

(案)

家畜に使用するスルフォンアミド系合成抗菌剤に
係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価

2020年11月

食品安全委員会

薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

目次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿>	3
要 約	4
I. 評価の経緯及び範囲等	5
1. はじめに	5
2. 経緯	5
3. 評価の範囲	5
4. ハザードである薬剤耐性菌の考え方	6
II. ハザードの特定に関する知見	7
1. スルホンアミド系合成抗菌剤の名称、化学構造等	7
(1) 名称、化学構造等	7
(2) 評価対象成分の系統	9
(3) 使用方法、規制等	9
(4) 使用状況	12
2. スルホンアミド系合成抗菌剤の海外における評価状況等	15
(1) 国際機関	15
(2) 米国	15
(3) 豪州	15
3. 対象家畜におけるスルホンアミド系合成抗菌剤の薬物動態	15
4. 抗菌活性	16
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ	16
(2) 抗菌スペクトル	17
(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布	18
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布	20
5. スルホンアミドに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について	24
(1) スルホンアミドに対する耐性の基本的機序	24
(2) 耐性遺伝子の分布	24
(3) 耐性遺伝子の伝達	25
6. 関連するヒト用抗菌性物質（交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性）	26
(1) スルホンアミド及び他の系統の抗菌性物質抗生物質との交差耐性	26
(2) 他の系統の抗菌性物質抗生物質との共耐性	26
(3) スルホンアミド及び関連する系統の医療分野における重要度	28
7. ハザードの特定に係る検討	29
III. 食品健康影響評価	29
<別紙 検査値等略称>	30
<参照>	31

<審議の経緯>

2003年	12月	8日	農林水産大臣から薬剤耐性菌に係る食品健康影響評価について要請（15消安第3979号）
2003年	12月	11日	第23回食品安全委員会（要請事項説明）
2019年	9月	13日	関係資料の接受
2020年	9月	18日	第28回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2020年	11月	9日	第29回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田 雅昭（委員長）	寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉 直子（委員長代理*）
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	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)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

*：2009年7月9日から *：2011年1月13日から

(2017年1月6日まで)	(2018年6月30日まで)	(2018年7月1日から)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山本 茂貴（委員長代理）
熊谷 進	吉田 緑	川西 徹
吉田 緑	山本 茂貴	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝	香西みどり
堀口 逸子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	吉田 充

<食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿>

(2019年10月1日から)

田村 豊 (座長)	
荒川 宜親 (座長代理)	
浅井 鉄夫	菅井 基行
今田 千秋	豊福 肇
岡村 雅史	早川佳代子
甲斐 明美	早山 陽子
佐々木一昭	山岸 拓也

<第28回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

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

<第29回食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門参考人名簿>

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

要 約

スルホンアミド系合成抗菌性物質が家畜に対し、飼料添加物として給与された場合及び動物用医薬品として投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定）に基づき、評価を実施した。

[以下調査会終了後作成]

1 I. 評価の経緯及び範囲等

2 1. はじめに

3 薬剤耐性菌に関するワーキンググループは、2003年に農林水産省から要請があった家
4 畜に使用するスルホンアミド系合成抗菌剤に係る薬剤耐性菌に関して、「家畜等への抗
5 菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針」（平成16
6 年9月30日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）に基づき、「家畜等に動物
7 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、
8 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
9 減弱あるいは喪失する可能性及びその程度」について、評価を行った。[\[食安委_2004_評価
10 指針\]](#)（参照1）

11

12 2. 経緯

13 2003年12月8日に、農林水産省から、①飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する
14 法律（昭和28年法律第35号。以下「飼料安全法」という。）第2条第3項の規定に基づ
15 き飼料添加物として指定されている抗菌性物質が、飼料添加物として飼料に添加され家畜
16 等に給与された場合、及び②医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関
17 する法律（昭和35年法律第145号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第14条第1
18 項の規定に基づき承認されている動物用医薬品の主成分のうち、飼料添加物として指定さ
19 れている抗菌性物質と同一又は同系統で薬剤耐性の交差が認められる抗菌性物質が、医薬
20 品医療機器等法及び獣医師法（昭和24年法律第186号）の規定に従い動物用医薬品とし
21 て家畜等に投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、食品健康影響評価の要請が
22 なされた。

23 この評価要請の対象には、飼料添加物として指定されているスルファキノキサリン及び
24 動物用医薬品の主成分であるスルホンアミド系合成抗菌剤が含まれていた。評価要請当
25 時、動物用医薬品の主成分として11成分（スルファキノキサリン、スルファクロロピリダ
26 ジン、スルファジアジン、スルファジミジン、スルファジメトキシシ、スルファドキシシ、
27 スルファメトキサゾール、スルファメラジン、スルファモノメトキシシ、スルフィソゾー
28 ル及びスルファチアゾール）が該当したが、その後、スルファクロロピリダジン及びスル
29 ファチアゾールについて、それぞれ平成30年及び平成17年まで（~~確認中~~）に動物用
30 医薬品の承認が整理され、現在承認製剤はない。また、スルファジアジンは犬及び猫のみ、
31 スルファメラジンは観賞魚及び小鳥（愛玩用）にのみに使用され、家畜（牛、馬、豚及び
32 鶏）及び水産動物を対象動物とするものはない。

33 以上のことから、現時点で家畜及び水産動物に使用可能なスルホンアミドは、スルフ
34 アキノキサリン、スルファジミジン、スルファジメトキシシ、スルファドキシシ、スルフ
35 アメトキサゾール、スルファモノメトキシシ及びスルフィソゾールの7成分である。

36

37 3. 評価の範囲

38 2003年12月8日になされた評価要請の対象のうち、飼料添加物として指定されている
39 スルファキノキサリン及び動物用医薬品の主成分であるスルホンアミド系合成抗菌剤を
40 対象として評価を行った。

1 スルホンアミド系合成抗菌剤は家畜の飼養及び水産動物の養殖過程において使用され
2 る。水産動物は知見が十分に集積されていないこと及びその飼養形態、水産食品の生産・
3 加工工程、ハザードの検討対象となる細菌等が家畜とは異なることから、水産動物に使用
4 するスルホンアミド系合成抗菌剤は本評価の対象とせず、別途評価することとした。

5 なお、スルホンアミドは葉酸代謝拮抗薬であるトリメトプリム又はオルメトプリムと
6 同時に投与すると、相乗的な抗菌活性が得られることが知られており、スルファメトキサ
7 ズールとトリメトプリム、スルファモノメトキシシンとオルメトプリム等の組み合わせで配
8 合剤（以下「ST合剤等」という。）として実用されている【[農水報告書](#)】【[グッドマン・ギルマ
9 ン薬理書](#)】（参照2、3）。ST合剤等については、スルホンアミドとトリメトプリム又はオル
10 トレトプリムが相乗効果を示すこと、耐性率の動向がスルホンアミド（単剤）とST合剤
11 等で異なっていることから本評価の範囲から除き、別途「[家畜に使用するST合剤等に係る
12 薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価](#)」で評価するし、本評価の範囲から除くこととした。

14 4. ハザード¹である薬剤耐性菌の考え方

15 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）性
16 質を持つ菌である。対象菌が薬剤に対して発育できるか否かを判断する最小発育阻止濃度
17 （MIC）が「耐性」のブレイクポイント（耐性限界値）よりも大きい場合、その薬剤に対
18 して耐性であると判断される。

19 薬剤耐性菌の判断基準となるブレイクポイントは、以下に示すように幾つかの異なる考
20 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、薬剤耐性率の判断基準は
21 異なる場合がある。

22 したがって、本評価においては、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐性菌
23 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で採用
24 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、薬剤耐性菌
25 のリスクについて総合的に評価することとする。

26 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ト
27 の治療に支障をきたす可能性があることと報告されていることから、米国の臨床検査標準協会
28 （CLSI）等においては、抗菌性物質のブレイクポイントについては薬剤低感受性も考慮す
29 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トに
30 ついては、現時点で十分な科学的知見が集積されておらず、薬剤低感受性に関する評価は
31 困難であるため、今後、科学的知見の収集に努める必要があると考えられる。

32 ① CLSIにおけるブレイクポイント

33 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 及び抗菌性
34 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る。

35 しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国における用法・用量を基準として設
36 定されたものであることから、日本国内における抗菌性物質使用の実態とやや異なっ
37 ている場合がある。

¹ ハザードとは、ヒトに対する危害因子であり、本評価では、スルホンアミド系合成抗菌剤を有効成分と
する動物用医薬品及び飼料添加物を家畜に使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

- 1 ② 日本化学療法学会におけるブレイクポイント
 2 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として、
 3 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症、敗
 4 血症及び尿路感染症における各薬剤のブレイクポイントが提案されている。
 5 ③ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント
 6 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し
 7 た場合にそのピークの間中値をブレイクポイントとするという設定方法である。国内の
 8 動物由来薬剤耐性菌モニタリング（JVARM）では、CLSI のブレイクポイントを判断基
 9 準とするほか、CLSI で規定されていない薬剤については、この細菌学的（疫学的）ブレ
 10 イクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

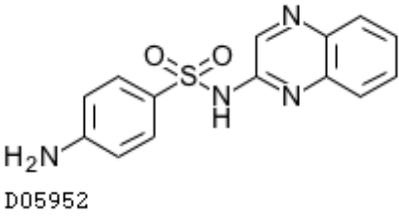
11
 12 **II. ハザードの特定に関する知見**

13 **1. スルフォンアミド系合成抗菌剤の名称、化学構造等**

14 **(1) 名称、化学構造等**

15 スルフォンアミド（Sulfonamide）という名称は、スルファニルアミド（*para*-
 16 aminobenzenesulfonamide）の誘導体の一般名として用いられる。[\[グッドマン・ギルマン](#)
 17 [薬理書\]](#)（参照 3）2020 年 10 月現在、家畜に使用できるスルフォンアミド系合成抗菌剤
 18 は、飼料添加物としてスルファキノキサリン、及び動物用医薬品の主成分としてスルファ
 19 ジメトキシシン、スルファモノメトキシシン及びスルファジミジンがある。これらの成分の名
 20 称、化学構造等を表 1-1～1-5 に示した。[\[農水報告書\]](#) [\[KEGG Drug Database\]](#) [\[PubChem\]](#)
 21 （参照 2、4、5）

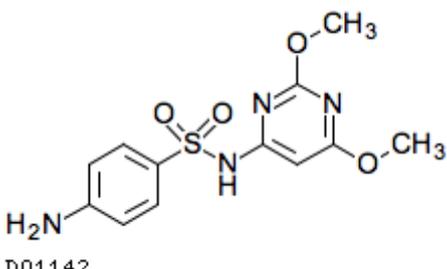
22
 23 表 1-1 スルファキノキサリン

一般名	スルファキノキサリン
化学名	4-Amino- <i>N</i> -quinoxalin-2-ylbenzenesulfonamide
CAS 番号	59-40-5
分子式	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂ S
分子量	300.34
構造式	 D05952

24
 25

1

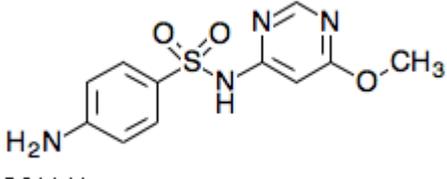
表 1-2 スルファジメトキシシ

一般名	スルファジメトキシシ
化学名	4-Amino- <i>N</i> -(2,6-dimethoxypyrimidin-4-yl)benzenesulfonamide
CAS 番号	122-11-2
分子式	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₄ S
分子量	310.33
構造式	 <p>D01142</p>

2

3

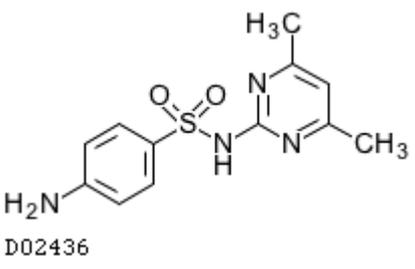
表 1-3 スルファモノメトキシシ

一般名	スルファモノメトキシシ
化学名	4-Amino- <i>N</i> -(6-methoxypyrimidin-4-yl)benzenesulfonamide
CAS 番号	1220-83-3
分子式	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₃ S
分子量	280.31
構造式	 <p>D01141</p>

4

5

表 1-4 スルファジミジン

一般名	スルファジミジン
化学名	4-Amino- <i>N</i> -(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)benzenesulfonamide
CAS 番号	57-68-1
分子式	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S
分子量	278.33
構造式	 <p>D02436</p>

6

1 (2) 評価対象成分の系統

2 スルホンアミド系合成抗菌剤について、国内における医薬品医療機器等法に基づくヒ
3 ト用及び動物用医薬品としての承認状況並びに飼料安全法に基づく飼料添加物としての指
4 定の状況を表 2 に示した。[農水報告書] (参照 2) [動薬検_動物用医薬品等データベース]
5 (参照 6) [PDMA_医療用医薬品情報検索] (参照 7)

6
7 表 2 国内におけるスルホンアミド系合成抗菌剤のヒト用医薬品及び動物用医薬品
8 及び飼料添加物としての承認*・指定状況

成分一般名	ヒト用医薬品・動物用医薬品				飼料添加物
	ヒト	牛、馬、 豚、鶏	水産 動物	イヌ・ ネコ	
スルファキノキサリン					○
スルファジメトキシ		○		○	
スルファジミジン		○			
スルファモノメトキシ		○	○	○	
スルフィソゾール			○		
スルファジアジン	○			○	
スルファジアジン銀	○				
サラゾスルファピリジン	○				

9 * : ST 合剤等としての承認は除く

10
11 国内では、家畜に使用する動物用医薬品として、スルファジメトキシ、スルファモノ
12 メトキシ及びスルファジミジンの飼料添加剤、飲水添加剤又は注射剤等が承認されてい
13 る。飼料添加物としては、鶏用にスルファキノキサリンが指定されている。また、これら
14 の成分は、ヒト用医薬品としては使用されておらず、動物にのみ使用されている。[農水報
15 告書] (参照 2) [動薬検_動物用医薬品等データベース] (参照 6)

16 国内でヒトのみに使用されるスルホンアミド系合成抗菌剤には、スルファジアジン、
17 スルファジアジン銀及びサラゾスルファピリジンがあるが、いずれも家畜には使用されて
18 いない。[農水報告書] (参照 2) [PDMA_医療用医薬品情報検索] (参照 7)

20 (3) 使用方法、規制等

21 ① 動物用医薬品の使用方法、規制等

22 動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令（平成 25 年農林水産省令第 44 号。
23 以下「使用規制省令」という。）において、食用動物に抗菌性物質製剤等の動物用医薬品を
24 使用する際の使用基準を定め、対象動物、用法及び用量、対象動物に対する使用禁止期間
25 等を規定している。

26 スルホンアミド系合成抗菌剤を有効成分とする動物用医薬品は、牛、馬、豚及び鶏の呼
27 吸器病、消化器病等に使用される。使用規制省令に基づく投与経路及び対象動物並びに承
28 認製剤の有効菌種は表 3 のとおりである。なお、有効菌種について明確な記載がない場合
29 は、適応症に基づいて想定されるものを記載した。[農水報告書] (参照 2) [動薬検_動物用
30 医薬品等データベース] (参照 6)

1 表3 スルホンアミド合成抗菌剤を主成分とする動物用医薬品の使用方法等¹⁾

成分	投与経路 ³⁾	対象動物 ⁴⁾				有効菌種等										
		牛	馬	豚	鶏	グラム陽性菌			グラム陰性菌					その他		
						ブドウ球菌	レンサ球菌	コリネバクテリウム	パストツレラ	アビバクテリウム (ヘモフィルス)	アクチノバチルス (ヘモフィルス)	ボルデテラ	大腸菌	サルモネラ	マイコプラズマ	原虫
スルファジメトキシ	注射	○	○	○		○	○	○					○			○
	経口				○					○						○
スルファモメトキシ	注射	○	○	○		○			○		○		○	○		○
	経口	○	○	○	○				○	○	○	○	○	○		○
スルファジミジン ²⁾	経口			○					○			○			○	

2 1) 使用規制省令に掲げられている動物用医薬品のうち、現在承認薬がないものを除く。

3 2) クロルテトラサイクリンとの配合剤として承認。

4 3) 経口には飼料添加剤及び飲水添加剤がある。

5 4) 製剤によって、豚での使用可能な月例等が定められている。鶏は産卵鶏を除く。

6

7 抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、医薬品医療機器等法に基づき要指示医薬品に指
8 定されており、獣医師等の処方せん又は指示を受けた者以外には販売してはならないとさ
9 れている。また、獣医師法により獣医師が要指示医薬品を投与したり、指示書を発行した
10 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
11 用には必ず獣医師の関与が義務付けられている。**【農水報告書】** (参照2)

12 スルホンアミド系合成抗菌剤について、添付文書に記載すべき事項として共通して設
13 定されている「使用上の注意」は以下のとおりである。**【農水省_2009_通知】** (参照8)

14 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。

15 ② 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。

16 ③ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。

17 ④ 本剤の使用に当たっては、治療上必要な最小限の期間の投与に止めること。

18 ⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

19 また、生産者及び獣医師等による動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関して、農
20 林水産省が2013年に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基
21 本的な考え方」を公表している。**【農水省_2013_慎重使用】** (参照9)

22

23 **② 飼料添加物に関する使用方法、規制等**

24 **a. 対象飼料及び添加量**

25 スルファキノキサリンは、アンプロリウム・エトパベート・スルファキノキサリンとし
26 て飼料安全法第2条第3項の規定に基づき、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の
27 促進を目的として1976年に飼料添加物に指定された。

1 抗菌性飼料添加物は、その成分規格、製造等の方法及び表示の基準、使用方法等につい
 2 て、飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令（昭和 51 年農林省令第 35 号。以下「成
 3 分規格等省令」という。）により規定されており、同省令の別表第 1 の対象飼料に定められ
 4 た量を添加又は混和して使用し、対象以外の家畜等に対しては使用してはならないとされ
 5 ている。また、搾乳中の牛又は産卵中の鶏若しくはうずら並びに食用を目的としてと殺す
 6 前 7 日間の牛（生後おおむね 6 月を超えた肥育牛を除く。）、豚、鶏又はうずらに使用し
 7 てはならないとされている。

8 アンプロリウム・エトパベート・スルファキノキサリンの添加が認められている飼料の
 9 種類は、鶏（ブロイラーを除く。）の幼すう用・中すう用並びにブロイラーの前期及び後期
 10 用飼料に限定されており、添加量はいずれも 60ppm とされている。**[農水報告書]**（参照 2）

11 飼料中の添加量が規定の範囲内であることの確認は、独立行政法人農林水産消費安全技
 12 術センター（FAMIC）が飼料製造業者に対して行う立入検査の際に行われており、農場に
 13 おけるアンプロリウム・エトパベート・スルファキノキサリン添加飼料の家畜への使用制
 14 限については、各都道府県が遵守を確認することとなっている。

15

16 **b. 同一飼料に添加することのできる抗菌性飼料添加物及び添加量**

17 抗菌性飼料添加物は、成分規格等省令の別表第 1 の 1 (2) において、表 4 に示した区
 18 分に分類されている。表の同一欄内の 2 つ以上の飼料添加物は、同一飼料に併用してはな
 19 らないとされており、アンプロリウム・エトパベート・スルファキノキサリンは第 1 欄の
 20 抗菌性飼料添加物と同一飼料に併用してはならない。

21

22 表 4 飼料一般の製造の方法の基準における同一飼料に用いてはならない抗菌性飼料添
 23 加物

区分	飼料添加物
第 1 欄	アンプロリウム・エトパベート、アンプロリウム・エトパベート・スルファキノキサリン、サリノマイシンナトリウム、センデュラマイシンナトリウム、ナイカルバジン、ナラシン、ハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウム、モネンシンナトリウム、ラサロシドナトリウム
第 2 欄	クエン酸モランテル
第 3 欄	亜鉛バシトラシン、アビラマイシン、エンラマイシン、ノシヘプタイド、フラボフォスフォリポール
※	<u>ビコザマイシン</u>

24 **※区分なし**

25

26 表 4 について、各抗菌性飼料添加物の対象家畜を整理すると、アンプロリウム・エトパ
 27 ベート・スルファキノキサリンと併用可能な抗菌性飼料添加物及びその添加量は、表 5 の
 28 とおりである。表 5 に挙げた第 3 欄からのいずれか 1 成分及びビコザマイシンと併用が
 29 可能である。

30

1 表 5 飼料添加物であるアンプロリウム・エトパベート・スルファキノキサリンと併用
 2 可能な抗菌性飼料添加物及びその添加量（飼料 1 トン当たりの有効成分量）

区分	飼料添加物名	単位	鶏（ブロイラーを除く。）用	ブロイラー用	
			幼すう用・中すう用	前期用	後期用
第 3 欄	亜鉛バシトラシン	万単位	16.8~168	16.8~168	16.8~168
	アピラマイシン	g 力価	2.5~10	2.5~10	2.5~10
	エンラマイシン	g 力価	1~10	1~10	1~10
	ノシヘプタイド	g 力価	2.5~10	2.5~10	2.5~10
	フラボフォスフォリポール	g 力価	1~5	1~5	1~5
※	<u>ビコザマイシン</u>	<u>g 力価</u>	<u>5~20</u>	<u>5~20</u>	<u>5~20</u>

3 ※区分なし

4

5 **（４）使用状況**

6 **① 動物用医薬品販売量**

7 2020年10月現在使用可能なスルフォンアミド系合成抗菌剤（ST合剤等を除く。）のう
 8 ち、国内で牛、馬、豚及び鶏に使用されるのはスルファジメトキシ、スルファモノメト
 9 キシ及びスルファジミジンの3種類である。このうち、スルファジミジンはクロルテト
 10 ラサイクリン塩酸塩との配合剤としてのみ使用されている。また、スルファジメトキシ
 11 及びスルファモノメトキシは配合剤としても使用されており、配合剤中のスルファジメト
 12 キシ及びスルファモノメトキシを含めた販売量を表 6 に示した。[動薬検 販売高年
 13 報]（参照10）なお、スルファジメトキシ及びスルファモノメトキシの動物用医薬品とし
 14 ての販売量について、単剤及び配合剤全体に占める単剤の割合は、スルファジメトキシ
 15 では64.46~98.8%、スルファモノメトキシでは85.586.5~91.5%である。（表 7）

16

1 表 6 牛、馬、豚及び鶏に動物用医薬品として使用されるスルフォンアミド系合成抗菌
 2 剤の推定年間販売量（原末換算）（kg）

動物種	成分 ¹⁾	原末換算量(kg)/年									
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
肉用牛	SDMX	530.9	301.7	286.2	287.1	241.7	300.1	224.1	152.2	143.2	135.8
	SMMX	6769.4	4674.7	5427	3140.4	3827.5	3635	3748.8	4115.4	4119.7	4191.1
	計	7300.3	4976.4	5713.2	3427.5	4069.2	3935.1	3972.9	4267.6	4262.9	4326.9
乳用牛	SDMX	444.8	548.2	510.3	524	431.5	450.1	302.1	211.2	238.9	276.9
	SMMX	6746.2	4787.6	5393.2	3259	4216.6	3936.6	4088	4631.7	4596.7	4718.5
	計	7191	5335.8	5903.5	3783	4648.1	4386.7	4390.1	4842.9	4835.6	4995.4
馬	SDMX	74.5	77.3	75.2	72.1	45.7	57.5	42.9	6.8	2.8	1.3
	SMMX	2523.2	1680.9	491.4	1319.2	1191.6	1138.4	1167.1	1259	1190.7	1140.9
	計	2597.7	1758.2	566.6	1391.3	1237.3	1195.9	1210	1265.8	1193.5	1142.2
豚	SDMX	2218.4	808.6	963.1	1370.8	1075.1	1186.7	767.1	965.7	1204.9	1006.4
	SMMX	17896.3	11601.4	10014.7	10127.9	9540.4	8696.7	8539.6	9167.9	9475.9	9782.7
	SDD	3192.8	2654	1704.8	1586	1268.4	1042.8	354.0	343.2	374.4	363.2
	計	23307.5	15064	12682.6	13084.7	11883.9	10926.2	9660.7	10476.8	11055.2	11152.3
肉用鶏	SDMX	1350.5	1529.4	1186.1	440.4	256.9	228	124.7	327.8	210.3	188.8
	SMMX	3459.7	2237.3	829.8	2043.9	1856.1	1777.9	1823	1910.8	1891.3	1878.8
	計	4810.2	3766.7	2015.9	2484.3	2113	2005.9	1947.7	2238.6	2101.6	2067.6
産卵鶏	SDMX	547.40.0	315.39.0	228.79.0	257.79.0	72.59.0	270.29.0	92.99.0	0.0	182.70.0	100.8
	SMMX	2547.3	1639	314.3	1470.8	1328.6	1273.2	1302.7	1322.8	1317.6	1252.5
	計	3094.7	1954.3	543	1728.5	1401.1	1543.4	1395.6	1322.8	1500.3	1353.3
合計	SDMX	5166.5	3580.5	3249.6	2952.1	2123.4	2492.6	1553.8	1663.7	1982.8	1709.9
	SMMX	39942.1	26620.9	22470.4	21361.2	21960.8	20457.8	20669.2	22407.6	22591.9	22964.6
	SDD	3192.8	2654	1704.8	1586	1268.4	1042.8	354.0	343.2	374.4	363.2
	総計	48301.4	32855.4	27424.8	25899.3	25352.6	23993.2	22577	24414.5	24949.1	25037.7
動物用抗菌性物質製剤総計 ²⁾		848,764	737,672	789,222	763,298	785,532	753,208	787,818	832,558	827,445	

- 3 SDMX：スルファジメトキシ、SMMX：スルファモノメトキシ、SDD：スルファジミジン。
 4 1) スルファジメトキシ及びスルファモノメトキシについては ST 合剤等の配合剤の販売高を含む。スル
 5 ファジミジンはクロルテトラサイクリンとの配合剤のみ。
 6 2) 「動物用医薬品販売高年報（別冊）各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量」から
 7 駆虫剤及び抗原虫剤の販売量を除いたもの。抗真菌性抗生物質を含む。

8
 9 表 7 牛、馬、豚及び鶏に動物用医薬品として使用されるスルフォンアミド系合成製剤
 10 に占める単剤の割合

成分		原末換算量(kg)/年									
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
単剤	SDMX	4754.1	3564.7	3236.5	2180.7	1995.2	1667.9	1311.9	1151.5	1597.3	1288.6
配合剤	SDMX-GP	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	SDMX-TMP	916.1	0.0	0.0	859.0	243.0	900.0	309.9	604.8	396.4	445.0
	SDMX-PMM	64.4	50.4	40.8	37.6	45.2	21.6	32.0	25.0	11.6	0.0
SDMX 単剤の割合		82.9	98.6	98.8	70.9	87.4	64.4	79.3	64.6	79.7	74.3
単剤	SMMX	42138.8	29820.7	27064.3	25123.8	26506.6	25661.3	24376.3	27363.6	26167.4	23892.0
配合剤	SMMX-OPM	3916.7	3344.4	3539.0	3278.7	3310.0	3519.6	3596.6	4120.5	4088.6	4037.7
SMMX 単剤の割合		91.5	89.9	88.4	88.5	88.9	87.9	87.1	86.9	86.5	85.5

11 GP：グリカルピラミド、OPM：オルメトプリム、PMM：ピリメタミン、TMP：トリメトプリム。

1 2009~~8~~～2018~~7~~年のスルファジメトキシンの販売量は年次を追って減少傾向がみられ、
 2 最も販売量の多い2009~~8~~年に比べて、2018~~5~~年の販売量はおよそ~~35~~分の1に減少したが、
 3 ~~2016年、2017年はやや増加~~している。動物種ごとにみると、馬及び肉用鶏での減少が著
 4 しいが、豚での減少割合は少なく、2018~~7~~年ではスルファジメトキシンの約6割が豚に使
 5 用されている。

6 スルファモノメトキシンの販売量については、2009年に最も販売量が多く、その後漸減
 7 傾向がみられ、2014年の販売量はおよそ2分の1に減少したが、2015年から2018~~7~~年
 8 ~~は~~に漸増している。畜種ごとにみても販売量の変動はほぼ同様である。スルファモノメトキ
 9 シンについても、豚用の販売量の占める割合が高く、2018~~7~~年では約4割、次いで肉用牛
 10 及び乳用牛にそれぞれ約2割が販売されている。

11 スルファジミジンはクロルテトラサイクリン塩酸塩との配合剤として豚でのみ使用され
 12 る。年次ごとの販売量は減少傾向がみられ、2015～2018~~7~~年では400kg以下となってい
 13 る。

14
 15 **② 飼料添加物使用量**

16 ~~飼料安全法に基づき、抗菌性物質の飼料添加物は特定添加物に分類されており、原則と~~
 17 ~~してFAMICによる検定を受け合格したものでなければ販売できない。~~

18 鶏に使用されるアンプロリウム・エトパペート・スルファキノキサリン中のスルファキ
 19 ノキサリンの2009年以降の流通特定添加物検定合格数量を表8に示す。[農水報告書消費
 20 安全技術セ_添加物検定結果] (参照 2)

21
 22 表8 スルファキノキサリンの流通特定添加物検定合格数量 (実量力価換算) (kg 力価)

成分	実量力価換算量(kg 力価)/年度									
	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
スルファキノキサリン (構成比(%)) ¹⁾	900 (0.54)	1,026 (0.53)	1,056 (0.54)	987 (0.50)	1,014 (0.51)	837 (0.43)	786 (0.41)	540 (0.26)	588 (0.29)	540 (0.27)
特定添加物総 計 ²⁾	165,383	194,354	195,174	197,658	199,214	196,735	192,007	210,038	204,045	196,542

23 ~~1) 特定飼料添加物総計に対するスルファキノキサリンの割合 (%)~~

24 ~~2) 検定合格数量及び登録特定飼料等製造業者による製造数量の実量力価換算量の総計~~

25
²⁾ 飼料安全法に基づき、登録特定飼料等製造業者又は外国特定飼料等製造業者が製造し表示が付された飼料
 添加物は検定を受けずに販売が可能だが、2009～2017年度の間、スルファジメトキシンの登録特定飼
 料等製造業者の事業場の登録はない。また、2018年度末時点で、外国特定飼料等製造業者の登録はない。
 (参照)

2. スルホンアミド系合成抗菌剤の海外における評価状況等

(1) 国際機関

① WHO

WHO の「ヒト医療において重要な抗菌性物質のリスト」は、スルホンアミド系合成抗菌剤、ジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤（葉酸代謝拮抗薬）及びそれらの合剤の重要性を「Highly important antimicrobials」としている。その根拠としては、ヒトにおける重篤な細菌感染症の治療に用いられる唯一又は治療に使用可能な限られた抗菌性物質には該当しないが、家畜等のヒト以外に由来する大腸菌等の腸内細菌科細菌感染症になる可能性があるためとしている。ただし、特定の地理的条件下では急性細菌性髄膜炎、全身性の非チフス性サルモネラ感染症及びその他の感染症に対する限られた治療薬の一種となる可能性があるとしてされている。[WHO_2019_AGISAR]（参照11）

(2) 米国

米国食品医薬品庁（FDA）は、ヒト医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、スルホンアミド系合成抗菌剤単剤はランク付けの対象としていないが、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤は *Pneumocystis carinii* 感染症の唯一若しくは限定的又は必須の治療薬であるとして、その重要度を 3 段階評価の 1 番上である「Critically important」としている。[FDA/CVM_2003_USGI#152]（参照12）

(3) 豪州

豪州の薬剤耐性に関する専門家グループ（ASTAG）は、豪州におけるヒト用抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、スルホンアミド系合成抗菌剤はヒトの医療において耐性化が進行しても他系統の抗菌性物質が数多く利用可能であるとして、その重要度を「Low」としている。また、スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤を利用可能な代替薬の数が「Low」にランク付けされる抗菌性物質よりも少ないとして、その重要度を「Medium」としている。[ASTAG_2015]（参照13）

3. 対象家畜におけるスルホンアミド系合成抗菌剤の薬物動態

スルホンアミドは系合成抗菌剤、物理化学的な浸透圧の理論に従った受動輸送（passive transport）により生体内に取り入れられる。ヒト及び実験動物に経口的に投与されたスルホンアミドの大部分は小腸から吸収される[グッドマン・ギルマン薬理書][S2_傍士_サルファ剤基礎知識]（参照 3、14）。鶏に経口投与したスルファジメトキシンもそ嚢、腺胃では殆ど吸収されず吸収部位は小腸であることが確認されている。[S174_大島_1964_日獣会誌]（参照15）

経口投与されたスルホンアミド系合成抗菌剤の吸収速度は、動物の種類による消化管の構造、消化管内容の pH の影響を受ける。例えば、スルホンアミド系合成抗菌剤経口投与後に血中濃度が最高に到達するまでに、牛や鶏では単胃動物に比べ時間を要する。これは、牛では反芻により胃内に長時間滞留すること、鶏ではそ嚢に貯蔵されている時間があることなどが理由とされている。[S2_傍士_サルファ剤基礎知識]（参照 14）

1 経口投与による吸収は良好であり、その最高血中濃度は、同量を皮下注射した場合のほ
2 ぼ2分の1程度まで上昇する。ただし、血中濃度が最高に達する時間は、牛以外の動物で
3 は4~6時間後であるのに対して、牛では一般的に遅く、12~20時間後とされている。

4 注射後の血中濃度の持続性は、一部のものを除き24時間以上と長い。また、全般に体
5 内各組織（特に腎）への分布もほぼ良好である。乳汁中への移行も認められ、特に静脈内
6 注射の場合には、血中濃度の数分の一に達する。【農水省経営局_家畜共済における抗菌性
7 物質の使用指針 H26】（参照16）

8 スルホンアミド系合成抗菌剤は一般に体内への吸収と分布度が高く持続性がよいた
9 め、特に注射後の残留期間が比較的長くなる。【農水省経営局_家畜共済における抗菌性物
10 質の使用指針 H26】（参照 16）

11 生体内に吸収されたスルホンアミド系合成抗菌剤は血漿タンパクと結合を起こすが、
12 その程度は薬物の疎水性と pKa 値で決定する。【グッドマン・ギルマン薬理書】（参照 3）
13 スルホンアミド系合成抗菌剤は肝臓等で代謝され、N⁴-アセチル化スルホンアミド及
14 びグルクロン酸抱合体等になる。【グッドマン・ギルマン薬理書】【S2_傍士_サルファ剤基
15 礎知識】【S191_石田_1989_日本水産学会誌】（参照 3、14、17）

16 スルホンアミド系合成抗菌剤の大部分は尿に薬物自体あるいは代謝産物として排泄さ
17 れる【S2_傍士_サルファ剤基礎知識】【S191_石田_1989_日本水産学会誌】（参照 14、
18 17）。排泄は腎臓を経て行われ、この排泄の速さは動物によって異なり、牛では比較的早
19 いが、豚（特に子豚）では緩慢である。【農水省経営局_家畜共済における抗菌性物質の使
20 用指針 H26】（参照 16）

21 スルファジメトキシシ及びスルファモノメトキシシは血中半減期が長い長時間作用型、
22 スルファジミジンは吸収、排泄の早い短時間作用型に分類される。【グッドマン・ギルマ
23 ン薬理書】【Veyssier_2005_Antimicrobial Agents】（参照 3、18）

24 25 4. 抗菌活性

26 (1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

27 スルホンアミド系合成抗菌剤には、葉酸の前駆体であるジヒドロプテロイン酸にパラ
28 アミノ安息香酸（PABA）を取り組む細菌酵素であるジヒドロプテロイン酸合成酵素
29 （DHPS）に対する競合阻害作用があり、細菌が葉酸を合成する過程における PABA の正
30 常な利用を阻害することで DNA 合成を阻害する。従って、スルホンアミド系合成抗菌剤
31 は自身で葉酸を合成しなければならない微生物に対しては抗菌活性を有するが、既にでき
32 あがった葉酸を利用する微生物には抗菌活性を示さない。また、細菌のみならず真菌や原
33 虫にも効果を示すが、動物細胞は元々葉酸合成系が無いことから微生物に対してのみ選択
34 毒性を有する。【グッドマン・ギルマン薬理書】【動物用抗菌剤マニュアル（第2版）】【新
35 獣医薬理学（第2版）】（参照 3、19、20）

作用タイプは静菌作用である。葉酸代謝拮抗薬(トリメトプリム又はオルメトプリム)は微生物のジヒドロ葉酸還元酵素に対して強力かつ選択的な阻害作用を有する。スルフォンアミド系合成抗菌剤と葉酸代謝拮抗薬を同時に投与すると、微生物における葉酸合成過程が連続して二重に遮断され、相乗的な抗菌活性が得られる。このことから、スルファメトキサゾールとトリメトプリム、スルファモノメトキシシンとオルメトプリム等の組み合わせでST合剤等として実用されている。[グッドマン・ギルマン薬理書] (参照 3)

(2) 抗菌スペクトル

スルフォンアミド系合成抗菌剤は、グラム陽性菌 (*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae*、*Bacillus anthracis*、*Clostridium perfringens*、*Actinomyces* 及び *Nocardia*) 及びグラム陰性菌 (腸内細菌科細菌、*Neisseria* spp.、*Bordetella pertussis*、*Haemophilus influenzae*、*Pseudomonas* spp.、*Legionella* spp. 及び *Chlamydia*) に対して抗菌作用を示す。一方、抗酸菌、*Treponema*、*Coxiella*、*Mycoplasma*、*Leptospira* 及び腸球菌はスルフォンアミド系合成抗菌剤に耐性を示す。[Veyssier_2005_Antimicrobial Agents] (参照 18)

スルフォンアミド系合成抗菌剤の家畜の病原菌を含む参照菌株に対する MIC を表 9 に示した。

表 9 参照菌株に対するスルフォンアミド系合成抗菌剤の MIC

菌種	株名	薬剤	MIC (mg/L)	文献
グラム陽性菌				
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	SDMX	≥512	S121[食安委薬剤耐性実態調査 2007] (参照21)
		SMMX	512	[Gao_2019_Microb Pathog] (参照22)
<i>Staphylococcus aureus</i>	209P JC	SMX	25	S171[中元_1986_家畜抗菌会報] (参照23)
<i>Bacillus subtilis</i>	PC1-219	SMX	1.56	
<i>Micrococcus luteus</i>	PC1-1001	SMX	0.78	
<i>Trueperella pyogenes</i>	ATCC 19411	SDZ	≥128	[Liu_2009_J Dairy Sci] (参照24)
グラム陰性菌				
<i>Escherichia coli</i>	ATCC23546	SDMX	50	S41[末吉_2009_動物抗菌会報] (参照25) [Uemura_2003_Microbiol Immunol] (参照26)
		SMX	>100	
	NIHJ JC-2	SMMX	3.13	S89[木下_1983_日獣会誌] (参照27)
		SMX	3.12	S171[中元_1986_家畜抗菌会報] (参照 23)
	K-12	SMX	1.56	
	ATCC25922	SDMX	≥256	S121[食安委薬剤耐性実態調査 2007] (参照 21)

<i>Bordetella bronchiseptica</i>	S1	SDMX	0.8	S4[桑野_2009_動物抗菌会報] (参照28)
		SMX	0.4	
		SDOX	0.8	
	ATCC4671	SDMX	3.13	S11[畦地_1973_日獣会誌] (参照29)
<i>Pasteurella multocida</i>	Kobe 6	SDMX	12.5	S15[Yamamoto_1990_Microbiol Immuno] (参照30)
<i>Avibacterium paragallinarum</i>	221	SDMX	12.5	S34[内田_1988_家畜の耐性菌研究会報] (参照31)
		SMMX	12.5	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	SDMX	≥512	S121[食安委薬剤耐性実態調査 2007] (参照 21)
	No.12	SMX	>100	S171[中元_1986_家畜抗菌会報] (参照 23)
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	ATCC 27088	SMMX	6.25	[S86_Inoue_1984_Jpn J Vet Sci] (参照32)
	ATCC 27089		3.13	
	ATCC 27090		1.56	
<i>Salmonella Typhi</i>	T-30 Roma	SMX	6.25	S171[中元_1986_家畜抗菌会報] (参照 23)
<i>Shigella sonnei</i>	EW-33	SMX	0.39	
<i>Proteus morgani</i>	KONO	SMX	1.56	
<i>Proteus mirabilis</i>	1287	SMX	3.12	

1 SDMX：スルファジメトキシム、SMMX：スルファモノメトキシム水和物、SMX：スルファ
2 アメトキサゾール、SDOX：スルファドキシム、SDZ：スルファジアジン

3

4 (3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

5 スルフォンアミド系合成抗菌剤は、表 3 に記載したとおり、牛、馬、豚及び鶏を対象動
6 物とする動物用医薬品が承認されている。適応症から想定される対象菌種は、牛では、
7 *Corynebacterim renale* 等（細菌性腎盂腎炎）、大腸菌等（子宮内膜炎）、*Staphylococcus*
8 属及び *Streptococcus* 属等（乳房炎）、*Mannheimia haemolytica*、*Pasteurella multocida*
9 等（肺炎）、大腸菌等（細菌性下痢症）、馬では *Streptococcus equi* subsp. *equi*（腺疫）、
10 *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* 等（肺炎）、*Staphylococcus aureus* 等（フレグ
11 モーネ）、豚では、大腸菌等（細菌性下痢症）、*Bordetella bronchiseptica*（萎縮性鼻炎）、
12 *Actinobacillus pleuropneumoniae*（豚胸膜肺炎）、*P. multocida* 等（肺炎）、鶏では、
13 *Avibacterium paragallinarum*（伝染性コリーザ）がある。

14 スルフォンアミド系合成抗菌剤が対象とする牛、馬、豚及び鶏の病原菌の一部について、
15 国内における病畜由来野外分離株の感受性を表 10 に示した。

16

17 表 10 国内における病畜由来野外分離株に対するスルフォンアミドの有効菌種に対する

18

MIC 早山専門委員指摘

動物種	菌種	分離年	由来	菌株数	SIZ	MIC (µg/mL)			(参照)
						範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
牛	<i>Staphylococcus aureus</i>	1968~1970	乳房炎	137		6.25~3,200			S67[堂本_1976_家畜衛試研究報告] (参照33)

	<i>Staphylococcus</i> spp.		病畜	88 ¹⁾	SDMX	0.78~ >100	50	>100	[Morioka_2005_JVM_S1] (参照34)	
	<i>Escherichia coli</i>	2006	乳房炎	106	SDMX	64~>512	>512	>512	S14[酒見_2010_日獣会誌] (参照35)	
	<i>E. coli</i>	2001~ 2005	下痢	160	SDMX	32~>512	>512	>512	S41[末吉_2009_動物抗菌会報] (参照25)	
豚	<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1970	病豚及び健康豚	61	SMMX	0.195~ >200	0.78	>200	S11[畦地_1973_日獣会誌] (参照29)	
					SDMX	0.78~ >200	3.13	>200		
			1988	病豚及び健康豚	90	SDMX	0.78~ >400	>400	>400	S84[樋口_1991_日獣会誌] (参照36)
	<i>Pasteurella multocida</i>	1982~ 1985	肺病変及び鼻腔	163	SDMX	12.5~ >100	>100	>100	>100	S15[Yamamoto_1990_Microbiol Immunol] (参照30)
	<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	1973~ 1975	病豚	33	SMMX	≥100	≥100	≥100	S33[加藤_1988_家畜の耐性菌研究会報] (参照38)	
					SDMX	≥100	≥100	≥100		
		1986~ 1987	肺病変	190	SDMX	0.39~>10 0	12.5	50	S19[Suzuki_1989_Jpn J Vet Sci] (参照39)	
		1987~ 1988	肺病変	56	SMX	12.5~320 0	25	100	S18[Ishii_1990_Jpn J Vet Sci] (参照37)	
		1989~ 1995	肺病変	1441	SDMX	0.78~≥ 100	50	≥100	S59[福安_1996_日獣会誌] (参照40)	
<i>Glaesserella (Haemophilus) parasuis</i>	1973~ 1975	病豚	40	SMMX	12.5~≥ 100	≥100	≥100	S33[加藤_1988_家畜の耐性菌研究会報] (参照38)		
				SDMX	12.5~≥ 100	≥100	≥100			
	<i>Streptococcus suis</i>	1988~ 1990	剖検材料	25	SMMX	50~≥100	≥100	≥100	S65[天野_1993_日獣会誌] (参照41)	
<i>E. coli</i>		1980	下痢	25	SMMX	3.13~ >100	100	>100	S89[木下_1983_日獣会誌] (参照27)	
		1997~ 2001	浮腫病	57	SDMX	12.5~ >100	>100	>100	[Uemura_2003_Microbiol Immunol] (参照26)	

鶏	<i>Avibacterium paragallinarum</i>	1960~1966	病鶏	58	SMMX	0.78~>100	6.25	100	S31[加藤_1988_家畜の耐性菌研究会報] (参照42、)
		1976~1979	病鶏(血清型1)	28	SMMX	0.78~100	25	50	S34[内田_1988_家畜の耐性菌研究会報] (参照31)
			病鶏(血清型2)	60	SMMX	0.78~>100	6.25	50	
		1960~1980年代	病鶏	22	SDMX	50~200	100	200	S71[高橋_1990_日獣会誌] (参照43)
	SMX				25~200	50	100		
<i>E. coli</i>		病鶏	58	SDMX	12.5~>600	>600	>600	[吉村_1967_日獣会誌] (参照44)	

1) : 供試株 88 株中 61 株が牛由来 *S. aureus*

SDMX: スルファジメトキシム、SMMX: スルファモノメトキシム水和物、SMX: スルファメトキサゾール、SIZ: スルフィソゾール

(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

現在、国内でスルフォンアミド系合成抗菌剤を使用している家畜は牛、馬、豚及び鶏であり、それらに由来する主な食品媒介性病原菌としては、グラム陰性菌である腸管出血性大腸菌、カンピロバクター及びサルモネラがある。また、薬剤感受性に関する指標細菌として重要な菌種は、グラム陰性菌である大腸菌及びグラム陽性菌である腸球菌である。

これらのうち、腸球菌は表 9 に記載したとおりスルフォンアミド系合成抗菌剤に対し耐性である。

① JVARM: 農場における家畜由来細菌の薬剤耐性菌モニタリング

JVARM³の調査の結果のうち、2000~2007 年度に国内の農場において健康家畜から分離された大腸菌及びサルモネラ、2003⁴~2007 年度に同様に分離されたカンピロバクター (*Campylobacter jejuni* 及び *C. coli*) に対するスルファジメトキシムの MIC を表 11 表 12~表 13 に示した。[動薬検 JVARM] (参照45)

大腸菌及びサルモネラでは豊福専門委員、早山専門委員指摘、いずれの畜種においても MIC50 及び MIC90 は測定範囲の最大値以上 (100 又は 512 µg/mL) を示した (表 11、表 12)。

カンピロバクターでは、*C. jejuni* は牛及び鶏からの分離が多く、スルファジメトキシムの MIC は広い範囲に分布する傾向がみられたが、*C. coli* は豚からの分離が多く、スルファジメトキシムの MIC は高めに分布する傾向がみられた (表 13)。

³ JVARM における健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査は、国内の都道府県で同じ細菌について、1999 年度は全国で、2000 年度から 2007 年度までは 4 ブロックに分けて 1 年に 1 ブロックずつ調査を行い、4 年間で全国を調査するという体制 (2000~2003 年度: 第 1 クール、2004~2007 年度: 第 2 クール) で、2008 年度からは、2 ブロックに分けて 2 年間で全国を調査する体制 (2008~2009 年度: 第 3 クール、2010~2011 年度: 第 4 クール、2012~2013 年度: 第 5 クール、2014~2015 年度: 第 6 クール) で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。(参照 45)

1 表 11 農場における健康牛、豚及び鶏由来大腸菌に対するスルファジメトキシンのMIC

動物種	項目	年度*						
		2000	2002	2003	2004	2005	2006	2007
牛	菌株数	166	179	133	124	138	149	130
	MIC 範囲	≥100	256~ ≥512	64~>512	64~>512	32~>512	128~>512	32~>512
	MIC ₅₀	≥100	≥512	>512	>512	>512	>512	>512
	MIC ₉₀	≥100	≥512	>512	>512	>512	>512	>512
豚	菌株数	147	136	121	136	152	126	106
	MIC 範囲	≥100	128~ ≥512	128~>512	64~>512	64~>512	128~>512	64~>512
	MIC ₅₀	≥100	≥512	>512	>512	>512	>512	>512
	MIC ₉₀	≥100	≥512	>512	>512	>512	>512	>512
肉用鶏	菌株数	145	109	99	133	107	105	102
	MIC 範囲	≥100	64~ ≥512	128~>512	128~>512	64~>512	64~>512	128~>512
	MIC ₅₀	≥100	≥512	>512	>512	>512	>512	>512
	MIC ₉₀	≥100	≥512	>512	>512	>512	>512	>512
採卵鶏	菌株数	162	107	121	118	121	120	112
	MIC 範囲	≥100	256~ ≥512	256~>512	128~>512	128~>512	128~>512	256~>512
	MIC ₅₀	≥100	≥512	>512	>512	>512	>512	>512
	MIC ₉₀	≥100	≥512	>512	>512	>512	>512	>512

2 MICの単位はµg/mL。

3 *: 2000年はMIC測定濃度が異なる。また、2001年度は測定されていない。

4

5 表 12 農場における健康牛、豚及び鶏由来サルモネラに対するスルファジメトキシンのMIC
6

動物種	項目	年度							
		2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
牛	菌株数	19	4	2	0	0	0	0	0
	MIC 範囲	256~ >512	>512	>512	—	—	—	—	—
	MIC ₅₀	>512	NA	NA	—	—	—	—	—
	MIC ₉₀	>512	NA	NA	—	—	—	—	—
豚	菌株数	147	4	2	4	8	6	9	7
	MIC 範囲	512~ >512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512
	MIC ₅₀	>512	NA						
	MIC ₉₀	>512	NA						
肉用鶏	菌株数	145	13	37	12	17	31	47	27
	MIC 範囲	256~ >512	≥512	≥512	>512	>512	>512	>512	>512
	MIC ₅₀	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512
	MIC ₉₀	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512	>512
採卵鶏	菌株数	162	1	9	4	10	4	8	5
	MIC 範囲	256~ >512	>512	≥512	>512	512	>512	>512	>512
	MIC ₅₀	>512	NA	NA	NA	512	NA	NA	NA
	MIC ₉₀	>512	NA	NA	NA	512	NA	NA	NA

1 MICの単位は $\mu\text{g/mL}$ 。
 2 NA：菌株数が10株未満のため、MIC₅₀及びMIC₉₀の記載は省略した。

3
 4 表13 農場における健康牛、豚及び鶏由来カンピロバクターに対するスルフアジメトキシンのMIC
 5

動物種	項目	年度									
		2003		2004		2005		2006		2007	
		<i>C. jejuni</i>	<i>C. coli</i>								
牛	菌株数	34	2	37	0	12	0	4	0	22	5
	MIC 範囲	64~ >512	>512	8~ >512	—	64~ >512	—	16~ 128	—	16~ >512	256~ >512
	MIC ₅₀	256	NA	128	—	256	—	NA	—	256	NA
	MIC ₉₀	>512	NA	>512	—	>512	—	NA	—	>512	NA
豚	菌株数	0	86	0	72	2	49	0	28	0	64
	MIC 範囲	—	4~ >512	—	64~ >512	256	8~ >512	—	32~ >512	—	128~ >512
	MIC ₅₀	—	>512	—	>512	NA	>512	—	512	—	>512
	MIC ₉₀	—	>512	—	>512	NA	>512	—	>512	—	>512
肉用鶏	菌株数	40	15	37	0	25	4	24	3	57	7
	MIC 範囲	64~ >512	64~ >512	2~ >512	—	4~ >512	64~ >512	32~ >512	64~ 256	16~ >512	64~ >512
	MIC ₅₀	512	256	256	—	128	NA	64	NA	512	NA
	MIC ₉₀	>512	>512	>512	—	>512	NA	>512	NA	>512	NA
採卵鶏	菌株数	48	22	58	11	51	15	12	12	53	15
	MIC 範囲	16~ >512	64~ >512	16~ >512	32~ >512	2~ 64	8~ 512	32~ >512	32~ >512	64~ >512	128~ >512
	MIC ₅₀	512	256	512	128	4	64	128	128	256	512
	MIC ₉₀	>512	>512	>512	>512	8	256	>512	256	>512	>512

6 MICの単位は $\mu\text{g/mL}$ 。
 7 NA：菌株数が10株未満のため、MIC₅₀及びMIC₉₀の記載は省略した。

8

動物種	項目	年度							
		2004		2005		2006		2007	
		<i>C. jejuni</i>	<i>C. coli</i>						
牛豚肉用鶏採卵鶏	菌株数	37	0	12	0	4	0	22	5
		0	72	2	49	0	28	0	64
		37	0	25	4	24	3	57	7
		58	11	51	15	12	12	33	15
全体	菌株数	132	83	90	68	40	43	132	91
	MIC ₅₀	256	>512	8	512	64	256	256	>512
	MIC ₉₀	>512	>512	512	>512	>512	>512	>512	>512
	MIC 範囲	2~>512		2~>512		16~>512		16~>512	
	MIC ₅₀	512		64		128		>512	
MIC ₉₀	>512		>512		>512		>512		

9

② 海外における動物由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性

2014～2018年にデンマークのと畜場・食鳥処理場において牛、豚及び鶏の腸内容から分離された大腸菌及びサルモネラに対するスルファメトキサゾールのMICを表14、表15に示した。[DANMAP] (参照46)

大腸菌では、牛での耐性率は低く(5.0～11.8%)、豚及び肉用鶏での耐性率は比較的高い傾向(豚：29.5～42.1%、肉用鶏：13.1～28.4%)がみられた。

サルモネラは、豚のみが分離対象となっており、耐性率は高値(52.4～83.0%)であった。

表14 デンマークにおける家畜由来の大腸菌に対するスルファメトキサゾールのMIC

動物種	項目	年度				
		2014	2015	2016	2017	2018
牛	菌株数	136	144	121	181	99
	MIC 範囲	8~2,048	8~1,024	8~1,024	8~1,024	8~1,024
	MIC ₅₀	8	8	8	8	8
	MIC ₉₀	2,048	1,024	8	8	8
	耐性株数	16	15	6	12	7
	耐性率(%)	11.8	10.4	5.0	6.6	7.1
豚	菌株数	209	174	145	172	149
	MIC 範囲	8~2,048	8~1,024	8~1,024	8~1,024	8~1,024
	MIC ₅₀	8	8	8	8	8
	MIC ₉₀	2,048	1,024	1,024	1,024	1,024
	耐性株数	72	62	61	60	44
	耐性率(%)	34.4	35.6	42.1	34.9	29.5
肉用鶏	菌株数	191	95	186	115	166
	MIC 範囲	8~2,048	8~1,024	8~1,024	8~1,024	8~1,024
	MIC ₅₀	8	8	8	8	8
	MIC ₉₀	2,048	1,024	1,024	1,024	1,024
	耐性株数	25	27	50	20	33
	耐性率(%)	13.1	28.4	26.9	17.4	19.9

MICの単位はµg/mL。ブレイクポイントは64 µg/mL。

表15 デンマークにおける家畜由来の *Salmonella* Typhimurium に対するスルファメトキサゾールのMIC

動物種	項目	年度				
		2014	2015	2016	2017	2018
豚	菌株数	70	53	56	21	28
	MIC 範囲	8~2,048	8~1,024	8~1,024	8~1,024	8~>1,024
	MIC ₅₀	2,048	1,024	1,024	1,024	>1,024
	MIC ₉₀	2,048	1,024	1,024	1,024	>1,024
	耐性株数	52	44	34	11	23
	耐性率(%)	74.3	83.0	60.7	52.4	82.1

MICの単位はµg/mL。ブレイクポイントは256 µg/mL。

1 5. スルホンアミドに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

2 (1) スルホンアミドに対する耐性の基本的機序

3 細菌のスルホンアミドに対する耐性の主な機序は、葉酸合成に関わる DHPS をコ
4 ードする *folP* 遺伝子の変異又は DHPS 代替酵素をコードする遺伝子 *sul1*、*sul2*、*sul3*
5 及び *sul4* の獲得によって生じ、*folP* 変異遺伝子や *sul1*～*sul4* 遺伝子の産物ではスルフォ
6 ンアミドに対する親和性の低下がみられる。[Perreten_AAC_2003] [Skold_Vet
7 Res_2001] [Yun_Science_2012] [Razavi_Microbiome_2017] (参照47～50)

8 また、環境由来のスルホンアミド分解細菌の一種である *Microbacterium* spp. のゲノ
9 ム配列中に見いだされるフラビン依存性モノオキシゲナーゼをコードする *sulX* 遺伝子及
10 びフラビン還元酵素をコードする *sulR* 遺伝子がスルホンアミド耐性を付与ことが示唆
11 されている。[Kim_Environ Int_2019] (参照51)

12 染色体上の *folP* 遺伝子変異については、*E. coli*、*S. aureus*、*Staphylococcus*
13 *haemolyticus*、*C. jejuni* 及び *Helicobacter pylori* では DHPS の一残基のアミノ酸置換に
14 よって [Huovinen_2001_Clin Infect Dis] (参照52)、*Streptococcus pneumoniae* ではア
15 ミノ酸2残基の重複による DHPS の三次構造の変化によって [Padayachee_1999_AAC]
16 (参照53)、*Neisseria meningitidis* では本来の感受性 DHPS と水平伝播によって獲得さ
17 れた耐性 DHPS との間での組換えによって [Huovinen_2001_Clin Infect Dis] (参照
18 52)、それぞれスルホンアミド耐性が生じることが報告されている。

19 そのほか、膜透過性バリアーや薬剤排出ポンプによるスルホンアミドの細胞内流入阻
20 止又は細胞外排出促進が耐性付与に関与することが緑膿菌[Kohler_1996_AAC] (参照54)、
21 *Klebsiella pneumoniae*、*Serratia marcescens* [Huovinen_2001_Clin Infect Dis]
22 [Huovinen_1995_AAC] (参照 52、55)、*Stenotrophomonas maltophilia*
23 [Huang_2013_JAC] [Lin_2015_AAC] [Sanchez_2015_AAC] [Sanchez_2018_AAC] (参照
24 56～59)、大腸菌 [Bentley_Gene_1993] [Nishino_J Bacteriol_2001] (参照60、61) 等で
25 報告されている。

26

27 (2) 耐性遺伝子の分布

28 スルホンアミド耐性に関係する主な外来遺伝子として *sul1*、*sul2*、*sul3* 及び *sul4* が
29 知られており、様々なグラム陰性菌のプラスミド、トランスポゾン、インテグロン等の可
30 動性遺伝因子 (MGE) から検出されている。

1 *sul1* 遺伝子は多くの場合、クラス 1 インテグロンの構成遺伝子の一つとして可変領域内
2 の他の薬剤耐性遺伝子とともに見出される。[Radstrom_1991_AAC] [Swedberg_1980_J
3 Bacteriol] [Sundstrom_1988_Mol Gen Genet] (参照62~64) *sul2* 遺伝子はトランスポ
4 ザン Tn5393 に関連したストレプトマイシン耐性遺伝子 *strAB* とともに接合伝達性ある
5 いは非接合伝達性プラスミド上に見いだされることが多い。[Enne_2001_Lancet] [van
6 Treeck_1981_AAC] [Radstrom_1988_AAC] [Swedberg_1980_J Bacteriol] (参照 63、65
7 ~67) *sul3* 遺伝子は大腸菌の接合性プラスミド上で初めて検出され、スイスの豚由来大
8 腸菌に広く分布する ことが報告されているほか、ヒト臨床由来及び豚以外の家畜由来大腸
9 菌ならびに家畜及び食品由来サルモネラからも検出されている。[Perreten_2003_AAC]
10 [Grape_2003_JAC] [Guerra_2003_JAC] [Guerra_2004_AAC] (参照 47、68~70、) *sul4*
11 遺伝子は河川堆積物からのクラス 1 インテグロン関連遺伝子として見いだされたが、病院
12 排水及び臨床由来大腸菌、サルモネラ並びにコレラ菌からも検出されている。
13 [Marathe_2019_Microbiome] [Xu_2020_Mol Cell Probes] [Sharif_2020_Pediatr Infect
14 Dis J] (参照71~73)

15

16 (3) 耐性遺伝子の伝達

17 プラスミド、トランスポザン、挿入配列、インテグロン、Integrative Conjugative
18 Element (ICE)、Genomic Island (GI)等の MGE の水平伝播は病原細菌の薬剤耐性化に関
19 与することが知られており [Stokes_2011_FEMS Microbiol Rev] (参照74)、スルフォンア
20 ミドの耐性遺伝子が存在する MGE が各種細菌から検出されている。

21 腸内細菌科細菌ではスルフォンアミド耐性機構の多くがプラスミド性であることが古く
22 から知られている。[Huovinen_1995_AAC] (参照 55)

23 *sul1* はクラス 1 インテグロンの構成遺伝子の一つであり、インテグロン内には多数の薬
24 剤耐性遺伝子が見いだされていることから、インテグロンの獲得によって、スルフォンア
25 ミド耐性とともに関種薬剤に対する耐性が付与される。[Stokes_1989_Mol Microbiol]
26 [Domingues_2012_Mob Gen Elements] [Partridge_2009_FEMS Microbiol Rev] (参照75
27 ~77) クラス 1 インテグロンは *Acinetobacter*, *Aeromonas*, *Burkholderia*, *Enterobacter*,
28 *Escherichia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Vibrio* 属
29 等のグラム陰性菌や *Corynebacterium*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* 属
30 等のグラム陽性菌に認められる。

1 ICE はグラム陽性及びグラム陰性のさまざまな菌種に分布しており、宿主細菌の染色体
2 から切り出されて環状の中間体となり、接合伝達によって別の宿主細菌に伝播する。
3 [Carraro_2015_Mob Gen Elements] [Burrus_2004_Res Microbiol] (参照78、79) *Vibrio*
4 *cholerae* の多剤耐性株の出現への関与が報告されている SXT/R391 ファミリーの ICE に
5 は *sul2*、*floR*、*strAB* 及び *dfx* 等の薬剤耐性遺伝子が存在しており、*Vibrio*、*Proteus*、
6 *Providencia*、*Alteromonas*、*Shewanella* 属等の細菌に加え、肺炎罹患豚由来
7 *Actinobacillus pleuropneumoniae* の多剤耐性株からも検出されている。
8 [Spagnoletti_2014_mBio] [Bioteau_2018_AEM] [Li_2018_JAC] [Xu_2018_Vet
9 Microbiol] (参照、80~83) また、牛呼吸器病由来 *Pasteurella multocida* 及び *Mannheimia*
10 *haemolytica* の ICE においても *sul2* とともに他の薬剤耐性遺伝子の検出が報告されてい
11 る。[Michael_2012_JAC] [Eidam_2015_JAC] (参照84、85)

12 13 6. 関連するヒト用抗菌性物質（交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性）

14 (1) スルホンアミド及び他の系統の**抗菌性物質抗生物質**との交差耐性

15 スルホンアミドに含まれる抗菌性物質の間では交差耐性が認められる。[新 獣医薬理
16 学_第二版] (参照 20) 一方で、他の系統の抗菌性物質との交差耐性はないとされている。
17 [グッドマン・ギルマン薬理書] (参照 3)

18 なお、大腸菌の薬剤トランスポーターBcr はスルファチアゾール及びビコザマイシンへ
19 の耐性付与に [Bentley_Gene_1993] [Nishino_J Bacteriol_2001] (参照 60、61)、
20 *Stenotrophomonas maltophilia* の薬剤排出ポンプ SmeDEF、SmeOP-TolCsm は ST 合
21 剤及びテトラサイクリンへの耐性付与に [Huang_2013_JAC] [Lin_2015_AAC]
22 [Sanchez_2015_AAC] [Sanchez_2018_AAC] [Alonso_2000_AAC] [Zhang_2001_AAC]
23 [Lin_2014_AAC] (参照 56~59、86、87、88) それぞれ関与することが報告されている

24 25 (2) 他の系統の**抗菌性物質抗生物質**との共耐性

26 [II. 5. (2) 及び (3)] に記載したとおり *sul1*、*sul2*、*sul3* 及び *sul4* 遺伝子がプラ
27 スミド、インテグロン、ICE や GI といった MGE 上に他の薬剤耐性遺伝子とともにコー
28 ドされており、MGE の伝播の多剤耐性化への関与が示唆されている。

29 大腸菌については、国内の肺炎患者の喀痰由来大腸菌で、*sul1* 及び *sul2* 遺伝子と同一
30 又は別のプラスミド上にカルバペネム耐性遺伝子 (*bla_{CTX-M-14}*、*bla_{NDM-5}* 及び *bla_{OXA-10}*) を
31 保有する株が報告されている。[Nukui_2019_JGAR] (参照89) 海外の家畜、食肉及びヒト
32 臨床由来株では、クラス 1 インテグロンもしくは *sul1* 及び *sul2* 遺伝子とともに、プラス
33 ミド性キノロン耐性遺伝子 (*qnrB*、*qnrS* 又は *aac(6)-Ib-cr*)、基質拡張型 β -ラクタマーゼ
34 (ESBL) 遺伝子、カルバペネム耐性遺伝子 (*bla_{IMP}*、*bla_{NDM-1}*、*bla_{NDM-5}*、*bla_{NDM-7}*、*bla_{OXA-}*
35 *48* 又は *bla_{VIM}*) 等を保有する多剤耐性株が認められている。[Ahmed_2015_IJFM]
36 [Day_2017_JAC] [Woodford_2009_AAC] [Totsika_2011_PLoS One]
37 [Irrgang_2017_Front Microbiol] [Bonnin_2012_PLoS One] [Queenan_2007_Clin
38 Microbiol Rev] [Kaase_2015_Int J Med Microbiol] [Logan_2017_J Infect Dis]
39 [Stoesser_2016_AAC] [Falgenhauer_2017_Vet Microbiol] [Roschanski_2018_Front
40 Microbiol] (参照90~101)

1 サルモネラはプラスミド、インテグロンや GI 等の MGE の獲得によって多剤耐性株と
2 なる。国内の家畜及びヒト由来 *S. Typhimurium* では、スルホンアミド耐性を付与する
3 インテグロンを保有するとともに、キノロン耐性決定領域 (*gyrA* 及び *parC*) の変異又は
4 プラスミド性のキノロン耐性遺伝子 (*qnrS1*) の保有によりフルオロキノロン高度耐性を
5 示す株が報告されている。[Izumiya_2005_JCM][Ahmed_2009_J Appl Microbiol] (参照
6 102、103) また、台湾では、家畜及びヒト由来 *S. Typhimurium* から、*sul1* 及び *sul3* に
7 加え、キノロン耐性遺伝子 (*opxA*, *opxB*)、アジスロマイシン耐性遺伝子 (*mphA*) 等の
8 合計 16 種類の薬剤耐性遺伝子をコードする多剤耐性プラスミドが検出されている。
9 [Hong_2018_AAC] (参照104)

10 多剤耐性 *Salmonella* Typhimurium フェージ型 DT104 は、アンピシリン、クロラムフ
11 ェニコール、ストレプトマイシン、スルホンアミド及びテトラサイクリンに耐性を示す
12 ことが知られている。これら 5 種の薬剤耐性遺伝子は複雑な構造のクラス 1 インテグロン
13 (In104) 内にコードされており、*Salmonella* Genomic Island 1 (SGI1) の多剤耐性遺伝
14 子領域を形成している。[Boyd_2001_J Bacteriol] [Levings_2005_J Bacteriol] (参照105、
15 106) SGI1 には 30 種類以上の SGI1 変異型が認められ、種々の血清型のサルモネラ
16 [Ebner_2004_JAC] [Levings_2005_J Bacteriol] [Djordjevic_2009_AAC] (参照 106~108)
17 や大腸菌[Cummins_2019_mSphere] (参照109)、*Proteus mirabilis* [Ahmed_2007_JAC]
18 [Siebor_2011_JAC] [Lei_2014_AAC] (参照 110~112)、*Morganella morganii* subsp.
19 *morganii* [Schultz_2017_mSphere] (参照 113)、*Providencia stuarti*
20 [Soliman_2019_AAC] (参照114)、*Chronobacter* spp., *Klebsiella* spp.及び *Vibrio* spp.
21 [Cummins_2020_Microorganisms] (参照115) で検出されている。さらに、スルホンア
22 ミド耐性を含む多剤耐性領域を有する SGI1 類似の GI として SGI2 [Levings_2008_AAC]
23 (参照116)、*Proteus* Genomic Island 1 (PGI1) [Siebor_2014_AAC] (参照117)、PGI2
24 [Lei_2018_AAC] (参照 118) や *Acinetobacter* Genomic Island 1 (AGI1)
25 [Hamidian_2015_JAC] (参照119) が知られている。

26 カンピロバクターについては、海外のヒト臨床由来株において、スルホンアミド耐性
27 を付与するクラス 1 インテグロン及びプラスミド性のマクロライド耐性遺伝子 (*erm(B)*)
28 を保有する多剤耐性株[Chang_2017_Gut Pathog] (参照120) の報告がある。

29 エルシニアについては、ヒト臨床由来 *Y. enterocolitica* 及び *Y. pseudotuberculosis* で、
30 スルホンアミド耐性遺伝子保有プラスミドのクラス 1 インテグロン内外に、クロラムフ
31 ェニコール、ストレプトマイシン、アミノグリコシド、トリメトプリム、テトラサイクリ
32 ン、マクロライド、 β -ラクタム、ストレプトスリシン又はクロラムフェニコールの耐性遺
33 伝子を保有する株の報告がある [Sihvonon_2011_BMC Microbiol][Soto_2003_AAC]
34 [Cabanel_2017_Int J Med Microbiol] (参照121~123)。
35

1 (3) **スルホンアミド及び関連する系統の医療分野における重要度**

2 「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要度のランク
3 付けについて」(平成18年4月13日食品安全委員会決定。以下「ヒト用抗菌性物質の重
4 要度ランク付け」という。)において、「スルホンアミド系に属するもの」が「当該抗菌
5 性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合にも、同系統又は異なった系統に有効な代替
6 薬が十分にある」として「Ⅲ：重要」に、「スルファメトキサゾール/トリメトプリム」が
7 「当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合に、有効な代替薬があるが、その
8 数がⅢにランク付けされる抗菌性物質よりも極めて少ない」として「Ⅱ：高度に重要」に、
9 それぞれランク付けされている。**[食安委_2006_重要度ランク付け]** (参照124)

10 国内でヒトの医療に使用されているスルホンアミド系合成抗菌剤の名称、投与経路、
11 適応菌種及び適応症を表16にまとめた。このうち、スルファジアジン及びスルファジア
12 ジン銀の軟膏が抗菌作用を目的として使用されているが、いずれも適応症に対する推奨薬
13 とはされていない。また、国内及び米国の感染症治療ガイドラインにおいては、スルフォ
14 ンアミド・トリメトプリム配合剤は一部の細菌感染症の推奨薬とされているが、スルフォ
15 ンアミド系合成抗菌剤単剤が推奨薬とされているものない。**[農水報告書][JAID/JSC 感染
16 症治療ガイド2019][サンフォード感染症治療ガイド2017]** (参照2、125、126)

17

18 表16 ヒト医療におけるスルホンアミド系合成抗菌剤の適応菌種及び適応症

名称	投与経路	適応菌種	適応症
スルファジアジン	患部に塗布または貼付	ブドウ球菌属、大腸菌	表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷、手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染
スルファジアジン銀		ブドウ球菌属、レンサ球菌属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、カンジダ属	外傷・熱傷、手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染
サラゾスルファピリジン	経口投与	効能・効果：潰瘍性大腸炎、限局性腸炎、非特異性大腸炎	
	肛門内挿入	効能・効果：潰瘍性大腸炎	
	経口投与	効能・効果：関節リウマチ	

19

20

1 7. ハザードの特定に係る検討

2 スルホンアミド系合成抗菌剤の単剤は、1960〇〇年(確認中)に動物用医薬品として
3 承認され、1976年に飼料添加物に指定されて以来、畜産現場において使用されてきた。ま
4 た、ヒト用の医薬品としても使用されているが、ヒトの医療分野において、スルホンア
5 ミド系合成抗菌剤が推奨薬とされている、畜産食品を介してヒトに伝播する可能性のある
6 感染症は特定されなかった。

7 国内の家畜由来大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターではスルホンアミド系合成
8 抗菌剤に対する耐性が認められており、耐性を獲得した上記細菌が食品を介してヒトに伝
9 播する可能性はある。しかし、これらの食品を介した感染症には、他系統の有効な代替薬
10 が充分あり、スルホンアミド系合成抗菌剤は推奨薬とされていない。

11 従って、牛、馬、豚及び鶏にスルホンアミド系合成抗菌剤単剤(早山専門委員指摘)を使
12 用した結果として出現し、食品を介してヒトの健康上の危害因子となる可能性のある薬剤
13 耐性菌はないと判断した。

14

15 III. 食品健康影響評価

16 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家畜に使用するスルフォ
17 ンアミド系合成抗菌剤に係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、以下のとおりと考
18 えた。

19 (1) スルホンアミド系合成抗菌剤単剤が家畜(牛、馬、豚及び鶏)に使用された結果
20 として出現し、食品を介してヒトの健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌は
21 ないと判断した。

22 (2) したがって、家畜にスルホンアミド系合成抗菌剤単剤を使用することにより選択
23 された薬剤耐性菌が、食品を介してヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度
24 と考えた。

25 (3) なお、薬剤耐性菌に関する詳細な情報について、現時点では十分とはいえないこと
26 から、リスク管理機関である農林水産省において、適正使用や使用量等のモニタリング
27 等を継続して実施するとともに、引き続き情報の収集に努めるべきと考える。

28

29

1 <別紙 検査値等略称>

略称	名称
AGI	<i>Acinetobacter</i> Genomic Island
ASTAG	Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR
CLSI	臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute)
DHPS	ジヒドロプテロイン酸合成酵素 (Dihydropteroate synthase)
EMA	欧州医薬品庁 (European Medicines Agency)
EU	欧州連合 (European Union)
FAMIC	独立行政法人農林水産消費安全技術センター (Food and Agricultural Materials Inspection Center)
FDA	米国食品医薬品庁 (Food and Drug Administration)
FAO	国際連合食糧農業機関 (Food and Agriculture Organization of the United Nations)
GI	Genomic Island
ICE	Integrative conjugative element
JVARM	動物由来薬剤耐性菌モニタリング (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
MGE	可動性遺伝因子 (Mobile Genetic Element)
MIC	最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration)
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
PABA	パラアミノ安息香酸 (<i>para</i> -aminobenzenesulfonamide)
PGI	<i>Proteus</i> Genomic Island
SGI	<i>Salmonella</i> Genomic Island
WHO	世界保健機関 (World Health Organization)

2

<参照>

- 1 食品安全委員会. 家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐性菌の食品健康影響に関する評価指針. 2004.
- 2 農林水産省. スルホンアミド系合成抗菌剤の追加情報整備報告書. 2017. (非公表)
- 3 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. 第 52 章 スルホンアミド類、トリメトプリム-スルファメトキサゾール、キノロン類および尿路感染症治療薬. スルホンアミド類. In, グッドマン・ギルマン薬理書 [下]. 第 12 版, 廣川書店, 2013, p. 1880-8.
- 4 KEGG DRUG Database. <http://www.genome.jp/kegg/drug/> (accessed 2020-11-2).
- 5 National Center for Biotechnology Information: PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/#query=> (accessed 2020-11-2).
- 6 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品等データベース. <https://www.vm.nval.go.jp/> (accessed 2020-11-2).
- 7 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. 医療用医薬品情報検索. <https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/> (accessed 2020-11-2).
- 8 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品の使用上の注意の記載例について. 2009.
- 9 農林水産省. 消費・安全局. 畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方について. 2013.
http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf (accessed 2020-11-2).
- 10 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品販売高年報 (別冊) 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量 (2005～2017 年度) . <http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/index.html> (accessed 2019-3-5).
- 11 WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically important antimicrobials for human medicine 6 th revision 2018. 2019. <http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-sixth/en/>.
- 12 FDA/CVM. U.S. Guidance for Industry #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003.
- 13 Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG). Importance ratings and summary of antibacterial uses in humans in Australia- Version 1.1. 2015.
- 14 傍士和彦. 獣医畜産家のためのサルファ剤の基礎知識. (社)日本動物薬事協会. 1971. 25-41.
- 15 大島康夫, 笠原明, 小野寺威, 舞木紀子. 鶏における Sulfadimethoxine の基礎的研究 I. 成鶏における経口投与自の血漿中濃度. 日獣学誌. 1964; 26: 115-120.
- 16 農林水産省. 経営局. 家畜共済における抗菌性物質の使用指針. 2014. http://www.maff.go.jp/j/keiei/hoken/saigai_hosyo/s_kokuzi_tuti/pdf/h_261118_siyo_sisin.pdf.
- 17 石田典子. ニジマスにおける 5 種サルファ剤の胆汁および尿中代謝物の検討. 日本水産学会誌. 1989; 55: 2163-66.
- 18 Andre Bryskier. Antimicrobial agents. American society for microbiology press. 2005; 941-4.
- 19 動物用抗菌剤研究会編. 動物用抗菌剤マニュアル第 2 版. 2013; 11-12
- 20 伊藤勝昭, 伊藤茂男, 尾崎博, 唐木英明, 小森成一, 下田実編. 新獣医薬理学第 2 版. 2004; 176-9.
- 21 一般財団法人 東京顕微鏡院. 食品安全委員会 平成 19 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報告書. 2007.

- 22 Gao X, Fan C, Zhang Z, Li S, Xu C, Zhao Y et al.: Enterococcal isolates from bovine subclinical and clinical mastitis: Antimicrobial resistance and integron-gene cassette distribution. *Microb Pathog* 2019; 129: 82-87.
- 23 中元弘次. スルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤. 家畜抗菌会報. 1986; 7: 56-70.
- 24 Liu M C, Wu C M, Liu Y C, Zhao J C, Yang Y L, and Shen J Z: Identification, susceptibility, and detection of integron-gene cassettes of *Arcanobacterium pyogenes* in bovine endometritis. *J Dairy Sci* 2009; 92: 3659-66.
- 25 末吉益雄, 上村涼子, 永友寛司. 牛と豚由来病原性大腸菌の薬剤感受性と毒素産生性について. 動物抗菌会報. 2009; 31: 2-13.
- 26 Uemura R, Sueyoshi M, Nagayoshi M, Nagatomo H. Antimicrobial susceptibilities of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* isolates from pigs with edema disease in Japan. *Microbiol Immunol.* 2003;47(1): 57-61.
- 27 木下尚洋, 平井順, 片江宏巳. 子豚の大腸菌性下痢のピロミド酸による治療ならびに大腸菌の薬剤感受性試験. 日獣会誌. 1983; 36: 256-62.
- 28 桑野 昭. サルファ剤による *Bordetella bronchiseptica* の莢膜合成阻止作用. 動物抗菌会報. 2009; 31: 14-24.
- 29 畦地速見, 小山敬之, 寺門誠致. 豚由来 *Bordetella bronchiseptica* の化学療法剤に対する感受性. 日獣会誌. 1973; 26: 75-79.
- 30 Yamamoto J, Sakano T, Shimizu M. Drug Resistance and R plasmid in *Pasteurella multocida* isolates from swine. *Microbiol Immunol.* 1990; 34: 715-21.
- 31 内田幸治, 原田良昭. 鶏由来ヘモフィルス・パラガリナルムの薬剤感受性. 家畜の耐性菌研究会報. 1988; 2: 20-27.
- 32 Inoue A, Yamamoto K, Hirano N, Murakami T. Drug susceptibility of *Haemophilus pleuropneumoniae* strains isolated from pigs. *Jpn J Vet Sci.* 1984; 46: 175-80.
- 33 堂本憲司, 浜田義雄, 久米常夫. 牛の乳房炎乳汁由来 *Staphylococcus aureus* の薬剤耐性. 家畜衛試研究報告. 1976; 73: 14-19.
- 34 Morioka A, Asai T, Ishihara K, Kojima A, Tamura Y, and Takahashi T: *In vitro* Activity of 24 Antimicrobial Agents against *Staphylococcus* and *Streptococcus* Isolated from Diseased Animals in Japan. *J Vet Med Sci* 2005; 67: 207-10.
- 35 酒見蓉子, 御園雅昭, 篠田浩二郎, 村松康和, 上野弘志, 田村豊: 北海道石狩地域における牛乳房炎由来 *Escherichia coli* および *Klebsiella* 属菌の薬剤感受性. 日獣会誌 2010; 63: 215-18
- 36 樋口良平, 河合透, 種子野章, 寺門誠致: 1988 年度に豚から分離された *Bordetella bronchiseptica* の薬剤感受性. 日獣会誌 1991; 44: 112-14.
- 37 Ishii H, Nakasone Y, Shigehara S, Honma K, Araki Y, Iyobe S et al.: Drug-Susceptibility and Isolation of a Plasmid in *Haemophilus (Actinobacillus) pleuropneumoniae*. *Jpn J Vet Sci* 1990; 52: 1-9.
- 38 加藤和好: 豚のヘモフィルス感染症と豚由来ヘモフィルスの薬剤感受性. 家畜の耐性菌研究会報 1988; 2: 20-27.
- 39 Suzuki S, Ohmae K, Ohishi K, Muramatsu M, and Takahashi T: Antimicrobial Susceptibility of *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae* Isolated from Pigs with Pleuropneumonia. *Jpn J Vet Sci* 1989; 51: 450-52.
- 40 福安嗣昭, 齊藤慶子, 芦田浮美: 豚胸膜肺炎由来 *Actinobacillus pleuropneumoniae* の血清型と薬剤感受性. 日獣会誌 1996; 49: 528-32.
- 41 天野弘, 梶尾規一, 柴田昌利, 土屋守, 大村康治, 坂野文俊 et al.: 健康豚鼻腔から分離

- された *Actinobacillus pleuropneumoniae* の血清型と薬剤感受性. 日獣会誌 1989; 42: 179-83.
- 42 加藤和好: 鶏由来ヘモフィルス・パラガルナルムの薬剤感受性. 家畜の耐性菌研究会報 1988; 2: 27-28.
- 43 高橋勇, 吉田孝治, 本間義春, 斎藤江利子: *Haemophilus paragallinarum* の Ofloxacin と既存の 15 薬剤に対する感受性の比較. 日獣会誌 1990; 43: 187-90.
- 44 吉村昌吾, 友安夫, 小田切美晴: 病鶏由来ブドウ球菌および大腸菌の 4 種のサルファ剤に対する *in vitro* での感受性について. 日獣会誌 1967; 20: 22-25.
- 45 農林水産省. 動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (2000~2017 年) . http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html (accessed 2020-11-4).
- 46 Statens Serum Institute, National Veterinary Institute, National Food Institute. DANMAP 2014-2018. Web Annex. 2014-2018.
- 47 Perreten V and Boerlin P: A new sulfonamide resistance gene (*sul3*) in *Escherichia coli* is widespread in the pig population of Switzerland. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1169-72.
- 48 Skold O: Resistance to trimethoprim and sulfonamides. Vet Res 2001; 32: 261-73.
- 49 Yun M K, Wu Y, Li Z, Zhao Y, Waddell M B, Ferreira A M et al.: Catalysis and sulfa drug resistance in dihydropteroate synthase. Science 2012; 335: 1110-4.
- 50 Razavi M, Marathe N P, Gillings M R, Flach C F, Kristiansson E, and Joakim Larsson D G: Discovery of the fourth mobile sulfonamide resistance gene. Microbiome 2017; 5: 160
- 51 Kim D-W, Thawng C N, Lee K, Wellington E M H, and Cha C-J: A novel sulfonamide resistance mechanism by two-component flavin-dependent monooxygenase system in sulfonamide-degrading actinobacteria. Environment International 2019; 127: 206-15.
- 52 Huovinen P: Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. Clin Infect Dis 2001; 32: 1608-14.
- 53 Padayachee T and Klugman K P: Novel expansions of the gene encoding dihydropteroate synthase in trimethoprim-sulfamethoxazole-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 2225-3.
- 54 Kohler T, Kok M, Michea-Hamzehpour M, Plesiat P, Gotoh N, Nishino T et al.: Multidrug efflux in intrinsic resistance to trimethoprim and sulfamethoxazole in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2288-90.
- 55 Huovinen P, Sundstrom L, Swedberg G, and Skold O: Trimethoprim and sulfonamide resistance. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 279-89
- 56 Huang Y W, Hu R M, and Yang T C: Role of the *pcm-tolCsm* operon in the multidrug resistance of *Stenotrophomonas maltophilia*. J Antimicrob Chemother 2013; 68: 1987-93.
- 57 Lin Y T, Huang Y W, Chen S J, Chang C W, and Yang T C: The *SmeYZ* efflux pump of *Stenotrophomonas maltophilia* contributes to drug resistance, virulence-related characteristics, and virulence in mice. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 4067-73.
- 58 Sanchez M B and Martinez J L: The efflux pump *SmeDEF* contributes to trimethoprim-sulfamethoxazole resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 4347-8
- 59 Sanchez M B and Martinez J L: Overexpression of the Efflux Pumps *SmeVWX* and

- SmeDEF Is a Major Cause of Resistance to Co-trimoxazole in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62
- 60 Bentley J, Hyatt L S, Ainley K, Parish J H, Herbert R B, and White G R: Cloning and sequence analysis of an *Escherichia coli* gene conferring bicyclomycin resistance. *Gene* 1993; 127: 117-20.
 - 61 Nishino K and Yamaguchi A: Analysis of a complete library of putative drug transporter genes in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 2001; 183: 5803-12.
 - 62 Radstrom P, Swedberg G, and Skold O: Genetic analyses of sulfonamide resistance and its dissemination in gram-negative bacteria illustrate new aspects of R plasmid evolution. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1840-8.
 - 63 Swedberg G and Skold O: Characterization of different plasmid-borne dihydropteroate synthases mediating bacterial resistance to sulfonamides. *J Bacteriol* 1980; 142: 1-7
 - 64 Sundstrom L, Radstrom P, Swedberg G, and Skold O: Site-specific recombination promotes linkage between trimethoprim- and sulfonamide resistance genes. Sequence characterization of *dhfrV* and *sulI* and a recombination active locus of Tn21. *Mol Gen Genet* 1988; 213: 191-201.
 - 65 Enne V I, Livermore D M, Stephens P, and Hall L M: Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. *Lancet* 2001; 357: 1325-8
 - 66 van Treeck U, Schmidt F, and Wiedemann B: Molecular nature of a streptomycin and sulfonamide resistance plasmid (pBP1) prevalent in clinical *Escherichia coli* strains and integration of an ampicillin resistance transposon (TnA). *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 19: 371-80
 - 67 Radstrom P and Swedberg G: RSF1010 and a conjugative plasmid contain *sulIII*, one of two known genes for plasmid-borne sulfonamide resistance dihydropteroate synthase. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32: 1684-92.
 - 68 Grape M, Sundstrom L, and Kronvall G: Sulphonamide resistance gene *sul3* found in *Escherichia coli* isolates from human sources. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 1022-4.
 - 69 Guerra B, Junker E, Schroeter A, Malorny B, Lehmann S, and Helmuth R: Phenotypic and genotypic characterization of antimicrobial resistance in German *Escherichia coli* isolates from cattle, swine and poultry. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 489-92.
 - 70 Guerra B, Junker E, and Helmuth R: Incidence of the recently described sulfonamide resistance gene *sul3* among German *Salmonella enterica* strains isolated from livestock and food. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 2712-5.
 - 71 Marathe N P, Berglund F, Razavi M, Pal C, Droge J, Samant S et al.: Sewage effluent from an Indian hospital harbors novel carbapenemases and integron-borne antibiotic resistance genes. *Microbiome* 2019; 7: 97.
 - 72 Xu F, Min F, Wang J, Luo Y, Huang S, Chen M et al.: Development and evaluation of a Luminex xTAG assay for sulfonamide resistance genes in *Escherichia coli* and *Salmonella* isolates. *Mol Cell Probes* 2020; 49: 101476.
 - 73 Sharif N, Nobel N U, Sakib N, Liza S M, Khan S T, Billah B et al.: Molecular and Epidemiologic Analysis of Diarrheal Pathogens in Children With Acute Gastroenteritis in Bangladesh During 2014-2019. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 580-85.
 - 74 Stokes H W and Gillings M R: Gene flow, mobile genetic elements and the

- recruitment of antibiotic resistance genes into Gram-negative pathogens. *FEMS Microbiol Rev* 2011; 35: 790-819.
- 75 Stokes H W and Hall R M: A novel family of potentially mobile DNA elements encoding site-specific gene-integration functions: integrons. *Mol Microbiol* 1989; 3: 1669-83.
 - 76 Domingues S, da Silva G J, and Nielsen K M: Integrons: Vehicles and pathways for horizontal dissemination in bacteria. *Mob Genet Elements* 2012; 2: 211-23.
 - 77 Partridge S R, Tsafnat G, Coiera E, and Iredell J R: Gene cassettes and cassette arrays in mobile resistance integrons. *FEMS Microbiol Rev* 2009; 33: 757-84.
 - 78 Carraro N and Burrus V: The dualistic nature of integrative and conjugative elements. *Mob Genet Elements* 2015; 5: 98-102.
 - 79 Burrus V and Waldor M K: Shaping bacterial genomes with integrative and conjugative elements. *Res Microbiol* 2004; 155: 376-86.
 - 80 Spagnoletti M, Ceccarelli D, Rieux A, Fondi M, Taviani E, Fani R et al.: Acquisition and evolution of SXT-R391 integrative conjugative elements in the seventh-pandemic *Vibrio cholerae* lineage. *MBio* 2014; 5.
 - 81 Bioteau A, Durand R, and Burrus V: Redefinition and Unification of the SXT/R391 Family of Integrative and Conjugative Elements. *Appl Environ Microbiol* 2018; 84.
 - 82 Li Y, Li Y, Fernandez Crespo R, Leanse L G, Langford P R, and Bossé J T: Characterization of the *Actinobacillus pleuropneumoniae* SXT-related integrative and conjugative element ICE*Apl2* and analysis of the encoded FloR protein: hydrophobic residues in transmembrane domains contribute dynamically to florfenicol and chloramphenicol efflux. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73: 57-65.
 - 83 Xu J, Jia H, Cui G, Tong H, Wei J, Shao D et al.: ICE*Ap/Chn1*, a novel SXT/R391 integrative conjugative element (ICE), carrying multiple antibiotic resistance genes in *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Vet Microbiol* 2018; 220: 18-23.
 - 84 Michael G B, Kadlec K, Sweeney M T, Brzuszkiewicz E, Liesegang H, Daniel R et al.: ICE*Pmu1*, an integrative conjugative element (ICE) of *Pasteurella multocida*: analysis of the regions that comprise 12 antimicrobial resistance genes. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 84-90.
 - 85 Eidam C, Poehlein A, Leimbach A, Michael G B, Kadlec K, Liesegang H et al.: Analysis and comparative genomics of ICE*Mh1*, a novel integrative and conjugative element (ICE) of *Mannheimia haemolytica*. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 93-7.
 - 86 Alonso A and Martinez J L: Cloning and characterization of SmeDEF, a novel multidrug efflux pump from *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3079-86.
 - 87 Zhang L, Li X Z, and Poole K: SmeDEF multidrug efflux pump contributes to intrinsic multidrug resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 3497-503.
 - 88 Lin C W, Huang Y W, Hu R M, and Yang T C: SmeOP-TolCSm efflux pump contributes to the multidrug resistance of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 2405-8.
 - 89 Nukui Y, Ayibieke A, Taniguchi M, Aiso Y, Shibuya Y, Sonobe K et al.: Whole-genome analysis of EC129, an NDM-5-, CTX-M-14-, OXA-10- and MCR-1-co-producing *Escherichia coli* ST167 strain isolated from Japan. *J Glob Antimicrob Resist* 2019; 18: 148-50.
 - 90 Ahmed A M and Shimamoto T: Molecular analysis of multidrug resistance in Shiga

- toxin-producing *Escherichia coli* O157:H7 isolated from meat and dairy products. Int J Food Microbiol 2015; 193: 68-73.
- 91 Day M, Doumith M, Jenkins C, Dallman T J, Hopkins K L, Elson R et al.: Antimicrobial resistance in Shiga toxin-producing *Escherichia coli* serogroups O157 and O26 isolated from human cases of diarrhoeal disease in England, 2015. J Antimicrob Chemother 2017; 72: 145-52.
 - 92 Woodford N, Carattoli A, Karisik E, Underwood A, Ellington M J, and Livermore D M: Complete nucleotide sequences of plasmids pEK204, pEK499, and pEK516, encoding CTX-M enzymes in three major *Escherichia coli* lineages from the United Kingdom, all belonging to the international O25:H4-ST131 clone. Antimicrobial agents and chemotherapy 2009; 53: 4472-82.
 - 93 Totsika M, Beatson S A, Sarkar S, Phan M D, Petty N K, Bachmann N et al.: Insights into a multidrug resistant *Escherichia coli* pathogen of the globally disseminated ST131 lineage: genome analysis and virulence mechanisms. PLoS One 2011; 6: e26578.
 - 94 Irrgang A, Falgenhauer L, Fischer J, Ghosh H, Guiral E, Guerra B et al.: CTX-M-15-Producing *E. coli* Isolates from Food Products in Germany Are Mainly Associated with an IncF-Type Plasmid and Belong to Two Predominant Clonal *E. coli* Lineages. Front Microbiol 2017; 8: 2318.
 - 95 Bonnin R A, Poirel L, Carattoli A, and Nordmann P: Characterization of an IncFII plasmid encoding NDM-1 from *Escherichia coli* ST131. PLoS One 2012; 7: e34752.
 - 96 Queenan A M and Bush K: Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. Clin Microbiol Rev 2007; 20: 440-58.
 - 97 Kaase M, Pfennigwerth N, Lange F, Anders A, and Gatermann S G: Molecular epidemiology of VIM-1 producing *Escherichia coli* from Germany referred to the National Reference Laboratory. Int J Med Microbiol 2015; 305: 784-9.
 - 98 Logan L K and Weinstein R A: The Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: The Impact and Evolution of a Global Menace. J Infect Dis 2017; 215: S28-s36.
 - 99 Stoesser N, Sheppard A E, Peirano G, Sebra R P, Lynch T, Anson L W et al.: First Report of *bla*_{IMP-14} on a Plasmid Harboring Multiple Drug Resistance Genes in *Escherichia coli* Sequence Type 131. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60: 5068-71.
 - 100 Falgenhauer L, Ghosh H, Guerra B, Yao Y, Fritzenwanker M, Fischer J et al.: Comparative genome analysis of IncHI2 VIM-1 carbapenemase-encoding plasmids of *Escherichia coli* and *Salmonella enterica* isolated from a livestock farm in Germany. Vet Microbiol 2017; 200: 114-17.
 - 101 Roschanski N, Fischer J, Falgenhauer L, Pietsch M, Guenther S, Kreienbrock L et al.: Retrospective Analysis of Bacterial Cultures Sampled in German Chicken-Fattening Farms During the Years 2011-2012 Revealed Additional VIM-1 Carbapenemase-Producing *Escherichia coli* and a Serologically Rough *Salmonella enterica* Serovar Infantis. Front Microbiol 2018; 9: 538.
 - 102 Izumiya H, Mori K, Kurazono T, Yamaguchi M, Higashide M, Konishi N et al.: Characterization of isolates of *Salmonella enterica* serovar typhimurium displaying high-level fluoroquinolone resistance in Japan. J Clin Microbiol 2005; 43: 5074-9.
 - 103 Ahmed A M, Ishida Y, and Shimamoto T: Molecular characterization of antimicrobial resistance in *Salmonella* isolated from animals in Japan. J Appl

- Microbiol 2009; 106: 402-9.
- 104 Hong Y P, Wang Y W, Huang I H, Liao Y C, Kuo H C, Liu Y Y et al.: Genetic Relationships among Multidrug-Resistant *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Strains from Humans and Animals. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62.
 - 105 Boyd D, Peters G A, Cloeckert A, Boumedine K S, Chaslus-Dancla E, Imberechts H et al.: Complete nucleotide sequence of a 43-kilobase genomic island associated with the multidrug resistance region of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 and its identification in phage type DT120 and serovar Agona. *J Bacteriol* 2001; 183: 5725-32.
 - 106 Levings R S, Lightfoot D, Partridge S R, Hall R M, and Djordjevic S P: The genomic island SGI1, containing the multiple antibiotic resistance region of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 or variants of it, is widely distributed in other *S. enterica* serovars. *J Bacteriol* 2005; 187: 4401-9.
 - 107 Ebner P, Garner K, and Mathew A: Class 1 integrons in various *Salmonella enterica* serovars isolated from animals and identification of genomic island SGI1 in *Salmonella enterica* var. Meleagridis. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 1004-9.
 - 108 Djordjevic S P, Cain A K, Evershed N J, Falconer L, Levings R S, Lightfoot D et al.: Emergence and evolution of multiply antibiotic-resistant *Salmonella enterica* serovar Paratyphi B D-tartrate-utilizing strains containing SGI1. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 2319-26.
 - 109 Cummins M L, Roy Chowdhury P, Marena M S, Browning G F, and Djordjevic S P: *Salmonella* Genomic Island 1B Variant Found in a Sequence Type 117 Avian Pathogenic *Escherichia coli* Isolate. *mSphere* 2019; 4: e00169-19.
 - 110 Ahmed A M, Hussein A I, and Shimamoto T: *Proteus mirabilis* clinical isolate harbouring a new variant of *Salmonella* genomic island 1 containing the multiple antibiotic resistance region. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 184-90.
 - 111 Siebor E and Neuwirth C: The new variant of *Salmonella* genomic island 1 (SGI1-V) from a *Proteus mirabilis* French clinical isolate harbours *bla*_{VEB-6} and *qnrA1* in the multiple antibiotic resistance region. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2513-20.
 - 112 Lei C W, Zhang A Y, Liu B H, Wang H N, Guan Z B, Xu C W et al.: Molecular characteristics of *Salmonella* genomic island 1 in *Proteus mirabilis* isolates from poultry farms in China. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 7570-2.
 - 113 Schultz E, Barraud O, Madec J Y, Haenni M, Cloeckert A, Ploy M C et al.: Multidrug Resistance *Salmonella* Genomic Island 1 in a *Morganella morganii* subsp. *morganii* Human Clinical Isolate from France. *mSphere* 2017; 2.
 - 114 Soliman A M, Shimamoto T, Nariya H, and Shimamoto T: Emergence of *Salmonella* Genomic Island 1 Variant SGI1-W in a Clinical Isolate of *Providencia stuartii* from Egypt. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63.
 - 115 Cummins M L, Hamidian M, and Djordjevic S P: *Salmonella* Genomic Island 1 is Broadly Disseminated within Gammaproteobacteriaceae. *Microorganisms* 2020; 8.
 - 116 Levings R S, Djordjevic S P, and Hall R M: SGI2, a relative of *Salmonella* genomic island SGI1 with an independent origin. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2008; 52: 2529-37.
 - 117 Siebor E and Neuwirth C: *Proteus* genomic island 1 (PGI1), a new resistance

- genomic island from two *Proteus mirabilis* French clinical isolates. J Antimicrob Chemother 2014; 69: 3216-20.
- 118 Lei C W, Chen Y P, Kong L H, Zeng J X, Wang Y X, Zhang A Y et al.: PGI2 Is a Novel SGI1-Relative Multidrug-Resistant Genomic Island Characterized in *Proteus mirabilis*. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62.
- 119 Hamidian M, Holt K E, and Hall R M: Genomic resistance island AGI1 carrying a complex class 1 integron in a multiply antibiotic-resistant ST25 *Acinetobacter baumannii* isolate. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 2519-23.
- 120 Chang Y C, Tien N, Yang J S, Lu C C, Tsai F J, Huang T J et al.: Class 1 integrons and plasmid-mediated multiple resistance genes of the *Campylobacter* species from pediatric patient of a university hospital in Taiwan. Gut Pathog 2017; 9: 50.
- 121 Sihvonen L M, Toivonen S, Haukka K, Kuusi M, Skurnik M, and Siitonen A: Multilocus variable-number tandem-repeat analysis, pulsed-field gel electrophoresis, and antimicrobial susceptibility patterns in discrimination of sporadic and outbreak-related strains of *Yersinia enterocolitica*. BMC Microbiol 2011; 11: 42.
- 122 Soto S M, Lobato M J, and Mendoza M C: Class 1 integron-borne gene cassettes in multidrug-resistant *Yersinia enterocolitica* strains of different phenotypic and genetic types. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 421-6.
- 123 Cabanel N, Galimand M, Bouchier C, Chesnokova M, Klimov V, and Carniel E: Molecular bases for multidrug resistance in *Yersinia pseudotuberculosis*. Int J Med Microbiol 2017; 307: 371-81.
- 124 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要度のランク付けについて (第2版) . 2006 (2014年3月改訂) .
- 125 日本感染症学会/日本化学療法学会編. JAID/ISC 感染症治療ガイド 2019. ライフサイエンス出版, 東京, 2019.
- 126 菊池 賢, 橋本正良監修. 日本語版サンフォード感染症治療ガイド 2017. 第47版. ライフサイエンス出版, 東京. 2017.