

(素案)

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知見の概要及び評価の方向性

2011年2月

目次

	頁
○再審査に係る案件	4
I. 評価の経緯及び範囲等	4
1. はじめに	4
2. 経緯	4
(1) 再審査に係る評価要請のあった既承認の動物用医薬品	4
(2) 評価の範囲	5
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方	5
II. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質の名称、化学構造、効能・効果等	6
(1) 名称等	6
(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等	7
(3) 有効成分の系統	8
2. 鶏用フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況、規制等	8
(1) 使用状況等	8
(2) フルオロキノロン系抗菌性物質に関する規制等	10
3. フルオロキノロン系抗菌性物質の海外における評価状況等	11
(1) 米国食品医薬品庁（FDA）における評価事例	11
(2) 欧州医薬品庁（EMA）における評価事例	11
III. ハザードの特定に関する知見	13
1. 鶏におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の生体内薬物動態	13
(1) 吸収・分布	13
(2) 代謝・排泄	14
(3) 残留	14
2. フルオロキノロン系抗菌性物質における抗菌活性の作用機序	15
(1) 標的酵素であるDNA ジャイレーズに対する作用機序	15
(2) 標的酵素であるトポイソメラーゼIVに対する作用機序	16
3. フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル及び感受性分布	16
(1) 抗菌スペクトル	16
(2) 家畜の病原菌におけるフルオロキノロン系抗菌性物質のMIC 分布	17
(3) 大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターにおけるフルオロキノロン系抗菌性物質のMIC 分布	17
4. フルオロキノロン系抗菌性物質における交差耐性の可能性及び医療分野における重要性	17

1	5. フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌、薬剤耐性決定因子の耐性機序	
2	及び遺伝学的情報 .....	19
3	(1) 標的酵素 (DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIV) の変異によるキノロン	
4	耐性 .....	19
5	(2) 膜透過性の変化によるキノロン耐性 .....	20
6	(3) 伝達性キノロン耐性遺伝子 .....	20
7	6. ハザードの特定に係る検討 .....	21
8	(1) 感染症病原菌について .....	21
9	(2) 食中毒菌の薬剤耐性菌に関する疫学的・遺伝学的検討 .....	24
10	(3) 生体内でのキノロン耐性獲得 .....	24
11	(4) 日和見感染菌及びそのフルオロキノロン耐性菌による感染症の検討 .....	25
12	7. ハザードの特定 (特定すべきハザードをサルモネラ及びカンピロバクターとした場	
13	合) .....	25
14		
15	IV. 発生評価に関する知見 .....	26
16	1. 畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況 .....	26
17	(1) フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用前後における耐性の状況 .....	26
18	(2) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査 .....	28
19	(3) 動物用医薬品として鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤を使用した	
20	農場における薬剤耐性の状況 .....	31
21	(4) 家畜分野におけるフルオロキノロン耐性に関するその他の知見 .....	32
22	2. フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子の出現並	
23	びに選択の可能性 .....	33
24	(1) フルオロキノロン耐性の獲得の可能性 .....	33
25	(2) キノロン耐性遺伝子がフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC に与える影響 .....	33
26	(3) フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可	
27	能性 .....	34
28		
29	V. 暴露評価に関する知見 .....	34
30	1. 畜水産食品の 1 人当たりの年間消費量 .....	35
31	2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性 .....	35
32	(1) サルモネラ .....	35
33	(2) カンピロバクター .....	36
34	3. 鶏及び鶏卵が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路 .....	36
35	4. ハザードとなりうる当該細菌による鶏由来食品の汚染 .....	38
36	(1) 鶏由来食品がハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性 .....	38
37	(2) ハザードとなりうる当該細菌による市販の鶏由来食品の汚染状況 .....	39
38	(3) 市販の国産鶏肉から分離したサルモネラ及びカンピロバクターの ERFX 耐性の状	
39	況 .....	40
40	(4) 凍結・解凍回数及び保存温度における食肉中のカンピロバクターとサルモネラの	

1	菌数の変動.....	41
2		
3	VI. 影響評価に関する知見.....	42
4	1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病.....	42
5	(1) サルモネラ感染症.....	42
6	(2) カンピロバクター感染症.....	43
7	2. ハザードの暴露によるヒトの疾病に対するフルオロキノロン系抗菌性物質による治	
8	療.....	44
9	(1) サルモネラ感染症.....	44
10	(2) カンピロバクター感染症.....	44
11	3. ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌の状況等.....	45
12	(1) ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌等の検出状況.....	45
13	(2) フルオロキノロン耐性菌がヒトの健康に与える悪影響.....	48
14		
15	VII. 食品健康影響評価の方向性.....	48
16		
17	VIII. その他の考察.....	50
18	1. リスク管理措置の徹底について.....	50
19	2. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて.....	50
20	3. 食品健康影響評価の見直しについて.....	51
21		
22	・別紙参考：フルオロキノロン系抗菌性物質製剤における現状のリスク管理措置.....	52
23	(1) 承認事項等の取扱い.....	52
24	(2) 再審査後における取扱い.....	52
25	・別紙1：検査値等略称.....	53
26	・参照.....	54
27		

1  
2

## ○再審査に係る案件

	エンロフロキサシンを有効成分とする鶏の飲水添加剤（バイトリル 10%液）*1	オフロキサシンを有効成分とする鶏の飲水添加剤（オキササルジン液）*2
農林水産大臣より 食品健康影響評価要請	2004年10月29日 (16消安第5870号)	2004年10月29日 (16消安第5870号)
要請事項説明	2004年11月4日 (第68回食品安全委員会)	2004年11月4日 (第68回食品安全委員会)

3

	ノルフロキサシンを有効成分とする鶏の経口投与剤（インフェック 10%液）
農林水産大臣より 食品健康影響評価要請	2006年4月21日 (17消安第13900号)
要請事項説明	2006年4月27日 (第141回食品安全委員会)

4

\*1~2：ADI設定等にかかる評価については答申済。

\*1 平成18年5月18日付 府食第401号

\*2 平成17年11月24日付 府食第1141号

5  
6

## I. 評価の経緯及び範囲等

7

### 1. はじめに

8

9  
10  
11  
12  
13  
14  
15

本評価は、農林水産省から要請があった鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品についての薬事法（昭和35年法律第145号）に基づく再審査に係る食品健康影響評価のうち、「当該動物用医薬品を使用することにより選択される薬剤耐性菌を介した影響」について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（2004年9月30日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）（参照1：追加資料1）に基づき、評価を行うものである。

16

17

### 2. 経緯

18

#### （1）再審査に係る評価要請のあった既承認の動物用医薬品

19  
20  
21  
22

農林水産省から薬事法に基づく再審査に係る食品健康影響評価の要請がなされているのは、エンロフロキサシン（ERFX）を有効成分とする鶏の飲水添加剤、オフロキサシンを有効成分とする鶏の飲水添加剤及びノルフロキサシン（NFLX）を有効成分とする鶏の経口投与剤である（表1）。

23  
24  
25

1 表1 評価対象動物用医薬品（再審査）

動物用医薬品	対象家畜	評価要請区分
ERFX を有効成分とする鶏の飲水添加剤	鶏	再審査
OFLX を有効成分とする鶏の飲水添加剤	鶏	再審査
NFLX を有効成分とする鶏の経口投与剤	鶏	再審査

2

3 (2) 評価の範囲

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

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

10 なお、牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質の承認及び再審査に係る  
11 薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価については、牛及び豚の飼養形態や食肉の加工  
12 工程、動物用医薬品の使用方法や状況等が鶏とは異なり、リスク<sup>1</sup>評価も異なると考え  
13 られることから、別途評価を行うこととし、平成 22 年 3 月 25 日付けで評価結果をリ  
14 スク管理機関である農林水産省へ通知している。このため、本評価書では、「鶏に使用  
15 するフルオロキノロン系抗菌性物質である評価対象動物用医薬品」に限定した評価  
16 を行うこととした。

17

18 3. ハザード<sup>2</sup>である薬剤耐性菌の考え方

19 薬剤耐性菌とは、抗菌性物質等の薬剤に対して感受性を示さない（薬剤が効かない）  
20 性質を持つ菌である。感受性に関する判断は、対象菌が薬剤に対して発育できるかどう  
21 かを判断する最小発育阻止濃度（MIC）がブレイクポイント（耐性限界値）よりも大き  
22 い場合はその薬剤に対して耐性であると判断される。

23 薬剤耐性菌の判断基準となるブレイクポイントは、以下に示すようにいくつかの異な  
24 る考え方に基づき設定されたものが存在しており、各知見によって、薬剤耐性率の判断  
25 基準は異なっている場合がある。

26 したがって、本評価書については、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐  
27 性菌を定義して評価することは困難であると考えられることから、評価に用いた各知見  
28 で採用しているブレイクポイントを明確にした上で薬剤耐性率等のデータを検討し、薬  
29 剤耐性菌のリスクについて総合的に評価することとする。

30 なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低くてもヒトの治療に支  
31 障をきたす可能性があることが報告されていることから、米国臨床検査標準協会（CLSI）

<sup>1</sup> 本評価におけるリスクとは、家畜等に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度のことである。

<sup>2</sup> ハザードとは、ヒトに対する危害因子（リスク要因）であり、本評価では、鶏にフルオロキノロン系抗菌性物質を使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

1 等において抗菌性物質のブレイクポイントについて薬剤低感受性も考慮すべきであると  
 2 の議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレイクポイントについて、こ  
 3 れまでのところ十分な科学的知見が集積されていないため、薬剤低感受性については、  
 4 現時点での評価は困難であるため、今後、科学的知見の収集に努める必要があると考え  
 5 られる。

6 ○CLSI のブレイクポイント

7 国際的に多く利用されているブレイクポイントであり、細菌の実測 MIC と抗菌性  
 8 物質の血中濃度から、感性 (S)、中間 (I)、耐性 (R) のカテゴリーに分類されてい  
 9 る。しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国の用法用量を基準として設定  
 10 されたものであるため、我が国における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場  
 11 合がある。

12 ○日本化学療法学会のブレイクポイント

13 感染症に対する抗菌性物質の臨床効果が 80 %以上の有効率で期待できる MIC とし  
 14 て感染症・感染部位別にブレイクポイントが設定されている。これまでに呼吸器感染  
 15 症、敗血症及び尿路感染症のブレイクポイントが提案されている。

16 ○細菌学的 (疫学的) ブレイクポイント

17 同一の菌属又は菌種の菌株を多数収集して MIC を測定し、その分布が二峰性を示  
 18 した場合にその中間値をブレイクポイントとするという設定方法である。我が国の家  
 19 畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム (JVARM) では、CLSI のブレイ  
 20 クポイントを判断基準とするほか、CLSI で規定されていない薬剤については、この  
 21 細菌学的 (疫学的) ブレイクポイントを耐性か感受性かの判断基準としている。

22  
 23 **II. 評価対象動物用医薬品の概要**

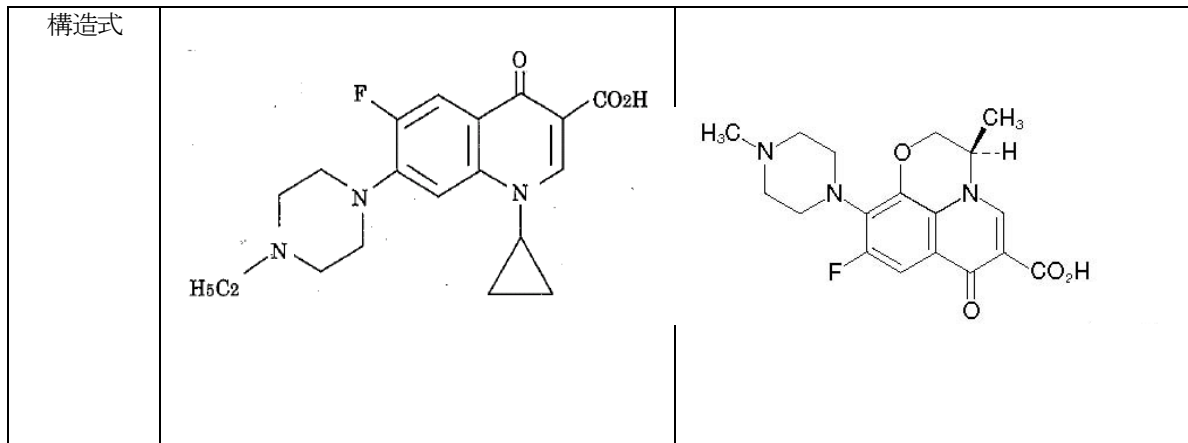
24 **1. 評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質の名称、化学構造、効能・効果等**

25 **(1) 名称等**

26 評価対象のフルオロキノロン系抗菌性物質は 3 成分 (製剤 3 品目) であり、一般名、  
 27 化学名、CAS 番号、分子式、分子量、構造式を表 2-1~2 に示した。(参照 2 : FQ 資  
 28 料 : ハザードの特定)

30 表 2-1 エンロフロキサシン及びオフロキサシン概要 (再審査案件)

一般名	エンロフロキサシン	オフロキサシン
化学名	1-シクロプロピル-7-(4-エチル-1-ピペラジニル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸) 1-cyclopropyl-7-(4-ethyl-1-piperazinyl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid	(±)-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-7H-ピリド [1,2,3-de] [1,4]ベンゾキサジン-6-カルボン酸 (±)-9-Fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxylic acid
CAS 番号	93106-60-6	83380-47-6
分子式	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>4</sub>
分子量	359.39	361.37



1  
2

表 2-2 ノルフロキサシン（再審査案件）

一般名	ノルフロキサシン	
化学名	1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinoline-carboxylic acid	
CAS 番号	68077-27-0	
分子式	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	
分子量	319.33	
構造式		

3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17

(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等

今回の評価対象となる鶏を使用対象動物とするフルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品の効能・効果、用法・用量、使用禁止期間等の詳細は表 3 のとおりである。(参照 2 : FQ 資料ハザードの特定、3 : FQ 資料 1)



1 表3 エンロフロキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン製剤の使用手法等  
2 (再審査案件)

薬剤名	エンロフロキサシン	オフロキサシン	ノルフロキサシン
対象家畜	鶏	鶏	鶏
投与経路	経口（飲水）投与	経口（飲水）投与	経口（飲水）投与
製剤名	バイトリル 10%液	オキササルジン液	インフェック 10%液
対象疾病	呼吸器性マイコプラズマ病 大腸菌症	呼吸器性マイコプラズマ 病、大腸菌症	大腸菌症
用法・用量	50 mg/L、3日~5日間飲水 投与（産卵鶏を除く）	50~100mg/L、3日~5日間 飲水投与（産卵鶏を除く） 1回 5~10mg/kg/日、3日~5 日間飲水投与（産卵鶏を除 く）	1日1回 20mg/kg/日、3日 間経口投与
使用禁止期間	食用に供するためにと殺す る前4日間（産卵鶏を除く）	食用に供するためにと殺す る前7日間（産卵鶏を除く）	食用に供するためにと殺す る前7日間（産卵鶏を除く）

3  
4 (3) 有効成分の系統

5 フルオロキノロン系抗菌性物質は、NFLX以降に合成された塩基性環の6位にフッ  
6 素、7位にピペラジニル基を有するキノロン系抗菌性物質の総称である。(参照5:FQ  
7 資料29)

8 我が国では、鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質としては、ERFX（経口  
9 (飲水))、OFLX（経口（飲水））、NFLX（経口（飲水））が、現時点で承認されてい  
10 る。

11 関連する系統であるオールドキノロン系抗菌性物質については、我が国においては  
12 鶏用としてはオキソリン酸が承認されている。

13 鶏以外の動物種に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質として、ERFX、オルビ  
14 フロキサシン (OBFX)、ダノフロキサシン (DNFX) が牛及び豚用として、塩酸ジフ  
15 ロキサシン (DFLX) 及びNFLX が豚用として、承認及び承認申請されているほか、  
16 イヌ又はネコに使用するフルオロキノロン系抗菌性物質として、ERFX、OFLX、  
17 OBFX、MBFX及びロメフロキサシンを有効成分とする製剤が承認されている。

18  
19 2. 鶏用フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況、規制等

20 (1) 使用状況等

21 鶏用フルオロキノロン系抗菌性物質については、製剤の販売が1991~1992年頃か  
22 ら始まり（表4）、製剤製造用の原体として年間2,100~3400 kgで流通しており、製  
23 剤販売量としては年間26,000~43,000 Lで推移している（表5、6）。（参照6:FQ資  
24 料：発生評価、鶏更新版：発生評価、参照101）

1 表4 フルオロキノロン系抗菌性物質製剤（動物用）の販売開始時期

種類	経口剤	注射剤
ERFX	1991年11月	1992年6月
OFLX	1992年9月	
NFLX	1999年8月	—

2

3 表5 鶏用フルオロキノロン系抗菌性物質の原体流通量（実量、単位：kg）

種類	年次	合計	鶏	
			肉用鶏	採卵鶏
ERFX	2004	1,416	1416	—
	2005	1,314	1314	—
	2006	1,065	1065	—
	2007	1,238	1238	—
	2008	1,326	1326	—
OFLX	2004	892	892	—
	2005	606	606	—
	2006	469	469	—
	2007	444	444	—
	2008	653	653	—
NFLX	2004	1,079	863	216
	2005	618	463	155
	2006	579	434	145
	2007	732	549	183
	2008	891	668	223
合計	2004	3,387	3171	216
	2005	2,538	2383	155
	2006	2,113	1968	145
	2007	2,414	2231	183
	2008	2,870	2647	223
参考) 家畜飼養 羽数 (千羽)	2008	284,651	102,987	181,664

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

1 表6 鶏用フルオロキノロン系抗菌性物質の製剤販売量（単位：L）

種類	年次	合計	鶏	
			肉用鶏	採卵鶏
ERFX	2004	14,159	14,159	—
	2005	13,141	13,141	—
	2006	10,649	10,649	—
	2007	12,378	12,378	—
	2008	13,259	13,259	—
OFLX	2004	17,840	17,840	—
	2005	12,118	12,118	—
	2006	9,379	9,379	—
	2007	8,869	8,869	—
	2008	13,068	13,068	—
NFLX	2004	10,790	8,630	2,160
	2005	6,180	4,630	1,550
	2006	5,790	4,340	1,450
	2007	7,320	5,490	1,830
	2008	8,910	6,680	2,230
合計	2004	42,789	40,629	2,160
	2005	31,439	29,889	1,550
	2006	25,818	24,368	1,450
	2007	27,568	26,737	1,830
	2008	35,237	33,007	2,230

2  
3  
4 (2) フルオロキノロン系抗菌性物質に関する規制等

5 フルオロキノロン系抗菌性物質を含有する動物用医薬品は次のような適正使用の  
6 ための規制措置が講じられており、今後承認される製剤についても同様に取り扱われ  
7 ることとなる。

8 フルオロキノロン系抗菌性物質製剤を始めとする抗菌性物質を含有する動物用医  
9 薬品は、薬事法に基づき要指示医薬品に指定されているため、獣医師等の処方せん又  
10 は指示を受けた者以外には販売してはならないとされている。また、獣医師法（昭和  
11 24 年法律第 186 号）により獣医師が要指示医薬品を投与したり、指示書を発行した  
12 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  
13 の使用には必ず専門家としての獣医師の関与が義務付けられている。さらに、フルオ  
14 ロキノロン系抗菌性物質は、ヒト用医薬品としてもその重要性が高いことから、動物  
15 用医薬品としての承認は、薬剤耐性菌の発現や選択等を防止する観点から、用法・用  
16 量において投与期間を最長で 5 日以内に限定するとともに、薬事法に基づく使用上の  
17 注意事項として、用法・用量を厳守すること、第二次選択薬として使用すること、感  
18 受性を確認した上で適応症の治療に必要な最小限の期間の投与とすること等が規定  
19 されている。

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

22 ①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。

- ②本剤は第一選択薬が無効の症例のみに限り使用すること。
- ③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。
- ④本剤は定められた用法・用量を厳守すること。なお、用法・用量に定められた期間以内の投与であっても、それを反復する投与は避けること。
- ⑤本剤の使用に当たっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、適応症の治療上必要な最小限の期間の投与に止めること。
- ⑥本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

### 3. フルオロキノロン系抗菌性物質の海外における評価状況等

#### (1) 米国食品医薬品庁（FDA）における評価事例

FDA では、家禽に使用する ERFX が薬剤耐性菌の観点から評価されており、以下のような理由から、2005 年、家禽に使用する ERFX の飲水添加剤の承認が取り消されている。（参照 7）

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

#### (2) 欧州医薬品庁（EMA）における評価事例

EMA では、家畜に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の使用が、薬剤耐性の発生並びにヒト及び動物の健康に与える影響について、以下のように結論付けられているとともに、今後における活動が提案されている。（参照 8：追加資料 7）

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

1 は治療の選択肢に影響するが、セファロスポリン剤が代替の抗菌剤として存在する。  
2 合併症がある場合や患者が危険な状態にある場合のカンピロバクター感染症の治療  
3 には、マクロライド系抗菌性物質（エリスロマイシン、アジスロマイシン）が選択  
4 薬として考えられる。

5 ④NA 耐性 *Salmonella* Typhimurium による感染症は、入院や死亡率のリスクを増  
6 加させることが報告されている。また、フルオロキノロン系及びマクロライド系抗  
7 菌性物質に耐性のカンピロバクターによる感染症は入院や合併症のリスクを増加さ  
8 せることが報告されている。

9 ⑤フルオロキノロン系抗菌性物質は動物においても重要で、価値の高い抗菌剤であり、  
10 動物のいくつかの重篤な適応症に対しては、唯一の有効な薬剤である。動物の疾病  
11 に対する（フルオロ）キノロン系抗菌性物質の治療効果が減弱又は喪失した場合、  
12 いくつかの疾病の治療は困難になり、動物の福祉や公衆衛生に影響し、経済的損失  
13 を与える可能性がある。

14 ⑥最近においても、食用動物へのフルオロキノロンの使用条件に関して、EU 諸国で  
15 一致した方向性がなかった。国際機関（例えば、WHO、OIE 等）及び規制当局は、  
16 ヒト及び動物の病原体における薬剤耐性の出現について懸念している。薬剤耐性菌  
17 は動物、畜産物及びヒトの国際的な動きを介して広がりうるため、薬剤耐性問題は  
18 国際的に取り組むべき課題である。

19 ⑦サルモネラにおけるフルオロキノロン耐性をモニタリングする場合は、染色体性突  
20 然変異によるフルオロキノロン低感受性菌を検出する指標としては、NA を使用す  
21 るべきである。また、腸内細菌においてプラスミドを介したキノロン耐性の出現が  
22 最近知られてきたため、獲得したキノロン耐性を最適に検出するために、NA に加  
23 えてシプロフロキサシン（CPFX）のようなフルオロキノロンを疫学的なブレイク  
24 ポイントとして使用するべきである。

25 ⑧カンピロバクターにおけるフルオロキノロン耐性をモニタリングする場合には、  
26 NA 又はフルオロキノロン系のいずれかを使用することができる。

27 ⑨抗菌剤の使用及び薬剤耐性の出現に関する利用可能なデータが増えてきているが、  
28 依然として、それらのデータを比較し、因果関係等について解釈できるようにデー  
29 タのハーモナイズを進めることが必要である。

30 ⑩ヒト及び動物に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の使用に関しては、リスク管  
31 理の介入が必要である。

32 ⑪今後における活動の提案

33 ・ 薬剤耐性を極力選択させない抗菌薬の適正使用方法等の対策について獣医師を  
34 啓発するべきである。

35 ・ 病原菌及び指標菌における（フルオロ）キノロン耐性の出現の動向を各国にお  
36 いて把握する必要がある。リスク管理の必要性が継続的に評価されるべきである。

37 ・ リスク管理の効果をはかるため、（フルオロ）キノロン系抗菌性物質の使用状況  
38 （量）は動物種ごとに各国で調査されるべきである。

39 ・ 全ての加盟国は、抗菌剤の合理的で慎重な使用について国際的に認められてい  
40 る実施規範（CODEX 実施規範（CAC/RCP61-2005）；OIE 陸生動物衛生規約）

を適用し実施するべきである。

### Ⅲ. ハザードの特定に関する知見

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

#### 1. 鶏におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の生体内薬物動態

##### (1) 吸収・分布

フルオロキノロン系抗菌性物質を鶏に投与した場合の血漿中薬物動態パラメーターは、表7のとおりである。(参照2、3、5：FQ資料ハザードの特定、1、29)

表7 鶏におけるフルオロキノロン系抗菌性物質投与による血漿中濃度

薬剤名	投与量 (mg/kg)	投与経路	T <sub>max</sub> (時間)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>1/2</sub> (時間)
ERFX	5.0	経口	—	1.55	14.9
OFLX	10.0	経口	1	5.8	1.73

組織中濃度は概ね1~2時間で、最大値となり、以降、減少した(表8)。(参照2、3、5：FQ資料ハザードの特定、1、29)

表8 鶏におけるフルオロキノロン系抗菌性物質投与による組織中濃度

薬剤	畜種、投与方法等	組織中濃度 (単位：µg/mL、µg/g)				
		臓器等	0.5 時間	1 時間	4 時間	24 時間
ERFX	鶏、10 mg/kg、経口	臓器等	0.5 時間	1 時間	4 時間	24 時間
		血清	1.0	1.1	1.0	0.02
		肺	1.0	1.8	1.6	<0.02
		心臓	1.6	2.2	1.9	0.02
		肝臓	3.1	4.2	4.6	0.1
		腎臓	2.0	3.0	2.7	0.06
		筋肉	1.1	1.8	1.3	<0.02
		皮膚	0.8	1.1	0.9	0.05
OFLX	鶏、10 mg/kg、経口投与	<ul style="list-style-type: none"> <li>・12.5、25、50 mg/kg 投与した場合の血中濃度はT<sub>max</sub>がいずれも1~2時間前後にあり、その後それぞれ8、12、24時間後に定量限界(0.8 µg/mL)以下となった。</li> <li>・主要臓器、組織中濃度の最高濃度は、腎臓：44.7 µg/g、肝臓：37.6 µg/g、脾臓：10.7 µg/g、筋肉：9.4 µg/g、肺：8.8 µg/g、心臓：6.9 µg/g、血清：5.8 µg/mL、T<sub>max</sub>がほぼ2時間、T<sub>1/2</sub>が1.3~2.1時間であった。</li> </ul>				
NFLX	鶏、20mg/kg、経口投与	投与1時間後 肝臓：20.38 µg/mL、小腸：11.97 µg/mL、腎臓：5.29 µg/mL、肺：4.85 µg/mL、血清：0.99 µg/mL				

1 (2) 代謝・排泄

2 鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質を各種動物に投与した場合、薬剤や供  
 3 試動物の種類、投与経路等によりその代謝物は異なるが、総じて、主に未変化体、そ  
 4 の他グルクロン酸抱合体等が糞尿中に排出され、蓄積する傾向は認められなかった  
 5 (表9)。(参照2、3、9、10、11：FQ資料ハザードの特定、1、3、10、20)

6

7 表9 フルオロキノロン系抗菌性物質における代謝・排泄

薬剤	畜種、投与方法等	代謝・排泄
ERFX	ラット、5 mg/kg、 経口投与	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血中濃度は投与後1時間以内に最高値 570 µg/mL に達し、生物学的利用率は 75.3 %、半減期は 11.7 時間であった。</li> <li>・投与 24 時間後までに胆汁中に 39.5 % が排泄され、残りは尿中に排泄された。</li> <li>・尿中からは未変化体及びそのグルクロン酸抱合体として約 60 %、主要代謝物である脱エチル体として 20～30 % が回収された。</li> </ul>
	鶏、5 mg/kg、 単回強制経口投与	<ul style="list-style-type: none"> <li>・2 時間後に最高血中濃度 1.55 µg/ml に達し、半減期は 14.9 時間、生物学的利用率は 84.5 % であった。</li> </ul>
OFLX	ラット、10 mg/kg、 強制経口投与	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与 0.5、1、2 時間後の組織中濃度を測定した結果、小腸では、血清中より高い濃度が検出されたが、その後、経時的な減少傾向を示し、蓄積性は認められなかった。</li> </ul>
	鶏、100 mg/kg、 経口	<ul style="list-style-type: none"> <li>・総排泄腔から尿のみを排泄する様に処置した鶏を用いた場合、尿中に OFLX と N-脱メチル体が排泄され、その排泄比 OFLX : N-脱メチル体は平均 1:0.0029 未満であった。</li> </ul>
NFLX	ラット及びマウス、 50 mg/kg、経口投与	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与後 96 時間の尿中回収率は、マウス、ラットでそれぞれ 6.1 %、8.4 % で、糞中回収率はそれぞれ 91.4 %、85.4 % であった。</li> </ul>
	鶏、20 mg/kg、強 制経口投与	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与 1、2、4 時間後の各組織における NFLX 未変化体及び代謝物の濃度を測定した結果、代謝物として、3-オキソ体、エチレンジアミン体、アセチルエチレンジアミン体、アセチル体、ホルミル体及びアミノ体が検出された。</li> <li>・小腸内容物及び小腸については、投与 1 時間後の濃度がそれぞれ 49.15 µg/g、3.42 µg/g と胆汁とともに他の臓器と比較して高い値を示したが、投与 2 時間後に最高濃度に達した後、減衰する傾向が認められた。</li> </ul>

8

9 (3) 残留

10 フルオロキノロン系抗菌性物質を鶏に投与した際の各組織の残留濃度は、薬剤や供  
 11 試動物の種類、投与経路、投与量等により異なるが、概ね 3～22 日で検出限界未満と  
 12 なった (表10)。(参照2、3、9、12：FQ資料ハザードの特定、1、3、9)

13

1 表 10 鶏に使用したフルオロキノロン系抗菌性物質の残留

薬剤	畜種、投与方法等	残留
ERFX	50 及び 100 ppm、 飲水投与 (5 日間)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・飲水投与により 3 日間連続投与後、50 ppm 投与群では最終投与後 5 日目、100 ppm 投与群では、6 日目に検出限界未満 (&lt;0.01 µg/g) となった。小腸においては、投与後 2 時間目に、50 ppm 投与群の ERFX は 0.95~1.2 µg/g、主要代謝物 CPFX は 0.14~0.16 µg/g、100 ppm 投与群の ERFX は 1.8~2.3 µg/g、CPFX は 0.16~0.3 µg/g であったが、3 日目には、50 ppm 投与群の ERFX は &lt;0.01~0.01µg/g、100 ppm 投与群の ERFX は &lt;0.01~0.02 µg/g となった。</li> <li>ERFX については、5 日目の 100 ppm 投与群のみ &lt;0.01~0.03 µg/g であったが、6 日目には検出限界以下 (&lt;0.01 µg/g) となった。CPFX については、3 日目に検出限界以下 (&lt;0.01 µg/g) となった。</li> </ul>
OFLX	20 mg/kg、7 日間 飲水投与	<ul style="list-style-type: none"> <li>・投与終了後 5 日に全ての組織で定量限界以下となった。</li> </ul>
NFLX	20 及び 40 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>・20 mg/kg 群は最終投与後 3 日目、40 mg/kg 群は最終投与後 5 日目にはいずれの臓器・組織においても検出限界 (0.02 µg/mL, g) 以下となった。</li> </ul>

2  
3 **2. フルオロキノロン系抗菌性物質における抗菌活性の作用機序**

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

6 フルオロキノロン系を含むキノロン系抗菌性物質の標的酵素に対する阻害活性は、大  
7 腸菌においては、トポイソメラーゼ IV よりも DNA ジャイレースに対する方が強く、ブ  
8 ドウ球菌においては、DNA ジャイレースよりもトポイソメラーゼ IV に対する方が強く、  
9 グラム陰性菌とブドウ球菌におけるキノロン系抗菌性物質の第 1 標的酵素は異なると報  
10 告されている。(参照 5 : FQ 資料 29)

11 また、腸内細菌科菌種の接合伝達性プラスミド上に、キノロン薬による DNA ジャイ  
12 レース阻害を抑制しうる蛋白質 QnrA (218 アミノ酸) をコードしている遺伝子 (qnrA)  
13 が存在している。QnrA 蛋白質は、既知の McbG 及び MfpA と約 20 % の相同性を示し、  
14 シプロフロキサシンによる DNA ジャイレース阻害を抑制することが明らかにされてい  
15 る。腸内細菌科菌種は本来キノロン感受性が非常に高く、qnrA のみでは臨床上耐性と  
16 はならないが、標的酵素変異等と相加的に働いた場合、耐性株の出現を助長する危険性  
17 がある。(参照 41 : FQ 資料 37)

18  
19 **(1) 標的酵素である DNA ジャイレースに対する作用機序**

20 DNA ジャイレースは、gyrA 遺伝子にコードされているサブユニット A の 2 分子と  
21 gyrB 遺伝子にコードされているサブユニット B の 2 分子からなる酵素であり、DNA  
22 の高次 (立体) 構造を変化させ、DNA の複製、転写、組換え、修復等の重要な役割  
23 を担っている。抗菌活性の作用機序としては、キノロン系抗菌性物質が DNA ジャイ  
24 レースによって切断された 2 本鎖 DNA の切断面にはまり込み、DNA 鎖の再結合を  
25 阻害することによって抗菌力を発揮するというモデルが提唱されている。(参照 5 : FQ  
26 資料 29)



1 (2) 標的酵素であるトポイソメラーゼIVに対する作用機序

2 トポイソメラーゼIVは、ParC (又はGrlA) の2分子とParE (又はGrlB) の2分  
 3 子のサブユニットからなる酵素であり、複製後に絡み合った2本鎖DNAの切断と再  
 4 結合を行うことにより、分裂後の細胞にDNAを効率よく分配する役割を担っている  
 5 が、キノロン系抗菌性物質によって阻害されることが明らかになっている。(参照5:  
 6 FQ資料29)

8 3. フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル及び感受性分布

9 (1) 抗菌スペクトル

10 フルオロキノロン系抗菌性物質は、グラム陽性球菌や陰性菌、さらには結核菌やマ  
 11 イコプラズマ、クラミジア等の病原微生物に対し殺菌的に作用し、その抗菌スペクト  
 12 ルは表11のとおりである。(参照2、9、14:FQ資料 ハザードの特定、3、22、)

13 表11 フルオロキノロン系抗菌性物質の抗菌スペクトル (標準株及び鶏由来株)

種類	菌種	MIC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
ERFX	<i>Staphylococcus aureus</i> 209P JC-1	0.1
	<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.2
	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 19433	1.6
	<i>Pasteurella multocida</i> B-48	0.8
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.8
	<i>Escherichia coli</i> NIHJ	0.1
	<i>Salmonella</i> Typhimurium LT-2	0.4
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 501	0.2
	<i>Shigella flexneri</i> 2a 5503	0.1
	<i>Proteus mirabilis</i> IFO3849	0.2
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2063	3.13
OFLX	<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	0.025~0.78
	<i>Escherichia coli</i>	$\leq 0.05 \sim 1.56$
	<i>Staphylococcus aureus</i>	0.2
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.78
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	0.05
	<i>Micrococcus luteus</i> ATCC6633	3.13
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.025
	<i>S. typhimurium</i>	0.025~0.1
	<i>S. enteritidis</i>	0.025
	<i>Proteus mirabilis</i>	0.039
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.78	
NFLX	<i>S. aureus</i> FDA209P JC-1	0.39
	<i>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.1
	<i>K. pneumoniae</i> PCI-602	0.025
	<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	0.2
	<i>S. Typhimurium</i> IID971	0.1
	<i>S. Typhi</i> 901	0.05
<i>S. Enteritidis</i> G14	0.05	

<i>P. mirabilis</i> IFO3849	0.2
<i>P. aeruginosa</i> PAO1	0.78

1  
2 (2) 家畜の病原菌におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC 分布

3 鶏由来の病原菌に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC は、表 12 のとおり  
4 である。(参照 2、3 : FQ 資料ハザードの特定、1)

5  
6 表 12 家畜の病原菌に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC

種類	由来	菌種	MIC <sub>50</sub> (μg/mL)	MIC <sub>90</sub> (μg/mL)
ERFX	鶏	<i>E. coli</i>	0.05	0.1
	鶏	<i>M. gallisepticum</i>	0.025	0.05
OFLX	鶏	<i>E. coli</i>	0.2	1.56
	鶏	<i>M. gallisepticum</i>	0.1	0.05
NFLX	鶏	<i>E. coli</i>	0.2	—

7  
8 (3) 大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターにおけるフルオロキノロン系抗菌性物質  
9 の MIC 分布

10 大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターにおける鶏用フルオロキノロン系抗菌性  
11 物質の MIC は、表 13 のとおりである。(参照 15、16 : 追加資料 3、FQ 資料 16)

12  
13 表 13 大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターにおける鶏用フルオロキノロン系抗菌  
14 性物質の MIC

種類	由来	菌種	MIC <sub>50</sub> (μg/mL)	MIC <sub>90</sub> (μg/mL)
ERFX	鶏	<i>E. coli</i>	≤0.125	64
	鶏	<i>Campylobacter spp.</i>	≤0.06	16
OFLX	鶏	<i>E. coli</i>	<0.06	32
NFLX	鶏	<i>E. coli</i>	<0.06	64
	鶏	<i>Campylobacter spp.</i>	8	16
	鶏	<i>Salmonella</i>	8	16

15  
16 4. フルオロキノロン系抗菌性物質における交差耐性の可能性及び医療分野における重要  
17 性

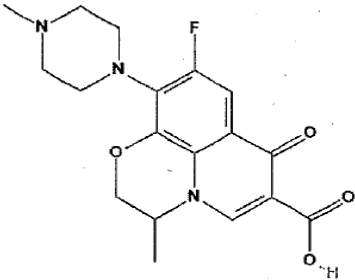
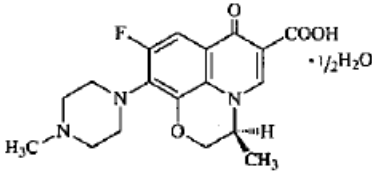
18 動物用医薬品として使用されているフルオロキノロン系抗菌性物質は前述のとおりで  
19 あるが、その中で、動物用及びヒト用に共通しているフルオロキノロン系抗菌性物質は  
20 OFLX (鶏に使用する製剤が承認されている。) 及び NFLX (豚及び鶏に使用する製剤  
21 が承認されている。) である。また、ヒト用抗菌性物質として使用されているレボフロキ  
22 サシン (LVFX) は OFLX の光学異性体、CPFEX は動物用として使用されている ERFX  
23 の代謝物であり、構造が非常に類似している (表 14-1~2)。(参照 2 : FQ 資料 2)

24 その他、ヒト用医薬品として使用されているフルオロキノロン系抗菌性物質としては、  
25 塩酸モキシフロキサシン、ロメフロキサシン、エノキサシン、トスフロキサシン、スパ  
26 ルフロキサシン、フレロキサシン、ガチフロキサシン、プルリフロキサシン及びバズフ  
27 ロキサシン等がある。

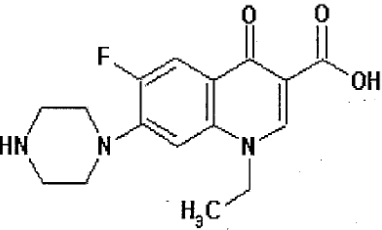
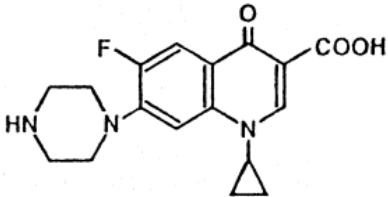
1 このように、全く同一成分、又は構造が非常に類似しているフルオロキノロン系抗菌  
 2 性物質が動物用及びヒト用に使用されている場合がある。しかし、フルオロキノロン系  
 3 抗菌性物質は、成分が異なっても構造や作用機序は基本的に類似していることか  
 4 ら、成分によって交差耐性の程度が若干異なる可能性はあるものの、同系統内で相互に  
 5 交差耐性を示すと考えられる。

6 また、フルオロキノロン系抗菌性物質は、「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細  
 7 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  
 8 委員会決定。以下、「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。）において、ある  
 9 特定のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である又は代替薬がほとんどないという理由か  
 10 ら、「I：きわめて高度に重要」とランク付けされている。（参照17：追加資料2）

11 表 14-1 ヒト用フルオロキノロン系抗菌性物質（OFLX 及び LVFX）の概要

一般名	オフロキサシン (OFLX)	レボフロキサシン (LVFX)
構造式		
分子式	$C_{18}H_{20}FN_3O_4$	$C_{18}H_{20}FN_3O_4$
概要	動物用及びヒト用として使用	オフロキサシンの光学異性体
適応症	感染性腸炎、腸チフス、パラチフス 等	感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、炭疽、ブルセラ症、ペスト 等
用法・用量	成人に対して、OFLXとして1日300～600mgを2～3回に分割して経口投与する。なお、感染症の種類及び症状により適宜増減する。	成人に対して、LVFXとして1回100mgを1日2～3回経口投与する。感染症の種類及び症状により適宜増減するが、重症又は効果不十分と思われる症例にはLVFXとして1回200mg1日3回経口投与する。

13  
 14 表 14-2 ヒト用フルオロキノロン系抗菌性物質（NFLX 及び CPFX）の概要

一般名	ノルフロキサシン (NFLX)	シプロフロキサシン (CPFX)
構造式		

分子式	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
概要	動物用及びヒト用として使用	エンロフロキサシンの代謝物
適応症	感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、炭疽 等	感染性腸炎 等
用法・用量	NFLX として、通常、成人 1 回 100～200 mg を 1 日 3～4 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。	CPFX として、通常、成人 1 回 100～200 mg を 1 日 2～3 回経口投与する。なお、感染症の種類及び症状に応じ適宜増減する。

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

フルオロキノロン系抗菌性物質の耐性機序については、大腸菌 K-12 株や緑膿菌 PAO 株等におけるフルオロキノロン耐性変異株の解析から、標的酵素の変異や膜透過性の変化（薬剤の取込み低下、薬剤の排出亢進）が明らかにされている。また、近年、プラスミド上に存在する伝達性のキノロン耐性遺伝子が報告されており、DNA 複製の阻害や薬剤の排出機能に関与していると考えられている。（参照 5：FQ 資料 29）

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

#### ①DNA ジャイレースの変異による耐性

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

大腸菌以外のブドウ球菌、肺炎球菌、緑膿菌、結核菌、淋菌等でもキノロン耐性遺伝子の変異部位が明らかにされており、大腸菌のものと極めて類似していると報告されている。（参照 5：FQ 資料 29）

#### ②トポイソメラーゼⅣの変異による耐性

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

高度耐性化したブドウ球菌の遺伝子解析によると、第 1 段階で *parC* (*grlA*) 遺伝子に変異が起こり、第 2 段階で *gyrA* 遺伝子、第 3 段階で再び *parC* 遺伝子第 4 段階で *gyrA* 遺伝子に点変異が認められ、これら遺伝子の 2 サイクルに及ぶ標的酵素の変異が、キノロン耐性の高度化に関与していると報告されている。（参照 5：FQ 資料 29）

フルオロキノロン耐性及び低感受性大腸菌について、キノロン耐性決定領域（Quinolone Resistance Determining Regions：QRDR）と呼ばれる部位の変異の有無について検討した結果、FQ 耐性菌はいずれも *gyrA* 及び *parC* に変異が認めら

1 れた。このため、高度耐性化するには *gyrA* 及び *parC* の部位の変異が必要であると  
2 と確認された。(参照 25 : 追加資料 8)

3 一方、カンピロバクターは、GyrA の QRDR における一ヶ所の変異で、フルオロ  
4 キノロン剤耐性を獲得する。その他にもカンピロバクターが、遺伝子修復酵素が欠  
5 損していることとの関連も示されている。これらは、カンピロバクターが、サルモ  
6 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  
7 いる。(参照 18 : 鶏用更新版 2)

### 9 ③標的酵素の変異によるキノロン耐性の遺伝学的情報

10 標的酵素の変異によるキノロン耐性は、大腸菌及びサルモネラでは、主に DNA  
11 ジャイレース及びトポイソメラーゼIVの変異であり、トポイソメラーゼIVが存在し  
12 ないと考えられているカンピロバクターでは、DNA ジャイレースの変異であると  
13 考えられている。(参照 19、20 : FQ 資料 31、32)

## 14 (2) 膜透過性の変化によるキノロン耐性

### 15 ①薬剤の取り込み低下による耐性

16 大腸菌 K-12 株における NFLX 及び CPFY 耐性変異株の解析から、菌体内に物質  
17 を取込むための透過孔であるポーリンを形成する外膜タンパク質 OmpF の減少や  
18 リポ多糖体の変異が、これらの変異株におけるキノロン系抗菌性物質の外膜透過性  
19 を低下させ、キノロン耐性に関与することが報告されている。(参照 5 : FQ 資料 29)

### 20 ②薬剤の排出亢進による耐性

21 緑膿菌 PAO 株における NFLX 耐性変異株の解析から、これらの変異株における  
22 キノロン耐性は NFLX の外膜透過性の低下によるものではなく、NFLX の菌体外  
23 への排出機能の亢進によることが明らかにされている。(参照 5 : FQ 資料 29)

## 24 (3) 伝達性キノロン耐性遺伝子

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

30 *qnr* 遺伝子がコードする Qnr タンパク質は、DNA ジャイレース、DNA、キノロン  
31 系抗菌性物質における 3 者の相互作用を何らかの形でブロックし、キノロン耐性を発  
32 現しているものと考えられている。(参照 5 : FQ 資料 29、)

33 *aac(6′)-Ib-cr* 遺伝子 (アミノグリコシド系抗菌性物質耐性に関与するアミノグリコ  
34 シドアセチルトランスフェラーゼをコードする遺伝子 *aac(6′)-Ib* の変異遺伝子) がコ  
35 ードするアミノグリコシドアセチルトランスフェラーゼは、*qnr* 遺伝子と同じプラス  
36 ミド上に存在し、フルオロキノロン系抗菌性物質の中でも特異的に CPFY 及び NFLX  
37 を N-アセチル化することにより、薬剤耐性を発現すると考えられている。(参照 22 :

追加資料 5)

また、*qepA* 遺伝子がコードする QepA タンパク質はフルオロキノロン系抗菌性物質の排出機能に関与しているものと考えられており、国内のヒト臨床由来フルオロキノロン耐性大腸菌で報告されている。(参照 23：追加資料 6)

6. ハザードの特定に係る検討

(1) 感染症病原菌について

ハザードの特定に当たって考慮すべき感染症として、感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成 10 年法律第 114 号。以下「感染症法」という。）に基づく一類から五類までの感染症及び国立感染症研究所により主要な腸管感染症（食中毒を含む。）として定義、公表されている感染症のうち、病原体が細菌であり、フルオロキノロン系抗菌性物質が第一選択薬又は推奨治療薬とされている感染症を抽出し、その概要や発生状況等を表 15-1、2 にまとめた。なお、カンピロバクター感染症については、フルオロキノロン系抗菌性物質は治療薬として推奨されていないが、国内における食中毒の発生動向を踏まえてハザードの特定に係る検討対象とした。(参照 26、27、28：FQ 資料 28、追加資料 9、10)

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

また、「抗菌薬使用のガイドライン（日本感染症学会、日本化学療法学会編集）」によると、サルモネラ（チフス菌及びパラチフス菌を除くサルモネラ属菌。以下同じ。）は、フルオロキノロン系抗菌性物質がヒト医療分野で対象としている腸管感染症の病原菌とされている。このほかに、フルオロキノロン系抗菌性物質は、原因菌が特定されていない段階での腸管感染症の治療薬としても使用されており、カンピロバクター感染症に対しても投与されている場合があるものと考えられる。(参照 29：追加資料 11)

表 15-1 ハザードの特定に係る検討表

類別	疾患名	細菌名	報告数*		代替物質	感染症の概要及び背景
1 類	ペスト	<i>Yersinia pestis</i>	2004	0	アミノ配糖体 (ストレプト マイシン、ゲ ンタマイシ ン)、テトラ サイクリン 系、クロラム フェニコール	本症の主な伝播ルートはノ ミやエアロゾル、感染した ヒト又は感染動物(げっ 菌類)との直接的な接触によ るもので、家畜が媒介する 例は開発途上国においても 非常に稀である。
			2005	0		
			2006	0		
			2007	0		
			2008	0		
		合計	0			
3 類	細菌性赤痢	<i>Shigella dysenteriae</i> 、 <i>S.flexneri</i> 、 <i>S.boydii</i> 、	2004	604	ホスホマイシ ン	本症の主な感染源はヒト で、患者や保菌者の糞便、 それらに汚染された手指、 食品、水、ハエ、器物を介
			2005	553		
			2006	490		
			2007	452		
			2008	320		

		<i>S. sonnei</i>	合計	2,419		して直接又は水系により間接的に感染する。
3類	腸チフス	<i>S. Typhi</i>	2004	71	第3世代セファロスポリン系	本症の起因菌は宿主特異性があり、感染源はヒトに限られ、ヒトの糞便で汚染された食物や水が本症を媒介する。
			2005	50		
			2006	72		
			2007	47		
			2008	57		
			合計	297		
3類	パラチフス	<i>S. Paratyphi A</i>	2004	91	第3世代セファロスポリン系	本症の起因菌は宿主特異性があり、感染源はヒトに限られ、ヒトの糞便で汚染された食物や水が本症を媒介する。
			2005	20		
			2006	26		
			2007	22		
			2008	27		
			合計	186		
3類	コレラ	<i>Vibrio cholerae</i> O1及びO139のうちコレラ毒素産生性菌	2004	86	テトラサイクリン系、エリスロマイシン、トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤	本症は代表的な経口感染症の1つであるが、最近の日本では輸入感染症として発見されることが多い。起因菌で汚染された水や食物を摂取することによって感染するが、日本での報告例は少なく、輸入魚介類等の汚染が原因であると考えられる。
			2005	56		
			2006	45		
			2007	13		
			2008	45		
			合計	345		
3類	腸管出血性大腸菌症	Enterohemorrhagic <i>E. coli</i>	2004	3,764	ホスホマイシン、カナマイシン	本症はベロ毒素産生性の腸管出血性大腸菌で汚染された食物等の経口摂取、すなわち汚染畜水産食品、生肉又は加熱不十分な食肉からの腸管感染が主体である。本症はヒトからヒトへの二次感染も問題となり、重症かつ公衆衛生上問題となりうる感染症であると考えられる。
			2005	3,589		
			2006	3,922		
			2007	4,617		
			2008	4,321		
			合計	13,449		
4類	レジオネラ症	<i>Legionella pneumophila</i>	2004	161	エリスロマイシン、リファンピシン	本症の起因菌は、土壌細菌として環境等に常在している。近年、冷却塔、給湯系、渦流浴等の水系の人工環境にアメーバを宿主として増殖し、エアロゾルの発生する可能性のある温水より空気感染する機会が増加した。
			2005	281		
			2006	518		
			2007	668		
			2008	892		
			合計	2,520		
4類	ブルセラ症	<i>Brucella abortus</i> , <i>B. suis</i> , <i>B. neotomae</i> , <i>B. ovis</i> , <i>B. canis</i> , <i>B. maris</i>	2004	0	テトラサイクリン系、リファンピシン、アミノグリコシド系、トリモキサゾール	本症は感染動物の乳や乳製品の摂取、感染動物（牛、羊、山羊、豚等）やその死体等との接触によって感染するため、食料のみならず、共同生活者として動物への依存度が強い国や地域において重要である。
			2005	2		
			2006	5		
			2007	1		
			2008	4		
			合計	12		

4類	炭疽	<i>B. anthracis</i>	2004	0	ペニシリン G	本症は世界の多くの地域で見られるが、開発途上国や獣医衛生が遅れている国に集中している。ヒト及び動物における炭疽の自然感染は、偶発的に摂取(又は接触)した芽胞が原因であり、起因菌が個体から個体へ直接伝播されることはほとんどない。
			2005	0		
			2006	0		
			2007	0		
			2008	0		
	合計	0				
5類	性器クラミジア感染症	<i>Chlamydia trachomatis</i>	2004	38,155	テトラサイクリン系、マクロライド系	本症は日本で最も多い性感染症であるが、主に成人では性行為、新生児では産道感染による。
			2005	35,057		
			2006	32,112		
			2007	29,939		
			2008	28,398		
	合計	163,661				
5類	ペニシリン耐性肺炎球菌感染症	ペニシリン耐性 <i>Streptococcus pneumoniae</i>	2004	6,692	カルバペネム、ペニシリンの大量投与、重症例にはカルバペネム及びグリコペプチド等の併用	本症は呼吸器感染症の中でもペニシリンに耐性を獲得した肺炎球菌(常在細菌)による。
			2005	6,233		
			2006	5,294		
			2007	4,840		
			2008	5,257		
	合計	28,316				

1 ※「感染症発生動向調査」における報告数

2

3 表 15-2 ハザードの特定に係る検討表

類別	疾患名	細菌名	報告数*		代替物質	感染症の概要及び背景
—	サルモネラ感染症	<i>S. enterica</i>	2005	3,700	ホスホマイシン、アンピシリン	本症は日本の代表的な食中毒の原因となるサルモネラによるもので、起因菌はフルオロキノロン系抗菌性物質の対象動物である家畜(特に鶏)の腸内常在菌である。
			2006	2,053		
			2007	3,603		
			2008	2,551		
			2009	1,518		
	合計	13,428				
—	NAG ビブリオ感染症	<i>V. cholerae</i> (non agglutinable vibrios)	2005	0	テトラサイクリン系	本症はコレラ(第3類感染症)の起因菌である <i>V. cholerae</i> の毒素産生型以外によるもので、本菌で汚染された水や魚介類を摂取することによって感染する。
			2006	0		
			2007	1		
			2008	5		
			2009	0		
	合計	6				
—	エルシニア感染症	<i>Y. pseudotuberculosis</i> , <i>Y. enterocolitica</i>	2005	0	アミノグリコシド系、ドキシサイクリン	本症の起因菌は腸内細菌科に属しており、主に野生動物の糞便とともに排出された菌を直接又は飲食物を介して経口摂取することで発症する。
			2006	0		
			2007	0		
			2008	0		
			2009	0		
	合計	0				
—	エロモナス・ハイドロフィラ/ソブリア感	<i>Aeromonas hydrophila</i> , <i>A. sobria</i> (HG1、	2004 ~ 2008	—	ホスホマイシン	本症の起因菌は淡水域の常在菌で、主に熱帯及び亜熱帯地域の開発途上国の河川、湖沼、その周辺土壌、魚介類等に広く分布してお



	感染症	HG2、HG3、HG7、HG8、HG10)				り、本菌で汚染された水や魚介類等を摂取することによって感染する（調理感染を含む）。
—	腸炎ビブリオ感染症	<i>V. parahaemolyticus</i>	2005	2,301	ホスホマイシン	本症は感染性胃腸炎（第5類感染症）の起因菌の1つである腸炎ビブリオによるもので、原因となる畜水産食品として判明しているもののほとんどが魚介類及びその加工品、さらに加熱加工したものの汚染した水や器具による二次汚染である。
			2006	1,236		
			2007	1,278		
			2008	168		
			2009	280		
	合計		5,263			
—	プレシオモナス・シゲロイデス感染症	<i>Plesiomonas shigelloides</i>	2004～2008	—	セファロスポリン系、ナリジクス酸	本症の起因菌は淡水域の常在菌で、主に熱帯及び亜熱帯地域の開発途上国の河川、湖沼、そこに生息する魚介類等に広く分布しており、本菌で汚染された水、魚介類及びその加工品を摂取することによって感染する。
—	カンピロバクター感染症	<i>Campylobacter</i>	2005	3,439	第一選択薬：マクロライド系（エリスロマイシン等） ※フルオロキノロン系抗菌性物質は推奨されていない。	本症は日本の代表的な食中毒の原因となるカンピロバクターによるもので、本菌はフルオロキノロン系抗菌性物質の対象動物である家畜（特に牛及び鶏）の腸内常在菌である。
			2006	2,297		
			2007	2,396		
			2008	3,071		
			2009	2,206		
	合計		13,406			

※「食中毒統計（厚生労働省）」における食中毒患者報告数

## （2）食中毒菌の薬剤耐性菌に関する疫学的・遺伝学的検討

サルモネラ及びカンピロバクターは、食中毒の主要な原因菌で、家畜に広く分布している。キノロン耐性のサルモネラについては、変異が蓄積されることにより、家畜とヒトの双方で重要な薬剤であるフルオロキノロン剤に耐性を獲得する可能性がある。

また、カンピロバクターについては、家畜に対する病原性は明らかでないが、カンピロバクターの食中毒は増加傾向にあり、その原因の一つとして家畜の関与が示唆されている。カンピロバクターのフルオロキノロンの耐性率はベルギー等と比べると低いものの、調査する年度により、かなり高い耐性率を示す。（参照 30、31、32：鶏更新版 3、4、追加資料 12）

## （3）生体内でのキノロン耐性獲得

カンピロバクターのフルオロキノロン耐性機構は、自然発生する突然変異であるため、フルオロキノロン剤が使用されている場合には、自然発生した少数派の耐性株が

1 優勢となる。

2 カンピロバクターの耐性獲得頻度を決定づける要素として、薬物排泄ポンプの関与  
3 が示されている。排泄ポンプが機能しない株を使用して、*in vitro* での耐性獲得状況  
4 を比較したところ、排泄ポンプが機能しない株は、フルオロキノロン耐性の出現頻度  
5 が 1000 倍低下していた。また、野外株では低～高濃度のフルオロキノロンの暴露で  
6 耐性株の出現が認められているが、ポンプが機能しない株では、低濃度の暴露のみで  
7 出現している。

8 農場に分布するカンピロバクター株の遺伝子型を調べたところ、フルオロキノロン  
9 耐性株の遺伝子型は感受性株に比べて多様性が乏しいことが報告されている。このよ  
10 うに、すべての株が同じ頻度で耐性化するわけではない。(参照 18：鶏用更新版 2)

#### 12 (4) 日和見感染菌及びそのフルオロキノロン耐性菌による感染症の検討

13 動物の腸管に常在している大腸菌や腸球菌等のヒトの日和見感染菌についても、動  
14 物にフルオロキノロン系抗菌性物質が投与された場合、フルオロキノロン耐性菌が選  
15 択される可能性が考えられる。

16 フルオロキノロン耐性を獲得した日和見感染菌の悪影響としては、静脈留置針確保  
17 の患者や術後患者、免疫機能が低下した患者等の易感染者から易感染者への食品を介  
18 さない院内感染等が考えられるが、一般に、それらの日和見感染菌の病原性は弱く、  
19 健康なヒトにおいては、食品を介して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えら  
20 れる。

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

#### 27 7. ハザードの特定 (特定すべきハザードをサルモネラ及びカンピロバクターとした場合)

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

32 鶏の腸内細菌叢には、鶏の下痢症の主な原因菌とならないものの、ヒトの健康を害  
33 するサルモネラ及びカンピロバクターを保菌していることもある。このため、鶏の大  
34 腸菌症及び呼吸器性マイコプラズマ病を適応症とした飲水添加剤等を投与した場合、  
35 フルオロキノロン系抗菌性物質の生体内薬物動態等を考慮すると、サルモネラ及びカ  
36 ンピロバクターにフルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択される  
37 可能性があると考えられる。

38 したがって、国内の鶏由来の畜産食品を介して伝播する可能性がある感染症であり、  
39 かつヒトの医療分野において、フルオロキノロン系抗菌性物質による治療が推奨され  
40 ている腸管感染症は、サルモネラ感染症であると考えられる。また、フルオロキノロ

ン系抗菌性物質は、カンピロバクター感染症に対する推奨薬とはされていないが、感染性腸炎の初診時に、原因菌が特定されていない段階で投薬される場合があることから、カンピロバクターがフルオロキノロン耐性菌であった場合、ヒトの治療に対して悪影響を及ぼすという可能性は否定できないと考えられた。

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

#### IV. 発生評価に関する知見

発生評価では、評価指針の第2章第2の1 発生評価に基づき、評価対象動物用医薬品が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。また、発生評価の範囲は、評価対象動物用医薬品を鶏に使用した時点から、鶏又は鶏から生産された畜産食品が農場を出るまでとする。

##### 1. 畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況

###### (1) フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用前後における耐性の状況

フルオロキノロン系抗菌性物質製剤（ERFX、OFLX、NFLX）の市販前後における薬剤感受性が調査されている（表16～18）。（参照33～35：追加資料13～15）

表16 ERFX製剤の市販前後における鶏由来菌株の薬剤感受性

菌種	調査時期 (菌株数)	MIC 範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	耐性株数 (%)
<i>E. coli</i>	市販前 (26)	≤0.025～0.39	≤0.025	0.39	0 (0.0)
	市販後 (20)	0.025～0.39	0.025	0.1	0 (0.0)
	市販後 (20)	0.025～0.78	0.05	0.39	0 (0.0)
	市販後 (20)	0.025～6.25	0.39	0.78	1 (5.0)
	市販後 (21)	0.025～0.78	0.05	0.39	0 (0.0)
	市販後 (9)	≤0.0125～0.2	0.2	0.2	0 (0.0)
	市販後 (7)	0.05	0.05	0.05	0 (0.0)
	市販後 (14)	0.025～0.39	0.05	0.39	0 (0.0)
<i>M. gallisepticum</i>	市販後 (18)	0.05～0.39	0.39	0.39	0 (0.0)
	市販前 (25)	<0.0125～0.1	0.1	0.1	0 (0.0)
	市販前 (9)	0.05～0.1	0.1	0.1	0 (0.0)
	市販前 (10)	0.1～0.39	0.2	0.39	0 (0.0)
	市販後 (20)	≤0.0125～0.05	≤0.0125	0.025	0 (0.0)
	市販後 (20)	≤0.0125～0.025	≤0.0125	0.025	0 (0.0)
	市販後 (2)	0.1、0.39	—	—	0 (0.0)
	市販後 (20)	≤0.0125～0.1	0.025	0.05	0 (0.0)
	市販後 (5)	0.05	0.05	0.05	0 (0.0)
市販後 (20)	≤0.0125～0.05	0.025	0.05	0 (0.0)	
市販後 (3)	0.05～0.2	0.1	0.2	0 (0.0)	

	市販後 (20)	$\leq 0.0125 \sim 0.05$	0.025	0.05	0 (0.0)
	市販後 (20)	$\leq 0.0125 \sim 0.05$	0.025	0.05	0 (0.0)
	市販後 (20)	$\leq 0.0125 \sim 0.025$	$\leq 0.0125$	0.025	0 (0.0)

※単位： $\mu\text{g}/\text{mL}$

※耐性株は  $6.25 \mu\text{g}/\text{mL}$  以上の MIC を示した場合を耐性とした。

※*E. coli* の菌株は、市販前については 1986～1987 年、市販後については 1992～1997 年に全国各地で分離した。

※*M. gallisepticum* の菌株は、市販前については 1983～1987 年、市販後については 1992～1997 年に全国各地で分離した。

表 17 OFLX 製剤の市販前後における鶏由来菌株の薬剤感受性

菌種	項目	調査時期	OFLX
<i>M. gallisepticum</i>	MIC 範囲	市販前	$\leq 0.025 \sim 0.2$
		市販後	$\leq 0.025 \sim 0.78$
	MIC <sub>50</sub>	市販前	0.1
		市販後	0.1
	MIC <sub>90</sub>	市販前	0.2
		市販後	0.2
<i>E. coli</i>	MIC 範囲	市販前	0.025～0.78
		市販後	0.025～3.13
	MIC <sub>50</sub>	市販前	0.1
		市販後	0.1
	MIC <sub>90</sub>	市販前	0.78
		市販後	0.20

※単位： $\mu\text{g}/\text{mL}$

※*M. gallisepticum* の菌株は、市販前（1990 年以前分離株 133 株）と市販後（1997～1998 年分離 63 株）において、鶏の気管及び気嚢から分離した。

*E. coli* の菌株は、市販前については 1990～1991 年、市販後については 1997～1998 年に鶏の気嚢炎等から分離した。

表 18 NFLX 製剤の市販前後における鶏由来菌株の薬剤感受性

菌種	項目	調査時期(菌株数)	NFLX
<i>E. coli</i>	MIC 範囲	市販前 (30)	0.05～3.13
		市販後 (481)	0.05～1.56
	MIC <sub>50</sub>	市販前 (15)	0.2
		市販後 (481)	0.1
	MIC <sub>90</sub>	市販前 (15)	1.56
		市販後 (481)	0.78

※単位： $\mu\text{g}/\text{mL}$

※「市販前」は承認申請時の感受性調査によるデータ、「市販後」は再審査申請時の使

1 用農場における感受性調査によるデータ

2  
3 **(2) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査**

4 JVARM における健康家畜（肥育牛、肥育豚、採卵鶏及びブロイラー）由来細菌の  
5 抗菌性物質感受性調査は、国内の都道府県を同じ細菌について、2007 年までは 4 ブ  
6 ロックにわけて 1 年に 1 ブロックずつ調査を行い、4 年で全国を調査するという体制  
7 （1999 年：全国、2000～2003 年：第 1 クール、2004～2007 年：第 2 クール）、2008  
8 年からは大腸菌・カンピロバクターについては、2 ブロックに分けて 2 年で全国を調  
9 査する体制（2008～2009 年：第 3 クール。サルモネラについては、健康家畜の調査  
10 では分離できる菌株が極めて少数であることから、2008 年より国内の病性鑑定材料か  
11 ら当該年度に分離したサルモネラ株を積極的に収集し、耐性発現調査を全国的に実施  
12 している。）で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。ERFX に対する  
13 各菌種の MIC 分布域及び耐性率等の結果は次のとおりである（表 19～20）。（参照  
14 15：追加資料 3）

① サルモネラ

鶏由来の MIC 分布域は $\leq 0.125 \sim 1 \mu\text{g/mL}$ 、耐性率は 0%となっており、キノロン系抗菌性物質に対して感受性を維持していると考えられた (表 19)。(参照 15 : 追加資料 3)

サルモネラ (2000 年~2003 年) の薬剤耐性率と分離血清型は、ブロイラー由来株では、*S.infantis* (SI) が主要な血清型であり、SI の 45 %以上が 4 剤以上に耐性を示す多剤耐性株であった。(参照 30 : 鶏更新版 3)

表 19 サルモネラにおける ERFX 耐性の状況

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
鶏由来 合計	調査菌株数(株)	111	43	14	46	16	27	35	55	32	57	36
	耐性率 (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	MIC 最小値 ( $\mu\text{g/mL}$ )	$\leq 0.05$	$\leq 0.125$	$\leq 0.125$	$\leq 0.125$	$\leq 0.125$	$\leq 0.125$	$\leq 0.125$	$\leq 0.125$	$\leq 0.125$	$\leq 0.125$	$\leq 0.125$
	MIC 最高値 ( $\mu\text{g/mL}$ )	0.39	0.25	0.5	$\leq 0.125$	1	0.25	0.25	$\leq 0.125$	0.5	1	1
	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	0.1	$\leq 0.125$	$\leq 0.125$	$\leq 0.125$	1	$\leq 0.125$	$\leq 0.125$	$\leq 0.125$	$\leq 0.125$	$\leq 0.125$	0.5
採卵 鶏由来	調査菌株数(株)	0	14	1	9	4	10	4	8	5	区別して いないため 不明	区別して いないため 不明
	耐性率 (%)	-	0	0	0	0	0	0	0	0		
ブロイ ラー由 来	調査菌株数(株)	111	29	13	37	12	17	31	47	27	区別して いないため 不明	区別して いないため 不明
	耐性率 (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

※2008 年、2009 年については、PL 事業で実施。

② カンピロバクター

鶏由来の MIC 分布域は 0.03 ~64 µg/mL と大きく変動しており、それらの耐性率は 6~35 % であり、サルモネラと比較すると高い耐性率となっている。(表 20)。

耐性率を比較すると、採卵鶏由来及びブロイラー由来ともに、*C.coli* の方が *C.jejuni* より高い傾向にあった。

表 20 カンピロバクターにおける ERFX 耐性の状況

		1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
鶏由来 合計	調査菌株 数(株)	75	136	117	98	125	106	95	51	132	79	120
	耐性率 (%)	16.0	5.9	16.2	13.3	17.6	11.3	13.7	35.3*	28.0*	10.1	21.7**
	MIC 最 小値 (µg/mL)	0.05	0.05	0.125	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03	0.03
	MIC 最 高値 (µg/mL)	6.25	12.5	32	16	64	8	16	8	32	8	8
	ブレイクポ イント(µg/mL)	1.56	1.56	2	2	2	2	2	2	2	2	2
採卵鶏 由来 <i>C.jejuni</i>	調査菌株 数(株)	-	77	60	52	48	58	51	12	53	33	49
	耐性率 (%)	-	2.6	3.3	3.8	4.2	10.3	5.9	0	18.9*	3.0	20.4*
採卵鶏 由来 <i>C.coli</i>	調査菌株 数(株)	-	5	11	12	22	11	15	12	15	8	7
	耐性率 (%)	-	40.0	0*	33.3	22.7	18.2	13.3	8.3**	40.0	0*	0*
ブロイラー 由来 <i>C.jejuni</i>	調査菌株 数(株)	72	53	42	29	40	37	25	24*	57	34	58
	耐性率 (%)	16.7	5.7**	40.5*	17.2	17.5	10.8	32.0	62.5*	29.8	14.7	27.6
ブロイラー由 来 <i>C.coli</i>	調査菌株 数(株)	3	1*	4	5	15	0	4	3	7	4	6
	耐性率 (%)	0	100	0	40.0	53.3	-	0	66.7	57.1	50.0	0

・鶏由来合計、ブロイラー由来 *C.jejuni* は、1999 年と比べ、\* = p < 0.01、\*\* = p < 0.05

・採卵鶏由来 *C.jejuni*、採卵鶏 *C.coli* は、2000 年と比べ、\* = p < 0.01、\*\* = p < 0.05

1  
2 (3) 動物用医薬品として鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤を使用した農  
3 場における薬剤耐性の状況

4 鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤を使用した施設において、対象動  
5 物から分離した菌に関する薬剤感受性調査の実施及びその結果についての報告が承  
6 認取得者に義務付けられている（表 21～22）。（参照 36：追加資料 16）

7  
8 ① サルモネラ

9 薬剤感受性調査のための分離菌株数（鶏由来のみ）が非常に少なかったが、分離さ  
10 れた 8 菌株については、MIC 分布域から、フルオロキノロン系抗菌性物質（OFLX、  
11 NFLX）に対する感受性は維持されていると考えられた（表 21）。

12  
13 表 21 フルオロキノロン系抗菌性物質（OFLX、NFLX）を使用した家畜又は農場にお  
14 ける *Salmonella* sp. の薬剤感受性

	項目	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21
OFLX	農場数	23	6	—	—	—	—	3
	検体数	81	55	—	—	—	—	30
	菌株数	18	2	—	—	—	—	4
	MIC 範囲	0.1-0.78	<0.06-0.125	—	—	—	—	0.25-0.5
	MIC <sub>50</sub>	0.39	<0.06	—	—	—	—	—
	MIC <sub>90</sub>	0.78	0.125	—	—	—	—	—
NFLX	農場数	5	6	/	—	—	—	3
	検体数	25	60	/	—	—	—	30
	菌株数	2	2	/	—	—	—	4
	MIC 範囲	0.1	<0.06	/	—	—	—	0.5-1
	MIC <sub>50</sub>	0.1	<0.06	/	—	—	—	—
	MIC <sub>90</sub>	0.1	<0.06	/	—	—	—	—

15 ※単位：μg/mL

16  
17 ② カンピロバクター

18 ERFX に対する薬剤耐性菌が発生しており、耐性率に大きな変動があった。平成 20  
19 年度の 100%については、対象菌株が 1 株となっている。

20 他のフルオロキノロン系抗菌性物質（OFLX、NFLX）に対しても、感受性が低下  
21 していると考えられる菌株が検出された（表 22）。



1 表 22 フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における  
 2 *Campylobacter* sp.の薬剤感受性

	項目	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21
ERFX	農場数	26	43	38	44	80	56	44
	検体数	26	43	38	44	80	56	44
	菌株数	24	17	15	16	24	1	5
	MIC 範囲	≤0.06-2	≤0.13-1	≤0.06-0.25	≤0.06-32	≤0.06-32	4	≤0.06-16
	MIC <sub>50</sub>	≤0.06	≤0.13	≤0.06	≤0.06	≤0.06	4	≤0.06
	MIC <sub>90</sub>	2	1	0.25	16	16	4	16
	耐性率 (%)	8.33	1	—	31.3	12.5	100	20
OFLX	農場数							
	検体数							
	菌株数	5	8	—	—	13	3	15
	MIC 範囲	≤0.05-0.39	<0.06-2	—	—	≤0.05->128	0.5-1	≤0.06-128
	MIC <sub>50</sub>	≤0.05	0.25	—	—	2	—	16
	MIC <sub>90</sub>	0.39	2	—	—	8	—	64
	耐性率 (%)							
NFLX	農場数	5	6	—	—	3	2	3
	検体数	25	60	—	—	30	20	30
	菌株数	4	8	—	—	13	3	15
	MIC 範囲	0.78	0.125-16	—	—	≤0.06->128	1-2	<0.06-16
	MIC <sub>50</sub>	0.78	0.25	—	—	2	—	8
	MIC <sub>90</sub>	0.78	16	—	—	>128	—	16
	耐性率 (%)							

3 ※単位：μg/mL

4  
 5 (4) 家畜分野におけるフルオロキノロン耐性に関するその他の知見

6 2002～2005年に国内で分離された *S. Typhimurium* の鶏由来8菌株の調査におい  
 7 て、ERFX耐性が鶏由来の1株で報告されている。(参照37：追加資料17)

8 2001～2004年に、牛、豚、ブロイラー又は採卵鶏を飼育している1,374農場で、カ  
 9 ンピロバクター分離試験を行う6ヶ月前にフルオロキノロン剤の抗菌性物質の使用状  
 10 況を調べた。フルオロキノロンは1.5%の農場で、治療目的に使用されていた。農場  
 11 レベルで使用状況とフルオロキノロン耐性株の分布を解析すると、必ずしも一致しな  
 12 いことがある。また、薬剤を使用していない農場に比べて、抗菌剤を使用している農  
 13 場での、フルオロキノロン耐性率が高く、フルオロキノロンの使用を止めた農場でも、  
 14 フルオロキノロン耐性カンピロバクターは継続的に分離され続ける。フルオロキノロ  
 15 ン耐性株が、感受性株に比べて定着性が優れている可能性が報告されている。(参照  
 16 18：鶏更新版2)

17 国産鶏肉から分離された *C.jejuni* 235株のうち、いずれかの薬剤に耐性があった  
 18 ものは、137株(53.8%)であり、フルオロキノロン系薬剤耐性株は、74株(31.5%)  
 19 であった。(参照31：鶏用更新版4)

20 人症例及び動物由来 *C.jejuni* の薬剤感受性、血清型を比較したところ、ABPC耐性  
 21 率は、人由来株で5.6%と低率であったが、ブロイラー20.3%由来では高かった。(参  
 22 照30：鶏更新版3)

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

### (1) フルオロキノロン耐性の獲得の可能性

MIC の 4 倍濃度における OFLX 及び CPFY に対する *E. coli* の耐性菌出現頻度は  $<1.0 \times 10^{-9} \sim 2.7 \times 10^{-8}$  であった。*in vitro* における *E. coli* の耐性獲得 (増量継代法) が、OFLX、CPFY 及び NFLX について試験されており、7 代の継代培養後、MIC が 2~8 倍に上昇したと報告されている。(参照 24 : FQ 資料 33)

また、MIC の 4 倍濃度における OFLX 及び CPFY に対する *E. coli* の耐性菌出現頻度は  $<2.2 \sim 5.2 \times 10^{-9}$  と低く、その濃度で選択された耐性菌の MIC も、選択濃度の 2~4 倍であったという報告もある。(参照 14 : FQ 資料 22)

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

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

また、プラスミド上に存在する *qnr* 遺伝子、*aac(6')-Ib-cr* 遺伝子及び *qepA* 遺伝子は、MIC の上昇に対する作用は低いものの、フルオロキノロン系抗菌性物質の存在下において、フルオロキノロン耐性を持つ突然変異体の選択を促進する効果があると報告されている。(参照 21、38 : 追加資料 4、FQ 資料 34)

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

*gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子の変異程度により、フルオロキノロン系抗菌性物質 (NFLX、CPFY 等 6 種類) の MIC がどのように上昇するかが調査されている。*gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子を持たない系統の MIC ( $0.01 \sim 0.06 \mu\text{g/mL}$ ) と比較すると、*gyrA* 遺伝子 (1 ヲ所の変異) により約 10 倍、*gyrA* 遺伝子 (1 ヲ所の変異) に *parC* 遺伝子 (1~2 ヲ所の変異) が加わると約 10~100 倍、*gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子 (それぞれ 2 ヲ所変異) により約 1,000~10,000 倍に、MIC が上昇すると報告されている。(参照 39 : 追加資料 18)

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

*qnr* 遺伝子を持たない系統のフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC<sub>90</sub> (CPFY :  $0.008 \mu\text{g/mL}$ 、LVFX :  $0.015 \mu\text{g/mL}$ ) は、*qnr* 遺伝子を持つことにより、CPFY 及び LVFX ではともに約 30 倍 (調査したフルオロキノロン系抗菌性物質全体では約 16~125 倍) に上昇すると報告されている。(参照 21 : 追加資料 4)

同様に、*aac(6')-Ib-cr* 遺伝子を持たない系統が、この遺伝子を持つことにより、CPFY 及び NFLX の MIC が約 3~4 倍に上昇することが報告されている。(参照 21 : 追加資料 4)

これらの耐性遺伝子は相加的な効果があり、耐性遺伝子を持たない系統 (CPFY の MIC :  $0.008 \mu\text{g/mL}$ ) が *qnr* 遺伝子を持つことにより、CPFY の MIC は 0.125

1 ~0.25 µg/mLに上昇し、さらに *qnr* 遺伝子及び *aac(6′)-Ib-cr* 遺伝子の両方を持つと、  
2 CFX の MIC は 1.0~2.0 µg/mL に上昇することが報告されている。(参照 22、追  
3 加資料 5)

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

6 *qepA* 遺伝子を持たない系統のフルオロキノロン系抗菌性物質の MIC (ERFX 及  
7 び NFLX : 0.03 µg/mL) は、*qepA* 遺伝子を持つことにより、約 1~32 倍に上昇す  
8 ると報告されている。(参照 40、追加資料 19)

9  
10 以上のように、フルオロキノロン系抗菌性物質の継続した使用により、ある耐性遺  
11 伝子を保有した細菌が、さらに他の耐性遺伝子を保有することで、その MIC がさら  
12 に上昇し、結果として、ハザードが選択される可能性が高くなると考えられる。

### 14 (3) フルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性決定因子の細菌間での伝達の可能 15 性

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

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

22 ヒト臨床分野における *qnr* 遺伝子については、国内の腸内細菌科 441 株の調査  
23 (2002 年) では、*Enterobacter spp.* 及び *Citrobacter spp.* から各 1 株が検出されてい  
24 るほか、中国で分離されたキノロン高度耐性大腸菌のうち約 8 % から検出されている。  
25 *qepA* 遺伝子については、国内の臨床分野から分離された大腸菌 751 株 (2002~2006  
26 年) の調査では、*qepA* 遺伝子を保有している大腸菌は 0.3 % (2 株) であったと報告  
27 されている。また、これらの伝達性キノロン耐性遺伝子は、海外における動物由来 *E.*  
28 *coli* で報告されているほか、国内においても、*qnr* 遺伝子が牛由来 *S. Typhimurium*  
29 で報告されている (参照 41~45 : FQ 資料 37、35、追加資料 20~22)。

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

## 35 V. 暴露評価に関する知見

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

## 1. 畜水産食品の1人当たりの年間消費量

畜産食品（牛、豚及び鶏）の「1人1年供給純食料（kg）」は表23のとおりであり、ほぼ横ばい傾向である。（参照46：追加資料23）

表23 牛、豚及び鶏由来食品の1人1年供給純食料（単位：kg）

	平成16年	平成17年	平成18年	平成19年	平成20年*
肉類(牛)	5.6	5.6	5.5	5.7	5.7
牛乳・乳製品	93.9	91.8	92.2	93.3	86.3
肉類(豚)	12.0	12.1	11.5	11.6	11.7
肉類(鶏)	9.8	10.5	10.8	10.7	10.8
鶏卵	16.5	16.6	16.7	17.1	16.8

\*平成20年は概算

## 2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性

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

### (1) サルモネラ

#### ①抵抗性、生残性及び増殖性

熱に対する抵抗性では、リン酸緩衝液中におけるD値は62.8℃で36～42秒であった。（参照47：FQ資料46）

酸に対する抵抗性では、本菌はpH4.5～9.0の範囲で発育が可能であるとされている。（参照53：FQ資料43）

凍結における生残性に関しては、鶏の屠体を-37℃で急速冷凍した後に-21℃で保存した場合でも、本菌が13ヶ月間生存していたという報告がある。（参照53：FQ資料43）

乾燥に対する抵抗性では、本菌は、肉粉、骨粉、乾燥卵白等の水分が10～12%以下の場合でも無期限に生存していたとの報告がある。（参照53：FQ資料43）

増殖性については、食肉中（牛肉及び鶏肉）では、好気（又は微好気）条件下の20℃及び32℃で顕著な菌数の増加が見られたが、4℃では増加が認められなかった。（参照54：FQ資料52）

本菌の発育が可能な条件は8～45℃、水分活性0.94以上、pH4.5～9.0とされており、増殖に至適な温度は35～37℃、pH領域は6.5～7.5である。また、低温条件では長期間生存できるが、高温には弱く、70℃以上の温度で死滅する。（参照53：FQ資料43）

1 ②生存能力及び分布状況等

2 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  
3 息し、大腸菌等の腸内細菌が死滅する乾燥条件下でも長期間生存できる。(参照  
4 53 : FQ 資料 43)

5 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、  
6 ペットや鳥類、ミドリガメ等の爬虫類、両生類も保菌していることが知られている。  
7 (参照 26 : 追加資料 9)

8  
9 (2) カンピロバクター

10 ①抵抗性、生残性及び増殖性

11 発育温度域は 31~46℃で、30℃以下では増殖できないが、低温で保存した食品  
12 中では、長期間生存することができる。(参照 52~54)

13 凍結における生残性では、本菌は食肉を凍結及び解凍を繰り返すことで顕著な減  
14 少が認められ、保存期間の長短より凍結及び解凍回数による影響が大きいと考えら  
15 れる。(参照 52、55 : 追加資料 24、FQ 資料 45)

16 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  
17 度(約 23%)では発育しないほか、乾燥条件下では死滅が早い、塩分濃度 0.5%前  
18 後を至適とした好塩性を有する等の特性から、通常の食品中では増殖が困難である  
19 と考えられる。(参照 26、56、58 : 追加資料 9、25、FQ 資料 46)

20  
21 ②生存能力及び分布状況等

22 本菌は大気や乾燥には極めて弱いが、湿潤な環境では長期間生存すると考えられ  
23 る。(参照 58 : FQ 資料 46)

24 また、*C.jejuni*は牛、羊、鶏等の腸管内に広く常在菌として保菌されており、*C.coli*  
25 は豚での保菌率が高いとされている。(参照 26 : 追加資料 9)

26 市販の牛肉や豚肉での検出率は低いが、鶏肉で高率に検出されているため、鶏肉  
27 の生食が食中毒の原因となりやすい。食鳥処理場及び市販の鶏肉からの検出率につ  
28 いては様々な報告がある。カンピロバクターが認められた市販胸肉中、*C.jejuni*は  
29 94.8%、*C.coli*は 5.2%であったという報告もある。(参照 : FQ48、53、54、55、  
30 56)

31  
32 3. 鶏及び鶏卵が農場から出荷されヒトに摂取されるまでの経路

33 鶏が農場から出荷され、消費者に摂取されるまでの経路の一例は表 24 のとおりで、  
34 鶏及び鶏卵について、と殺・加工から調理等までの詳細な過程の一例は表 25 及び 26 の  
35 とおりである。(参照 60 : FQ 資料暴露評価)

36  
37 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  
38 により、家畜の伝染性疾患の予防が図られるとともに、家畜生産段階における HACCP  
39 の考え方が取り入れられ、家畜の生産段階における衛生管理ガイドラインにより、サル  
40 モネラの汚染防止対策が講じられている。(参照 59 : 追加資料 26)

1 また、と畜場では、平成 8 年に改正されたと畜場法施行規則（昭和 28 年 9 月 28 日厚  
 2 生省令第 44 号）において、HACCP の考え方を導入したと畜場における食肉の取扱い  
 3 の規定が盛り込まれ、平成 9 年に改正された同法施行令（昭和 28 年 8 月 25 日政令第  
 4 216 号）において、と畜場の衛生管理基準及び構造設備基準が追加され、食鳥処理段階  
 5 における微生物汚染防止が図られている。

6  
7

表 24 鶏が農場から出荷され摂取されるまでの経路（一例）

種 類	経 路
鶏の可食部位	畜産農家 ↓ 食鳥処理場（と殺、食品加工及び出荷） ↓ 食肉流通業者（卸売業者等） ↓ 食肉販売業者（小売店、飲食店等） ↓ 消費者
鶏卵	養鶏業者（集排） ↓ GP センター・格付包装場（洗卵、検品、投光検査、選別、包装） ↓ 食品加工場（割卵工場等）及び食品販売業者（小売店、飲食店等） ↓ 消費者

8  
9

表 25 鶏の可食部位の主な処理過程（一例）

処理過程	内 容
と殺・加工	搬入（食鳥処理場） ↓ と殺（放血） ↓ 脱羽 ↓ 中抜き（内臓摘出） ↓ 洗浄 ↓ 冷却 ↓ 解体 ↓ 分割 ↓ 包装

	↓ 保存
保管	↓ 冷却・保管 ↓ 出荷
輸送	↓ 出荷（食肉処理場） ↓ 凍結又は解凍処置（生鮮流通用） ↓ 販売業者
販売・調理等	↓ 販売業者（冷蔵又は冷凍保存） ↓ 消費者（冷蔵又は冷凍保存） ↓ 調理等

1  
2  
3

表 26 鶏卵の主な処理過程（一例）

処理過程	内 容
加工・保存	搬入（格付け包装場） ↓ 洗卵・検品 ↓ 投光検査（異常卵の除去） ↓ 選別 ↓ 包装 ↓ 出荷へ
輸送・販売	↓ 出荷（格付け包装場） ↓ 販売業者
調理等	↓ 販売業者（常温） ↓ 消費者（冷蔵保存）

4

#### 4. ハザードとなりうる当該細菌による鶏由来食品の汚染

5

##### （1）鶏由来食品がハザードとなりうる当該細菌に汚染される可能性

6

##### ① サルモネラ感染症

7

サルモネラ感染症は、主にサルモネラ・エンテリティディス (*Salmoella entericaserover Enteritidis*) によるもので、鶏の腸管に生息することが多いとされている。

8

9

10

11

12

農場からの出荷及び輸送中の本菌による鶏卵への汚染の可能性として、卵殻表面に本菌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

1 本菌が侵入する可能性がある。

2 本菌の鶏肉に対する汚染は、家禽のと殺・解体時、食鳥処理段階での腸管内容物  
3 の暴露が考えられる。本病原菌は、輸送又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増殖  
4 はしないが生残するため、食肉及び内臓が十分に洗浄されず出荷され、飲食店の調  
5 理施設や家庭等に持ち込まれた場合、調理前に他の食材を汚染する可能性がある。

6 しかし、サルモネラは一般的に熱に弱く速やかに死滅し、鶏卵（卵及び液卵）では、  
7 5℃以下での保管管理により、予防可能であると考えられる。（参照：49、75：FQ  
8 資料 50、51）

9  
10 ② カンピロバクター

11 カンピロバクター感染症の起因菌であり、日本で分離頻度の多い *C.jejuni* は、鶏で  
12 の保菌率が高いと考えられている。

13 鶏卵への汚染の可能性としては、腸内容物である糞便との直接又は間接的な接触が  
14 報告されている。

15 本菌の食肉等の可食部位への汚染の可能性として、鶏のと殺・解体時並びに食鳥処  
16 理場においては、脱毛、湯漬、内臓除去、冷却等の各工程が本菌の相互汚染となっ  
17 ていると考えられている。カンピロバクターの中でも *C.Jejuni* は感染力が特に強く、少  
18 量の感染（500～800 個/ヒト）で成立する。また、本菌は、発育温度が高く、通常食  
19 品中では増殖しないと考えられているが、輸送又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも  
20 増殖はしないが生残するため（凍結・解凍を繰り返すと減少する）、食肉及び内臓が  
21 十分に洗浄されず出荷され、飲食店の調理施設や家庭等に持ち込まれた場合、調理前  
22 に他の食材を汚染する可能性が生じる。

23 しかしながら、カンピロバクターは一般的に空気、乾燥、熱に極めて弱く速やかに  
24 死滅するため、調理前に食材を扱うときに手をよく洗う、肉類等は十分に加熱する等  
25 の一般的な食中毒対策に加えて、調理器具・機材の乾燥、生肉の喫食は避けること等  
26 により、予防可能であると考えられる。（参照：54、58、26：FQ 資料 55、44、28）

27  
28 (2) ハザードとなりうる当該細菌による市販の鶏由来食品の汚染状況

29 市販の鶏由来食品の細菌による汚染状況が調査されている（表 27～28）。

30 サルモネラの陽性率は、30 %～50 %程度と高く、カンピロバクターの陽性率も、  
31 17 %～30 %と比較的高くなっている。したがって、当該細菌による鶏由来食品の汚染  
32 は、サルモネラ及びカンピロバクターについては、汚染状況は比較的高いと考えられ  
33 た。（参照：102：追加資料 49）



1 表 27 市販されている鶏肉における細菌検出状況（厚生労働省とりまとめ）

菌種	由来	陽性率	検体数	調査年次
サルモネラ	ミンチ肉(鶏)	33.6 %	110	2005
		36.5 %	96	2006
		29.5 %	129	2007
		42.9 %	196	2008
		48.6 %	216	2009
カンピロバクター	ミンチ肉(鶏)	—	—	2005
		—	—	2006
		17.1 %	129	2007
		25.3 %	196	2008
		30.1 %	216	2009

2  
3

表 28 市販されている鶏肉及び鶏卵における細菌検出状況（その他の文献）

菌種	由来	検体数	陽性数	陽性率 (%)	調査年次	参考文献
サルモネラ	鶏肉	82	24	29.3	1998～2005	参照 63(追 46)
	鶏盲腸	32	17	53.1	2002	参照 64(追 47)
	鶏肉(国産)	21	2	9.5	1999～2001	参照 65(追 48)
	鶏肉(輸入)	59	8	13.6	1999～2001	参照 65(追 48)
カンピロバクター	鶏肉	340	202	59.4 %	1995～1999	参照 62(追 45)
	鶏卵	307	4	1.3 %	1995～1999	参照 62(追 45)
	鶏盲腸	32	16	50	2002	参照 64(追 47)

4  
5  
6  
7  
8  
9

(3) 市販の国産鶏肉から分離したサルモネラ及びカンピロバクターの ERFX 耐性の状況  
2006 年度食品安全確保総合調査「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」  
において、市販の鶏肉から検出されたサルモネラ及びカンピロバクターについて、  
ERFX に対する薬剤耐性が調査されている（表 29）。（参照 66：追加資料 27）

10 表 29 市販の国産鶏肉から分離された ERFX 耐性の状況（2006 年）

菌種	調査菌株数	MIC 範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	耐性率 (%)	ブレイクポイント
サルモネラ	100	<0.125-2	<0.125	0.5	—	—
カンピロバクター	100	<0.125-16	0.25	8	41.0	2

11 ※単位：μg/mL

12  
13

1 (4) 凍結・解凍回数及び保存温度における食肉中のカンピロバクターとサルモネラの菌  
2 数の変動

3 鶏肉にカンピロバクター及びサルモネラを接種し、凍結・解凍を繰り返し、その菌数  
4 の変動をみたところ、サルモネラ生存菌数は凍結・解凍の回数の増加に従い減少傾向は  
5 みられたが、その減少はわずかであった。カンピロバクターの生存菌数はサルモネラよ  
6 り減少傾向が顕著であった。(表 30) : (参照 : 96 : FQ52)

7 鶏肉にカンピロバクターとサルモネラを接種し、微好気及び好気条件下で保存し、菌  
8 数の変動をみたところ、カンピロバクターは、32℃保存検体の方が 20℃保存検体より減  
9 少傾向が顕著であった。同じ温度条件では、微好気条件で保存した検体の方が好気条件  
10 保存検体より生存菌数が多い傾向がみられた。サルモネラは、32℃、20℃保存検体で顕  
11 著な菌の増加がみられたが、4℃保存検体では菌数の増加はみられなかった。(表 31)

12 市販鶏肉のカンピロバクター汚染調査を行ったところ、100 検体中 49 検体 (49.0 %)   
13 が *C.jejuni* 陽性であった。その 49 検体について、冷凍保存による鶏肉中のカンピロバ  
14 クター菌数の変化を調査したところ、-20℃、7 日間保存後の菌数は保存前の検体に比  
15 べて、1/10~1/100 に減少し、25/49 検体(51.0 %)では検出限界未満となった。(参照 : 97 :   
16 FQ53)

17  
18 表 30 凍結・解凍回数による菌数の変動 (鶏肉 1 g 当たり)

番号	供試菌名	検体 No	凍結解凍回数 (保存日数)						
				1(1)	2(2)	3(3)	4(4)	5(7)	1(7)
1	サルモネラ	1	3.0×10 <sup>3</sup>	3.8×10 <sup>3</sup>	4.0×10 <sup>3</sup>	2.6×10 <sup>3</sup>	1.5×10 <sup>3</sup>	NT	NT
		2	4.0×10 <sup>3</sup>	5.3×10 <sup>3</sup>	2.9×10 <sup>3</sup>	2.7×10 <sup>3</sup>	3.1×10 <sup>3</sup>	NT	NT
		平均	3.5×10 <sup>3</sup>	4.5×10 <sup>3</sup>	3.4×10 <sup>3</sup>	2.7×10 <sup>3</sup>	2.3×10 <sup>3</sup>	NT	NT
	カンピロバ クター	1	7.8×10 <sup>4</sup>	4.8×10 <sup>3</sup>	1.3×10 <sup>3</sup>	2.0×10 <sup>2</sup>	1.0×10 <sup>2</sup>	<100	NT
		2	6.7×10 <sup>4</sup>	5.0×10 <sup>3</sup>	2.1×10 <sup>3</sup>	4.5×10 <sup>2</sup>	1.5×10 <sup>2</sup>	<100	NT
		平均	7.3×10 <sup>4</sup>	4.9×10 <sup>3</sup>	1.7×10 <sup>3</sup>	3.3×10 <sup>2</sup>	1.3×10 <sup>2</sup>	NT	NT
2	サルモネラ	1	3.4×10 <sup>4</sup>	2.5×10 <sup>4</sup>	2.6×10 <sup>4</sup>	2.0×10 <sup>4</sup>	2.2×10 <sup>4</sup>	1.8×10 <sup>4</sup>	2.9×10 <sup>4</sup>
		2	4.0×10 <sup>4</sup>	2.9×10 <sup>4</sup>	2.7×10 <sup>4</sup>	2.3×10 <sup>4</sup>	2.0×10 <sup>4</sup>	1.6×10 <sup>4</sup>	2.5×10 <sup>4</sup>
		平均	3.5×10 <sup>4</sup>	2.7×10 <sup>4</sup>	2.6×10 <sup>4</sup>	2.2×10 <sup>4</sup>	2.1×10 <sup>4</sup>	1.7×10 <sup>4</sup>	2.7×10 <sup>4</sup>
	カンピロバ クター	1	4.3×10 <sup>5</sup>	8.9×10 <sup>4</sup>	3.4×10 <sup>4</sup>	1.6×10 <sup>4</sup>	5.9×10 <sup>3</sup>	3.0×10 <sup>3</sup>	7.0×10 <sup>4</sup>
		2	5.0×10 <sup>5</sup>	1.2×10 <sup>5</sup>	4.1×10 <sup>4</sup>	1.8×10 <sup>4</sup>	7.9×10 <sup>3</sup>	2.3×10 <sup>3</sup>	6.1×10 <sup>4</sup>
		平均	4.6×10 <sup>5</sup>	1.0×10 <sup>5</sup>	3.7×10 <sup>4</sup>	1.7×10 <sup>4</sup>	6.9×10 <sup>3</sup>	2.7×10 <sup>3</sup>	6.5×10 <sup>4</sup>

19 NT : 検査せず

1 表 31 保存温度による鶏肉中のサルモネラ、カンピロバクターの菌数変動 (CFU/鶏肉 1g)

	供試菌名	培養温度	保存条件	保存時間						
				0 時間	3 時間	6 時間	24 時間	48 時間	72 時間	7 日
1	サルモネラ	32	微好気	$2.7 \times 10^4$	NT	NT	$1.4 \times 10^9$	$2.6 \times 10^{10}$	NT	NT
		20	微好気	$2.7 \times 10^4$	NT	NT	$3.6 \times 10^7$	$1.0 \times 10^9$	NT	NT
	カンピロバクター	32	微好気	$1.0 \times 10^5$	NT	NT	$5.9 \times 10^4$	$1.3 \times 10^3$	NT	NT
		20	微好気	$1.0 \times 10^5$	NT	NT	$2.5 \times 10^4$	$9.0 \times 10^3$	NT	NT
2	サルモネラ	32	微好気	$1.7 \times 10$	NT	NT	$2.1 \times 10^8$	$2.6 \times 10^{10}$	NT	NT
		32	好気	$1.7 \times 10$	$6.5 \times 10^2$	$4.1 \times 10^4$	$5.7 \times 10^8$	$1.0 \times 10^9$	NT	NT
		20	微好気	$1.7 \times 10$	NT	NT	$5.0 \times 10^5$	$1.3 \times 10^3$	NT	NT
		20	好気	$1.7 \times 10$	NT	NT	$8.5 \times 10^5$	$9.0 \times 10^3$	NT	NT
		4	微好気	$1.7 \times 10$	NT	NT	NT	NT	$2.5 \times 10$	$< 1.0 \times 10^2$
		4	好気	$1.7 \times 10$	NT	NT	NT	NT	$1.0 \times 10^2$	$< 1.0 \times 10^2$
	カンピロバクター	32	微好気	$1.1 \times 10^5$	NT	NT	$1.1 \times 10^5$	$1.3 \times 10^3$	NT	NT
		32	好気	$1.1 \times 10^5$	NT	NT	$1.4 \times 10^4$	$9.0 \times 10^3$	NT	NT
		20	微好気	$1.1 \times 10^5$	NT	NT	$3.2 \times 10^4$	$2.6 \times 10^{10}$	NT	NT
		20	好気	$1.1 \times 10^5$	NT	NT	$2.2 \times 10^4$	$1.0 \times 10^9$	NT	NT
		4	微好気	$1.1 \times 10^5$	NT	NT	NT	NT	$4.2 \times 10^4$	$3.1 \times 10^4$
		4	好気	$1.1 \times 10^5$	NT	NT	NT	NT	$4.3 \times 10^4$	$5.5 \times 10^3$

2

3 **VI. 影響評価に関する知見**

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

8

9 **1. ハザードとなりうる細菌の暴露に起因して生じる可能性のあるヒトの疾病**

10 ハザードとなりうる細菌であるサルモネラ及びカンピロバクターによる暴露の結果、  
 11 生じる可能性のあるヒトの疾病は、いずれも腸管感染症の一種であるサルモネラ感染症  
 12 及びカンピロバクター感染症である。

13

14 **(1) サルモネラ感染症**

15 **①発生原因及び発生状況**

16 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  
 17 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  
 18 卵及び鶏卵関連食品の汚染が原因で急増した。したがって、原因食品が特定された  
 19 事例 (1987~1999 年) における鶏卵の使用頻度は全体の 75.2 % と高く、卵納豆、  
 20 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。

21 (参照 72、73 : FQ 資料 49、59)

22 本症の発生には、一般に 10 万~数 100 万個が必要と考えられてきたが、*S.*  
 23 *Enteritidis* を含む数種における感染菌数は極めて少ないことが分かってきており、  
 24 *S. Enteritidis* の感染例では、ハンバーグで 60~230 個、チーズで 100~500 個と

1 考えられている。しかし、本菌は熱に弱く、また 8℃以下の冷蔵保存により効果的  
2 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  
3 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 74、75：FQ 資料  
4 50、51）。

5 本症は、国内においてカンピロバクター感染症に次ぐ代表的な食中毒で、2002～  
6 2006年の5年間で約22,000件が報告されており、学校、福祉施設、病院等大規模  
7 な事例も多い。（参照 27：追加資料 9）

## 9 ②重篤度

10 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。  
11 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。  
12 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  
13 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、  
14 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  
15 照 26、76：FQ 資料 28、追加資料 29）

## 17 (2) カンピロバクター感染症

### 18 ①発生原因及び発生状況

19 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、  
20 大気条件下では菌が急速に死滅すること等により、発生原因の特定が困難である。  
21 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発生原因として  
22 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  
23 26：FQ 資料 28）

24 本症の原因菌の95～99%は *C.jejuni* であり、*C.coli* は数%のみである。これは食  
25 肉処理過程や食習慣の違いが影響していると考えられている。カンピロバクターの  
26 中でも、*C.jejuni* は感染力が強く、500～800個の比較的少ない菌数で感染が成立す  
27 る。しかし、本菌は空気、乾燥、熱に極めて弱く、速やかに死滅するため、調理前  
28 の手洗いや食材は十分に加熱する等の一般的な食中毒対策に加え、調理器具・機材の  
29 乾燥、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。

30 （参照 26：FQ 資料 28）

31 本症は、国内においてサルモネラ感染症と同様に代表的な食中毒で、2002～2006  
32 年の5年間で約13,000件が報告されている。近年、学校等の大規模事例が減少し、  
33 飲食店等の小規模事例が増加してきたため、患者数は大幅に増減せず推移している。  
34 発生時期は5～6月に多く、7～8月はやや減少、9～10月に上昇する傾向となっ  
35 ている。（参照 26、27：FQ 資料 28、追加資料 9）

## 37 ②重篤度

38 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、  
39 全身倦怠感、血便等の症状が認められる。下痢は1日4～12回にもおよび、便性は  
40 水様性、泥状で膿、粘液、血液が混じることも少なくない。本症の患者の多くは自

1 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  
2 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  
3 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  
4 運動神経障害優位の末梢性多発神経炎であり、近年、本菌の後感染性疾患として、  
5 関連性が指摘されている。(参照 26、56 : FQ 資料 28、追加資料 25)

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

### (1) サルモネラ感染症

#### ①治療方針及び第一選択薬

6  
7  
8  
9  
10 下痢症に対する対症療法を行い、抗菌薬は軽症例では使用しないのが原則である  
11 が、重症例や基礎疾患等の易感染性要因のある中等症例、保菌により就業上の制限  
12 を受ける場合、二次感染を起こす危険のある集団生活者等に対しては、感受性等に  
13 注意して薬剤を選択し、抗菌薬を3~7日間使用することとされている。海外では、  
14 抗菌薬の投与によって腸内細菌叢が攪乱され、除菌が遅れる上に、薬剤耐性菌の誘  
15 発、サルモネラに対する易感染性を高める等の理由で、単純な胃腸炎には投与すべ  
16 きではないという意見が一般的であるが、国内では、フルオロキノロン系抗菌性物  
17 質の7日間投与は腸内細菌叢に対する影響もなく、除菌率も高いという成績に基づ  
18 き使用されている。

19 本症に対する第一選択薬としては、フルオロキノロン系抗菌性物質、ホスホマイ  
20 シン及びアンピシリンが推奨されている。(参照 26、29、76 : FQ 資料 28、追加資  
21 料 11、追加資料 29)

#### ②当該疾病の治療におけるハザードの影響

22  
23  
24 ハザードによって本症が発症し、その治療薬としてフルオロキノロン系抗菌性物  
25 質が投与された場合、治療期間が長引いたり、重症化する等の悪影響を及ぼす可能  
26 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  
27 されていることや、第一選択薬3剤の系統が異なるため、お互いが代替治療薬とし  
28 て補完しあうと考えられること等から、本症の起因菌がハザードであったとしても、  
29 治療は可能であると考えられる。

30 ただし、*S. Typhimurium* において、アンピシリン耐性を示す株が少なくないほ  
31 か、フルオロキノロン系抗菌性物質や第3世代セファロスポリン系抗菌性物質に高  
32 度耐性を示す株等が分離されていることが危惧される。

### (2) カンピロバクター感染症

#### ①治療方針及び第一選択薬

33  
34  
35  
36 本症の患者の多くは自然治癒し、予後も良好である場合が多いが、原因不明の初  
37 期治療では、重症例や基礎疾患等の易感染性要因のある中等症例、保菌により就業  
38 上の制限を受ける場合、二次感染を起こす危険のある集団生活者等に対し、対症療  
39 法とともに、抗菌薬を3~5日間使用することとされている。

40 本症に対する第一選択薬としては、マクロライド系抗菌性物質 (エリスロマイシ

1 ン等) 及びホスホマイシンが推奨されている。カンピロバクターのフルオロキノロン  
2 ン耐性は1段階の突然変異で獲得されるため、フルオロキノロン系抗菌性物質は治  
3 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  
4 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  
5 り、カンピロバクター感染症に対しても投与されている可能性がある。(参照 26、  
6 29、77 : FQ 資料 28、追加資料 29、FQ 資料 64)

## 8 ②当該疾病の治療におけるハザードの影響

9 本症の治療薬として、フルオロキノロン系抗菌性物質は推奨されておらず、マク  
10 ロライド系抗菌性物質(エリスロマイシン等)及びホスホマイシンが推奨されてい  
11 ることから、本症の起因菌がハザードであったとしても、治療は可能であると考え  
12 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  
13 としてフルオロキノロン系抗菌性物質が使用される可能性があり、本症の起因菌が  
14 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  
15 きない。

## 17 3. ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌の状況等

### 18 (1) ヒト臨床分野におけるフルオロキノロン耐性菌等の検出状況

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

#### 24 ①サルモネラ

25 国内のヒト臨床由来株におけるフルオロキノロン耐性率の調査では、フルオロキ  
26 ノロン耐性は認められていないという報告もあるが(表 36-1~2)、ヒト臨床由来の  
27 サルモネラにおいてフルオロキノロン耐性菌が分離されたとの報告もある(参照 96、  
28 78、79)。

29 また、国内のサルモネラにおけるその他の薬剤耐性率は、アンピシリンで 20~  
30 30%、ホスホマイシンで 10%未満であり、ストレプトマイシン、テトラサイクリ  
31 ン、クロラムフェニコール、スルフィソキサゾール等に対する薬剤耐性菌も報告さ  
32 れている。(参照 26、80 : FQ 資料 28、63)

#### 34 ②カンピロバクター

35 1997年~2004年に東京都内で散発下痢症患者から分離された *C.jejuni* 1,314株に  
36 ついての薬剤感受性試験を行った。年次別耐性菌出現率は 34% (1997年)、31.1%  
37 (1998年)、50.4% (1999年)、54.6% (2000年)、63.5% (2001年)、49% (2002  
38 年)、43.5% (2003年)、51.8% (2004年)であり、30~60%で推移している。こ  
39 のうち、フルオロキノロン系薬剤に対する耐性率は、毎年 30%前後であり、2001  
40 年及び 2004年が 39.4%であった。(参照 31 : 鶏更新版 4)

1 国内のヒト臨床由来 *C.jejuni* における調査では、フルオロキノロン耐性率は 10  
2 ~40%程度であったという報告が多い (表 32-1~2)。

3 また、エリスロマイシンの耐性率は低い、1990 年代後半以降、ホスホマイシン  
4 やフルオロキノロン系抗菌性物質 (OFLX) の耐性率は約 30%以上になっていると  
5 という報告もある (参照 77、81 : FQ 資料 64、65)。

6 また、2ヶ所 (USA 及び UK) で実施された *C. jejuni* に感染した症例の重篤度  
7 及び症状の持続期間又は入院期間等に対する大規模な疫学調査 (約 11,000 症例)  
8 を統計学的に再解析した結果、臨床的には、フルオロキノロン耐性カンピロバクター  
9 による感染がフルオロキノロン感受性カンピロバクターによる感染よりもヒトの  
10 健康に深刻な影響を与えない、と結論されている。(参照 99 : 鶏更新版  
11 8)。

12 短期及び中期的な疫学調査 (556 症例の 3ヶ月間及び 6ヶ月間の追跡調査) にお  
13 いては、フルオロキノロン耐性カンピロバクター感染による臨床的及び公衆衛生学  
14 的な疾病の重症化や持続期間の延長を示す証拠を見出すことは出来なかった。(参照  
15 100 : 鶏更新版 9)

16  
17 表 32-1 ヒト臨床由来株におけるフルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤耐性の  
18 状況 (国内)

菌種	薬剤名	耐性率	調査株数	調査年次	参考文献
サルモネラ	OFLX	0.0 %	93	1996~2000	参照 83 : FQ 資料 60
サルモネラ属	OFLX	0.0 %	165	2000	参照 84 : 追加資料 30
	CPFX	0.0 %	165		
サルモネラ属	OFLX	0.0 %	186	2002	参照 85 : 追加資料 31
	CPFX	0.0 %	186		
サルモネラ属	CPFX NFLX	4.5 %	176※1	2006	参照 79
<i>C. jejuni</i>	OFLX	22.0 %	41	1996~2000	参照 83 : FQ 資料 60
<i>C. jejuni</i>	CPFX	22.0 %	127	2001~2003	参照 81 : FQ 資料 65
<i>C. coli</i>	CPFX	62.5 %	8		
<i>C. jejuni</i>	NFLX 等	12.0 %	75	1999	参照 86 : 追加資料 32
<i>C. jejuni</i>	NFLX 等	17.3 %	98	2000	参照 86 追加資料 32
<i>C. jejuni</i>	NFLX 等	43.9 %	98	2001	
<i>C. jejuni</i>	NFLX 等	35.2 %	145	2002	
<i>C. jejuni</i>	NFLX 等	40.7 %	81	2006	参照 88 : 追加資料 34

<i>C. jejuni</i>	NFLX 等	2000 : 26.0 %	1,320※2	2000~2006	参照 79
		2001 : 38.2 %			
		2002 : 28.4 %			
		2003 : 26.8 %			
		2004 : 38.6 %			
		2005 : 27.4 %			
		2006 : 35.2 %			
		2007 : 26.4 %		2007	
<i>C. coli</i>	NFLX 等	2000 : 23.1 %	60※2	2000~2006	参照 79
		2001 : 100.0 %			
		2002 : 37.5 %			
		2003 : 90.0 %			
		2004 : 33.3 %			
		2005 : 42.9 %			
		2006 : 75.0 %			

1 ※1 散発下痢症患者由来 149 株（うち海外渡航歴のある患者由来 11 株）、健康者由来  
2 27 株

3 ※2 2000~2006 年の合計調査株数

4  
5 表 32-2 (参考) ヒト臨床由来株におけるフルオロキノロン系抗菌性物質に対する薬剤  
6 耐性の状況 (外国)

菌種 (由来)	薬剤名	耐性率	調査株数	調査年次	参考文献
サルモネラ (非チフス性)	CPFX	0.1 %	12,252	1996~2003	参照 89 : 追加資料 35
サルモネラ (非チフス性)	CPFX	0.8 %	25,319	2000	参照 90 : 追加資料 36
	CPFX	0.4 %	29,196	2001	
	CPFX	0.9 %	27,589	2002	
	CPFX	0.9 %	28,311	2003	
	CPFX	0.8 %	25,176	2004	
サルモネラ (非チフス性)	CPFX	2.7 %	671	2001	参照 91 : 追加資料 37
<i>S. Typhimurium</i>	CPFX	70.5 %	44	2002~2005	参照 92 : 追加資料 38
<i>S. Typhimurium</i> (外国 旅行歴のなかった患者由 来)	CPFX	2.2 %	90	2007	参照 93 : 追 加資料 39
<i>S. Typhimurium</i> (外国 旅行歴のあった患者由 来)	CPFX	18.2 %	44		
<i>S. Typhimurium</i> (外国 旅行歴が不明であった患 者由来)	CPFX	3.4 %	206		
<i>S. Enteritidis</i> (外国旅行 歴のなかった患者由来)	CPFX	9.0 %	67	2007	参照 93 : 追 加資料 39



<i>S. Enteritidis</i> (外国旅行歴のあった患者由来)	CPFX	30.7 %	88	2007	参照 93 : 追加資料 39
<i>S. Enteritidis</i> (外国旅行歴が不明であった患者由来)	CPFX	12.0 %	183		
<i>C.jejuni</i> (外国旅行歴のなかった患者由来)	CPFX	38.6 %	70		
<i>C.jejuni</i> (外国旅行歴のあった患者由来)	CPFX	70.5 %	61		

## (2) フルオロキノロン耐性菌がヒトの健康に与える悪影響

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

日本及び台湾において、ヒト及び動物由来のフルオロキノロン耐性サルモネラについて、両者の遺伝子的な類似性を示唆した文献が報告されている (参照 96、76 : FQ 資料 52、追加資料 29)。

デンマークにおいては、豚、豚肉及びヒト臨床のそれぞれに由来するフルオロキノロン耐性の *S. Typhimurium* が遺伝的に類似しているほか、ヒトに対するフルオロキノロン系抗菌性物質治療の臨床効果が減弱する可能性を示唆した文献が報告されている (参照 94 : 追加資料 40)。

また、フランスにおいて、最初に投与された CPFX により症状が改善せず入院した患者から、CPFX 耐性の *S. Typhimurium* (由来不明) が CPFX 投与後に分離されたというフルオロキノロン系抗菌性物質の治療効果の減弱事例が報告されている (参照 94 : 追加資料 40)。

## Ⅶ. 食品健康影響評価の方向性

1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方
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)
  - (2) ハザードの感受性分布
  - (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)
  - (4) 発生評価
3. 暴露評価について
  - (1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性
  - (2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況
  - (3) 暴露評価に係るその他要因 (食肉処理工程、流通経路等)
  - (4) 暴露評価
4. 影響評価について
  - (1) 当該疾病治療におけるフルオロキノロン系抗菌性物質の重要度
  - (2) 当該疾病の重篤性

- 1 (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）
- 2 (4) 影響評価
- 3 5. リスクの推定について
- 4 (1) リスクの推定の考え方
- 5 (2) リスクの推定
- 6 6. 食品健康影響評価について
- 7
- 8

DRAFT

## VIII. その他の考察

### 1. リスク管理措置の徹底について

鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤については、今回の評価結果を踏まえ、〈別紙参考〉に示す現在の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るとともに、薬剤耐性菌に関する科学的知見・情報を収集した上で随時検証を行い、必要なリスク管理措置が講じられることが不可欠である。

### 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あたり、家畜－食品－ヒトという一連の過程の中で薬剤耐性菌の動態をモニタリングすることが有効であり、また、試料の採取方法や薬剤感受性試験法等の調査手法が標準化されたデータにより検討することが望ましい。

JVARMにおける健康家畜由来細菌のモニタリングは、2007年までは、国内の都道府県を4ブロックにわけて同じ細菌については、1年に1ブロックずつ調査を行い、4年で全国を調査するという体制、2008年からは、大腸菌及びカンピロバクターについては、2ブロックに分けて、2年で全国を調査する体制、サルモネラについてはブロック分けをせず、国内の病性鑑定材料から分離したサルモネラの調査が行われている。モニタリングを実施する上では、薬剤耐性率に上昇が見られた場合に、それが薬剤耐性菌の増加によるものなのか、もともとの調査定点間における薬剤耐性率の差によるものなのかを判別できるように措置することが特に重要である。また、薬剤耐性率の上昇が確認された場合に、アクティブサーベイランスを実施するための必要なデータを収集する体制が構築されていないことから、家畜に対するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用と薬剤耐性率の上昇に係る因果関係を確認することが困難である。したがって、今後、全国における薬剤耐性獲得状況を反映できる適切な定点を設定した上で、同じ定点における薬剤耐性菌の調査を継続的に行い、薬剤耐性率の上昇が確認された場合には、アクティブサーベイランスを実施し、フルオロキノロン系抗菌性物質製剤の使用と薬剤耐性率の上昇に係る因果関係等を解明することができるシステムを構築していくことが望まれる。

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

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

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

1 菌)、薬剤、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  
2 要である。

### 3. 食品健康影響評価の見直しについて

5 評価対象動物用医薬品の再審査に当たっては、現時点においては、薬剤耐性菌に関  
6 する詳細なデータが必ずしも十分であるとは言えないことから、再審査終了後におい  
7 ても、引き続き新たな科学的知見・情報等の収集、検証を行った上で、国際機関等に  
8 おける検討状況等も踏まえ、必要に応じて薬事法に基づく再評価等により改めて評価  
9 を実施することが必要であると考えられる。

10

DRAFT

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

3  
4 現在、リスク管理機関においては、以下に示すような、フルオロキノロン系抗菌性物質製  
5 剤の適正使用確保のための措置及び薬剤耐性菌に関する情報の収集等の措置が講じ  
6 られている。

7  
8 (1) 承認事項等の取扱い

9 フルオロキノロン系抗菌性物質を有効成分とする動物用医薬品については、

10 ① 承認事項及び使用上の注意として、

11 ア. 対象菌種に起因する適応症の治療のみに限り使用すること

12 イ. 用法・用量の厳守、定められた期間以上の連続投与の制限

13 ウ. 第一選択薬が無効の症例のみに限り使用すること

14 エ. 感受性試験により感受性を確認した上で投与すること

15 を規定

16 ② 要指示医薬品制度（薬事法）、要診察医薬品制度（獣医師法）による使用に当たっての  
17 専門家としての獣医師の関与の義務付け

18 ③ 薬事法に基づく使用基準（罰則あり）により、用法・用量、対象動物等を限定

19 ④ 使用者に対して以下の事項を帳簿に記載する努力義務を規定

20 ア. 使用した年月日

21 イ. 使用した場所

22 ウ. 使用対象動物の種類、頭羽数及び特徴

23 エ. 使用した医薬品の名称

24 オ. 用法及び用量

25 カ. 使用対象動物及びその生産する乳等を食用に供するためにと殺又は出荷することが  
26 できる年月日

27 等の適正使用のための措置を実施。

28  
29 (2) 再審査後における取扱い

30  
31 ① 販売数量、当該医薬品を使用した施設における耐性菌発現状況調査結果（対象動物か  
32 ら分離された有効菌種及び公衆衛生に係る菌種（サルモネラ、カンピロバクター、大  
33 腸菌及び腸球菌）等の定期報告及び使用者への適正使用の確保のための情報提供の  
34 義務付け ② JVARMによる薬剤耐性菌調査の実施

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

38

1

## 2 &lt;別紙1 検査値等略称&gt;

略称	名称
C <sub>max</sub>	最高濃度
CLSI	米国臨床検査標準協会
CPFX	シプロフロキサシン
DNFX	ダノフロキサシン
EHEC	腸管出血性大腸菌
EIEC	腸管侵入性大腸菌
EMEA	欧州医薬品庁
EPEC	腸管病原性大腸菌
ERFX	エンロフロキサシン
ETEC	腸管毒素原性大腸菌
FDA	米国食品医薬品庁
HACCP	危害分析重要管理点
HUS	溶血性尿毒症候群
JVARM	我が国の家畜衛生分野における薬剤耐性モニタリングシステム (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
MIC	最小発育阻止濃度
NA	ナリジクス酸
NFLX	ノルフロキサシン
NOAEL	無毒性量
OFLX	オフロキサシン
OIE	国際獣疫事務局
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
WHO	世界保健機関

3

4

1 <参照>

- 2 1 食品安全委員会、家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康  
3 影響に関する評価指針、2004年
- 4 2 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治  
5 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  
6 影響評価—フルオロキノロン—：抄録 ハザードの特定（未公表）
- 7 3 動物用抗菌剤研究会：最新データ 動物用抗菌剤マニュアル：p146-153
- 8 4 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治  
9 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  
10 響評価—フルオロキノロン—：資料 24（未公表）
- 11 5 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  
12 2005；53(6)：p 349—56
- 13 6 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  
14 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  
15 響評価—フルオロキノロン—：抄録 リスク評価、2 発生評価（未公表）
- 16 7 U.S.Food and Drug Administration: WITHDRAWAL OF APPROVAL OF THE  
17 NEW ANIMAL DRUG APPLICATION FOR ENROFLOXACIN IN POULTRY:  
18 Docket No. 2000 N-1571（未公表）
- 19 8 EMEA: PUBLIC STATEMENT ON THE USE OF (FLUORO)QUINOLONES IN  
20 FOOD-PRODUCING ANIMALS IN THE EUROPEAN UNION :  
21 DEVELOPMENT OF RESISTANCE AND IMPACT ON HUMAN AND ANIMAL  
22 HEALTH, 2007
- 23 9 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治  
24 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  
25 響評価—フルオロキノロン—：資料 3（未公表）
- 26 10 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治  
27 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  
28 響評価—フルオロキノロン—：資料 10（未公表）
- 29 11 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治  
30 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  
31 響評価—フルオロキノロン—：資料 20（未公表）
- 32 12 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製  
33 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  
34 評価—フルオロキノロン—：資料 9（未公表）
- 35 13 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製  
36 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  
37 評価—フルオロキノロン—：資料 18（未公表）
- 38 14 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製  
39 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  
40 評価—フルオロキノロン—：資料 22（未公表）

- 1  
2 15 動物医薬品研究所：平成 17 年度～21 年度 家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査成績の  
3 概要について
- 4 16 大日本住友製薬株式会社、バイエルメディカル株式会社、ファイザー株式会社、明治製  
5 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  
6 評価—フルオロキノロン—：資料 26（未公表）
- 7 17 食品安全委員会, 食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重  
8 要度のランク付けについて, 2006 年
- 9 18 カンピロバクターをめぐる最近の話題 ニューキノロン耐性、浅井鉄夫、JVM、Vol.60、  
10 No.112007
- 11 19 Katie L.Hopkins, Robert H.Davies, E.John Threlfall: Mechanisms of quinolone  
12 resistance in *Escherichia coli* and *Salmonella*:Recent developments. International  
13 of Antimicrobial Agents 2005; 25: 358-373
- 14 20 Luara J. V. Piddock, Vito Ricci, Lilian Pumbwe, Martin J. Everett, Deborah  
15 J.Griggs : Fluoroquinolone resistance in *Campylobacter* species from man and  
16 animals: detectin of mutations in topoisomerase genes : Journal of antimicrobial  
17 Chemotherapy : 2003 ; 51 : 19-26
- 18 21 Ari Robicsek, George A Jacoby, David C Hooper: The worldwide emergence of  
19 plasmid-mediated quinolone resistance. Lancet Infect Dis 2006; 6: 629–40
- 20 22 Ari Robicsek, Jacob Strahilevitz, George A Jacoby, Mark Macielag, Darren  
21 Abbanat, Chi Hye park, et al. : Fluoroquinolone-modifying enzyme:a new  
22 adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. NATURE MEDICINE  
23 2006; vol.12 No.1:83-8
- 24 23 Kunikazu Yamane, Jun-ichi Wachino, Satowa Suzuki, Kouji Kimura, Naohiro  
25 Shibata, Haru Kato, et al. : New Plasmid-Mediated Fluoroquinolone Efflux Pump,  
26 QepA, Found in an *Escherichia coli* Clinical Isolate. ANTIMICROBIAL AGENTS  
27 AND CHEMOTHERAPY, 2007, p3354-3360
- 28 24 プルリフロキサシンの概要、承認情報、医薬品医療機器情報提供ホームページ
- 29 25 松下秀 他：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  
30 性拡張型βラクタマーゼ産生菌の動向
- 31 26 国立感染症研究所 感染症情報センター：IDWR(感染症発生動向調査) 感染症の話  
32 厚生労働省：感染症に関する情報、感染症報告者数(2004～2008) ; 2008
- 33 28 厚生労働省：食中毒統計：食中毒患者報告数（2005～2009）
- 34 29 抗菌薬使用のガイドライン, 編集 日本感染症学会／日本化学療法学会, 2005
- 35 30 高橋敏雄他：家畜衛生分野における薬剤耐性菌に関する疫学的・遺伝学的研究
- 36 31 渡辺治雄：食中毒菌の薬剤耐性菌に関する疫学的・遺伝学的研究
- 37 32 Asai.t et : 家畜由来カンピロバクターにおける薬剤耐性の動向：2010
- 38 33 バイエル株式会社：バイトリル再審査申請資料添付資料（未公表）
- 39 34 オフロキサシン再審査申請資料添付資料（未公表）
- 40 35 インフェック再審査申請資料添付資料（未公表）



- 1 36 農林水産省：フルオロキノロン系抗菌性物質を使用した家畜又は農場における薬剤感  
2 受性（平成15～21年度）
- 3 37 Kumiko Kawagoe, Hiroko Mine, Tetsuo Asai, Akemi Kojima, Kanako Ishihara,  
4 Kazuki Harada, et al.: Changes of Multi-Drug Resistance Pattern in *Salmonella*  
5 *enterica* Subspecies *enterica* Serovar Typhimurium Isolates from Food-Producing  
6 Animals in Japan. The Journal of veterinary medical science 2007; 69(11):  
7 p1211-1213
- 8 38 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  
9 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  
10 評価—フルオロキノロン—：資料34（未公表）
- 11 39 Sonia K. Morgan-Linnell, Lynn Zechiedrich: Contributions of the ombined Effects  
12 of Topoisomerase Mutations toward Fluoroquinolone Resistance in *Escherichia coli*.  
13 ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 2007, p4205-4208
- 14 40 Jian-Hua Liu, Yu-Ting Deng, Zhen-Ling Zeng, Jun-Hua Gao, Lin Chen,  
15 Yoshichika Arakawa, et al. : Coprevalence of Plasmid-Mediated Quinolone  
16 Resistance Determinants QepA, Qnr, and AAC(6′)-Ib-cr among 16S rRNA  
17 Methylase RmtB-Producing *Escherichia coli* Isolates from Pigs. ANTIMICROBIAL  
18 AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 2008, p2992-2993
- 19 41 田中眞由美：シンポジウム2 耐性菌の進化—その耐性機構—キノロン薬剤耐性【プ  
20 ラスミド性耐性遺伝子を中心に】：日本化学療法学会雑誌：2006；54supplement-A：  
21 p49
- 22 42 Minggui Wang, John H. Tran, George A. Jacoby, Yingyuan Zhang, Fu Wang, David  
23 C. Hooper: Plasmid-Mediated Quinolone Resistance in Clinical Isolates of  
24 *Escherichia coli* from Shanghai, China : Antimicrobial Agents and Chemotherapy,  
25 july 2003; p2242-2248
- 26 43 Kunikazu Yamane, Jun-ichi Wachino, Satowa Suzuki, Yoshichika Arakawa.:  
27 Plasmid-Mediated qepA Gene among *Escherichia coli* Clinical Isolates from Japan.  
28 ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 2008, p1564-1566
- 29 44 High Prevalence of Plasmid-Mediated Quinolone Resistance Determinants  
30 *qur*; *aac(6′)-Ib-cr* and *qepA* among Ceftiofur-Resistant *Enterobacteriaceae* Isolates  
31 from Companion and Food-Producing Animals
- 32 45 A.M. Ahmed, Y. Ishida, T. Shimamoto : Molecular characterization of antimicrobial  
33 resistance in *Salmonella* isolated from animals in japan
- 34 46 (独) 農畜産業振興機構：牛及び豚由来食品の1人1年供給純食料
- 35 47 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  
36 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  
37 響評価—フルオロキノロン—：資料46（未公表）
- 38 48 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  
39 下での消長—：広島県保健環境センター研究報告, No.11;2003 : P1-20
- 40 49 金井美恵子, 大城椎子, 宮澤文雄, 竹田多恵：種々の食品を-20℃に冷凍保存した際の腸

- 1 管出血性大腸菌 O157:H7 の挙動：日本食品保蔵科学会誌 vol.26 No.3；2000：  
2 131-137
- 3 50 和田洋之,田邊英子,平山祐子,中嶋洋,畑ますみ,前野幸子,他：焼肉用生肉等の汚染実態調  
4 査結果について：食品衛生研究 vol52,No.7；2002：73-80
- 5 51 増田高志,川村朝子,三輪憲永,秋山真人,宮本秀樹,寺井克哉：腸管出血性大腸菌O157に  
6 関する疫学調査：静岡県環境衛生科学研究所報告 No.42：1999：41-48
- 7 52 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  
8 ァイル～牛肉を主とする食肉中の腸管出血性大腸菌～，2006
- 9 53 鶏病研究会編：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  
10 のサルモネラ対策ー：(株)日本畜産振興会：18-22
- 11 54 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  
12 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  
13 成果報告書
- 14 55 三澤尚明：カンピロバクター感染症：モダンメディア 2005：51巻3号：45-52
- 15 56 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  
16 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
- 17 57 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  
18 *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  
19 の遺伝子解析：日本食品微生物学会雑誌：2005；22(2)：59-65
- 20 58 伊藤武：カンピロバクター食中毒ー現状と対策ー：月刊フードケミカル:2000;6:27-32
- 21 59 農林水産省：衛生管理ガイドライン
- 22 60 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  
23 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  
24 響評価ーフルオロキノロンー：抄録 暴露評価（未公表）
- 25 61 北瀬照代,石井當次：市販の牛内蔵肉の腸管出血性大腸菌 O157 汚染状況について，大阪市立  
26 環科研報告，p15-19，2005
- 27 62 藤代敏行ら：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  
28 市保環研報，25，2000
- 29 63 池田徹也ら：食品の食中毒菌汚染実態調査，道衛研所報，57，73-75，2007
- 30 64 森田幸雄ら：家畜および市販挽き肉における *Acrobacter*, *Campylobacter*, *Salmonella* の分  
31 布状況，日本獣医公衆衛生学会誌，57，393-397，2004
- 32 65 土井りえら：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，  
33 56，167-170，2003
- 34 66 平成18年度食品安全確保総合調査：畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査
- 35 70 厚生労働省：腸管出血性大腸菌 Q&A：食中毒関連情報
- 36 71 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  
37 の手引き（改訂版）：腸管出血性大腸菌に関する情報
- 38 72 小沼博隆：食品環境の微生物：食品と技術：2004；3：p1-13
- 39 73 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  
40 県保健環境センター年報：2005；第23号：p35-39

- 1 74 金井美恵子：鶏卵中での *Salmonella Enteritidis* の増殖性：相模女子大学紀要：2002；  
2 65B：p1-6
- 3 75 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  
4 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  
5 衛生学雑誌：2002;43(3)：p178-184
- 6 76 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  
7 アイル～鶏肉中のサルモネラ属菌～，2006
- 8 77 相楽裕子：2. カンピロバクター感染症：化学療法の領域：22(6)：p 25-32
- 9 78 Hideo Nakaya, Akihiro Yasuhara, Ken Yoshimura, Yukio Oshihoi, Hidemasa  
10 Izumiya, Haruo Watanabe：Life-threatening Infantile Diarrhea from  
11 Fluoroquinolone-Resistant *Salmonella enterica* Typhimurium with Mutations in  
12 Both *gyrA* and *parC*. *Emerging Infectious Diseases*, 2003；Vol.9, No.2
- 13 79 厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業：薬剤耐性食中毒菌サー  
14 ベイランスに関する研究（平成18年度総括・分担研究報告書）
- 15 80 石畝史，京田芳人，望月典郎，布施田哲也，重屋志啓盛，泉谷秀昌，他：多剤耐性  
16 *Salmonella enterica* Serovar Newport における患者由来株と下水由来株との比較検  
17 討：感染症学雑誌：2005；79(4)：p270-275
- 18 81 高山貞男，佐竹幸子，石原加奈子，他：ヒトの下痢便から分離された *Campylobacter*  
19 *jejuni* と *Campylobacter coli* の抗菌薬感受性：感染症学雑誌：2005；79(3)：p169  
20 -175
- 21 82 福山正文，大仲賢二，古畑勝則，原元宣，中澤宗生：ヒト下痢症および健康牛から分  
22 離した Vero 毒素産生性大腸菌 O157：H7 (VTEC O157：H7) における薬剤感受性：  
23 感染症学雑誌：2005；79(7)：p451-457
- 24 83 小花光夫，相楽裕子，青木知信，金龍起，滝沢慶彦，角田隆文，他：感染性腸炎の細  
25 菌の動向，感染症学雑誌；76(5)：p355-368
- 26 84 山口恵三，大野章，槻谷総子，岩田守弘，神田誠，辻尾芳子，他：2000年に全国37  
27 施設から分離された臨床分離株8,474株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス，  
28 THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, 2003；56-5, 341-364
- 29 85 山口恵三，大野章，槻谷総子，岩田守弘，神田誠，辻尾芳子，他：2002年に全国52  
30 施設から分離された臨床分離株11,475株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス，  
31 THE JAPANESE JOURNAL OF ANTIBIOTICS, 2005；58-1, 17-44
- 32 86 石村勝之，毛利好江，橋渡佳子，山本美和子，佐々木敏之，古田喜美，他：広島市の  
33 散発性カンピロバクター食中毒における分離菌株の疫学的解析手法と解析結果の検討
- 34 87 石村勝之，毛利好江，橋渡佳子，山本美和子，古田喜美，佐々木敏之，他：過去3年  
35 間の散発事例由来 *Campylobacter jejuni* の血清型および薬剤耐性，広島市
- 36 88 谷口正昭，国寄勝也，末永朱美，蔵田和正，吉野谷進，石村勝之：散発事例および食  
37 肉由来 *Campylobacter jejuni* の血清型および薬剤耐性（2006年），広島市衛研年報  
38 2007；26, 88-90
- 39 89 Jennifer E. Stevenson, Kathryn Gay, Timothy J.Barrett, Felicita Medalla, Tom  
40 M.Chiller, Frederick J.Angulo.: Increase in Nalidixic Acid Resistance among

- 1 Non-Typhi *Salmonella enterica* Isolates in the United States from 1996 to 2003.  
2 ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 2007, p195-197
- 3 90 Sally Meakins Lan S.T.Fisher, Christian Berghold, Peter Germer-Smidt, Helmut  
4 Tschape, Martin Cormican, et al.: Antimicrobial Drug Resistance in Human  
5 Nontyphoidal *Salmonella* Isolates in Europe 2000-2004: A Report from the  
6 Enter-net International Surveillance Network. MICROBIAL DRUG RESISTANCE,  
7 2008;Vol.14, No.1
- 8 91 Po-Ren Hsueh , Lee-Jene Teng, Sung-pin Tseng, Chao-Fu Chang, Jen-Hsien Wan,  
9 Jing-Jou Yan, et al.: Ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* Typhimurium and  
10 Choleraesuis from Pigs to Humans, Taiwan. Emerging Infectious Diseases, 2004;  
11 Vol.10, No.1
- 12 92 Sheghui Cui, Jingyun Li, Ziyong Sun, Changqin Hu, Shaohong Jin, Yunchang  
13 guo, et al.: Ciprofloxacin-Resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium,  
14 China. Emerging Infectious Diseases, 2008;Vol.14, No.3
- 15 93 DANMAP 2007 – Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial  
16 resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark
- 17 94 Kare Molbak, Dorte Lau Baggesen, Frank Moller Aarestrup, Jens Munk Ebbesen,  
18 Jorgen Engberg, Kai Frydendahl, et al.: AN OUTBREAK OF  
19 MULTIDRUG-RESISTANT, QUINOLONE-RESISTANT *SALMONELLA*  
20 *ENTERICA* SEROTYPE TYPHIMURIUM DT104. The New England Journal of  
21 Medicine, 1999;Vol.341, No.19, 1420-1425
- 22 95 Isabelle Casin, Jacques Breuil, Jean Pierre Darchis, Claire Guelpa, Ekkehard  
23 Collatz.: Fluoroquinolone Resistance Linked to GyrA, GyrB, and ParC Mutations  
24 in *Salmonella enterica* Typhimurium Isolates in Humans. Emerging Infectious  
25 Diseases, 2003 ; Vol.9, No.11
- 26 96 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  
27 製薬株式会社、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  
28 響評価—フルオロキノロン—：資料 52（未公表）
- 29 97 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  
30 製薬株式会社、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  
31 響評価—フルオロキノロン—：資料 53（未公表）
- 32 98 Hidemasa Izumiya, Kadumi Mori, Takayuki Kurazono, Masanori Yamaguchi,  
33 Masato Higashide, Noriko Konishi, et al. : Characterization of Isolates of  
34 *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Displaying High-Level Fluoroquinolone  
35 Resistance in Japan. Journal of Clinical Microbiology, 2005, p5074-5079
- 36 99 Re-analysis of the risks attributed to ciprofloxacin-resistant *Campylobacter jejuni* infections.  
37 Trudy M. Wassenaar, et al., International Journal of Antimicrobial Agents 30 (2007), 195-201
- 38 100 Short-Term and Medium-Term Clinical Outcomes of Quinolone-Resistant *Campylobacter*  
39 Infection. Meirion R. Evans, et al. Clinical Infectious Disease 48 (2009), 1500-1506
- 40 101 平成 20 年畜産統計報告書：農林水産省 HP

- 1 <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001055348>
- 2 102 厚生労働省：食品の食中毒菌汚染実態調査（2000～2007年）
- 3

DRAFT