

—動物用抗菌性物質を取り巻く現状 (XXI)—

動物用抗菌剤の各論 (その10)
キノロン系抗菌剤木島まゆみ[†] (農林水産省動物医薬品検査所検査第二部
安全性検査第一領域総括上席研究官)

1 キノロン系抗菌剤とは

キノロン系抗菌性物質製剤 (以下, キノロン系「抗菌剤」という。)として最も古いのは, 1962年に開発されたナリジクス酸で, マラリアの特効薬であるクロロキンの副生成物をもとに開発された [1]. ナリジクス酸は, おもにグラム陰性菌に対して抗菌活性を有したが, 代謝されやすく, 血中濃度や組織移行性が低いとされている [2]. また, その後のキノロン系抗菌剤の開発において, ナフチリジンまたはキノリン環の6位にフッ素原子を付加したものは, グラム陽性菌にも抗菌活性を示し, 強い抗菌力と良好な組織移行性を示したことから, それまでのキノロン (オールドキノロン) と区別して, フルオロキノロンまたはニューキノロンと呼ばれている. フルオロキノロンとして最初に開発されたのは1984年のノルフロキサシンで, その後, 7位, 8位を中心に側鎖の置換開発が行われ, 黄色ブドウ球菌に対する活性増強や薬物動態の改善, 呼吸器感染症への対応等が図られている [1-3].

キノロン系抗菌剤は, 細菌DNAの複製に関与するDNAジャイレース (トポイソメラーゼII) 及びトポイソメラーゼIVの機能を阻害することにより, 濃度依存的に, 殺菌的な抗菌活性を示す. フルオロキノロンは, グラム陰性菌及び陽性菌, マイコプラズマ, クラミジア等, 幅広い抗菌スペクトルを示すとともに, 代謝に安定で良好な組織移行性を示す [1-3]. 副作用は比較的少ないとされているが, 消化器障害や中枢神経作用, テオフィリン等の他の薬剤との相互作用, 関節障害, 光過敏症 (特に8位にフッ素が付加されているもの) 等が報告されている [2-4]. また, マグネシウム, アルミニウム, 鉄剤等とキレートを形成するため, これらが含まれている薬剤と併用すると吸収が低下するとされている.

2 人医療におけるキノロン系抗菌剤

フルオロキノロン系抗菌剤として, 初期に開発されたノルフロキサシン, オフロキサシンの他, 緑膿菌に活性の高いシプロフロキサシン, 黄色ブドウ球菌に対する活性増強と薬物動態の改善を図ったロメフロキサシン, トスフロキサシン, 肺炎球菌等への活性増強により呼吸器感染症治療にむけたレボフロキサシン, ガチフロキサシン等, 多くの種類が人用医薬品として上市されており, 尿路, 腸管, 呼吸器, 皮膚感染症等, 幅広い領域で使用されている [1]. このため, 食品安全委員会の「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」 (http://www.fsc.go.jp/senmon/sonota/index.data/taiseikin_rank_20140331.pdf) 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.

3 動物用キノロン系抗菌剤

動物用医薬品として承認されている主要なキノロン系抗菌剤を表1に示した. このうち原末換算としての使用量 (販売量) が多いのは, エンロフロキサシン, オキシリン酸, ノルフロキサシン及びオルピフロキサシンで, 2016年度の原末換算量は, 各々, 年間2.8t, 1.7t, 1.3t及び0.9t程度とされている. なお, キノロン系抗菌剤は, 全体で7.8t程度であり, 販売量としては, 動物用抗菌剤全体の約1%と低く抑えられている [5]. このうち, オールドキノロンに区分されるオキシリン酸は, 多くが水産用として販売されている. また, フルオロキノロン系抗菌剤は, 全体として鶏への販売量が多く, 次に牛と豚, 犬・猫となっている. なお, キノロン系抗菌剤は, 「飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進」等のために用いられる「飼料添加物」としては認められて

[†] 連絡責任者: 木島まゆみ (農林水産省動物医薬品検査所検査第二部安全性検査第一領域)

〒185-8511 国分寺市戸倉1-15-1

☎042-321-1841 FAX 042-321-1769

E-mail: mayumi_kijima420@maff.go.jp

表1 国内で承認のある主要なキノロン系抗菌性物質製剤（配合剤を含む。）

主成分	投与経路等	対象動物							適応症	使用禁止期間	
		牛	馬	豚	鶏	犬	猫	魚			
キノロン系 オキシリン酸	経口(飼料添加)	○	—	○	○(産卵鶏を除く)	—	—	—	牛(生後50日を超えるものを除く):細菌性下痢症 豚:バクテリウム性肺炎,細菌性下痢症 鶏(産卵鶏を除く):パラチフス症,大腸菌症	牛(生後50日を超えるものを除く):5日間 豚:5日間 鶏(産卵鶏を除く):5日間	
	経口(水産用:飼料添加)	—	—	—	—	—	—	○	すずき目魚類:類結節症 にしん目魚類(あゆを除く):せつそう病,ビブリオ病 うなぎ目魚類:ひれ赤病,赤点病,パラコ病 こい目魚類:エロモナス病 あゆ:ビブリオ病 にしきこい,金魚:(エロモナス属による)穴あき病	すずき目魚類:16日間 にしん目魚類(あゆを除く):21日間 うなぎ目魚類(飼育水の交換率は1日平均50%以上):25日間 こい目魚類:28日間 あゆ:14日間	
	経口(飲水投与)	—	—	—	○(産卵鶏を除く)	—	—	—	鶏(産卵鶏を除く):大腸菌症	鶏(産卵鶏を除く):5日間	
	経口(強制経口投与)	—	—	○	—	—	—	—	子豚:大腸菌性下痢症	豚(生後1月を超えるものを除く):5日間	
	薬浴	—	—	—	—	—	—	○	うなぎ(餌付け期):パラコ病 あゆ(餌付け期):ビブリオ病 観賞魚:(エロモナス属による)穴あき病	うなぎ(飼育水の交換率は1日平均50%以上):25日間 あゆ:14日間	
フルオロキノロン系 エンロフロキサシン	経口(飲水投与)	—	—	—	○(産卵鶏を除く)	—	—	—	鶏(産卵鶏を除く):呼吸器性マイコプラズマ病,大腸菌症	鶏(産卵鶏を除く):4日間	
	経口(強制経口投与)	○	—	—	—	—	—	—	牛(生後3月を超えるものを除く):肺炎,大腸菌性下痢症	牛(生後3月を超えるものを除く):12日間	
	経口(錠剤)	—	—	—	—	○	○	—	犬・猫:尿路感染症		
	注射	○	—	○	—	○	○	—	牛:(皮下注射)肺炎,大腸菌性下痢症,(静脈内注射)甚急性及び急性乳房炎 豚:胸膜肺炎,大腸菌性下痢症 犬・猫:尿路感染症	牛:14日間(皮下注射),8日間(静脈内注射),牛乳:60時間 豚:14日間	
	注射*(アルギニンを含有するもの)	○	—	○	—	—	—	—	牛(搾乳牛を除く):肺炎 豚:胸膜肺炎	牛(搾乳牛を除く):14日間 豚:12日間	
	オフロキサシン	経口(飲水投与)	—	—	—	○(産卵鶏を除く)	—	—	—	鶏(産卵鶏を除く):呼吸器性マイコプラズマ病,大腸菌症	鶏(産卵鶏を除く):7日間
		経口(錠剤)	—	—	—	—	○	○	—	犬:細菌性尿路感染症,細菌性皮膚感染症 猫:細菌性尿路感染症	
		経皮(液剤)	—	—	—	—	○	—	—	犬:細菌性及び真菌性外耳炎	
	オルビフロキサシン	経口(飲水投与)	—	—	○	—	—	—	—	豚:マイコプラズマ性肺炎,大腸菌性下痢症	豚:7日間
		経口(錠剤)	—	—	—	—	○	○	—	犬:細菌性尿路感染症,細菌性皮膚感染症,細菌性下痢症,細菌性外耳炎 猫:細菌性尿路感染症,細菌性皮膚感染症,細菌性下痢症	
注射		○	—	○	—	○	○	—	牛:細菌性肺炎,大腸菌性下痢症 豚:胸膜肺炎,マイコプラズマ性肺炎,大腸菌性下痢症 犬・猫:細菌性尿路感染症,細菌性皮膚感染症	牛:21日間,牛乳:72時間 豚:14日間	
経皮(軟膏)		—	—	—	—	○	○	—	犬・猫:細菌性及び真菌性外耳炎,細菌性及び真菌性皮膚感染症		
ノルフロキサシン	経口(飼料添加)	—	—	○	—	—	—	—	豚:細菌性下痢,胸膜肺炎	豚:7日間	
	経口(飲水投与)	—	—	—	○(産卵鶏を除く)	—	—	—	鶏(産卵鶏を除く):大腸菌症	鶏(産卵鶏を除く):7日間	
マルボフロキサシン	経口(錠剤)	—	—	—	—	○	○	—	犬・猫:細菌性皮膚感染症		
	注射	○	—	○	—	—	—	—	牛:細菌性肺炎 豚:胸膜肺炎	牛:4日間,牛乳:48時間 豚:4日間	
メシル酸ダノフロキサシン	注射	○	—	○	—	—	—	—	牛・豚:肺炎	牛:6日間,牛乳:48時間 豚:25日間	
塩酸ロメフロキサシン	点眼・点耳(液剤)	—	—	—	—	○	—	—	犬:細菌性の結膜炎,角膜炎,眼瞼炎,麦粒腫及び外耳炎		

*エンロフロキサシンを有効成分とする注射剤であってアルギニンを含有する単回投与型の製剤(バイトリルワンショット注射液・同ワンジェクト注射液),及びこれと有効成分,分量,用法・用量等が同一性を有すると認められるもの。

いない。

使用上の注意としては、「本剤の投与により、ときに嘔吐、元氣消失、食欲の減退、下痢、一過性の元氣減退がみられることがある。」、「安全性試験において幼若犬及び幼若猫の関節障害が認められたため、12カ月齢未満の犬及び猫には使用しないこと。」、「類似化合物で、マグネシウム又はアルミニウム含有の制酸剤との併用により、吸収が低下し、効果が減弱するとの報告があるので、併用は避けることが望ましい。」、「本剤は、豚においては鉄剤の注射と同一日の使用は避けること。」、「類似化合物で、非ステロイド性消炎鎮痛剤との併用により、まれに痙攣が発現するとの報告がある。」、「注射部位において、ときに疼痛・硬結をおこすことがある。」といった記載がある。

また、エンロフロキサシンを含むすべてのフルオロキノロン系抗菌剤は、前述の食品安全委員会のランクⅠ（きわめて高度に重要）に該当することから、第二次選択薬として承認されており、「本剤は、第一次選択薬が無効である症例に限り使用すること。」、「本剤の使用に当たっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、適応症の治療上必要な最小限の投与に止めること。」という使用上の注意がつけられている。

以下に、おもな薬剤の概要を記載する。

(1) オキシリン酸

オキシリン酸は、古くから使われている薬で、動物用医薬品としては、経口投与及び薬浴剤が承認されている。使用量が多いのは水産用の経口投与剤で、すずき目魚類（ぶり、まだい等）の類結節症、にしん目魚類（ぎんざけ、にじます等）のピブリオ病やせつそう病の他、うなぎ目魚類、こい目魚類及び観賞魚の治療に用いられている。その他、豚・牛・鶏への経口投与剤や水産用の薬浴剤が承認されている。

(2) エンロフロキサシン（フルオロキノロン系）

エンロフロキサシンは、動物用キノロン系抗菌剤の中で最も販売量が多い。経口投与剤は、鶏への販売量が多く、呼吸器性マイコプラズマ病及び大腸菌症に、次に、犬・猫の尿路感染症に用いられている。また、注射剤としては、牛への販売量が多く、肺炎、大腸菌性下痢症、乳房炎に、次いで豚の胸膜肺炎、大腸菌性下痢症に使用されている。

(3) ノルフロキサシン（フルオロキノロン系）

ノルフロキサシンは、経口投与剤のみが承認されており、飲水添加剤として液剤が鶏（採卵鶏を除く）の大腸菌症に、飼料添加剤として散剤が豚の胸膜肺炎及び細菌性下痢症に使用されている。なお、ここでいう「飼料添

加剤」とは、飼料に混ぜて投与する形態の動物用医薬品であり、前述の「飼料添加物」とは異なる。

(4) オルビフロキサシン（フルオロキノロン系）

オルビフロキサシンは、経口投与剤として、犬・猫用の細菌性尿路感染症等に錠剤が、豚のマイコプラズマ性肺炎及び大腸菌性下痢症に散剤が承認されている。また、注射剤として、牛、豚、及び犬・猫への承認がある。経口投与剤は犬・猫への販売量が多く、注射剤は豚への販売量が多い。この他、軟膏剤が犬・猫の細菌性及び真菌性外耳炎等に承認されている。

(5) オフロキサシン（フルオロキノロン系）

オフロキサシンは、鶏（採卵鶏を除く）と犬・猫に経口投与剤が、犬に液剤の経皮投与剤が承認されている。販売量が多い動物は鶏で、呼吸器性マイコプラズマ病及び大腸菌症に使用されている。

(6) マルボフロキサシン（フルオロキノロン系）

犬・猫用に経口投与剤が、牛・豚用に注射剤が承認されている。販売量は牛、豚の順に多く、各々、細菌性肺炎及び胸膜肺炎の治療に使用されている。

(7) メシル酸ダノフロキサシン（フルオロキノロン系）

牛・豚の肺炎用に注射剤が承認されている。豚においては耳根部筋肉内に注射することとされている。

(8) 塩酸ロメフロキサシン（フルオロキノロン系）

販売量としては少ないものの、犬の点耳・点眼用に承認されている。

4 キノロン系抗菌剤に対する耐性機構

キノロン系抗菌剤に対するおもな耐性機構は、(1) 標的酵素（DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣ）の変異であり、一カ所または複数の部位の遺伝子の変異により高度耐性が生じる。また、この他に(2) 膜透過性の変化による薬剤の取込み減少や排出ポンプによる薬剤の排出亢進、及び(3) 近年では、プラスミド性のキノロン耐性遺伝子による耐性が知られている。

(1) 標的酵素の変異

DNA ジャイレースは、GyrA と GyrB のサブユニット2個ずつからなる四量体で、このうち GyrA サブユニットが、二本鎖 DNA の切断と再結合に関与する。大腸菌やカンピロバクター、緑膿菌等では、おもに、GyrA の「キノロン耐性決定領域」と呼ばれる比較的狭い領域のアミノ酸（大腸菌では N 末端から 67～106 番目）が変異することにより耐性が認められる [3, 6]。

表2 国内の健康家畜由来細菌におけるキノロン耐性率 (2015年度のJVARMの農場及びと畜場/食鳥処理場由来株の成績)

薬剤	モニタリング区分	畜種	大腸菌		<i>Campylobacter jejuni</i>		<i>Campylobacter coli</i>		サルモネラ属菌		腸球菌				
			耐性率 ¹⁾ (%)	株数	耐性率(%)	株数	耐性率(%)	株数	耐性率(%)	株数	耐性率(%)	株数			
ナリジクス酸	農場由来	牛	0.9	216	37.8	45	— ²⁾	6	NT ³⁾	NT	NT	220			
		豚	9.3	107	—	0	57.9	38				100			
		ブロイラー	32.7	110	24.5	49	—	12				114			
		採卵鶏	17.4	121	19.4	62	—	12				146			
	と畜場/食鳥処理場由来	牛	2.6	274	42.7	157	72.8	81	NT	NT	NT	269			
		豚	5.2	96	—	0	47.7	65				96			
		鶏	35.9	184	27.7	94	—	18				15.4	123	181	
		牛	0.5	216	35.6	45	—	6				6.8	220		
シプロフロキサシン/エンロフロキサシン ⁴⁾	農場由来	豚	1.9	107	—	0	57.9	38	NT	NT	NT	15.0			
		ブロイラー	9.1	110	24.5	49	—	12				20.2	114		
		採卵鶏	4.1	121	16.1	62	—	12				8.9	146		
		牛	0.0	274	40.8	157	72.8	81				0.4	269		
	と畜場/食鳥処理場由来	豚	3.1	96	—	0	47.7	65	NT	NT	NT	2.1			
		鶏	4.9	184	26.6	94	—	18				0.0	123	13.3	181

- 1) ブレークポイントは以下のとおり。腸球菌：エンロフロキサシン 4μg/ml。その他の菌種：ナリジクス酸 32μg/ml、シプロフロキサシン 4μg/ml。
- 2) —：分離株が少ない、または、ないため記載せず。
- 3) NT：実施せずまたは菌株を収集せず。
- 4) 腸球菌はエンロフロキサシンに対する耐性率、その他の菌種はシプロフロキサシンに対する耐性率を示した。

この領域は、一時的に切断された DNA と GyrA が共有結合する部位 (Tyr-122) の近傍であり、また、高度耐性株ほど局所の高次構造の変化が大きいことから、アミノ酸の変化によって局所構造に変化が起きてキノロンに耐性になると考えられている [3, 6]。耐性株の GyrA の変異は、大腸菌では 83 番目のアミノ酸である Ser-83 やその近傍の特定の位置に認められることから、キノロン耐性株の耐性機構を調べる際には、まず、この領域の遺伝子のシーケンスを行うことが多い。なお、カンピロバクターは、*gyrA* 遺伝子の一カ所の変異で、治療上問題となる程度の耐性が生じることが知られている [7]。

トポイソメラーゼ IV は、ParC (または Gr1A) と ParE (または Gr1B) の各々 2 つのサブユニットからなっているが、黄色ブドウ球菌では、大腸菌や緑膿菌等と異なり、Gr1A の変異がキノロン耐性機構の主要な機構とされている [8-10]。また、GyrB、ParE の変異もキノロン耐性化に関与することが報告されており、複数部位の変異によって、高度耐性化することも知られている [6]。

(2) 薬剤の取込み減少及び排出の亢進

大腸菌では、菌体内に物質を取込むための透過孔

(ポーリン) を形成する外膜タンパク質の一つである OmpF が減少することにより耐性化することが報告されている [3, 11, 12]。また、黄色ブドウ球菌の NorA、NorB、NorC や大腸菌の AcrAB-TolC ポンプコンプレックス他、多くの菌で薬剤排出ポンプの活性化によりキノロンに耐性化することも報告されている [3, 11, 12]。通常、これらの機構による耐性の程度は低いものの、他の薬剤にも同時に作用することが多く、多剤に耐性または低感受性となる。

(3) プラスミド性のキノロン耐性遺伝子

プラスミド性キノロン耐性遺伝子 (plasmid-mediated quinolone resistance: PMQR) としては、これまでに 3 つのタイプ (*qnr*, *aac(6')-Ib-cr*, *qepA/oqxAB*) が報告されている。

このうち *qnr* 遺伝子 (*qnrA*~*qnrD*, *qnrS*, *qnrVC*) がコードする Qnr 蛋白は、キノロン、DNA ジャイレース/トポイソメラーゼ IV 及び DNA の三者の相互作用を何らかの形でブロックしていると考えられており、多くの腸内細菌属菌で報告されている [12, 13]。*aac(6')-Ib-cr* 遺伝子がコードする AAC(6')-Ib-cr (通常のアミノグリコシドアセチルトランスフェラーゼの変異型) は、ピペラジニル環のアミノ態窒素をアセチル化するこ

表3 国内の病畜由来細菌におけるキノロン耐性率 (2015年度のJVARMの成績)

薬剤	畜種	大腸菌		サルモネラ属菌		マンヘミア・ヘモリチカ		黄色ブドウ球菌	
		耐性率 ¹⁾ (%)	株数	耐性率(%)	株数	耐性率(%)	株数	耐性率(%)	株数
ナリジクス酸	牛	36.2	47	11.8	76	26.4	53		75
	豚	50.0	108	6.1	49	— ²⁾	0	ND ³⁾	2
	鶏	52.1	48	—	7	—	0		6
シプロフロキサシン	牛	34.0	47	0.0	76	5.7	53	1.3	75
	豚	32.4	108	0.0	49	—	0	—	2
	鶏	8.3	48	—	7	—	0	—	6

1) ブレークポイントは以下のとおり。大腸菌及びサルモネラ属菌：ナリジクス酸 32 μ g/ml, シプロフロキサシン 4 μ g/ml。マンヘミア・ヘモリチカ；ナリジクス酸 16 μ g/ml, シプロフロキサシン 2 μ g/ml。黄色ブドウ球菌；シプロフロキサシン 4 μ g/ml。

2) —：分離株が少ない，または，ないため記載せず。

3) ND：ブレークポイントの設定なし。

とで，ピペラジニル環を側鎖として保有するキノロン（シプロフロキサシン，ノルフロキサシン他）に対する耐性を惹起する。また，*qepA* 及び *oqxAB* 遺伝子がコードする QepA 及び OqxAB は，キノロンの排出に関与している。これらの PMQR による耐性は，いずれも低度であるが，インテグロンカセットの一部として他の耐性遺伝子とともに存在することも多く，また，染色体上に存在する例も知られている [12, 13]。

5 動物における薬剤感受性調査

動物由来薬剤耐性菌モニタリング (JVARM) において，全国の農場 [14] またはと畜場・食鳥処理場で分離された健康家畜由来細菌 [15]，及び病畜由来の大腸菌，サルモネラ属菌，マンヘミア・ヘモリチカ及び黄色ブドウ球菌 [16] に対するキノロン系抗菌剤の耐性率を表2及び表3に示した。サルモネラ属菌，マンヘミア・ヘモリチカ及び黄色ブドウ球菌では，シプロフロキサシンに対する耐性率は，いずれも10%以下と低かった。大腸菌では，病気の牛・豚由来株のシプロフロキサシンの耐性率は32～34%で，健康な牛・豚由来の耐性率(0～3.1%)に比べて高い値が認められた。また，カンピロバクター (*C. jejuni* 及び *C. coli*) においては，ナリジクス酸とシプロフロキサシンの耐性率はほぼ同等で，中でも牛由来株の耐性率が高かった。これは，カンピロバクターのキノロン耐性が *gyrA* 遺伝子の1カ所の変異で起こること [7] を反映していると考えられる。

6 おわりに

キノロンは人工的に合成された合成抗菌剤であり，また，おもな耐性遺伝子がいずれも染色体性のものであることから，耐性になり難いとされてきた。これに対し，1998年以降，他の耐性遺伝子とともにインテグロンカセットとしてプラスミドに存在する耐性遺伝子が報告されており，耐性の程度は低いものの，他の薬剤の使用に

より共耐性として選択される可能性等についても考慮する必要がある。

フルオロキノロンは，グラム陰性菌・陽性菌やマイコプラズマに有効で，良好な組織移行性を示し，人医療分野では，きわめて重要な抗菌剤である。このため，動物分野では，第二次選択薬として承認されており，第一次選択薬が無効である症例に限り使用することとされている。今後も，その有効性を維持するために，よりいっそうの慎重使用が必要と考えられる薬である。

参考文献

- [1] 高橋 寿, 早川勇夫, 秋元 健: キノロン系合成抗菌剤の開発と変遷, 薬史学雑誌, 38, 161-179 (2003)
- [2] 満山順一: 治療薬シリーズ (19) 抗細菌薬①キノロン系抗菌薬の基礎, 日薬理誌, 130, 287-293 (2007)
- [3] 平井啓二: 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, 53, 349-356 (2005)
- [4] Andriole VT: The quinolones: past, present, and future, Clin Infect Dis, 41 Suppl, S113-119 (2005)
- [5] 農林水産省動物医薬品検査所: 平成28年動物用医薬品, 医薬部外品及び医療機器販売高年報 (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, 動物医薬品検査所 HP (オンライン), (<http://www.maff.go.jp/nval/iyakutou/hanbaidaka/pdf/h28hanbaikoukin20180205.pdf>)
- [6] Köhler T, Pechère JC: Bacterial resistance to quinolones, The quinolones, Andriole VT ed, 3rd ed, 139-167, Emic Press, California (2000)
- [7] Luo N, Pereira S, Sahin O, Lin J, Huang S, Michel L, Zhang Q: Enhanced *in vivo* fitness of fluoroquinolone-resistant *Campylobacter jejuni* in the absence of antibiotic selection pressure, Proc Natl Acad Sci USA, 102, 541-546 (2005)
- [8] Ferrero L, Cameron B, Manse B, Lagneaux D, Crouzet J, Famechon A, Blanche F: Cloning and primary structure of *Staphylococcus aureus* DNA topoisomerase IV: a primary target of fluoroquinolones, Mol Microbiol, 13, 641-653 (1994)

- [9] Yamagishi J, Kojima T, Oyamada Y, Fujimoto K, Hattori H, Nakamura S, Inoue M : Alterations in the DNA topoisomerase IV *griA* gene responsible for quinolone resistance in *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Ch*, 40, 1157-1163 (1996)
- [10] Ng EY, Trucksis M, Hooper DC : Quinolone resistance mutations in topoisomerase IV: relationship to the *flqA* locus and genetic evidence that topoisomerase IV is the primary target and DNA gyrase is the secondary target of fluoroquinolones in *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Ch*, 40, 1881-1888 (1996)
- [11] Guardabassi L, Courvalin P : Chapter 1, Modes of antimicrobial action and mechanisms of bacterial resistance, *Antimicrobial resistance in Bacteria of Animal Origin*, Aarestrup FM ed, American Society for Microbiology, 1-18, ASM Press, Washington D.C. (2006)
- [12] Hooper DC, Jacoby GA : Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance, *Ann NY Acad Sci*, 1354, 12-31 (2015)
- [13] Jacoby GA, Strahilevitz J, Hooper DC : Plasmid-mediated quinolone resistance, *Microbiol Spectr*, 2, 1-24 (2014)
- [14] 農林水産省動物医薬品検査所：平成27年度 家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査結果, 動物医薬品検査所HP (オンライン), (<http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/pdf/h27cyousakekkagaiyou.pdf>)
- [15] 農林水産省動物医薬品検査所：平成27年度と畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング結果, 動物医薬品検査所HP (オンライン), (<http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/pdf/h27kouhyou170926.pdf>)
- [16] 農林水産省動物医薬品検査所：野外流行株の薬剤耐性調査 (病畜由来細菌のモニタリング) の結果 (平成27年度), 動物医薬品検査所HP (オンライン), (http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-2.html)