			0.015	2
	27	0.125	0.25	0.125-2	0.015	0.125	0.008-0.125	9
	20	0.06	0.25	0.06-2.0	0.015	0.03	0.04-0.25	10
<i>Citrobacter</i> spp.	16	0.25	4	0.03-32	0.03	0.5	0.03-4	4
	28	0.12	1	0.03-4	0.03	0.12	0.03-0.25	7
<i>Enterobacter cloacae</i>	30	0.125	0.25	0.06-4	0.06	0.06	0.06->0.5	1
	24	0.25	0.25		0.03	0.06		3
	20	0.25	0.5	0.06-1	0.06	0.25	0.008-0.25	9
	50	0.125	0.25	0.015-1.0	0.015	0.03	0.004-0.125	10
<i>Enterobacter aerogenes</i>	20	0.125	0.125	0.06-0.25	0.06	0.125	0.06-0.125	1
	24	0.25	0.5		0.06	0.06		3
	19	0.25	0.5	0.06-4	0.03	0.06	0.008-0.25	9

	20	0.125	0.25	0.03-0.5	0.015	0.03	0.004-0.06	10
<i>Enterobacter agglomerans</i>	10	0.25	4.0		0.03	0.12		3
	15	0.06	0.25	0.008-1.0	0.015	0.06	0.004-0.25	10
<i>Enterobacter</i> spp.	18	0.5	1	0.03-4	0.015	0.25	0.015-0.25	2
	28	0.12	1	0.06-2	0.03	0.25	0.03-1	4
	30	0.25	0.25	0.06-4	0.03	0.03	0.03-0.25	7
<i>Escherichia coli</i>	30	0.06	0.125	0.06-0.125	0.06	0.06	0.06	1
	20	0.25	0.25	0.015-0.5	0.015	0.03	0.015-0.06	2
	34	0.12	0.25		0.03	0.06		3
	140	0.12	0.25	0.03-4	0.03	0.06	0.03-1	4
	49	0.06	0.12	0.03-0.25	0.03	0.03	0.03	7
	23	0.125	0.5	0.008-0.5	0.15	0.03	0.008-0.25	9
	100	0.06	0.125	0.015-1.0	0.015	0.03	0.008-0.25	10
<i>Fusobacterium</i> spp.	30	1	4	0.125-8	0.5	4	0.125-8	5
	3	4	4	2-4	4	4	4	8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	25	0.125	0.5	0.125-1	0.015	0.06	0.015-0.25	9
	20	0.125	0.25	0.06-0.5	0.015	0.015	0.008-0.03	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	30	0.5	1.0	0.06-2	0.06	0.25	0.06-0.5	1
	34	0.25	0.5	0.06-4	0.06	0.12	0.03-1	4
	34	0.5	2	0.125-2	0.06	0.25	0.015-0.5	9
	20	0.25	1.0	0.06-4.0	0.03	0.25	0.015-0.25	10
<i>Klebsiella</i> spp.	34	0.25	0.5		0.06	0.12		3
	25	0.25	0.5	0.03-2	0.06	0.25	0.015-0.25	2
	35	0.12	0.5	0.03-1	0.03	0.06	0.03-0.12	7
<i>Morganella morganii</i>	10	0.5	0.5	0.125->0.5	0.125	0.5	0.125-0.5	1
	14	1	2	0.12-2	0.06	0.5	0.015-0.5	2
	10	0.5	0.5		0.12	0.12		3
	12	0.5	1	0.25-2	0.06	0.25	0.03-1	4
	48	0.5	1	0.06-8	0.03	0.12	0.03-2	7
	28	0.5	1	0.125-2	0.06	0.5	0.03-1	9
<i>Proteus mirabilis</i>	15	2	2	1-2	0.25	0.5	0.06-0.5	2
	26	0.5	1.0		0.12	0.25		3
	43	1	2	0.25-4	0.25	0.5	0.06-2	4
	30	1	1	0.25-4	0.12	0.25	0.03-0.25	7
	30	1	2	1-8	0.125	0.5	0.125-4	9
	50	1.0	1.0	1.0	0.125	0.25	0.03-0.5	10
<i>Proteus vulgaris</i>	10	1.0	2	1.0-2	0.25	0.5	0.25-0.5	1
	16	1	2	0.25-4	0.12	0.25	0.03-0.5	2
	10	1.0	1.0		0.12	0.25		3
	33	0.5	1	0.03-1	0.03	0.06	0.03-0.06	7
	26	0.5	2	0.25-8	0.06	0.5	0.03-2	9
	15	0.5	1.0	0.25-1.0	0.06	0.125	0.03-0.25	10
<i>Proteus</i> spp.	30	1.0	2	1.0-2	0.375	0.5	0.25-0.5	1
<i>Providencia rettgeri</i>	10	0.5	2.0		0.12	0.25		3
	19	1	2	0.12-2	0.12	0.12	0.03-0.12	7
	27	1	4	0.05-8	0.25	1	0.06-2	9
<i>Providencia stuartii</i>	26	0.5	4.0		0.12	1.0		3
	30	0.25	1	0.03-4	0.03	0.06	0.03-1	7
	32	1	8	0.25-64	1	4	0.06-8	9
<i>Providencia</i> spp.	15	1	2	0.25-2	0.06	0.5	0.03-0.5	2
	25	0.5	2	0.03-16	0.06	0.25	0.03-2	4
	23	0.5	2.0		0.12	0.25		3
	11	2	4	0.12-8	1	4	0.03-4	4

<i>Salmonella enteritidis</i>	34	0.5	1	0.03-2	0.03	0.06	0.015-0.12	2
	39	0.25	0.5	0.125-0.5	0.03	0.06	0.015-0.125	9
<i>Salmonella</i> spp.	18	0.12	0.5	0.06-4	0.03	0.06	0.015-0.5	4
	28	0.125	0.25	0.125-1.0				6
	93	0.25	0.25	0.06-0.5	0.03	0.06	0.008-0.06	11
<i>Serratia marcescens</i>	20	0.5	32	0.5-2	0.125	0.5	0.06-4	1
	30	1	2	0.5-4	0.12	1	0.015-1	2
	35	1.0	2.0		0.25	0.25		3
	29	1	4	0.5-8	0.25	0.5	0.03-1	4
	29	1	4	0.25-8	0.125	0.5	0.03-2	9
	50	1.0	2.0	0.06-4.0	0.125	0.25	0.015-0.5	10
<i>Shigella sonnei</i>	15	0.25	0.5	0.06-0.5	0.015	0.03	0.015-0.06	2
<i>Shigella</i> spp.	9	0.12	4	0.03-4	0.03	0.5	0.03-0.5	4
	20	0.06	0.125	0.015-0.25				6
	34	0.125	0.5	0.06-2	0.015	0.06	0.015-0.5	9
	144	0.06	0.12	0.015-0.12	0.015	0.015	0.008-0.06	11
<i>Veillonella parvula</i>	2	1	2	1-2	0.5	1	0.5-1	8
<i>Yersinia enterocolitica</i>	17	0.03	0.125	0.025-0.25				6
	25	0.06	0.25	0.015-1	0.07	0.125	0.008-0.5	9
	68	0.12	0.25	0.03-0.25	0.03	0.03	0.004-0.06	11
グラム陽性菌								
<i>Clostridium difficile</i>	4			4.0-8.0			4.0-8.0	3
	20	8.0	8.0	4.0-8.0				6
	4	4	8	4-8	4	4	4	8
<i>Clostridium</i> spp.	10	1.0		0.12-8.0	1.0		0.12-4.0	3
	13	2	4	0.5-4	2	4	0.25-8	8
	24	0.25	8	0.03-16	0.25	8	0.03-32	9
<i>Enterococcus</i> spp.	34	4	8	2-8	2	4	1-4	2
	16	4.0	8.0		4.0	8.0		3
	58	4	8	0.06-16	2	4	0.25-8	4
	29	4	8	2-8	2	2	0.5-2	7
<i>Eubacterium</i> spp.	33	2	8	0.125-32	1	8	0.125-16	5
<i>Peptococcus</i> spp.	64	4	16	0.125-32	2	8	0.125-16	5
	11	4	4	0.5-16	4	4	0.5-8	8
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	4			0.25-0.5			0.25-0.5	3
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	4			2.0-8.0			2.0-8.0	3
<i>Peptostreptococcus</i> sp	40	2	16	0.125-16	2	8	0.125-8	5
	8	0.5	8	0.25-8	0.5	8	0.25-8	8
<i>Propionibacterium acnes</i>	14	2	4	2-4	2	4	2-16	8
<i>Propionibacterium granulosum</i>	6	2	2	2-2	2	16	2-16	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	30	0.25	0.375	0.125-0.5	0.375	0.5	0.125-0.5	1
	18	0.5	1	0.12-1	0.5	0.5	0.12-0.5	2
	57	0.12	0.25		0.12	0.25		3
	70	0.25	0.25	0.12-8	0.25	0.25	0.06-4	4
	50	0.25	0.5	0.12-0.5	0.12	0.25	0.06-0.25	7
	35	0.125	0.25	0.03-2	0.125	0.25	0.03-0.5	9
	20	0.25	0.5	0.125-0.5	0.25	0.25	0.125-0.5	10
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10	0.5	0.5	0.25-1.0	0.5	0.5	0.125-1.0	1
	15	1	2	0.5-2	0.25	1	0.12-1	2
	43	0.25	1	0.12-4	0.25	0.5	0.03-4	4
	27	0.25	1	0.12-1	0.12	0.25	0.12-0.25	7
	35	0.25	0.5	0.125-8	0.25	0.5	0.06-8	9
	25	0.5	0.5	0.25-0.5	0.25	0.5	0.125-0.5	10
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	20	0.25	0.5	0.25-0.5	0.125	0.5	0.125-0.25	10
<i>Staphylococcus hominis</i>	20	0.5	0.5	0.125-1.0	0.25	0.5	0.125-0.5	10

<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	45	1	1	0.25-1	0.25	0.25	0.12-0.5	7
<i>Streptococcus agalactiae</i>	20	1.0	2.0		1.0	2.0		3
	13	2	4	1-4	1	2	0.5-2	4
	22	4	4	2-4	1	2	1-2	7
	25	4.0	8.0	2.0-8.0	2.0	4.0	2.0-4.0	10
<i>Streptococcus bovis</i>	10	2	16	0.25-16	2	4	1-8	9
<i>Streptococcus faecalis</i>	30	4	8	2-8	4	8	1.0-8	1
	25	2.0	4.0		2.0	4.0		3
	24	1	2	0.25-4	1	2	0.5-2	9
	25	2.0	4.0	1.0-4.0	1.0	2.0	0.5-4.0	10
<i>Streptococcus faecium</i>	30	16	32	8-32	16	16	4-32	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20	1.0	2.0		1.0	2.0		3
	33	1	2	1-2	0.5	0.5	0.25-0.5	7
	17	0.5	2	0.06-4	0.5	2	0.06-2	9
<i>Streptococcus pyogenes</i>	20	0.5	8.0		0.5	8.0		3
	13	1	2	0.25-8	0.5	2	0.25-4	4
	32	1	2	1-2	0.5	0.5	0.25-0.5	7
	16	1	2	0.25-8	0.5	2	0.06-4	9
	25	1.0	2.0	0.5-4.0	0.5	1.0	0.125-2.0	10
<i>Streptococcus</i> spp.	30	4	4	4-16	1.5	3	1.0-8	1
	37	1	4	0.125-16	1	4	0.125-8	5
Viridans Streptococci	20	2	6	2-8	1.5	2	0.5-2	1
	15	1	1	0.125-2	1	2	0.015-2	9

*表中の太字はVICH等のガイドラインによりヒト腸内細菌叢として推奨されている細菌種

これらの調査は $10^4 \sim 5 \times 10^5$ CFU/spotの菌濃度^aで実施されたが、一部の菌種を用いた確認試験において $10^3 \sim 10^8$ CFU/spotにおいてもMICへの影響はほとんど認められなかったと報告されている(論文5, 7)。

調査された菌種のうち、最も低いMIC₅₀が報告されているのは *Escherichia coli* の 0.06μg/mL であった。次いで *Yersinia enterocolitica* の 0.03μg/mL、*Shigella* spp. の0.06μg/mLであった。ヒト腸内で優勢と考えられる菌種で最も低いMIC₅₀を示したのは*Bacteroides* spp.、*Clostridium* spp.、*Fusobacterium* spp. でいずれも1μg/mLであった。

また、ほとんど全ての菌種に対して、ジフロキサシンの代謝物であるサラフロキサシンがジフロキサシンよりも低いMIC₅₀を示した。

これらの報告では、通例腸内細菌叢への影響を検討する際に考慮することが推奨される菌種のうち *Bifidobacterium*、*Lactobacillus* の知見が得られなかった。

その他のヒト病原細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

一般的に腸内細菌叢を構成しないが、ヒトの疾病に関係する細菌について臨床分離株に対するジフロキサシン及びサラフロキサシンのMIC₅₀が複数の公表論文で報告されている。その概要は次の通りであった。

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (μg/mL)						出典等
		Difloxacin			Sarafloxacin			
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	
グラム陰性菌								
<i>Acinetobacter anitratus</i>	10	0.125	0.5	0.06-0.5	0.5	0.5	0.06-0.5	1

^a 論文8は未記載

	36	0.06	0.25	0.008-1	0.125	0.5	0.015-1	9
	40	0.06	0.125	0.008-0.25	0.06	0.25	0.03-0.25	10
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	35	0.12	0.25	0.06-0.25	0.06	0.12	0.03-0.25	7
<i>Acinetobacter clwoffi</i>	40	0.03	0.125	0.008-0.25	0.06	0.125	0.015-0.25	10
<i>Acinetobacter</i> spp.	7		0.5	0.015-0.5		0.25	0.015-0.25	2
	17	0.12	0.5		0.12	1.0		3
	13	0.12	2	0.06-4	0.12	0.5	0.06-0.5	4
<i>Aeromonas hydrophila</i>	3			0.12-0.5			0.06	2
	13	0.06	0.125	0.03-0.25	0.008	0.015	0.008-0.03	9
	15	0.06	0.25	0.03-1.0	0.03	0.06	0.004-0.5	10
<i>Aeromonas</i> spp.	6			0.06-0.125			0.06	1
<i>Branhamella catarrhalis</i> (<i>Moraxella catarrhalis</i>)	10	0.03	0.03		0.03	0.03		3
	12	0.06	0.25	0.06-2	0.03	0.5	0.03-1	9
<i>Haemophilus influenzae</i>	40	0.015	0.015		0.015	0.015		3
	21	0.12	0.12	0.03-0.12	0.12	0.12	0.03-0.12	4
	30	0.03	0.03	0.03-0.12	0.03	0.03	0.03	7
	20	0.004	0.004	0.004-0.008	0.004	0.004	0.004-0.008	10
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	58	0.03	0.06		0.015	0.03		3
	8	0.015	0.5	0.007-0.5	0.015	0.5	0.015-0.5	4
	31	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	7
	28	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	9
<i>Neisseria meningitidis</i>	19	0.015	0.015		0.015	0.015		3
	5			0.008-0.015			0.008-0.015	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	1	4	0.5-8	0.25	0.5	0.06-1	2
	70	2.0	8.0		0.5	2.0		3
	53	2	4	0.03-16	0.25	1	0.03-2	4
	88	1	2	0.12-16	0.12	0.25	0.03-0.5	7
	48	2	8	0.25->32	1	2	0.125-16	9
	100	2.0	8.0	1.0-32.0	1.0	2.0	0.25-8.0	10
<i>Pseudomonas cepacia</i>	20	1	8	0.03-32	0.5	8	0.03-16	9
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	8	1.0	4.0	1.0-4.0	0.125	1.0	0.06-1.0	10
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	19	1	4	0.5-4	1	2	0.06-4	9
	38	1.0	8.0	0.25-16.0	1.0	2.0	0.125-4.0	10
<i>Pseudomonas maltophilia</i> / <i>cepacia</i>	14	2.0	8.0		2.0	8.0		3
<i>Pseudomonas putida</i>	17	1.0	4.0	0.25-4.0	0.25	0.5	0.03-1.0	10
<i>Pseudomonas</i> spp.	30	2	4	1.0-8	1.25	4.5	0.25-16	1
	23	0.5	2.0		0.12	0.25		3
	11	2	4	0.12-8	1	4	0.03-4	4
	31	2	4	0.12->128	0.12	0.25	0.03-4	7
	22	2	4	0.5-4	1	0.5	0.06-8	9
<i>Vibrio cholerae</i>	34	0.06	0.5	0.06-1	0.004	0.004	0.004-0.25	11
<i>Vibrio</i> spp.	10	0.125	0.125	0.008-0.125				6
グラム陽性菌								
<i>Actinomyces</i> spp.	14	2	4	0.125-8	1	8	0.125-16	5
<i>Bacillus cereus</i>	17	0.125	0.25	0.06-0.25	0.125	0.25	0.015-0.25	10
<i>Corynebacterium JK</i> spp.	10	1	2	1-2	1	2	1-2	9
<i>Listeria monocytogenes</i>	10	2	2	2-4	2	2	2	1
	30	1	2	0.5-4	0.5	1	0.5-2	9
	12	1.0	1.0	1.0-2.0	0.5	0.5	0.5-1.0	10

これらの細菌種についても基本的にサラフロキサシンがより低いMICを示した。

特定菌株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) (申請書概要)

その他、菌株毎のMIC₅₀が報告されている。その概要は次の通りであった。

供試菌	株名	ジフロキサシン	サラフロキサシン
グラム陰性菌			
<i>Citrobacter freundii</i>	TL-12	3.13	0.39
	TU-971	6.25	0.78
	GN-346	0.2	0.025
<i>Enterobacter cloacae</i>	TL-14	0.78	0.1
	TU-680	0.2	0.05
<i>Escherichia coli</i>	NIHJ JC-2	0.39	0.05
	1346	0.2	0.025
	ML-1410 RGN-823	12.5	1.56
	ML-1410 RGN-238	12.5	1.56
	KC-14	0.1	0.025
	ATCC 27166	0.006	0.006
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5075	0.2	0.025
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	PCI-602	0.78	0.1
	5038	0.39	0.1
<i>Morganella morganii</i>	0068	3.13	0.78
	Kono	0.78	0.1
	6501	0.78	0.1
<i>Proteus mirabilis</i>	TU-1698	0.78	0.2
<i>Proteus vulgaris</i>	IID-874	0.78	0.1
	6064	0.78	0.2
	6028	0.78	0.1
	GN76/c-1	0.78	0.1
<i>Providencia rettgeri</i>	6256	0.39	0.1
	6259	0.78	0.2
<i>Providencia stuartii</i>	6761	0.006	0.006
	6764	0.39	0.1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PI-67	0.78	0.1
	TU-408	0.78	0.39
	No.12	1.56	0.2
	35 R	3.13	0.78
	4096	3.13	0.78
	4098	0.78	0.1
<i>Salmonella typhi</i>	T-58	0.39	0.05
<i>Salmonella typhimurium</i>		0.39	0.05
<i>Serratia marcescens</i>	7006	3.13	0.39

	OU-29	1.56	0.39
<i>Shigella sonnei</i>		0.2	0.05
グラム陽性菌			
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	0.1	0.05
<i>Enterococcus faecalis</i>	CN-478	3.13	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i>	209P JC-1	0.39	0.1
	Terajima	0.78	0.39
	Smith	0.2	0.1
	252R	0.39	0.2
	199R	0.2	0.2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Kawamura	0.2	0.2

報告された細菌種のほとんど全てでサラフロキサシンがより低い MIC を示した。

pH による MIC の変化

異なる pH 条件下におけるジフロキサシン、サラフロキサシンの MIC₅₀ の変動が公表論文で報告されている。*Enterobacteriaceae* 26 菌株 (*E. coli*(7)、*Enterobacter*(3)、*Klebsiella*(3)、*Serratia*(3)、*Citrobacter*(2)、*Morganella*(2)、*Proteus*(3)、*Providencia*(3)) の pH8.0 における MIC(幾何学平均)は 1.3(pH6.5 では 0.29)であった。*Pseudomonas aeruginosa*(8 菌株)、Gram-positive cocci(13 菌株)の MIC はいずれも *Enterobacteriaceae* より大きかった。サラフロキサシンでは pH による変動は小さかったが、*Enterobacteriaceae* ではむしろ高 pH において 3 倍程度低い MIC(幾何学平均)を示した(論文 4)。また、腸内細菌 60 菌株について、pH6.8、7.4、8.0 において生育阻害の変動が調べられている。*E.coli*、*Enterobacter*、*Klebsiella*、*Morganella morganii*、*Proteus mirabilis*、*Providencia stuartii* それぞれ 10 菌株の合計 60 菌株においては、0.5μg/mL で約半数(47%)の生育阻害が認められた(pH6.8 では 0.06μg/mL で 43%)。*Pseudomonas aeruginosa*、*Acinetobacter calcoaceticus*、*Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis* (それぞれ 10 菌株)においても pH の増加に伴って抗菌活性は減弱したが、*Staphylococci* では 0.5 で 75%の生育阻害(0.25 は 10%)、他は 1 で 50%の生育阻害であった。(論文 7)。

一方、*Bacteroides fragilis*(6 菌株)、*Bacteroides* spp.(7 菌株)、*Fusobacterium* spp.(2 菌株)、*Clostridium* spp.(4 菌株)、*Peptococcus* / *Peptostreptococcus* spp.(5 菌株)については pH による MIC(幾何学平均)の変化はほとんど見られないが *Bacteroides* ではむしろ低下した。(論文 8、5)

【耐性の出現について】

Rapid Selection による MIC の上昇

MIC の 1/2 に相当する濃度の抗生物質を含む平板培地に細菌を接種し、選択された菌をその 2 倍量の抗生物質を含む平板培地に接種してさらに選択する操作を繰り返すことによりより高い MIC₅₀ を有する菌を選択できることが報告されている。ジフロキサシンを用いて 7 菌種(*Enterobacter aerogenes*、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Serratia marcescens*、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus faecalis*)について 128μg/mL を上限として、菌の生育が認められなくなるまでこの操作を行ったところ、全ての菌で MIC の上昇が認められた。当初の MIC が最も低かった *Escherichia coli* では最大 2.3μg/mL(0.08→)、*Streptococcus faecalis* では 97μg/mL(4.6→)まで MIC(5 菌株の幾何学平均値)が上

昇した菌株が得られた。*Enterobacter aerogenes* の1菌株と *Serratia marcescens* の2菌株では128µg/mLの濃度でも菌の生育が認められた。(論文1)

高濃度薬剤存在培地における耐性獲得頻度

MIC の8倍のジフロキサシンあるいはサラフロキサシンを含む培地に5菌種(*Enterobacter cloacae*、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Staphylococcus aureus*)を接種した時の耐性菌の出現頻度はジフロキサシンで 3×10^{-7} (*E. cloacae*) ~ $< 3.8 \times 10^{-9}$ (*P. aeruginosa*)、サラフロキサシンで 8.9×10^{-8} (*K. pneumoniae*) ~ $< 3.8 \times 10^{-9}$ (*P. aeruginosa*)であった。10µg/mLの濃度では、ジフロキサシンの *E. cloacae* を除き耐性菌は検出できなかったとされている(論文1)。

MICの4倍または8倍のジフロキサシンあるいはサラフロキサシンを含む培地に3菌種(*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*)を接種した時の耐性菌の出現頻度は4倍のジフロキサシンで 9×10^{-9} (*K. pneumoniae*) ~ 3×10^{-9} (他2菌種)、サラフロキサシンで 7×10^{-9} (*E. coli*) ~ 2×10^{-9} (*K. pneumoniae*)であった。8倍の濃度では、ジフロキサシンの *K. pneumoniae* を除き耐性菌は検出できなかったとされている(論文3)。

MICの8倍のジフロキサシンあるいはサラフロキサシンを含む培地に7菌種(*Enterobacter aerogenes*、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Staphylococcus aureus*、*Providencia stuartii*、*Serratia marcescens*)を接種した時の耐性菌の出現頻度はジフロキサシンで $< 8.5 \times 10^{-9}$ (*S. marcescens*) ~ $< 1.9 \times 10^{-9}$ (*P. stuartii*)、サラフロキサシンで 4.3×10^{-9} (*S. marcescens*) ~ $< 3.7 \times 10^{-9}$ (*K. pneumoniae*)であった。(論文10)。

(7)ヒトにおける知見について

【ヒトにおけるキノロンの毒性影響】(グッドマンギルマン;薬理学、抗菌薬使用の手引き)

ジフロキサシンのヒト臨床における使用歴はないが、同系統に属するキノロン類あるいはフルオロキノロン類の抗生物質は広くヒト臨床において利用されている。

臨床で認められた副作用で最も一般的なものは消化器系への影響で、悪心、嘔吐等であるが下痢や抗生物質に起因する大腸炎はまれであるとされている。その他、中枢神経系に関連するものとして頭痛、めまい、消炎薬との併用で痙攣、アレルギー反応に関連するものとして発疹や光過敏症があるとされる。この系統の薬剤による副作用に特徴的なものとして、特に未成熟な動物における関節痛や関節腫脹等の関節障害がある。

【薬剤耐性菌について】

ジフロキサシンはヒト临床上において使用されていないが、ヒト临床上で使用されているフルオロキノロンとは明らかに交差耐性を示す。

食品健康影響評価について

- ・ エンドポイントについて(腸内細菌叢への影響が最も適当か)
- ・ 腸内細菌叢への影響の場合どの知見を採用するのが適当かまたは不足しているか
- ・ 代謝物(サラフロキサシン)の影響