

(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及び評価の方向性

2013年6月

食品安全委員会

肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会

(薬剤耐性菌に関するワーキンググループ)

目次

	頁
○審議の経緯.....	5
○食品安全委員会委員名簿.....	5
○食品安全委員会肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）専門委員名簿）.....	6
○要 約.....	8
I. 評価の経緯及び範囲等.....	9
1. はじめに.....	9
2. 経緯.....	9
(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.....	9
(2) 評価の範囲.....	9
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方.....	10
II. 評価対象動物用医薬品の概要.....	11
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.....	11
(1) 名称等.....	11
(2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等.....	12
(3) 有効成分の系統.....	12
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.....	12
(1) 使用状況等.....	12
(2) フルオロキノロン系抗菌性物質に関する規制等.....	14
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.....	15
(1) 米国食品医薬品庁（FDA）における評価事例.....	15
(2) 欧州医薬品庁（EMA）における評価事例.....	16
III. ハザードの特定に関する知見.....	18
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.....	18
(1) 吸収・分布.....	18
(2) 代謝・排泄.....	18
(3) 残留.....	19
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.....	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
(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.....	20
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.....	20
(1) 抗菌スペクトル.....	20
(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.....	21
(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.....	21

1	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	
2	要性.....	22
3	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	
4	及び遺伝学的情報.....	23
5	(1) 標的酵素 (DNA ジャイレース及びトポイソメラーIV) の変異によるキノロン	
6	耐性.....	24
7	(2) 膜透過性の変化によるキノロン耐性.....	25
8	(3) 伝達性キノロン耐性遺伝子.....	25
9	6. ハザードの特定に係る検討.....	25
10	(1) 感染症病原菌について.....	25
11	(2) 常在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.....	29
12	7. ハザードの特定.....	30
13		
14	IV. 発生評価に関する知見.....	31
15	1. 畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況.....	31
16	(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.....	31
17	(2) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査.....	33
18	(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	
19	農場における薬剤耐性の状況.....	36
20	(4) 鶏由来フルオロキノロン耐性大腸菌とヒト由来フルオロキノロン耐性大腸菌の関	
21	連性.....	38
22	(5) 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.....	39
23	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	
24	びに選択の可能性.....	39
25	(1) フルオロキノロン耐性の獲得の可能性.....	39
26	(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....	40
27	(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	
28	能性.....	41
29	3. フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況.....	41
30		
31	V. 暴露評価に関する知見.....	424241
32	1. 鶏由来畜産食品の 1 人当たりの年間消費量.....	42
33	2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性.....	42
34	(1) サルモネラ.....	42
35	(2) カンピロバクター.....	43
36	(3) 大腸菌.....	43
37	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.....	44
38	4. ハザードとなりうる当該細菌による食鳥処理場での汚染.....	46
39	5. ハザードとなりうる当該細菌による鶏由来食品の汚染.....	47
40	(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.....	47
41	(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.....	48

1	(3) 市販の国産鶏肉から分離したサルモネラ、カンピロバクター及び大腸菌の ERFX	
2	耐性の状況.....	49
3	(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	
4	菌数の変動.....	505049
5	(5) 大腸菌におけるヒト由来株と鶏肉由来株の関連性.....	51
6	(6) 食品を介してヒトに伝達された大腸菌がヒトの腸内細菌叢として定着し、医療環	
7	境を汚染する可能性等について.....	51
8		
9	VI. 影響評価に関する知見.....	52
10	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.....	52
11	(1) サルモネラ感染症.....	535352
12	(2) カンピロバクター感染症.....	53
13	(3) 食品を介してヒトに伝達され、ヒトの腸内細菌叢として定着した場合に発生する	
14	可能性のある大腸菌による感染症.....	54
15	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	
16	療.....	55
17	(1) サルモネラ感染症.....	55
18	(2) カンピロバクター感染症.....	55
19	(3) 食品を介してヒトに伝達され、ヒトの腸内細菌叢として定着した場合に発生する	
20	可能性がある大腸菌による感染症.....	56
21	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.....	575756
22	(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.....	575756
23	(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.....	59
24		
25	VII. 食品健康影響評価.....	60
26	1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方.....	60
27	2. 発生評価について.....	61
28	(1) ハザードの出現（薬剤耐性機序、遺伝学的情報等）.....	61
29	(2) ハザードの感受性分布.....	626261
30	(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）.....	62
31	(4) 発生評価.....	62
32	3. 暴露評価について.....	63
33	(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性.....	63
34	(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況.....	63
35	(3) 暴露評価に係るその他要因（食肉処理工程、流通経路等）.....	63
36	(4) 暴露評価.....	64
37	4. 影響評価について.....	64
38	(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.....	64
39	(2) 当該疾病の重篤性.....	656564
40	(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）	
41	65

1	(4) 影響評価.....	65
2	5. リスクの推定について	66
3	(1) リスクの推定の考え方	66
4	(2) リスクの推定	67
5	6. 食品健康影響評価.....	68
6		
7	VIII. その他の考察.....	69
8		
9	<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	71
10	(1) 承認事項等の取扱い	71
11	(2) 再審査後における取扱い.....	71
12	(3) 牛及び豚用フルオロキノロン剤のリスク管理措置について	71
13	<別紙 検査値等略称>.....	73
14	<参照>	74
15		

1 <審議の経緯>

	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（再審査）	オフロキサシンを有効成分とする鶏の飲水添加剤（オキサリジン液）*2（再審査）
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）

2

	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）（再審査）
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）

3

*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

4

- 2011年 2月 8日 第44回肥料・飼料等／第19回微生物・ウイルス合同専門調査会
（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）
- 2012年 1月 17日 第51回肥料・飼料等／第28回微生物・ウイルス合同専門調査会
（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）
- 2012年 5月 14日 第56回肥料・飼料等／第30回微生物・ウイルス合同専門調査会
（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）
- 2013年 3月 26日 第68回肥料・飼料等／第40回微生物・ウイルス合同専門調査会
（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）
- 2013年 6月 18日 第72回肥料・飼料等／第42回微生物・ウイルス合同専門調査会
（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）

5

6 <食品安全委員会委員名簿>

（2006年6月30日まで）

寺田 雅昭（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上 彪

（2006年12月20日まで）

寺田 雅昭（委員長）
見上 彪（委員長代理）
小泉 直子
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

(2009年6月30日まで)
見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一
*: 2007年2月1日から
**: 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)
小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常
*: 2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)
小泉 直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常
*: 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)
熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

1

2 <食品安全委員会肥料・飼料等／微生物・ウイルス合同専門調査会 (薬剤耐性菌に関する
3 ワーキンググループ) 専門委員名簿>

4

(2011年9月30日まで)

肥料・飼料等専門調査会

唐木 英明
青木 宙
池 康嘉
舘田 一博
戸塚 恭一
細川 正清

微生物・ウイルス専門調査会

渡邊 治雄
荒川 宜親
多田 有希
田村 豊

5

6

(2011年10月1日から)

肥料・飼料等専門調査会

唐木 英明 (座長)
青木 宙
池 康嘉
舘田 一博
戸塚 恭一
細川 正清

微生物・ウイルス専門調査会

渡邊 治雄 (座長代理)
多田 有希
田村 豊

7

8 <食品安全委員会肥料・飼料等 (第51回)／微生物・ウイルス (第28回) 合同専門調査
9 会 (薬剤耐性菌に関するワーキンググループ) 専門参考人名簿>

10

荒川 宜親

- 1
- 2 <食品安全委員会肥料・飼料等（第 56 回）／微生物・ウイルス（第 30 回）合同専門調査
- 3 会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）専門参考人名簿
- 4 荒川 宜親
- 5
- 6 <食品安全委員会肥料・飼料等（第 68 回）／微生物・ウイルス（第 40 回）合同専門調査
- 7 会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）専門参考人名簿
- 8 荒川 宜親
- 9
- 10 <食品安全委員会肥料・飼料等（第 72 回）／微生物・ウイルス（第 42 回）合同専門調査
- 11 会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）専門参考人名簿
- 12 荒川 宜親
- 13 岡村 雅史
- 14 三澤 尚明
- 15

要 約

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の再審査に係る食品健康影響評価のうち、評価対象動物用医薬品が家畜等に使用された場合に選択される薬剤耐性菌に関する評価を、「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）に基づき実施した。

（以下、調査会終了後作成）

1 I. 評価の経緯及び範囲等

2

3 1. はじめに

4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 ある。

11

12 2. 経緯

13 (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

14 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
15 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
16 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
17 とする鶏の経口投与剤である（表 1）。

18

19 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

20

21 (2) 評価の範囲

22 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
23 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
24 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
25 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。

26 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
27 に基づき、評価の対象を「鶏由来の畜産食品」が介在する場合のものとした。

28 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
29 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
30 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¹評価も異なると考え
31 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
32 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
33 用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

¹ 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。

1 を行うこととした。

3. ハザード²である薬剤耐性菌の考え方

4 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）
5 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
6 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
7 い場合はその薬剤に対して耐性であると判断される。

8 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
9 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
10 基準は異なっている場合がある。

11 したがって、本評価書においては、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐
12 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
13 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
14 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。

15 なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低下しているだけでもヒ
16 トの治療に支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
17 準協会（CLSI）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
18 すべきであるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレイクポイン
19 トについて、こ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
20 性については、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
21 要があると考えられる。

○ CLSI のブレイクポイント

22 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
23 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
24 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
25 されたものであるため、日本における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合
26 がある。

○ 日本化学療法学会のブレイクポイント

27 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
28 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
29 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。

○ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

30 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
31 した場合にその境界値をブレイクポイントとするという設定方法である。日本の家畜
32 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 のブレイク
33 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、この細
34 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。

² 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 II. 評価対象動物用医薬品の概要

2

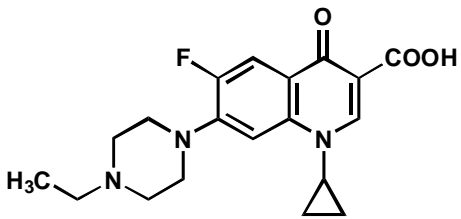
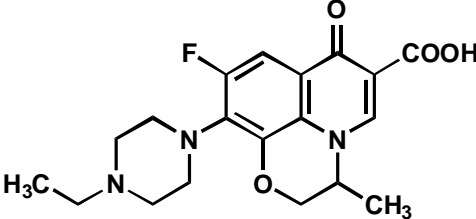
3 1. 評価対象フルオロキノロン系抗菌性物質の名称、化学構造、効能・効果等

4 (1) 名称等

5 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、
6 化学名、CAS 番号、分子式、分子量及び構造式を表 2-1~2 に示した。(参照 2 : FQ
7 資料 : ハザードの特定)

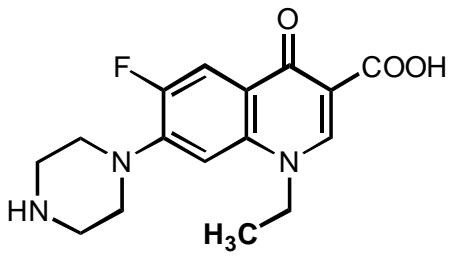
8

9 表 2-1 エンロフロキサシン及びオフロキサシンの概要 (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]ベンゾクサジン-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 ₁₉ H ₂₂ FN ₃ O ₃	C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O ₄
分子量	359.39	361.37
構造式		

10

11 表 2-2 ノルフロキサシンの概要 (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 ₁₆ H ₁₈ FN ₃ O ₃
分子量	319.33
構造式	

12

1 (2) 評価対象動物用医薬品の効能・効果、用法・用量等

2 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
 3 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
 4 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)

5
 6 表 3 エンロフロキサシン、オフロキサシン及びノルフロキサシン製剤の使用方法等
 7 (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/日を飲水 に均一に溶解して 3 日間経 口投与 (産卵鶏を除く。)
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。)

8
 9 (3) 有効成分の系統

10 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
 11 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
 12 資料 29)

13 日本では、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 (飲
 14 水))、OFLX (経口 (飲水))、NFLX (経口 (飲水)) が、現時点で承認されている。

15 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、日本においては鶏
 16 用としてはオキシリン酸が承認されている。

17 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
 18 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
 19 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、
 20 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、
 21 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。

22
 23 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

24 (1) 使用状況等

25 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
 26 ら始まり (表 4)、製剤製造用の原体として年間 2,100~3,400 kg で流通しており、製
 27 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
 28 資料 : 発生評価、鶏更新版 : 発生評価)

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（鶏用は承認されていない。）
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推定原体販売量（実量、単位：kg）

種類	年次	合計	鶏	
			肉用鶏	採卵鶏
ERFX	2001	1,482	1,482	—
	2002	1,990	1,990	—
	2003	1,253	1,253	—
	2004	1,416	1,416	—
	2005	1,314	1,314	—
	2006	1,065	1,065	—
	2007	1,238	1,238	—
	2008	1,326	1,326	—
OFLX	2001	1,098	1,098	—
	2002	885	885	—
	2003	751	751	—
	2004	892	892	—
	2005	606	606	—
	2006	469	469	—
	2007	444	444	—
	2008	653	653	—
NFLX	2001	1,281	1,025	256
	2002	886	709	177
	2003	914	731	183
	2004	1,079	863	216
	2005	618	463	155
	2006	579	434	145
	2007	732	549	183
	2008	891	668	223
合計	2001	3,861	3,605	256
	2002	3,761	3,584	177
	2003	2,918	2,735	183
	2004	3,387	3,171	216
	2005	2,538	2,383	155
	2006	2,113	1,968	145
	2007	2,414	2,231	183
	2008	2,870	2,647	223

参考) 家畜飼養 羽数 (千羽)	2008	284,651	102,987	181,664
---------------------	------	---------	---------	---------

1
2

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

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
6
7

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ることとなる。

8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

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されている。

20
21

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は以下のとおりである。(参照2)

- 1 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 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 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 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
- 5 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。
- 6 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
- 7 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。
- 8 ⑥ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

9 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

10 (1) 米国食品医薬品庁（FDA）における評価事例

11 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
12 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
13 れている。（参照 7）

- 14 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。
- 15 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
- 16 いる。
- 17 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
- 18 ロキノロン耐性カンピロバクターの選択が起こる。
- 19 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
- 20 る。
- 21 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
- 22 ピロバクターによる感染症が増加している。
- 23 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
- 24 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、
- 25 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。
- 26

27
28 なお、米国のカンピロバクター食中毒の発生は、2000 年から 2008 年のデータによ
29 る推計で、感染者が年間 845,024 人、死亡が 76 人となっている。（参照 105）一方、
30 厚生労働省の食中毒統計では 2008 年のデータで患者数が 3,071 人である。（参照 103）
31 なお、この統計では患者 1 名及び家族だけの散発事例は食中毒事件として計上しない
32 ことが多いため、国内に多数の潜在患者が存在する可能性がある。散発性のカンピロ
33 バクター感染者数を推計学的に検討し、年間国内には少なくとも 24 万名の患者発生が
34 あるという報告もある。（参照 104）また、食品安全委員会の鶏肉中のカンピロバク
35 ター・ジェジュニ／コリに関する食品健康影響評価において、定量的手法を用いた解析
36 が行われており、鶏肉の喫食によるカンピロバクターへの感染がすべての喫食につい
37 て独立に生起すると仮定すれば、延べ年間感染者数は、平均値が 1.5 億人／年、標準
38 偏差が 3.5 万人／年と推定されている。（参照 157）しかし、カンピロバクター食中毒
39 が食中毒統計に計上されることとなった 1983 年以降、死亡事例は認められていない。
40 日本と同様に、米国でも原因食品としては生または加熱不十分な鶏肉が大部分である
41 が、生乳の飲用による大規模な事例も多く発生している。日本では牛乳は加熱殺菌さ

1 れて流通しており、当該食品による発生例はない。(参照 106)

2 また、米国における家禽のフルオロキノロンの承認取り消し後のカンピロバクター
3 食中毒の発生率について、取り消し前との変化は認められていない。鶏由来カンピロ
4 バクターの耐性率の変化では、同一の農場で2004年と2006年の耐性率を比較したと
5 ころ、有意な変化はなかった。(参照 108)別の報告では、ある地域の2006年から2007
6 年にかけての耐性率と、米国での全国的な調査である NARMS (National
7 Antimicrobial Resistance Monitoring System) における2004年または2005年の耐
8 性率を比較したところ、*Campylobacter jejuni* では有意な変化は認められなかった。
9 *Campylobacter coli* では有意な低下が認められたが、これは同一地域でのフルオロキノ
10 ロンの承認取り消し前後の耐性率の比較ではない。(参照 109) NARMS での鶏由来
11 *C. jejuni* のシプロフロキサシン (CPFX) 耐性率の2003年から2009年にかけての推
12 移は、2005年以前が14.7%~21.3%であったのに対し2006年~2009年は8.8~32.1%
13 となっている。(参照 107) 承認取り消し後もフルオロキノロンに対する耐性率が減少
14 しない理由として、フルオロキノロン耐性菌は感受性菌より鶏の腸管内での定着性が
15 高く、農場で維持されている可能性が示されている。(参照 158、161)

17 (2) 欧州医薬品庁 (EMA) における評価事例

18 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
19 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
20 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)

- 21 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
22 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
23 による感染症の治療に悪影響を及ぼす可能性がある。
- 24 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
25 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
26 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
27 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。
- 28 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
29 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
30 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
31 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
32 性は治療の選択肢に影響するが、セファロスポリン系抗菌性物質が代替の抗菌剤と
33 して存在する。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
34 ー感染症の治療には、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
35 イシン)が選択薬として考えられる。
- 36 ④ ナリジクス酸 (NA) 耐性 *Salmonella* Typhimurium による感染症は、入院や
37 死亡率のリスクを増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
38 びマクロライド系抗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
39 症のリスクを増加させることが報告されている。
- 40 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
41 り、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

1 疾病に対する（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
2 合、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
3 損失を与える可能性がある。

4 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
5 で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
6 は、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
7 性菌は動物、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
8 題は国際的に取り組むべき課題である。

9 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
10 突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
11 すべきである。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
12 が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
13 加えて CPFX のようなフルオロキノロンを疫学的なブレイクポイントとして使用
14 すべきである。

15 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、
16 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。

17 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、
18 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
19 タのハーモナイズを進めることが必要である。

20 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
21 管理の介入が必要である。

22 ⑪ 今後における活動の提案

- 23 ・ 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
24 啓発するべきである。
- 25 ・ 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
26 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。
- 27 ・ 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
28 （量）は動物種ごとに各国で調査されるべきである。
- 29 ・ 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
30 る実施規範（Codex 実施規範（CAC/RCP61-2005）；OIE 陸生動物衛生規約）を
31 適用し実施するべきである。

32
33 デンマークでは 2002 年より、家畜にフルオロキノロンを使用する際には、起因菌
34 の感受性試験を行い、その起因菌が登録されているフルオロキノロン以外のすべての
35 抗菌性物質製剤に耐性の時のみフルオロキノロンを使用するという制限を設けている。
36 しかし、肉用鶏由来 *C. jejuni* の CPFX 耐性率は、DANMAP（Danish Integrated
37 Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme）によると、2002
38 年以前は 10%以下であったが、2003 年以降上昇傾向を示し、2010 年は 19%となっ
39 ている。デンマークの肉用鶏におけるフルオロキノロンの使用量は、使用制限後の 2003
40 年にいったん減少するが、2004 年には制限前と同水準に戻り、2006 年までその水準
41 で推移している。2007 年以降、テトラサイクリンその他が鶏に使える新たな製剤とし

1 て承認されたため、フルオロキノロンの使用量は減少している。(参照 93)

2
3 **Ⅲ. ハザードの特定に関する知見**

4 評価指針の第2章第1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
5 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
6 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
7 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。

8
9 **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**

10 **(1) 吸収・分布**

11 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及
12 び組織中濃度は、表7及び表8のとおりである。(参照2、3、5:FQ資料ハザードの
13 特定、1、29)

14
15 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 _{max} (時間)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (時間)
ERFX	5.0	経口	—	1.55	14.9
OFLX	10.0	経口	1	5.8	1.73

16
17 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又は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				
		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、経口投与	・12.5、25又は50 mg/kg投与した場合の血中濃度はT _{max} がいずれも1~2時間前後にあり、その後それぞれ8、12及び24時間後に定量限界(0.8 µg/mL)以下となった。 ・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 _{max} がほぼ2時間、T _{1/2} が1.3~2.1時間であった。				
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				

18
19 **(2) 代謝・排泄**

20 鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質を鶏に投与した場合の代謝・排泄は、
21 表9のとおりである。(参照2、3、9、10、11:FQ1、3、10、20)

1
2

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	鶏、5 mg/kg、 単回強制経口投与	・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。
OFLX	鶏、100 mg/kg、 経口	・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。
NFLX	鶏、20 mg/kg、強 制経口投与	・投与 1、2 及び 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。 ・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 及び 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。

3
4
5
6
7
8
9

(3) 残留

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、薬剤や供試動物の種類、投与経路、投与量等により異なるが、概ね 3~6 日で検出限界未満となった (表 10)。(参照 2、3、9、12 : FQ 資料 1、3、9)

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	投与方法等	残留
ERFX	50 又は 100 ppm、 飲水投与 (5 日間)	・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 (<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 <0.01~0.01µg/g、100 ppm 投与群の ERFX は <0.01~0.02 µg/g となった。 ERFX については、5 日目の 100 ppm 投与群のみ <0.01~0.03 µg/g であったが、6 日目には検出限界以下 (<0.01 µg/g) となった。CPFX については、3 日目に検出限界以下 (<<0.01 µg/g) となった。
OFLX	20 mg/kg、7 日間 飲水投与	・投与終了後 5 日に全ての組織で定量限界以下となった。
NFLX	20 又は 40 mg/kg	・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、又は µg/g) 以下となった。

10
11
12
13
14
15
16
17

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

フルオロキノロン系抗菌性物質は、DNA の複製に関与する酵素である DNA ジャイレ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。

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、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

1 告されている。(参照 5 : FQ 資料 29)

2 また、腸内細菌科菌種の接合伝達性プラスミド上に、キノロン系抗菌性物質による
3 DNA ジャイレース阻害を抑制しうるタンパク質 QnrA (218 アミノ酸) をコードしてい
4 る遺伝子 (*qnrA*) が存在している。QnrA は、既知の McbG 及び MfpA と約 20 % の相
5 同性を示し、CPFV 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
6 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
7 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可能性
8 がある。(参照 41 : FQ 資料 37)

9
10 (1) 標的酵素である DNA ジャイレースに対する作用機序

11 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
12 *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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 資料 29)

18
19 (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

20 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
21 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
22 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
23 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 :
24 FQ 資料 29)

25
26 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

27 (1) 抗菌スペクトル

28 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
29 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
30 ルは表 11 のとおりである。(参照 2、9、14 : FQ 資料 3、22)

31
32 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)

種類	菌種	MIC($\mu\text{g/mL}$)
ERFX	<i>Staphylococcus aureus</i> FDA209P JC-1	0.1
	<i>Staphylococcus 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>E. coli</i> NIHJ JC-2	0.1
	<i>S. aureus</i> FDA209P JC-1	0.2
	<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	0.78
	<i>B. subtilis</i> ATCC6633	0.05
	<i>Micrococcus luteus</i> ATCC9341	3.13
	<i>K. pneumonia</i> PCI-602	0.025
	<i>S. Typhimurium</i> IID971	0.1
	<i>Salmonella</i> Enteritidis G14	0.025
	<i>Proteus mirabilis</i> IFO3849	0.39
	<i>P. aeruginosa</i> IFO3445	1.56
	<i>P. aeruginosa</i> PAO1	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>Salmonella</i> Typhi 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 のとおりである。(参照 2、3 : FQ 資料 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 ₅₀ (μ g/mL)	MIC ₉₀ (μ g/mL)
ERFX	鶏	<i>E. coli</i>	0.05	0.1
	鶏	<i>M. gallisepticum</i>	0.025	0.5
OFLX	鶏	<i>E. coli</i>	0.2	1.56
	鶏	<i>M. gallisepticum</i>	0.1	0.4
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の MIC 分布

9

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物質の MIC は、表 13 のとおりである。(参照 36 : 追加資料 16)

12

13

14

15

16

1 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性
2 物質の MIC

種類	由来	菌種	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
ERFX	鶏	<i>E. coli</i>	≤0.125~1	1~32
		<i>Campylobacter</i> spp.	≤0.06~4	0.25~16
OFLX	鶏	<i>E. coli</i>	≤0.06~1	2~32
		<i>Campylobacter</i> spp.	0.25~16	2~64
		<i>Salmonella</i> spp.	<0.06	0.125
NFLX	鶏	<i>E. coli</i>	≤0.06~1	2~32
		<i>Campylobacter</i> spp.	0.25~8	16~128<
		<i>Salmonella</i> spp.	<0.06	<0.06

3
4 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
5 性

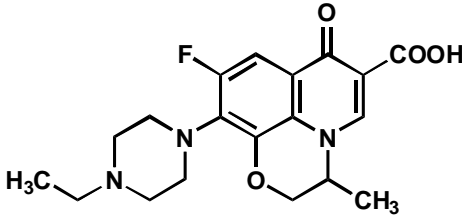
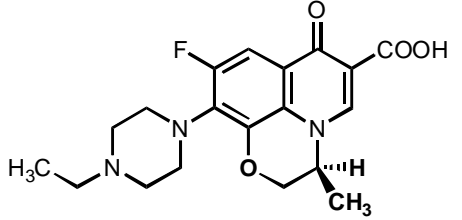
6 動物用医薬品として使用されているフルオロキノロン系抗菌性物質は前述のとおりで
7 あるが、その中で、動物用及びヒト用に共通しているフルオロキノロン系抗菌性物質は
8 OFLX（鶏に使用する製剤が承認されている。）及び NFLX（豚及び鶏に使用する製剤
9 が承認されている。）である。また、ヒト用抗菌性物質として使用されているレボフロキ
10 サシン（LVFX）は OFLX の光学異性体、CPFX は動物用として使用されている ERFX
11 の代謝物であり、構造が非常に類似している（表 14-1~2）。（参照 2：FQ 資料 2）

12 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、
13 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
14 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
15 ロキサシン等がある。

16 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
17 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
18 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ら、
19 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
20 交差耐性を示すと考えられる。

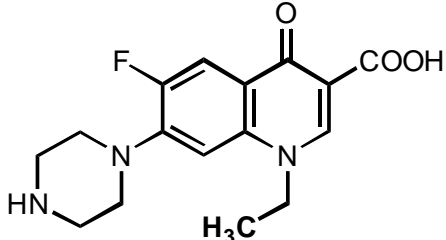
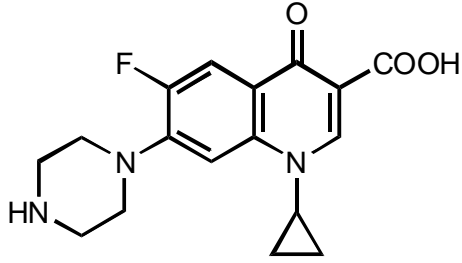
21 また、フルオロキノロン系抗菌性物質は、「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼす細
22 菌に対する抗菌性物質の重要度のランク付けについて」（2006年4月13日食品安全委
23 員会決定。以下「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」という。）において、ある特定
24 のヒトの疾病に対する唯一の治療薬である又は代替薬がほとんどないという理由から、
25 「I：きわめて高度に重要」とランク付けされている。（参照 17：追加資料 2）

1 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 ₃ O ₄	C ₁₈ H ₂₀ FN ₃ O 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 300～600 mg 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 100 mg 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 200 mg を 1 日 3 回経口投与する。

2

3 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 ₁₆ H ₁₈ FN ₃ O ₃	C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O ₃
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。

4

5 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

7 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
8 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
9 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
10 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
11 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
2 (1) 標的酵素 (DNA ジャイレース及びトポイソメラーIV) の変異によるキノロン
3 耐性

4 ① DNA ジャイレースの変異による耐性

5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 の報告がある。

11 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
12 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
13 告されている。(参照 5 : FQ 資料 29)

14
15 ② トポイソメラーゼ IV の変異による耐性

16 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
17 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
18 に、DNA ジャイレースの変異が高頻度で起こることが報告されている。

19 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
20 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
21 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
22 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
23 資料 29)

24 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
25 (Quinolone Resistance Determining Regions : QRDR) と呼ばれる部位の変異の
26 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
27 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
28 と確認された。(参照 25 : 追加資料 8)

29 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
30 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
31 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
32 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
33 いる。(参照 158、161)

34
35 ③ 標的酵素の変異によるキノロン耐性の遺伝学的情報

36 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
37 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
38 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
39 考えられている。(参照 19、20 : FQ 資料 31、32)

1 (2) 膜透過性の変化によるキノロン耐性

2 ① 薬剤の取り込み低下による耐性

3 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
4 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
5 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
6 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)

7 ② 薬剤の排出亢進による耐性

8 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
9 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
10 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)

11 (3) 伝達性キノロン耐性遺伝子

12 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
13 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
14 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
15 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
16 報告されている。

17 *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
18 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
19 現しているものと考えられている。(参照 5:FQ 資料 29、)

20 *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
21 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
22 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
23 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
24 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:
25 追加資料 5)

26 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
27 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
28 ノロン耐性大腸菌で報告されている。(参照 23:追加資料 6)

29 6. ハザードの特定に係る検討

30 (1) 感染症病原菌について

31 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
32 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。)
33 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
34 (食中毒を含む。) と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
35 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
36 要や発生状況等を表 15-1~2 にまとめた。(参照 26、27、28:FQ 資料 28、追加資料
37 9、10)

38 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（*Salmonella Typhi*）及びパラチフス菌（*Salmonella Paratyphi A*）によるものを除く。以下同じ。）であると考えられた。腸管出血性大腸菌は、鶏や鶏由来食品からはほとんど分離されないため、検討対象から除外すべきと考えられた。

カンピロバクター感染症は、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、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及び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する必要があると考えられた。

感染性腸炎の原因菌の一つであり、腸内細菌科に属する *Yersinia enterocolitica* はヒトにおいて重篤な感染症を引き起こすことがあるが、2005年以降国内では食中毒としての発生は報告されていない。また、食中毒の原因食品としては主に豚肉であり、鶏由来食品から分離されるという報告はあるが、鶏からはほとんど分離されないことから、ハザードの特定に係る検討対象にならないと考えられた。（参照 28、177、178）

なお、感染性腸炎の原因菌の一つである *Clostridium perfringens*（ウエルシュ菌）は、鶏とヒトに共通する病原菌であるが、通常治療に抗菌性物質は用いられない。（参照 29、119）

表 15-1 フルオロキノロン系抗菌性物質が第一選択薬又は推奨薬とされている感染症

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	アミノグリコシド系（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（げっ歯類）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> , <i>S. sonnei</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、器物を介して直接又は水系により間接的に感染する。
			2005	553		
			2006	490		
			2007	452		
			2008	320		
			合計	2,419		
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>	2004	86	テトラサイク	本症は代表的な経口感染症

		O1及びO139のうちコレラ毒素産生性菌	2005	56	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	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。
			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>Bacillus 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 フルオロキノロン系抗菌性物質が第一選択薬又は推奨薬とされている腸管感
4 染症

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>Salmonella 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>Yersinia pseudotuberculosis, 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/ソブリア感染症	<i>Aeromonas hydrophila, A. sobria</i> (HG1、HG2、HG3、HG7、HG8、HG10)	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 ¹⁾ ）。
—	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、さらには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> spp.	2005 2006 2007 2008 2009 合計	3,439 2,297 2,396 3,071 2,206 13,406	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。

※「食中毒統計（厚生労働省）」における食中毒患者報告数

(2) 常在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

動物の腸管に常在している大腸菌や腸球菌等についても、家畜等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耐性菌が選択される可能性はあるが、一般的にそれらの菌の病原性は非常に弱く、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れる。これらの菌の薬剤耐性菌が問題となるのは、食品を介してヒトの腸管等の細菌叢に定着し、間接的に医療環境を汚染した場合や尿路感染症に関与する場合であると考えられる。疾病治療のため医療機関に入院し、手術等を受けることで感染症に対する抵抗力が低下した患者では、大腸菌や腸球菌等による感染症は予後の悪化を招くため、医療現場では警戒されている。(参照 124) その他、鶏の腸管からは、エンテロバクター属菌、*Proteus vulgaris* や緑膿菌等、ヒトにおいて日和見感染症の原因となる種々の細菌が分離される。(参照 125) これまでに家畜及びヒトから同一の薬剤耐性を獲得し、遺伝的性状の類似した腸内細菌が分離される等の報告が多数あることから、大腸菌や腸球菌等の常在菌についても、ハザードの特定について検討する必要がある。(参照 146、147、148、149)

近年、鶏肉及びヒトの下痢症等の患者から、フルオロキノロン耐性かつ基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL) を産生し第三世代セファロスポリンにも耐性を獲得した大腸菌が分離されるという報告が多数行われるようになった。(参照 25、126、127、139、140、179) ヒト由来株と鶏肉由来株との直接的な関連性を立証する事は容易ではないが、鶏、ヒト両方の分離株の分子疫学解析によりフルオロキノロン耐性 ESBL 産生大腸菌が鶏肉を通じてヒトに感染する可能性が、最近しばしば指摘されるようになった。(参照 150、189、195) ESBL 産生大腸菌であってもフルオロキノロンに感性を示す株もあり、それらによる感染症では、フルオロキノロンは選択肢の一つとなっている。(参照 152) なお、フルオロキノロン耐性 ESBL 産生大腸菌としては、近年、O25:H4-ST131 と判定される株が世界的に流行しており、この O25:H4 株は、鶏でも時々検出されているが、ヒトの腸管や尿路に定着しやすい血清型であり、尿路感染症等特定の感染症の起因菌として関心が持たれている。尿路感染症の治療に

1 は、フルオロキノロン系抗菌性物質が推奨されている。(参照 130、169)

2 また、鶏病原性大腸菌としてよく知られている O78 株も、フルオロキノロン耐性
3 を示す傾向があり、また稀にヒトからも O78 株が検出されることから、鶏からヒト
4 への伝播を示唆する一例と考えられる。(参照 132、133、134、135、141、142)

5 さらに、近年、プラスミド媒介性のフルオロキノロン耐性が出現し、家畜、食肉、
6 ヒト由来の大腸菌から広く検出されるという新しい事態が発生しており、伝達性のフ
7 ルオロキノロン耐性因子の食品を通じた拡散も懸念されている。(参照 136、137)

8 腸球菌については、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 感染症が五類感染症とさ
9 れており、ヒト由来 VRE と鶏由来 VRE のバンコマイシン耐性遺伝子を含んだプラ
10 スミドが同一であるという報告や、VRE が鶏及び鶏肉から分離されるという報告が
11 ある。(参照 143、144、145) しかし、ヒトの腸球菌による日和見感染症においてフ
12 ルオロキノロン系抗菌性物質は推奨薬とされていない。

13 *Clostridium difficile* は、近年、院内感染症や市中感染症の起因菌として特にヒト
14 で重篤な感染症を引き起こし、多くのフルオロキノロンに対して耐性を示す株の広が
15 りが問題となっている。(参照 123) 本菌は、ヒトや動物が保菌しており、鶏腸管
16 等からも分離されるが、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
17 ない。(参照 29、120、121、122)

18 以上のように、食用動物や食肉等の畜産物から分離される大腸菌の血清型や薬剤
19 耐性遺伝子の種類や型が、市中感染患者や医療現場で分離される耐性大腸菌と類似す
20 る場合があるという報告や、ヒト由来 VRE と鶏由来 VRE に類似性があるという報
21 告が増加しつつあることから、食品を介して感染したと考えられる常在菌についても
22 ハザードとして追加して特定する必要性について検討すべきと考えられる。

23 24 7. ハザードの特定

25 ハザードとして特定される感染症の原因菌は、評価対象動物用医薬品を鶏に使用する
26 ことにより薬剤耐性菌が選択され、ヒトが鶏由来の畜産食品を介してその薬剤耐性菌に
27 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
28 る可能性がある感染症の原因菌である。

29 鶏の腸内細菌叢には、鶏の感染症の主な原因菌とならないものの、ヒトの健康を害す
30 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。また、クロストリジウ
31 ム属菌も鶏の糞便から分離されることがある。このため、鶏の大腸菌症及び呼吸器性マ
32 イコプラズマ病を適応症としたフルオロキノロン系抗菌性物質の飲水添加剤を投与した
33 場合、生体内薬物動態等を考慮すると、それらの細菌にフルオロキノロン系抗菌性物質
34 に対する薬剤耐性菌が選択される可能性があると考えられる。

35 また、鶏や鶏肉からフルオロキノロン耐性 ESBL 産生大腸菌が分離されるという報告
36 が近年増加しており、これは、鶏にフルオロキノロン系抗菌性物質を投与した結果選択
37 された可能性は否定できない。このフルオロキノロン耐性 ESBL 産生大腸菌が食品を通
38 じてヒトに感染して感染症を引き起こしたという直接的な証拠は得られていないが、鶏
39 や鶏肉等の畜産物から分離される大腸菌の血清型や薬剤耐性遺伝子の種類や型が、市中
40 感染患者や医療現場で分離される耐性大腸菌と類似する場合があるという報告が多数あ
41 る。また、ESBL 産生大腸菌であっても、フルオロキノロンに感受性を示す株による感

1 染症においては、フルオロキノロンは選択肢の一つとなっている。

2 VRE については、鶏で選択されたフルオロキノロン耐性 VRE が食品を通じてヒトに
3 伝播した場合、その耐性菌が何らかの経路で医療環境を汚染し、感染症の原因菌となる
4 可能性は否定できない。しかし、現時点ではフルオロキノロン耐性菌のそのような事例
5 の報告は確認できず、また、VRE 感染症においてフルオロキノロンは推奨薬とされてい
6 ない。

7 また、クロストリジウム属菌による感染症においても、フルオロキノロン系抗菌性物
8 質は推奨薬とされていない。

9 以上のことから、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
10 り、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
11 れている腸管感染症としては、サルモネラ感染症を考慮すべきと考えられた。なお、カ
12 ンピロバクター感染症においてもフルオロキノロン系抗菌性物質は推奨薬とはされてい
13 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
14 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
15 対して悪影響を及ぼす可能性は否定できないと考えられた。さらに、感染症の原因菌と
16 なる常在菌については、一般的に病原性は非常に弱く、健康なヒトにおいては食品を介
17 して感染症を直接引き起こす可能性は低いと考えられるが、ヒトの腸管内に定着し、医
18 療環境を汚染する又は尿路感染症に関与する可能性が考えられる。また、ESBL 産生大
19 腸菌感染症の治療において、フルオロキノロン系抗菌性物質に感受性を示す株に対して
20 は、フルオロキノロン系抗菌性物質も選択肢の一つとして用いられているほか、尿路感
21 染症の治療にはフルオロキノロン系抗菌性物質が推奨薬とされていることから、フルオ
22 ロキノロン耐性菌が増加すると治療効果が減弱する可能性があると考えられた。

23 したがって、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
24 性物質を使用することにより薬剤耐性が選択され、鶏由来の畜産食品を介してヒトに伝
25 播し、感染症の原因となる可能性のあるサルモネラ及びカンピロバクターを特定した。
26 さらに、食品を介して直接感染症を引き起こす可能性は低いが、ヒトの腸内細菌叢とし
27 て定着した場合、医療環境を汚染すること等により感染症の原因となる可能性のある大
28 腸菌もハザードとして特定した。

30 IV. 発生評価に関する知見

31 発生評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 1 に基づき、評価対象動物用医薬品が鶏に使
32 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
33 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
34 畜産食品が農場を出るまでとする。

36 1. 畜産現場におけるフルオロキノロン耐性の状況

37 (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

38 フルオロキノロン系抗菌性物質製剤 (ERFX、OFLX 及び NFLX) の市販前後にお
39 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)

1 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 ₅₀	MIC ₉₀	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)
	市販後 (18)	0.05~0.39	0.39	0.39	0 (0.0)
<i>M. gallisepticum</i>	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)	≤0.0125~0.05	0.025	0.05	0 (0.0)
	市販後 (20)	≤0.0125~0.05	0.025	0.05	0 (0.0)
	市販後 (20)	≤0.0125~ 0.025	≤0.0125	0.025	0 (0.0)

2 ※単位：μg/mL

3 ※耐性株は 6.25 μg/mL 以上の MIC を示した場合を耐性とした。

4 ※*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
5 分離した。

6 ※*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
7 全国各地で分離した。

8

9 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	≤0.025~0.2
		市販後	≤0.025~0.78
	MIC ₅₀	市販前	0.1
		市販後	0.1
	MIC ₉₀	市販前	0.2
		市販後	0.2
	MIC 範囲	市販前	0.025~0.78

<i>E. coli</i>		市販後	0.025～3.13
	MIC ₅₀	市販前	0.1
		市販後	0.1
	MIC ₉₀	市販前	0.78
市販後		0.20	

※単位：μg/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 ₅₀	市販前 (15)	0.2
		市販後 (481)	0.1
	MIC ₉₀	市販前 (15)	1.56
		市販後 (481)	0.78

※単位：μg/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用農場における感受性調査によるデータ

(2) 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

JVARM における健康家畜（肥育牛、肥育豚、採卵鶏及び肉用鶏）由来細菌の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（1999年：全国、2000～2003年：第1クール、2004～2007年：第2クール）、2008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 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、肉用鶏由来株では、

1 *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
 2 耐性株であった。(参照 30 : 鶏用更新版 3)

3
 4 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 (µg/mL)	≤0.05	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125
	MIC 最大値 (µg/mL)	0.39	0.25	0.5	≤0.125	1	0.25	0.25	≤0.125	0.5	1	1
	MIC ₉₀ (µg/mL)	0.1	≤0.125	≤0.125	≤0.125	1	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤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		
肉用鶏由来	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		

5 ※2008年、2009年については PL 事業で実施

6
 7 ② カンピロバクター

8 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
 9 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)。

10 耐性率を比較すると、採卵鶏由来及び肉用鶏由来ともに、*C. coli* の方が *C. jejuni*
 11 より高い傾向にあった。(参照 15 : 追加資料 3)

12 鶏由来合計、採卵鶏及び肉用鶏由来 *C. jejuni*において、第 1 クールと比較して第 2
 13 クールで耐性率が有意に上昇していた。その後、2008 年から調査方法が変更され、採
 14 卵鶏及び肉用鶏由来 *C. jejuni*では耐性率がいったん減少しているが、2009 年はまた
 15 増加している。

1 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 最大値 (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	
	調査菌株数 (株)		(第1クール) 476					(第2クール) 384					
	耐性率(%)		13.0					20.8**					
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	
	調査菌株数 (株)		(第1クール) 237					(第2クール) 174					
	耐性率(%)		3.4					10.9**					
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	
肉用鶏由来 <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	
	調査菌株数 (株)		(第1クール) 164					(第2クール) 143					
	耐性率(%)		19.5					30.8*					
肉用鶏由来 <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	

2 ・第1クールの耐性率と比較して有意差あり。* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$

3

4 ③ 大腸菌

5 鶏由来の耐性率は1.8~9.9%であり、大きな変動は認められなかった(表21)。(参
6 照15:追加資料3)

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

1 表 21 大腸菌における 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)	304	307	256	217	221	251	228	225	214	250	209
	耐性率 (%)	9.9	4.8	4.3	2.3	1.8	3.2	6.6	5.8	4.2	5.2	6.7
	MIC 最小値 (μg/mL)	≤0.05	≤0.05	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125	≤0.125
	MIC 最大値 (μg/mL)	100	≥100	16	16	16	16	16	16	>32	>32	>32
	ブレイクポイント (μg/mL)	3.13	3.13	2	2	2	2	2	2	2	2	2
由来 採卵鶏	調査菌株数 (株)	0	162	139	107	122	113	121	120	112	120	113
	耐性率 (%)	—	3.1	5.8	0.9	0	0.8	7.4	3.3	2.7	2.5	1.8
由来 肉用鶏	調査菌株数 (株)	304	145	117	110	99	138	107	105	102	130	96
	耐性率 (%)	9.9	6.9	2.6	3.6	4	5.3	5.6	8.6	5.9	7.7	12.5

2

3 (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
4 場における薬剤耐性の状況

5 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
6 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
7 認取得者に義務付けられている (表 22~23)。(参照 36 : 追加資料 16)

8

9 ① サルモネラ

10 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
11 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
12 及び NFLX) に対する感受性は維持されていると考えられた (表 22)。

13

14 表 22 フルオロキノロン系抗菌性物質 (OFLX 及び NFLX) を使用した家畜又は農場
15 におけるサルモネラの薬剤感受性

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 ₅₀	0.39	<0.06	—	—	—	—	—
	MIC ₉₀	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 ₅₀	0.1	<0.06	—	—	—	—	—

MIC ₉₀	0.1	<0.06		—	—	—	—
-------------------	-----	-------	--	---	---	---	---

※MICの単位：μg/mL

② カンピロバクター

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 年度の 100%については、対象菌株が 1 株となっている。

他のフルオロキノロン系抗菌性物質（OFLX 及び NFLX）に対しても、感受性が低下していると考えられる菌株が検出された（表 23）。

表 23 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カンピロバクターの薬剤感受性

	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 ₅₀	≤0.06	≤0.13	≤0.06	≤0.06	≤0.06	4	≤0.06
	MIC ₉₀	2	1	0.25	16	16	4	16
	耐性率 (%)	8.33	1	—	31.3	12.5	100	20
OFLX	農場数	23	6	—	—	3	2	3
	検体数	81	55	—	—	30	20	30
	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 ₅₀	≤0.05	0.25	—	—	2	—	16
	MIC ₉₀	0.39	2	—	—	8	—	64
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 ₅₀	0.78	0.25		—	2	—	8
	MIC ₉₀	0.78	16		—	>128	—	16

※MICの単位：μg/mL

③ 大腸菌

ERFX に対する薬剤耐性菌が認められ、耐性率は 6.9～30.4%であり、JVARM の調査結果より高い傾向にあった。他のフルオロキノロン系抗菌性物質（OFLX 及び NFLX）に対しても、感受性が低下していると考えられる菌株が検出された（表 24）。

1 表 24 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大腸菌の薬剤
2 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	56	66	73	101	62	79	67
	MIC 範囲	≤0.025-25	≤0.125-128	≤0.125-64	≤0.125-32	≤0.125-32	≤0.125-32	≤0.125-64
	MIC ₅₀	0.05	0.125	0.25	0.25	≤0.125	0.5	1
	MIC ₉₀	0.78	2.0	1	16	32	16	32
	耐性率 (%)	—	7.6	6.9	14.9	14.5	30.4	17.9
NFLX	農場数	5	6		4	3	2	3
	検体数	25	60		66	30	40	60
	菌株数	50	48		99	46	41	90
	MIC 範囲	0.1-25	≤0.06>128		≤0.125-64	≤0.06-64	≤0.06>128	≤0.06>128
	MIC ₅₀	0.78	0.5		0.25	0.5	≤0.06	≤0.06
	MIC ₉₀	12.5	16		4	4	8	64
	OFLX	農場数	23	6	4	4	3	2
検体数		81	55	40	66	30	60	30
菌株数		16	43	65	99	46	41	56
MIC 範囲		0.2-6.25	≤0.06-32	0.125-16	≤0.125-16	≤0.06-16	≤0.06-64	≤0.06-32
MIC ₅₀		≤0.05	1	0.5	1	0.5	≤0.06	≤0.06
MIC ₉₀		0.2	8	8	2	2	4	32

3 ※MIC の単位 : µg/mL

4
5 (4) 鶏由来フルオロキノロン耐性大腸菌とヒト由来フルオロキノロン耐性大腸菌の関連
6 性

7 アイスランドの報告で、ヒト臨床材料（主に尿と血液）から分離されたフルオロキノ
8 ノロン耐性大腸菌 34 株と、食鳥処理場で肉用鶏から分離されたフルオロキノロン耐性
9 大腸菌 20 株のうち、それぞれ 2 株で、パルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE) で関
10 連性が認められた。(参照 184)

11 系統発生的には、大腸菌は A、B1、B2 及び D に分類されるが、ヒト尿路感染症由
12 来株は B2 に属する株が多く、鶏大腸菌由来株は A に属する株が多い。しかし、イ
13 タリアの報告で、ヒト尿路感染症又は敗血症由来株でフルオロキノロン感受性株かつ
14 A に属する株の割合と、フルオロキノロン耐性かつ A に属する株の割合を比較すると、
15 フルオロキノロン耐性株で割合が有意に高かった。また、尿路感染症由来フルオロキ
16 ノロン耐性株 61 株中 9 株が A に属し、そのうち 5 株が MLST (Multilocus sequence
17 typing) 解析で CC (Clonal complex) 23 に属していた。一方鶏由来フルオロキノ
18 ノロン耐性株 24 株のうち 12 株が A に属し、そのうち 7 株が CC23 に属していた。B1 及
19 び D に属する株でも、少数ではあるがヒト由来株と鶏由来株で同一の CC に属する株
20 が認められた。(参照 185)

21 スペインの報告で、ヒト臨床由来株、ヒトボランティア由来株及び食鳥処理場での
22 肉用鶏由来株について、病原因子プロファイル、RAPD (Randomly amplified
23 polymorphic DNA) 及び PFGE で性状を比較したところ、ヒトボランティア由来株

1 15 株中 1 株及び肉用鶏由来株 31 株中 1 株で深い関係が認められた。また、系統群別、
2 病原因子プロファイル及び血清型別の結果から、ヒト由来フルオロキノロン耐性株の
3 由来はヒト由来フルオロキノロン感受性株ではなく、鶏由来フルオロキノロン耐性株
4 であることが示唆された。(参照 186)

6 (5) 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

7 農場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
8 致しないことがある。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
9 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中止した農場で
10 も、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。(参照 108)

11 さらに、フルオロキノロン耐性株が、感受性株に比べて鶏に生物学的に適応している
12 という研究結果定着性が優れている可能性が報告されている。(参照 158) また、農場
13 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、フルオロキノロン耐性株
14 の遺伝子型は感受性株に比べて多様性が乏しい農場があることが報告されている。

15 (参照 160) これらのことから、農場において特定の遺伝子型のフルオロキノロン耐
16 性カンピロバクターが、選択圧のない状態で長期に維持される可能性が示唆される。

17 また、国内で承認されている用法・用量でのフルオロキノロンの投与により、鶏の
18 生体内で速やかにフルオロキノロン耐性カンピロバクターが選択されるという報告
19 があり、承認されている用量では耐性菌の選択を抑えるための十分な濃度を維持で
20 きない可能性が指摘されている。(参照 196) 野外分離株の分子疫学的な解析において
21 も、特定の遺伝型の耐性菌が広まっているのではなく、それぞれの農場でのフルオロ
22 キノロンの使用により耐性を獲得している可能性が示唆されている。(参照 205)

23 ~~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つた
24 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%)
25 であつた。(参照 31 : 鶏用更新版 4)~~

26 国内の鶏大腸菌症罹患鶏から 2001~2006 年に分離した大腸菌 83 株の調査では、
27 ERFX に対する耐性率は 21.7%であつた。(参照 151)

29 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 30 に選択の可能性

31 (1) フルオロキノロン耐性の獲得の可能性

32 MIC の 4 倍濃度における OFLX 及び CPFX に対する大腸菌の耐性菌出現頻度は
33 $1.0 \times 10^{-9} \sim 2.7 \times 10^{-8}$ であつた。*in vitro* における大腸菌の耐性獲得 (増量継代法) が、
34 OFLX、CPFX 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
35 ~8 倍に上昇したと報告されている。(参照 24 : FQ 資料 33)

36 また、MIC の 4 倍濃度 (0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$) における OFLX 及び CPFX に対する大腸菌
37 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、
38 選択濃度の 2~4 倍であつたという報告もある。(参照 14 : FQ 資料 22)

39 サルモネラの *in vitro* における CPFX に対する QRDR における変異頻度は、MIC
40 の 2~16 倍濃度 (0.06~8 $\mu\text{g}/\text{mL}$) で選択した場合、血清型によって異なるが、 10^{-16+9}
41 ~ 10^{-10+6} と非常に低かつた。(参照 110)

1 *C. jejuni*の *in vitro*における CPFIX に対する耐性菌出現頻度は、CPFIX 濃度が MIC
2 の 5 倍濃度 (0.625 mg/L) のとき 1.17×10^{-6} であった。(参照 111) ~~り、~~また、別の
3 報告では、CPFIX 濃度が 1 mg/L の時の *C. jejuni*の基準株、鶏由来株及び牛由来株に
4 における耐性菌出現頻度は $4.2 \times 10^{-9} \sim 2.9 \times 10^{-6}$ 、同じ濃度での *C. coli*の鶏由来株及び
5 豚由来株における耐性菌出現頻度は $1.3 \times 10^{-8} \sim 7.0 \times 10^{-3}$ であり (参照 207)、大腸菌
6 やサルモネラと比較して高い頻度を示す株が認められたとなっていた。カンピロバク
7 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が示されている。
8 排泄ポンプが機能しない株を使用して、*in vitro*での耐性獲得状況を比較したところ、
9 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が 1,000 分の 1 に低
10 下していた。また、野外株ではフルオロキノロンの暴露の濃度による変異頻度の変動
11 が小さかったが、ポンプが機能しない株では、暴露の濃度が高くなると変異頻度が
12 1,000 分の 1 から 10,000 分の 1 に低下していた。(参照 111)

14 (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

15 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
16 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
17 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。

18 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
19 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
20 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
21 告されている。(参照 21、38：追加資料 4、FQ 資料 34)

22 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

23 *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
24 (NFLX、CPFIX 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。
25 *gyrA* 遺伝子及び *parC* 遺伝子を持たない系統の MIC (0.01~0.06 µg/mL) と比較
26 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)
27 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*
28 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
29 告されている。(参照 39：追加資料 18)

31 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 32 える影響

33 *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 MIC₉₀ (CPFIX :
34 0.008 µg/mL、LVFX : 0.015 µg/mL) は、*qnr* 遺伝子を持つことにより、CPFIX 及
35 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
36 16~125 倍) に上昇すると報告されている。(参照 21：追加資料 4)

37 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、
38 CPFIX 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
39 21：追加資料 4)

40 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 (CPFIX
41 の MIC : 0.008 µg/mL) が *qnr* 遺伝子を持つことにより、CPFIX 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 (参照 112)

20 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
21 *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。(参照 21、43)

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大
28 腸菌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 3. フルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況

36 2011 年のフルオロキノロン系抗菌性物質の推定原体販売量は、牛用が年間 689kg、豚
37 用が 1,990kg、鶏用が 3,728 kg であり、鶏用が全体の 58% を占めている。(参照 198)

38 JVARM で、農場での動物用抗菌性物質の使用状況の調査が行われているが、フルオ
39 ロキノロン系抗菌性物質が使用されている農場の割合は、肥育牛 1.48%、肥育豚 2.04%、
40 肉用鶏 3.08% であった (2004 年~2007 年)。(参照 197)

1 **V. 暴露評価に関する知見**

2 暴露評価では、評価指針の第2章第2の2に基づき、ヒトがハザードに暴露されうる
3 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、畜産食品
4 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。暴露評価の範囲は、
5 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、ヒトがこれらの畜産
6 食品を入手し、摂取するまでとする。

7
8 **1. 鶏由来畜産食品の1人当たりの年間消費量**

9 鶏由来食品の「1人1年消費量 (kg)」は表25のとおりであり、ほぼ横ばいで推移し
10 ている。(参照46、115：追加資料23)

11
12 表25 鶏由来食品の1人1年消費量(部分肉ベース)(単位: kg)

	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年
鶏肉消費量	13.1	13.5	13.5	13.7	14.0
国産	10.1	10.6	10.7	10.7	11.0
輸入	3.0	2.9	2.8	3.1	3.0
鶏卵消費量	20.6	20.6	21.2	20.7	20.5

13 食肉鶏卵をめぐる情勢(農林水産省)、畜産物の需給関係の諸統計データ((独)農畜産業振
14 興機構)、人口推計(総務省)より作成

15
16 **2. ハザードとなりうる当該細菌の生物学的特性**

17 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、フルオロキノロン感受
18 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
19 ておらず、サルモネラ、カンピロバクター及び大腸菌の一般的な生物学的特性の概要に
20 ついてまとめた。

21
22 **(1) サルモネラ**

23 **① 抵抗性、生残性及び増殖性**

24 熱に対する抵抗性では、リン酸緩衝液中におけるD値(90%の菌を死滅させるの
25 に要する加熱時間)は62.8℃で36~42秒であった。(参照47:FQ資料46)

26 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
27 いる。(参照53:FQ資料43)

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

31 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
32 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)

33 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
34 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つ
35 た。(参照54:FQ資料52)

36 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

1 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
2 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：
3 FQ 資料 43)

4 5 ② 生存能力及び分布状況等

6 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
7 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
8 53：FQ 資料 43)

9 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、
10 犬、猫等の愛玩動物や鳥類、ミドリガメ等の爬虫類、両生類も保菌していることが
11 知られている。(参照 26：追加資料 9)

12 13 (2) カンピロバクター

14 ① 抵抗性、生残性及び増殖性

15 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
16 中では、長期間生存することができる。(参照 52～54)

17 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
18 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
19 れる。(参照 52、55：追加資料 24、FQ 資料 45)

20 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
21 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
22 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
23 と考えられる。(参照 26、56、58：追加資料 9、25、FQ 資料 44)

24 25 ② 生存能力及び分布状況等

26 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
27 る。(参照 58：FQ 資料 44)

28 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.*
29 *coli*は豚での保菌率が高いとされている。(参照 26：追加資料 9)

30 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
31 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
32 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
33 94.8%、*C. coli*は 5.2%であったという報告もある。(参照 50、57、154、155、156：
34 FQ 資料 48、53、54、55、56)

35 36 (3) 大腸菌

37 ① 抵抗性、生残性及び増殖性

38 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 24 秒、牛挽き
39 肉中（脂肪 20%）における D 値は、50℃で 92.67 分、55℃で 19.26 分であった。(参
40 照 192、193)

41 酸に対する抵抗性では、本菌は各種の食品中で pH4.0 までは発育可能であるが、

1 pH 2 の条件で、24 時間保存すると本菌は陰性となる。(参照 194)

2 凍結における生残性については、本菌を接種した食品を冷凍保存（-20℃で 9 か
3 月間）した試験において、食肉の菌数は大きく増減しなかったものの、牛乳の菌数
4 は徐々に減少したと報告されている。また、本菌を添加した食肉（ミノ、大腸、レ
5 バー）を冷凍保存（-30℃）した試験では、食肉の種類に関係なく、3 か月後には
6 1/10～1/100 の菌数となった。(参照 57、58)

7 乾燥に対する抵抗性では、水分活性 0.34～0.68、塩分濃度 0.5～3.0%の条件下で、
8 5℃に保存した牛肉粉中の本菌は 8 週間後まで生存が確認されている。(参照 55)

9 増殖性については、発育温度領域は 8～46℃、発育塩分濃度領域は 0～6.5%、発
10 育 pH 領域は 4.4～9.0、発育水分活性域は 0.95 以上とされており、特に、培養温度
11 25～43.5℃、塩分濃度 0.5～6.0%、pH5.5～7.0 で活発に増殖すると報告されている。
12 (参照 56、59)

13 14 ② 生存能力及び分布状況等

15 本菌は通常は自然環境下において長く生存し、低温、低栄養、紫外線等の過酷な
16 自然環境下においても、「生存しているが培養不可能」な状態（VBNC : Viable but
17 Non-Culturable）で長く存在できる。(参照 56)

18 本菌については、牛、豚、めん羊等のほ乳動物や鳥類の腸管内に存在している。

19 20 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

21 鶏及び鶏卵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 26 のと
22 おりで、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 27
23 及び 28 のとおりである。(参照 60 : FQ 資料暴露評価)

24 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
25 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
26 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」（2002 年）
27 により、サル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)

28 また、食鳥処理場の衛生確保については、食鳥処理の事業の規制及び食鳥処理に関す
29 る法律（平成 2 年法律第 70 号）に基づき、食鳥処理に関して一般的な衛生管理が義務
30 づけられている。さらに、厚生労働省では、サルモネラ、カンピロバクター等の微生物
31 による汚染対策を念頭に置いて、HACCP システムの考え方を取り入れた「食鳥処理場
32 における HACCP 方式による衛生管理指針」（1992 年）及び「一般的な食鳥処理場
33 における衛生管理総括表」（2006 年）を公表し、各食鳥処理場において、当該指針に基づ
34 く衛生管理が進められている。

35
36 表 26 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（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（集卵） ↓ GPセンター*：鶏卵の格付け包装施設（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

1 *：グレーディング・アンド・パッキングセンター

2

3

表 27 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（食鳥処理場） ↓ 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）



1
2
3

表 28 鶏卵の主な処理過程（一例）

処理過程	内 容
加工・保存	搬入（格付け包装施設） ↓ 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（格付け包装施設） ↓ 販売業者
調理等	販売業者（常温） ↓ 消費者（冷蔵保存）

4

5 **4. ハザードとなりうる当該細菌による食鳥処理場での汚染**

6
7
8
9

食鳥処理場内における汚染拡大の主な原因としては、と体が接触して処理されること、腸管などの内臓破損が起りやすいこと、皮付きであること、処理工程全般にわたって大量の水を必要とすること、と体に対する次亜塩素酸ナトリウムの殺菌効果が低いこと等が挙げられる。（参照 206）

10
11

このように、牛・豚の食肉処理工程で行われている HACCP に基づいた微生物学的危害防止策をそのまま実践できないことが大きな障壁となっている。（参照 203）

12

(1) サルモネラ

13
14

食鳥処理場におけると体又は鶏肉からのサルモネラの分離のデータは表 29 のとおりであり、0～11.4%であった。

15
16

表 29 食鳥処理場におけるサルモネラの分離

試料	陽性率(%)	検体数	陽性数	文献
と体	2.8	72	2	参照 200
と体	11.4	44	5	参照 201
鶏肉	0	5	0	参照 202

17

(2) カンピロバクター

18
19
20

食鳥処理場におけると体又は鶏肉からのカンピロバクターの分離のデータは表 30 のとおりであり、23.6～100%と、サルモネラと比較して高かった。

表 30 食鳥処理場におけるカンピロバクターの分離

試料	陽性率(%)	検体数	陽性数	文献
と体	23.6	72	17	参照 200
と体	86.2	56	65	参照 203
鶏肉	100	5	5	参照 202

食鳥処理場において、中抜き後の盲腸内容物から分離されたフルオロキノロン耐性カンピロバクターとフラジェリントタイプ及び薬剤耐性パターンが一致する株が、処理後の鶏肉から分離されたという報告がある。(参照 204)

5.4. ハザードとなりうる当該細菌による鶏由来食品の汚染

(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

① サルモネラ感染症

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 (*Salmonella enterica* serovar 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。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本菌が侵入する可能性がある。

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の暴露が考えられる。本菌は、輸送又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増殖はしないが生残するため、食肉及び内臓が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、調理前に他の食材を汚染する可能性がある。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、5°C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資料 50、51)

② カンピロバクター感染症

カンピロバクター感染症の起因菌であり、日本で分離頻度の高い *C. jejuni* は、鶏での保菌率が高いと考えられている。また、鶏腸管内容物の保菌量も多い。(参照 199)

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報告されている。

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、少量で感染 (500~800 個/ヒト) が成立する。また、本菌は、発育温度が高く、通常食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、調理前に他の食材を汚染する可能性が生じる。

原因食品が判明した食中毒事例のうち、鶏肉料理が原因食品である事例の割合は約40%であり、そのうち鶏肉の生食又は加熱不十分と考えられる料理を含む食事は約50%であった。また、鶏肉の生食をする人はしない人と比較して感染確率、感染回数が上昇する可能性が示されている。(参照 157)

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により、予防可能であると考えられる。(参照 26、54、58：FQ資料 28、44、52)

③ 大腸菌感染症

大腸菌は鶏の腸管内に常在している。食肉の汚染の可能性としては、食肉処理段階における腸管内容物への暴露が考えられる。本菌は輸送又は保存中の冷蔵及び冷凍保存下でも増殖はしないが生残するため、汚染された食肉が飲食店の調理施設や家庭等に持ち込まれる可能性が生じる。

しかし、大腸菌は一般的に熱に弱く速やかに死滅するため、調理の際に十分に加熱することにより予防可能であると考えられる。(参照 183)

(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

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 29～30)。

陽性率は大腸菌では37%～94%、サルモネラでは30%～49%程度と高く、カンピロバクターの陽性率も、17%～59%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は、サルモネラ、カンピロバクター及び大腸菌については、汚染状況は比較的高いと考えられた。(参照 102：追加資料 49)

表 29 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
大腸菌	ミンチ肉(鶏)	80.0	110	2005
		81.3	96	2006

		37.2	129	2007
		84.7	196	2008
		88.4	216	2009

1
2

表 30 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)
大腸菌	鶏肉	82	77	93.9	1998～2005	参照 63(追 46)

3

4 (3) 市販の国産鶏肉から分離したサルモネラ、カンピロバクター及び大腸菌のフルオロ
5 キノロン ERFX 耐性の状況

6 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」
7 において、市販の鶏肉から検出されたサルモネラ、カンピロバクター及び大腸菌につ
8 いて、ERFX に対する薬剤耐性が調査されている（表 31）。（参照 66：追加資料 27）

9 この調査において、サルモネラのブレイクポイントが設定されていないが、JVARM
10 で採用されているブレイクポイントである 2 µg/mL を採用した場合、サルモネラの耐
11 性率は 2%となる。

12

13 表 31 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 (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	耐性率 (%)	ブレイクポイント (µg/mL)
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
大腸菌	100	<0.125-32	<0.125	16	11.0	2

14

15 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も
16 のは、137 株 (53.8%) であり、フルオロキノロン系薬剤 (CPFX、NFLX、OFLX) 耐
17 性株は、74 株 (31.5%) であった。（参照 31：鶏用更新版 4）

18

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・解凍を繰り返す、その菌
4 数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
5 向はみられたが、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
6 ネラより減少傾向が顕著であった(表 32)。(参照 54 : FQ 資料 52)

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、
8 菌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
9 り減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
10 気条件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
11 検体で顕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。
12 (表 33) (参照 54 : FQ 資料 52)

13 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%)
14 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
15 バ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
16 に比べて、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。
17 (参照 97 : FQ 資料 53)

18
19 表 32 凍結・解凍回数による菌数の変動 (CFU/鶏肉 1g)

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 ³	3.8×10 ³	4.0×10 ³	2.6×10 ³	1.5×10 ³	NT	NT
		2	4.0×10 ³	5.3×10 ³	2.9×10 ³	2.7×10 ³	3.1×10 ³	NT	NT
		平均	3.5×10 ³	4.5×10 ³	3.4×10 ³	2.7×10 ³	2.3×10 ³	NT	NT
	カンピロバ クター	1	7.8×10 ⁴	4.8×10 ³	1.3×10 ³	2.0×10 ²	1.0×10 ²	<100	NT
		2	6.7×10 ⁴	5.0×10 ³	2.1×10 ³	4.5×10 ²	1.5×10 ²	<100	NT
		平均	7.3×10 ⁴	4.9×10 ³	1.7×10 ³	3.3×10 ²	1.3×10 ²	NT	NT
2	サルモネラ	1	3.4×10 ⁴	2.5×10 ⁴	2.6×10 ⁴	2.0×10 ⁴	2.2×10 ⁴	1.8×10 ⁴	2.9×10 ⁴
		2	4.0×10 ⁴	2.9×10 ⁴	2.7×10 ⁴	2.3×10 ⁴	2.0×10 ⁴	1.6×10 ⁴	2.5×10 ⁴
		平均	3.5×10 ⁴	2.7×10 ⁴	2.6×10 ⁴	2.2×10 ⁴	2.1×10 ⁴	1.7×10 ⁴	2.7×10 ⁴
	カンピロバ クター	1	4.3×10 ⁵	8.9×10 ⁴	3.4×10 ⁴	1.6×10 ⁴	5.9×10 ³	3.0×10 ³	7.0×10 ⁴
		2	5.0×10 ⁵	1.2×10 ⁵	4.1×10 ⁴	1.8×10 ⁴	7.9×10 ³	2.3×10 ³	6.1×10 ⁴
		平均	4.6×10 ⁵	1.0×10 ⁵	3.7×10 ⁴	1.7×10 ⁴	6.9×10 ³	2.7×10 ³	6.5×10 ⁴

20 NT : 検査せず

21
22 表 33 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	2.7×10 ⁴	NT	NT	1.4×10 ⁹	2.6×10 ¹⁰	NT	NT
		20	微好気	2.7×10 ⁴	NT	NT	3.6×10 ⁷	1.0×10 ⁹	NT	NT
	カンピロ バクテ ラ	32	微好気	1.0×10 ⁵	NT	NT	5.9×10 ⁴	1.3×10 ³	NT	NT
		20	微好気	1.0×10 ⁵	NT	NT	2.5×10 ⁴	9.0×10 ³	NT	NT
2	サルモネ ラ	32	微好気	1.7×10	NT	NT	2.1×10 ⁸	2.6×10 ¹⁰	NT	NT
		32	好気	1.7×10	6.5×10 ²	4.1×10 ⁴	5.7×10 ⁸	1.0×10 ⁹	NT	NT

	20	微好気	1.7×10	NT	NT	5.0×10 ⁵	1.3×10 ³	NT	NT
	20	好気	1.7×10	NT	NT	8.5×10 ⁵	9.0×10 ³	NT	NT
	4	微好気	1.7×10	NT	NT	NT	NT	2.5×10	<1.0×10 ²
	4	好気	1.7×10	NT	NT	NT	NT	1.0×10 ²	<1.0×10 ²
カンピロ バクター	32	微好気	1.1×10 ⁵	NT	NT	1.1×10 ⁵	1.3×10 ³	NT	NT
	32	好気	1.1×10 ⁵	NT	NT	1.4×10 ⁴	9.0×10 ³	NT	NT
	20	微好気	1.1×10 ⁵	NT	NT	3.2×10 ⁴	2.6×10 ¹⁰	NT	NT
	20	好気	1.1×10 ⁵	NT	NT	2.2×10 ⁴	1.0×10 ⁹	NT	NT
	4	微好気	1.1×10 ⁵	NT	NT	NT	NT	4.2×10 ⁴	3.1×10 ⁴
	4	好気	1.1×10 ⁵	NT	NT	NT	NT	4.3×10 ⁴	5.5×10 ³

1 NT：検査せず

2

3 (5) 大腸菌におけるヒト由来株と鶏肉由来株の関連性

4 スペインの報告で、血清型 O25b:H4、系統分類群 B2、MLST による型別で ST
5 (Sequence type) 131 に属し、病原因子遺伝子 *ibeA* を保有する鶏肉由来株と、ヒト
6 敗血症又は尿路感染症由来株を PFGE で解析した結果、鶏肉由来株 8 株中 4 株、ヒト
7 由来株 33 株中 5 株が CTX-M-9 型の β-ラクタマーゼ遺伝子を保有していた。これらの
8 株は、PFGE 解析で同一のクラスターに属し、1 株を除いて病原因子プロファイルも
9 一致していた。(参照 187)

10 米国の報告で、地域病院に新たに入院した患者又は健康なベジタリアンの糞便から
11 分離された大腸菌をスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤、NA、広域セファ
12 ロスポリンのいずれかに耐性を示す株とすべてに感受性を示す株に分け、鶏又は七面
13 鳥の食肉から分離された大腸菌と系統発生群の割合を比較すると、いずれかの抗菌性
14 物質に耐性を示す株の割合と鶏又は七面鳥由来株の割合は類似していた。(参照 190)

15 一方、国内で、市販鶏肉由来及び散発下痢症患者由来のフルオロキノロン耐性かつ
16 ESBL 産生大腸菌について、血清型別、保有する β-ラクタマーゼ遺伝子の型別及び系
17 統発生群別の比較を行ったところ、鶏肉由来株とヒト由来株の間に関連性は認められ
18 なかった。(参照 140)

19

20 (6) 食品を介してヒトに伝達された大腸菌がヒトの腸内細菌叢として定着し、医療環境 21 を汚染する可能性等について

22 ① ヒトの腸内細菌叢として定着する可能性

23 鶏肉由来薬剤耐性大腸菌が、ボランティア 5 人のうち 1 人の腸内細菌叢に 10 日
24 間定着したという報告がある。(参照 162) また、株の由来は不明であるが、滅菌
25 した食事を摂取したボランティア 6 名全員で、通常の食事をした場合と比較して糞
26 中の薬剤耐性大腸菌が減少することが報告されている。(参照 163)

27 米国において、地域病院と三次医療機関 (tertiary referral hospital) の入院患者
28 の糞便 789 検体中、149 検体 (18.9%) からフルオロキノロンに対する感受性の低
29 下した大腸菌が分離されている。地域病院 (20.5%) と三次医療機関 (18.4%) の
30 フルオロキノロンに対して感受性が低下した株の割合が類似していることから、こ
31 れらの株の多くは患者が入院前に保菌し、病院内に持ち込まれた株と考えら
32 れた。(参照 188、189)

33 一方、鶏糞由来株と鶏肉由来株の血清型は類似しているが、健康ヒト糞便由来

株と鶏糞便由来株の血清型は異なっていたという英国の報告もある。(参照 180)
さらに、一般的に遺伝子の変異によって耐性を獲得した株は、選択圧のない状態では感受性株より生存性が低下するため、耐性株は感受性株より腸内に定着しにくい可能性が示唆されている。(参照 181、182)

② ヒトの腸内細菌叢として定着した場合に大腸菌が医療環境を汚染する可能性

食品を介してヒトに伝達された大腸菌が、ヒトの腸内細菌叢として定着し、医療環境を汚染したという直接的な知見は現在までのところ得られていない。しかし、由来は不明であるが、ブラジルにおいて経腸栄養剤を扱うヒトから分離された大腸菌と、経腸栄養剤から分離された大腸菌の生物型が一致したという報告がある。

(参照 174) 大腸菌によって医療環境が汚染された場合、それらの菌は患者の腸管内に定着し、感染症の原因になる可能性がある。入院患者の腸管内に定着した大腸菌は、腸管外への排泄を余儀なくされることから、水平感染の大きなリスクファクターとなり、医療環境への菌の定着に結びつくことが多い。(参照 165)

③ ヒトの腸内細菌叢として定着した場合に大腸菌が尿路感染症の原因となる可能性

世界各国の報告を集計した結果、ヒトの尿路感染症由来大腸菌の系統群の構成比は、A 群が 3.6～51.6% (平均 15.3%)、B1 群が 0～28.3% (平均 8.0%)、B2 群が 12.2～92.3% (平均 51.6%)、D 群が 2.4～54.1% (平均 24.6%) であった。一方日本における鶏大腸菌由来大腸菌及び健康鶏由来大腸菌で B2 群に属する株の割合はそれぞれ 1.1%及び 1%であった。したがって、ヒトにおける B2 群に属する大腸菌による尿路感染症の起原菌の由来が鶏である可能性は低いと考えられる。(参照 191) イタリアの報告で、A 群、B1 群及び D 群に属する大腸菌による尿路感染症の起原菌については、ヒト由来株と鶏由来株で類似の遺伝子型を示す株が報告されている。(参照 185)

分離時期、地域が同じヒト尿路感染症由来株と一部の鶏肉由来株の遺伝的性状が類似しているというデンマーク及びカナダの報告がある。また、これらの株は、マウスを用いた尿路感染症モデルで同様に病原性を示した。(参照 147、167) 多剤耐性大腸菌による尿路感染症は、鶏肉の摂食と関連しているという米国の疫学調査結果もある。(参照 168)

VI. 影響評価に関する知見

影響評価では、評価指針の第 2 章第 2 の 3 に基づき、本評価書で検討してい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失する可能性及びその程度を評価する。

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

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、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及びカンピロバクター感染症である。また、ハザードとなりうる細菌である大腸菌が食

品を介してヒトに定着し、間接的に医療環境等を汚染した結果、日和見感染症が生じる可能性がある。

(1) サルモネラ感染症

① 発生原因及び発生状況

本症の発生は、かつて、牛や豚等の家畜の腸内に生息する *S. Typhimurium* の食品汚染によるものとされていたが、1980年代後半からは、*S. Enteritidis* による鶏卵及び鶏卵関連食品の汚染が原因で急増した。したがって、原因食品が特定された事例（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、自家製マヨネーズ、ミルクセーキ等の鶏卵を使用した「非加熱調理食品」であった。

（参照 72、73：FQ資料 49、59）

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. 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、*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に増殖を抑制できるため、調理前の手洗いや食材を十分に加熱する等の一般的な食中毒対策により、感染の予防が可能であると考えられる。（参照 74、75：FQ資料 50、51）

本症は、日本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、2007～2011年の5年間で432件が報告されており、学校、福祉施設、病院等大規模な事例も多い。（参照 27：追加資料 9）

② 重篤度

本症は、汚染された食品を摂取してから12～48時間の潜伏期間を経て発症する。臨床症状は主として急性胃腸炎であり、下痢、腹痛、嘔吐及び発熱等を主徴とする。下痢は軟便、水様便が多いが、重症例では粘血便が見られることもある。また、健康な成人では胃腸炎にとどまることが多いが、小児では意識障害、痙攣及び菌血症、高齢者では急性脱水症状及び菌血症を起こす等重症化し、死に至る場合もある。（参照 26、76：FQ資料 28、追加資料 29）

(2) カンピロバクター感染症

① 発生原因及び発生状況

本症は、少ない菌量で感染が成立することや、潜伏期間が2～5日と長いこと、大気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。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 26：FQ資料 28）

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・

1 機材の乾燥、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
2 れる。(参照 26 : FQ 資料 28)

3 本症は、日本においてサルモネラ感染症と同様に代表的な食中毒で、2007 ~
4 2011 年の 5 年間で 1967 件が報告されている。近年、学校等の大規模事例が減少し、
5 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。
6 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
7 ている。(参照 26、27 : FQ 資料 28、追加資料 9)

9 ② 重篤度

10 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、
11 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
12 は水様性又は泥状で膿、粘液、血液が混じることも少なくない。本症の患者の多く
13 は自然治癒し、一部の免疫不全患者を除いて死亡例もなく、予後も良好である場合
14 が多いが、合併症として敗血症、肝炎、胆管炎、髄膜炎、関節炎、ギラン・バレー症
15 候群等を起こすことがある。ギラン・バレー症候群は、急激に筋力低下が発症、進行
16 する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
17 て、関連性が指摘されている。(参照 26、56 : FQ 資料 28、追加資料 25)

18 19 (3) 食品を介してヒトに伝達され、ヒトの腸内細菌叢として定着した場合に発生する可 20 能性のある大腸菌による感染症

21 ① 発生原因及び発生状況

22 食品を介してヒトに伝達された大腸菌がヒトの腸内細菌叢として定着し、医療環
23 境等を汚染して感染症の原因となったという直接的な知見は現在までのところ得
24 られていないが、近年大腸菌等のグラム陰性桿菌で、ESBL 等の各種 β-ラクタマー
25 ゼを産生する株が増加し、治療難渋化の原因となっている。(参照 172、175) ESBL
26 産生大腸菌は、院内感染起因菌として様々な臨床材料や病院内の環境から分離され
27 る。国際的なサーベイランスである SENTRY 薬剤耐性サーベイランスプログラム
28 の結果では、日本において臨床現場で分離された大腸菌のうち、ESBL 産生大腸菌
29 の占める割合は 2.4%であった。(参照 170)しかし、ESBL の検出頻度は病院ごと、
30 地域ごとに異なる。近年、ESBL 産生大腸菌のうち、CTX-M 型 β-ラクタマーゼ産
31 生株が世界の主流となっているが、これは環境から家畜、そしてヒトにまで広く分
32 布している。CTX-M 産生株が他の β-ラクタマーゼ産生株と大きく異なる点は、院
33 内のみならず市中からも分離されることである。(参照 152)

34 大腸菌による感染症は、尿路感染症、創傷・手術創感染、肺炎、敗血症等多岐に
35 わたる。尿路感染症は主として細菌の上行性感染による。原因菌の大半は腸管由来
36 の細菌であり、全体として外尿道口の汚染を受けやすい女性の頻度が高い。尿路感
37 染症の起因菌のうち、もっとも頻度が高いのが大腸菌である。(参照 169)

38 39 ② 重篤度

40 ESBL 産生大腸菌が糞便等から検出された場合であっても、感染防御能力の正常
41 な人では発症することはない。ESBL 産生大腸菌の感染が問題となるのは、細菌に

1 に対する抵抗力が弱っている白血病等の血液疾患や癌等の手術後の患者、未熟児、慢
2 性の呼吸器疾患等で長期間入院している高齢の患者の中で、肺炎や敗血症等の細菌
3 感染症を発症した場合である。ESBL 産生菌による感染症にかかった場合、大腸菌
4 等のグラム陰性桿菌はエンドトキシンを産生するため、これによる敗血症はエンド
5 トキシンショックを引き起こす。(参照 175) 有効な抗菌薬による治療法に切り替
6 えないと死亡につながる危険性があるが、早期に適切な治療を行えば死亡率を減少
7 させることが可能である。(参照 176)

8 ESBL 産生大腸菌による尿路感染症に関して、通常は敗血症等の重症な感染症に
9 至る例は少ない。(参照 171) しかし、第一選択薬として用いられた抗菌薬が効か
10 ずに敗血症性ショックに陥ったという症例も報告されている。(参照 172)

12 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

13 (1) サルモネラ感染症

14 ① 治療方針及び第一選択薬

15 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
16 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
17 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
18 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、
19 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
20 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
21 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
22 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
23 き使用されている。

24 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
25 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
26 料 11、追加資料 29)

28 ② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

29 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
30 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
31 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
32 されていることや、第一選択薬である3剤の系統が異なるため、お互いが代替治療
33 薬とし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
34 しても、治療は可能であると考えられる。

35 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
36 か、フルオロキノロン系抗菌性物質や第3世代セファロsporin系抗菌性物質に高
37 度耐性を示す株等が分離されていることが危惧される。

39 (2) カンピロバクター感染症

40 ① 治療方針及び第一選択薬

41 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

1 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
2 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
3 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。

4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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、
10 29、77：FQ資料28、追加資料29、FQ資料64）

11 12 ② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 きない。

20 21 (3) 食品を介してヒトに伝達され、ヒトの腸内細菌叢として定着した場合に発生する可 22 能性がある大腸菌による感染症

23 ① 治療方針及び第一選択薬

24 ESBL産生大腸菌が患者から分離された場合、それが感染症の原因となっている
25 のか、単に定着しているのかを見極める必要がある。その上で、総合的に治療の必
26 要性を判定する。ESBL産生大腸菌による感染症治療の第一選択薬は、セファマイ
27 シン系やカルバペネム系抗菌性物質である。フルオロキノロン系抗菌性物質も有用
28 な抗菌薬であるが、ESBL産生株はフルオロキノロン系抗菌性物質にも同時に耐性
29 を示す菌株が多い。（参照 152）また、尿路感染症においては、フルオロキノロン
30 系抗菌性物質及び新経ロセフェム系抗菌性物質が第一選択薬である。（参照 169）

31 32 ② 当該疾病の治療におけるハザードの影響

33 大腸菌による感染症の治療薬として、フルオロキノロン系抗菌性物質以外にも推
34 奨薬がある。しかし、尿路感染症の治療においてはフルオロキノロン系抗菌性物質
35 も第一選択薬とされており、起因菌の薬剤感受性が特定されていない時点でフルオ
36 ロキノロン系抗菌性物質が使用される可能性がある。その際、起因菌がハザードで
37 あった場合には、症状の重篤化、治療期間が長引く等の悪影響を及ぼす可能性は否
38 定できない。（参照 172）

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

(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

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況が調査されている。

① サルモネラ

日本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、フルオロキノロン耐性は認められていないという報告もあるが、外国でヒト臨床由来の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（表 34-1～2）。

（参照、78、79、98）

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%、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れている。（参照 26、80：FQ 資料 28、63）

② カンピロバクター

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%（1998年）、50.4%（1999年）、54.6%（2000年）、63.5%（2001年）、49%（2002年）、43.5%（2003年）、51.8%（2004年）であり、30～60%で推移している。このうち、フルオロキノロン系抗菌性物質の耐性率は、毎年 30%前後であり、2001年及び 2004年が 39.4%であった。（参照 31：鶏更新版 4）

国内のヒト臨床由来 *C. jejuni* における調査では、フルオロキノロンの耐性率は 10～40%程度であったという報告が多い（表 34-1～2）。

また、エリスロマイシンの耐性率は低いが、1990年代後半以降、ホスホマイシン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いう報告もある。（参照 77、81：FQ 資料 64、65）

③ 大腸菌

厚生労働省の院内感染対策サーベイランス（JANIS）の検査部門（細菌検査により入院及び外来検体から検出される主要な細菌の分離頻度およびその抗菌薬感受性を継続的に収集・解析）の調査結果では、2007年以降、大腸菌における全臨床検体分離株のフルオロキノロン耐性率は、24～30%であった（表 34-1）。（参照 153）

表 34-1 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状況（日本）

菌種	薬剤名	耐性率	調査株数	調査年次	参考文献
<i>Salmonella</i> spp.	OFLX	0%	93	1996～2000	参照 83：FQ 資料 60
<i>Salmonella</i> spp.	OFLX	0%	165	2000	参照 84：追

	CPFX	0%	165		加資料 30
<i>Salmonella</i> spp.	OFLX	0%	186	2002	参照 85 : 追加資料 31
	CPFX	0%	186		
<i>Salmonella</i> spp.	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 87 追加資料 33
<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% 2001 : 38.2% 2002 : 28.4% 2003 : 26.8% 2004 : 38.6% 2005 : 27.4% 2006 : 35.2%	1,320* ²	2000~2006	参照 79
		2007 : 26.4%		2007	
<i>C. coli</i>	NFLX 等	2000 : 23.1% 2001 : 100% 2002 : 37.5% 2003 : 90.0% 2004 : 33.3% 2005 : 42.9% 2006 : 75.0%	60* ²	2000~2006	参照 79
		2007 : 24% 2008 : 27% 2009 : 27% 2010 : 30%		2007 : 23,484 2008 : 66,863 2009 : 80,118 2010 : 83,963	

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 27 株

2 *² 2000~2006 年の合計調査株数

3

4 表 34-2 (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
5 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 :

	CPFX	0.4%	29,196	2001	追加資料 36
	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		
<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	2007	参照 93 : 追 加資料 39
<i>C. jejuni</i> (外国旅行歴の あった患者由来)	CPFX	70.5%	61		

1

2 (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

3 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
4 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
5 唆する知見が報告されている。

6 ヨーロッパ、アフリカから中東にかけて、家禽由来と考えられるフルオロキノロン
7 耐性 *Salmonella Kentucky* がクローナルに広まっており、ヒトの感染症の原因となっ
8 ている可能性があるという報告がある。(参照：116)

9 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
10 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
11 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
12 照 95 : 追加資料 41)

13 由来は不明であるが、市中感染の大腸菌による尿路感染症において、抗菌性物質に
14 による治療の失敗のリスクがフルオロキノロン耐性と関連していることが示されてい
15 る。(参照 173)

1 ヒトのカンピロバクター感染症の原因菌の 56.5%が鶏由来、35%が牛由来であると
 2 推察されており、英国におけるフルオロキノロン耐性カンピロバクター感染症の近年
 3 の増加は、フルオロキノロンの家禽への使用との関連が考えられている。(参照:117、
 4 118)

5 一方、以下の報告によると、フルオロキノロン耐性カンピロバクターに感染したと
 6 しても、臨床的には必ずしも疾病が重篤化したり治療が長引く等の悪影響が生じない
 7 であろうことが示唆されている。

8 2か所(米国及び英国)で実施された *C. jejuni*に感染した症例の重篤度及び症状の
 9 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)を統計学的に再
 10 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による感染がフ
 11 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健康に深刻な影響を
 12 与えるとはいえない、と結論されている。(参照 99: 鶏更新版 8)。

13 短期及び中期的な疫学調査(556 症例の 3 か月間及び 6 か月間の追跡調査)におい
 14 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的な
 15 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できなかった。(参照 100:
 16 鶏更新版 9)

17
 18 **VII. 食品健康影響評価**

19
 20 **1. 発生評価、暴露評価及び影響評価の考え方**

21 評価指針に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時点での知見から、サ
 22 ルモネラ、カンピロバクター及び大腸菌のハザードごとに定性的な評価を実施した。各
 23 評価にあたっては、原則として、表 35 に示した考え方に基づき、主に三つの判断項目
 24 について懸念の程度を判断した結果を踏まえ、各ハザードについて総合的に判断するこ
 25 ととした。

26
 27 表 35 発生評価、暴露評価及び影響評価における評価区分の判断の考え方

	判断項目	評価区分	
発生 評価	① ハザードの出現に係る情報(薬剤耐性機序、遺伝学的情報等)が懸念されるか	「大」2項目以上	「高度」:ハザードが選択される可能性があり、その程度も大きい。
	② ハザードを含む当該細菌の感受性分布が懸念されるか	「大」1項目又は「中」2項目以上	「中等度」:ハザードが選択される可能性があり、その程度は中程度である。
	③ その他要因(薬物動態、使用方法、使用量等)が懸念されるか		「低度」:ハザードが選択される可能性があるが、その程度は小さい。
	①~③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「大」0項目かつ「中」1項目	「小」3項目
暴露	①ハザードを含む当該細菌の生物学的特性(生残性、増殖性等)が懸念されるか	「大」2項目以上	「高度」:ハザードの暴露を受ける可能性があり、その程度も大きい。

評価	②ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況が懸念されるか ③その他要因(食肉処理工程、流通経路等)が懸念されるか	「大」1項目 又は「中」2 項目以上	「中等度」:ハザードの暴露を受ける可能性があり、その程度は中程度である。
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい「大」 ○懸念が中程度「中」 ○懸念が小さい「小」	「大」0項目 かつ「中」1 項目	「低度」:ハザードの暴露を受ける可能性があるが、その程度は小さい。
		「小」3項目	「無視できる程度」:ハザードの暴露を受ける可能性及びその程度は無視できる程度である。
影響評価	①対象薬剤が、「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けがⅠ(きわめて高度に重要)」かつ「当該疾病の推奨薬」であるか	「大」2項目 以上	「高度」:ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度も大きい。
	②ハザードに起因する感染症の重篤性等(発生状況、発生原因、症状等)が懸念されるか ③その他要因(代替薬の状況、医療分野の薬剤耐性の状況等)が懸念されるか	「大」1項目 又は「中」2 項目以上	「中等度」:ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があり、その程度は中程度である。
	①～③について懸念の程度を以下のとおり判断 ○懸念が大きい(①は該当する)「大」 ○懸念が中程度(①はどちらか一方のみ該当する)「中」 ○懸念が小さい(①はどちらも該当しない)「小」	「大」0項目 かつ「中」1 項目	「低度」:ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性があるが、その程度は小さい。
		「小」3項目	「無視できる程度」:ハザードに起因する感染症に対する治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度は無視できる程度である。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

2. 発生評価について

(1) ハザードの出現(薬剤耐性機序、遺伝学的情報等)

サルモネラ、カンピロバクター及び大腸菌におけるフルオロキノロン耐性に大きく影響するのは染色体上の遺伝子である。また、プラスミド上に存在するキノロン耐性遺伝子も見出されており、サルモネラ及び大腸菌ではそれらが細菌間で伝達され、ハザードの選択を助長する可能性があると考えられた(それぞれ懸念は中程度)。

カンピロバクターについては、サルモネラ及び大腸菌と比較して耐性菌出現獲得頻度が高い株が存在し高く、GyrAのQRDRにおける一ヶ所の変異でフルオロキノロン耐性を獲得すること、GyrAの変異を獲得した株は鶏体内での定着性が感受性株と比較して上昇すること及び選択圧のない状態でフルオロキノロン耐性株が長期に維持されることが報告されていることから国内で承認されている用法・用量で鶏にフルオロキノロンを投与した場合、速やかに耐性菌が選択されることが報告されており、野外分離株の分子疫学的な解析においても、特定の遺伝型の耐性菌が広まっているのではなく、それぞれの農場でのフルオロキノロンの使用により耐性を獲得している可能性が示唆されていることから、懸念は大きいと考えられる。

1 (2) ハザードの感受性分布

2 鶏由来サルモネラでは、高度なフルオロキノロン耐性を示す菌株も報告されている
3 が、全体的には MIC 分布域に大きな変動はみられず、感受性を維持していると考え
4 られた（懸念は小さい）。

5 鶏由来カンピロバクターでは、肉用鶏由来の *C. jejuni* では、耐性率が 16.7%~62.5%
6 とサルモネラ及び大腸菌と比較して高い値で推移している。また、鶏由来株全体、肉
7 用鶏及び採卵鶏由来 *C. jejuni* では、2000 年から 2003 年までの耐性率と比較して、
8 2004 年から 2007 年までの耐性率が有意に上昇していた。2008 年はいったん耐性率
9 は減少したが、2009 年は再び元のレベルまで上昇している（懸念は中程度）。

10 健康鶏由来大腸菌では、フルオロキノロン耐性菌が認められるものの、耐性率や
11 MIC 分布域に大きな変動は認められておらず、感受性は維持されているものと考えら
12 れた。しかし、病鶏由来大腸菌では、耐性率が 20%程度と健康鶏由来株と比較して高
13 くなっていた（懸念は中程度）。

14 (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）

15 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、承認事項における使
16 用期間や使用方法の限定、法令による獣医師の関与の義務付け等の適正使用の確保の
17 ための措置、市販後における耐性菌の状況に関する調査・報告等の義務付け、全国規
18 模の薬剤耐性菌のモニタリング調査等が措置されている。しかし、国内で販売されて
19 いるフルオロキノロン系抗菌性物質（原体）の 58%が鶏用であり、農場レベルでの使
20 用の割合も、牛及び豚と比較して鶏で高い。

21 フルオロキノロン系抗菌性物質が適切に使用される限りにおいて、サルモネラのハ
22 ザードの発生について、大きな懸念を生じさせるようなその他の要因はないものと考え
23 られた（懸念は小さい）。カンピロバクターについては、一般的に鶏は他の家畜と
24 比較して保菌率が高く、腸管内容物の保菌量も多い。~~また、国内で承認されている用
25 法・用量で鶏にフルオロキノロンを投与した場合、速やかに耐性菌が選択されること
26 が報告されており、承認されている用量では耐性菌の選択を十分に抑えることができ
27 ない可能性が指摘されている~~GyrA の変異を獲得した株は、鶏体内での定着性が感受
28 性株と比較して鶏に生物学的に適応している可能性がある上昇すること及び選択圧
29 のない状態でフルオロキノロン耐性株が長期に維持されることが報告されている。鶏
30 大腸菌症の治療等においてフルオロキノロンが鶏に投与された場合、その鶏がカンピ
31 ロバクターを保菌していると腸管内で耐性菌が選択される可能性があり、使用の際に
32 注意が必要であると考えられる（懸念は〇〇）。大腸菌については、病鶏由来株で健
33 康鶏由来株より高い耐性率を示しており、これは農場におけるフルオロキノロンの使
34 用実態を反映している可能性がある（懸念は中程度）。

35 (4) 発生評価

36 発生評価の結果を表 36 に示した。サルモネラについては、ハザードが選択される
37 可能性があるが、フルオロキノロン系抗菌性物質が適切に使用される限りにおいて、
38 その程度は小さいと考えられる（低度）。また、カンピロバクターについては、ハザ
39 ードが選択される可能性があり、選択圧のない状態でフルオロキノロン耐性株が長期
40
41

1 に維持されることが報告されていること、使用による速やかな耐性菌の選択が懸念さ
 2 れることから、現時点では、その程度は〇〇であると考えられる。大腸菌については、
 3 ハザードが選択される可能性があり、健康鶏由来株では耐性率は10%以下で推移して
 4 いるが、病鶏由来株で20%を超えていることから、フルオロキノロン系抗菌性物質が
 5 使用された農場における薬剤耐性菌の発生動向について注意を払う必要があると考
 6 えられる（中等度）。

8 表 36 発生評価の内容

区分	評価項目		サルモネラ	カンピロバクター	大腸菌
発生評価	評価結果		低度	〇〇	中等度
	各項目の評価	①ハザードの出現に係る懸念	中程度	大きい	中程度
		②ハザードの感受性に係る懸念	小さい	中程度	中程度
		③その他要因に係る懸念	小さい	〇〇	中程度

9
 10 **3. 暴露評価について**

11 **(1) ハザードを含む当該細菌の生物学的特性**

12 サルモネラ、カンピロバクターは鶏の腸内に存在し、かつ食肉で生存が可能である
 13 ことから、ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられた（懸念
 14 は中程度）。大腸菌についても鶏の腸内に存在し、かつ食肉で生存が可能であること
 15 から、ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能性があるが、人の腸内細菌叢とし
 16 て定着する可能性は低いと考えられた（懸念は小さい）。抵抗性、生残性、増殖性等
 17 の生物学的特性については、一般的な細菌の範囲であると考えられた。

18
 19 **(2) ハザードを含む当該細菌による食品の汚染状況**

20 鶏肉におけるサルモネラの陽性率は、30%～50%程度と高いが、フルオロキノロン
 21 耐性菌の割合は2%程度と低い。また、食鳥処理工程における陽性率は0～11.4%であ
 22 った。（懸念は中程度）。カンピロバクターの陽性率も、17%～59%と比較的高く、フ
 23 ルオロキノロン耐性菌の割合も40%程度と高かった。食鳥処理工程における陽性率は、
 24 23.6～100%とサルモネラと比較して高かった（懸念は大きい）。大腸菌についても、
 25 陽性率が概ね80%以上と高く、フルオロキノロン耐性菌が検出されているが、その割
 26 合は10%程度であった（懸念は中程度）。

27
 28 **(3) 暴露評価に係るその他要因（食肉処理工程、流通経路等）**

29 食鳥処理においては、牛・豚の食肉処理工程で行われている HACCP に基づいた微
 30 生物学的危害防止策をそのまま実践できないことが、微生物汚染低減の大きな障壁と
 31 なっている。

32 サルモネラについて、鶏肉が適切に管理及び消費される限りにおいては、大きな懸

念を生じさせるようなその他の要因はないと考えられた（懸念は小さい）。カンピロバクターについて、**鶏由来食品はカンピロバクター感染症の原因食品が判明した事例のうち、鶏由来食品が原因食品である事例は約 40%として大きな割合を占め、特に加熱不十分な鶏肉の摂食生食と感染との関連性が指摘されている**（懸念は〇〇）。大腸菌について、鶏由来食品の汚染率は高いものの、鶏由来食品の摂取が直接的に感染症を引き起こすのではなく、耐性菌がヒト腸内細菌叢に定着し、医療環境等を汚染して感染症の原因となる可能性はあるが、その程度は低いと考えられる（懸念は小さい）。

また、ハザードを含む当該細菌が原因となる食中毒については、調理前の手洗いや食材を十分に加熱する等の一般的な食中毒対策により感染が予防できるものと考えられた。

(4) 暴露評価

暴露評価の結果を表 37 に示した。サルモネラについては、市販の鶏由来食品の陽性率は高いが、フルオロキノロン耐性株の割合は低く、暴露の程度は中程度と考えられる。カンピロバクターについては、市販の鶏由来食品**及び食鳥処理場で**の陽性率が高く、フルオロキノロン耐性菌も高率に検出されており、鶏由来食品はカンピロバクター感染症の原因食品として大きな割合を占めていることから、暴露の程度は〇〇と考えられる。大腸菌についても、市販の鶏由来食品の陽性率は非常に高いが、フルオロキノロン耐性菌の割合は低く、鶏由来食品の摂取が直接感染症を引き起こすわけではないことから、暴露の程度は中等度と考えられた。

ただし、ハザードを含む当該細菌において、フルオロキノロン耐性率や食品の汚染率が上昇すること等により、暴露のリスクが高まる可能性もあることから、それらに関する情報収集は重要であると考えられる。

表 37 暴露評価の内容

区分	評価項目	サルモネラ	カンピロバクター	大腸菌	
暴露評価	評価結果	中等度	〇〇	低度	
	各項目の評価	①生物学的特性に係る懸念	中程度	中程度	小さい
		②食品の汚染状況に係る懸念	中程度	大きい	中程度
		③その他要因に係る懸念	小さい	〇〇	小さい

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

食品安全委員会が決定した「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において、フルオロキノロン系抗菌性物質は「ランク I（きわめて高度に重要）」とされている。また、フルオロキノロン系抗菌性物質は、サルモネラ感染症に対しては推奨薬とされている（ランク I かつ推奨薬、どちらも該当）。カンピロバクター感染症に対しては

1 推奨薬とはされていない（ランク I だが推奨薬ではない、一方のみ該当）。大腸菌感
2 染症については、尿路感染症の場合は推奨薬とされている（ランク I かつ推奨薬（尿
3 路感染症のみ）、どちらも該当）。

4 5 (2) 当該疾病の重篤性

6 サルモネラ感染症は、日本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
7 であり、症状が重篤化する可能性も否定できないと考えられた（懸念は大きい）。

8 カンピロバクター感染症は、サルモネラ感染症と同様に代表的な食中毒であり、ギ
9 ラン・バレー症候群との関連性も指摘されているが、患者の多くは自然治癒し、予後
10 も良好である場合が多いことから、症状が重篤化する可能性が大きいとは言い切れな
11 いと考えられた（懸念は中程度）。

12 大腸菌感染症については、食品を介した感染症の明確な発生件数は不明である。し
13 かし、例えばフルオロキノロン耐性を獲得した ESBL 産生大腸菌が院内感染の起因菌
14 となった場合には、治療の難渋化が予想される。尿路感染症については、通常は敗血
15 症等の重症な感染症に至る例は少ないが、第一選択薬として用いられた抗菌薬が無効
16 だった場合に重篤化したという報告もある（懸念は中程度）。

17 18 (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）

19 サルモネラ感染症については、フルオロキノロン系抗菌性物質とは系統の異なる代
20 替薬が存在しているほか、医療分野におけるフルオロキノロン系抗菌性物質に対する
21 耐性率も低く維持されていると考えられることから、大きな懸念を生じさせる要因は
22 現時点ではないと考えられたが、使用状況及び薬剤耐性の状況には今後も注意が必要
23 と考えられた（懸念は小さい）。

24 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とは系統の異
25 なる抗菌性物質が推奨薬とされているが、原因菌がまだ特定されていない時点におけ
26 る腸管感染症の治療薬としてフルオロキノロン系抗菌性物質が使用される場合があ
27 ることや、医療分野におけるフルオロキノロン系抗菌性物質に対する耐性率がサルモ
28 ネラ及び大腸菌よりも高いことから、ハザードが本症の治療に対して悪影響を及ぼす
29 可能性は否定できないと考えられた（懸念は中程度）。

30 尿路感染症を除く大腸菌感染症については、フルオロキノロン系抗菌性物質とは系
31 統の異なる抗菌性物質が推奨薬とされている。尿路感染症についてはフルオロキノ
32 ロン系抗菌性物質が推奨薬とされているが、系統の異なる代替薬も存在する。起因菌の
33 薬剤感受性が特定されていない時点でフルオロキノロン系抗菌性物質が使用される
34 可能性があるが、その際、起因菌がハザードであった場合には、症状の重篤化、治療
35 期間が長引く等の悪影響を及ぼす可能性は否定できないと考えられた（懸念は中程
36 度）。

37 38 (4) 影響評価

39 影響評価の結果を表 38 に示した。医療分野における現状を総合的に考慮すると、
40 サルモネラ、カンピロバクター及び大腸菌は、ハザードに起因する感染症に対するフ
41 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する可能性があり、その程度

1
2
3
4
5
6
7

はサルモネラについては高度、カンピロバクター及び大腸菌については中等度であると考えられた。

表 38 影響評価の内容

区分	評価項目	サルモネラ	カンピロバクター	大腸菌	
影響評価	評価結果	高度	中等度	中等度	
	各項目の評価	①重要度ランク I かつ推奨薬	どちらも該当	一方のみ該当	どちらも該当
		②当該疾病の重篤性に係る懸念	大きい	中程度	中程度
		③その他要因に係る懸念	小さい	中程度	中程度

8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

5. リスクの推定について

(1) リスクの推定の考え方

評価指針に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価に係る現時点での評価結果から、サルモネラ、カンピロバクター及び大腸菌のハザードごとにリスクを推定した。

リスクの推定にあたっては、原則として、表 39 に示した考え方に基づき、発生評価、暴露評価及び影響評価の結果を踏まえ、各ハザードについて総合的に判断することとした。

なお、影響評価において極めて重篤性の高いと考えられる悪影響が懸念される場合等にあつては、表 39 の考え方にかかわらず、影響評価の結果の重み付けを高くすること等、リスクを総合的に推定することが必要であるとする。

表 39 リスクの推定の判断の考え方

評価項目			リスクの推定の区分
①発生評価	②暴露評価	③影響評価	
◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	◎スコア 高度(3) 中等度(2) 低度(1) 無視できる程度(0)	
・スコア合計 8～9			高度：ハザードによるリスクは大きい。
・スコア合計 5～7			中等度：ハザードによるリスクは中程度である。

・スコア合計 2～4	低度：ハザードによるリスクは小さい。
・スコア合計 0～1	無視できる程度：ハザードによるリスクは無視できる程度である。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

(2) リスクの推定

① サルモネラ

サルモネラについては、フルオロキノロン系抗菌性物質が鶏に使用されることによりハザードが選択される可能性があり、鶏由来サルモネラでは、高度なフルオロキノロン耐性菌も報告されているが、全体的には MIC 分布に大きな変動は認められておらず、フルオロキノロン系抗菌性物質が適正に使用される限りにおいて、発生評価としては「低度」と判断された。

また、暴露評価においては、ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられ、当該細菌の鶏肉における汚染の程度は比較的高かったが、フルオロキノロン耐性菌の割合は低く、「中等度」と判断された。

影響評価としては、フルオロキノロン系抗菌性物質が「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において「ランク I (きわめて高度に重要)」とされていること、また、系統の異なる代替薬は存在するもののサルモネラ感染症に対する推奨薬とされていること、さらに、当該感染症の重篤性から、「高度」と判断された。

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、サルモネラのハザードによるリスクは「中等度」と判断された (表 40)。

② カンピロバクター

(評価確定後記載)

③ 大腸菌

大腸菌については、フルオロキノロン系抗菌性物質が鶏に使用されることによりハザードが選択される可能性があり、JVARM によるモニタリング調査において、健康鶏由来株で耐性率が比較的低く推移しているが、病鶏由来株で 20%程度の耐性率を示しており、発生評価としては「中等度」と判断された。

暴露評価においては、ハザードが食品を介してヒトへ暴露する可能性があると考えられたが、食品を介した暴露が直接感染症を引き起こすのではなく、耐性菌がヒト腸内細菌叢に定着し、医療環境等を汚染して感染症の原因となる可能性はあるが、その程度は低いと考えられた。市販の鶏由来食品の陽性率は非常に高いが、フルオロキノロン耐性菌の割合は低く、暴露評価としては「低度」と判断された。

影響評価としては、フルオロキノロン系抗菌性物質が「ヒト用抗菌性物質の重要度ランク付け」において「ランク I (きわめて高度に重要)」とされていること、また、系統の異なる代替薬は存在するものの大腸菌による尿路感染症に対する推奨薬とされていることから、「中等度」と判断された。

以上の各評価項目の結果を踏まえ、総合的にリスクを推定した結果、大腸菌のハ

1 ザードによるリスクは「中等度」と判断された（表 40）。
2
3
4
5
6
7

表 40 リスクの推定の内容

区分	評価項目	サルモネラ	カンピロバクター	大腸菌	
リスク の推定	評価結果	中等度	〇〇	中等度	
	各項目 の評価	①発生評価（スコア）	低度(1)	〇〇(〇)	中等度(2)
		②暴露評価（スコア）	中等度(2)	〇〇(〇)	低度(1)
		③影響評価（スコア）	高度(3)	中等度(2)	中等度(2)
		（スコア合計）	(6)	(〇)	(5)

8
9 **6. 食品健康影響評価**

10 以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく現時点での鶏に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤の再審査に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響
11 評価は、以下のとおりと考えられた。
12

13
14 （評価確定後に記載）
15
16

1 VIII. その他の考察

2 (評価確定後に記載)

3

4 <参考>

5 「牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤耐性菌に関する食品
6 健康影響評価」の「VIII. その他の考察」

7

8 1. リスク管理措置の徹底について

9 牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤については、今回の評価結果
10 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
11 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
12 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、
13 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。

14

15 2. 薬剤耐性菌に係るモニタリングについて

16 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
17 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
18 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
19 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。

20 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
21 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
22 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、
23 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
24 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
25 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
26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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
35 る。

36 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
37 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
38 とも重要である。

39 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
40 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
41 的に調査・監視することが望まれる。

1 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
2 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、
3 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
4 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
5 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
6 要である。

8 3. 食品健康影響評価の見直しについて

9 (1) 承認に係る案件について

10 評価対象動物用医薬品の承認に当たっては、特に市販後の耐性状況のデータ等を踏
11 まえてリスク評価を実施する必要もあることから、承認後のリスク管理状況やモニタ
12 リング調査結果、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
13 における検討状況等も踏まえ、薬事法に基づく再審査時にそれらの情報に基づき改め
14 て評価を実施することが必要であると考えられる。

16 (2) 再審査に係る案件について

17 評価対象動物用医薬品の再審査に当たっても、現時点においては、薬剤耐性菌に関
18 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
19 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
20 に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
21 を実施することが必要であると考えられる。

1 <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
5 製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られ
6 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 17 の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
26 ができる年月日等の適正使用のための措置を実施。

27 28 (2) 再審査後における取扱い

29 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 30 物か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、カンピロバクテ 31 ー、大腸菌及び腸球菌））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 32 報提供の義務付け

33 ② JVARM による薬剤耐性菌調査の実施

34 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
35 細菌（サルモネラ、カンピロバクター）及び指標細菌（腸球菌、大腸菌）における
36 全国規模の薬剤耐性菌のモニタリング調査

37 38 (3) 牛及び豚用フルオロキノロン剤のリスク管理措置について

39 食品安全委員会での評価結果を受けて、既に行われてきた措置を強化するとともに、
40 リスク管理措置の効果の検証のため、科学的知見・情報を収集することとした。

41 さらに、モニタリング計画を見直して、薬剤耐性菌の動向をよりの確に把握し、リ

- 1 スク管理措置の検証を行う。
- 2 また、現行の措置の継続とともに、生産現場における動物用抗菌性物質製剤の使用
- 3 実態等を踏まえて以下の措置を講ずる。
- 4 ① 第一次選択薬が無効な症例にのみ第二次選択薬として使用することを徹底する。
- 5 ② 投与後一定期間内（3日程度）に効果判定を実施し、効果がみられない場合には
- 6 獣医師の判断によって薬剤を変更する。
- 7 ③ 農林水産省が実施する農場及びと畜場等におけるモニタリング（調査規模、調査
- 8 頻度等）を充実する。
- 9 ④ 製造販売業者が実施するフルオロキノロン剤の適応菌及び公衆衛生上重要な菌
- 10 種のモニタリングを充実する。
- 11

1

2 <別紙 検査値等略称>

略称	名称
CC	Clonal complex
CFU	コロニー形成単位
C _{max}	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
DANMAP	Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme
DNFX	ダノフロキサシン
EMA	欧州医薬品庁
ERFX	エンロフロキサシン
ESBL	基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ
FDA	米国食品医薬品庁
HACCP	危害分析重要管理点
JVARM	日本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)
LVFX	レボフロキサシン
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
MLST	Multilocus sequence typing
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
PFGE	パルスフィールドゲル電気泳動
RAPD	Randomly amplified polymorphic DNA
ST	Sequence type
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
VRE	バンコマイシン耐性腸球菌
WHO	世界保健機関

3

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影響に関する評価指針. 2004.
- 3
- 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, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—:抄録 ハザードの特定. (未公表)
- 5
- 6
- 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, 明治製菓株式会社, 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—:資料 24 (未公表)~~
- 9
- 10
- 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. 2005 ; 53 : 349-56.
- 12
- 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, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—:抄録 リスク評価 2 発生評価. (未公表)
- 14
- 15
- 16 7 U.S.Food and Drug Administration. WITHDRAWAL OF APPROVAL OF THE NEW ANIMAL DRUG APPLICATION FOR ENROFLOXACIN IN POULTRY: Docket No. 2000 N-1571. (未公表)
- 17
- 18
- 19 8 EMEA. PUBLIC STATEMENT ON THE USE OF (FLUORO)QUINOLONES IN FOOD-PRODUCING ANIMALS IN THE EUROPEAN UNION : DEVELOPMENT OF RESISTANCE AND IMPACT ON HUMAN AND ANIMAL HEALTH, 2007.
- 20
- 21
- 22
- 23 9 中村暁美. エンロフロキサシンについて. 動物抗菌会報. 1994;2:24-37.
- 24
- 25 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, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—:資料 10. (未公表)
- 26
- 27 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, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—:資料 20. (未公表)
- 28
- 29
- 30 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, 明治製菓株式会社. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—:資料 9. (未公表)
- 31
- 32
- 33 ~~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, 明治製菓株式会社, 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響評価—フルオロキノロン—:資料 18 (未公表)~~
- 34
- 35
- 36 14 小島毅, 三橋進, 井上松久. Sparfloxacin の細菌学的評価. Chemotherapy. 1991;39(S-4):1-12.
- 37
- 38 15 農林水産省動物医薬品検査所. 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概要について.
- 39
- 40 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
- 41

- 1 評価—フルオロキノロン—：資料 26. (未公表)
- 2 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
3 要度のランク付けについて. 2006.
- 4 18 ~~浅井鉄夫. ニューキノロン耐性 (特集 カンピロバクターをめぐる最近の話題). 獣医畜
5 産新報. 2007;60:900-905.~~
- 6 19 Hopkins KL, Davies RH, Threlfall EJ. Mechanisms of quinolone resistance in
7 *Escherichia coli* and *Salmonella*: recent developments. Int J antimicrob agents.
8 2005;25:358-373.
- 9 20 Piddock LJV, Ricci V, Pumbwe L, Everett MJ, Griggs DJ. Fluoroquinolone
10 resistance in *Campylobacter* species from man and animals: detection of mutations
11 in topoisomerase genes. J antimicrob Chemother. 2003;51:19-26.
- 12 21 Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of plasmid-mediated
13 quinolone resistance. Lancet Infect dis. 2006;6:629-40.
- 14 22 Robicsek A, Strahilevitz J, Jacoby GA, Macielag M, Abbanat D, Park CH, et al.
15 Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside
16 acetyltransferase. Nature medicine. 2006;12:83-88.
- 17 23 Yamane K, Wachino J-I, Suzuki S, Kimura K, Shibata N, Kato H, et al. New
18 plasmid-mediated fluoroquinolone efflux pump, QepA, found in an *Escherichia coli*
19 clinical isolate. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:3354-3360.
- 20 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.
- 21 25 松下秀, 神眞知子, 磯貝スエ子, 森本敬子, 森田耕司. 食品由来大腸菌におけるフルオ
22 ロキノロン系薬剤耐性菌および基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生菌の動向. モダ
23 ンメディア. 2008;54:10-17.
- 24 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.
25 27 厚生労働省. 感染症に関する情報, 感染症報告者数(2004~2008).
- 26 28 厚生労働省. 食中毒統計, 食中毒患者報告数 (2005~2009).
- 27 29 相楽裕子. 腸管感染症. 日本感染症学会, 日本化学療法学会編. 抗菌薬使用のガイドラ
28 イン. 協和企画, 東京, 2005;129-133.
- 29 30 高橋敏雄. 家畜衛生分野における薬剤耐性に関する疫学的・遺伝学的研究. 厚生労働
30 科学研究費補助金 食品の安心・安全確保推進研究事業 食中毒菌の薬剤耐性に関する
31 疫学的・遺伝学的研究 平成 17 年度総括・分担研究報告書及び平成 15-17 年度総括・
32 総合研究報告書. 2006;158-184.
- 33 31 渡辺治雄. 食中毒菌の薬剤耐性に関する疫学的・遺伝学的研究. 厚生労働科学研究費
34 補助金 食品の安心・安全確保推進研究事業 食中毒菌の薬剤耐性に関する疫学的・遺
35 伝学的研究 平成 17 年度総括・分担研究報告書及び平成 15-17 年度総括・総合研究報
36 告書. 2006;158-184.
- 37 ~~32 浅井鉄夫, 小澤真名緒. 家畜由来カンピロバクターにおける薬剤耐性の動向. 病原微
38 生物検出情報. 2010;31:17-18.~~
- 39 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)
- 40 34 オフロキサシン再審査申請資料添付資料. (未公表)
- 41 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 38 ~~Martínez-Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a~~
4 ~~transferable plasmid. Lancet. 1998;351(9105):797-799.~~
- 5 39 Morgan-Linnell SK, Zechiedrich L. Contributions of the combined effects of
6 topoisomerase mutations toward fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli*.
7 Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:4205-4208.
- 8 40 Liu J-H, Deng Y-T, Zeng Z-L, Gao J-H, Chen L, Arakawa Y. et al. Coprevalence of
9 plasmid-mediated quinolone resistance determinants QepA, Qnr, and AAC(6')-Ib-cr
10 among 16S rRNA methylase RmtB-producing *Escherichia coli* isolates from pigs.
11 Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:2992-2993.
- 12 41 田中眞由美. キノロン薬耐性: プラスミド性耐性遺伝子を中心に. 日本化学療法学会
13 雑誌. 2006;54:49.
- 14 42 Wang M, Tran JH, Jacoby GA, Zhang Y, Wang F, Hooper DC. Plasmid-mediated
15 quinolone resistance in clinical isolates of *Escherichia coli* from Shanghai, China.
16 Antimicrob agents chemother. 2003;47:2242-2248.
- 17 43 Yamane K, Wachino J-ichi, Suzuki S, Arakawa Y. Plasmid-mediated qepA gene
18 among *Escherichia coli* clinical isolates from Japan. Antimicrob agents chemother.
19 2008;52:1564-1566.
- 20 44 Ma J, Zeng Z, Chen Z, Xu X, Wang X, Deng Y, et al. High prevalence of
21 plasmid-mediated quinolone resistance determinants *qnr*, *aac(6')-Ib-cr*, and *qepA*
22 among ceftiofur-resistant *Enterobacteriaceae* isolates from companion and
23 food-producing animals. Antimicrob agents chemother. 2009;53:519-524.
- 24 45 Ahmed AM, Ishida Y, Shimamoto T. Molecular characterization of antimicrobial
25 resistance in *Salmonella* isolated from animals in Japan. J appl microbiol.
26 2009;106:402-409.
- 27 46 (独)農畜産業振興機構. ~~畜産物の需給関係の諸統計データ.~~
- 28 47 伊藤 武, 中川 弘. 腸管出血性大腸菌 O157 感染症の疫学. 日本食品微生物学会雑誌.
29 2000;17(2):87-96.
- 30 ~~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~~
31 ~~下での消長—. 広島県保健環境センター研究報告. 2003;11:1-20.~~
- 32 49 金井美恵子, 大城稚子, 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
33 管出血性大腸菌 O157:H7 の挙動. 日本食品保蔵科学会誌. 2000;26:131-137.
- 34 50 和田洋之, 田邊英子, 平山裕子. 焼肉用生肉等の汚染実態調査結果について. 食品衛生
35 研究. 2002;52:73-80.
- 36 ~~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 に関~~
37 ~~する疫学調査. 静岡県環境衛生科学研究所報告. 1999;42:41-48.~~
- 38 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
39 ァイル~牛肉を主とする食肉中の腸管出血性大腸菌~. 2006.
- 40 53 鶏病研究会編. 鶏卵・鶏肉のサルモネラ全書 —安全な鶏卵・鶏肉の生産・流通のた
41 めのサルモネラ対策—. (株)日本畜産振興会, 東京, 1998:18-22.

- 1 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
2 ピロバクターとサルモネラの菌数の変動. 平成 15 年度農林水産省食品製造工程管理情
3 報高度化促進事業 平成 15 年度病原微生物データ分析実験作業成果報告書.
4 2004;1-8.
- 5 55 三澤尚明. カンピロバクター感染症.モダンメディア. 2005;51:45-52.
- 6 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
7 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.
- 8 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
9 *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
10 の遺伝子解析. 日本食品微生物学会雑誌. 2005;22:59-65.
- 11 58 伊藤武.カンピロバクター食中毒 ―現状と対策―.月刊フードケミカル.
12 2000;6:27-32.
- 13 59 農林水産省. 衛生管理ガイドライン.
- 14 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
15 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
16 影響評価―フルオロキノロン系:抄録 暴露評価. (未公表)
- 17 62 藤代敏行, 中村恵子, 池田嘉子, 石北隆一, 馬場純一. 福岡市における食中毒事例及
18 び収去検査からの *Campylobacter* 検出状況. 福岡市保環研報. 2000;25:105-106.
- 19 63 池田徹也, 森本洋, 玉手直人, 清水俊一, 熊田洋行, 駒込理佳, 他. 食品の食中毒菌
20 汚染実態調査. 道衛研所報. 2007;57:73-75.
- 21 64 森田幸雄, 壁谷英則, 石岡大成, 阪脇廣美, 長井章, 鈴木宣夫, 他. 家畜および市販
22 挽き肉における *Acrobacter*, *Campylobacter*, *Salmonella* の分布状況. 日本獣医師
23 会雑誌. 2004;57:393-397.
- 24 65 土井りえ, 小野一晃, 斎藤章暢, 大塚佳代子, 柴田穰, 正木宏幸. 市販食肉における
25 サルモネラとリステリアの汚染状況.日本獣医師会雑誌. 2003;56:167-170.
- 26 66 財団法人 日本食品分析センター. 内閣府食品安全委員会 平成 18 年度食品安全確保
27 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報告書. 2007.
- 28 ~~70 厚生労働省:腸管出血性大腸菌 Q&A:食中毒関連情報~~
- 29 ~~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~~
30 ~~の手引き(改訂版):腸管出血性大腸菌に関する情報~~
- 31 72 小沼博隆. 食品環境の微生物. 食品と技術. 2004;3:1-13.
- 32 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
33 城県保健環境センター年報. 2005;23:35-39.
- 34 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.
35 2002;65B:1-6.
- 36 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
37 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
38 品衛生学雑誌. 2002;43:178-184.
- 39 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
40 ァイル～鶏肉中のサルモネラ属菌～. 2006.
- 41 77 相楽裕子. カンピロバクター感染症 (特集 注目される人獣共通感染症―細菌性人獣

- 1 共通感染症) . 化学療法領域. 2006;22:25-32.
- 2 78 Nakaya H, Yasuhara A, Yoshimura K, Oshihoi Y, Izumiya H, Watanabe H.
3 Life-threatening infantile diarrhea from fluoroquinolone-resistant *Salmonella*
4 *enterica* Typhimurium with mutations in both *gyrA* and *parC*. Emerg Infect Dis.
5 2003;9:255-257.
- 6 79 渡辺治雄. 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
7 食中毒菌サー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. 2006.
- 8 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
9 *Salmonella enterica* serovar Newport における患者由来株と下水由来株との比較検
10 討. 感染症学雑誌. 2005;79:270-275.
- 11 81 高山貞男, 佐竹幸子, 石原加奈子. ヒトの下痢便から分離された *Campylobacter jejuni*
12 と *Campylobacter coli* の抗菌薬感受性. 感染症学雑誌. 2005;79:169-175.
- 13 ~~82 福山正文, 大仲賢二, 吉畑勝則, 原元宣, 中澤宗生. ヒト下痢症および健康牛から分~~
14 ~~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.~~
15 ~~感染症学雑誌. 2005;79:451-457.~~
- 16 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
17 菌の動向. 感染症学雑誌. 2002;76:355-368.
- 18 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
19 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.
20 Jpn J Antibiotics.2003;56:341-364.
- 21 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
22 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.
23 Jpn J Antibiotics.2005;58:17-44.
- 24 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. 広島市の散
25 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.
26 広島市衛研年報. 2001;21.
- 27 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
28 間の散发事例由来 *Campylobacter jejuni* の血清型および薬剤耐性. 広島市衛研年報.
29 2002;22.
- 30 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. 散发事例および食
31 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.
32 2007;26:88-90.
- 33 89 Stevenson JE, Gay K, Barrett TJ, Medalla F, Chiller TM, Angulo FJ, et al.
34 Increase in nalidixic acid resistance among non-Typhi *Salmonella enterica* isolates
35 in the United States from 1996 to 2003. Antimicrob Agents Chemother.
36 2007;51:195-197.
- 37 90 Meakins S, Fisher IST, Berghold C, Gerner-Smidt P, Tschäpe H, Cormican M, et al.
38 Antimicrobial drug resistance in human nontyphoidal *Salmonella* isolates in
39 Europe 2000-2004: a report from the Enter-net International Surveillance Network.
40 Microbial drug resistance. 2008;14:31-35.
- 41 91 Hsueh PR, Teng LJ, Tseng SP, Chang CF, Wan JH, Yan JJ, et al.

- 1 Ciprofloxacin-resistant *Salmonella enterica* Typhimurium and Choleraesuis from
2 pigs to humans, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:60-68.
- 3 92 Cui S, Li J, Sun Z, Hu C, Jin S, Guo Y, et al. Ciprofloxacin-resistant *Salmonella*
4 *enterica* serotype Typhimurium, China. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:493-495.
- 5 93 DANMAP – Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance
6 in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark.
- 7 94 Mølbak K, Baggesen DL, Aarestrup FM, Ebbesen JM, Engberg J, Frydendahl K, et
8 al. An outbreak of multidrug-resistant, quinolone-resistant *Salmonella enterica*
9 serotype Typhimurium DT104. *N Engl J Med.* 1999;341:1420-1425.
- 10 95 Casin I, Breuil J, Darchis JP, Guelpa C, Collatz E. Fluoroquinolone resistance
11 linked to GyrA, GyrB, and ParC mutations in *Salmonella enterica* Typhimurium
12 isolates in humans. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:1455-1457.
- 13 ~~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~~
14 ~~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~~
15 ~~響評価—フルオロキノロン—：資料52（未公表）—~~
- 16 97 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
17 *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
18 の遺伝子解析. *日本食品微生物学会雑誌.* 2005;22(2):59-65.
- 19 98 Izumiya H, Mori K, Kurazono T, Yamaguchi M, Higashide M, Konishi N, et al.
20 Characterization of isolates of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium
21 displaying high-level fluoroquinolone resistance in Japan. *J Clin Microbiol.*
22 2005;43:5074-5079.
- 23 99 Wassenaar TM, Kist M, de Jong A. Re-analysis of the risks attributed to
24 ciprofloxacin-resistant *Campylobacter jejuni* infections. *Int J Antimicrob Agents.*
25 2007;30:195-201.
- 26 100 Evans MR, Northey G, Sarvotham TS, Rigby CJ, Hopkins AL, Thomas DR, et al.
27 Short-term and medium-term clinical outcomes of quinolone-resistant
28 *Campylobacter* infection. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1500-1506.
- 29 ~~101 平成20年畜産統計報告書：農林水産省HP~~
30 ~~<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001055348>~~
- 31 102 厚生労働省. 食品の食中毒菌汚染実態調査（2000～2007年）.
- 32 103 国立感染症研究所. 厚生労働省健康局結核感染症課. カンピロバクター腸炎 2006
33 ～2009. 病原微生物検出情報. 2010;31:1-3.
- 34 104 Kubota K, Iwasaki E, Inagaki S, Nokubo T, Saku-rai Y, Komatsu M, Toyofuku H,
35 et al. The human health burden of food-borne infections caused by *Campylobacter*,
36 *Salmonella*, and *Vibrio parahaemolyticus* in Miyagi Prefecture, Japan. *Foodborne*
37 *Pathog Dis.* 2008;5:641-648.
- 38 105 Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ, Tauxe RV, Widdowson MA, Roy SL, et al.
39 Foodborne illness acquired in the United States—major pathogens. *Emerg Infect*
40 *Dis.* 2011;17:7-15.
- 41 106 厚生労働省 HP. カンピロバクター食中毒予防について（Q&A）.

- 1 <http://www.mhlw.go.jp/qa/syokuhin/campylo/#q4>
- 2 107 CDC. Preliminary FoodNet Data on the Incidence of Infection with Pathogens
3 Transmitted Commonly Through Food — 10 States, 2008. Morb Mortal Wky
4 Rep(MMWR). 2009;58:333-337.
- 5 108 Price LB, Lackey LG, Vailes R, Silbergeld E. The persistence of
6 fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* in poultry production. Environ Health
7 Perspect. 2007;115:1035-1039.
- 8 109 Han F, Lestari SI, Pu S, Ge B. Prevalence and antimicrobial resistance among
9 *Campylobacter* spp. in Louisiana retail chickens after the enrofloxacin ban.
10 Foodborne Pathog Dis. 2009;6:163-171.
- 11 110 Kehrenberg C, de Jong A, Friederichs S, Cloeckaert A, Schwarz S. Molecular
12 mechanisms of decreased susceptibility to fluoroquinolones in avian *Salmonella*
13 serovars and their mutants selected during the determination of mutant
14 prevention concentrations. J Antimicrob Chemother. 2007;59: 886-892.
- 15 111 Yan M, Sahin O, Lin J, Zhang Q. Role of the CmeABC efflux pump in the
16 emergence of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter* under selection pressure. J
17 Antimicrob Chemother. 2006;58:1154-1159.
- 18 112 岡本了一. 耐性変異した *gyrA/parC* の伝達によるキノロン耐性化 —大腸菌による
19 実験的検証—. 日本化学療法学会雑誌. 2006;54 supplement –A:50.
- 20 113 Robicsek A, Jacoby GA, Hooper DC. The worldwide emergence of
21 plasmid-mediated quinolone resistance. Lancet Infect Dis. 2006;6: 629-40.
- 22 115 農林水産省生産局畜産部食肉鶏卵課. 食肉鶏卵をめぐる情勢. 平成23年10月.
- 23 116 Le Hello S, Hendriksen RS, Doublet B, Fisher I, Nielsen EM, Whichard JM, et al.
24 International spread of an epidemic population of *Salmonella enterica* serotype
25 Kentucky ST198 resistant to ciprofloxacin. J Infect Dis. 2011;204:675-684.
- 26 117 Wilson DJ, Gabriel E, Leatherbarrow AJ, Cheesbrough J, Gee S, Bolton E, et al.
27 Tracing the source of campylobacteriosis. PLoS Genet. 2008;4:e1000203.
- 28 118 Cody AJ, Clarke L, Bowler IC, Dingle KE. Ciprofloxacin-resistant
29 campylobacteriosis in the UK. Lancet. 2010;376:1987.
- 30 119 Timbermont L, Haesebrouck F, Ducatelle R, Van Immerseel F. Necrotic enteritis in
31 broilers: an updated review on the pathogenesis. Avian Pathol. 2011;40:341-347.
- 32 120 Harvey RB, Norman KN, Andrews K, Hume ME, Scanlan CM, Callaway TR, et al.
33 *Clostridium difficile* in poultry and poultry meat. Foodborne Pathog Dis
34 2011;8:1321-1323.
- 35 121 Weese JS, Reid-Smith RJ, Avery BP, Rousseau J. Detection and characterization
36 of *Clostridium difficile* in retail chicken. Lett Appl Microbiol. 2010;50:362-365.
- 37 122 Songer JG, Trinh HT, Killgore GE, Thompson AD, McDonald LC, Limbago BM.
38 *Clostridium difficile* in retail meat products, USA, 2007. Emerg Infect Dis.
39 2009;15:819-821.
- 40 123 Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Lamothe F, Michaud S, Turgeon N et al. Host
41 and pathogen factors for *Clostridium difficile* infection and colonization. N Engl J

- 1 Med. 2011;365:1693-1703.
- 2 124 Aiken AM, Mturi N, Njuguna P, Mohammed S, Berkley JA, Mwangi I, et al. Risk
3 and causes of paediatric hospital-acquired bacteraemia in Kilifi District Hospital,
4 Kenya: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011;378:2021-2027.
- 5 125 Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, Mehta Y, Apisarnthanarak A, Medeiros EA et al.
6 International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data
7 summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control*. 2011 [Epub ahead of
8 print]
- 9 126 Bhusal Y, Mihiu CN, Tarrand JJ, Rolston KV. Incidence of
10 fluoroquinolone-resistant and extended-spectrum β -lactamase-producing
11 *Escherichia coli* at a comprehensive cancer center in the United States.
12 *Chemotherapy*. 2011;57:335-338.
- 13 127 Blanco J, Mora A, Mamani R, López C, Blanco M, Dahbi G, et al. National survey
14 of *Escherichia coli* causing extraintestinal infections reveals the spread of
15 drug-resistant clonal groups O25b:H4-B2-ST131, O15:H1-D-ST393 and
16 CGA-D-ST69 with high virulence gene content in Spain. *J Antimicrob Chemother*.
17 2011;66:2011-2021.
- 18 128 Vieira AR, Collignon P, Aarestrup FM, McEwen SA, Hendriksen RS, Hald T, et al.
19 Association between antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from food
20 animals and blood stream isolates from humans in Europe: an ecological study.
21 *Foodborne Pathog Dis*. 2011;8:1295-1301.
- 22 129 Vincent C, Boerlin P, Daignault D, Dozois CM, Dutil L, Galanakis C, et al. Food
23 reservoir for *Escherichia coli* causing urinary tract infections. *Emerg Infect Dis*.
24 2010;16:88-95.
- 25 130 Platell JL, Johnson JR, Cobbold RN, Trott DJ. Multidrug-resistant extraintestinal
26 pathogenic *Escherichia coli* of sequence type ST131 in animals and foods. *Vet*
27 *Microbiol*. 2011;153:99-108.
- 28 132 Ozawa M, Baba K, Asai T. Molecular typing of avian pathogenic *Escherichia coli*
29 O78 strains in Japan by using multilocus sequence typing and pulsed-field gel
30 electrophoresis. *J Vet Med Sci*. 2010;72:1517-1520.
- 31 133 Wang XM, Liao XP, Zhang WJ, Jiang HX, Sun J, Zhang MJ. Prevalence of
32 serogroups, virulence genotypes, antimicrobial resistance, and phylogenetic
33 background of avian pathogenic *Escherichia coli* in south of China. *Foodborne*
34 *Pathog Dis*. 2010;7:1099-1106.
- 35 134 Moulin-Schouleur M, Réperant M, Laurent S, Brée A, Mignon-Grasteau S,
36 Germon P, et al. Extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* strains of avian and
37 human origin: link between phylogenetic relationships and common virulence
38 patterns. *J Clin Microbiol*. 2007;45:3366-3376.
- 39 135 Coelho A, Mora A, Mamani R, López C, González-López JJ, Larrosa MN, et al.
40 Spread of *Escherichia coli* O25b:H4-B2-ST131 producing CTX-M-15 and SHV-12
41 with high virulence gene content in Barcelona (Spain). *J Antimicrob Chemother*.

- 1 2011;66:517-526.
- 2 136 Huang SY, Dai L, Xia LN, Du XD, Qi YH, Liu HB, et al. Increased prevalence of
3 plasmid-mediated quinolone resistance determinants in chicken *Escherichia coli*
4 isolates from 2001 to 2007. Foodborne Pathog Dis. 2009;6:1203-1209.
- 5 137 Fortini D, Fashae K, García-Fernández A, Villa L, Carattoli A. Plasmid-mediated
6 quinolone resistance and β -lactamases in *Escherichia coli* from healthy animals
7 from Nigeria. J Antimicrob Chemother. 2011; 66:1269-1272.
- 8 139 石原ともえ, 古川一郎, 黒木俊郎, 神山務. 市販鶏肉および市中病院外来患者におけ
9 る ESBL 産生菌の検出状況. 日本食品微生物学会雑誌. 2011;28:123-127.
- 10 140 石畝史, 永田暁洋, 鈴木里和, 山崎史子, 望月典郎, 荒川宜親. 福井県内における人
11 および鶏肉由来気質特異性拡張型 β ラクタマーゼ産生大腸菌の分子疫学的解析. 日本
12 獣医師会雑誌. 2010;63:883-887.
- 13 141 石畝史, 永田暁洋, 山崎史子, 望月典郎. 人および鶏肉由来基質特異性拡張型 β -ラ
14 クタマーゼ産生大腸菌の分子疫学的解析. 福井県衛生環境研究センター年報.
15 2010;9:114.
- 16 142 Adiri RS, Gophna U, Ron EZ. Multilocus sequence typing (MLST) of *Escherichia*
17 *coli* O78 strains. FEMS Microbiol Lett. 2003;222:199-203.
- 18 143 Lim SK, Tanimoto K, Tomita H, Ike Y. Pheromone-responsive conjugative
19 vancomycin resistance plasmids in *Enterococcus faecalis* isolates from humans
20 and chicken feces. Appl Environ Microbiol. 2006;72: 6544-6553.
- 21 144 石崎直人, 吉敷ゆみこ, 草野友子, 金子誠二, 宮崎泰之. 国産および輸入鶏肉におけ
22 るバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) の分離状況及び分離菌株の分子疫学的解析. 日
23 本食品微生物学会雑誌. 2000;17:235-243.
- 24 145 National Veterinary Assay Laboratory, Ministry of Agriculture, Forestry and
25 Fisheries. A report on the Japanese veterinary antimicrobial resistance monitoring
26 system - 2000 to 2007- . 2009.
- 27 146 Clermont O, Olier M, Hoede C, Diancourt L, Brisse S, Keroudean M, et al. Animal
28 and human pathogenic *Escherichia coli* strains share common genetic
29 backgrounds. Infect Genet Evol. 2011;11:654-662.
- 30 147 Jakobsen L, Garneau P, Bruant G, Harel J, Olsen SS, Porsbo L J, et al. Is
31 *Escherichia coli* urinary tract infection a zoonosis? Proof of direct link with
32 production animals and meat. Euro J Clin Microb Infect Dis.
33 2011;doi:10.1007/s10096-011-1417-5.
- 34 148 Leverstein-van Hall M A, Dierikx C M, Cohen Stuart J, Voets, GM, Van Den
35 Munckhof MP, Van Essen-Zandbergen A, et al. Dutch patients, retail chicken meat
36 and poultry share the same ESBL genes, plasmids and strains. Clin microbiol
37 infect. 2011;17:873-880.
- 38 149 Vasilakopoulou A, Psychogiou M, Tzouveleakis L, Tassios PT, Kosmidis C, Petrikkos
39 G, et al. Prevalence and characterization of class 1 integrons in *Escherichia coli* of
40 poultry and human origin. Foodborne Pathog Dis. 2009;6:1211-1218.
- 41 150 Johnson JR, Kuskowski MA, Menard M, Gajewski A, Xercavins M, Garau J.

- 1 Similarity between human and chicken *Escherichia coli* isolates in relation to
2 ciprofloxacin resistance status. J Infect Dis. 2006;194:71-78.
- 3 151 Ozawa M, Harada K, Kojima A, Asai T, Sameshima T. Antimicrobial
4 susceptibilities , serogroups , and molecular characterization of avian pathogenic
5 *Escherichia coli* isolates in Japan. Avian Dis. 2008;52:392-397.
- 6 152 石井良和. 基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL)産生菌. モダンメディア.
7 2007;53:8-14.
- 8 153 厚生労働省. 院内感染対策サーベイランス事業 検査部門.
9 <http://www.nih-janis.jp/report/kensa.html>
- 10 154 小野一晃, 斎藤志保子, 川森文彦, 後藤公吉, 重茂克彦, 品川邦汎, 他. 市販鶏肉に
11 おけるカンピロバクターの定量検査と分離菌株の血清型. 日本獣医師会雑誌.
12 2004;57(9):595-598.
- 13 155 品川邦汎. 食品製造の高度衛生管理に関する実験的研究. 厚生科学研究費補助金生活
14 安全総合研究事業 食品製造の高度衛生管理に関する研究 平成 13 年度総括研究報告
15 書. 2002;16-40.
- 16 156 水野亜里, 松田花子, 湯藤恵吾, 久保滋. 食鳥処理場におけるカンピロバクター検出
17 状況. 広島県獣医学会雑誌. 2001;16:74-77.
- 18 157 食品安全委員会. 微生物・ウイルス評価書 鶏肉中のカンピロバクター・ジェジュニ
19 /コリ. 2009.
- 20 158 Luo N, Pereira S, Sahin O, Lin, J, Huang, S, Michel, L, et al. Enhanced in vivo
21 fitness of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter jejuni* in the absence of
22 antibiotic selection pressure. *Proc Natl Acad. Sci USA*. 2005;102:541-546.
- 23 159 Asai T, Harada K, Ishihara K, Kojima A, Sameshima T, Tamura Y et al.
24 Association of antimicrobial resistance in *Campylobacter* isolated from
25 food-producing animals with antimicrobial use on farms. *Jpn J Infect Dis*.
26 2007;60:290-294.
- 27 160 Pedersen K, Wedderkopp A. Resistance to quinolones in *Campylobacter jejuni* and
28 *Campylobacter coli* from Danish broilers at farm level. *J Appl Microbiol*.
29 2003;94:111-119.
- 30 161 Zhang Q, Sahin O, McDermott PF, Payot S. Fitness of antimicrobial-resistant
31 *Campylobacter* and *Salmonella*. *Microb Infect*. 2006;8:1972-1978.
- 32 162 Linton AH, Howe K, Bennett PM, Richmond MH, Whiteside EJ. The colonization
33 of the human gut by antibiotic resistant *Escherichia coli* from chickens. *J Appl*
34 *Bacteriol*. 1977;43(3):465-469.
- 35 163 Corpet DE. Antibiotic resistance from food. *N Engl J Med*.
36 1988;318(18):1206-1207.
- 37 164 Shooter RA. Bowel colonization of hospital patients by *Pseudomonas aeruginosa*
38 and *Escherichia coli*. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*.
39 1971;64(9):989-990.

- 1 165 金森政人, 遠藤英子. 院内感染起因腸内細菌に拡散・伝播する CTX-M 型 ESBL 遺
2 伝子. 杏林医会誌. 2004;35:205-214.
- 3 ~~166 Jakobsen L, Garneau P, Bruant G, Harel J, Olsen SS, Porsbo LJ et al. Is~~
4 ~~*Escherichia coli* urinary tract infection a zoonosis? Proof of direct link with~~
5 ~~production animals and meat. European journal of clinical microbiology infectious~~
6 ~~diseases. 2011.(in press)~~
- 7 167 Vincent C, Boerlin P, Daignault D, Dozois, CM, Dutil L, Galanakis C et al. Food
8 Reservoir for *Escherichia coli* Causing Urinary Tract Infections. Emerging
9 Infectious Diseases. 2010;16(1):88-95.
- 10 168 Manges AR, Smith SP, Lau BJ, Nuval CJ, Eisenberg, JNS, Dietrich PS et al.
11 Retail meat consumption and the acquisition of antimicrobial resistant
12 *Escherichia coli* causing urinary tract infections: a case-control study. Foodborne
13 Pathogens and Disease. 2007;4(4):419-431.
- 14 169 公文裕巳. 尿路感染症—急性単純性腎盂腎炎、膀胱炎. 日本感染症学会, 日本化学療
15 法学会編. 抗菌薬使用のガイドライン. 協和企画, 東京, 2005;138-140.
- 16 170 Hirakata Y, Matsuda J, Miyazaki Y, Kamihira S, Kawakami S, Miyazawa, Y, et
17 al. Regional variation in the prevalence of extended-spectrum
18 beta-lactamase-producing clinical isolates in the Asia-Pacific region (SENTRY
19 1998-2002). Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2005;52(4):323-329.
- 20 171 堀淳一, 山口聡, 小山内裕昭, 杵渕貴洋, 宇佐美和男, 高橋尚志 他.
21 Extended-spectrum β lactamase(ESBL)産生大腸菌による尿路感染症の臨床的検討.
22 泌尿器科紀要. 2007;53(11):777-782.
- 23 172 小島直樹, 佐々木庸郎, 石田順朗, 古谷良輔, 稲川博司, 岡田保誠 他. 敗血症性シ
24 ョックに陥った ESBL (extended-spectrum β -lactamase) 産生大腸菌による急性前
25 立腺炎の 1 例. 日本救急医学会雑誌. 2008;19(4):208-213.
- 26 173 Gagliotti C, Buttazzi R, Sforza S, Moro ML. Resistance to fluoroquinolones and
27 treatment failure/short-term relapse of community-acquired urinary tract
28 infections caused by *Escherichia coli*. Journal of infection. 2008;57(3):179-184.
- 29 174 Borges LJ, Campos MRH, Cardoso JL, André MCDPB, Serafini ÁB. Molecular
30 epidemiology of microorganisms isolated from food workers and enteral feeding of
31 public hospitals. Journal of Food Science. 2010;75(7):M449-M454.
- 32 175 乾 佐知子, 中村 竜也, 小池 千裕. 血液培養から分離された *Escherichia coli* の β -
33 ラクタム薬耐性に関する解析. 日本臨床微生物学雑誌. 2011;21(3):193-202.
- 34 176 竹末 芳生. 抗菌薬治療- De-escalation (Surviving Sepsis Campaign Guidelines
35 2008). 医学のあゆみ. 2008;227(10):877-880.
- 36 177 林谷秀樹. エルシニア. 清水実嗣監修. 人獣共通感染症. 養賢堂, 東京, 2007;158-164.
- 37 178 福島博. *Yersinia enterocolitica*. 仲西寿夫, 丸山務監修. 食品由来感染症と食品微生物.
38 中央法規出版, 東京, 2009;315-334.
- 39 179 Livermore DM. Has the era of untreatable infections arrived? Journal of
40 antimicrobial chemotherapy 2009; 64 Suppl 1:i29-i36.

- 1 180 Bettelheim KA, Bushrod FM, Chandler ME, et al. *Escherichia coli* serotype
2 distribution in man and animals. *The Journal of hygiene*. 1974;73(3):467-471.
- 3 181 Schrag SJ, Perrot V, Levin BR. Adaptation to the fitness costs of antibiotic
4 resistance in *Escherichia coli*. *Proc. R. Soc. Lond. B*. 1997;264:1287-1291.
- 5 182 Cooke EM. *Escherichia coli*— an overview. *J. Hyg., Camb*. 1985;95:523-530.
- 6 183 食品安全委員会. 牛及び豚に使用するフルオロキノロン系抗菌性物質製剤に係る薬剤
7 耐性菌に関する食品健康影響評価. 2010.
- 8 184 Thorsteinsdottir TR, Haraldsson G, Fridriksdottir V, Kristinsson K, Gunnarsson
9 E. Broiler chickens as source of human fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*,
10 Iceland. *Emerging Infectious Diseases*. 2010; 16:133-135.
- 11 185 Giufrè M, Graziani C, Accogli M, Luzzi I, Busani L, Cerquetti M. *Escherichia coli*
12 of human and avian origin: detection of clonal groups associated with
13 fluoroquinolone and multidrug resistance in Italy. *Journal of antimicrobial*
14 *chemotherapy*. 2012; 67:860-867.
- 15 186 Johnson JR, Kuskowski MA, Menard M, Gajewski A, Xercavins M, Garau J.
16 Similarity between human and chicken *Escherichia coli* isolates in relation to
17 ciprofloxacin resistance status. *Journal of infectious diseases*. 2006; 194:71-78.
- 18 187 Mora A, Herrera A, Mamani R, et al. Recent emergence of clonal group
19 O25b:K1:H4-B2-ST131 *ibeA* strains among *Escherichia coli* poultry isolates,
20 including CTX-M-9-producing strains, and comparison with clinical human
21 isolates. *Applied and environmental microbiology*. 2010; 76:6991-6997.
- 22 188 Lautenbach E, Fishman NO, Metlay JP, et al. Phenotypic and genotypic
23 characterization of fecal *Escherichia coli* isolates with decreased susceptibility to
24 fluoroquinolones: results from a large hospital-based surveillance initiative.
25 *Journal of infectious diseases*. 2006; 194:79-85.
- 26 189 Collignon P, Angulo FJ. Fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*: food for
27 thought. *Journal of infectious diseases*. 2006; 194:8-10.
- 28 190 Johnson JR, Sannes MR, Croy C, et al. Antimicrobial drug-resistant *Escherichia*
29 *coli* from humans and poultry products, Minnesota and Wisconsin, 2002-2004.
30 *Emerging infectious diseases*. 2007; 13:838-846.
- 31 191 農林水産省. 大腸菌による日和見感染症. (未公表)
- 32 192 Ahmed N, Conner D, Huffman D. Heat-resistance of *Escherichia coli* O157:H7 in
33 meat and poultry as affected by product composition. *Journal of Food Science*.
34 1995; 60:606-610.
- 35 193 Doyle MP, Schoeni JL. Survival and growth characteristics of *Escherichia coli*
36 associated with hemorrhagic colitis. *Applied and environmental microbiology*.
37 1984; 48:855-6.
- 38 194 Heuvelink AE, Zwartkruis-Nahuis JT, Beumer RR, De Boer E. Occurrence and
39 survival of verocytotoxin-producing *Escherichia coli* O157 in meats obtained from
40 retail outlets in the Netherlands. *Journal of food protection*. 1999; 62:1115-22.

- 1 195 Hammerum AM, Heuer OE. Human health hazards from antimicrobial-resistant
2 *Escherichia coli* of animal origin. *Clinical infectious diseases*. 2009; 48:916-921.
- 3 196 Takahashi T, Ishihara K, Kojima A, Asai T, Harada K, Tamura Y. Emergence of
4 fluoroquinolone resistance in *Campylobacter jejuni* in chickens exposed to
5 enrofloxacin treatment at the inherent dosage licensed in Japan. *Journal of*
6 *veterinary medicine. B, Infectious diseases and veterinary public health*. 2005;
7 52:460-464.
- 8 197 小池良治, 浅井鉄夫, 小澤真名緒, 石川整. 食用動物における動物用抗菌薬の使用状
9 況の調査結果について. *動物医薬品検査所年報*. 2008;45:30-33.
- 10 198 農林水産省動物医薬品検査所. 平成 23 年動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器製
11 造販売高年報. (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
12 売量.
- 13 199 食品安全委員会. 微生物・ウイルス合同専門調査会. 食品健康影響評価のためのリス
14 クプロファイル～鶏肉を主とする畜産物中のカンピロバクター・ジェジュニ/コリ～.
15 2006.
- 16 200 坂上亜希恵, 川村健太郎, 八島由美子, 橋本直美, 福田健二, 石川政彦. 大規模食鳥
17 処理場におけるとたい等の細菌汚染状況. 獣医公衆衛生研究. 2010;13:6-7.
- 18 201 狩屋英明, 仲克巳, 大島律子, 中島洋. 大規模食鳥処理施設のリステリア及びサルモ
19 ネラの汚染実態調査と水洗浄及び次亜塩素酸ナトリウムによる屠体の洗浄消毒効果に
20 ついて. 岡山県環境保健センター年報. 2009;33:101-104.
- 21 202 堀田剛, 深江弘恵, 大浦裕子, 河野喜美子, 山本正悟. 鶏肉における *Campylobacter*,
22 *Salmonella* の汚染状況および汚染鶏肉と食中毒の関連性について. 宮崎県衛生環境研
23 究所年報. 2009;21:64-70.
- 24 203 三澤尚明. 食鳥処理場におけるカンピロバクター制御法の現状と課題. 日本獣医師会
25 雑誌. 2012;65:617-623.
- 26 204 Sasaki Y, Maruyama N, Zou B, Haruna M, Kusakawa M, Murakami M. et al.
27 *Campylobacter* cross-contamination of chicken products at an abattoir. *Zoonoses*
28 and public health 2013; 60:134-40.
- 29 205 小澤真名緒, 浅井鉄夫. プロイラー由来フルオロキノロン耐性 *Campylobacter jejuni*
30 の MLST と PFGE による解析. 第 3 回日本カンピロバクター研究会抄録集. 2010.
- 31 206 Mead GC, Hudson WR, Hinton MH. Effect of changes in processing to improve
32 hygiene control on contamination of poultry carcasses with campylobacter.
33 *Epidemiology and Infection*. 1995; 115:495-500.
- 34 207 Hänninen ML, Hannula M. Spontaneous mutation frequency and emergence of
35 ciprofloxacin resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. *Journal*
36 of Antimicrobial Chemotherapy 2007; 60:1251-1257.