

**(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】**

今回は、キノロン系合成抗菌剤の評価のうち、ハザードの特定までの部分のご審議をお願いいたします。(コメントボックスで明記しておらず申し訳ありませんでした。)

キノロン系合成抗菌剤についての評価書案(ハザードの特定まで)ですが、実質、オキシソリン酸の1薬剤が評価対象抗菌性物質(対象家畜等は、水産動物を除く牛、豚、鶏)となります。

3月に改定された評価指針(参考資料1)に基づく評価となること、また、オキシソリン酸のデータが不足していること等から、評価の進め方、評価書案の記載の方向性について、評価書案中のコメントボックスにてお伺いをしておりますので、ご確認・ご意見をお願いいたします。

審議内容に関わらない修正(表の体裁の修正、本文中の重複の削除)は黒字溶け込みとしております。他方、審議内容に関わる修正(科学的知見の追加等)については赤字見え消しにて修正しております。

**令和7年(2025年)6月****食品安全委員会****薬剤耐性菌に関するワーキンググループ**

## 目次

	頁
<食品安全委員会委員名簿> ^ .....	4
<食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿> .....	4
要 約 .....	5
I. 評価の経緯及び範囲等 .....	6
1. はじめに .....	6
2. 経緯 .....	6
(1) 評価要請のあった動物用医薬品 .....	6
(2) 評価の範囲 .....	6
II. ハザードの特定に関する知見 .....	6
1. 評価対象成分の名称、化学構造等 .....	6
(1) 名称、化学構造等 .....	6
(2) 評価対象成分の系統 .....	7
(3) 使用方法、規制等 .....	9
(4) 使用状況 .....	10
2. オキシリン酸の海外における評価状況等 .....	13
(1) 世界保健機関 (WHO) .....	13
(2) 米国 .....	13
(3) 欧州 .....	14
(4) 豪州 .....	14
3. 対象家畜におけるオキシリン酸の薬物動態 .....	14
4. 抗菌活性 .....	16
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ .....	16
(2) 抗菌スペクトル .....	17
(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布 .....	18
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布 .....	21
5. 薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について .....	30
(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 .....	30
(2) オキシリン酸とキノロン系合成抗菌剤との交差耐性 .....	38
(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 .....	38
(4) 耐性遺伝子の伝達 .....	39
6. キノロン系合成抗菌剤における交差耐性の可能性及び医療分野における重要性 .....	41
(1) キノロン系及び他の系統の抗菌性物質との交差耐性 .....	41
(2) 他の系統の抗菌性物質との共耐性 .....	42
7. ハザードの特定に係る検討 .....	46
(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 .....	49
(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 .....	49

(3) 耐性遺伝子の伝達の検討 .....	50
(4) 交差耐性及び共耐性の検討 .....	50
8. ハザードの特定 .....	50
<別紙 検査値等略称> .....	51
<参照> .....	52

### <審議の経緯>

2025年	5月		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

### <食品安全委員会委員名簿> ^

（2024年7月1日から）

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

### <食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿>

（2023年10月1日から）

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

\*：2023年11月8日から

\*\*：2024年4月1日から

### 第58回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名

池 康嘉（一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授）

1 要 約

2 [ワーキング終了後作成]

# 1 I. 評価の経緯及び範囲等

## 2 1. はじめに

3 2025年、農林水産省より、動物用医薬品の有効成分である抗菌性物質のうち評価要請が  
4 成されておらず、優先的にリスク管理措置を検討する必要のあるキノロン系合成抗菌剤に  
5 ついて、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第3項に基づき、食品健康影  
6 響評価の依頼があった。このため、食品安全委員会は、家畜に使用するキノロン系合成抗  
7 菌剤を動物用医薬品として使用した際に選択される薬剤耐性菌に関して、「家畜等への抗  
8 菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成16  
9 年9月30日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）に基づき、「家畜等に動物  
10 用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介して人に伝播し、人  
11 が当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、人用抗菌性物質による治療効果が減弱あ  
12 るいは喪失する可能性及びその程度」について、評価を行った。（参照1）[食安委\_2004\_評  
13 価指針]

14

## 15 2. 経緯

### 16 (1) 評価要請のあった動物用医薬品

17 農林水産省から、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する  
18 法律（昭和35年法律第145号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第14条第1  
19 項の規定に基づき承認されている動物用医薬品が、医薬品医療機器等法薬機法及び獣  
20 医師法（昭和24年法律第186号）の規定に従い動物用医薬品として家畜等に投与さ  
21 れた場合に選択される薬剤耐性菌について、食品健康影響評価の要請がなされた。

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

27 （参照2）[農水省報告書]

28 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  
29 症、あゆを除くにしん目魚類の節操病とビブリオ病、あゆのビブリオ病、こい目魚類  
30 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  
31 造販売承認されている。

32

### 33 (2) 評価の範囲

34 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  
35 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。

36

## 37 II. ハザードの特定に関する知見

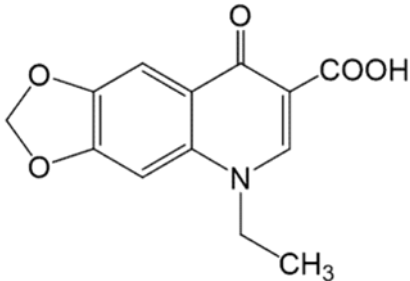
### 38 1. 評価対象成分の名称、化学構造等

#### 39 (1) 名称、化学構造等

40 オキシリン酸はオキシロニック酸（英名：Oxolinic acid）が正式名であるが、オキ

ソリン酸という名が一般的に使用されているので本書もオキシソリン酸 (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 : オキシソリニック酸 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	14698-29-45
分子式	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NO
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		
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		

### 【事務局】

人での承認状況 (販売状況) については 2022 年の重要度ランク改正時の検討資料 (会議資料詳細の資料 4) を参考に事務局で記載しておりますが、実際の医療現場では使用されている成分がありましたらご教示いただけますと幸いです。

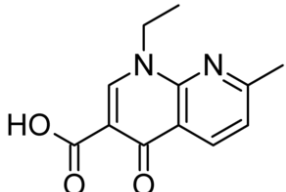
1 ① 評価対象成分の系統

2 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  
3 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  
4 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  
5 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  
6 以上の強さを示した。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  
7 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  
8 いては十分に発揮されないという限界を持つ。(参照 4) 日本国内においては、OA は  
9 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  
10 る。(参照 2) [農水省報告書]

11 ② 関連する系統

12 キノロン系合成抗菌剤とは、キノロン骨格を持つ薬剤群を指し、同系統の後発薬剤  
13 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  
14 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  
15 礎を築いた。(参照 2) [農水省報告書]

16 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 <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
分子量	232.24
構造式	

19 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  
20 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  
21 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  
22 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  
23 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  
24 服する成果を示した。また、ノルフロキサシン (NFLX) の開発により、キノロン環  
25 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  
26 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  
27 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」、  
28 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おり、日本で動物用医薬品として承認・販売されているキノロン系合成抗菌剤は 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]

### (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剤の使用法等

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

パストレラ肺炎予防投与を除いて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。

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]

1 (4) 使用状況

2 ①オキシリン酸の販売量

3 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  
4 高年報]

6 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 <sup>※1</sup> に使用される抗生物質・合成抗菌剤 <sup>※2</sup> の合計
			肉用牛	乳用牛	豚	肉用鶏	採卵鶏	
2005	1,772.8	514.1	46.1	95.7	109.9	156.0	106.4	858,784
2006	2,008.3	452.1	23.9	51.8	103.6	209.1	63.7	858,318
2007	3,833.3	502.7	15.2	26.7	148.5	236.1	76.2	856,894
2008	2,108.1	497.0	25.0	52.0	97.7	255.8	66.5	777,168
2009	2,367.0	338.8	23.5	44.7	80.0	136.5	54.1	848,764
2010	<u>1,280.8</u>	<u>92.2</u>	<u>16.7</u>	<u>3.8</u>	<u>9.0</u>	<u>62.7</u>	<u>0.0</u>	737,672
2011	1,225.1	136.1	12.3	3.7	8.6	111.5	0.0	789,222
2012	1,467.7	98.9	0.0	0.0	0.0	98.9	0.0	763,298
2013	1,013.4	223.7	21.1	37.3	61.3	80.4	23.9	785,532
2014	1,908.5	199.2	0.0	0.0	0.0	199.2	0.0	753,208
2015	1,712.5	202.4	16.0	24.7	59.4	79.2	23.1	787,818
2016	1,737.2	159.2	16.6	28.2	76.3	38.1	0.0	832,558
2017	1,838.9	307.0	7.1	12.3	26.5	261.1	0.0	827,445
2018	1,475.5	9.8	1.4	5.6	1.4	1.4	0.0	824,567
2019	2,565.6	107.0	12.4	19.9	49.8	24.9	0.0	842,547
2020	2,335.0	184.4	13.5	24.7	65.2	81.0	0.0	843,893
2021	1,718.8	164.0	3.2	8.0	1.6	151.2	0.0	801,659
2022	2,285.3	258.2	2.2	6.7	0.0	249.3	0.0	777,759
2023	1,538.7	27.0	4.0	7.5	0.0	15.5	0.0	717,590

7 ※1 蜜蜂、水産動物、イヌ・ネコ等を含む。

8 ※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」  
9 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 <sup>※1</sup> に使用される抗 生物質・合成抗菌剤 <sup>※2</sup> の合計
		水産用	水産用	観賞魚	
		（淡水）	（海水）		
2005	経口	21.3	1,237.4	0.0	858,784
2006	経口	79.7	1,459.8	0.0	858,318
	経皮	16.7	0.0	0.0	
	合計	96.4	1,459.8	0.0	
2007	経口	236.1	3,069.2	0.0	856,894
	経皮	25.3	0.0	0.0	
	合計	261.4	3,069.2	0.0	
2008	経口	114.4	1,48.0	0.0	777,168
	経皮	28.8	0.0	0.0	
	合計	143.2	1,468.0	0.0	
2009	経口	141.2	1,873.3	0.0	848,764
	経皮	13.6	0.0	0.0	
	合計	154.8	1,873.3	0.0	
2010	合計（経口のみ）	<u>129.4</u>	<u>1002.9</u>	<u>56.4</u>	737,672
2011	合計（経口のみ）	122.5	909.0	56.4	789,222
2012	経口	125.8	1,187.3	1.4	763,298
	その他	0.0	0.0	54.3	
	合計	125.8	1,187.3	55.7	
2013	経口	203.9	528.4	1.0	785,532
	その他	11.9	44.2	0.0	
	合計	215.8	572.6	1.0	
2014	経口	193.7	1,432.9	1.8	753,208
	その他	24.5	0.0	56.3	
	合計	218.2	1,432.9	58.1	
2015	経口	305.1	1,141.3	1.2	787,818
	その他	7.6	0.0	55.6	
	合計	312.7	1,141.3	56.8	
2016	経口	212.2	1,284.9	1.7	832,558
	その他	15.6	0.0	63.7	
	合計	227.8	1,284.9	65.4	
2017	経口	98.8	1,333.7	24.7	827,445
	その他	12.6	0.0	62.2	
	合計	111.4	1,333.7	86.9	

2018	経口	81.9	1,269.1	27.8	824,567
	その他	13.1	0.0	74.0	
	合計	95.0	1,269.1	101.8	
2019	経口	301.2	2,043.6	32.4	842,547
	その他	12.3	0.0	64.2	
	合計	313.5	2,043.6	96.6	
2020	経口	188.9	1,873.5	2.2	843,893
	その他	12.5	0.0	73.4	
	合計	201.4	1,873.5	75.6	
2021	経口	17.5	1,275.0	136.9	801,659
	その他	26.7	0.0	100.3	
	合計	44.2	1,275.0	237.2	
2022	経口	11.1	1,738.1	220.3	777,759
	その他	9.0	0.0	50.9	
	合計	20.2	1,738.1	271.2	
2023	経口	85.7	1,208.2	0.0	717,590
	その他	14.4	0.0	47.2	
	合計	100.0	1,208.2	47.2	

1 ※1 蜜蜂、水産動物、イヌ・ネコ等を含む。

2 ※2 「動物用医薬品販売高年報（別冊）各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量」か  
3 ら 駆虫剤及び抗原虫剤の販売量を除いたもの。抗真菌性抗生物質を含む。

4

5 **【事務局】**

6 OA の販売量は、フルオロキノロン系合成抗菌剤の販売量に対して 0.2～10.317.8%と  
7 なっています。机上配布資料 1 に関する審議結果を踏まえ、必要に応じて次回 WG 以降  
8 に追記いたします。

9 販売量の傾向は、机上配布資料 3 においてグラフでお示ししています。

10

11 **【事務局】**

12 2010 年の販売量についてご指摘をいただき再確認したところ、参照 2 の数値に誤りが  
13 あり、原著である参照 7 の数値に修正しました。

14

15 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、  
16 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  
17 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  
18 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  
19 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。  
20 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～

1 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  
2 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  
3 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  
4 年時点で NA の販売量は 0 である。 (参照 7) [動薬研\_販売高年報]

## 6 ②オキシリン酸の販売開始時期

7 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  
8 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  
9 る。 (参照 2) [農水省報告書]

## 11 2. オキシリン酸の海外における評価状況等

### 12 (1) 世界保健機関 (WHO)

13 WHO の重要度ランク第 7 版 (Guidance for national strategic planning (NSP))  
14 では、OA 含むキノロン系抗菌薬はフルオロキノロン系合成抗菌剤と合わせて  
15 「HPCIA ( Highest Priority Critically Important Antimicrobials : 最優先・極めて  
16 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)  
17 [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  
18 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  
19 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  
20 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  
21 ルリスト (EML)<sup>1</sup>に含まれており、AWaRe<sup>2</sup>分類においては「Watch」又は「Reserve」  
22 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  
23 ラ属菌の耐性菌の伝播が確認されている。

### 25 (2) 米国

26 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  
27 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  
28 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  
29 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  
30 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。

31 (参照 9) [FDA\_2022]

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

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

1 (3) 欧州

2 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  
 3 菌性物質の重要度ランク付けにおいて、カテゴリー B (Restrict) に位置づけている。  
 4 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  
 5 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。EU では、OA  
 6 は魚類、子牛、豚、家禽への使用が承認されている。(参照 11,12) [EFSA\_2005]  
 7 [EFSA\_2021]

8  
 9 (4) 豪州

10 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  
 11 動物用抗菌性物質の重要度ランク付けを公表しており、キノロン系については OA  
 12 及び NA 共に APVMA (オーストラリア農薬・獣医薬品局) に登録されていないこ  
 13 とからランク外となっているが、OA 及び NA 共に現在使用されていないことから  
 14 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  
 15 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。  
 16 (参照 13、14) [APVMA\_2017] [ASTAG\_2018]

17  
 18 3. 対象家畜におけるオキシリン酸の薬物動態

19 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  
 20 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。  
 21 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、  
 22 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。

23  
 24 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/k g/日)	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ ( $\mu$ g/m L)	$T_{1/2}$ (h)	検出限 界未満 までの 時間 (h)	参考文献
牛 (8)	強 制 経 口	20	12 <sup>*1</sup> 9 <sup>*2</sup>	2.28 <sup>*1</sup> 2.83 <sup>*2</sup>	-	-	(参照 6866) [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 <sup>*1</sup> 5.48 <sup>*2</sup>	9.17 <sup>*1</sup> 7.12 <sup>*2</sup>	72	(参照 69) [科学飼料 研究所_同 等性試験]
豚 (5)	強	20	3	2.14 <sup>*1</sup>	-	-	(参照 70)

	制 経 口			1.86 <sup>※2</sup>			[若松臨床 検査研究 所_同等性 試験_豚]
豚 (5)	経 口	20	4	4.48 <sup>※1</sup> 4.17 <sup>※2</sup>	5.19 <sup>※1</sup> 5.13 <sup>※2</sup>	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 <sup>※1</sup> 5.27 <sup>※2</sup>	8.51 <sup>※1</sup> 15 <sup>※2</sup>	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 <sup>※1</sup> 5.6 <sup>※2</sup>	8.23 <sup>※1</sup> 7.51 <sup>※2</sup>	-	48	(参照 72) [畜産生 物化学安 全研究所_ 同等性試 験_ _1991]

1 ※1 被験薬剤 (OA を有効成分とする製剤) 投与群におけるデータ

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

3  
4 子牛、豚及び鶏を用いた OA (散剤) の経口投与試験において、投与終了後、対象動  
5 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  
6 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  
7 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  
8 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  
9 た。(参照 15) [動物医薬品評価書\_オキシリニック酸第 5 版]

10 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・ 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 <sup>※</sup> (時間)
子牛 (50kg・6)	30	10	72	48
豚 (13-32kg・	50	10	48	48

8) (13-32kg・8)	20	60	48	48
鶏 (11 日齢・30) (11 日齢・30)	0.05 <sup>※※</sup>	28	24	24
	0.1 <sup>※※</sup>	28	48	48

※：筋肉、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、脳 ※※：飼料中 OA 添加率

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

表 9 最終投与後の OA が検出限界未満になるのに要する時間（飲水投与）

動物種（月齢・頭羽数）	投与量 (mg/kg/日)	投与日数（日）	検出限界未満になるのに要する時間	
			血清（時間）	臓器 <sup>*</sup> （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

1 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  
2 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  
3 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  
4 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、  
5 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)  
6 (参照 17) [WILLIAM A. 1964 JOURNAL OF BACTERIOLOGY] [平井\_2005\_日  
7 本化学療法学会]

8 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  
9 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  
10 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  
11 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]

12 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  
13 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  
14 (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  
15 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  
16 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  
17 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  
18 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、トポイソメラーゼ  
19 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)  
20 [L.Ferrero\_1994\_Molecular Microbiology] [Drlica\_1997\_ASM]このように、OA を含  
21 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]、  
22 DNA 複製の阻害を通じて細菌の死滅を引き起こす。

23 【浅井専門委員】

24 「大腸菌など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  
25 に対してより強い阻害活性を示し、ブドウ球菌などのグラム陽性菌では、トポイソメラ  
26 ーゼ IV が主要な標的酵素となることが報告されている。」という書き換えも考えられ  
27 ます。

28 【事務局】

29 浅井専門委員から、読みやすさの観点から修正案及び参照文献 93 をいただきました  
30 ので反映しております。  
31

32  
33 (2) 抗菌スペクトル

34 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  
35 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、  
36 100) [Roland.S\_1968\_Journal of Bacteriology][農薬抄録\_2012\_住友化  
37 学][Cook\_1966\_JoBacter]OA の抗菌スペクトルを表 10 に記載する。  
38

1 【蒔田専門委員】

2 *Bacillus subtilis* の MIC も低いですね。

3  
4 【事務局】

5 適当な濃度の NA は *B.subtilis* に抗菌活性を示すとする文献がございましたので、  
6 参照を追加するとともに、文を修正しております。(参照 100) [Cook\_1966\_JoBacter]

7  
8 表 10 参照株に対する OA の MIC 値

菌種	株名	MIC 値
		( $\mu\text{g/mL}$ )
グラム陽性菌		
<i>Bacillus cereus</i> var. <i>mycoides</i>	ATCC 11778	3.13
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	0.39
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	4-32
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	0.25-2
<i>Staphylococcus aureus</i>	FDA209A (ATCC6538P)	6.25
<i>Kocuria rhizophila</i> ( <i>Micrococcus luteus</i> )	ATCC 9341	>400
グラム陰性菌		
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	0.06-0.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	8-64

9  
10 【事務局】

11 改定評価指針に基づき、基準株及び参照株に対する OA の MIC の情報を記載しまし  
12 た。ATCC 株のみだと菌種が限定されてしまいます。農水省報告書(参照 2)の p24,  
13 25にある情報について、各原著において「参照株」(例:WLRI〇〇株)又は「基準株」  
14 と記載されていれば、こちらに記載してよろしいでしょうか。

15  
16 (3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

17 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  
18 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  
19 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。

20 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  
21 畜由来野外分離株の感受性を表 11 に示した。

22  
23 表 11 国内における健康畜及び病畜由来野外分離株の感受性

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

種								( % )	
牛 豚 鶏	<i>Salmonella</i>	2001 - 2002	健康牛 健康豚 健康鶏	22(牛) 16(豚) 22(鶏)	$\leq 0.125$ - >512	0.25	2	11.0	( 参 照 30 ) [Ezaki_2004_J AC]
牛 豚	<i>Pasteurella multocida</i>	1982 - 1984 1986	病牛 病豚 健康豚	8 (牛) 68(豚)	0.05-0.8	0.1	0.2	-	(参照 25) [ 高 橋 _1989_Chemot herapy ]
牛	<i>Escherichia coli</i>	1999	健康牛	365	12.5(BP) ※	0.39	0.39	0.8 ( 3 株 耐 性)	(参照 73) [Kijima- Tanaka_2003_ JAC]
	<i>Escherichia coli</i> (STEC )	1999 - 2001	健康牛	62	12.5(BP) ※	0.2	0.39	0 ( 0 株 耐 性)	(参照 74) [Kijima- Tanaka_2005_ J Vet Med B Infect Dis Vet]
	<i>Salmonella</i>	2001 - 2003	健康牛	25	$\leq 0.125$ - >512	-	-	16.0	(参照 30) [Ezaki_2004_J AC]
	<i>Salmonella</i>	1982	病牛	24	-	-	-	4.2	(参照 75) [更科_1985_日 獣雑誌]
豚	<i>Escherichia coli</i>	1999	健康豚	358	12.5(BP) ※	0.39	1.56	0 ( 0 株 耐 性)	(参照 74) [Kijima- Tanaka_2005_ J Vet Med B Infect Dis Vet]
	<i>Escherichia coli</i> (STEC )	1999 - 2001	健康豚	25	12.5(BP) ※	0.39	3.13	0 ( 0 株 耐 性)	(参照 74) [Kijima- Tanaka_2005_ J Vet Med B Infect Dis Vet]

	<i>Escherichia coli</i>	1997 - 2001	病豚 (浮腫病)	57	0.2->100	50	>100	-	(参照 76) [Uemura_2003_Microbio.Immunol]
	<i>Escherichia coli</i>	1987	病豚 (細菌性下痢症)	210	<0.19- 1.56	<0.19	0.78	-	(参照 77) [コーキン化学 1988]
	<i>Escherichia coli</i> (VTEC O13、VT2 産生性菌)	1987	病豚	3	0	-	0	-	(参照 24) [泰_1997_日獣会誌]
	<i>Salmonella</i>	2001 - 2003	健康豚	39	≤ 0.125- >512	-	-	0.0	(参照 30) [Ezaki_2004_JAC]
鶏	<i>Escherichia coli</i>	1987	健康鶏	50	<0.19- 1.56	0.39	1.56	-	(参照 78) [コーキン化学 1988]
	<i>Escherichia coli</i>	記載なし	病鶏	33	0.2-3.1	0.4	1.6	-	(参照 79) [コーキン化学 1988]
肉用鶏	<i>Escherichia coli</i>	1999	健康鶏	304	12.5(BP) ※	100	41	13.5	(参照 73) [Kijima-Tanaka_2003_JAC]
	<i>Salmonella</i>	2001 - 2003	健康鶏	91	≤ 0.125- >512	-	-	14.3	(参照 30) [Ezaki_2004_JAC]
産卵鶏	<i>Salmonella</i>	2001 - 2003	健康鶏	28	≤ 0.125- >512	-	-	0.0	(参照 30) [Ezaki_2004_JAC]

※耐性ブレイクポイント(BP)は分離株集団から設定

**【事務局】**

机上配布資料 1 (OA の耐性状況を NA のデータで評価してよいか) の審議結果に応じて、机上配布資料 5 (ハザードの特定表 (詳細版)) に記載しております NA のデータを次回 WG 以降に追記いたします。

1  
2 **(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布**

3 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  
4 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  
5 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  
6 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。

7  
8 **① JVARM : と畜場・食鳥処理場における家畜由来細菌のオキシリン酸薬剤耐性菌モニ  
9 タリング**

10 OA は 2004 年以降、動物由来薬剤耐性菌モニタリング (JVARM<sup>3</sup>) の調査の対象薬  
11 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、  
12 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  
13 を表 12 及び表 13 に示す。

14  
15 表 12 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  
16 NA の MIC 及び耐性率

畜種	菌種	実施年度	株数	MIC <sub>50</sub> (mg/L)		MIC <sub>90</sub> (mg/L)		耐性率 (%)		参照文献
				OA	NA	OA	NA	OA	NA	
牛	大腸菌 * <sub>1</sub>	1999	356	0.39	3.13	0.39	3.13	0.8	2.0	73 [Kiji ma_ 2003 _JA C]
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 * <sub>1</sub> (STEC)	1999 - 2001	65	0.2	3.13	0.39	3.13	0.0	0.0	74 [Kiji ma- Tana ka_2 005_ JVM ]
豚			25	0.39	3.13	3.13	12.5	0.0	0.0	
牛	サルモ	2001	82	0.25	4	2	16	11.0	9.8	30

<sup>3</sup> 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。

豚 鶏	ネラ <sup>※2</sup>										[Eza ki_2 004_ JAC]
牛	サルモ ネラ <sup>※3</sup>	2000 - 2003	25	-	-	-	-	16.0	16.0	81 [Asai _200 6_J Vet Med Sci]	
豚			39	-	-	-	-	0.0	0.0		
肉 用 鶏			91	-	-	-	-	14.3	14.3		
採 卵 鶏			28	-	-	-	-	0.0	0.0		
牛 豚 鶏	<i>C.jejuni</i> <sup>※4</sup>	1999 - 2000	283	0.39	3.13	100	100	10.2	10.2	31 [Ishi hara _200 4_JA A]	
	<i>C.coli</i> <sup>※4</sup>		157	1.56	12.5	>100	>100	24.2	24.2		
牛	<i>C.jejuni</i> <sup>※4</sup>		77	-	-	-	-	13.0	13.0		
	<i>C.coli</i> <sup>※4</sup>		3	-	-	-	-	33.3	33.3		
豚	<i>C.jejuni</i> <sup>※4</sup>		4	-	-	-	-	25	25		
	<i>C.coli</i> <sup>※4</sup>		145	-	-	-	-	23.4	23.4		
肉 用 鶏	<i>C.jejuni</i> <sup>※4</sup>		125	-	-	-	-	12.8	12.8		
	<i>C.coli</i> <sup>※4</sup>		4	-	-	-	-	25	25		
採 卵 鶏	<i>C.jejuni</i> <sup>※4</sup>		77	-	-	-	-	2.6	2.6		
	<i>C.coli</i> <sup>※4</sup>		5	-	-	-	-	40	40		

- 1 ※1 耐性 BP は分離株集団から設定:OA 12.5 mg/L、NA 50 mg/L  
2 ※2 耐性 BP は分離株集団から設定:OA 2mg/L、NA 64 mg/L  
3 ※3 耐性 BP は分離株集団から設定:OA 2mg/L、NA 32 mg/L  
4 ※4 耐性 BP は供試株の MIC 分布から感受性菌と耐性菌のピークの間値:OA 12.5mg/L、NA 50 mg/L  
5  
6  
7

**【早山専門委員】**

産卵鶏と採卵鶏の表記があるので、統一してください。

1  
2 **【小西専門委員】**

3 牛豚鶏 サルモネラについて：OA と NA の耐性率を比較している表ですが、OA で  
4 耐性率が高いというのが不思議に思いました。

5  
6 **【事務局】**

7 早山先生にいただいたご指摘について、各表内の表記を一致させました。なお農水省  
8 に確認したところ、以下のとおり産卵鶏及び採卵鶏では分類される対象が合致しないた  
9 め、原典に基づく記載としております。

10 産卵鶏：産卵期の鶏（種は問わない）。「動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関す  
11 る省令」において定める動物用医薬品使用対象動物に基づく分類。

12 採卵鶏：鶏卵を生産することを目的として飼養している鶏。畜産統計調査や動物用医  
13 薬品等販売高年報において利用されている分類。

14  
15 また小西専門委員からいただいたご意見について、原典では NA より OA に対する  
16 耐性率が高い理由についての考察はございませんでした。

17  
18 表 13 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  
19 OA 及び NA の耐性率（畜種合計）

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

20 耐性 BP:OA 2 µg/mL, NA 32 µg/mL (供試株の MIC 分布から感受性菌と耐性菌のピークの間値)

21 MIC 範囲 : OA ≤0.125-16 µg/mL, NA 2-512 µg/mL

22  
23 **【事務局】**

24 現在、JVARM でオキシリン酸は対象薬剤ではありません。机上配布資料 1 で、近年の  
25 オキシリン酸の耐性状況をナリジクス酸のデータで評価してよいか、お伺いをしており  
26 ますのでご確認をお願いいたします。

27 審議の結果、ナリジクス酸のデータで評価可能となりましたら、以下に記載したナリ  
28 ジクス酸のデータをそのまま残すとともに、評価可能とした理由を次回 WG 以降に追記  
29 いたします。

30  
31 **【事務局】**

32 いただいたコメントは、机上配布資料 1 に記載しています。

1 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。  
 2 [・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  
 3 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。  
 4 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。  
 5 ・2005年時点で、ナリジクス酸の販売量は0になっている。  
 6 ・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  
 7 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  
 8 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  
 9 験を実施した結果、互いにMICの上昇がみられている。]

10 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  
 11 こととする。(参照 33、80)[JVARM][JVARM\_2008-2011]

12 健康な家畜から分離した大腸菌についてでは、表14のとおり牛ではNA耐性率は  
 13 牛で0~5.4%と低めに推移している。豚でも2.0~15.6%である。鶏(肉用鶏)は27.1  
 14 ~48.845.3%である。病畜から分離された大腸菌のNA耐性率においては、表18の  
 15 とおり牛及び豚は2013年から2022年、鶏は2012年から2022年のデータであるが、  
 16 牛で18.2~38.2%、豚で20.527.5~60.1%、鶏で28.6~73.2%であり、牛はほぼ横ば  
 17 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  
 18 表15のとおり、牛では1999年は8.8%であったが、2021年では64.9%と年によっ  
 19 て増減があるが高くなっている。肉用鶏も7.5%(2000年)から57.4%(2016年)  
 20 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44.1%(2021  
 21 年)である。*C. coli*では、表16のとおり豚で21.3~73.3%と高めに推移しており、  
 22 2021年は54.9%である。

23 健康な家畜から分離したサルモネラ属菌については、表17のとおり鶏で0~29.8%  
 24 である。病畜から分離したサルモネラ属菌については、表19のとおり牛で1.8~  
 25 38.873.738.8%、豚で6.1~24.652.224.6%、鶏で0~43.864.343.8%であった。

26 2016年~2018年に病畜から分離された*Pasteurella multocida*のNA耐性率は、牛  
 27 で36.7%~51.6%、g/豚で4.9~11.6%である。2018年と2019年に健康な家畜から分  
 28 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  
 29 て>128mg/Lであった。

30  
 31 表14 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  
 32 菌のNAに対する耐性率

実施年度	耐性率 (%)			
	牛	豚	肉用鶏	産卵鶏
2000	1.2	2.0	32.0	4.3
2001	1.7	2.6	27.4	6.4
2002	0.0	3.7	30.9	7.5
2003	0.0	6.6	31.3	6.6
2004	0.0	8.8	27.1	10.2

2005	4.3	4.6	27.1	22.3
2006	2.0	4.8	30.5	15.8
2007	5.4	6.6	28.4	8.9
2008	2.1	6.9	30.8	8.3
2009	4.2	10.1	38.5	4.4
2010	1.0	7.1	33.3	12.8
2011	2.9	9.7	31.7	9.9
2012	2.4	4.1	39.8	-
2013	1.8	11.0	36.1	-
2014	2.3	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	11.2	36.7	-
2020	3.2	8.6	48.8	-
2021	1.9	9.8	37.2	-
2022	2.1	8.1	33.1	-

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

4

5 表 15 農場・と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚、肉用鶏及び産卵鶏由来

6 *Campylobacter jejuni* の NA に対する耐性率

実施年度	耐性率 (%)			
	牛	豚	肉用鶏	産卵鶏
1999	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 <sup>※</sup>	34.5	22.0
2012	34.1	-	39.4	-
2013	33.6	-	48.1	-
2014	50.8	-	29.8	-
2015	42.7	-	27.7	-
2016	44.4	-	57.4	-
2017	48.5	-	46.3	-
2018	31.4	-	31.4	-
2019	60.5	-	37.1	-
2020	62.7	-	32.7	-
2021	64.9	-	44.1	-
2022	57.4	-	34.0	-

1 - : 記載なし

2 NI : 分離菌株なし

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

5 <sup>※</sup> : 1 検体のみ分離

6

7 表 16 農場・と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚、肉用鶏及び産卵鶏由来

8

*Campylobacter coli* の NA に対する耐性率

実施年度	耐性率 (%)			
	牛	豚	肉用鶏	産卵鶏
1999	NI	21.3	0.0	NI
2000	33.3	24.5	100.0	40.0
2001	80.0	23.5	0.0	0.0
2002	0.0	28.6	40.0	33.3
2003	50.0	34.9	53.3	22.7
2004	26.5			
2005	26.5			
2006	32.6			
2007	56.0			
2008	66.7	42.8	50.0	0.0
2009	50.0	51.6	0.0	14.3
2010	33.3	43.5	33.0	10.0
2011	55.6	73.3	29.4	35.3
2012	-	46.5	-	-
2013	-	53.8	-	-
2014	-	52.7	-	-

2015	-	47.7	-	-
2016	-	61.5	-	-
2017	-	50.8	-	-
2018	-	58.6	-	-
2019	-	45.0	-	-
2020	-	52.4	-	-
2021	-	54.9	-	-
2022	-	49.4	-	-

1 - : 記載なし

2 NI : 分離菌株なし

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

5

6 表 17 農場・と畜場・食鳥処理場における健康牛、豚、肉用鶏及び産卵鶏由来サルモネ  
7 ラ属菌の NA に対する耐性率

実施年度	耐性率 (%)			
	牛	豚	肉用鶏	産卵鶏
2000	4.0	0.0	13.0	0.0
2001				
2002				
2003				
2004	8.6			
2005	NI	0.0	13.0	0.0
2006	NI	0.0	11.0	0.0
2007	NI	0.0	11.1	0.0
2008	-	20.7	10.5	-
2009	1.2	13.6	2.8	-
2010	7.4	3.4	6.1	-
2011	2.0	15.9	8.0	-
2012	-	-	29.8	-
2013	-	-	19.5	-
2014	-	-	17.2	-
2015	-	-	15.4	-
2016	-	-	12.5	-
2017	-	-	17.0	-
2018	-	-	18.8	-
2019	-	-	8.4	-
2020	-	-	11.9	-

2021	-	-	19.4	-
2022	-	-	14.7	-

1 -：記載なし

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

4

5 表 18 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	50.4	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
<del>2023</del>	<del>28.6</del>	<del>20.5</del>	<del>35.9</del>

6 -：記載なし

7 耐性 BP：32  $\mu\text{g/mL}$  (CLSI)

8

9 表 19 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 対す  
10 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
<del>2023</del>	<del>73.7</del>	<del>52.2</del>	<del>64.3</del>

1 - : 記載なし

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

3

4 **②JVARM 以外の国内情報**

5 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 に対する MIC  
6 を表 20 に示した。(参照 26、62、102) [向原\_1990\_鶏病研報] [Morioka\_2005\_JVMS]  
7 [[Uemura 2003 Microbiol Immunol](#)]

8

9 表 20 国内における食品媒介性病原菌及び指標細菌の OA に対する MIC

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数	MIC 範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	耐性率 (%)	参考文献
牛豚鶏ほか	<i>Staphylococcus aureus</i>	2000	病畜等	牛 69、豚 12、鶏 5、他 2	0.78-100	1.56	6.25	1.1	(参照 62) [Morioka_2005_JVMS]
豚	<i>Escherichia coli</i> (STEC)	<u>1997</u> - <u>2001</u>	<u>病豚 (浮腫病)</u>	<u>57</u>	<u>0.20-&gt;100</u>	<u>50</u>	<u>100</u>	-	(参照 102) [ <u><a href="#">Uemura 2003 Microbiol Immunol</a></u> ]
鶏	<i>Campylobacter jejuni</i>	1989 - 1990	健康鶏	17	<0.4-3.1	3.1	3.1	-	(参照 26) [向原_1990_鶏病研報]

10

11 **【事務局】**

12 机上配布資料 1 (OA の耐性状況を NA のデータで評価してよいか) の審議結果に応じて、机上配布資料 5 (ハザードの特定表 (詳細版)) に記載しております NA のデータを次回 WG 以降に追記いたします。

13

14

15

16 **【事務局】**

17 誤って表 12 のデータと重複して追記していたものを削除しました。また、机上配布資料 5 の情報の転記漏れがございましたので、修正しました。

18

19

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する獲得遺伝子について、表 21 に示した。(参照 37~50、89、~~90~~~92、95、103、104) [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 Bacteriol][LampeMF\_1985\_J Bacteriol][Yuan-2018-J Med Microbiol][Fang-2020-Antimicrob Agents Chemother][Ahmed-2009-J Appl Microbiol][Kawanishi-2013-J VetMedSci][Strahileviz\_2009\_CMV][Vinothkumar\_2016\_fmichb][Hooper\_2015\_PM Cl]

表 21 キノロン系合成抗菌剤耐性に関与する主な耐性遺伝子

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細菌科・属
局在性	名称	耐性機序		

染色体	<i>gyrA</i>	DNA ジ ヤイレ ース及 びトポ イソメ ラーゼ IVの 変異	キノロン系 (OA,NA) フルオロキノロン系 (NFLX,ENX,CPF X,OFLX)	<i>E.coli, P.aeruginosa, Salmonella, Shigella Acinetobacter, Klebsiella, Mycobacterium Campylobacter, Neisseria, Helicobacter, Coxiella, S.aureus, Enterococcus</i>
	<i>gyrB</i>		キノロン系 (OA,NA) フルオロキノロン系 (NFLX, ENX,CPF,X,OFLX)	<i>E.coli, P.aeruginosa, Salmonella, Shigella Acinetobacter, Klebsiella, Mycobacterium Campylobacter, Neisseria, Helicobacter, Coxiella, S.aureus, Enterococcus,</i>
	<i>nalB</i>		キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (NFLX,CPF,X)	<i>E. coli, P. aeruginosa</i>
	<i>nalD</i>		キノロン系 (NA)	<i>E. coli</i>
	<i>parC</i>	キノロン系 (OA,NA) フルオロキノロン系 (NFLX,ENX, CPF,X,OFLX)	<i>S.aureus, E.coli, Neisseria gonorrhoeae</i>	
	<i>parE</i>	キノロン系 (OA,NA) フルオロキノロン系 (NFLX,ENX, CPF,X,OFLX)	<i>S.aureus, E.coli, Neisseria gonorrhoeae</i>	
	<i>bmr</i>	膜透過 性低下 及び排 出亢進	キノロン系 (OA,NA) フルオロキノロン系 (TMFX, CPF,X, NFLX)	<i>Bacillus subtilis</i>
	<i>cfxB</i>		フルオロキノロン系 (CPF,X )	<i>E. coli</i>
	<i>crp</i>		キノロン系 (NA)	<i>E. coli</i>
	<i>ctr</i>		キノロン系 (NA)	<i>E. coli</i>
	<i>cya</i>		キノロン系 (NA)	<i>E. coli</i>
	<i>flqB</i>		フルオロキノロン系 (NFLX,ENX,CPF,X, OFLX)	<i>S. aureus, E. coli</i>
	<i>icd</i>		キノロン系 (NA)	<i>E. coli</i>

	<i>lfr</i>		フルオロキノロン系 (OFLX, CPMX, NFLX)	<i>Mycobacterium smegmatis</i>
	<i>marA</i>		キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (NFLX,CPMX)	<i>E. coli</i>
	<i>nfxB</i>		キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (NFLX)	<i>E. coli, P. aeruginosa</i>
	<i>nfxC</i>		フルオロキノロン系 (NFLX)	<i>E. coli, P. aeruginosa</i>
	<i>norA</i>		フルオロキノロン系 (NFLX,ENX,CPMX, OFLX)	<i>S. aureus, E. coli, S. epidermidis</i>
	<i>norB</i>		キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (NFLX,CPMX,SPMX )	<i>E. coli</i>
	<i>norC</i>		キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (NFLX,CPMX,SPMX )	<i>E. coli</i>
	<i>ompF</i>		キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (NFLX)	<i>E. coli</i>
	<i>pqr</i>		フルオロキノロン系 (OFLX, CPMX, NFLX)	<i>Proteus vulgaris</i>
	<i>purB</i>		キノロン系 (NA)	<i>E. coli</i>
	<i>soxR</i>		フルオロキノロン系 (ENX)	<i>E. coli</i>
挿入配 列又は プラス ミド	<i>oqxAB</i>	排出亢 進	キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (CPMX,NFLX)	<u><i>E. cloacae, Enterococcus, E. coli, K. pneumoniae, M. morgnani, P. oryzihabitans, S. enterica, S. flexneri</i></u>
プラス ミド	<i>aac(6)- 1b-cr</i>	アセチ ル化に よる不	フルオロキノロン系 (CPMX,NFLX)	<u><i>E. cloacae, E. coli, K. pneumoniae, M. morgnani, P. oryzihabitans, S. enterica, S. flexneri</i></u>

		活化		
	<i>qepA</i>	<u>排出亢進</u>	フルオロキノロン系 (CPFX,NFLX)	<i>E. coli</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>S. enterica</i>
	<i>qnrA</i>	<u>DNA ジ ヤイレ ース及 びトポ イソメ ラーゼ IV の保 護 (結合 阻害)</u>	キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (CPFX,LVFX)	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>E. sakazakii</i> <i>Escherichia aerogenes</i> , <i>E. coli</i> , <i>Haemophilus parasuis</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>K. pneumoniae</i> <i>Kluyvera spp.</i> , <i>K. ascorbata</i> , <i>Proteus aeruginosa</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. stuartii</i> <i>Pseudoalteromonas oryzihabitans</i> , <i>Pseudomonas putida</i> <i>Salmonella enterica</i> , <i>S. Algae</i> , <i>S. Maltophilia</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Shigella sonnei</i> , <i>Vibrio fluvialis</i>
	<i>qnrB</i>		キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (OFLX,MFLX,NFL X)	<i>C. braakii</i> , <i>C. freundii</i> , <i>C. freundia</i> , <i>C. koseri</i> , <i>C. werkmanii</i> , <i>E. amnigenus</i> , <i>E. gergoviae</i> , <i>E. aerogenes</i> , <i>E. cloacae</i> , <i>E. coli</i> , <i>E. fergusonii</i> , <i>E. gergoviae</i> , <i>Haemophilus parasuis</i> , <i>K. ascorbata</i> , <i>K.ornithinolytica</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>S. enterica</i> , <i>S. Choleraesuis</i> , <i>S. Fonticola</i> , <i>S. Marcescens</i> , <i>S. Typhi</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>S. sonnei</i> , <i>S. flexneri</i>
	<i>qnrC</i>		フルオロキノロン系 (CPFX)	<i>P. mirabilis</i>
	<i>qnrD</i>		フルオロキノロン系 (CPFX)	<i>E. coli</i> , <i>C. freundii</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>M. morgani</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. rettgeri</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. enterica</i>
	<i>qnrS</i>		キノロン系 (NA) フルオロキノロン系 (CPFX)	<i>Aeromonas spp.</i> , <i>A. allosaccharophila</i> , <i>A. caviae</i> <i>A. hydrophila</i> , <i>A. punctata</i> , <i>A. veronii</i> , <i>A. media</i> <i>C. freundii</i> , <i>C. koseri</i> , <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>E. cloacae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Morganella morgani</i> , <i>P. mirabilis</i> <i>Pseudoalteromonas spp.</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> <i>Salmonella enterica</i> , <i>S. Typhi</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>S. boydii</i> , <i>S. dysenteriae</i> , <i>S. flexneri</i>
	<i>qnrVC</i>		キノロン系 (NA) フルオロキノロン系	<i>Aeromonas spp.</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>A. hydrophila</i> <i>A. punctata</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Pseudomonas spp.</i>

			<u>(CPFX,NFLX,OFLX)</u>	<u><i>Vibrio cholerae, V.fluvialis, V. parahaemolyticus</i></u>
--	--	--	-------------------------	---

1 CPFX:シプロフロキサシン ENX:エノキサシン MFLX :モキシフロキサシン NFLX: ノル  
2 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

4 【秋庭専門委員】

5 P31-32

6 表 21 でプラスミド媒介性の項目に記載されている事例（菌種）はMIC 値がブレイクポ  
7 イントを超えたものだと思いますが、これらの事例ではトポイソメラーゼ遺伝子に変異  
8 が入っていないことは確認されているのでしょうか。これらの耐性に関与したのは  
9 PMQR のみという理解でよろしいでしょうか。

11 【事務局】

12 早山専門委員にいただいた文献情報から、プラスミド性の耐性遺伝子である *qnrB* の  
13 行を追加しました。(参照 95) [Strahileviz\_2009\_CMR]また *qnrS* について NA を追記  
14 しました。(参照 91) [Ahmed-2009-J Appl Microbiol

16 また秋庭専門委員からいただいたご指摘について、記載事例は過去の評価書（アミノ  
17 グリコシド）に合わせた整理なのですが、

- 18 ・菌種については、検出報告があったものをすべからく記載しております。
- 19 ・耐性プロファイルは、国内および海外での検出報告がある耐性遺伝子について実際に  
20 その薬剤の耐性に作用していると考えられる薬剤を記載しております。具体的には、耐  
21 性機序がプラスミドとして分類されている *aac(6)-Ib-cr* 遺伝子は NA 耐性株からも検出  
22 報告がありますが、この遺伝子自体が NA の MIC 上昇に寄与している訳ではない（参照  
23 98) [Jacoby-2014-Microbiol Spectr]と考えられるため、プロファイルには NA を記載し  
24 ておりません。

26 ① 標的酵素の変異

27 a. DNA ジャイレースの変異

28 DNA ジャイレースは DNA スーパーコイルリング反応などを触媒することにより、  
29 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  
30 細菌が生存するために必須の酵素である。このジャイレースのスーパーコイルリング  
31 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  
32 阻害されることが報告されている。(参照 53、54) [GELLERT\_1977\_Biochemistry]  
33 [Sugino\_1977\_Biochemistry]大腸菌の DNA ジャイレースは、*gyrA* 遺伝子がコード  
34 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  
35 分子からなる 4 量体である。GyrA サブユニットの N 末端側 59KDa のドメインが  
36 DNA の切断と再結合活性を担っており、GyrB サブユニットの N 末端側 43KDa の  
37 ドメインには ATP 加水分解活性を有している。(参照 23) [M.

1 **BARNARD\_2001\_AAC]**

2 DNA ジャイレースの A サブユニットをコードする *gyrA* 遺伝子に生じた点変異  
3 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  
4 *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  
5 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  
6 resistance-determining region : QRDR) のアミノ酸に局在しており、特に Ser83 お  
7 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  
8 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)

9 **[Barnard\_2001\_JAC] [Yoshida\_1990\_AAC]** QRDR は、DNA ジャイレースが DNA  
10 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  
11 -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)

12 **[Barnard\_2001\_JAC][Blowera\_2016\_PNAS]**

13 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  
14 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しことが知ら  
15 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  
16 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。

17 (参照 34) [Hooper\_1986 AAC]

18 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  
19 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  
20 抗菌剤耐性の GyrA 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  
21 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**  
22 **日本製薬株式会社創薬研究所]**

23 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  
24 アスパラギンに変わる変異と 447 番目のリジン(Lys-447)がグルタミン酸に変わる  
25 変異が認められている。Asp-426 変異株はすべてのキノロン系合成抗菌剤に耐性で  
26 ある。しかし、447 変異株は NA に代表される酸性キノロン系合成抗菌剤に耐性で  
27 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  
28 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  
29 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、  
30 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)

31 **[Yoshida\_1991\_AAC]**

32  
33 b. トポイソメラーゼ IV (TopoIV) の変異

34 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  
35 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 *gyrA* が、ブ  
36 ドウ球菌などのグラム陽性菌では *parC* がキノロン系合成抗菌剤の最初の標的とな  
37 るが、グラム陽性菌における *parC* については、*Streptococcus pneumoniae* や  
38 *Enterococcus faecalis* のように、キノロンの種類によって最初の標的が *gyrA* となる  
39 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  
40 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

1 の変異 (*gyrA*+*parC* 等)が必要とされる。(参照 58、84) [Webber M\_2001\_V.Reserch]  
2 [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  
3 ターンが多く病原細菌で確認されている。(参照 32) [WEIGEL\_1998\_AAC]  
4

## 5 ② 菌体内への膜透過性の変化

### 6 a. 薬剤の取り込み低下

7 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  
8 みは、主に外膜ポーリンである *OmpF* を介して行われる。 *Escherichia coli* K-12  
9 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  
10 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。

11 (参照 36、47) [Hirai\_1986\_AAC][HooperDC\_1989\_AAC]特に *norC* 変異株で  
12 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  
13 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  
14 照 36) [Hirai\_1986\_AAC]  
15

### 16 b. 薬剤排出系の活性化

17 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  
18 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  
19 広範な抗菌薬を排出する。(参照 52) [Queen's University\_2000\_AAC] グラム陰  
20 性菌では、*AcrAB-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  
21 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  
22 構造の異なる薬剤も同時に排出する。(参照 87、88) [横田\_2015\_耳鼻感染症][村  
23 上\_2007\_生化学]なお、*AcrAB* 多剤排出ポンプに加えて *qnr* や *aac(6')-Ib-cr* と  
24 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。  
25 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  
26 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  
27 は完全な耐性 (4 µg/ml) に到達する。(参照 104) [Hooper 2015 PMC]  
28 *Pseudomonas aeruginosa* などの非腸内細菌では、*nfxB*、*nalB* などの変異により、  
29 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  
30 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  
31 報告されている。(参照 52)[Queen's University\_2000\_AAC]  
32

## 33 ③ プラスミド性耐性遺伝子の獲得

34 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  
35 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  
36 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  
37 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。

38 (参照 38) [Strahilevitz\_2006\_CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS] さらに、  
39 *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  
40 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

1 照 37、38) [Robicsek\_2006\_nature medicine][ Strahilevitz\_2006\_CLINICAL  
2 MICROBIOLOGY REVIEWS]。また、*oqxAB* 及び *qepA* は、それぞれ異なる系の  
3 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  
4 性に関与している。(参照 38) [Strahilevitz\_2006\_CLINICAL MICROBIOLOGY  
5 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  
6 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  
7 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  
8 である。(参照 40) [Li\_2019\_ARIC] *qepA* は主に CPFX や NFLX に対して排出効  
9 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)  
10 [Poirel\_2012\_Ffrontires in Microbiology][Yamane\_2007\_AAC]

11 このプラスミド性耐性遺伝子による耐性は、表 21 に示すとおりフルオロキノロ  
12 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  
13 おり、*E.coli*, *Enterococcus*, *K.pneumoniae*, *Salmonella* 等で検出確認されている。  
14 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  
15 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  
16 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  
17 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  
18 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  
19 以下、16 µg/mL 以下である。)(参照 95、98) [Strahileviz\_2009\_CMV] [Jacoby-  
20 2014-Microbiol Spectr] *qnrS1* 遺伝子を保有するサルモネラ属菌 (*gyrA* や *parC* に  
21 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  
22 は 32 µg/mL であり、CPFX に対する MIC は 1 µg/mL、LVFX では 1 µg/mL、NFLX  
23 では 2 µg/mL であった。(参照 57) [Asai\_2010\_Gut Pathogens] このように、*qnr*  
24 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  
25 性も低下させる。

26 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  
27 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、  
28 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  
29 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  
30 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  
31 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  
32 0.032 µg/mL) 上昇がみられた。(参照 98) [Jacoby-2014-Microbiol Spectr]

34 【浅井専門委員】

35 NA の MIC を少し上げます (8~16mg/L)

36 【早山専門委員】

37 *qnr* は NA 耐性と関係がないとして大丈夫でしょうか。以下の論文では、*qnr* がいくら  
38 か NA の MIC を増加させる効果があるようです。(参照 95) [Strahileviz\_2009\_CMV]

1 **【事務局】**

2 後述の項目に関するコメントですが、浅井専門委員、早山専門委員から *qnr* も NA 耐  
3 性に寄与するというコメントをいただいておりますので、参照文献とともに追記してお  
4 ります。

5  
6 **(2) オキシリン酸とキノロン系合成抗菌剤との交差耐性**

7 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  
8 に焦点を絞り記載する。

9 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  
10 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  
11 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  
12 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  
13 れている。(参照 39、82) [山岸\_2001\_大日本製薬株式会社創薬研究  
14 所[YAMAGISHI\_1981\_JB][Yamagishi\_1981\_JB]OA は GyrA と GyrB において NA  
15 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  
16 耐性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  
17 う報告もある。(参照 53) [GELLERT\_1977\_Biochemistry]

18 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  
19 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  
20 6 剤を各々添加した TSB ブイヨンで、4 菌種 6 株 (*Klebsiella pneumoniae* 1 株、  
21 *Enterobacter aerogenes* 1 株、*Enterobacter cloacae* 2 株、*Pseudomonas aeruginosa*  
22 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  
23 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  
24 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  
25 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.*  
26 *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  
27 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、  
28 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  
29 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、  
30 ~~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.  
31 BARRY\_1984\_AAC]

32  
33 **(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**

34 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  
35 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  
36 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  
37 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  
38 的な作用機序は共有されている。(参照 35、38) [Yoshida\_1990\_AAC]  
39 [Strahilevitz\_2006\_CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS]

1 一方、相違点として、キノロン系では単一の *gyrA* 変異 (例 : Ser83→Leu) で高レ  
2 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* な  
3 ど) が必要とされる。(参照 58, 84) [Webber M\_2001\_V.Reserch] [小澤\_2009\_動物抗  
4 菌会報] グラム陽性菌である *Staphylococcus aureus* や *Streptococcus pneumoniae*  
5 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  
6 ロン系合成抗菌剤に対する高水準の耐性が成立することが示されている。(参照 28、  
7 29) [WEIGEL\_2001\_AAC][Yamada\_2008\_Br J Ophthalmol] グラム陰性菌である大  
8 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  
9 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]

10 国内において、単一の *gyrA* 変異 (Asp87 → Tyr) が認められた NA 耐性サルモネ  
11 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  
12 下したとの報告もある。(参照 27) [Akiba\_2007\_JAC] 一方カンピロバクターについて  
13 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。  
14 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  
15 耐性を獲得する要因と考えられている。(参照 59~61) [Luo\_2005\_PNAS]  
16 [Zhang\_2006\_Microbes and Infection] [Hen\_2012\_Fronteers in CIM]

17 また、PMQR (*qnrA*, *qnrB*, *qnrS*, *aac(6')*-*Ib-cr*, *qepA*, *oqxAB* 等) は、5. (1)  
18 ③に記載のとおり、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。(参照  
19 38) [Strahilevitz\_2006\_CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS]

20 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、QRDR 変異  
21 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)  
22 [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  
23 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  
24 いことを示唆している。(参照 84) [小澤\_2009\_動物抗菌会報]

#### 25 26 (4) 耐性遺伝子の伝達

27 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  
28 る低レベル耐性を与えるが、[5. (1)]の表 21 のとおり *oqxAB* については、OA  
29 と耐性機構が同様と考えられる NA 耐性に関与し、伝達性プラスミドや MGE によ  
30 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  
31 ラスミドにより媒介されている。

32 (以下、今後追記予定)

#### 33 【事務局】

34 机上配布資料 5 (ハザードの特定表 (詳細版)) の情報を用いて、次回以降 WG におい  
35 て、事務局で以下の整理で案を追記予定ですが、問題ないでしょうか。他に記載すべき  
36 情報がありましたら、ご提供いただけますと幸いです。

37 ①PMQR のうち、NA 耐性と関係があるのは *oqxAB* のみ。~~(*qnr* は NA 感受性低下と~~  
38 ~~関係する。耐性と関係がないとして、ここに記載しなくても問題ないでしょうか?)~~

39 ②グラム陽性菌

1 (国内) 家畜由来株において *oqxAB* 及び *qnr* の検出報告はない。

2 (海外) 腸球菌：豚由来株において、*oqxAB* 遺伝子は IS26 に挟まれて Tn5 (*aph(3')-IIa*  
3 を含む) 配列近傍に局在し、*E. faecalis* に接合伝達。(中国の報告) (参照 105)

4 [Yuan\_2018\_J Med Microbiol] また、肉用鶏由来 *E. faecalis* において *qnrA*, *qnrB*,  
5 *qnrD*, *qnrS* が検出。(韓国の報告) (参照 106) [Lee\_2023\_Front Vet Sci]

6 ③グラム陰性菌

7 (国内)

8 家畜由来株において *oqxAB* 及び *qnr* の検出報告がある検出報告はない。

9 ○大腸菌：病鶏由来大腸菌 44 株中、2 株から *oqxAB* が検出。*oqxAB* 及び *blaCTX-M* のど  
10 ちらも接合伝達されたが、それぞれ遺伝子の接合伝達体のプラスミドはレプリコンタイ  
11 プが一致しなかった (参照 94) [Ozaki\_2017\_Poult Sci] 豚由来 ESBL 産生大腸菌で、

12 CFPX 感性 2 株が *qnrS* 保有。(参照 107) [Norizuki\_2018\_JJID]。肉用鶏由来大腸菌で  
13 *qnrS1* が検出 (NA の MIC は 2~32)、*qnrS1* 保有株は接合伝達可。(参照 108)

14 [Nishikawa\_2019\_Poult Sci] 採卵鶏由来大腸菌株 (ERFX の MIC >0.25) で *qnrS1*,  
15 *qnrS2*, *qnrS13* が検出、*qnrS1+blaTEM-tetA* 及び *qnrS13+tetA* が接合伝達性プラスミ  
16 ドにより共伝達。(参照 109) [Koyama\_2020\_Poult Sci]

17 ○サルモネラ：家畜由来株から *qnrS1* が検出。(参照 91,110) [Ahmed\_2009\_JAM]  
18 [Arai\_2021\_FM]

19 (海外)

20 ○大腸菌：鶏由来株の接合伝達性プラスミド上に *oqxAB*、*fosA3*、*blaCTX-M-55*、  
21 *blaTEM-1*、*floR*、*tet(A)*、*sul2*、*strAB*、*aph(3')-II*、*blaCTX-M-65* が共存 (中国の報  
22 告)。(参照 112) [Fang\_2020\_Antimicrob Agents Chemother] 牛腸管感染症由来株の接  
23 合伝達性プラスミド上に *blaCTX-M-55*、*qnrS*、*oqxA*、*aac(6')-Ibr* 又は *blaCTX-M-55*、

24 *oqxA*、*mcr-3* 共存 (フランスの報告)。(参照 113) [Lupo\_2018\_J Antimicrob Chemother]

25 また、豚・鶏由来株及び市販豚肉・鶏肉由来株の *oqxAB* 保有プラスミド上に *qnrS1/2*、  
26 *aac(6')-Ib-cr*、*floR* が共存、ただし接合伝達は認められず (中国の報告)。(参照 111)

27 [Wang\_2017\_Front Microbiol] *qnrB*, *qnrD*, *qnrS* の検出報告が複数あり。

28 ○サルモネラ：S. Typhimurium の接合伝達性プラスミド上に *oqxAB*、*blaCTX-M-14*、  
29 *mcr-1*、*floR*、*fosA3* が共存。S. Indiana の染色体上の多剤耐性領域に IS26 に挟まれて

30 *oqxAB*、*blaTEM-1*、*rmtB*、*fosA3* が局在。鶏と体由来キノロン耐性 S. Indiana の多剤  
31 耐性プラスミド上に *oqxAB* 及び *aac(6')-Ib-cr* が *blaNDM-1* を含む多種類の耐性遺伝  
32 子と共存 (中国の報告)。(参照 112、114) [Fang\_2020\_Antimicrob Agents

33 Chemother] [Wang\_2017\_BMC Infect Dis] *qnrB*, *qnrC*, *qnrD*, *qnrS* の検出報告が複数

34 あり。

35 【早山専門委員】

36 *qnr* は NA 耐性と関係がないとして大丈夫でしょうか。以下の論文 (事務局注：参照  
37 95 として保存済) では、*qnr* がいくらか NA の MIC を増加させる効果があるようです。

38 【秋庭専門委員】

1 「PMQR のうち NA 耐性と関係があるのは *oqxAB* のみ」と記載されています。NA に  
2 対する MIC がブレークポイントを超えた例は *oqxAB* でしか報告されていないかもしれ  
3 ませんが、*qnr* は NA に対する MIC を 2-8 倍上昇させると報告されていますし、他の  
4 PMQR でも若干の MIC 上昇は観察されると思います。この表現は誤解を与える可能性  
5 はないでしょうか。

6  
7 **【事務局】**

8 いただいたコメントや情報、机上配布資料5（ハザードの特定表（詳細版））の情報を  
9 踏まえ、冒頭の文章及び事務局からのコメントボックスの内容を修正いたしました。ま  
10 た、[5. (1) .③]に *qnr*による NA の感受性低下に係る知見を追加しましたのでご確認く  
11 ださい。

12 また、[5. (1) .③]に追記いたしましたが、(参照 98) [\[Jacoby-2014-Microbiol Spectr\]](#)  
13 によると、*qnr*は NA に対する MIC を 16 に上昇させますが、*aac(6)-lb-cr* 及び *qepA* で  
14 は、NA に対する MIC は上昇しておりません。

15 *oqxAB* 及び *qnr* 以外の PMQR に係る情報についても本項目に記載すべきでしょう  
16 か。もし、記載した方がよい根拠となる知見がございましたらご提供いただけますと幸  
17 いです。

18  
19 **6. キノロン系合成抗菌剤における交差耐性の可能性及び医療分野における重要性**

20 **(1) キノロン系及び他の系統の抗菌性物質との交差耐性**

21 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  
22 あり、人用医薬品として用いられているものは存在しない。~~フルオロキノロン系以外~~  
23 ~~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  
24 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  
25 用医薬品としてエンロフロキサシン、マルボフロキサシン、ダノフロキサシン、オル  
26 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  
27 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  
28 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。

29 また、人用抗菌剤として使用されているレボフロキサシンは、OFLX の光学異性体  
30 であり、CPFEX は動物用抗菌剤であるエンロフロキサシンの代謝物であり、いずれも  
31 構造が非常に類似している。その他の人用フルオロキノロン系合成抗菌剤としては、  
32 2022年時点で塩酸モキシフロキサシン、ロメフロキサシン、トスフロキサシン ([TFLX](#))、  
33 プルリフロキサシンなどがある。

34 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  
35 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。

36 (以下、OA とフルオロキノロンとの交差耐性の程度に係る考察を追記予定)

37  
38 **【事務局】**

39 ①フルオロキノロン系以外のキノロン系としてオゼノキサシン（重要度ランクⅢ）があ

1 りますが、皮膚塗布剤のみであり、フルオロキノロン評価書にも記載がなく、交差耐性  
2 に係る知見も不足しているため、上記の記載にとどめています。この方針でよいか、ご  
3 確認をお願いします。

4  
5 ②アミノグリコシド評価書（2024年）では、[II. 6. (1)]において交差耐性の程度を  
6 考察していますので、それに倣い、オキシリン酸とフルオロキノロン系の交差耐性の程  
7 度に係る考察について、机上配布資料1に案をお示ししました（論点2, 3）。ご確認・  
8 ご意見をお願いいたします。

9 調査審議の結果を踏まえ、事務局で追記案を次回WG以降に作成したいと思います。

10  
11 **【事務局】**

12 戴いたコメントや、事務局コメントは机上配布資料1に記載しました。

13  
14 **(2) 他の系統の抗菌性物質との共耐性**

15 共耐性は、主に[5. (1) .②]及び[5. (1) .③]に記載したとおり、多剤排出ポンプの作  
16 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。

17 PMQR の一つである *oqxAB*は、[5. (4)]に記載のとおり、ESBL 遺伝子等と同  
18 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 105、112、114）

19 [Yuan\_2018\_J Med Microbiol] [Fang\_2020\_Antimicrob Agents Chemother]  
20 [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  
21 スミド上に存在し、同時に第3世代セファロsporin耐性を持つ事例が各国で報告さ  
22 れている。*qnrB*及び~~*bla*<sub>CTX-M</sub>~~等のESBL 遺伝子が共存するプラスミドは、欧州・ア  
23 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  
24 い。（参照 63、64、109、113） [Juraschek\_2022\_BMC Genomic]  
25 [Kilani\_2005\_Fronteers in CIM] [Koyama\_2020 Poult Sci] [Lupo\_2018\_J  
26 Antimicrob Chemother]

27 (以下、追記予定)

28 **【事務局】**

29 机上配布資料5（ハザードの特定表（詳細版））の情報を用いて、次回以降WGにおい  
30 て、事務局で案を追記したいと考えておりますが、その土台とさせていただきたく、以  
31 下についてご意見をお願いいたします。また、他に記載すべき情報がありましたら、ご  
32 提供いただけますと幸いです。

33 ①[5 (4) 耐性遺伝子の伝達]のコメントボックスに記載した、~~海外報告での~~*oqxAB* 及  
34 び *qnr* 遺伝子保有株の共耐性について記載することを考えておりますが、問題ないでし  
35 ょうか。

36  
37 ②国内の豚由来 *Campylobacter coli* について、マクロライド使用と ERFX 耐性の共選  
38 択の関連性が示唆されるとした報告があります。（ハザードの特定表（詳細版）の  
39 [Ozawa\_2012\_Prev Vet Med] 今回の評価対象抗菌性物質であるキノロン系(OAやNA)

1 との共選択については言及されておられません。他の国内報告において、豚由来または人  
2 由来 *C.coli* 株で、NA、フルオロキノロン、EM の耐性率の情報があるものについては、  
3 机上配布資料5に記載いたしました。ご確認いただき、OA とマクロライドの間の共耐性  
4 の可能性について、[Ozawa\_2012\_Prev Vet Med]を参照の上評価書案に記載すべきか否  
5 か、また、記載する場合のWG としての考察についてご意見がありましたらお願いいた  
6 します。

#### 7 8 【事務局】

9 ①について：これより前の項目でいただいたご意見を踏まえ、事務局のコメントを修正  
10 しております。特段のご意見がなければ、次回以降のWG では①の方針で事務局案を作  
11 成します。

12 ②について：現時点ではコメントをいただいておりますが、次回以降のWG では、マ  
13 クロライドの使用による(OA やNA ではなく)ERFX 耐性の共選択の関連性が示唆さ  
14 れるとした報告がある旨を記述した事務局案を準備させていただき、その上で記載を残  
15 すか、WG としての考察を追記するか否か、次回以降のWG でご審議いただければと思  
16 います。現時点でご意見や情報をお持ちでしたら、次回以降のWG での検討の土台にさ  
17 せていただきたいので、お願いいたします。

### 18 19 (3) キノロン系合成抗菌薬及び関連する系統の医療分野における重要度

20 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  
21 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  
22 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  
23 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  
24 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  
25 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  
26 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  
27 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  
28 対する唯一の治療薬である又は代替薬がほとんどないという理由から、「I:きわめ  
29 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  
30 け]

31 フルオロキノロン系抗菌性物質については、国内では CPFX、OFLX、LVFX、NFLX  
32 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、感染性腸炎、肺炎、  
33 腎盂腎炎腸チフス、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。

34 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  
35 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  
36 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  
37 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  
38 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  
39 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**

1 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。

2 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  
3 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  
4 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  
5 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  
6 院内肺炎の場合）や、腸チフス及びパラチフス（キノロン系薬に感性的の場合）、腎盂  
7 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  
8 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  
9 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  
10 奨薬ともされている。

11 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  
12 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  
13 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  
14 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  
15 ている。

16 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、一選択  
17 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  
18 重症例）では推奨薬、腎盂腎炎（重症例）で第二選択薬である。

19 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  
20 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。

21 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  
22 る成人の肺炎で、キノロン系に感性的の場合は、フルオロキノロン系合成抗菌剤を使用  
23 できる。（参照 96）[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023]（参照 97）[JAID/JSC 感染  
24 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  
25 される。（参照 101）[JIHS 感染症情報提供サイト]

#### 27 【事務局】

28 机上配布資料5（ハザードの特定表（詳細版））における、フルオロキノロンの国内での  
29 使用状況に関する情報を用いて、WG 当日までに案を作成する予定です。

30 記載予定の情報は以下のとおりですが、もしお気づきの点がございましたらご指摘をお  
31 願います。

- 32 ・カンピロバクター感染症：成人の腸炎で~~抗菌薬投与が必要な場合、empiric therapy と~~  
33 ~~して、LVFX を投与。~~意識障害で経口投与が困難な場合は、点滴で LVFX, CPMX を使用。
- 34 ・EHEC 感染症：抗菌剤の使用は見解が分かっているが、投与する場合は、早期投与が  
35 推奨される。成人では、LVFX が第一選択薬。小児における推奨薬は FOM となってお  
36 り、フルオロキノロンは推奨されていない場合は NFLX 投与。
- 37 ~~・ExPEC 感染症（敗血症）：ESBL 非産生の場合、PZFX, CPMX が第二選択薬。~~
- 38 ・成人の肺炎：市中肺炎で、ESBL 非産生の場合、LVFX、STFX、MFLX、TFLX 等が  
39 第二選択薬。ESBL 産生の場合も推奨薬。院内肺炎では、CPMX, LVFX、~~PZFX~~ が第二＝

1 選択薬。

2 ・膀胱炎：CVA/AMPC に感受性のないグラム陽性球菌が疑われるか検出されている場  
3 合、LVFX,CPFX,TFLX が第一選択薬。

4 ・腎盂腎炎（E.coli 等）：軽症・中等症の場合、LVFX, CPFX, TFLX,STFX が第一選択  
5 薬。重症の場合は PZFX 及び LVFX が第二選択薬。

6 ・サルモネラ感染症：成人の重症例等において LVFX, CPFX が第一選択薬。小児におけ  
7 る Empiric therapy で重症例等において NFLX が推奨薬（乳児には投与しない）、  
8 Definitive therapy で抗菌薬投与が必要な場合、NFLX が推奨薬（乳児には投与しない）。

9 ・腸チフス・パラチフス：以前はニューキノロン系が第一選択薬であったが、近年非感  
10 受性株が高頻度で分離されているため、投与開始前の感受性試験が重要。成人では LVFX  
11 が第二選択薬（キノロン系薬に感性的の場合）。小児では NFLX が第二選択薬（乳児には  
12 投与しない）。

13 ・細菌性赤痢：成人は LVFX が第一選択薬、小児は NFLX が第一選択薬。

14 ・MRSA：市中感染型 MRSA による成人の肺炎で、キノロン系に感性的の場合は使用でき  
15 る。LVFX,MFLX,TFLX 等が推奨薬。

16 ・エルシニア感染症（腸炎）：成人の重症例で LVFX が第一選択薬。小児は重症例におい  
17 て合併症がある場合に NFLX が第二選択薬。

18 ・コレラ：LVFX が第一選択薬。

19 ・ほか、皮膚炭疽の治療では CPFX, LVFX が推奨薬（JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019）  
20 であり、~~サ~~ペストの治療にも使用される（JIHS の HP）。

#### 21 【小西専門委員】

22 P40 L9：EHEC 感染症の治療薬について、小児の場合は NFLX 投与とありますが、  
23 「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019」には FOM のみしか記載されていません。このま  
24 ま記載しておきますか？

25 併せて机上配布資料 5 の【影響】に記載されている治療薬について、「JAID/JSC 感染症  
26 治療ガイド 2015」を参照している箇所がありますが、2019 年バージョンでは変更にな  
27 っている可能性もあるので確認が必要かと思えます。  
28

#### 29 【事務局】

30 ・机上配布資料 5 の方は更新できていないのですが、本コメントボックス中の情報につ  
31 いて「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023」の情報に更新いたしました。

32 ・併せて、資料 5－4（ハザードの特定において考慮する細菌：影響）、資料 6（ハザー  
33 ドの特定表（簡易版）も更新しております（対象菌の洗い出しの結果や格付けには影響  
34 しておりません）。

35 ・資料 6 において早川専門委員からいただいたコメントを一部反映させておりますので  
36 ご確認ください。ほかに追記すべき情報等がございましたらご意見をお願いいたします。  
37

## 7. ハザードの特定に係る検討

評価指針の別紙1に従い、ハザードの特定を検討した。

### 【事務局】

#### 1. 対象菌のリストアップ

改定評価指針の別紙1に従い、ハザードの特定の対象とした細菌を資料5に列記しました。全体的に過不足がないかご確認ください。

また、資料5の各シートのコメントボックスに事務局からの質問を入れております。ご意見ありましたらお願いいたします。

(資料5-2:発生)

①牛の細菌性下痢症について、大腸菌、サルモネラ以外に考慮すべき菌はあるか。

(資料5-3:ばく露)

②対象菌の洗い出しの手順について、コメントボックスに記載した整理で問題ないか。

(資料5-4:影響)

③関連人用抗菌性物質を交差耐性の可能性のあるフルオロキノロン系としてよいか。

④共耐性の観点で考慮すべき関連人用抗菌性物質はあるか。(マクロライドの扱い?)

⑤対象菌の洗い出しの手順について、コメントボックスに記載した整理で問題ないか。

⑥フルオロキノロン系を治療に用い感染性胃腸炎の原因となる菌が他にあるか。

#### 2. 3段表の格付け

ハザードの特定表(簡易版)(資料6)に格付けをしてあります(根拠は机上配布資料5の詳細版を参照)。この格付けでよいかご確認願います。特に以下の点、ご確認よろしくお願いいたします。

(発生の観点)

①改訂評価指針に従い、まずは評価対象抗菌性物質=OAと整理して記載(格付けにあたりNAの情報は含めない)していますが、よろしいでしょうか。

②NAの情報は1報あるが、OAの情報は無いものを、「該当なし」としてよろしいでしょうか。該当なしとする場合、ハザードとして特定するかどうかエキスパートジャッジいただくこととなります。ご参考までにNAやフルオロキノロンの情報を括弧内に入れてあります。

③大腸菌と腸管出血性大腸菌については、「大腸菌:A」としてEHECも含む大腸菌として格付け及びハザードとして特定し、発生評価以降でわけて検討する方向を考えておりますが、よろしいでしょうか。(この考え方は、ホスホマイシンの評価と同じです。)

(ばく露の観点)

④現時点では机上配布資料5に基づき、事務局で格付けの推測ができておりますが、もしご意見等ありましたらお願いいたします。

(影響の観点)

⑤パストツレラ症について、国内では使用されていないが、海外では使用されている場

1 合、「該当なし」としてよろしいでしょうか。

2 ⑥野兔病については、「*in vitro* のデータではシプロフロキサシンなどのフルオロキ  
3 ノロン系の有効性が示唆される」との記載があり、事務局で国内の使用状況について  
4 判断ができず、B/Cとしています。どちらが適切か、ご意見をお願いします。

5 <https://dcc-irs.ncgm.go.jp/material/manual/tularemia.html>

6 ⑦推奨薬の記載になっているもの（腸チフス・パラチフス、MRSA）は、「A/B」の記  
7 載にしています。どちらが適切か、ご意見を願います。

8  
9 （以下、2についていただいたコメント）

10 【小西専門委員】

11 ①評価対象抗菌性物質に NA の情報は含めないでよいか：

12 OA と NA の耐性率は非常に酷似しているので、そこを全て無視して OA だけを評価  
13 することは、過小評価となる可能性があると思う。NA を含めて総合的に判定した方がよ  
14 いのではないか。

15 ②OA の情報がないものを「該当なし」としてよいか：

16 NA や FQ の情報を入れて考えた方がよいと思う。

17 *C. perfringens* : NA も考慮し「B」ではどうか

18 *E. coli* : 「A」でよいと思う。

19 *L. monocytogenes* : 家畜からも分離される菌であるので A または B か？

20 *Y. enterocolitica* : 豚肉から多く検出されるので、豚の保菌率も高いのではないか。  
21 分離率が高いとすると「B」が妥当ではないか。

22  
23 【早川専門委員】 （事務局注：影響の観点に係るコメント）

24 他の委員のご意見をもとに適宜取捨選択頂ければ幸いです。

25 1. 炭疽

26 BからAへの変更提案

27 根拠：<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/rr/rr7206a1.htm>

28 PEP でも治療でも第1推奨と取れる記載だから

29  
30 2. カンピロバクター

31 AからBへの変更提案

32 根拠：熱病など多くの教科書で、**primary regimen** はマクロライドになっており、臨  
33 床現場でも（治療の必要な症例は）通常マクロライドで対応するため

34  
35 6. 大腸菌

36 AからBへの変更提案

37 根拠：他の抗菌薬との並列として、薬剤感受性に応じて用いる状況であり、他剤のカ  
38 テゴリ化との整合性からはBの方がよいフィットだと考えられた。

39  
40 7. 野兔病

1 B/C からAへの変更提案（Bでも可か）

2 根拠：WHO ガイドラインでは非重症例やPEPの第一推奨

3 [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43793/9789241547376\\_eng.pdf?sequen](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43793/9789241547376_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)  
4 [ce=1&isAllowed=y](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43793/9789241547376_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

5  
6 13.黄色ブドウ球菌

7 A/B からBへの変更提案

8 根拠：他の抗菌薬との並列として、薬剤感受性に応じて用いる状況であり、他剤のカ  
9 テゴリ化との整合性からはB以下の方がよいフィットだと考えられた

10  
11 【事務局】

12 （1. 対象菌のリストアップについて）

13 事前にコメントはいただいておりますので、一旦、関連人用抗菌性物質はフルオロ  
14 キノロンのみとする事務局案を維持しています。共耐性の観点で関連人用抗菌性物質を  
15 追加すべきかについては論点として残っていますので、今回の調査審議を踏まえ、次回  
16 以降のWGにおいて、追加検討いただくこととしたいと考えております。

17  
18 （2. 3段表の格付け）

19 ①について：小西専門委員からのコメントと、OA と NA の交差耐性についてお伺い  
20 した机上配布資料1においてはNAのデータで評価可能とするご意見が主であることを  
21 踏まえ、NAのデータを考慮する形で、資料6を修正いたしました。

22  
23 ②について及び発生の観点：上記①及び小西専門委員のコメントを踏まえ、資料6を  
24 修正いたしました。OA及びNAのデータに基づいて格付けしております。特に以下に  
25 ついてご審議をお願いします。

26 ・*C. perfringens*：NAのデータも考慮し、「B」に修正でよいか。

27 ・*Enterococcus, L. monocytogenes*：家畜からも分離される菌ですが、耐性菌の出現報  
28 告からの観点では、キノロン系合成抗菌剤に対しては自然耐性の報告があるため「B」  
29 に修正でよいか。

30 ・*E. coli*：NAのデータも考慮するとEHECも「A」となる。EHECを含む大腸菌：  
31 「A」という格付けでよいか。

32 ・*Pasteurella multocida, Staphylococcus aureus*：NAのデータも考慮した上で「B」  
33 を維持でよいか。

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

38  
39 影響の観点：早川専門委員のコメントを踏まえ、修正しています。ほかに考慮すべき  
40 情報や、格付けの修正を検討すべき対象菌がございましたらご意見をお願いします。い

1 いただいたご意見を踏まえ、次回以降の WG でご審議いただけるよう事務局で準備します。

2  
3 **(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**

4  
5 **【事務局】**

6 調査審議次第で、対象耐性菌が増減または分類が移動する可能性がございますが、資料6の三段票の事務局案においては、大腸菌（EHEC を含む。）、カンピロバクター、サルモネラがここに該当すると考えております。

7  
8  
9 これより前の項目までにおいていただいたコメントをふまえ、事務局で WG 当日までに案を作成いたします。

10  
11  
12 **【事務局】**

13 修正した資料6では、サルモネラのみがここに該当します。

14 まだ変動する可能性があるため、申し訳ありませんが、次回以降の WG で案をお示しできればと思います。

15  
16  
17  
18 **(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**

19  
20  
21 **【事務局】**

22 調査審議次第で、対象耐性菌が増減または分類が移動する可能性がございます。資料6の三段票の案を元に考えますと、こちらに記載する可能性がありますのは、

23  
24 ・ *Staphylococcus aureus*

25 ・ *Yersinia pseudotuberculosis, Y. enterocolitica*

26 と考えております。

27 結論に応じて事務局で後ほど案を作成いたしますので、

28 ① ハザードとして特定すべき菌と評価書に検討履歴を残すべき菌

29 ② ①の理由をお聞かせください

30  
31 **【事務局】**

32 修正した資料6では、上記（黄色ブドウ球菌、エルシニア）に加えて、大腸菌（EHEC を含む。）、カンピロバクターもここに該当し、評価書に検討履歴を残します。次回以降の WG における検討の土台とするため、

33  
34  
35 ① ハザードとして特定すべき菌と、評価書に検討履歴を残す（ハザードとして特定しない）菌

36  
37 ② ①の理由をお聞かせください。

1 **(3) 耐性遺伝子の伝達の検討**

2 **【事務局】**

3 当該項目は次回（9月）のWGでご審議いただく予定ですが、今時点でコメントがあ  
4 ればいただけますと幸いです。（耐性遺伝子の伝達について、参考になる文献情報等。）

5  
6 **(4) 交差耐性及び共耐性の検討**

7 **【事務局】**

8 当該項目は今回のWGでの審議結果を基に、次回（9月）のWGまでに事務局案を作  
9 成する予定ですが、今時点でコメントがございましたらご教示いただけますと幸いです。

10  
11 **8. ハザードの特定**

12 **【事務局】**

13 当該項目は今回のWGでの審議結果を基に、次回（9月）のWGまでに事務局案を作  
14 成する予定です。

1 <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 Agency)
EML	WHO 作成必須医薬品モデルリスト (Model list of Essential Medicines)
ExPEC	腸管外病原性大腸菌 (Extraintestinal Pathogenic <i>E. coli</i> )
EMA	欧州医薬品庁 (European Meicine Agency)
FRM	FRM (Fradiomaycin) (Neomycin)
KM	KM (Kanamycin)
MIC <sub>50</sub>	50%最小発育阻止濃度
MIC <sub>90</sub>	90%最小発育阻止濃度
NSP	WHO の重要度ランク (Guidance for national strategic planning)

2

1 <参照>

- 2 1 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康  
3 影響に関する評価指針. 2004.
- 4 2. 農林水産省. 令和5年度生産資材安全確保対策委託事業(キノロン系抗菌剤(オキシリ  
5 ン酸)に関する情報整備事業) 2024; (非公表).
- 6 3. 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品等データベース.  
7 <https://www.vm.nval.go.jp/>.
- 8 4. 平井敬二. 新薬開発小史(3) Norfloxacin 創薬物語. 薬史学雑誌 2020. 55; 115-127.
- 9 5. Barnard FE and Maxwel A. Interaction between DNA gyrase and quinolones: effects  
10 of alanine mutations at GyrA Subunit Residues Ser83 and Asp87. J Antimicrob  
11 Chemother 2001. 45 ;1994-2000.
- 12 6. 農林水産省消費・安全局. 畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に  
13 関する基本的な考え方 2013.
- 14 7. 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品、各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗  
15 原虫剤の販売高と販売量(動物用医薬品等販売高年報別冊) 各種抗生物質・合成抗菌  
16 剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量(2005~2023年度).  
17 [https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai\\_p3\\_6.html](https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3_6.html)
- 18 8. WHO. WHO List of Medically Important Antimicrobials A risk management tool for  
19 mitigating antimicrobial resistance due to non-human use 2024.
- 20 9. FDA. Questions & Answers; Draft Revised GFI #152, Evaluating the Safety of  
21 Antimicrobial New Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on  
22 Bacteria of Human Health Concern  
23 [https://www.fda.gov/animal-veterinary/antimicrobial-resistance/questions-](https://www.fda.gov/animal-veterinary/antimicrobial-resistance/questions-answers-draft-revised-gfi-152)  
24 [answers-draft-revised-gfi-152](https://www.fda.gov/animal-veterinary/antimicrobial-resistance/questions-answers-draft-revised-gfi-152)
- 25 10. Blower T R, Williamson B H, Kerns R J, and Berger J M: Crystal structure and  
26 stability of gyrase-fluoroquinolone cleaved complexes from Mycobacterium  
27 tuberculosis. Proc Natl Acad Sci U S A 2016; 113: 1706-1713.  
28 doi:10.1073/pnas.1525047113
- 29 11. EFSA. COMMISSION REGULATION (EC) No 1356/2005 of 18 August 2005.  
30 Official Journal of the European Union [https://eur-lex.europa.eu/legal-](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L_.2005.214.01.0003.01.ENG&toc=OJ%3AL%3A2005%3A214%3ATOC)  
31 [content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L\\_.2005.214.01.0003.01.ENG&toc=OJ%3AL](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L_.2005.214.01.0003.01.ENG&toc=OJ%3AL%3A2005%3A214%3ATOC)  
32 [%3A2005%3A214%3ATOC](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L_.2005.214.01.0003.01.ENG&toc=OJ%3AL%3A2005%3A214%3ATOC)
- 33 12. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Maximum levels of cross-  
34 contamination for 24 antimicrobial active substances in non-target feed.Part 10;  
35 Quinolones: flumequine and oxolinic acid. EFSA Journal 2021;19 ;6862
- 36 13. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. Antibiotic resistance in  
37 animals A report for the APVMA, 2017.
- 38 14. Australian Strategic and Technical Advisory Group on Antimicrobial Resistance  
39 (ASTAG). Importance Ratings and Summary of Antibacterial Uses in Human and  
40 Animal Health in Australia.

- 1 15. 食品安全委員会. 農薬・動物用医薬品評価書 オキシリニック酸 (第2版). 2011年.  
2 16. Goss WA, Deltz WH and Cook KM. Mechanism of Action of Nalidixic Acid of  
3 *Escherichia coli* J Bacteriol 1965. 89;1068-74.  
4 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  
5 2005. 53;349-56.  
6 18. Shen LL, Mitscher LA, Sharma PN, O'Donnell TJ, Chu DW, Cooper CS, Rosen T,  
7 Pernet TAG. Mechanism of inhibition of DNA gyrase by quinolone antibacterials; a  
8 cooperative drug DNA binding model. Biochemistry 1989. 28; 3886-94.  
9 19. Ferrero L, Cameron B, Manse B, Lagneaux D, Crouzet J, Famechon A, Blanche F.  
10 Cloning and primary structure of *Staphylococcus aureus* DNA topoisomerase IV; a  
11 primary target of fluoroquinolones. Mol Microbiol 1994.13; 641-53.  
12 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.  
13 71; 227-32  
14 21. Pianotti RS, Mohan RR, Schwartz BS. Biochemical Effects of Oxolinic Acid on  
15 *Proteus vulgaris*. J. Bacteriol 1968. 95; 1622-26.  
16 22. 住友化学株式会社. 農薬抄録 (一般名 オキシリニック酸) (殺菌剤) .  
17 <https://www.acis.famic.go.jp/syouroku/oxolinic-acid/index.htm>  
18 23. Barnard F M and Maxwell A: Interaction between DNA gyrase and quinolones:  
19 effects of alanine mutations at GyrA subunit residues Ser(83) and Asp(87).  
20 Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1994-2000. doi:10.1128/AAC.45.7.1994-  
21 2000.2001.  
22 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  
23 症の発生. 日獣会誌 1997. 51; 659- 61.  
24 25. 高橋 勇, 吉田 孝治, 東出 義弘, 沢田 拓士. 動物由来 *Pasteurella multocida* の  
25 ofloxacin と既存の 17 薬剤に対する感受性の比較. Chemotherapy 1989.37; 399-405.  
26 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  
27 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  
28 1991. 27;16-20  
29 27. Akiba M, Nakaoka Y, Kida M, Ishioka Y, Sameshima T, Yoshii N et al.: Changes in  
30 antimicrobial susceptibility in a population of *Salmonella enterica* serovar Dublin  
31 isolated from cattle in Japan from 1976 to 2005. J Antimicrob Chemother 2007; 60:  
32 1235-1242. doi:10.1093/jac/dkm40228. Weigel LM, Anderson G J, Facklam RR,  
33 and Tenover FC. Genetic analyses of mutations contributing to fluoroquinolone  
34 resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob  
35 Chemother 2001. 45 ;3517-23.  
36 29. Yamada M, Yoshida J, Hatou S, Yoshida T, Minagawa Y. Mutations in the quinolone  
37 resistance determining region in *Staphylococcus epidermidis* recovered from  
38 conjunctiva and their association with susceptibility to various fluoroquinolones. Br  
39 J Ophthalmol 2008. 92 ; 848-51.  
40 30. Esaki H, Morioka A, Ishihara K, Kojima A, Shiroki S, Tamura Y, et al. Antimicrobial

- 1 susceptibility of *Salmonella* isolated from cattle, swine and poultry (2001-2002);  
2 report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring  
3 Program. J Antimicrob Chemother 2001. 45 ;1994-2000.
- 4 31. Ishihara K, Kira T, Ogikubo K, Morioka A, Kojima A, Kijima-Tanaka M.  
5 Antimicrobial susceptibilities of *Campylobacter* isolated from food-producing  
6 animals on farms (1999–2001); results from the Japanese Veterinary Antimicrobial  
7 Resistance Monitoring Program. Int J Antimicrob Agents 2004. 24;261-7.
- 8 32. Weigel LM Steward CD, and FRED C. Tenover FC. *gyrA* mutations associated  
9 with fluoroquinolone resistance in eight species of *Enterobacteriaceae*. Antimicrob  
10 Agents Chemother 1998.42; 2661-4.
- 11 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  
12 [https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai\\_AMR\\_2.html](https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_AMR_2.html)
- 13 34. Hooper DC, Wolfson JS, Souza KS, Tung C, McHugh GL, Swartz MN. Genetic and  
14 Biochemical Characterization of Norfloxacin Resistance in *Escherichia coli*.  
15 Antimicrob Agents Chemother 1986.29; 639-44.
- 16 35. Yoshida H, Bogaki M, Nakamura M, Nakamura S. Quinolone resistance-  
17 determining region in the DNA gyrase *gyrA* gene of *Escherichia coli*. Antimicrob  
18 Agents Chemother 1990.34;1271-2.
- 19 36. Hirai K, Aoyama H, Irikura T, Iyobe S, Mitsuhashi S. Isolation and Characterization  
20 of Norfloxacin-Resistant Mutants of *Escherichia coli* K-12. Antimicrob Agents  
21 Chemother 1986. 30; 248-53.
- 22 37. Robicsek A, Strahilevitz J, Sahm DF, Jacoby GA, Hooper DC. Fluoroquinolone-  
23 modifying enzyme; a new adaptation of a common aminoglycoside  
24 acetyltransferase. Nat Med 2006.12; 83-8.
- 25 38. Strahilevitz J, Jacoby GA, Hooper DC, Robicsek A. Plasmid-mediated quinolone  
26 resistance; a multifaceted threat. Clin Microbiol Rev 2009. 22 ;664-89.
- 27 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  
28 所. 2001.
- 29 40. Li J, Zhang H, Ning J, Abdul S, Cheng G, Yuan Z, Hao H. The nature and  
30 epidemiology of OqxAB, a multidrug efflux pump. Antimicrobial Resistance and  
31 Infection Control 2019.8;44.
- 32 41. Neyfakh AA. The Multidrug Efflux Transporter of *Bacillus subtilis* Is a structural  
33 and functional homolog of the *Staphylococcus* NorA Protein. Microbial Agents  
34 Chemother. 1992.36; 484-5.
- 35 42. Jun LIU Takeiff HE, Nikaido H. Active Efflux of Fluoroquinolones in  
36 *Mycobacterium smegmatis* mediated by *LfrA*, a multidrug efflux pump. J Bacteriol  
37 1996;178. 3791–5
- 38 43. EVA YWNG, TRUCKSIS M, and DAVID C. HOQPER DC. Quinolone  
39 resistance mediated by *norA*: Physiologic characterization and relationship to  
40 *flqB*, a quinolone resistance locus on the *Staphylococcus aureus* chromosome.

- 1 Antimicrob Agents Chemother 1994. 38; 1345-5
- 2 44. Sobel ML, Hocquet D, Cao L, Plesiat P, and Poole K. Mutations in  
3 PA3574 (nalD) lead to increased MexAB-OprM Expression and multidrug  
4 resistance in laboratory and clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*.  
5 Antimicrob Agents Chemother 2005. 49; 1782-6
- 6 45. Amabile-Cuevas CF and Demple B. Molecular characterization of the soxRS  
7 genes of *Escherichia coli*: two genes control a superoxide stress regulon. Nucleic  
8 Acids Research 1991. 19; 4479-84
- 9 46. Sharma P, James R, Haycocks J, Middlemiss AD, Kettles RA, Sellars EL.  
10 et al. The multiple antibiotic resistance operon of enteric bacteria controls DNA  
11 repair and outer membrane integrity. Nat Commun 2017. DOI:  
12 10.1038/s41467-017-01405-7
- 13 47. Hooper DC, Wolfson JS, Souza KS, Ng EY, McHUGH GL, and Swartz  
14 MN. Mechanisms of quinolone resistance in *Escherichia coli*: Characterization of  
15 *nfxB* and *cfxB*, Two Mutant Resistance Loci Decreasing Norfloxacin  
16 Accumulation. Antimicrob Agents Chemother 1989. 33; 283-90.
- 17 48. Hooper DS, Wolfson JS, Bozza MA, and Ng EY. Genetics and regulation of outer  
18 membrane protein expression by quinolone resistance loci *nfxB*, *nfxC*, and *cfxB*.  
19 Antimicrob Agents Chemother 1992. 36; 1151-4.
- 20 49. Ding Y, Onodera Y, Jean C. Lee JC, and Hooper DC, NorB, an Efflux Pump in  
21 *Staphylococcus aureus* Strain MW2, Contributes to Bacterial Fitness in Abscesses  
22 J Bacterial 2008. 190; 7123-9-
- 23 50. Lampe MF and Bott KF. Genetic and physical organization of the cloned *gyrA* and  
24 *gyrB* genes of *Bacillus subtilis*. J Bacterial 1985. 162; 78-84.
- 25 51. Pestova E, Beyer R, Cianciotto NP, Noskin GA, Peterson LR. Contribution of  
26 topoisomerase IV and DNA gyrase mutations in *Streptococcus pneumoniae* to  
27 resistance to novel fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother 1999. 43; 2000-  
28 4.
- 29 52. Poole K. Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in gram-negative bacteria.  
30 Antimicrob Agents Chemother 2000. 44; 2233-41.
- 31 53. Gellert M, Mizuuchi K, O'Dea M H, Itoh T, Tomizawa J Nalidixic acid resistance; a  
32 second genetic character involved in DNA gyrase activity. PNAS 1977. 74; 4772-6.
- 33 54. Sugino A, Peebles C L, Kreuzer K N, Cozzaelli N R Mechanism of action of nalidixic  
34 acid; purification of *Escherichia coli* *nalA* gene product and its relationship to DNA  
35 gyrase and a novel nicking and closing enzyme. PNAS 1977. 74; 4767-71.
- 36 55. Yoshida H., Bogaki M., Nakamura M., Yamanaka L.M., Nakamura S. Quinolone  
37 resistance-determining region in the DNA gyrase *gyrB* gene of *Escherichia coli*.  
38 Antimicrob Agents Chemother 1991, 35; 1647-50.
- 39 56. Barry AL, Jones RN. Cross-resistance among cinoxacin, ciprofloxacin, DJ-6783,  
40 enoxacin, nalidixic acid, norfloxacin, and oxolinic acid after in vitro selection of

- 1 resistant populations. *Antimicrob Agents Chemother* 1984. 25; 775-7.
- 2 57. Asai T, Sato C, Masani K, Usui M, Ozawa M, Ogino T et al. Epidemiology of  
3 plasmidmediated quinolone resistance in salmonella enterica serovar typhimurium  
4 isolates from food-producing animals in Japan. *Gut Pathog* 2010. 2: 17.
- 5 58. Webber M, Piddock LJV. Quinolone resistance in *Escherichia coli*. *Veterinary*  
6 *Research*. 2001; 32: 275-284
- 7 59. Luo N, Pereira S, Sahin O, Lin, J, Huang S, Michel L, et al. Enhanced in vivo fitness  
8 of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter jejuni* in the absence of antibiotic  
9 selection pressure. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United*  
10 *States of America*. 2005; 102: 541-546.
- 11 60. Zhang Q, Sahin O, McDermott PF, Payot S. Fitness of antimicrobial-resistant  
12 *Campylobacter* and *Salmonella*. *Microbes and Infection*. 2006;8:1972-1978
- 13 61. Han J, Wang Y, Sahin O, Shen Z, Guo B, Shen J, et al. A fluoloquinolone resistance  
14 associated mutation in *gyrA* affects DNA supercoiling in *Campylobacter jejuni*.  
15 *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2012; 2; -1-10.
- 16 62. Morioka A, Asai T, Ishihara K, Kojima A, Tamura Y, and Takahashi T: In vitro  
17 activity of 24 antimicrobial agents against *Staphylococcus* and *Streptococcus*  
18 isolated from diseased animals in Japan. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 207-210.  
19 doi:10.1292/jvms.67.207
- 20 63. Juraschek K, Malekzadah J, Malorny B, Kasbohrer A, Schwarz S, Meemken D et  
21 al.: Characterization of *qnrB*-carrying plasmids from ESBL- and non-ESBL-  
22 producing *Escherichia coli*. *BMC Genomics* 2022; 23: 365. doi:10.1186/s12864-022-  
23 08564-y
- 24 64. Kilani H, Abbassi M S, Ferjani S, Mansouri R, Sghaier S, Ben Salem R et al.:  
25 Occurrence of *bla* CTX-M-1, *qnrB1* and virulence genes in avian ESBL-producing  
26 *Escherichia coli* isolates from Tunisia. *Front Cell Infect Microbiol* 2015; 5: 38.  
27 doi:10.3389/fcimb.2015.00038
- 28 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  
29 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)
- 30 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  
31 <https://id-info.jihs.go.jp/diseases/ka/ecoli/010/ecoli-intro.html>
- 32 67. 厚生労働省.腸管出血性大腸菌 Q&A.  
33 <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177609.html>
- 34 68. 若松臨床検査研究所.オキシリン酸製剤の牛による生物学的同等性試験報告書.1987.
- 35 69. 科学飼料研究所.オキシリン酸 5%科試研の牛における生物学的同等性試験.1991.
- 36 70. 若松臨床検査研究所.オキシリン酸製剤の豚による生物学的同等性試験報告書.1987.
- 37 71. 畜産生物化学安全研究所.オキシリン酸製剤のブロイラーによる生物学的同等性試験  
38 報告書.1987.
- 39 72. 畜産生物化学安全研究所.オキシリン酸製剤の鶏による生物学的同等性試験報告  
40 書.1991.

- 1 73. Kijima-Tanaka M, Ishihara K, Morioka A, Kojima A, Ohzono T, Ogikubo K et al.: A  
2 national surveillance of antimicrobial resistance in Escherichia coli isolated from  
3 food-producing animals in Japan. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 447-451.  
4 doi:10.1093/jac/dkg014
- 5 74. Kijima-Tanaka M, Ishihara K, Kojima A, Morioka A, Nagata R, Kawanishi M,  
6 Nakazawa M et al. A National Surveillance of Shiga Toxin-Producing Escherichia  
7 coli in Food-Producing Animals in Japan. J Vet Med 2005. 52 ; 230-7.
- 8 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  
9 誌 1985; 235-238
- 10 76. Uemura R, Sueyoshi M, Nagayoshi M, and Nagatomo H: Antimicrobial  
11 susceptibilities of Shiga toxin-producing Escherichia coli isolates from pigs with  
12 edema disease in Japan. Microbiol Immunol 2003; 47: 57-61. doi:10.1111/j.1348-  
13 0421.2003.tb02786.x
- 14 77. コーキン化学.子豚下痢症に対する動物用オキシリッチ散の効果と腸内細菌に及ぼす  
15 影響. 1988.
- 16 78. コーキン化学.雛の大腸菌症に対する動物用オキシリッチ散の効果.1987.
- 17 79. コーキン化学.種鶏(肉用)の大腸菌症に対する動物用オキシリッチ散の効果.1987.
- 18 80. [National Veterinary Assay Laboratory. A Report on the Japanese Veterinary  
19 Antimicrobial Resistance Monitoring System -2008 to 2011-.2013Ishihara K,  
20 Yamamoto T, Satake S, Takayama S, Kubota S, Negishi H et al.: Comparison of  
21 Campylobacter isolated from humans and food-producing animals in Japan. J Appl  
22 Microbiol 2006; 100: 153-160. doi:10.1111/j.1365-2672.2005.02769.x](#)
- 23 81. Asai T, Esaki H, Kojima A, Ishihara K, Tamura Y, and Takahashi T: Antimicrobial  
24 resistance in Salmonella isolates from apparently healthy food-producing animal  
25 from 2000 to 2003: the first stage of Japanese veterinary antimicrobial resistance  
26 monitoring (JVARM). J Vet Med Sci 2006; 68: 881-884. doi:10.1292/jvms.68.881
- 27 82. Yamagishi J, Furutani Y, Inoue S, Ohue T, Nakamura S, and Shimizu M: New  
28 nalidixic acid resistance mutations related to deoxyribonucleic acid gyrase activity.  
29 J Bacteriol 1981; 148: 450-458. doi:10.1128/jb.148.2.450-458.1981
- 30 83. 吉田博明.大腸菌におけるキノロン薬の DNA ジ ャイレーズ阻害作用機  
31 作.1992.Chemotherapy.40; 1097-105.
- 32 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.
- 33 85. Poirel L, Cattoir V, and Nordmann P: Plasmid-Mediated Quinolone Resistance;  
34 Interactions between Human, Animal, and Environmental Ecologies. Front  
35 Microbiol 2012; 3: 24. doi:10.3389/fmicb.2012.00024
- 36 86. Yamane K, Wachino J, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H et al.: New plasmid-  
37 mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an Escherichia coli clinical  
38 isolate. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 3354-3360.  
39 doi:10.1128/AAC.00339-07
- 40 87. 横田 伸一.抗菌薬耐性菌の驚くべき進化と脅威.耳鼻感染症・エアロゾル 2016;

- 1 4(1):7-13.
- 2 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.  
3 生化学 2007.79;542-49
- 4 89. Yuan L, Zhai Y J, Wu H, Sun H R, He Z P, Wang Y B et al.: Identification and  
5 prevalence of RND family multidrug efflux pump oqxAB genes in Enterococci  
6 isolates from swine manure in China. J Med Microbiol 2018; 67: 733-739.  
7 doi:10.1099/jmm.0.000736
- 8 90. Fang L X, Jiang Q, Deng G H, He B, Sun R Y, Zhang J F et al.: Diverse and Flexible  
9 Transmission of fosA3 Associated with Heterogeneous Multidrug Resistance  
10 Regions in Salmonella enterica Serovar Typhimurium and Indiana Isolates.  
11 Antimicrob Agents Chemother 2020; 64. doi:10.1128/AAC.02001-19
- 12 [91. Ahmed AM, Ishida Y, Shimamoto T. Molecular characterization of antimicrobial  
13 resistance in Salmonella isolated from animals in Japan. Journal of Applied  
14 Microbiology. 2009; 106: 402-409.](#)
- 15 [92. Kawanishi M, Ozawa M, Hiki M, ABO H, Koshima A, Asai T. Detection of aac\(6'\)-  
16 Ibcr in avian pathogenic Escherichia coli isolates in Japan. J Vet Med Sci 2013. 75:  
17 1539-42.](#)
- 18 [93. Drlica K and Zhao X: DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. Microbiol  
19 Mol Biol Rev 1997; 61: 377-92](#)
- 20 [94. Ozaki H, Matsuoka Y, Nakagawa E, and Murase T. Characteristics of Escherichia  
21 coli isolated from broiler chickens with colibacillosis in commercial farms from a  
22 common hatchery. Poult Sci 2017. 96: 3717-24.](#)
- 23 [95. Strahilevitz J, Jacoby G A, Hooper D C, and Robicsek A: Plasmid-mediated  
24 quinolone resistance: a multifaceted threat. Clin Microbiol Rev 2009; 22: 664-89](#)
- 25 [96. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2023](#)
- 26 [97. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019](#)
- 27 [98. Jacoby G A, Strahilevitz J, and Hooper D C: Plasmid-mediated quinolone resistance.  
28 Microbiol Spectr 2014; 2: PLAS-0006-2013](#)
- 29 [99. Kotb D N, Mahdy W K, Mahmoud M S, and Khairy R M M: Impact of co-existence  
30 of PMQR genes and QRDR mutations on fluoroquinolones resistance in  
31 Enterobacteriaceae strains isolated from community and hospital acquired UTIs.  
32 BMC Infect Dis 2019; 19: 979](#)
- 33 [100. Cook T M, Brown K G, Boyle J V, and Goss W A: Bactericidal action of nalidixic  
34 acid on Bacillus subtilis. J Bacteriol 1966; 92: 1510-4](#)
- 35 [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.](#)
- 36 [102. Uemura R, Sueyoshi M, Nagayoshi M, and Nagatomo H: Antimicrobial  
37 susceptibilities of Shiga toxin-producing Escherichia coli isolates from pigs with  
38 edema disease in Japan. Microbiol Immunol 2003; 47: 57-61](#)
- 39 [103. Vinothkumar K, Kumar G N, and Bhardwaj A K: Characterization of Vibrio  
40 fluvialis qnrVC5 Gene in Native and Heterologous Hosts: Synergy of qnrVC5 with](#)

- 1 [other Determinants in Conferring Quinolone Resistance. Front Microbiol 2016; 7:](#)  
2 [146](#)
- 3 [104. Hooper D C and Jacoby G A: Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance.](#)  
4 [Ann N Y Acad Sci 2015; 1354: 12-31](#) 105. Yuan L, Zhai Y J, Wu H, Sun H R, He Z P,  
5 [Wang Y B et al.: Identification and prevalence of RND family multidrug efflux](#)  
6 [pump oqxAB genes in Enterococci isolates from swine manure in China. J Med](#)  
7 [Microbiol 2018; 67: 733-39](#)
- 8 [106. Lee Y J, Jung H R, Yoon S, Lim S K, and Lee Y J: Situational analysis on](#)  
9 [fluoroquinolones use and characterization of high-level ciprofloxacin-resistant](#)  
10 [Enterococcus faecalis by integrated broiler operations in South Korea. Front Vet Sci](#)  
11 [2023; 10: 1158721](#)
- 12 [107. Norizuki C, Kawamura K, Wachino J I, Suzuki M, Nagano N, Kondo T et al.:](#)  
13 [Detection of Escherichia coli Producing CTX-M-1-Group Extended-Spectrum  \$\beta\$ -](#)  
14 [Lactamases from Pigs in Aichi Prefecture, Japan, between 2015 and 2016. Jpn J](#)  
15 [Infect Dis 2018; 71: 33-38](#)
- 16 [108. Nishikawa R, Murase T, and Ozaki H: Plasmid-mediated quinolone resistance in](#)  
17 [Escherichia coli isolates from commercial broiler chickens and selection of](#)  
18 [fluoroquinolone-resistant mutants. Poult Sci 2019; 98: 5900-07](#)
- 19 [109. Koyama S, Murase T, and Ozaki H: Research Note: Longitudinal monitoring of](#)  
20 [chicken houses in a commercial layer farm for antimicrobial resistance in](#)  
21 [Escherichia coli with special reference to plasmid-mediated quinolone resistance.](#)  
22 [Poult Sci 2020; 99: 1150-55](#)
- 23 [110. Arai N, Sekizuka T, Tamamura-Andoh Y, Barco L, Hinenoya A, Yamasaki S et al.:](#)  
24 [Identification of a Recently Dominant Sublineage in Salmonella 4,\[5\],12:i:-](#)  
25 [Sequence Type 34 Isolated from Food Animals in Japan. Front Microbiol 2021; 12:](#)  
26 [690947](#)
- 27 [111. Wang J, Zhi C P, Chen X J, Guo Z W, Liu W L, Luo J et al.: Characterization of](#)  
28 [oqxAB in Escherichia coli Isolates from Animals, Retail Meat, and Human Patients](#)  
29 [in Guangzhou, China. Front Microbiol 2017; 8: 1982](#)
- 30 [112. Fang L X, Jiang Q, Deng G H, He B, Sun R Y, Zhang J F et al.: Diverse and Flexible](#)  
31 [Transmission of fosA3 Associated with Heterogeneous Multidrug Resistance](#)  
32 [Regions in Salmonella enterica Serovar Typhimurium and Indiana Isolates.](#)  
33 [Antimicrob Agents Chemother 2020; 64](#)
- 34 [113. Lupo A, Saras E, Madec J Y, and Haenni M: Emergence of blaCTX-M-55 associated](#)  
35 [with fosA, rmtB and mcr gene variants in Escherichia coli from various animal](#)  
36 [species in France. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 867-72](#)
- 37 [114. Wang W, Baloch Z, Peng Z, Hu Y, Xu J, Fanning S et al.: Genomic characterization](#)  
38 [of a large plasmid containing a bla \(NDM-1\) gene carried on Salmonella enterica](#)  
39 [serovar Indiana C629 isolate from China. BMC Infect Dis 2017; 17: 479](#)