

(案)

キノロン系合成抗菌剤が家畜に投与された 場合に選択される薬剤耐性菌

【事務局】

- 前回までに同意した修正を赤字見え消しとして記載しております。
- 第 59 回以降に追加した修正及び未審議の部分に加わった修正を青字の見え消しとして記載しております。（コメントボックスでの言及のない青字見え消しの修正は、評価書全体を通して、分かりやすさの観点から事務局で修正をしたものです。）なお、読みやすさ向上のため、修辭上の修正（表番号の更新等）は見え消しではなく 反映をさせていただきます。
- 評価書案中、「オキシリン酸」は「OA」、「ナリジクス酸」は「NA」で表記を統一しておりますのでご 承知おきください。

令和 7 年（2025 年）9 月

食品安全委員会

薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

目次

	頁
<食品安全委員会委員名簿>	4
<食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿>	4
要 約	5
I. 評価の経緯及び範囲等	6
1. はじめに	6
2. 経緯	6
(1) 評価要請のあった動物用医薬品	6
(2) 評価の範囲	7
II. ハザードの特定に関する知見	7
1. 評価対象成分の名称、化学構造等	7
(1) 名称、化学構造等	7
(2) 評価対象成分の系統	7
(3) 使用方法、規制等	9
(4) 使用状況	10
2. オキシリン酸の海外における評価状況等	13
(1) 世界保健機関 (WHO)	14
(2) 米国	14
(3) 欧州	14
(4) 豪州	15
3. 対象家畜におけるオキシリン酸の薬物動態	15
4. 抗菌活性	17
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ	17
(2) 抗菌スペクトル	18
(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布	20
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布	28
5. 薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について	41
(1) キノロン系合成抗菌剤に対する耐性の基本機序及び耐性遺伝子	41
(2) オキシリン酸とキノロン系合成抗菌剤との交差耐性	50
(3) キノロン系合成抗菌剤とフルオロキノロン系合成抗菌剤との交差耐性	51
(4) 耐性遺伝子の伝達	52
6. 関連する人用抗菌性物質 (交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性)	55
(1) キノロン系及び他の系統の抗菌性物質との交差耐性	55
(2) 他の系統の抗菌性物質との共耐性	56
7. ハザードの特定に係る検討	63
(1) 発生、ばく露及び影響の各要素につき、該当する項目が全て A となった細菌	65
(2) 発生、ばく露及び影響の各要素につき、それぞれ A、B 又は「該当なし」の	65

いずれかとなった細菌	65
(3) 耐性遺伝子の伝達の検討	68
(4) 交差耐性及び共耐性の検討	70
8. ハザードの特定	72
<別紙 検査値等略称>	78
<参照>	79

<審議の経緯>

2025年	5月	21日	農林水産大臣から薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価について要請（7消安第1184号）
2025年	5月	21日	関係資料の接受
2025年	5月	27日	第984回食品安全委員会（要請事項説明）
2025年	6月	13日	第58回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2025年	9月	8日	第59回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

<食品安全委員会委員名簿>

（2024年7月1日から）

山本 茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
祖父江友孝（委員長代理 第二順位）
頭金 正博（委員長代理 第三順位）
小島登貴子
杉山久仁子
松永 和紀

<食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿>

（2023年10月1日から）

浅井 鉄夫（座長*）	佐々木一昭
菅井 基行（座長代理*）	富田 尚芳
山岸 拓也（座長代理*）	中村 寛海**
秋庭 正人	早川佳代子
岡村 雅史	早山 陽子
小西 典子	蒔田 浩平

*：2023年11月8日から

**：2024年4月1日から

第58、59回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名
池 康嘉（一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授）

1 要 約

2 [ワーキング終了後作成]

1 I. 評価の経緯及び範囲等

2 1. はじめに

3 2025年、農林水産省より、動物用医薬品の有効成分である抗菌性物質のうち評価要請が
4 成されておらず、優先的にリスク管理措置を検討する必要のあるキノロン系合成抗菌剤に
5 ついて、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第3項に基づき、食品健康影
6 響評価の依頼があった。このため、食品安全委員会は、家畜に使用するキノロン系合成抗
7 菌剤を動物用医薬品として使用した際に選択される薬剤耐性菌に関して、「家畜等への抗
8 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」（平成16
9 年9月30日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）に基づき、「家畜等に動物
10 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人に伝播し、人
11 が当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、人用抗菌性物質による治療効果が減弱あ
12 るいは喪失する可能性及びその程度」について、評価を行った。（参照1）[\[食安委_2004_評
13 価指針\]](#)

14

15 2. 経緯

16 (1) 評価要請のあった動物用医薬品

17 農林水産省から、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する
18 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。）第14条第1
19 項の規定に基づき承認されている動物用医薬品が、[医薬品医療機器等法薬機法](#)及び獣
20 医師法（昭和24年法律第186号）の規定に従い動物用医薬品として家畜等に投与さ
21 れた場合に選択される薬剤耐性菌について、食品健康影響評価の要請がなされた。

22 評価要請がなされた動物用医薬品は、水産用を除く家畜用キノロン系合成抗菌剤で
23 あり、オキシリン酸（OA）の1成分である。国内における家畜に使用されるOAを有
24 効成分とする動物用医薬品は、飼料に混じて経口投与添加、強制経口投与及び飲水投
25 与として子牛、子豚および産卵鶏を除く鶏の細菌性下痢症等の治療に用として用いる
26 もの及び飼料に混じて経口投与する添加として豚のパスツレラ性肺炎の予防に用い
27 るもの薬として承認され製造販売されているものがある。（参照2）[\[農水省報告書\]](#)

28

29 【事務局】

30 前回（6月）のWGでの浅井専門委員からのコメントを踏まえて、子豚の細菌性下
31 痢症の「治療」と豚のパスツレラ性肺炎の「予防」での使用方法の違いについて確認し
32 たところ以下のとおりでした。これに基づいて上記のとおり文言修正するとともに、
33 [II.1.(3).①]の表4の注釈に追記しておりますのでご確認願います。

34 [子豚（30日齢以下）に対しては、細菌性下痢症の治療薬として用いられ、1日体重1
35 kg当たり本剤0.2g（OAとして20mg）を3～4日間飼料に混じて経口投与する。豚
36 に対しては、豚のパスツレラ性肺炎の予防薬として用いられ、1日量として体重1kg当
37 たり本剤0.05～0.2g（OAとして5～20mg）を1～2週間投薬、1～2週間休薬を1ク
38 ールとし、2～3回繰り返し飼料に混じて経口投与する。](#)

39

1
2 なお、同じく OA を有効成分とする水産用医薬品としては、すずき目魚類の類結節
3 症、あゆを除くにしん目魚類の節操病とビブリオ病、あゆのビブリオ病、こい目魚類
4 のエロモナス病、ウナギ目魚類のひれ赤病、赤点病、パラコロ病の治療用のものが製
5 造販売承認されている。

6
7 **(2) 評価の範囲**

8 評価要請の OA は水産用を除く家畜用のキノロン系合成抗菌剤であることから、評
9 価指針に基づき、評価の対象を「牛、豚及び鶏由来の食品」が介在する場合とした。

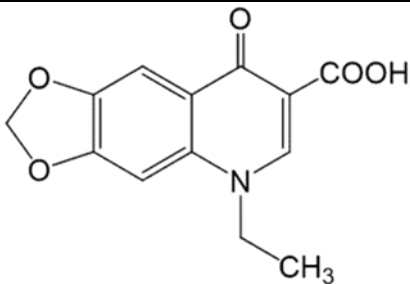
10
11 **II. ハザードの特定に関する知見**

12 **1. 評価対象成分の名称、化学構造等**

13 **(1) 名称、化学構造等**

14 オキシリン酸はオキシロニック酸（英名：Oxolinic acid）が正式名であるが、オキ
15 ソリン酸という名が一般的に使用されているので本書もオキシリン酸（OA）と表記し
16 ている。OA はキノロン骨格を有する殺菌剤及び合成抗菌剤である。名称、化学構造
17 等を表 1 に示した。（参照 2）[\[農水省報告書\]](#)

18
19 表 1 OA の概要

一般名	和名：オキシロニック酸 英名： Oxolinic acid
化学名	5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g] quinoline-7- carboxylic acid
CAS 番号	14698-29-4
分子式	C ₁₃ H ₁₁ NO ₅
分子量	261.23
構造式	

20
21 **(2) 評価対象成分の系統**

22 評価対象である OA 及び関連する系統の抗菌性物質について、国内における医薬品
23 医療機器等法に基づく人に使用する医薬品及び家畜等に使用する動物用医薬品とし
24 ての承認状況を表 2 に示した。（参照 2、3）[\[農水省報告書\]](#)[\[動薬研_動物用医薬品デ](#)
25 [ータベース\]](#)

26
27 表 2 国内における OA 及び関連する系統の合成抗菌剤を有効成分とする人用及び動物
28 用医薬品の承認状況（2025 年 5 月時点）

成分一般名	人	牛、豚、鶏	水産
OA		○	○
オゼノキサシン	○ (塗布剤のみ)		
シノキサシン	販売中止		
NA	販売中止	販売中止	
ピペミド酸	販売中止		
ピロミド酸	販売中止		

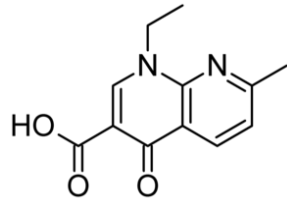
① 評価対象成分の系統

OA は、キノロン骨格を有する合成抗菌剤であり、フルオロ基を持たないキノロン系合成抗菌剤に分類される薬剤である。ナリジクス酸 (NA) に次いで発見された OA は、キノロン環の 1 位にエチル基、6 および 7 位にメチレンジオキシ基を有する化学構造を持つ。抗菌活性においては、NA に比べて大腸菌などの腸内細菌に対して 10 倍以上の強さを示し、[NA と交差耐性を示した](#)。しかしながら、[NA と交差耐性を示し、また](#)生体内で代謝を受けやすく、組織内濃度も低いため、*in vitro* での優れた抗菌力がそのまま *in vivo* においては十分に発揮されないという限界を持つ。[\(参照 4\) \[平井 2020_薬史学\]](#) 日本国内においては、OA は人用医薬品としての使用は承認されておらず、動物用医薬品としてのみ使用されている。[\(参照 2\) \[農水省報告書\]](#)

② 関連する系統

キノロン系合成抗菌剤のうちとは、~~キノロン骨格を持つ薬剤群を指し、同系統の後発薬剤群であるフルオロキノロン系合成抗菌剤に対し、特にフルオロ基 (F 基) を持たないものを指す。代表例として NA や OA があり、特に NA はキノロン系合成抗菌剤の基礎を築いた。~~[\(参照 2\) \[農水省報告書\]](#)

表 3 NA の概要

一般名	和名：ナリジクス酸 英名： Nalidixic acid
化学名	1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid
CAS 番号	389-08-2
分子式	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃
分子量	232.24
構造式	

[NA 及び OA は、いずれも親水性を高める置換基を持たないため、分子全体が疎水性である。](#)[\(参照 85\) \[Poirel 2012 Frontiers in Microbiology\]](#)

1 NA と OA の開発以降、キノロン系合成抗菌剤には化学構造に特徴を持った新たな
 2 薬剤が次々に登場した。ピロミド酸 (PA) やピペミド酸 (PPA)、さらにはベンゾキ
 3 ノリジン誘導体であるフルメキンなどがその例である。特に PPA は、キノロン環の 7
 4 位にピペラジニル基を付加することで、緑膿菌に対する有効性を獲得し、代謝安定性
 5 の向上や血中濃度、組織移行性の改善など、従来のキノロン系合成抗菌剤の欠点を克
 6 服する成果を示した。

8 ②関連する系統

9 ~~また、~~ノルフロキサシン (NFLX) の開発により、キノロン環の 6 位にフルオロ基
 10 を導入すると、グラム陽性菌・グラム陰性菌に対する抗菌活性や体内動態が飛躍的に
 11 改善することが明らかとなった。これを契機に、フルオロ基を持たない従来型は「キ
 12 ノロン系合成抗菌剤」または「オールドキノロン系合成抗菌剤」、フルオロ基を持つ新
 13 規のキノロン系合成抗菌剤は「ニューキノロン系合成抗菌剤」または「フルオロキノ
 14 ロン系合成抗菌剤」と区別して呼ばれるようになった。(参照 4) [平井_2020_薬史学]
 15 現在では、人用・動物用いずれの医薬品においてもフルオロキノロン系合成抗菌剤が
 16 主流となっており、日本で動物用医薬品として承認・販売されているキノロン系合成
 17 抗菌剤は OA のみである。(参照 2、3) [農水省報告書][動薬研_動物用医薬品デー
 18 ース]

20 (3) 使用方法、規制等

21 ①動物用医薬品の使用方法、規制等

22 動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令 (平成 25 年農林水産省令第 44
 23 号。以下「使用規制省令」という。) に基づく投与経路及び対象動物並びに承認製剤の
 24 有効菌種は表 4 のとおりである。(参照 2、3) [農水省報告書][動薬研_動物用医薬品デ
 25 ータベース]

26 表 4 評価対象キノロン系合成抗菌製剤 (OA 製剤) の使用方法等

有効菌種	大腸菌			サルモネラ			パストツレラ		
動物種 ⁽¹⁾	牛	豚	鶏	牛	豚	鶏	牛	豚	鶏
投与方法									
飼料に混ぜて経口投与	○	○	○	○	○	○			○ ⁽²⁾
強制経口投与		○ ⁽³⁾							
飲水投与			○			○			

28 (1)豚のパストツレラ性肺炎予防投与を除いては治療に用いられ、投与日齢に以下の制限がある。

29 牛：50 日齢以下、豚：30 日齢以下、鶏：産卵鶏を除く。

30 (2)子豚 (30 日齢以下) に対しては、細菌性下痢症の治療薬として用いられ、1 日体重 1 kg 当たり本剤 0.2 g
 31 (OA として 20 mg) を 3~4 日間飼料に混じて経口投与する。豚に対しては、豚のパストツレラ性肺炎の予防
 32 薬として用いられ、1 日量として体重 1kg 当たり本剤 0.05~0.2 g (OA として 5~20 mg) を 1~2 週間投薬、
 33 1~2 週間休薬を 1クールとし、2~3 回繰り返し飼料に混じて経口投与する。

1 [\(3\)使用規制省令動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令（平成二十五年農林水産省令第四十四号）](#)
 2 [には動物種は豚としか記載されていないが、動物用医薬品各々の説明書には豚（生後 30 日を超えるものを除](#)
 3 [く）と記載がある。](#)

4
 5 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
 6 指定されており、獣医師等の処方せん又は指示を受けた者以外には販売してはならない
 7 とされている。また、獣医師法により獣医師が要指示医薬品を投与したり、指示書を発
 8 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
 9 薬品の使用には必ず獣医師の関与が義務付けられている。**(参照 2) [農水省報告書]**

10 OA について、添付文書に記載すべき事項として共通して設定されている「使用上の
 11 注意」は以下のとおりである。**(参照 2)[農水省報告書]**

- 12 ・本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方せん・指示により使用すること。
- 13 ・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。
- 14 ・本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
- 15 ・本剤の使用に当たっては、治療上必要な最小限の期間の投与に止めることとし、週余
 16 にわたる連続投与はおこなわないこと。
- 17 ・本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

18 また、生産者及び獣医師等による動物用抗菌性物質製剤の慎重利用の徹底に関して、
 19 農林水産省が 2013 年に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関す
 20 る基本的な考え方」を公表している。**(参照 6) [農水省_2013_慎重使用]**

21
 22 **(4) 使用状況**

23 **①オキシリン酸の販売量**

24 国内での OA の販売量は表 5 及び表 6 のとおりである。**(参照 7) [動薬研_販売**
 25 **高年報]**

26
 27 表 5 牛、豚、鶏に使用される OA の推定年間販売量（原末換算）（kg）

年次	原末換 算量 （家畜 及び水 産用合 計、kg）	原末換 算 量 （家 畜合 計、 kg）	対象動物別推定原末換算量(家畜は経口投与のみ、 kg)					動物 ^{*1} に使用 される抗生物 質・合成抗菌 剤 ^{*2} の合計
			肉用牛	乳 用 牛	豚	肉用鶏	採卵 鶏	
2005	1,772.8	514.1	46.1	95.7	109.9	156.0	106.4	858,784
2006	2,008.3	452.1	23.9	51.8	103.6	209.1	63.7	858,318
2007	3,833.3	502.7	15.2	26.7	148.5	236.1	76.2	856,894
2008	2,108.1	497.0	25.0	52.0	97.7	255.8	66.5	777,168
2009	2,367.0	338.8	23.5	44.7	80.0	136.5	54.1	848,764

2010	<u>1,280.8</u>	<u>92.2</u>	<u>16.7</u>	<u>3.8</u>	<u>9.0</u>	<u>62.7</u>	<u>0.0</u>	737,672
2011	1,225.1	136.1	12.3	3.7	8.6	111.5	0.0	789,222
2012	1,467.7	98.9	0.0	0.0	0.0	98.9	0.0	763,298
2013	1,013.4	223.7	21.1	37.3	61.3	80.4	23.9	785,532
2014	1,908.5	199.2	0.0	0.0	0.0	199.2	0.0	753,208
2015	1,712.5	202.4	16.0	24.7	59.4	79.2	23.1	787,818
2016	1,737.2	159.2	16.6	28.2	76.3	38.1	0.0	832,558
2017	1,838.9	307.0	7.1	12.3	26.5	261.1	0.0	827,445
2018	1,475.5	9.8	1.4	5.6	1.4	1.4	0.0	824,567
2019	2,565.6	107.0	12.4	19.9	49.8	24.9	0.0	842,547
2020	2,335.0	184.4	13.5	24.7	65.2	81.0	0.0	843,893
2021	1,718.8	164.0	3.2	8.0	1.6	151.2	0.0	801,659
2022	2,285.3	258.2	2.2	6.7	0.0	249.3	0.0	777,759
2023	1,538.7	27.0	4.0	7.5	0.0	15.5	0.0	717,590

1 ※1 蜜蜂、水産動物、イヌ・ネコ等を含む。

2 ※2 「動物用医薬品販売高年報（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」
3 から 駆虫剤及び抗原虫剤の販売量を除いたもの。抗真菌性抗生物質を含む。

4

5

表 6 水産用に使用される OA の推定年間販売量（原末換算）（Kg）

年次	投与経路	対象動物別推定原末換算量（kg）			動物※1 に使用される抗 生物質・合成抗菌剤※2 の合計
		水産用	水産用	観賞魚	
		（淡水）	（海水）		
2005	経口	21.3	1,237.4	0.0	858,784
2006	経口	79.7	1,459.8	0.0	858,318
	経皮	16.7	0.0	0.0	
	合計	96.4	1,459.8	0.0	
2007	経口	236.1	3,069.2	0.0	856,894
	経皮	25.3	0.0	0.0	
	合計	261.4	3,069.2	0.0	
2008	経口	114.4	1,48.0	0.0	777,168
	経皮	28.8	0.0	0.0	
	合計	143.2	1,468.0	0.0	
2009	経口	141.2	1,873.3	0.0	848,764
	経皮	13.6	0.0	0.0	
	合計	154.8	1,873.3	0.0	
2010	合計（経口のみ）	<u>129.4</u>	<u>1002.9</u>	<u>56.4</u>	737,672
2011	合計（経口のみ）	122.5	909.0	56.4	789,222

2012	経口	125.8	1,187.3	1.4	763,298
	その他	0.0	0.0	54.3	
	合計	125.8	1,187.3	55.7	
2013	経口	203.9	528.4	1.0	785,532
	その他	11.9	44.2	0.0	
	合計	215.8	572.6	1.0	
2014	経口	193.7	1,432.9	1.8	753,208
	その他	24.5	0.0	56.3	
	合計	218.2	1,432.9	58.1	
2015	経口	305.1	1,141.3	1.2	787,818
	その他	7.6	0.0	55.6	
	合計	312.7	1,141.3	56.8	
2016	経口	212.2	1,284.9	1.7	832,558
	その他	15.6	0.0	63.7	
	合計	227.8	1,284.9	65.4	
2017	経口	98.8	1,333.7	24.7	827,445
	その他	12.6	0.0	62.2	
	合計	111.4	1,333.7	86.9	
2018	経口	81.9	1,269.1	27.8	824,567
	その他	13.1	0.0	74.0	
	合計	95.0	1,269.1	101.8	
2019	経口	301.2	2,043.6	32.4	842,547
	その他	12.3	0.0	64.2	
	合計	313.5	2,043.6	96.6	
2020	経口	188.9	1,873.5	2.2	843,893
	その他	12.5	0.0	73.4	
	合計	201.4	1,873.5	75.6	
2021	経口	17.5	1,275.0	136.9	801,659
	その他	26.7	0.0	100.3	
	合計	44.2	1,275.0	237.2	
2022	経口	11.1	1,738.1	220.3	777,759
	その他	9.0	0.0	50.9	
	合計	20.2	1,738.1	271.2	
2023	経口	85.7	1,208.2	0.0	717,590
	その他	14.4	0.0	47.2	
	合計	100.0	1,208.2	47.2	

1 ※1 蜜蜂、水産動物、イヌ・ネコ等を含む。

1 ※2 「動物用医薬品販売高年報（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」か
2 ら 駆虫剤及び抗原虫剤の販売量を除いたもの。抗真菌性抗生物質を含む。

3
4 2005年～2023年のOAの推定年間販売量は年によってかなりばらつきがあるが、
5 ほとんどの年で駆虫剤及び抗原虫剤を除いた抗菌性物質全体の推定年間販売量の
6 0.1%にも満たなく、増加傾向ではない。水産動物用医薬品としての販売量が圧倒的に
7 多く70%以上を占めており、全体販売量に対する水産動物用の販売量の割合は、経口
8 投与用が71.0～97.3%、その他（経皮投与、注射等）はすべての年で100%である。
9 家畜用については経口投与用のみ販売実績があり、肉用鶏用の販売量の割合（2.3～
10 14.8%）が最も高く、次に豚用（0～6.4%）が多い。年により多少のばらつきはある
11 が、肉用牛、乳用牛、豚の各投与用の販売量は減少傾向である。肉用鶏用の販売量は
12 年による変動が非常に多く、採卵鶏用の販売割合は2016年以降0である。

13 なお、2005年時点でNAの販売量は0である。また、[II.1.(2).②]に記載のとおり、
14 動物用医薬品としてはキノロン系よりもフルオロキノロン系合成抗菌剤が主流にな
15 っており、近年のOAの家畜への使用量は、フルオロキノロン系合成抗菌剤の0.2～
16 10%程度にとどまっている。（参照7）【動薬研_販売高年報】

17 18 ②オキシリン酸の販売開始時期

19 対象動物が牛、豚、鶏に対する飼料添加剤は1975年4月、豚に対する強制経口投
20 与剤は1992年9月、鶏に対する飲水投与剤は1991年7月から販売が開始されてい
21 る。（参照2）【農水省報告書】

22 23 2. オキシリン酸の海外における評価状況等

24 OAを含むキノロン系合成抗菌剤及びフルオロキノロン系合成抗菌剤の海外におけ
25 る評価状況等については以下のとおりである。なお、[II.1.(2).②]に記載のとおり、
26 本評価書においてキノロン系合成抗菌剤とは、キノロン骨格を持つ薬剤群であり、同
27 系統の後発薬剤群であるフルオロキノロン系合成抗菌剤に対し、特にフルオロ基（F
28 基）を持たないものを指す。一方で、海外においては、キノロン系合成抗菌剤及びフ
29 ルオロキノロン系合成抗菌剤を合わせて「Quinolones」として評価している場合があ
30 るため注意が必要である。

31 32 【事務局】

33 前回WGにおける菅井専門委員からのご意見を踏まえ、上記説明を追加しました。
34 また、各国におけるキノロン系（狭義）及びフルオロキノロン系の状況について追記し
35 ましたので、ご確認ください。

36 37 【菅井専門委員】

38 うまく書けていると思います。
39

1 (1) 世界保健機関 (WHO)

2 WHO の重要度ランク第7版 (Guidance for national strategic planning (NSP))
3 では、OA [を含むキノロン系合成抗菌剤](#)はフルオロキノロン系合成抗菌剤と合わせて
4 「HPCIA (Highest Priority Critically Important Antimicrobials : 最優先・極めて
5 重要な抗菌薬)」に分類されており、その概要は以下のとおりである。(参照 8)
6 [\[AGISAR_2024\]](#)キノロン系合成抗菌剤はカンピロバクター属菌や侵襲性サルモネラ
7 属菌、多剤耐性赤痢菌による感染症における限られた治療薬である。また人以外の感
8 染源から伝播したカンピロバクター属菌、大腸菌を含む腸内細菌目細菌、及びサルモ
9 ネラ属菌による感染症の治療薬としても使用される。また一部の剤は必須医薬品モデ
10 ルリスト (EML) ¹に含まれており、AWaRe²分類においては「Watch」又は「Reserve」
11 に分類される。さらに、人以外の感染源から大腸菌を含む腸内細菌目細菌やサルモネ
12 ラ属菌の耐性菌の伝播が確認されている。

13 (2) 米国

14 米国食品医薬品庁 (FDA) は、人医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにお
15 いて、キノロン系合成抗菌剤についての記載はないが、フルオロキノロン系合成抗菌
16 剤については人医療で重要な感染症 (下痢性病原菌、ペスト、肺炭疽の予防を含むグ
17 ラム陰性菌による重篤な感染症) に対する、利用可能な限られた治療法のひとつであ
18 るとして、その重要度を3段階評価うち最上位の「Critically important」としている。

19 (参照 9) [\[FDA_2022\]](#) また、2005年にはフルオロキノロン系合成抗菌剤の家禽への
20 使用承認が取り消された。(参照 115) [\[FDA Federal Register 2005\]](#)使用承認の取り
21 消しは、家禽のみで、牛の呼吸器疾患の治療と管理予防にダノフロキサシン、牛及
22 び豚の呼吸器疾患の治療と管理予防、豚の呼吸器疾患の治療と予防にエンロフサキシ
23 ンが条件付きで承認されている。(参照 116)[\[FDA Extralabel Use and](#)
24 [Antimicrobials\]](#)
25 [OA や NA については、承認されている動物用の製剤のデータベースに掲載されてい](#)
26 [ない。\(参照 117\) \[FDA Animal Drugs\]](#)

27 (3) 欧州

28 欧州医薬品庁 (EMA) は、~~OA を含むキノロン系合成抗菌剤を~~人医療における抗
29 菌性物質の重要度ランク付けにおいて、[OA を含むキノロン系合成抗菌剤をフルオロ](#)
30 [キノロン合成抗菌剤と合わせて、4段階中2番目にリスクが高いカテゴリー B](#)
31 [\(Restrict\) に位置づけている。](#)~~このカテゴリーは、人用での使用が推奨されるが、動~~
32
33

¹ WHO が作成する必須医薬品モデルリスト (Model list of Essential Medicines : EML)。

² 人医療における抗菌薬の適正使用を推進するため、WHO が推奨する分類法。抗菌薬を「Access」(一般的な感染症の第一選択薬、又は第二選択薬として用いられる耐性化の懸念の少ない抗菌薬で、全ての国が高品質かつ手頃な価格で、広く利用出来るようにすべき抗菌薬。)、 「Watch」(耐性化が懸念されるため、限られた疾患や適応にのみ使用すべき抗菌薬。)、 「Reserve」(他の手段が使用できなくなった時に最後の手段として使用すべき抗菌薬。)、 「非推奨」(WHO で臨床上的の使用を推奨していない抗菌薬。) の4つに分類している。

物での使用が許可されている抗菌薬であり、使用は厳格に制限されるべきであることを意味している。これらは、多剤耐性腸内細菌目細菌や多剤耐性結核菌による感染症等の治療薬として使用され、人医療において必須の系統であるとしている。他方、動物においては、アミノグリコシドやテトラサイクリン等に耐性を持つ大腸菌による感染症や、魚類における特定の感染症の治療において代替薬がほとんどないことから動物用医薬品として使用されるとしている。(参照 28) [EMA_2019] EU では、OA 及びフルメキンは、魚類、子牛、豚、家禽等への使用が承認されている。(参照 11、12、28) [EFSA_2005] [EFSA_2021] [EMA_2019]

(4) 豪州

豪州の抗菌薬耐性に関する専門家グループ (ASTAG) は、豪州における人用及び動物用抗菌性物質の重要度ランク付けを公表しており、キノロン系合成抗菌剤については OA 及び NA 共に APVMA (オーストラリア農薬・獣医薬品局) に動物用医薬品等として登録承認されていないことからランク外となっており、OA 及び NA 共に現在使用されていないことから実質的に非推奨の扱いとなっている。なおフルオロキノロン系合成抗菌剤についてはその重要度を 3 段階評価の最上位である「High」に分類されている。

(参照 13、14) [APVMA_2017] [ASTAG_2018]

3. 対象家畜におけるオキシリン酸の薬物動態

OA の対象家畜における血中及び諸臓器への移行・残留性について、表 7 から表 9 に示した。牛、子牛、豚及び鶏を用いた投与試験を実施した結果は表 7 に示されている。牛では投与後 8~12 時間で、豚では 3~4 時間で、鶏では 5~8 時間で T_{max} に到達し、その後牛では 7~9 時間で、豚では 3~5 時間で、鶏では 8~15 時間で $T_{1/2}$ に到達した。

表 7 OA の血中又は血清中の薬物動態パラメータ

動物種 (頭羽数)	投与方法	投与量 投与日数 (mg/kg/日)	T_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$T_{1/2}$ (h)	検出限界未満までの時間 (h)	参照文献
牛 (8)	強制経口	20	12 ^{*1} 9 ^{*2}	2.28 ^{*1} 2.83 ^{*2}	-	-	(参照 68) [若松臨床検査研究所_同等性試験_牛]
子牛 (5) 子牛 (4)	経口	20	8	5.32 ^{*1} 5.48 ^{*2}	9.17 ^{*1} 7.12 ^{*2}	72	(参照 69) [科学飼料]

							研究所_同等性試験]
豚 (5)	強制経口	20	3	2.14 ^{※1} 1.86 ^{※2}	-	-	(参照 70) [若松臨床検査研究所_同等性試験_豚]
豚 (5)	経口	20	4	4.48 ^{※1} 4.17 ^{※2}	5.19 ^{※1} 5.13 ^{※2}	殆どが 48	(参照 69) [科学飼料研究所_同等性試験]
鶏 (10)	強制経口	25	6	3.8	-	48	(参照 71) [畜産生物化学安全研究所_同等性試験_1987]
鶏 (15)	強制経口	15	8	5.25 ^{※1} 5.27 ^{※2}	8.51 ^{※1} 15 ^{※2}	殆どが 48	(参照 69) [科学飼料研究所_同等性試験]
鶏 (16)	強制経口	20	5.3 ^{※1} 5.6 ^{※2}	8.23 ^{※1} 7.51 ^{※2}	-	48	(参照 72) [畜産生物化学安全研究所_同等性試験_1991]

1 ※1 被験薬剤 (OA を有効成分とする製剤) 投与群におけるデータ

2 ※2 陽性対象薬剤 (OA を有効成分とする製剤) 投与群におけるデータ

3
4 子牛、豚及び鶏を用いた OA (散剤) の経口投与試験において、投与終了後、対象動物の血清及び臓器から OA が定量限界 (血清 0.1 µg/mL、臓器 1 µg/g) 以下になるのに要する時間は表 8 に示されている。牛及び豚では、最終投与 48 時間後には全ての臓器で定量限界以下となり、72 時間後には検出されなかった。鶏においては、0.05%添加群では最終投与 24 時間後、0.1%投与群では 48 時間後にいずれも定量限界以下になった。(参照 15) [動物医薬品評価書_オキシリニック酸第 5 版]

11 表 8 最終投与後の OA が定量限界以下になるのに要する時間 (経口投与)

動物種 (月齢・	投 与 量	投与日数 (日)	検出限界未満になるのに要する時間
----------	-------	----------	------------------

頭羽数	(mg/kg/日)		血清 (時間)	臓器※ (時間)
子牛 (50kg・6)	30	10	72	48
豚 (13-32kg・8) (13-32kg・8)	50	10	48	48
	20	60	48	48
鶏 (11 日齢・30) (11 日齢・30)	0.05 ^{※※}	28	24	24
	0.1 ^{※※}	28	48	48

※：筋肉、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、脳 ※※：飼料中 OA 添加率

豚及び鶏を用いた OA 懸濁剤 (液剤) の飲水投与試験においては、対象動物の血清及び臓器から OA が検出限界未満 (鶏 0.01~0.05 µg/g(mL)、豚 0.02 µg/g(mL)) となるのに要する時間は表 9 に示されている。鶏において、最終投与直後では各臓器で残留が認められたが、最終投与 24 時間後には大半の組織で残留は検出されず速やかに減衰した。一方、脂肪及び皮膚では、最終投与 24 時間後及び 96 時間後に検出され、全ての供試個体の濃度が検出限界未満になるのは、脂肪が 48 時間後、皮膚が 120 時間後であった。豚においては、最終投与 24 時間後には 40 mg/kg 投与群では全ての臓器に残留が認められ、20 mg/kg 投与群では腎臓及び肝臓のみ全例で残留が認められた。両投与群で最終投与 72 時間後には全例検出限界未満となった。(参照 15) [動物医薬品評価書_オキシリニック酸第 5 版]

表 9 最終投与後の OA が検出限界未満になるのに要する時間 (飲水投与)

動物種 (月齢・頭羽数)	投与量 (mg/kg/日)	投与日数 (日)	検出限界未満になるのに要する時間	
			血清 (時間)	臓器※ (時間)
鶏 (3 週齢・45) (27 日齢・45)	10	5	24	120
	10	3	24	120
豚 (2 か月齢・15) (2 か月齢・15)	20	7	72	72
	40	7	72	72
豚 (2 か月齢・15) (2 か月齢・18)	20	7	72	72
	40	7	72	72

※：鶏 (肝臓、腎臓、心臓、脾臓、筋胃、空回腸、大腿筋、胸筋、脂肪、皮膚) 豚 (肝臓、腎臓、小腸、筋肉、脂肪)

4. 抗菌活性

(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

OA をはじめとするキノロン系合成抗菌剤は、細菌の DNA ジャイレースに作用し、

1 DNA 複製を阻害することによって抗菌効果を示すことが知られている。キノロン系
 2 合成抗菌剤は、DNA ジャイレースのサブユニット A (GyrA) と結合し、DNA ジャ
 3 イレースを不活化させることによって、DNA の複製を妨げ、細菌を死滅させる。DNA
 4 ジャイレースは、2 本鎖 DNA を切断・再結合することにより DNA の立体構造を変
 5 化させ、DNA 複製、転写、修復、組換えなどに重要な役割を果たしている。DNA ジャ
 6 イレースは、GyrA から構成されるサブユニット A と、GyrB から構成されるサブ
 7 ユニット B から構成されており、サブユニット A は DNA 鎖の切断と再結合作用を、
 8 サブユニット B は ATPase 活性を持ち、エネルギー変換を担っている。(参照 16)

9 (参照 17) [WILLIAM A. 1964 JOURNAL OF BACTERIOLOGY] [平井_2005_日
 10 本化学療法学会]

11 キノロン系合成抗菌剤は、DNA ジャイレースによって切断された DNA 鎖の切断
 12 面に結合し、DNA-DNA ジャイレース-キノロン系合成抗菌剤の複合体 (Cleavable
 13 Complex) を安定化させることによって、DNA 鎖の再結合を阻害する。この結果、キ
 14 ノロン系合成抗菌剤は抗菌作用を発揮する。(参照 18) [Linus.S_1989_Biochemistry]

15 さらに、キノロン系合成抗菌剤は、DNA ジャイレースのほかにトポイソメラーゼ
 16 IV という酵素にも作用する。トポイソメラーゼ IV は、ParC (または GrlA) 及び ParE
 17 (または GrlB) の 2 つずつ、計 4 つのサブユニットから構成され、DNA 複製後に絡
 18 み合った 2 本鎖 DNA の切断と再結合を行い、細胞分裂後に DNA を効率的に分配す
 19 る役割を担っている。(参照 17) [平井_2005_日本化学療法学会]大腸菌等のグラム陰
 20 性菌において、キノロン系合成抗菌剤は DNA ジャイレースに対してより強い阻害活
 21 性を示し、~~グラム陽性菌である~~ブドウ球菌等のグラム陽性菌では、一般的にトポイソ
 22 メラーゼ IV が主要な標的酵素となることが報告されている。(参照 19、93)
 23 [L.Ferrero_1994_Molecular Microbiology] [Drlica_1997_ASM]このように、OA を含
 24 むキノロン系合成抗菌剤は、主に殺菌作用を有し(参照 20) [木島_2018_日獣会誌]、
 25 DNA 複製の阻害を通じて細菌の死滅を引き起こす。

26 (2) 抗菌スペクトル

27 OA はグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを示すが、グラム陽性菌に対して
 28 は黄色ブドウ球菌等一部の菌種を除いて、抗菌活性が低い傾向がある。(参照 21、22、
 29 100) [Roland.S_1968_Journal of Bacteriology][農薬抄録_2012_住友化
 30 学][Cook_1966_JoBacter]OA 及び OA と同系統の NA の抗菌スペクトルを表 10 及び
 31 表 11 に記載する。(参照 2、119~126) [農水省報告書][Olateju_2021_Front.
 32 Microbiol][Rella_1982_AAC][Ito_1980_AAC][Griggs-1996-
 33 AAC][Hakanen_2002_JCM][Kwon_2006_AAC][Environment Canada Health
 34 Canada_2013][Gaurav_2021_Communications Biology]

35
 36 表 10 参照株に対する OA の MIC 値

菌種	株名	MIC 値
		($\mu\text{g/mL}$)
グラム陽性菌		

<i>Bacillus cereus</i> var. <i>mycooides</i>	ATCC 11778	3.13
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	0.39
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	4-32
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	0.25-2
<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA209A (ATCC6538P)	6.25
<i>Kocuria rhizophila</i> (<i>Micrococcus luteus</i>)	ATCC 9341	>400
グラム陰性菌		
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	0.06-0.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	8-64

1
2

表 11 参照株に対する NA の MIC 値

菌種	株名	MIC 値 ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	3.13
<i>Bacillus cereus</i>	ATCC 14579	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	16-64
<i>Staphylococcus aureus</i>	NCTC6571	256
<i>Staphylococcus aureus</i>	E46	>100
<i>Staphylococcus aureus</i>	FAD 209P JC-1	>100
<i>Staphylococcus aureus</i>	Terajima	25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	IID692	>100
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	2-4
<i>Escherichia coli</i>	NIHJ JC-2	6.25
<i>Salmonella typhi</i>	901	6.25
<i>Salmonella paratyphi</i>	1015	0.78
<i>Salmonella typhimurium</i>	IID971	6.25
<i>Salmonella typhimurium</i>	NCTC74	2
<i>Salmonella schottmulleri</i>	8006	0.78
<i>Salmonella enteritidis</i>	G14	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IF03445	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NCTC10490	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IID1210	>100
<i>Klebsiella aerogenes</i> (<i>Enterobacter aerogenes</i>)	ATCC13048	3.13
<i>Enterobacter cloacae</i>	963	6.25
<i>Campylobacter jejuni</i>	RH 3583	4-8
<i>Proteus vulgaris</i>	OX-19	3.13

<i>Proteus vulgaris</i>	HX-19	1.56
<i>Proteusmorganii</i>	IF03848	1.56
<i>Proteusrettgeri</i>	IF03850	1.56
<i>Acinetobacterbaumannii</i>	AYE(ATCC BAA-1719) (多剤耐性株)	512
<i>Serratiamarcescens</i>	IID60	6.25
<i>Serratiamarcescens</i>	IAMI1184	6.25

【事務局】

参照株に対する NA の MIC の情報を追記しました。

(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

OA は、牛、豚及び鶏に対して、[II.1. (3)] の表 4 に記載した有効菌種で動物用医薬品の承認を取得している。牛、豚、及び ~~ブロイラ~~ **肉用鶏** の消化器感染症の原因菌として大腸菌及びサルモネラ等、豚の呼吸器感染症原因菌としてパストレラがある。

OA が対象とする牛、豚、鶏の病原菌の一部について、国内における健康畜及び病畜由来野外分離株の感受性を表 12 に示した。加えて、NA に対する国内における健康畜及び病畜由来野外分離株の感受性を表 13 に示した。

表 12 国内における健康畜及び病畜由来野外分離株の **OA に対する感受性**

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	耐性率 (%)	参考文献
牛 豚 鶏	<i>Salmonella</i> <i>a</i>	2001 - 2002	健康牛 健康豚 健康鶏	22 (牛) 16 (豚) 22 (鶏)	≤ 0.125 >512	0.25	2	11.0	(参照 30) [Esaki_2004_JAC]
牛 豚	<i>Pasteurella</i> <i>a</i> <i>multocida</i>	1982 - 1984 1986	病牛 病豚 健康豚	8 (牛) 6866 (豚)	0.05-0.8	0.1	0.2	-	(参照 25) [高橋 _1989_Chemotherapy]

牛	<i>Escherichia coli</i>	1999	健康牛	365	12.5(BP) ※	0.39	0.39	0.8 —(3 株耐 性)—	(参照 73) [Kijima- Tanaka_2003_JAC]
	<i>Escherichia coli</i> (STEC)	1999 = 2001	健康牛	62	12.5(BP) ※	0.2	0.39	0 —(0 株耐 性)—	(参照 74) [Kijima- Tanaka_2005_J Vet Med B Infect Dis Vet]
	<i>Escherichia coli</i>	1982	病牛	93	-注1	-	-	48.4	(参照 75) [更科_1985_日獣雜 誌]
	<i>Salmonella</i>	2001 = 2003	健康牛	25	≤ 0.125 >512	=	=	16.0	(参照 30) [Ezaki_2004_JAC]
	<i>Salmonella</i>	1982	病牛	24	-注1	-	-	4.2	(参照 75) [更科_1985_日獣雜 誌]
豚	<i>Escherichia coli</i>	1999	健康豚	358	12.5(BP) ※	0.39	1.56	0 —(0 株耐 性)—	(参照 74) [Kijima- Tanaka_2005_J Vet Med B Infect Dis Vet]
	<i>Escherichia coli</i> (STEC)	1999 = 2001	健康豚	25	12.5(BP) ※	0.39	3.13	0 —(0 株耐 性)—	(参照 74) [Kijima- Tanaka_2005_J Vet Med B Infect Dis Vet]
	<i>Escherichia coli</i>	1987	病豚 (細菌 性下痢 症)	210	<0.19 1.56	<0.19	0.78	-	(参照 77) [コーキン化学 1988]
	<i>Escherichia coli</i> (VTEC O13、VT2 産生性菌)	1987	病豚	3	0	-	0	-	(参照 24) [泰_1997_日獣会誌]

	<i>Escherichia coli</i>	1997 - 2001	病豚 (浮腫病)	57	0.2->100	50	>100	-	(参照 76) [Uemura 2003 Mic robio.Immunol]
	<i>Salmonella</i>	2001 - 2003	健康豚	39	≤ 0.125 >512	=	=	0.0	(参照 30) [Ezaki 2004 JAC]
鶏	<i>Escherichia coli</i>	1987	健康鶏	50	<0.19- 1.56	0.39	1.56	-	(参照 78) [コーキン化学 1988]
	<i>Escherichia coli</i>	記載 なし	病鶏	33	0.2-3.1	0.4	1.6	-	(参照 79) [コーキン化学 1988]
肉用 鶏	<i>Escherichia coli</i>	1999	健康鶏	304	12.5(BP) ※	100	2541	13.5	(参照 73) [Kijima- Tanaka 2003 JAC]
	<i>Salmonella</i>	2001 - 2003	健康鶏	91	≤ 0.125 >512 ≤ 0.125 16	=	=	14.3	(参照 30) [Ezaki 2004 JAC] (参照 81) [Asai 2006 J Vet Med Sci]
産卵 鶏	<i>Salmonella</i>	2001 - 2003	健康鶏	28	≤ 0.125 >512 ≤ 0.125 16	=	=	0.0	(参照 30) [Ezaki 2004 JAC] (参照 81) [Asai 2006 J Vet Med Sci]

※耐性ブレイクポイント(BP) 6.25 µg/mL は動物用抗菌剤研究会の数値を参考分離株集団から設定

【事務局】

上の表 12 について、新規のデータ（更科論文）を追記するとともに重複を避けるために表 14 で記載しました JVARM のデータを削除しております。下の表 13 については OA の耐性状況を NA のデータで評価するという審議結果を踏まえて、机上配布資料 6（ハザードの特定表（詳細版））に記載しております NA のデータを追記しております。

表 13 国内における健康畜及び病畜由来野外分離株の NA に対する感受性

動物種	菌名	分離年	由来	菌株数	MIC 範囲 (µg/ mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性 率 (%)	参考文献
-----	----	-----	----	-----	--------------------------	------------------------------	------------------------------	----------------	------

牛豚鶏	Salmonella	2001- 2002	健康 牛健康 豚健康 健康 鶏	22 (牛) 16 (豚) 22 (鶏)	2- >512	4	16	9.8	(参照 127) [Esaki 20 04 JAC]
	Salmonella	2002- 2006	健康 及び 病畜	94	:	—	—	12.8	(参照 233) [Ahmed 2 009 J Appl Microbiol]
牛豚 肉用鶏	Salmonella	1999	健康 牛健康 豚健康 健康 鶏	1 (牛) 10 (豚) 111 (鶏)	3.13- >100	3.13	6.25	4.9	(参照 128) [Ishihara 2009 Act Vet Scand]
牛豚	Salmonella Typhimurium 、 Salmonella 4,[5],12:i:-	1998- 2017	健康 牛及び 病牛 健康 豚及び 病豚	154 (健康牛及び 病牛) 46 (健康豚 及び病豚)	:	:	:	1.4	(参照 110) [Arai 202 1 Front Microbiol]
	Pasteurella multocida	1982- 1984、 1986	病 牛、 病 豚、	8 (牛)、 66(豚)	0.4- 1.56	0.8	0.8	:	(参照 25)[高橋 1989 Ch emothera py]
豚 肉用鶏 採卵鶏	Salmonella	1998- 2015	健康 豚健康 健康 鶏	6 (豚) 33 (肉用 鶏) 3 (採 卵鶏)	:	:	:	12.5	(参照 130) [佐藤 2016 日 獣会誌]
牛	Escherichia coli (STEC O157)	2007- 2008	健康 牛	241	2- >128 ^②	4	4	0.4	(参照 131) [Sasaki 2 012 Jpn.J Infect Dis]

<u>Escherichia coli (STEC O26)</u>	<u>2007-2008</u>	健康牛	<u>11</u>	<u>4⁽²⁾</u>	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>0</u>	(参照 <u>131</u>) [<u>Sasaki 2012 Jpn.J Infect Dis</u>]
<u>Escherichia coli (STEC)</u>	<u>1999-2001</u>	健康牛	<u>65</u>	<u>50⁽¹⁾</u>	<u>3.13</u>	<u>3.13</u>	<u>0</u>	(参照 <u>74</u>)[<u>Kijima</u>] : <u>Tanaka 2005 J Vet Med B Infect Dis Vet</u>]
<u>Escherichia coli (STEC)</u>	<u>1996-2009</u>	病牛	<u>14</u>	:-	:-	:-	<u>0</u>	(参照 <u>132</u>) [又 <u>吉 2010 日獣会誌</u>]
<u>Escherichia coli (ETEC)</u>	<u>1996-2009</u>	病牛	<u>14</u>	:-	:-	:-	<u>21.4</u>	(参照 <u>132</u>) [又 <u>吉 2010 日獣会誌</u>]
<u>Escherichia coli (ESBL 産生)</u>	<u>2010-2011</u>	健康牛	<u>5</u>	:-	:-	:-	<u>40</u>	(参照 <u>133</u>) [麻 <u>生嶋 2012 日食微誌</u>]
<u>Escherichia coli</u>	<u>2003</u>	健康牛	<u>28</u>	:-	:-	:-	<u>10.3</u>	(参照 <u>134</u>) [前 <u>原 2005 日獣会誌</u>]
<u>Escherichia coli</u>	<u>2006-2008</u>	健康牛	<u>27</u>	:-	:-	:-	<u>19.0</u>	(参照 <u>135</u>) [亀 <u>山 2014 日獣雑誌</u>]
<u>Escherichia coli</u>	<u>2014</u>	健康牛	<u>10</u>	:-	:-	:-	<u>0.0</u>	(参照 <u>136</u>) [中 <u>村 2016 日獣雑誌</u>]

	<u>Escherichia coli</u>	<u>1982</u>	病牛	<u>93</u>	<u>25</u> ⁽³⁾	-	-	<u>51.6</u>	(参照 <u>75</u>)[<u>更科 1985 日 獣雑誌</u>]
	<u>Escherichia coli</u>	<u>2001-2004</u>	病牛	<u>57</u>	<u>64</u> ⁽⁴⁾	-	-	<u>29.3</u>	(参照 <u>137</u>)[<u>Harada 2005 JV MS</u>]
	<u>Salmonella</u>	<u>2001-2003</u>	健康牛	<u>25</u>	<u>2-512</u>	-	-	<u>16</u>	(参照 <u>81</u>)[<u>Asai 2006 J Vet Med Sci</u>]
	<u>Salmonella Dublin</u>	<u>1976-1980</u>	病牛	<u>7</u>	<u>2-4</u>	-	<u>4</u>	-	(参照 <u>138</u>)[<u>Akiba 2007 JAC</u>]
<u>1981-1985</u>		<u>8</u>		<u>2-4</u>	<u>4</u>				
<u>1986-1990</u>		<u>39</u>		<u>2->512</u>	<u>512</u>				
<u>1991-1995</u>		<u>68</u>		<u>128->512</u>	<u>512</u>				
<u>1996-2000</u>		<u>33</u>		<u>4->512</u>	<u>512</u>				
<u>2001-2005</u>		<u>13</u>		<u>256->512</u>	<u>512</u>				
	<u>Pasteurella multocida</u>	<u>1992-2007</u>	健康牛、病牛	<u>67</u>	\leq <u>0.125-256</u>	<u>1</u>	<u>32</u>	<u>9</u>	(参照 <u>139</u>)[<u>小池 2009 日 獣会誌</u>]
豚	<u>Escherichia coli (STEC)</u>	<u>1999-2001</u>	健康豚	<u>25</u>	<u>50</u> ⁽¹⁾	<u>3.13</u>	<u>12.5</u>	<u>0</u>	(参照 <u>74</u>)[<u>Kijima : Tanaka 2005 J Vet Med B Infect Dis Vet</u>]

<i>Escherichia coli</i> (STEC)	1997-2001	病豚	57	0.78- >100	>100	>100	:	(参照 76)[Uemura 2003 Microbio.Immunol]
<i>Escherichia coli</i> (ESBL 産生)	2010-2011	健康豚	3	:	:	:	66.7	(参照 133) [麻生嶋 2012 日食微誌]
<i>Escherichia coli</i> (ESBL 産生)	2015-2016	健康豚	22	1- >256	:	:	40.9	(参照 107) [Norizuki 2018 Jpn. J Infect Dis]
<i>Escherichia coli</i>	1999	健康豚	358	50⁽¹⁾	3.13	12.5	0.8	(参照 74)[Kijima - Tanaka 2003 JAC]
<i>Escherichia coli</i>	2001-2004	病豚	41	64⁽⁴⁾	:	:	34.7	(参照 137) [Harada 2005 JV MS]
<i>Salmonella</i>	1998-2015	健康豚	8	:	:	:	12.5	(参照 130) [佐藤 2016 日獣会誌]
<i>Salmonella</i>	2001-2003	健康豚	39	2-512	:	:	0	(参照 81) [Asai 2006 J Vet Med Sci]
<i>Pasteurella multocida</i>	1987-1989	不明	117	0.2- 3.1 12.5⁽⁵⁾	0.8	1.6	0	(参照 141)[Ishii 1990 Jpn J Vet Sci]

	<i>Pasteurella multocida</i>	1979	不明	45	1.6-6.3	6.3	6.3	:	(参照142)[Shimizu 1982 Jpn J Vet Sci]
鶏	<i>Escherichia coli</i> (ESBL 産生)	2010-2011	健康鶏	14	:	:	:	50	(参照133) [麻生嶋 2012 日食微誌]
	<i>Salmonella</i>	1997	健康鶏	36	:	:	:	27.8	(参照143) [高橋 2001 日獣会誌]
肉用鶏	<i>Escherichia coli</i>	1999	健康鶏	304	50⁽¹⁾	3.13	>100	36.8	(参照73)[Kijima - Tanaka 2003 JAC]
	<i>Salmonella</i>	1998-2015	健康鶏	33	:	:	:	21.2	(参照130) [佐藤 2016 日獣会誌]
	<i>Salmonella</i>	2001-2003	健康鶏	91	2-512	:	:	14.3	(参照81) [Asai 2006 J Vet Med Sci]
	<i>Salmonella Schwarzengrund</i>	1999-2007	健康鶏	19	:	:	:	5.3	(参照144) [Asai 2009 Jpn J Infect Dis]
採卵鶏	<i>Escherichia coli</i>	2012-2017	健康鶏	375	:	:	:	10.1	(参照109) [Koyama 2020 Poultry Sci]
	<i>Salmonella</i>	1998-2015	健康鶏	3	:	:	:	0.0	(参照130) [佐藤

									2016 日 獣会誌
採卵鶏	Salmonella	2001- 2003	健 康 鶏	28	2-512	:	:	20	(参照 81) [Asai 200 6 J Vet Med Sci]

1 [\(1\) BP 50 µg/mL は分離株集団から設定](#)

2 [\(2\) BP 32 µg/mL は動物医薬品検査所の値に準拠](#)

3 [\(3\) BP 25 µg/mL は分離株集団から設定](#)

4 [\(4\) BP 64 µg/mL は分離株集団から設定](#)

5 [\(5\) BP 12.5 µg/mL は分離株集団から設定](#)

7 (4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

8 現在、国内で OA を使用している家畜は牛、豚及び鶏であり、それらに由来する主
9 な食品媒介性病原菌としては、グラム陰性菌である腸管出血性大腸菌、カンピロバク
10 ター及びサルモネラ等がある。また、薬剤感受性に関する指標細菌として重要な菌種
11 は、グラム陰性菌である大腸菌及びグラム陽性菌である腸球菌である。

12 [これらのうち、腸球菌は OA に対し低度の自然耐性を示す。](#)

14 ① JVARM : と畜場・食鳥処理場における家畜由来細菌のオキシリン酸薬剤耐性菌モニ 15 タリング

16 OA は 2004 年以降、動物由来薬剤耐性菌モニタリング (JVARM³) の調査の対象薬
17 剤から除外されたため、データは限られているが、1999 年～2003 年の健康牛、豚、
18 鶏由来菌の OA 及び OA と同じキノロン系合成抗菌剤である NA の MIC 及び耐性率
19 を表 14 及び表 15 に示す。

21 表 14 農場における健康牛、豚、肉用鶏及び採卵産卵鶏由来大腸菌に対する OA 及び
22 NA の MIC 及び耐性率

畜種	菌種	実施年度	株数	MIC ₅₀ (mg/L)		MIC ₉₀ (mg/L)		耐性率 (%)		参照文献
				OA	NA	OA	NA	OA	NA	
牛	大腸菌 ※1	1999	356	0.39	3.13	0.39	3.13	0.8	2.0	73 [Kiji ma_
豚			358	0.39	3.13	1.56	12.5	0.0	0.8	
肉			304	0.39	3.13	100	>100	13.5	36.8	

3 JVARM における健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査は、国内の都道府県で同じ細菌について、1999 年度は全国で、2000 年度から 2007 年度までは 4 ブロックに分けて 1 年に 1 ブロックずつ調査を行い、4 年間で全国を調査するという体制 (2000～2003 年度：第 1 クール、2004～2007 年度：第 2 クール) で、2008 年度からは、2 ブロックに分けて 2 年間で全国を調査する体制 (2008～2009 年度：第 3 クール、2010～2011 年度：第 4 クール、2012～2013 年度：第 5 クール、2014～2015 年度：第 6 クール) で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。

用鶏										2003 _JA C]
牛	大腸菌 * ₁ (STEC)	1999 - 2001	65	0.2	3.13	0.39	3.13	0.0	0.0	74 [Kiji ma- Tana ka_2 005_ JVM]
豚			25	0.39	3.13	3.13	12.5	0.0	0.0	
牛豚鶏	サルモ ネラ* ₂	2001	82	0.25	4	2	16	11.0	9.8	30 [Eza ki_2 004_ JAC]
牛	サルモ ネラ* ₃	2000 - 2003	25	-	-	-	-	16.0	16.0	81 [Asai _200 6_J Vet Med Sci]
豚			39	-	-	-	-	0.0	0.0	
肉用鶏			91	-	-	-	-	14.3	14.3	
採卵鶏			28	-	-	-	-	0.0	0.0	
牛豚	<i>C.jejuni</i> * ₄	1999 - 2000	283	0.39	3.13	100	100	10.2	10.2	31 [Ishi hara _200 4_JA A]
豚	<i>C.coli</i> * ₄		157	1.56	12.5	>100	>100	24.2	24.2	
牛	<i>C.jejuni</i> * ₄		77	-	-	-	-	13.0	13.0	
	<i>C.coli</i> * ₄		3	-	-	-	-	33.3	33.3	
豚	<i>C.jejuni</i> * ₄		4	-	-	-	-	25	25	
	<i>C.coli</i> * ₄		145	-	-	-	-	23.4	23.4	
肉用鶏	<i>C.jejuni</i> * ₄		125	-	-	-	-	12.8	12.8	
	<i>C.coli</i> * ₄		4	-	-	-	-	25	25	

	4									
採卵鶏	<i>C.jejuni</i> ^{※4}		77	-	-	-	-	2.6	2.6	
	<i>C.coli</i> ^{※4}		5	-	-	-	-	40	40	

- 1 ※1 耐性 BP は分離株集団から設定:OA 12.5 mg/L、NA 50 mg/L
2 ※2 耐性 BP は分離株集団から設定:OA 2mg/L、NA 64 mg/L
3 ※3 耐性 BP は分離株集団から設定:OA 2mg/L、NA 32 mg/L
4 ※4 耐性 BP は供試株の MIC 分布から感受性菌と耐性菌のピークの間値:OA 12.5mg/L、NA 50 mg/L
5

6 表 15 農場における健康牛、豚、肉用鶏及び採卵産卵鶏由来サルモネラ属菌に対する
7 OA 及び NA の耐性率 (畜種合計)

実施年	株数	耐性率 (%)		参考文献
		OA	NA	
2000	91	7.7	7.7	(参照 33) [JVARM]
2001	22	9.1	9.1	
2002	50	8.0	8.0	
2003	20	20.0	20.0	

8 耐性 BP :OA 2 µg/mL、NA 32 µg/mL (供試株の MIC 分布から感受性菌と耐性菌のピークの間値)
9 MIC 範囲 : OA ≤0.125-16 µg/mL、NA 2-512 µg/mL

10
11 ~~OA は現在、JVARM の対象薬剤ではないが、NA は対象薬剤となっている。~~
12 ~~[・JVARM 初期 (2000 年頃) に家畜から分離されたサルモネラで、OA と NA の耐~~
13 ~~性率が類似しており、OA は対象薬剤から除くことが可能と考察した報告がある。~~
14 ~~大腸菌、STEC、カンピロバクターについても耐性率の類似傾向がみられる。~~
15 ~~・2005 年時点で、ナリジクス酸の販売量は 0 になっている。~~
16 ~~・OA と NA の交差耐性については、[II.5. (2)] に記載のとおり、多くの菌種におい~~
17 ~~て標的酵素遺伝子の変異が OA 耐性に関与しており、それは NA の耐性機構と共通し~~
18 ~~ている。また、3 菌種を対象に、OA 及び NA それぞれを添加した培地で継代培養試~~
19 ~~験を実施した結果、互いに MIC の上昇がみられている。]~~

20 OA は、キノロン系合成抗菌剤として長年家畜に使用されてきたが、現在、OA は
21 JVARM における対象薬剤には含まれていない。

22 一方、OA と交差耐性を示す NA は、2005 年時点で家畜向け販売量は 0 になっ
23 ているが、現在も JVARM の対象薬剤として位置づけられている。過去の報告によれば、
24 JVARM 開始初期 (2000 年頃) において、家畜由来 *Salmonella* 分離株に対する OA
25 と NA の耐性率は高い類似性を示している。(参照 81) [Asai 2006 J Vet Med Sci] ま
26 た、表 14 のデータから、大腸菌及びカンピロバクターにおいても、両薬剤に対する
27 耐性率は類似傾向であると考えた。

28 [II.1.(1),②] に記載のとおり、NA は OA の開発の元となった最初のキノロン系合成

1 抗菌剤で、親水性を高める置換基を持たない疎水性の分子であるという点で OA と共
2 通している。また、[II.5.(2)]に後述のとおり、NA は OA と共通の薬剤耐性機序を有
3 しており、更に継代培養試験においては、いずれの薬剤を用いた場合でも他方に対す
4 る MIC の上昇が確認されている。

5 　また、従来より NA は各国等における薬剤耐性菌のモニタリングプログラムにおい
6 て共通して採用されている薬剤の一つである。(参照 105, 146, 147) [EFSA, 2008]
7 [CDC_NARMS][EFSA_2019]また、各国等の薬剤耐性菌モニタリングプログラムにお
8 ける対象薬剤の状況については、例えば EFSA のワーキンググループにおいては、(1)
9 モニタリングに用いる感受性試験の判定基準は、臨床的ブレイクポイントより疫学的
10 カットオフ値が望ましいこと、(2)モニタリングの対象薬剤は、異なる耐性機序の存在
11 を高感度で検出できるもの、系統全体の耐性を最も検出しやすいものが望ましく、①
12 人医療での使用との関連、②モニタリングとの疫学的関連性、及び/又は③公衆衛生
13 上重要な新規の耐性機序の検出との関連性に基づいて選択されるべきであること、と
14 の考えが示され、た。この考えに基づき、サルモネラについては、NA は「Quinolones」
15 (キノロン系及びフルオロキノロン系) 耐性のモニタリングの対象薬剤として CFX
16 とともに推奨された経緯がある。(参照 105) [EFSA, 2008] 従来より NA は、各国等
17 における薬剤耐性菌のモニタリングプログラムにおいて共通して採用されている薬
18 剤の一つとなっている。(参照 105, 146, 147) [EFSA, 2008]
19 [CDC_NARMS][EFSA_2019]

20 　以上のように、OA と NA の間にみられる耐性率、構造及び耐性機序の類似性や、
21 各国等の薬剤耐性菌モニタリングの対象薬剤の状況を踏まえると、OA の耐性状況に
22 ついて NA の試験データで代替して評価することは可能であると考えた。ただし、OA
23 の家畜への使用量は、[II.1.(4)]及び[II.5.(3)]の記載のとおり、キノロン系合成抗菌剤
24 との交差耐性が認められるフルオロキノロン系合成抗菌剤の家畜への使用量の 0.2～
25 10 % 程度である。そのため、NA の耐性率は、OA の使用による影響だけではなく、
26 フルオロキノロン系合成抗菌剤の使用による影響も受けている可能性があることに
27 留意する必要がある。

30 【事務局】

31 ・OA の耐性データを NA のデータで代替することについて、前回 WG での審議を踏
32 まえ作文しました。また、浅井専門委員からはモニタリングする上では OA より NA の
33 方が見やすいのではないかという主旨のご発言を、池専門参考人からは、NA というの
34 はキノロンの一番クラシカルな成分ではないか、という主旨のご発言をいただいたた
35 め、各国等の薬剤耐性モニタリングにおける NA の取扱い状況(机上配布資料3、ただ
36 し OA との比較の結果 NA が選択された旨の情報は見当たりませんでした。)も踏まえ
37 て青字のとおり追記しています。これでよいかご確認いただけますでしょうか。

38 ～前回 WG でいただいたコメント～

39 (浅井専門委員) OA の MIC と NA の MIC を比べると、NA の MIC は耐性の場合

1 はすごく高く出て、OA は中間ぐらいの値で出てきてしまうというので、見やすいと
2 いう判定が入るのは、疫学的な調査においては恐らく NA のほうが優れているのでは
3 ないかなというので採用された経過もあったのかなと思います。

4 (池専門参考人) NA は最初に開発されたキノロン系薬でキノロン系薬の代表薬とし
5 て使用されると思います。キノロン耐性を調べる時に NA を指標薬として使用するこ
6 とは妥当だと思います。

7
8 ・前回 WG の審議を踏まえ、NA 耐性率が OA の影響だけではなくフルオロキノロン
9 の影響を受けていることに留意する必要がある旨、ただし書きで追記しています。内容
10 や記載場所について、問題ないかご確認ください。

11
12 【浅井専門委員】

13 良いと思います。

14
15 【菅井専門委員】

16 うまく書けていると思います。

17
18
19 家畜由来大腸菌、サルモネラ属菌、カンピロバクター、黄色ブドウ球菌の NA に対
20 する耐性率等を表 16 から表 23 に示す。以上の理由から、OA の代わりに NA のデ
21 ータで OA に対する薬剤耐性傾向をみることにする。(参照 33、
22 80)[JVARM][JVARM_2008-2011]

23 健康な家畜から分離した大腸菌については、表 16 のとおり牛では NA 耐性率は
24 牛で 0～5.4%と低めに推移している。豚でも 2.0～15.6%である。鶏(肉用鶏)は 27.1
25 ～48.845.3%である。病畜から分離された大腸菌の NA 耐性率においては、表 20 の
26 とおり牛及び豚は 2013 年から ~~2023~~2022 年、鶏は 2012 年から ~~2023~~2022 年のデー
27 タではあるが、牛で 18.2～38.2%、豚で ~~20.5~~27.5～60.1%、鶏で 28.6～73.2%であり、
28 牛はほぼ横ばいであるが、豚と鶏では減少している。

29 健康な家畜から分離した *C. jejuni* については表 17 のとおり、牛では 1999 年は
30 8.8%であったが、~~2014~~2021 年には ~~66.7~~64.9%と年によって増減があるが高くなって
31 いる。肉用鶏も 7.5% (2000 年) から ~~64.7~~57.4% (2016 年) と高くなっている。最
32 近の鶏から分離された *C. jejuni* の NA 耐性率は ~~32.7~~～44.1% (~~2020~~～~~2022~~2021 年)
33 である。*C. coli* では、表 18 のとおり豚で 21.3～73.3%と高めに推移しており、~~2020~~
34 ~~～2022~~2021 年は ~~49.4~~～54.9%である。

35 健康な家畜から分離したサルモネラ属菌については、表 19 のとおり鶏で 0～29.8%
36 である。病畜から分離したサルモネラ属菌については、表 21 のとおり牛で 1.8～
37 ~~38.8~~73.738.8%、豚で ~~5.0~~6.1～~~24.6~~52.224.6%、鶏で 0～~~43.8~~64.343.8%であった。

38 2016 年～2018 年に病畜から分離された *Pasteurella multocida* の NA 耐性率は、
39 牛で 36.7%～51.6%、豚で 4.9～11.6%である。2018 年と 2019 年に健康な家畜から

1 分離された腸球菌、牛由来 425 株、豚由来 159 株、鶏由来 277 株の NA の MIC は、
 2 全て>128 mg/L であった。

3
 4
 5

表 16 農場・と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚、肉用鶏及び採卵産卵鶏由来大腸菌の NA に対する耐性率

実施年度	耐性率 (%) ※			
	牛	豚	肉用鶏	産卵鶏
2000	1.2	2.0	32.0	4.3
2001	1.7	2.6	27.4	6.4
2002	0.0	3.7	30.9	7.5
2003	0.0	6.6	31.3	6.6
2004	0.0	8.8	27.1	10.2
2005	4.3	4.6	27.1	22.3
2006	2.0	4.8	30.5	15.8
2007	5.4	6.6	28.4	8.9
2008	2.1	6.9	30.8	8.3
2009	4.2	10.1	38.5	4.4
2010	1.0	7.1	33.3	12.8
2011	2.9	9.7	31.7	9.9
2012	2.4	4.1	39.8	-
2013	1.8	11.0	36.1	-
2014	<u>2.4</u> 2.3	<u>9.1</u> 9.7	45.3	-
2015	2.6	5.2	35.9	-
2016	2.3	15.6	35.4	-
2017	2.0	12.0	39.3	-
2018	2.1	12.0	40.6	-
2019	1.4	<u>11.3</u> 1.2	36.7	-
2020	3.2	8.6	48.8	-
2021	1.9	9.8	37.2	-
2022	2.1	8.1	33.1	-

6 耐性 BP : 32 µg/mL (2003 年以前は供試株の MIC 分布から感受性菌と耐性菌のピークの間値、2004 年以
 7 降は Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI)

8 - : 記載なし

9 ※ : 2012 年以降は農場由来株ではなく、と畜場由来株のデータを記載

10
 11
 12

表 17 農場・と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚、肉用鶏及び産卵鶏由来 *Campylobacter jejuni* の NA に対する耐性率

実施年度	耐性率 (%) ※1
------	------------

	牛	豚	肉用鶏	産卵鶏
1999	8.8	33.3	16.7	NI
2000	16.3	0.0	7.5	2.6
2001	25.0	-	40.5	3.3
2002	19.2	100.0	17.2	3.8
2003	17.6	NI	20.0	4.2
2004				15.2
2005				21.1
2006				37.5
2007				25.8
2008	33.3	-	14.7	3.0
2009	33.3	-	27.6	20.4
2010	37.3	-	33.9	3.3
2011	31.4	100.0 ^{※2}	34.5	22.0
2012	34.1	-	39.4	-
2013	<u>37.133.6</u>	-	<u>51.948.1</u>	-
2014	<u>66.750.8</u>	-	<u>36.829.8</u>	-
2015	42.7	-	<u>27.827.7</u>	-
2016	<u>46.944.4</u>	-	<u>64.757.4</u>	-
2017	<u>57.748.5</u>	-	46.3	-
2018	<u>37.131.4</u>	-	<u>34.031.4</u>	-
2019	60.5	-	37.1	-
2020	<u>62.462.7</u>	-	32.7	-
2021	64.9	-	44.1	-
2022	57.4	-	34.0	-

1 - : 記載なし

2 NI : 分離菌株なし

3 耐性 BP : 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (2003 年以前は供試株の MIC 分布から感受性菌と耐性菌のピークの間値、2004 年以
4 降は CLSI)

5 ※1 : 2012 年以降は農場由来株ではなく、と畜場由来株のデータを記載

6 ※2 : 1 検体のみ分離

7

8 表 18 農場・と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚、肉用鶏及び産卵鶏由来
9 *Campylobacter coli* の NA に対する耐性率

実施年度	耐性率 (%) [※]			
	牛	豚	肉用鶏	産卵鶏
1999	NI	21.3	0.0	NI
2000	33.3	24.5	100.0	40.0

2001	80.0	23.5	0.0	0.0
2002	0.0	28.6	40.0	33.3
2003	50.0	34.9	53.3	22.7
2004				26.5
2005				26.5
2006				32.6
2007				56.0
2008	66.7	42.8	50.0	0.0
2009	50.0	51.6	0.0	14.3
2010	33.3	43.5	33.0	10.0
2011	55.6	73.3	29.4	35.3
2012	-	46.5	-	-
2013	-	53.8	-	-
2014	-	52.7	-	-
2015	-	47.7	-	-
2016	-	61.5	-	-
2017	-	54.1 50.8	-	-
2018	-	58.6	-	-
2019	-	45.0	-	-
2020	-	52.4	-	-
2021	-	54.9	-	-
2022	-	49.4	-	-

1 - : 記載なし

2 NI : 分離菌株なし

3 耐性 BP : 32 $\mu\text{g/mL}$ (2003 年以前は供試株の MIC 分布から感受性菌と耐性菌のピークの間値、2004 年以
4 降は CLSI)

5 [※ : 2012 年以降は農場由来株ではなく、と畜場由来株のデータを記載](#)

6

7 表 19 農場・と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚、肉用鶏及び産卵鶏由来サルモネ
8 ラ属菌の NA に対する耐性率

実施年度	耐性率 (%) ※			
	牛	豚	肉用鶏	産卵鶏
2000	4.0	0.0	13.0	0.0
2001				
2002				
2003				
2004				8.6
2005	NI	0.0	13.0	0.0

2006	NI	0.0	11.0	0.0
2007	NI	0.0	11.1	0.0
2008	-	20.7	10.5	-
2009	1.2	13.6	2.8	-
2010	7.4	3.4	6.1	-
2011	2.0	15.9	8.0	-
2012	-	-	29.8	-
2013	-	-	19.5	-
2014	-	-	17.2	-
2015	-	-	15.4	-
2016	-	-	12.5	-
2017	-	-	17.0	-
2018	-	-	18.8	-
2019	-	-	8.4	-
2020	-	-	11.9	-
2021	-	-	19.4	-
2022	-	-	14.7	-

1 - : 記載なし

2 耐性 BP : 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (2003 年以前は供試株の MIC 分布から感受性菌と耐性菌のピークの間値、2004 年以
3 降は CLSI)

4 ※ : 2012 年以降は農場由来株ではなく、と畜場由来株のデータを記載

5

6 表 20 病性鑑定材料から分離された牛、豚及び肉用鶏由来大腸菌の NA に対する耐性率

実施年度	薬剤耐性率 (%)		
	牛	豚	鶏
2012	-	-	73.2
2013	29.8	60.1	59.4
2014	33.3	52.2	-
2015	32.7	<u>49.5</u> <u>50.4</u>	<u>52.1</u> <u>48.8</u>
2016	18.2	48.0	56.5
2017	33.3	50.4	55.6
2018	33.3	33.1	35.3
2019	36.2	27.5	60.0
2020	34.0	32.9	32.4
2021	28.7	38.6	61.7
2022	38.2	38.0	28.6
<u>2023</u>	<u>28.6</u>	<u>20.5</u>	<u>35.9</u>

7 - : 記載なし

1 耐性 BP : 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (CLSD)

2

3 表 21 病性鑑定材料から分離された牛、豚及び肉用鶏由来サルモネラ属菌の NA に対する
4 耐性率

実施年度	耐性率(%)		
	牛	豚	鶏
2011	2.1	15.9	8.0 (肉用鶏)
2012	7.3	21.7	6.3
2013	1.8	5.0	8.0
2014	3.2	15.5	3.9
2015	11.8	6.1	28.6
2016	5.7	7.1	-
2017	5.1	9.1	-
2018	1.8	20.3	0.0
2019	1.8	24.6	43.8
2020	25.5	20.8	31.3
2021	38.8	16.1	42.9
2022	21.7	17.2	16.7
<u>2023</u>	<u>33.373.7</u>	<u>21.752.2</u>	<u>14.364.3</u>

5 - : 記載なし

6 耐性 BP : 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (CLSD)

7

8 表 22 病性鑑定材料から分離された牛、豚及び鶏由来黄色ブドウ球菌の NA に対する
9 MIC (畜種合計)

<u>実施年度</u>	<u>株数</u>	<u>MIC 範囲</u> (<u>mg/L</u>)	<u>MIC₅₀</u> (<u>mg/L</u>)	<u>MIC₉₀</u> (<u>mg/L</u>)
<u>2010</u>	<u>137</u>	<u>8->128</u>	<u>128</u>	<u>128</u>
<u>2011</u>	<u>122</u>	<u>8->128</u>	<u>128</u>	<u>128</u>
<u>2012</u>	<u>112</u>	<u>8->128</u>	<u>128</u>	<u>128</u>
<u>2013</u>	<u>138</u>	<u>4->128</u>	<u>64</u>	<u>128</u>

10

11

12 表 23 病性鑑定材料から分離された黄色ブドウ球菌の NA に対する MIC (畜種別)

<u>畜種</u>	<u>実施年度</u>	<u>株数</u>	<u>MIC 範囲</u> (<u>mg/L</u>)	<u>MIC₅₀</u> (<u>mg/L</u>)	<u>MIC₉₀</u> (<u>mg/L</u>)
<u>牛</u>	<u>2014</u>	<u>90</u>	<u>16->128</u>	<u>64</u>	<u>128</u>
	<u>2015</u>	<u>75</u>	<u>16->128</u>	<u>64</u>	<u>64</u>
<u>豚</u>	<u>2014</u>	<u>3</u>	<u>-(1)</u>	<u>:</u>	<u>:</u>

	2015	2	-(2)	:	:
鶏	2014	13	32->128	64	>128
	2015	6	-(3)	:	:

1 [\(1\) MICは16->128mg/L](#)

2 [\(2\) MICは64->128 mg/L](#)

3 [\(3\) MICは32->128 mg/L](#)

4

5 **② JVARM 以外の国内情報**

6 JVARM 以外の国内における食品媒介性病原菌及び指標細菌の OA [及び NA](#) に対す
7 る MIC を表 24 及び[表 25](#) に示した。 ([参照 26、62、102](#)) [[向原_1990_鶏病研報](#)]
8 [[Morioka_2005_JVMS](#)] [[Uemura_2003_Microbiol Immunol](#)]

9

10 表 24 国内における食品媒介性病原菌及び指標細菌の OA に対する MIC

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ <u>($\mu\text{g}/\text{mL}$)</u>	MIC ₉₀ <u>($\mu\text{g}/\text{mL}$)</u>	耐性率 (%)	参考文献
牛	Staphylococcus spp.	2000	病牛	69	-*	-	-	0.0	(参照 62) [Morioka_2005_JVMS]
豚	Escherichia coli (STEC)	1997 : 2001	病豚 (浮腫病)	57	0.20->100	50	100	:	(参照 102) [Uemura_2003_Microbiol Immunol]
豚	Staphylococcus spp.	2000	病豚	12	-*	:	:	8.3	(参照 62) [Morioka_2005_JVMS]
鶏	Campylobacter jejuni	1989 - 1990	健康鶏	17	<0.4-3.1	3.1	3.1	-	(参照 26) [向原_1990_鶏病研報]

11 *BP [>25 \$\mu\text{g}/\text{mL}\$](#) は分離株集団から設定

12

13 [表 25 国内における食品媒介性病原菌及び指標細菌の NA に対する MIC](#)

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀	MIC ₉₀	耐性率 (%)	参考文献
-----	----	-----	----	-----	---------------------------------------	-------------------	-------------------	------------	------

豚 鶏	<i>Yersinia enterocolitica</i>	=	=	19(豚) 2(鶏)	:	:	:	0.0 (ヒト等含めた分離株全て感性)	(参照 157)[金沢 1976 Jpn J Antibiotics]
牛	<i>Campylobacter jejuni</i>	2004	健康牛	37	-*	4	128	24.3	(参照 150) [Harada 2006 JVMS]
	<i>Campylobacter jejuni</i>	2010-2011	健康牛	90	2-256**	8	256	42.2	(参照 151) [Haruna 2013 JVMS]
	<i>Campylobacter jejuni</i>	2010-2011	健康牛	106	:	:	:	28.0	(参照 152) [Sasaki 2013 JVMS]
	<i>Campylobacter jejuni</i>	2021	健康牛	68	:	:	:	64.7	(参照 153)[Sasaki 2022 Animal Diseases]
	<i>Campylobacter coli</i>	2008-2014	健康牛	25	:	:	:	0.0	(参照 171)[Asakura 2019 Microbes Environ]
	<i>Campylobacter coli</i>	2010-2011	健康牛	9	16-128**	128	128	88.9	(参照 151) [Haruna 2013 JVMS]
	<i>Campylobacter coli</i>	2021	健康牛	26	:	:	:	88.5	(参照 153)[Sasaki 2022 Animal Diseases]
豚	<i>Campylobacter coli</i>	2004	健康豚	72	-*	8	128	27.8	(参照 150) [Harada 2006 JVMS]
	<i>Campylobacter coli</i>	2008-2014	健康豚	25	:	:	:	4.0	(参照 171)[Asakura 2019 Mi

									crobes_Environ
	Campylobacter coli	2010-2011	健康豚	106	8->512*	32	256	61.3	(参照 151) [Haruna 2013 JVMS]
	Yersinia pseudotuberculosis	記載なし	記載なし	10	-	-	-	0.0 (ヒト等含めた分離株全て感性)	(参照 157)[金沢1976 Jpn J Antibiotics]
鶏	Campylobacter jejuni	2017-2019	健康鶏	81	-	-	-	19.8	(参照 154)[Sasaki 2022 JVMS]
	Campylobacter coli	2008-2014	健康鶏	25	-	-	-	72.0	(参照 171) [Asakura 2019 Microbes Environ]
	Campylobacter coli	2017-2019	健康鶏	28	-	-	-	14.3	(参照 154)[Sasaki 2022 JVMS]
肉用鶏	Campylobacter jejuni	1995-1999	健康鶏	42	0.78-400	3.13	200	28.6	(参照 155) [Chuma 2001 JVMS]
	Campylobacter jejuni	2004	健康鶏	37	-*	4	128	10.8	(参照 150) [Harada 2006 JVMS]
	Campylobacter coli	1995-1999	健康鶏	26	0.78-400	6.25	200	34.6	(参照 155) [Chuma 2001 JVMS]
採卵鶏	Campylobacter jejuni	2004	健康鶏	58	-*	4	128	12.1	(参照 150) [Harada 2006 JVMS]
	Campylobacter coli			11	-*	4	64	18.2	

1 * 32 µg/mL は分離株集団から設定

2
3 【事務局】

4 前回の WG での審議にて、OA の耐性状況を NA のデータで評価することとなりましたので、机上配布資料6（ハザードの特定表（詳細版））に記載しております NA のデータを表 25 として追記しました。また黄色ブドウ球菌の OA に対する情報は限られているため代わりに参考として *Staphylococcus.spp.* の情報を表 24 に記載しております。

8
9 5. 薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

10 (1) キノロン系合成抗菌剤に対する耐性の基本機序及び耐性遺伝子

11 OA は、NA に類似した第一世代のキノロン系合成抗菌剤であり、その作用機序は グラム陰性菌においては DNA 合成に関与する酵素である DNA ジャイレースを標的とする点で、フルオロキノロン系合成抗菌剤を含む他のキノロン系合成抗菌剤と共通している。キノロン系合成抗菌剤やフルオロキノロン系合成抗菌剤に対する耐性は、主に以下の 3 つの機構により生じることが知られている。

16 第一に、DNA ジャイレースの A サブユニット (*gyrA*) や、後年の研究で明らかになったトポイソメラーゼ IV (*parC*, *parE*) の変異により、薬剤の標的酵素への結合が阻害され、耐性が発現する。(参照 34、35) [Hooper_1986] [Yoshida_1990_AAC]
18 第二に、薬剤が細菌内に到達する過程で、外膜透過性の低下（とくに OmpF タンパク質の発現減少）や薬剤排出系 (efflux pump) の活性化により、細胞内濃度が低下することが挙げられる。これらはいずれも主に染色体変異によって引き起こされる。(参照 22 34、36) [Hooper_1986] [Hirai_1986_AAC]第三に、2000 年以降の研究により、プラスミド媒介性キノロン耐性 (PMQR: plasmid-mediated quinolone resistance) の存在が明らかとなった。代表的な遺伝子として、*qnr* ファミリー (*qnrA*, *qnrB*, *qnrS* など)、*aac(6′)-Ib-cr*, *qepA*, *oqxAB* などが報告されており、これらは臨床分離株や家畜由来株からも検出されている。(参照 26 37、38) [Robicsek_2006_nature medicine] [Strahilevitz_2006_CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS]

28 プラスミド媒介性キノロン耐性はフルオロキノロン系合成抗菌剤において顕著である。キノロン系合成抗菌剤及びフルオロキノロン系合成抗菌剤に対する耐性に関する獲得遺伝子について、表 26 に示した。(参照 37~50、89、90~92、95、98、103、104、118、159、181、182、183) [Robicsek_2006_nature medicine][Strahilevitz_2006_CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS][山岸_2001_大日本製薬株式会社創薬研究所][Li_2019_ARIC][Neyfakh_AA_1992_AgentsChemother][HE_1996_J Bacteriol][TRUCKSIS_1994_AAC][ML_2005_AAC][Amabile-Cuevas_1991_Nucleic Acids Research][SharmaP_2017_Nat Commun][HooperDC_1989_AAC][HooperDS_1992_AAC][DingY_2008_J Bacterial][LampeMF_1985_J Bacterial][Yuan-2018-J Med Microbiol][Fang-2020-Antimicrob Agents Chemother][Ahmed-2009-J Appl Microbiol][Kawanishi-2013-J

VetMedSci][Strahileviz_2009_CMV][Vinothkumar_2016_fmcb][Hooper_2015_PM C] [Jacoby_2014_Microbiol Spectr] [Hooper-2016-Cold Spring Harb Perspect Med] [Hong_2022_Antimicrob Agents Chemother] [Yao_2016_mBio][Dai_2024_Proc Natl Acad Sci USA] [Cooper_2025_mBio] なお、ポーリンや薬剤排出系遺伝子に関しては、ほとんどの場合、これらの遺伝子の発現の上昇・低下をもたらす調節系の遺伝子の変異に基づくものであるため、調整遺伝子についても括弧書きで記載している。

表 26 キノロン系合成抗菌剤耐性に関する主な耐性遺伝子

主な耐性遺伝子		耐性機序	主なキノロン系合成抗菌剤及びフルオロキノロン系合成抗菌剤の耐性プロファイル	遺伝子の保有が報告された <u>主な</u> 細菌
局在性	名称 ※括弧内は <u>主な調節遺伝子</u>			
染色体	<i>gyrA</i>	DNA ジヤイレース及びトポイソメラーゼ IV の変異	キノロン系 (OA,NA) フルオロキノロン系 (NFLX,ENX,CPFX,OFLX)	<i>Escherichia, Pseudomonas, Salmonella, Shigella, Acinetobacter, Klebsiella, Mycobacterium, Campylobacter, Neisseria, Helicobacter, Coxiella, Staphylococcus, Enterococcus</i>
	<i>gyrB</i>		キノロン系 (OA,NA) フルオロキノロン系 (NFLX, ENX,CPFX,OFLX)	<i>Escherichia, Pseudomonas, Salmonella, Shigella, Acinetobacter, Klebsiella, Mycobacterium, Campylobacter, Neisseria, Helicobacter, Coxiella, Staphylococcus, Enterococcus,</i>
	<i>nalB</i>		キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (NFLX,CPFX)	<i>E. coli, P. aeruginosa</i>
	<i>nalD</i>		キノロン系 (NA)	<i>E. coli</i>
	<i>parC</i>		キノロン系 (OA,NA) フルオロキノロン系 (NFLX,ENX, CPFX,OFLX)	<i>Staphylococcus, Escherichia, Neisseria</i>
	<i>parE</i>		キノロン系 (OA,NA) フルオロキノロン系 (NFLX,ENX, CPFX,OFLX)	<i>Staphylococcus, Escherichia, Neisseria</i>
	<i>bmr</i>		膜透過	キノロン系

		性低下 及び排 出亢進	(OA,NA) フルオロキノロン系 (TMFX, CPF, X, NFLX)	
	<i>efxB</i>		フルオロキノロン系 (CPF, X)	<i>E. coli</i>
	<i>cmeA</i> , <i>cmeB</i> , <i>cmeC</i> (<i>cmeR</i>)		キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (CPF, X)	<i>Campylobacter</i>
	<i>erp</i>		キノロン系 (NA)	<i>E. coli</i>
	<i>etr</i>		キノロン系 (NA)	<i>E. coli</i>
	<i>eya</i>		キノロン系 (NA)	<i>E. coli</i>
	<i>flqB</i>		フルオロキノロン系 (NFLX, ENX, CPF, X, OFLX)	<i>S. aureus, E. coli</i>
	<i>ied</i>		キノロン系 (NA)	<i>E. coli</i>
	<i>ifr</i>		フルオロキノロン系 (OFLX, CPF, X, NFLX)	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
	<i>acrAB</i> - <i>tolC</i> (<i>marR</i> , <i>soxR</i> <i>rob</i>)		キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (NFLX, CPF, X, ENX)	<i>Escherichia, Salmonella</i>
	<i>mexA</i> <i>B</i> - <i>oprM</i> (<i>mexR</i>)		キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (NFLX, CPF, X)	<i>Pseudomonas</i>
	<i>nalD</i>		キノロン系 (NA)	<i>P. aeruginosa</i>
	<i>nfxB</i>		キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (NFLX)	<i>E. coli, P. aeruginosa</i>
	<i>nfxC</i>		フルオロキノロン系 (NFLX)	<i>E. coli, P. aeruginosa</i>
	<i>norA</i>	膜透過	フルオロキノロン系	<i>S. aureus, E. coli, S. epidermidis</i>

		性低下	(NFLX,ENX,CPFX, OFLX)	
	<i>norB</i>		キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (NFLX,CPFX,SPFX)	<i>S. aureus E. coli</i>
	<i>norC</i>		キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (NFLX,CPFX,SPFX)	<i>S. aureus E. coli</i>
	<i>ompF</i> (<i>soxR</i> , <i>marR</i>)		キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (NFLX)	<i>Escherichia</i> ,
	<i>pqr</i>		フルオロキノロン系 (OFLX,CPFX, NFLX)	<i>Proteus vulgaris</i>
	<i>purB</i>		キノロン系 (NA)	<i>E. coli</i>
	<i>soxR</i>		フルオロキノロン系 (ENX)	<i>E. coli</i>
挿入配 列又は プラス ミド	<i>oqxAB</i>	排出亢 進	キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (CPFX,NFLX)	<i>Enterobacter</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Morganella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i>
プラス ミド	<i>aac(6)- Ib-cr</i>	アセチ ル化に よる不 活化	フルオロキノロン系 (CPFX,NFLX)	<i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Morganella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i>
	<i>qepA</i>	排出亢 進	フルオロキノロン系 (CPFX,NFLX)	<i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i>
	<i>ramAp</i>		キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (CPFX)	<i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i>
	<i>qnrA</i>	DNA ジ ヤイレ ース及 びトポ イソメ ラーゼ	キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (CPFX,LVFX)	<i>Acinetobacter</i> , <i>Citorobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Glaesserella</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Kluyvera</i> , <i>Proteus</i> , <i>Providencia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shewanella</i> , <i>Stenotrophomonas</i> <i>Serratia</i> , <i>Shigella</i> , <i>Vibrio</i>

<i>qnrB</i>	IV の保護 (結合阻害)	キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (OFLX, MFLX, NFLX)	<i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Glaesserella</i> , <i>Kluyvera</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Shigella</i>
<i>qnrC</i>		フルオロキノロン系 (CPFX)	<i>Proteus</i>
<i>qnrD</i>		フルオロキノロン系 (CPFX)	<i>Escherichia</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Morganella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Providencia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i>
<i>qnrS</i>		キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (CPFX)	<i>Aeromonas</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Morganella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pseudoalteromonas</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Serratia</i> , <i>Shigella</i>
<i>qnrVC</i>		キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (CPFX, NFLX, OFLX)	<i>Aeromonas</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Vibrio</i>

1 CPFX: シプロフロキサシン ENX: エノキサシン MFLX: モキシフロキサシン NFLX: ノルフロ
2 キサシン SPFX: スパルフロキサシン TMFX: テマフロキサシン

4 【事務局】

5 以下の点から上記表を再整理しております。

7 ① 記載整備

8 耐性機序を一部細分化。(遺伝子の保有が確認された主な細菌について、属名までとし、
9 属名をすべて溶け込みでスペルアウトしております)

10 ② 耐性遺伝子を追記

11 ハザードの特定の検討対象となっている菌種からの検出報告があり、下記文章中に説
12 明があるもの (*acrAB-tolC*)、[II.5.(4)] (耐性遺伝子の伝達) 等の後述の項目に今回説明
13 を加えたもの (*cmeABC*, *ramA*) を追記。

14 また、前回 WG で情報提供いただいた、緑膿菌で多剤耐性の原因となる MexAB-OprM
15 (排出ポンプの一種) に係るもの (*mexAB*) を追記。

16 ③ 耐性遺伝子を削除

17 耐性遺伝子名ではなく株の表現型名であった等、記載誤りであったもの、ハザードの
18 特定の検討対象となっている菌種からの検出報告がないもの、キノロン系・フルオロキ
19 ノロン系の耐性遺伝子に係る総説には記載がなく「主な耐性遺伝子」とは言えないもの
20 を削除。

① 標的酵素の変異

a. DNA ジャイレースの変異

DNA ジャイレースは DNA スーパーコイルリング反応などを触媒することにより、DNA の高次構造を変換し、DNA 複製、転写、組換えという重要な機能に関係する細菌が生存するために必須の酵素である。このジャイレースのスーパーコイルリング活性が NA、OA 等キノロン系合成抗菌剤やフルオロキノロン系合成抗菌剤によって阻害されることが報告されている。[\(参照 53, 54\)](#) [\[GELLERT_1977_Biochemistry\]](#) [\[Sugino_1977_Biochemistry\]](#) 大腸菌の DNA ジャイレースは、*gyrA* 遺伝子がコードする GyrA サブユニット 2 分子と *gyrB* 遺伝子がコードする GyrB サブユニット 2 分子からなる 4 量体である。GyrA サブユニットの N 末端側 59KDa のドメインが DNA の切断と再結合活性を担っており、GyrB サブユニットの N 末端側 43KDa のドメインには ATP 加水分解活性を有している。[\(参照 23\)](#) [\[M. BARNARD_2001_AAC\]](#)

DNA ジャイレースの [GgyrA](#) サブユニットをコードする *gyrA* 遺伝子に生じた点変異は、キノロン系薬剤との結合親和性を低下させ、耐性化に関与する。大腸菌における *gyrA* の変異は、その変異部位は 875 個のアミノ酸からなる GyrA 蛋白の N 末端から 67~106 番目までの比較的狭い領域 (キノロン耐性決定領域 quinolone resistance-determining region : QRDR) のアミノ酸に局在しており、特に Ser83 および Asp87 におけるアミノ酸置換が頻繁に報告されており、キノロン系合成抗菌剤の感受性に大きく関与する部位と考えられている。[\(参照 5、35\)](#) [\[Barnard_2001_JAC\]](#) [\[Yoshida_1990_AAC\]](#) QRDR は、DNA ジャイレースが DNA を切断・再結合する際に機能する部位であり、X 線結晶構造解析により、薬剤-酵素-DNA の三者相互作用の形成に重要であることが示されている。[\(参照 5、10\)](#) [\[Barnard_2001_JAC\]](#)[\[Blower_2016_PNAS\]](#)

QRDR 領域における変異は、NA や OA に対する耐性と同時に、CPFEX や NFLX といったフルオロキノロン系合成抗菌剤に対しても交差耐性をもたらすことが知られている。[\(参照 35\)](#) [\[Yoshida_1990_AAC\]](#) 大腸菌において、*gyrA* 遺伝子の変異株から精製された DNA ジャイレースでは、NFLX に対する感受性が低下している。[\(参照 34\)](#) [\[Hooper_1986_AAC\]](#)

QRDR は細菌種間で高度に保存されており、同様の変異パターンが多くの病原細菌で確認されている。[\(参照 32\)](#) [\[WEIGEL_1998_AAC\]](#) 大腸菌以外の細菌においても *gyrA* 遺伝子におけるキノロン系合成抗菌剤耐性の変異部位が明らかにされ、ブドウ球菌、肺炎球菌等の種々の菌株のキノロン系合成抗菌剤耐性の *gGyrA* 変異はいずれも QRDR 内に局在し、変異部位や変異アミノ酸の種類は大腸菌の場合と同様であることが判明している。[\(参照 39\)](#) [\[山岸_2001_大日本製薬株式会社創薬研究所\]](#)

大腸菌 GyrB のキノロン耐性変異として、426 番目のアスパラギン酸(Asp-426)がアスパラギンに変わる変異と 447 番目のリジン(Lys-447)がグルタミン酸に変わる変異が認められている。Asp-426 変異株はすべてのキノロン系合成抗菌剤に耐性である。しかし、447 変異株は [OA](#) や NA に代表される酸性キノロン系合成抗菌剤に耐性であるが、フルオロキノロン系合成抗菌剤のような両性基のキノロン系合成抗

1 菌剤には高度感受性を示す。OA 耐性株も NA 耐性株と同様 Lys-447 に変異が認め
2 られている。黄色ブドウ球菌、肺炎球菌等の種々の細菌がキノロン耐性 GyrB 変異
3 を示し、それらの変異部位や変異アミノ酸の種類は大腸菌の場合と同様である。(参
4 照 55) [Yoshida_1991_AAC]

6 b. トポイソメラーゼ IV (TopoIV) の変異

7 トポイソメラーゼ IV は主に *parC* 及び *parE* によりコードされ、グラム陽性菌
8 において特に重要な標的である。一般的に、大腸菌などのグラム陰性菌では
9 GgyrA が、ブドウ球菌などのグラム陽性菌では PparC がキノロン系合成抗菌剤
10 の最初の標的となるが、グラム陽性菌における PparC については、Streptococcus
11 pneumoniae や Enterococcus faecalis のように、キノロンの種類によって最初の
12 標的が GgyrA となる場合があることも報告されている。大腸菌においては、キノ
13 ロン系である NA では単一の gyrA 変異で高レベルの耐性を示すことがあるが、フ
14 ルオロキノロン系では複数の変異 (gyrA+parC 等) が必要とされる。(参照 58、
15 84) [Webber M_2001_V.Reserch] [小澤_2009_動物抗菌会報] QRDR は細菌種間
16 で高度に保存されており、同様の変異パターンが多くの病原細菌で確認されてい
17 る。(参照 32) [WEIGEL_1998_AAC]

19 ② 菌体内への膜透過性の変化

20 a. 薬剤の取り込み低下

21 キノロン系合成抗菌剤及びフルオロキノロン系合成抗菌剤の細胞内への取り込
22 みは、主に外膜ポーリンである OmpF を介して行われる。OmpF の発現はさまざ
23 な制御経路を通じて行われるが、その一つとして薬剤搬出ポンプ AcrAB-TolC の
24 遺伝子発現制御因子としても知られている MarA 及び SoxS の亢進によってアン
25 チセンス RNA である micF の転写が活性化され、その結果、OmpF の発現が低下
26 することが知られている。(参照 145) [Nikaido_2003_Microbiol Mol Biol Rev]
27 Escherichia coli K-12 株の研究では、nfxB、norB、norC などの変異株が、OmpF
28 の発現低下や構造変化を伴い、NFLX や CPFY の取り込み量が有意に減少するこ
29 とが示されている。(参照 36、47) [Hirai_1986_AAC][HooperDC_1989_AAC]特
30 に norC 変異株では、OmpF の発現低下に加えてリポ多糖構造の異常も認められ、
31 薬剤透過性の低下と同時に、疎水性薬剤に対する感受性の亢進という逆転現象も
32 観察された。(参照 36) [Hirai_1986_AAC]

34 b. 薬剤排出系の活性化

35 排出ポンプによる排出機構 (AcrAB-TolC、NorA 等) については、NorA は主
36 にグラム陽性菌でのフルオロキノロン排出に関与し、AcrAB-TolC はグラム陰性
37 菌で広範な抗菌薬を排出する。(参照 52) [Queen's University_2000_AAC] 多剤
38 排出システムとして機能する大腸菌、サルモネラ等の AcrAB-TolC やカンピロバ
39 クターの CmeABC は、キノロン系及びフルオロキノロン系合成抗菌剤以外にフ
40 ェニコール、マクロライド、テトラサイクリン系等のさまざまな抗菌性物質を基

1 [質とすることが知られており \(参照 241\) \[Li 2015 Clin Microbiol Rev\]](#) (参照
2 [192\) \[Lin 2002 Antimicrob Agents Chemother\]](#)、[染色体上のグラム陰性菌では、](#)
3 [*aAcrAB-tolC* 等染色体コードの多剤排出ポンプの過剰発現がキノロンに対す](#)
4 [る基礎耐性を高め、さらにテトラサイクリンやクロラムフェニコールなど構造の](#)
5 [異なる薬剤も同時に排出することで薬剤感受性の低下が認められる。](#) (参照 87、
6 88) [\[横田 2015_耳鼻感染症\]\[村上 2007_生化学\]](#)、[なお、フルオロキノロン系合成](#)
7 [抗菌剤は、*AcrAB* 多剤排出ポンプの過剰発現に加えて *qnr* 等のや *aac\(6′\)-Ib-cr*](#)
8 [といったプラスミド性の複数の耐性遺伝子を保有することでより高い耐性を示](#)
9 [す。例えば *AcrAB* 排出ポンプの過剰発現が見られる大腸菌において、*qnrA* を保](#)
10 [有する場合は CPMX に対する MIC が 2 µg/ml に到達し、*qnrS1* 及び *oqxAB* 保](#)
11 [有菌では完全な耐性 \(4 µg/ml\) に到達する。](#) (参照 104) [\[Hooper 2015 PMC\]](#)
12 [Pseudomonas aeruginosa](#) では、[多剤耐性の原因となる RND ファミリー型排出](#)
13 [ポンプの一種である MexAB-OprM が主要な耐性機構として知られており、同菌](#)
14 [はこの排出ポンプを介して複数の抗菌薬に対する耐性を獲得している。](#) (参照 156)
15 [\[中江 2007_生化学\]](#) MexAB-OprM は制御因子である *mexR* の変異によって発現
16 [が上昇し、NA や CPMX 等に対する耐性が高まることが知られている。](#) (参照 118)
17 [\[Hooper 2016 Cold Spring Harbor Perspect Med\]](#)
18 [Pseudomonas aeruginosa](#) などの非腸内細菌では、[*nfxB*、*nalB* などの変異によ](#)
19 [り、ATP 依存性の多剤排出系が活性化し、排出ポンプによりキノロン系合成抗菌](#)
20 [剤フルオロキノロン系合成抗菌剤が細胞外に排出されることで耐性が発現する](#)
21 [ことが報告されている。](#) (参照 52) [\[Queen's University 2000 AAC\]](#)

【事務局】

24 緑膿菌の耐性機構について、浅井専門委員より MexAB-OprM の情報を文献 ([\[中江](#)
25 [2007_生化学\]](#)) とともに提供いただいたので、差替えております。また補足説明となる
26 文章を文献 ([\[Hooper 2016 Cold Spring Harbor Perspect Med\]](#)) とともに追加しまし
27 した。

③ プラスミド性耐性遺伝子の獲得

30 ①及び②の機序は、主に染色体で生じるが、プラスミド性耐性遺伝子の獲得も耐
31 性機構の一つとして関与しており、2000年以降、腸内細菌目細菌を中心に PMQR
32 が多数報告されている。*qnr* 遺伝子群 (*qnrA*、*qnrS*等) は、DNA ジャイレース及
33 びトポイソメラーゼ IV を保護するタンパク質をコードし、薬剤の結合を阻害す
34 る。 (参照 38) [\[Strahilevitz 2006 CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS\]](#) さ
35 らに、*aac(6′)-Ib-cr* 遺伝子は、アミノグリコシド耐性酵素の変異型であり、[無置換](#)
36 [ピペラジニル基の](#) NFLX や CPMX をアセチル化し不活化することが報告されてい
37 る (参照 37、38) [\[Robicsek 2006_nature](#)
38 [medicine\]\[Strahilevitz 2006 CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS\]](#)。
39 [AAC\(6′\)-Ib-cr](#) は C7 位のピペラジン環上のアミノ基をアセチル化して特定のフル

1 [オロキノロン系合成抗菌剤の活性を低下させるが、\(参照 85\)](#)
2 [\[Poirel 2012 Frontires in Microbiology\] NA・OA](#) にはその標的となる構造が存在
3 [しないため修飾作用を受けない。](#)また、[*oqxAB* 及び *qepA*](#) は、それぞれ異なる系の
4 [排出ポンプをコードしており、細胞内薬剤濃度を低下させるキノロン排出による耐](#)
5 [性に関与している。](#) (参照 38) [\[Strahilevitz_2006_CLINICAL](#)
6 [MICROBIOLOGY REVIEWS\]](#)

7 元来、飼料添加物オラキンドックス耐性に関与するプラスミド性排出ポンプである
8 [OqxAB](#) は、[NA](#)、[CPFEX](#)、[クロラムフェニコール](#)、[ニトロフラン系](#)、[消毒剤](#) (第四
9 [級アンモニウムやトリクロサン等\) まで排出する広範な多剤耐性ポンプである。](#)

10 (参照 40) [\[Li_2019_ARIC\]](#) (参照 196) [\[Hansen_2007_J Antimicrob](#)
11 [Chemother\]](#) [*qepA*](#) は主に [CPFEX](#) や [NFLX](#) に対して排出効果を示すが、[NA](#) や [OA](#)
12 [に対する影響は限定的であるとされる。](#) (参照 85、86) [\[Poirel_2012 Frontires in](#)
13 [Microbiology\]\[Yamane_2007_AAC\]](#) [プラスミド媒介性排出ポンプである QepA](#)
14 [は、CPFEX や NFLX などの親水性フルオロキノロン合成抗菌剤を排出できること](#)
15 [が報告されている。](#)なお、[OA](#) や [NA](#) は、[フルオロキノロン系合成抗菌剤がもつ 6](#)
16 [位フッ素や 7 位ピペラジン環を欠いており、これらのような親水性を高める置換基](#)
17 [を持たないため、分子全体が疎水性である。](#) (参照 85) [\[Poirel 2012 Frontires in](#)
18 [Microbiology\]](#)

19 [これらの他、*ramA* 遺伝子 \(*ramAp*\) は、大腸菌やサルモネラにおいてキノロン](#)
20 [系合成抗菌剤やマクロライド、テトラサイクリン等の多剤排出ポンプとして機能す](#)
21 [る染色体コードの *AcrAB-TolC* の転写制御因子である *RamA* をコードしている。](#)
22 [\(参照 159\) \[Hong_2022_Antimicrob Agents Chemother\]](#) また、最近、中国の健
23 [康鶏由来 *Klebsiella pneumoniae* のプラスミド上に同定された多剤耐性ポンプ遺伝](#)
24 [子 *tmexCD1-toprJ1* はキノロン系、テトラサイクリン系、セファロスポリン系及び](#)
25 [アミノグリコシド系の耐性付与に関与することが報告されている。](#) (参照 160)
26 [\[Lv_2020_mBio\]](#)

27 このプラスミド性耐性遺伝子による耐性は、表 26 に示すとおりフルオロキノロ
28 [ン系合成抗菌剤によるものが多いほとんどであるが、*oqxAB* は NA 耐性に関与して](#)
29 [おり、*E.coli*, *Enterococcus*, *K.pneumoniae*, *Salmonella* 等で検出確認](#)
30 [されている。](#)また、[*qnr* 遺伝子を保有する大腸菌株は、野生株と比較して、フルオロキノロン系合](#)
31 [成抗菌剤である CPFEX、LVFX に対する MIC を 30 倍程度 \(それぞれ 0.008 µg/mL](#)
32 [から 0.25 µg/mL、0.015 µg/mL から 0.38~0.5 µg/mL\) まで上昇させ、NA に対す](#)
33 [る MIC については 4 倍程度 \(4 µg/mL から 16 µg/mL\) まで上昇させることが報告](#)
34 [されている。\(なお CLSI によると感受性 BP はそれぞれ 1.0 µg/mL 以下、2.0 µg/mL](#)
35 [以下、16 µg/mL 以下である。\)](#) (参照 95、98) [\[Strahileviz_2009_CMV\] \[Jacoby-2014-](#)
36 [Microbiol Spectr\]](#) [*qnrS1* 遺伝子を保有するサルモネラ属菌 \(*gyrA* や *parC* について](#)
37 [は野生株\) については、OA に対する MIC は 4 µg/mL、NA に対する MIC は 32](#)
38 [µg/mL であり、CPFEX に対する MIC は 1 µg/mL、LVFX では 1 µg/mL、NFLX で](#)
39 [は 2 µg/mL であった。](#) (参照 57) [\[Asai_2010 Gut Pathogens\]](#) このように、[*qnr* 遺伝](#)
40 [子は主にフルオロキノロン系合成抗菌剤耐性に寄与するが、NA に対する感受性も](#)

1 低下させる。

2 なお、*aac(6')*-*lb-cr* 遺伝子を保有する大腸菌については、NA に対する MIC は野
3 生株と比較して 4 $\mu\text{g/mL}$ のままで上昇は見られなかったが、CPFX に対しては、8
4 倍程度 (それぞれ 0.008 $\mu\text{g/mL}$ から 0.06 $\mu\text{g/mL}$) 上昇が見られ、LVFX に対しては
5 0.015 $\mu\text{g/mL}$ のままで上昇は見られなかった。*qepA* 遺伝子についても、NA に対す
6 る MIC は上昇は見られなかったが、CPFX に対しては、8 倍 (0.008 $\mu\text{g/mL}$ から
7 0.064 $\mu\text{g/mL}$) 上昇が見られ、LVFX に対しては 2 倍程度 (0.015 $\mu\text{g/mL}$ から 0.032
8 $\mu\text{g/mL}$) 上昇がみられた。(参照 98) [Jacoby-2014-Microbiol Spectr]

10 【事務局】

11 構造の観点 (疎水性、親水性の違い等) からキノロン系合成抗菌剤のフルオロキノロ
12 ン系合成抗菌剤との耐性機序の違いについて青字のとおり追記しております。あわせて
13 *ramA* の説明を青字で追記しておりますので、ご確認いただけますでしょうか。

14
15 (2) オキシリン酸とキノロン系合成抗菌剤との交差耐性

16 ここでは OA 及びキノロン系合成抗菌剤の代表とされ、OA 開発の元となった NA
17 に焦点を絞り記載する。

18 NA 耐性遺伝子 *nalA* がコードする NalA 蛋白が、DNA ジャイレースの GyrA サブ
19 ユニットと同一であること、他の NA 耐性遺伝子 *nalC* および *nalD* が *gyrB* 遺伝子の
20 対立遺伝子変異であることが判明し、ている。これらの結果よりキノロン系合成抗菌
21 剤の耐性は、*gyrA* あるいは *gyrB* 遺伝子のいずれの変異によっても生じることが知ら
22 れている。(参照 39、82) [山岸_2001_大日本製薬株式会社創薬研究
23 所][YAMAGISHI_1981_JB][Yamagishi_1981_JB]OA 耐性大腸菌株は GyrA と GyrB
24 において NA 耐性大腸菌株と同じ位置に同じ変異がみられることから、耐性機構は
25 NA と同様と考えられる。NA 耐性大腸菌より分離精製された DNA ジャイレースは、
26 OA の感受性を耐性化させたという報告もある。(参照 53)
27 [GELLERT_1977-Biochemistry]

28 また、MIC 以下の濃度でキノロン系合成抗菌剤である OA、NA を含むキノロン系
29 合成抗菌剤 3 剤とフルオロキノロン系合成抗菌剤である NFLX、CPFX 等 3 剤の計
30 6 剤を各々添加した TSB ブイヨンで、4 菌種 6 株 (*Klebsiella pneumoniae* 1 株、
31 *Enterobacter aerogenes* 1 株、*Enterobacter cloacae* 2 株、*Pseudomonas aeruginosa*
32 2 株) を 1 日ごとに 7 日間継代培養し、耐性の有無を継代前と MIC を比較して調べ
33 た研究では、継代培養の結果、OA の MIC は、OA 添加培地で継代した場合、すべて
34 の菌で 8~32 倍以上上昇し、NA 添加培地で継代した場合、すべての菌で 4~64 倍以
35 上上昇していた。NA の MIC は OA 添加培地で継代した場合、すべての菌 (*P.*
36 *aeruginosa* を除く 3 菌種 4 株) で 4~32 倍以上上昇し、NA 添加培地で継代した場
37 合、3 菌種 4 株で 8~32 倍上昇した。(*P. aeruginosa* 2 株は NA 耐性であったため、
38 NA を用いての実験からは除いている。) このように、OA と NA に対しての継代培養
39 を実施した結果、OA 及び NA の間で互いに交差耐性が認められ、OA と NA が同一、

1 ~~あるいは類似の耐性機構を共有していることが示唆された。~~ (参照 56) [L.
2 BARRY_1984_AAC]

4 (3) キノロン系合成抗菌剤とフルオロキノロン系合成抗菌剤との交差耐性

5 キノロン系合成抗菌剤とフルオロキノロン系合成抗菌剤は、共通する耐性機構を持
6 ちつつも、それぞれ特有の耐性因子や交差耐性の様式を有している。キノロン系合
7 成抗菌剤とフルオロキノロン系合成抗菌剤は、いずれも細菌の DNA 複製に不可欠な
8 酵素である DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV を標的としており、基本
9 的な作用機序は共有されている。(参照 35、38) [Yoshida_1990_AAC]
10 [Strahilevitz_2006_CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS]

11 一方、相違点として、キノロン系合成抗菌剤では単一の *gyrA* 変異 (例: Ser83→
12 Leu) で高レベルの耐性を示すことがあるが、フルオロキノロン系合成抗菌剤では耐
13 性の獲得に複数の変異 (*gyrA*+*parC* など) が必要とされる。(参照 58, 84) [Webber
14 M_2001_V.Reserch] [小澤_2009_動物抗菌会報] グラム陽性菌である *Staphylococcus*
15 *aureus* や *Streptococcus pneumoniae* では、まず *parC* に変異が生じ、続いて *gyrA*
16 に変異が蓄積することでフルオロキノロン系合成抗菌剤に対する高レベル水準の耐
17 性が成立することが示されている。(参照 247、29)
18 [WEIGEL_2001_JAC][Yamada_2008_Br J Ophthalmol] グラム陰性菌である大腸菌
19 においても、*gyrA* 及び *parC* の変異株では、*gyrA* のみの変異株に比べてフルオロキ
20 ノロン系合成抗菌剤に対する感受性が低下した。(参照 93) [Drlica_1997 ASM]

21 国内において、フルオロキノロン系合成抗菌剤が家畜に使用される以前の 1980 年
22 代に牛から分離され、単一の *gyrA* 変異 (Asp87 → Tyr) が認められた NA 耐性サル
23 モネラ株 (牛由来 *S. Dublin*) において、フルオロキノロン系合成抗菌剤に対する感受性
24 が低下していたとの報告もある。(参照 27) [Akiba_2007_JAC] 一方カンピロバクター
25 については、*GyrA* の QRDR における一か所の変異で、フルオロキノロン系耐性を獲
26 得する。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
27 キノロン耐性を獲得する要因と考えられている。(参照 59~61) [Luo_2005_PNAS]
28 [Zhang_2006_Microbes and Infection] [Han_2012_Fronteers in CIM] 人・食品 (鶏
29 肉)・家畜由来のカンピロバクターにおいて *GyrA* の QRDR を調べた結果、86 番目の
30 スレオニンがイソロイシンに置換した変異が多く認められたとの報告がある。(参照
31 195) [ワンヘルス動向調査_2024]

32 ~~また、PMQR (*qnrA*, *qnrB*, *qnrS*, *aac(6')*-*Ib-cr*, *qepA*, *oqxAB* 等) は、~~ [II. 5.
33 (1) .③]に記載のとおり、一部の因子はキノロン系合成抗菌剤である NA 耐性又は感
34 受性低下に関与しているものの、主にフルオロキノロン系合成抗菌剤に対する低レ
35 ベル耐性を与える。(参照 38) [Strahilevitz_2006_CLINICAL MICROBIOLOGY
36 REVIEWS]

37 ~~これら PMQR 因子は通常単独では高レベル耐性を引き起こさないが、また、QRDR~~
38 ~~変異と併存することで相乗的にフルオロキノロン耐性を増強することがある。(参照~~
39 ~~99) [Kotb_2019 BMC]したがって、PMQR による耐性獲得は主にフルオロキノロン~~
40 ~~に対するものであり、NA、OA などのキノロン系合成抗菌剤には限定的な影響しか与~~

1 ~~えないことを示唆している。(参照 84) [小澤_2009_動物抗菌会報]~~

2
3 **【事務局】**

4 ・前回 WG にて菅井専門委員より以下のご発言がありましたので、青字のとおり追記し
5 ております。ご確認いただけますでしょうか。

6 (菅井専門委員) カンピロバクターの記載があるのですけれども、2024 年のワンヘルス
7 動向調査報告書で人以外と動物、食品由来のカンピロバクターのゲノム比較をして、キ
8 ノロンについては QRDR を調べると、86 番目のスレオニンがイソロイシンになってい
9 るものが 99% かな。とにかく圧倒的にそれが多かったというのが出ていて、その記載が
10 ありますので、そこは 1 か所の変異と書いてありますけれども、そののところはもうち
11 よっと詳しい記載を追記できるのではないかなと思いました。

12
13 ・最後のパラの最後の一文について、前の 2 文との重複感があること、また、参照 84 を
14 再確認したところ同様の表現が確認できなかったため、削除しております。

15
16 **【事務局】**

17 菅井専門委員に、追記部分についてご意見ないことを確認済です。

18
19 **(4) 耐性遺伝子の伝達**

20 PMQR として知られる可動性耐性遺伝子群は、主にフルオロキノロン系に対す
21 る低レベル耐性を与えるが、[II.5.(1)]の表 26 のとおり ~~ogxAB~~については、
22 OA と耐性機構が同様と考えられる NA 耐性に関与するものもあり、これらは伝
23 達性プラスミドや可動性遺伝因子 (Mobile genetic element; MGE) により媒介さ
24 れている。~~また、qnr~~については、~~NA 感受性の低下に関与し、伝達性プラスミド~~
25 ~~により媒介されている。~~

26
27 **【事務局】**

28 耐性遺伝子の伝達について、**以降未審議**としている箇所に記載しましたのでご確認い
29 ただけますでしょうか。(なお、前回 WG の時点でお示しした情報に、*ramA*、*cmeABC*
30 の情報を追加しています。)

31
32 **以降未審議**

33 PMQR 遺伝子は大きさや不和合性の異なる多様なプラスミド上に認められること
34 から、さまざまな細菌によるキノロン耐性プラスミドの獲得が頻繁に生じていること
35 が示唆される。(参照 98) [Jacoby_2014_Microbiol Spectr]

36 *qnr* 遺伝子は多くの場合、IS*CR1*、IS*26* や ISE*cpI* 等の可動性遺伝因子 (~~Mobile~~
37 ~~genetic element; MGE~~) を伴って、プラスミド、インテグロン、Integrative conjugative
38 element (ICE) 等に認められる。また、多剤耐性プラスミド上で他の薬剤耐性遺伝子と
39 ともに認められることが多く、β-ラクタマーゼ遺伝子との共存は頻繁に認められる。

1 *qnr* 遺伝子はさまざまな腸内細菌目細菌に認められるが、特に大腸菌、*Enterobacter*、
2 *Klebsiella* 及び *Salmonella* で頻繁に検出される。また、検出頻度は低いが、
3 *Pseudomonas aeruginosa* や *Acinetobacter baumannii*、*Stenotrophomonas*
4 *maltophilia* からも検出されている。グラム陽性菌においては、*qnr* 遺伝子は *Bacillus*、
5 *Enterococcus*、*Listeria* や *Clostridium* 等の染色体上に検出されるが、プラスミド性
6 ではない。*qnr* 遺伝子の検出は臨床由来細菌で多く報告されているが、牛、羊、馬、
7 豚、鶏、アヒル、ガチョウなどの家畜由来細菌からも検出されている。(参照 98)

8 [Jacoby_2014_Microbiol Spectr]

9 *oqxAB* 遺伝子は *K. pneumoniae* やサルモネラのプラスミド上に IS25 を伴
10 った Tn6010 として局在するが、*K. pneumoniae* では染色体上にも IS26 を伴わずに
11 高頻度に認められる。*bla_{CTX-M-14}* 及び他の CTX-M 遺伝子とのプラスミド上の共存が
12 認められることが多い。(参照 98、158) [Jacoby_2014_Microbiol Spectr]

13 [Guillard_2015_Antimicrob Agents Chemother]

14 最近、プラスミド上に局在してキノロン耐性に関与する 2 種類の遺伝子が同定され
15 た。台湾の臨床由来 *Salmonella* Goldcost の接合伝達性プラスミド上に同定された
16 *ramA* 遺伝子 (*ramAp*) は、キノロン耐性ととも、マクロライド、テトラサイクリ
17 ン耐性等の付与に関与することが報告されている。(参照 159)

18 [Hong_2022_Antimicrob Agents Chemother]

19 また、中国の健康鶏の糞便由来 *Klebsiella pneumoniae* の接合伝達性プラスミド上に同定された多剤排出ポンプ遺伝
20 子群 *tmexCD1-toprJ1* はテトラサイクリン系、キノロン系、セファロスポリン系及び
21 アミノグリコシド系の耐性付与に関与し (参照 160) [Lv_2020_mBio]、当該遺伝子群
22 は 2019 年に国内で分離されたヒト臨床由来 *Klebsiella pneumoniae* 2 株の多剤耐性
23 プラスミド上にトランスポゾン、IS、Strand-biased circularizing integrative element
24 (SE) 等の MGE を伴って検出されている。(参照 161) [Hirabayashi_2025_J

25 Antimicrob Agents]

26 ① グラム陽性菌

27 海外では、家畜、食肉及びヒト由来 *S. aureus* 及び *Staphylococcus* spp. で *qnr* 及
28 び *oqxAB* の検出が報告されている。(参照 162~164、244)

29 [Wang_2014_Chinese J Vet Sci] [Abdu_2019_J Adv Med Med Res]

30 [Hamza_2023 Med J Babylon] [Anas_2025_Foodborne Pathog Dis]

31 腸球菌については、中国の豚の堆肥由来株において *oqxAB* 遺伝子が IS26 を伴っ
32 て Tn6010 様のトランスポゾン構造を形成して、Tn5 (*aph(3')-IIa* を含む) 配列近
33 傍に局在し、腸球菌間で接合伝達することが報告されている。(参照 89)

34 [Yuan_2018_J Med Microbiol] また、中国の *E. faecium* 臨床由来での *oqxA* の検出
35 が報告されている。(参照 165) [Zhang_2021_Infect Drug Resist]

36 ② グラム陰性菌

37 大腸菌に関しては、国内の鶏大腸菌症由来株、鶏糞便由来株や養鶏場環境由来株
38 で *oqxAB*、*qnrS1*、*qnrS2*、*qnrS13* が検出され、*qnrS1* の接合伝達や *qnrS1-*
39
40

1 *bla*_{TEM-1}-*tetA* 及び *qnrS13-tetA* が接合伝達性プラスミドにより共伝達されることが
2 報告されている。(参照 94、108、109) [Ozaki_2017_Poult Sci]
3 [Nishikawa_2019_Poult Sci][Koyama_2020_Poult Sci]また、と畜場出荷豚糞便由
4 来 ESBL 産生大腸菌での *qnrS* の検出が報告されている。(参照 107)
5 [Norizuki_2018_Jpn J Infect Dis] 国内のヒト臨床由来大腸菌では第 3 世代セフ
6 アロスポリン耐性大腸菌の *qnrA1* と *aac(6')-Ib-cr*、*bla*_{TEM-1} 及び *bla*_{CTX-M-9} との共
7 伝達やカルバペネマーゼ産生大腸菌の *qnrB* と *aac(6')-Ib-cr*、*bla*_{IMP-6} 及び *bla*_{CTX-}
8 *M-2* との共伝達が報告されている。(参照 140、166) [Ode_2009_Int J Antimicrob
9 Agents] [Ogawa_2019_PLoS One]また、尿道カテーテル由来株で *oqxAB* 及び
10 *qnrS1* がそれぞれ別のプラスミド上に検出されている。(参照 167~169)
11 [Sato_2011_Antimicrob Agents Chemother] [Sato_2013_Front Microbiol]
12 [Munby_2020_Microbiol Resour Announc]耐性遺伝子の局在性は不明であるが、
13 臨床由来 ESBL 産生性または第 3 世代セファロスポリン耐性大腸菌からの *qnrA*、
14 *qnrB* や *qnrS* の検出が報告されている。(参照 170) [Yano_2013_PLoS One]
15 (参照 245) [Okade_2014_J Infect Chemother] 2018 年に国内で分離された臨
16 床由来大腸菌 2 株において多剤耐性プラスミド上に *ramAp* 遺伝子が検出されてお
17 り、同じプラスミド上に *qnrS13* と *bla*_{CTX-M-55} 等の耐性遺伝子の共存が認められて
18 いる。(参照 159) [Hong_2022_Antimicrob Agents Chemother]
19 海外では、家畜・家禽由来大腸菌の接合伝達性プラスミド上に *qnrB*、*qnrS*、
20 *oqxAB* が ESBL 遺伝子 (*bla*_{CTX-M-1/15/55}、*bla*_{SHV-12}) 等と共存することが報告され
21 ている。(参照 172~177) [He_2017_Int J Antimicrob Agents] [Yang_2016_
22 Antimicrob Agents Chemother] [Wang_2018_mSphere] [Lupo_2018_J
23 Antimicrob Chemother] [Hayer_2020_mSphere] [Nakayama_2024_J Microorg
24 Control]
25 赤痢菌では、国内の食中毒患者由来 *S. flexneri* の接合伝達性プラスミド上に
26 *qnrS1* と *bla*_{TEM-1} が検出されている。(参照 178) [Hata_2005_Antimicrob Agents
27 Chemother]
28 カンピロバクターでは、キノロン及びマクロライド耐性株にみられる染色体上
29 の *gyrA* 及び 23S rRNA 変異遺伝子の自然形質転換による耐性の伝達が知られて
30 いる。(参照 179) [Wilson_2003_Microbiology] (参照 180) [Kim_2006_Appl
31 Environment Microbiol]海外の家畜・家禽由来株ではキノロンやマクロライドを
32 含む多剤耐性の付与に関与する RE-*cmeABC* (耐性増強変異型多剤排出ポンプ)
33 遺伝子保有株が認められ、当該遺伝子の自然形質転換によるカンピロバクターの菌
34 株間での伝達が知られている。(参照 181) [Yao_2016_mBio] RE-*cmeABC* 保
35 有株は 25 か国でヒト、家畜・家禽及び市販食肉等から分離されており (参照
36 182) [Dai_2024_Proc Natl Acad Sci USA]、ペルーの鶏糞便由来 *Campylobacter*
37 *spp.* 75 株中 47 株 (62.7%) で RE-*cmeB* 遺伝子の保有が認められたことから、
38 鶏が当該遺伝子保有株の保菌動物である可能性が指摘されている。(参照 183)
39 [Cooper_2025_mBio] 最近のチュニジアでの調査報告によると、肉用鶏・採卵
40 鶏・卵・農場環境等由来 *Campylobacter spp.* から局在部位は未確認であるが、

1 *qnr*等の PMQR 遺伝子が検出されている。(参照 184)

2 [\[Gharbi_2024_Antibiotics\]](#)

3 サルモネラでは、国内の牛由来 *Salmonella* Typhimurium のプラスミド上に
4 *qnrS1* が検出され (参照 57) [\[Asai_2010_Gut Pathog\]](#)、また *aac(6)-Ib-cr* と
5 *bla_{OXA-1}* 等の共存が確認されている。(参照 110) [\[Arai_2021_Front Microbiol\]](#) ま
6 た、食品取り扱い従事者由来広域セファロスポリン耐性 *Salmonella* Senftenberg
7 では、伝達性プラスミド上に *bla_{CTX-M-14}*、*qnrS1* 及びその他の耐性遺伝子の共存が
8 確認され (参照 185) [\[Shigemura_2020_Appl Environ Microbiol\]](#)、同じく食品取
9 り扱い従事者由来セファロスポリン耐性サルモネラのプラスミド解析により、
10 *bla_{CTX-M-14}* と *qnrS1* はその上・下流域の IS26 とともに伝達性 IncHI1 プラスミド
11 上に局在することが報告されている。(参照 186) [\[Ohata_2024_J Appl Microbiol\]](#)

12 海外においても、家畜・家禽由来サルモネラの接合伝達性プラスミドや染色体の
13 多剤耐性領域に PMQR 遺伝子 (*qnr*、*aac(6)-Ib-cr*、*oqxAB*) や ESBL 遺伝子 (*bla_{CTX-}*
14 *M-14/27/55/65*、*bla_{SHV-12}*)、カルバペネム耐性遺伝子等が共存することが報告されている。
15 (参照 187) [\[Jiang_2014_Int J Antimicrob Agents\]](#) (参照 188)

16 [\[Zhang_2016_Front Microbiol\]](#) (参照 113) [\[Wang_2017_BMC Infect Dis\]](#) (参
17 照 226) [\[Elnekave_2019_Antimicrob Agents Chemother\]](#) (参照 90) [\[Fang_2020_](#)
18 [Antimicrob Agents Chemother\]](#) (参照 189) [\[Li_2021_Front Microbiol\]](#)

19 その他の細菌からの PMQR 遺伝子として、中国の病豚由来 *Glaessrella*
20 *parasuis* から *qnrA1*、*qnrB6* 及び *aac(6)-Ib-cr* (参照 190) [\[Guo_2011_J](#)
21 [Antimicrob Chemother\]](#)、米国の病豚由来株から *qnrB* の検出が報告されている。
22 (参照 191) [\[Mugabi_2023_BMC Vet Res\]](#)

24 6. 関連する人用抗菌性物質 (交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性)

25 (1) キノロン系及び他の系統の抗菌性物質との交差耐性

26 キノロン系合成抗菌剤のうち、動物用医薬品として使用されているのは OA のみで
27 ~~あり、人用医薬品として用いられているものは存在しない。フルオロキノロン系以~~
28 ~~外のキノロン系で~~人用医薬品として用いられているものとしてオゼノキサシンがあ
29 るが、皮膚塗布剤のみの使用である。フルオロキノロン系合成抗菌剤に関しては、動
30 物用医薬品としてエンロフロキサシン、マルボフロキサシン、ダノフロキサシン、オ
31 ルビフロキサシン、ジフロキサシン、NFLX、OFLX が使用されている。このうち、
32 人用と動物用の両方に共通して使用されているものは、OFLX (鶏に使用する製剤が
33 承認されている) 及び NFLX (豚および鶏に使用する製剤が承認されている) である。

34 また、人用抗菌剤として使用されているレボフロキサシンは、OFLX の光学異性体
35 であり、CPFX は動物用抗菌剤であるエンロフロキサシンの代謝物であり、いずれも
36 構造が非常に類似している (参照 112) [\[原_2015_一橋大学\]](#) (参照 114) [\[食品安全委員](#)
37 [会_2010\]](#)。その他の人用フルオロキノロン系合成抗菌剤としては、2022 年時点で塩酸
38 モキシフロキサシン ([MFLX](#))、ロメフロキサシン、トスフロキサシン ([TFLX](#))、プ
39 ルリフロキサシンなどがある。

40 ~~このように、フルオロキノロン系合成抗菌剤においては、全く同一の成分や、構造~~

1 が非常に類似している化合物が人用および動物用の両方に使用されている場合があ
2 る。

3 キノロン系合成抗菌剤である OA とフルオロキノロン系合成抗菌剤との間における交
4 差耐性については、[\[II.5. \(3\)\]](#)に記載の通り、OA とフルオロキノロン系合成抗菌剤は
5 共通の標的酵素 (DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV) に作用するため、作
6 用機序が類似しており、主な耐性機序についても、付与される耐性の程度には菌種や
7 耐性遺伝子によって違いが認められるものの共通しているため、OA の使用は、フルオ
8 ロキノロン低感受性株または耐性株の出現に影響すると考えた。

9 一方で、[\[II.1.\(4\)\]](#)の記載のとおり、近年における OA の家畜への使用量は、フルオ
10 ロキノロン系合成抗菌剤の 0.2~10%程度にとどまり、増加傾向も確認されていない。
11 そのため、OA の選択圧によるフルオロキノロン低感受性株又は耐性株出現への寄与
12 は、フルオロキノロン系合成抗菌剤の選択圧と比べて限定的であると考えた。

13
14 **【事務局】**

15 前回 WG における OA とフルオロキノロン系の交差耐性に係る考察についての調査審
16 議の結果を踏まえ、事務局で追記案作成しましたのでご確認ください。

17
18 **(2) 他の系統の抗菌性物質との共耐性**

19 [キノロン系合成抗菌剤を含む複数の異なる系統の抗菌性物質に耐性を示した、ある](#)
20 [いは複数の異なる系統の抗菌性物質の耐性遺伝子を保有していることが報告された例](#)
21 [を以下に示す。](#)

22 共耐性は、主に[\[II.5. \(1\) .②\]](#)及び[\[II.5. \(1\) .③\]](#)に記載したとおり、多剤排出ポン
23 プの作用やプラスミド上の耐性遺伝子の連鎖携帯によって起こる。複数の薬剤耐性遺
24 伝子がプラスミドやトランスポゾンなどの可動性遺伝因子 MGE に集積することによ
25 って生じる。

26 PMQR の一つである *oqxAB* は、[\[II.5. \(4\)\]](#)に記載のとおり、ESBL 遺伝子等と
27 同じプラスミド上に共存する事例が海外で報告されている。(参照 89、90、113)
28 [\[Yuan 2018_J Med Microbiol\]](#) [\[Fang 2020 Antimicrob Agents Chemother\]](#)
29 [\[Wang 2017_BMC Infect Dis\]](#) また、*qnr* 遺伝子はしばしば ESBL 遺伝子と同じプラ
30 スミド上に存在し、同時に第 3 世代セファロsporin 耐性を持つ事例が各国で報告さ
31 れている。*qnrB* 及び *bla_{CTX-M}* 等の ESBL 遺伝子が共存するプラスミドは、欧州・ア
32 ジア・アフリカを含む世界中で分離されており、同一株が多剤耐性性質を持つ例も多
33 い。(参照 63、64、109、175) [\[Juraschek 2022_BMC Genomic\]](#)
34 [\[Kilani 2005_Fronteers in CIM\]](#) [\[Koyama 2020 Poult Sci\]](#) [\[Lupo 2018_J](#)
35 [Antimicrob Chemother\]](#)

36
37 **【事務局】**

38 共耐性について、**以降未審議**としている箇所に新たに事務局案を記載しましたのでご
39 確認いただけますでしょうか。文献報告に基づく共耐性の例を列記しておりますが、特

1 下に下線部（波線）については、参照 221 [Kawamura_2017_Food Saf]での考察部分から
2 引用しています。この考察を評価書案に残してよいか、念のためご確認ください。

3
4 【秋庭専門委員】（[7.（4）]でいただいたコメントを転記）

5 …一点だけ気になるのは、RE-cmeABC の記述です。cemABC は多剤排出ポンプであっ
6 て、MDRGI やプラスミドに存在するわけではありません。CmeABC は構造的に関連の
7 ない化学物質を排出します。キノロンとマクロライドを排出するので、それらに耐性化
8 する可能性はありますが、遺伝的な連鎖に基づく現象ではありません。共耐性の定義を
9 考えると、ここで RE-cmeABC に触れることには違和感を覚えます。これはII 6.（2）
10 の記述も同様で、P57、L22-25「キノロンと・・・検出報告はない」を記載すべきかどう
11 か、他の皆さんのご意見を伺いたいです。この評価書では複数の薬剤に同時に耐性を示
12 すことを「共耐性」と定義するのであれば問題ありません。

13
14 【事務局】

15 評価指針（参考資料1）では、共耐性及び交差耐性の定義は以下のようになっています。
16 （RE-cmeABC については、共耐性の定義の前半の文章は当てはまるが、染色体性の薬
17 剤トランスポーターであるため後半の文章は当てはまらないという認識です。）

18
19 15 共耐性

20 複数の異なる系統の抗菌性物質に耐性を示すことをいう。薬剤耐性遺伝子を媒介す
21 る可動性遺伝因子等の獲得が関与している。

22 14 交差耐性

23 同系統の薬剤や作用機序等が類似の薬剤に対して耐性を示すことをいう。

24
25 過去の評価書では、薬剤トランスポーターについては交差耐性の項目で記述していた
26 こともあり、また以下の文献によると、トランスポーターによる複数クラスの薬剤耐性
27 は交差耐性、共耐性とは区別されて、pleiotropic resistance に該当しているようです。

28 [Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes - ScienceDirect](#)

29
30 いただいたコメント及び上記の状況を踏まえて、以下の2案を事務局より提案させて
31 いただきます。いずれが適切かご意見いただけますと幸いです。

32 （案1）RE-cmeABC の記述は、トランスポーターについて記述している[5.（1）.

33 ②. b. 薬剤排出系の活性化]の項目に移動する。

34 （案2）本項目名を「（2）他の系統の抗菌性物質との共耐性等」として、RE-cmeABC
35 の記述をこのまま残す。

36
37 **以降未審議**

38 国内の健康家畜・家禽由来カンピロバクターの耐性状況をみると、豚由来の
39 *Campylobacter coli* でキノロン及びマクロライド耐性率が高めに推移している。（参

1 照 33) [JVARM] また、国内の散発性下痢症由来カンピロバクターにおいても
2 *Campylobacter coli* のキノロン及びマクロライド耐性率は高めに推移している。(参
3 照 198) [ワンヘルス PF] 国内の家畜・家禽由来及びヒト臨床由来株のキノロン耐性
4 及びマクロライド耐性は主に DNA ジャイレース遺伝子及び 23S rRNA 遺伝子の変異
5 によるものである。(参照 150) [Harada_2006_J Vet Med Sci] (参照 199)
6 [Ohishi_2017_J Infect Chemother] (参照 171) [Asakura_2019_Microbes Environ]
7 (参照 200) [Yamada_2019_J Glob Antimicrob Resist] (参照 153)
8 [Sasaki_2022_Animal Dis] (参照 201) [Morita_2023_Microbiol Spectr]国内の肥
9 育豚から分離された *Campylobacter coli* 155 株中 EM と ERFX に同時に耐性を示
10 す株は 36 株 (23.2%) であり、豚へのマクロライドの使用によるフルオロキノロン耐
11 性の共選択の可能性が指摘されている。(参照 202) [Ozawa_2012_Prev Vet Med] マ
12 クロライド耐性の付与に関与する *ermB* 遺伝子はプラスミド上や多剤耐性ゲノムアイ
13 ランド (MDRDRGI) に認められ、他の耐性遺伝子と共存することが知られているが、
14 PMQR 遺伝子との共存に関する報告はこれまでのところ見当たらない。(参照 203)
15 [Wang_2014_Antimicrob Agents Chemother] (参照 204) [Bolinger_2017_Appl
16 Environ Microbiol] (参照 205) [Liu_2019_Antimicrob Agents Chemother]また、
17 国内の健康豚由来 EM 耐性 *Campylobacter coli* 69 株中 2 株で MDRGI 以外の染色体
18 上の領域に *ermB* 遺伝子を保有する株が見ついている。(参照 206) [川西_2015_厚
19 労科研] なお、国内のヒト由来カンピロバクターから *ermB* 遺伝子が検出された報告
20 はない。キノロンとマクロライドを含む多剤耐性の付与に関与する RE-CmeABC は
21 カンピロバクターでの分布の拡大が海外で認められているが (参照 181)
22 [Yao_2016_mBio] (参照 182) [Dai_2024_Proc Natl Acad Sci USA]、これまでのと
23 ころ、国内での検出報告はない。

24 腸管外病原性大腸菌 (ExPEC) でのフルオロキノロン耐性株の増加にはハイリスク
25 クローンである ST131 C/H30-R の世界的な拡散が影響しており、さらに C/H30-R の
26 IncF プラスミド上に *bla_{CTX-M-15}*、*aac(6)-Ib-cr* 等の耐性遺伝子を獲得した C2/H30-Rx
27 が世界各地に拡散している。(参照 207) [Peirano_2010_Int J Antimicrob Agents] (参
28 照 208) [Nicolas-Chanoine_2014_Clin Microbio Rev] (参照 209) [Riley_2014_Clin
29 Microbiol Infect] (参照 210) [Mathers_2015_Clin Microbiol Rev] (参照 211)
30 [Johnson_2016_mSphere] (参照 212) [Pitout_2020_Infect Genet Evol] 国内に分
31 布するフルオロキノロン耐性 ST131 としては、C2/H30-Rx に加えて *bla_{CTX-M-14}* を保
32 有する C1/H30-R や *bla_{CTX-M-27}* を保有する C1-M27 が多い。(参照 213)
33 [Matsumura_2017_Antimicrob Agents Chemother] (参照 214)
34 [Fukushima_2021_J Glob Antimicrob Resist] 海外では家畜・家禽や食肉からの
35 ST131 の分離報告も認められ (参照 215) [Platell_2011_Vet Microbiol] (参照 208)
36 [Nicolas-Chanoine_2014_Clin Microbiol Rev] (参照 216) [Ghodousi_2016_Int J
37 Food Microbiol] (参照 217) [Liu_2018_mBio] (参照 218) [Reid_2019_Microb
38 Genom]、国内では鶏肉からフルオロキノロン感受性の ST131 の分離報告 (参照 219)
39 [Kawamura_2014_Foodborne Pathog Dis] 及び肉用鶏の大腸菌症からの ST131
40 (ESBL 非産生 3 株・*bla_{SHV-2}* 産生 1 株、フルオロキノロン感受性不明) の分離報告

1 (参照 220) [\[木口_2014_日獣会誌\]](#)があるが、人からの分離状況に比べると極めて限
2 定的であり、またヒト及び家畜等由来株のうち遺伝学的な類似性を有する株も限られ
3 ることから、家畜等由来株は ST131 ハイリスククローンによる人の ExPEC 感染症
4 の直接的な原因ではないと考察されている。(参照 221) [\[Kawamura_2017_Food Saf\]](#)

5 国内の家畜・家禽由来大腸菌については、鶏の大腸菌症由来株、糞便由来株や農場
6 環境由来株で *oqxAB*, *qnrS1*, *qnrS2*, *qnrS13* が検出され、*qnrS1-bla_{TEM}-tetA* 及び
7 *qnrS13-tetA* の接合伝達性プラスミドによる共伝達 (参照 94) [\[Ozaki_2017_Poult](#)
8 [Sci\]](#) (参照 108) [\[Nishikawa_2019_Poult Sci\]](#) (参照 109) [\[Koyama_2020_Poult](#)
9 [Sci\]](#)や、と畜場出荷豚糞便由来 ESBL 産生大腸菌での *qnrS* の検出が報告されている。

10 (参照 107) [\[Norizuki_2018_Jpn J Infect Dis\]](#)

11
12 国内では牛由来の *Salmonella* Typhumurium で *qnrS1* がプラスミドまたは染色体
13 上に検出され (参照 91) [\[Ahmed_2009_J Appl Microbiol\]](#) (参照 57)
14 [\[Asai_2010_Gut Pathog\]](#) (参照 222) [\[Arai_2018_J Clin Microbiol\]](#) (参照 110)
15 [\[Arai_2021_Front Microbiol\]](#)、鶏由来の *Salmonella* Thompson で *qnrS1* が検出され
16 ている。(参照 91) [\[Ahmed_2009_J Appl Microbiol\]](#) なお、牛由来 *Salmonella*
17 Typhumurium では染色体上に *qnrS1* と *bla_{CTX-M-55}* を保有する株の存在が報告され
18 ている。(参照 110) [\[Arai_2021_Front Microbiol\]](#) また、国内の食品取り扱い従事者由
19 来のサルモネラで伝達性プラスミド上に *bla_{CTX-M-14}* と *qnrS1* の共存が確認されてい
20 る。(参照 185) [\[Shigemura_2020_Appl Environ Microbiol\]](#) (参照 223)

21 [\[Ohata_2024_J Appl Microbiol\]](#)

22 海外では、家禽起源由来と考えられるフルオロキノロン耐性 (QRDR 変異による)
23 ハイリスククローン *Salmonella* Kentucky ST198 が人、動物、食品や環境から分離
24 されている。国内での検出報告はないが、世界的な蔓延が認められ (参照 129) [\[Le](#)
25 [Hello_2011_J Infect Dis\]](#) (参照 224) [\[Hawkey_2019_Microb Genom\]](#)、染色体上
26 の多剤耐性領域に *qnrS1* と *bla_{CTX-M-55}* を保有する株も分離されている。(参照 225)

27 [\[Jiang_2023_Microbiol Spectr\]](#) また、家畜・家禽由来サルモネラにおける接合伝達性
28 プラスミドや染色体の多剤耐性領域での *qnr* や *oqxAB* と ESBL 遺伝子 (*bla_{CTX-M-}*
29 *14/27/55/65*, *bla_{SHV-12}*)、ホスホマイシン耐性遺伝子等の共存が報告されている。(参照 187)

30 [\[Jiang_2014_Int J Antimicrob Agents\]](#) (参照 188) [\[Zhang_2016_Front Microbiol\]](#)

31 (参照 113) [\[Wang_2017_BMC Infect Dis\]](#) (参照 226) [\[Elnekave_2019_Antimicrob](#)
32 [Agents Chemother\]](#) (参照 90) [\[Fang_2020_Antimicrob Agents Chemother\]](#) (参
33 照 189) [\[Li_2021_Front Microbiol\]](#)

34 (3) キノロン系合成抗菌剤及び関連する系統の医療分野における重要度

35 キノロン系合成抗菌剤については、[II.1. (2)]に記載のとおり、現在、皮膚塗布剤
36 であるオゼノキサシン (比較的限局した伝染性膿痂疹の推奨薬) を除いて人用医薬品
37 としての販売がない (参照 96) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]。ことから、「食
38 品を介して人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
39 について」(2006年4月13日食品安全委員会決定(2025年3月改正)。以下、「人用
40

1 抗菌性物質の重要度ランク付け」という。) においては、オゼノキサシンのみ重要度
2 ランクが「Ⅲ. 重要」とランク付けされているが、他のキノロン系合成抗菌剤につい
3 ては記載がない。フルオロキノロン系合成抗菌剤については、ある特定の人の疾病に
4 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
5 て高度に重要」とランク付けされている。(参照 65) [食安委_2004_重要度ランク付
6 け]

7 フルオロキノロン系合成抗菌剤抗菌性物質については、国内では CPFX、OFLX、
8 LVFX、NFLX 等が人用抗菌性物質として使用されており、臨床現場において、EHEC
9 感染症、サルモネラ感染症、腸チフス、パラチフス、エルシニア感染症、コレラ、細
10 菌性赤痢などの感染性腸炎、肺炎、膀胱炎や腎盂腎炎等の尿路感染症、皮膚炭疽及び
11 ペストや眼科領域の感染症腸チフス、パラチフス、コレラ腸チフス、コレラ等の治療
12 に用いられている(参照 96) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]。なお、フルオロキ
13 ノロン系合成抗菌剤は愛玩動物を含む動物の細菌感染症の治療にも広く用いられて
14 いる。

15 フルオロキノロン系抗菌性物質は、国内の臨床現場において、EHEC 感染症、サル
16 モネラ感染症、腸チフス、パラチフス、エルシニア感染症、コレラ、細菌性赤痢など
17 の感染性腸炎、肺炎、膀胱炎や腎盂腎炎等の尿路感染症、皮膚炭疽及びペストや眼科
18 領域の感染症の治療に用いられている。(参照 96) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]。

19 フルオロキノロン系合成抗菌剤は、腸管感染症・腸炎に関しては、成人の腸炎の
20 Empiric therapyにおいて、意識障害で経口投与が困難である場合等に点滴静注で使
21 用される。EHEC 感染症においては、成人に抗菌薬投与を行う場合には LVFX が第
22 一選択薬であり、早期投与が推奨されている。早川専門委員、小西専門委員サルモネラ
23 感染症については、CPFX および LVFX が成人の重症例に対して第一選択薬とされ、
24 小児に対しては NFLX が推奨薬として位置づけられている。細菌性赤痢については、
25 成人に LVFX、小児に NFLX がそれぞれ第一選択薬とされている。エルシニア感染症
26 では、成人の腸炎の重症例に LVFX が第一選択薬、小児では NFLX が第二選択薬と
27 なっている。カンピロバクター感染症の治療には、一般にマクロライド系抗菌薬が使
28 用されることが多い。コレラについては、LVFX が第一選択薬として用いられており、
29 腸チフスおよびパラチフスにおいては、キノロン系合成抗菌剤薬に感性的な場合に
30 LVFX が第二選択薬としても用いられる。小児に対しては、NFLX が腸チフスおよび
31 パラチフスにおける第二選択薬とされている。(参照 96) [JAID/JSC 感染症治療ガ
32 イド 2023] EHEC 感染症については、抗菌薬投与は溶血性尿毒症症候群 (HUS) 発
33 症の危険因子であるとする報告があり、積極的な抗菌薬治療は行われていない。(参
34 照 248) [米国感染症学会ガイドライン 2017] (参照 249) [Bielaszewska 2012] (参
35 照 250) [溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン] 成人に使用される場合は
36 フルオロキノロン系合成抗菌剤が第一選択薬、ホスホマイシンが第二選択薬とするガ
37 イドラインもあるが(参照 96) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]、国内の臨床現場
38 では、使用されるとしてもホスホマイシンが主であり、フルオロキノロン系合成抗菌
39 剤を用いることは殆ど無いとされている。

40 尿路感染症については、LVFX、CPFX、TFLX が膀胱炎 (CVA/AMPC に感受性の

1 ないグラム陽性菌が疑われる、または検出されている場合) および腎盂腎炎 (軽症・
2 中等症でグラム陽性球菌が疑われる、または検出されている場合) において第一選択
3 薬とされている。LVFX は腎盂腎炎 (重症例) においては第二選択薬とされる。STFX
4 も、腎盂腎炎 (軽症・中等症) における第一選択薬である。(参照 96) [JAID/JSC 感
5 染症治療ガイド 2023]

6 また、成人の肺炎で、ESBL 非産生菌による市中肺炎又は院内肺炎の場合、ペニシ
7 リン耐性肺炎球菌による肺炎の場合、市中感染型 MRSA による肺炎でキノロン系に
8 感性的場合は、フルオロキノロン系合成抗菌剤が使用される。(参照 96) [JAID/JSC
9 感染症治療ガイド 2023]

10 ~~—CPFX は、膀胱炎 (CVA/AMPC に感受性のないグラム陽性菌が疑われるか検出さ~~
11 ~~れている場合) や、腎盂腎炎 (軽症・中等症で、グラム陽性球菌が疑われるか検出さ~~
12 ~~れている場合) 等の尿路感染症、サルモネラ感染症 (成人の重症例) で第一選択薬と~~
13 ~~して用いられる。成人の院内肺炎においては第二選択薬として用いられる。また、成~~
14 ~~人の腸炎で、意識障害で経口投与が困難である場合に使用されるとされている[が、カ~~
15 ~~ンピロバクター感染症の治療においてはマクロライド系が使用されることが多い[早川~~
16 ~~専門委員・事務局]。ほか、皮膚炭疽の治療の推奨薬ともされている。~~

17 ~~—LVFX は、EHEC 感染症 (成人に抗菌薬投与を行う場合) では、第一選択薬で早期~~
18 ~~投与が推奨される薬剤である。腎盂腎炎 (軽症・中等度)、サルモネラ感染症 (成人~~
19 ~~の重症例)、細菌性赤痢 (成人)、エルシニア感染症 (成人の腸炎の重症例) 及びユ~~
20 ~~レラの第一選択薬でもある。また、成人の肺炎 (ESBL 非産生菌による市中肺炎又は~~
21 ~~院内肺炎の場合) や、腸チフス及びパラチフス (キノロン系薬に感性的場合)、腎盂~~
22 ~~腎炎 (重症例) の第二選択薬である。成人の腸炎で、意識障害で経口投与が困難であ~~
23 ~~る場合に使用されるとされている[が、カンピロバクター感染症の治療においてはマク~~
24 ~~ロライド系が使用されることが多い[早川専門委員・事務局]。ほか、皮膚炭疽の治療の推~~
25 ~~奨薬ともされている。~~

26 ~~—NFLX は、小児の腸管感染症において、*Campylobacter* 属以外の菌種による重症の~~
27 ~~細菌性腸炎が疑われるか、菌血症などの重症化のリスクが高い場合、サルモネラ感染~~
28 ~~症の推奨薬である (乳児には投与しない)。同じく小児の治療において、細菌性赤痢~~
29 ~~では第一選択薬、腸チフス及びパラチフス、エルシニア感染症では第二選択薬となっ~~
30 ~~ている。~~

31 ~~—パズフロキサシン (PZFX) は、耐性菌のリスクがある院内感染の肺炎で、第一選択~~
32 ~~薬、ペニシリン耐性肺炎球菌等による肺炎で第二選択薬、肺炎 (ICU 入室を要する超~~
33 ~~重症例) では推奨薬、腎盂腎炎 (重症例) で第二選択薬である。~~

34 ~~—シタフロキサシン (STFX) 及び TFLX は、膀胱炎や腎盂腎炎 (軽症、中等症) の~~
35 ~~第一選択薬、市中肺炎の第二選択薬として使用されている。~~

36 ~~—これらの他、MFLX 等も人医療に用いられている。また、市中感染型 MRSA によ~~
37 ~~る成人の肺炎で、キノロン系に感性的場合は、フルオロキノロン系合成抗菌剤を使用~~
38 ~~できる。(参照 96) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023] (参照 97) [JAID/JSC 感染~~
39 ~~症治療ガイド 2019]ペストの治療においても、フルオロキノロン系合成抗菌剤が使用~~
40 ~~される。(参照 101) [JHS 感染症情報提供サイト]~~

1
2 **【事務局】**

3 前回（6月）のWGにて、感染症ごとにフルオロキノロン系の系統としての使用の状
4 況をまとめること、また主な感染症については現行の記載を維持しつつも、その他の感
5 染症については簡略化することとなりましたので青字のとおり再整理しております。ま
6 た、前回WGでは菅井専門委員より、フルオロキノロン系は眼科や愛玩動物領域でもよ
7 く使用されているとのご発言がございましたので、青字のとおり追記しております。問
8 題ないかご確認ください。

9
10 (EHEC 感染症への抗菌薬の使用について)

11 **【早川専門委員】**

12 ・かなり議論のあるところで、一般的に推奨されているとはいえない状況のため、削
13 除を推奨。以下は 米国感染症学会のガイドラインでCDCにも同様の記載あり。

14 "Antimicrobial therapy for people with infections attributed to STEC O157 and other
15 STEC that produce Shiga toxin 2 (or if the toxin genotype is unknown) should be
16 avoided (strong, moderate)

17 <https://academic.oup.com/cid/article/65/12/e45/4557073?login=true> (事務局注：参照
18 248 として追加)

19 ・(「EHEC 感染症において～早期投与が推奨されている。」の一文について) 上記コメン
20 ト参照。あえてこの資料に書かなくてもいいのでは・・・

21
22 (成人の腸炎の Empiric therapy について)

23 **【早川専門委員】**

24 腸管感染症で意識障害を伴うことはまれで、単純に嘔気・嘔吐などで経口摂取ができな
25 い場合が多いので、「意識障害で」を削除し、また、場合の後に等をつけてもいいのでは
26 と思いました

27
28 **【小西専門委員】**

29 意識障害がない場合でもフルオロキノロンが用いられていると思います。意識障害があ
30 る場合は静注でしょうか？臨床の先生への確認が必要だと思います。

31
32 **【事務局】**

33 ・記載の重複について複数のコメントを頂戴したため、記載整備しております。

34 ・いただいたコメントを踏まえ、EHEC 感染症及び成人の腸炎の Empiric therapy に係
35 る記載を修正しました。また、参照 96 を参照して「点滴静注」と修正しております。こ
36 の修正でよいかご確認願います。

37 ・項目 7 の冒頭のコメントボックスで紹介しているコメント及び追加の文献情報も踏ま
38 え、黄色マーカー部分を追記しております。

39 ・菅井専門委員には、前回WGの宿題への対応箇所についてご意見ない旨を確認済です。

7. ハザードの特定に係る検討

評価指針の別紙1に従い、ハザードの特定を検討した。

【事務局】

前回WGでは、評価対象抗菌性物質はOA、関連人用抗菌性物質は交差耐性のあるフルオロキノロン系抗菌性物質として、ハザードの特定において考慮する細菌の洗い出しについて審議いただき（資料3）、改訂評価指針に基づき、発生・ばく露・影響の各観点からの格付けについて審議いただきました。

格付けの審議結果は資料4のとおりですが、前回WG後に事務局にて再確認したところ、申し訳ありませんが、大腸菌のうち腸管出血性大腸菌の影響の格付けについて、今回再度ご確認いただき、Bのままとするか、Aに修正するか、ご意見をいただけないでしょうか。ご参考まで、資料4に主な検討対象細菌の影響の格付けの根拠を記載しましたので適宜参照ください。

<影響の観点の格付け> 下痢原性大腸菌症・腸管出血性大腸菌感染症：B

・EHEC感染症：抗菌剤の使用は見解がわかれているが、投与する場合、成人ではフルオロキノロンが第一選択薬。（参照96）

（前回、事務局において「大腸菌症・B」とともにEHEC感染症も「B」に修正してしまいましたが、成人に投与する場合においては第一選択薬であるため、EHECを「A」に修正してよろしいでしょうか。）

なお、前回WGでは、共耐性の観点から関連人用抗菌性物質を追加すべきというご意見はありませんでした。共耐性については承知することとどめ、関連人用抗菌性物質とはしないことでよいか、この後の項目（4）において再確認させていただければ幸いです。

【浅井専門委員】

Aに修正に賛成です。

【小西専門委員】

「影響」の格付けについて→成人では第一選択薬であるので、Aが適当だと思います。

【中村専門委員】

腸管出血性大腸菌は「A」に修正する案に賛成です。

【早川専門委員】

・こちらに関しては議論のあるところと認識しています。フルオロキノロンはむしろShiga toxinの産生増加のリスクがあるため、azithromycinなどの方がリスクが低いと

1 する見解もあるようです。JAID2023 のガイダンスには LVFX の記載があるものの、参
2 考文献がなく、逆に JAID 以外のガイダンスや論文ではこれを推奨しているものを見つ
3 けることができませんでした。個人的にはどうして EHEC を特出する必要がないので
4 あれば格付けを避け、特出しする必要があっても A は避けるべきと考えます。

5 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3370775/> (事務局注：参照 249 として追加)

6 ・(事務局から EHEC を含む大腸菌の格付け等へのお考えをお伺いした所) 格付けにお
7 いて、“EHEC を含む”とあるところが難しいところではありますが (EHEC には抗菌薬
8 自体が推奨されていないので、影響がないという考えにもなりえます) 大腸菌、に関し
9 ては B が妥当かなと思います。例えば ETEC など、抗菌薬が一般的に推奨されない大腸
10 菌感染症は他にもあるので、“EHEC を含む”をあえてつけなくてもいいようにも思いま
11 す。もしついていたとしても、EHEC には抗菌薬の影響は関係ないと考え、他の部分で
12 B という考えもあるかとは思いますが・・ (EHEC にフルオロキノロンが代替薬のない第
13 1 推奨、というのは科学的根拠が希薄なので、そのニュアンスは含めない方がいいかなと
14 は思います)

15
16 【富田専門委員】

17 EHEC を含む大腸菌の影響評価は「B」で良いと考えます。EHEC に対しては積極的な
18 抗菌薬治療はあまり行わず、もしも使用するとしてもホスホマイシンが主であり、ニュー
19 キノロン系を用いることは殆ど無いというのが実際のようなようです。

20
21 【事務局】

22 ・影響の先生方からは大腸菌として影響 B と整理する旨のコメント及び追加情報をいた
23 だき、事務局でも再度調べ直した所、「溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン」
24 (2014) (参照 250 として追加) の p7~8 において同趣旨の記載がありました (参考文献も
25 明記)。

26 ・EHEC が「影響 A」ではない根拠がございましたので、[6. (3)] の黄色マーカ一部
27 分を追記しました。また、資料 4 (ハザードの特定表 (簡易版)) を「大腸菌：影響 B」
28 と修正しました。これらの修正でよいかご意見をお願いします。

29
30 (エルシニアの発生の格付けについて)

31 【小西専門委員】

32 ・エルシニアの発生が「B」であることについて
33 エルシニア分離報告が国内では 2 報のみということを確認しました。
34 報告のある 1 報は 1976 年の報告で、菌株数も多くありません。2021 年の報告は 100 株
35 中 1 株が NA 耐性となっていますが、この 2 報のみで「耐性菌出現報告が稀」と判断で
36 きるでしょうか。調査報告がされていないということで、該当なし「C」が適切であると
37 思います。

38
39 【事務局】

40 前回 WG では、以下のとおり事務局案をお示しし、特にご意見がなかった所です。コメ

1 ントを踏まえ、資料4（ハザードの特定表（簡易版））を「該当なし」に修正しました。
2 この修正でよいかご意見をお願いします。

3 ・*Y. enterocolitica*：机上配布資料6（ハザードの特定表（詳細版））のエルシニアの項目
4 を更新しました。国内で豚・牛から数%の分離報告があり、耐性菌の分離状況は、国内
5 豚由来株で全てNA感性の報告が1報、国産市販豚肉からNA耐性株の分離報告が1
6 報。「B」に修正でよいか。

8 (1) 発生、ばく露及び影響の各要素につき、該当する項目が全てAとなった細菌

10 【事務局】

11 前回の審議で、格付けがすべてAとなったサルモネラを対象に以下記載案を作成しま
12 したので、ご確認をお願いします。

13 なお、今回のWGでの審議の結果、大腸菌のうち腸管出血性大腸菌の影響の格付けが
14 BからAに変更された場合は、大腸菌の記述を、本項目に移動します。

16 ① サルモネラ (*Salmonella* spp.)

17 サルモネラは、OAを有効成分とする動物用医薬品の適応菌種である。JVARMに
18 おいて、牛、豚及び鶏由来サルモネラのOA及びNAに対する耐性が確認されており、
19 その耐性率は動物種や薬剤によって違いがみられるが、例えば健康鶏ではNA耐性率
20 が約10～20%で推移しており、2020～2022年のNA耐性率はそれぞれ11.9%、19.4%、
21 14.7%と検出されている。

22 発生件数は減少しているが、サルモネラは代表的な食中毒菌であり、牛、豚、鶏等
23 の家畜の腸管内に常在菌として存在しているため、加熱不足の畜産物を喫食すること
24 で人に感染する。（参照242）[\[JIHS_IDWR 感染症の話_2004 市販国産鶏肉由来サル](#)
25 [モネラからもNA耐性株の検出報告がある。（参照197）](#)[\[食安委調査事業_2007\]](#)（参
26 照236）[\[食安委調査事業_2015\]](#)（参照237）[\[安藤_2003_日食微誌\]](#)（参照238）[\[永](#)
27 [田_2010_福井県衛生環境研究センター年報\]](#)（参照239）[\[Furukawa_2017_Jpn J](#)
28 [Infect Dis\]](#)（参照240）[\[下島_2020_食品衛生学雑誌\]](#)

29 サルモネラによる胃腸炎では、軽症の場合は抗菌性物質の投与は行われず。成人
30 の重症例等に対しては、一般的に、サルモネラ感染症の治療ではフルオロキノロン系
31 合成抗菌剤であるLVFX及びCPFYが第一選択薬となり、第二選択薬としては第3
32 世代セファロsporin系（CTRX）またはマクロライド（AZM）が使用される。小児
33 では、重症例等の場合、AMPC、FOM、NFLX、CTRXが使用される。（参照96）
34 [\[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023\]](#)

36 (2) 発生、ばく露及び影響の各要素につき、それぞれA、B又は「該当なし」のい 37 れかとなった細菌

39 【事務局】

1 前回の審議結果を踏まえて、大腸菌（前回時点の格付け：A, A, B）、カンピロバクター
2 (A, A, B)、黄色ブドウ球菌 (B, A, B)、エルシニア (B, A, A) を対象に記載案を作成し
3 ましたのでご確認をお願いします。案の作成にあたっては、ハザードの特定表（詳細版）
4 (机上配布資料6) の情報を用いておりますので、そちらも適宜ご覧いただけますと幸
5 いです。

6 なお、今回のWGでの審議の結果、大腸菌のうち腸管出血性大腸菌の影響の格付けが
7 BからAに変更された場合は、大腸菌の記述を、上の項目(1)に移動します。

8 【事務局】

9 コメント照会后、以下の修正をしております。

- 10 ・項目6までにいただいたコメントを踏まえ、①大腸菌 における EHEC 感染症に係る
11 記述を修正。
- 12 ・項目8でいただいた秋庭専門委員のコメントを踏まえ、②カンピロバクターに、耐性
13 獲得機序に係る記述を追加 ([5. (3)]の記載を参考)。
- 14 ・項目中村専門委員のコメントを踏まえ、④エルシニアに、感染症の予後の情報を追加。
15

16 ① 大腸菌 (*Escherichia coli*)

17 大腸菌は、国内において牛・豚・鶏に対して承認されているOAを有効成分とする
18 動物用医薬品の適応菌種である。JVARMにおいて、牛、豚及び鶏由来大腸菌のOA
19 及びNAに対する耐性が確認されており、その耐性率は動物種や薬剤によって違いが
20 みられるが、例えばNA耐性率は健康牛及び健康豚では高い年でも十数%であるが、
21 健康鶏では30~40%台で推移している。

22 大腸菌は、動物の腸管内常在菌の一つであるが、それらの中で病原因子を獲得し、
23 特定の疾病を引き起こすものは病原性大腸菌と呼ばれ、下痢原性大腸菌及び腸管外病
24 原性大腸菌(ExPEC)に大別される。下痢原性大腸菌は、動物の糞便で汚染された環
25 境(特に水)が感染源となり、人の下痢等を引き起こす場合があり、主に5種類(腸
26 管病原性大腸菌(EPEC)・腸管侵入性大腸菌(EIEC)・毒素原性大腸菌(ETEC)・
27 腸管凝集性大腸菌(EAEC)・腸管出血性大腸菌(EHEC))に分類される。(参照66)
28 **[NIID HP]**特に我が国において問題となるEHECは、ひき肉、レバー、ユッケなどの
29 生肉あるいは加熱不十分であった焼き肉やハンバーガーが原因食品になるケースが
30 多い。(参照67) **[腸管出血性大腸菌 Q&A_厚生労働省]**

31 EHEC感染症においては、~~抗菌薬治療の必要の有無について意見が分かれるところであり、推奨が統一されていないが、投与する場合は、成人では第一選択としてフル~~
32 ~~オロキノロン系合成抗菌剤であるLVFX、第二選択としてホスホマイシンが挙げられて~~
33 ~~いる。小児では、フルオロキノロン系合成抗菌剤は推奨薬ではない。(参照96)~~
34 ~~[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]~~**抗菌薬投与は溶血性尿毒症症候群 (HUS) 発症**
35 **の危険因子であるとする報告があり、積極的な抗菌薬治療は行われていない。(参照**
36 **248) [米国感染症学会ガイドライン_2017] (参照249) [Bielaszewska_2012] (参照**
37 **250) [溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン] 成人に使用される場合はフル**
38
39

1 オロキノロン系合成抗菌剤が第一選択薬、ホスホマイシンが第二選択薬とするガイド
2 ラインもあるが (参照 96) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]、国内の臨床現場で
3 は、使用されるとしてもホスホマイシンが主であり、フルオロキノロン系合成抗菌剤
4 を用いることは殆ど無いとされている。

5 ExPEC 感染症 (腎盂腎炎などの尿路感染症、肺炎など) においては、フルオロキ
6 ノロン系合成抗菌剤は有効性が認められており、特に成人の尿路感染症では、原因菌
7 の薬剤感受性に応じて LVFX、CPFX 等が第一選択薬として用いられることがある。
8 また、成人の肺炎で、ESBL 非産生菌による市中肺炎又は院内肺炎の場合、ペニシリ
9 ン耐性肺炎球菌による肺炎の場合、フルオロキノロン系合成抗菌剤は第二選択薬とし
10 て挙げられている。(参照 96) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]

11 12 ② カンピロバクター (*Campylobacter* spp.)

13 カンピロバクターは家畜の腸管内の常在菌であり、*Campylobacter jejuni*、
14 *Campylobacter coli* は食中毒原因菌に指定されている。牛と鶏では *C. jejuni* が検出
15 され、豚では *C. coli* が検出されることが多い。JVARM において、牛、豚及び鶏由来
16 カンピロバクターの OA 及び NA に対する耐性が確認されており、例えば 2020~2022
17 年の健康畜の NA 耐性率は、牛では、*C. jejuni* がそれぞれ 50~60%台、豚では、*C.*
18 *coli* が 50%台、肉用鶏では NA 耐性の *C. jejuni* が 30~40%台である。また、カンピ
19 ロバクターは、QRDR における一か所の変異でフルオロキノロン耐性を獲得するため、
20 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。

21 カンピロバクターは日本で最も多く発生している細菌性食中毒の原因物質であり、
22 非加熱又は加熱不十分な食肉 (特に鶏肉) 等の喫食等により人に感染する。(参照 246)

23 [食安委 HP]

24 *Campylobacter jejuni/coli* による胃腸炎では、一般的には抗菌性物質の投与は不要
25 とされている。成人の重症例ではマクロライド系 (アジスロマイシン等) が第一選
26 択薬である。

27 28 ③ 黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)

29 黄色ブドウ球菌は、毒素型食中毒を起こすほか、人や動物の化膿性疾患の主要な原
30 因菌であり、膿痂疹、せつ、よう、毛囊炎等の皮膚軟部組織感染症、毒素性ショック
31 症候群、敗血症、心内膜炎、肺炎、骨髄炎等に加え、種々の院内感染症等の原因とな
32 る。(参照 227) [仲西寿男・丸山務監修_食品由来感染症と食品微生物_中央法規出版
33 _2009] (参照 228) [久垣_2013_感染症内科]国内では病豚由来ブドウ球菌属の OA に
34 対する耐性が確認されている。また家畜由来黄色ブドウ球菌の NA の MIC₅₀ が 64 な
35 いし 128µg/mL と高値であることが確認されている。(参照 33) [JVARM]

36 ブドウ球菌による食中毒は、黄色ブドウ球菌が食品中で増殖する時に産生するエン
37 テロトキシンを、食品と共に摂取することによって起こる毒素型食中毒である。(参照
38 229) [JIHH/NIH ブドウ球菌食中毒]

39 家畜を含む哺乳類及び鳥類にも広く分布しており、とさつ及び解体時に食鳥肉など
40 を汚染する機会が高い。このほか、本菌は重要な牛乳房炎起因菌でもあり、生乳の黄

1 色ブドウ球菌汚染源となる。(参照 230) [\[食品安全委員会_ファクトシート\]](#)食品を介し
2 た MRSA の感染の可能性については、完全に排除することはできないが、主要な感
3 染経路ではないとする一般的に受け入れられている概念を覆すだけの情報は得られ
4 ていない。LA-MRSA の動物と人との間での伝播は一義的には物理的な接触によるも
5 のと考えられている。(参照 149)[\[アミノグリコシド評価書\]](#)

6 人の黄色ブドウ球菌感染症に対してもセファゾリン、バンコマイシン、ダプトマイ
7 シン等が推奨され、(参照 231) [\[厚生労働省_抗微生物薬適正使用の手引き\]](#)主に市中
8 感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (CA-MRSA) が原因となる皮膚軟部組織感染
9 症となった場合、フルオロキノロン系合成抗菌剤を治療薬として使用する場合がある。

10 (参照 232) [\[JAID/JSC_MRSA ガイド_2019\]](#)また、CA-MRSA による成人の肺炎で、
11 キノロン系感性の場合は、フルオロキノロン系合成抗菌剤を使用できる。(参照 96)
12 [\[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023\]](#)ただし、食品を介して感染した黄色ブドウ球菌
13 によって皮膚軟部組織感染症が引き起こされることは考えにくい。(参照 149)[\[アミノ
14 グリコシド評価書\]](#)

15 16 ④ エルシニア (*Yersinia pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*)

17 エルシニアは豚が主な保菌動物であると考えられている。国内では、豚由来 *Y.*
18 *enterocolitica* について NA 感性の報告がある。(参照 157) [\[金沢_1976_Jpn J
19 Antibiotics\]](#)

20 主に汚染された生の豚肉又は豚肉から二次的に汚染された食品を摂取して感染す
21 ると考えられているが、牛肉や鶏肉からも分離される。(参照 149)[\[アミノグリコシド
22 評価書\]](#) (参照 243) [\[Odoi_2021_Food Safety\]](#) 国産豚肉由来株 34 株中 1 株が NA 耐
23 性の報告がある。(参照 243) [\[Odoi_2021_Food Safety\]](#)

24 [エルシニアによる健常人の腸管感染症は自然治癒することが多く、治療に抗菌薬
25 を使用しなくても概ね予後は良好であることが多い。](#) (参照 251) [\[CDC Yersinia
26 Infection 2024\]](#)エルシニア感染症では、成人の腸炎の重症例に LVFX が第一選択薬、
27 小児では NFLX が第二選択薬となっている。(参照 96) [\[JAID/JSC 感染症治療ガ
28 イド 2023\]](#)

29 30 (3) 耐性遺伝子の伝達の検討

31 [II.5.(4)]に記載したように NA 等のキノロンに対する耐性の付与に関与す
32 る伝達性の耐性遺伝子として、国内の家畜由来株からの検出が確認された例とし
33 ては *qnr* 及び *oqxAB* 遺伝子が知られており、それらはプラスミドやトランスポゾ
34 ン等の [可動性遺伝因子MGE](#) 上に存在する。

35 オキシリン酸を動物用医薬品として使用した場合に選択され、食品を介して *qnr*
36 及び *oqxAB* 耐性遺伝子を保有した状態で人の腸管内に到達し、腸管内に一定期間
37 定着することで、他の腸管内常在菌へ接合伝達性プラスミド等を介して耐性遺伝
38 子を伝達する可能性がある耐性菌として、大腸菌、サルモネラ及び腸球菌が考え
39 られた。

40 腸内細菌目細菌の同種及び異種菌間でのプラスミドの接合伝達は効率よく生じ

1 ること、また保有する伝達性のキノロン耐性遺伝子に共通性が認められることを
2 考慮すると、OA オキシリン酸等のキノロンと交差耐性を示すフルオロキノロンを
3 治療に使用する可能性のある人の感染症の原因菌のうち、人の腸管内常在菌もし
4 くは一過性に腸管内に定着しうる細菌であって、*qnr* 及び *oqxAB* 遺伝子を獲得し
5 うるのは大腸菌、サルモネラ等の腸内細菌目細菌であると考えた。

6 したがって、*qnr* 及び *oqxAB* 遺伝子の獲得のみでは MIC はそれほど上昇しない
7 が、腸管出血性大腸菌及びサルモネラに *qnr* 及び *oqxAB* 遺伝子が伝達し、さらに
8 続いて高度耐性菌が出現した場合、治療に影響を及ぼすか、治療薬の選択肢が限定
9 される可能性がある。また、大腸菌及びその他の腸内細菌目細菌を原因とする腸管
10 外感染症としては、肺炎、敗血症や尿路感染症があげられるが、フルオロキノロン
11 は ESBL 産生大腸菌等 (ESBL 産生菌) による感染症の治療に選択される場合があ
12 るため、大腸菌及びその他の腸内細菌目細菌、特に ESBL 産生菌に *qnr* 及び *oqxAB*
13 遺伝子が伝達し、続いて高度耐性菌が出現した場合においても、治療に影響を及ぼ
14 すか、治療薬の選択肢が限定される可能性がある。

15 国内において家畜・家禽由来細菌から *qnr* 及び *oqxAB* 遺伝子が検出された例は
16 [II.5. (2)] に記載したように限られていることから、現時点ではこれらの耐性遺
17 伝子を保有する細菌が食品を介して人の腸管内に到達し、耐性遺伝子が伝達された
18 細菌に起因する感染症の治療に影響が生じる可能性は低いと考えた。

19 なお、カンピロバクターではキノロン耐性は主に染色体上の *gyrA* 遺伝子の変異
20 によって生じるが、自然形質転換による染色体性のキノロン耐性の伝達が知られて
21 おり (参照 148) [Wang_1990_J Bacteriol]、染色体上の耐性マーカーの伝達は家禽
22 に経口投与されたカンピロバクター菌株間においても認められている。(参照 234)
23 [Guernier-Cambert_2021_Front Microbiol] 家畜・家禽由来株のキノロン耐性率は
24 比較的高いが、人のカンピロバクター感染症の治療にはマクロライドが第一選択薬
25 として使用されることから、キノロン耐性そのものによって治療への影響が生じる
26 可能性は低いと考えた。

28 【事務局】

29 今回新たにご審議いただく項目であり、WG としての考察や判断となりますので、全
30 体的にご確認・ご意見をお願いいたします。

31
32 事務局案は以下の整理や考えのもと作成いたしました。

33 ・検討対象となる耐性遺伝子

34 キノロンに対する耐性の付与に関与する伝達性の耐性遺伝子として、国内の家畜か
35 らの検出が確認されている *qnr* 及び *oqxAB* 遺伝子を対象 (案) としました。

36 37 ・ドナー

38 OA を動物用医薬品として使用した場合に選択され、食品を介して *qnr* 及び *oqxAB*
39 耐性遺伝子を保有した状態で人の腸管内に到達し、腸管内に一定期間定着すること

1 で、他の腸管内常在菌へ耐性遺伝子を伝達する可能性があるもの（案）として、大
2 腸菌、サルモネラ及び腸球菌を挙げました。

3
4 ・レシピエント

5 人の腸管内に常在していて、その菌が人に感染を起こした際にフルオロキノロンを
6 治療に使うもの（案）として、大腸菌、サルモネラ等の腸内細菌目細菌を挙げまし
7 した。

8
9 ・結論（案）

10 耐性遺伝子が伝達し、続いて高度耐性菌が出現した場合において、治療に影響を及
11 ぼすか、治療薬の選択肢が限定される可能性がある。しかし、国内において家畜由
12 来細菌から *qnr* 及び *oqxAB* 遺伝子が検出された例は限られていることから、現時
13 点では治療に影響が生じる可能性は低いと考えた、としました。

14
15 【秋庭専門委員】

16 「耐性遺伝子が伝達し・・・治療に影響が生じる可能性は低い」

17 →どう記載すべきか難しいところです。*qnr* と *oqxAB* の検出率が低いことは、治療に影響
18 が生じる可能性が低いことの理由として適当でしょうか。高度耐性菌が出現した場合
19 に治療に影響を及ぼすわけですが、高度耐性化するには追加的なトポイソメラーゼ遺伝
20 子の変異が必要です。それは伝達性耐性遺伝子の獲得とは別のイベントです。伝達性耐
21 性遺伝子の獲得だけでは MIC がそれほど上昇しないので、治療には影響しないといった
22 記述であればわかりやすいと思います。

23
24 【富田専門委員】

25 事務局案で良いと考えます。

26
27 【事務局】

28 いただいたコメントを踏まえ修文・追記しました。

29
30 **（４）交差耐性及び共耐性の検討**

31 [Ⅱ.5.(2)]及び[Ⅱ.5.(3)]に記載したように OA 等のキノロン系合成抗菌剤
32 は、フルオロキノロン系合成抗菌剤との交差耐性が認められる。従って、[Ⅱ.6.(1)]
33 で述べたとおり、OA のリスク評価にあたっては、フルオロキノロン系合成抗菌剤
34 による治療が困難となる可能性のある疾病について検討が必要となる。

35 また、[Ⅱ.6.(2)]で述べたとおり、家畜等由来細菌における共耐性については
36 以下の例が確認されている。

- 37 ・ 大腸菌において、国内では *qnr* と *bla_{TEM}* 遺伝子、海外では ESBL 遺伝
38 子、ホスホマイシン耐性遺伝子と *qnr* 又は *oqxAB* 遺伝子が接合伝達性
39 プラスミド上に共存

- 1 • サルモネラにおいて、国内では染色体上に *qnr* と ESBL 遺伝子の保
2 有、海外では ESBL 遺伝子、ホスホマイシン耐性遺伝子と *qnr* 又は
3 *oqxAB* 耐性遺伝子が接合伝達性プラスミド上に共存
- 4 • カンピロバクターにおいて、国内では *gyrA* 及び 23S rRNA 遺伝子変異
5 によると考えられるキノロン・マクロライド共耐性、海外では *gyrA* 及
6 び 23S rRNA 遺伝子変異によるキノロン・マクロライド共耐性、*gyrA*
7 遺伝子変異とプラスミド又は MDRGI 上の *ermB* 遺伝子によるキノロ
8 ン・マクロライド共耐性及び ~~RE-*emeABC* 遺伝子によるキノロン・マ~~
9 ~~クロライド共耐性~~
- 10 • 腸球菌において、海外ではアミノグリコシド（カナマイシン）耐性遺伝
11 子と *oqxAB* がトランスポゾン上に共存

13 フルオロキノロン耐性ととも耐性が付与された場合に細菌性腸炎の治療又は
14 治療薬の選択に影響を及ぼすのは、腸管出血性大腸菌ではホスホマイシン耐性、サル
15 モネラではアンピシリン、ホスホマイシン及びセファロsporin耐性、カンピロ
16 バクターではマクロライド耐性であり、このような共耐性株が人の細菌性腸炎の原因
17 となった場合には治療又は治療薬の選択に影響を及ぼす可能性がある。

18 しかしながら、国内におけるフルオロキノロンとの共耐性に関する確認例は、[Ⅱ.
19 6. (2)]に記載のとおり、大腸菌・サルモネラでは、豚由来 ESBL 産生大腸菌に
20 おける *qnrS* の検出、鶏由来大腸菌株における *bla_{TEM}* 及び *qnrS1* の接合伝達性プ
21 ラスミド上の共存、牛由来サルモネラ株におけるプラスミド上の *qnrS1* の検出や染
22 色体上における *qnrS1* と *bla_{CTX-M-55}* の共存など、家畜・家禽からの共耐性株の検出
23 報告は限定的である。カンピロバクターについては、豚由来 *Campylobacter coli* で
24 のマクロライドとの共耐性株が比較的多く検出されているが、キノロン系合成抗菌
25 剤の使用による共選択の可能性や、海外で確認されている *ermB* 遺伝子及び ~~RE~~
26 ~~*emeABC* 遺伝子~~の関与の有無に関する情報は乏しい。更に腸球菌については海外の
27 報告に限られている。以上の状況から、共耐性の事例については、OA のリスク評
28 価に際して留意するにとどめる。

30 【事務局】

31 今回新たにご審議いただく項目であり、WG としての考察や判断となりますので、全
32 体的にご確認・ご意見をお願いいたします。

33 特に共耐性については、前回 WG において、共耐性の観点から関連人用抗菌性物質を
34 追加すべきというご意見はありませんでした。今回、事務局案としては、「共耐性の抗菌
35 性物質については関連人用抗菌性物質とはせず、承知するにとどめる」という方針で作
36 文しております。

37 また、上記の方針で事務局案を作成するにあたり、関連人用抗菌性物質としない理由
38 について作文しております（カッコ内の部分です）。ただし、アミノグリコシド評価書に
39 おいては、特段理由の記載はしていません。

1 先生方におかれましては、

2 ① 上記の方針でよいか、ご意見とその理由をお願いします。

3 関連人用抗菌性物質としない理由については、カッコ内の記述のとおり事務局案を
4 作成しておりますので、適切かご確認・ご意見いただくとともに、他の理由や情報もご
5 ざいましたらご教示いただけますと幸いです。

6 関連人用抗菌性物質として位置づけて、格付け作業を追加で行うべき他の抗菌性物質
7 があるとのことご意見の場合には、どの抗菌性物質か、またそのように考察された理由をご
8 教示願います。

9 ② カッコ内の記述を評価書案に残すべきか、ご意見をお願いします。

10
11 **【秋庭専門委員】**

12 「国内におけるフルオロキノロンとの共耐性・・・留意するにとどめる」
13 →留意するにとどめることには異論ありません。一点だけ気になるのは、RE-cmeABC の
14 記述です。cemABC は多剤排出ポンプであって、MDRGI やプラスミドに存在するわけ
15 ではありません。CmeABC は構造的に関連のない化学物資を排出します。キノロンとマ
16 クロライドを排出するので、それらに耐性化する可能性はありますが、遺伝的な連鎖に
17 基づく現象ではありません。共耐性の定義を考えると、ここで RE-cmeABC に触れるこ
18 とには違和感を覚えます。これはII 6. (2) の記述も同様で、P57、L22-25「キノロン
19 と・・・検出報告はない」を記載すべきかどうか、他の皆さんのご意見を伺いたいです。
20 この評価書では複数の薬剤に同時に耐性を示すことを「共耐性」と定義するのであれば
21 問題ありません。

22
23 **【富田専門委員】**

24 事務局案で良いと考えます。

25
26 **【事務局】**

27 ・[6. (2)]における審議結果によっては修正することになりますが、[6. (2)]のコメ
28 ントボックスにも記載したとおり、RE-cmeABC については、評価指針(参考資料1)
29 の共耐性の定義の前半の文章は当てはまるが、染色体性の薬剤トランスポーターである
30 ため後半の文章は当てはまらない認識です。いただいたコメントを踏まえ、関連記述を
31 削除しました。

32
33 ・方向性については賛同のコメントをいただいております。カッコ内の記述を評価書案
34 に残したうえで、今の案でよいか、ご審議をお願いします。

35
36 **8. ハザードの特定**

37 **【事務局】**

38 WG としての考察や判断となりますので、全体的にご確認・ご意見をお願いします。
39 項目7の審議の結果、大腸菌の格付けがすべて A となった場合には、[]に入っている

1 部分を追加又は削除してはどうかと考えております。

2 先生方におかれては、特に以下の2点、ご意見をいただけますと幸いです。

3
4 ①発生の格付けが B となっている黄色ブドウ球菌及びエルシニアは、前回 WG で、ハ
5 ザードとして特定すべきとの積極的なご意見はなく、検討過程を記載した文案を事務局
6 で準備の上、検討することとされました。よって、ハザードとしては特定しないという
7 方向性の下、黄色ブドウ球菌とエルシニアについては本項目に記載しておりません。こ
8 の案でよいか、ご確認ください。

9 もし、ハザードとして特定すべきというご意見をお持ちでしたら、その理由をご教示
10 ください。

11
12 ②影響の格付けが B となっているカンピロバクター[及び大腸菌]については、ハザード
13 として特定すべきでしょうか。

14 特定すべきということでしたら、事務局にて、前回 WG でのご意見(机上配布資料4)、
15 過去に影響 B のハザードまで特定した事例(机上配布資料5)を踏まえて、ハザードと
16 して特定するその理由(案)を作成しましたので、ご意見や修正をお願いします。なお、
17 (4)で述べている共耐性の情報も勘案する形で、事務局案を作成しています。

18 なお、各国等の薬剤耐性モニタリングで、カンピロバクターを含め、2000年頃以降から
19 対象薬剤に NA が用いられていること(机上配布資料3)も勘案して、カンピロバク
20 ターもハザードとして特定する案を作成しておりますが、ハザードとして特定するべき
21 ではないとのご意見がありましたら、「特定しない理由」とともにご教示願います。

22
23 (①について)

24 【小西専門委員】

25 ・エルシニア

26 最終的にはエキスパートジャッジになると思いますが、食肉からも一定の割合で分
27 離される菌ですのでハザードとして特定するのが妥当かと考えます。

28
29 【中村専門委員】

30 黄色ブドウ球菌とエルシニアは記載なしでよいと思います。

31 国内のエルシニア分離株の薬剤耐性を調べた文献はあまりなさそうです*。また、エル
32 シニア症の治療は抗生物質を使用しなくても予後が良好、通常使用する抗菌薬に感受性
33 であるようです。

34 文献ではありませんが、参考になったサイトを引用します。

35 <https://nobufokakai.ecnet.jp/info/topic/3378/>

36 <https://www.cdc.gov/yersinia/about/index.html>

37 (エルシニアについて)委員の先生方の多くがハザードとすべき、というご意見でし
38 たら、それに従います。

39 ※事務局より伺ったところ、国内の文献では事務局が引用している1976年の文献(金沢裕 Jpn
40 J Antibiotics, 1976)以外でエルシニア菌株の薬剤耐性を調べたものは見つけられなかった

1 とのことでした。

2
3 **【秋庭専門委員】**

4 ハザードとして特定する菌種の追加は必要ないと思います。

5
6 **【事務局】**

7 ・黄色ブドウ球菌については、ハザードとして特定する必要がない旨のご意見をいただ
8 いております。エルシニア（発生の格付けが「該当なし」に今回修正の可能性）について
9 は異なるご意見をいただいております。ハザードとして特定する必要があるか否か（特
10 定する場合はその理由も）についてはエキスパートジャッジいただきたいと存じます。
11 判断結果に応じて、次回までに事務局が再ドラフトさせていただきます。

12 ご参考まで、評価指針（参考資料1）及び過去の事例に係る情報を整理しました。

13 ・評価指針において、ハザードの定義は以下のとおりです。

14 6 ハザード

15 食品安全分野においては、人の健康に悪影響を及ぼすおそれがある食品中の物質で
16 あり、家畜等に動物用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。
17 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
18 該因子についても考慮する。

19 ・エルシニアの発生に係る情報は、机上配布資料6（ハザードの特定表（詳細版））の
20 とおりで、評価指針 p13 にある発生評価に必要な情報（畜産現場における薬剤耐性菌
21 の発生状況等）は、国内情報がほぼございません。海外情報は多少みられるのですが、
22 過去の評価で、海外情報に基づく考察のみから発生評価を実施した事例は、調べた限
23 り確認できませんでした。

24 ・過去の評価で、発生の格付けが実質 A ではない菌をハザードとして特定した事例は、
25 調べた限り確認できませんでした。

26
27 (②について)

28 **【小西専門委員】**

29 ・カンピロバクターもハザードとして特定するか否か

30 カンピロバクターをハザードとして特定することについて、賛同します。ヒト散発由
31 来 *C.jejuni* でも FQ、NA、マクロライド（EM）の薬剤耐性状況が調査されています。
32 また急性下痢症で受診した場合、FQ が処方されることも多いのではないのでしょうか。こ
33 のような状況を考えるとハザードとして特定することが妥当と思います。

34
35 **【中村専門委員】**

36 ・カンピロバクターとサルモネラは食品とともに経口摂取する機会が多い細菌ですし、
37 ヒトの食中毒としてもメジャーですので、ハザードとして特定する方向で良いと思いま
38 す。

39 ・カンピロバクターと大腸菌は AAB ですが、ハザードに入れておくのが良いと思いま
40 す。

1 ・何の参考にならないかも知れませんが、浅井先生がご指摘のように、教科書的には *C.*
2 *jejuni/coli* の同定の際に「セファロシン」と「ナリジクス酸」の耐性を調べることが記載
3 されていますが、耐性株が増えてきたため、この方法は 1990 年代半ばか後半ごろからは
4 あまり使用されなくなっており、私自身も実施したことがありません。

5 https://www.pref.kanagawa.jp/sys/eiken/004_chousa/04_research/files/36_PDF/36_0
6 [3.pdf](#)

8 【秋庭専門委員】

9 ・EHEC を含む大腸菌やカンピロバクターの取り扱いについて

10 大腸菌とカンピロバクターをハザードとして特定することは、以下に示す理由から妥
11 当と思われます。

12 ・ともに家畜から高頻度に分離される。

13 ・畜産物などを介して人が感染した例が多数報告されている。

14 ・家畜で OA を使用することで容易に耐性菌が選択される。特にカンピロバクターは
15 容易にキノロン耐性化する。

16 「発生」と「暴露」は両菌種とも A、「影響」を括弧書きの理由から両菌種とも B とす
17 ることは妥当と思います。P68 から P69 はじめにかけての記載に関して特にコメントは
18 ありません。

19 【富田専門委員】

20 21 他の先生方の多くが「EHEC を含む大腸菌をハザードに特定するべき」とのご意見で
22 したら反対はいたしません。またその場合には事務局案の文章については抗菌薬使用の
23 実態に沿う記載 (P68、30 行目 ; 「の抗菌治療薬として用いられる。また、尿路感染症の
24 治療においては薬剤感受性に応じてフルオロキノロンが使用され、」) に変更するのが良
25 いと思います (EHEC 感染症の第一選択薬とする根拠が弱いため)。

26 一方、カンピロバクターについては第一選択薬がマクロライドとのことですが、事務
27 局の説明案から「ハザードに特定する」で良いと考えます。

28 【事務局】

29 30 ・いただいたコメントを踏まえ、サルモネラに加え、大腸菌及びカンピロバクターをハ
31 ザードとして特定する方向を維持し、特定する理由のたたき台を修正しております。ハ
32 ザードの特定についてご審議をお願いします。

33
34 ハザードとして特定される細菌は、オキソリン酸を牛、豚又は鶏に使用することによ
35 り選択される薬剤耐性菌であり、人が家畜由来の畜産食品を介してその薬剤耐性菌に起
36 因する感染症を発症した場合に、人用抗菌性物質であるフルオロキノロン系抗菌剤性物
37 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。

38 7. の検討の結果、発生、ばく露及び影響の各要素につき、該当する項目が全て A と
39 なった細菌はサルモネラ[及び大腸菌]であった。

1 しかし、フルオロキノロン系抗菌剤性物質は、腸管出血性大腸菌感染症の患者(成人)
2 に抗菌薬を投与する場合は、第一選択薬で早期投与が推奨される。また、尿路感染症の
3 治療においては薬剤感受性に応じてフルオロキノロンが使用され、]カンピロバクター
4 感染症の治療においてはマクロライド系が使用されることが多いが、原因菌の薬剤感受
5 性や患者の副反応により[これらの感染症に対する]治療薬の選択肢がフルオロキノロン
6 に限定される可能性がある。また、成人の感染性腸炎の Empirie Therapy 初診時に、原
7 因菌が特定されていない段階においてフルオロキノロンが投薬される場合があり、カ
8 ンピロバクター[及び EHEC 等の下痢原性大腸菌]がフルオロキノロン耐性菌であった
9 場合、人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。更に、国
10 内の豚由来及び人の散発性下痢症由来の *Campylobacter. coli* においてキノロン系及び
11 マクロライドの共耐性株の検出報告がある。これらを勘案して、本評価においては、影
12 響に関して B となったものも、ハザードに含めることが適当と考えた。

13 以上より、畜産現場において選択された薬剤耐性菌が畜産食品を介して人に感染し、
14 その薬剤耐性菌が原因で発症した場合に、人の治療現場においてフルオロキノロンの治
15 療効果が減弱又は喪失する可能性があるものとして、サルモネラ、大腸菌及びカンピロ
16 バクターが特定された。

18 【事務局】

19 黄色マーカーの記述について、可否をご検討いただけますでしょうか。また記載する
20 場合は、これで良いかご意見いただけますでしょうか。

21 過去の評価書では下記のような理由から記載の有無が分かれております。

22 アミノグリコシド評価書：記載あり（耐性遺伝子が国内の家畜由来細菌でもある程度
23 検出されていたため）

24 ホスホマイシン評価書：記載なし（耐性遺伝子が国内の家畜由来細菌からの検出報告
25 はわずかであったため）

26
27 なお、本評価書の現行の記載を踏まえますと、耐性遺伝子は自ずと *qnr* と *oqxAB* に特
28 定され、これらの遺伝子の国内の家畜由来細菌からの検出はごく少数であることから、
29 耐性遺伝子の伝達の可能性自体は低いと考えております。

31 【早山専門委員】

32 ・上のボックスにある「国内家畜由来細菌からの検出はごく少数であり、伝達の可能性
33 自体は低い」という内容を入れた方がよいのではないかと思います。

34 ・ここ（「フルオロキノロン系合成抗菌剤 OA」）は修正が必要かと思えます。

36 【中村専門委員】

37 記述はあっても良いと思います。皆様のご意見に従います。

39 【秋庭専門委員】

1 P69の黄色マーカーの記述ですが、OAはフルオロキノロン系ではなくキノロン系（ま
2 たはオールドキノロン？）と記載すべきです。適切に修正願います。

3
4 【富田専門委員】

5 もしも記載するのであれば記述から「OA」を削除する

6
7 【事務局】

8 いただいたコメントを踏まえ、修正しました。また、いただいたコメントでは、記述を
9 残す方向のご意見となっております。黄色マーカーの記述を残すべきかどうか、残す場
10 合は以下の記述でよいか、ご審議をお願いします。

11
12 また、畜産現場において選択されたキノロン系耐性細菌が保有しているキノロン系耐
13 性遺伝子が、人の腸内において人に病原性を有する大腸菌やサルモネラに伝達された場
14 合においても、キノロン系合成抗菌剤と交差耐性のあるフルオロキノロン系合成抗菌剤
15 OAの治療効果が減弱又は喪失する可能性があるが、国内家畜由来細菌からの検出はご
16 く少数であり、伝達の可能性自体は低いと考えた。

17 18 Ⅲ. 発生評価に関する知見

19 【事務局】次回以降のWGにむけて、発生評価以降の事務局案を書き進めるにあたり、
20 以下の考え方でよろしいでしょうか。ご確認いただけますと幸いです。

21
22 (1) OAの評価にNA耐性率を用いる。フルオロキノロン耐性率は、基本用いない
23 (JVARMのフルオロキノロン耐性率等の詳細は記載しない)。

24
25 (2) 評価に用いるNAの耐性率は、OAより使用量の多いフルオロキノロンの影響も
26 受けていると考えられ、過大評価となる可能性もある。使用量の観点からは、OA使用に
27 よるNA耐性出現への影響は、フルオロキノロンの使用による影響と比べて限定的であ
28 ることに留意して、評価を進める。

29
30 ※なお、交差耐性のある別の薬剤のJVARMデータを用いて評価を行った事例として、
31 セフキノムや、マルボフロキサシンがあるが、それぞれの評価書において、家畜への使
32 用量についての比較考察は行われていない。

33
34 【中村専門委員】

35 委員の皆さまのご意見に従います。

1
2
3

＜別紙 検査値等略称＞

略称	名称
ASTAG	Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR
BP	ブレイクポイント
EMA	欧州医薬品庁 (European Meicine Medicine Agency)
EML	WHO 作成必須医薬品モデルリスト (Model list of Essential Medicines)
ExPEC	腸管外病原性大腸菌 (Extraintestinal Pathogenic <i>E. coli</i>)
EMA	欧州医薬品庁 (European Meicine Agency)
FRM	FRM (Fradiomayein Fradiomycin) (Neomycin)
HUS	溶血性尿毒症症候群 (Hemolytic Uremic Syndrome)
KM	KM (Kanamycin)
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
NSP	WHO の重要度ランク (Guidance for national strategic planning)

4

1 <参照>

- 2 1 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康
3 影響に関する評価指針. 2004.
- 4 2. 農林水産省. 令和5年度生産資材安全確保対策委託事業(キノロン系抗菌剤(オキシリ
5 ン酸)に関する情報整備事業) 2024; (非公表).
- 6 3. 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品等データベース.
7 <https://www.vm.nval.go.jp/>.
- 8 4. 平井敬二. 新薬開発小史(3) Norfloxacin 創薬物語. 薬史学雑誌 2020. 55; 115-127.
- 9 5. Barnard FE and Maxwel A. Interaction between DNA gyrase and quinolones: effects
10 of alanine mutations at GyrA Subunit Residues Ser83 and Asp87. J Antimicrob
11 Chemother 2001. 45 ;1994-2000.
- 12 6. 農林水産省消費・安全局. 畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に
13 関する基本的な考え方 2013.
- 14 7. 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品、各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗
15 原虫剤の販売高と販売量(動物用医薬品等販売高年報別冊) 各種抗生物質・合成抗菌
16 剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量(2005~2023年度).
17 https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3_6.html
- 18 8. WHO. WHO List of Medically Important Antimicrobials A risk management tool for
19 mitigating antimicrobial resistance due to non-human use 2024.
- 20 9. FDA. Questions & Answers; Draft Revised GFI #152, Evaluating the Safety of
21 Antimicrobial New Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on
22 Bacteria of Human Health Concern
23 [https://www.fda.gov/animal-veterinary/antimicrobial-resistance/questions-](https://www.fda.gov/animal-veterinary/antimicrobial-resistance/questions-answers-draft-revised-gfi-152)
24 [answers-draft-revised-gfi-152](https://www.fda.gov/animal-veterinary/antimicrobial-resistance/questions-answers-draft-revised-gfi-152)
- 25 10. Blower T R, Williamson B H, Kerns R J, and Berger J M: Crystal structure and
26 stability of gyrase-fluoroquinolone cleaved complexes from Mycobacterium
27 tuberculosis. Proc Natl Acad Sci U S A 2016; 113: 1706-1713.
28 doi:10.1073/pnas.1525047113
- 29 11. EFSA. COMMISSION REGULATION (EC) No 1356/2005 of 18 August 2005.
30 Official Journal of the European Union
31 [https://eur-lex.europa.eu/legal-](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L.2005.214.01.0003.01.ENG&toc=OJ%3AL%3A2005%3A214%3ATOC)
32 [content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L.2005.214.01.0003.01.ENG&toc=OJ%](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L.2005.214.01.0003.01.ENG&toc=OJ%3AL%3A2005%3A214%3ATOC)
33 [3AL%3A2005%3A214%3ATOC](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L.2005.214.01.0003.01.ENG&toc=OJ%3AL%3A2005%3A214%3ATOC)
- 34 12. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Maximum levels of cross-
35 contamination for 24 antimicrobial active substances in non-target feed.Part 10;
36 Quinolones: flumequine and oxolinic acid. EFSA Journal 2021;19 ;6862
- 37 13. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. Antibiotic resistance in
38 animals A report for the APVMA, 2017.
- 39 14. Australian Strategic and Technical Advisory Group on Antimicrobial Resistance
40 (ASTAG). Importance Ratings and Summary of Antibacterial Uses in Human and

- 1 Animal Health in Australia.
- 2 15. 食品安全委員会. 農薬・動物用医薬品評価書 オキシリニック酸 (第2版). 2011年.
- 3 16. Goss WA, Deltz WH and Cook KM. Mechanism of Action of Nalidixic Acid of
- 4 *Escherichia coli* J Bacteriol 1965. 89;1068-74.
- 5 17. 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
- 6 2005. 53;349-56.
- 7 18. Shen LL, Mitscher LA, Sharma PN, O'Donnell TJ, Chu DW, Cooper CS, Rosen T,
- 8 Pernet TAG. Mechanism of inhibition of DNA gyrase by quinolone antibacterials; a
- 9 cooperative drug DNA binding model. Biochemistry 1989. 28; 3886-94.
- 10 19. Ferrero L, Cameron B, Manse B, Lagneaux D, Crouzet J, Famechon A, Blanche F.
- 11 Cloning and primary structure of *Staphylococcus aureus* DNA topoisomerase IV; a
- 12 primary target of fluoroquinolones. Mol Microbiol 1994.13; 641-53.
- 13 20. 木島まゆみ. 動物用抗菌剤の各論 (その10) キノロン系抗菌剤. 日本獣医師会誌 2018.
- 14 71; 227-32
- 15 21. Pianotti RS, Mohan RR, Schwartz BS. Biochemical Effects of Oxolinic Acid on
- 16 *Proteus vulgaris*. J. Bacteriol 1968. 95; 1622-26.
- 17 22.住友化学株式会社. 農薬抄録 (一般名 オキシリニック酸) (殺菌剤) .
- 18 <https://www.acis.famic.go.jp/syouroku/oxolinic-acid/index.htm>
- 19 23. Barnard F M and Maxwell A: Interaction between DNA gyrase and quinolones:
- 20 effects of alanine mutations at GyrA subunit residues Ser(83) and Asp(87).
- 21 Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1994-2000. doi:10.1128/AAC.45.7.1994-
- 22 2000.2001.
- 23 24. 秦 守男, 橋本 尚美, 福富 豊子, 奥田 宏健. 飲水を介した離乳豚の大腸菌性腸管毒血
- 24 症の発生. 日獣会誌 1997. 51; 659- 61.
- 25 25. 高橋 勇, 吉田 孝治, 東出 義弘, 沢田 拓士. 動物由来 *Pasteurella multocida* の
- 26 ofloxacin と既存の 17 薬剤に対する感受性の比較. Chemotherapy 1989.37; 399-405.
- 27 26. 向原 要一, 清浦 邦彦, 上山 紀子, 福田 輝俊, 毛利 卓. 長崎県下のブロイ
- 28 ラー農場におけるカンピロバクターの浸潤状況とその実験的伝播. 鶏病研究会報
- 29 1991. 27;16-20
- 30 26. 向原 要一, 清浦 邦彦, 上山 紀子, 福田 輝俊, 毛利 卓. 長崎県下のブロイラー農場
- 31 におけるカンピロバクターの浸潤状況とその実験的伝播. 鶏病研究会報 27 巻 1 号.
- 32 1991.
- 33 27. Akiba M, Nakaoka Y, Kida M, Ishioka Y, Sameshima T, Yoshii N et al.: Changes in
- 34 antimicrobial susceptibility in a population of *Salmonella enterica* serovar Dublin
- 35 isolated from cattle in Japan from 1976 to 2005. J Antimicrob Chemother 2007; 60:
- 36 1235-1242. doi:10.1093/jac/dkm40228.
- 37 [28. EMA. Categorisation of antibiotics in the European Union.2019.](#)
- 38 29. Yamada M, Yoshida J, Hatou S, Yoshida T, Minagawa Y. Mutations in the quinolone
- 39 resistance determining region in *Staphylococcus epidermidis* recovered from
- 40 conjunctiva and their association with susceptibility to various fluoroquinolones. Br

- 1 J Ophthalmol 2008. 92 ; 848–51.
- 2 30. Esaki H, Morioka A, Ishihara K, Kojima A, Shiroki S, Tamura Y, et al. Antimicrobial
3 susceptibility of *Salmonella* isolated from cattle, swine and poultry (2001-2002);
4 report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring
5 Program. J Antimicrob Chemother 2001. 45 ;1994-2000.
- 6 31. Ishihara K, Kira T, Ogikubo K, Morioka A, Kojima A, Kijima-Tanaka M.
7 Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter* isolated from food-producing
8 animals on farms (1999–2001); results from the Japanese Veterinary Antimicrobial
9 Resistance Monitoring Program. Int J Antimicrob Agents 2004. 24;261-7.
- 10 32. Weigel LM Steward CD, and FRED C. Tenover FC. *gyrA* mutations associated
11 with fluoroquinolone resistance in eight species of *Enterobacteriaceae*. Antimicrob
12 Agents Chemother 1998.42; 2661-4.
- 13 33. 農林水産省動物医薬品検査所. 動物分野の全国薬剤耐性菌モニタリングの結果
14 https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_AMR_2.html
- 15 34. Hooper DC, Wolfson JS, Souza KS, Tung C, McHugh GL, Swartz MN. Genetic and
16 Biochemical Characterization of Norfloxacin Resistance in *Escherichia coli*.
17 Antimicrob Agents Chemother 1986.29; 639-44.
- 18 35. Yoshida H, Bogaki M, Nakamura M, Nakamura S. Quinolone resistance-
19 determining region in the DNA gyrase *gyrA* gene of *Escherichia coli*. Antimicrob
20 Agents Chemother 1990.34;1271-2.
- 21 36. Hirai K, Aoyama H, Irikura T, Iyobe S, Mitsuhashi S. Isolation and Characterization
22 of Norfloxacin-Resistant Mutants of *Escherichia coli* K-12. Antimicrob Agents
23 Chemother 1986. 30; 248-53.
- 24 37. Robicsek A, Strahilevitz J, Sahm DF, Jacoby GA, Hooper DC. Fluoroquinolone-
25 modifying enzyme; a new adaptation of a common aminoglycoside
26 acetyltransferase. Nat Med 2006.12; 83-8.
- 27 38. Strahilevitz J, Jacoby GA, Hooper DC, Robicsek A. Plasmid-mediated quinolone
28 resistance; a multifaceted threat. Clin Microbiol Rev 2009. 22 ;664-89.
- 29 39. 山岸純一,清水當尚.キノロン系薬耐性の分子遺伝学. 大日本製薬株式会社創薬研究
30 所.2001.
- 31 40. Li J, Zhang H, Ning J, Abdul S, Cheng G, Yuan Z, Hao H. The nature and
32 epidemiology of OqxAB, a multidrug efflux pump. Antimicrobial Resistance and
33 Infection Control 2019.8;44.
- 34 41. Neyfakh AA. The Multidrug Efflux Transporter of *Bacillus subtilis* Is a structural
35 and functional homolog of the *Staphylococcus* NorA Protein. Microbial Agents
36 Chemother. 1992.36; 484-5.
- 37 42. Jun LIU Takeiff HE, Nikaido H. Active Efflux of Fluoroquinolones in
38 *Mycobacterium smegmatis* mediated by *LfrA*, a multidrug efflux pump. J Bacteriol
39 1996;178. 3791–5
- 40 43. EVA YWNG, TRUCKSIS M, and DAVID C. HOQPER DC. Quinolone

- 1 resistance mediated by *norA*: Physiologic characterization and relationship to
2 *flqB*, a quinolone resistance locus on the *Staphylococcus aureus* chromosome.
3 Antimicrob Agents Chemother 1994. 38; 1345-5
- 4 44. Sobel ML, Hocquet D, Cao L, Plesiat P, and Poole K. Mutations in
5 PA3574 (*nalD*) lead to increased MexAB-OprM Expression and multidrug
6 resistance in laboratory and clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*.
7 Antimicrob Agents Chemother 2005. 49; 1782-6
- 8 45. Amabile-Cuevas CF and Demple B. Molecular characterization of the *soxRS*
9 genes of *Escherichia coli*: two genes control a superoxide stress regulon. Nucleic
10 Acids Research 1991. 19; 4479-84
- 11 46. Sharma P, James R, Haycocks J, Middlemiss AD, Kettles RA, Sellars EL.
12 et al. The multiple antibiotic resistance operon of enteric bacteria controls DNA
13 repair and outer membrane integrity. Nat Commun 2017. DOI:
14 10.1038/s41467-017-01405-7
- 15 47. Hooper DC, Wolfson JS, Souza KS, Ng EY, McHUGH GL, and Swartz
16 MN. Mechanisms of quinolone resistance in *Escherichia coli*: Characterization of
17 *nfxB* and *cfxB*, Two Mutant Resistance Loci Decreasing Norfloxacin
18 Accumulation. Antimicrob Agents Chemother 1989. 33; 283-90.
- 19 48. Hooper DS, Wolfson JS, Bozza MA, and Ng EY. Genetics and regulation of outer
20 membrane protein expression by quinolone resistance loci *nfxB*, *nfxC*, and *cfxB*.
21 Antimicrob Agents Chemother 1992. 36; 1151-4.
- 22 49. Ding Y, Onodera Y, Jean C. Lee JC, and Hooper DC, NorB, an Efflux Pump in
23 *Staphylococcus aureus* Strain MW2, Contributes to Bacterial Fitness in Abscesses
24 J Bacterial 2008. 190; 7123-9-
- 25 50. Lampe MF and Bott KF. Genetic and physical organization of the cloned *gyrA* and
26 *gyrB* genes of *Bacillus subtilis*. J Bacterial 1985.162;78-84.
- 27 51. Pestova E, Beyer R, Cianciotto NP, Noskin GA, Peterson LR. Contribution of
28 topoisomerase IV and DNA gyrase mutations in *Streptococcus pneumoniae* to
29 resistance to novel fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother 1999. 43;2000-
30 4.
- 31 ~~52. Poole K. Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in gram-negative bacteria.
32 Antimicrob Agents Chemother 2000. 44; 2233-41.~~
- 33 53. Gellert M, Mizuuchi K, O'Dea M H, Itoh T, Tomizawa J Nalidixic acid resistance; a
34 second genetic character involved in DNA gyrase activity. PNAS 1977.74; 4772-6.
- 35 54. Sugino A, Peebles C L, Kreuzer K N, Cozzaelli N R Mechanism of action of nalidixic
36 acid; purification of *Escherichia coli nalA* gene product and its relationship to DNA
37 gyrase and a novel nicking and closing enzyme. PNAS 1977. 74; 4767-71.
- 38 55. Yoshida H., Bogaki M., Nakamura M., Yamanaka L.M., Nakamura S. Quinolone
39 resistance-determining region in the DNA gyrase *gyrB* gene of *Escherichia coli*.
40 Antimicrob Agents Chemother 1991,35; 1647-50.

- 1 56. Barry AL, Jones RN. Cross-resistance among cinoxacin, ciprofloxacin, DJ-6783,
2 enoxacin, nalidixic acid, norfloxacin, and oxolinic acid after in vitro selection of
3 resistant populations. *Antimicrob Agents Chemother* 1984. 25; 775-7.
- 4 57. Asai T, Sato C, Masani K, Usui M, Ozawa M, Ogino T et al. Epidemiology of
5 plasmidmediated quinolone resistance in salmonella enterica serovar typhimurium
6 isolates from food-producing animals in Japan. *Gut Pathog* 2010. 2: 17.
- 7 58. Webber M, Piddock LJV. Quinolone resistance in *Escherichia coli*. *Veterinary*
8 *Research*. 2001; 32: 275-284
- 9 59. Luo N, Pereira S, Sahin O, Lin, J, Huang S, Michel L, et al. Enhanced in vivo fitness
10 of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter jejuni* in the absence of antibiotic
11 selection pressure. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United*
12 *States of America*. 2005; 102: 541-546.
- 13 60. Zhang Q, Sahin O, McDermott PF, Payot S. Fitness of antimicrobial-resistant
14 *Campylobacter* and *Salmonella*. *Microbes and Infection*. 2006;8:1972-1978
- 15 61. Han J, Wang Y, Sahin O, Shen Z, Guo B, Shen J, et al. A fluoroquinolone resistance
16 associated mutation in *gyrA* affects DNA supercoiling in *Campylobacter jejuni*.
17 *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2012; 2: 1-10.
- 18 62. Morioka A, Asai T, Ishihara K, Kojima A, Tamura Y, and Takahashi T. In vitro
19 activity of 24 antimicrobial agents against *Staphylococcus* and *Streptococcus*
20 isolated from diseased animals in Japan. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 207-210.
21 doi:10.1292/jvms.67.207
- 22 63. Juraschek K, Malekzadah J, Malorny B, Kasbohrer A, Schwarz S, Meemken D et
23 al.: Characterization of *qnrB*-carrying plasmids from ESBL- and non-ESBL-
24 producing *Escherichia coli*. *BMC Genomics* 2022; 23: 365. doi:10.1186/s12864-022-
25 08564-y
- 26 64. Kilani H, Abbassi M S, Ferjani S, Mansouri R, Sghaier S, Ben Salem R et al.:
27 Occurrence of *bla* CTX-M-1, *qnrB1* and virulence genes in avian ESBL-producing
28 *Escherichia coli* isolates from Tunisia. *Front Cell Infect Microbiol* 2015; 5: 38.
29 doi:10.3389/fcimb.2015.00038
- 30 65. 食品安全委員会. 食品を介して人の健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重
31 要度のランク付けについて (第3版) .2006年4月. (2025年3月改定)
- 32 66. 国立健康危機管理研究機構. 下痢原性大腸菌感染症..感染症情報提供サイト
33 <https://id-info.jihs.go.jp/diseases/ka/ecoli/010/ecoli-intro.html>
- 34 67. 厚生労働省. 腸管出血性大腸菌 Q&A.
35 <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177609.html>
- 36 68. 若松臨床検査研究所. オキシリン酸製剤の牛による生物学的同等性試験報告書.1987.
- 37 69. 科学飼料研究所. オキシリン酸 5%科試研の牛における生物学的同等性試験.1991.
- 38 70. 若松臨床検査研究所. オキシリン酸製剤の豚による生物学的同等性試験報告書.1987.
- 39 71. 畜産生物化学安全研究所. オキシリン酸製剤のブロイラーによる生物学的同等性試験
40 報告書.1987.

- 1 72. 畜産生物化学安全研究所.オキシリン酸製剤の鶏による生物学的同等性試験報告
2 書.1991.
- 3 73. Kijima-Tanaka M, Ishihara K, Morioka A, Kojima A, Ohzono T, Ogikubo K et al.: A
4 national surveillance of antimicrobial resistance in Escherichia coli isolated from
5 food-producing animals in Japan. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 447-451.
6 doi:10.1093/jac/dkg014
- 7 74. Kijima-Tanaka M, Ishihara K, Kojima A, Morioka A, Nagata R, Kawanishi M,
8 Nakazawa M et al. A National Surveillance of Shiga Toxin-Producing Escherichia
9 coli in Food-Producing Animals in Japan. J Vet Med 2005. 52 ; 230-7.
- 10 75. 更科孝夫, 一条茂, 納敏ほか.子牛の下痢症に対するゲンタマイシンの治療効果.日獣会
11 誌 1985; 235-238
- 12 76. Uemura R, Sueyoshi M, Nagayoshi M, and Nagatomo H: Antimicrobial
13 susceptibilities of Shiga toxin-producing Escherichia coli isolates from pigs with
14 edema disease in Japan. Microbiol Immunol 2003; 47: 57-61. doi:10.1111/j.1348-
15 0421.2003.tb02786.x
- 16 77. コーキン化学.子豚下痢症に対する動物用オキシリッチ散の効果と腸内細菌に及ぼす
17 影響. 1988.
- 18 78. コーキン化学.雛の大腸菌症に対する動物用オキシリッチ散の効果.1987.
- 19 79. コーキン化学.種鶏(肉用)の大腸菌症に対する動物用オキシリッチ散の効果.1987.
- 20 80. [National Veterinary Assay Laboratory. A Report on the Japanese Veterinary](#)
21 [Antimicrobial Resistance Monitoring System -2008 to 2011-.2013](#)~~Ishihara K,~~
22 ~~Yamamoto T, Satake S, Takayama S, Kubota S, Negishi H et al.: Comparison of~~
23 ~~Campylobacter isolated from humans and food-producing animals in Japan. J Appl~~
24 ~~Microbiol 2006; 100: 153-160. doi:10.1111/j.1365-2672.2005.02769.x~~
- 25 81. Asai T, Esaki H, Kojima A, Ishihara K, Tamura Y, and Takahashi T: Antimicrobial
26 resistance in Salmonella isolates from apparently healthy food-producing animal
27 from 2000 to 2003: the first stage of Japanese veterinary antimicrobial resistance
28 monitoring (JVARM). J Vet Med Sci 2006; 68: 881-884. doi:10.1292/jvms.68.881
- 29 82. Yamagishi J, Furutani Y, Inoue S, Ohue T, Nakamura S, and Shimizu M: New
30 nalidixic acid resistance mutations related to deoxyribonucleic acid gyrase activity.
31 J Bacteriol 1981; 148: 450-458. doi:10.1128/jb.148.2.450-458.1981
- 32 83. 吉田博明.大腸菌におけるキノロン薬の DNA ジ ャイレース阻害作用機
33 作.1992.Chemotherapy.40; 1097-105.
- 34 84. 小澤真名緒.家畜由来細菌のフルオロキノロン耐性機序.動物抗菌会報 31;49-53.
- 35 85. Poirel L, Cattoir V, and Nordmann P: Plasmid-Mediated Quinolone Resistance:
36 Interactions between Human, Animal, and Environmental Ecologies. Front
37 Microbiol 2012; 3: 24. doi:10.3389/fmicb.2012.00024
- 38 86. Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H et al.: New plasmid-
39 mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an Escherichia coli clinical
40 isolate. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 3354-3360.

- 1 doi:10.1128/AAC.00339-07
- 2 87. 横田 伸一. 抗菌薬耐性菌の驚くべき進化と脅威. 耳鼻感染症・エアロゾル 2016;
- 3 4(1):7-13.
- 4 88. 村上聡, 山口明人. 大腸菌の異物排出トランスポーターAcrB の構造と異物認識機構.
- 5 生化学 2007.79:542-49
- 6 89. Yuan L, Zhai Y J, Wu H, Sun H R, He Z P, Wang Y B et al.: Identification and
- 7 prevalence of RND family multidrug efflux pump oqxAB genes in Enterococci
- 8 isolates from swine manure in China. J Med Microbiol 2018; 67: 733-739.
- 9 doi:10.1099/jmm.0.000736
- 10 90. Fang L X, Jiang Q, Deng G H, He B, Sun R Y, Zhang J F et al.: Diverse and Flexible
- 11 Transmission of fosA3 Associated with Heterogeneous Multidrug Resistance
- 12 Regions in Salmonella enterica Serovar Typhimurium and Indiana Isolates.
- 13 Antimicrob Agents Chemother 2020; 64. doi:10.1128/AAC.02001-19
- 14 91. Ahmed AM, Ishida Y, Shimamoto T. Molecular characterization of antimicrobial
- 15 resistance in Salmonella isolated from animals in Japan. Journal of Applied
- 16 Microbiology. 2009; 106: 402-409.
- 17 92. Kawanishi M, Ozawa M, Hiki M, ABO H, Koshima A, Asai T. Detection of aac(6)-
- 18 Ibcr in avian pathogenic Escherichia coli isolates in Japan. J Vet Med Sci 2013. 75:
- 19 1539-42.
- 20 93. Drlica K and Zhao X: DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. Microbiol
- 21 Mol Biol Rev 1997; 61: 377-92
- 22 94. Ozaki H, Matsuoka Y, Nakagawa E, and Murase T. Characteristics of Escherichia
- 23 coli isolated from broiler chickens with colibacillosis in commercial farms from a
- 24 common hatchery. Poult Sci 2017. 96: 3717-24.
- 25 95. Strahilevitz J, Jacoby G A, Hooper D C, and Robicsek A: Plasmid-mediated
- 26 quinolone resistance: a multifaceted threat. Clin Microbiol Rev 2009; 22: 664-89
- 27 96. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023
- 28 97. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019
- 29 98. Jacoby G A, Strahilevitz J, and Hooper D C: Plasmid-mediated quinolone resistance.
- 30 Microbiol Spectr 2014; 2: PLAS-0006-2013
- 31 99. Kotb D N, Mahdy W K, Mahmoud M S, and Khairy R M M: Impact of co-existence
- 32 of PMQR genes and QRDR mutations on fluoroquinolones resistance in
- 33 Enterobacteriaceae strains isolated from community and hospital acquired UTIs.
- 34 BMC Infect Dis 2019; 19: 979
- 35 100. Cook T M, Brown K G, Boyle J V, and Goss W A: Bactericidal action of nalidixic
- 36 acid on Bacillus subtilis. J Bacteriol 1966; 92: 1510-4
- 37 101. 国立健康危機管理研究機構. ペスト (詳細版) . 感染症情報提供サイト.
- 38 102. Uemura R, Sueyoshi M, Nagayoshi M, and Nagatomo H: Antimicrobial
- 39 susceptibilities of Shiga toxin-producing Escherichia coli isolates from pigs with
- 40 edema disease in Japan. Microbiol Immunol 2003; 47: 57-61

- 1 [103. Vinothkumar K, Kumar G N, and Bhardwaj A K: Characterization of *Vibrio*](#)
2 [fluvialis qnrVC5 Gene in Native and Heterologous Hosts: Synergy of qnrVC5 with](#)
3 [other Determinants in Conferring Quinolone Resistance. *Front Microbiol* 2016; 7:](#)
4 [146](#)
- 5 [104. Hooper D C and Jacoby G A: Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance.](#)
6 [Ann N Y Acad Sci 2015; 1354: 12-31 105.](#)
- 7 [105.EFSA. Harmonised monitoring of antimicrobial resistance in *Salmonella* and](#)
8 [Campylobacter isolates from food animals in the European Union.2008](#)
- 9 [106. Lee Y J, Jung H R, Yoon S, Lim S K, and Lee Y J: Situational analysis on](#)
10 [fluoroquinolones use and characterization of high-level ciprofloxacin-resistant](#)
11 [Enterococcus faecalis by integrated broiler operations in South Korea. *Front Vet Sci*](#)
12 [2023; 10: 1158721](#)
- 13 [107. Norizuki C, Kawamura K, Wachino J I, Suzuki M, Nagano N, Kondo T et al.:](#)
14 [Detection of *Escherichia coli* Producing CTX-M-1-Group Extended-Spectrum \$\beta\$ -](#)
15 [Lactamases from Pigs in Aichi Prefecture, Japan, between 2015 and 2016. *Jpn J*](#)
16 [Infect Dis 2018; 71: 33-38](#)
- 17 [108. Nishikawa R, Murase T, and Ozaki H: Plasmid-mediated quinolone resistance in](#)
18 [Escherichia coli isolates from commercial broiler chickens and selection of](#)
19 [fluoroquinolone-resistant mutants. *Poult Sci* 2019; 98: 5900-07](#)
- 20 [109. Koyama S, Murase T, and Ozaki H: Research Note: Longitudinal monitoring of](#)
21 [chicken houses in a commercial layer farm for antimicrobial resistance in](#)
22 [Escherichia coli with special reference to plasmid-mediated quinolone resistance.](#)
23 [Poult Sci 2020; 99: 1150-55](#)
- 24 [110. Arai N, Sekizuka T, Tamamura-Andoh Y, Barco L, Hinenoya A, Yamasaki S et al.:](#)
25 [Identification of a Recently Dominant Sublineage in *Salmonella* 4,\[5\],12:i-](#)
26 [Sequence Type 34 Isolated from Food Animals in Japan. *Front Microbiol* 2021; 12:](#)
27 [690947](#)
- 28 [111. Wang J, Zhi C P, Chen X J, Guo Z W, Liu W L, Luo J et al.: Characterization of](#)
29 [oqxAB in *Escherichia coli* Isolates from Animals, Retail Meat, and Human Patients](#)
30 [in Guangzhou, China. *Front Microbiol* 2017; 8: 1982](#)
- 31 [112. 原 泰史、本庄裕司. 革新的な医薬の探索開発過程の事例研究:タリビッド/クラビッ](#)
32 [ト\(JST-N-CASE12\). 一橋大学イノベーション研究センター. 2015.](#)
- 33 [113. Wang W, Baloch Z, Peng Z, Hu Y, Xu J, Fanning S et al.: Genomic characterization](#)
34 [of a large plasmid containing a bla \(NDM-1\) gene carried on *Salmonella enterica*](#)
35 [serovar Indiana C629 isolate from China. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 479](#)
- 36 [114. 食品安全委員会ハザード概要シート \(案\) -2010](#)
- 37 [115. FDA Federal Register / Vol. 70, No. 146,2005.](#)
- 38 [116. FDA. Extralabel Use and Antimicrobials.](#)
39 [https://www.fda.gov/animal-veterinary/antimicrobial-resistance/extralabel-use-](#)
40 [and-antimicrobials](#)

- 1 [117. FDA Center for Veterinary Medicine. Adovanced Search.](#)
2 <https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/views/#!/search>
- 3 [118. Hooper D C, George A. Jacoby G A.: Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone](#)
4 [Mechanisms of Action and Resistance. Cold Spring Harb Perspect Med](#)
5 [2016;6:a025320](#)
- 6 [119. Olateju OA, Babalola CP, Olubiyi OO, Olayinka A, Kotila OA, David A. Kwasi DA,](#)
7 [et al.: Quinoline Antimalarials Increase the Antibacterial Activity of Ampicillin.](#)
8 [Front. Microbiol; 2021](#)
- 9 [120. Rella M, HAAS D: Resistance of Pseudomonas aeruginosa PAO to Nalidixic Acid](#)
10 [and Low Levels of 3-Lactam Antibiotics: Mapping of Chromosomal Genes.](#)
11 [Antimicrob Agents Chemother 2020; 22. 242-249](#)
- 12 [121. Ito A, Hirai K, INOUE M, KOGA H, SUZUE S,IRIKURA T, et al.: In Vitro](#)
13 [Antibacterial Activity of AM-715, a New Nalidixic Acid Analog: Antimicrob Agents](#)
14 [Chemother 1980; 17. 103-108](#)
- 15 [122. Griggs DJ, Gensberg K, Piddock LJV : Mutations in *gyrA* Gene of Quinolone-](#)
16 [Resistant Salmonella Serotypes Isolated from Humans and Animals. Antimicrob](#)
17 [Agents Chemother 1996; 40. 1009–1013](#)
- 18 [123. Huovinen P, Kotilainen P, Siitonen A, Jousimies-Somer H :Quality Control Strains](#)
19 [Used in Susceptibility Testing of *Campylobacter* spp. J Clin Microbiol 2002; 40.](#)
20 [2705–2706](#)
- 21 [124.Kwon DH, Lu CD: Polyamines Increase Antibiotic Susceptibility in Pseudomonas](#)
22 [aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50. 1623-1627](#)
- 23 [125. Environment Canada.Health Canada: Draft Screening Assessment for](#)
24 [Bacillus cereus \(ATCC 14579\).2013](#)
- 25 [126. Gaurav A, Gupta V, Shrivastava SK Pathania R: Mechanistic insights into synergy](#)
26 [between nalidixic acid and tetracycline against clinical isolates of *Acinetobacter*](#)
27 [baumannii and *Escherichia coli* Communications Biology 2021;](#)
28 <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02074-5>
- 29 [127. Esaki H, Morioka A, Ishihara K, Kojima A, Shiroki S, Tamura Y, et al.:](#)
30 [Antimicrobial susceptibility of Salmonella isolated from cattle, swine and poultry](#)
31 [\(2001–2002\): report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance](#)
32 [Monitoring Program. J Antimicrob Chemother 2004; 53, 266–270](#)
- 33 [128. Ishihara K, Takahashi T, Morioka A, Kojima A, Kijima M, Asai T,et al.: National](#)
34 [surveillance of Salmonella enterica in food-producing animals in Japan Acta](#)
35 [Veterinaria Scandinavica 2009; 51 35](#)
- 36 [129. Le Hello S, Hendriksen RS, Doublet B, Fisher I, Møller Nielsen E, Whichard JM:](#)
37 [International Spread of an Epidemic Population of *Salmonella enterica* Serotype](#)
38 [Kentucky ST198 Resistant to Ciprofloxacin.J Infect Dis 2011;204. 675–84](#)
- 39 [130. 佐藤 博, 川瀬 雅雄: 新潟県内で分離された *Salmonella Infantis* のパルスフィー](#)
40 [ルドゲル電気泳動及び薬剤耐性による型別. 日獣会誌 69 475～480 \(2016\)](#)

- 1 [131. Sasaki Y, Usui M, Murakami M, Haruna M, Kojima A, Asai T, et al.: Antimicrobial](#)
2 [Resistance in Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O157 and O26 Isolates from](#)
3 [Beef Cattle Jpn J Infect Dis 2012; 65, 117-121](#)
- 4 [132. 又吉正直: 沖縄県における子牛下痢由来腸管毒素原性大腸菌と志賀毒素産生大腸菌の](#)
5 [薬剤耐性と耐性遺伝子 日獣会誌 2010; 63 620~624](#)
- 6 [133. 麻生嶋七美, 松田正法, 本田己喜子, 篠原智子, 樋脇 弘: ウシ・ブタ, 市販鶏肉お](#)
7 [よびヒトから分離された基質特異性拡張型-ラクタマーゼ産生大腸菌の性状解析 日](#)
8 [食微誌 2012; 29 215-220](#)
- 9 [134. 前原智史, 木太俊雅, 藤野靖子, 辻本光広: 夏季における牛の腸管出血性大腸菌](#)
10 [O157 保菌状況と分離株の薬剤感受性 日獣会誌 2005; 58 205~208](#)
- 11 [135. 亀山光博, 矢端順子, 野村恭晴, 富永 潔, 富田正章: 山口県内で飼養される子牛](#)
12 [の口腔内における志賀毒素産生性大腸菌の保有状況 日獣会誌 2014 67 73~78](#)
- 13 [136. 中村祥人, 川瀬 遵, 菅 美穂, 藤田葉子, 村上佳子, 川上優太, 他: 島根県内の](#)
14 [と畜場搬入牛における腸管出血性大腸菌保有状況と分離株の分子疫学解析 日獣会誌](#)
15 [2016; 69 101~106](#)
- 16 [137. Harada K, Asai T, Kojima A, Oda C, Ishihara K, Takahashi T : Antimicrobial](#)
17 [Susceptibility of Pathogenic *Echerichia coli* Isolated from Sick Cattle and Pigs in](#)
18 [Japan. J Vet Med Sci 2005; 67 999-1003](#)
- 19 [138. Akiba M, Nakaoka Y, Kida M, Ishioka Y, Sameshima T, Yoshii N, et al.: Changes in](#)
20 [antimicrobial susceptibility in a population of *Salmonella enterica* serovar Dublin](#)
21 [isolated from cattle in Japan from 1976 to 2005. J Antimicrob Chemother 2007; 66](#)
22 [1235-1242](#)
- 23 [139. 小池新平, 井上恭一, 米山州二, 市川 優, 田島和彦: 栃木県で過去 16 年間に分離](#)
24 [された牛呼吸器病原菌の薬剤感受性調査 日獣会誌 2009; 62 533~537](#)
- 25 [140. Ode T, Saitob R, Kumita W, Sato K, Okugawa S, Moriya K, et al. :Analysis of](#)
26 [plasmid-mediated multidrug resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella oxytoca*](#)
27 [isolates from clinical specimens in Japan. Int J Antimicrob Agents 2009; 34 347-](#)
28 [350](#)
- 29 [141. Ishii H, Mokudai K, Seki T, Matsumoto T, Kameda M, Kurihara O, et al.: Drug-](#)
30 [Susceptibility of *Pasteurella multocida* Isolated from Swine from 1987 to 1989. Jpn J](#)
31 [Vet Sci 1990; 52 399-402](#)
- 32 [142. Shimizu M, Kuninori K, Sakano T, Terashima T: Antibiotic Susceptibility of](#)
33 [Haemophilus pleuropneumoniae and Pasteurella multocida Isolated from](#)
34 [Swine. Jpn J Vet Sci 1982; 44 359-363](#)
- 35 [143. 高橋朱実, 梶田弘子, 瀬川俊夫, 白岩利恵子, 藤田紀弥, 平賀雅之, 他: 食鳥処理場で](#)
36 [分離された *Salmonella* Typhimurium の薬剤感受性および definitive phage type 104](#)
37 [の検出 日獣会誌 2001; 54, 797~800](#)
- 38 [144. Asai T, Murakami K, Ozawa M, Koike R, Ishikawa H: Relationships between](#)
39 [Multidrug -Resistant *Salmonella enterica* Serovar Swarzengrund and Both Broiler](#)
40 [Chickens and Retail Chicken Meat in Japan Jpn J Infect Dis 2009; 62 198-200](#)

- 1 [145. Nikaido H: Molecular Basis of Bacterial Outer Membrane Permeability Revisited.](#)
2 [Microbiol Mol Biol Rev 2003; 67 593-656](#)
- 3 [146. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8254848/](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8254848/)
- 4 [147. EFSA: The European Union summary report on antimicrobial resistance in](#)
5 [zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2017.2019](#)
- 6 [148. Wang Y and Taylor D E: Natural transformation in *Campylobacter* species. J](#)
7 [Bacteriol 1990; 172: 949-55](#)
- 8 [149. 食品安全委員会.アミノグリコシド評価書.2024](#)
- 9 [150. Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, Takahashi T: Characterization of](#)
10 [Macrolide-resistant *Campylobacter coli* Isolated from Food-Producing Animals on](#)
11 [Farms Across Japan during 2004. J vet Med Sci 2006; 68:1109-1111](#)
- 12 [151. Haruna M, Sasaki Y, Murakami M, Mori T, Asai T, Ito K: Prevalence and](#)
13 [Antimicrobial Resistance of *Campylobacter* Isolates from Beef Cattle and Pigs in](#)
14 [Japan. J Vet Med Sci 2013; 75 625–628](#)
- 15 [152. Sasaki Y, Murakami M, Haruna M, Maruyama N, Mori T, Ito K : Prevalence and](#)
16 [Characterization of Foodborne Pathogens in Dairy Cattle in the Eastern Part of](#)
17 [Japan J Vet Med Sci 2013; 75 543–546](#)
- 18 [153. Sasaki Y, Asakura H, Asai T :Prevalence and fluoroquinolone resistance of](#)
19 [Campylobacter spp. isolated from beef cattle in Japan Animal Diseases 2022 2:15](#)
20 <https://doi.org/10.1186/s44149-022-00048-6>
- 21 [154. Sasaki Y, Iwata T, Uema M, Yonemitsu K, Igimi S, ASAKURA H :*Campylobacter*](#)
22 [spp. prevalence and fluoroquinolone resistance in chicken layer farms J Vet Med](#)
23 [Sci 2022; 84 743–746](#)
- 24 [155. Chuma T, Ikeda T, Maeda T, Niwa H, Okamoto H:Antimicrobial Susceptibilities of](#)
25 [Campylobacter Strains Isolated from Broilers in the Southern Part of Japan from](#)
26 [1995 to 1999. J Vet Med Sci 2001; 63 1027–1029](#)
- 27 [156. 中江太治:緑膿菌の異物・抗生物質排出トランスポーターの機能とそれを支える構造.](#)
28 [生化学 2007;79 550-556](#)
- 29 [157. 金沢 裕, 倉又利夫: *Yersinia enterocolitica* および *Yersinia pseudotuberculosis* の](#)
30 [化学療法剤感受性に関する検討 Jpn J Antibiotics 1976; XXIX-4 366-376](#)
- 31 [158. Guillard T, Lebreil A L, Hansen L H, Kisserli A, Berger S, Lozniewski A et al.:](#)
32 [Discrimination between native and Tn6010-associated *oqxAB* in *Klebsiella* spp.,](#)
33 [Raoultella spp., and other *Enterobacteriaceae* by using a two-step strategy.](#)
34 [Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 5838-40](#)
- 35 [159. Hong Y P, Wang Y W, Chen B H, Song H Y, Chiou C S, and Chen Y T: RamAp Is an](#)
36 [Efflux Pump Regulator Carried by an IncHI2 Plasmid. Antimicrob Agents](#)
37 [Chemother 2022; 66: e0115221](#)
- 38 [160. Lv L, Wan M, Wang C, Gao X, Yang Q, Partridge S R et al.: Emergence of a Plasmid-](#)
39 [Encoded Resistance-Nodulation-Division Efflux Pump Conferring Resistance to](#)
40 [Multiple Drugs, Including Tigecycline, in *Klebsiella pneumoniae*. mBio 2020; 11](#)

- 1 [161. Hirabayashi A, Yano H, Yahara K, Aoki S, Sugawara Y, Kajihara T et al.:
2 Emergence of the mobile RND-type efflux pump gene cluster *tmexCD1-toprJ1* in
3 *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in Japan. J Antimicrob Chemother 2025;
4 80: 192-99](#)
- 5 [162. Wang L, Lyu D, Zhang H, Yang B, Wei W, and Jiang H: Distribution of plasmid
6 mediated quinolone resistant genes in *Staphylococcus aureus* isolated from animals.
7 Chinese J Vet Sci 2014; 34: 606–12](#)
- 8 [163. Abdu A B and Mirabeau T Y: Prevalence of qnr genes among multidrug resistance
9 *Staphylococcus aureus* from clinical isolates. J Adv Med Med Res 2019; 30: 1-10](#)
- 10 [164. Hamza E N H and Fazaa S A: Molecular investigation of quinolone-resistant genes
11 among clinical *Staphylococcus aureus* isolates in Babylon hospitals. Medical
12 Journal of Babylon 2023; 20: 553-57](#)
- 13 [165. Zhang Y, Wang L, Zhou C, Lin Y, Liu S, Zeng W et al.: Unraveling Mechanisms and
14 Epidemic Characteristics of Nitrofurantoin Resistance in Uropathogenic
15 *Enterococcus faecium* Clinical Isolates. Infect Drug Resist 2021; 14: 1601-11](#)
- 16 [166. Ogawa Y, Nakano R, Kasahara K, Mizuno T, Hirai N, Nakano A et al.: Comparison
17 of the inoculum size effects of antibiotics on IMP-6 \$\beta\$ -lactamase-producing
18 *Enterobacteriaceae* co-harboring plasmid-mediated quinolone resistance genes.
19 PLoS One 2019; 14: e0225210](#)
- 20 [167. Sato T, Yokota S, Uchida I, Okubo T, Ishihara K, Fujii N et al.: A fluoroquinolone-
21 resistant *Escherichia coli* clinical isolate without quinolone resistance-determining
22 region mutations found in Japan. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 3964-5](#)
- 23 [168. Sato T, Yokota S, Uchida I, Okubo T, Usui M, Kusumoto M et al.: Fluoroquinolone
24 resistance mechanisms in an *Escherichia coli* isolate, HUE1, without quinolone
25 resistance-determining region mutations. Front Microbiol 2013; 4: 125](#)
- 26 [169. Munby M, Fujiki J, Aoki K, Kawaguchi C, Nakamura K, Nakamura T et al.: Whole-
27 Genome Sequence of Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* HUE1, Isolated in
28 Hokkaido, Japan. Microbiol Resour Announc 2020; 9](#)
- 29 [170. Yano H, Uemura M, Endo S, Kanamori H, Inomata S, Kakuta R et al.: Molecular
30 characteristics of extended-spectrum \$\beta\$ -lactamases in clinical isolates from
31 *Escherichia coli* at a Japanese tertiary hospital. PLoS One 2013; 8: e64359](#)
- 32 [171. Asakura H, Sakata J, Nakamura H, Yamamoto S, and Murakami S: Phylogenetic
33 Diversity and Antimicrobial Resistance of *Campylobacter coli* from Humans and
34 Animals in Japan. Microbes Environ 2019; 34: 146-54](#)
- 35 [172. He D, Liu L, Guo B, Wu S, Chen X, Wang J et al.: Chromosomal location of the
36 *fosA3* and *bla*\(CTX-M\) genes in *Proteus mirabilis* and clonal spread of *Escherichia*
37 *coli* ST117 carrying *fosA3*-positive IncHI2/ST3 or F2:A:B- plasmids in a chicken
38 farm. Int J Antimicrob Agents 2017; 49: 443-48](#)
- 39 [173. Yang Q E, Walsh T R, Liu B T, Zou M T, Deng H, Fang L X et al.: Complete Sequence
40 of the FII Plasmid p42-2, Carrying *bla*CTX-M-55, *oqxAB*, *fosA3*, and *floR* from](#)

- 1 [*Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 4336-8](#)
- 2 174. [Wang J, Zeng Z L, Huang X Y, Ma Z B, Guo Z W, Lv L C et al.: Evolution and](#)
- 3 [Comparative Genomics of F33:A-B Plasmids Carrying *bla*\(CTX-M-55\) or *bla*\(CTX-](#)
- 4 [M-65\) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Animals, Food](#)
- 5 [Products, and Humans in China. mSphere 2018; 3](#)
- 6 175. [Lupo A, Saras E, Madec J Y, and Haenni M: Emergence of blaCTX-M-55 associated](#)
- 7 [with *fosA*, *rmtB* and *mcr* gene variants in *Escherichia coli* from various animal](#)
- 8 [species in France. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 867-72](#)
- 9 176. [Hayer S S, Lim S, Hong S, Elnekave E, Johnson T, Rovira A et al.: Genetic](#)
- 10 [Determinants of Resistance to Extended-Spectrum Cephalosporin and](#)
- 11 [Fluoroquinolone in *Escherichia coli* Isolated from Diseased Pigs in the United](#)
- 12 [States. mSphere 2020; 5](#)
- 13 177. [Nakayama T, Jinnai M, Miyaji K, Saito M, Ohata N, Yamaguchi T et al.: High *qnrS*](#)
- 14 [retention of ESBL-producing and *mcr*-harbouring colistin-resistant *Escherichia coli*](#)
- 15 [in Vietnamese food products. J Microorg Control 2024; 29: 121-26](#)
- 16 178. [Hata M, Suzuki M, Matsumoto M, Takahashi M, Sato K, Ibe S et al.: Cloning of a](#)
- 17 [novel gene for quinolone resistance from a transferable plasmid in *Shigella flexneri*](#)
- 18 [2b. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 801-3](#)
- 19 179. [Wilson D L, Bell J A, Young V B, Wilder S R, Mansfield L S, and Linz J E: Variation](#)
- 20 [of the natural transformation frequency of *Campylobacter jejuni* in liquid shake](#)
- 21 [culture. Microbiology \(Reading\) 2003; 149: 3603-15](#)
- 22 180. [Kim J S, Carver D K, and Kathariou S: Natural transformation-mediated transfer](#)
- 23 [of erythromycin resistance in *Campylobacter coli* strains from turkeys and swine.](#)
- 24 [Appl Environ Microbiol 2006; 72: 1316-21](#)
- 25 181. [Yao H, Shen Z, Wang Y, Deng F, Liu D, Naren G et al.: Emergence of a Potent](#)
- 26 [Multidrug Efflux Pump Variant That Enhances *Campylobacter* Resistance to](#)
- 27 [Multiple Antibiotics. mBio 2016; 7](#)
- 28 182. [Dai L, Wu Z, Sahin O, Zhao S, Yu E W, and Zhang Q: Mutation-based mechanism](#)
- 29 [and evolution of the potent multidrug efflux pump RE-CmeABC in *Campylobacter*.](#)
- 30 [Proc Natl Acad Sci U S A 2024; 121: e2415823121](#)
- 31 183. [Cooper K K, Mourkas E, Schiaffino F, Parker C T, Pinedo Vasquez T N, Garcia](#)
- 32 [Bardales P F et al.: Sharing of cmeRABC alleles between *C. coli* and *C. jejuni*](#)
- 33 [associated with extensive drug resistance in *Campylobacter* isolates from infants](#)
- 34 [and poultry in the Peruvian Amazon. mBio 2025; 16: e0205424](#)
- 35 184. [Gharbi M, Tiss R, Chaouch M, Hamrouni S, and Maaroufi A: Emergence of](#)
- 36 [Plasmid-Mediated Quinolone Resistance \(PMQR\) Genes in *Campylobacter coli* in](#)
- 37 [Tunisia and Detection of New Sequence Type ST13450. Antibiotics \(Basel\) 2024; 13](#)
- 38 185. [Shigemura H, Sakatsume E, Sekizuka T, Yokoyama H, Hamada K, Etoh Y et al.:](#)
- 39 [Food Workers as a Reservoir of Extended-Spectrum-Cephalosporin-Resistant](#)
- 40 [*Salmonella* Strains in Japan. Appl Environ Microbiol 2020; 86](#)

- 1 [186. Ohata N, Noda M, Ohta K, Hatta M, and Nakayama T: Prevalence of streptomycin](#)
2 [and tetracycline resistance and increased transmissible third-generation](#)
3 [cephalosporin resistance in *Salmonella enterica* isolates derived from food handlers](#)
4 [in Japan from 2006 to 2021. J Appl Microbiol 2024; 135](#)
- 5 [187. Jiang H X, Song L, Liu J, Zhang X H, Ren Y N, Zhang W H et al.: Multiple](#)
6 [transmissible genes encoding fluoroquinolone and third-generation cephalosporin](#)
7 [resistance co-located in non-typhoidal *Salmonella* isolated from food-producing](#)
8 [animals in China. Int J Antimicrob Agents 2014; 43: 242-7](#)
- 9 [188. Zhang W H, Lin X Y, Xu L, Gu X X, Yang L, Li W et al.: CTX-M-27 Producing](#)
10 [Salmonella enterica Serotypes Typhimurium and Indiana Are Prevalent among](#)
11 [Food-Producing Animals in China. Front Microbiol 2016; 7: 436](#)
- 12 [189. Li L, Olsen R H, Song A, Xiao J, Wang C, Meng H et al.: First Report of a Foodborne](#)
13 [Salmonella enterica Serovar Gloucester \(4:i:l,w\) ST34 Strain Harboring bla \(CTX-](#)
14 [M-55\) and qnrS Genes Located in IS26-Mediated Composite Transposon. Front](#)
15 [Microbiol 2021; 12: 646101](#)
- 16 [190. Guo L, Zhang J, Xu C, Zhao Y, Ren T, Zhang B et al.: Molecular characterization of](#)
17 [fluoroquinolone resistance in Haemophilus parasuis isolated from pigs in South](#)
18 [China. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 539-42](#)
- 19 [191. Mugabi R, Silva A, Hu X, Gottschalk M, Aragon V, Macedo N R et al.: Molecular](#)
20 [characterization of Glaesserella parasuis strains circulating in North American](#)
21 [swine production systems. BMC Vet Res 2023; 19: 135](#)
- 22 [192. Lin J, Michel L O, and Zhang Q: CmeABC functions as a multidrug efflux system](#)
23 [in Campylobacter jejuni. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2124-31](#)
- 24 [193.](#)
- 25 [194. Blair J M, Bavro V N, Ricci V, Modi N, Cacciotto P, Kleinekathöfer U et al.: AcrB](#)
26 [drug-binding pocket substitution confers clinically relevant resistance and altered](#)
27 [substrate specificity. Proc Natl Acad Sci U S A 2015; 112: 3511-6](#)
- 28 [195. ワンヘルス動向調査報告書.2024](#)
29 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001447793.pdf>
- 30 [196. Hansen L H, Jensen L B, Sørensen H I, and Sørensen S J: Substrate specificity of](#)
31 [the OqxAB multidrug resistance pump in Escherichia coli and selected enteric](#)
32 [bacteria. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 145-7](#)
- 33 [197. 食品安全委員会.畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書.2007](#)
- 34 [198. ワンヘルス PF,](#)
35 <https://amr-onehealth-platform.jihs.go.jp/home>
- 36 [199. Ohishi T, Aoki K, Ishii Y, Usui M, Tamura Y, Kawanishi M et al.: Molecular](#)
37 [epidemiological analysis of human- and chicken-derived isolates of Campylobacter](#)
38 [jejuni in Japan using next-generation sequencing. J Infect Chemother 2017; 23:](#)
39 [165-72](#)
- 40 [200. Yamada K, Saito R, Muto S, Sasaki M, Murakami H, Aoki K et al.: Long-term](#)

- 1 [observation of antimicrobial susceptibility and molecular characterisation of](#)
2 [Campylobacter jejuni isolated in a Japanese general hospital 2000-2017. J Glob](#)
3 [Antimicrob Resist 2019; 18: 59-63](#)
- 4 [201. Morita D, Arai H, Isobe J, Maenishi E, Kumagai T, Maruyama F et al.: Whole-](#)
5 [Genome and Plasmid Comparative Analysis of Campylobacter jejuni from Human](#)
6 [Patients in Toyama, Japan, from 2015 to 2019. Microbiol Spectr 2023: e0265922](#)
- 7 [202. Ozawa M, Makita K, Tamura Y, and Asai T: Associations of antimicrobial use with](#)
8 [antimicrobial resistance in Campylobacter coli from grow-finish pigs in Japan. Prev](#)
9 [Vet Med 2012; 106: 295-300](#)
- 10 [203. Wang Y, Zhang M, Deng F, Shen Z, Wu C, Zhang J et al.: Emergence of multidrug-](#)
11 [resistant Campylobacter species isolates with a horizontally acquired rRNA](#)
12 [methylase. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 5405-12](#)
- 13 [204. Bolinger H and Kathariou S: The Current State of Macrolide Resistance in](#)
14 [Campylobacter spp.: Trends and Impacts of Resistance Mechanisms. Appl Environ](#)
15 [Microbiol 2017; 83](#)
- 16 [205. Liu D, Liu W, Lv Z, Xia J, Li X, Hao Y et al.: Emerging erm\(B\)-Mediated Macrolide](#)
17 [Resistance Associated with Novel Multidrug Resistance Genomic Islands in](#)
18 [Campylobacter. Antimicrob Agents Chemother 2019; 63](#)
- 19 [206. 川西路子, 小池良治, 比企基高, 佐々木貴正, 浅井鉄夫, 黒田 誠, 他. 平成 26 年度](#)
20 [食品安全確保推進研究事業「食品由来細菌の薬剤耐性サーベイランスの強化と国際対](#)
21 [応に関する研究」, 分担課題「家畜由来薬剤耐性菌のサーベイランスに関する研](#)
22 [究」.2015. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2014/144031/201426008A>](#)
23 [_upload/201426008A0008.pdf](#)
- 24 [207. Peirano G and Pitout J D: Molecular epidemiology of Escherichia coli producing](#)
25 [CTX-M beta-lactamases: the worldwide emergence of clone ST131 O25:H4. Int J](#)
26 [Antimicrob Agents 2010; 35: 316-21](#)
- 27 [208. Nicolas-Chanoine M H, Bertrand X, and Madec J Y: Escherichia coli ST131, an](#)
28 [intriguing clonal group. Clin Microbiol Rev 2014; 27: 543-74](#)
- 29 [209. Riley L W: Pandemic lineages of extraintestinal pathogenic Escherichia coli. Clin](#)
30 [Microbiol Infect 2014; 20: 380-90](#)
- 31 [210. Mathers A J, Peirano G, and Pitout J D: The role of epidemic resistance plasmids](#)
32 [and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant](#)
33 [Enterobacteriaceae. Clin Microbiol Rev 2015; 28: 565-91](#)
- 34 [211. Johnson T J, Danzeisen J L, Youmans B, Case K, Llop K, Munoz-Aguayo J et al.:](#)
35 [Separate F-Type Plasmids Have Shaped the Evolution of the H30 Subclone of](#)
36 [Escherichia coli Sequence Type 131. mSphere 2016; 1](#)
- 37 [212. Pitout J D D and Finn T J: The evolutionary puzzle of Escherichia coli ST131. Infect](#)
38 [Genet Evol 2020; 81: 104265](#)
- 39 [213. Matsumura Y, Pitout J D D, Peirano G, DeVinney R, Noguchi T, Yamamoto M et](#)
40 [al.: Rapid Identification of Different Escherichia coli Sequence Type 131 Clades.](#)

- 1 [Antimicrob Agents Chemother 2017; 61](#)
- 2 [214. Fukushima Y, Sato T, Tsukamoto N, Nakajima C, Suzuki Y, Takahashi S et al.:](#)
3 [Clonal/subclonal changes and accumulation of CTX-M-type \$\beta\$ -lactamase genes in](#)
4 [fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* ST131 and ST1193 strains isolated](#)
5 [during the past 12 years, Japan. J Glob Antimicrob Resist 2021; 27: 150-55](#)
- 6 [215. Platell J L, Johnson J R, Cobbold R N, and Trott D J: Multidrug-resistant](#)
7 [extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* of sequence type ST131 in animals and](#)
8 [foods. Vet Microbiol 2011; 153: 99-108](#)
- 9 [216. Ghodousi A, Bonura C, Di Carlo P, van Leeuwen W B, and Mammina C:](#)
10 [Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* sequence type 131 H30-R and H30-Rx](#)
11 [subclones in retail chicken meat, Italy. Int J Food Microbiol 2016; 228: 10-3](#)
- 12 [217. Liu C M, Stegger M, Aziz M, Johnson T J, Waits K, Nordstrom L et al.: *Escherichia*](#)
13 [coli ST131-H22 as a Foodborne Uropathogen. mBio 2018; 9](#)
- 14 [218. Reid C J, McKinnon J, and Djordjevic S P: Clonal ST131-H22 *Escherichia coli*](#)
15 [strains from a healthy pig and a human urinary tract infection carry highly similar](#)
16 [resistance and virulence plasmids. Microb Genom 2019; 5](#)
- 17 [219. Kawamura K, Goto K, Nakane K, and Arakawa Y: Molecular epidemiology of](#)
18 [extended-spectrum \$\beta\$ -lactamases and *Escherichia coli* isolated from retail foods](#)
19 [including chicken meat in Japan. Foodborne Pathog Dis 2014; 11: 104-10](#)
- 20 [220. 木口 陽介, 小嶋 暢, 遠藤 千春, 齋藤 友佳, 楠本 正博: ブロイラーから分離された](#)
21 [大腸菌の \$\beta\$ ラクタマーゼ産生性及び分子疫学的性状に関する研究. 日本獣医師会雑誌](#)
22 [2014; 67: 739-46](#)
- 23 [221. Kawamura K, Nagano N, Suzuki M, Wachino J I, Kimura K, and Arakawa Y:](#)
24 [ESBL-producing *Escherichia coli* and Its Rapid Rise among Healthy People. Food](#)
25 [Saf \(Tokyo\) 2017; 5: 122-50](#)
- 26 [222. Arai N, Sekizuka T, Tamamura Y, Tanaka K, Barco L, Izumiya H et al.:](#)
27 [Phylogenetic Characterization of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium and](#)
28 [Its Monophasic Variant Isolated from Food Animals in Japan Revealed](#)
29 [Replacement of Major Epidemic Clones in the Last 4 Decades. J Clin Microbiol](#)
30 [2018; 56](#)
- 31 [223. Ohata N, Noda M, Ohta K, Hatta M, and Nakayama T: Prevalence of streptomycin](#)
32 [and tetracycline resistance and increased transmissible third-generation](#)
33 [cephalosporin resistance in *Salmonella enterica* isolates derived from food handlers](#)
34 [in Japan from 2006 to 2021. J Appl Microbiol 2024; 135](#)
- 35 [224. Hawkey J, Le Hello S, Doublet B, Granier S A, Hendriksen R S, Fricke W F et al.:](#)
36 [Global phylogenomics of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype](#)
37 [Kentucky ST198. Microb Genom 2019; 5](#)
- 38 [225. Jiang Y, Wang Z Y, Li Q C, Lu M J, Wu H, Mei C Y et al.: Characterization of](#)
39 [Extensively Drug-Resistant *Salmonella enterica* Serovar Kentucky Sequence Type](#)
40 [198 Isolates from Chicken Meat Products in Xuancheng, China. Microbiol Spectr](#)

- 1 [2023; 11: e0321922](#)
- 2 [226. Elnekave E, Hong S L, Lim S, Hayer S S, Boxrud D, Taylor A J et al.: Circulation](#)
3 [of Plasmids Harboring Resistance Genes to Quinolones and/or Extended-Spectrum](#)
4 [Cephalosporins in Multiple *Salmonella enterica* Serotypes from Swine in the](#)
5 [United States. Antimicrob Agents Chemother 2019; 63](#)
- 6 [227. 仲西寿男, 丸山務監修: 食品由来感染症と食品微生物. 中央法規出版. 2009](#)
- 7 [228. 久恒順三, 達川伸行, 佐藤祐介, 加藤文紀, 鹿山鎮男, 菅井基行. 黄色ブドウ球菌. 感](#)
8 [染症内科 2013. 1: 275-85.](#)
- 9 [229. 国立健康危機管理健康機構 国立感染症研究所: ブドウ球菌食中毒.](#)
10 <https://id-info.jihs.go.jp/diseases/ha/aureus/010/aureus.html>
- 11 [230. 食品安全委員会: ファクトシート ブドウ球菌食中毒](#)
- 12 [231. 厚生労働省: 抗微生物薬適正使用の手引き 2025](#)
13 <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001506315.pdf>
- 14 [232. 日本化学療法学会, 日本感染症学会: MRSA 感染症の治療ガイドライン—改訂版—](#)
15 [2019](#)
- 16 [233. Ahmed AM, Ishida Y Shimamoto T: Molecular characterization of antimicrobial](#)
17 [resistance in *Salmonella* isolated from animals in Japan. J Appl Microbiol 2009;106](#)
18 [402–409](#)
- 19 [234. Guernier-Cambert V, Trachsel J, Maki J, Qi J, Sylte M J, Hanafy Z et al.: Natural](#)
20 [Horizontal Gene Transfer of Antimicrobial Resistance Genes in *Campylobacter* spp.](#)
21 [From Turkeys and Swine. Front Microbiol 2021; 12: 732969](#)
- 22 [235. 農林水産省. 食中毒をおこす細菌・ウイルス・寄生虫図鑑](#)
23 [https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/foodpoisoning/f_encyclopedia/salmonella.h](https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/foodpoisoning/f_encyclopedia/salmonella.html)
24 [tml](#)
- 25 [236. 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書. 2015](#)
- 26 [237. 安藤陽子, 小野一晃, 辻りえ, 増谷寿彦, 藤原由紀子, 倉園貴至, 他. 市販鶏肉のサル](#)
27 [モネラ汚染調査と *Salmonella Infantis* の PFGE 法による解析. 日本食品微生物学会](#)
28 [雑誌 Jpn. J. Food Microbiol., 20 \(3\), 123-127, 2003](#)
- 29 [238. 永田暁洋・山崎史子・石畝 史・望月典郎. 福井県の市販鶏肉から分離されたサルモネ](#)
30 [ラおよびカンピロバクター \(2007~2010\) . 福井県衛生環境研究センター年報第9巻](#)
31 [\(2010\) .](#)
- 32 [239. Ichiro Furukawa, Tomoe Ishihara¹, Hiroshi Teranishi², Shioko Saito³, Jun](#)
33 [Yatsuyanagi⁴, Eriko Wada⁴,他. Prevalence and Characteristics of *Salmonella* and](#)
34 [Campylobacter in Retail Poultry Meat in Japan. Jpn. J. Infect. Dis., 70, 239-247,](#)
35 [2017](#)
- 36 [240. 下島優香子, 西野由香里, 福井理恵, 黒田寿美代, 鈴木淳, 貞升健志. 東京都内に流](#)
37 [通する食肉から分離されたサルモネラの血清型および薬剤耐性. 食衛誌 Vol. 61, No.](#)
38 [6](#)
- 39 [241. Li X Z, Plésiat P, and Nikaido H: The challenge of efflux-mediated antibiotic](#)
40 [resistance in Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Rev 2015; 28: 337-418](#)

- 1 [242. 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](https://id-info.jihs.go.jp/diseases/sa/salmonella/010/salmonella.html)
2 <https://id-info.jihs.go.jp/diseases/sa/salmonella/010/salmonella.html>
- 3 [243. Justice O, Odoi, Sayo Takayanagi, Michiyo Sugiyama, Masaru Usui, Yutaka](#)
4 [Tamura, Tetsuo Asai. Prevalence of Colistin-Resistant Bacteria among Retail](#)
5 [Meats in Japan. Food Safety 2021; Vol. 9, No. 2, 48–5.](#)
- 6 [244. Anas M, Lone S A, Malik A, and Ahmad J: Antimicrobial Resistance and Public](#)
7 [Health Risks Associated with Staphylococci Isolated from Raw and Processed Meat](#)
8 [Products. Foodborne Pathog Dis 2025; 22: 39-50](#)
- 9 [245. Okade H, Nakagawa S, Sakagami T, Hisada H, Nomura N, Mitsuyama J et al.:](#)
10 [Characterization of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in](#)
11 [Klebsiella pneumoniae and Escherichia coli from Tokai, Japan. J Infect Chemother](#)
12 [2014; 20: 778-83](#)
- 13 [246. 食 品 安 全 委 員 会 . 食 中 毒 予 防 の ポ イ ン ト](#)
14 https://www.fsc.go.jp/sonota/e1_campylo_chudoku_20160205.html
- 15 [247. Weigel LM, Anderson G J, Facklam RR, and Tenover FC. Genetic analyses](#)
16 [of mutations contributing to fluoroquinolone resistance in clinical isolates of](#)
17 [Streptococcus pneumoniae. J Antimicrob Chemother 2001. 45 ;3517-23.](#)
- 18 [248. 米国感染症学会ガイドライン. 2017](#)
19 <https://academic.oup.com/cid/article/65/12/e45/4557073?login=true>
- 20 [249. Martina Bielaszewska, Evgeny A. Idelevich, Wenlan Zhang, Andreas Bauwens,](#)
21 [Frieder Schaumburg, Alexander Mellmann, et al. Effects of Antibiotics on Shiga](#)
22 [Toxin 2 Production and Bacteriophage Induction by Epidemic Escherichia coli](#)
23 [O104:H4 Strain. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012. 56 ; 3277–3282.](#)
- 24 [250. 五十嵐 隆. 溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン. 東京医学社.2014.](#)
- 25 [251. Yersinia Infection. U.S. Centers for Disease Control and prevention. 2024.](#)
26 <https://www.cdc.gov/yersinia/about/index.html>