

1 家畜にモネンシンナトリウムを給与することにより選択される薬剤耐性菌について

2

3 1. 名称及び化学構造

4 (1) 名称

5 一般名：モネンシンナトリウム(Monensin sodium)

6 化学名：2-[5-Ethyltetrahydro-5-[tetrahydro-3-methyl-5-[tetrahydro-6-hydroxy-

7 6-(hydroxymethyl)-3,5-dimethyl-2H-pyran-2-yl]-2-furyl-9-hydroxy-beta

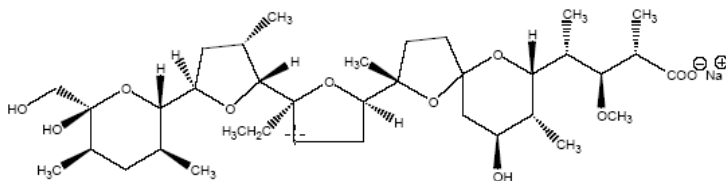
8 methoxy-alpha, gamma,2,8-tetramethyl- 1,6-dioxaspiro[4.5]decane-7-butyric, sodium salt

9 CAS 番号：22373-78-0

10 (2) 化学構造（添付資料 1,3）

11

12 構造式



13

14 分子式：C₃₆H₆₁O₁₁Na

15 分子量：692.9

16

17 (3) 有効成分の系統

18 1) 有効成分の系統（添付資料 3,4,5）

19 モネンシン¹は、*Streptomyces cinnamonensis*の醗酵により生産される抗生物質で、分子中にスピロ

20 ケタール構造、テトラヒドロフラン環、環状ヘミケタール構造を有するモノカルボン酸である。

21 また、分子中に多くのエーテル結合を持つことから、ポリエーテル系化合物と称される。飼料添

22 加物として、ナトリウム塩のモネンシンナトリウム²が指定されている。

23 ポリエーテル系抗生物質は、K⁺、Na⁺、Ca²⁺及びMg²⁺等の各種金属イオンとの親和性が高くイオ

24 ノフォアと称され、モネンシンは、K⁺及びNa⁺に強い親和性を有することから、1 価のカルボン酸

25 イオノフォアに分類される。

26 2) 関連する系統

27 ポリエーテル系のイオノフォアとしては、国内では、抗生物質であるサリノマイシン、センデ

28 ユラマイシン、ナラシン、ラサロシドのナトリウム塩等が飼料添加物として使用されている。

29

30 2. 使用方法

31 モネンシンナトリウムは、「飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律」（昭和 28 年法律

32 第 35 号）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促進を用途

¹ モネンシンは、モネンシンAを主成分とし、その他モネンシンB、C及びD等を含む混合物である。

² 本書では飼料添加物を示す場合には「モネンシンナトリウム」、抗菌性物質の本質を示す場合は、「モネンシン」を用いることとした。

33 として昭和 51 年に飼料添加物に指定された。製剤の成分規格及び製造の基準、使用方法等につい
34 ては、「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)において、
35 定められている。対象飼料及び使用上の注意等については次のとおり。

36 (1) 添加等が認められている飼料の種類及び添加量

37 モネンシナトリウムは、表 1 に掲げる家畜及びうずら(産卵中のものは除く。)の飼料に定め
38 られ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できない。また、搾乳中
39 の牛又は採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る前 7 日間の牛、豚、鶏又は
40 うずらに使用してはならない。

41

42 表 1 モネンシナトリウムの添加等が認められている飼料の種類及び添加量

対象飼料 ³	鶏(ブロイラ ーを除く。)用	ブロイラー用		牛用	
	幼すう用 中すう用	前期用	後期用	幼齢期用	肥育期用
含有量 (g 力価/t)	80	80	80	30	30

43

44 (2) 使用上の注意

45 モネンシナトリウムを含む製剤及び飼料が、対象家畜に過剰に投与又は給与された場合(又
46 は誤って馬に給与された場合)には、対象家畜に発育障害等の作用が起こる可能性がある。この
47 ことから、製剤及び飼料には対象家畜、添加量及び給与方法等に関する「使用上の注意」の表示
48 が義務付けられている。

49 (3) 管理分析の実施

50 モネンシナトリウムは、対象家畜に過剰に給与することにより発育障害が起こる可能性があ
51 ることから、当該飼料添加物を含む飼料については、製造業者が全ての製造ロットを対象にして
52 モネンシナトリウムの含量を分析すること(管理分析)が義務付けられている。分析結果が良
53 好な製品のみが出荷・流通される。

54

55 3. 対象家畜等における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態

56 (1) ラット

57 ラットに¹⁴Cモネンシンを経口投与し代謝及び排泄性を検討した結果、3 日以内にそのほとんど
58 が糞中及び尿中に排泄され、糞及び尿中の放射活性のほとんどは代謝物に由来した。糞からは、
59 モネンシンの脱メチル化、水酸化、脱炭酸あるいはこれらの組み合わせによる代謝物が単離され
60 た(添付資料 6)。

61 (2) 牛

62 牛に¹⁴Cモネンシンを経口投与し代謝及び排泄性を検討した結果、投与後 7~11 日にほとんどが

³ 鶏(ブロイラーを除く。)用:幼すう用...ふ化後おおむね 4 週間以内の鶏用飼料。中すう用...ふ化後おおむね 4 週間を超え 10 週間以内の鶏用飼料。ブロイラー用:前期用...ふ化後おおむね 3 週間以内のブロイラー用飼料。後期用...ふ化後おおむね 3 週間を超え食用として屠殺する前 7 日までのブロイラー用飼料。牛用:幼令期用...生後おおむね 3 月を超え 6 月以内の牛用飼料。肥育期用...生後おおむね 6 月を超えた肥育牛(搾乳中のものを除く。)用飼料。

63 糞中に排泄され、糞中からはラットの糞中から分離された代謝物と同様の代謝物が分離された。¹⁴C
64 モネンシンを 12 時間ごとに 4 回経口投与した後、12 時間後の各組織中の分布を確認したところ、
65 放射活性は肝臓及び胆汁で認められ、親化合物のモネンシン及び脱メチル化、水酸化、脱炭酸あ
66 るいはこれらの組み合わせによる代謝物が認められた（添付資料 6）。

67 (3) 鶏

68 1) 鶏にモネンシン 120ppmを含む飼料を 2 週間自由摂取させ、飼料中の濃度 117 ~ 123ppmに相当
69 する¹⁴Cモネンシンを単回経口投与したところ、3 日以内に多くが糞中に排泄された（添付資料
70 7）。

71 2) 鶏にモネンシン 120ppmを含む飼料を給与した後、飼料中の濃度 120ppmに相当する¹⁴Cモネン
72 シンを 2.5 日投与し、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、皮膚、心臓、筋胃中の放射活性の減衰を検討し
73 た結果、投与中止直後における放射活性は全ての組織で認められ、肝臓中に数ppm検出された。
74 投与後 1 日以降では肝臓中に検出されたが、筋肉と脂肪では検出限界以下(25ppb以下)であった。
75 肝臓及び腎臓からは親化合物のモネンシン及び脱メチル化、水酸化、脱炭酸あるいはこれらの
76 組み合わせによる代謝物が認められた（添付資料 7）。

77 3) 6 週令の鶏のヒナにモネンシン 134ppmを含む飼料を 3 週間自由摂取させた後、³Hモネンシン
78 360ppmを含む飼料を 2 日間経口投与し、脂肪、心臓、胸筋、肝臓、腎臓、脾臓、肺、血清、す
79 い臓、胆のうにおける分布及び排泄性を検討した。その結果、放射活性は各組織に認められ、
80 脂肪を除く他の組織では組織水分中に広く分布した。可食組織中の放射活性は投与中止後、急
81 速に減衰し、96 時間後には検出されなかった。また、回収された放射活性の殆どは糞中に認め
82 られた（添付資料 8）。

83 4) 5 週令の鶏のヒナにモネンシン 110ppmを含む飼料を 3 週間自由摂取させた後、³Hモネンシン
84 110ppmを含む飼料を 7 日間経口投与し排泄性を検討した結果、放射活性は最終投与後 4 日目ま
85 でに主に糞中に認められた（添付資料 8）。

86

87 4. 抗菌活性の作用機序及びタイプ

88 (1) 作用機序（添付資料 2,4,5,9~14）

89 モネンシンはその化学構造の一端にあるカルボキシル基（-COOH）ともう一端の水酸基(-OH)
90 との間の水素結合によって、極性が高く親水性を有する構造が内側に、極性が低く疎水性を有す
91 る構造が外側に配置するような球状の立体構造を呈する。本構造の内側では、金属イオン特にナ
92 トリウムイオン（Na⁺）又はカリウムイオン（K⁺）とキレートを形成し、これらのイオンを細胞膜
93 内外に運搬するための担体として作用する。モネンシン等のイオノフォアは、細胞膜やミトコン
94 ドリア膜に存在するK⁺などのイオン運搬に關与する担体と構造が類似していると考えられている。

95 モネンシンは、Na⁺又はK⁺とプロトン(H⁺)を交換するアンチポーターであり、細胞膜内に侵入し
96 て細胞内のK⁺と細胞外のH⁺を交換し、また、細胞内のH⁺と細胞外のNa⁺を交換する（図）。一般に、
97 細菌は細胞内のK⁺濃度を高く、Na⁺濃度とH⁺濃度を低く維持し、細胞の外部環境ではNa⁺濃度が高
98 くK⁺濃度は低い。モネンシンが作用すると、細胞内外のK⁺濃度勾配がNa⁺濃度勾配に比べて大きい
99 ことから、細胞内にH⁺が蓄積するため、細胞内が酸性に傾く。細菌は、ATPアーゼを作用させ、細
100 胞内のH⁺を汲み出して細胞質の酸性化を阻止しようとし、更にイオン平衡を維持するためにATP
101 を用いてNa-Kポンプを稼動する。このように細胞は正常なイオン濃度勾配を維持するためにATP
102 を消費してしまい、その結果、細胞活動を停止してしまう。

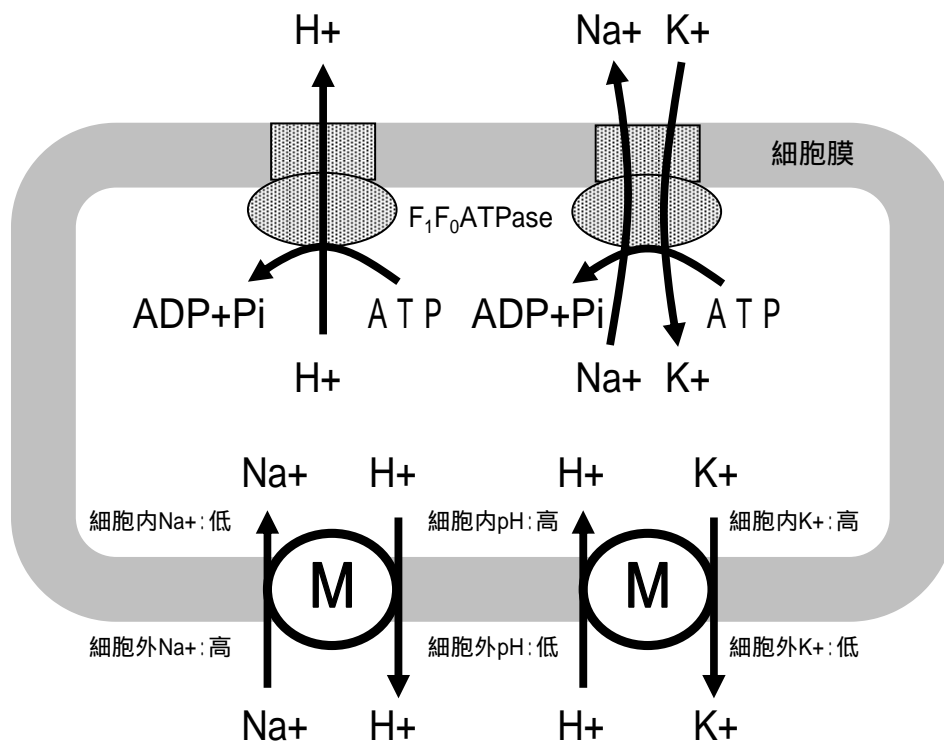


図 モネンシンの作用機序の概要

103

104

105

106 一般に、グラム陽性菌はグラム陰性菌に比べてモネンシンに対する感受性が高く、これは、グ
 107 ラム陰性菌の多くは細胞壁の外側にリポポリサッカライドによって構成される外膜を有し、この
 108 外膜によりモネンシンの細胞内への侵入が制限されるためである。したがって、*E.coli*、*Salmonella*
 109 属及び *Campylobacter* 属などのグラム陰性菌はモネンシンに対して耐性を有する。

110 以上のように、モネンシンの作用は細胞内外のイオン輸送に対するものであるため、一般の抗
 111 菌性物質のように細菌に対して特異的に作用するものではなく、哺乳類等の細胞膜にも作用する。
 112 このため、家畜やヒトに対しても毒性が高いことから、ヒト用に用いられる可能性は低いと考え
 113 られる。

114 (2) 作用のタイプ

115 モネンシンその他のイオノフォア系物質は、細菌のエネルギーを消耗させ、細菌には静菌的に
 116 作用する。

117 (3) コクシジウムに対する作用

118 モネンシンは、抗コクシジウム活性を有する物質として鶏及び牛の抗コクシジウム剤として開
 119 発され、世界的に使用されている(添付資料 15)。

120 コクシジウムに対するモネンシンの作用機序も、細菌に対する機序と同様に Na^+ 及び K^+ とキレー
 121 トを形成することによると考えられている。特に、コクシジウム原虫の*Eimeria tenella*の無性生殖
 122 期の早期ステージであるトロフォゾイト及び第一シゾン時期に最も強く作用することが確認され
 123 ている(添付資料 16)。

124 鶏の主要なコクシジウム原虫である *E. tenella*、*E. acervulina*、*E. maxima*、*E. necatrix*、*E. burunetti*、
 125 *E. mivati* 及びその他のコクシジウム原虫に対する効果について、バタリー試験や平飼試験で検討さ
 126 れているが、いずれの場合も鶏の死亡率の低下、排泄オーシストの低減、増体重及び飼料要求率

127 の改善等に有効であると報告されている(添付資料 3,17)。

128

129 5. 抗菌スペクトル及び感受性菌の分布

130 (1) 抗菌スペクトル

131 モネンシンが対象とする家畜等の病原菌は、鶏のコクシジウム症を発病する原虫 *Eimeria tenella*、
132 *E.acervulina*、*E.maxima* 並びに牛のコクシジウム症を発病する原虫 *E.bovis* 及び *E.zuernii* 等である
133 (添付資料 3,11,16)。

134 モネンシンの細菌に対する抗菌スペクトル、代表的なグラム陽性菌及び陰性菌に対する最小発
135 育阻止濃度は表 2~4 のとおりであり、モネンシンは、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、
136 *Enterococcus* 属、*Bacillus* 属及び *Clostridium* 属等のグラム陽性菌並びにミコバクテリウムなどに抗
137 菌活性を有するが、グラム陰性菌である *Escherichia* 属等の腸内細菌科の細菌、*Pseudomonas* 属及
138 び真菌等には活性を示さない(添付資料 18,19,20)。

139

140 表 2 モネンシンの抗菌スペクトル(1)

菌種	MIC (µg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	5.0
<i>Staphylococcus aureus</i> 308A-1	5.0
<i>Staphylococcus aureus</i> 1840	5.0
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219	50
<i>Shigella flexneri</i> EW-10	> 50
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	> 50
<i>Salmonella typhosa</i> Boxhill-58	> 50
<i>Escherichia coli</i> Umezawa	> 50
<i>Vibrio cholera</i> Inaba	> 50
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	> 50
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 50
<i>Proteus vulgaris</i> Eb-58	> 50
<i>Candida albicans</i>	> 50
<i>Streptococcus pyogenes</i> E-14	5.0
<i>Streptococcus pyogenes</i> Dick	5.0
<i>Streptococcus pyogenes</i> S-8	10
<i>Streptococcus pyogenes</i> NY-5	50
<i>Streptococcus viridans</i> spp.	2.5
<i>Diprococcus pneumoniae</i> type I	5.0
<i>Diprococcus pneumoniae</i> type II	2.5
<i>Diprococcus pneumoniae</i> type III	2.5
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	5.0
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	> 50

141

142 表3 モネンシンの抗菌スペクトル(2)

菌種	MIC (µg/ml)	
	24 時間	48 時間
<i>Staphylococcus aureus</i> 3055	< 0.78	< 0.78
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC6633	1.56	1.56
<i>Mycobacterium avium</i> ATCC 7992	-	0.78
<i>Enterococcus faecalis</i>	3.13	12.5
<i>Lactobacillus casei</i> ATCC 7469	0.78	0.78
<i>Proteus vulgaris</i> spp.	50	> 100
<i>Vibrio metschnikovii</i>	50	50

143

144 表4 代表的な菌種に対する最小発育阻止濃度

菌種	MIC (µg/ml)
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	>128
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	2
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	1 ~ 2
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13124	1

145

146 (2) 対象とする家畜等の病原菌に対する最小発育阻止濃度の分布

147 鶏から分離された *Eimeria* spp.では、イオノフォア耐性株が報告されている。

148 1) ドイツ

149 北ドイツで分離された *Eimeria* 野外分離株 10 株を対象として、抗コクシジウム剤に対する感
 150 受性をバタリー試験法で検討した。モネンシンには 6 株の野外分離株が部分的又は完全耐性を
 151 示した。マデュラマイシン、モネンシン、サリノマイシン間の交差耐性は 5 分離株に認められ
 152 た(添付資料 30)。

153 2) 中国

154 広東省南海(南部)で分離された *Eimeria* 原虫について、モネンシン(100mg/飼料 kg)に対
 155 する薬剤耐性をワイヤーケージの鶏を用いて試験した。その結果、南海地域で分離された *E.*
 156 *tenella*、*E. maxima*、*E. acervulina* のオーシストは、モネンシンに耐性であった(添付資料 31)。

157

158 (3) 指標細菌及び食中毒由来病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布

159 飼料添加物モネンシンナトリウムを使用することが可能である家畜、すなわち、牛及び鶏に由
 160 来する食中毒菌としては、*Campylobacter* 属、*Salmonella* 属及び *Clostridium perfringens* 並びに指標
 161 細菌としては、*E.coli* 及び *Enterococcus* 属が重要であるが、*Campylobacter* 属、*Salmonella* 属及び
 162 *E.coli* については、外膜を有し当該物質に対して耐性である(添付資料 9,10,13,14)。

163 一方、家畜に由来する *Enterococcus* 属及び *Clostridium* 属の野外株について、モネンシンに対す
 164 る最小発育阻止濃度(MIC)の分布は次のとおりである。

165 1) *Enterococcus* 属

166 牛、豚及び鶏の糞便から分離された *E. faecium* 及び *E. faecalis* に対するモネンシンの MIC 分
 167 布は表 5 のとおり報告されている。

168 牛では、*E. faecium* の MIC の範囲は 0.12 ~ 8(µg/ml)の間であり、*E. faecalis* の MIC の範囲は 2

169 ~8(μg/ml)であり、全ての報告で MIC 分布は一峰性を示し、耐性率は 0 であった(添付資料
170 21,22,24)。

171 豚では、*E. faecium* の MIC の範囲は 0.125 ~ 128 (μg/ml)の間であり、*E. faecalis* の MIC の範囲
172 は 0.125 ~ 16(μg/ml)であり、2 文献から耐性率は 2 又は 3%であるという報告があった。なお、
173 これらの報告では、豚に対してモネンシンを使用していないとしている(添付資料 21,22,23)。

174 鶏では、*E. faecium* の MIC の範囲は 0.25 ~ 8(μg/ml)の間であり、*E. faecalis* の MIC の範囲は 0.25
175 ~ 8 (μg/ml)であり、全ての報告で MIC 分布は一峰性を示し、耐性率は 0 であった(添付資料
176 21,22,23)。

177 2) *Clostridium* 属

178 牛、豚、鶏及び七面鳥の糞便から分離された *C. perfringens* 並びに牛、豚及び鶏の糞便から分
179 離された *Clostridium* spp.に対するモネンシンの MIC 分布は表 6 のとおり報告されている。

180 *C. perfringens* については、牛では MIC の範囲が 2 ~ 4 (μg/ml)であり、MIC 分布は一峰性を示
181 し耐性率は 0 であった。豚では MIC の範囲が 0.5 ~ 4 (μg/ml)であり、MIC 分布は一峰性を示し
182 耐性率は 0 であった(添付資料 26)。鶏では、MIC の範囲は 0.12 ~ 4(μg/ml)の間であり、全ての報
183 告で MIC 分布は一峰性を示し、耐性率は 0 であった(添付資料 26,27,28)。七面鳥では、MIC の
184 範囲は 0.5 ~ 2 (μg/ml)であり、MIC 分布は一峰性を示した(添付資料 27)。

185 *Clostridium* spp. については由来する畜種は不明であるが、MIC の範囲は 0.25 ~ 4(μg/ml)であ
186 り、MIC 分布は一峰性を示し耐性率は 0 であった(添付資料 25)。

187

188 表 5 家畜から分離された *E. faecium* 及び *E. faecalis* に対するモネンシンの最小発育阻止濃度の分布

菌種	報告国	由来	供試 分離 株数	MIC 範囲 (μg/ml)	MIC50 (μg/ml)	MIC90 (μg/ml)	ブレイク ポイント (μg/ml)	耐性 %	引用文献	
									筆者又はサーベ イランスの名称	発表年
<i>E. faecium</i>	デンマーク	牛	13	4 ~ 8	8	8	16	0	Aarestrup	1998
	デンマーク	牛	251	2 ~ 4	4	4		0	DANMAP	1998 ^b
	ベルギー	牛	10	0.12 ~ 4	2	8		0	Butaye	2001
	デンマーク	豚	58	1 ~ 128	2	4	16	2 ^a	Aarestrup	1998
	デンマーク	豚	914	0.125 ~ 4	2	2		0	DANMAP	1998 ^b
	ベルギー	豚	8	4				0 ^a	Butaye	2000
	デンマーク	鶏	54	4 ~ 8	4	4	16	0	Aarestrup	1998
	デンマーク	鶏	1096	0.25 ~ 4	2	2		0	DANMAP	1998 ^b
<i>E. faecalis</i>	ベルギー	牛	25	2 ~ 8	8	8		0	Butaye	2001
	デンマーク	豚	225	0.5 ~ 16	2	4	16	3 ^a	Aarestrup	1998
	デンマーク	豚	914	0.125 ~ 2	2	2		0 ^a	DANMAP	1998 ^b
	ベルギー	豚	12	4				0	Butaye	2000
	デンマーク	鶏	1096	0.25 ~ 4	2	2		0	DANMAP	1998 ^b
	ベルギー	鶏	21	2 ~ 8				0	Butaye	2000

a 豚に対してモネンシンを使用していないと報告している。

b デンマークのサーベイランス DANMAP では、1998 年のみモネンシンを対象として調査している。

189

190

191 表6 家畜から分離された *Clostridium* 属に対するモネンシンの最小発育阻止濃度の分布

菌種	報告国	由来	供試 分離 株数	MIC 範囲 ($\mu\text{g/ml}$)	MIC50 ($\mu\text{g/ml}$)	MIC90 ($\mu\text{g/ml}$)	ブレーク ポイント ($\mu\text{g/ml}$)	耐性 %	引用文献 筆者又はサ ーベイラン スの名称	発表 年
<i>C. perfringens</i>	ベルギー	牛	36	2~4				0	Dutta	1980
	ベルギー	豚	58	0.5~4				0	Dutta	1980
	米国	鶏	26	0.25~1					Watkins	1997
	ベルギー	鶏	27	2~4				0	Dutta	1980
	ベルギー	鶏	44	0.12~0.25				0	Martel	2004
	米国	七面鳥	22	0.5~2					Watkins	1997
<i>Clostridium</i> spp.	ベルギー	牛、豚、 鶏	68	0.25~4				0	Dutta	1983

192

193 (4) 耐性の獲得性の観察 (*in vitro*)

194 1) *Streptococcus aureus*, *E. coli*, *C. perfringens* 及び *E. faecalis* の標準株を対象に増量継代法を用いて、
195 モネンシン添加培地で 20 代継代した結果、原株に比べて MIC の上昇を認めなかった(添付資料
196 18)。

197 2) *Streptococcus* 属の標準株及び *Staphylococcus* 属の野外株を対象に耐性獲得試験を実施し、モネ
198 ンシン添加培地で 12 代継代した結果、原株に比べて MIC は変化しなかった(添付資料 34)。

199 3) *S. aureus*, *E. faecalis*, *Lactobacillus bifidus*, *C. perfringens*, *Bacterioides fragilis* 及び *E. coli* を対象
200 に耐性獲得試験を実施し、モネンシン添加培地で 40 代継代した。その結果、*S. aureus*、*E. faecalis*、
201 *L. bifidus* 及び *E. coli* については、原株に比べて MIC は変化せず、*C. perfringens* 及び *B. fragilis* で
202 は上昇した(添付資料 35)。

203

204 6. 交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質

205 (1) 交差耐性の獲得性の観察 (*in vitro*)

206 1) *S. aureus*, *E. coli*, *C. perfringens* 及び *E. faecalis* の標準株を対象に増量継代法を用いて、モネン
207 シン添加培地で 20 代継代し、原株、1 代継代後、10 代継代後及び 20 代継代後の株について、3
208 種類の抗菌性物質(ナリジクス酸、ストレプトマイシン、テトラサイクリン、アンピシリン、
209 クロラルフェニコール、クリンダマイシン、エリスロマイシン及びゲンタマイシン)に対する
210 感受性試験を実施した。

211 その結果、ストレプトマイシンについては、*C. perfringens* では原株が 64 ($\mu\text{g/ml}$)、1 代継代後
212 が 32 ($\mu\text{g/ml}$)、10 代継代後が 64 ($\mu\text{g/ml}$) 及び 20 代継代後が 64~128 ($\mu\text{g/ml}$)であった。クリンダ
213 マイシンについては、*S. aureus* では、原株が 0.125 ($\mu\text{g/ml}$)、1 代継代後が 0.25 ($\mu\text{g/ml}$)、10 代継代
214 後が 0.125~0.25 ($\mu\text{g/ml}$) 及び 20 代継代後が 0.125~0.5 ($\mu\text{g/ml}$)であった。他の抗菌性物質及び細
215 菌の組み合わせでは、MIC の上昇を認めなかった(添付資料 18)。

216 2) *S. aureus*, *E. faecalis*, *L. bifidus*, *C. perfringens*, *B. fragilis* 及び *E. coli* を対象に耐性獲得試験を実
217 施し、モネンシン添加培地で 40 代継代し、原株及び 40 代継代後の株について、13 種類の抗菌
218 性物質(タイロシン、ペニシリン、クロルテトラサイクリン、エリスロマイシン、ストレプト

219 マイシン、スピラマイシン、スルファメサジン、フラゾリド、リンコマイシン、スペクチノマ
220 イシン、アンピシリン、ネオマイシン及びクロラムフェニコール) に対する感受性試験を実施
221 した。

222 その結果、*S.aureus* についてはアンピシリンに対する、*E. fragiliss* についてはエリスロマイシ
223 ンに対する MIC が原株に比べて上昇した。他の抗菌性物質及び細菌の組み合わせでは、MIC が
224 上昇した場合には、原株の 2 倍量濃度以下の上昇であった(添付資料 35)。

225 (2) 交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質

226 モネンシンは、これまで医療では使用されておらず、当該物質と化学構造が類似したヒト用抗
227 菌性物質及び交差耐性を示す物質はないことが確認されている。また、*S.aureus*、*E.faecalis*、*L.bifidus*、
228 *C.perfringens*、*B. fragilis* 及び *E.coli* については、モネンシンの存在下における長期間の継代によっ
229 て、タイロシン及びペニシリン等の抗菌性物質に対する MIC の変化は小さい。

230

231 7. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報

232 モネンシン産生菌である *Streptomyces cinnamomensis* は、産生したモネンシンを細胞膜から離れ
233 た細胞外環境に効率的に輸送することで、モネンシンに対して耐性である。これは、モネンシン
234 を細胞外に排出するたん白をコードしている *monT* 遺伝子が関与していると考えられている(添付
235 資料 36)。

236 *Streptomyces longisporoflavus* が産生するイオノフォア系抗生物質 Tetronasin についても、同様に
237 *S. longisporoflavus* が Tetronasin を細胞外に排出する能力を有しており耐性である。関与する薬剤耐
238 性決定因子 *tnrA* 及び *tnrB* 遺伝子は、*S. lividans* 及び *S. albus* のモネンシン耐性に寄与しない(添付資
239 料 37)。

240 また、これまでにモネンシン耐性を選択する可能性がある遺伝子は、*monT* 遺伝子のほかには確
241 認されていない。

242 モネンシンと化学構造が類似したヒト用抗菌性物質がないことから、*monT* 遺伝子による耐性を
243 生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質はないと判断される。