資料２

薬剤耐性菌評価書

（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（第 62 回）は、Ⅵ. 食品健康影響評価の 2.（1）発生評価ハザードの出現の途中までご審議いただきました。今回は、前回の宿題返し等（p16，96，98，130，131，137，144，145，150）と、Ⅵ. 食品健康影響評価（p157 以降、リスクの推定まで）をお願いします。Ⅵ. 食品健康影響評価については、前回やその審議以降にいただいたご意見、事務局での追加検討により全体を修正しました。Ⅶ. その他の考察については次回以降 WG での審議を予定しております。
- 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。また、「Ⅵ. 食品健康影響評価」の手前までは、前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。なお、読みやすさ向上のため、修辞上の修正（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いております。
- 評価書案中、「オキソリン酸」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８年（２０２６年）１１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＞ 5
＜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＞ 5
要　約 7
Ⅰ．評価の経緯及び範囲等 8
　１．はじめに 8
　２．経緯 8
　（１）評価要請のあった動物用医薬品 8
　（２）評価の範囲 8
Ⅱ．ハザードの特定に関する知見 9
　１．評価対象成分の名称、化学構造等 9
　（１）名称、化学構造等 9
　（２）評価対象成分の系統 9
　（３）使用方法、規制等 11
　（４）使用状況 12
　２．オキソリン酸の海外における評価状況等 15
　（１）世界保健機関（WHO） 15
　（２）米国 16
　（３）欧州 16
　（４）豪州 17
　３．対象家畜におけるオキソリン酸の薬物動態 17
　４．抗菌活性 19
　（１）抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ 19
　（２）抗菌スペクトル 20
　（３）対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布 22
　（４）指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布 29
　５．薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について 42
　（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 42
　（２）オキソ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
　（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 58
　７．ハザードの特定に係る検討 60

（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 60
（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」のいずれかとなった細菌 61
（３）耐性遺伝子の伝達の検討 63
（４）交差耐性及び共耐性の検討 64
８．ハザードの特定 65
Ⅲ．発生評価に関する知見 66
１．　畜産現場におけるキノロン系合成抗菌剤耐性の状況 66
（１）　畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況 66
（２）　ハザードの出現 70
（３）家畜分野における NA 耐性に関するその他の知見 71
２．ハザードの耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報 76
（１）サルモネラ、大腸菌及びカンピロバクターにおけるキノロン耐性機序及びその遺伝学的情報 76
（２）薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性 81
（３）ハザードが交差耐性又は共耐性を示す可能性がある医療上重要な人用抗菌性物質に対する耐性菌が評価対象抗菌性物質の使用により選択される可能性に関する情報 84
（４）使用量 93
Ⅳ．ばく露評価に関する知見 93
１．牛、豚及び鶏由来食品の消費量 93
２．ハザードの生物学的特性 94
（１）抵抗性、生残性及び増殖性並びに生体外における生存能力及び分布状況 94
（２）人の腸内細菌叢として定着する可能性 97
（３）人の常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性 100
３．農場から出荷された家畜が~~及び~~畜産食品に加工され~~が農場から出荷され~~人に摂取されるまでの経路及びハザードを含む細菌に対するリスク管理措置 101
４．牛、豚及び鶏由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況 103
（１）牛、豚及び鶏由来食品がハザードに汚染される可能性 103
（２）ハザードによる牛、豚及び鶏由来食品の汚染状況 103
Ⅴ．影響評価に関する知見 129
１．　ハザードのばく露に起因して生じる可能性のある人の疾病に関する情報 129
（１）サルモネラ感染症 129
（２）EHEC 等の下痢原性大腸菌による~~下痢原性大腸菌~~感染症 131
（３）ExPEC 感染症 133
（４）カンピロバクター感染症 136
２．関連人用抗菌性物質による当該疾病の治療に関する情報 138
（１）サルモネラ 139
（２）大腸菌 144

（３）カンピロバクター 149
Ⅵ. 食品健康影響評価 157
Ⅶ. その他の考察 176
＜別紙　検査値等略称＞ 180
<参照> 181

＜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
2025 年	12 月	22 日	第 60 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2026 年	3 月	11 日	第 61 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2026 年	6 月	22 日	第 62 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2026 年	11 月	4 日	第 65 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

（2026 年 1 月 7 日から）

祖父江友孝（委員長）
浅野　哲　（委員長代理　第一順位）
頭金　正博（委員長代理　第二順位）
春日　文子（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＞

（2025 年 9 月 30 日まで）

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

*：2023 年 11 月 8 日から
**：2024 年 4 月 1 日から

（2025 年 10 月 1 日から）

秋庭　正人（座長代理*）
上原　由紀
臼井　優
岡村　雅史
工藤　なをみ**
小西　典子
佐々木一昭***
富田　治芳（座長*）
中村　寛海
早川佳代子
早山　陽子
蒔田　浩平
山岸　拓也

*：2025 年 12 月 22 日から
**：2026 年 4 月 1 日から
***：2026 年 3 月 31 日まで

＜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簿＞
池　　康嘉（一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授）

＜第 60 回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞
浅井　鉄夫（岐阜大学大学院連合獣医学研究科教授）
~~菅井　基行（国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所薬剤耐性研究センター長）~~
＜第 61 回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞
浅井　鉄夫（岐阜大学大学院連合獣医学研究科教授）
菅井　基行（国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所薬剤耐性研究センター長）
＜第 62 回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞
浅井　鉄夫（岐阜大学大学院連合獣医学研究科教授）
菅井　基行（国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所薬剤耐性研究センター主任研究員）
＜第 65 回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿＞
浅井　鉄夫（岐阜大学大学院連合獣医学研究科教授）
菅井　基行（国立健康危機管理研究機構国立感染症研究所薬剤耐性研究センター主任研究員）

1　**要　約**

2　　[ワーキング終了後作成]

Ⅰ．評価の経緯及び範囲等

１．はじめに

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 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_評価指針]

２．経緯

（１）評価要請のあった動物用医薬品

農林水産省から、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第 14 条第 1 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。

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あり、オキソリン酸（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]

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症、あゆ[1]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造販売承認されている。

（２）評価の範囲

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。

---

[1] 承認内容に基づき記載。木村（2025）によると、あゆはキュウリウオ目に分類されている。（本村浩之．日本産魚類全種目録．これまでに記録された日本産魚類全種の現在の標準和名と学名．Online ver. 35, 2025. https://www.museum.kagoshima-u.ac.jp/staff/motomura/jaf.html）

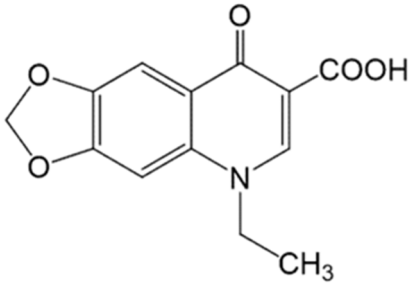
Ⅱ．ハザードの特定に関する知見

１．評価対象成分の名称、化学構造等

（１）名称、化学構造等

オキソリン酸はオキソリニック酸（英名：Oxolinic acid）が正式名であるが、オキ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ソリン酸（OA）と表記している。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、化学構造等を表 1 に示した。（参照 2）[農水省報告書]

表 1　OA の概要

一般名	和名：オキソリニック酸 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	

（２）評価対象成分の系統

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_動物用医薬品データベース]

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		
ナリジクス酸 （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		

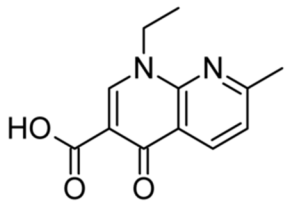
① 評価対象成分の系統

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] 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_動物用医薬品データベース]

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	$C_{12}H_{12}N_2O_3$
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_Frontires in Microbiology]

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 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

服する成果を示した。

② 関連する系統

~~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] 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主流となっている。~~（参照 2、3）[農水省報告書][動薬研_動物用医薬品データベース]~~ なお、フルオロキ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いる。

（3）使用方法、規制等

①動物用医薬品の使用方法、規制等

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

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			○			○			

(1)豚のパスツレラ性肺炎予防~~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。

牛：50 日齢以下、豚：30 日齢以下、鶏：産卵鶏を除く。

(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（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 当たり本剤 0.05～0.2 g（OA として 5～20 mg）を 1～2 週間投薬、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。

(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）~~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く）と記載がある。

抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、医薬品医療機器等法に基づき要指示医薬品に指定されており、獣医師等の処方せん又は指示を受けた者以外には販売してはならないとされている。また、獣医師法により獣医師が要指示医薬品を投与したり、指示書を発行したりする際には自ら診察を行わなければならないとされており、それらの動物用医薬品の使用には必ず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]

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「使用上の注意」は以下のとおりである。(参照 2)[農水省報告書]

・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。
・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。
・本剤は定められた用法･用量を厳守すること。
・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、週余にわたる連続投与はおこなわないこと。
・本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

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、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]

（4）使用状況

①オキソリン酸の販売量

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_販売高年報]

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	1,280.8	92.2	16.7	3.8	9.0	62.7	0.0	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 蜜蜂、水産動物、イヌ・ネコ等を含む。

※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。

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（淡水）	水産用（海水）	観賞魚	
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）	129.4	1002.9	56.4	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	

	その他	11.9	44.2	0.0	785,532
	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	1208.2	0.0	717,590
	その他	14.4	0.0	47.2	
	合計	100.0	1,208.2	47.2	

※1 蜜蜂、水産動物、イヌ・ネコ等を含む。

※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。

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、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

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。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（2.3～14.8%）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。

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、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 0.2～10%程度にとどまっている。（参照 7） [動薬研_販売高年報]

②オキソリン酸の販売開始時期

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る。（参照 2） [農水省報告書]

２．オキソリン酸の海外における評価状況等

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、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。一方で、海外においては、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を合わせて「Quinolones」として評価している場合があるため注意が必要である。

（１）世界保健機関（WHO）

WHO の重要度ランク第７版（Guidance for national strategic planning (NSP)）では、OA を含むキノロン系合成抗菌剤薬はフルオロキノロン系合成抗菌剤と合わせて「HPCIA（ Highest Priority Critically Important Antimicrobials：最優先・極めて重要な抗菌薬）」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） [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ルリスト（EML）[2]に含まれており、AWaRe[3]分類においては「Watch」~~又は「Reserve」~~

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

[3] 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

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ラ属菌の耐性菌の伝播が確認されている。

（２）米国

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。（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]使用承認の取り消しは、家禽のみで、牛の呼吸器疾患の~~に~~治療と制御~~管理予防~~にダノフロキサシン、牛及び豚の呼吸器疾患の治療と制御~~管理予防、豚の呼吸器疾患の治療と予防~~にエンロフロサキシンが条件付きで承認されている。（参照 116)[FDA_ Extralabel Use and Antimicrobials]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ない。（参照 117） [FDA_Animal Drugs]

（３）欧州

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（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]

また、EMA は、家畜に対する（フルオロ）キノロン系抗菌性物質の使用が、薬剤耐性の発生並びに人及び動物の健康に与える影響について 2006 年に声明を出している。その中で、最初の旧世代キノロン（~~オキソリン酸~~ OA 早山専門委員及びフルメキン）は 1980 年代初頭に食用動物への使用が承認され、一方で最初のフルオロキノロン（ERFX）は 1980 年代後半から 1990 年代初頭にかけて承認されたこと、更に食用動物の治療へのフルオロキノロン導入後に食用動物又は人由来のカンピロバクター

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 で臨床上の使用を推奨していない抗菌薬。）の４つに分類している。

においてフルオロキノロン耐性が、また、サルモネラにおいて NA 耐性が増加したとする論文報告に言及している。結論においては、「人及び動物に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の使用に関しては、リスク管理の介入が必要である」としている。（参照 X）[EMA_2006 p4, p8]

【事務局】
「VI. 食品健康影響評価」において、EMA の（フルオロ）キノロンに係る声明（2006 年）を参照資料として追加する形で修正案を準備しました。これに伴い本項目も記載整備しましたので、青字のとおり追記して問題ないかご確認をお願いします。

（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~~いるが~~、OA 及び NA 共に現在使用されていない~~ことからも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ソリン酸の薬物動態

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}（μg/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　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　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

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_オキソリニック酸第５版]

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、膵臓、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_オキソリニック酸第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、

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 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、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）（参照 17）[WILLIAM A._1964_JOURNAL OF BACTERIOLOGY] [平井_2005_日本化学療法学会]

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 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]

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 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（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）L.Ferrero_1994_Molecular Microbiology] [Drlica_1997_ASM]このように、OA を含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]、DNA 複製の阻害を通じて細菌の死滅を引き起こす。

（2）抗菌スペクトル

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、100）[Roland.S_1968_Journal of Bacteriology][農薬抄録_2012_住友化学][Cook_1966_JoBacter]OA 及び OA と同系統の NA の抗菌スペクトルを表 10 及び表 11 に記載する。（参照 2、119～126）[農水省報告書][Olateju_2021_Front. Microbiol][Rella_1982_AAC][Ito_1980_AAC][Griggs-1996-AAC][Hakanen_2002_JCM][Kwon_2006_AAC][Environment Canada Health Canada_2013][Gaurav_2021_Communications Biology]

表 10　参照株に対する OA の MIC 値

菌種	株名	MIC 値（μg/mL）
グラム陽性菌		

Bacillus cereus var. *mycoides*	ATCC 11778	3.13
Bacillus subtilis	ATCC 6633	0.39
Enterococcus faecalis	ATCC 29212	4-32
Staphylococcus aureus	ATCC 29213	0.25-2
Staphylococcus aureus	FDA209A （ATCC6538P）	6.25
Kocuria rhizophila（*Micrococcus luteus*）	ATCC 9341	>400
グラム陰性菌		
Escherichia coli	ATCC 25922	0.06-0.25
Pseudomonas aeruginosa	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 （μg/mL）
Bacillus subtilis	ATCC 6633	3.13
Bacillus cereus	ATCC 14579	6
Staphylococcus aureus	ATCC 29213	16-64
Staphylococcus aureus	NCTC6571	256
Staphylococcus aureus	E46	>100
Staphylococcus aureus	FAD 209P JC-1	>100
Staphylococcus aureus	Terajima	25
Streptococcus pyogenes	IID692	>100
Escherichia coli	ATCC 25922	2-4
Escherichia coli	NIHJ JC-2	6.25
Salmonella Typhi	901	6.25
Salmonella ParatyphiA	1015	0.78
Salmonella Typhimurium	IID971	6.25
Salmonella Typhimurium	NCTC74	2
Salmonella Schottmulleri	8006	0.78
Salmonella Enteritidis	G14	3.13
Pseudomonas aeruginosa	IF03445	>100
Pseudomonas aeruginosa	NCTC10490	25
Pseudomonas aeruginosa	IID1210	>100
Klebsiella aerogenes （*Enterobacter aerogenes*）	ATCC13048	3.13
Enterobacter cloacae	963	6.25
Campylobacter jejuni	RH 3583	4-8
Proteus vulgaris	OX-19	3.13

Proteus vulgaris	HX-19	1.56
Proteus morganii	IF03848	1.56
Proteus rettgeri	IF03850	1.56
Acinetobacter baumannii	AYE(ATCC BAA-1719)（多剤耐性株）	512
Serratia marcescens	IID60	6.25
Serratia marcescens	IAMI1184	6.25

（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、及びブロイラー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ツレラがある。

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（μg/mL）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）	耐性率（%）	参照文献
~~牛豚鶏~~	~~*Salmonella*~~	~~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	*Pasteurella multocida*	1982-1984 1986	病牛病豚健康豚	8（牛）~~68~~66（豚）	0.05-0.8	0.1	0.2	-	(参照 25)[高橋_1989_Chemotherapy]
牛	~~*Escherichia coli*~~	~~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]~~

	~~*Escherichia coli* (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]~~
	~~*Escherichia coli*~~	1982	病牛	93	-注1	-	-	48.4	(参照 75) [更科_1985_日獣雑誌]
	~~*Salmonella*~~	~~2001 - 2003~~	~~健康牛~~	~~25~~	~~≦ 0.125->512~~	~~-~~	~~-~~	~~16.0~~	~~(参照 30) [Ezaki_2004_JAC]~~
	~~*Salmonella*~~	1982	病牛	24	-注1	-	-	4.2	(参照 75) [更科_1985_日獣雑誌]
豚	~~*Escherichia coli*~~	~~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]~~
	~~*Escherichia coli* (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]~~
	~~*Escherichia coli*~~	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]
	~~*Escherichia coli*~~ (VTEC O13、VT2産生性菌)	1987	病豚	3	0	-	0	-	(参照 24) [泰_1997_日獣会誌]
	~~*Escherichia coli*~~	1997 - 2001	病豚（浮腫病）	57	0.2->100	50	>100	-	(参照 76) [Uemura_2003_Microbio.Immunol]

	~~*Salmonella*~~	~~2001-2003~~	~~健康豚~~	~~39~~	~~≦0.125->512~~	~~-~~	~~-~~	~~0.0~~	~~(参照 30) [Ezaki_2004_JAC]~~
鶏	~~*Escherichia coli*~~	1987	健康鶏	50	<0.19-1.56	0.39	1.56	-	(参照 78) [コーキン化学 1988]
	~~*Escherichia coli*~~	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~~	~~*Escherichia coli*~~	~~1999~~	~~健康鶏~~	~~304~~	~~12.5(BP)※~~	~~100~~	~~2541~~	~~13.5~~	~~(参照 73) [Kijima-Tanaka_2003_JAC]~~
	~~*Salmonella*~~	~~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~~	~~*Salmonella*~~	~~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~~

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（%）	参照文献
牛豚鶏	*Salmonella*	2001-2002	健康牛 健康豚 健康鶏	22（牛） 16（豚） 22（鶏）	2->512	4	16	9.8	(参照 127) [Esaki 2004_JAC]
	Salmonella	2002-2006	健康及び病畜	94	-	—	—	12.8	(参照 91) [Ahmed_2009 J Appl Microbiol]

牛豚 肉用鶏	*Salmonella*	1999	健康牛 健康豚 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_2021_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 Chemotherapy]
豚 肉用鶏 採卵鶏	*Salmonella*	1998-2015	健康豚 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 2012 Jpn.J Infect Dis]
	Escherichia coli (STEC O26)	2007-2008	健康牛	11	4(2)	4	4	0	（参照 131）[Sasaki 2012 Jpn.J Infect Dis]
	Escherichia coli (STEC)	1999-2001	健康牛	65	50(1)	3.13	3.13	0	(参照 74)[Kijima-Tanaka 2005 J Vet Med]

	Escherichia coli (STEC)	1996-2009	病牛	14	-	-	-	0	(参照132) [又吉 2010 日獣会誌]
	Escherichia coli (ETEC)	1996-2009	病牛	14	-	-	-	21.4	(参照132) [又吉 2010 日獣会誌]
	Escherichia coli (ESBL 産生)	2010-2011	健 康牛	5	-	-	-	40	(参照133) [麻生嶋 2012 日食微誌]
	Escherichia coli	2003	健 康牛	28	-	-	-	10.3	(参照134) [前原 2005 日獣会誌]
	Escherichia coli	2006-2008	健 康牛	27	-	-	-	19.0	(参照135) [亀山 2014 日獣雑誌]
	Escherichia coli	2014	健 康牛	10	-	-	-	0.0	(参照136) [中村 2016 日獣雑誌]
	Escherichia coli	1982	病牛	93	25[(3)]	-	-	51.6	(参照75)[更科 1985 日獣雑誌]
	Escherichia coli	2001-2004	病牛	57	64[(4)]	-	-	29.3	(参照137) [Harada_2005_JVMS]
	Salmonella	2001-2003	健 康牛	25	2-512	-	-	16	(参照 81) [Asai 2006 J Vet Med Sci]

	Salmonella Dublin	1976-1980	病牛	7	2-4	—	4	—	(参照 138) [Akiba_2007_JAC]
		1981-1985		8	2-4		4		
		1986-1990		39	2->512		512		
		1991-1995		68	128->512		512		
		1996-2000		33	4->512		512		
		2001-2005		13	256->512		512		
	Pasteurella multocida	1992-2007	健康牛、病牛	67	≦0.125-256	1	32	9	(参照 139)[小池 2009 日獣会誌]
豚	*Escherichia coli* (STEC)	1999-2001	健康豚	25	50(1)	3.13	12.5	0	(参照 74)[Kijima-Tanaka 2005 J Vet Med]
	Escherichia coli (STEC)	1997-2001	病豚	57	0.78->100	>100	>100	-	(参照 76)[Uemura 2003 Microbio.Immunol]
	Escherichia coli (ESBL 産生)	2010-2011	健康豚	3	-	-	-	66.7	(参照 133) [麻生嶋 2012 日食微誌]
	Escherichia coli (ESBL 産生)	2015-2016	健康豚	22	1->256	-	-	40.9	(参照 107) [Norizuki_2018 Jpn. J Infect Dis]

	Escherichia coli	1999	健康豚	358	50[(1)]	3.13	12.5	0.8	(参照74)[Kijima-Tanaka 2003 JAC]
	Escherichia coli	2001-2004	病豚	41	64[(4)]	-	-	34.7	（参照137）[Harada 2005 JVMS]
	Salmonella	1998-2015	健康豚	8	-	-	-	12.5	(参照130)[佐藤 2016 日獣会誌]
	Salmonella	2001-2003	健康豚	39	2-512	-	-	0	(参照81)[Asai 2006 J Vet Med Sci]
	Pasteurella multocida	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]
	Pasteurella multocida	1979	不明	45	1.6-6.3	6.3	6.3	-	(参照142)[Shimizu 1982 Jpn J Vet Sci]
鶏	*Escherichia coli*（ESBL 産生）	2010-2011	健康鶏	14	-	-	-	50	（参照133）[麻生嶋 2012 日食微誌]
	Salmonella	1997	健康鶏	36	-	-	-	27.8	（参照143）[高橋 2001 日獣会誌]
肉用鶏	*Escherichia coli*	1999	健康鶏	304	50[(1)]	3.13	>100	36.8	(参照73)[Kijima-

									Tanaka 2003 JAC]
	Salmonella	1998-2015	健 康 鶏	33	-	-	-	21.2	(参照 130) [佐藤 2016 日獣会誌]
	Salmonella	2001-2003	健 康 鶏	91	2-512	-	-	14.3	(参照 81) [Asai 2006 J Vet Med Sci]
	Salmonella Schwarzengrund	1999-2007	健 康 鶏	19	-	-	-	5.3	(参照 144) [Asai 2009 Jpn J Infect Dis]
採卵鶏	*Escherichia coli*	2012-2017	健 康 鶏	375	-	-	-	10.1	(参照 109) [Koyama 2020 Poult Sci]
	Salmonella	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 2006 J Vet Med Sci]

(1) BP 50 μg/mL は分離株集団から設定
(2) BP 32 μg/mL は動物医薬品検査所の値に準拠
(3) BP 25 μg/mL は分離株集団から設定
(4) BP 64 μg/mL は分離株集団から設定
(5) BP 12.5 μg/mL は分離株集団から設定

（4）指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

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。

これらのうち、腸球菌は OA に対し低度の自然耐性を示す。

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

OA は 2004 年以降、動物由来薬剤耐性菌モニタリング（JVARM[4]）の調査の対象薬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、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 及び耐性率を表 14 及び表 15 に示す。

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 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 [Kijima_2003_JAC]
豚			358	0.39	3.13	1.56	12.5	0.0	0.8	
肉用鶏			304	0.39	3.13	100	>100	13.5	36.8	
牛	大腸菌※1（STEC）	1999-2001	65	0.2	3.13	0.39	3.13	0.0	0.0	74 [Kijima-Tanaka_2005_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 [Ezaki_2004_JAC]
牛	サルモネラ※3	2000-	25	-	-	-	-	16.0	16.0	81 [Asai
豚			39	-	-	-	-	0.0	0.0	

[4] 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。

肉用鶏		2003	91	-	-	-	-	14.3	14.3	_2006_J Vet Med Sci]
採卵鶏			28	-	-	-	-	0.0	0.0	
牛豚鶏	*C. jejuni* ※4		283	0.39	3.13	100	100	10.2	10.2	
	C. coli ※4		157	1.56	12.5	>100	>100	24.2	24.2	
牛	*C. jejuni* ※4		77	-	-	-	-	13.0	13.0	
	C. coli ※4		3	-	-	-	-	33.3	33.3	
豚	*C. jejuni* ※4	1999 - 2000	4	-	-	-	-	25	25	31 [Ishihara_2004_JAA]
	C. coli ※4		145	-	-	-	-	23.4	23.4	
肉用鶏	*C. jejuni* ※4		125	-	-	-	-	12.8	12.8	
	C. coli ※4		4	-	-	-	-	25	25	
採卵鶏	*C. jejuni* ※4		77	-	-	-	-	2.6	2.6	
	C. coli ※4		5	-	-	-	-	40	40	

※1　耐性 BP は分離株集団から設定:OA　12.5 mg/L、NA　50 mg/L

※2　耐性 BP は分離株集団から設定:OA　2mg/L、NA　64 mg/L

※3　耐性 BP は分離株集団から設定:OA　2mg/L、NA　32 mg/L

※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中間値:OA　12.5mg/L、NA　50 mg/L

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 OA 及び NA の耐性率（畜種合計）

実施年	株数	耐性率（%）	参照文献

		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	

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中間値）
MIC 範囲：OA　≦0.125-16 μ g/mL、NA　2-512 μ g/mL

~~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。~~
~~[・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。~~
~~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。~~
~~・2005 年時点で、ナリジクス酸の販売量は 0 になっている。~~
~~・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験を実施した結果、互いに MIC の上昇がみられている。]~~

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 JVARM における対象薬剤には含まれていない。

一方、OA と交差耐性を示す NA は、2005 年時点で家畜向けの販売量は 0 になっているが、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、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 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、両薬剤に対する耐性率は類似傾向であると考えた。

[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る MIC の上昇が確認されている。

~~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] [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けるの状況については、例えば EFSA のワーキンググループにおいては、(1)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」（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 CPFX 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剤の一つとなっている。（参照 105, 146, 147）[EFSA, 2008] [CDC_NARMS][EFSA_2019]

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、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 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 0.2～10 % 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、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留意する必要がある。

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 のデータで OA に対する薬剤耐性傾向をみることとする。~~（参照 33、80)[JVARM][JVARM_2008-2011]

健康な家畜から分離した大腸菌~~については~~では、表 16 のとおり牛では NA 耐性率は~~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）では 27.1～48.8~~45.3~~%である。病畜から分離された大腸菌の NA 耐性率に~~お~~ついては、表 20 のとおり牛及び豚は 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、牛はほぼ横ばいであるが、豚と鶏では減少している。

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~~に 8.8%であったが、2014~~2021~~ 年~~でに~~は 66.7~~64.9~~%と年によって増減があるが高くなっている。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）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、2020～2022~~2021~~ 年は 49.4～54.9%である。

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%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 1.8～38.8~~73.7~~38.8%、豚で 5.0~~6.1~~～24.6~~52.2~~24.6%、鶏で 0~43.8~~64.3~~43.8%であった。

2016 年～2018 年に病畜から分離された *Pasteuella multocida* の NA 耐性率は、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、全て>128 mg/L であった。

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	採卵~~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	2.4~~2.3~~	9.1~~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	11.3~~31.2~~	36.7	-
2020	3.2	8.6	48.8	-
2021	1.9	9.8	37.2	-
2022	2.1	8.1	33.1	-

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中間値、2004 年以降は Clinical and Laboratory Standards Institute: CLSI）

－：記載なし

※：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

表 17　農場・と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚、肉用鶏及び採卵~~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	採卵~~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	37.1~~33.6~~	-	51.9~~48.1~~	-
2014	66.7~~50.8~~	-	36.8~~29.8~~	-
2015	42.7	-	27.8~~27.7~~	-
2016	46.9~~44.4~~	-	64.7~~57.4~~	-
2017	57.7~~48.5~~	-	46.3	-
2018	37.1~~31.4~~	-	34.0~~31.4~~	-
2019	60.5	-	37.1	-
2020	62.4~~62.7~~	-	32.7	-
2021	64.9	-	44.1	-
2022	57.4	-	34.0	-

－：記載なし

NI：分離菌株なし

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中間値、2004 年以降は CLSI)

※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

※2： 1 検体のみ分離

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

実施年度	耐性率（%）※			
	牛	豚	肉用鶏	採卵~~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	-	-

－：記載なし

NI：分離菌株なし

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中間値、2004 年以降は CLSI)

※：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

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

実施年度	耐性率（%）※			
	牛	豚	肉用鶏	採卵~~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	-

－：記載なし

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中間値、2004 年以降は CLSI)

※：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

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	49.5~~50.4~~	52.1~~48.8~~
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
2023	28.6	20.5	35.9

－：記載なし

耐性 BP：32 μg/mL (CLSI)

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
2023	33.3~~73.7~~	21.7~~52.2~~	14.3~~64.3~~

－：記載なし

耐性 BP：32 μg/mL (CLSI)

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 MIC（畜種合計）

実施年度	株数	MIC 範囲 (mg/L)	MIC_{50} (mg/L)	MIC_{90} (mg/L)
2010	137	8->128	128	128
2011	122	8->128	128	128
2012	112	8->128	128	128
2013	138	4->128	64	128

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）

畜種	実施年度	株数	MIC 範囲 (mg/L)	MIC_{50} (mg/L)	MIC_{90} (mg/L)
牛	2014	90	16->128	64	128
	2015	75	16->128	64	64
豚	2014	3	-(1)	-	-
	2015	2	-(2)	-	-
鶏	2014	13	32->128	64	>128
	2015	6	-(3)	-	-

(1)　MIC は 16->128mg/L

(2)　MIC は 64->128 mg/L

(3)　MIC は 32->128 mg/L

② JVARM 以外の国内情報

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] [Morioka_2005_JVMS] [Uemura_2003_Microbiol Immunol]

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 (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)	耐性率 (%)	参照文献
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_1991_鶏病研報]

※BP　>25μg/mL は分離株集団から設定

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 (μg/mL)	MIC_{50}	MIC_{90}	耐性率 (%)	参照文献
豚 鶏	*Yersinia enterocolitica*	-	-	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	*Campylobacter jejuni*	1979-1982	牛	29	<0.2-6.25	-	-	0	(参照 530) 伊藤_1984_感染症学雑誌]
	Campylobacter jejuni	2004	健康牛	37	-※	4	128	24.3	(参照 150) [Harada_2006_JVMS]
	Campylobacter jejuni	2010-2011	健康牛	90	2-256※	8	256	42.2	(参照 151) [Haruna_2013_JVMS]
	Campylobacter jejuni	2010-2011	健康牛	106	-	-	-	28.0	(参照 152) [Sasaki_2013_JVMS]
	Campylobacter jejuni	2021	健康牛	68	-	-	-	64.7	(参照 153)[Sasaki_2022_Animal Diseases]
	Campylobacter coli	2008-2014	健康牛	25	-	-	-	0.0	(参照 171)[Asakura_2019_Microbes Environ]
	Campylobacter coli	2010-2011	健康牛	9	16-128※	128	128	88.9	(参照 151) [Haruna_2013_JVMS]
	Campylobacter coli	2021	健康牛	26	-	-	-	88.5	(参照 153)[Sasaki_2022_Animal Diseases]
豚	*Campylobacter jejuni*	2004	健康豚	72	-※	8	128	27.8	(参照 150) [Harada_2006_JVMS]
	Campylobacter jejuni	2008-2014	健康豚	25	-	-	-	4.0	(参照 171)[Asakura_2019_Microbes Environ]

	Campylobacter coli	1979-1982	豚	54	<0.2-25	-	-	0	(参照 530)伊藤_1984_感染症学雑誌]
	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*	1979-1982	鶏	46	3.12-25	-	-	0	(参照 530)伊藤_1984_感染症学雑誌]
	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	

※ 32 μg/mL は分離株集団から設定

５．薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

（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

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。

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] 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 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 37、38）[Robicsek_2006_nature medicine] [Strahilevitz_2006_CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS]

~~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与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_CMR][Vinothkumar_2016_fmicb][Hooper_2015_PMC] [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与する主な耐性遺伝子

主な耐性遺伝子			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主な細菌
局在性	名称 ※括弧内は主な調節遺伝子	耐性機序		
染色体	*gyrA*	DNA ジャ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）	*Escherichia, Pseudomonas, Salmonella, Shigella, Acinetobacter, Klebsiella, Mycobacterium, Campylobacter, Neisseria, Helicobacter, Coxialla, Staphylococcus, Enterococcus*
	gyrB		キノロン系（OA,NA） フルオロキノロン系（NFLX, ENX,CPFX,OFLX）	*Escherichia, Pseudomonas, Salmonella, Shigella, Acinetobacter, Klebsiella, Mycobacterium Campylobacter, Neisseria, Helicobacter, Coxialla, Staphylococcus, Enterococcus,*
	~~*nalB*~~		~~キノロン系（NA） フルオロキノロン系（NFLX,CPFX）~~	~~*E. coli, P. aeruginosa*~~
	~~*nalD*~~		~~キノロン系（NA）~~	~~*E. coli*~~
	parC		キノロン系（OA,NA） フルオロキノロン系（NFLX,ENX, CPFX,OFLX）	*Staphylococcus, Escherichia, Neisseria*
	parE		キノロン系（OA,NA） フルオロキノロン系（NFLX,ENX, CPFX,OFLX）	*Staphylococcus, Escherichia, Neisseria*
	~~*bmr*~~	~~膜透過性低下及び~~排	~~キノロン系（OA,NA） フルオロキノロン系~~	~~*Bacillus subtilis*~~

		出亢進	~~（TMFX, CPFX, NFLX）~~	
	~~*efxB*~~		~~フルオロキノロン系（CPFX）~~	~~*E. coli*~~
	cmeA、*cmeB*、*cmeC*（cmeR）		キノロン系（NA） フルオロキノロン系（CPFX）	*Campylobacter*
	~~*erp*~~		~~キノロン系（NA）~~	~~*E. coli*~~
	~~*etr*~~		~~キノロン系（NA）~~	~~*E. coli*~~
	~~*eya*~~		~~キノロン系（NA）~~	~~*E. coli*~~
	~~*flqB*~~		~~フルオロキノロン系（NFLX,ENX,CPFX, OFLX）~~	~~*S. aureus, E. coli*~~
	~~*ied*~~		~~キノロン系（NA）~~	~~*E. coli*~~
	~~*lfr*~~		~~フルオロキノロン系（OFLX, CPFX, NFLX）~~	~~*Mycobacterium smegmatis*~~
	acrAB-tolC（*marR*, *soxR* *rob*）		キノロン系（NA） フルオロキノロン系（NFLX,CPFX,ENX）	*Escherichia, Salmonella*
	mexAB-oprM（*mexR*）		キノロン系（NA） フルオロキノロン系（NFLX,CPFX）	*Pseudomonas*
	~~*nalD*~~		~~キノロン系（NA）~~	~~*P. aeruginosa*~~
	~~*nfxB*~~		~~キノロン系（NA）~~ ~~フルオロキノロン系（NFLX）~~	~~*E. coli, P. aeruginosa*~~
	~~*nfxC*~~		~~フルオロキノロン系（NFLX）~~	~~*E. coli, P. aeruginosa*~~
	~~*norA*~~	膜透過性低下	~~フルオロキノロン系（NFLX,ENX,CPFX, OFLX）~~	~~*S. aureus, E. coli, S. epidermidis*~~

	~~*norB*~~		~~キノロン系（NA）フルオロキノロン系（NFLX,CPFX,SPFX）~~	~~*S. aureus E. coli*~~
	~~*norC*~~		~~キノロン系（NA）フルオロキノロン系（NFLX,CPFX,SPFX）~~	~~*S. aureus E. coli*~~
	ompF（*soxR, marR*）		キノロン系（NA）フルオロキノロン系（NFLX）	*Escherichia,*
	~~*qqr*~~		~~フルオロキノロン系（OFLX, CPFX, NFLX）~~	~~*Proteus vulgaris*~~
	~~*purB*~~		~~キノロン系（NA）~~	~~*E. coli*~~
	~~*soxR*~~		~~フルオロキノロン系（ENX）~~	~~*E. coli*~~
挿入配列又はプラスミド	*oqxAB*	排出亢進	キノロン系（NA）フルオロキノロン系（CPFX,NFLX）	*Enterobacter, Enterococcus, Escherichia, Klebsiella, Morganella, Pseudomonas, Salmonella, Shigella*
プラスミド	*aac(6')-1b-cr*	アセチル化による不活化	フルオロキノロン系（CPFX,NFLX）	*Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Morganella, Pseudomonas, Salmonella, Shigella*
	qepA	排出亢進	フルオロキノロン系（CPFX,NFLX）	*Escherichia, Klebsiella, Salmonella*
	ramAp		キノロン系（NA）フルオロキノロン系（CPFX）	*Escherichia, Klebsiella, Salmonella*
	qnrA	DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV の保護（結合	キノロン系（NA）フルオロキノロン系（CPFX,レボフロキサシン（LVFX））	*Acinetobacter, Citorobacter, Enterobacter, Escherichia, Glaesserella, Klebsiella, Kluyvera, Proteus, Providencia, Pseudomonas, Salmonella, Shewanella, Stenotrophomonas Serratia, Shigella, Vibrio*
	qnrB		キノロン系（NA）フルオロキノロン系	*Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Glaesserella, Kluyvera, Klebsiella, Proteus,*

		阻害）	（OFLX,MFLX,NFLX）	*Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*
	qnrC		フルオロキノロン系（CPFX）	*Proteus*
	qnrD		フルオロキノロン系（CPFX）	*Escherichia*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Salmonella*
	qnrS		キノロン系（NA） フルオロキノロン系（CPFX）	*Aeromonas*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Morganella* *Proteus*, *Pseudoalteromonas*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*
	qnrVC		キノロン系（NA） フルオロキノロン系（CPFX,NFLX,OFLX）	*Aeromonas*, *Pseudomonas*, *Vibrio*

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: ノルフロキサシン　SPFX:スパルフロキサシン　TMFX: テマフロキサシン

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 59 kKDa 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 43 kKDa 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、CPFX 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 *g~~G~~yrA* 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(Asp426Asn)と 447 番目のリジン~~(Lys-447)~~がグルタミン酸に変わる変異(Lys477Glu)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。（参照 55）[Yoshida_1991_AAC]

b. トポイソメラーゼ IV（TopoIV）の変異

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 GgyrA が、ブドウ球菌などのグラム陽性菌では P~~p~~arC がキノロン系合成抗菌剤の最初の標的となるが、グラム陽性菌における P~~p~~arC については、肺炎球菌 ~~*Streptococcus pneumoniae*~~ や *Enterococcus faecalis* のように、キノロンの種類によって最初の標的が 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、84）[Webber M_2001_V.Reserch] [小澤_2009_動物抗菌会報] ~~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]~~

② 菌体内への膜透過性の変化

a. 薬剤の取り込み低下

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

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 の発現が低下することが知られている。（参照 145）[Nikaido_2003_Microbiol Mol Biol Rev] ~~*Escheriohia coli* K-12 株の研究では、*nfxB*、*norB*、*norC* などの変異株が、OmpF の発現低下や構造変化を伴い、NFLX や CPFX の取り込み量が有意に減少することが示されている。（参照 36、47）[Hirai_1986_AAC][HooperDC_1989_AAC]特に *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、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観察された。（参照 36）[Hirai_1986_AAC]~~

b. 薬剤排出系の活性化

~~排出ポンプによる排出機構（AcrAB-TolC、NorA 等）については、NorA は主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 はグラム陰性菌で広範な抗菌薬を排出する。（参照 52）[Queen's University_2000_AAC]~~ 多剤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 やカンピロバクターの CmeABC は、RND ファミリー型排出ポンプの一種で、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質とすることが知られており（参照 241）[Li_2015_Clin_Microbiol_Rev] （参照 192）[Lin_2002_Antimicrob_Agents Chemother]、染色体上の~~グラム陰性菌では、~~*a*AcrAB-~~*t*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、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 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* を保有する場合は CPFX に対する MIC が 2 μg/ml に到達し、*qnrS1* 及び *oqxAB* 保有菌では完全な耐性（4 μg/ml）に到達する。（参照 104）[Hooper_2015_PMC]

Pseudomonas aeruginosa では、多剤耐性の原因となる RND ファミリー型排出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）[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が上昇し、NA や CPFX 等に対する耐性が高まることが知られている。（参照 118）[Hooper_2016_Cold Spring Harbor Perspect Med]

~~*Pseudomonas aeruginosa* などの非腸内細菌では、*nfxB*、nalB などの変異により、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~~

~~ことが報告されている。(参照 52)[Queen’s University_2000_AAC]~~

海外の家畜・家禽由来カンピロバクター株ではキノロンやマクロライドを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）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株間での伝達が知られている。(参照 181) [Yao_2016_mBio] RE-*cmeABC* 保有株は 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 182) [Dai_2024_Proc Natl Acad Sci USA]、ペルーの鶏糞便由来 *Campylobacter* 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、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）[Cooper_2025_mBio]が、これまでのところ、国内における RE-CmeABC 検出報告はない。

③ プラスミド性耐性遺伝子の獲得

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 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る。（参照 38）[Strahilevitz_2006_CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS]さらに、*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、~~無置換ピペラジニル基の~~ NFLX や CPFX をアセチル化し不活化することが報告されている（参照 37、38）[Robicsek_2006_nature medicine][Strahilevitz_2006_CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS]。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）[Poirel_2012_Frontires in Microbiology] NA・OA にはその標的となる構造が存在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性に関与している~~。（参照 38）[Strahilevitz_2006_CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS]

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 OqxAB は、NA、CPFX、クロラムフェニコール、ニトロフラン系、消毒剤（第四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。（参照 40）[Li_2019_ARIC] （参照 196）[Hansen_2007_J Antimicrob Chemother] *qepA* は主に CPFX や NFLX に対して排出効果を示すが、NA や OA 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 Microbiology][Yamane_2007_AAC]~~プラスミド媒介性排出ポンプである QepA は、CPFX 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が報告されている。~~これは~~なお~~、OA や NA は、フルオロキノロン系合成抗菌剤がもつ 6 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

置換基を持たないため、分子全体が疎水性であるためである。（参照 85）[Poirel_2012_Frontires in Microbiology]

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。（参照 159）[Hong_2022_Antimicrob Agents Chemother]）また、最近、中国の健康鶏由来 *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）[Lv_2020_mBio]

~~この~~これら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 耐性に関与しており、大腸菌 ~~*E.coli*~~、*Enterococcus*、*K. pneumoniae*、*Salmonella* 等で検出~~確認~~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成抗菌剤である CPFX、LVFX に対する MIC を 30 倍程度（それぞれ 0.008 μg/mL 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 以下、16 μg/mL 以下である。)（参照 95、98）[Strahileviz_2009_CMR] [Jacoby-2014-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 μg/mL であり、CPFX に対する MIC は 1 μg/mL、LVFX では 1 μg/mL、NFLX では 2 μg/mL であった。（参照 57）[Asai_2010_Gut Pathogens]このように、*qnr* 遺伝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 に対する感受性も低下させる。

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

（2）オキソリン酸とキノロン系合成抗菌剤との交差耐性

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 に焦点を絞り記載する。

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

れている。（参照 39、82） [山岸_2001_大日本製薬株式会社創薬研究所][YAMAGISHI_1981_JB][Yamagishi_1981_JB]OA耐性大腸菌株はGyrAとGyrB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、OAの感受性を耐性化させたという報告もある。（参照 53）[GELLERT_1977_Biochemistry]

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 6 剤を各々添加した TSB ブイヨンで、4 菌種 6 株（*Klebsiella pneumoniae* 1 株、*Enterobacter aerogenes* 1 株、*Enterobacter cloacae* 2 株、*Pseudomonas aeruginosa* 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. 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、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、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. BARRY_1984_AAC]

（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

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、基本的な作用機序は共有されている。（参照 35、38）[Yoshida_1990_AAC][Strahilevitz_2006_CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS]

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→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 M_2001_V.Reserch] [小澤_2009_動物抗菌会報] グラム陽性菌である *Staphylococcus aureus* や肺炎球菌 ~~*Streptococcus pneumoniae*~~ では、まず *parC* に変異が生じ、続いて *gyrA* 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~~の耐性が成立することが示されている。（参照 247、29）[WEIGEL_2001_JAC][Yamada_2008_Br J Ophthalmol]グラム陰性菌である大腸菌においても、*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]

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

モネラ株（牛由来 *S.* Dublin）において、フルオロキノロン合成抗菌剤に対する感受性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、フルオロキノロン剤耐性を獲得する。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] [Zhang_2006_Microbes and Infection] [Han_2012_Fronteers in CIM] 人・食品（鶏肉）・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 195）[ワンヘルス動向調査_2024]

~~また、~~PMQR ~~（*qnrA, qnrB, qnrS、aac(6')-Ib-cr、qepA、oqxAB* 等）~~は、[Ⅱ．5.（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ベル耐性を与える。（参照 38）[Strahilevitz_2006_CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS]

~~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 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 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えないことを示唆している。（参照 84）[小澤_2009 動物抗菌会報]~~

（4）耐性遺伝子の伝達

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る低レベル耐性を与えるが、[Ⅱ．5．（1）]の表 26 のとおり ~~*oqxAB* については、~~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~~も~~、これらは伝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、伝達性プラスミドにより媒介されている。~~

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が示唆される。（参照 98）[Jacoby_2014_Microbiol Spectr]

qnr 遺伝子は多くの場合、IS*CR1*、IS*26* や IS*EcpI* 等の~~可動性遺伝因子（Mobile genetic element; MGE）~~を伴って、プラスミド、インテグロン、Integrative conjugative 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。*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*、*Klebsiella* 及び *Salmonella* で頻繁に検出される。また、検出頻度は低いが、*Pseudomonas aeruginosa* や *Acinetobacter baumanii*、*Stenotrophomonas 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*、*Enterococcus*、*Listeria* や *Clostridium* 等の染色体上に検出されるが、プラスミド性ではない。*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、

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）[Jacoby_2014_Microbiol Spectr]

oqxAB 遺伝子は大腸菌、*K. pneumoniae* やサルモネラのプラスミド上に IS*2625* を伴った Tn*6010* として局在するが、*K. pneumoniae* では染色体上にも IS*26* を伴わずに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認められることが多い。（参照 98、158）[Jacoby_2014_Microbiol Spectr] [Guillard_2015_Antimicrob Agents Chemother]

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 *ramA* 遺伝子（*ramAp*）は、キノロン耐性とともに、マクロライド、テトラサイクリ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）[Hong_2022_Antimicrob Agents Chemother] また、中国の健康鶏の糞便由来 *K. 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]、当該遺伝子群は 2019 年に国内で分離されたヒト臨床由来 *K. pneumoniae* 2 株の多剤耐性プラスミド上にトランスポゾン、IS、Strand-biased circularizing integrative element （SE）等の MGE を伴って検出されている。（参照 161）[Hirabayashi_2025_J Antimicrob Agents]

① グラム陽性菌

海外では、家畜、食肉及びヒト由来 *S. aureus* 及び *Staphylococcus* spp.で *qnr* 及び *oqxAB* の検出が報告されている。（参照 162～164、244）[Wang_2014_Chinese J Vet Sci] [Abdu_2019_J Adv Med Med Res] [Hamza_2023 Med J Babylon] [Anas_2025_Foodborne Pathog Dis]

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 IS*26* を伴って Tn*6010* 様のトランスポゾン構造を形成して、Tn*5*（*aph(3')-IIa* を含む）配列近傍に局在し、腸球菌間で接合伝達することが報告されている。（参照 89）[Yuan_2018_J Med Microbiol]また、中国の *E. faecium* 臨床由来での *oqxA* の検出が報告されている。（参照 165）[Zhang_2021_Infect Drug Resist]

② グラム陰性菌

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で *oqxAB*、*qnrS1*、*qnrS2*、*qnrS13* が検出され、*qnrS1* の接合伝達や *qnrS1-bla*$_{TEM}$*-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報告されている。（参照 94、108、109） [Ozaki_2017_Poult Sci] [Nishikawa_2019_Poult Sci][Koyama_2020_Poult Sci]また、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。（参照 107） [Norizuki_2018_Jpn J Infect Dis] 国内のヒト臨床由来大腸菌では第 3 世代セファ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

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-M-2 との共伝達が報告されている。（参照 140、166）[Ode_2009_Int J Antimicrob Agents] [Ogawa_2019_PLoS One]また、尿道カテーテル由来株で *oqxAB* 及び *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）[Sato_2011_Antimicrob Agents Chemother] [Sato_2013_Front Microbiol] [Munby_2020_Microbiol Resour Announc]耐性遺伝子の局在性は不明であるが、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*、*qnrB* や *qnrS* の検出が報告されている。（参照 170）[Yano_2013_PLoS One]（参照 245）[Okade_2014_J Infect Chemother]　2018 年に国内で分離された臨床由来大腸菌 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いる。（参照 159）[Hong_2022_Antimicrob Agents Chemother]

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*、*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ている。（参照 172～177）[He_2017_Int J Antimicrob Agents] [Yang_2016_ Antimicrob Agents Chemother] [Wang_2018_mSphere] [Lupo_2018_ J Antimicrob Chemother] [Hayer_2020_mSphere] [Nakayama_2024_J Microorg Control]

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 *qnrS1* と *bla*TEM-1 が検出されている。（参照 178）[Hata_2005_Antimicrob Agents Chemother]

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いる。（参照 179）[Wilson_2003_Microbiology]　（参照 180）[Kim 2006_Appl Environment Microbiol]最近のチュニジアでの調査報告によると、肉用鶏・採卵鶏・卵・農場環境等由来 *Campylobacter* spp.から局在部位は未確認であるが、*qnr* 等の PMQR 遺伝子が検出されている。（参照 184）[Gharbi_2024_Antibiotics]

サルモネラでは、国内の牛由来 *Salmonella* Typhimurium のプラスミド上に *qnrS1* が検出され（参照 57）[Asai_2010_Gut Pathog]、また *aac(6')-Ib-cr* と *bla*OXA-1 等の共存が確認されている。（参照 110）[Arai_2021_Front Microbiol]また、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 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確認され（参照 185）[Shigemura_2020_Appl Environ Microbiol]、同じく食品取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、*bla*CTX-M-14 と *qnrS1* はその上・下流域の IS*26* とともに伝達性 IncHI1 プラスミド上に局在することが報告されている。（参照 186）[Ohata_2024_J Appl Microbiol]

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多剤耐性領域に PMQR 遺伝子（*qnr*、*aac(6')-Ib-cr*、*oqxAB*）や ESBL 遺伝子（*bla*CTX-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。

（参照 187）[Jiang_2014_Int J Antimicrob Agents]（参照 188）[Zhang_2016_Front Microbiol]（参照 113）[Wang_2017_BMC Infect Dis]（参照 226）[Elnekave_2019_Antimicrob Agents Chemother]（参照 90）[Fang_2020_Antimicrob Agents Chemother]（参照 189）[Li_2021_Front Microbiol]

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

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）

（１）キノロン系及び他の系統の抗菌性物質との交差耐性

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 のみである~~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、動物用医薬品としてエンロフロキサシン（ERFX）、マルボフロキサシン（MBFX）、ダノフロキサシン、オルビフロキサシン、ジフロキサシン、NFLX、OFLX が使用されている。このうち、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。

また、人用抗菌剤として使用されている LVFX ~~レボフロキサシン~~は、OFLX の光学異性体であり、CPFX は動物用抗菌剤である ERFX ~~エンロフロキサシン~~の代謝物であり、いずれも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）、プルリフロキサシンなどがある。

~~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る。~~

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。

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。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。

（２）他の系統の抗菌性物質との共耐性

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を以下に示す。

~~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って生じる。~~

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）[Yuan_2018_J Med Microbiol] [Fang 2020_ Antimicrob Agents Chemother] [Wang_2017_BMC Infect Dis]また、*qnr* 遺伝子はしばしば ESBL 遺伝子と同じプラスミド上に存在し、同時に第 3 世代セファロスポリン耐性を持つ事例が各国で報告されている。~~*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い。~~（参照 63 、 64 、 109 、 175 ） [Juraschek_2022_ BMC Genomic] [Kilani_2005_Fronteers in CIM] [Koyama_2020 Poult Sci] [Lupo_2018_ J Antimicrob Chemother]

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 *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 *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 遺伝子の変異によるものである。(参照 150) [Harada_2006_J Vet Med Sci]（参照 199) [Ohishi_2017_J Infect Chemother]（参照 171）[Asakura_2019_Microbes Environ]（参照 200）[Yamada_2019_J Golb Antimicrob Resist]（参照 153）[Sasaki_2022_Animal Dis]（参照 201） [Morita_2023_Microbiol Spectr] 国内の肥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ランド(MDR~~D~~R~~D~~RGI)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、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）[Wang_2014_Antimicrob Agents Chemother]（参照 204）[Bolinger_2017_Appl Environ Microbiol]（参照 205）[Liu_2019_Antimicrob Agents Chemother]また、国内の健康豚由来 EM 耐性 *Campylobacter coli* 69 株中 2 株で MDRGI 以外の染色体上の領域に *ermB* 遺伝子を保有する株が見つかっている。(参照 206）[川西_2015_厚労科研] 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）[Yao_2016_mBio]（参照 182）[Dai_2024_Proc Natl Acad Sci USA]、これまでのところ、国内での検出報告はない~~。

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 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 が世界各地に拡散している。（参照 207）[Peirano_2010_Int J Antimicrob Agents]（参照 208）[Nicolas-Chanoine_2014_Clin Microbio Rev]（参照 209）[Riley_2014_Clin Microbiol Infect]（参照 210）[Mathers_2015_Clin Microbiol Rev]（参照 211）[Johnson_2016_mSphere]（参照 212）[Pitout_2020_Infect Genet Evol] 国内に分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*$_{CTX-M-14}$ を保有する C1/H30-R や *bla*$_{CTX-M-27}$ を保有する C1-M27 が多い。（参照 213）[Matsumura_2017_Antimicrob Agents Chemother]（参照 214）[Fukushima_2021_J Glob Antimicrob Resist] 海外では家畜・家禽や食肉からの ST131 の分離報告も認められ（参照 215）[Platell_2011_Vet Microbiol]（参照 208）[Nicolas-Chanoine_2014_Clin Microbiol Rev]（参照 216）[Ghodousi_2016_Int J Food Microbiol]（参照 217）[Liu_2018_mBio]（参照 218）[Reid_2019_Microb 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）[Kawamura_2014_Foodborne Pathog Dis] 及び肉用鶏の大腸菌症からの ST131（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（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]

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、糞便由来株や農場環境由来株で *oqxAB*、*qnrS1*、*qnrS2*、*qnrS13* が検出され、*qnrS1-bla*$_{TEM}$-*tetA* 及び *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 Sci]（参照 108）[Nishikawa_2019_Poult Sci]（参照 109）[Koyama_2020_Poult 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。（参照 107）[Norizuki_2018_Jpn J Infect Dis]

国内では牛由来の *Salmonella* Typhumurium で *qnrS1* がプラスミドまたは染色体上に検出され（参照 91）[Ahmed_2009_J Appl Microbiol][（参照 57）Asai_2010_Gut Pathog]（参照 222）[Arai_2018_J Clin Microbiol]（参照 110）[Arai_2021_Front Microbiol]、鶏由来の *Salmonella* Thompson で *qnrS1* が検出されている。（参照 91）[Ahmed_2009_J Appl Microbiol]なお、牛由来 *Salmonella* 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る。（参照 185）[Shigemura_2020_Appl Environ Microbiol]（参照 186）[Ohata_2024_J Appl Microbiol]

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）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 Hello_2011_J Infect Dis]（参照 224）[Hawkey_2019_Microb Genom]、染色体上の多剤耐性領域に *qnrS1* と *bla*CTX-M-55 を保有する株も分離されている。（参照 225）[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-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）[Jiang_2014_Int J Antimicrob Agents]（参照 188）[Zhang_2016_Front Microbiol]（参照 113）[Wang_2017_BMC Infect Dis]（参照 226）[Elnekave_2019_Antimicrob Agents Chemother]（参照 90）[Fang_2020_ Antimicrob Agents Chemother]（参照 189）[Li_2021_Front Microbiol]

（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

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：極めて高度に重要」とランク付けされている。（参照 65）[食安委_2004_重要度ランク付け]

フルオロキノロン系合成抗菌剤~~抗菌性物質については~~は、国内では CPFX、OFLX、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 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いる。~~

~~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]。~~

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、成人の腸炎の初診時に、原因菌が特定されていない段階 ~~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 が第一選択薬であり、早期投与が推奨されている。~~

サルモネラ感染症については、CPFX および LVFX が成人の重症例に対して第一選択薬とされ、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、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、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がある場合に 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。（参照 248）[米国感染症学会ガイドライン_2017]（参照 249）[Bielaszewska_2012]（参照 250） [溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン] 現時点で抗菌薬治療に対しての推奨は統一されていないが成人に使用される場合は、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イドラインもあるが（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]、他の国内のガイドラインでは、フルオロキノロン系合成抗菌剤を含め推奨薬に関する記載はない。（参照 250）[溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン]（参照 231）[抗微生物薬適正使用の手引き 第 3 版別冊]~~、国内の臨床現場では、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剤を用いることは殆ど無いとされている。~~

尿路感染症については、LVFX、CPFX、TFLX が膀胱炎（CVA/AMPC に感受性の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・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 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 感染症治療ガイド 2023]

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感性の場合は、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 感染症治療ガイド 2023]

~~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。~~

~~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~~

~~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）及びコ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の場合）、腎盂腎炎（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ロライド系が使用されることが多い]。ほか、皮膚炭疽の治療の推奨薬ともされている。~~

~~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ている。~~

~~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 入室を要する超重症例）では推奨薬、腎盂腎炎（重症例）で第二選択薬である。~~

~~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。~~

~~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 による成人の肺炎で、キノロン系に感性の場合は、フルオロキノロン系合成抗菌剤を使用できる。（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]（参照 97）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 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される。（参照 101）[JIHS 感染症情報提供サイト]~~

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。

（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

① サルモネラ（*Salmonella* spp.）

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、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%、14.7%と検出されている。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で人に感染する。（参照 227）[仲西_2009_食品由来感染症と食品微生物]~~（参照 242）[JIHS_IDWR 感染症の話_2004]~~市販国産鶏肉由来サルモネラからも NA 耐性株の検出報告がある。（参照 197）[食安委_2007_調査報告書]（参照 236）[食安委_2015_調査報告書]（参照 237）[安藤_2003_日食微誌]（参照 238）[永田_2010_福井県衛生環境研究センター年報]（参照 239）[Furukawa_2017_Jpn J Infect Dis]（参照 240）[下島_2020_食品衛生学雑誌]

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ない。成人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合成抗菌剤である LVFX 及び CPFX が第一選択薬となり、第二選択薬としては第 3 世代セファロスポリン系（セフトリアキソン：CTRX）またはマクロライド（アジスロマイシン：AZM）が使用される。小児では、重症例等の場合、AMPC、FOM、NFLX、CTRX が使用される。（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]

（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」のいずれかとなった細菌

① 大腸菌（*Escherichia coli*）

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 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、健康鶏では 30～40%台で推移している。

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、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食品や~~環境（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）・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) [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多い。（参照 67）[腸管出血性大腸菌 Q&A_厚生労働省]

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、推奨が統一されてないが、投与する場合は、成人では第一選択としてフル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）[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 248）[米国感染症学会ガイドライン_2017]（参照 249）[Bielaszewska_2012]（参照 250）[溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン] 現時点で抗菌薬治療に対しての推奨は統一されていないが成人に使用される場合は、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イドラインもあるが（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]、他の国内のガイドラインでは、フルオロキノロン系合成抗菌剤を含め推奨薬に関する記載はない。（参照 250）[溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン]（参照 231）[抗微生物薬適正使用の手引き 第 3 版別冊]、~~国内の臨床現場では、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~~

~~ロン系合成抗菌剤を用いることは殆ど無いとされている。~~

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。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て挙げられている。（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]

② カンピロバクター（*Campylobacter* spp.）

カンピロバクターは家畜の腸管内の常在菌であり、*Campylobacter jejuni*、*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 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. 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、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。

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、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）[食安委 HP]

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）が第一選択薬である。

③ 黄色ブドウ球菌（*Staphylococcus aureus*）

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因菌であり、膿痂疹、せつ、よう、毛嚢炎等の皮膚軟部組織感染症、毒素性ショック症候群、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る。（参照 227）[仲西・丸山監修_食品由来感染症と食品微生物_中央法規出版_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 MIC_{50} が 64 ないし 128μg/mL と高値であることが確認されている。（参照 33）[JVARM]

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 229）[JIHH/NIH ブドウ球菌食中毒]

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を汚染する機会は高い。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

ていない。Livestock-associated MRSA(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のと考えられている。(参照 149)[アミノグリコシド評価書]

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第 3 版別冊] 主に市中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。(参照 232) [JAID/JSC_MRSA ガイド_2019]また、CA-MRSA による成人の肺炎で、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）[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 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)[アミノグリコシド評価書]

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

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. enterocolitica* について NA 感性の報告がある。（参照 157）[金沢_1976_Jpn J Antibiotics]

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 耐性の報告がある。（参照 243）[Odoi_2021_Food Safety]

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 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、小児では NFLX が第二選択薬となっている。（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]

（３）耐性遺伝子の伝達の検討

[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ン等の~~可動性遺伝因子~~ MGE 上に存在する。

OA ~~オキソリン酸~~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* 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られた。

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考慮すると、OA ~~オキソリン酸~~等のキノロンと交差耐性を示すフルオロキノロンを

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。

~~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が、したがって、~~CPFX、LVFX 及び NFLX 等のフルオロキノロンの MIC 上昇は見られても CLSI の耐性ブレイクポイントを上回ることはない~~MIC はそれほど上昇しない~~が（参照 95、98、104、196）、これらのプラスミド媒介性耐性遺伝子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~~続いて~~ *gyrA* や *parC* といった標的酵素をコードする染色体上の遺伝子に変異が生じている場合、高度な耐性菌が出現する可能性がある。そのような株が臨床的に出現した場合、~~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* 遺伝子が伝達し、さらに~~続いて~~高度耐性菌が出現した場合においても、治療に影響を及ぼすか、治療薬の選択肢が限定される可能性がある。

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［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。

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）[Guernier-Cambert_2021_Front Microbiol]家畜・家禽由来株のキノロン耐性率は比較的高いが、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可能性は低いと考えた。

（４）交差耐性及び共耐性の検討

［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）］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。

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以下の例が確認されている。

- 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プラスミド上に共存

- 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 *oqxAB* 耐性遺伝子が接合伝達性プラスミド上に共存
- 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* 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・マクロライド共耐性~~
- 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）耐性遺伝子と *oqxAB* がトランスポゾン上に共存

フルオロキノロン耐性とともに耐性が付与された場合に細菌性腸炎の治療又は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、サルモネラではアンピシリン、ホスホマイシン及びセファロスポリン耐性、カンピロ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。

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．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* の検出や染色体上における *qnrS1* と $bla_{CTX\text{-}M\text{-}55}$ の共存など、家畜・家禽からの共耐性株の検出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-*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 のリスク評価に際して留意するにとどめる。

８．ハザードの特定

ハザードとして特定される細菌は、OA ~~オキソリン酸~~を牛、豚又は鶏に使用することによ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因する感染症を発症した場合に、人用~~抗菌性物質~~抗菌薬であるフルオロキノロン系合成抗菌剤~~性物質~~による治療効果が減弱又は喪失する可能性がある感染症の原因菌である。

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 となった細菌はサルモネラであった。

しかし、フルオロキノロン系合成抗菌剤~~性物質は、[腸管出血性大腸菌感染症の患者（成人）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

一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、原因菌の薬剤感受性や患者の副反応により治療薬の選択肢がフルオロキノロンに限定される可能性がある。また、成人の感染性腸炎の ~~Empiric Therapy~~ 初診時に、原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~~る~~り、カ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。

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、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バクターが特定された。

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 ~~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 *qnr* 及び *oqxAB* の検出はごく少数であり、伝達・拡散の可能性自体は低いと考えた。

Ⅲ. 発生評価に関する知見

発生評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 1 発生評価に基づき、評価対象動物用抗菌性物質が牛、豚及び鶏に使用された場合に、ハザードが選択される可能性及びその程度を評価する。

1. 畜産現場におけるキノロン系合成抗菌剤耐性の状況

[Ⅱ. 4.（4）①]に記載の通り、本評価書では OA の耐性状況について NA の試験データで代替して評価することとする。また、NA 耐性率に関しては、[Ⅱ. 4.（4）]に記載の情報のうち、分離株が複数の畜種に由来するものは除外した。

（1） 畜産現場における薬剤耐性菌の発生状況

① サルモネラ

a. 健康家畜由来細菌及び病畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査（ＪＶＡＲＭ）

[Ⅱ. 4.（4）①]の表 19 に、JVARM の調査の結果のうち、国内の農場・と畜場・食鳥処理場[5]において、牛及び豚については 2000～2011 年度、肉用鶏は 2000～2022 年度、採卵鶏は 2000～2007 年度の健康な各家畜から分離されたサルモネラ属菌の NA 耐性率を示した。

---

[5] 健康畜については、2011 年度までは農場由来株、2012 年度以降はと畜場又は食鳥処理場由来株のデータを記載。大腸菌、カンピロバクターでも同様。

NA 耐性率は、牛では 1.2～7.4%と低く推移しており（分離株なしの年もあり）、豚では 2008 年の 20.7%を除き、0～15.9%と低く推移しておりいずれも増加傾向ではなかった。一方、肉用鶏では 2000 年から 2011 年は 2.8～10%台前半と比較的低く推移しているが、2013 年以降は 8.4%～10%台後半と横ばいではあるが高く推移しており、2012 年は 29.8%であった。採卵鶏では 2004 年を除いて 0%であり、2004 年は採卵鶏を含む畜種全体（他に牛、豚、肉用牛）での NA 耐性率が 8.6%であった。（参照 33）[JVARM]

なお、病畜由来株の分離年ごとの耐性率については、表 21 に示した。牛では 1.8～38.8%、豚では 5.0～24.6%、鶏では 0～43.8%であった。（参照 33）[JVARM]

b. 国内の家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査に関するその他の知見

［Ⅱ．４．（３）~~（４）①~~］の表 13 に、JVARM 以外で、1976～2017 年の健康畜あるいは病畜から分離されたサルモネラの NA に対する感受性を示した。

健康牛では 16%（*Salmonella*、2001～2003 年）、病牛では 1976 年～2005 年まで *Salmonella* Dublin について調べた報告があり、1985 年までの MIC_{90} は 4μg/mL であったが、1986～2005 年の MIC_{90} は 512μg/mL であった。(参照 74、81、138)[Kijima-Tanaka_2005_J Vet Med B Infect Dis Vet] [Asai_2006_J Vet Med Sci] [Akiba_2007_JAC]健康豚では 12.5%（1998~2015 年）、0%（2001~2003 年）であり(参照 81、130) [Asai_2006_J Vet Med Sci] [佐藤_2016_日獣会誌]、健康鶏（1997 年）では 27.8%（参照 143）[高橋_2001_日獣会誌]、健康な肉用鶏では、5.3%（*S.* Schwarzengrund、1999~2007 年）、14.3%（2001～2003 年）、21.2%（1998 年～2015 年）（参照 81、130、144) [Asai_2006_J Vet Med Sci] [佐藤_2016_日獣会誌] [Asai_2009_Jpn J Infect Dis]、健康な採卵鶏では 0%（1998～2015 年、3 羽）、20%（2001～2003 年、28 羽）であった。(参照 81、130) [Asai_2006_J Vet Med Sci] [佐藤_2016_日獣会誌]

② 大腸菌

a. 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査（ＪＶＡＲＭ）

［Ⅱ．４．（４）①]の表 16 に、JVARM の調査の結果のうち、2000～2022 年度に国内の農場・と畜場・食鳥処理場において健康家畜から分離された大腸菌の NA 耐性率を示した。

NA 耐性率は、牛では 0～5.4%であり低く維持されていた。豚では 2.0～15.6%で 2016 年度以降減少傾向であった。一方、肉用鶏で 27.1～48.8%となっており、NA 耐性率は高く維持されていた。2020 年の肉用鶏の NA 耐性率は 48.8%であり、そのほか、40%を超えている年が 2 年あり、2014 年が 45.3%、2018 年が 40.6%であった。採卵鶏（2000～2011 年）では 4.3～15.8%、2005 年は 22.3%であり、いずれの年も肉用鶏よりも NA 耐性率は低かった。（参照 33）[JVARM]

b 国内の家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査に関するその他の知見

［Ⅱ．４．（３）~~（４）①~~]の表 13 に、JVARM 以外で、1996～2017 年の健康畜ある

いは病畜から分離された大腸菌の NA に対する感受性を示した。

健康牛では 0～19.0％（ESBL 産生菌を除く）（参照 ~~74、~~131、134～136)[Sasaki_2012_Jpn.J Infect Dis] [前原_2005_日獣会誌] [亀山_2014_日獣雑誌] [中村_2016_日獣雑誌]、病牛では 29.3~~0~~～51.6%(参照 75、~~132、~~137)[更科_1985_日獣雑誌] ~~[又吉_2010_日獣会誌]~~ [Harada_2005_JVMS]、健康豚では ~~0 及び~~0.8%（ESBL 産生菌を除く）(参照 74)[Kijima-Tanaka_2005_J Vet Med]、病豚では 34.7%（参照 137）[Harada_2005_JVMS]、健康な肉用鶏では 36.8%(参照 73)[Kijima-Tanaka_2003_JAC]、健康な採卵鶏では 10.1%であった。（参照 109）[Koyama__2020_Poult Sci]なお、ESBL 産生大腸菌については、健康牛では 40.0%（5 株中 2 株、2010~2011 年)、健康豚では 66.7%（3 株中 1 株、2010~2011 年)、40.9%(22 株中 9 株、2015~2016 年)であった。(参照 107、133)[Norizuki_2018_Jpn.J Infect Dis][麻生嶋_2012_日食微誌]

健康家畜由来 STEC の NA 耐性率については、健康牛では 0～0.4%、健康豚では 0%であった。（参照 74、131）[Kijima-Tanaka_2005_J vet Med]一方、病牛由来の STEC 及び ETEC については、NA 耐性率がそれぞれ 0%、21.4%であった。（参照 132）[又吉_2010_日獣会誌]

なお、ExPEC については、[Ⅱ．6．（2）]に記載のとおり、国内では鶏肉からフルオロキノロン感受性の ST131 の分離報告や（参照 219）[Kawamura_2014_Foodborne Pathog Dis]、フルオロキノロン感受性は不明であるが、大腸菌症を罹患している肉用鶏由来大腸菌 26 株中 4 株（ESBL 非産生 3 株・*bla*$_{SHV-2}$産生 1 株）からの ST131 分離報告がある。（参照 220）[木口_2014_日獣会誌]

③ カンピロバクター

分離された ~~*Campylobacter*~~ カンピロバクター属菌における *C. jejuni* 又は *C. coli* の同定方法の一つとして~~には、長年にわたり~~ NA 及~~およ~~びセファロチンの感受性試験が用いられて~~いき~~た。(参照 227) [仲西_2009_食品由来感染症と食品微生物] すなわち NA 感受性かつセファロチン耐性の菌株を *C. jejuni* または *C. coli* と推定していたことから NA 耐性株については *C. jejuni* / *C coli* ではないと判断される可能性があるのではないかとの懸念がある。しかし JVARM では、薬剤耐性パターンのみで同定しているのではなく、NA 耐性株についても他の生化学的性状の確認や遺伝子検査 ~~1991～2001 年にかけて実施した上記同定試験においては NA 感受性試験も含まれていたが、その結果 NA 耐性であった株も含め、最終的には~~（PCR）~~で確認・の結果を用いて~~同定している。よって NA 耐性株であっても *C. jejuni* / *C coli* の同定に影響はないものと考えられる。~~NA（30 µg ディスク）に感受性を示さない限り、*C. jejuni* または *C. coli* とは同定されなかったため、2000 年代初期までの *C. jejuni* および *C. coli* の報告株については、NA（30 µg）感性株のみが同定・記録されている可能性があり、NA 耐性率を評価する際にはこの点を考慮する必要がある。なお、JVARM の調査では、PCR による菌種同定を結果を採用実施していたため、この時期の菌種同定試験項目（NA 感受性試験の実施）による NA 耐性率への影響はないと考えられる。~~

a. 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査（ＪＶＡＲＭ）

［Ⅱ．４．（４）①］の表 17 に、JVARM の調査の結果のうち、国内の農場・と畜場・食鳥処理場において健康家畜から分離された *C. jejuni* の NA 耐性率を示した。同様に、表 18 に *C. coli* の NA 耐性率を示した。~~6~~

牛については、*C. jejuni* の 2012～2022 年度の NA 耐性率は~~、牛（1999～2022 年度）で~~ 34.1~~8.8~~～66.7%であり~~耐性率が 30%を超えた 2008 年ころから~~高めかつやや上昇傾向で維持されている。~~豚（1999、2000、2002、2011 年、畜種別データがある年のみ)は分離株が少なく 0%、33.3%又は 100%である。一方、肉用鶏（1999～2022 年度）で 7.5～64.7%と NA 耐性率が高く、採卵鶏(1999～2011 年度)においては畜種ごとに調べられた年では 2.6～22.0%であった。~~（参照 33）[JVARM]

豚については、*C. coli* の 2012～2022 年度の NA 耐性率は、~~牛（1999～2011 年）では 0～80.0%と年によってばらつきが大きいが高く推移しており、豚（1999～2022 年度）でもやや減少傾向ではあるものの~~ 45.0~~21.3~~～61.5~~73.3~~%と高くかつ横ばいで推移していた。~~年によってばらつきが大きいが、肉用鶏（1999～2011 年、畜種別データがある年のみ）では 0～100%、採卵鶏（1999～2011 年、畜種別データがある年のみ）では 0～40.0%と高く推移していた。~~（参照 33）[JVARM]

肉用鶏については、2012～2022 年度の *C. jejuni* の NA 耐性率は 27.8～64.7%と高めかつ横ばいで推移していた。（参照 33）[JVARM]

b. 国内の家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査に関するその他の知見

［Ⅱ．４．（４）②］の表 25 に、JVARM 以外で、健康家畜から分離された *C. jejuni* および *C. coli* の NA に対する耐性率を示した。

C. jejuni の NA 耐性率は、2000 年代初期までの菌種同定試験項目の影響の有無は不明であるが、牛では 0%（1979～1982 年）、24.3%（2004 年）、28.0%、42.2%（共に 2010~2011 年）、64.7%（2021 年）と年々高くなっている。(参照 150～153、530) [Harada_2006_JVMS] [Haruna_2013_JVMS] [Sasaki_2013_JVMS][Sasaki_2022_Animal Diseases][伊藤_1984_感染症学雑誌] 鶏（肉用鶏、採卵鶏のいずれは不明）では 0%（1979～1982 年）、19.8%（2017~2019 年）(参照 154、530)[Sasaki_2022_JVMS] [伊藤_1984_感染症学雑誌]、肉用鶏では 28.6%（1995～1999 年）、10.8%（2004 年）(参照 150、155) [Harada_2006_JVMS] [Chuma_2001_JVMS]、採卵鶏では 12.1%（2004 年）(参照 150) [Harada_2006_JVMS]であった。

C. coli の NA 耐性率は、牛では、0%（2008～2014 年）、88.9%（2010～2011 年、9 頭）、88.5%（2021 年）（参照 151、153、171）[Haruna_2013_JVMS]

~~6 （案 2）*C. jejuni* 又は *C. coli* の同定方法の一つとして、NA 及びセファロシンの感受性試験が用いられていた中で、JVARM では、1991～2001 年にかけて実施した当同定試験において NA 感受性試験も含まれていたが、その結果 NA 耐性であった株も含め、最終的には PCR での結果を用いて同定していた。~~

[Sasaki_2022_Animal Diseases] [Asakura_2019_Microbes　Environ]であり、豚では、0%（1979～1982 年）、27.8%（2004 年）、4.0%（2008~2014 年）、61.3%(2010~2011 年)（参照 150、151、171、530) [Harada_2006_JVMS] [Haruna_2013_JVMS] [Asakura_2019_Microbes　Environ] [伊藤_1984_感染症学雑誌] であった。鶏（肉用鶏か採卵鶏かは不明）では 72.0%（2008~2014 年）、14.3%（2017~2019 年）(参照 154、171)[Sasaki_2022_JVMS] [Asakura_2019_Microbes　Environ]、肉用鶏では 34.6%（1995～1999 年）(参照 155) [Chuma_2001_JVMS]、採卵鶏では 18.2%（2004 年、11 羽）(参照　150) [Harada_2006_JVMS]であった。

（２） ハザードの出現

① サルモネラ

牛由来の *Salmonella* Dublin において、1976～1985 年までの 15 株に NA 耐性株は認められなかったが、NA が動物用医薬品として市場に導入された 1980 年代半ば以降、1986～1990 年までの 39 株では典型的な二峰性分布を示し、1991～2005 年の 114 株は殆どが NA 耐性を示したことが報告されている。一方、フルオロキノロン系合成抗菌剤については 1992 年度に ERFX が販売開始となったが、~~である ERFX、OFLX 及び CPFX に対しては、~~1991～2005 年の分離株で ERFX、OFLX 及び CPFX に対して感受性低下株が散見された。(参照 138、252、97) [Akiba_2007_JAC] [Akiba_2008_動物抗菌会報] [平山・伊藤_2008_動物抗菌会報]

沖縄県で 2008～2012 年にと畜場出荷豚 349 頭から分離された *Salmonella* Choleraesuis 349 株について、NA 及び OA に耐性を示す株の割合は、2008 年が 0%、2009 年が 15.4%、2010 年が 58.1%、2011 年が 79.1%と上昇していたが、調査対象の農場で OA はほとんど使用されておらず、NA 及び OA 耐性株の拡散の原因は不明であった。（参照 279）[Matayoshi_2015_J Vet Med Sci]

OA の使用歴は不明であるが、[Ⅱ.４.（４）①]表 19 に示した 2015 年～2022 年の JVARM で健康鶏（肉用鶏）NA 耐性率及び表 21 の病鶏（肉用鶏）の NA 耐性率を比較した。2015 年以降最新の 2022 年まで記載のない 2 年を除いて、健康鶏由来のサルモネラ属菌における NA 耐性率は概ね 10%台であり、病鶏（肉用鶏）由来株（10～40%台）の方が耐性率が高かった。

なお、OA ではなくフルオロキノロン系合成抗菌剤使用による実験ではあるが、無菌状態の鶏においてキノロン感受性サルモネラ株を経口投与の上、ERFX 添加飲水を計 20 日間（5 日間で 1 回とし、4 回）与えて飼育したところ、週ごとに採取した糞便中から分離された NA 及び ERFX 耐性サルモネラ株において *gyrA* 遺伝子の変異（Ser83 の置換は 86/87 株、Asp87Asn は 1/87 株）が検出されており（参照 471）[Giraud_1999_J. Antimicrob. Chemother]、これらは国内家畜から分離された NA 耐性株における点突然変異箇所と同様である。

② 大腸菌

キノロン系合成抗菌剤の使用と耐性率上昇の関連性は不明であるが、北海道において 2010～2018 年に分離された牛症例由来大腸菌 70 株と、同時期の抗菌剤使用状況につい

て調査が実施されており、下痢症由来 44 株の NA 耐性率は 57%、ERFX 耐性率は 34%、MFLX 耐性率は 35%であった。乳用・肉用牛別にこれら 3 剤の耐性率をみると、乳用牛がそれぞれ 33%、25%、25%、肉用牛がそれぞれ 58%、38%、39%であり、肉用牛の方が耐性率は高かった。下痢症以外の疾病由来 26 株では、NA 耐性率は 17%、ERFX 耐性率は 15%、MFLX 耐性率は 19%であった。同地域で 2010～2017 年に抗菌剤使用調査も実施され、乳用・肉用牛ともにキノロン系の使用割合が増加していたが、同地域ではサルモネラ症対策等の場合を除いて、通常の診療で第一次選択薬としてフルオロキノロン系合成抗菌剤が使用されることはなかった。（参照 371）[宮根_2021 家畜感染症学会誌]また、国内において 1991～2019 年に病豚（新生子豚下痢症、離乳後下痢症及び浮腫病）から分離された 1708 株を対象とした調査では、2000 年以降に、NA、CPFX、LVFX 及びガチフロキサシン耐性率が有意に上昇していた。(参照 467)[Kusumoto_2023 Front Microbiol]

OA の使用歴は不明であるが、[Ⅱ.４.（４）①]表 16 に示した 2012 年～2022 年の JVARM で健康畜の NA 耐性率及び表 20 に病畜の NA 耐性率を比較した。記載のない年を除いて、牛、豚では、健康畜由来株より病畜由来株の方が NA 耐性率が高かった。鶏についても、一部の年を除き、健康鶏由来株より病鶏由来株の方が NA 耐性率は高かった。

なお、OA ではなくフルオロキノロン系合成抗菌剤使用による山羊での実験ではあるが、MBFX 筋肉内投与（5 日間）により、投与開始 4 日および 6 日後に一過性の糞便中大腸菌数の減少及び MBFX 耐性株の優勢化がみられ、MBFX 耐性株において *gyrA* 遺伝子の変異(Ser83Leu 及び Asp87Asn)が検出されており(参照 470)[Bhardwaj_2020_J Glob Antimicrob Resist]、これらは国内家畜から分離された NA 耐性株における点突然変異箇所と同様である。

③カンピロバクター

[Ⅱ.４.（４）①]及び[Ⅲ.１.（１）]に記載のとおり、JVARM においてカンピロバクター属菌の健康畜由来の NA 耐性率は高く推移している。[Ⅱ.５.（３）]に記載のとおり、カンピロバクター属菌では DNA ジャイレースの~~キノロン耐性決定領域（~~QRDR~~）~~における *gyrA* の一か所の変異によって、キノロン耐性とともにフルオロキノロン系合成抗菌剤に対する耐性を獲得することが知られている。こうした変異により耐性が成立する特性は、カンピロバクターがサルモネラ属菌や大腸菌と比較して、フルオロキノロン耐性を容易に獲得しやすい要因の一つと考えられている。（参照 59～61）［Luo_2005_PNAS］［Zhang_2006_Microbes and Infection］［Han_2012_Frontiers in Cellular and Infection Microbiology］

（３）家畜分野における NA 耐性に関するその他の知見

海外の家畜別の健康畜及び病畜由来サルモネラ属菌の NA 耐性状況調査結果をそれぞれ表 27 に示した。NA 耐性率は国ごとに違いが認められるが、鶏において高い傾向がみられた。

米国では健康牛（肉用）由来サルモネラの NA 耐性率は、2013 年～2025 年までは

5%以下を推移している。健康豚由来 NA 耐性率は 2017 年 2.8%から徐々に増加し、2025 年 9.88.6%であった。健康鶏は 2016 年までは 3%以下であったが、2017 年以降 17.8～51.054.9%で推移している。*S.* Infantis では、2013、2014 年は 0%であるが、2015 年以降 50～100%と増加している。(参照 255) [NARMS]

表 27　海外の健康畜及び病畜由来サルモネラ属菌の NA 耐性率

調査年	調査国	牛		豚		肉用鶏		参照
		供試株数	耐性率(%)	供試株数	耐性率(%)	供試株数	耐性率(%)	
2022-2023	オーストリア	4	0	8	0.0	170	7.6	(参照 259) [EFSA]
	ベルギー	3	0	46	2.2	169	58	
	ブルガリア	-	-	44	4.5	15	6.7	
	クロアチア	4	0	37	13.5	80	77.5	
	キプロス	-	-	5	60.0	14	50	
	チェコ	-	-	17	11.8	78	42.3	
	デンマーク	3	0	82	1.2	6	16.7	
	フィンランド	-	-	-	-	2	0	
	フランス	3	0	85	2.4	168	1.8	
	ドイツ	3	0	31	3.2	8	75	
	ギリシャ	-	-	6	0.0	-	-	
	ハンガリー	-	-	61	4.9	170	94.1	
	アイルランド	-	-	170	8.2	13	7.7	
	イタリア	9	11.1	77	3.9	190	61.6	
	ラドビア	-	-	35	0.0	13	23.1	
	リトアニア	-	-	19	31.6	-	-	
	ルクセンブルク	-	-	32	0.0	4	25	
	マルタ	-	-	77	5.2	21	33.3	
	オランダ	6	16.7	63	3.2	123	32.5	
	ポーランド	-	-	78	15.4	167	80.8	
	ポルトガル	13	0	74	13.5	20	10	
	ルーマニア	8	25	137	48.9	170	66.5	
	スロバキア	-	-	7	14.3	38	89.5	
	スロベニア	-	-	10	0.0	88	54.5	
	スペイン	24	16.7	170	30.0	170	28.2	
	スウェーデン	-	-	-	-	7	0	

	イギリス（北アイルランド）	-	-	89	5.6	7	57.1	
	アイスランド*	-	-	1	0.0	12	0	
	スイス*	-	-	-	-	1	0	
	モンテネグロ*	-	-	4	0.0	-	-	
2024	イギリス（グレートブリテン）	346	0.3	404	0.5	1523	0.5	(参照260) [Animal & Plant Health Agency]
	米国					88 (病鶏) ***	23.9 (病鶏) ***	(参照255) [NARMS]
2025**	米国	199 (肉用)	4.5	174	9.8	294 ***	51.0 ***	
		172 (乳用)	0.6					
		48 (病牛)	8.3	44 (病豚)	27.3	3 (病鶏) ***	0 (病鶏) ***	

― ：記載なし

*EU で統一された検査法や基準ではなく、各国の独自の検査法や基準を用いて収集したデータ

** 米国の 2025 年は暫定値

***肉用鶏、採卵鶏の別は不明

海外の家畜別の健康畜及び病畜由来大腸菌の NA 耐性状況調査結果をそれぞれ表 28 に示した。NA 耐性率は国ごとに違いが認められるが、鶏において高い傾向がみられた。

米国では、健康牛（肉用）由来の NA 耐性大腸菌は、2013 年～2025 年までは 2.5%以下を推移している。健康豚由来 NA 耐性大腸菌は 2013 年以降概ね 2～ 5%前後であったが、2024 年は 15.0%、2025 年は 8.5~~8.8~~%であった。健康鶏は 2013～2015 年までは 2%台であったが、2016 年以降緩やかに増加し、2025 年は 14.6~~14.7~~%である。（参照 255）[NARMS]

表 28　海外の健康畜由来大腸菌の NA 耐性率

調査年	調査国	牛	豚	鶏	参照

		供試株数	耐性率(%)	供試株数	耐性率(%)	供試株数	耐性率(%)	
2022-2023	オーストリア	181	1.7	172	1.2	174	39.7	(参照259) [EFSA]
	ベルギー	171	8.8	176	5.7	168	50.0	
	ブルガリア	-	-	85	3.5	86	65.1	
	クロアチア	86	4.7	84	11.9	85	78.8	
	キプロス	-	-	32	21.9	110	84.5	
	チェコ	-	-	180	7.8	184	77.7	
	デンマーク	168	0.0	172	0.0	195	17.9	
	エストニア	-	-	151	2.0	149	50.3	
	フィンランド	-	-	170	0.6	170	7.6	
	フランス	190	3.2	191	2.1	205	23.4	
	ドイツ	188	6.9	195	4.1	274	54.4	
	ギリシャ	-	-	68	8.8	121	79.3	
	ハンガリー	-	-	170	2.9	170	75.3	
	アイルランド	-	-	170	6.5	170	12.4	
	イタリア	170	7.6	170	13.5	170	36.5	
	ラトビア	-	-	150	2.7	150	48.0	
	リトアニア	-	-	100	4.0	100	76.0	
	ルクセンブルク	-	-	168	1.8	20	25.0	
	マルタ	-	-	208	8.2	127	39.4	
	オランダ	299	2.3	300	1.3	300	26.7	
	ポーランド	-	-	221	9.0	184	76.1	
	ポルトガル	171	3.5	182	13.7	170	66.5	
	ルーマニア	170	2.4	169	21.3	170	90.0	
	スロバキア	-	-	85	15.3	85	89.4	
	スロベニア	-	-	85	7.1	85	63.5	
	スペイン	170	2.4	170	17.1	170	54.7	
	スウェーデン	-	-	174	1.1	179	5.0	
	イギリス（北アイルランド）	-	-	170	2.4	170	14.1	
	アイスランド*	-	-	85	1.2	85	0.0	
	モンテネグロ*	-	-	41	34.1	-	-	
	ノルウェー*	-	-	330	1.2	363	8.0	

	北マケドニア共和国*	20-	15.0-	26	0.0	4	0.0	
	スイス*	190-	2.6-	201	4.0	229	33.6	
2025**	米国	203（肉用）	2.0	165	8.5	171	14.6	（参照255）[NARMS]
		196（乳用）	1.5					

－：記載なし

*EU で統一された検査法や基準ではなく、各国の独自の検査法や基準を用いて収集したデータ

**2025 年の米国は暫定値

海外の家畜別の健康畜及び病畜由来カンピロバクターの NA 耐性状況調査結果を表 29 に示した。

米国では、[Ⅱ.2.（2）]に記載したとおり、フルオロキノロン系合成抗菌剤は牛及び豚用の製剤が条件付きで承認されているが、家禽への使用承認は 2005 年に取り消されている。健康牛（肉用）由来の NA 耐性 *Campylobater jejuni* は、2013 年 14.0%であり、2016 年は 20～30%台と徐々に増加している。豚由来 NA 耐性 *C. jejuni* は分離株数が各年 10 株以下であるが 0～50%である。鶏では 2016 年の 8.3%から徐々に増加し 2019 年以降は 20～30%台である。（参照 255）[NARMS]

健康牛（肉用）由来の NA 耐性 *C. coli* は、2014 年～2024 年まで 60%台を推移し、2025 年は 89.1~~91.2~~%である。豚（肉用豚）由来 NA 耐性 *C. coli* は 2016 年 6.5%から増加し、2018 年以降 20～30%台である。鶏では 2013 年 24.0%が一番高く、以降は概ね 10%～20%台を推移している。（参照 255）[NARMS]

タンザニアでは、CPFX の家畜での使用は一般的ではないが、ERFX は家禽への使用が認められており、健康牛（肉用牛、乳用牛）由来の NA 耐性 *C. jejuni* は 2013 年 4 月からの 1 年間の調査で 7%台であった。（参照 262）[Kashoma_2015_ Front. Microbiol]

表 29　海外の健康畜由来カンピロバクターの NA 耐性率

調査年	調査国	菌種	由来	供試株数	耐性率（%）	参照
2013 年 4 月～2014 年 3 月	タンザニア	*C. jejuni*	牛（肉用牛）	14	7.1	（参照 262）[Kashoma_2015_ Front. Microbiol]
			牛（乳用牛）	28	7.7	
			豚	67	0	
		C. coli	牛（肉用牛）	1	0	
			牛（乳用牛）	1	0	

			豚	2	0	
2015	エストニア	*C. coli*	豚	33	24.2	(参照 261) [Tedersoo_2023_microorganisms]
2017				20	20	
2019				66	39.4	
2024	米国	*C. jejuni*	豚	4	50	(参照 255) [NARMS]
2025*~~*~~			牛（肉用牛）	115	40.9	
			牛（乳用牛）	122	26.2	
			鶏	92	27.2	
		C. coli	牛（肉用牛）	46	89.1	
			牛（乳用牛）	37	54.1	
			豚	42	35.7	
			鶏	109	18.3	

~~*EU で統一された検査法や基準ではなく、各国の独自の検査法や基準を用いて収集したデータ~~

~~~~2025 年の米国は暫定値

２．ハザードの耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報

（１）サルモネラ、大腸菌及びカンピロバクターにおけるキノロン耐性機序及びその遺伝学的情報

キノロン系合成抗菌剤に対する耐性機構については、［Ⅱ．５．（１）］に記載したとおり、標的酵素の変異、菌体内への膜透過性の変化、プラスミド性耐性遺伝子の獲得が知られている。サルモネラ、大腸菌及びカンピロバクターにおいても主な NA 耐性機序は、これら 3 つの要因によるものとされている。

標的酵素の突然変異による変化耐性獲得については、［Ⅱ．５．（１）．①］に記載したように、 DNA ジャイレースの GyrA サブユニット（*gyrA*）や、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。キノロン系合成抗菌剤の菌体内濃度~~への膜透過性~~の変化については、［Ⅱ．５．（１）．②］に記載したとおり、薬剤が細菌内に到達する過程で、外膜透過性の低下（特に 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。 プラスミド性耐性遺伝子の獲得も耐性機構の一つとして関与しており、［Ⅱ．５．（１）．③］に記載したとおり、PMQR のうち NA 耐性に関与する代表的な遺伝子として、*qnr* ファミリー（*qnrA*、*qnrB*、*qnrS* 等）や *oqxAB* などが報告されている。

① サルモネラ

国内で 2000～2003 年に健康畜から分離されたサルモネラ 183 株（牛由来 25 株、豚由来 39 株、肉用鶏由来 91 株、採卵鶏由来 2825 株）中、OA 及び NA 耐性を示した牛由来 4 株及び肉用鶏由来 13 株（いずれも ERFX 及び OFLX 感性）は、すべての株において *gyrA* の一か所で点突然に単変異が生じていたが、*gyrB* 及び *parC* は変異していなかった。（参照 81) [Asai_2006_J Vet Med Sci]

牛では、1997 年および 2001 年に牛から分離された多剤耐性 *Salmonella* Typhimurium 2 株において中 2 株から、それぞれ *gyrA* の点突然変異（Ser83Phe 又は と Ser83Phe・Asp87Asn）及び *parC* の点突然変異（Ser80Arg）が報告されている。（参照 276）[Izumiya_2005_J Clin Microbiol]。また、1999 年には国内の牛由来 *Salmonella* Typhimurium の definitive phage type（DT）104 において、NA 及び OA 耐性を含む多剤耐性株 5 株中 5 株で *gyrA* の点突然変異（Asp87Gly）が確認されている。（参照 277）[Esaki_2004_Microbiol Immunol]さらに、1976～2005 年に国内で分離された *S.* Dublin 168 株のうち、NA 耐性株は 9 株あり（いずれも ERFX、OFLX 及び CPFX に対する感受性低下）、すべての株から *gyrA* の点突然変異（Asp87Tyr¥）が検出されている。(参照 138) [Akiba_2007_J Antimicrob Chemother] 2002～2006 年に国内の健康牛及び病牛から分離されたサルモネラ 40 株（肉用牛由来 21 株・乳用牛由来 19 株）のうち、肉用牛（病牛）由来 *Salmonella* Typhimurium 1 株（NA 中程度耐性）及び乳用牛（病牛）由来 *Salmonella* Typhimurium 1 株（NA 耐性）が *qnrS1* 保有株であったと報告されている。(参照 91)[Ahmed_2009_J Appl Microbiol]さらに、2003～2007 年に国内で分離された牛由来の *Salmonella* Typhimurium 156 株中 2 株で 9.6 kb プラスミド上に *qnrS1* が検出され、他の牛由来 1 株では *gyrA* の点突然変異（Ser83Phe・、Asp87Asn）及び *parC* の点突然変異（Ser80Arg）が確認されている。（参照 57）[Asai_2011_Gut Pathog]

豚では、2001 年に国内の豚から分離された 3 剤耐性（NA 及び、CPFX、ERFX 耐性） *Salmonella* Choleraesuis 4 株のうち、12 株で *gyrA* の点突然変異（Ser83Tyr・および Asp87Gly 又は Ser83Phe）及び、*parC* の点突然変異（Ser80Arg 又は変異なし）の変異が認められ、別の 1 株では Ser83Phe が確認されている。(参照 278)[Esaki_2004_Jpn J Infect Dis]また、2008～2012 年に沖縄県のと場出荷豚由来 *Salmonella* Choleraesuis 349 株中 140 株（40.1%）が NA 又は及び OA 耐性を示し、そのうち 12 株で QRDR 解析を行った 12 株では変異が検出され、*gyrA* の点突然変異（では Ser83Phe（9 株）及び、Asn87Tyr（3 株）、及び *parC* の点突然変異では（Thr57Ser（12 株））が確認されたが、ている。*gyrB* 及び *parE* のに変異が生じている株はみられなかった認められていない。(参照 279)[Matayoshi_2015_J Vet Med Sci]。

鶏では、2000～2003 年に国内の健康鶏（肉用）糞便から分離された由来 *Salmonella* Infantis 70 株中 7 株が NA 耐性を示し、耐性株ではいずれも QRDR 変異として *gyrA* の点突然変異（Asp87Asn が（4 株）、Asp87Gly が（2 株）及

び、Ser87Phe が（1 株））が で検出されている。(参照 280)[Asai_2006_J Food Prot] 2002～2006 年に国内の健康鶏及び病鶏から分離されたサルモネラ 37 株のうち、健康鶏由来 *Salmonella* Thompson 1 株（NA 中程度耐性）が *qnrS1* を保有していたと報告されている。(参照 91) [Ahmed_2009_J Appl Microbiol]。

薬剤耐性の発現による適応負担については、NA耐性サルモネラがマウスにおいて増殖能低下がみられるとされている。（参照60）[Zhang_2006 Microb Infec]また、NA耐性*Salmonella* Typhimuriumにおいて、耐性獲得時に病原性が低下するものの、後に補償的な変異が起き、耐性能を失うことなく病原性を回復させるとの報告がある。（参照468）[Li_2018 Intechopen]一方、*gyrA*変異を伴う*Salmonella* Typhimurium NA耐性株2株はマウス接種試験において病原性の低下がみられたが、マウスでの継代接種後に得られた補償的な変異を伴う病原性株ではNA耐性が維持または消失しており、変異は*gyrA*遺伝子内に生じたものであることが報告されている。（参照472）[Bjorkman_1998_Proc Natl Acad Sci USA]

家畜等由来の *Salmonella* Typhimurium を親株として ERFX 存在下の *in vitro* で選択された *gyrA* 変異株（Gly81Cys 及び Ser83Phe・Asp87Gly）(CPFX MIC 8 又は 16 μg/mL)は親株よりも世代時間が長く、鶏腸管内への定着能が失われていた。一方、ERFX 投与鶏を用いて *in vivo* で選択された *gyrA* 変異株（Ser83Phe）(CPFX MIC 2 μg/mL)は親株と比べて世代時間の延長は見られず、鶏腸管への定着能も同程度あるいはやや低下しつつも維持されていた。（参照 473）[Giraud_2003_J Med Microbiol] 家畜由来株で多く見られる *gyrA* 変異を持つ NA 耐性株はフルオロキノロンへのばく露によって更なる耐性機序を獲得する可能性があるが、フルオロキノロン耐性株に見られる適応負荷がこのような耐性株の出現を抑制している可能性がある。（参照 471）[Giraud_1999_Antimicrob Agents Chemother]

② 大腸菌

豚では、2015-2016 年に愛知県のと畜場出荷豚の糞便から分離された ESBL 産生大腸菌 22 株中、9 株（約 41%）が NA に耐性、3 株（約 14%）が CPFX に耐性であった。また、CPFX 感受性の 2 株（NA 感受性は不明）が *qnrS* を保有していた。（参照 107）[Norizuki_2018_Jpn J Infect Dis]

鶏では、2008-2009 年に肉用鶏農場での大腸菌症発症鶏等由来株 44 株中 2 株 (4.5%)が *oqxAB* を保有しており、これらは NA 及び ERFX 耐性であった。(参照 94) [Ozaki_2017_Poult Sci]2007 年から 2011 年にかけて、肉用鶏農場の糞便由来大腸菌 109 株を対象にした調査では、農場 1 (2007-2008 年 60 株) では、*qnrS1* 保有が 5 株 (8.3%)、農場 2～6 (2010-2011 年 49 株) では、*qnrS1* 保有が 1 株 (2.0%) 検出され、これらの株では QRDR 変異は認められなかった。*qnrS1* はいずれもプラスミド上に局在するが、農場 1 由来の 5 株でのみ大腸菌レシピエント株への接合伝達が確認され、トランスコンジュガントでは NA 及びアンピシリンの MIC 値の 4 倍以上の上昇がみられたことから、*qnrS1* とともにアンピシリン耐性のレシピエント株への伝達が確認された。(参照 108)[Nishikawa_2019_Poult Sci]また、*qnrS1*

は *bla*$_{TEM}$、*tetA* 等と共に、*qnrS13* は *tetA* と共に接合伝達性プラスミドにより大腸菌レシピエント株に伝達された。(参照 109)[Koyama_2020_Poult Sci]

2005 年～2017 年に鹿児島県で鶏大腸菌症例から分離された 228 株のうち NA 耐性株は 132 株（57.9%）、CPFX 耐性株は 36 株（15.8%）であった。NA 耐性（MIC 256～>512 µg/mL）及び CPFX 耐性（MIC 4～128 µg/mL）を示す 25 株の QRDR 解析の結果、1 株で GyrA の一か所（Ser83）、20 株で GyrA の二か所（Ser84・Asp87）および ParC の一か所（Asp87）、1 株で GyrA の二か所（Ser84・Asp87）及び ParC の二か所（Ser57・Ser80）、3 株で GyrA の二か所（Ser84・Asp87）、ParC の二か所（Ser57・Ser80）及び ParE の一か所（Ser458 又は Glu460）に変異が認められた。CPFX 高度耐性（MIC 128 µg/mL）を示す 2 株は ParE（Glu460Ala）変異株であった。(参照 298)[Misumi_2023_JGAR]

キノロン耐性付与に関連する *gyrA*、*parC*、*marR* 及び *acrR* 遺伝子のアイソジェニック変異株を用いた競合培養試験において、*gyrA*（Ser83leu、Asp87Asn）及び *parC*（Ser80Ile）変異株の適応度は親株との差が認められないが、*marR* 及び *acrR* 変異株では明らかな低下が認められた。*marR* 変異による適応負担は *parC* 変異の獲得により軽減することが示されている。（参照 474）[Marcusson_2009_PLoS Pathog]また、*gyrA*（Ser83 及び Asp87）変異をもつ NA 耐性大腸菌では、ストレプトマイシン及びリファンピシン耐性付与に関与する *rpsL* 及び *rpoB* 変異との相互作用（エピスタシス）によって適応負担の軽減がみられ、エピスタシスによる多剤耐性化の可能性が指摘されている。（参照 476）[Trindade_2009_PLoS Genet]同様のエピスタシスによる適応負担の軽減は、*gyrA*（Ser83 及び Asp87）変異をもつ NA または CPFX 耐性大腸菌の接合伝達性薬剤耐性プラスミドの獲得においても認められている。（参照 475）[Silva_2011_PLoS Genet]（参照 477）[Nair_2024_Microbiol Spectr]

gyrA の QRDR 領域の点変異（特に Ser83Leu）により NA 耐性を獲得した大腸菌が、マクロファージ内で感受性株と同等又は優位の生存を示すとの報告もある。（参照 52）[Miskinyte_2013_AAC]

qnr 遺伝子の獲得は *in vitro* での適応度の低下をもたらさないが、染色体上の変異（*gyrA*、*parC*、*marR*）との組み合わせによって適応度の低下や上昇が認められ、*in vitro* での適応度は *in vivo* においても同様に観察されたことが報告されている。（参照 450）[Machuca_2014_J Antimicrob Chemother]また、*qnrA3* 遺伝子をクローニングベクタープラスミドを介して導入した株では *in vitro* 及び *in vivo* での適応度の上昇が確認されたが、野外株由来の多剤耐性プラスミドを介して導入した株では適応度の低下が観察されている。（参照 451）[Michon_2011_PLoS One]

oqxAB 保有プラスミドの獲得によって *in vitro* での適応度の低下が見られるが、染色体上の変異（*gyrA*、*gyrB*、*parE*、*soxR*）との組み合わせによって適応度は上昇またはさらに低下する場合があること、また *in vivo* では *oqxAB* 保有プラスミドの獲得そのものによる適応度の低下が認められなかったことが報告されている。（参照 452）[Wang_2017_J Antimicrob Chemother]

③ カンピロバクター

肉用牛では、2021 年東京都~~下~~のと畜場への搬入牛の直腸スワブ由来 *C. jejuni* 68 株中 44 株及び *C. coli* 26 株中 23 株が NA 耐性で、その全てにおいて *gyrA*~~GyrA~~の点突然変異(Thr86Il~~L~~e)~~変異~~が検出されている~~た~~。(参照 153)[Sasaki_2022_Animal Diseases]

鶏では、1995～1996 年に鶏盲腸内容物から分離された *C. jejuni* 24 株中 7 株が NA 耐性であり、いずれも *gyrA* の Thr86 コドンに点突然~~GyrA に Thr86Ile~~変異を有していた。この 7 株の NA、NFLX 及び OFLX に対する MIC はそれぞれ 50～400、50～200、12.5～25μg/mL と多様であり、*C. jejuni* 野生株のキノロン耐性獲得機序には *gyrA* 変異以外の機序が関与していることが示唆された。(参照 324)[Chuma_2004_JVMS]また、2005 年に分離された市販鶏肉由来 *C. jejuni*（40 株）及び市販鶏糞便由来 *C. jejuni*（62 株）の合計 102 株のうち、46 株（45.1%）が NA 耐性株であった。NA に加えて CPFX・NFLX にも耐性を示した 44 株（ヒト下痢症由来株、市販鶏肉由来株、鶏糞便由来を含む)中 43 株(97.7%)で *gyrA*~~GyrA~~の点突然変異(Thr86Ile)~~変異~~のみが認められた。(参照 405)[柿本_2007_感染症学雑誌]他の報告では、2007-2014 年に分離された健康鶏糞便及び鶏肉由来 *C. jejuni* 79 株のうち、NA 耐性 38 株(48.1%)はすべて CPFX 耐性であり、1 株（MIC 値：NA>128 μg/mL; CPFX 8 μg/mL）を除く 37 株に *gyrA*~~GyrA~~の点突然変異(Thr86Ile)~~変異~~が認められた。(参照 199)[Ohishi_2017_J Infect Chemother]

薬剤耐性の発現による適応負担又は利益については、*Campylobacter jejuni* の *gyrA* 変異によるキノロン耐性は抗菌性物質による選択圧のない条件下においても安定的に維持され、キノロン耐性株（*gyrA*: Thr86Ile）は耐性を喪失することなく鶏の腸管内に定着することから、*gyrA* 変異によるキノロン耐性は適応負担をもたらさず、さらに *in vivo* でのキノロン感受性菌との競合条件下においても定着がみられたことから、キノロン耐性による適応度の亢進が示唆されている。一方で、同じ変異が導入された別の株では適応度の低下が認められたとの報告もある。(参照 453) [Luangtongkum_2009_Future Microbiol]（参照 478） [Luo_2005_Proc Natl Acad Sci USA]

また、NA 耐性 *C. jejuni* 3 株（3 株全て Thr86Ile）及び標準株の酸素存在下での生存能を比較した試験では、微好気条件下では差がみられなかったが、好気条件下では有意に生菌数が増加しており、酸素ストレスに対する適応性の向上が示唆されている。(参照 454)[Whelan_2019_ Sci. Rep.]

健康鶏由来の *C. jejuni* 及び *C. coli* の親株から *in vitro* で選択された *gyrA* 変異（Thr86Ile）を有するキノロン耐性株の *in vitro* での増殖性は親株と違いがみられなかった。親株との混合培養による継代試験においては、*C. coli* では耐性株の割合が減少し、５代継代後には検出されなくなったが、*C. jejuni* では耐性株の割合に変化はみられなかった。鶏皮膚片上での生残性については、*C. jejuni* 及び *C. coli* ともに親株と変異株の単独接種では違いはみられなかったが、混合接種では変異株の生残性の低下がみられ、３又は５日以降検出されなくなった。鶏接種試験において各菌株の単独接種では親株と変異株の糞便中の菌数に違いは見られなかったが、混合

接種では親株が優勢となった。菌株や実験条件によって違いはみられるが、キノロン耐性株では適応負担が生じることが観察されている。（参照 479）[Zeitouni_2011_Microbial Drug Resist]

C. jejuni 基準株を親株として *in vitro* で選択された NA 耐性株（*gyrA*: Thr86Ile）及び CPFX 耐性株（*gyrA*: Thr86Ile・Asp90Asn 及び *gyrA*:Thr86Ile・*gyrB*:Leu458Lys）では DNA の超らせん構造の弛緩状態への変換が認められ、これらのキノロン耐性株では好気条件下での生菌によるバイオフィルム形成能、上皮細胞への侵入能およびハチノスツヅリガ幼虫感染モデルにおける病原性の亢進がみられたことが報告されている。(参照 454)[Whelan_2019_ Sci Rep]

（２）薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能性

［Ⅱ．５．（１）及び（４）］に記載したとおり、伝達性のキノロン耐性遺伝子のうち、NA 耐性の付与に関与するものは主に*qnr*及び*oqxAB*である。*qnr*遺伝子は多くの場合、IS*CR1*、IS*26*やIS*Ecp1*等を伴って、プラスミド、インテグロン、ICE等に認められ、さまざまな腸内細菌目細菌、特に大腸菌やサルモネラ等で頻繁に検出される。多剤耐性プラスミド上で他の薬剤耐性遺伝子と共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。（参照98）[Jacoby_2014_Microbiol Spectr]*oqxAB*遺伝子は大腸菌やサルモネラ等のプラスミド上にIS*26*を伴ったTn*6010*として局在する。*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認められることが多い。（参照98、158）[Jacoby_2014_Microbiol Spectr] [Guillard_2015_Antimicrob Agents Chemother]

① サルモネラ

サルモネラでは、国内の牛由来 *Salmonella* Typhimurium DT104 の 9.6 kb プラスミド上に *qnrS1* が検出され、当該株が分離された農場で先に分離された *Salmonella* Typhimurium DT104 株と PFGE プロファイルが同一であったことから、当該農場の既存株が *qnrS1* 保有プラスミドを獲得した可能性が示唆された。（参照 57）[Asai_2010_Gut Pathog]当該論文中では *qnrS1* 保有プラスミドの伝達性は確認されていないが、英国の *Salmonella* Typhimurium 分離株の 10 kb *qnrS1* 保有プラスミドでは接合伝達性が確認されている。（参照 408） [Kehrenberg_2007_J Antimicrob Chemother] （参照 409）[Hopkins_2007_J Antimicrob Chemother]

また、［Ⅱ．５．（４）］に記載したとおり、家畜・家禽由来株の情報ではないが、国内の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 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確認され（参照 185）[Shigemura_2020_Appl Environ Microbiol]、同じく食品取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、*bla*$_{CTX-M-14}$ と *qnrS1* はその上・下流域の IS*26* とともに伝達性 IncHI1 プラスミド上に局在することが報告

されている。（参照 186）[Ohata_2024_J Appl Microbiol]

海外では、家畜・家禽由来のサルモネラにおいて *qnrB* 及び *qnrS* が IncF、IncHI2、IncN や IncX プラスミド等（参照 410）[Kim_2013_Avian Pathol]（参照 411）[Jones-Dias_2013_Vet Microbiol]（参照 412）[Chen_2024_Microbiol Spectr]、*oqxAB* が IncF や IncHI2 プラスミド上に検出されている。（参照 413）[Li_2013_J Antimicrob Chemother]（参照 414）[Li_2014_Int J Antimicrob Agents]（参照 415）[Wong_2016_Antimicrob Agents Chemother]（参照 416）[Shi_2018_Microb Pathog]（参照 90）[Fang_2020_ Antimicrob Agents Chemother]

qnrS1 がコードされた非接合伝達性プラスミドや、染色体上の *qnrS2* 及び *aac(6')-Ib-cr* を含む多剤耐性遺伝子領域、IncI1 又は IncN 接合ヘルパープラスミドとの IS*26* 又は IS*Kpn19* を介した組み換えによるハイブリッド形成によって、接合伝達性プラスミドが生成されることが報告されている。（参照 417）[Chen_2019_Emerg Microbes Infect]（参照 418）[Yang_2020_Front Microbiol]（参照 419）[Chen_2020_mSystems]

米国のと畜場出荷豚盲腸内容、病豚及び豚肉由来サルモネラで高頻度に検出された *qnrB19* 遺伝子は ColE 系の小プラスミド上にコードされており、多数の血清型に分布していることから、水平伝播による拡散が示唆された。（参照 420）[Tyson_2017_Antimicrob Agents Chemother]（参照 421）[Elnekave_2019_Antimicrob Agents Chemother]

同様の *qnrB19* 保有プラスミドは様々な地域や宿主に由来するサルモネラや大腸菌から検出されている。（参照 422）[Karczmarczyk_2010_FEMS Microbiol Lett]（参照 423）[Pallecchi_2010_Antimicrob Agents Chemother]（参照 424）[Pallecchi_2012_JAC]（参照 425）[Tran_2012_Antimicrob Agents Chemother]（参照 426）[Fiegen_2017_Microb Drug Resist]（参照 427）[Soares_2019_Diagn Microbiol Infect Dis] 当該プラスミドには可動性に関わる *tra* や *mob* 遺伝子は認められないが、バクテリオファージ P22 による形質導入を介してサルモネラ菌株間で伝播することが確認されており、当該プラスミドの拡散に関与する可能性が示された。（参照 428）[Moreno-Switt_2019_Front Microbiol]また、鶏盲腸内容に含まれるファージ粒子中の DNA から *sul1* や *qnrA* 等の耐性遺伝子が検出されたことが報告されている。(参照 429)[Gomez-Gomez_2019_Sci Rep]

なお、キノロン系投与下での実験報告ではないが、*oqxAB* 遺伝子がコードされた伝達性 IncHI2 プラスミドを保有する *Salmonella* Typhimurium を経口接種された鶏の腸管内で常在大腸菌へのプラスミドの伝達がフロルフェニコール又は ERFX の経口投与下及び非投与下で認められたが、フロルフェニコール投与群では *oqxAB* 保有大腸菌の平均検出率とトランスコンジュガント出現頻度が非投与群より有意に高く、ERFX 投与群ではトランスコンジュガント出現頻度が非投与群より有意に高かったことが報告されている。（参照 430）[Chen_2016_Vet Microbiol]]

② 大腸菌

大腸菌に関しては、[Ⅱ．５．（４）．②]に記載のとおり、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で *oqxAB*、*qnrS1*、*qnrS2*、*qnrS13* が検出され、*oqxAB*

及び *qnrS1* の接合伝達や *qnrS1*-*bla*$_{TEM}$-*tetA* 及び *qnrS13*-*tetA* が接合伝達性の IncF 及び IncI1 プラスミドにより共伝達されることが報告されている。(参照 94、108、109) [Ozaki_2017_Poult Sci] [Nishikawa_2019_Poult Sci][Koyama_2020_Poult Sci]

また、海外では、家畜・家禽由来の大腸菌において *qnrB* 及び *qnrS* が IncN、IncHI2 や IncX プラスミド等（参照 431）[Ma_2009_ Antimicrob Agents Chemother]（参照 432）[Hordijk_2011_ Antimicrob Agents Chemother]（参照 433）[Chen_2012_ Antimicrob Agents Chemother]（参照 434）[Huang_2012_Foodborne Pathog Dis]（参照 411）[Jones-Dias_2013_Vet Microbiol]（参照 435）[Jones-Dias_2016_Front Microbiol]（参照 436）[Cunha_2017_ Antimicrob Agents Chemother]（参照 437）[Niero_2018_Vet Microbiol]（参照 438）[Poirel_2018_Microbiol Spectr]（参照 439）[Slettemeas_2019_PLoS One]（参照 176）[Hayer_2020_mSphere]（参照 440）[Juraschek_2021_Antibiotics]（参照 441）[Jurasek_2022_BMC Genomics]-(参照 254)[Cerquetti_2009_AAC]、*oqxAB* が IncF、IncHI2 や IncX プラスミド上に検出されている。(参照 442) [Sorensen_2003_Antimicrob Agents Chemother]（参照 443）[Hansen_2004_Antimicrob Agents Chemother]（参照 444）[Norman_2008_PLasmid]（参照 445）[Liu_2013_PLoS One]（参照 173）[Yang_2016_ Antimicrob Agents Chemother]（参照 172）[He_2017_Int J Antimicrob Agents]（参照 174）[Wang_2018_mSphere]（参照 175）[Lupo_2018_ J Antimicrob Chemother]（参照 438）[Poirel_2018_Microbiol Spectr]

bla$_{FOX}$・*qnrA* 及び *bla*$_{CTX-M}$・*qnrB* がそれぞれコードされた接合伝達性プラスミドを保有する大腸菌を経口接種された SPF 鶏腸管内において ERFX 投与及び非投与条件下で *qnr* 及び *bla* 遺伝子~~の~~が接種菌以外の大腸菌や *Klebsiella pneumoniae* へ伝達する~~こ~~と~~が~~報告されている。(参照 446) [Le Devendec_2011_Microb Drug Resist] (参照 447) [Dheily_2012_Antimicrob Agents Chemother]

qnrS 保有接合伝達性 IncY プラスミドの大腸菌からの *Salmonella* Enteritidis への伝達が MIC 以下の濃度の ERFX 存在下において *in vitro* 及び *in vivo* で促進されることが報告されている。(参照 448) [Zhao_2021_FM]伝達促進の機序については明らかにされていないが、ドナー細菌を MIC 以下の濃度の CPFX 又は LVFX で~~のドナー細菌の処理によって~~暴露すると接合伝達関連遺伝子の発現上昇~~並びに~~に伴う伝達頻度の~~上昇~~増加が~~知られてい~~示唆されている。(参照 449) [Shun-Mei_2018_Microb Pathog]

~~*qnr* 遺伝子の獲得は *in vitro* での適応度の低下をもたらさないが、染色体上の変異（*gyrA*、*parC*、*marR*）との組み合わせによって適応度の低下や上昇が認められ、*in vitro* での適応度は *in vivo* においても同様に観察されたことが報告されている。(参照 450) [Machuca_2014_J Antimicrob Chemother]また、*qnrA3* 遺伝子をクローニングベクターープラスミドを介して導入した株では *in vitro* 及び *in vivo* での適応度の上昇が確認されたが、野外株由来の多剤耐性プラスミドを介して導入した株では適応度の低下が観察されている。(参照 451) [Michon_2011_PLoS One]~~

~~*oqxAB* 保有プラスミドの獲得によって *in vitro* での適応度の低下が見られるが、染色体上の変異（*gyrA*、*gyrB*、*parE*、*soxR*）との組み合わせによって適応度は上昇またはさらに低下する場合があること、また *in vivo* では *oqxAB* 保有プラスミドの獲得その~~

~~ものによる適応度の低下が認められなかったことが報告されている。（参照 452）[Wang_2017_J Antimicrob Chemother]~~

③ カンピロバクター

［Ⅱ．５．（４）②］に記載のとおり、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の *gyrA* 及び 23S rRNA 変異遺伝子やキノロンやマクロライドを含む多剤耐性の付与に関与する RE-*cmeABC* 遺伝子の自然形質転換によるカンピロバクターの菌株間での伝達が知られている。（参照 179）[Wilson_2003_Microbiology] （参照 180）[Kim 2006_Appl Environment Microbiol]（参照 181） [Yao_2016_mBio] 最近、海外の肉用鶏・採卵鶏・卵・農場環境等由来 *Campylobacter* spp.において、局在部位は未確認であるが、*qnr* 等の PMQR 遺伝子が検出されている。（参照 184）[Gharbi_2024_Antibiotics]

~~*gyrA* 変異によるキノロン耐性は抗菌性物質による選択圧のない条件下においても安定的に維持され、キノロン耐性株（*gyrA*: Thr86Ile）は耐性を喪失することなく鶏の腸管内に定着することから、*gyrA* 変異によるキノロン耐性は適応負荷をもたらさず、*in vivo* でのキノロン感受性菌との競合条件下においても定着がみられたことから、キノロン耐性による適応度の充進が示唆されている。（参照 453）[Luangtongkum_2009_Future Microbiol]~~

（３）ハザードが交差耐性又は共耐性を示す可能性がある医療上重要な人用抗菌性物質に対する耐性菌が評価対象抗菌性物質の使用により選択される可能性に関する情報

キノロン系合成抗菌剤である OA が交差耐性又は共耐性を示す可能性がある医療上重要な人用抗菌性物質は、[II. 6.]に記載されている。交差耐性を示す別系統の抗菌性物質はフルオロキノロン系合成抗菌剤である。

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の交差耐性パターンを表 26 に示した。［II. ６．（１）］において記載したとおり、OA とフルオロキノロン系合成抗菌剤は共通の標的酵素に作用するため作用機序が類似しており、菌種や耐性遺伝子によって~~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。サルモネラ及び大腸菌については、OA の使用によって NA 耐性ないしはフルオロキノロン低感受性株が選択されると、標的酵素遺伝子や薬剤排出ポンプ関連遺伝子における変異が加わることによってフルオロキノロン耐性を獲得するリスクが高まる。よって、OA の使用はフルオ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られるが、[Ⅲ.2.(4)]に記載するように、家畜への OA の使用量は~~及び~~フルオロキノロン系合成抗菌剤の~~家畜への~~使用量の 10%未満~~状況から~~であることから、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~~と考えられる~~ことに留意が必要である。

~~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の交差耐性パターンは表 26 にあるとおり、その保有する耐性遺伝子からも推察できる。~~PMQR は、[Ⅱ.5.（1）.③]に記載のとおり、一部の因子（*qnrA*、*qnrB*、*qnrS*、*oqxAB* 等）はキノロン系合成

抗菌剤である NA 耐性又は感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ベル耐性を与える。また、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 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。国内の家畜又は畜産物からのキノロン耐性遺伝子の検出状況は、[Ⅲ.2.(1)]にあるとおりである。

交差耐性や共耐性に関し、サルモネラ、大腸菌及びカンピロバクターにおけるキノロン系耐性を含む多剤耐性に係る報告や、キノロン耐性遺伝子と共存していることが報告されている遺伝子は以下のとおり。

① サルモネラ

広島県で 2002～2006 年に健康畜及び病畜から分離されたサルモネラ 94 株（牛由来 21 株、豚由来 19 株、肉用鶏由来 17 株、採卵鶏由来 37 株）中、2 剤以上の薬剤に耐性を示した株は 48 株(51.1%)であった。このうち 3 株が *qnrS* を保有しており、それらの薬剤耐性パターンは、1 株は NA（中程度耐性）のほかスペクチノマイシン、ストレプトマイシン及びテトラサイクリンに耐性がみられ、1 株は CPFX にも中程度耐性がみられた。もう 1 株は多剤耐性 *Salmonella* Typhimurium ~~definitive phage type 104(~~DT104~~)~~ であり、NA 及び CPFX（中程度）耐性のほか、ACSSuT[7]耐性等を示した。*Salmonella* Typhimurium 47 株のうち 23 株は多剤耐性 *Salmonella* Typhimurium ~~definitive phage type 104(~~DT104~~)~~ と確認され、これらはすべて牛由来株であり、ACSSuT 耐性を示し、一部は NA 及び CPFX にも耐性を示した。（参照 233）[Ahned_2009_J Appl Microbiol]

また、国内で 2000～2003 年に健康畜から分離されたサルモネラ 183 株（牛由来 25 株、豚由来 39 株、肉用鶏由来 91 株、採卵鶏由来 28~~25~~ 株）中、2 剤以上の薬剤に耐性を示した株は 131 株（71.6%）であり、このうち、OA 及び NA 耐性を示した牛由来 4 株は、ジヒドロストレプトマイシン及びカナマイシンにも耐性であった。OA 及び NA 耐性を示した肉用鶏由来の 13 株は、11 株がジヒドロストレプトマイシン及びオキシテトラサイクリンにも耐性を示し、一部の株はカナマイシン等にも耐性がみられた。（参照 81) [Asai_2006_J Vet Med Sci]

国内で 1998～2017 年に牛及び豚から分離された *Salmonella* Typhimurium（単相変異株を含む。）200 株（牛由来 154 株、豚由来 46 株）中、牛由来の 3 株が NA 耐性を示し、うち 2 株がフルオロキノロン系合成抗菌剤に対する低レベル耐性を与える、*aac(6')-Ib-cr* をプラスミド上に保有していた。1 株は同一プラスミド上に $bla_{\text{OXA-1}}$、*arr-3*、*catB3* 及び *sul1* を、もう 1 株は同一プラスミド上に前述の耐性遺伝子に加えて *aac(3)-IV*、*aph(3')-Ia*、*aph(4)-Ia*、*dfrA12*、及び *sul2/3* を保有していた。また、NA 感性の 6 株が *qnrS1* を保有しており、局在性は不明であるが、うち 4 株では $bla_{\text{TEM-1B}}$、*cmlA1*、*floR*、*aac(6')-Iaa*、*aadA1/2*、*strAB*、*dfrA12*、*sul3*、*tetA/B/M* が、うち 2 株では $bla_{\text{CTX-M-55}}$、*catA2*、*sul1* 等が検出された。(参照 110) [Arai_2021_Front Microbiol] また、国内で 1980 年～2014 年に牛から分離された *Salmonella* Typhimurium（単相変異株を含む。）55 株を対象に WGS を実施した調査では、5 株が NA 耐性を示し、うち 1 株が DT104

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

であり NA のほかアンピシリン、クロラムフェニコール、ストレプトマイシン、スルホンアミドにも耐性であった。また、NA 感受性の 1 株が染色体上に *qnrS1* を保有しており、同株は染色体上に *bla*$_{\text{CTX-M-55}}$、*bla*$_{\text{TEM-1B}}$、*catA2*、*strAB*、*sul1* 及び *tetB* も保有していた。（参照 222）[Arai_2018_J Clin Microbiol]

国内で 2001～2002 年に健康牛から分離された *Salmonella* Dublin 3 株は、いずれも OA 及び NA に耐性を示し、このうち 3 株にカナマイシン耐性、2 株にジヒドロストレプトマイシン耐性、2 株にオキシテトラサイクリン耐性等がみられた。(参照 127) [Esaki_2004_JAC]また、国内で 1976～2005 年に病牛から分離された *Salmonella* Dublin168 株中、1988～2004 年に分離された 9 株において NA 耐性及びフルオロキノロン合成抗菌剤（ERFX、OFLX 及び CPFX）に対する感受性低下が認められ、*gyrA* 変異が生じていた。また、うち 4 株において *acrAB* の~~変異が確認された~~機能が亢進している可能性が示唆された。（参照 27）[Akiba_2007_JAC]、(参照 138) [Akiba_2007_JAC]

沖縄県で 2008～2012 年にと畜場 2 施設に出荷された豚 349 頭から分離された *Salmonella* Choleraesuis 349 株中、すべての株が 4 剤以上の薬剤に耐性を示しており、このうち 141 株（40.4%）が OA 及び NA のほか、アンピシリン、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、オキシテトラサイクリン及びスルファメトキサゾール・トリメトプリムに対する耐性を示し、局在性は不明であるが、ほぼすべての株から *bla*$_{\text{TEM}}$、*strA*、*strB*、*aadA1/2*、*aacC2*、*tetB*、*sul1/2*、*dhfrXII/XIII* が検出された。このうち 12 株が *gyrA* 及び *parC* に変異が生じていた。（参照 279）[Matayoshi_2015_J Vet Med Sci]

国内で 2007～2010 年に健康肉用鶏の盲腸便から分離されたサルモネラ 285 株中、3 剤以上の薬剤に耐性を示した株は 195 株（68.4%）であった。NA 耐性を示した 31 株のうち、28 株がオキシテトラサイクリン、26 株がジヒドロストレプトマイシン、11 株がアンピシリンに耐性を示し、ほか、一部の株がビコザマイシン、カナマイシン等に耐性を示した。（参照 463）[Sasaki_2012_Epidemiol Infect]また、国内で 2001～2003 年に健康肉用鶏の糞便から分離された *Salmonella* Infantis70 株中、3 剤以上の薬剤に耐性を示した株は 55 株（78.6%）であり、このうち NA 耐性株は 7 株で、すべての株がジヒドロストレプトマイシン及びオキシテトラサイクリン耐性、3 株は更にカナマイシンにも耐性を示した。NA 耐性株では *gyrA* に~~単~~点突然変異が生じていた。また、DSM 及び OTC 両方に耐性を示す株ではクラス 1 インテグロン、*tetA* 及び *aadA* 遺伝子が検出され、*aadA1* はクラス 1 インテグロン内に存在することが示唆された。KM 耐性株からは *aphA1* 遺伝子が検出された。(参照 280) [Asai_2006_J Food Prot] 新潟県で 1998～2015 年に肉用鶏から分離された *Salmonella* Infantis33 株を対象にした調査では、7 株（21.2%）が NA 耐性を示し、すべての株がテトラサイクリン及びストレプトマイシンに耐性、一部の株がカナマイシンやアンピシリンに耐性を示した。（参照 130）[佐藤_2016 日獣会誌]岩手県で 1997～1999 年に食鳥処理場 8 施設に搬入された肉用鶏の盲腸便及びと体拭き取り試料から分離された *Salmonella* Typhimurium36 株中、2 剤以上の薬剤に耐性を示した株は 30 株（83.3%）であり、NA 耐性を示した 10 株のうち 1 株は DT104 と確認され、ACSSuT 耐性を示した。いずれの分離株も NFLX 感受性であった。(参照 143) [高橋_2001_日獣会誌]

これらの国内家畜由来 NA 耐性サルモネラ株について、フルオロキノロン系合成抗菌

剤への耐性を示す株の割合は表 30 のとおり。

表 30　国内家畜由来 NA 耐性サルモネラ株における
フルオロキノロン系合成抗菌剤への耐性割合

調査年	地域	由来	血清型、保有遺伝子等の特徴	NA 耐性株数	フルオロキノロン系合成抗菌剤耐性株数（試験対象薬剤名）	NA 耐性株中のフルオロキノロン系合成抗菌剤耐性株の割合（%）	備考	参照
2002～2006	広島県	健康畜・病畜	*qnr* 検出株	3	2（CPFX 中程度耐性）	ー	1 株は牛由来 DT104	233
2000～2003	国内	健康牛		4（OA 及び NA 耐性）	0（ERFX, OFLX）	0%		81
		健康肉用鶏		13（OA 及び NA 耐性）	0（ERFX, OFLX）	0%		
2001～2002	国内	健康牛	*S*.Dublin	3（OA 及び NA 耐性）	0（ERFX, OFLX）	0%		127
1988～2004	国内	病牛	*S*.Dublin	9	0（ERFX, OFLX, CPFX）	0%	9 株 ERFX, OFLX, CPFX 感受性低下	138
2008～2012	沖縄県	出荷豚	*S*.Choleraesuis	141	0（ERFX, OBFX, DNFX）	0%		279
2001～2003	国内	健康肉用鶏	*S*.Infantis	31	0（ERFX, OFLX）	0%	1 株は ERFX 感受性低下	280
1998～2015	新潟県	肉用鶏	*S*.Infantis	7	0（CPFX）	0%		130

1999	国内	出荷肉用鶏	*S*.Typhimurium	10	0（NFLX）	0%	1 株は DT104	143

国内家畜由来 NA 耐性サルモネラ株については、フルオロキノロン系合成抗菌剤低感受性を示す株の割合が高くなっている報告も一部あるものの、国内健康畜から分離された NA 耐性株においてフルオロキノロン系合成抗菌剤耐性も示す株の分離報告はない。JVARM においても、2013～2022 年の国内家畜由来サルモネラのフルオロキノロン系合成抗菌剤耐性率は NA 耐性率を下回っているので、NA 耐性株のうちフルオロキノロン系合成抗菌剤にも耐性を示す株は一部であると考えられる。[JVARM] 更に、JVARM 初期（2000 年頃）に分離された国内健康畜由来サルモネラのキノロン耐性率は 9.3%、フルオロキノロン系合成抗菌剤耐性率は 0%であり、2013～2022 年の健康鶏由来サルモネラの NA 耐性率は 8.4～19.5%、CPFX 耐性率は 0.0～0.9%であり、JVARM の大腸菌における各剤の耐性率と比べても低い。（参照 33）[JVARM]（参照 73）[Kijima-Tanaka 2003 JAC]（参照 81）[Asai 2006 JVMS] 以上のことから、国内健康畜から分離された NA 耐性株において、フルオロキノロン系合成抗菌剤耐性も示す株の割合は一部であり、かつ、低く維持されていると考えられる。

海外においては、[Ⅱ.5.(4).②]に記載されているとおり、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多剤耐性領域に PMQR 遺伝子（*qnr*、*aac(6')-Ib-cr*、*oqxAB*）や ESBL 遺伝子（$bla_{\text{CTX-M-14/27/55/65}}$、$bla_{\text{SHV-12}}$）、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。(参照 187) [Jiang_2014_Int J Antimicrob Agents]（参照 188）[Zhang_2016_Front Microbiol]（参照 113）[Wang_2017_BMC Infect Dis]（参照 226) [Elnekave_2019_Antimicrob Agents Chemother]（参照 90）[Fang_2020_17 Antimicrob Agents Chemother]（参照 189）[Li_2021_Front Microbiol]

中国における 2010～2011 年の健康家畜の直腸又はクロアカスワブ由来のサルモネラ 248 株（乳牛 105 株、豚 38 株、鶏 105 株）及び 2008～2010 年の病豚由来のサルモネラ 209 株を対象にした調査では、NA 耐性はすべての血清型でみられた。主な血清型において最も多い薬剤耐性パターンは、*Salmonella* Enteritidis（10 株中 10 株）でスルファメトキサゾール・トリメトプリム、オラキンドックス、メキンドックス及び NA、*Salmonella* Typhimurium（57 株中 6 株）でアンピシリン、アモキシシリン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ERFX、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、クロラムフェニコール及び NA であった。（参照 464）[Kuang_2015 Front Microbiol]

② 大腸菌

福岡市において 2010～2011 年にと畜場 1 施設に搬入された健康牛及び豚の直腸便から分離された ESBL 産生大腸菌 8 株（牛由来 5 株、豚由来 3 株）中、牛由来の 1 株を除く 7 株が 2 剤以上の薬剤に耐性を示した。NA 耐性を示した株は牛由来の 2 株、豚由来の 2 株であり、すべての株がアンピシリン及びテトラサイクリンに耐性、一部の株がストレプトマイシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、NFLX にも耐性を示した。（参照 133）[麻生嶋_2012_日食微誌]

国内において 2007～2008 年に健康肉用牛に由来する STEC 252 株（O157 241 株、O26 11 株）中、2 剤以上の薬剤に耐性を示した多剤耐性株は O157 で 24 株、O26 で 6 株であった。NA 耐性を示した株は、O157 の 1 株であり、その薬剤耐性パターンはセファゾリン、セフチオフル、ジヒドロストレプトマイシン、カナマイシン、アプラマイシン、ビコザマイシン、コリスチン及び NA であった。なお、すべての株が ERFX 感性であった。（参照 131）[Sasaki_2012_Jpn.J Infect Dis]また、山口県の農場において 2006～2008 年に、子牛 24 頭の口腔から分離された STEC 27 株中、2 剤以上の薬剤に耐性を示した多剤耐性株は 16 株（59.3%）であった。NA 耐性を示した株は 5 株（血清型は 1 株が O111:HUT/NM、他 4 株が O8:H19）あり、すべての株がアンピシリン、ストレプトマイシン、テトラサイクリン及び CPFX 耐性、一部の株がセファゾリン、クロラムフェニコール等にも耐性を示した。（参照 135）[亀山_2014_日獣雑誌]

大阪市において 2003 年に食肉処理場 1 施設に搬入された牛 55 頭の第一胃内容物又は直腸便から分離された大腸菌 O157 28 株を対象にした調査では、2 剤耐性株は 9 株(32.1%)、5 剤耐性株は 3 株(10.7%)ですべて NA 耐性の第一胃内容物由来株であり、ストレプトマイシン、アンピシリン、セファゾリン及びホスホマイシンにも耐性であった。なお、すべての株がフルオロキノロン系合成抗菌剤（CPFX, NFLX, OFLX）感性であった。（参照 134）[前原_2005_日獣会誌]また、沖縄県において 1996～2009 年に下痢を呈した子牛の直腸便から分離された ETEC 14 株中、すべての株が 4 剤以上の薬剤に耐性を示した。NA 耐性株は 3 株（21.4%）あり、すべての株がストレプトマイシン及びオキシテトラサイクリンに耐性、一部の株がアンピシリン、カナマイシン、クロラムフェニコール等にも耐性を示した。PCR 試験ではキノロン耐性遺伝子は調べられていないが、これらの株から *bla*$_{TEM}$, *strA*, *strB*, *tetB*, *catA1* 等が検出された。なお、すべての株が ERFX 感性であった。（参照 132）[又吉_2010_日獣会誌]

愛知県において 2015～2016 年にと畜場出荷豚の糞便から分離された ESBL 産生大腸菌 22 株中、*bla*$_{CTX-M-15}$ が 12 株 (54.5%), *bla*$_{CTX-M-55}$ が 6 株(27.3%), *bla*$_{CTX-M-3}$ が 2 株(0.9%), *bla*$_{CTX-M-14}$ が 2 株(0.9%)であり、NA 耐性株は 9 株（40.9%）であった。~~CPFX 感性株の 2 株が *qnrS* を保有していた。なお、*qnrA, qnrB, qepA, aac(6')-Ib-cr*、*fosC2* を保有する株は認められなかった。~~（参照 107）[Norizuki_2018_Jpn.J Infect Dis]

西日本において 2012～2017 年に採卵鶏農場環境スワブから分離された大腸菌 375 株を対象にした調査では、3 剤以上の薬剤に耐性を示した多剤耐性株の割合は、鶏の月齢が上がるにつれて減少していた。NA 耐性株は 38 株（10.1%）あり、このうちオキシテトラサイクリン、ERFX 及び NA 耐性を示す 1 株が *qnrS13* を保有していた。~~PCR 検査供試株 45 株中、5 株が *qnrS1*、1 株が *qnrS2*、1 株が *qnrS13* を保有しており、*qnrS1-bla*$_{TEM}$*-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確認された。~~（参照 109）[Koyama_2020_Poult Sci]

肉用鶏については、国内において 2008～2009 年に大腸菌症等を発症した鶏から分離された大腸菌 44 株を対象にした調査では、3 剤以上の薬剤に耐性を示した多剤耐性株は 41 株（93.2%）で、NA 耐性株は 27 株（61.4%）ですべて多剤耐性株であった。NA 耐性株 27 株のうち、26 株がアンピシリン及びオキシテトラサイクリン、23 株がジヒドロストレプトマイシン、22 株がセファゾリン、19 株がセファゾリン、13 株が ERFX、9

株がカナマイシン、一部の株がクロラムフェニコール、トリメトプリム等に耐性を示した。*oqxAB* 保有株は 2 株、*aac(6')-Ib-cr* 保有株が 3 株あり、いずれの株も NA 及び ERFX 耐性であった。（参照 94）[Ozaki_2017_Poult Sci]また、国内において 2007～2011 年に肉用鶏農場糞便から分離された大腸菌 109 株中、8 株が PMQR を保有しており、いずれも 3 剤以上の薬剤に耐性を示した。*qnrS1* を保有し QRDR 変異がない 6 株の MIC は、NA が 2～32 μg/mL、ERFX が 0.5～2 μg/mL であり、うち 1 株が $bla_{CTX\text{-}M\text{-}2}$ を保有していた。~~*qnrS1* 保有株における *qnrS1* の接合伝達、*qnrS1* 及び $bla_{CTX\text{-}M\text{-}2}$ 保有株において $bla_{CTX\text{-}M\text{-}2}$ の接合伝達が確認された。~~QRDR において *gyrA* 及び *parC* に変異があり、*aac(6')-Ib-cr* を保有する 2 株の MIC は、NA が>512 μg/mL、ERFX が>64 μg/mL であった。（参照 108）[Nishikawa_2019_Poult Sci]鹿児島県において、2005～2017 年に鶏大腸菌症に由来する大腸菌 228 株を対象にした調査では、NA 耐性を示した株が 132 株（57.6%）、CPFX 耐性を示した株が 36 株（15.8%）であった。（参照 298）[Misumi_2023_J Glob Antimicrob Resist]

これらの国内家畜由来 NA 耐性大腸菌株について、フルオロキノロン系合成抗菌剤への耐性を示す株の割合は表 31 のとおり。

表 31　国内家畜由来 NA 耐性大腸菌株における
フルオロキノロン系合成抗菌剤への耐性割合

調査年	地域	由来	血清型、保有遺伝子等の特徴	NA 耐性株数	フルオロキノロン系合成抗菌剤耐性株数（試験対象薬剤名）	NA 耐性株中のフルオロキノロン系合成抗菌剤耐性株の割合（%）	備考	参照
2010 ～ 2011	福岡市	健康牛	ESBL 産生	2	0（NFLX）	0%		133
		健康豚	ESBL 産生	2	2（NFLX）	100%		
2007 ～ 2008	国内	健康肉用牛	STEC O157	1	0（ERFX）	0%		131
2006 ～ 2008	山口県	牛（子牛）	STEC O8 又は O111	5	5（CPFX）	100%		135
2003	大阪市	出荷牛	O157	3	0（CPFX, NFLX, OFLX）	0%		134
1996 ～ 2009	沖縄県	病牛（下痢を呈	ETEC	3	0（ERFX）	0%		132

		した子牛）						
2008 ～2009	国内	病鶏（大腸菌症等発症鶏）		27	13（ERFX）	48.1%	うち2株が *oqxAB* 保有	94

国内家畜由来 NA 耐性大腸菌株については、フルオロキノロン系合成抗菌剤へ耐性を示す株の割合は報告によってばらつきがある。JVARM においては、2013～2022 年の国内家畜由来大腸菌のフルオロキノロン系合成抗菌剤耐性率は NA 耐性率を下回っているので（参照 33）[JVARM]、NA 耐性株のうちフルオロキノロン系合成抗菌剤にも耐性を示す株は一部であると考えられる。

サルモネラ及び大腸菌では、それらの耐性獲得機序から、通常、キノロン耐性の出現頻度がフルオロキノロン耐性の出現頻度を上回るが、サルモネラと大腸菌のフルオロキノロン耐性率の違いにはフルオロノロン耐性化に伴う適応負担の違いが影響している可能性が考えられる。（参照 471）[Giraudo_1999_Antimicrob Agents Chemother]なお、サルモネラや大腸菌ではフルオロキノロン耐性クローンの出現と世界的な蔓延が知られており、国内の家畜由来株においても、フルオロキノロン耐性クローンが出現した場合に、フルオロキノロン耐性率の上昇に影響する可能性が考えられる。

海外においては、[Ⅱ.5.(4).②]に記載されているとおり、家畜・家禽由来大腸菌の接合伝達性プラスミド上に *qnrB*、*qnrS*、*oqxAB* が ESBL 遺伝子（$bla_{CTX\text{-}M\text{-}1/15/55}$、$bla_{SHV\text{-}12}$）等と共存、*oqxAB* が *fosA3* や *floR* 等と共存することが報告されている。（参照 172～177、参照 441）[He_2017_Int J Antimicrob Agents] [Yang_2016_Antimicrob Agents Chemother] [Wang_2018_mSphere] [Lupo_2018_JAntimicrob Chemother] [Hayer_2020_mSphere] [Nakayama_2024_J Microorg Control][Juraschek_2022 BMC Genomics]

③ カンピロバクター

国内において 1999～2001 年（JVARM 初期）に健康家畜糞便から分離された *C. jejuni* 283 株（牛由来 77 株、豚由来 4 株、肉用鶏由来 125 株、採卵鶏由来 77 株）及び *C. coli* 157 株（牛由来 3 株、豚由来 145 株、肉用鶏由来 4 株、採卵鶏由来 5 株）を対象にした調査では、*C. jejuni* 283 株のうち、NA 及び OA 耐性株は 29 株（10.2%）あり、このうち 28 株が ERFX 及び OFLX 耐性であり、うち 11 株は OTC 耐性も示した。また、*C. coli 157* 株のうち、NA 及び OA 耐性株は 38 株（24.2%）あり、すべての株が ERFX 及び OFLX に加えオキシテトラサイクリンに耐性を示し、29 株がジヒドロストレプトマイシン、27 株がエリスロマイシン、スピラマイシン及びタイロシンにも耐性を示した。（参照 31）[Ishihara_2004_JAA]

東京都において、2021 年にと畜場搬入牛の直腸スワブから分離された *C. jejuni* 68 株中 44 株（64.7%）が NA 及び CPFX 耐性であり、*C. coli* 26 株中 23 株（88.5%）が NA 及び CPFX 耐性であった。(参照 153)[Sasaki_2022_Animal Diseases]また、東日本にお

いて、2010～2011 年に搾乳牛の直腸便から分離された *C. jejuni* 106 株中、NA 耐性株は 30 株（28%）あり、すべての株が ERFX 耐性を示し、GyrA の変異が検出された。このうち 14 株は OTC 耐性も示した。（参照 152）[Sasaki_2013_JVMS] なお、いずれの報告においてもエリスロマイシン耐性株は分離されなかった。

国内において、2007～2014 年に健康鶏糞便及び市販鶏肉から分離された NA 及び CPFX 耐性 *C. jejuni* 38 株中 37 株で GyrA の変異が検出された。なお、すべての株がエリスロマイシン感性であった。（参照 199）[Ohishi_2017_J Infect Chemother]また、国内において、2005 年に鶏糞便及び市販鶏肉由来 *C. jejuni* 102 株（鶏由来 62 株、市販鶏肉由来 40 株）を対象にした調査では、NA 耐性株は 46 株（45.1%）あり、このうち 44 株が CPFX 耐性、45 株が NFLX 耐性であった。また、セファレキシン、アンピシリン、ピペラシリン、テトラサイクリンに耐性を示す株が多くみられた。また、鶏糞便、市販鶏肉及びヒト下痢症由来の NA・CPFX・NFLX 耐性 *C. jejuni* 44 株中、43 株で GyrA の変異が検出された。（参照 405）[柿本_2007 感染症誌]西日本において 1995～1999 年に肉用鶏盲腸内容から分離された *C. jejuni* 42 株、*C. coli* 26 株を対象にした調査では、*C. jejuni* 42 株のうち、NA 耐性株は 12 株（28.6%）あり、すべての株が NFLX 及び OFLX 耐性であり、うち 1 株はテトラサイクリン耐性も示した。また、*C. coli* 26 株のうち、NA 耐性株は 9 株（34.6%）あり、すべての株が NFLX 及び OFLX 耐性であり、うち 8 株はエリスロマイシン、4 株はテトラサイクリンにも耐性を示した。(参照 155) [Chuma_2001_JVMS] なお、フルオロキノロン耐性を獲得した株は、鶏体内での定着性が優れている可能性があること、また、フルオロキノロン系合成抗菌剤の使用による選択圧のない状態でフルオロキノロン耐性株が長期に維持されることが報告されている。（参照 257）[鶏フルオロキノロン評価書_2013]

なお、[Ⅱ.6.(2)]に記載したとおり、国内の肥育豚から分離された *C. coli* 155 株中 EM と ERFX に同時に耐性を示す株は 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] 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 遺伝子の変異によるものである。（参照 150）[Harada_2006_J Vet Med Sci] （参照 199）[Ohishi_2017_J Infect Chemother]（参照 171）[Asakura_2019_Microbes Environ]（参照 200）[Yamada_2019_J Golb Antimicrob Resist] （参照 153）[Sasaki_2022_Animal Dis] （参照 201） [Morita_2023_Microbiol Spectr]マ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ランド（MDR~~DR~~GI）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、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）[Wang_2014_Antimicrob Agents Chemother] （参照 204）[Bolinger_2017_Appl Environ Microbiol] （参照 205）[Liu_2019_Antimicrob Agents Chemother]

海外の家畜・家禽由来株では、[Ⅱ.5.(4)]に記載のとおり、キノロンやマクロライドを含む多剤耐性の付与に関与する RE-cmeABC 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株間での伝達が知られている。（参照 181）[Yao_2016_mBio] (参照 465) [Liu_2020 Engineering] (参照 182) [Dai_2024_Proc Natl

Acad Sci USA]

（4）使用量

動物用医薬品として、評価対象抗菌性物質である OA は牛、豚、鶏に対して経口投与で使用される。(参照 2、3) [農水省報告書][動薬研_動物用医薬品データベース]

[Ⅱ．1．（4）]に 2005～2023 年の OA の推定年間販売量を記載したとおり、動物種全体（牛、豚、鶏及び水産動物）の推定年間販売量は、年によってばらつきが大きいが、合計 1,013～3,833kg の間を推移している。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 0.1%にも満たなく、増加傾向ではない。販売量の内訳としては、水産動物の販売量が多く、経口投与用の 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。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（2.3～14.8%）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。

なお、2005 年時点で NA の販売量は 0 である。また、OA の耐性分布についてはフルオロキノロン系合成抗菌剤の影響を受けていると考えられるが、[Ⅱ.1.(2).②]に記載のとおり、動物用医薬品としてはキノロン系合成抗菌剤よりもフルオロキノロン系合成抗菌剤が主流になっており、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 0.2～10%程度にとどまっている。（参照 7） [動薬研_販売高年報]このことから、使用量の観点からは、OA 使用による 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ることに留意する必要がある。

Ⅳ. ばく露評価に関する知見

ばく露評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 2 ばく露評価に基づき、人がハザードにばく露され得る経路を明らかにするとともに、各経路でのハザードの増加又は減弱の程度を推定し、畜産食品を介してハザードのばく露を受ける可能性及びその程度を評価する。

1．牛、豚及び鶏由来食品の消費量

牛、豚及び鶏由来食品の「年間 1 人当たり消費量(kg)」は表 32 のとおりである。(参照 256)[農水省_食料自給表] 直近 10 年間の 1 人当たり消費量は、牛肉はほぼ横ばいであるが、牛乳・乳製品は 2019 年以降微減傾向、豚肉、鶏肉及び鶏卵は微増傾向である。

表 32　牛、豚及び鶏由来食品の年間 1 人当たり消費量（純食料ベース）(kg)

品目	年	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
牛肉	消費量 (kg)	6.0	5.9	5.8	6.0	6.3	6.5	6.5	6.5	6.2	6.2
	自給率 (%)	41	42	40	38	36	36	35	36	38	39
牛乳乳製品	消費量	88.9	89.5	91.1	91.3	93.4	95.2	95.5	94.3	94.4	93.9

	(kg)										
	自給率(%)	64	63	62	62	60	59	59	61	63	62
豚肉	消費量	11.8	11.8	12.2	12.4	12.8	12.8	12.8	12.9	13.2	13.1
	(kg)										
	自給率(%)	54	51	51	50	49	48	49	50	49	49
鶏肉	消費量	12.0	12.2	12.6	13.0	13.4	13.7	13.9	13.9	14.4	14.6
	(kg)										
	自給率(%)	66	67	66	65	64	64	64	66	65	64
鶏卵	消費量	16.8	16.7	16.9	16.9	17.4	17.4	17.6	17.1	17.2	17.1
	(kg)										
	自給率(%)	95	95	96	97	96	96	96	97	97	97

注：自給率は重量ベース

２．ハザードの生物学的特性

ハザードとして特定したキノロン耐性サルモネラ、大腸菌及びカンピロバクターについて、サルモネラ、大腸菌及びカンピロバクターの一般的な生物学的特性を記すと共に、薬剤耐性を獲得した場合に生じる生物学的特性を整理した。

（１）抵抗性、生残性及び増殖性並びに生体外における生存能力及び分布状況

①　サルモネラ

本菌は種々の環境条件に対して抵抗性があり、自然環境下ではあらゆる場所に生息し、大腸菌等の腸内細菌目細菌が死滅する乾燥条件下でも長期間生存できる。（参照263）[日本畜産振興会_鶏卵・鶏肉のサルモネラ全書]

また、本菌については、牛、豚、鶏等の家畜の腸管内に~~常在菌として~~存在しているほか、愛玩動物、鳥類、ミドリガメ等の爬虫類、両生類も保菌していることが知られている。（参照227）[仲西_2009_食品由来感染症と食品微生物]（参照242）[感染研_IDWR感染症の話]

サルモネラの熱抵抗性については、リン酸緩衝液中でのD値[8]が62.8℃において36～42秒であることが報告されている。（参照265）[農水省報告書_フルオロキノロン]

酸に対する抵抗性では、pH4.5～9.0の範囲で発育が可能であるとされている。（参照263）[日本畜産振興会_鶏卵・鶏肉のサルモネラ全書]

凍結における生残性に関しては、鶏のと体を－37℃で急速冷凍した後に－21℃で保存した場合でも、本菌が13か月間生存していたという報告がある。（参照263）[日本畜産振興会_鶏卵・鶏肉のサルモネラ全書]

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

乾燥に対する抵抗性では、本菌は、肉粉、骨粉、乾燥卵白などの水分含量が10～12%以下の場合でも無期限に生存していたとの報告がある。（参照263）[日本畜産振興会_鶏卵・鶏肉のサルモネラ全書]

増殖性については、牛肉及び鶏肉中では、好気又は微好気条件下における20℃及び32℃で顕著な菌数の増加が見られたが、4℃では増殖は認められなかった。（参照266）[品川_2004_平成15年度病原微生物データ分析実験作業成果報告書]

本菌の発育が可能な条件は、8～45℃、水分活性0.94以上、pH4.5～9.0とされており、増殖に至適な条件は35～37℃、pH6.5～7.5である。また、低温下では長期間生存可能であるが、高温には弱く、70℃以上の温度で死滅する。（参照263）[日本畜産振興会_鶏卵・鶏肉のサルモネラ全書]

薬剤耐性の発現による適応負担については、[Ⅲ.２.（１）.①]に記載したとおり、増殖能力の低下や病原性の低下及びその後の病原性の回復が報告されている。~~NA耐性サルモネラがマウスにおいて増殖能低下がみられるとされている。（参照60）[Zhang_2006 Microb Infec]~~また、~~NA耐性~~*S.*~~Typhimurium~~~~において、耐性獲得時に病原性が低下するものの、後に補償的な変異が起き、耐性能を失うことなく病原性を回復させるとの報告がある。（参照468）[Li_2018 Intechopen]~~

② 大腸菌

大腸菌は、本来、動物の腸管内に生存しているが、このうち一部の大腸菌は自然環境下においても比較的長く生存できることが知られている。EHEC は、低温、低栄養、紫外線等の過酷な自然環境下においても、「生存しているが培養不可能」（VBNC：Viable but Non-Culturable）な状態で長く存在できる~~通常の自然環境下において長期間生存し得る菌であり、低温、低栄養、紫外線などの過酷な条件下でも、「生存しているが培養不可能（VBNC：Viable but Non-Culturable）」な状態で長く存在できることが知られている~~。（参照 267）[小川_2003_広島県保健環境センター研究報告]（参照529）[Ishii_2008_MJ.Micobes Environ]

大腸菌の熱抵抗性については、リン酸緩衝液中における D 値は 62.8℃で 24 秒、牛ひき肉中（脂肪 20%）における D 値は、50℃で 92.67 分、55℃で 19.26 分と報告されている。（参照 268、269）[Ahmed_1995_Journal of Food Science][Doyle_1984_Appl Environ Microbiol]O157 の熱に対する抵抗性は脂肪含有量の多い食品中では D 値は高くなり、牛ひき肉における D 値は、脂肪 2%の場合、57.2℃で 4.1 分、62.8℃で 0.3 分であるが、脂肪 30.5%ではそれぞれ 5.3 分、0.5 分である。（参照 270）[食安委_2011_腸管出血性大腸菌]牛乳中の O157 は実験的に 64.5℃ 16.2 秒の処理で死滅する。（参照 271）[伊藤_2000_日食微誌]

酸に対する抵抗性については、大腸菌は各種の食品中で pH4.0 まで発育可能であるが、pH2.0 の条件下で 24 時間保存すると陰性となる。（参照 233）[Heuvelink_1999_J Food Prot]O157 の酸耐性については、pH4.0 から 4.5 の酸性条件下での増殖が可能な場合がある。酸性食品中での長期の生残も可能であり、4℃で保存した発酵ソーセージ（pH4.5）で 20 日間、マヨネーズ（pH3.6～3.9）では 5℃保存で 5～7 週間、20℃保存で 1～3 週間、アップルサイダー（pH3.6～4.0）では 8℃保存で 10～31 日間、

25℃保存で 2～3 日間 生残する。（参照 270）[食安委_2011_腸管出血性大腸菌リスクプロファイル]

凍結における生残性については、大腸菌を接種した食品を－20℃で 9 か月間冷凍保存した試験で、食肉中の菌数は大きな変化を示さなかった一方、牛乳中の菌数は徐々に減少したと報告されている。また、大腸菌を添加した食肉（ミノ、大腸、レバー）を－30℃で冷凍保存した試験では、食肉の種類に関係なく、3 か月後には菌数が 1/10～1/100 に減少した（参照 272、273）。[金井_2000_日食保蔵誌][和田_2002_食品衛生研究]O157 は牛ひき肉中では凍結しても生残することが報告されている。（参照 269）[Doyle_1984_Appl Environ Microbiol]

乾燥に対する抵抗性については、水分活性 0.34～0.68、塩分濃度 0.5～3.0%の条件下で、5℃に保存した牛肉粉中の大腸菌が、8 週間後まで生存していたことが確認されている（参照 180）。増殖性については、発育温度範囲 8～46℃、発育塩分濃度範囲 0～6.5%、発育 pH 範囲 4.4～9.0、水分活性 0.95 以上とされており、特に培養温度 25～43.5℃、塩分濃度 0.5～6.0%、pH5.5～7.0 において活発に増殖すると報告されている。（参照 267、274） [小川_2003_広島県センター報告] [増田_1999_静岡県]

増殖性については大腸菌の発育温度領域は 8～46℃、発育塩分濃度領域は 0～6.5%、発育 pH 領域は 4.4～9.0、発育水分活性域は 0.95 以上とされており、特に、培養温度 25～43.5℃、塩分濃度 0.5～6.0%、pH5.5～7.0 で活発に増殖すると報告されている。（参照 267、274）[小川_2003_広島県センター報告] [増田_1999_静岡県] O157 は、増殖温度範囲が若干限定的で、最低 8℃、最高約 44- 45℃、至適は 37℃である。（参照 270）[食安委_2010_腸管出血性大腸菌リスクプロファイル]

なお薬剤耐性獲得による適応負担については、[Ⅲ. 2．（1）.②]に記載したとおり、適応度の上昇や低下が報告されている。~~NA 耐性大腸菌は、*gyrA* の QRDR 領域の点変異（特に Ser83Leu）により NA 耐性を獲得するが、マクロファージ内で感受性株と同等又は優位の生存を示すと報告されている。（参照 52）[Miskinyte_2013_AAC]~~

③ カンピロバクター

カンピロバクターは一般的に空気、乾燥、熱に弱く、速やかに死滅する~~。本菌は大気空気や乾燥には極めて弱い~~事務局が、湿潤な環境では比較的長期間生存することが知られている（参照282、283）。[伊藤_2000_月刊フードケミカル] [食安委_2022_食品健康影響評価のためのリスクプロファイル]また、水中でも数週間生存可能であり、カンピロバクターは、水の中で数週間生存できる。冷水（4℃）では数週間生存するが、温水（25℃）では数日しか生存できないとされている。（参照283）[食安委_2022_食品健康影響評価のためのリスクプロファイル]また、*C. jejuni* は牛、めん羊、鶏等の腸管内に広く常在菌として分布しており、*C. coli* は豚における保菌率が高いとされている。（参照242）[JIHS_2004_IDWR感染症の話]

C. jejuni は31～46℃で増殖し、至適増殖温度は42～43℃であるが、30℃以下では増殖しない。また、*C. jejuni* の培養液中での増殖至適pHは6.5～7.5であり、最小発育pHは4.9、最大発育pHはおよそ9.0である。増殖至適水分活性（Aw）は0.997である。

30℃以下、47℃以上、pH4.7以下又は2%食塩存在下では増殖できないとする報告もある。2%超の食塩濃度には感受性があり、5～10時間で死滅する。一方、*C. coli* は30.5℃では増殖することができる。（参照283）[食安委_2022_食品健康影響評価のためのリスクプロファイル]

また、環境中では「生存しているが培養不可能（VBNC：Viable But Non-Culturable）」な状態になることが知られている。（参照284）[三澤_2005_モダンメディア]

凍結における生残性については、食肉を凍結及び解凍を繰り返すことで菌数が顕著に減少し、保存期間の長短より凍結及び解凍回数による影響が大きいと考えられる。（参照266、287）[品川_2004_平成15年度病原微生物データ分析実験作業成果報告書][小野_2005_日食微誌]

本菌は微好気性環境下（酸素濃度5～15%）で発育し、大気中の通常の酸素濃度（約21~~23~~%）小西専門委員では増殖しない。また、乾燥条件下では死滅が早い~~、塩分濃度0.5%前後を至適とした好塩性を有する~~等の特性から、通常の食品中では増殖が困難と考えられる（参照242、285、282）。[JIHS_2004_IDWR感染症の話] [食安委_2006_リスクプロファイル][伊藤_2000_月刊フードケミカル]

本菌がと体の加工及び肉の流通過程で遭遇する環境条件下では生存できないとの報告が多く存在する。それらの報告では、カンピロバクターが酸素に対して感受性があることも示されている。カンピロバクターは、牛肉の加工中に遭遇する処理（強制空気による乾燥、冷却、凍結等）に対しても感受性があり（参照282、284、286、289～292）[伊藤_2000_月刊フードケミカル] [三澤_2005_モダンメディア][Altekruse_1999_Infectious Diseases][Snelling_2005_Lett Appl Microbiol][Food Safety Authority of Ireland_2002][Stern_1989_New York. Marcel Dekker Inc][FDA_1992_Foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook]、牛肉の一般的な流通条件下の長期保存においては、温度等の条件や菌株によって菌数が減少すると報告されている。（参照293～295）[Balamurugan_2011_Food Microbiology][Gill_1982_Appl Environ Microbiol][Hänninen_1984_JAppl Bacteriol]一方、菌数の減少は認められないとする報告もある。（参照296）[Dykes_ 2001_Food Control]

薬剤耐性の発現による適応負担又は利益については、[Ⅲ．２．（1~~-2~~）]に記載したとおり~~鶏の腸管内への定着において*gyrA*変異によるキノロン耐性は適応負荷をもたらさず、~~適応度が亢進することが示唆されている。~~（参照453）[Luangtongkum_2009_Future Microbiol]また、NA耐性*C. jejuni* ３株（３株全てThr86Ile）及び標準株の酸素存在下での生存能を比較した試験では、微好気条件下では差がみられなかったが、好気条件下では有意に生菌数が増加しており、酸素ストレスに対する適応性の向上が示唆されている。（参照454)[Whelan_2019_Sci. Rep.]~~

（２）人の腸内細菌叢として定着する可能性

①サルモネラ

人に病原性を示すサルモネラ属菌のうち、チフス症の病原菌である*Salmonella*

Typhiと*Salmonella* Paratyphi Aを除くサルモネラ（非チフス性サルモネラ）は、急性胃腸炎の原因菌として広く知られ、感染後、腸管内で一時的に増殖・定着し下痢などの症状を引き起こす。非チフス性サルモネラ感染症患者では、感染後平均4週間サルモネラ属菌を胃腸内に保菌しており、当該患者の0.5%で起こるとされている慢性保菌状態では、感染後12か月間サルモネラ属菌が便又は尿中から検出されることがあるとされている。（参照469）[食安委_2012_サルモネラリスクプロファイル]また、感染後1年またはそれ以上排菌が続く「慢性サルモネラ保菌者」もおり、非チフス性サルモネラによる疾病の約0.2～0.6%がこの状態になるとされている。（参照281）[坂崎_1979_近代出版]~~しかし、健常者の腸内細菌叢の一部として長期にわたり常在化することは通常なく、大部分の感染では一過性の腸管定着に留まると考えられている。マウスモデルの研究では正常な腸内細菌叢が回復することでサルモネラを腸管から排除し、長期の排菌を終息させることが示されている。(参照455)[Endt_2010_PLoS Pathogens]人においても~~一過性のサルモネラ属菌への~~に~~感染については~~し~~、症状が消失後しばらく糞便中に同菌~~サルモネラ~~が検出されるものの、数週間から数ヶ月以内に排菌は消失することが報告されている。（参照456)[Kering_2024_JCM]—（参照457)[Rohringer_2025_Eur J Clin Microbiol Infect Dis]~~なお、~~国内における健康な食品取り扱い従事者を対象とした調査では、サルモネラの無症状保菌者が~~も~~0.1%未満であるが~~一定割合~~存在することが知られている。（参照460）[馬場_2022_日食微誌]~~[東京都保健医療局]~~

~~なお、チフス性サルモネラでは、一部の感染者が無症候性キャリアとなり、長期間にわたり糞便中にサルモネラを排出し続ける。この状態は主として胆嚢内での持続感染と関連している。(参照458)[Crawford_2010_PNAS]~~

②大腸菌

大腸菌は非病原性の腸管内常在菌、腸管感染症や腸管外感染症の原因菌を含む遺伝学的に多様な菌種である。下痢原性大腸菌のうち、EHECやEPEC~~腸管病原性大腸菌~~では健康保菌者の存在が知られている（参照299、300）[Fujihara_2009_JJID][Wang_2016_JJID]が、通常、感染成立に必要な菌量を感受性宿主が摂取した場合に胃腸炎等を引き起こす病原細菌である。また、大腸菌による腸管外感染症としては、尿路感染症、新生児等の髄膜炎、肺炎等の様々な疾患が認められ、さらに敗血症に至る場合がある。尿路感染症、新生児髄膜炎や敗血症等に由来する大腸菌は疫学的及び系統分類学的に常在大腸菌や下痢原性大腸菌とは異なることから、ExPECとして区分されている。（参照301）[Russo_2000_J Infect Dis] 牛はEHECの代表的なreservoir（保菌宿主）であるが、人においてもEHECの無症状病原体保有者（健康保菌者）の存在が知られており、腸管出血性大腸菌感染症の拡大や食中毒の発生に関与すると考えられている。保菌期間は数カ月にわたる場合があり、10カ月近くの排菌が認められたことも報告されている。（参照302-305）[Persad_2014_Microbiol Spectr][Gareis_2000_BGG][Staples_2012_Clin Microbiol Infect][Pennington_2010_Lancet]国内の調査においてEHEC健康保菌者の割合は人

口10万人当たり84.2人であり、*eae*及び*stx2*遺伝子陽性菌保菌者は10万人当たり3.4人で二次感染の原因となる可能性が指摘されている。（参照306）[Morita-Ishihara_2016_Emerg Infect Dis]

人の尿路感染症等の原因となるExPECは、健康な人の腸内細菌叢の一部として定着しており、糞便由来のExPECが泌尿器への上行感染によって尿路感染症を引き起こす。尿路感染症は市中感染症として一定期間に複数の人が類似の菌により発症することは一般的に稀であるが、ある一定期間における特定の地域の市中感染尿路感染症患者の中で、同じ血清型の多剤薬剤耐性大腸菌が複数患者から分離されたことが報告されている。1950～2009年に発生したExPEC集団感染事例に関連する12論文を検証した報告では、各著者は集団感染が食品を媒介して発生したと推測しているものの、直接的な証拠は得られていないと指摘している。（参照307）[George_2010_Epidemiol Infect]食肉に由来するExPECが一過性の腸管通過菌として人腸管に存在し、人尿路感染症を発症する可能性は推測されるが、家畜由来菌が人に直接伝播しExPEC感染症を発症したとの証明はない。（参照308、309）[Manges_2015_Microbiol Spectr][Wasinski_2019_Ann Agricul Environ Med]

人のExPECの由来に関しては、市販鶏肉は人のExPEC様大腸菌の分離頻度が多いこと（鶏大腸菌症の原因菌であるAPECと人のExPECの遺伝学的背景、薬剤耐性パターン、耐性遺伝子及び病原因子が類似していること）、APECが人ExPEC感染モデルで病原性を示すこと、鶏に対して人ExPECが病原性を示すこと等の理由から、人ExPECは鶏又は鶏肉に由来することが示唆されている。（参照310、311）[Manges_2012_Clin Infect Dis][Manges_2016_Clin Microbiol Infect]一方で、人でのExPECの摂取及び腸管への定着から発症までに時間差があるために、ExPECの由来を特定することは難しいことが指摘されている。(参照308) [Manges_2015_Microbiol Spectr]また、腸管に外来性の大腸菌等の腸内細菌等が見られることがあるが、これは汚染された食肉等を介して腸管に侵入したいわゆる通過菌で、安定的に定着することはない。（参照312、313）[Sullivan-2001-Lancet Infect Dis][Andremont-2005-Antimicrobial Agents]

更に、牛及び豚は人病原性 ExPECに類似の大腸菌を保菌しておらず、人のExPECとの関連性は低いと考えられている。（参照308、309）[Manges_2015_Microbiol Spectr] [Wasinski_2019_Ann Agricul Environ Med]

牛腸管には志賀毒素産生菌等の人腸管病原性大腸菌を高頻度に保菌しているが、人ExPECの保菌が限定的である原因は不明である。（参照308）[Manges_2015_Microbiol Spectr]海外において、牛肉や生乳、牛生体からExPECに相当する株の分離報告（参照309、314-320）[Schmidt_2015_Appl Environ Microbiol] [Ramchandani_2005_Clin Infect Dis][Santo_2007_Braz J Microbiol] [Wasinski_2019_Ann Agricul Environ Med] [Guzman-Hernandez_2016_Int J Food Microbiol] [Ombarak_2016_Int J Food Microbiol] [Ribeiro_2016_Foodborne Pathog Dis] [de Campos_2018_Foodborne Pathog Dis]や、肉用子牛の糞便から分離される大腸菌の半数がExPEC感染症の原因菌となるST69、ST410、ST117、ST88、ST617、

ST648、ST10、ST58 及びST167であり、そのうちST69は人及び鶏由来株と系統遺伝学的に類似したクラスターを形成する旨の報告がある。（参照321、322）[Haley_2022_PLoS One] [Salaheen_2023_Microb Drug Resist]しかし、牛肉を含む食肉に由来する大腸菌において、人尿路感染病原因子の検出状況は稀と報告されている。（参照 315、323）[Ramchandani_2005_Clin Infect Dis][Xia-2011-J Food Prot] 牛又は牛肉と人ExPECの関連性を示唆するような報告もあるが、牛由来菌が人に直接伝播しExPEC 感染症を発症したとの証明はないと考えた。

③カンピロバクター

C. jejuni は人の腸管内で一過性に定着することができるが、腸内細菌叢として定着し、長期にわたり存在する可能性は少ないものと考えられている。（参照 193）[農水省報告書_マクロライド] カンピロバクターは人の消化管内で一過性にコロニーを形成することができる。この菌が人の正常な腸管及び糞便細菌叢から日常的に分離されることはない。他方で、1980年から1982年にかけて山口保健所管内の健康な人（主に給食関係従事者）を対象に実施した検便調査における*C. jejuni/coli* の保菌率は1.22%（3,357名中、41名が陽性）との報告がある。（参照455）[松崎_1983_感染症学雑誌]

カンピロバクターの病原性には様々な病原因子が寄与すると考えられているが、特定の機序は解明されていない。（参照 286、289、275）[Altekruse_1999_ Emerging Infectious Diseases] [Snelling WJ_2005_Letters in Appllied Microbiology] [Nielsen_2006_Epidemiol Infect] 病原因子であると疑われるものとして、腸管上皮への付着及び定着に必要な外膜タンパク、LPS、鞭毛等がある。（参照 286、289、283）[Altekruse_1999_ Emerging Infectious Diseases] [Snelling WJ_2005_Letters in Appllied Microbiology] [食安委_2022_食品健康影響評価のためのリスクプロファイル]また、カンピロバクターにおける胆汁酸塩抵抗性は腸管内におけるカンピロバクターの *in vivo* 適応に必須である。（参照 192、223） [Lin_2002_Antimicrob Agents Chemother] [Lin J_2006_JAC]

（３）人の常在菌又は病原菌に薬剤耐性決定因子が伝達する可能性

人の常在菌又は病原菌への耐性遺伝子が伝達される可能性について[Ⅱ．７．（３）]において検討した。以下に、キノロン耐性大腸菌及びサルモネラから人の腸内細菌（大腸菌、サルモネラ等の腸内細菌目細菌が特定されている）へ薬剤耐性決定因子が伝達する知見を以下にまとめた。なお、ハザード特定の項目[Ⅱ．５．（１）]に記載したとおり、カンピロバクターについては海外の家畜・家禽由来株ではキノロンやマクロライドを含む多剤耐性の付与に関与するRE-*cmeABC* 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株間での伝達が知られている（参照181） [Yao_2016_mBio]が、これまでのところ、国内におけるRE-CmeABC検出報告はない。

人の腸内細菌叢にはきわめて高密度の細菌叢が存在しており、遺伝子の水平伝播が

頻発するとともに、細菌叢を構成する細菌が薬剤耐性遺伝子を保有する~~と考えられて考えられ~~可能性がある~~ている~~。(参照 325)[Salyers_2004_Trends Microbiol 2004]また、臨床例での知見としては、人腸管内において病原細菌から常在菌への薬剤耐性遺伝子の水平伝播が起きていることが示されている。(参照 326～328)[Crémet_2012_J Antimicrob Chemother][Goren_2010_Emerg Infect][Karami_2007_J Antimicrob Chemother]

キノロン耐性以外の耐性遺伝子に関する知見ではあるが、人腸内での大腸菌から大腸菌又は他菌種への伝達に関して、ボランティアへの大腸菌投与試験の結果、腸内での薬剤耐性遺伝子保有プラスミドの大腸菌間の接合伝達が確認されている。(参照 329)[Trobos_2009_J Antimicrob Chemother]また、胃、小腸及び大腸を模した *in vitro* の実験系では、多剤耐性プラスミド保有大腸菌が胃酸及び胆汁酸作用下で生残し、大腸環境下で増殖するとともに、大腸部位では2時間後にプラスミドが接合伝達された大腸菌群及び嫌気性菌が検出されたことが報告されている。(参照 330)[Lambrecht_2019_J Food Microbiol]

国内の家畜・家禽由来サルモネラからの検出報告はないが、*ramA* 遺伝子（*ramAp*）はプラスミド上に局在し、大腸菌やサルモネラにおいてキノロン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 をコードしており（参照 159）[Hong_2022_Antimicrob Agents Chemother]、サルモネラの菌内に存在するRamRタンパク質が胆汁成分を認識し、RamAの発現を上昇させ、胆汁排出機能も有するAcrAB-TolCの発現を誘導することが報告されている。（参照466）[Yamasaki_2019 Sci Rep.]

３．農場から出荷された家畜が及び畜産食品に加工されが農場から出荷され人に摂取されるまでの経路及びハザードを含む細菌に対するリスク管理措置

牛、豚、鶏、生乳及び鶏卵は農場から出荷され、食肉処理、加工、保存、輸送、販売、調理後に消費者に摂取される。畜産食品のハザードを含む細菌汚染の可能性としては、家畜由来の腸管内容物等のばく露が考えられることから、農場から出荷された家畜が畜産食品に加工され人に摂取されるまでの経路において、様々なリスク管理措置が講じられている。

農場では、家畜伝染病予防法（昭和26年法律第166号）に基づく飼養衛生管理基準により、家畜の伝染性疾病の予防が図られるとともに、家畜生産段階における Hazard Analysis and Critical Control Point（HACCP）の考え方が取り入れられた「家畜の生産段階における衛生管理ガイドライン」（2002年）及び「畜産農場における飼養衛生管理向上の取組認証基準（農場 HACCP認証基準）」（2009年）により、微生物等の汚染防止対策が講じられている。(参照 331)[農水省_農場 HACCP 等]

と畜場では、と畜場法施行規則（昭和28年厚生省令第44号）、食鳥処理場では食鳥

処理の事業の規制及び食鳥検査に関する法律施行規則（平成2年厚生省令第40号。以下「食鳥検査法施行規則」という。）において、HACCP システムの考え方を含んだ衛生管理の導入を図るため、と畜場又は食鳥処理場の衛生管理基準及び構造設備基準が定められており、食肉又は食鳥処理段階における微生物汚染防止が図られている。(参照 332) [河村_2001_公衆衛生研究]

また、2014年4月に改正されたと畜場法施行規則及び食鳥検査法施行規則において、と畜業者等及び食鳥処理業者の講ずべき衛生措置の基準が改正され、従来の基準に加え、新たにHACCPを用いて衛生管理を行う場合の基準が規定された。(参照333) [厚労省_と畜場法省令改正]さらに、2018年6月に食品衛生法等の一部を改正する法律が公布、2020年6月に施行（1年間の経過措置あり）され、原則としてと畜業者を含む食品等事業者全てに対して、HACCP に沿った衛生管理を実施することが規定された。(参照334) [厚労省_食品衛生法等の一部改正]

生食用牛肉については、2011年10月に、食品衛生法（昭和22年法律第233号）に基づく食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）（以下「規格基準」という。）が改正され、生食用食肉（生食用として販売される牛の食肉（内臓を除く。））の規格基準が策定された。腸内細菌科菌群が陰性でなければならないこと、肉塊の表面から深さ1 cm以上の部分までを60℃で2分間以上加熱する方法又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌を行うこと等が規定された。さらに、規格基準の改正により、2012年7月には、牛肝臓の生食用としての販売・提供は禁止された。(参照 335、336) [厚労省_牛肉] [厚労省_牛肝臓]

牛乳については、乳及び乳製品の成分規格等に関する命令（昭和26年厚生省令第52号）（以下「乳等命令」という。）に基づく牛乳の殺菌条件（63℃で30分間加熱殺菌するか、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌（国内では120～130℃で2～3秒での加熱処理が主流））することが規定されている[9]。さらに、乳製品についても 牛乳と同等の加熱殺菌をしたものが製造・加工に用いられている。（参照337）[厚労省_乳及び乳製品の成分規格に関する命令（昭和26年厚生省令第52号）]

豚の食肉（内臓を含む。）については、2015年6月に、規格基準の改正により、食肉販売店、飲食店等において生食用としての提供が禁止された。(参照338)[厚労省_豚肉]

鶏の食肉については、厚生労働省及び消費者庁が、食鳥処理場から出荷される鶏肉の加熱用の表示等の情報伝達の指導、飲食店での加熱用鶏肉の生又は加熱不十分による食中毒発生時の指導・監視等について通知した。(参照270、339) [食安委_ 2022_食品健康影響評価のためのリスクプロファイル][厚労省_2017_カンピロ対策通知]一部の地方自治体において、生食用食鳥肉の衛生対策（カンピロバクター陰性の成分規格

[9] 食品衛生法に基づく特別牛乳さく取処理業の許可を受けた施設では、さく取した生乳を未殺菌又は低温殺菌で処理し、乳等命令で定める成分規格（細菌数 30,000 以下、大腸菌群陰性等）を有する特別牛乳を製造することが可能。2022 年度の許可施設数は全国 4 施設（うち 2 施設が営業中。）。

目標、と体の体表の焼烙による殺菌の基準目標等）が定められ、関係事業者に対し指導等を行っている。(参照270、340、341) [食安委_2022_食品健康影響評価のためのリスクプロファイル][宮崎県_2007_食用食鳥肉の衛生対策][鹿児島県_2000_生食用食鳥肉の衛生対策]

鶏卵については、卵選別包装施設（GP センター）の衛生管理要領（平成10年11月25日厚生省通知第1674 号）により、卵の衛生管理について定められており、洗卵に当たっては、洗浄水及びすすぎ水は150ppm以上の次亜塩素酸ナトリウム溶液又はこれと同等以上の効果を有する殺菌剤を用いることとされている。また、液卵は、規格基準により、殺菌液卵はサルモネラが検体25 gにつき陰性、未殺菌液卵は細菌数が検体1 gにつき10^6以下でなければならないと定められている。規格基準により、未殺菌液卵を使用して食品を製造、加工又は調理する場合は、70℃で1分間以上加熱するか、又はこれと同等以上の殺菌効果を有する方法で加熱殺菌しなければならないと定められている。(参照149)[アミノグリコシド評価書]

4．牛、豚及び鶏由来食品がハザードに汚染される可能性及び汚染状況

（1）牛、豚及び鶏由来食品がハザードに汚染される可能性

食肉の汚染の可能性としては、食肉処理段階におけるハザードに汚染された腸管内容物~~由来~~のばく露が考えられる。食肉を汚染したハザード~~ハザードに汚染された食肉~~は、輸送又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増殖はしないが生残するため、飲食店の調理施設や家庭等に持ち込まれる可能性が生じる。しかし、調理段階において、当該ハザードは一般的に熱に弱く速やかに死滅するため、調理の際に十分加熱することにより、食肉を汚染しているハザードは排除されるものと考えられる。

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

鶏卵への汚染の可能性として、ハザードを含む糞便等が卵殻表面を汚染し、その後の処理工程及び流通過程で卵内に本菌が侵入する可能性や、サルモネラの場合、感染鶏の卵巣や卵管に保菌されているサルモネラが卵の形成過程で内部に取り込まれることが考えられる。~~が、~~鶏卵については、5℃以下での保管管理など食鳥卵の規格基準や表示基準によって示された事項の遵守によってハザード~~の排除は~~による食中毒は予防可能である と考えられる。

（2）ハザードによる牛、豚及び鶏由来食品の汚染状況

[Ⅳ.4.（１）]に記載のとおり、牛、豚及び鶏由来食品におけるハザードの排除の方法としては加熱処理~~や調理等~~が挙げられるが、ここでは加熱調理等がなされる前の、食肉処理段階又は流通段階の食品におけるハザードを含む当該細菌による汚染状況やハザードに対する耐性率について述べる。

① サルモネラ

厚生労働省の市販流通食品を対象にした食中毒菌の汚染実態調査における牛、豚及び鶏ひき肉等からのサルモネラの検出状況は表 33 のとおりである。(参照 342) [厚労省_2006-2018_食品中の食中毒菌汚染実態調査]

サルモネラの陽性率は、牛及び豚由来の食肉では概ね 5%以下で推移しているが、牛結着肉では 2013 年以降、変動は見られるものの 10～20%とやや高い調査結果がみられた。鶏由来の食肉では陽性率は高く、ひき肉で 30～60%、生食用やたたきからもサルモネラが検出されている。

表 33　市販食肉等からのサルモネラ検出状況
（食中毒菌汚染実態調査における厚生労働省指定品目）

検体	項目	調査年												
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
牛ひき肉	検体数	127	146	137	114	115	102	99	55	41	32	11	10	8
	陽性検体数	2	2	3	1	0	3	1	1	1	0	0	0	1
	陽性率(%)	1.6	1.4	2.2	0.9	0	2.9	1.0	1.8	2.4	0	0	0	12.5
豚ひき肉	検体数	167	190	177	165	174	144	136	119	102	94	1	54	47
	陽性検体数	4	9	7	5	3	2	4	5	5	4	0	3	1
	陽性率(%)	2.4	4.7	4.0	3.0	1.7	1.4	2.9	4.2	4.9	4.3	0	5.6	2.1
鶏ひき肉	検体数	96	129	196	216	198	159	217	31	33	35	-	28	43
	陽性検体数	35	38	84	105	106	88	104	15	18	22	-	14	21
	陽性率(%)	36.5	29.5	42.9	48.6	53.5	55.3	47.9	48.4	54.5	62.9	-	50.0	48.8
牛肝臓(加熱加工用)	検体数	-	116	212	207	209	225	233	3	-	-	-	-	-
	陽性検体数	-	2	1	2	2	2	4	0	-	-	-	-	-
	陽性率(%)	-	1.7	0.5	1.0	1.0	0.9	1.7	0	-	-	-	-	-
カットステーキ肉	検体数	152	140	94	56	59	52	58	82	76	67	20	29	26
	陽性検体数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	2	1
	陽性率(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6.0	0	6.9	3.8
牛結着肉	検体数	74	61	146	197	179	198	203	5	26	29	47	27	35
	陽性検体数	0	0	1	1	0	0	0	1	2	8	1	4	5
	陽性率(%)	0	0	0.7	0.5	0	0	0	20.0	7.7	27.6	2.1	14.8	14.3

牛生食用食肉[1)]	検体数	-	-	-	-	-	-	-	2	5	1	-	1	1
	陽性検体数	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	-	0	0
	陽性率(%)	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	-	0	0
鶏生食用食肉[2)]	検体数	-	-	-	-	-	-	6	19	5	19	5	3	5
	陽性検体数	-	-	-	-	-	-	3	6	1	6	1	0	0
	陽性率(%)	-	-	-	-	-	-	50.0	31.6	20.0	31.6	20.0	0	0
ローストビーフ	検体数	65	70	85	87	94	108	100	11	5	7	2	1	-
	陽性検体数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	-
	陽性率(%)	0	0	0	0	1.1	0	0	0	0	0	0	0	-
牛たたき	検体数	91	74	77	93	90	13	2	-	-	-	-	-	-
	陽性検体数	0	0	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-
	陽性率(%)	0	0	0	0	1.1	0	0	-	-	-	-	-	-
中心部まで十分加熱されない食肉(鶏)[3)]	検体数	24	34	45	45	48	33	25	29	41	32	23	11	9
	陽性検体数	6	0	9	1	6	1	2	3	0	1	5	0	1
	陽性率(%)	25.0	0	20.0	2.2	12.5	3.0	8.0	10.3	0	3.1	21.7	0	11.1

-：調査していない。

1) 生食用牛肉の規格基準が 2011 年に策定されたため、規格基準に適合したもののみ流通が認められている。(参照 335) [厚労省_牛肉]

2) 生食用として流通されている鶏肉

3) たたき、湯引き刺身等

上記以外の市販の牛、豚及び鶏由来食肉等のサルモネラ汚染状況を表 34 にまとめた。牛肉の汚染率は 0% ないしは 2%未満、内臓肉で 2～4%であり、豚肉の汚染率は 0%ないしは 5%、内臓肉で 0～43%であった。鶏肉の汚染率は高く、内臓肉を含めて 8～85%であった。鶏卵及びうずら卵の卵内容や卵殻からも頻度は低いものの、サルモネラが検出されている。

表 34　市販されている牛肉、豚肉及び鶏肉等におけるサルモネラ検出状況
(その他の文献)

調査年	由来	検体数	陽性検体率(陽性率)	参照文献
1999～2001	牛肉 (国産)	22	0 (0%)	参照345 [土井_2003_日獣会誌]

	牛肉（輸入）	29	0 (0%)	参照345 [土井_2003_日獣会誌]
1998～2005	牛肉	134	0 (0%)	参照353 [池田_2007_道衛研所報]
2004～2006	牛肉	100	1 (1.0%)	参照346[Hiroi_2012_J Food Prot]
2005～2008	牛肉	171	0%	参照391 [鈴木_2011_医薬食衛研所報]
2006*	牛肉	26	0 (0%)	参照347 [齊藤_2006_秋田健環セ報]
2009～2017	牛肉	240	1 (0.4%)	参照240 [下島_2020_食衛誌]
2008～2009	牛肉ドリップ	21	0 (0%)	参照348 [熱田_2009_島根保環研報]
2001	牛ひき肉	50	0%	参照349 [森田_2004_日獣公衛誌]
2005～2008	牛ひき肉	575	10 (1.8%)	参照391 [鈴木_2011_医薬食衛研所報]
2024	牛ひき肉	40	0 (0%)	参照351 [Sasaki_2025_Pathogens]
2006*	牛内臓肉	3	0 (0%)	参照347[齊藤_2006_秋田健環セ報]
2010～2013	牛内臓肉	104	4 (3.8%)	参照350 [下島_2015_日食微誌]
2009～2017	牛内臓肉	156	4 (2.6%)	参照240 [下島_2020_食衛誌]
2024	牛肝臓	62	0 (0%)	参照351 [Sasaki_2025_Pathogens]
2008～2009	豚枝肉	120	0 (0%)	参照352 [森田_2010_日食微誌]
1999～2001	豚肉（国産）	15	0 (0%)	参照345 [土井_2003_日獣会誌]
	豚肉（輸入）	20	0 (0%)	参照345 [土井_2003_日獣会誌]
1998～2005	豚肉	183	4 (2.2%)	参照353 [池田_2007_道衛研所報]
2004～2006	豚肉	100	1 (1.0%)	参照346[Hiroi_2012_J Food Prot]
2006*	豚肉	25	0 (0%)	参照347 [齊藤_2006_秋田健環セ報]
2008～2009	豚肉ドリップ	21	0%	参照348 [熱田_2009_島根保環研報]
2001	豚ひき肉	50	0 (0%)	参照349[森田_2004_日獣会誌]
2022～2023	豚ひき肉	40	1 (2.5%)	参照351 [Sasaki_2025_Pathogens]
2006*	豚内臓肉	16	0 (0%)	参照347[齊藤_2006_秋田健環セ報]
2009～2017	豚肉	267	4 (1.5%)	参照240 [下島_2020_食衛誌]
	豚内臓肉	139	42 (30.2%)	
2010～2011	豚肝臓	110	5 (4.5%)	参照356[Sasaki_2013_Jpn J Infect Dis]
2014～2021	豚肉・内臓肉	206	41 (19.9)	参照367[榊田_2022_食衛誌]

2023～2025	豚肝臓	30	13 (43.3%)	参照351 [Sasaki_2025_Pathogens]
1998～2005	牛肉･豚肉	40	0 (0%)	参照353[池田_2007_道衛研所報]
1992～1999	鶏肉	783	197 (25.2%)	参照357[楠_2000__日食微誌]
1992～2012	鶏肉	1576	469 (29.8%)	参照358[加藤_2015_感染症誌]
1993～1994	鶏肉（生食用）	113	9 （8.0%）	参照359[樋脇_1995_日食微誌]
	鶏内臓肉	139	2 (15.8%)	
1994～1995	鶏肉	179	23 (12.8%)	参照360[石岡_1997_日獣会誌]
1998～2005	鶏肉	82	24 (29.3%)	参照353[池田_2007_道衛研所報]
1999～2001	鶏肉（国産）	21	2 (9.5%)	参照345[土井_2003_日獣会誌]
	鶏肉（輸入）	59	8 (13.6%)	
1999～2008	鶏肉	393	160 (40.7%)	参照361[鶏病研究会_2012_鶏病研究会報]
2001～2002	鶏肉	112	22 (19.6%)	参照237[安藤_2003_日食微誌]
1993～2006	鶏肉（国産）	1413	790 (55.9%)	参照362[北爪_2008_日食微誌]
	鶏肉（輸入）	209	70 (33.5%)	
2002～2004	鶏肉（国産）	190	97 (51.1%)	参照363[久高_2006_沖縄衛環研報]
	鶏肉（輸入）	13	4 (30.8%)	
2003	鶏肉（食鳥処理場）	94	47 (50.0%)	
2004～2006	鶏肉	100	21 (21.0%)	参照346[Hiroi_2012_J Food Prot]
2006*	鶏肉	25	7 (28.0%)	参照347[齊藤_2006_秋田健環セ報]
2007～2008	皮付き肉	36	21 (58.3%)	参照364 [古田_2010_日食微誌]
2007～2010	鶏肉	158	98 (62.0%)	参照238[永田_2010_福井県衛生環境研セ年報]
2008～2009	鶏肉	25	18 (72.0%)	参照348[熱田_2009_島根保環研報]
1999～2010	鶏肉・内臓肉	438	198 (45.2%)	参照365[村上_2017_日食微誌]
2009～2017	鶏肉	568	329 (57.9%)	参照240[下島_2020_食衛誌]
2004～2011	鶏肉（国産）	154	73 (47.4%)	参照366[小野_2014_日獣会誌]
	鶏肉（輸入）	96	17 (17.7%)	
2012	鶏肉	100	54 (54%)	参照239[Furukawa_2017_Jpn J Infect Dis]
2014～2021	鶏肉・内臓肉	172	100 (58.1%)	参照367[榊田_2022_食衛誌]
2018～2021	鶏肉	235	200 (85.1%)	参照368[Sasaki_2021_Antibiotics]

2020～2021	成鶏肉	51	18 (35.3%)	参照369[佐々木_2023_食衛誌]
2021	鶏肉	56	10 (17.9%)	参照370[李_2024_日食微誌]
2018～2021	鶏肉	235	200 (85.1%)	参照368[Sasaki_2021_Antibiotics]
2022～2025	鶏肉（輸入）	87	18 (20.7%)	参照351 [Sasaki_2025_Pathogens]
2008～2009	鶏肉ドリップ	148	10 (6.8%)	参照348[熱田_2009_島根保環研報]
2000～2001	鶏ひき肉	60	7 (11.7%)	参照349[森田_2004_日獣会誌]
2010	鶏ひき肉	50	6 (12%)	参照372[古茂田_2011_日家政誌]
2018	鶏ひき肉	29	16 (55.2%)	参照373[杉山_2019_尚絅学院大紀要]
2001～2002	鶏肝臓	56	10 (17.9%)	参照237[安藤_2003_日食微誌]
	砂肝	9	0 (0%)	
2006*	鶏肝臓	9	4 (44.4%)	参照347[齊藤_2006_秋田健環セ報]
2007～2008	肝臓	34	22 (64.7%)	参照364[古田_2010_日食微誌]
	砂肝	35	13 (37.1%)	
2009～2017	鶏内臓肉	8	6 (75.0%)	参照240[下島_2020_食衛誌]
2021	鶏肝臓	17	6 (21.9%)	参照370[李_2024_日食微誌]
1990～1992	鶏卵（卵内容物）	26,400	7 (0.03%)	参照374[仲西_1993_食衛誌]
1998～1999	鶏卵	22,120	0 (0%)	参照375[砂川_2002_日食微誌]
2004	鶏卵	9,010 （10個1検体）	3 (0.03%)	参照376[Lapuz_2008_Epidemiol Infect]
2007～2008	鶏卵（卵内容）	2,030 （10個1検体）	0 (0%)	参照377[Sasaki_2011_Epidemiol Infect]
	鶏卵（卵殻）	2,030 （10個1検体）	5 (0.25%)	
2010～2011	鶏卵（卵内容）	5400 （20個1検体）	3 (0.05%)	参照378[Esaki_2013_Epidemiol Infect]
2020	鶏卵（卵内容）	1870 （20個1検体）	1 (0.05%)	参照379 [農林水産省_市販鶏卵のサルモネラ汚染状況調査]
2020	鶏卵（卵殻）	1870 （20個1検体）	6 (0.3%)	参照379 [農林水産省_市販鶏卵のサルモネラ汚染状況調査]
2022～2023	うずら卵（卵内容）	60	0 (0%)	参照351 [Sasaki_2025_Pathogens]
	うずら卵（卵殻）	60	1 (1.7%)	参照379[Sasaki_2025_Pathogens]

* : 調査結果の公表年次

食肉等からのサルモネラ分離株の NA 耐性率を表 35 に示した。豚肉由来株では、肝臓由来株に関する報告で供試菌株が 5 株と少ない中で耐性株が検出され、耐性率が 20%と高くなっているが、他の報告では耐性率は 0～4.3%と低値であった。国産の鶏肉由来株では、NA 耐性率は 0 ないしは 10 数%程度とする報告が多いが、輸入鶏肉由来株では 50%以上の高い耐性率が認められている。

表 35　市販の豚肉及び鶏肉等由来サルモネラの NA 耐性状況

調査年	由来	供試株数	耐性株数(%)	参照文献
2009～2017	豚肉・内臓肉	47	2 (4.3%)	参照240　[下島_2020_食衛誌]
2010～2011	豚・肝臓	5	1 (20.0%)	参照356[Sasaki_2013_Jpn J Infect Dis]
2022～2023	豚ひき肉	1	0 (0%)	参照351[Sasaki_2025_Pathogens]
	豚・肝臓	13	0 (0%)	
1992～1999	鶏肉	202	14 (6.9%)	参照357[楠_2000__日食微誌]
1993～2006	鶏肉（国産）	30 (*S.* Enteritidis)	0 (0%)	参照362[北爪_2008_日食微誌]
	鶏肉（輸入）	52 (*S.* Enteritidis)	29 (55.8%)	
1994～1995	鶏肉	41	0/6 (0/14.6%) BP: -/32	参照360[石岡_1997_日獣会誌]
2001～2002	鶏肉・肝臓	32	12 (37.5%)	参照237[安藤_2003_日食微誌]
2002～2008	鶏肉	210 (*S.* Infantis)	22 (10.5%)	参照380[松本_2010_日食微誌]
2004～2011	鶏肉（国産）	73	8 (11.0%)	参照366[小野_2014_日獣会誌]
	鶏肉（輸入）	17	10 (58.8%)	
2006*	鶏肉・肝臓	9	0 (0%)	参照347　[齊藤_2006_秋田健環セ報]
20072010	鶏肉	126	19 (15.1%)	参照238[永田_2010_福井県衛生環境研セ年報]
1992～2012	鶏肉	477	54 (11.3%)	参照358 [加藤_2015_感染症誌]
2012	鶏肉	60	8 (13.3%)	参照239[Furukawa_2017_Jpn J Infect Dis]
2018～2021	鶏肉	200	29 (14.5%)	参照368[Sasaki_2021_Antibiotics]

2020～2021	成鶏肉	23	0 (0%)	参照369[佐々木_2023_食衛誌]
2020～2023	鶏肉（国産）	116	(12.9%)	参照531[東京都微生物検査情報_2025]
	鶏肉（輸入）	8	(28.6%)	
2021	鶏肉・肝臓	16	1 (6.3%)	参照370[李_2024_日食微誌]
2021	鶏肉（国産）	337	33 (11.5%)	参照532[Sasaki_2024_Food Safety]
2022～2025	鶏肉（輸入）	18	10 (55.6%)	参照351[Sasaki_2025_Pathogens]
2022～2023	ウズラ卵（卵殻）	1	0 (0%)	参照351[Sasaki_2025_Pathogens]

*：調査結果の公表年次

2006年、2007年、2008年、2014年及び2015-2016年に実施された食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」において国産の加熱調理等がされていないパック詰めされた牛肉、豚肉及び鶏肉からのサルモネラの検出状況及び薬剤感受性が調査されている。

2014年の牛ひき肉及び豚ひき肉のサルモネラ検出率は、それぞれ1.0%及び1.1%と低いが、2006年及び2015～2016年の市販鶏肉及び食鳥処理場で採取した鶏肉からの検出率は、市販及び食鳥処理場ともに50%以上であり、牛肉、豚肉等と比べて高値であった（表 36）。

表 36　国内で小売されている国産の牛、豚及び鶏肉等からのサルモネラ検出状況

調査年	対象食肉	検体数	陽性検体数（検出率）
2006	鶏肉	304	182（59.9%）
2014	牛ひき肉	995	10（1.0%）
	豚ひき肉	1,149	13（1.1%）
2015-2016	市販鶏肉	357	196（54.9%）
	食鳥処理場鶏肉	115	90（58.1%）

2014年に牛及び豚ひき肉から分離されたサルモネラはいずれもNA感性であった。2006年及び2015～2016年に市販及び食鳥処理場の鶏肉から分離されたサルモネラではNA耐性株が検出され、耐性率は4.8～12.0%であった（表 37）。

（参照197、243、244、236、381）[食安委_2007_調査報告書] [食安委_2008_調査報告書] [食安委_2009_調査報告書] [食安委_2015_調査報告書] [食安委_2016_調査報告書]

表 37　国内で小売されている国産の牛、豚及び鶏肉から分離されたサルモネラの NA に対する薬剤感受性

年	検体	血清型	試験菌株数	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)	耐性菌株数	耐性率 (%)
2006	鶏肉	*S.* Infantis 等	100	2-512	256	512	12	12.0
2014	牛ひき肉	*S.* Infantis 等	50	2-4	2	2	0	0
	豚ひき肉	*S.* Infantis 等	65	≦1-2	2	2	0	0
2015-2016	市販鶏肉	*S.* Infantis	113	≦1->128	2	128	13	11.5
		S. Schwarzen-grund	63	≦1->128	2	2	3	4.8
	食鳥処理場鶏肉	*S.* Infantis	18	≦1->128	2	2	1	5.6
		S. Schwarzen-grund	49	≦1->128	2	2	3	6.1

注：ブレイクポイントは NA 32 μg/mL　（CLSI による）

2009～2017 年に東京都内で収去又は購入された国産及び輸入食肉からのサルモネラ検出状況及び分離菌の薬剤耐性状況が調査されており、その結果を表 38に示した。

牛及び豚の正肉及び内臓肉では豚内臓肉を除きサルモネラの陽性率は0～2.6%と低く、豚内臓肉の陽性率は国産、輸入ともに30%程度であった。国産の鶏正肉及び内臓肉の陽性率はそれぞれ57.9%及び75.0%と高値であったが、輸入鶏正肉の陽性率は8.5%と低値であった。

国産牛肉及び輸入豚肉由来のサルモネラ分離株は供試菌株数が少なく、NA耐性率は0%であったが、国産豚肉、国産鶏肉及び輸入鶏肉由来株ではNA耐性株が検出され、耐性率はそれぞれ4.3%、11.6%及び68.0%であった。なお、国産鶏肉由来株の年次別のNA耐性率は6.0～24.0%で、年毎に変動しながら推移していた。(参照 240) [下島_2020_食衛誌]

表 38　国産及び輸入食肉からのサルモネラ検出状況及び NA 耐性状況

産地	対象食肉	検体数	陽性検体数 (陽性率)	供試菌株数	耐性率（%）
国産	牛肉	240	1（0.4%）	6	0
	牛内臓肉	156	4（2.6%）		
	豚肉	267	4（1.5%）	47	4.3
	豚内臓肉	139	42（30.2%）		
	鶏肉	568	329（57.9%）	363	11.6

	鶏内臓肉	8	6 (75.0%)		
	計	1378	386 (28.0%)		
輸入	牛肉	277	0 (0%)	－	－
	牛内臓肉	42	0 (0%)		
	豚肉	390	5 (1.3%)	6	0
	豚内臓肉	3	1 (33.3%)		
	鶏肉	281	24 (8.5%)	25	68.0
	計	993	30(3.0%)		

②大腸菌

厚生労働省の市販流通食品を対象にした食中毒菌の汚染実態調査における牛、豚及び鶏ひき肉等からの大腸菌及びEHEC~~腸管出血性大腸菌~~の検出状況は表 39及び表40のとおりである。(参照 342)[厚労省_2006-2018_食品中の食中毒菌汚染実態調査]

大腸菌は、ローストビーフ以外の食肉では総じて高い陽性率（ほぼ50%以上）であった。

EHEC~~腸管出血性大腸菌~~は牛及び豚由来の食肉から検出されたが、鶏由来の食肉からは検出されていない。陽性率は概ね1%以下と低かった。

表 39　市販食肉等からの大腸菌検出状況
（食中毒菌汚染実態調査における厚生労働省指定品目）

検体	項目	調査年												
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
牛ひき肉	検体数	127	146	137	114	115	102	99	10	4	2	-	-	-
	陽性検体数	74	94	88	70	70	67	58	7	0	0	-	-	-
	陽性率(%)	58.3	64.4	64.2	61.4	60.9	65.7	58.6	70.0	0	0	-	-	-
豚ひき肉	検体数	167	190	177	165	174	144	136	15	4	7	-	-	-
	陽性検体数	123	120	139	116	124	99	94	10	1	5	-	-	-
	陽性率(%)	73.7	63.2	78.5	70.3	71.3	68.8	69.1	66.7	25.0	71.4	-	-	-
鶏ひき肉	検体数	96	129	196	216	198	159	217	19	3	-	-	-	-
	陽性検体数	78	48	166	191	170	127	177	9	2	-	-	-	-
	陽性率(%)	81.3	37.2	84.7	88.4	85.9	79.9	81.6	47.4	66.7	-	-	-	-
牛肝臓(加熱加工用)	検体数	-	116	212	207	209	225	233	2	-	-	-	-	-
	陽性検体数	-	32	137	144	136	159	172	2	-	-	-	-	-
	陽性率(%)	-	27.6	64.6	69.6	65.1	70.7	73.8	100	-	-	-	-	-
カットステーキ肉	検体数	152	140	94	56	59	52	58	15	1	3	1	-	-
	陽性検体数	90	76	59	33	32	21	34	7	0	3	-	-	-

	陽性率(%)	59.2	54.3	62.8	58.9	54.2	40.4	58.6	46.7	0	100	-	-	-
牛結着肉	検体数	74	61	146	197	179	198	203	1	4	7	-	-	-
	陽性検体数	55	31	103	145	124	145	146	0	2	6	-	-	-
	陽性率(%)	74.3	50.8	70.5	73.6	69.3	73.2	71.9	0	50.0	85.7	-	-	-
牛生食用食肉[1)]	検体数	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
	陽性検体数	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-
	陽性率(%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-	-
鶏生食用食肉[2)]	検体数	-	-	-	-	-	-	8	10	5	15	-	-	-
	陽性検体数	-	-	-	-	-	-	7	8	4	15	-	-	-
	陽性率(%)	-	-	-	-	-	-	87.5	80.0	80.0	100	-	-	-
ローストビーフ	検体数	65	70	85	87	94	108	100	7	4	4	-	-	-
	陽性検体数	3	9	6	11	3	3	1	0	1	0	-	-	-
	陽性率(%)	4.6	12.9	7.1	12.6	3.2	2.8	1.0	0	25.0	0	-	-	-
牛たたき	検体数	91	74	77	93	90	13	2	-	-	-	-	-	-
	陽性検体数	24	15	11	15	14	3	1	-	-	-	-	-	-
	陽性率(%)	26.4	20.3	14.3	16.1	15.6	23.1	50.0	-	-	-	-	-	-
中心部まで十分加熱されない食肉(鶏)[3)]	検体数	24	34	45	45	48	33	25	20	31	24	-	-	-
	陽性検体数	21	9	32	35	33	29	23	16	24	15	-	-	-
	陽性率(%)	87.5	26.5	71.1	77.8	68.8	87.9	92.0	80.0	77.4	62.5	-	-	-

-：調査していない。

1) 生食用牛肉の規格基準が 2011 年に策定されたため、規格基準に適合したもののみ流通が認められている。（参照 335）[厚労省_牛肉]

2) 生食用として流通されている鶏肉

3) たたき、湯引き刺身等

表 40　市販食肉等からの EHEC ~~腸管出血性大腸菌~~検出状況
（食中毒菌汚染実態調査における厚生労働省指定品目）

検体	項目	調査年												
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
牛ひき肉	検体数	127	146	137	114	115	102	0	55	41	32	62	42	36
	陽性検体数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	陽性率(%)	0	0	0	0	0.9	0	0	0	0	0	0	0	0
豚ひき肉	検体数	167	190	177	165	174	144	0	119	102	94	6	11	15
	陽性検	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0

	体数													
	陽性率(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1.0	1.1	0	0	0
鶏ひき肉	検体数	96	129	196	216	198	159	0	30	31	34	-	8	11
	陽性検体数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0
	陽性率(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0
牛肝臓(加熱加工用)	検体数	-	116	212	207	209	225	233	3	-	-	-	-	-
	陽性検体数	-	0	0	2	2	0	1	0	-	-	-	-	-
	陽性率(%)	-	0	0	1.0	1.0	0	0.4	0	-	-	-	-	-
カットステーキ肉	検体数	152	140	94	56	59	52	-	82	76	67	25	25	27
	陽性検体数	0	0	0	0	1	0	-	0	0	0	0	0	0
	陽性率(%)	0	0	0	0	1.7	0	-	0	0	0	0	0	0
牛結着肉	検体数	74	61	146	197	179	198	0	5	26	20	43	34	35
	陽性検体数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	陽性率(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
牛生食用食肉[1)]	検体数	-		-	-	-	-	-	1	-	1	-	2	2
	陽性検体数	-		-	-	-	-	-	0	-	0	-	0	0
	陽性率(%)	-		-	-	-	-	-	0	-	0	-	0	0
鶏生食用食肉[2)]	検体数	-	-	-	-	-	-	8	8	5	15	4	2	1
	陽性検体数	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0
	陽性率(%)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0
ローストビーフ	検体数	65	70	85	87	94	108	-	10	4	4	3	1	-
	陽性検体数	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	-
	陽性率(%)	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	-
牛たたき	検体数	91	74	77	93	90	13	2	-	-	-	-	-	-
	陽性検体数	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	陽性率(%)	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
中心部まで十分加熱されない食肉(鶏)[3)]	検体数	24	34	45	45	48	33	25	20	31	23	20	2	2
	陽性検体数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	陽性率(%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

1 -：調査していない。

2 1) 生食用牛肉の規格基準が 2011 年に策定されたため、規格基準に適合したもののみ流通が認められてい

3 る。（参照 335）[厚労省_牛肉]

4 2) 生食用として流通されている鶏肉

3) たたき、湯引き刺身等

上記以外の市販の牛由来食品等の EHEC 汚染状況を表 41 にまとめた。牛枝肉の汚染率は 0% ないしは 1%未満から数%であり、内臓肉以外の食肉については、EHEC O157 の陽性率は一部の調査結果を除き、ほぼ 0.0%、O157 以外の EHEC の陽性率も数%と少なかったが、内臓肉の陽性率は、内臓肉以外よりも高い調査結果がみられた。なお、豚肉及び鶏肉からは、2006～2007 年の牛・豚混合肉（6 検体中 1 検体陽性）を除き EHEC O157 は検出されなかった。

表 41　市販牛肉・豚肉・鶏肉等における EHEC O157 検出状況
（その他の文献）

調査年次	由来	検体数	陽性検体数（陽性率）	備考	参考文献
1991 ～ 1992	牛枝肉	120	0（0%）		(参照 382) [宮尾_1994_日獣会誌]
1994	牛枝肉	2,504	3（0.1%）	O26 1（0.04%）	(参照 383) [神田_1997_日獣会誌]
		2,306	0（0%）	O111 4（0.17%）	
1996	牛枝肉	2,534	-（0.3%）	O157 以外 0（0%）	(参照 384) [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第 3 版]
1996	牛枝肉	26	1（3.8%）		(参照 385) [浅井_1997_感染症誌]
1996 ～ 1997	牛枝肉	393	1（0.25%）	O157 以外 0（0%）	(参照 386) [久島_1999_日獣会誌]
1996 ～ 1997	牛枝肉	731	3（0.4%）	O157 以外 16（2.2%）	(参照 387) [桜庭 1999_日獣会誌]
1996 ～ 1998	牛枝肉	47,138	90（0.2%）		(参照 270) [食安委腸管出血性大腸菌リスクプロファイル]
2001*（報告年）	牛枝肉	54	3（5.6%）	血清型別不能 10（18.5%）	(参照 388) [成松_2001_日食微誌]
2003 ～ 2004	牛枝肉	230	12（5.2%）		(参照 270) [食安委腸管出血性大腸菌リスクプロファイル]
2004 ～ 2005	牛枝肉	288	11（3.8%）	O26 1（0.3%）	(参照 270) [食安委腸管出血性大腸菌リスクプロファイル]
2005 ～ 2006	牛枝肉	338	4（1.2%）		(参照 270) [食安委腸管出血性大腸菌リスクプロファイル]
	牛枝肉 一	243	11（4.5%）		

	部剥皮後切皮部				
2008～2009	牛枝肉	140	0 (0%)		(参照 384) [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第3版] (参照390) [吉田_2006_愛媛衛環研年報]
2008～2009	牛枝肉	140	0 (0%)	大腸菌 17 (12.1%)	(参照 352) [森田_2010_日食微誌]
2020～2023	牛枝肉	497	3 (0.6%)	O157等の7血清型以外 *stx* 陽性大腸菌 23 (4.6%)	(参照 389) [Ikeuchi_2024_J Food Prot]
1996	牛肉（国産）	196	0 (0%)	O157以外 4 (2.0%)	(参照 384) [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第3版]
1997	牛肉	42	0 (0%)	O157以外 1 (2.4%)	(参照 384) [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第3版]
1998～2005	牛肉	134	1 (0.7%)	大腸菌 63 (47.0%)	(参照 384) [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第 3 版] (参照 353) [池田_2007_道衛研所報]
2005～2008	牛肉	171	0 (0%)		(参照 384) [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第 3 版] (参照 391) [鈴木_2011_医薬食衛研所報]
2006～2007	牛肉	46	0 (0%)	血清型別不能 1 (2.2%)	(参照 273) [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第3版] (参照 390) [吉田_2006_愛媛衛環研年報]
2011	牛肉	4	0 (0%)		(参照 384) [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第3版]
2005～2008	牛ひき肉	575	0 (0%)		(参照 384) [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第3版] (参照391) [鈴木_2011_医薬食衛研所報]
2006～2007	牛ひき肉	7	0 (0%)		(参照 384) [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第 3 版] (参照 390) [吉田_2006_愛媛衛環研年報]
2000～2004	牛内臓肉	201	15 (7.5%)	*1	(参照 384) [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第3版]
1997	牛内臓肉	41	2 (4.9%)	O157以外 2 (4.9%)	(参照 384) [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第3版]
2010～2013	牛内臓肉	104	17 (16.3%)	O157以外 8 (7.7%)	(参照 350) [下島_2015_日食微誌]

1997 ～ 2000	牛肉・豚肉	95	0（0%）		(参照 274) [増田_1999_静岡環衛研所報]
1998 ～ 2005	牛肉・豚肉	40	0（0%）	大腸菌陽性率 50.0%	(参照 353) [池田_2007_道衛研所報]
2006 ～ 2007	牛肉・豚肉	6	1（16.7%）		(参照 390) [吉田_2006_愛媛衛環研年報]
1996	豚肉（国産）	30	0（0%）	O157 以外 0（0%）	(参照 384)[食安委_2022_フルオロキノロン評価書第 3 版]
1998 ～ 2005	豚肉	183	0（0%）	大腸菌陽性率 56.3%	(参照 353) [池田_2007_道衛研所報]
1997	豚内臓肉	12	0（0%）	O157 以外 1（8.3%）	(参照 384) [食安委_2022_フルオロキノロン評価書第 3 版]
2014 ～ 2021	豚肉・内臓肉	193	0（0%）	EHEC	(参照 367) [榊田_2022_食衛誌]
2014 ～ 2021	鶏肉・内臓肉	83	0（0%）	EHEC	(参照 367) [榊田_2022_食衛誌]

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

2006年、2007年、2008 年、2014年及び2015-2016年に実施された食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」において国産の加熱調理等がされていないパック詰めされた牛肉、豚肉及び鶏肉からの大腸菌の検出状況及び薬剤感受性試験成績が調査されている。

2006年～2008年の各年の牛肉及び豚肉の大腸菌陽性率は、牛肉では1.0～4.2%、豚肉では2.5～6.8%であった。2014年に調査された牛ひき肉及び豚ひき肉の大腸菌陽性率は、牛ひき肉では19.7%、豚ひき肉では37.6%であり、単年度の調査結果ではあるが、牛肉及び豚肉と比べて高値であった。2006年及び2015年の市販鶏肉及び食鳥処理場で採取した鶏肉の大腸菌陽性率は、市販及び食鳥処理場ともに80%以上であり、牛肉、豚肉等と比べて高値であった（表 42）。

表 42　国内で小売されている国産の牛、豚及び鶏肉等からの大腸菌検出状況

調査年	対象食肉	検体数	陽性検体数（陽性率）
2006	牛肉	204	2（1.0%）
	豚肉	203	5（2.5%）
	鶏肉	304	246（80.9%）
2007	牛肉	600	23（3.8%）
	豚肉	300	9（3.0%）
2008	牛肉	500	21（4.2%）
	豚肉	1,400	75（6.8%）
2014	牛ひき肉	995	196（19.7%）

	豚ひき肉	1,149	432（37.6%）
2015～2016	市販鶏肉	357	315（88.2）
	食鳥処理場鶏肉	115	147（94.8%）

2006～2008 年に牛肉及び豚肉から分離された大腸菌における NA 耐性率は、牛肉由来株では 0 ないしは 5.1%と低く、豚肉由来株では 2006 及び 2007 年の 0 ないしは 7.7%に比べて 2008 年の耐性率は 46.5%と高値であった。2006 年に鶏肉から分離された大腸菌の耐性率は 36.0%と高値であった。

2014 年に牛及び豚ひき肉から分離された大腸菌の NA 耐性率はそれぞれ 7.7%及び 4.1%であったが、ESBL 産生大腸菌の耐性率はそれぞれ 80.0%及び 46.7%と高値であった。

2006 年及び 2015-2016 年に市販及び食鳥処理場の鶏肉から分離された大腸菌における NA 耐性率は、31.1～41.7%と高値であった（表 43）。

（参照 197、243、244、236、381）[食安委_2007_調査報告書][食安委_2008_調査報告書][食安委_2009_調査報告書][食安委_2015_調査報告書][食安委_2016_調査報告書]

表 43　国内で小売されている国産の牛、豚及び鶏肉から分離された大腸菌の NA に対する薬剤感受性

年	検体	試験菌株数	MIC 範囲（μg/mL）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）	耐性菌株数	耐性率（%）
2006	牛肉	6	4	4	4	0	0
	豚肉	13	2-64	4	4	1	7.7
	鶏肉	100	2->512	4	>512	36	36.0
2007	牛肉	59	<0.125-512	4	4	3	5.1
	豚肉	19	2-8	4	8	0	0
2008	牛肉	36	2-4	4	4	0	0
	豚肉	71	4-32	8	16	33	46.5
2014	牛ひき肉	52	≦1->128	2	4	4	7.7
	（ESBL 産生菌）	5	≦1->128	－	－	4	80.0
	豚ひき肉	73	≦1->128	2	4	3	4.1
	（ESBL 産生菌）	15	≦1->128	4	>128	7	46.7
2015～2016	市販鶏肉	106	≦1->128	2	>128	33	31.1

	食鳥処理場鶏肉	60	≦1->128	2	>128	25	41.7

注：BP は NA 32 μg/mL　（CLSI による）

1995～2008年に東京都多摩地域で収去または購入された食品10,780検体中637検体（5.9%）から大腸菌が検出されており、このうち、食肉及び液卵からの大腸菌検出率はそれぞれ43.6%（971検体中423検体）及び11.4%（70検体中8検体）と他の食品に比べて高値であった。食品由来大腸菌637株の分離年別のNA耐性率は1995～1998年（172株）0.6%、1999～2004年（189株）14.3%及び2006～2008年14.5%と推移していた。（参照392）[松下_2008_モダンメディア]

2014～2021年に埼玉県内に流通する国産の豚肉206検体及び鶏肉160検体からのETECの検出状況が調査されており、それぞれ3検体（1.5%）及び1検体（0.6%）がETEC陽性であった。（参照367）[榊田_2022_食衛誌]

2011～2017 年に東京都内で収去又は購入された国産及び輸入食肉からの大腸菌検出状況及び分離菌の薬剤耐性状況が調査されており、その結果を表 44に示した。

2015～2017 年に国産及び輸入牛肉から分離された大腸菌におけるNA耐性率は、国産牛肉及び豚肉由来株においてそれぞれ 3.9～11.8 %及び3.7～9.5%で推移していた。輸入牛肉及び豚肉では、国産牛肉及び豚肉と比べて低く、0～5.3%及び0～2.9%で推移していた。

2011～2017年に国産及び輸入鶏肉から分離された大腸菌のNA耐性率は、国産鶏肉由来株では24.8～41.6%と高く推移し、輸入鶏肉由来株でも同様に34.3～63.6%と高く推移していた。(参照 393) [西野_2019_食衛誌]

表 44　国産及び輸入食肉からの大腸菌検出状況及び分離大腸菌の NA 耐性状況

供試材料	調査年	検体数	陽性検体数（陽性率）	供試菌株数	耐性率（%）
国産牛肉	2015	19	8（42.1）	17	11.8
	2016	54	32（59.3）	51	3.9
	2017	21	6（28.6）	15	6.7
	計	94	46（48.9）	83	6.0
輸入牛肉	2015	27	15（55.6）	26	3.8
	2016	31	15（48.4）	19	5.3
	2017	26	13（50.0）	24	0
	計	84	43（51.2）	69	2.9

国産豚肉	2015	20	13（65.0）	27	3.7
	2016	35	15（42.9）	21	9.5
	2017	41	20（48.8）	45	6.7
	計	96	48（50.0）	93	6.5
輸入豚肉	2015	29	14（48.3）	22	0
	2016	42	27（64.3）	38	0
	2017	40	18（45.0）	34	2.9
	計	111	59（53.2）	94	1.1
国産鶏肉	2012	69	69（100）	161	41.6
	2015	42	42（100）	113	30.3
	2016	44	44（100）	111	34.2
	2017	51	50（98.0）	121	24.8
	計	206	205（99.5）	506	33.8
輸入鶏肉	2011	51	51（100）	113	46.0
	2015	13	13（100）	34	55.9
	2016	14	14（100）	33	63.6
	2017	14	14（100）	35	34.3
	計	92	92（100）	215	48.4

BP: CLSI 2017 (M100-S27)

④ カンピロバクター

厚生労働省の市販流通食品を対象にした食中毒菌の汚染実態調査における牛、豚及び鶏ひき肉等からのカンピロバクターの検出状況は表 45のとおりである。(参照 342) [厚労省_2006-2018_食品中の食中毒菌汚染実態調査]

牛及び豚由来のひき肉等のカンピロバクター陽性率は 0.0～0.7%であり、ひき肉以外の食肉の検体数は少ないものの、当該細菌による牛及び豚由来食肉等の汚染は概ね小さいものと考えられた。牛肝臓では、検体数が 10 以上の場合のカンピロバクター

陽性率は 8.5～16.1%であった。

一方、鶏由来の食肉等の陽性率は高く、ひき肉では検体数の多かった 2008～2012 年度で 23.5～37.7%、鶏生食用食肉では検体数は少ないものの、21.1～62.5%であった。中心部まで十分加熱されない鶏たたき等ではやや陽性率が低くなるが、10.3～20.0%であった。

表 45　市販食肉等からのカンピロバクター検出状況
（食中毒菌汚染実態調査における厚生労働省指定品目）

検体	項目	調査年												
		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
牛ひき肉	検体数	127/−	146/-	137	114/-	115/-	102/-	10	3	-	5	1	-	2
	陽性検体数	0/-	0/-	1	0/-	0/-	0/-	0	0	-	0	0	-	0
	陽性率(%)	0/-	0/-	0.7	0/-	0/-	0/-	0	0	-	0	0	-	0
豚ひき肉	検体数	167/-	190/-	177	165	174	144	10	3	1/-	3	-	-	-
	陽性検体数	0	0	1	-	-	-	0	0	0	0	-	-	-
	陽性率(%)	0	0	0.6	-	-	-	0	0	0	0	-	-	-
鶏ひき肉	検体数	96	129	196	216	198	159	210	8	3	5	-	1	-
	陽性検体数	0	22	46	65	71	60	76	5	0	1	-	0	-
	陽性率(%)	0	17.1	23.5	30.1	35.9	37.7	36.2	62.5	0	20.0	-	0	-
牛肝臓(加熱加工用)	検体数	-	116	212	207	209	225	229	2	-	-	-	-	-
	陽性検体数	-	2	18	22	22	34	37	0	-	-	-	-	-
	陽性率(%)	-	1.7	8.5	10.6	10.5	15.1	16.1	0	-	-	-	-	-
カットステーキ肉	検体数			-	-	-	-	2	3	-	-	1	-	-
	陽性検体数			-	-	-	-	0	0	-	-	0	-	-

	陽性率(%)			-	-	-	-	0	0	-	-	0	-	-
牛結着肉	検体数			-	-	-	-	5	1	-	7	-	-	-
	陽性検体数			-	-	-	-	0	0	-	0	-	-	-
	陽性率(%)			-	-	-	-	0	0	-	0	-	-	-
牛生食用食肉[1)]	検体数			-	-	-	-	-	2	4	1	-	1	-
	陽性検体数			-	-	-	-	-	0	0	0	-	0	-
	陽性率(%)			-	-	-	-	-	0	0	0	-	0	-
鶏生食用食肉[2)]	検体数			-	-	-	-	8	8	6	19	5	3	5
	陽性検体数			-	-	-	-	2	5	3	4	3	1	1
	陽性率(%)			-	-	-	-	25.0	62.5	50.0	21.1	60.0	33.3	20.0
ローストビーフ	検体数			-	-	-	-	1	8	5	7	-	1	-
	陽性検体数			-	-	-	-	0	0	0	0	-	0	-
	陽性率(%)			-	-	-	-	0	0	0	0	-	0	-
牛たたき	検体数	91	74	77	93	90	13	2	-	-	-	-	-	-
	陽性検体数	0	0	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-
	陽性率(%)	0	0	0	0	1.1	0	0	-	-	-	-	-	-
中心部まで十分加熱されない食肉(鶏)[3)]	検体数			45	45	48	33	25	29	41	32	26	13	12
	陽性検体数			9	5	8	4	3	3	7	5	3	0	1
	陽性率(%)			20.0	11.1	16.7	12.1	12.0	10.3	17.1	15.2	11.5	0	8.3

1 -：調査していない。

2 1)生食用牛肉の規格基準が 2011 年に策定されたため、規格基準に適合したもののみ流通が認められてい

3 る。（参照 335）[厚労省_牛肉]

2)生食用として流通されている鶏肉
3)たたき、湯引き刺身等

上記以外の市販の牛、豚及び鶏来食肉のカンピロバクター汚染状況を表 46 にまとめた。牛及び豚肉（ひき肉を含む）のカンピロバクター陽性率は、豚肉の一例（16.0%）を除き、0～数%程度と低く、牛及び豚の内臓肉（肝臓を含む）では数%から 60%以上と陽性率にばらつきはあるものの、やや高い傾向がみられた。牛内臓肉及び牛の胆嚢内胆汁から分離されたカンピロバクターのフルオロキノロン耐性率は高いとの報告もある。（参照 396）[佐々木_2020_食衛誌]一方、鶏肉及び鶏内臓肉のカンピロバクター陽性率は 10 数%～100%と高く、鶏卵もしくは液卵からもカンピロバクターが分離されている。

表 46　市販の牛肉、豚肉及び鶏肉等におけるカンピロバクター検出状況
（その他の文献）

調査年	由来	検体数	陽性検体数（陽性率）	参照文献
2000～2006	牛肉	100	2 (2.0%)	参照346[Hiroi_2012_J Food Prot]
2006*	牛肉	25	0 (0%)	参照347 [齊藤_2006_秋田健環セ報]
2008～2009	牛肉ドリップ	21	0 (0%)	参照348 [熱田_2019_島根保環研報]
2001	牛ひき肉	50	0 (0%)	参照349 [森田_2004_日獣会誌]
2007～2008	牛ひき肉	283	1 (0.3%)	参照391 [鈴木_2011医薬食衛研所報]
2002	牛肝臓	108	6 (5.6%)	参照394[Enokimoto_2007_Int J Food Microbiol]
2004～2006	牛肝臓	148	2 (1.4%)	参照395[Matsumoto_2008_JFood Prot]
2006*	牛肝臓	3	0 (0%)	参照347[齊藤_2006_秋田健環セ報]
2010～2013	牛肝臓	38	8 (21.1%)	参照350 [下島_2015_日食微誌]
2010～2013	牛内臓肉　（肝臓以外）	66	42 (63.6%)	参照350 [下島_2015_日食微誌]
1995～1999	牛乳	14	0 (0%)	参照397[藤代_2000_福岡保環研報]

2004～2006	豚肉	100	16 (16.0%)	参照346 [Hiroi_2012_J Food Prot]
2006*	豚肉	24	0 (0%)	参照347[齊藤_2006_秋田健環セ報]
2014～2021	豚肉・内臓肉	190	14 (7.4%)	参照367[榊田_2022_食衛誌]
2008～2009	豚肉ドリップ	21	0 (0%)	参照348 [熱田_2019_島根保環研報]
2001	豚ひき肉	50	0 (0%)	参照349 [森田_2004_日獣会誌]
2005～2008	豚ひき肉	367	0 (0%)	参照391 [鈴木_2011医薬食衛研所報]
2006*	豚内臓肉（肝臓・ホルモン）	16	0 (0%)	参照347 [齊藤_2006_秋田健環セ報]
2010～2011	豚肝臓	110	14（12.7%）	参照356[Sasaki_2013_Jpn J Infect Dis]
1993～1994	鶏肉（生食用）	113	41（36.3%）	参照359 [樋脇_1995_日食微誌]
	鶏内臓肉（生食用）	139	69（49.6%）	
1995～1999	鶏肉	340	202（59.4%）	参照397 [藤代_2000_福岡保環研報] FQ鶏
1998～2005	鶏肉	82	77（93.9%）	参照353 [池田_2007_道衛研所報]FQ鶏
2000～2002	鶏肉	73	52（71.2%）	参照398[Saito_2005_FEMS Immunol Med Microbiol]
2004～2006	鶏肉	100	63 (63.0%)	参照346[Hiroi_2012_J Food Prot]
2004～2008	鶏肉	144	73（50.7%）	参照399 [内田_2008_香川環保研セ報]
2004～2011	鶏肉（国産）	154	94 (61.0%)	参照366 [小野_2014_日獣会誌]
2004～2011	鶏肉（輸入）	96	27 (28.1%)	参照366 [小野_2014_日獣会誌]
2007～2008	鶏肉（皮付き）	36	19 (52.8%)	参照364 [古田_2010_日食微誌]
2007～2010	鶏肉（生食用）	64	64 (100%)	参照400 [松田_2013_日食微誌]
2008～2009	鶏肉	25	14 (56.0%)	参照348 [熱田_2009_島根保環研報]
2013	鶏肉（生食用）	110	13 (11.8%)	参照401[重村_2014_日食微誌]
2012	鶏肉	100	71 (71.0%)	参照239 [Furukawa_2017_Jpn J

				Infect Dis]
2014～2021	鶏肉・内臓肉	168	60 (35.7)	参照367[榊田_2022_食衛誌]
2017～2018	鶏肉	90	57 (63.3%)	参照402 [小林_2021_日獣会誌]
2019～2021	鶏肉	510	254 (49.8%)	参照403 [Asakura_2022_Front Microbiol]
2020～2021	成鶏肉	51	47 (92.2)	参照369 [佐々木_2023_食衛誌]
2021	鶏肉	56	8 (14.3%)	参照370 [李_2024_日食微誌]
2008～2009	鶏肉ドリップ	148	14 (9.5%)	参照348 [熱田_2009_島根保環研報]
2000～2001	鶏ひき肉	60	12 (20.0%)	参照349 [森田_2004_日獣会誌]
2010	鶏ひき肉	50	11 (22%)	参照372 [古茂田_2011_日家政誌]
2013	鶏肝臓	34	17 (50.0%)	参照401 [重村_2014_日食微誌]
2020	鶏肝臓製品	33	27 (81.8%)	参照369 [佐々木_2023_食衛誌]
2021	鶏肝臓	17	3 (17.6%)	参照370 [李_2024_日食微誌]
2013	砂肝	35	20 (57.1%)	参照401 [重村_2014_日食微誌]
1995～1999	鶏卵（液卵を含む）	307	4 (1.3%)	参照397 [藤代_2000_福岡市保環研報]
2007～2008	液卵（未殺菌）	140	39 (27.9%)	参照404 [Sato_2010_J Food Prot]
2007～2008	液卵（殺菌）	110	0 (0%)	参照404 [Sato_2010_J Food Prot]
2008	液卵（卵黄・未殺菌）	50	18 (36.0%)	参照404 [Sato_2010_J Food Prot]
2008	液卵（卵白・未殺菌）	50	0 (0%)	参照404 [Sato_2010_J Food Prot]

*：調査結果の公表年次

食肉からのカンピロバクター分離株の NA 耐性状況を表 47 に示した。NA 耐性率は食肉の種類を問わず、概して高い傾向がみられた。

表 47　市販の牛肉、豚肉及び鶏肉等由来カンピロバクターの NA 耐性状況
（その他の文献）

調査年	由来	供試株数	耐性株数（%）	参照文献
2010～2013	牛内臓肉	*C. jejuni* 50	27 (40.4%)	

		C. coli 16	2 (12.5%)	参照350 [下島_2015_日食微誌]
2017～2019	牛肝臓（胆汁）	*C. jejuni* 27	12 (44.4%)	参照396 [佐々木_2020_食衛誌]
		C. fetus 24	24 (100%)	
		C. coli 5	3 (60.0%)	
2010～2011	豚肝臓	*C. jejuni* 2	0 (0%)	参照356 [Sasaki_2013_Jpn J Infect Dis]
		C. fetus 1	1 (100%)	
		C. coli 12	9 (75.0%)	
2004～2008	鶏肉	82	56 (68.3%)	参照399 [内田_2008_香川環保研セ報]
2005	鶏肉・鶏糞便	102	46 (45.1%)	参照405 [柿本_2007感染症誌]
2006*	鶏肉・肝臓	*C. jejuni* 26	8 (30.8%)	参照347[齊藤_2006_秋田健環セ報]
		C. coli 1	1 (100%)	
2007～2010	鶏肉（生食用）	64	22 (34.4%)	参照400 [松田_2013_日食微誌]
2004～2011	鶏肉（国産）	*C. jejuni* 96	73 (76.0%)	参照366 [小野_2014_日獣会誌]
		C. coli 6	4 (66.7%)	
	鶏肉（輸入）	*C. jejuni* 53	24 (45.3%)	
		C. coli 28	13 (46.4%)	
2011～2013	鶏肉・牛肝臓	*C. jejuni* 48	16 (33.3%)	参照406 [大石_2015_感染症誌]
		C. coli 7	3 (42.9%)	
2012	鶏肉	*C. jejuni* 65	31 (47.7%)	参照239 [Furukawa_2017_Jpn J Infect Dis]
		C. coli 9	4 (44.4%)	
2018	鶏肉	*C. jejuni* 67	47 (70.1%)	参照407 [山本_2020_日食微誌]
		C. coli 15	15 (100%)	
2019～2021	鶏肉	*C. jejuni* 111	28 (25.2%) CPFX耐性 *gyrA* (T86I)	参照403 [Asakura_2022_Front Microbiol]
2020～2021	成鶏肉	*C. jejuni* 42	6 (14.3%)	参照369 [佐々木_2023_食衛誌]
		C. coli 63	1 (16.7%)	
2021	鶏肉・肝臓	*C. jejuni* 7	4 (57.1%)	参照370 [李_2024_日食微誌]
		C. coli 3	1 (33.3%)	

*：調査結果の公表年次

2006 年及び 2013 年に実施された食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」において国産の加熱調理等がされていないパック詰めされた鶏肉等からのカンピロバクターの検出状況及び薬剤感受性が調査されている。

2013 年の牛及び豚肝臓のカンピロバクター陽性率はそれぞれ 21.6%及び 14.8%であった。2006 年及び 2013 年の市販鶏肉及び食鳥処理場で採取した鶏肉からのカンピロバクターの陽性率は、市販及び食鳥処理場ともに 30%以上と高かった（表 48）。

表 48　国内で小売されている国産の牛・豚肝臓及び鶏肉からのカンピロバクター検出状況

調査年	対象食肉	検体数	陽性検体数（陽性率）
2006	鶏肉	304	145 （47.7%）
2013	牛肝臓	505	109（21.6%）
	豚肝臓	500	74（14.8%）
	市販鶏肉	315	109（34.6%）
	食鳥処理場鶏肉	192	69（35.9%）

2013年に牛及び豚肝臓から分離されたカンピロバクターのNA耐性率は、牛肝臓由来*C. jejuni* では36.4%、鶏肉由来の*C. jejuni* では37.0～43.9%、豚肝臓由来*C. coli*で61.1%と高値であった。

2006年及び2013~~2015~~年に市販及び食鳥処理場の鶏肉から分離されたカンピロバクターのNA耐性率は、35.7～66.7%であった（表 49）。（参照 197、243、244、236、381）[食安委_2007_調査報告書] [食安委_2008_調査報告書] [食安委_2009_調査報告書] [食安委_2015_調査報告書] [食安委_2016_調査報告書]

表 49　国内で小売されている国産の牛、豚及び鶏肉から分離されたカンピロバクターの NA に対する薬剤感受性

年	検体	菌種	試験菌株数	MIC 範囲（μg/mL）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）	耐性菌株数	耐性率（%）
2006	鶏肉	*Campylobacter* spp.	100	2-256	8	128	42	42.0
2013	牛肝臓	*C. jejuni*	99	2-256	8	64	36	36.4
		C. coli	10	16-256	128	128	9	90.0
	豚肝臓	*C. jejuni*	3	4-256	－	－	2	66.7
		C. coli	72	8-256	32	128	44	61.1
	市販鶏肉	*C. jejuni*	100	2-256	8	256	37	37.0
		C. coli	14	4-256	8	256	5	35.7
	食鳥処理場鶏肉	*C. jejuni*	66	2->256	16	256	29	43.9
		C. coli	6	8->256	－	－	4	66.7

注：ブレイクポイントはNA 32 µg/mL　（JVARMによる）

2010～2019 年に東京都内で収去又は購入された国産及び輸入食肉からのカンピロバクター検出状況及び分離菌の薬剤耐性状況が調査されており、その結果を表 50に示した。

牛及び豚の正肉からのカンピロバクターの検出率は国産・輸入ともに0～0.7%と低く、国産の牛及び豚内臓肉から検出率は30%以上と高かったが、輸入の牛内臓肉からの検出率は2.9%と低値であった。国産の鶏肉及び内臓肉からの検出率はそれぞれ55.3%及び52.2%と高く、輸入鶏肉から検出率は16.4%とやや低値であった。

供試菌株数が1ないし2株と少ない国産豚肉由来の*C. jejuni* 及び輸入牛肉由来の*C. jejuni* 及び*C. coli*以外の分離菌株について、食肉の種類別にNA耐性率をみると、いずれも30%以上と高く、国産食肉由来*C. jejuni* 及び*C. coli*のNA耐性率は40.4%及び63.2%、輸入食肉由来*C. jejuni* 及び*C. coli*のNA耐性率は56.8%及び78.9%と高値であった。(参照393) [西野_2023_食衛誌]

表 50　国産及び輸入食肉からのカンピロバクター検出状況及び NA 耐性状況

産地	対象食肉	検体数	陽性検体数 （検出率）	供試菌株数 *C. jejuni*/*C. coli*	耐性率 *C. jejuni*/*C. coli*
国産	牛肉	212	0（0%）	57/22	49.1/36.4
	牛内臓肉	166	60（36.1%）		
	豚肉	282	1（0.4%）	2/71	50.0/67.6
	豚内臓肉	139	44（31.7%）		
	鶏肉	626	346（55.3%）	528/40	39.4/70.0
	鶏内臓肉	69	36 (52.2%)		
	計	1494	487 (32.6%)	587/133	40.4/63.2
輸入	牛肉	274	2 (0.7%)	2/1	0/100
	牛内臓肉	35	1 (2.9%)		
	豚肉	419	0 (0%)	－	－
	鶏肉	299	49 (16.4%)	42/18	59.5/77.8

	計	1027	52 (5.1%)	44/19	56.8/78.9

注：センシディスクによる阻止円径≦13 mmをNA耐性とした。

Ⅴ．影響評価に関する知見

影響評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 3 影響評価に基づき、本評価書で特定したハザードにばく露されることにより起こり得る人の健康への悪影響及び人用抗菌性物質の医療における重要性を考慮して、人における治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度を推定する。

1．ハザードのばく露に起因して生じる可能性のある人の疾病に関する情報

[II. 6.(3)]にあるとおり、キノロン系合成抗菌剤については現在、皮膚塗布剤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としての販売がない。（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023] キノロン系と交差耐性のあるフルオロキノロン系合成抗菌剤については、国内では CPFX、OFLX、LVFX、NFLX 等が人用抗菌性物質として使用されている。（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]

また、[Ⅱ.8]において、サルモネラ、大腸菌及びカンピロバクターがハザードとして特定されたが、このうち大腸菌については、大腸菌感染症の病態や重篤度が多岐にわたることから、本項目においては主に EHEC を含む下痢原性大腸菌感染症、ExPEC 感染症について述べる。

（1）サルモネラ感染症

[II. 6.(3)] 及び[II. 7.(1)]にあるとおり、サルモネラ感染症については、軽症の胃腸炎の場合は抗菌性物質の投与は行われない。成人の重症例等に対しては、一般的に CPFX 及び LVFX が第一選択薬とされ、小児では、重症例等の場合、NFLX が使用される。（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]

①ハザードによるばく露の結果、生じる可能性のある人の疾病及び当該疾病の発生原因及び発生状況

本症の発生は、かつて、牛や豚等の家畜の腸内に生息する *S.* Typhimurium の食品汚染によるものとされていたが、1980 年代後半からは、*S.* Enteritidis による鶏卵及び鶏卵関連食品の汚染が原因で急増した。（参照 242）[JIHS_2004_IDWR 感染症の話]

この時期の原因食品が特定された事例（1989～1999 年）では、鶏卵の使用頻度が全体の 75.2 %と高く、卵納豆、自家製マヨネーズ、ミルクセーキ等の鶏卵を使用した「非加熱調理食品」であった。（参照 462）[阿部_2005_宮城県保健環境センター年報] 2000～2009 年の 10 年間に発生したサルモネラ食中毒については、原因食品が不明とされたものが 10 年間の平均で 56.0%であり、原因食品の判明したものでは、弁当・

そうざいなどの複合調理食品が 10 年間の平均で 7.8%と最も多く、次いで卵類及びその加工品、菓子類並びに肉類及びその加工品がそれぞれ、6.7%、2.5%及び 2.2%となっている。（参照 469）[食安委_2012_サルモネラリスクプロファイル]

本菌は熱に弱く、また 8 ℃以下の冷蔵保存により効果的に増殖を抑制できるため、調理前の手洗いや食材を十分に加熱する等の一般的な食中毒対策により、感染の予防が可能であると考えられる。（参照 481）[相川_2002_食衛学誌] また、［Ⅵ. 3．］で述べたとおり 1998 年には鶏の液卵、2011 年には生食用食肉（牛肉）について規格基準が策定され、その後牛肝臓及び豚肉（肝臓を含む。）については生食の提供が禁止され、鶏肉については、厚生労働省及び消費者庁が加熱用を生食用として流通・提供しないよう通知されている。また、2020 年から HACCP に沿った衛生管理を原則実施している。(参照 335) [厚労省_牛肉] (参照 338)[厚労省_豚肉] (参照 334) [厚労省_食品衛生法等の一部改正]

食中毒統計によるサルモネラ食中毒は、1999 年の 825 事例（患者数 11,888 名）をピークに、2000 年 518 事例（患者数 6,940 名）、2001 年 361 事例（4,912 名）と急激に減少し、2008 年以降は年間 100 事例未満、2013 年以降は多くても 35 事例、2024 年は 21 事例（患者数 384 名）である。近年の死者数は、2021 年に 1 名、2023 年に 1 名である。（参照 482）[食中毒統計]

人口動態統計において死因がサルモネラによる腸管感染症となっている死亡者数[10]は 2015～2024 年の 10 年間で ~~5~~6 名事務局と報告されている。（参照 483）[人口動態統計]

②重篤度

本症は、汚染された食品を摂取してから 12～48 時間の潜伏期間を経て発症する。臨床症状は主として急性胃腸炎であり、下痢、腹痛、嘔吐及び発熱等を主徴とする。下痢は軟便、水様便が多いが、重症例では粘血便が見られることもある。また、健康な成人では胃腸炎にとどまることが多いが、小児では意識障害、痙攣及び菌血症、高齢者では急性脱水症状及び菌血症を起こす等重症化し、死に至る場合もある。（参照 242）[JIHS_IDWR 感染症の話_2004]（参照 469）[食安委_2012_サルモネラリスクプロファイル]

③用量―反応関係

本症の発生には、一般に 10 万～数 100 万個が必要と考えられているが、サルモネラ食中毒事例において摂取菌数が判明している事例中、最も低い菌数はチョコレートを原因とした事例の 4.3 MPN[11]／100 g であるなど、*S.* Enteritidis を含む数種の血清

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

11 一般的に菌数が少ないと思われる検体中の菌数を確率論的に推計する方法で、最確数（Most Probable

型における感染菌数は極めて少ないことが分かってきて~~おり、感染菌数について EHEC との大きな違いはないとされて~~いる。（参照 484）[食安委_2011_食品健康影響評価]（参照 469）[食安委_2012_サルモネラリスクプロファイル] また、~~野外での~~サルモネラ食中毒集団発生事例のデータを用いた用量反応関係モデルにおいては、~~宿主の感受性や血清型には相違が見いだされず、~~50%感染量は 7 cfu、50%発症に必要な感染量は 36 cfu との報告がある。（参照 484、533）[食安委_2011_食品健康影響評価][Teunis_2010_Int J Food Microbiol]

【事務局】
用量反応関係モデルを用いた論文の報告について、6/22WG において「宿主の感受性や血清型には相違が見いだされず」という部分は誤りではないか議論がございました。実際は宿主によっても感染量が異なるため、青字部分を削除し、また、「野外での」も誤解を招く恐れがあるため削除しました。

（2）EHEC 等の下痢原性大腸菌による下痢原性大腸菌感染症

[II. 6.(3)] 及び[II. 7.(2)]にあるとおり、EHEC 感染症については、抗菌薬投与は HUS 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 248）[米国感染症学会ガイドライン_2017]（参照 249）[Bielaszewska_2012]（参照 250）[溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン]現時点で抗菌薬治療に対しての推奨は統一されていないが、成人に使用される場合は、LVFX が第一選択薬、FOM が第二選択薬とするガイドラインもあるが（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]、他の国内のガイドラインでは、フルオロキノロン系合成抗菌剤を含め推奨薬に関する記載はない。（参照 250）[溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン]（参照 525）[抗微生物薬適正使用の手引き 第 4 版]また、成人の感染性腸炎（重症例等）の初診時に、原因菌が特定されていない段階において、LVFX や CPFX が投薬される場合がある。（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]

①ハザードによるばく露の結果、生じる可能性のある人の疾病及び当該疾病の発生原因及び発生状況

下痢原性大腸菌は、主に 5 種類（腸管病原性大腸菌（EPEC）・腸管侵入性大腸菌（EIEC）・毒素原性大腸菌（ETEC）・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) [NIID HP]

特に我が国において問題となる EHEC については、人や動物から検出される株の O 血清群は 100 以上あり、国内の感染例では O157 が多く、O26、O103、O111 等による感染事例も報告されている。（参照 270）[食安委_2010_腸管出血性大腸菌リスクプロファイル]（参照 485）[感染研_2024_IASR_EHEC]（参照 486）[感染研_2024_病原体検出マニュアル_EHEC]

EHEC 感染症の発生原因は、EHEC で汚染された食品（生肉又は加熱の不十分な

Number の略）という。検体の階段希釈液を 3 本または 5 本ずつの培地に接種して「陽性」の出現率から菌数を推計する。

食肉等）の経口摂取であり、牛肉、牛ステーキ、牛レバ刺し、牛タタキ、ハンバーグ、野菜サラダ、井戸水等の様々な食品、食材等が特定又は推定されている。（参照 67）[厚労省_腸管出血性大腸菌 Q&A]

本菌は一般の大腸菌と同様に熱に弱く、一般的な消毒剤でも容易に死滅するため、調理前の手洗いや食材を十分に加熱する等、通常の食中毒対策により感染の予防が可能であると考えられる。（参照 487）[寺嶋_2002_IDWR]（参照 488）[厚労省_腸管出血性大腸菌感染症治療の手引き]

また、[Ⅳ．３．]で述べたとおり生食用牛肉については、規格基準が策定され、また、牛肝臓については生食用としての販売・提供は禁止された。(参照 335、336) [厚労省_牛肉] [厚労省_牛肝臓]

食中毒統計における EHEC[12]による食中毒は、2015～2024 年の 10 年間で件数は 157 件（年平均 16 件）で最も多かったのは 2018 年の 32 件、最も少なかったのは 2020 年の 5 件であった。患者数は 1,736 名（年平均 174 名）で最も多かったのは 2018 年の 456 名、最も少なかったのは 2020 年の 30 名であった。死者数は 2016 年 10 名、2017 年 1 名、及び 2022 年 1 名の計 12 名と報告されている。~~EHEC を除いた他の下痢原性大腸菌による食中毒事例のなかでは ETEC による発生件数がもっとも多く、EPEC による食中毒も毎年発生している。(参照 66) [NIID HP]~~その他の下痢原性大腸菌[13]については、2015～2024 年の 10 年間で件数は 59 件（年平均 6 件）で最も多かったのは 2017 年の 11 件、最も少なかったのは 2022 年の 2 件であった。患者数は 11,717 名（年平均 1,172 名）で最も多かったのは 2020 年の 6,284 名、最も少なかったのは 2024 年の 105 名であった。死者数は 2023 年 1 名の計 1 名と報告されている。

また、同期間に、人口動態統計において、死因が EHEC による腸管感染症となっている死亡者数は 2015～2024 年の 10 年間で 73 名（年平均 7 名）、最も多かったのは 2017 年の 14 名、最も少なかったのは 2024 年の 3 名と報告されている。死因がその他の下痢原性大腸菌による腸管感染症[14]となっている死亡者数は 2015～2024 年の 10 年間で 20 名（年平均 2 名）、最も多かったのは 2019 年の 4 名、最も少なかったのは 2024 年の 0 名と報告されている。（参照 482）[食中毒統計]（参照 483）[人口動態統計]

EHEC については食中毒の集団発生が確認されているが、近年 EHEC に汚染された食品が広範囲に流通した結果、一見散発事例と思われる同時多発的な集団事例も報告されている。（参照 485）[感染研_2024_IASR_EHEC]また、EHEC は他の食中毒原因菌に比べ二次感染の多いことが特徴で、発生時期は夏季に多いが、冬季にも発生は認められる。（参照 487）[寺嶋_2002_IDWR]少量の菌数でも感染が成立するため、人から人への経路、または人から食材・食品を介した経路で感染が拡大しやすい。感染症発生動向調査において無症状病原体保有者を除く EHEC 感染症届出数は 2015

12 原著では、腸管出血性大腸菌（VT 産生）と記載

13 原著では、その他の病原大腸菌と記載

14 厚生労働省人口動態統計において、死因基本分類が「A04.0 腸管病原性大腸菌感染症」、「A04.1 腸管毒素原性大腸菌感染症」、「A04.2 腸管組織侵襲性大腸菌感染症」、「A04.4 その他の大腸菌性感染症」が含まれる。

～2024 年の 10 年間で 23,400 件（年平均 2,340 件）、最も多かったのは 2017 年の 2,606 件、最も少なかったのは 2020 年の 1,987 件と報告されている。（参照 524）[感染研_2025_IASR_EHEC]

②重篤度

EHEC 感染症の臨床症状としては、全く症状がないものから、軽い腹痛や下痢のみで終わるもの、さらには頻回の水様便、激しい腹痛、著しい血便を伴う出血性大腸炎から HUS や脳症等の重篤な合併症を併発するものまで様々である。O157 感染による有症者の約 6～7%では、下痢等の初発症状がみられた数日後から 2 週間以内（多くは 5～7 日後）に、HUS または脳症等の重症合併症が発症し、死に至る場合もある。特に、若齢者や高齢者等については、重症合併症を併発しやすいことから、注意が必要である。（参照 487）[寺嶋_2002_IDWR]（参照 488）[厚労省_腸管出血性大腸菌感染症治療の手引き]

ETEC による主症状は下痢であり嘔吐を伴うことも多いが、腹痛は軽度で発熱もまれである。しかし重症例、特に小児の場合コレラと同様に脱水症状に陥ることがある。

EPEC による症状は下痢、腹痛、発熱、嘔吐などで、乳幼児においてはしばしば ETEC 下痢症よりも重症で、コレラ様の脱水症状がみられることがある。(参照 66) [NIID HP]

③用量―反応関係

下痢原性大腸菌のうち EHEC については感染力が強く、国内の EHEC による食中毒事例において摂取菌数が判明している事例中、最も低い菌数は 2～9 cfu/人であったとされている。（参照 484）[食安委_2011_微生物・ウイルス評価書]（参照 489）[高鳥_2006_厚労科研費研究報告] また、EHEC O157:H7 による食中毒事例の用量反応関係においては、推定ばく露量が数個から 10,000 cfu までの幅広い範囲にわたっており、発症率は 0.5%から 80%の範囲であったとの報告がある。（参照 534）[Teunis_2008_Epidemiol. Infect.]

（３）ExPEC 感染症

[II. 6.(3)] 及び[II. 7.(2)]にあるとおり、ExPEC 感染症については、フルオロキノロン系合成抗菌剤である LVFX や CPFX 等が第一選択薬として用いられることがある。また肺炎の治療において、LVFX 等のフルオロキノロン系合成抗菌剤が第二選択薬となる場合がある。（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]

①ハザードによるばく露の結果、生じる可能性のある人の疾病及び当該疾病の発生原因及び発生状況

ExPEC 感染症としては、尿路感染症、新生児等の髄膜炎、肺炎等の様々な疾患が認められ、さらに敗血症に至る場合がある。

尿路感染症は尿道炎及び膀胱炎から腎盂腎炎を発症する。女性は健常な若年者においても外陰部の解剖学的構造、性的成熟度、出産等により尿路感染症を発症しやすい。高齢男性においては前立腺肥大、自然排尿障害、尿道カテーテル等により尿路感染症

を発症しやすくなる。ExPEC による院内感染症として、肺炎は誤嚥が主要な原因となる。高齢者で慢性基礎疾患のある患者で発症しやすい。また、ポリシアル酸莢膜を持つ莢膜型が K1 型の大腸菌は新生児髄膜炎の重要な原因菌である。さらに、莢膜型に限らず腹部手術創等で外傷感染症を発症することがある。

尿路感染症や新生児髄膜炎、敗血症等に由来する大腸菌は疫学的及び細菌遺伝学的に多くの常在大腸菌や下痢原性大腸菌とは異なることから、ExPEC として区分されている。（参照 490）[Russo_2000_J Infect Dis]

その他 ExPEC は胆管炎、感染性腹膜炎、骨盤内炎症性疾患等に関与するとともに、発生頻度は低いが、皮膚軟部組織感染の原因となる。さらに、初発感染部位からの血流感染によって致死性の敗血症を引き起こす場合がある。ExPEC による感染症の成立には定着因子、鉄獲得系、防御・侵入因子、毒素等の各種病原因子が関与すると考えられている。（参照 491、492）[Dale_2015_J Infect] [Johnson_2017_Appl Environ Microbiol]ST131 は尿路感染症から分離される主要な ST の一つであることは広く知られているが、肺炎にも関連していることが知られている。（参照 493）[La Combe_2019_Emerg Infect Dis]]

ExPEC は、宿主の腸管内に安定的に定着しており、~~健常人の約 2 割において優位菌として保菌されているが、~~腸管感染症の起病性を持たないとみなされる。また、腸管感染症とは異なり、腸管外感染症の成立には ExPEC の獲得のみでは不十分であり、腸管外の感染部位、例えば尿路への上行性の感染が必要となる。原因菌の大半は腸管由来の細菌であり、全体として外尿道口の汚染を受けやすい女性の感染頻度が高い。（参照 494）[Johnson_1991_Clin Microbiol Rev]（参照 495）[大西_2016_日化療誌]（参照 496）[Ishikawa_2011_J Infect Chemother]

ExPEC は多くの常在大腸菌とは異なり、系統群 B2 又は D に属するものが多く、P 線毛や S 線毛等の付着因子、アエロバクチン等の鉄獲得系、莢膜との宿主防御回避システムや溶血毒等の毒素といった腸管外病原因子を有することが知られている。（参照 494）[Johnson_1991_Clin Microbiol Rev]動物モデルを用いた実験において、ExPEC は常在大腸菌よりも高病原性を有し、腸管外病原因子が ExPEC の病原性に関与することが示されている。ExPEC では、腸管外病原因子の遺伝子が染色体上の Pathogenicity-associated islands（PAI）に集積して存在することが確認されている。（参照 494）[Johnson_1991_Clin Microbiol Rev]

厚生労働省院内感染対策サーベイランス（JANIS）の検査材料別分離菌数割合では、大腸菌は、血液及び尿検体から分離されることが多い菌として報告されている。（表 51）（参照 497）[厚労省_JANIS 公開情報検査部門]

表 51　JANIS 検査部門における血液及び尿検体分離菌の割合

年	血液検体			尿検体		
	分離菌株数	分離上位3菌種		分離菌株数	分離上位3 菌種	
2018	406,112	*E. coli*	17.6%	912,065	*E. coli*	25.5%
		S. aureus	13.5%		*E. faecalis*	9.4%

		S. epidermidis	10.7%		*P. aeruginosa*	6.6%
2019	419,773	*E. coli*	17.8%	963,161	*E. coli*	25.4 %
		S. aureus	14.3%		*E. faecalis*	9.3%
		S. epidermidis	10.5%		*P. aeruginosa*	6.7%
2020	421,321	*E. coli*	18.1%	1,007,143	*E. coli*	25.3%
		S. aureus	13.9%		*E. faecalis*	9.1%
		S. epidermidis	10.5%		*P. aeruginosa*	6.8%
2021	430,605	*E. coli*	17.5%	1,059,856	*E. coli*	24.8 %
		S. aureus	14.2%		*E. faecalis*	9.1%
		S. epidermidis	10.4%		*P. aeruginosa*	6.9%
2022	453,350	*E. coli*	16.9%	1,138,570	*E. coli*	24.5 %
		S. aureus	14.6%		*E. faecalis*	9.0%
		S. epidermidis	10.7%		*P. aeruginosa*	6.8%
2023	492,473	*E. coli*	16.9%	1,294,835	*E. coli*	24.3%
		S. aureus	14.1%		*E. faecalis*	8.8%
		S. epidermidis	10.7%		*P. aeruginosa*	6.9%
2024	484,735	*E. coli*	16.8%	1,362,864	*E. coli*	24.2%
		S. aureus	14.1%		*E. faecalis*	8.7%
		S. epidermidis	10.7%		*K. pneumoniae*	7.0%

②重篤度

下部尿路の細菌感染症（通常は膀胱）は非常に多く、若年の女性では腎臓の細菌感染症もしばしば起こるが、膀胱の感染症と比較すると頻度はそれほど多くないとされている。(参照 498) [MSD マニュアル家庭版]ただし、膀胱炎等の尿路の逆行性感染により腎盂腎炎が起こることがあり、腎盂腎炎は、死亡することもある敗血症やエンドトキシンショックの原因となることがある。腎盂腎炎の起因菌の 80%は大腸菌と言われている。

多剤耐性大腸菌クローンである O25:H4-ST131 は、2008 年に出現が確認されて以降、世界規模で院内及び市中における ExPEC 感染症の主要原因菌となっている。また、大腸菌 ST131 には CTX-M 型 ESBL 産生株やフルオロキノロン耐性株が高頻度でみられることが、治療薬の選択を困難としている。（参照 208）[Nicolas-Chanoine_2014_Clin Microbiol Rev]

大腸菌 ST131 の菌株は A、B 及び C のクレードに分けられるが、2000 年以降の世界規模での分布をみると、クレード C が最も優勢である。（参照 501）[Pitout_2017_F1000Res]

国内においても、大腸菌 ST131 は尿路感染症や血流感染症の主要原因菌である。2006 年に *bla*CTX-M-27 保有を保有する新たな C1/H30R クレード（C1-27 クレード）の株が出現し、2010 年以降の ESBL 産生大腸菌の著しい増加の要因となっている。（参照 502）[Matsumura_2016_Emerg Infect Dis]

国内で 2014 年に尿路感染症や血流感染症等の臨床例から分離された大腸菌 329 株中 165 株（50%）が NA 耐性であり、うち 95 株が ST131（うち 87 株は O25b ）であったことが報告されている。（参照 503）[Matsumura_2017_J Antimicrob Chemother]

③用量―反応関係

ExPEC は腸管内常在菌で人と共存関係にあり、日和見感染腸管外感染症原因菌である。ExPEC による尿路感染症は、健常人にも多く発生するが、サルモネラやリステリア等の食中毒原因菌による感染とは異なり、高齢や低栄養、さらに何らかの消耗性の基礎疾患を持つ易感染状態の人において、感染防御機構の障害により市中感染及び院内感染により日和見感染症として発症する場合も多い。つまり、患者が他の健康問題を抱えていたり、何らかの理由で感染防御能力が低下していたりすると、ExPEC はその隙をついて感染を引き起こすことも多い。

人の正常体表面は自然感染防御機能をもつ。これらは皮膚、口腔気道粘膜、消化管粘膜、泌尿生殖器粘膜等である。ExPEC 感染症の第一段階は、人の皮膚、粘膜障害により、細菌の人組織定着因子の受容体である細胞基底膜蛋白がばく露され感染症が始まる。大腸菌は最も代表的な尿路感染起因菌で、大腸菌の type1 線毛により尿道、膀胱等の下部尿路の粘膜障害により感染症を発症する。また P 線毛保持菌は腎盂腎炎等の上部尿路感染症を発症し得る。

これらの感染症には、食品を介した摂取による原因を排除できないものの、様々な感染経路があり、多くの場合は、菌が体内（通常は腸内）で増殖し、その後、尿路に移動して感染症を引き起こすと考えられている。~~このような感染経路のため、ExPEC による尿路感染症の発生には、個々の体質や状態（例えば、免疫状態等）が大きく影響すると考えられる。~~したがって、ExPEC による尿路感染症の「用量反応関係」についての科学的データは、食中毒原因菌による感染（例えば、サルモネラやリステリア）のそれと比較して見つけにくく、個々の感染症例において、どれだけの菌が感染症を引き起こすかを正確に把握することも困難である。これは、ExPEC が感染を引き起こすのに必要な菌数が、患者の具体的な状況や条件によって大きく変わる可能性があると考えられるからである。（参照 510）[食安委_ 2025_ホスホマイシン評価書]

（4）カンピロバクター感染症

[II. 6.（3）] 及び[II. 7.（2）]にあるとおり、カンピロバクター感染症については、一般的には抗菌性物質の投与は不要とされており、成人の重症例ではマクロライド系が第一選択薬となっているが、成人の感染性腸炎（重症例等）の初診時に、原因菌が特定されていない段階において、LVFX や CPFX が投薬される場合がある。（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]

①ハザードによるばく露の結果、生じる可能性のある人の疾病及び当該疾病の発生原因及び発生状況

本症は、少ない菌量で感染が成立することや、潜伏期間が 2～5 日と長いこと、~~大気~~空気中村専門委員条件下中事務局では菌が急速に死滅すること等により、発生原因の特定が困難である。国内における本症の原因菌の 90～96%は *C. jejuni* であり、*C. coli* は数%のみである。（参照 242）[感染研_IDWR 感染症の話]

原因食品として、生肉料理（牛レバー、鶏肉の刺身やたたき等）や鶏肉調理食品等が推定されているが、食品以外でも井戸水等の水系感染事例も報告されている。（参照 242）[感染研_IDWR 感染症の話]

国内における人及び動物由来カンピロバクターの MLST 解析においても 2005～2006 年に分離された 212 株の *C. jejuni* は 62 タイプの ST、19 タイプの CC に分類されたが、人、鶏及び牛由来株において、いずれも CC-21 が最も多く人由来株で 27%、鶏由来株で 16.4%、牛由来株で 27.5%を占めた。*C. coli* については、人及び牛由来株で ST1068、ST827 及び ST854 が共通して検出されており、特に ST1068 は人由来株 42 株中 8 株（19.0%）、牛由来株 25 株中 18 株（72.0%）を占めることが報告されている。（参照 171、535）[Asakura_2019_Microbes Environ][Asakura_2012 Plos one]

本菌は空気、乾燥、熱に弱く、速やかに死滅するため、調理前の手洗いや食材を十分に加熱する等の一般的な食中毒対策に加え、調理器具･器材の洗浄・消毒・乾燥・二次汚染を防ぐ保管、生肉の喫食は避けること等により、感染の予防が可能であると考えられる。（参照 242）[感染研_IDWR 感染症の話]また、[Ⅳ．３．]で述べたとおり生食用牛肉については、規格基準が策定され、また、牛肝臓及び豚肉（内臓を含む。）については生食用としての販売・提供は禁止された。鶏肉については、厚生労働省及び消費者庁が加熱用を生食用として流通・提供しないよう通知されている。(参照 335、336) [厚労省_牛肉] [厚労省_牛肝臓] (参照 338)[厚労省_豚肉] (参照 270、339) [食安委_2022_食品健康影響評価のためのリスクプロファイル][厚労省_2017_カンピロ対策通知]規制の前後でカンピロバクターによる食中毒件数を比較すると、規制前の 2010 年では牛肝臓を原因とする食中毒は 16 件であったが、規制後の 2013～2015 年では 1 件であった。（参照 504）[厚労省_2007_カンピロバクター食中毒の予防について]

食中毒統計におけるカンピロバクターによる食中毒は、2015～2024 年の 10 年間で件数は 2,522 件（年平均 252 件）で最も多かったのは 2016 年の 339 件、最も少なかったのは 2021 年の 154 件であった。患者数は 17,383 名（年平均 174 名）で最も多かったのは 2016 年の 3,272 名、最も少なかったのは 2021 年の 764 名であった。同期間での死者数は 0 と報告されている。人口動態統計においては、死因がカンピロバクターによる腸管感染症となっている死亡者数は 2015～2024 年の 10 年間で 22 名（年平均 2 名）と報告されている。（参照 482）[食中毒統計] （参照 483）[人口動態統計]

②重篤度

本症は、汚染された食品の摂取後 1～7 日で、下痢、腹痛、発熱、嘔吐、頭痛、全身倦怠感、血便等の症状が認められる。下痢の回数は 1 日 4～12 回にも及び、また、便性は水様性又は泥状で、膿、粘液又は血液が混じることも少なくない。本症の患者の多くは自然治癒し、一部の免疫不全患者を除いて死亡例もなく予後も良好である場合が多いが、合併症として敗血症、肝炎、胆管炎、髄膜炎、関節炎、ギラン･バレー症候群等を起こすことがある。ギラン･バレー症候群は、急激に筋力低下が発症、進行する運動神経障害優位の末梢性多発神経炎である。疫学的データからカンピロバクター感染がギラン・バレー症候群の先行感染症の一つとして考えられているが、その発症機序については未解明の部分がある。疫学的データによれば、*C. jejuni* 感染症からギラン･バレー症候群に進展する確率は 1/1,000～1/3,000 と考えられている。(参照 242) [JIHS_2004_IDWR 感染症の話] (参照 505) [食安委_2009_微生物・ウイルス評価書] (参照 283) [食安委 27 _2022_食品健康影響評価のためのリスクプロファイル]

③用量―反応関係

C. jejuni は感染力が強く、若年成人ボランティアに菌を混ぜた牛乳を投与した感染試験によると、8×10^2 CFU で感染が認められたとの報告がある。また、1 例ではあるが、*C. jejuni* を 5×10^2 個牛乳に加えて飲んだ結果として下痢と腹痛を発症したとの報告がある。これらのことから、10^2 オーダー以下の低い菌量でも発症が認められるものと考えられる。(参照 506、507) [Black 1988_J Infect Dis] [Robinson_1981_Brit Med J] (参照 505) [食安委_2009_微生物・ウイルス評価書]

さらに、上記感染試験を含むメタアナリシスにより作成された用量反応モデルでは、感染試験での InfD50[15]及び IllD50[16]の中間値はそれぞれ 1.91 及び 3.30×10^3、自然集団感染での InfD50 及び IllD50 の中間値はそれぞれ 2.11 及び 3.45 と予測された。(参照 508) [Teunis_2018_Epidemics]

２．関連人用抗菌性物質による当該疾病の治療に関する情報

キノロン系合成抗菌剤については、[Ⅱ.1.（２）]、[Ⅱ.6.（３）]に記載のとおり、現在、皮膚塗布剤であるオゼノキサシンを除いて人用医薬品としての販売がない。(参照 96) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]人用抗菌性物質の重要度ランク付けにおいては、オゼノキサシンのみ重要度ランクが「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：極めて高度に重要」とランク付けされている。(参照 65) [食安委_2004_重要度ランク付け]

[15] InfD50（50%感染量）：投与された集団の半数を感染させると推定される菌数。

[16] IllD50（50%発症量）：投与された集団の半数を発症させると推定される菌数。

（1）サルモネラ

①治療方針及び第一選択薬

下痢症に対しては対症療法を基本とし、抗菌薬は原則として軽症例では使用しない。特に、基礎疾患のない成人における軽症のサルモネラ腸炎では、抗菌薬を投与しないことが推奨されている。一方、菌血症を伴う重症例（特に~~後期~~高齢者）、50 歳以上の成人（特に動脈硬化などの血管疾患を有する者）、病巣感染を合併する症例、HIV 感染症やステロイド投与中などの免疫不全者、人工弁・人工血管・人工関節などの植込み手術歴を有する症例に対しては、抗菌薬治療を行う。（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]（参照 525）[抗微生物薬適正使用の手引き 第 4 版]（参照 500）[Benenson_2001_ Am J Med Sci]

サルモネラ腸炎で抗菌薬投与が必要な場合には、第一選択薬として LVFX 又は CPFX、第二選択薬として AZM 又は CTRX が用いられる。投与期間は、腸炎のみの場合には重症例であっても 3～7 日間程度で十分とされるが、菌血症を伴う場合には免疫不全のない患者では 10～14 日間、免疫不全患者では再発リスクが高いため 4～6 週間 ~~14 日間~~の投与が推奨される（ただし、AZM の投与期間は 3～7 日間とされている）。（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]（参照 523）[Hsu_2008_Am J Med Sci]（参照 527）[Gordon_2002_AIDS]（参照 528）[Dhar_1991_Q J Med]

小児のサルモネラ症においては、抗菌薬投与が排菌期間に及ぼす影響について一定の見解が得られていないことから、無症状キャリアおよび軽症例では抗菌薬は投与しない。一方、年少児（特に乳児~~生後 3 か月以下~~）、免疫抑制状態、炎症性腸疾患を有する場合、重症例または合併症を伴う場合には抗菌薬投与が推奨される。薬剤選択としては、AMPC や FOM、また乳児を除き NFLX などが用いられ、重症例では CTRX の静注・点滴静注が推奨される~~乳児を除き、NLFX が選択肢の一つとされている~~。（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]

ハザードによって本症が発症し、その治療薬としてフルオロキノロン系合成抗菌剤が投与された場合であり、かつ当該ハザードがフルオロキノロン耐性を獲得している場合は、治療期間が長引いたり、重症化したりする等の悪影響を及ぼす可能性は否定できない。しかし、本症のような感染性胃腸炎に対しては対症療法が優先されていることや、抗菌薬投与が必要な場合であっても第一及び第二選択薬 3 剤の系統が異なるため、お互いが代替治療薬として補完しあうと考えられること等から、本症の原因菌がハザードであり、かつフルオロキノロン耐性を獲得していたとしても、治療は可能であると考えられる。

②人臨床分野におけるキノロン系耐性菌の状況

国内で分離されたサルモネラ臨床由来株のキノロンの MIC 及び耐性率を表 52 に示した。

食品取扱従事者の検便由来サルモネラ 158 株中 1 株では、伝達性プラスミド上に *qnrS1* 遺伝子が検出され、*bla*$_{\text{CTX-M-14}}$ 等の遺伝子と共存していた。（参照 185）[Shigemura_2020_Appl Environ Microbiol]また、腸炎罹患患者の糞便由来サルモネラ

102 株中、NA 及び CTXM 耐性の 2 株から *qnrB19* 遺伝子が検出されている。（参照 511）[Sasaki_2023_JVMS]

表 52　サルモネラ臨床由来株の NA 及びフルオロキノロン系合成抗菌剤に対する MIC 及び耐性率

分離年	地域	由来	株数	NA				（参考）フルオロキノロン系合成抗菌剤				文献
				MIC 範囲（μg/mL）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）	耐性率（%）	MIC 範囲（μg/mL）	MIC_{50}（μg/mL）	MIC_{90}（μg/mL）	耐性率（%）	
1988	東京都	下痢症	476	-	-	-	1.1[1)]	-	-	-	(NFLX)0[1)]	480[松下_2000_感染症学雑誌]
1989			655	-	-	-	1.7[1)]	-	-	-	(NFLX)0[1)]	
1990			636	-	-	-	0.3[1)]	-	-	-	(NFLX)0[1)]	
1991			554	-	-	-	1.6[1)]	-	-	-	(NFLX)0.[1)]	
1992			551	-	-	-	0.9[1)]	-	-	-	(NFLX)0[1)]	
1993			470	-	-	-	0.2[1)]	-	-	-	(NFLX)0[1)]	
1994			444	-	-	-	0.7[1)]	-	-	-	(NFLX)0[1)]	
1995			434	-	-	-	3.0[1)]	-	-	-	(NFLX)0.2[1)]	
1996			394	-	-	-	1.3[1)]	-	-	-	(NFLX)0[1)]	
1997			358	-	-	-	1.1[1)]	-	-	-	(NFLX)0[1)]	
1998			330	-	-	-	3.0[1)]	-	-	-	(NFLX)0[1)]	
1998-2003	全国	臨床由来	39（MDR）	>256[2)]	-	-	43.6[2)]	(CPFX) 24->32[2)] (NFLX) 32->256[2)]	-	-	(CPFX) 30.8[2)]	276[Izumiya_2005_J Clin Microbiol]
1998-2015	新潟県	下痢症	13	-	-	-	15.4[3)]	-	-	-	(CPFX) 0[3)]	130[佐藤_2016_日獣会誌]

2007	近畿地方	臨床由来	604	-	-		6.5[4]	(LVFX) 16[4]	-	-	(LVFX) 0.2[4]	499[藤田_2011_感染症学雑誌]
2009 - 2012	兵庫県	臨床由来（便189、尿4、血液2）	195	>128[5]	-	-	4.1[5]	(CPFX) <0.063-0.5[5]	-	-	(CPFX) 0[5] (NFLX) 0[5]	509[Osawa_2014_Jpn J Infect Dis]
2015	全国	有症者	387	-	-	-	7.0[6]	-	-	-	(CPFX) 0.3[6] (NFLX) 0.3[6]	195[ワンヘルス PF]
2016			360	-	-	-	8.1[6]	-	-	-	(CPFX) 0.8[6] (NFLX) 0.8[6]	
2017			393	-	-	-	8.9[6]	-	-	-	(CPFX) 1.8[6] (NFLX) 0.5[6]	
2018			315	-	-	-	5.7[6]	-	-	-	(CPFX) 0.3[6] (NFLX) 0[6]	
2019			265	-	-	-	4.2[6]	-	-	-	(CPFX) 0.4[6] (NFLX) 0.8[6]	
2020			211	-	-	-	5.2[6]	-	-	-	(CPFX) 0[6] (NFLX) 0[6]	
2021			146	-	-	-	5.5[6]	-	-	-	(CPFX) 1.4[6] (NFLX) 0[6]	
2022			239	-	-	-	13.4[6]	-	-	-	(CPFX) 0.8[6] (NFLX) 0.8[6]	
2023			194	-	-	-	17.5[6]	-	-	-	(CPFX) 0[6] (NFLX) 0[6]	
2017	全国	健康者（食品取扱従事者）	158	-	-	-	4.4[7]	-	-	-	(NFLX) 0[7]	185[Shigemura_2020_Appl Environ Microbiol]

2007 - 2019	-	健康者 (食品取扱 従事者)	629	2->128 8)	4.0[8)]	8.0[8)]	7.3[8)]	(CPFX) ≦0.3->4 8)	(CPFX) ≦0.03 8)	(CPFX) 0.06[8)]	(CPFX) 0.3[8)]	460[馬場_2022_日食微誌]
2018 - 2021	-	健康者 (食品取扱 従事者)	583	-	-	-	7.0[9)]	-	-	-	-	368[Sasaki_2021_Antibiotics]
2019 - 2022	全 国	腸炎患 者便	102	-	-	-	11.8[10)]	-	-	-	(CPFX) 0[10)]	511[Sasaki_2023_JVMS]

1) NCCLS 法に準拠したディスク法(センシディスク;BBL)で実施。

2) CLSI 法に準拠したディスク法で実施。MIC は NA 耐性株について Etest で実施。

3) 薬剤耐性試験は、薬剤感受性試験用ディスク（BD センシ・ディスク）を用い，1 濃度ディスク拡散法で実施

4) CLSI 法に準拠したディスク法で実施、NA 耐性株は LVFX に対する MIC をドライプレート（栄研化学）用いて測定。

5) CLSI 法に準拠したディスク法(Kirby-Bauer 法)で実施。

6) CLSI 法に準拠したディスク法で実施。

7) CLSI 法に準拠したディスク法で実施。

8) CLSI 法に準拠し、ドライプレート（栄研化学）を用いた微量液体希釈培養法により薬剤感受性試験を行い、MIC を測定。

9) CLSI 法に準拠し、ドライプレート（栄研化学）を用いた微量液体希釈培養法により薬剤感受性試験を行い、MIC を測定。

10) BP は NA 32 μg/mL、CPFX 1 μg/mL

東京都において、1988 年から 1998 年に国内散発事例により分離された人由来サルモネラ株について調査した結果、NA 耐性率は 1.3%（68/5,302）であり、年次別にみると 1994 年までは 0～1%台で推移していたが、1995 年及び 1998 年は 3.0%と増加傾向が認められた。また、NA 耐性かつ NFLX 高度耐性株が 1995 年に 1 株検出された。（参照 480）[松下_2000_感染症学雑誌]

【事務局】
「VI. 食品健康影響評価」において事務局で追加考察し、表 52 に記載のあった参照 480 のデータについて影響評価の項目で文章でも言及した方がよいのではないかと考え、記載整備いたしました。青字のとおり追記して問題ないかご確認をお願いします。

【小西専門委員】
記載について問題ないと思います。

2007 年に分離された近畿地方医療機関からの検査依頼検体（糞便）に由来する NA 耐性株 39 株のうち、LVFX に対する MIC 分布は、NA 耐性 39 株中 38 株（97.4%）が 0.25～2 μg/mL であり感性、1 株（2.6%）は 16 μg/mL であり耐性であった。（参照 499）[藤田_2011_感染症学雑誌]また、2009～2012 年に兵庫県で分離された人臨床由来サルモネラ 195 株について、NA 耐性株は 8 株（4.1%）であり、それらの NA に対する MIC 分布は>128 μg/mL、CPFX に対する MIC 分布は 0.25～0.5 μg/mL であり、NA 感性 35 株の CPFX に対する MIC 分布（<0.063 μg/mL）より高い傾向であった。（参照 509）[Osawa_2014_Jpn J Infect Dis]

全国の医療機関から報告された臨床患者由来の非チフス性サルモネラについて調査した結果（2015～2023 年）、NA 耐性株は 4.2～17.5%検出され、年度による変動は見られるものの、2022～2023 年には増加傾向が認められた。これに対し、CPFX 耐性率は 0～1.8%、NFLX 耐性率は 0～0.8%と低い水準で推移しており、増加傾向は認められなかった。（参照 195）[ワンヘルス PF]–

以上のことから、国内人臨床由来サルモネラ株から分離された NA 耐性株において、関連人用抗菌性物質であるフルオロキノロン系合成抗菌剤に対する感受性が低下している報告もあるが、フルオロキノロン耐性を示す株の割合はごく一部であり、かつ、低い水準で維持されていると考えられる。

（2）大腸菌

①治療方針及び第一選択薬

EHEC 感染症においては、[II. 6.(3)]及び[II. 7.(2)①]にあるとおり、抗菌薬投与は HUS 発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。(参照 248)[米国感染症学会ガイドライン_2017]（参照 249)[Bielaszewska_2012]（参照 250）[溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン]現時点で抗菌薬治療に対しての推奨は統一されていないが、成人に使用される場合は、フルオロキノロン系合成抗菌剤が第一選択薬、FOM が第二選択薬とするガイドラインもあるが(参照 96)[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]、他の国内のガイドラインでは、フルオロキノロ

ン系合成抗菌剤を含め推奨薬に関する記載はない。（参照 250）[溶血性尿毒症症候群の診断・治療ガイドライン]（参照 525）[抗微生物薬適正使用の手引き 第 4 版] 小児では、抗菌薬を使用する場合は FOM を投与することとされている。（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]積極的な抗菌薬治療は行われていないことが前提であるが、抗菌薬の使用に言及のあるガイドラインに基づき抗菌薬治療を行う場合、ハザードがフルオロキノロン耐性であったとしても、ハザードによる本症に対しては FOM による治療は可能と考えられる。

[また、フルオロキノロン系抗菌性物質は、原因菌がまだ特定されていない腸管感染症に対する初診時の治療薬として使用されており、~~使用頻度は限定的と考えられるが~~下痢原性大腸菌感染症に対しても投与されている可能性がある。原因菌がまだ特定されていない時点における腸管感染症の治療薬としてフルオロキノロン系合成抗菌剤が使用される可能性があり、その使用頻度は限定的と考えられるものの、本症の~~起~~原因菌がハザードであり、かつ、フルオロキノロン耐性を獲得している場合には、治療期間が長引く等の悪影響を及ぼす可能性は否定できない。]

【事務局】
「VI. 食品健康影響評価」で早川専門委員からいただいたコメントを踏まえ、影響評価の項目も記載整備いたしました。青字のとおり修正してよいかご確認をお願いします。

【臼井専門委員】
繰り返しの記載となっているので、１文にまとめた方が良いと思います。

【早川専門委員】
頂いた記載で異論ございません。

【早山専門委員】
内容が重複していませんか？

【事務局】
臼井専門委員、早川専門委員のコメントを踏まえ、最初に出てくる「使用頻度は限定的と考えられるが」という記載を削除しました。

ExPEC 感染症（腎盂腎炎などの尿路感染症、肺炎等）においては、[II. 6.(3)]及び[II. 7.(2)①]にあるとおり、フルオロキノロン系合成抗菌剤は有効性が認められており、他にもセファロスポリン系、カルバペネム系等が主に使用される。成人の尿路感染症では、昨今のフルオロキノロン系抗菌薬の耐性率及びその更なる悪化を防止する観点から、原因菌の薬剤感受性が判明するまではβ-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系、セファロスポリン系が第一選択薬とされているが、原因菌の薬剤感受性に応じ、ESBL 非産生大腸菌等が原因の場合にはセファロスポリン系、第二選択薬にフルオロキノロン系又はカルバペネム系が使用~~推奨~~される。膀胱炎など軽症~~の~~尿路感染症に~~おける~~お

いて原因菌が ESBL 産生大腸菌である場合、~~とに対する特定後の~~治療薬 ~~definitive therapy~~ として~~は~~ FOM やファロペネムを挙げる~~が推奨される~~ガイドラインもあるが（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]、ファロペネムについては有効性のエビデンスが不十分として積極的な使用を推奨しないガイドラインも存在する。（参照 525）[抗微生物薬適正使用の手引き 第 4 版]一方、腎盂腎炎などの重症例にはカルバペネム系（メロペネム）やセファマイシン系（セフメタゾール）などが 推奨される。（参照 525）[抗微生物薬適正使用の手引き 第 4 版] また、成人の肺炎で、ESBL 非産生大腸菌による市中肺炎又は院内肺炎の場合、原因菌の薬剤感受性に応じ、ペニシリン系及び入院治療ではセファロスポリン系が第一選択薬として、フルオロキノロン系合成抗菌剤が第二選択薬として推奨される。ESBL 産生大腸菌等が原因の場合は、フルオロキノロン系合成抗菌剤に加えて、入院治療ではセファマイシン系、カルバペネム系、β-ラクタマーゼ阻害薬配合セファロスポリン系が選択薬となる。（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]

なお、小児の治療においては、乳幼児期以降の尿路感染症においては、セファロスポリン系が第一選択薬となり、ESBL 産生大腸菌等が原因菌として疑われる場合はセファマイシン系やカルバペネム系が第二選択薬となる。小児の肺炎については ESBL 非産生大腸菌等が原因菌の場合はセファロスポリン系、ESBL 産生大腸菌等が原因菌の場合はカルバペネム系であるメロペネムが選択薬となる。（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]

ExPEC 感染症において、その原因菌がハザードであり、かつ、フルオロキノロン耐性を獲得している場合であっても、ハザードによる本症に対しては他の系統の治療薬による治療が可能と考えられる。

②人臨床分野におけるキノロン系耐性菌の状況

国内で分離された人臨床由来大腸菌のキノロンの MIC 及び耐性率を表 53 に示した。

人臨床由来の第三世代セファロスポリン系耐性大腸菌では、*qnrA* 遺伝子が検出され、$bla_{\text{TEM-1}}$、$bla_{\text{CTX-M-14}}$ 等の遺伝子との共伝達が確認されている。（参照 140、245）[Ode_2009_IJAA][Okade_2014_JIC]また、尿道カテーテル由来株が *oqxAB* 遺伝子及び *qnrS* 遺伝子を保有しており、これらはそれぞれ別のプラスミド上にコードされていた。（参照 167、168）[Sato_2011_AAC][Sato_2013_FM]人臨床由来 $bla_{\text{IMP-6}}$ 遺伝子保有大腸菌株からは *qnrB* 遺伝子及び *qnrS* 遺伝子が検出されており、*qnrB* 遺伝子については、$bla_{\text{IMP-6}}$、$bla_{\text{CTX-M-2}}$ 等の遺伝子との共伝達が確認されている。（参照 166）[Ogawa_2019_PLoSOne]

表 53　大腸菌臨床由来株における NA 及びフルオロキノロン系合成抗菌剤に対する MIC 及び耐性率

調査年	地域	由来		株数	NA (μg/mL)				(参考) フルオロキノロン系合成抗菌剤 (μg/mL)				文献
					MIC 範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	耐性率 (%)	MIC 範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	耐性率 (%)	
1987 - 2002	静岡県	EHEC 感染症	STEC O157	231	-	-	-	0.4[1)]	-	-	-	(CPFX) 0.0[1)]	(参照 512) [増田_2004_日食微誌]
			STEC O26 他	86	-	-	-	1.2[1)]	-	-	-	(CPFX) 0.0[1)]	
1996 - 1997	愛知県	EHEC 感染症	EHEC O157	89	-	-	-	0.0[2)]	-	-	-	(NFLX) 0.0[2)]	(参照 513) [三輪_2002_感染症誌]
2003 - 2007	静岡県	EHEC 感染症	STEC O157	104	0.004-0.032	0.016	0.032	0.0[3)]	(CPFX) 0.004-0.032	(CPFX) 0.016	(CPFX) 0.032	-	(参照 514) [Hiroi_2012_Jpn J Infect Dis]
			STEC O26	21	0.008-0.25	0.016	0.032	4.8[3)]	(CPFX) 0.008-0.25	(CPFX) 0 .016	(CPFX) 0.032	-	

2009	東京都	血液、喀痰、尿	ExPEC	140	≦0.5->128	4	>128	42.1 4)	(CPFX) ≦0.5->64 (LVFX) ≦1->8	(CPFX) ≦0.5 (LVFX) ≦1	(CPFX) 32 (LVFX) >8	(CPFX) 25 4) (LVFX) 25 4)	(参照 515) [Aoike_2013_JCM]
2010 - 2014	宮崎県	EHEC 感染症	EHEC (O26・O157)	147	-	-	-	3.4 5)	-	-	-	(LVFX) 0.0 5)	(参照 516) [津曲_2017_宮崎県衛生環境研究所年報]

1) NCCLS 法に準拠したディスク法(Kirby-Bauer 法)で実施

2) 日本化学療法学会の寒天平板希釈法で実施、阻止円が NA は 12.5 ug/ml、NFLX は 0.4 ug/ml 以上を耐性

3) CLSI 法に準拠したディスク法で実施

4) CLSI 法に従って実施。BP は NA 32 μg/mL、CPFX 4 μg/mL、LVFX 8 μg/mL

5) CLSI 法に準拠したディスク法(Kirby-Bauer 法)で実施

表 53 に記載の大腸菌について、人臨床由来 EHEC の NA 耐性率は 0.0～4.0%と低くなっている。人臨床由来 ExPEC については、データが限定的であるが、NA 耐性率は 42.1%、一方で CPFX や LVFX に対する耐性率は NA に対する耐性率よりも低く、共に 25%となっていた。（参照 515）[Aoike_2013_JCM]

なお、全国の医療機関から報告された臨床患者由来の大腸菌に係る NA 感受性試験のデータはないが、関連人用抗菌性物質であるフルオロキノロン系合成抗菌剤の耐性率は、2011～2023 年では CPFX が 21.2～36.9%、LVFX が 27.2～35.5%で推移しており、いずれも上昇傾向はみられていない。（参照 195）[ワンヘルス PF]

（3）カンピロバクター

①治療方針及び第一選択薬

大部分の症例が抗菌薬なしで治癒し、また、近年、カンピロバクターの耐性化が進んでいることから、健常者における軽症のカンピロバクター腸炎に対しては、抗菌薬を投与しないことが推奨されている。（参照 525）[抗微生物薬適正使用の手引き 第 4 版]全身状態が重症で抗菌薬を投与する場合には、[II. 6.(3)]及び[II. 7.(1)]にあるとおり、第一選択薬としてマクロライド系（クラリスロマイシン及びアジスロマイシン）が推奨されている。セファロスポリン系抗生物質に対してカンピロバクターは自然耐性を示すために、治療効果は望めないとされている。小児の重症例においてもクラリスロマイシンが第一選択薬であるが、マクロライド系が投与できない場合の第二選択薬として FOM が推奨されている。(参照 242) [感染研_IDWR 感染症の話] (参照 96) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023] （参照 525）[抗微生物薬適正使用の手引き 第 4 版]世界的にフルオロキノロン系抗菌性物質に対する耐性化が進んでおり、またカンピロバクターのフルオロキノロン系抗菌性物質に対する感受性については全く無効ではないが、多くのグラム陰性菌と比較すると良好ではない~~い~~く治療効果が限定的であることから、本症が疑われる場合は第一選択としての使用を避けることが望ましいとされている~~カンピロバクターのフルオロキノロン耐性は、キノロン耐性と同様に 1 段階の突然変異で獲得されるため、フルオロキノロン系抗菌性物質は治療薬としては推奨されていない~~。しかし、フルオロキノロン系抗菌性物質は、原因菌がまだ特定されていない腸管感染症に対する初診時の治療薬として使用されており、カンピロバクター感染症に対しても投与されている可能性がある。

上記のとおりカンピロバクター感染症が抗菌薬で治療されることは稀であるが、本症の治療薬として、フルオロキノロン系抗菌性物質は推奨されておらず、成人と小児ともにマクロライド系抗菌薬が第一選択とされ、さらに小児においては代替薬として FOM も~~マクロライド系抗生物質及び FOM が~~推奨されていることから、本症の原因菌がハザードであったとしても、治療は可能であると考えられる。しかし、原因菌がまだ特定されていない時点における腸管感染症の治療薬としてフルオロキノロン系合成抗菌剤が使用される可能性があり、本症の原因菌がハザードであった場合には、治療期間が長引く等の悪影響を及ぼす可能性は否定できない。

②人臨床分野におけるキノロン系耐性菌の状況

国内で分離されたカンピロバクター人臨床由来株のキノロンの MIC 及び耐性率を表 54 に示した。

厚生労働省科学研究において、東京都が散発下痢症由来カンピロバクターの薬剤耐性動向調査を 2013～2022 年に行っており、*C. jejuni*（42～132 株/年）の NA に対する耐性率及び CPFX に対する耐性率は共に 31.0～54.5%、*C. coli*（2～16 株/年）の NA に対する耐性率は年によって変動があるが 50.0～100.0%、CPFX に対する耐性率は 37.5～100%であり、上昇傾向はみられなかった。エリスロマイシンに対する *C. jejuni* の耐性率は 0.0～3.0%、*C. coli* の耐性率は 0.0～62.5%であり、*C. coli* の方が高い傾向がみられた。（参照 195）[ワンヘルス PF]ただし、[V.（4）.①]に記載したとおり、人臨床由来株の大部分は *C. jejuni* であり、人臨床由来カンピロバクター株全体のエリスロマイシン耐性率は低いと推察される。

神奈川県で 1979 年から 2001 年に分離された人由来カンピロバクター193 株（うち 187 株が *C. jejuni*、6 株が *C. coli*）について調査した結果、*C. jejuni* 株の事務局 NA 及び OFLX 耐性率は 1979～1989 年で 0%（0/109~~115~~）であったのに対し、1990～2001 年では *C. jejuni* 株の NA 及び OFLX 耐性率は事務局 11.5%（9/78）であり、耐性率の上昇がみられた。（参照 517）[Niwa_2004_Vet Rec]

【事務局】
「VI. 食品健康影響評価」において事務局で追加考察し、表 54 に記載のあった参照 517 のデータについて影響評価の項目で文章でも言及した方がよいのではないかと考え、記載整備いたしました。青字のとおり追記して問題ないかご確認をお願いします。

【臼井専門委員】
1999~2001 のデータは *jejuni* のみですので、1979-1989 のデータも耐性率は *jejuni* の耐性率を示した方が良いと思います。
また、1990~2001 年の耐性率について、 NA および OFLX に対する耐性率であることを記載した方が良いと思います（両方の耐性率は同一ですが、今の文章だとどちらを指すかがわかりにくいため）。

【小西専門委員】
追記について問題ないと思います。

【事務局】
臼井専門委員のご指摘を踏まえ、1979-1989 のデータの株数は *jejuni* を示し、1990~2001 年の耐性率も NA および OFLX に対する耐性率であることを明記しました。

また、2007 年から 2008 年に広島県で人腸炎由来カンピロバクター553 株（うち 524 株が *C. jejuni*、29 株が *C. coli*）について調査した結果、薬剤耐性が認められた 311 株のうち、NA・NFLX・OFLX 3 剤耐性型の株の割合は 65.9%、NA・NFLX・OFLX・FOM の 4 剤耐性型の株の割合は 16.4%であった。エリスロマイシンに対す

る耐性率は 4.0%と低かった。（参照 522）[竹田_2008_広島衛研年報]

表 54　国内における人臨床・散発下痢症由来及び食中毒例由来カンピロバクターの NA 及びフルオロキノロン系合成抗菌剤に対する MIC 及び耐性率

分離年	地域	由来・症例	菌種	株数	NA				（参考）フルオロキノロン系合成抗菌剤				参照文献
					MIC 範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	耐性率 (%)	MIC 範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	耐性率 (%)	
1979-1990	神奈川県	臨床由来	*C. jejuni*	109	-	4[1)]	8[1)]	0.0[1)]	-	(OFLX) 0.5[1)]	(OFLX) 1[1)]	(OFLX) 0.0[1)]	517[Niwa_2004_Vet Rec]
			C.coli	6	-	8[1)]	16[1)]	0.0[1)]	-	(OFLX) 1[1)]	(OFLX) 0[1)]	(OFLX) 0.0[1)]	
1983-1984	川崎市	臨床由来	*C. jejuni*	40	0.2->100[2)]	6.25[2)]	12.5[2)]	-	-	-	-	-	518[野川_1984_Jpn J Antibiotics]
1989-1991	川崎市	腸炎患者便	*C. jejuni*	52	-	-	-	1.9[3)]	-	-	-	(OFLX) 1.9[3)]	526[小花_1996_感染症誌]
1990-2001	神奈川県	臨床由来	*C. jejuni*	78	-	4[1)]	64[1)]	11.5[1)]	-	(OFLX) 0.5[1)]	(OFLX) 8[1)]	(OFLX) 11.5[1)]	517[Niwa_2004_Vet Rec]

1996-2000	全国	感染性腸炎患者便	*C. jejuni*	(NA) 120 (OFLX) 41	-	-	-	31.7[4]	-	-	-	(OFLX) 22.0[4]	521 [小花_2002_感染症誌]
2001-2003	群馬県	下痢便	*C. jejuni*	126	-	4[5]	128[5]	20.6[5]	-	(ERFX) 0.06[5]	(ERFX) 8[5]	(ERFX) 20.6[5]	519Ishihara_2006_J Appl Microbiol.]
			C. coli	8	-	128[5]	256[5]	62.5[5]	-	(ERFX) 4[5]	(ERFX) 8[5]	(ERFX) 62.5[5]	
2002-2006	全国	下痢便	*C. jejuni*	53	2->128[6]	4[6]	128[6]	32.1[6]	(CPFX) ≦0.06-32[6] (NFLX) 0.25-128 [6]	(CPFX) 0.125[6] (NFLX) 0.5[6]	(CPFX) 16[6] (NFLX) 128[6]	(CPFX) 32.1[6] (NFLX) 32.1[6]	405[柿本_2007_感染症学雑誌]
2003	東京都	下痢便	*C. jejuni*	132	0.125[7] ->128	4[7]	128[7]	21.9[7]	(CPFX) 0.06-64[7]	(CPFX) 0.25[7]	(CPFX) 8[7]	(CPFX) 17.4[7]	520[Bakeli_2008_J Infect Chemother]
2004				196	0.5->128[7]	8[7]	>128 [7]	23.9[7]	(CPFX) 0.06-32[7]	(CPFX) 0.25[7]	(CPFX) 8[7]	(CPFX) 21.4[7]	
2005				195	2->128[7]	4[7]	>128 [7]	22.5[7]	(CPFX) 0.06-16[7]	(CPFX) 0.25[7]	(CPFX) 8[7]	(CPFX) 21.0[7]	
2007-2010	福岡市	食中毒事例患者便	*C. jejuni*	56	-	-	-	39.3[8]	-	-	-	(CPFX) 39.3[8] (NFLX) 39.3[8] (OFLX) 39.3[8]	400 松田_2013_日食微誌]

2007-2014	東京都	下痢便	*C. jejuni*	106	4->128 [9]	8 [9]	128 [9]	45.3 [9]	(CPFX) ≦0.06->32 [9]	(CPFX) 0.25 [9]	(CPFX) 16 [9]	(CPFX) 44.3 [9]	199Ohishi_2017_J infect Chemother]
2008-2014	大阪府	食中毒事例患者便	*C. coli*	42	-	-	-	69.0 [10]	-	-	-	(CPFX) 59.5 [10] (NFLX) 64.3 [10] (OFLX) 57.1 [10]	171Asakura_2019_Microbbes Environ]
2011-2013	福岡県	下痢便	*C. jejuni*	98	4-256 [11]	16 [11]	128 [11]	46.0 [11]	(CPFX) 0.125-32 [11] (LVFX) 0.125-8 [11]	(CPFX) 0.25 [11] (LVFX) 0.25 [11]	(CPFX) 16 [11] (LVFX) 8 [11]	(CPFX) 42.0 [11] (LVFX) 42.0 [11]	406[大石_2015_感染症学雑誌]
			C. coli	21	8-128 [11]	128 [11]	128 [11]	71.4 [11]	(CPFX) 0.125-16 [11] (LVFX) 0.06-8 [11]	(CPFX) 8 [11] (LVFX) 4 [11]	(CPFX) 16 [11] (LVFX) 8 [11]	(CPFX) 64.3 [11] (LVFX) 64.3 [11]	
2013	東京都	下痢便	*C. jejuni*	85	-	-	-	50.6 [12]	-	-	-	(CPFX) 50.6 [12]	195【ワンヘルスPF】
2014				125	-	-	-	50.4 [12]	-	-	-	(CPFX) 50.4 [12]	
2015				116	-	-	-	37.1 [12]	-	-	-	(CPFX) 37.1 [12]	
2016				113	-	-	-	53.1 [12]	-	-	-	(CPFX) 52.2 [12]	

2017				115	-	-	-	46.1[1 2)]	-	-	-	(CPFX) 43.5[1 2)]	
2018				110	-	-	-	51.7[1 2)]	-	-	-	(CPFX) 51.8[1 2)]	
2019				132	-	-	-	54.5[1 2)]	-	-	-	(CPFX) 54.5[1 2)]	
2020				86	-	-	-	31.4[1 2)]	-	-	-	(CPFX) 31.4[1 2)]	
2021				42	-	-	-	31.0[1 2)]	-	-	-	(CPFX) 31.0[1 2)]	
2022				49	-	-	-	53.1[1 2)]	-	-	-	(CPFX) 53.1[1 2)]	
2013			*C. coli*	12	-	-	-	75.0[1 2)]	-	-	-	(CPFX) 75.0[1 2)]	
2014				7	-	-	-	57.1[1 2)]	-	-	-	(CPFX) 57.1[1 2)]	
2015				8	-	-	-	50.0[1 2)]		-	-	(CPFX) 50.0[1 2)]	
2016				14	-	-	-	50.0[1 2)]	-	-	-	(CPFX) 35.7[1 2)]	
2017				8	-	-	-	62.5[1 2)]	-	-	-	(CPFX) 62.5[1 2)]	
2018				8	-	-	-	50.0[1 2)]	-	-	-	(CPFX) 37.5[1 2)]	
2019				16	-	-	-	68.8[1 2)]	-	-	-	(CPFX) 68.8[1 2)]	

2020				7	-	-	-	57.1[1 2)]	-	-	-	(CPFX) 57.1[1 2)]	
2021				3	-	-	-	100 [1 2)]	-	-	-	(CPFX) 100.0 [1 2)]	
2022				2	-	-	-	100[1 2)]	-	-	-	(CPFX) 100.0 [1 2)]	
2015-2019	富山県	胃腸炎患者便	*C. jejuni*	116	-	-	-	52.6[1 3)]	-	-	-	(CPFX) 51.7[1 3)] (NFLX) 51.7[1 3)] (OFLX) 51.7[1 3)]	201[Morita_2023_Microbiol Spectr]

1) MIC は MH 寒天培地を用いた寒天希釈法により測定。BP は NA は NCCLS 法の推奨に従い、OFLX は 8 mg/L を使用。

2) 濃度ディスク法により各種抗生剤に対する感受性検査を実施。BP、判定基準等は記載なし。

3) 薬剤感受性は、Kirby-Bauer 法に基づくディスク法、MIC 測定は日本化学療法学会標準法に準じて実施。

4) 菌薬感受性測定は大部分が濃度ディスク法。

5) NCCLS 法に従い、5%羊血清添加ミューラー・ヒントン寒天培地（Oxoid）を用いた寒天希釈法で実施。

6) BP は NA 32 μg/mL、CPFX 4 μg/mL、NFLX 16 μg/mL。

7) BP は NA 32 μg/mL、CPFX 4 μg/mL。

8) 5%ウマ血液加ミューラーヒントン寒天培地（栄研化学）と KB-Disk（栄研化学）を用いた K-B 法により薬剤感受性試験を実施。

9) CLSI 法に基づく微量液体希釈法で実施。BP は NA 32 μg/mL、CPFX 4 μg/mL 。

10) CLSI 法に準拠した Kirby-Bauer 法で実施。

11) BP は NA 32 μg/mL、CPFX 4 μg/mL、LVFX 1 μg/mL。

12) CLSI 法に準拠したディスク法で実施。

13) CLSI 法に準拠したディスク法で実施。

Ⅵ. 食品健康影響評価

１．発生評価、ばく露評価及び影響評価の考え方

評価指針に基づき、特定したハザードであるサルモネラ、大腸菌及びカンピロバクターについて、発生、ばく露及び影響評価を行い、その結果を総合的に判断してリスクの推定を行った（参照 1）[食安委_2004_評価指針]。

【事務局】
・これ以降、前回（2026/6/22：第 62 回）以降にいただいたご意見等を踏まえて修正した箇所をすべて赤字、コメント照会後の修正は青字としております。読みやすさを優先し、修辞上の修正等は見え消しにしておりません。
・評価指針（参考資料４）では、リスクの推定のスコアが 2～4 の場合が「低度」、5～7 の場合が「中等度」となっています。今回、事務局で案を作成しましたが、発生評価・ばく露評価・影響評価のそれぞれの判断によって、一部の畜種×ハザードのスコアが(5)「中等度」になる可能性がございます。過去の評価における判断基準は参考資料１及び２、スコアは参考資料３に整理していますので、適宜参考にしてください。
（スコアが(5)の事例：牛豚フルオロキノロンの EHEC・サルモネラ・カンピロバクター、豚ガミスロマイシンのカンピロバクター、牛豚セフキノムのサルモネラ 等）

２．発生評価について

（１）ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）

サルモネラ、大腸菌及びカンピロバクターにおけるキノロン耐性に大きく影響するのは、標的酵素の構造変化、ポーリン及び薬剤排出ポンプの発現変化をもたらす染色体上の関連遺伝子の変異である。サルモネラ及び大腸菌については、OA の使用によってフルオロキノロン低感受性株が選択されると、これらの関連遺伝子に変異が起こることによりフルオロキノロン耐性を獲得するリスクが高まる。カンピロバクターでは、*gyrA* の QRDR の一か所の変異で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を同時に獲得することが知られている。

また、プラスミド上に存在し、標的酵素の結合阻害等に関する伝達性キノロン耐性遺伝子も複数報告されている。

これまでのところ、サルモネラについては、国内の牛及び鶏由来サルモネラから、このような伝達性キノロン耐性遺伝子保有株が検出されている。国内の豚由来サルモネラ株については、伝達性キノロン耐性遺伝子の検出報告はない。

また、大腸菌については、国内の豚及び鶏由来大腸菌から、伝達性キノロン耐性遺伝子保有株が検出されている。これまでのところ、国内の牛由来大腸菌については、伝達性キノロン耐性遺伝子の検出報告はない。

しかし、これらの国内での検出事例は限定的であり、更にフルオロキノロン系合成抗菌剤の家畜への使用開始後に分離された株であり、フルオロキノロン系合成抗菌剤の使

用の影響も受けていることに留意する必要がある。

これまでのところ、国内の家畜に由来する EHEC を含む下痢原性大腸菌、カンピロバクターについては、伝達性キノロン耐性遺伝子の検出報告はない。

（サルモネラ：懸念は牛及び鶏で中程度、豚で小さい）

（大腸菌：懸念は豚及び鶏で中程度、牛で小さい）

（EHEC を含む下痢原性大腸菌、カンピロバクター：懸念は小さい）

【事務局】

・前回 WG での議論を踏まえ、発生担当（微生物学）の先生方（秋庭先生、浅井先生、臼井先生、岡村先生）へ確認し、修正案を作成しました。懸念の程度は過去の評価での判断基準（参考資料１）に基づいて案を作成しましたが、畜種ごとに判断するかはご意見が割れていたため、そもそも伝達性キノロン耐性遺伝子が「国内での検出事例は限定的であり、更にフルオロキノロン系合成抗菌剤の家畜への使用開始後に分離された株」であることも踏まえ、現時点でのエビデンスをベースに畜種ごとに判断する案を作成しました。

・再度、文章及び最後の懸念の程度の判断について、御確認・コメントをお願いします。

○前回コメント（**参考資料５**）：臼井先生、小西先生、上原先生、工藤先生、早山先生、蒔田先生、浅井先生、中村先生

【上原専門委員】

現在の記載で良いと思います。

【臼井専門委員】

確認いたしました。皆様の意見も勘案して、今回の案である畜種別の記載でも良いと考えました。

以降未審議

（２）ハザードの感受性分布

健康家畜由来サルモネラの NA 耐性率は、2001～2011 年度に牛で 1.2～7.4%、豚で 2008 年度の 20.7%を除き 0～15.9%と低く推移しているが、肉用鶏では、2012 年度に 29.8%、2013～2022 年度は 8.4～19.5%と横ばいで推移している。2011～2023 年度に分離された病畜由来サルモネラの NA 耐性率は、牛で 1.8～38.8%、豚で 5.0～24.6%、鶏で 0~43.8%であった。また、牛由来の *Salmonella* Dublin において、1976～1985 年の 15 株に NA 耐性株は認められなかったが、1986～1990 年の 39 株では典型的な二峰性分布を示し、1991～2005 年の 114 株は殆どが NA 耐性を示したことが報告されている。

2000～2022 年度に分離された健康家畜由来大腸菌の NA 耐性率は、牛では 5.4%以下と低く維持されており、豚では 2.0～15.6%で 2016 年度以降減少傾向であった。肉用鶏では、上昇傾向ではないが、27.1～48.8%と高く維持されていた。病畜由来大腸菌の

NA 耐性率は、2013～2023 年度に牛で 18.2～38.2%、豚で 20.5~60.1%、鶏では 2012～2023 年度に 28.6～73.2%であった。また、1982 年に分離された病牛由来大腸菌において、OA 及び NA 耐性率はそれぞれ 48.4%、51.6%であったことが報告されている。

健康家畜由来 STEC の NA 耐性率に関する調査結果によると、NA 耐性率は 0.4%以下であった。一方、病牛由来の STEC 及び ETEC については、NA 耐性率がそれぞれ 0%、21.4%との報告が認められる。

健康家畜由来カンピロバクターについては、2012～2022 年度の *C. jejuni* の NA 耐性率は、牛で 34.1～66.7%と高く、やや上昇傾向であった。肉用鶏では 27.8～64.7%と高く、かつ横ばいで推移している。健康豚由来 *C. coli* の 2012～2022 年度の NA 耐性率は 45.0～61.5%と高く、かつ横ばいで推移している。ただし、2000 年代初期までのカンピロバクターの菌種同定試験項目により、NA 耐性株が *C.jejuni* 又は *C.coli* ではないと当時判断された可能性があるが、1979～1982 年に分離された家畜由来カンピロバクター、1989～1990 年に分離された鶏由来 *C. jejuni* において、OA 又は NA 耐性株は分離されていないことに留意する必要がある。浅井専門参考人

（サルモネラ、大腸菌及びカンピロバクター：懸念は中程度）

（EHEC を含む下痢原性大腸菌：懸念は小さい）

（３）発生評価に係るその他要因（薬物動態、使用方法、使用量等）

国内で動物用医薬品として承認されているキノロン系合成抗菌剤は OA のみである。OA は、要指示医薬品として獣医師の処方せん又は指示により牛、豚及び鶏に使用される。 OA を有効成分とする動物用医薬品の適応症は、牛の大腸菌及びサルモネラによる細菌性下痢症、豚の大腸菌性下痢症、パスツレラ性肺炎、鶏の大腸菌症及びパラチフス症とされている。

2005 年～2023 年の OA の動物種全体の推定年間販売量は、合計 1,013～3,833 kg の間を推移しており、ほとんどの年で抗菌性物質全体の推定年間販売量の 0.1%にも満たなく、増加傾向ではない。水産動物用としての販売量が多く、経口投与用の販売量に対する水産動物用の占める割合は 71.0～97.3%である。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（2.3～14.8%）が最も高く、次に豚用（0～6.4%）が多い。肉用牛、乳用牛及び豚への投与用の販売量は減少傾向である。肉用鶏用の販売量は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 である実績がない。浅井専門参考人

なお、2005 年時点で NA の販売量は 0 であるない。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 0.2～10%程度にとどまっている。

（サルモネラ、EHEC を含む下痢原性大腸菌、大腸菌及びカンピロバクター：懸念は小さい）

（４）発生評価の結果

発生評価の結果を表 55 に示した。

伝達性キノロン耐性遺伝子が複数知られており、かつ、国内の牛及び鶏由来サルモネ

ラ、豚及び鶏由来大腸菌から当該耐性遺伝子が検出されている。

近年の国内家畜由来サルモネラ、大腸菌及びカンピロバクターにおけるキノロン系合成抗菌剤に対する耐性率は、サルモネラ及び大腸菌については病畜由来株で~~の最大値が~~高く、健康な肉用鶏由来株では高めに推移している。カンピロバクターについては、健康家畜由来株でも~~で~~高く推移している。

一方、2005 年～2023 年の OA の動物種全体の推定年間販売量は、~~合計 1,013～3,833 kg の間を推移しており、ほとんどの年で~~抗菌性物質全体の推定年間販売量の 0.1%~~にも満たず~~未満で、増加傾向ではない。~~ただし~~また、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 0.2～10%程度~~にとどまっており~~である。

~~、使用量の観点から、~~OA 使用によるハザードの出現及び感受性分布への影響は、フルオロキノロン系合成抗菌剤による使用の影響と比べ限定的であると考えられる~~こと~~。ただし、伝達性キノロン耐性遺伝子の出現が OA の使用による影響を受けるかは不明である。

また~~こと~~、家畜由来のカンピロバクターについてはフルオロキノロン合成抗菌剤が国内で使用される以前においてキノロン耐性株の出現が確認できていない。~~ことをできていないことを考慮の上、総合的に評価する必要がある。~~海外においても~~では~~、EMA が（フルオロ）キノロンの使用に係る声明（2006 年）で、オランダにおいて家禽へのフルオロキノロン導入前、カンピロバクター菌株にフルオロキノロン耐性は認められなかったと遡及的に判断した旨の論文報告や、家禽へのフルオロキノロン使用が認められていない豪州において *C.jejuni* がフルオロキノロン感受性を維持しているとの論文報告を挙げている。（参照 X）

以上~~の~~を考慮の上、総合的に評価する必要がある。ここまでの青字修正：浅井専門参考人~~ことから、~~サルモネラ、EHEC を含む下痢原性大腸菌、大腸菌及びカンピロバクターについては、ハザードが選択される可能性があるが、その程度はサルモネラについては牛及び鶏で低度～、豚で無視できる程度、下痢原性大腸菌については無視できる程度、大腸菌については豚及び鶏で低度～、牛で無視できる程度、カンピロバクターについては無視できる程度／低度浅井専門参考人、小西専門委員、早山専門委員と考えられる。

表 55　発生評価の内容

区分	評価項目		サルモネラ	下痢原性大腸菌	大腸菌	カンピロバクター
発生評価	評価結果※		牛：低度 豚：無視できる程度 鶏：低度	無視できる程度	牛：無視できる程度 豚：低度 鶏：低度	無視できる程度／低度
	各項目の評価	① ハザードの出現に係る懸念	牛：中程度 豚：小さい 鶏：中程度	小さい	牛：小さい 豚：中程度 鶏：中程度	小さい
		② ハザードの感受性に係る懸念	中程度	小さい	中程度	中程度

		③ その他要因に係る懸念	小さい	小さい	小さい	小さい

※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 0.2～10%程度にとどまっており、OA の使用によるハザードの出現及び感受性分布への影響は、フルオロキノロン系合成抗菌剤による使用の影響と比べ限定的であること、伝達性キノロン耐性遺伝子の出現が OA の使用による影響を受けるかは不明であること、家畜由来のカンピロバクターについてはフルオロキノロン合成抗菌剤が国内で使用される以前においてキノロン耐性株の出現が確認できていないことを考慮~~の上、総合的に評価し、発生評価の結果を「中等度」ではなく「低度」と~~した。

【事務局】

・前回において、(1)～(3)の各評価項目は過去の評価での判断基準に基づいて懸念の程度を判断し、「(4)発生評価の結果」の項目で「総合的に評価」（※）する際に評価結果を修正する方向性への反対意見はなかったため、前頁 4～10 行目記載の理由から、発生評価の結果を中等度→低度、低度→無視できる程度に修正した案を準備しました。特にカンピロバクター、豚のサルモネラ、牛の大腸菌を「無視できる程度」として良いでしょうか。（過去、ハザードが特定された評価で、発生が「無視できる程度」となった事例がないため（参考資料２）、念のためお伺いしております。）

※評価指針（参考資料４）の別紙２：「原則として、表１に示した考え方に基づき、主に三つの判断項目について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、総合的に評価する。」

・カンピロバクターに係る秋庭先生のコメント（耐性菌の分布率が牛、豚、肉用鶏で高めであることから、「無視できる程度」まで下げることには抵抗を感じる）をふまえ、事務局で追加検討し、「フルオロキノロン使用以前にキノロン耐性株の出現が確認できていないこと」に係る国内の状況に加え、海外でも同様の報告があることも記載の上でご判断いただいてはどうかと考えました。前頁の 10～14 行目のとおり EMA の（フルオロ）キノロンの使用に係る声明（2006 年）を参照資料として追加の上、追記してよいでしょうか。

・文章全体、発生評価の結論及びその理由について、ご確認・コメントをお願いします。また、p16（[Ⅱ.2.(3)]）も併せて記載整備しておりますので、ご確認をお願いします。

○前回コメント（**参考資料５**）：臼井先生、工藤先生、上原先生、早川先生、秋庭先生、浅井先生、小西先生

【秋庭専門委員】

（カンピロバクター、豚のサルモネラ、牛の大腸菌を「無視できる程度」とすることについて）ご提案のとおりでよいと思います。

（EMA の声明を参照追加することについて）追記してよいと思います。

【臼井専門委員】

確認いたしました。この内容で良いと思います。

【上原専門委員】

前回の議論を正確に記憶しておりませんが、フルオロキノロン使用前には耐性が認められなかったということは国内でも欧米でも同じだが、OA の使用量が少ないことからハザードが選択される可能性は低い、と考える、ということでしょうか。（正確に理解できていなかったら申し訳ございません）

【浅井専門参考人】
（カンピロバクターについて）「限定的」というのは全くないことを意味しているわけではないと思います。耐性率が高いことを考えると低度、または低度～無視できる程度が良いように思います。

【小西専門委員】
（前回コメント照会時の）秋庭先生の意見と同様に、鶏肉からのカンピロバクター分離率が高いこと、NA 耐性率も高いことから、発生評価を「無視できる程度」と言い切ってしまってよいのか、悩むところです。「低度」の方が妥当かと考えます。
畜種ごとに記載することについて：以前コメントしたとおり全畜種をまとめた総合的な判断を記載した方が理解しやすく、細かく記載することでかえって分かりにくくなるように思いますが、エビデンスに基づき細かく記載する方針とするならば、それでも構いません。

【早山専門委員】
「中・中・小」の「中等度」判定を「低度」に、「小・中・小」の「低度」判定を「無視できる程度」に一律に下げることの是非かと思います。
「中・中・小」の場合、評価区分上は「中等度」となりますが、OA の使用量が少なく、耐性菌の出現に対する影響が限定的であることを踏まえれば、①ハザードの出現に係る懸念の「中」を実質的に「小」に近いものとして扱い、その結果として「中等度」を「低度」と評価する流れかと理解しました。
一方、「小・中・小」の場合は、評価区分上は「低度」となりますが、これをさらに「無視できる程度」とするためには、②ハザードの感受性に係る懸念の「中」についても、その影響が極めて小さいと考える必要があるように思われます。これは（前回コメント照会時の）秋庭先生のご指摘に関連するところですが、カンピロバクターについては NA 耐性率が 30～60%程度とされており、②ハザードの感受性に係る懸念を「小」とみなすことは難しいように思われます。このため、「小・中・小」から導かれる「低度」を「無視できる程度」にする根拠が弱いかなと思います。

【事務局】
カンピロバクターについては NA 耐性率が高いため、発生評価の結果を「低度」とした方がよいとの趣旨のコメントを複数いただいており、青字で修正を加えました。カンピロバクターの発生評価の結果を「低度」とするか、「無視できる程度」とするか、ご検討をお願いいたします。
また、本文中のサルモネラと大腸菌の程度の記載について、表 55 に合わせ畜種別に整

備しました。

３．ばく露評価について

（１）ハザードを含む当該細菌の生物学的特性

サルモネラ、EHEC を含む下痢原性大腸菌、大腸菌及びカンピロバクターは動物の腸管内に存在し、食肉で生存が可能であることから、ハザードが食品を介して人へばく露する可能性があると考えられた。抵抗性、生残性、増殖性等の生物学的特性については、一般的な細菌の範囲であると考えられた。

また、人では、下痢原性大腸菌のうち EHEC や EPEC で無症状病原体保有者（健康保菌者）の存在が知られており、サルモネラ及びカンピロバクターでは健康な食品取り扱い従事者等における保菌者の存在が報告されている。関連人用抗菌性物質であるフルオロキノロン系合成抗菌剤を治療に用いる場合のある尿路感染症の主要な原因菌である ExPEC ~~について~~は、食肉由来大腸菌の~~うち、尿路感染症の原因菌となる大腸菌は~~ごく一部であると考えられる。一方、人での ExPEC の摂取及び腸管への定着から発症までに時間差があるために、ExPEC の由来を特定することは難しいとされている。浅井専門参考人

（サルモネラ、EHEC を含む下痢原性大腸菌、カンピロバクター：懸念は中程度）

（大腸菌：懸念は小さい）

【事務局】
前回のコメント照会で中村先生より、「ExPEC の由来が食肉であると考えにくいから懸念が小さい、と判断してよいものなのでしょうか。ここでの大腸菌が下痢原性大腸菌以外でヒトに病気を起こす大腸菌＝ExPEC のみを指しているということでしたら、それで構いません。」とのコメントをいただいておりました。人の健康に悪影響を及ぼすおそれがある食品中の薬剤耐性菌で、評価対象抗菌性物質を家畜等に使用した結果として選択されるものがハザードとして特定されましたので、Ⅳ.ばく露評価でも下痢原性大腸菌以外の大腸菌として ExPEC を評価しております。上記も過去の評価書を参考に案を作成しました。問題ないかご確認をお願いします。

○前回コメント（**参考資料５**）：中村先生

【浅井専門参考人】
「関連人用抗菌性物質であるフルオロキノロン系合成抗菌剤を治療に用いる場合のある尿路感染症の主要な原因菌である ExPEC は、食肉由来大腸菌のごく一部である。一方、人での ExPEC の摂取及び腸管への定着から発症までに時間差があるために、ExPEC の由来を特定することは難しい。」とすれば、懸念は中～小さいでもいいかもしれません。

【事務局】
浅井先生からの修正提案を反映させましたので、ご確認をお願いします。大腸菌の懸念

の程度の判断（案）は、過去の判断（参考資料２）を参考に、「懸念は小さい」としております。

（２）ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況

国内の牛及び豚由来の食肉におけるサルモネラの陽性率は、概ね 5%以下と低いが、牛結着肉や豚内臓肉では比較的高い値が報告されている。鶏由来の食肉では、牛肉や豚肉と比較してサルモネラの陽性率は高く、市販鶏肉の汚染率は内臓肉を含めて 8～85%であり、2006 年及び 2015～2016 年の市販鶏肉及び食鳥処理場で採取した鶏肉でのサルモネラ陽性率は、54.9～59.9%であったと報告されている。国内の食肉由来サルモネラ分離株の NA 耐性率は、牛肉及び豚肉由来株では概ね 0～4.3%、国産の鶏肉由来株では 0～12.9~~12.0~~%~~、2015 年以降は 10%以下~~となっている。

EHEC は国内の牛及び豚由来の食肉から検出されたが、内臓肉以外の食肉については、陽性率は 0%～数%と低値であった。内臓肉の陽性率は、内臓肉以外よりも高い調査結果がみられた。鶏由来の食肉からは、EHEC は検出されていない。2014～2021 年に埼玉県内に流通する国産の豚肉及び鶏肉からの ETEC の検出状況は、それぞれ 1.5%及び 0.6%であった。

大腸菌については、食肉では概ね高い陽性率であり、鶏由来の食肉からは、ExPEC の検出報告もある。事務局、浅井専門参考人また、大腸菌の NA 耐性率については、牛及び豚由来株では比較的低値であるのに対し、鶏由来株では高い耐性率が認められている。牛肉由来株では NA 耐性率は 0～11.8%であり、豚肉由来株の NA 耐性率は 0～46.5%と年度によりばらつきがある。国産鶏肉由来株の NA 耐性率は 24.8～41.6%で推移していた。

カンピロバクターについては、国内の牛及び豚由来内臓肉では数%から 60%以上と陽性率にばらつきがあるものの、牛肉及び豚肉（ひき肉を含む。）のカンピロバクター陽性率は 0.0～数%と低い。鶏肉及び鶏内臓肉のカンピロバクター陽性率は高く、10 数%～100%であり、2006 年及び 2013 年に市販及び食鳥処理場で採取した鶏肉からのカンピロバクター陽性率は、いずれも 30%以上であった。また、食肉由来カンピロバクターの NA 耐性率については、食肉の種類にかかわらず高い傾向であり、国産の食肉由来の *C. jejuni* の NA 耐性率は 35.7～66.7%、*C. coli* の NA 耐性率は 35.7～90.0%であった。

（サルモネラ及びカンピロバクター：懸念は鶏で中程度、牛及び豚で小さい）

（大腸菌：懸念は中程度）

（EHEC を含む下痢原性大腸菌：懸念は小さい）

【事務局】

・前回、「Ⅳ. ばく露評価」の表 35 に追記した、参照 531 及び 532 の 2020 年以降の国産鶏肉由来サルモネラのデータに基づき、サルモネラ（鶏）に係る記述及び懸念の程度の判断を修正しております。

・前回コメントにおいて、畜種別で書き分けることへの賛同が多かったため、過去の評価での判断基準（参考資料１）に照らして畜種により判断が異なるハザード（サルモネラ及

びカンピロバクター）は畜種別で判断する案を準備しております。問題ないかご確認をお願いします。

○前回コメント（**参考資料５**）：臼井先生、上原先生、工藤先生、中村先生、小西先生、蒔田先生

【浅井専門参考人】
ExPEC に触れていません。

【上原専門委員】
良いと思います。

【臼井専門委員】
確認いたしました。問題ありません。

【事務局】
浅井専門参考人のコメント踏まえ、大腸菌の陽性率に関する段落に ExPEC の検出報告を追記しました。

（３）ばく露評価に係るその他要因（食肉処理工程、流通経路等）

牛肉、豚肉及び鶏肉が適切に管理及び消費される限りにおいては、サルモネラ、下痢原性大腸菌及び大腸菌について、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないと考えられた。また、ハザードを含む当該細菌が原因となる食中毒については、調理前の手洗い、他の食材、特に調理済み食品との交差汚染を防ぎ、食材を十分に加熱する等の一般的な食中毒対策により感染が予防できるものと考えられた。

また、2011 年には生食用牛肉の規格基準が策定され、その後牛肝臓及び豚肉（肝臓を含む。）については生食用としての販売・提供が禁止され、リスクは更に低くなった。鶏肉については、厚生労働省及び消費者庁が加熱用を生食用として流通・提供しないよう通知している。また、HACCP に沿った衛生管理が 2020 年から原則実施されている。

カンピロバクターについては、上記のような措置が図られリスクが更に低くなり、一般的な食中毒対策の普及が図られており、予防可能と考えられるが、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、生や加熱不十分な鶏肉の喫食による食中毒の発生が多い。

（サルモネラ、EHEC を含む下痢原性大腸菌及び大腸菌：懸念は小さい）
（カンピロバクター：懸念は鶏で中程度、牛及び豚で小さい）

【事務局】
・こちらも、(2)の評価項目と同様、過去の評価での判断基準に照らして畜種により判断が異なるハザード（カンピロバクター）は、畜種別で判断する案を準備しております。問題

ないかご確認をお願いします。

○前回コメント（**参考資料５**）：臼井先生、上原先生、中村先生

【上原専門委員】
良いと思います。

【臼井専門委員】
確認いたしました。問題ありません。

（４）ばく露評価の結果

ばく露評価の結果を表 56 に示した。

~~サルモネラ、~~EHEC を含む下痢原性大腸菌及び大腸菌については、ハザードによるばく露を受ける可能性があるが、一般的な食中毒対策等により、畜産食品が適切に管理及び消費されている限りにおいては、ばく露の程度は低いと考えられる。

サルモネラ及びカンピロバクターについては、牛肉及び豚肉での陽性率は低いものの、鶏肉での陽性率が高く、~~食~~鶏肉由来株の NA 耐性率が高いこと、更にカンピロバクターについて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、主に生や加熱不十分な鶏肉の喫食を原因として食中毒が発生していることから、ばく露の程度は鶏で中等度、牛及び豚で低度と考えられる。

表 56　ばく露評価の内容

区分	評価項目		サルモネラ	下痢原性大腸菌	大腸菌	カンピロバクター
ばく露評価	評価結果		牛：低度 豚：低度 鶏：中等度	低度	低度	牛：低度 豚：低度 鶏：中等度
	各項目の評価	① 生物学的特性に係る懸念	中程度	中程度	小さい	中程度
		② 食品の汚染状況に係る懸念	牛：小さい 豚：小さい 鶏：中程度	小さい	中程度	牛：小さい 豚：小さい 鶏：中程度
		③ その他要因に係る懸念	小さい	小さい	小さい	牛：小さい 豚：小さい 鶏：中程度

【事務局】
・前回コメントにおいて、畜種別で書き分けることへの賛同が多かったため、(1)～(3)の各評価項目の懸念の程度の判断に基づき、畜種別でばく露評価の結果を書き分ける案を準備

しました。文章全体、ばく露評価の結論及びその理由について、ご確認・コメントをお願いします。

○前回コメント（**参考資料５**）：臼井先生、上原先生、中村先生、小西先生

【上原専門委員】
良いと思います。

【臼井専門委員】
確認いたしました。問題ありません。

【小西専門委員】
表 56：妥当な評価結果だと思います。
畜種ごとに記載することについて：以前コメントしたとおり全畜種をまとめた総合的な判断を記載した方が理解しやすく、細かく記載することでかえって分かりにくくなるように思いますが、エビデンスに基づき細かく記載する方針とするならば、それでも構いません。

４．影響評価について

（１）当該疾病治療における重要度

評価対象のキノロン系合成抗菌剤（オキソリン酸）は、人用医薬品としての販売がなく、「人用抗菌性物質の重要度ランク付け」においてランク付けはされていない。キノロン系合成抗菌剤で人用医薬品としての販売があるのは、皮膚塗布剤であるオゼノキサシンのみであり、オゼノキサシンは「Ⅲ：重要」とランク付けされている。

案１評価対象であるオキソリン酸を含むキノロン系合成抗菌剤と一定の交差耐性を示す、関連人用抗菌性物質である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：極めて高度に重要」とランク付けされている。

案２評価対象であるオキソリン酸を含むキノロン系合成抗菌剤は、動物種全体（水産動物用も含む。）の推定年間販売量が、抗菌性物質全体の推定年間販売量の 0.1%にも満たなく、増加傾向もみられず、家畜への使用量はフルオロキノロン系合成抗菌剤の 0.2～10%程度にとどまっている。更に、上述のとおり人用医薬品としての販売があるのは皮膚塗布剤であるオゼノキサシン（ランク付けは「Ⅲ：重要」）のみである。しかし、キノロン系合成抗菌剤と一定の交差耐性を示す、関連人用抗菌性物質であるフルオロキノロン合成抗菌剤（重要度ランクⅠ）の人医療における推奨薬としての位置づけを考慮して評価を行う。

フルオロキノロン系合成抗菌剤は、サルモネラ感染症の成人の重症例等に対して第一選択薬とされ、小児の重症例等に対しては推奨薬として位置づけられている。EHEC 感

染症については積極的な治療は行われておらず、現時点で抗菌薬治療に対しての推奨は統一されていない。成人に使用される場合は第一選択薬として LVFX、第二選択薬として FOM とするガイドラインもあるが、他の国内ガイドラインでは、フルオロキノロン系合成抗菌剤を含め推奨薬に関する記載はない。カンピロバクター感染症に対しては、一般的に抗菌性物質の投与は不要とされており、成人の重症例ではマクロライド系が第一選択薬とされている。また、成人の感染性腸炎（重症例等）に、原因菌が特定されていない段階において、フルオロキノロン系合成抗菌剤が投薬される場合がある。ExPEC 感染症による治療に対しては推奨薬とされている。

案１（ランク I とする場合）

（サルモネラ及び大腸菌：ランク I かつ推奨薬であり、懸念は大きい）

（EHEC を含む下痢原性大腸菌：ランク I である~~が、EHEC 感染症については抗菌薬治療に対しての推奨は統一されておらず、EHEC を除く下痢原性大腸菌において推奨薬となっていないことを勘案の上、推奨薬ではないと整理し、~~。一方、EHEC 感染症では抗菌薬治療に関する推奨は統一されておらず、フルオロキノロン系合成抗菌剤を標準的な推奨薬として位置づけることは困難である。また、EHEC を除く下痢原性大腸菌感染症においても推奨薬とは整理し難いことから、推奨薬ではないものとして整理し、懸念は中程度）早川専門委員

（カンピロバクター：ランク I であるが推奨薬ではなく、懸念は中程度）

案２（ランク I ではないとする場合）

（サルモネラ及び大腸菌：ランク I ではないが推奨薬であり、懸念は中程度）

（EHEC を含む下痢原性大腸菌：ランク I ではな~~く、EHEC 感染症については抗菌薬治療に対しての推奨は統一されておらず、EHEC を除く下痢原性大腸菌において推奨薬となっていないことを勘案の上、推奨薬ではないと整理し、~~い。また、EHEC 感染症では抗菌薬治療に関する推奨は統一されておらず、フルオロキノロン系合成抗菌剤を標準的な推奨薬として位置づけることは困難である。また、EHEC を除く下痢原性大腸菌感染症においても推奨薬とは整理し難いことから、推奨薬ではないものとして整理し、懸念は小さい）

（カンピロバクター：ランク I ではなく、推奨薬でもないため、懸念は小さい）

【事務局】

・案１（一定の交差耐性があるフルオロキノロンのランク付けと推奨薬としての状況で判断）、案２（評価対象であるキノロンのランク付けで判断するが、推奨薬としての状況は、一定の交差耐性があるフルオロキノロンで判断、前例はマクロライド（2019 年））のいずれかとするかは、前回のコメントにおいてご意見が割れていました。前回の審議後、山岸先生より、「交差耐性の確率が非常に高い場合」でかつ、オキソリン酸が広く使用されているのであれば、案１を支持、とのコメントをいただきました。キノロン系の家畜への使用量は少ない状況であるため、案２に当該情報を追記しました。

案１、案２のいずれかで判断すべきか、また、最後の懸念の程度の判断について、改めてご確認・ご意見をお願いします。

・EHEC を含む下痢原性大腸菌については、前回の早川先生のコメントを反映しました。

ご確認をお願いします

○前回コメント（**参考資料５**）：臼井先生、上原先生、蒔田先生、浅井先生、早川先生

【浅井専門参考人】
現状では限られた使用であるので、案②でもいいと思います。しかし、OA が FQ 耐性はともかく NA 耐性を誘導する能力があり、今後に使用状況大きく変化する場合は、耐性発現状況を調査し、必要に応じて再評価する必要があると思います。

【臼井専門委員】
やはり案 2 が良いと思いました。

【小西専門委員】
案 2 がよいと思います。あくまでも評価対象であるオキソリン酸のランク付けで判断すべきと考えます。

【早川専門委員】
（EHEC を含む下痢原性大腸菌について）コメントは確認し、修正ありません。
（以下（４）影響評価の結果にも記載）
（基本的な点の繰り返しで恐縮ですが）OA 自体は人用医薬品として承認されておらず、重要度ランクも設定されていない、しかし、OA の使用により選択される耐性菌は、人医療で重要なフルオロキノロン系抗菌薬に対して交差耐性を示す可能性があるものと理解しています。このためあくまで一意見として、影響評価においては、関連人用抗菌性物質であるフルオロキノロン系抗菌薬の重要度を考慮する案１の方がよいかと思いました。
OA の家畜への使用量が少ない点については、影響ではなく、発生評価で考慮すべきなのかとも思いました。

【早山専門委員】
OA の使用実態が限定的であり、家畜への使用量もフルオロキノロン系合成抗菌剤と比較して極めて少ないことを踏まえると、案 2 を支持します。交差耐性を介してフルオロキノロンに影響を与える可能性については、案 2 で記載されているように考慮することが妥当だと思います。

【山岸専門委員】
重要度は、オキソリン酸の使用量が少ないことから、案 2 が適切だろうと考えました。

【事務局】
・評価指針（参考資料４）の p8 では、影響評価を「ハザードの人へのばく露とそのばく露による人への影響との関連性を説明し、人用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度を評価する」と定義しています。ここでのハザードは、「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」であるため、発生評価で扱った知見を影響評価でも考慮することも可能と考え、先生方から頂いたコメントを考慮の上、案２を作成しておりました。
・案１、案２のいずれがよいか、また記載内容に追記修正が必要かも含め、ご検討をお願いいたします。

（２）当該疾病の重篤性等（発生状況、発生原因、症状等）

サルモネラ及び下痢原性大腸菌のうち特に EHEC による感染症については、食品を介した感染症の発生数が多い。また、サルモネラ感染症と EHEC 感染症は、症状が重篤化する可能性が否定できないと考えられた。また、特に EHEC については食中毒の集団発生が確認されているが、近年 EHEC に汚染された食品が広範囲に流通した結果、一見散発事例と思われる同時多発的な集団事例も報告されている。

また、ExPEC 感染症は、畜産食品の摂取により直接引き起こされるのではなく、尿路感染症の場合は、大腸菌が人腸内細菌叢として定着し、泌尿器への上行感染によって感染症が成立すると考えられている。下部尿路の細菌感染症（通常は膀胱）は非常に多く、若年の女性では腎臓の細菌感染症もしばしば起こるが、膀胱の感染症と比較すると頻度はそれほど多くないとされている。膀胱炎等の尿路の逆行性感染により腎盂腎炎が起こり、腎盂腎炎は、死亡することもある敗血症やエンドトキシンショックの原因となることがある。腎盂腎炎の起因菌の 80%は大腸菌とされる。

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

（サルモネラ及び EHEC を含む下痢原性大腸菌：懸念は大きい、大腸菌：懸念は小さい、カンピロバクター：懸念は中程度）

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

サルモネラ感染症については、関連人用抗菌性物質であるフルオロキノロン系合成抗菌性物質とは系統の異なる代替薬が存在している他、医療分野におけるフルオロキノロン系合成抗菌性物質に対する耐性率も低く維持されている。更に、国内家畜由来サルモネラと同様、人臨床由来の NA 耐性株において、フルオロキノロン系合成抗菌剤に対する感受性が低下している報告もあるが、フルオロキノロン耐性を示す株はごく一部かつ低く推移していると考えられることから、大きな懸念を生じさせる要因はないと考えられた。また、人由来サルモネラの NA 耐性率については、2015～2023 年の全国的な調査では 4.2～17.5%であるが、東京都における 1988～1998 年の調査では、NA 耐性率の増加傾向が認められたのは~~フルオロキノロン系合成抗菌剤が獣医療に導入された後である~~ 1995 年及び 1998 年~~に増加傾向が認められた~~であったとの報告があ~~ることに留意する必要がある~~。事務局

EHEC 感染症については、積極的な抗菌薬治療が行われていないことが前提であるが、抗菌薬の使用に言及のあるガイドラインに基づき抗菌薬治療を行う場合、関連人用抗菌

性物質であるフルオロキノロン系合成抗菌性物質とは系統の異なる代替薬が存在しており、医療分野におけるフルオロキノロン系合成抗菌性物質に対する耐性率も、NA 耐性率と同様に低く維持されている。ただし、下痢原性大腸菌感染症については、原因菌がまだ特定されていない時点における腸管感染症の治療薬として、~~使用頻度は限定的と考えられるが~~事務局フルオロキノロン系合成抗菌剤が使用される可能性がある。~~り、~~本症の~~起~~原因菌がハザードであり、かつ、フルオロキノロン耐性を獲得している場合には、~~そもそも~~フルオロキノロン系合成抗菌剤の使用頻度は限定的と考えられるものの、治療期間が長引く等の悪影響を及ぼす可能性は否定できない。早川専門委員

ExPEC 感染症において、関連人用抗菌性物質であるフルオロキノロン系合成抗菌剤は有効性が認められているが、系統の異なる代替薬が存在している。医療分野における NA 及びフルオロキノロン系合成抗菌性物質に対する耐性率は、人臨床由来 ExPEC 株においてそれぞれ 42.1%、25%との報告があり、人臨床由来大腸菌株のフルオロキノロン系合成抗菌剤の耐性率は 30%前後で推移しており、上昇傾向はみられておらず、大きな懸念を生じさせる要因はないと考えられた。

カンピロバクター感染症については、関連人用抗菌性物質であるフルオロキノロン系抗菌性物質とは系統の異なる抗菌性物質が推奨薬とされているが、原因菌がまだ特定されていない時点における腸管感染症の治療薬としてフルオロキノロン系抗菌性物質が使用される場合があることや、近年の医療分野における NA 及びフルオロキノロン系抗菌性物質に対する耐性率が他の細菌よりも高めであることから、ハザードが本症の治療に対して悪影響を及ぼす可能性は否定できないと考えられた。ただし、~~フルオロキノロンが獣医療に導入される以前である~~神奈川県において 1979～2001 年に分離された人臨床由来株の調査では、1979～1989 年に~~の人臨床由来株において、~~NA 耐性株及び OFLX 耐性株は分離されず、~~でいない~~1990～2001 年分離株で耐性率の上昇がみられたとの報告もある~~ことに留意する必要がある~~。事務局

（サルモネラ、EHEC を含む下痢原性大腸菌早川専門委員及び大腸菌：懸念は小さい）

（~~EHEC を含む下痢原性大腸菌及び~~カンピロバクター：懸念は中程度）

【事務局】

・EMA の 2006 年の声明（発生評価で追加提案した参照 X）では、人由来サルモネラについては NA 耐性が 1990 年代以降増加している旨の論文報告が、人由来カンピロバクターについては食用動物の治療にフルオロキノロンを導入した後にフルオロキノロン耐性の発生が増加したとの論文報告が挙げられておりました。国内でも同様の状況なのか事務局で再検討し、影響評価の参照 480 及び参照 517 の国内データを基に追記しましたのでご確認ください。併せてⅤ.影響評価の、p144 及び p150 も記載整備したのでご確認をお願いします。

・過去の評価の判断基準（参考資料１、２）を確認しましたが、人由来株の耐性率が別系統の家畜への使用の影響を大きく受けていることを考慮して、この評価項目の懸念の程度を判断したケースは見つけられませんでした。よって、この後の(4)影響評価の結果の項目でこのことを考慮の上、「総合的に判断」する案としていますが、この方針でよろしいでしょうか。

・EHEC を含む下痢原性大腸菌について、前回の早川先生のコメントを踏まえ修正しております。併せて「V．影響評価」の.p145 も記載整備したのでご確認をお願いします。

○前回コメント（**参考資料５**）：早川先生、上原先生

【上原専門委員】
　前にも書きましたが、留意してどう判断するのか、総合的に判断してどうなるのか、という道筋が分かりにくいと思います。（正確に理解できていなかったら申し訳ございません）

【早川専門委員】
（EHEC を含む下痢原性大腸菌について）確認し、特に追加修正ありません。

【事務局】
　上原専門委員のコメントを踏まえ、また「２．発生評価について」での文言修正と並びをとるため、（３）その他の項目では「留意する必要がある」を削除し、「V.影響評価」の p144 及び p150 で記載整備した文言に合わせました。
　本評価書案では、p8 に記載している「家畜等に動物用抗菌性物質（注：評価対象はキノロン系）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るいは喪失する可能性及びその程度」を評価しますので、家畜へのフルオロキノロン使用による影響を差し引いて判断（総合的に判断）することでその評価ができるものと事務局では考えております。道筋を示すため、（４）影響評価の結果に、改めて総合的に判断する必要性について案文を作成しましたので、併せてご確認をお願いします。

（４）影響評価の結果

　影響評価の結果を表 57 に示した。
　医療分野における現状を総合的に考慮すると、サルモネラ、EHEC を含む下痢原性大腸菌、大腸菌及びカンピロバクターについては、ハザードに起因する感染症に対する関連人用抗菌性物質であるフルオロキノロン系合成抗菌剤の治療効果が減弱又は喪失する可能性がある。
　サルモネラ・カンピロバクターについて総合的に評価し、評価結果を修正する理由ただし、人臨床由来サルモネラについては、国内家畜由来サルモネラと同様、NA 耐性株において関連人用抗菌性物質であるフルオロキノロン系合成抗菌剤に対する感受性が低下している報告もあるが、フルオロキノロン耐性を示す株はごく一部かつ低く推移しており、人臨床上の影響は限定的と考えられる事務局~~いること~~。また、人由来サルモネラの NA 耐性率及び人由来カンピロバクターの NA 又は OFLX 耐性率の上昇は、フルオロキノロン合成抗菌剤が獣医療に導入されて~~た~~ 1990 年代以降であるとの報告~~を考慮の上、総合的に評価する必要~~がある。EMA（2006 年）は、人由来サルモネラでは NA 耐性が 1990 年代以降増加している旨の論文報告を、人由来カンピロバクターでは食用動物の治療にフ

ルオロキノロンを導入した後にフルオロキノロン耐性の発生が増加したとの論文報告を挙げている。（参照 X）影響評価においては、家畜にキノロン系合成抗菌剤を使用することにより選択された薬剤耐性菌の人へのばく露とそのばく露による人への影響との関連性を説明し、人用抗菌性物質による治療効果が減弱あるいは喪失する可能性及びその程度を評価するため、人由来株の NA 耐性率における家畜へのフルオロキノロン使用による影響を差し引いて、影響評価の結果を判断する必要がある。事務局

以上のことから、フルオロキノロン系合成抗菌剤の治療効果が減弱又は喪失する可能性の程度は、

評価項目(1)が案１の場合~~いずれのハザードも中等度である~~サルモネラ、EHEC を含む下痢原性大腸菌及び大腸菌で中等度、カンピロバクターで低度であると考えられた。

評価項目(1)が案２の場合~~サルモネラ、~~EHEC を含む下痢原性大腸菌~~及びカンピロバクター~~で中等度、サルモネラ、大腸菌及びカンピロバクターで低度であると考えられた。

表 57　影響評価の内容

区分	評価項目		サルモネラ	下痢原性大腸菌	大腸菌	カンピロバクター
影響評価	評価結果※		案１中等度 案２低度	中等度	案１中等度 案２低度	低度
	各項目の評価	① 重要度ランク I かつ推奨薬	案１大きい 案２中程度	案１中程度 案２小さい	案１大きい 案２中程度	案１中程度 案２小さい
		② 当該疾病の重篤性に係る懸念	大きい	大きい	小さい	中程度
		③ その他要因に係る懸念	小さい	~~中程度~~ 小さい	小さい	中程度

※サルモネラ・カンピロバクターについて総合的に評価し、評価結果を修正する理由人臨床由来サルモネラについては、~~国内家畜由来サルモネラと同様、~~NA 耐性株において~~関連人用抗菌性物質であるフルオロキノロン系合成抗菌剤に対する感受性が低下している報告もあるが、~~フルオロキノロン耐性を示す株はごく一部かつ低く推移しており、人臨床上の影響は限定的と考えられる~~いる~~こと、人由来サルモネラの NA 耐性率及び人由来カンピロバクターの NA 又は OFLX 耐性率が、家畜へのフルオロキノロン使用による影響を受けている可能性~~の上昇は、フルオロキノロン合成抗菌剤が獣医療に導入されて以降であるとの報告~~があることを考慮~~の上、総合的に評価し、影響評価の結果を「高度」ではなく「中等度」と~~した。事務局

【事務局】
・評価項目(1)（重要度ランク・推奨薬）が案１の場合、案２の場合で書き分けております。評価項目(1)と併せてご検討ください。

・前回の審議において、サルモネラの NA 耐性株においてフルオロキノロン耐性を示す株が限定的であることを考慮して、「総合的に評価」して評価結果を修正するという方向性への反対意見はありませんでした。今回、人由来サルモネラや人由来カンピロバクターの耐性率の上昇がフルオロキノロンが獣医療に導入されて以降であるとの報告があることも前頁 27～29 行目に追記の上、影響評価のサルモネラ及びカンピロバクターの結論を、高度→中等度あるいは中等度→低度に修正する案を準備しました。
・耐性率の上昇が、フルオロキノロンが獣医療に導入されて以降であるという国内の状況に加え、海外でも同様の報告があることを記載の上で、影響評価についてご判断いただいてはどうかと考えました。EMA の（フルオロ）キノロンの使用に係る声明（2006 年）を参照資料として追加の上、前頁の 29～32 行目のとおり追記してよろしいでしょうか。
・文章全体、影響評価の結論及びその理由について、ご確認・コメントをお願いします。

○前回コメント（**参考資料５**）：上原先生、臼井先生

【臼井専門委員】
現在の案で妥当だと思います。

【早川専門委員】（注：項目(1)のコメントを再掲）
（基本的な点の繰り返しで恐縮ですが）OA 自体は人用医薬品として承認されておらず、重要度ランクも設定されていない、しかし、OA の使用により選択される耐性菌は、人医療で重要なフルオロキノロン系抗菌薬に対して交差耐性を示す可能性があるものと理解しています。このためあくまで一意見として、影響評価においては、関連人用抗菌性物質であるフルオロキノロン系抗菌薬の重要度を考慮する案１の方がよいかと思いました。
OA の家畜への使用量が少ない点については、影響ではなく、発生評価で考慮すべきなのかとも思いました。
→（事務局）評価項目(1)の審議結果をこちらに反映させる予定です。

【山岸専門委員】
下痢源性大腸菌のみ中等度になるという結果は、致命率や重症度の高さを再度鑑みても妥当だろうと思いました。

【事務局】
・(3)の項目で上原先生からいただいた、「留意してどう判断するのか、総合的に判断してどうなるのか、という道筋が分かりにくい」とのコメントを踏まえ、サルモネラ・カンピロバクターについて総合的に評価し、評価結果を修正する理由のパラグラフ及び表の脚注を修正（青字）しました。青字の修正内容は、新規に事務局で作文（本評価書案の他の項目にも記載なし）したものですので、この内容でよいかご検討をお願いします。

５．リスクの推定について

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

[Ⅵ. 2～4]の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを評価した結果を表 58 に示した。サルモネラについては[牛及び豚で低度、鶏で中等度／低度]、EHEC を含む下痢原性大腸菌については[低度]、大腸菌については[低度]、カンピロバクターについては[低度]と判断した。審議を踏まえ適宜修正

表 58　リスクの推定の内容

評価項目		サルモネラ	下痢原性大腸菌	大腸菌	カンピロバクター
評価結果		牛：低度 豚：低度 鶏：中等度／低度	低度	低度	低度
各項目の評価	① 発生評価（スコア）	牛：低度(1) 豚：無視できる程度(0) 鶏：低度(1)	無視できる程度(0)	牛：無視できる程度(0) 豚：低度(1) 鶏：低度(1)	低度(1)／無視できる程度(0)
	② ばく露評価（スコア）	牛：低度(1) 豚：低度(1) 鶏：中等度(2)	低度(1)	低度(1)	牛：低度(1) 豚：低度(1) 鶏：中等度(2)
	③ 影響評価（スコア）	中等度(2)／低度(1)	中等度(2)	中等度(2)／低度(1)	低度(1)
	（スコア合計）	牛：(4)/(3) 豚：(4)/(3) 鶏：(5)/(4)	(3)	牛：(3)/(2) 豚：(4)/(3) 鶏：(4)/(3)	牛：(3)/(2) 豚：(3)/(2) 鶏：(4)/(3)

【事務局】
・現時点での事務局案に基づくリスクの推定の結果を表 58 にまとめました。現在、リスクの推定のスコアが最も高いのはサルモネラ（鶏）で、スコアは(5)又は(4)となっています。
・スコアが(5)の事例は、牛豚フルオロキノロンの EHEC・サルモネラ・カンピロバクター、豚ガミスロマイシンのカンピロバクター、牛豚セフキノムのサルモネラ 等です。
一方、スコアが(4)の事例は、牛豚セフキノムの大腸菌、牛ピルリマイシンのカンピロバクター、豚鶏マクロライドのカンピロバクター、牛豚コリスチン（再評価）の大腸菌・サルモネラ 等です。
・本項目は、これより前の発生～影響評価の審議結果によって修正が生じますが、過去の評価との整合等も考慮いただき、ご検討をお願いします。

【臼井専門委員】

感覚的となってしまいますが、オキソリン酸-鶏-サルモネラの組み合わせで、スコアが5となるのは高いように感じます。

６．食品健康影響評価について

以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく現時点での家畜に使用するキノロン系合成抗菌性物質に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、以下のとおりと考えた。

（1）評価対象キノロン系合成抗菌剤が、動物用医薬品として牛、豚及び鶏に使用された結果としてハザードであるサルモネラ、EHEC を含む下痢原性大腸菌、大腸菌及びカンピロバクターが選択され、牛、豚及び鶏由来の畜産食品を介して人がハザードにばく露され、関連人用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性は否定できない。[サルモネラについてリスクの程度は、牛及び豚については[低度]、鶏については[中等度／低度]、EHEC を含む下痢原性大腸菌についてリスクの程度は[低度]、大腸菌についてリスクの程度は[低度]、カンピロバクターについてリスクの程度は[低度]である]と考えた。審議を踏まえて次回以降 WG で修正案を作成

（2）なお、薬剤耐性菌については、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とは言えず、リスク評価の手法についても最新の知見を踏まえた見直しを随時行うことが重要と考えるため、国際機関における検討状況等を含め新たな科学的知見・情報の収集が必要である。

【事務局】
・5までの項目についていただくご意見や審議結果を踏まえて、次回以降 WG で修正案を作成します。

Ⅶ. その他の考察

次回以降の WG に向けて事務局で案を作成予定

【事務局】
リスクの推定における議論によって、一部の畜種×ハザードのリスクの推定結果が「中等度」か「低度」で動く可能性があるため、その他の考察については、次回以降の WG において審議いただきたいと考えております。
次回以降の WG に向けた事務局案作成の参考としたいため、現時点で、その他の考察に記載すべき事項などについてご意見がありましたらお願いいたします。現時点では、前回に以下の趣旨のコメントをいただいております。
・「キノロン系合成抗菌剤の家畜への使用と耐性株の選択の関連性に係る知見は確認できていない」点を入れるとよい。
・（発生評価に関連して）現段階では、これまでの報告で判断をしておいて、その他の考察

のところでそういうものの変動があったときはまた評価をし直すというような流れでも良いのかなという印象。

以下はご参考まで、過去の評価書で「低度」又は「中等度」となった場合の記載事例をそのまま転記しております。(低度：アミノグリコシド（2024 年)、中等度：牛豚フルオロキノロン第 5 版（2023 年)）

【浅井専門参考人】

（これまでの報告で判断し、その他の考察で変動があったときには評価し直すという流れについて）良いと思います。OA が FQ 耐性はともかく NA 耐性を誘導する能力があり、今後に使用状況大きく変化する場合は、耐性発現状況を調査し、必要に応じて再評価する必要があると思います。

＜低度の場合の記載例：アミノグリコシド（2024 年）評価書から抜粋＞

今回の評価結果においては、大腸菌及び腸球菌についてリスクの程度は低度としたが、アミノグリコシドについては、適正使用の確保のための措置、薬剤耐性菌に関するモニタリングを含む情報収集等のリスク管理措置の徹底が図られるとともに、薬剤耐性菌に関する科学的知見・情報を収集した上で随時検証を行い、必要となるリスク管理措置が講じられることが不可欠である。

併せて、薬剤耐性菌に係るモニタリングについては、農林水産省は、これまでに厚生労働省に協力しワンヘルス動向調査報告書の作成・公表等を実施しており、これは「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価」（平成 27 年 5 月 26 日付け府食第 456 号）のⅧの内容を踏まえたものとなっているが、今回の評価結果を踏まえ薬剤耐性遺伝子やアミノグリコシド耐性腸球菌のように人の医療を考慮して、重要と考えられる場合は高度耐性株に関するゲノム情報等を蓄積する等引き続きその充実が望まれる。

＜中等度の場合の記載例：牛豚フルオロキノロン第５版（2023 年）評価書から抜粋＞

１．リスク管理措置の徹底について

牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤については、＜別紙参考 1＞に示すフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の適正使用の確保のための措置及び薬剤耐性菌に関する情報収集等のリスク管理措置等の徹底が図られている。さらに、第 1 版の評価を踏まえた＜別紙参考 2＞に示すリスク管理措置が 2012 年 6 月に示されたところである。

第 1 版の評価の結果（2010 年 3 月通知）を受け、第一次選択薬が無効な症例にのみ第二次選択薬としてフルオロキノロン系抗菌性物質を使用することを徹底する等の措置を農林水産省は講じた。しかし、2010 年以降、フルオロキノロン系抗菌性物質の原体の流通量は減少に転じていない。

また、2016 年以降、健康な牛及び豚から分離されるカンピロバクターのフルオロキノロン耐性率が牛で 31.4～62.7% 、豚 で 40～59%で推移しており低減傾向はみられない。特に、牛由来 *C. jejuni* の耐性率は、2019 年及び 2020 年は 60%前後と比較的高めの耐性

率となっており、今後増加傾向に転ずることも否定できない。
　このため、今後も薬剤耐性菌に関する科学的知見・情報を収集した上で随時検証を行い、必要なリスク管理措置が講じられることが不可欠である。

２．薬剤耐性菌に係るモニタリングについて

　薬剤耐性菌のモニタリングについては、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の評価の実施に当たり、家畜－食品－人という一連の過程の中で薬剤耐性菌の動態をモニタリングすることが有効であり、また、試料の採取方法や薬剤感受性試験法等の調査手法が標準化されたデータにより検討することが望ましい。
　JVARM における健康家畜由来細菌のモニタリングは、2015 年までは、全国を 4 ブロックに分けた農場における調査を、2016 年からと畜場等における調査を実施しているところである（詳細は、Ⅳ.１．（２）参照）。今後も、薬剤耐性菌の調査を継続的に行い、フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用と薬剤耐性率の上昇に係る因果関係等を解明することができるシステムを構築していくことが望まれる。なお、今回、発生評価において「懸念が大きい」とされた項目があることを踏まえ、引き続き、モニタリングの充実が望まれる。
　同様に、家畜－食品－人における全国的モニタリングの体制の構築により、家畜等における耐性菌の出現と人から分離される耐性菌の比較解析を行い因果関係の解明を行うことも重要である。
　このようなことから、今後、関係リスク管理機関が連携の上、疫学的評価・検証に耐え得る包括的な薬剤耐性菌モニタリング体制を構築し、薬剤耐性獲得状況について継続的に調査・監視することが必要である。
　さらに、薬剤耐性菌のモニタリングは、薬剤耐性菌の発生状況を的確にモニタリングし、得られたモニタリング結果は適時に科学的に検証されるべきものであることから、常に最新の科学的知見・情報を踏まえた上で、モニタリングの対象とする菌種（食品媒介性病原菌、指標細菌、その他今後ハザードとして特定する必要があると判断される細菌 ）、 サンプリング方法、抗菌剤、薬剤耐性遺伝子等の調査の範囲・内容等について、適切に設定することが必要である。

３．フルオロキノロン系抗菌性物質耐性カンピロバクターの発生動向

　ばく露評価において、フルオロキノロン系抗菌性物質耐性カンピロバクターが食品を介して人へばく露する可能性があると考えられたが、当該細菌の牛及び豚肉における汚染が少ないこと、一般的な食中毒対策により感染が予防できること、生食用牛肉の規格基準の設定及び牛肝臓の生食用としての販売・提供の禁止等から、「低度」と判断された。
　しかし、牛内臓肉及び牛の胆嚢内胆汁から分離されたカンピロバクターのフルオロキノロン耐性率は高いとの報告もあり、内臓から肉部分への交差汚染によりばく露のリスクが高まる可能性も否定できない。したがって、引き続き、内臓肉、肉ともに、薬剤耐性菌の発生動向を注意深く監視する必要があると考える。

４．食品健康影響評価の見直しについて

（承認に係る評価要請の場合の記述なので略）

＜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 *E. coli*）
EMA	欧州医薬品庁（European ~~Meicine~~ Medicine Agency）
FRM	FRM（~~Fradiomaycin~~ Fradiomycin）（Neomycin）
HUS	溶血性尿毒症症候群（Hemolytic Uremic Syndrome）
KM	KM（Kanamycin）
LA-MRSA	家畜関連型 MRSA（Livestock-associated MRSA）
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）

<参照>

1 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針. 2004.

2. 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（オキソリン酸）に関する情報整備事業） 2024; （非公表）.

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. https;//www.vm.nval.go.jp/.

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.

5. Barnard FE and Maxwel A. Interaction between DNA gyrase and quinolones: efects of alanine mutations at GyrA Subunit Residues Ser83 and Asp87. J Antimicrob Chemother 2001. 45 ;1994-2000.

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関する基本的な考え方 2013.

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・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量（2005～2023 年度）. https;//www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3_6.html

8. WHO. WHO List of Medically Important Antimicrobials A risk management tool for mitigating antimicrobial resistance due to non-human use 2024.

9. FDA. Questions & Answers; Draft Revised GFI #152, Evaluating the Safety of Antimicrobial New Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human Health Concern https;//www.fda.gov/animal-veterinary/antimicrobial-resistance/questions-answers-draft-revised-gfi-152

10. Blower T R, Williamson B H, Kerns R J, and Berger J M: Crystal structure and stability of gyrase-fluoroquinolone cleaved complexes from Mycobacterium tuberculosis. Proc Natl Acad Sci U S A 2016; 113: 1706-1713. doi:10.1073/pnas.1525047113

11. EFSA. COMMISSION REGULATION (EC) No 1356/2005 of 18 August 2005. Official Journal of the European Union 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

12. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Maximum levels of cross-contamination for 24 antimicrobial active substances in non-target feed.Part 10; Quinolones; flumequine and oxolinic acid. EFSA Journal 2021;19 ;6862

13. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. Antibiotic resistance in animals A report for the APVMA, 2017.

14. Australian Strategic and Technical Advisory Group on Antimicrobial Resistance (ASTAG). Importance Ratings and Summary of Antibacterial Uses in Human and

Animal Health in Australia.
15. 食品安全委員会. 農薬・動物用医薬品評価書　オキソリニック酸（第 2 版）. 2011 年.
16. Goss　WA, Deltz WH and Cook KM. Mechanism of Action of Nalidixic Acid of　J Bacterial 1965.89;1068-74.
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 2005. 53;349-56.
18. Shen LL, Mitscher LA, Sharma PN, O'Donnell TJ, Chu DW, Cooper CS, Rosen T, Pernet TAG. Mechanism of inhibition of DNA gyrase by quinolone antibacterials; a cooperative drug DNA binding model. Biochemistry1989. 28; 3886-94.
19. Ferrero L, Cameron B, Manse B, Lagneaux D, Crouzet J, Famechon A, Blanche F. Cloning and primary structure of *Staphylococcusaureus* DNA topoisomerase IV; a primary target of fluoroquinolones.　Mol Microbiol 1994.13; 641-53.
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. 71; 227-32
21. Pianotti RS, Mohan RR, Schwartz BS. Biochemical Effects of Oxolinic Acid on *Proteus vulgaris*. J. Bacteriol 1968. 95; 1622-26.
22.住友化学株式会社. 農薬抄録（ 一般名 オキソリニック酸）（殺菌剤）. https;//www.acis.famic.go.jp/syouroku/oxolinic-acid/index.htm
23. Barnard F M and Maxwell A: Interaction between DNA gyrase and quinolones: effects of alanine mutations at GyrA subunit residues Ser(83) and Asp(87). Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1994-2000. doi:10.1128/AAC.45.7.1994-2000.2001.
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症の発生. 日獣会誌 1997. 51; 659- 61.
25. 高橋 勇, 吉田 孝治, 東出 義弘, 沢田 拓士. 動物由来 *Pasteurella multocida* の ofloxacin と既存の 17 薬剤に対する感受性の比較. Chemotherapy 1989.37; 399-405.
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 1991. 27;16-20
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. 1991.
27.　Akiba M, Nakaoka Y, Kida M, Ishioka Y, Sameshima T, Yoshii N et al.: Changes in antimicrobial susceptibility in a population of *Salmonella enterica* serovar Dublin isolated from cattle in Japan from 1976 to 2005. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 1235-1242. doi:10.1093/jac/dkm40228.
28. EMA. Categorisation of antibiotics in the European Union.2019.
29. Yamada M, Yoshida J, Hatou S, Yoshida T, Minagawa Y. Mutations in the quinolone resistance determining region in *Staphylococcus epidermidis* recovered from conjunctiva and their association with susceptibility to various fluoroquinolones. Br

J Ophthalmol 2008. 92 ; 848–51.
30. Esaki H, Morioka A, Ishihara K, Kojima A, Shiroki S, Tamura Y, et al. Antimicrobial susceptibility of isolated from cattle, swine and poultry (2001-2002); report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program.J Antimicrob J Antimicrob Chemother 2001. 45 ;1994-2000.
31. Ishihara K, Kira T, Ogikubo K, Morioka A, Kojima A, Kijima-Tanaka M. Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter* isolated from food-producing animals on farms (1999–2001); results from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program. Int J Antimicrob Agents 2004. 24;261-7.
32. Weigel LM Steward CD, and FRED C. Tenover FC. gyrA mutations associated with fluoroquinolone resistance in eight species of *Enterobacteriacea.* Antimicrob Agents Chemother 1998.42; 2661-4.
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 https;//www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_AMR_2.html
34. Hooper DC, Wolfson JS, Souza KS, Tung C, McHugh GL, Swartz MN. Genetic and Biochemical Characterization of Norfloxacin Resistance in . Antimicrob Agents Chemother 1986.29; 639-44.
35. Yoshida H, Bogaki M, Nakamura M, Nakamura S. Quinolone resistance-determining region in the DNA gyrase *gyrA* gene of . Antimicrob Agents Chemother 1990.34;1271-2.
36. Hirai K, Aoyama H, Irikura T, Iyobe S, Mitsuhashi S. Isolation and Characterization of Norfloxacin-Resistant Mutants of K-12. Antimicrob Agents Chemother 1986. 30; 248-53.
37. Robicsek A, Strahilevitz J, Sahm DF, Jacoby GA, Hooper DC. Fluoroquinolone-modifying enzyme; a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. Nat Med 2006.12; 83-8.
38. Strahilevitz J, Jacoby GA, Hooper DC, Robicsek A. Plasmid-mediated quinolone resistance; a multifaceted threat. Clin Microbiol Rev 2009. 22 ;664-89.
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所.2001.
40. Li J, Zhang H, Ning J, Abdul S, Cheng G, Yuan Z, Hao H.The nature and epidemiology of OqxAB, a multidrug efflux pump.Antimicrobial Resistance and Infection Control 2019.8;44.
41. Neyfakh AA. The Multidrug Efflux Transporter of *Bacillus subtilis* Is a structural and functional homolog of the *Staphylococcus* NorA Protein.Microbial Agents Chemother. 1992.36; 484-5.
42. Jun LIU Takeiff HE, Nikaido H. Active Efflux of Fluoroquinolones in Mycobacterium smegmatis mediated by *LfrA*, a multidrug efflux pump. J Bacteriol 1996;178. 3791–5
43. EVA YWNG, TRUCKSIS M, and DAVID C. HOQPER DC. Quinolone

resistance mediated by *norA*: Physiologic characterization and relationship to *flqB*, a quinolone resistance locus on the *Staphylococcus aureus* chromosome. Antimicrob Agents Chemother 1994. 38; 1345-5

44. Sobel ML, Hocquet D, Cao L, Plesiat P, and Poole K. Mutations in PA3574 (nalD) lead to increased MexAB-OprM Expression and multidrug resistance in laboratory and clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2005. 49; 1782-6
45. Amabile-Cuevas CF and Demple B. Molecular characterization of the soxRS genes of : two genes control a superoxide stress regulon. Nucleic Acids Research 1991. 19; 4479-84
46. Sharma P, James R, Haycocks J, Middlemiss AD, Kettles RA, Sellars EL. et al. The multiple antibiotic resistance operon of enteric bacteria controls DNA repair and outer membrane integrity. Nat Commun 2017. DOI: 10.1038/s41467-017-01405-7
47. Hooper DC, Wolfsom JS, Souza KS, Ng EY, McHUGH GL, and Swartz MN. Mechanisms of quinolone resistance in *Escherichia coli* :Characterization of *nfxB* and *cfxB*, Two Mutant Resistance Loci Decreasing Norfloxacin Accumulation. Antimicrob Agents Chemother 1989. 33; 283-90.
48. Hooper DS, Wolfson JS, Bozza MA, and Ng EY. Genetics and regulation of outer membrane protein expression by quinolone resistance loci *nfxB, nfxcC*, and *cfxB.* Antimicrob Agents Chemother 1992. 36; 1151-4.
49. Ding Y, Onodera Y, Jean C. Lee JC, and Hooper DC, NorB, an Efflux Pump in *Staphylococcus aureus* Strain MW2, Contributes to Bacterial Fitness in Abscesses J Bacterial 2008. 190; 7123-9-
50. Lampe MF and Bott KF. Genetic and physical organization of the cloned *gyrA* and *gyrB* genes of *Bacillus subtilis*. J Bacterial 1985.162;78-84.
51. Pestova E, Beyer R, Cianciotto NP, Noskin GA, Peterson LR. Contribution of topoisomerase IV and DNA gyrase mutations in *Streptococcus pneumoniae* to resistance to novel fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother 1999. 43;2000-4.
52. Migla Miskinyte, Isabel Gordo. Miskinyte Increased Survival of Antibiotic-Resistant *Escherichia coli* inside Macrophages. Antimicrob Agents Chemother 2013. 57; 189 –195

~~Poole K. Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2000. 44; 2233-41.~~

53. Gellert M, Mizuuchi K, O'Dea M H, Itoh T, Tomizawa J Nalidixic acid resistance; a second genetic character involved in DNA gyrase activity. PNAS 1977.74; 4772-6.
54. Sugino A, Peebles C L, Kreuzer K N, Cozzaelli N R Mechanism of action of nalidixic acid; purification of *nalA* gene product and its relationship to DNA gyrase and a novel niching and closing enzyme. PNAS 1977. 74; 4767-71.

55.Yoshida H., Bogaki M., Nakamura M., Yamanaka L.M., Nakamura S. Quinolone resistance-determining region inthe DNA gyrase *gyrB* gene of . Antimicrob Agents Chemother1991,35; 1647–50.

56. Barry AL, Jones RN. Cross-resistance among cinoxacin, ciprofloxacin, DJ-6783, enoxacin, nalidixic acid, norfloxacin, and oxolinic acid after in vitro selection of resistant populations. Antimicrob Agents Chemother 1984. 25; 775-7.

57. Asai T, Sato C, Masani K, Usui M, Ozawa M, Ogino T et al. Epidemiology of plasmidmediated quinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar typhimurium isolates from food-producing animals in Japan. Gut Pathog 2010. 2: 17.

58. .Webber M, Piddock LJV. Quinolone resistance in *Escherichia coli* . Veterinary Research. 2001; 32: 275-284

59. Luo N, Pereira S, Sahin O, Lin, J, Huang S, Michel L, et al. Enhanced in vivo fitness of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter jejuni* in the absence of antibiotic selection pressure. Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005; 102: 541-546.

60. .Zhang Q, Sahin O, McDermott PF, Payot S. Fitness of antimicrobial-resistant *Campylobacter* and *Salmonella*. Microbes and Infection. 2006;8:1972-1978

61. Han J, Wang Y, Sahin O, Shen Z, Guo B, Shen J, et al. A fluoloquinolone resistance associated mutation in gyrA affects DNA supercoiling in *Campylobacter jejuni*. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2012; 2; -1-10.

62. Morioka A, Asai T, Ishihara K, Kojima A, Tamura Y, and Takahashi T: In vitro activity of 24 antimicrobial agents against *Staphylococcus* and *Streptococcus* isolated from diseased animals in Japan. J Vet Med Sci 2005; 67: 207-210. doi:10.1292/jvms.67.207

63. Juraschek K, Malekzadah J, Malorny B, Kasbohrer A, Schwarz S, Meemken D et al.: Characterization of *qnrB*-carrying plasmids from ESBL- and non-ESBL-producing *Escherichia coli* . BMC Genomics 2022; 23: 365. doi:10.1186/s12864-022-08564-y

64. Kilani H, Abbassi M S, Ferjani S, Mansouri R, Sghaier S, Ben Salem R et al.: Occurrence of bla CTX-M-1, qnrB1 and virulence genes in avian ESBL-producing *Escherichia coli* isolates from Tunisia. Front Cell Infect Microbiol 2015; 5: 38. doi:10.3389/fcimb.2015.00038

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）

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 https://id-info.jihs.go.jp/diseases/ka/ecoli/010/ecoli-intro.html

67. 厚生労働省.腸管出血性大腸菌 Q&A. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177609.html

68. 若松臨床検査研究所.オキソリン酸製剤の牛による生物学的同等性試験報告書.1987.

69. 科学飼料研究所.オキソリン酸 5%科試研の牛における生物学的同等性試験.1991.
70. 若松臨床検査研究所.オキソリン酸製剤の豚による生物学的同等性試験報告書.1987.
71. 畜産生物化学安全研究所.オキソリン酸製剤のブロイラーによる生物学的同等性試験報告書.1987.
72. 畜産生物化学安全研究所.オキソリン酸製剤の鶏による生物学的同等性試験報告書.1991.
73. Kijima-Tanaka M, Ishihara K, Morioka A, Kojima A, Ohzono T, Ogikubo K et al.: A national surveillance of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolated from food-producing animals in Japan. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 447-451. doi:10.1093/jac/dkg014
74. Kijima-Tanaka M, Ishihara K, Kojima A, Morioka A, Nagata R, Kawanishi M, Nakazawa M et al. A National Surveillance of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* in Food-Producing Animals in Japan. J Vet Med 2005. 52 ; 230-7.
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.日獣会誌 1985; 235-238
76. Uemura R, Sueyoshi M, Nagayoshi M, and Nagatomo H: Antimicrobial susceptibilities of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates from pigs with edema disease in Japan. Microbiol Immunol 2003; 47: 57-61. doi:10.1111/j.1348-0421.2003.tb02786.x
77. コーキン化学.子豚下痢症に対する動物用オキソリッチ散の効果と腸内細菌に及ぼす影響. 1988.
78. コーキン化学.雛の大腸菌症に対する動物用オキソリッチ散の効果.1987.
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ソリッチ散の効果.1987.
80. National Veterinary Assay Laboratory. A Report on the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System -2008 to 2011-.2013~~Ishihara K, Yamamoto T, Satake S, Takayama S, Kubota S, Negishi H et al.: Comparison of *Campylobacter* isolated from humans and food-producing animals in Japan. J Appl Microbiol 2006; 100: 153-160. doi:10.1111/j.1365-2672.2005.02769.x~~
81. Asai T, Esaki H, Kojima A, Ishihara K, Tamura Y, and Takahashi T: Antimicrobial resistance in *Salmonella* isolates from apparently healthy food-producing animal from 2000 to 2003: the first stage of Japanese veterinary antimicrobial resistance monitoring (JVARM). J Vet Med Sci 2006; 68: 881-884. doi:10.1292/jvms.68.881
82. Yamagishi J, Furutani Y, Inoue S, Ohue T, Nakamura S, and Shimizu M: New nalidixic acid resistance mutations related to deoxyribonucleic acid gyrase activity. J Bacteriol 1981; 148: 450-458. doi:10.1128/jb.148.2.450-458.1981
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作.1992.Chemotherapy.40; 1097-105.
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.
85. Poirel L, Cattoir V, and Nordmann P: Plasmid-Mediated Quinolone Resistance; Interactions between Human, Animal, and Environmental Ecologies. Front

Microbiol 2012; 3: 24. doi:10.3389/fmicb.2012.00024
86. Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H et al.: New plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli* clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 3354-3360. doi:10.1128/AAC.00339-07
87. 横田 伸一.抗菌薬剤耐性菌の驚くべき進化と脅威.耳鼻感染症・エアロゾル 2016; 4(1):7-13.
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. 生化学 2007.79;542-49
89. Yuan L, Zhai Y J, Wu H, Sun H R, He Z P, Wang Y B et al.: Identification and prevalence of RND family multidrug efflux pump oqxAB genes in *Enterococci* isolates from swine manure in China. J Med Microbiol 2018; 67: 733-739. doi:10.1099/jmm.0.000736
90. Fang L X, Jiang Q, Deng G H, He B, Sun R Y, Zhang J F et al.: Diverse and Flexible Transmission of fosA3 Associated with Heterogeneous Multidrug Resistance Regions in *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium and Indiana Isolates. Antimicrob Agents Chemother 2020; 64. doi:10.1128/AAC.02001-19
91. Ahmed AM, Ishida Y, Shimamoto T. Molecular characterization of antimicrobial resistance in *Salmonella* isolated from animals in Japan. Journal of Applied Microbiology. 2009; 106: 402-409.
92. Kawanishi M, Ozawa M, Hiki M, ABO H, Koshima A, Asai T. Detection of aac(6')-Ibcr in avian pathogenic *Escherichia coli* isolates in Japan. J Vet Med Sci 2013. 75: 1539-42.
93. Drlica K and Zhao X: DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. Microbiol Mol Biol Rev 1997; 61: 377-92
94. Ozaki H, Matsuoka Y, Nakagawa E, and Murase T. Characteristics of *Escherichia coli* isolated from broiler chickens with colibacillosis in commercial farms from a common hatchery. Poult Sci 2017. 96: 3717-24.
95. Strahilevitz J, Jacoby G A, Hooper D C, and Robicsek A: Plasmid-mediated quinolone resistance: a multifaceted threat. Clin Microbiol Rev 2009; 22: 664-89
96. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023
97. 平山紀夫・伊藤文世.わが国における抗菌性物質の使用量の推移. 動物抗菌会報 2008; 30.
~~JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019~~
98. Jacoby G A, Strahilevitz J, and Hooper D C: Plasmid-mediated quinolone resistance. Microbiol Spectr 2014; 2: PLAS-0006-2013
99. Kotb D N, Mahdy W K, Mahmoud M S, and Khairy R M M: Impact of co-existence of PMQR genes and QRDR mutations on fluoroquinolones resistance in Enterobacteriaceae strains isolated from community and hospital acquired UTIs. BMC Infect Dis 2019; 19: 979

100. Cook T M, Brown K G, Boyle J V, and Goss W A: Bactericidal action of nalidixic acid on Bacillus subtilis. J Bacteriol 1966; 92: 1510-4
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.
102. Uemura R, Sueyoshi M, Nagayoshi M, and Nagatomo H: Antimicrobial susceptibilities of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates from pigs with edema disease in Japan. Microbiol Immunol 2003; 47: 57-61
103. Vinothkumar K, Kumar G N, and Bhardwaj A K: Characterization of Vibrio fluvialis qnrVC5 Gene in Native and Heterologous Hosts: Synergy of qnrVC5 with other Determinants in Conferring Quinolone Resistance. Front Microbiol 2016; 7: 146
104. Hooper D C and Jacoby G A: Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. Ann N Y Acad Sci 2015; 1354: 12-31 105.
105.EFSA. Harmonised monitoring of antimicrobial resistance in *Salmonella* and *Campylobacter* isolates from food animals in the European Union.2008
106. Lee Y J, Jung H R, Yoon S, Lim S K, and Lee Y J: Situational analysis on fluoroquinolones use and characterization of high-level ciprofloxacin-resistant Enterococcus faecalis by integrated broiler operations in South Korea. Front Vet Sci 2023; 10: 1158721
107. Norizuki C, Kawamura K, Wachino J I, Suzuki M, Nagano N, Kondo T et al.: Detection of *Escherichia coli* Producing CTX-M-1-Group Extended-Spectrum ß-Lactamases from Pigs in Aichi Prefecture, Japan, between 2015 and 2016. Jpn J Infect Dis 2018; 71: 33-38
108. Nishikawa R, Murase T, and Ozaki H: Plasmid-mediated quinolone resistance in *Escherichia coli* isolates from commercial broiler chickens and selection of fluoroquinolone-resistant mutants. Poult Sci 2019; 98: 5900-07
109. Koyama S, Murase T, and Ozaki H: Research Note: Longitudinal monitoring of chicken houses in a commercial layer farm for antimicrobial resistance in *Escherichia coli* with special reference to plasmid-mediated quinolone resistance. Poult Sci 2020; 99: 1150-55
110. Arai N, Sekizuka T, Tamamura-Andoh Y, Barco L, Hinenoya A, Yamasaki S et al.: Identification of a Recently Dominant Sublineage in *Salmonella* 4,[5],12:i:- Sequence Type 34 Isolated from Food Animals in Japan. Front Microbiol 2021; 12: 690947
111. Wang J, Zhi C P, Chen X J, Guo Z W, Liu W L, Luo J et al.: Characterization of oqxAB in *Escherichia coli* Isolates from Animals, Retail Meat, and Human Patients in Guangzhou, China. Front Microbiol 2017; 8: 1982
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/クラビット(JST-N-CASE12). 一橋大学イノベーション研究センター. 2015.
113. Wang W, Baloch Z, Peng Z, Hu Y, Xu J, Fanning S et al.: Genomic characterization of a large plasmid containing a bla (NDM-1) gene carried on *Salmonella enterica*

serovar Indiana C629 isolate from China. BMC Infect Dis 2017; 17: 479
114. 食品安全委員会ハザード概要シート（案）-2010
115. FDA Federal Register / Vol. 70, No. 146,2005.
116. FDA. Extralabel Use and Antimicrobials. https://www.fda.gov/animal-veterinary/antimicrobial-resistance/extralabel-use-and-antimicrobials
117. FDA Center for Veterinary Medicine. Adovanced Search. https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/views/#/search
118. Hooper D C, George A. Jacoby G A.: Topoisomerase Inhibitors: Fluoroquinolone Mechanisms of Action and Resistance. Cold Spring Harb Perspect Med 2016;6:a025320
119. Olateju OA, Babalola CP, Olubiyi OO, Olayinka A. Kotila OA, David A. Kwasi DA, et al.: Quinoline Antimalarials Increase the Antibacterial Activity of Ampicillin. Front. Microbiol; 2021
120. Rella M, HAAS D: Resistance of Pseudomonas aeruginosa PAO to Nalidixic Acid and Low Levels of 3-Lactam Antibiotics: Mapping of Chromosomal Genes. Antimicrob Agents Chemother 2020; 22. 242-249
121. Ito A, Hirai K, INOUE M, KOGA H, SUZUE S,IRIKURA T, et al.: In Vitro Antibacterial Activity of AM-715, a New Nalidixic Acid Analog: Antimicrob Agents Chemother 1980; 17. 103-108
122. Griggs DJ, Gensberg K, Piddock LJV：Mutations in *gyrA* Gene of Quinolone-Resistant *Salmonella* Serotypes Isolated from Humans and Animals. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40. 1009–1013
123. Huovinen P, Kotilainen P, Siitonen A, Jousimies-Somer H :Quality Control Strains Used in Susceptibility Testing of *Campylobacter* spp. J Clin Microbiol 2002; 40. 2705–2706
124.Kwon DH, Lu CD: Polyamines Increase Antibiotic Susceptibility in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50. 1623-1627
125. Environment Canada.Health Canada: Draft Screening Assessment for *Bacillus cereus* (ATCC 14579).2013
126. Gaurav A, Gupta V, Shrivastava SK Pathania R: Mechanistic insights into synergy between nalidixic acid and tetracycline against clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Escherichia coli* Communications Biology 2021; https://doi.org/10.1038/s42003-021-02074-5
127. Esaki H, Morioka A, Ishihara K, Kojima A, Shiroki S, Tamura Y, et al.: Antimicrobial susceptibility of *Salmonella* isolated from cattle, swine and poultry (2001–2002): report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program. J Antimicrob Chemother 2004; 53, 266–270
128. Ishihara K, Takahashi T, Morioka A, Kojima A, Kijima M, Asai T,et al.: National surveillance of *Salmonella enterica* in food-producing animals in Japan Acta

Veterinaria Scandinavica 2009; 51 35
129. Le Hello S, Hendriksen RS, Doublet B, Fisher I, Møller Nielsen E, Whichard JM: International Spread of an Epidemic Population of *Salmonella enterica* Serotype Kentucky ST198 Resistant to Ciprofloxacin.J Infect Dis 2011;204. 675–84
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）
131. Sasaki Y, Usui M, Murakami M, Haruna M, Kojima A, Asai T, et al.: Antimicrobial Resistance in Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* O157 and O26 Isolates from Beef Cattle *Jpn J Infect Dis* 2012; 65, 117-121
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薬剤耐性と耐性遺伝子 日獣会誌 2010; 63 620～624
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 日食微誌 2012; 29 215−220
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O157 保菌状況と分離株の薬剤感受性 日獣会誌 2005; 58 205～208
135. 亀山光博, 矢端順子, 野村恭晴, 富永 潔, 冨田正章: 山口県内で飼養される子牛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
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 2016; 69 101～106
137. Harada K, Asai T, Kojima A, Oda C, Ishihara K, Takahashi T：Antimicrobial Susceptibility of Pathogenic *Echerichia coli* Isolated from Sick Cattle and Pigs in Japan. J Vet Med Sci 2005; 67 999-1003
138. Akiba M, Nakaoka Y, Kida M, Ishioka Y, Sameshima T, Yoshii N, et al.: Changes in antimicrobial susceptibility in a population of *Salmonella enterica* serovar Dublin isolated from cattle in Japan from 1976 to 2005. J Antimicrob Chemother 2007; 66 1235–1242
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 年間に分離された牛呼吸器病原因菌の薬剤感受性調査 日獣会誌 2009; 62 533～537
140. Ode T, Saitob R, Kumita W, Sato K, Okugawa S, Moriya K, et al. :Analysis of plasmid-mediated multidrug resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella oxytoca* isolates from clinical specimens in Japan. Int J Antimicrob Agents 2009; 34 347–350
141. Ishii H, Mokudai K, Seki T, Matsumoto T, Kameda M, Kurihara O,et al.:Drug-Susceptibity of *Pasteurella multocida* Isolated from Swine from 1987 to 1989.Jpn J Vet Sci 1990; 52 399-402
142. Shimizu M, Kuninori K, Sakano T, Terashima T: Antibiotic Susuceptibity of *Haemophilus pleuropreumoniae* and *Pasteurella multocida* Isolated from

Swine.Jpn J Vet Sci 1982; 44 359-363
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：食鳥処理場で分離された *Salmonella* Typhimurium の薬剤感受性および definitive phage type 104 の検出 日獣会誌 2001; 54, 797～800
144. Asai T, Murakami K, Ozawa M, Koike R, Ishikawa H: Relationships between Multidrug -Resistant *Salmonella enterica* Serovar Swarzengrund and Both Broiler Chickens and Retail Chicken Meat in Japan Jpn J Infect Dis 2009; 62 198-200
145. Nikaido H: Molecular Basis of Bacterial Outer Membrane Permeability Revisited. Microbiol Mol Biol Rev 2003; 67 593-656
146. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8254848/
147. EFSA: The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans,animals and food in 2017.2019
148. Wang Y and Taylor D E: Natural transformation in *Campylobacter* species. J Bacteriol 1990; 172: 949-55
149. 食品安全委員会.アミノグリコシド評価書.2024
150.Harada K, Asai T, Kojima A, Sameshima T, Takahashi T: Charactarization of Macrolide-resistant *Campylobacter coli* Isolated from Food-Producing Animals on Farms Across Japan during 2004. J vet Med Sci 2006; 68-1109-1111
151.Haruna M, Sasaki Y, Murakami M, Mori T, Asai T, Ito K: Prevalence and Antimicrobial Resistance of *Campylobacter* Isolates from Beef Cattle and Pigs in Japan. J Vet Med Sci 2013; 75 625–628
152. Sasaki Y, Murakami M, Haruna M, Maruyama N, Mori T, Ito K : Prevalence and Characterization of Foodborne Pathogens in Dairy Cattle in the Eastern Part of Japan J Vet Med Sci 2013; 75 543–546
153. Sasaki Y, Asakura H, Asai T :Prevalence and fluoroquinolone resistance of *Campylobacter* spp. isolated from beef cattle in Japan Animal Diseases 2022 2:15 https://doi.org/10.1186/s44149-022-00048-6
154. Sasaki Y, Iwata T, Uema M, Yonemitsu K, Igimi S, ASAKURA H :*Campylobacter* spp. prevalence and fluoroquinolone resistance in chicken layer farms J Vet Med Sci 2022; 84 743–746
155. Chuma T, Ikeda T, Maeda T, Niwa H, Okamoto H:Antimicrobial Susceptibilities of *Campylobacter* Strains Isolated from Broilers in the Southern Part of Japan from 1995 to 1999. J Vet Med Sci 2001; 63 1027–1029
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. 生化学 2007;79 550-556
157. 金沢 裕, 倉又利夫: *Yersinia enterocolitica* および *Yersinia pseudotuberculosis* の化学療法剤感受性に関する検討 Jpn J Antibiotics 1976; XXIX-4 366-376
158. Guillard T, Lebreil A L, Hansen L H, Kisserli A, Berger S, Lozniewski A et al.: Discrimination between native and Tn6010-associated *oqxAB* in *Klebsiella* spp., *Raoultella* spp., and other *Enterobacteriaceae* by using a two-step strategy.

Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 5838-40
159. Hong Y P, Wang Y W, Chen B H, Song H Y, Chiou C S, and Chen Y T: RamAp Is an Efflux Pump Regulator Carried by an IncHI2 Plasmid. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66: e0115221
160. Lv L, Wan M, Wang C, Gao X, Yang Q, Partridge S R et al.: Emergence of a Plasmid-Encoded Resistance-Nodulation-Division Efflux Pump Conferring Resistance to Multiple Drugs, Including Tigecycline, in Klebsiella pneumoniae. mBio 2020; 11
161. Hirabayashi A, Yano H, Yahara K, Aoki S, Sugawara Y, Kajihara T et al.: Emergence of the mobile RND-type efflux pump gene cluster *tmexCD1-toprJ1* in *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates in Japan. J Antimicrob Chemother 2025; 80: 192-99
162. Wang L, Lyu D, Zhang H, Yang B, Wei W, and Jiang H: Distribution of plasmid mediated quinlone resistant genes in *Staphylococcus aureus* isolated from animals. Chinese J Vet Sci 2014; 34: 606–12
163. Abdu A B and Mirabeau T Y: Prevalence of qnr genes among multidrug resistance *Staphylococcus aureus* from clinical isolates. J Adv Med Med Res 2019; 30: 1-10
164. Hamza E N H and Fazaa S A: Molecular investigation of quinolone-resistant genes among clinical *Staphylococcus aureus* isolates in Babylon hospitals. Medical Journal of Babylon 2023; 20: 553-57
165. Zhang Y, Wang L, Zhou C, Lin Y, Liu S, Zeng W et al.: Unraveling Mechanisms and Epidemic Characteristics of Nitrofurantoin Resistance in Uropathogenic *Enterococcus faecium* Clinical Isolates. Infect Drug Resist 2021; 14: 1601-11
166. Ogawa Y, Nakano R, Kasahara K, Mizuno T, Hirai N, Nakano A et al.: Comparison of the inoculum size effects of antibiotics on IMP-6 ß-lactamase-producing *Enterobacteriaceae* co-harboring plasmid-mediated quinolone resistance genes. PLoS One 2019; 14: e0225210
167. Sato T, Yokota S, Uchida I, Okubo T, Ishihara K, Fujii N et al.: A fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* clinical isolate without quinolone resistance-determining region mutations found in Japan. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 3964-5
168. Sato T, Yokota S, Uchida I, Okubo T, Usui M, Kusumoto M et al.: Fluoroquinolone resistance mechanisms in an *Escherichia coli* isolate, HUE1, without quinolone resistance-determining region mutations. Front Microbiol 2013; 4: 125
169. Munby M, Fujiki J, Aoki K, Kawaguchi C, Nakamura K, Nakamura T et al.: Whole-Genome Sequence of Fluoroquinolone-Resistant *Escherichia coli* HUE1, Isolated in Hokkaido, Japan. Microbiol Resour Announc 2020; 9
170. Yano H, Uemura M, Endo S, Kanamori H, Inomata S, Kakuta R et al.: Molecular characteristics of extended-spectrum ß-lactamases in clinical isolates from *Escherichia coli* at a Japanese tertiary hospital. PLoS One 2013; 8: e64359
171. Asakura H, Sakata J, Nakamura H, Yamamoto S, and Murakami S: Phylogenetic

Diversity and Antimicrobial Resistance of *Campylobacter coli* from Humans and Animals in Japan. Microbes Environ 2019; 34: 146-54

172. He D, Liu L, Guo B, Wu S, Chen X, Wang J et al.: Chromosomal location of the *fosA3* and *bla*(CTX-M) genes in *Proteus mirabilis* and clonal spread of *Escherichia coli* ST117 carrying fosA3-positive IncHI2/ST3 or F2:A-:B- plasmids in a chicken farm. Int J Antimicrob Agents 2017; 49: 443-48

173. Yang Q E, Walsh T R, Liu B T, Zou M T, Deng H, Fang L X et al.: Complete Sequence of the FII Plasmid p42-2, Carrying *blaCTX-M-55, oqxAB, fosA3*, and *floR* from *Escherichia coli* . Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 4336-8

174. Wang J, Zeng Z L, Huang X Y, Ma Z B, Guo Z W, Lv L C et al.: Evolution and Comparative Genomics of F33:A-:B- Plasmids Carrying *bla*(CTX-M-55) or *bla*(CTX-M-65) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* Isolated from Animals, Food Products, and Humans in China. mSphere 2018; 3

175. Lupo A, Saras E, Madec J Y, and Haenni M: Emergence of blaCTX-M-55 associated with *fosA*, *rmtB* and *mcr* gene variants in *Escherichia coli* from various animal species in France. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 867-72

176. Hayer S S, Lim S, Hong S, Elnekave E, Johnson T, Rovira A et al.: Genetic Determinants of Resistance to Extended-Spectrum Cephalosporin and Fluoroquinolone in *Escherichia coli* Isolated from Diseased Pigs in the United States. mSphere 2020; 5

177. Nakayama T, Jinnai M, Miyaji K, Saito M, Ohata N, Yamaguchi T et al.: High *qnrS* retention of ESBL-producing and mcr-harbouring colistin-resistant *Escherichia coli* in Vietnamese food products. J Microorg Control 2024; 29: 121-26

178. Hata M, Suzuki M, Matsumoto M, Takahashi M, Sato K, Ibe S et al.: Cloning of a novel gene for quinolone resistance from a transferable plasmid in *Shigella flexneri* 2b. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 801-3

179. Wilson D L, Bell J A, Young V B, Wilder S R, Mansfield L S, and Linz J E: Variation of the natural transformation frequency of *Campylobacter jejuni* in liquid shake culture. Microbiology (Reading) 2003; 149: 3603-15

180. Kim J S, Carver D K, and Kathariou S: Natural transformation-mediated transfer of erythromycin resistance in *Campylobacter coli* strains from turkeys and swine. Appl Environ Microbiol 2006; 72: 1316-21

181. Yao H, Shen Z, Wang Y, Deng F, Liu D, Naren G et al.: Emergence of a Potent Multidrug Efflux Pump Variant That Enhances *Campylobacter* Resistance to Multiple Antibiotics. mBio 2016; 7

182. Dai L, Wu Z, Sahin O, Zhao S, Yu E W, and Zhang Q: Mutation-based mechanism and evolution of the potent multidrug efflux pump RE-CmeABC in *Campylobacter*. Proc Natl Acad Sci U S A 2024; 121: e2415823121

183. Cooper K K, Mourkas E, Schiaffino F, Parker C T, Pinedo Vasquez T N, Garcia Bardales P F et al.: Sharing of cmeRABC alleles between *C. coli* and *C. jejuni*

associated with extensive drug resistance in *Campylobacter* isolates from infants and poultry in the Peruvian Amazon. mBio 2025; 16: e0205424
184. Gharbi M, Tiss R, Chaouch M, Hamrouni S, and Maaroufi A: Emergence of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance (PMQR) Genes in *Campylobacter coli* in Tunisia and Detection of New Sequence Type ST13450. Antibiotics (Basel) 2024; 13
185. Shigemura H, Sakatsume E, Sekizuka T, Yokoyama H, Hamada K, Etoh Y et al.: Food Workers as a Reservoir of Extended-Spectrum-Cephalosporin-Resistant *Salmonella* Strains in Japan. Appl Environ Microbiol 2020; 86
186. Ohata N, Noda M, Ohta K, Hatta M, and Nakayama T: Prevalence of streptomycin and tetracycline resistance and increased transmissible third-generation cephalosporin resistance in *Salmonella enterica* isolates derived from food handlers in Japan from 2006 to 2021. J Appl Microbiol 2024; 135
187. Jiang H X, Song L, Liu J, Zhang X H, Ren Y N, Zhang W H et al.: Multiple transmissible genes encoding fluoroquinolone and third-generation cephalosporin resistance co-located in non-typhoidal *Salmonella* isolated from food-producing animals in China. Int J Antimicrob Agents 2014; 43: 242-7
188. Zhang W H, Lin X Y, Xu L, Gu X X, Yang L, Li W et al.: CTX-M-27 Producing *Salmonella enterica* Serotypes Typhimurium and Indiana Are Prevalent among Food-Producing Animals in China. Front Microbiol 2016; 7: 436
189. Li L, Olsen R H, Song A, Xiao J, Wang C, Meng H et al.: First Report of a Foodborne *Salmonella enterica* Serovar Gloucester (4:i:l,w) ST34 Strain Harboring *bla* (CTX-M-55) and *qnrS* Genes Located in IS26-Mediated Composite Transposon. Front Microbiol 2021; 12: 646101
190. Guo L, Zhang J, Xu C, Zhao Y, Ren T, Zhang B et al.: Molecular characterization of fluoroquinolone resistance in *Haemophilus parasuis* isolated from pigs in South China. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 539-42
191. Mugabi R, Silva A, Hu X, Gottschalk M, Aragon V, Macedo N R et al.: Molecular characterization of *Glaesserella parasuis* strains circulating in North American swine production systems. BMC Vet Res 2023; 19: 135
192. Lin J, Michel L O, and Zhang Q: CmeABC functions as a multidrug efflux system in *Campylobacter jejuni*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2124-31
193. 農林水産省. 平成 27 年度抗菌性物質薬剤耐性評価情報整備事業①（マクロライド系等抗菌剤に関する情報整備）のうちマクロライド系抗生物質の報告書 2017.
194. Blair J M, Bavro V N, Ricci V, Modi N, Cacciotto P, Kleinekathöfer U et al.: AcrB drug-binding pocket substitution confers clinically relevant resistance and altered substrate specificity. Proc Natl Acad Sci U S A 2015; 112: 3511-6
195.ワンヘルス動向調査報告書.2024 https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001447793.pdf
196. Hansen L H, Jensen L B, Sørensen H I, and Sørensen S J: Substrate specificity of the OqxAB multidrug resistance pump in *Escherichia coli* and selected enteric

bacteria. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 145-7
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
198. ワンヘルス PF, https://amr-onehealth-platform.jihs.go.jp/home
199. Ohishi T, Aoki K, Ishii Y, Usui M, Tamura Y, Kawanishi M et al.: Molecular epidemiological analysis of human- and chicken-derived isolates of *Campylobacter jejuni* in Japan using next-generation sequencing. J Infect Chemother 2017; 23: 165-72
200. Yamada K, Saito R, Muto S, Sasaki M, Murakami H, Aoki K et al.: Long-term observation of antimicrobial susceptibility and molecular characterisation of *Campylobacter jejuni* isolated in a Japanese general hospital 2000-2017. J Glob Antimicrob Resist 2019; 18: 59-63
201. Morita D, Arai H, Isobe J, Maenishi E, Kumagai T, Maruyama F et al.: Whole-Genome and Plasmid Comparative Analysis of *Campylobacter jejuni* from Human Patients in Toyama, Japan, from 2015 to 2019. Microbiol Spectr 2023: e0265922
202. Ozawa M, Makita K, Tamura Y, and Asai T: Associations of antimicrobial use with antimicrobial resistance in *Campylobacter coli* from grow-finish pigs in Japan. Prev Vet Med 2012; 106: 295-300
203. Wang Y, Zhang M, Deng F, Shen Z, Wu C, Zhang J et al.: Emergence of multidrug-resistant *Campylobacter* species isolates with a horizontally acquired rRNA methylase. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58: 5405-12
204. Bolinger H and Kathariou S: The Current State of Macrolide Resistance in *Campylobacter* spp.: Trends and Impacts of Resistance Mechanisms. Appl Environ Microbiol 2017; 83
205. Liu D, Liu W, Lv Z, Xia J, Li X, Hao Y et al.: Emerging erm(B)-Mediated Macrolide Resistance Associated with Novel Multidrug Resistance Genomic Islands in *Campylobacter*. Antimicrob Agents Chemother 2019; 63
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究」 .2015. https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2014/144031/201426008A_upload/201426008A0008.pdf
207. Peirano G and Pitout J D: Molecular epidemiology of *Escherichia coli* producing CTX-M beta-lactamases: the worldwide emergence of clone ST131 O25:H4. Int J Antimicrob Agents 2010; 35: 316-21
208. Nicolas-Chanoine M H, Bertrand X, and Madec J Y: *Escherichia coli* ST131, an intriguing clonal group. Clin Microbiol Rev 2014; 27: 543-74
209. Riley L W: Pandemic lineages of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Infect 2014; 20: 380-90
210. Mathers A J, Peirano G, and Pitout J D: The role of epidemic resistance plasmids

and international high-risk clones in the spread of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*. Clin Microbiol Rev 2015; 28: 565-91
211. Johnson T J, Danzeisen J L, Youmans B, Case K, Llop K, Munoz-Aguayo J et al.: Separate F-Type Plasmids Have Shaped the Evolution of the H30 Subclone of *Escherichia coli* Sequence Type 131. mSphere 2016; 1
212. Pitout J D D and Finn T J: The evolutionary puzzle of *Escherichia coli* ST131. Infect Genet Evol 2020; 81: 104265
213. Matsumura Y, Pitout J D D, Peirano G, DeVinney R, Noguchi T, Yamamoto M et al.: Rapid Identification of Different *Escherichia coli* Sequence Type 131 Clades. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61
214. Fukushima Y, Sato T, Tsukamoto N, Nakajima C, Suzuki Y, Takahashi S et al.: Clonal/subclonal changes and accumulation of CTX-M-type β-lactamase genes in fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* ST131 and ST1193 strains isolated during the past 12 years, Japan. J Glob Antimicrob Resist 2021; 27: 150-55
215. Platell J L, Johnson J R, Cobbold R N, and Trott D J: Multidrug-resistant extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* of sequence type ST131 in animals and foods. Vet Microbiol 2011; 153: 99-108
216. Ghodousi A, Bonura C, Di Carlo P, van Leeuwen W B, and Mammina C: Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* sequence type 131 H30-R and H30-Rx subclones in retail chicken meat, Italy. Int J Food Microbiol 2016; 228: 10-3
217. Liu C M, Stegger M, Aziz M, Johnson T J, Waits K, Nordstrom L et al.: *Escherichia coli* ST131-H22 as a Foodborne Uropathogen. mBio 2018; 9
218. Reid C J, McKinnon J, and Djordjevic S P: Clonal ST131-H22 *Escherichia coli* strains from a healthy pig and a human urinary tract infection carry highly similar resistance and virulence plasmids. Microb Genom 2019; 5
219. Kawamura K, Goto K, Nakane K, and Arakawa Y: Molecular epidemiology of extended-spectrum β-lactamases and *Escherichia coli* isolated from retail foods including chicken meat in Japan. Foodborne Pathog Dis 2014; 11: 104-10
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大腸菌のβ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 2014; 67: 739-46
221. Kawamura K, Nagano N, Suzuki M, Wachino J I, Kimura K, and Arakawa Y: ESBL-producing *Escherichia coli* and Its Rapid Rise among Healthy People. Food Saf (Tokyo) 2017; 5: 122-50
222. Arai N, Sekizuka T, Tamamura Y, Tanaka K, Barcolizumiya H et al.: Phylogenetic Characterization of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium and Its Monophasic Variant Isolated from Food Animals in Japan Revealed Replacement of Major Epidemic Clones in the Last 4 Decades. J Clin Microbiol 2018; 56
223. Lin J and Martinez A. Effect of efflux pump inhibitors on bile resistance and in vivo colonization of *Campylobacter jejuni*. J Antimicrob Chemother 2006. 58: 966-72.

224. Hawkey J, Le Hello S, Doublet B, Granier S A, Hendriksen R S, Fricke W F et al.: Global phylogenomics of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Kentucky ST198. Microb Genom 2019; 5
225. Jiang Y, Wang Z Y, Li Q C, Lu M J, Wu H, Mei C Y et al.: Characterization of Extensively Drug-Resistant *Salmonella enterica* Serovar Kentucky Sequence Type 198 Isolates from Chicken Meat Products in Xuancheng, China. Microbiol Spectr 2023; 11: e0321922
226. Elnekave E, Hong S L, Lim S, Hayer S S, Boxrud D, Taylor A J et al.: Circulation of Plasmids Harboring Resistance Genes to Quinolones and/or Extended-Spectrum Cephalosporins in Multiple *Salmonella enterica* Serotypes from Swine in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2019; 63
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
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．感染症内科 2013. 1: 275-85.
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. https://id-info.jihs.go.jp/diseases/ha/aureus/010/aureus.html
230.食品安全委員会：ファクトシート　ブドウ球菌食中毒
231.厚生労働省：抗微生物薬適正使用の手引き第 3 版 別冊.2025 https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001168457.pdf
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―2019
233. Heuvelink A E, Zwartkruis-Nahuis J T, Beumer R R, and de Boer E. Occurrence and survival of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 in meats obtained from retail outlets in The Netherlands. J Food Prot 1999. 62: 1115-22.
234. Guernier-Cambert V, Trachsel J, Maki J, Qi J, Sylte M J, Hanafy Z et al.: Natural Horizontal Gene Transfer of Antimicrobial Resistance Genes in *Campylobacter* spp. From Turkeys and Swine. Front Microbiol 2021; 12: 732969
235. 農林水産省．食中毒をおこす細菌・ウイルス・寄生虫図鑑 https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/foodpoisoning/f_encyclopedia/*Salmonella*.html
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
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雑誌 Jpn. J. Food Microbiol., 20 (3), 123-127, 2003
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（2010）．
239. Ichiro Furukawa, Tomoe Ishihara1, Hiroshi Teranishi2, Shioko Saito3, Jun Yatsuyanagi4, Eriko Wada4,他. Prevalence and Characteristics of *Salmonella* and *Campylobacter* in Retail Poultry Meat in Japan. Jpn. J. Infect. Dis., 70, 239-247,

2017
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. 6
241. Li X Z, Plésiat P, and Nikaido H: The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. Clin Microbiol Rev 2015; 28: 337-418
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/surveillance/idwr/topics/030/index.html
243. Justice O. Odoi, Sayo Takayanagi, Michiyo Sugiyama, Masaru Usui, Yutaka Tamura, Tetsuo Asai. Prevalence of Colistin-Resistant Bacteria among Retail Meats in Japan. Food Safety 2021; Vol. 9, No. 2, 48–5.
244. Anas M, Lone S A, Malik A, and Ahmad J: Antimicrobial Resistance and Public Health Risks Associated with Staphylococci Isolated from Raw and Processed Meat Products. Foodborne Pathog Dis 2025; 22: 39-50
245. Okade H, Nakagawa S, Sakagami T, Hisada H, Nomura N, Mitsuyama J et al.: Characterization of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in Klebsiella pneumoniae and *Escherichia coli* from Tokai, Japan. J Infect Chemother 2014; 20: 778-83
246. 食品安全委員会. 食中毒予防のポイント https://www.fsc.go.jp/sonota/e1_campylo_chudoku_20160205.html
247. Weigel LM, Anderson G J, Facklam RR, and Tenover FC. Genetic analyses of mutations contributing to fluoroquinolone resistance in clinical isolates of Streptococcus pneumoniae. J Antimicrob Chemother 2001. 45 ;3517-23.
248. 米国感染症学会ガイドライン. 2017 https://academic.oup.com/cid/article/65/12/e45/4557073?login=truehttps://academic.oup.com/cid/article/65/12/e45/4557073?login=true
249. Martina Bielaszewska, Evgeny A. Idelevich, Wenlan Zhang, Andreas Bauwens, Frieder Schaumburg, Alexander Mellmann, et al. Effects of Antibiotics on Shiga Toxin 2 Production and Bacteriophage Induction by Epidemic *Escherichia coli* O104:H4 Strain. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2012. 56 ; 3277–3282.
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.
251. Yersinia Infection. _U.S. Centers for Disease Control and prevention. 2024. https://www.cdc.gov/yersinia/about/index.html
252. 秋庭正人.動物に対するキノロン系抗菌剤の使用と耐性菌選択との関連. 動物抗菌会報.2008
253. 藤田 拓司 小松 方 岡田 潤平 加藤貴代子.ナリジクス酸耐性および基質拡張型 β-lactamase 産生 *Salmonella* の 分離状況に関する調査成績.感染症誌, 85(4) : 355～359, 2011
254. Marina Cerquetti, Aurora García-Fernández, Maria Giufrè, Daniela Fortini, Marisa Accogli, Caterina Graziani, Ida Luzzi, Alfredo Caprioli, Alessandra

Carattoli, First Report of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinant qnrS1 in an *Escherichia coli* Strain of Animal Origin in Italy, Antimicrob Agents Chemother. 2009　53:3112–3114.

255. The National Antimicrobial Resistance Monitoring System (NARMS). https://www.fda.gov/animal-veterinary/national-antimicrobial-resistance-monitoring-system/narms-now-integrated-data

256. "農林水産省.食料需給表.–

257. 食品安全委員会. 鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2013 年.

258. Vaez, H.,Ghanbari, F., Sahebkar, A., and Khademi, F. Antibiotic resistance profiles of *Salmonella* serotypes isolated from animals in Iran: a meta-analysis. Journal of Veterinary Research. IJVR, 2020, 21（No.3）, Pages 188-197

259. European Food Safety Authority (EFSA) and European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2025). The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food, 2022-2023. EFSA Journal, 23(3), e9237. DOI: 10.2903/j.efsa.2025.9237 p.77（図 1）、p.74-95、付属書 C（詳細国別データ表）https://zenodo.org/records/14645440

260. *Salmonella* in animals and feed in Great Britain　2024,　Animal　&　Plant Health Agency. 2025

261. Tedersoo,T., Roasto, M., Mäesaar, M., Fredriksson-Ahomaa, M., Meremäe, K. ,Antimicrobial Resistance of *Campylobacter* coli Isolated from Caecal Samples of Fattening Pigs at Slaughter, microorganisns, 2023, 11, 1540. https://doi.org/10.3390/microorganisms11061540

262. HIP., Kassem、I., Kumar A.,Kessy BM.,Gebreyes W., Kazwala, RR., Rajashekara,G., Antimicrobial Resistance and Genotypic Diversity of *Campylobacter* Isolated from Pigs, Dairy, and Beef Cattle in Tanzania, Front. Microbiol., 12, 1240　2015

263. 鶏卵・鶏肉のサルモネラ全書 ー安全な鶏卵・鶏肉の生産・流通のためのサルモネラ対策ー鶏 病研究会編:（株）日本畜産振興会; p.18-22.

265. 大日本住友製薬株式会社, バイエルメディカル株式会社, ファイザー株式会社, 明治製菓株式 会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオ ロキノロンー：資料 46.（未公表）

266. 品川邦汎, 重茂克彦, 斎藤志保子. 凍結・解凍回数及び保存温度による食肉中のカンピロバクターとサルモネラの菌数の変動. 平成 15 年度病原微生物データ分析実験作業成果報告書. 2004 年.

267. 小川博美. 腸管出血性大腸菌の生態とその制御--動物における分布と食品・各種環境下 での消長. 広島県保健環境センター研究報告 2003: 1-20.

268. AHMED N M, CONNER D E, and HUFFMAN D L. Heat-Resistance of *Escherichia coli* O157:H7 in Meat and Poultry as Affected by Product Composition. Journal of Food Science 1995. 60: 606-10.

269. Doyle M P and Schoeni J L. Survival and growth characteristics of *Escherichia coli* associated with hemorrhagiC. colitis. Appl Environ Microbiol 1984. 48: 855-6.
270. 食品安全委員会 微生物・ウイルス専門調査会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル ～牛肉を主とする食肉中の腸管出血性大腸菌～ (改訂版) . 2010 年 4 月.
271. 伊藤 武, 中川 弘: 腸管出血性大腸菌 O157 感染症の疫学. 日本食品微生物学会雑誌 2000; 17: 87-111.
272. 金井美恵子, 大城稚子, 宮澤文雅, 竹田多恵. 種々の食品を-20℃に冷凍保存した際の腸管出血性大腸菌 O157：H7 の挙動. 日本食品保蔵科学会誌 2000. 26: 131-37.
273. 和田洋之, 田邉英子, 平山裕子. 焼肉用生肉等の汚染実態調査結果について. 食品衛生 研究 = Food sanitation research 2002. 52: 73-80.
274. 増田高志, 有田世乃, 川森文彦, 三輪憲永, 川村朝子, 寺井克哉 他. 腸管出血性大腸菌 O157 に関する疫学調査. 静岡県環境衛生科学研究所報告 1999. 42: 41-8.
275. Nielsen E M, Fussing V, Engberg J, Nielsen N L, and Neimann J. Most *Campylobacter* subtypes from sporadic infections can be found in retail poultry products and food animals. Epidemiol Infect 2006. 134: 758-67.
276. Izumiya H, Mori K, Kurazono T, Yamaguchi M, Higashide M, Konishi N, Kai A, Morita K, Terajima J, Watanabe H. Characterization of Isolates of *enterica* Serovar Typhimurium Displaying High-Level Fluoroquinolone Resistance in Japan. J. CLIN. MICROBIOL.2005,43: 5074–5079
277. Esaki H, Morioka A, Kojima A, Ishihara K, Asai T, Tamura Y, Izumiya H, Terajima J, Watanabe H, Takahashi T, Epidemiological Characterization of Typhimurium DT104 Prevalent among Food-Producing Animals in the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program (1999–2001). Microbiol. Immunol., 48(7), 553–556, 2004
278. Esaki H, Chiu CH, Kojima A, Ishihara K,Asai T, Tamura Y, Takahashi T.Compariosn of Fluoloquinolone Resistance Gene of *enterica* serover Choleraesuis Isolates in Japan. J. Infect. Dis 57. 287-288, 2004
279. Matayoshi M, Kiyano T, Sasaki T, Nakamura M. Resistance phenotypes and genotypes among multiple-antimicrobial-resistant *enterica* subspecies *enterica* serovar Choleraesuis strains isolated between 2008 and 2012 from slaughter pigs in Okinawa Prefecture, Japan J. Vet. Med. Sci. 77(6): 705–710, 2015
280. Asai T, Esaki H, Kojima A, Ishihara K, Tamura Y, takahashi T. Resistance in isolates from Apparently Health Food Producing Animal from 2000 to 2003: the First Stage of Veternary Antimicrobiol Resistance Monitorring.J. Vet. Mrd. Sci. 68(8):881-884,2006
281. 坂崎利一.サルモネラ症：その細菌学,病理学および臨床.1979.近代出版
282. 伊藤武. カンピロバクター食中毒－現状と対策－. 月刊フードケミカル. 2000; 6: 27-32.
283. 食品安全委員会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル、鶏肉等における

Camplobacter *jejuni*/coli. 2022.
284. 三澤尚明. カンピロバクター感染症. モダンメディア. 2005; 51: 45-52.
285. 食品安全委員会 微生物・ウイルス専門調査会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル ～鶏肉を主とする畜産物中のカンピロバクター・ジェジュニ／コリ～. 2006 年 10 月.
286. Altekruse SF, Stern NJ, Fields PI, Swerdlow DL. *Campylobacter jejuni* - An emerging foodborne pathogen. Emerging Infectious Diseases. 1999; 5: 28-35.
287. 小野一晃, 安藤陽子, 川森文彦, 尾関由姫恵, 柳川敬子. 冷凍保存鶏肉における *Campylobacter jejuni* の生存性とパルスフィールド・ゲル電気泳動法による分離菌株の遺伝子解析. 日本食品 微生物学会雑誌. 2005; 22: 59-65.
289. Snelling WJ, Matsuda M, Moore JE, Dooley JSG. Under the microscope. *Campylobacter jejuni*. Letters in Appllied Microbiology. 2005; 41: 297-302.
290. Food Safety Authority of Ireland. Control of *Campylobacter* species in the food chain. 2002.
291. Stern NJ, Kazmi SU. Chapter 3 *Campylobacter jejuni*. In Doyle MP (ed.), Foodborne Bacterial Pathogens. New York. Marcel Dekker Inc. 1989; p.71-110.
292. FDA. Center for Food Safety & Applied Nutrition. *Campylobacter jejuni*: In Bad Bug Book. Foodborne pathogenic microorganisms and natural toxins handbook. 1992.
293. Balamurugan S, Nattress FM, Baker LP, Dilts BD. Survival of *Campylobacter jejuni* on beef and pork under vacuum packaged and retail storage conditions: Examination of the role of natural meat microflora on C. *jejuni* survival. Food Microbiology. 2011; 28; 1003-1010.
294. Gill CO, Harris LM. Survival and growth of *Campylobacter* fetus subsp. *jejuni* on meat and in cooked foods. Applied and Environmental Microbiology. 1982; 44: 259-263.
295. Hänninen ML, Korkeala H, Pakkala P. Effect of various gas atmospheres on the growth and survival of *Campylobacter jejuni* on beef. Journal of Applied Bacteriology. 1984; 57: 89-94.
296. Dykes GA, Moorhead SM. Survival of *Campylobacter jejuni* on vacuum or carbon dioxide packaged primal beef cuts stored at -1.5 ℃. Food Control. 2001; 12: 553-557.
297. Kawanishi M,Ozawa M, Hiki M, Abo H, Kojima A and Asai T. Detection of aac(6')-Ib-cr in Avian Pathogenic Isolates in Japan.J. Vet. Med. Sci.2013: 75(11): 1539–1542
298. Misumi W, Magome A, Okuhama E, Uchimura E, Tamamura-Andoh Y, Watanabe Y, Kusumoto M. CTX-M-55-type ESBL-producing fluoroquinolone-resistant sequence type 23 repeatedly caused avian colibacillosis in Kagoshima Prefecture, Japan. J Glob Antimicrob Resist.2023: 35, 325–331
299. Fujihara S, Arikawa K, Aota T, Tanaka H, Nakamura H, Wada T et al.:

Prevalence and Properties of Diarrheagenic *Escherichia coli* among Healthy Individuals in Osaka City, Japan. Jpn J Infect Dis 2009; 62; 318-323.
300. Wang L, Zhang S, Zheng D, Fujihara S, Wakabayashi A, Okahata K et al.: Prevalence of Diarrheagenic *Escherichia coli* in Foods and Fecal Specimens Obtained from Cattle, Pigs, Chickens, Asymptomatic Carriers, and Patients in Osaka and Hyogo, Japan. Jpn J Infect Dis 2017; 70: 464–469.
301. Russo T A and Johnson J R. Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. J Infect Dis 2000; 181: 1753-4.
302. Persad A K and LeJeune J T: Animal Reservoirs of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli*. Microbiol Spectr 2014; 2: EHEC-0027-2014.
303. Gareis M, Pichner R, Brey N, and Steinruck H: Shedding of verotoxigenic E. coli by healthy staff of a food producing company. BundesgesundheitsblattGesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 2000; 43: 781-87.
304. Staples M, Graham R M, Doyle C J, Smith H V, and Jennison A V: Prolonged and mixed non-O157 *Escherichia coli* infection in an Australian household. Clin Microbiol Infect 2012; 18: E140-3.
305. Pennington H: *Escherichia coli* O157. Lancet 2010; 376: 1428-35.
306. Morita-Ishihara T, Iyoda S, Iguchi A, and Ohnishi M: Secondary Shiga ToxinProducing *Escherichia coli* Infection, Japan, 2010-2012. Emerg Infect Dis 2016; 22: 2181-84.
307. George DB, Manges AR. A systematic review of outbreak and non-outbreak studies of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* causing community-acquired infections. Epidemiol Infect 2010; 138(12): 1679-90.
308. Manges A R and Johnson J R: Reservoirs of Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*. Microbiol Spectr 2015; 3: UTI-0006-2012. 241. Wasiński B: Extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* - threat connected with food-borne infections. Ann Agric Environ Med 2019; 26: 532-37.
309. Wasiński B: Extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* - threat connected with food-borne infections. Ann Agric Environ Med 2019; 26: 532-37.
310. Manges A R and Johnson J R. Food-borne origins of *Escherichia coli* causing extraintestinal infections. Clin Infect Dis 2012; 55: 712-9.
311. Manges A R. *Escherichia coli* and urinary tract infections: the role of poultry-meat. Clin Microbiol Infect 2016; 22: 122-29.
312. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. Lancet Infects Dis 2001; 1(2): 101-14.
313. Andremont A. Antibiotic Treatments and the Intestinal Ecosysytem. In Bryskier A (ed.), Antimicrobial Agents: antibacterials and antifungals. ASM Press, Washington, DC, USA. 2005; p. 1353-56.

314. Schmidt J W, Agga G E, Bosilevac J M, Brichta-Harhay D M, Shackelford S D, Wang R et al.: Occurrence of Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* in the Beef Cattle Production and Processing Continuum. Appl Environ Microbiol 2015; 81: 713-25.
315. Ramchandani M, Manges AR, et al. Possible animal origin of human-associated, multidrug-resistant, uropathogenic *Escherichia coli*. Clin Infect Dis 2005; 40(2): 251-7.
316. Santo E, Rodolpho D, and Marin J M: Presence of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in butcheries in Taquaritinga, SP, Brazil. Braz J Microbiol 2007; 38: 591-593.
317. Guzman-Hernandez R, Contreras-Rodriguez A, Hernandez-Velez R, Perez Martinez I, Lopez-Merino A, Zaidi M B et al.: Mexican unpasteurised fresh cheeses are contaminated with *Salmonella* spp., non-O157 Shiga toxin producing *Escherichia coli* and potential uropathogenic *E. coli* strains: A public health risk. Int J Food Microbiol 2016; 237: 10-16.
318. Ombarak R A, Hinenoya A, Awasthi S P, Iguchi A, Shima A, Elbagory A M et al.: Prevalence and pathogenic potential of *Escherichia coli* isolates from raw milk and raw milk cheese in Egypt. Int J Food Microbiol 2016; 221: 69-76.
319. Ribeiro L F, Barbosa M M, Pinto Fde R, Maluta R P, Oliveira M C, de Souza V et al.: Antimicrobial Resistance and Virulence Factors of *Escherichia coli* in Cheese Made from Unpasteurized Milk in Three Cities in Brazil. Foodborne Pathog Dis 2016; 13: 469-76.
320. de Campos A, Puño-Sarmiento J J, Medeiros L P, Gazal L E S, Maluta R P, Navarro A et al.: Virulence Genes and Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* from Cheese Made from Unpasteurized Milk in Brazil. Foodborne Pathog Dis 2018; 15: 94- 100.
321. Haley B J, Kim S W, Salaheen S, Hovingh E, and Van Kessel J A S: Virulome and genome analyses identify associations between antimicrobial resistance genes and virulence factors in highly drug-resistant *Escherichia coli* isolated from veal calves. PLoS One 2022; 17: e0265445.
322. Salaheen S, Kim S W, Springer H R, Hovingh E P, Van Kessel J A S, and Haley B J: Characterization of Antimicrobial Resistance Genes and Virulence Factors in the Genomes of *Escherichia coli* ST69 Isolates from Preweaned Dairy Calves and Their Phylogenetic Relationship with Poultry and Human Clinical Strains. Microb Drug Resist 2023; 29: 249-55.
323. Xia X, Meng J, Zhao S, Bodeis-Jones S, Gaines S A, Ayers S L et al.: Identification and antimicrobial resistance of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* from retail meats. J Food Prot 2011; 74: 38-44.
324. Chuma T, Maeda T, Niwa H, Okamoto K. Acquisition of quinolone resistance and point mutation of the *gyrA* gene in isolated from broilers and in vitro-induced

resistant strains. J Vet Med Sci. 2004:66:155-60.
325. Salyers A A, Gupta A, and Wang Y. Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes. Trends Microbiol 2004. 12: 412-6.
326. Crémet L, Bourigault C, Lepelletier D, Guillouzouic A, Juvin M E, Reynaud A et al. Nosocomial outbreak of carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* highlighting the interspecies transferability of the blaOXA-48 gene in the gut flora. J Antimicrob Chemother 2012. 67: 1041-3.
327. Goren M G, Carmeli Y, Schwaber M J, Chmelnitsky I, Schechner V, and NavonVenezia S. Transfer of carbapenem-resistant plasmid from *Klebsiella pneumoniae* ST258 to *Escherichia coli* in patient. Emerg Infect Dis 2010. 16: 1014-7.
328. Karami N, Martner A, Enne V I, Swerkersson S, Adlerberth I, and Wold A E. Transfer of an ampicillin resistance gene between two *Escherichia coli* strains in the bowel microbiota of an infant treated with antibiotics. J Antimicrob Chemother 2007. 60: 1142-5.
329. Trobos M, Lester C H, Olsen J E, Frimodt-Moller N, and Hammerum A M. Natural transfer of sulphonamide and ampicillin resistance between *Escherichia coli* residing in the human intestine. J Antimicrob Chemother 2009. 63: 80-6.
330. Lambrecht E, Van Coillie E, Van Meervenne E, Boon N, Heyndrickx M, and Van de Wiele T. Commensal E. coli rapidly transfer antibiotic resistance genes to human intestinal microbiota in the Mucosal Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (M-SHIME). Int J Food Microbiol 2019. 311: 108357.
331. 農林水産省. 家畜の生産段階における飼養衛生管理の向上について（農場 HACCP 等）.
332. 河村成彦, 松岡隆介: 食品保健行政と HACCP システム. 公衆衛生研究 2001; 50(2): 75-8.
333. 厚生労働省. と畜場法施行規則及び食鳥処理の事業の規制及び食鳥検査に関する法律施行規則 の一部を改正する省令の公布等について（食安発 0512 第 3 号平成 26 年 5 月 12 日 厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知）.
334. 厚生労働省.食品衛生法の改正について
335. 厚生労働省. 生食用食肉（牛肉）の規格基準設定に関する Q&A について. 2011.
336. 厚生労働省. 牛の肝臓の基準に関する Q&A について. 2012.
337. 厚生労働省. 乳及び乳製品の成分規格に関する命令（昭和 26 年厚生省令第 52 号）.
338. 厚生労働省. 豚の肝臓の基準に関する Q&A について 2015.
339. 厚生労働省, 消費者庁. カンピロバクター食中毒対策の推進について（平成 29 年 3 月 31 日付け生食監発 0331 第 3 号厚生労働省医薬・生活衛生局生活衛生・食品安全部監視 安全課長, 消食表第 193 号消費者庁食品表示企画課長）.
340. 宮崎県. 生食用食鳥肉の衛生対策 2007.
341. 鹿児島県. 生食用食鳥肉等の安全確保について（通知）生食用食鳥肉の衛生基準

（平 成 12 年 2 月 14 日付け生衛第 719 号鹿児島県保健福祉部長）.
342. 厚生労働省. 食品中の食中毒菌汚染実態調査の結果（2006-2018）.
343. 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（平成 19 年度 食品安全確保総合調査） 2008.
344. 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（平成 20 年度 食品安全確保総合調査） 2009.
345. 土井りえ，小野晃，斎藤章暢，大塚佳代子，柴田穣，正木宏幸. 市販食肉における サルモネラ とリステリアの汚染状況.日本獣医公衆衛生学会誌. 2003; 56: 167-170.
346. Hiroi M, Kawamori F, Harada T, Sano Y, Miwa N, Sugiyama K et al.: Antibiotic resistance in bacterial pathogens from retail raw meats and food-producing animals in Japan. J Food Prot 2012; 75: 1774-82
347. 齊藤志保子，八柳潤，今野貴之. 秋田県における食中毒起因菌の侵淫実態と分離株の性状に関 する調査研究. 秋田県健康環境センター年報. 2006; 2:49-56.
348. 熱田純子，黒崎守人，高橋起男，川瀬遵. 島根県における食肉のカンピロバクターとサルモネ ラの汚染状況及びヒト由来株との関連性について. 島根県保健環境科学研究所報. 2009; 51: 52-56.
349. 森田幸雄，壁谷英則，石岡大成，阪脇廣美，長井章，鈴木宣夫，他. 家畜および市販挽き肉に おける Acrobacter，*Campylobacter*，*Salmonella* の分布状況. 日本獣医公衆衛生学会誌. 2004; 57: 393-397.
350. 下島優香子，井田美樹，西野由香里，石塚理恵，黒田寿美代，仲真晶子ら. 東京都内に流通す る牛内臓肉からの糞便系大腸菌群，ベロ毒素産生性大腸菌，*Campylobacter jejuni*/coli, *Salmonella* および Listeria monocytogenes 検出状況. 日本食品微生物学会雑誌 2015. 32: 209-14
351. Sasaki Y, Ohya K, Momose Y, Uema M, Ikeda T, Sasaki M et al.: Serovars and Antimicrobial Resistance of *Salmonella* in Food Workers and Livestock Products: Insights into Foodborne Transmission Pathways in Eastern Japan. Pathogens 2025; 14: 958.
352. 森田幸雄，古茂田恵美子，塩飽二郎，細見隆夫，板垣基樹，中田恵三，他. と畜場における牛お よび豚枝肉の衛生状況. 日本食品微生物学会雑誌. 2010; 27: 90-95.
353. 池田徹也，森本洋，玉手直人，清水俊一，熊田洋行，駒込理佳，他：食品の食中毒菌汚染実態 122 調査. 道衛研所報. 2007; 57: 73-75.
356. Sasaki Y, Haruna M, Murakami M, Hayashida M, Ito K, Noda M et al.: Prevalence of *Campylobacter* spp., spp., *Listeria monocytogenes*, and Hepatitis E Virus in Swine Livers Collected at an Abattoir. Jpn J Infect Dis 2013; 66: 161-64
357. 楠 くみ子，神 真知子，岩谷 美枝，石上 武，森本 敬子，斉藤 香彦，他: 東京都多摩地区の国産食鳥肉のサルモネラ汚染状況と分離株の血清型および薬剤耐性（1992～1999）. 日本食品微生物学会雑誌 2000; 17: 207-12
358. 加藤 玲，松下 秀，下島 優香子，石塚 理恵，貞升 健志，甲斐 明美: 国内産鶏肉から検出されたサルモネラ属菌の血清型と薬剤耐性 （1992～2012 年）. 感染症学雑

誌 2015; 89: 46-52
359. 樋脇 弘, 椿本 亮, 本田 己喜子, 栗原 淑子, 小田 隆弘, 長沼 正昭, 他: 生食用鶏肉類のサルモネラ汚染状況とその調理工程におけるサルモネラ防除法について. 日本食品微生物学会雑誌 1995; 12: 31-37
360. 石岡 大成, 藤田 雅弘, 塩野 雅孝, 井上 ますお, 塚原 寿夫, 楠 淳, 他: 食鳥処理場におけるサルモネラ分離株の血清型と薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 1997; 50: 285-89.
361. 鶏病研究会: 鶏肉のサルモネラ汚染. 鶏病研究会報 2012; 48: 173-84.
362. 北爪 晴恵, 松本 裕子, 石黒 裕紀子, 山田 三紀子, 武藤 哲典, 泉谷 秀昌: 市販鶏肉から分離された *Salmonella* Enteritidis の疫学解析. 日本食品微生物学会雑誌 2008; 25: 36-41.
363. 久高 潤, 近藤 海和, 嘉数 浩, 中村 正治, 平良 勝也, 糸数 清正, 他: 沖縄県における市販・食鳥処理場鶏肉のサルモネラ汚染状況と分離株の血清型および薬剤感受性. 沖縄県衛生環境研究所報 2006 65-70
364. 古田 宗宜, 小田 隆弘, 樋脇 弘, 財津 修一, 村上 光一, 馬場 愛, 他: 市販鶏肉類における *Campylobacter jejuni*/*coli*, *Salmonella* ならびに糞便系大腸菌群の汚染状況の関係. 日本食品微生物学会雑誌 2010; 27: 200-05
365. 村上 光一: 鶏肉とサルモネラ. 日本食品微生物学会雑誌 2017; 34: 181-88
366. 小野 一晃: 市販鶏肉のカンピロバクター及びサルモネラ汚染状況と分離株の薬剤感受性. 日本獣医師会雑誌 2014; 67: 442-48
367. 榊田 希, 佐藤 実佳, 貫洞 里美, 鹿島 かおり, 島田 慎一, 石井 里枝: 埼玉県内の市販食肉における食中毒細菌の汚染実態調査. 食品衛生学雑誌 2022; 63: 151-57
368. Sasaki Y, Kakizawa H, Baba Y, Ito T, Haremaki Y, Yonemichi M et al.: Antimicrobial Resistance in *Salmonella* Isolated from Food Workers and Chicken Products in Japan. Antibiotics (Basel) 2021; 10
369. 佐々木 貴正, 米満 研三, 百瀬 愛佳, 上間 匡: 成鶏肉のカンピロバクターおよびサルモネラ汚染状況と株性状. 食品衛生学雑誌 2023; 64: 117-22
370. 李 榕真, 田内 春香, 安達 悠太, 永田 栞, 渡邉 哲史, 大石 和樹, 他: 市販鶏肉のカンピロバクター・サルモネラ汚染と衛生指標菌数との関連性. 日本食品微生物学会雑誌 2024; 41: 103-12
371. 宮根和弘. 2010 ～ 2018 年に北海道十勝管内で分離された牛由来病原細菌の薬剤耐性調査. The Journal of Farm Animal in Infectious Disease 2021;Vol.10 No.4
372. 古茂田 恵美子, 森田 幸雄, 田村 真理, 山本 茂貴, 野田 雅博, 小澤 邦壽, 他: 市販鶏ひき肉中の Arcobacter, *Campylobacter*, *Salmonella* 汚染状況 . 日本家政学会誌 2011; 62: 721-25
373. 杉山 芳宏, 霜山 瑞希, 橋本 ことね, 結城 汐理, 浅野 友美, 関根 優香, 他: 仙台市および名取市で市販される鳥ひき肉からのサルモネラの検出報告. 尚絅学院大学紀要 2019; 78: 19-23
374. 仲西 寿男: 食品の安全性に関する最近の話題 サルモネラ, 特に Enteritidis 感染症の現状とその対策. 食品衛生学雑誌 1993; 34: 318-22

375. 砂川 紘之, 池田 徹也, 久保 亜希子, 武士 甲一, 辻 孝治, 山根 祐治, 他: 北海道内における市販鶏卵のサルモネラ汚染および *Salmonella* Enteritidis 抗体保有状況について. 日本食品微生物学会雑誌 2002; 19: 7-15
376. Lapuz R, Tani H, Sasai K, Shirota K, Katoh H, and Baba E: The role of roof rats (Rattus rattus) in the spread of Enteritidis and *S.* Infantis contamination in layer farms in eastern Japan. Epidemiol Infect 2008; 136: 1235-43
377. Sasaki Y, Tsujiyama Y, Asai T, Noda Y, Katayama S, and Yamada Y: prevalence in commercial raw shell eggs in Japan: a survey. Epidemiol Infect 2011; 139: 1060-4
378. Esaki H, Shimura K, Yamazaki Y, Eguchi M, and Nakamura M: National surveillance of Enteritidis in commercial eggs in Japan. Epidemiol Infect 2013; 141: 941-3
379. 農林水産省. 市販鶏卵のサルモネラ汚染状況調査 https://www.maff.go.jp/j/syouan/seisaku/kekka/keiran/keiran_sal_06.html
380. 松本 裕子, 泉谷 秀昌, 山田 三紀子, 小川 敦子, 高橋 一樹, 小泉 充正, 他: 横浜市内の小売店より収去した国産鶏肉から分離された *Salmonella enterica* subsp. *enterica* Serovar Infantis における薬剤感受性の状況および基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ(ESBL)産生菌の検出状況について. 日本食品微生物学会雑誌 2010; 27: 27-33
381. 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（平成 27 年度 食品安全確保総合調査） 2016.
382. 宮尾 陽子, 吉原 雅子, 鈴木 輝康, 白石 義明, 尾崎 正美, 木下 正彦, 他: 牛の糞便と枝肉および食肉市場の施設環境におけるベロ毒素産生性大腸菌の調査. 日本獣医師会雑誌 1994; 47: 288-92
383. 神田 隆, 佐々 裕一郎, 木村 仁巳, 仁科 徳啓: と畜場の牛枝肉からのベロ毒素産生性大腸菌分離. 日本獣医師会雑誌 1997; 50: 663-66
384. 食品安全委員会. 牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価（第 3 版） 2022
385. 浅井 良夫, 村瀬 敏之, 大澤 朗, 沖津 忠行, 鈴木 理恵子, 佐多 辰, 他: 免疫磁気分離（IMS）法による腸管出血性大腸菌 O157 の検出. 感染症学雑誌 1997; 71: 46-55
386. 久島 昌平, 高橋 壮一郎, 松阪 龍雄, 福永 英三, 野沢 雄一郎, 池谷 修, 他: と畜場における志賀毒素産生性大腸菌の分離. 日本獣医師会雑誌 1999; 52: 198-202
387. 桜庭 秀人, 佐藤 東, 吉田 繁成, 漆畑 英雄, 阿部 幸一, 竹内 重正: と畜牛からの志賀毒素産生性大腸菌分離. 日本獣医師会雑誌 1999; 52: 445-49.
388. 成松 浩志, 小林 貴廣, 世古 庄太, 三上 賢一, 大隈 滋, 後藤 祐司, 他: 枝肉ふき取り検査における VTEC・サルモネラ迅速同時スクリーニング法の検討. 日本食品微生物学会雑誌 2001; 18: 21-25
389. Ikeuchi S, Hirose S, Shimada K, Koyama A, Ishida S, Katayama N et al.: Isolation of Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* from the Surfaces of Beef Carcasses in Slaughterhouses in Japan. J Food Prot 2024; 87: 100263
390. 吉田 紀美, 青木 紀子, 田中 博: 家畜及び食肉等における腸管出血性大腸菌の血清

型別分布状況に関する調査研究. 愛媛県立衛生環境研究所年報 2006: 6-9
391. 鈴木 穂高, 山本 茂貴: 日本とヨーロッパ各国の食品の食中毒菌汚染実態の比較：「食品の食中毒菌汚染実態調査」の結果の有効活用. 医薬食衛研所報 2011: 118-28
392. 松下 秀, 神 眞知子, 磯貝 スエ子, 森本 敬子, 森田 耕司: 食品由来大腸菌におけるフルオロキノロン系薬剤耐性菌および基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ産生菌の動向. モダンメディア 2008; 54: 202-09
393. 西野 由香里, 下島 優香子, 森田 加奈, 井田 美樹, 福井 理恵, 黒田 寿美代, 他: 東京都で流通する食肉から分離された大腸菌の薬剤耐性. 食品衛生学雑誌 2019; 60: 45-51
394. Enokimoto M, Kubo M, Bozono Y, Mieno Y, and Misawa N: Enumeration and identification of *Campylobacter* species in the liver and bile of slaughtered cattle. Int J Food Microbiol 2007; 118: 259-63
395. Matsumoto N, Taniwaki T, Kinuta M, and Murase T: Isolation of and coliform bacilli from bile and liver obtained from slaughter cattle in Western Japan. J Food Prot 2008; 71: 1228-31
396. 佐々木 貴正, 岩田 剛敏, 上間 匡, 朝倉 宏: 牛胆嚢内胆汁のカンピロバクター汚染状況と分離株の性状. 食品衛生学雑誌 2020; 61: 126-31
397. 藤代敏行, 中村恵子, 池田嘉子, 石北隆一, 馬場純一. 福岡市における食中毒事例及び収去検査からの *Campylobacter* 検出状況. 福岡市保環研報. 2000;25:105-106.
398. Saito S, Yatsuyanagi J, Harata S, Ito Y, Shinagawa K, Suzuki N et al.: isolated from retail poultry meat, bovine feces and bile, and human diarrheal samples in Japan: comparison of serotypes and genotypes. FEMS Immunol Med Microbiol 2005; 45: 311-9
399. 内田 順子, 久保 由美子, 砂原 千寿子, 三木 一男: 糞便, 鶏肉におけるの検出状況および血清型別と薬剤耐性. 香川県環境保健研究センター所報 2008: 126-29
400. 松田 正法, 徳島 智子, 重村 久美子, 樋脇 弘, 古田 宗宜, 小田 隆弘: 下痢症患者や鶏肉類から分離されたのギランバレー症候群(GBS)関連遺伝子保有状況と薬剤耐性. 日本食品微生物学会雑誌 2013; 30: 39-42
401. 重村 久美子, 松田 正法, 麻生嶋 七美, 徳島 智子, 吉田 英弘, 本田 己喜子, 他: 市販生食用鶏肉のカンピロバクター, サルモネラ, リステリア・モノサイトゲネスおよびアルコバクター汚染と推定大腸菌数の検討. 日本食品微生物学会雑誌 2014; 31: 171-75
402. 小林 清美, 落合 由嗣, 新井 敏郎, 植田 富貴子: 市販鶏肉の *Campylobacter* 属菌と Listeria 属菌による汚染. 日本獣医師会雑誌 2021; 74: 321-26
403. Asakura H, Yamamoto S, Yamada K, Kawase J, Nakamura H, Abe K I et al.: Quantitative detection and genetic characterization of thermotolerant *Campylobacter* spp. in fresh chicken meats at retail in Japan. Front Microbiol 2022; 13: 1014212
404. Sato M and Sashihara N: Occurrence of *Campylobacter* in commercially broken liquid egg in Japan. J Food Prot 2010; 73: 412-7
405. 柿本 將平, 福山 正文, 古畑 勝則, 大仲 賢二, 吉浪 誠, 谷川 力, 他: ヒト下痢便および鶏肉, 鶏糞便から分離した *Campylobacter jejuni* 株の薬剤感受性試験およびキノロン耐性株に対する遺伝子変異に関する検討. 感染症学雑誌 2007; 81: 363-69
406. 大石 明, 村上 光一, 江藤 良樹, 世良 暢之, 堀川 和美: 食肉およびヒトの便から分離した *Campylobacter jejuni*/*coli* の 薬剤感受性試験並びに耐性遺伝子変異の検討.

感染症学雑誌 2015; 89: 244-53
407. 山本 倫也, 溝手 朝子: 山口県の食鳥処理場における鶏肉類の Arcobacter 属菌および *Campylobacter* 属菌による汚染状況ならびに分離菌の薬剤感受性. 日本食品微生物学会雑誌 2020; 37: 143-52
408. Kehrenberg C, Hopkins K L, Threlfall E J, and Schwarz S: Complete nucleotide sequence of a small qnrS1-carrying plasmid from *Salmonella enterica* subsp. *enterica* Typhimurium DT193. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 903-5
409. Hopkins K L, Wootton L, Day M R, and Threlfall E J: Plasmid-mediated quinolone resistance determinant qnrS1 found in *Salmonella enterica* strains isolated in the UK. J Antimicrob Chemother 2007; 59: 1071-5
410. Kim J H, Cho J K, and Kim K S: Prevalence and characterization of plasmid-mediated quinolone resistance genes in *Salmonella* isolated from poultry in Korea. Avian Pathol 2013; 42: 221-9
411. Jones-Dias D, Manageiro V, Francisco A P, Martins A P, Domingues G, Louro D et al.: Assessing the molecular basis of transferable quinolone resistance in *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. from food-producing animals and food products. Vet Microbiol 2013; 167: 523-31
412. Chen Y, Liu L, Guo Y, Chu J, Wang B, Sui Y et al.: Distribution and genetic characterization of fluoroquinolone resistance gene qnr among *Salmonella* strains from chicken in China. Microbiol Spectr 2024; 12: e0300023
413. Li L, Liao X, Yang Y, Sun J, Li L, Liu B et al.: Spread of oqxAB in *Salmonella enterica* serotype Typhimurium predominantly by IncHI2 plasmids. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 2263-8
414. Li L, Liao X P, Liu Z Z, Huang T, Li X, Sun J et al.: Co-spread of oqxAB and blaCTX-M-9G in non-Typhi *Salmonella enterica* isolates mediated by ST2-IncHI2 plasmids. Int J Antimicrob Agents 2014; 44: 263-8
415. Wong M H, Chan E W, Xie L, Li R, and Chen S: IncHI2 Plasmids Are the Key Vectors Responsible for oqxAB Transmission among *Salmonella* Species. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 6911-15
416. Shi H, Zhou X, Zou W, Wang Y, Lei C, Xiang R et al.: Co-occurrence of biofilm formation and quinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype typhimurium carrying an IncHI2-type oqxAB-positive plasmid. Microb Pathog 2018; 123: 68-73
417. Chen K, Dong N, Chan E W, and Chen S: Transmission of ciprofloxacin resistance in *Salmonella* mediated by a novel type of conjugative helper plasmids. Emerg Microbes Infect 2019; 8: 857-65
418. Yang C, Chen K, Chan E W, Yao W, and Chen S: Transmission of Chromosomal MDR DNA Fragment Encoding Ciprofloxacin Resistance by a Conjugative Helper Plasmid in *Salmonella*. Front Microbiol 2020; 11: 556227
419. Chen K, Yang C, Dong N, Xie M, Ye L, Chan E W C et al.: Evolution of Ciprofloxacin Resistance-Encoding Genetic Elements in *Salmonella*. mSystems 2020; 5
420. Tyson G H, Tate H P, Zhao S, Li C, Dessai U, Simmons M et al.: Identification of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance in *Salmonella* Isolated from Swine Ceca and Retail Pork Chops in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61

421. Elnekave E, Hong S L, Lim S, Hayer S S, Boxrud D, Taylor A J et al.: Circulation of Plasmids Harboring Resistance Genes to Quinolones and/or Extended-Spectrum Cephalosporins in Multiple *Salmonella enterica* Serotypes from Swine in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2019; 63
422. Karczmarczyk M, Martins M, McCusker M, Mattar S, Amaral L, Leonard N et al.: Characterization of antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* food and animal isolates from Colombia: identification of a qnrB19-mediated quinolone resistance marker in two novel serovars. FEMS Microbiol Lett 2010; 313: 10-9
423. Pallecchi L, Riccobono E, Sennati S, Mantella A, Bartalesi F, Trigoso C et al.: Characterization of small ColE-like plasmids mediating widespread dissemination of the qnrB19 gene in commensal enterobacteria. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54: 678-82
424. Pallecchi L, Riccobono E, Mantella A, Fernandez C, Bartalesi F, Rodriguez H et al.: Small qnrB-harbouring ColE-like plasmids widespread in commensal enterobacteria from a remote Amazonas population not exposed to antibiotics. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 1176-8
425. Tran T, Andres P, Petroni A, Soler-Bistué A, Albornoz E, Zorreguieta A et al.: Small plasmids harboring qnrB19: a model for plasmid evolution mediated by site-specific recombination at oriT and Xer sites. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 1821-7
426. Fiegen U, Klein G, de Jong A, and Kehrenberg C: Detection of a Novel qnrB19-Carrying Plasmid Variant Mediating Decreased Fluoroquinolone Susceptibility in *Salmonella enterica* Serovar Hadar. Microb Drug Resist 2017; 23: 280-84
427. Soares F B, Camargo C H, Cunha M P V, de Almeida E A, Bertani A M J, Carvalho E et al.: Co-occurrence of qnrE1 and blaCTX-M-8 in IncM1 transferable plasmids contributing to MDR in different *Salmonella* serotypes. J Antimicrob Chemother 2019; 74: 1155-56
428. Moreno-Switt A I, Pezoa D, Sepúlveda V, González I, Rivera D, Retamal P et al.: Transduction as a Potential Dissemination Mechanism of a Clonal qnrB19-Carrying Plasmid Isolated From *Salmonella* of Multiple Serotypes and Isolation Sources. Front Microbiol 2019; 10: 2503
429. Gómez-Gómez C, Blanco-Picazo P, Brown-Jaque M, Quirós P, Rodríguez-Rubio L, Cerdà-Cuellar M et al.: Infectious phage particles packaging antibiotic resistance genes found in meat products and chicken feces. Sci Rep 2019; 9: 13281
430. Chen Y, Sun J, Liao X P, Shao Y, Li L, Fang L X et al.: Impact of enrofloxacin and florfenicol therapy on the spread of OqxAB gene and intestinal microbiota in chickens. Vet Microbiol 2016; 192: 1-9
431. Ma J, Zeng Z, Chen Z, Xu X, Wang X, Deng Y et al.: High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants qnr, aac(6')-Ib-cr, and qepA among ceftiofur-resistant Enterobacteriaceae isolates from companion and food-producing animals. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 519-24
432. Hordijk J, Bosman A B, van Essen-Zandbergen A, Veldman K, Dierikx C, Wagenaar J A et al.: qnrB19 gene bracketed by IS26 on a 40-kilobase IncR plasmid from an *Escherichia coli* isolate from a veal calf. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55: 453-4
433. Chen X, Zhang W, Pan W, Yin J, Pan Z, Gao S et al.: Prevalence of qnr, aac(6')-Ib-cr, qepA, and oqxAB in *Escherichia coli* isolates from humans, animals, and the environment. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 3423-7

434. Huang S Y, Zhu X Q, Wang Y, Liu H B, Dai L, He J K et al.: Co-carriage of qnrS1, floR, and bla(CTX-M-14) on a multidrug-resistant plasmid in isolated from pigs. Foodborne Pathog Dis 2012; 9: 896-901
435. Jones-Dias D, Manageiro V, Graça R, Sampaio D A, Albuquerque T, Themudo P et al.: QnrS1- and Aac(6')-Ib-cr-Producing among Isolates from Animals of Different Sources: Susceptibility and Genomic Characterization. Front Microbiol 2016; 7: 671
436. Cunha M P, Lincopan N, Cerdeira L, Esposito F, Dropa M, Franco L S et al.: Coexistence of CTX-M-2, CTX-M-55, CMY-2, FosA3, and QnrB19 in Extraintestinal Pathogenic from Poultry in Brazil. Antimicrob Agents Chemother 2017; 61
437. Niero G, Bortolaia V, Vanni M, Intorre L, Guardabassi L, and Piccirillo A: High diversity of genes and plasmids encoding resistance to third-generation cephalosporins and quinolones in clinical from commercial poultry flocks in Italy. Vet Microbiol 2018; 216: 93-98
438. Poirel L, Madec J Y, Lupo A, Schink A K, Kieffer N, Nordmann P et al.: Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli*. Microbiol Spectr 2018; 6
439. Slettemeås J S, Sunde M, Ulstad C R, Norström M, Wester A L, and Urdahl A M: Occurrence and characterization of quinolone resistant from Norwegian turkey meat and complete sequence of an *IncX1* plasmid encoding qnrS1. PLoS One 2019; 14: e0212936
440. Juraschek K, Käsbohrer A, Malorny B, Schwarz S, Meemken D, and Hammerl J A: Dissection of Highly Prevalent qnrS1-Carrying IncX Plasmid Types in Commensal from German Food and Livestock. Antibiotics (Basel) 2021; 10
441. Juraschek K, Malekzadah J, Malorny B, Käsbohrer A, Schwarz S, Meemken D et al.: Characterization of *qnrB*-carrying plasmids from ESBL- and non-ESBL-producing . BMC Genomics 2022; 23: 365
442. Sørensen A H, Hansen L H, Johannesen E, and Sørensen S J: Conjugative plasmid conferring resistance to olaquindox. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 798-9
443. Hansen L H, Johannesen E, Burmølle M, Sørensen A H, and Sørensen S J: Plasmid-encoded multidrug efflux pump conferring resistance to olaquindox in . Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 3332-7
444. Norman A, Hansen L H, She Q, and Sørensen S J: Nucleotide sequence of pOLA52: a conjugative IncX1 plasmid from which enables biofilm formation and multidrug efflux. Plasmid 2008; 60: 59-74
445. Liu B T, Yang Q E, Li L, Sun J, Liao X P, Fang L X et al.: Dissemination and characterization of plasmids carrying *oqxAB-bla* $_{CTX-M}$ genes in isolates from food-producing animals. PLoS One 2013; 8: e73947
446. Le Devendec L, Bouder A, Dheilly A, Hellard G, and Kempf I: Persistence and spread of *qnr*, extended-spectrum beta-lactamase, and *ampC* resistance genes in the digestive tract of chickens. Microb Drug Resist 2011; 17: 129-34
447. Dheilly A, Le Devendec L, Mourand G, Bouder A, Jouy E, and Kempf I: Resistance gene transfer during treatments for experimental avian colibacillosis. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 189-96
448. Zhao Y, Cao Z, Cui L, Hu T, Guo K, Zhang F et al.: Enrofloxacin Promotes Plasmid-Mediated Conjugation Transfer of Fluoroquinolone-Resistance Gene

qnrS. Front Microbiol 2021; 12: 773664
449. Shun-Mei E, Zeng J M, Yuan H, Lu Y, Cai R X, and Chen C: Sub-inhibitory concentrations of fluoroquinolones increase conjugation frequency. Microb Pathog 2018; 114: 57-62
450. Machuca J, Briales A, Labrador G, Díaz-de-Alba P, López-Rojas R, Docobo-Pérez F et al.: Interplay between plasmid-mediated and chromosomal-mediated fluoroquinolone resistance and bacterial fitness in . J Antimicrob Chemother 2014; 69: 3203-15
451. Michon A, Allou N, Chau F, Podglajen I, Fantin B, and Cambau E: Plasmidic qnrA3 enhances fitness in absence of antibiotic exposure. PLoS One 2011; 6: e24552
452. Wang J, Guo Z W, Zhi C P, Yang T, Zhao J J, Chen X J et al.: Impact of plasmid-borne oqxAB on the development of fluoroquinolone resistance and bacterial fitness in . J Antimicrob Chemother 2017; 72: 1293-302
453. Luangtongkum T, Jeon B, Han J, Plummer P, Logue C M, and Zhang Q: Antibiotic resistance in *Campylobacter*: emergence, transmission and persistence. Future Microbiol 2009; 4: 189-200
454. Whelan MVX, Ardill L, Koide K, Nakajima C, Suzuki Y, Simpson JC, Cróinín TO: Acquisition of fluoroquinolone resistance leads to increased biofilm formation and pathogenicity in . Scientific Reports 2019; 9:18216 https://doi.org/10.1038/s41598-019-54620
455. 松崎 静枝、片山 淳、川口 信行、田中 一成、林 洋子. ヒトにおける *Campylobacter jejuni/coli* 保菌状況について. 感染症学雑誌.1983; 57(1),1-6.
456. Kering K, Njaanake K, Wairimu C, Mureithi M, Kebenei C, Odityo G, Mugo M, Kavai SM, Mbae C, Weber K, Pietsch M, Pilz T, Drechsel O, Thürmer A, Semmler T, Fuchs S, Simon S, Flieger A, Wieler LH, Kariuki S: Shedding of nontyphoidal by asymptomatic convalescing children under 5 years as a risk factor for invasive disease in Mukuru informal settlement in Nairobi, Kenya. J Clin Microbiol. 2024;62(11):doi:10.1128/jcm.00750-24
457. Rohringer A, Veneti L, Stüken A, van Boetzelaer E, Lund HM, Nordeng Z, Donald E, Naseer U: Risk factors associated with long-term shedding infections of nontyphoidal in humans. European Journal of Clinical MiHcrobiology & Infectious Diseases 2025 44; 2047–2057.
458. Crawforda RW, Rosales-Reyesb R, Ramírez-Aguilar M de la L, Alpuche C, Sandala JL, Eichar BW, Kuo JG, Hahn MM, Basak AK, Huggins WM, Woolard K, Melander C, Gunn JS:Gallstones play a significant role in spp. gallbladder colonization and carriage. Proc Natl Acad Sci USA 2010 107; 4353–4358
459. Indikova I, Humphrey S, Hilbert F : Survival with a Helping Hand: *Campylobacter* and Microbiota. Front Microbiol. 2015;6:1266. doi:10.3389/fmicb.2015.01266.
460. 馬場 洋一, 柿澤 広美, 津藤 通孝, 岡元 満, 安藤 桂子, 伊藤 武. 2017 年から 2019 年に食品取り扱い従事者糞便から検出されたサルモネラ属菌の血清型と薬剤耐性の検討. 日本食品微生物学会雑誌 Jpn. J. Food Microbiol. 2022; 39(3), 99–107.
461. Iovine NM: Resistance mechanisms in . Virulence 2013; 4:230–240
462. 阿部和男. 食材及び調理方法から解析したサルモネラ食中毒の発生要因の研究. 宮城県保健環境センター年報. 2005; 23: 35-39.
463. Y. SASAKI, A. IKEDA, K. ISH IKAWA, M. MURAKAM I, M. KUSUKAWA, T. ASA I et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Salmonella* in

Japanese broiler flocks. Epidemiol. Infect. 2012; 140, 2074–2081. doi:10.1017/S0950268812000039
464. Xiuhua Kuang, Haihong Hao1, Menghong Dai, Yulian Wang, Ijaz Ahmad, Zhenli Liu et al. Serotypes and antimicrobial susceptibility of *Salmonella* spp. isolated from farm animals in China. Frontiers in Microbiology 2015;6: 00602. doi: 10.3389/fmicb.2015.00602
465. Dejun Liu, Weiwen Liu, Xing Li, Hong Yao, Zhangqi Shen et al. Presence and Antimicrobial Susceptibility of RE-cmeABC-Positive *Campylobacter* Isolated from Food-Producing Animals, 2014–2016. Engineering 2020;34-39.
466. Suguru Yamasaki, Ryosuke Nakashima, Keisuke Sakurai, Sylvie Baucheron, Etienne Giraud, Benoît Doublet et al. Crystal structure of the multidrug resistance regulator RamR complexed with bile acids. Scientificreports 2019; 10.1038/s41598-018-36025-8
467. Masahiro Kusumoto, Yukino Tamamura-Andoh, Yuna Hikoda-Kogiku, Asami Magome , Erina Okuhama, Keisuke Sato. et al. Nationwide analysis of antimicrobial resistance in pathogenic *Escherichia coli* strains isolated from diseased swine over 29 years in Japan.Frontiers in Microbiology 2023;14:1107566.
468. Jun Li, Haihong Hao, Abdul Sajid, Heying Zhang and Zonghui Yuan. Fluoroquinolone Resistance in *Salmonella:* Mechanisms, Fitness, and Virulence. IntechOpen.2018; http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.74699.
469. 食品安全委員会. 食品健康影響評価のためのリスクプロファイル～鶏肉におけるサルモネラ属菌～（改訂版）2012.
470. Pallavi Bhardwaja, Gurpreet Kaurc, S. Rampalb. Impact of marbofloxacin dministration on the emergence of marbofloxacin-resistant *E. coli* in faecal flora of goats and elucidation of molecular basis of resistance. Journal of Global Antimicrobial Resistance 2020;21:116-123.
471. ETIENNE GIRAUD, ANNE BRISABOIS, JEAN-LOUIS MARTEL, AND ELISABETH CHASLUS-DANCLA. Comparative Studies of Mutations in Animal Isolates and Experimental In Vitro- and In Vivo-Selected Mutants of *Salmonella* spp. Suggest a Counterselection of Highly Fluoroquinolone-Resistant Strains in the Field. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 1999; 43:2131-2137.
472. JOHANNA BJO¨RKMAN, DIARMAID HUGHES, AND DAN I. ANDERSSON. Virulence of antibiotic-resistant *Salmonella* typhimurium. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998; 95:3949–3953.
473. Etienne Giraud,† Axel Cloeckaert, Sylvie Baucheron, Christian Mouline and Elisabeth Chaslus-Dancla. Fitness cost of fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. Journal of Medical Microbiology 2003; 52: 697–703
474. Linda L. Marcusson, Niels Frimodt-Møller, Diarmaid Hughes. Interplay in the Selection of Fluoroquinolone Resistance and Bacterial Fitness475. PLoS Pathogens 2009;5:e1000541
475. Rui F. Silva, Sı´lvia C. M. Mendonca., Luı´s M. Carvalho, Ana M. Reis, Isabel Gordo, Sandra et al. Pervasive Sign Epistasis between Conjugative Plasmids and Drug-Resistance Chromosomal Mutations. PLoS Genetics 2011; 7: e10002181.
476. Sandra Trindade, Ana Sousa, Karina Bivar Xavier, Francisco Dionisio, Miguel Godinho Ferreira, Isabel Gordo. Positive Epistasis Drives the Acquisition of

Multidrug Resistance. PLoS Genetics 2009; 5: e1000578.
477. Ramith R. Nair, Dan I. Andersson, Omar M. Warsi. Antibiotic resistance begets more resistance: chromosomal resistance mutations mitigate fitness costs conferred by multiresistant clinical plasmid. Microbiology Spectrum 2024; 12: 04206-23.
478. Naidan Luo, Sonia Pereira, Orhan Sahin, Jun Lin, Shouxiong Huang, Linda Michel, and Qijing Zhang. Enhanced in vivo fitness of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter jejuni* in the absence of antibiotic selection pressure. PNAS 2005; 102: 541-546.
479. Salman Zeitouni and Isabelle Kempf. Fitness Cost of Fluoroquinolone Resistance in *Campylobacter coli* and *Campylobacter jejuni*. MICROBIAL DRUG RESISTANCE. 2011; 17: 2.
DOI: 10.1089/mdr.2010.0139
480. 松下秀，小西典子，有松真保，甲斐明美，山田澄夫，諸角聖，森田耕司，金森政人，工藤泰雄. 散発事例由来サルモネラにおけるナリジクス酸耐性株の出現状況. 感染症誌 74:345～352,2000
481. 相川勝弘，村上裕之，猪俣恭子，丸山務，藤澤倫彦，高橋孝則，他. 卵の保存及び調理と関連 する条件が *Salmonella* Enteritidis の増殖、侵入及び生残に与える影響. 食品衛生学雑誌. 2002; 43: 178-184.
482.厚生労働省. 食中毒統計資料. 過去の食中毒発生状況. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/shokuhin/syokuchu/04.html
483. 厚生労働省. 人口動態統計.死因. https://www.estat.go.jp/stat 1 search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450011&tstat=000001028897&cycle =7&tclass1=000001053058&tclass2=000001053061&tclass3=000001053073&tclass 4=000001053082&tclass5val=0
484. 食品安全委員会. 微生物・ウイルス評価書. 生食用食肉（牛肉）における腸管出血性大腸菌及びサルモネラ属菌. 2011 年 8 月.
485. 国立感染症研究所. 腸管出血性大腸菌感染症 2024 年 3 月現在. 病原微生物検出情報 2024; 45(5): 1-4.
486. 国立感染症研究所.病原体検出マニュアル（腸管出血性大腸菌（EHEC）検査・診断マニュアル）. 2025 年 6 月改定.
487. 寺嶋 淳. 感染症の話 腸管出血性大腸菌感染症. 感染症週報 2002;4(6):8-10
488. 厚生労働省. 一次、二次医療機関のための腸管出血性大腸菌(O157 等)感染症治療の手引き（改訂版）. 1997. https://www.mhlw.go.jp/www1/houdou/0908/h0821-1.html
489. 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金 食品の安心・安全確保推進研究事業『細菌性食中毒の予防に関する研究』（主任研究者 高鳥浩介）：分担研究「生食用 の食肉およ び野菜・香辛料における腸管出血性大腸菌およびサルモネラ食中毒の 予防に関する研 究」分担研究者 高鳥 浩介, 2006.
490. Russo T A and Johnson J R. Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. J Infect Dis 2000; 181: 1753-4.

491. Dale A P and Woodford N. Extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC): Disease, carriage and clones. J Infect 2015; 71: 615-26.
492. Johnson J R, Porter S B, Johnston B, Thuras P, Clock S, Crupain M et al. Extraintestinal Pathogenic and Antimicrobial-Resistant *Escherichia coli*, Including Sequence Type 131 (ST131), from Retail Chicken Breasts in the United States in 2013. Appl Environ Microbiol 2017; 83: e02956-16.
493. La Combe B, Clermont O, Messika J, Eveillard M, Kouatchet A, Lasocki S et 103 al. Pneumonia-Specific *Escherichia coli* with Distinct Phylogenetic and Virulence Profiles, France, 2012-2014. Emerg Infect Dis 2019; 25: 710-18.
494. Johnson J R. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. Clin Microbiol Rev 1991; 4: 80-128.
495. 大西健児, 相野田祐介, 今村顕史, 岩渕千太郎, 奥田真珠美, 中野貴司. 感染症治療ガイドライン 2015－腸管感染症－. 日本化学療法学会雑誌 2016; 64: 31-65.
496. Ishikawa K, Matsumoto T, Yasuda M, Uehara S, Muratani T, Yagisawa M et al. The nationwide study of bacterial pathogens associated with urinary tract infections conducted by the Japanese Society of Chemotherapy. J Infect Chemother 2011; 17: 126-38.
497. 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス (JANIS) 公開情報 検査部門. http://www.nih-janis.jp/report/kensa.html (accessed 2026_1_23).
498. MSD マニュアル家庭版.尿路感染症（UTI）の概要. https://www.msdmanuals.com/ja-jp/home/05-%E8%85%8E%E8%87%93%E3%81%A8%E5%B0%BF%E8%B7%AF%E3%81%AE%E7%97%85%E6%B0%97/%E5%B0%BF%E8%B7%AF%E6%84%9F%E6%9F%93%E7%97%87-uti/%E5%B0%BF%E8%B7%AF%E6%84%9F%E6%9F%93%E7%97%87-uti-%E3%81%AE%E6%A6%82%E8%A6%81?ruleredirectid=464
499. 藤田拓司, 小松方, 岡田潤平, 加藤貴代子. ナリジクス酸耐性および基質拡張型β-lactamase 産生 *Salmonella* の分離状況に関する調査成績. 感染症誌 85：355～359, 2011
500. Shmuel Benenson, David Raveh, Yechiel Schlesinger, Bernard Rudensky, Irit Hadas-Halpern, Amos M Yinnon. The risk of vascular infection in adult patients with nontyphi *Salmonella* bacteremia. The American Journal of Medicine 2001; 110: 60-63.
501. Pitout, J. D., DeVinney, R. *Escherichia coli* ST131: a multidrug-resistant clone primed for global domination. F1000Res 2017; 6: 195.
502. Matsumura Y, Pitout J D, Gomi R, Matsuda T, Noguchi T, Yamamoto M et al. Global *Escherichia coli* Sequence Type 131 Clade with blaCTX-M-27 Gene. Emerg Infect Dis 2016; 22: 1900-07.
503. Matsumura Y, Noguchi T, Tanaka M, Kanahashi T, Yamamoto M, Nagao M et al.: Population structure of Japanese extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* and its relationship with antimicrobial resistance. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 1040- 49.
504. 厚生労働省. カンピロバクター食中毒予防について（Q＆A）. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/shokuhin/syokuchu/*Campylobacter*qa.html
505. 148. 食品安全委員会. 微生物・ウイルス評価書. 鶏肉中のカンピロバクター・ジェジュニ／コリ. 2009 年 6 月.

506. Black RE, Levine MM, Clements ML, Hughes TP, Blaser MJ. Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans. The Journal of Infectious Diseaes. 1988;157:472-479.
507. Robinson DA. Infective dose of *Campylobacter jejuni* in milk. British Medical Journal. 1981;282:1584.
508. Teunis P F M, Bonačić Marinović A, Tribble D R, Porter C K, and Swart A. Acute illness from *Campylobacter jejuni* may require high doses while infection occurs at low doses. Epidemics 2018. 24: 1-20.
509. Kayo Osawa, Katsumi Shigemura, Rika Shimizu, Ayaka Kato, Mayuha Kimura,Yuki Katayama, Yuma Okuya, Shunichiro Yutaka, Akiko Nishimoto, Akane Kishi,Miki Fujiwara, Hiroyuki Yoshida, Yoshio Iijima, Masato Fujisawa, Toshiro Shirakawa. Antimicrobial Resistance in *Salmonella* Strains Clinically Isolated in Hyogo, Japan (2009–2012). Jpn. J. Infect. Dis., 67, 54-57, 2014
510.食品安全委員会.薬剤耐性菌評価書.ホスホマイシンナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（動物用ホスミシンＳ（静注用））.2025.
511.-Yoshimasa SASAKI, Tetsuya IKEDA, Kenzo YONEMITSU,Makoto KURODA, Miho OGAWA, Ryuji SAKATA, Masashi UEMA,Yoshika MOMOSE, Kenji OHYA, Maiko WATANABE, Yukiko HARA-KUDO,Masashi OKAMURA, Tetsuo ASAI. Antimicrobial resistance profiles of *Campylobacter jejuni* and *Salmonella* spp. isolated from enteritis patients in Japan. J. Vet. Med. Sci.85(4): 463–470, 2023512.
512. 増田高志，有田世乃，川森文彦，三輪憲永，川村朝子，寺井克哉，秋山眞人，仁科徳啓. 静岡県におけるヒト由来志賀毒素産生性大腸菌の血清型,志賀毒素型,薬剤感受性および O157 のファージ型(1987～2002 年).日食微誌, 21(1), 44-51, 2004
513. 三輪良雄，松本昌門，平松礼司，山崎貢，齋藤寛史，齋藤眞，鈴木康元，宮崎豊. 腸管出血性大腸菌 O157 の薬剤感受性及び薬剤耐性とプラスミドの関連について．感染症誌 76:285～290,2002
514. Midori Hiroi, Naomi Takahashi, Tetsuya Harada, Fumihiko Kawamori, Natsuko Iida,Takashi Kanda, Kanji Sugiyama, Norio Ohashi, Yukiko Hara-Kudo, Takashi Masuda. Serotype, Shiga Toxin (Stx) Type, and Antimicrobial Resistance of Stx-Producing *Escherichia coli* Isolated from Humans in Shizuoka Prefecture, Japan (2003–2007) Jpn. J. Infect. Dis., 65, 198-202, 2012515.
515. Nozomi Aoike, Tomoo Saga, Ryuji Sakata, Ayumi Yoshizumi, Soichiro Kimura, Morihiro Iwata, Sadako Yoshizawa,Yasuyuki Sugasawa, Yoshikazu Ishii, Keizo Yamaguchi, Kazuhiro Tateda Molecular Characterization of Extraintestinal *Escherichia coli* Isolates in Japan: Relationship between Sequence Types and Mutation Patterns of Quinolone Resistance-Determining Regions Analyzed by Pyrosequencing. J Clin Microbiol 51 1692-1698 2013516.
516. 津曲洋明 水流奈己 阿波野祥司 吉野修司 元明秀成. 宮崎県で分離された腸管出血性大腸菌(EHEC)O26,O157 の薬剤感受性と分子生物学的解析.宮崎衛研年報，59-64，2017517.
517. H. Niwa, Y. Asai, S. Yamai, K. Itoh. Antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* and *C coli* isolates in Japan. Veterinary Record (2004) 155, 395-396
518. 野川孝之，武内可尚，渡辺淳，木村和弘，冨井郁子，安倍隆，渡辺幸恵，仲宗根一彦，藤森一平，小林芳夫，小沢広子．カンピロバクター腸炎に対する Fosfomycin の治療成績．Jpn J Antibiotics XXVII 1620-1024，1984

519. K. Ishihara, T. Yamamoto, S. Satake, S. Takayama, S. Kubota, H. Negishi, A. Kojima, T. Asai,T. Sawada, T. Takahashi ,Y. Tamura. Comparison of *Campylobacter* isolated from humans and food-producing animals in Japan. J Appl Microbiol. 100, 153–160.
520. Gulibahaer Bakeli, Kenya Sato, Wakako Kumita, Ryoichi Saito, Emi Ono, Toshio Chida, Noboru Okamura. Antimicrobial susceptibility and mechanism of quinolone resistance in *Campylobacter jejuni* strains isolated from diarrheal patients in a hospital in Tokyo J Infect Chemother 14:342-348. 2008521.
521. 小花光夫、相楽裕子、青木知信、金龍起、滝沢慶彦、角田隆文、入交昭一郎、山下和予.『感染性腸炎の最近の動向』—1996～2000 年における感染性腸炎研究会の調査成績より—. 感染症誌 76:355～368,2002
522. 竹田義弘，桑山勝，大原祥子，妹尾正登. 広島県内で分離された腸炎由来カンピロバクターの薬剤耐性. 広島保環セ研究報告，16，5-9，2008
523. Ron-Bin Hsu, Fang-Yue Lin. Nontyphoid *Salmonella* infection in heart transplant recipients. The American Journal of Medicine 2008; 336(5):393-6. doi: 10.1097/MAJ.0b013e31816a8973.
524. 国立感染症研究所. 腸管出血性大腸菌感染症 2025 年 3 月現在. 病原微生物検出情報 2025; 46(5): 89-91. https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/iasr/pathogens/vol46/543/543t.html
525. 厚生労働省：抗微生物薬適正使用の手引き第４版 薬剤耐性菌感染症の抗菌薬適正使用編.2026. https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001630929.pdf
526. 小花光夫、松岡康夫、入交昭一郎、殿岡弘敏. *Campylobacter* 腸炎患者の治療における問題点— 特に,ニューキノロン剤使用後の耐性菌発現例に関しての検討—. 感染症誌 66:923-930,1992.
527. Melita A Gordon, Hastings T Banda, Macpherson Gondwe, Stephen B Gordon, Martin J Boeree, Amanda L Walsh, et al. Non-typhoidal *Salmonella* bacteraemia among HIV-infected Malawian adults: high mortality and frequent recrudescence. AIDS 2002;16(12):1633-41. doi: 10.1097/00002030-200208160-00009.
528. J M Dhar, A A al-Khader, M al-Sulaiman, M K al-Hasani. Non-typhoid *Salmonella* in renal transplant recipients: a report of twenty cases and review of the literature. The Quarterly journal of medicine 1991;78(287):235-50.
529. Ishii S, Sadowsky MJ. *Escherichia coli* in the Environment: Implications for Water Quality and Human Health. Microbes Environ 2008; 23(2):101-8.
530. 伊藤 武，高橋 正樹，甲斐 明美，高野伊知郎，斉藤 香彦，大橋 誠. ヒトおよび各種動物から分離された *Campylobacter jejuni* および *Campylobacter coli* の抗生物質感受性の比較. 感染症学雑誌 1984; 58: 1206-1212.
531. 西野 由香里. 都内流通食肉におけるサルモネラの分離状況と分離株の血清型及び薬剤感受性について（2020～2023 年度）. 東京都微生物検査情報 2025; 46(1): 1-3.
532. Sasaki Y, Ikeda T, Momose Y, Yonemitsu K, Uema M, and Asai T. Geographical variation of antimicrobial resistance of *Salmonella* in Japanese chicken. Food Safety 2024; 12: 59-66.
533. Teunis PFM, Kasuga F, Fazil A, Ogden ID, Rotariu O, and Strachan NJC. Dose-response modeling of *Salmonella* using outbreak data. Int J Food Microbiol 2010; 144: 243-249.

534. Teunis PFM, Ogden ID, and Strachan NJC. Hierarchical dose response of *E. coli* O157:H7 from human outbreaks incorporating heterogeneity in exposure. Epidemiol Infect 2008; 136: 761-770.
535. Asakura H, Brüggemann H, Sheppard SK, Ekawa T, Meyer TF, Yamamoto S et al. Molecular evidence for the thriving of *Campylobacter jejuni* ST-4526 in Japan. PLOS ONE 2012; 7: e48394.