

(案)

家畜等に使用するエンラマイシンによる薬剤耐性菌に
関する食品健康影響評価

2014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	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 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	4
○ 要約	5
I. ハザードの特定に関する知見	6
1. 名称及び化学構造	6
(1) 一般名	6
(2) 化学名	6
(3) 化学構造	6
(4) 有効成分の系統	7
2. 使用方法	8
(1) 対象飼料及び添加量	9
(2) 同一飼料に二つ以上の飼料添加物を用いる場合の規制	9
(3) エンラマイシンの使用量	10
3. 海外における評価、規制の状況等	10
4. 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	11
(1) 豚	11
(2) 鶏	12
(3) <i>in vitro</i> における代謝試験	13
(4) 残留	13
<u>5.</u> 4. 抗菌活性の作用機序及びタイプ	14
(1) 作用機序	14
(2) 作用のタイプ	14
<u>6.</u> 5. 抗菌スペクトル及び感受性菌の分布	14
(1) エンラマイシンの抗菌スペクトル	14
(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 MIC の分布	15
(3) 指標細菌及び食品媒介性病原細菌に対する MIC の分布	16
<u>7.</u> 6. 交差耐性を生じる可能性のあるヒトのヒト用抗菌性物質及びその重要性	17
(1) 関連するヒト用抗菌性物質の概要	17
(2) 関連するヒト用抗菌性物質との交差耐性について	19
(3) 関連するヒト用抗菌性物質の有効性及び重要性	20
<u>8.</u> 7. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報	21
(1) 耐性獲得に関する試験	21
(2) 交差耐性に関する試験	22
(3) 耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報	23
<u>9.</u> 8. ハザードの特定に係る検討	23

1		
2	II. 食品健康影響評估	24
3		
4	<參照>	25
5		

1 <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
2003年	12月	11日	第23回食品安全委員会（要請事項説明）
2004年	9月	30日	「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」決定
2006年	4月	13日	「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」決定
2014年	3月	31日	「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」改正
2014年	3月	26日	関係資料の接受
2014年	6月	16日	第88回肥料・飼料等／第51回微生物・ウイルス専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）

2 <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

（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）

野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

* : 2011 年 1 月 13 日から

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 (2013 年 10 月 1 日から)

肥料・飼料等専門調査会

津田 修治 (座長代理)

荒川 宜親

池 康嘉

今田 千秋

戸塚 恭一

細川 正清

微生物・ウイルス専門調査会

吉川 泰弘 (座長)

甲斐 明美

砂川 富正

田村 豊

豊福 肇

5

6

7

要 約

1
2
3
4
5
6
7
8
9

飼料添加物として指定されている抗菌性物質であるエンラマイシンが飼料に添加され、家畜等に使用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」（2004年9月30日食品安全委員会決定）に基づき、まず、ハザードの特定に関する検討を行った。

〔以下調査会終了後作成〕

1 I. ハザードの特定に関する知見

2

3 1. 名称及び化学構造

4 (1) 一般名

5 和名：エンラマイシン

6 英名：Enramycin

7

(参照 1、2：資料 1、71)

8

9 (2) 化学名

10 エンラマイシン A

11 英名：

12 N-[[[(1Z,3E)-9-Methyl-1,3-decadienyl]carbonyl]-L-Asp-cyclo[L-Thr*-2-(4-
13 hydroxyphenyl)-D-Gly-D-Orn-D-αThr-2-(4-hydroxyphenyl)-L-Gly-2-(4-
14 hydroxyphenyl)-D-Gly-L-αThr-N⁵-carbamoyl-L-Orn-3-[(R)-2-amino-4,5-dihydro-
15 1H-imidazol-4-yl]-D-Ala-2-(4-hydroxyphenyl)-L-Gly-D-Ser-2-(3,5-dichloro-4-
16 hydroxyphenyl)-L-Gly-Gly-3-[(R)-2-amino-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-L-Ala-
17 D-Ala-2-(4-hydroxyphenyl)-L-Gly-] (Enramycin A)

18

19 エンラマイシン B

20 英名：

21 N-[N-[(2Z,4E)-10-Methyl-1-oxo-2,4-dodecadienyl]-L-αAsp-]cyclo[L-Thr*-4-hydrox
22 y-D-phenyl Gly-D-Orn-D-αThr-4-hydroxy-L-phenyl Gly-4-hydroxy-D-phenyl Gly-
23 L-αThr-N⁵-(aminocarbonyl)-L-Orn-3-[(4R)-2-amino-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-yl
24]-
25 D-Ala-4-hydroxy-L-phenyl Gly-D-Ser-3,5-dichloro-4-hydroxy-L-phenyl Gly-Gly-
26 3-[(4R)-2-amino-4,5-dihydro-1H-imidazol-4-yl]-L-Ala-D-Ala-4-hydroxy-
27 L-phenyl Gly-] (Enramycin B)

28

(参照 3：資料 2)

29 (3) 化学構造

30

31 エンラマイシン A

32 分子式：C₁₀₇H₁₃₈Cl₂N₂₆O₃₁

33 分子量：2355.34

34 CAS 番号：34438-27-2

31 エンラマイシン B

32 分子式：C₁₀₈H₁₄₀Cl₂N₂₆O₃₁

33 分子量：2369.36

34 CAS 番号：34304-21-7

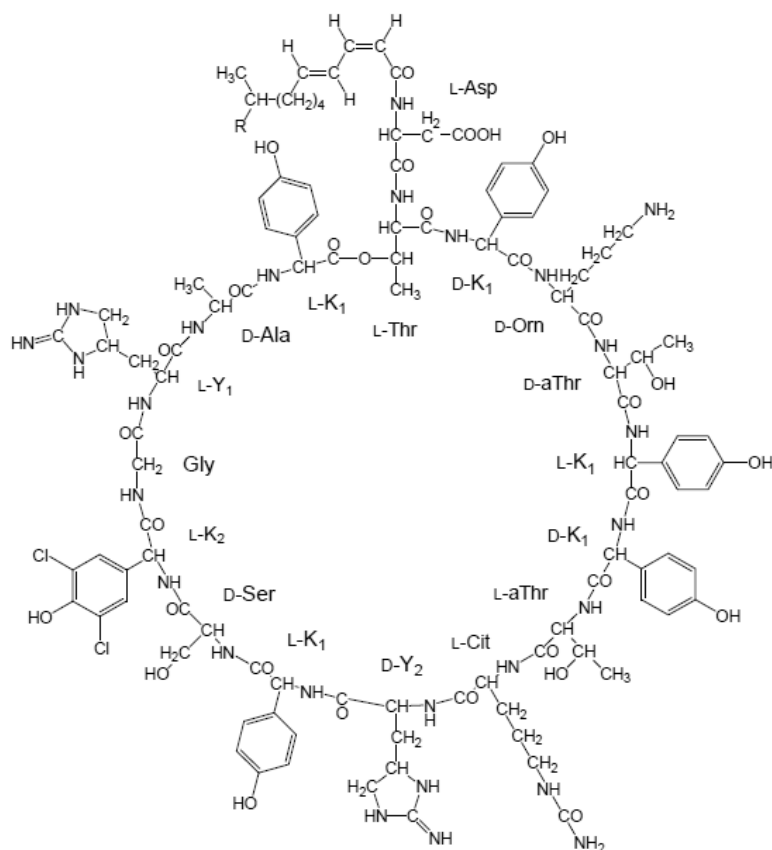
35

36 構造式：エンラマイシン A：R = CH₃

37 エンラマイシン B：R = C₂H₅

38

39



K1: α -amino-4-hydroxyphenyl acetic acid

K2: α -amino-3,5-dichloro-4-hydroxyphenyl acetic acid

Y1: α -(S)-amino- β -4(R)-(2-iminoimidazolidinyl) propionic acid

Y2: α -(R)-amino- β -4(R)-(2-iminoimidazolidinyl) propionic acid

(参照 1、2、3 : 資料 1、71、2)

(4) 有効成分の系統

① 有効成分の系統

エンラマイシンは、*Streptomyces fungicidicus* が生産するグラム陽性菌に強い抗菌活性を有するポリペプチド系抗生物質である。その成分はエンラマイシン A 及びエンラマイシン B の混合物である。エンラマイシン A 及びエンラマイシン B の構造は、それぞれ C₁₂ の不飽和脂肪酸又は及び C₁₃ の不飽和脂肪酸と 13 種 17 個のアミノ酸との結合からなり、ペプチド分子内でラク톤を形成した環状のポリペプチドである。(参照 1、2、3、4、5 : 資料 1、71、2、3、4)

エンラマイシンは、日本において鶏、うずら及び豚を対象とした飼料添加物として指定されており、動物用医薬品又はヒト用医薬品としては使用されていない。

海外では、鶏の成長促進等を目的とした飼料添加物又は動物用医薬品として使用されている。

1
2 ② 関連する系統

3 国内で飼料添加物として指定されているポリペプチド系抗生物質には、亜鉛バシ
4 トラシン、ノシヘプタイド及び硫酸コリスチンがあり、動物用医薬品としては、硫
5 酸コリスチン（牛、豚）及びチオストレプトン（犬、猫）がある。ヒト用のポリペ
6 プチド系抗生物質としては、バシトラシン、コリスチン及びポリミキシン B 及び
7 ~~ダプトマイシン~~がある。バシトラシン、コリスチン及びポリミキシン B は吸収性が
8 乏しいため、国内では外用薬又は局所や腸管内の抗菌薬として承認されている。ダ
9 プトマイシンは抗 MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）薬として主に静脈内投
10 与剤として菌血症に適応されている。（参照 6、7、8：資料 44、45、70）

11 エンラマイシンが属するポリペプチド系抗生物質（コリスチン及びポリミキシン
12 B を除く。）は、食品安全委員会が決定した「食品を介してヒトの健康に影響を及ぼ
13 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」（2006 年 4 月 13 日食
14 品安全委員会決定、2014 年 3 月 31 日改正）においてランク III（重要）に、コリ
15 スチン及びポリミキシン B はランク I（きわめて高度に重要）に位置付けられてい
16 る。（参照 9：資料 5）。

17
18 【事務局より】ポリペプチド系に関する記載として整理しました。

19 2. 使用方法

20 エンラマイシンは、「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
21 法律第 35 号。以下「飼料安全法」という。）に基づき農林水産大臣による飼料添加物と
22 しての指定を受けた抗菌性物質（以下「抗菌性飼料添加物」という。）であり、その使
23 用方法については同法及び同法に基づく「飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省
24 令」（昭和 51 年農林省令第 35 号）等により規定されている。

25 抗菌性飼料添加物全般について設けられている主な規制は以下のとおりである。

- 26 ①飼料は飼料添加物に指定されていない抗菌性物質を含んではならない。
27 ②抗菌性飼料添加物の種類ごとに添加してよい対象飼料及び量が定められている。
28 ③抗菌性飼料添加物及び抗菌性飼料添加物を含む飼料の製造業者は、製造を実地に管
29 理させるため、事業場ごとに、飼料製造管理者を置かなければならない。（飼料安全
30 法第 25 条）
31 ④抗菌性飼料添加物のうち抗生物質については、飼料安全法第 5 条に規定する特定飼
32 料等に該当し、(独)農林水産消費安全技術センターによる検定を受けて合格したこ
33 とを示す表示又は登録特定飼料等製造業者（特定飼料等の製造を業とする者をい
34 う。）が製造したことを示す表示が付されたものでなければならない。
35 ⑤抗菌性飼料添加物を含む飼料は、対象家畜等及び含有する飼料添加物の名称、量、
36 使用上の注意等を表示しなければならない。
37 ⑥抗菌性飼料添加物を含む飼料は、搾乳中の牛、産卵中の鶏又はうずら、食用にと殺
38 する前 7 日間の牛（生後概ね 6 月を超えた肥育牛を除く。）、豚、鶏又はうずらに使
39 用してはならない。

1
2
3
4

(1) 対象飼料及び添加量

エンラマイシンの添加が認められている飼料の種類及び添加量は以下のとおりである。

対象飼料	鶏(ブロイラーを除く。)用	ブロイラー用		豚用	
	幼すう用 中すう用	前期用	後期用	ほ乳期用	子豚期用
添加量 (g 力価/トン)	1~10	1~10	1~10	2.5~20	2.5~20

5 注) うずらは鶏用に準じて使用される。

6
7
8
9

(2) 同一飼料に二つ以上の飼料添加物を用いる場合の規制

抗菌性飼料添加物は、以下の四つのカテゴリーに分類されている。

次の表の同一欄内の二つ以上の飼料添加物は、同一飼料に併用してはならない。

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、デコキネート、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、アピラマイシン、アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン、エフロトマイシン、エンラマイシン、クロルテトラサイクリン、ノシヘプタイド、バージニアマイシン、フラボフォスフォリポール、リン酸タイロシン
第4欄	アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、ピコザマイシン、硫酸コリスチン

10
11
12
13
14

以上の規制及び各抗菌性飼料添加物の対象家畜を整理すると、エンラマイシンと併用可能である抗菌性飼料添加物は以下のとおりである。各区分より1種類ずつ併用が可能である。

(飼料1トンあたりの添加量)

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		豚用	
			幼すう用 中すう用	前期用	後期用	ほ乳期用	子豚期用
欄1第	サリノマイシンナトリウム	g 力価	50	50	50	—	—
	センデュラマイシンナトリウム	g 力価	25	25	25	—	—

	ナラシン	g 力価	80	80	80	—	—
	モネンシンナトリウム	g 力価	80	80	80	—	—
	ラサロシドナトリウム	g 力価	75	75	75	—	—
	アンプロリウム・エトパベート	g	アンプロリウム 40～250 エトパベート 2.56～16	40～250 2.56～16	40～250 2.56～16	—	—
	アンプロリウム・エトパベート・スルファキノキサリン	g	アンプロリウム 100 エトパベート 5 スルファキノキサリン 60	100 5 60	100 5 60	—	—
	デコキネート	g	20～40	20～40	20～40	—	—
	ナイカルバジン	g	—	100	—	—	—
	ハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウム	g	40	40	40	—	—
第2欄	クエン酸モランテル	g	—	—	—	30	30
第4欄	ビコザマイシン	g 力価	5～20	5～20	5～20	5～20	5～20
	硫酸コリスチン	g 力価	2～20	2～20	2～20	2～40	2～20

1
2
3
4
5
6
7

飼料中の添加量が規定の範囲内であることの確認は（独）農林水産消費安全技術センター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、農場におけるエンラマイシン添加飼料の家畜等への使用制限（産卵中の鶏又はうずら、食用を目的としてと殺する前7日間の豚、鶏又はうずらへの使用禁止等）については、各都道府県がその遵守状況を確認することとなっている。

8 (3) エンラマイシンの使用量

9 1976年に飼料添加物として指定され、平成16年から23年までのエンラマイシン
10 原体の製造実量は、年間1,270～7,200 kg（力価）である。（参照10：資料69）[平成
11 18～23年度の特定期間検査結果について 第2表：抗生物質製剤の種類別合格件数、合格数
12 量及び実量力価換算表、参考資料：登録特定飼料等製造業者の製造数量等]
13

【前回指摘事項】どのくらいの比率で豚、鶏に使用されているのでしょうか。

【事務局より】畜種別割合は、平成21年10月以降はブロイラー用が65%、豚用が30%等となっております。（参考資料、抄録p15～16）

14
15
16
17
18

3. 海外における評価、規制の状況等

エンラマイシンは、海外ではブラジル、中国及びインドネシアなど約30か国（米国、カナダ、欧州、オーストラリア及びニュージーランドを除く。）において使用されているが、これらの国においてエンラマイシンの耐性菌に関するリスク評価は行われていない。

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
37
38

【前回指摘事項】先進国で使用されていない理由は何かありますか。
【事務局より】事務局で調べましたが、理由は分かりませんでした。

4. 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

(1) 豚

① 吸収

豚（大ヨークシャー種、雌2頭/群、体重15～20 kg）を用いて、¹⁴C 標識エンラマイシンを単回又は7日間強制経口投与（1日1回、約0.12 mg/kg 体重）し、血中の放射活性を燃焼-液体シンチレーションカウンター法により測定した。単回投与及び7日間連続投与後の6時間では血中のエンラマイシン濃度は検出限界（0.02 µg/mL）未満であった。（参照11：資料9）[エンラマイシン経口投与時の鶏・豚における残留、p.9 Table 3]

豚（ランドレース種、3か月齢、雌3頭/群、体重24.1～35.8 kg）を用いて、エンラマイシンを単回強制経口投与（40又は400 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。投与後1～48時間まで経時的に採血し、血漿中のエンラマイシン濃度をバイオオートグラフィーにより測定した。全試料の血漿中エンラマイシン濃度は検出限界（0.15 µg/mL）未満であった。（参照12：資料10）[B-5477のブタにおける血中濃度試験 p.3 第2表]

② 分布

エンラマイシンは、経口投与では腸管からの吸収がないので、経口投与した豚では血液及び臓器・組織中に分布しないことを被験した全ての試料（脂肪、筋肉、血液、皮膚、胆汁、肝臓、腎臓、心臓、肺及び脳）で確認している。（参照11、12：資料9、10）[エンラマイシン経口投与時の鶏・豚における残留、p.9 Table 3、B-5477のブタにおける血中濃度試験 p.3 第2表]

③ 代謝

子豚（ランドレース種、3頭（去勢雄2頭及び雌1頭）、145～155日齢、体重80～87 kg）を用いて、酸化クロムをインジケータースとして添加し、エンラマイシンを3日間混餌投与（混餌濃度20 mg/kg）して代謝試験が実施された。胃及び腸管各9部位の内容物を採材して、インジケータースとエンラマイシンの含量を測定した。酸化クロムは化学的定量法を用いて、また、エンラマイシンはバイオオートグラフィーを用いて定量した。各消化管内容物中のインジケータース濃度は、飼料中濃度と比較した場合、十二指腸では1/10以下に希釈され、空腸上部に向かって次第に上昇し、回腸あるいは盲腸で一度低くなった後、直腸まで上昇した。エンラマイシン濃度はインジケータース濃度と並行した濃度を示し、その比率はほぼ一定で、エンラマイシンは抗菌活性を失わずに腸管内に分布することが確認された。（参照13：資料12）[エンラマイシンのブタにおける消化管内分布、p.10 図1]

④ 排泄

豚（大ヨークシャー種、雌 2 頭/群、体重 15～20 kg）に ^{14}C 標識エンラマイシンを単回又は 7 日間連続で強制経口投与（1 日 1 回、約 0.12 mg/kg 体重）し、それぞれ 6 時間後の糞尿中の放射活性を燃焼—液体シンチレーションカウンター法によって測定した。単回又は 7 日間連続で投与した豚では、投与 6 時間までの尿中の放射活性は検出限界（0.02 $\mu\text{g/mL}$ ）未満であった。7 日間連続投与では、糞中の放射活性は第 1 回目の投与 24 時間までに投与量の 18.6 及び 22.4%が、第 7 回目の投与 6 時間までに 48.8 及び 61.4%が排泄された。尿中の放射活性は第 1 回目の投与 24 時間までに投与量の 0.06 及び 0.0913%が、第 7 回目の投与 6 時間までに 0.26 及び 0.30%が排泄された。（参照 11：資料 9）[エンラマイシン経口投与時の鶏・豚における残留、p. 10 Table 4]

(2) 鶏

① 吸収

肉用鶏（品種不明、4～5 週齢、雌 2 羽/群、体重約 460～500 g）を用いて、 ^{14}C 標識エンラマイシンを単回又は 7 日間強制経口投与（1 日 1 回、1.14 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。単回投与及び 7 日間連続投与後の 6 時間では、最終投与 6 時間後の血中の放射活性を燃焼—液体シンチレーションカウンター法により測定した。血中のエンラマイシン濃度は検出限界（0.02 $\mu\text{g/mL}$ ）未満であった。（参照 11：資料 9）[エンラマイシン経口投与時の鶏・豚における残留、p. 7 Table 1]

鶏（白色レグホン種、140 日齢、雌 4 羽/群、体重約 1,680 g）にエンラマイシンを単回強制経口投与（100 又は 1,000 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。投与後 48 時間まで経時的に採血し、血漿中のエンラマイシン濃度をバイオオートグラフィーにより測定した。全試料の血漿中のエンラマイシン濃度は検出限界（0.15 $\mu\text{g/mL}$ ）未満であった。（参照 14：資料 8）[エンラマイシンの鶏における残留試験、p.83 表 2]

② 分布

エンラマイシンは、経口投与では腸管からの吸収がないので、経口投与した鶏では血液及び臓器・組織中に分布しないことを被験した全ての試料（脂肪付皮膚、脚の筋肉、血液、肺、脳、肝臓及び腎臓）で確認している。（参照 11、14：資料 9、8）ただし、単回投与した鶏の肺において、2 例の少量の放射活性（0.04 及び 0.07 $\mu\text{g/mL}$ ）が認められた。しかし、7 日間連続投与における肺や他の全ての血液及び臓器・組織の試料において放射活性が認められないことから、この肺の結果は消化管からの汚染によると考えられた。（参照 11：資料 9）[エンラマイシン経口投与時の鶏・豚における残留、p. 7 Table 1]

③ 排泄

1 肉用鶏（品種不明、4～5週齢、雌2羽/群、体重約460～500g）に¹⁴C標識エン
2 ラマイシンを単回又は7日間強制経口投与（1日1回、1.14 mg/kg 体重）し、それ
3 ぞれ6時間後の排泄物中の放射活性を燃焼—液体シンチレーションカウンター法に
4 よって測定した。排泄物中の放射活性は第1回目の投与後6時間までに投与量の
5 82.7及び91.2%が、24時間までに98.8及び104.6%が排泄された。また、第7回
6 目の投与後6時間までに102.5及び105.3%が排泄された。（参照11：資料9）[エ
7 ンラマイシン経口投与時の鶏・豚における残留、p. 8 Table 2]

9 (3) *in vitro*における代謝試験

10 エンラマイシンの各種酵素に対する安定性について検討した。消化酵素を含む9
11 種類のタンパク質分解酵素（パパイン、トリプシン、L-キモトリプシン、ナガーゼ、
12 ペプシン、ヒイロタケ酸性プロテアーゼ、C-1₁アルカリ性プロテアーゼ、ポリミキ
13 シンアシラーゼ及びL-アシラーゼ）を用いて37℃で20～38時間、各酵素と反応さ
14 せ、反応終了後ペーパークロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー及びろ紙電
15 気泳動によってエンラマイシンの安定性を分析した。検出には、ペプチドを検出
16 する呈色試薬を用いた。全ての被験酵素の反応液においてエンラマイシンが未変化
17 のまま検出され、酵素による分解産物は検出されなかった。（参照15：資料13）

19 (4) 残留

20 ① 豚

21 子豚（ランドレース種、5頭（去勢雄3頭及び雌2頭）/投与群、体重約20kg）
22 を用いて、エンラマイシンを3か月間混餌投与（混餌濃度20又は100 mg/kg）し、
23 残留試験が実施された。試験終了直後に血漿、筋肉、肝臓、腎臓及び皮下脂肪を採
24 材し、各試料におけるエンラマイシン濃度をバイオオートグラフィーにより測定
25 した。全試料において、エンラマイシン濃度は検出限界（0.16 µg/mL）未満であっ
26 た。（参照16：資料16）[エンラマイシンの豚における残留性試験、p. 91 表3]

27
28 子豚（ランドレース種、1頭/時点、平均体重49kg）を用いて、エンラマイシン
29 を7日間混餌投与（20又は100 mg/kg）し、残留試験が実施された。休薬期間（21
30 日）後、血漿、筋肉、肝臓、腎臓及び皮下脂肪を採材し、各試料におけるエンラマ
31 イシン濃度をバイオオートグラフィーにより測定した。20又は100 mg/kgのエ
32 ンラマイシンを給与しても、休薬直後から被験した全試料においてエンラマイシン
33 濃度は定量限界（0.025 µg/mL）未満であった。（参照17：資料17）[エンラマイシ
34 ンの豚における残留性試験（第2報）、p. 5 表2]

36 ② 鶏

37 肉用鶏（品種不明、初生齢、5羽/時点）を用いて、エンラマイシンを9週間混餌
38 投与（混餌濃度20又は100 mg/kg）し、残留試験が実施された。最終投与0、1、
39 3、5及び7日後、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び血漿を採材し、各試料におけるエン
40 ラマイシン濃度をバイオオートグラフィーにより測定した。被験した全試料におい

1 て、エンラマイシン濃度は検出限界 (0.15 µg/mL) 未満であった。(参照 14 : 資料
2 8) [エンラマイシンの鶏における残留性試験、p.83 表 4]

3
4 肉用鶏 (品種不明、3 日齢、雄 8 羽/時点) を用いて、エンラマイシンを 8 週間混
5 餌投与 (混餌濃度 10、20、50、100 又は 200 mg/kg) し、残留試験が実施された。
6 投与 0、24、48、72、96、120 及び 144 時間後、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び血漿
7 を採材し、各試料におけるエンラマイシン濃度をバイオオートグラフィーにより
8 測定した。エンラマイシンを 200 mg/kg 添加飼料給与群の休薬 0 時間の場合、肝臓
9 (114 及び 138 ng(力価)/g) 及び腎臓 (73 及び 88 ng(力価)/g) にエンラマイシンが
10 認められるが、腎臓は休薬 96 時間以降、肝臓は休薬 120 時間以降に定量限界 (25
11 ng(力価)/g0.025 µg/mL) 未満となった。筋肉、脂肪及び血漿は全ての試料が検出限
12 界未満であった。また、鶏の推奨飼料添加量上限となる 10 mg/kg 添加飼料給与群
13 では、休薬直後から全ての試料が検出限界未満であった。(参照 18 : 資料 15) [エン
14 ラマイシンの鶏における残留性試験 (第 2 報)、p. 6-7 表 5-1、5-2]

15 16 **5. 4. 抗菌活性の作用機序及びタイプ**

17 **(1) 作用機序**

18 エンラマイシンは、グラム陽性菌に抗菌活性を示すが、グラム陰性菌には抗菌活性
19 をほとんど示さない。(参照 19~23 : 資料 18 [p.11-12 第 1 表]、19 [p.8, Table 3、4]、20
20 [p.411-412, Fig. 3、4]、21 [p.584-585, Fig.2]、22 [p. 426, Fig.1])

21 エンラマイシンは、構造が類似している抗生物質としてラモプラニン (ramoplanin)
22 が知られており、抗菌活性の作用機序も同一と考えられている。(参照 24~27 : 資料
23 24 [p.897]、25 [p.75]、26 [p.269]、28 [p.609]) エンラマイシン及びラモプラニンは、主に
24 細菌の細胞壁を構成するペプチドグリカン合成過程の脂質中間体 Lipid II と高い親和
25 性により、結合することが認められている。(参照 25、28 : 資料 25 [p.75]、29 [p.13762])
26 Lipid II はペプチドグリカン合成に必須なトランスグリコシラーゼ (TG) の基質であ
27 るため、細菌の細胞膜表層にある Lipid II にエンラマイシン及びラモプラニンが結合
28 して、基質の Lipid II が TG に供給されなくなるため、TG によるペプチドグリカン
29 合成を阻害すると考えられている。(参照 24~29 : 資料 24 [p.897]、25 [p.75]、26 [p.269]、
30 28 [p.609]、29 [p. 13762]、27 [Fig. 1b])

31 32 **(2) 作用のタイプ**

33 エンラマイシンの抗菌活性は、細菌の細胞壁の合成を阻害し、殺菌的に作用する。
34

35 **6. 5. 抗菌スペクトル及び感受性菌の分布**

36 **(1) エンラマイシンの抗菌スペクトル**

37 表 1 に示すように、エンラマイシンは黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌、肺炎双球
38 菌等のグラム陽性菌に抗菌力を示し、グラム陰性菌 (赤痢菌、サルモネラ、大腸菌等)
39 には抗菌作用を示さなかった。(参照 20 : 資料 19) [p. 744 第 1 表]
40

表1 エンラマイシンの抗菌スペクトル

菌種	菌株名	最小発育阻止濃度 (MIC ; µg/mL)
グラム陽性菌		
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	<u>209 P</u>	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> Heatly	<u>Heatly</u>	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> 1840	<u>1840</u>	0.78
<i>Streptococcus pyrogenes</i> E-14	<u>E-14</u>	0.39
<i>Streptococcus pyrogenes</i> Dick	<u>Dick</u>	0.39
<i>Streptococcus pyrogenes</i> S-9	<u>S-9</u>	0.39
<i>Streptococcus pyrogenes</i> NY-5	<u>NY-5</u>	0.39
<i>Streptococcus viridans</i> sp.		0.78
<i>Diplococcus pneumoniae</i> (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) type I	<u>type I</u>	0.78
<i>Diplococcus pneumoniae</i> (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) type II	<u>type II</u>	0.78
<i>Diplococcus pneumoniae</i> (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) type III	<u>type III</u>	0.78
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>		0.78
<i>Bacillus subtilis</i> PCI-219	<u>PCI-219</u>	1.56
グラム陰性菌		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>		6.25
<i>Shigella flexneri</i> EW-10	<u>EW-10</u>	>100
<i>Shigella sonnei</i> EW-33	<u>EW-33</u>	>100
<i>Salmonella typhosa</i> (<i>Salmonella Typhi</i>) Boxhill-58	<u>Boxhill-58</u>	>100
<i>Escherichia coli</i> Umezawa	<u>Umezawa</u>	>100
<i>Vibrio cholerae</i> Inaba	<u>Inaba</u>	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		>100
<i>Proteus vulgaris</i>		>100

1 Q内は現在の分類名

【事務局より】前回WGで菌名を確認し、菌名と菌株名のカラムを分けるようにとの御指摘を頂きましたので、表を整理しました。

2

3 (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 (MIC) の分布

4 本品は飼料添加物であるため、対象とする家畜等の病原菌はない。

1 1978年に国内において、豚（37株）及び鶏（53株）の消化管内容物由来の
 2 *Streptococcus* 属菌に対するエンラマイシンのMICを調査した結果、MICの分布は
 3 それぞれ $\leq 0.05 \sim 3.13$ 及び $0.2 \sim 6.25 \mu\text{g/mL}$ であり、全ての被験菌がエンラマイシン
 4 に感受性を示していた。（参照30：資料32 [p.14 Table 4-1、p.15 Table 4-2]）

5 同様の調査を2年後の1980年に行ったところ、豚由来145株及び鶏由来91株の
 6 *Streptococcus*属菌に対するエンラマイシンのMICの分布はそれぞれ $\leq 0.05 \sim 12.5$ 及
 7 び $0.1 \sim 6.25 \mu\text{g/mL}$ であり、2年後もエンラマイシンに対する感受性に変化はみられ
 8 なかった。（参照31：資料33 [p.16 図1-1(2)、p.59 図5-1(2)]）

9 (3) 指標細菌及び食品媒介性病原細菌に対するMICの分布

10 エンラマイシンを使用できる家畜は豚と鶏であり、それらに由来する食品媒介性病
 11 原細菌としては、グラム陰性菌であるカンピロバクター、サルモネラ及びグラム陽性
 12 菌である *Clostridium perfringens* がある。また、薬剤感受性の指標細菌として重要
 13 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。

14 以上の菌種の中で、エンラマイシンはサルモネラ及び大腸菌に対して抗菌作用を示
 15 さなかった。カンピロバクターに対する抗菌活性に関する報告は知られていない。

16 一方、腸球菌に対するエンラマイシンの50%最小発育阻止濃度(MIC₅₀)は、 $4 \mu\text{g/mL}$
 17 と報告されている。（参照32：資料31 [Table 1-3]）

18 また、国内における家畜由来の *C. perfringens* のエンラマイシンに対する薬剤感受
 19 性試験について次のような報告がある（表2）。

20 1979年に国内において採材した豚及び鶏の消化管内容物由来の *C. perfringens* (68
 21 株及び57株)のエンラマイシンに対する感受性を調べた。豚及び鶏由来株に対する
 22 MICの分布はそれぞれ $\leq 0.05 \sim 0.39 \mu\text{g/mL}$ 及び $0.1 \sim 0.78 \mu\text{g/mL}$ であり、全ての被
 23 験菌株が感受性を示した。（参照30：資料32 [p.52 Table 2]）

24 1990～1994年までの5年間に、国内各地において出荷時（休薬7～10日）の肉用
 25 鶏の消化管内容物又は排泄物を採取して、採取年毎に *C. perfringens* の分離を行った。
 26 それらの分離株数は1990年から順に64、97、192、247及び184株であり、合わせ
 27 て784株であった。5年間の全分離株に対するエンラマイシンのMICの分布は 0.012
 28 $\sim 0.78 \mu\text{g/mL}$ であった。年毎のMICの最頻値は、1990～1992年が $0.195 \mu\text{g/mL}$ 、
 29 1993年が $0.39 \mu\text{g/mL}$ 、そして1994年が $0.0975 \mu\text{g/mL}$ であった。また、1979～1980
 30 年及び1984～1986年に肉用鶏から分離された *C. perfringens* 60株及び80株に対す
 31 るエンラマイシンのMICの分布はそれぞれ $0.2 \sim 0.78 \mu\text{g/mL}$ 及び $0.05 \sim 1.56 \mu\text{g/mL}$
 32 であり、それらのMIC₅₀は 0.39 及び $0.2 \mu\text{g/mL}$ であった。以上より、肉用鶏から分
 33 離された *C. perfringens* に対するエンラマイシンの感受性は、1979年から1994年ま
 34 で大きく変化していないことが認められた。（参照33：資料34）

35 表2 国内の肉用鶏由来 *C. perfringens* に対するエンラマイシンのに対するMICの推移

分離年	検体	分離株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			参照： 資料
			分布	MIC ₅₀	MIC ₉₀	

1979	消化管内容物	57	0.1~0.78	0.2	0.39	30 : 32 p.52 Table2
1979 ~ 1980	不明	60	0.2~0.78	0.39 ^a	0.78	33 : 34 表 1
1984 ~ 1986		80	0.05~1.56	0.2 ^a	0.39	33 : 34 表 2
1990	消化管内容物 又は排泄物	64	0.0524~0.78	—	—	33 : 34 図 2
1991		97	0.0524~0.78	—	—	33 : 34 図 2
1992		192	0.105~0.78	—	—	33 : 34 図 2
1993		247	0.105~0.781.56	—	—	33 : 34 図 2
1994		184	0.012~0.239	—	—	33 : 34 図 2

1 - : データなし

2

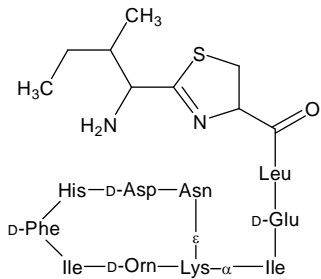
3 **7. 6. 交差耐性を生じる可能性のあるヒトのヒト用抗菌性物質及びその重要性**

4 **(1) 関連するヒト用抗菌性物質の概要**

5 エンラマイシンは家畜用の飼料添加物としてのみ使用が認められており、動物用医
6 薬品及びヒト用医薬品としては使用されていない。関連するヒト用抗菌性物質で、エ
7 ンラマイシンと類似した構造の抗菌性物質及び作用機序を有する抗菌性物質が、通常、
8 エンラマイシンと交差耐性を生じる可能性がある。そのような代表的な薬剤として、
9 図 1 に示すようにバシトラシン、コリスチン、ポリミキシニン B、バンコマイシン、ダ
10 プトマイシン及びラモプラニンがある。(参照 2、8、34 : 資料 71、70、72)

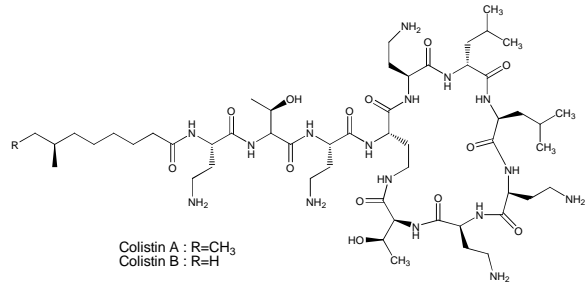
- 1 図1 バシトラシン、コリスチン、ポリミキシン B、バンコマイシン、ダプトマイシン及
 2 びラモプラニンの構造式 (参照 60 : 追加資料 1)
 3

バシトラシン



分子式 : $C_{66}H_{103}N_{17}O_{16}S$

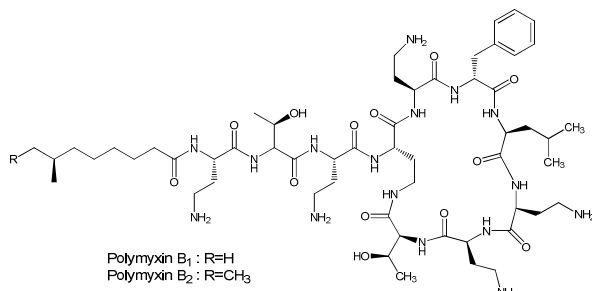
コリスチン A 及び B



分子式 Colistin A : $C_{53}H_{100}N_{16}O_{13}$
 Colistin B : $C_{52}H_{98}N_{16}O_{13}$

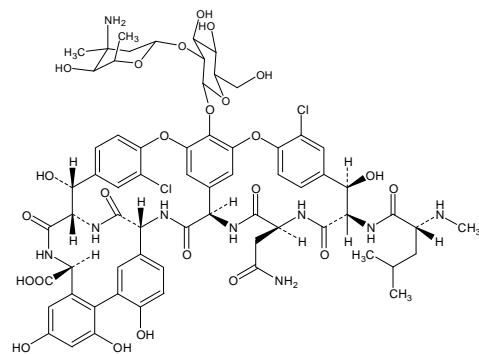
4

ポリミキシン B



分子式 : $C_{56}H_{100}N_{16}O_{17}S$

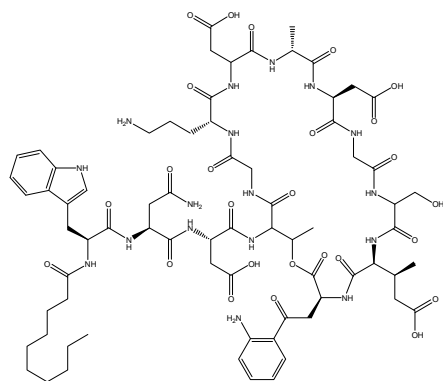
バンコマイシン



分子式 : $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24}$

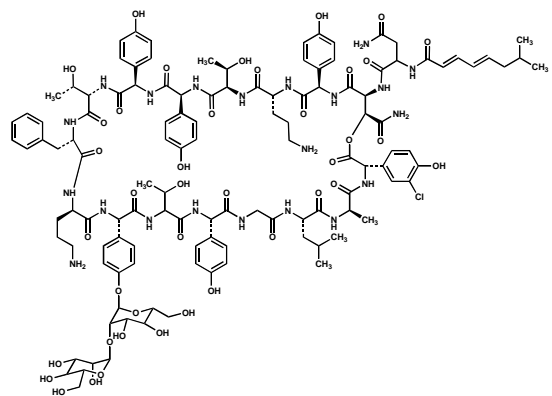
5

ダプトマイシン



分子式 : $C_{72}H_{101}N_{17}O_{26}$

ラモプラニン A₂



分子式 : $C_{119}H_{154}ClN_{21}O_{40}$

(2) 関連するヒト用抗菌性物質との交差耐性について

エンラマイシンとコリスチン、ポリミキシン B 又はダプトマイシンとの間の交差耐性を調べた報告はないが、エンラマイシンとこれらの抗生物質では抗菌スペクトルも作用機序も異なる。コリスチンやポリミキシン B は、細菌外膜のリポ多糖や内膜のリン脂質と結合し、膜構造を破壊して膜透過性を変える作用を有し、ダプトマイシンは、グラム陽性菌の細胞膜と結合し、速やかに膜電位を脱分極させる作用を有する等、これらの抗生物質は主に細胞膜に作用し、細胞壁のペプチドグリカン合成系を阻害するエンラマイシンと作用点が異なることから、これらの抗生物質との間に交差耐性はないと推測される。(参照 8、35~37 : 資料 70、61、73、74)

バシトラシン及びバンコマイシンは、エンラマイシンと同様に細胞壁ペプチドグリカン合成系のリポドサイクル (Lipid cycle) に作用して細胞壁合成を阻害することによりグラム陽性菌に対して作用する。(参照 38 : 資料 30 [p. 287]) しかし、I. 4. (1) に述べたように、エンラマイシンが主にリポドサイクルのリポド中間体 Lipid II に結合してペプチドグリカンの合成を阻害するのに対して、バシトラシンは lipid pyrophosphate の脱リン酸化反応 (PP-lipid \rightarrow P-lipid+P₁) を阻害する。(参照 38 : 資料 30 [p. 287]) このことから、エンラマイシンとバシトラシンは作用点が異なるため、これらの抗生物質間に交差耐性はないと推測される。また、バンコマイシンはエンラマイシン同様にペプチドグリカン前駆体 Lipid II に結合するが、バンコマイシンは Lipid II のペプチド末端の D-アラニル-D-アラニンに結合してペプチドの架橋反応を阻害する。(参照 38~40 : 資料 30 [p. 287]、48 [p. 9 III.1.]、49 [p. 13])

更に、エンラマイシンと構造が類似し、抗菌作用の機序も同様なラモプラニンは、ヒト由来のバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) やバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (VRSA) にも抗菌活性を示すことから、バンコマイシンとラモプラニンの作用点は異なっていると考えられている。(参照 24~29、41~43 : 資料 24~29、52、53、55 [p. 867]) このことから、エンラマイシンについてもバンコマイシンとの間に交差耐性はないと考えられる。

一方で、ラモプラニンがバンコマイシンと交差耐性を示したが、その耐性機序は不明であると報告が一例ある。*in vitro* において、増量継代法により、ラモプラニン存在下で 16 代継代した黄色ブドウ球菌において、ラモプラニンの MIC が 0.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ から 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで上昇し、ラモプラニンの耐性を獲得し、バンコマイシン (MIC : 9 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 及びナイシン (MIC : >32 $\mu\text{g}/\text{mL}$) にも交差耐性を示す一方、バシトラシン、ホスホマイシン、シプロフロキサシン及びエリスロマイシン等の MIC は変化しなかった。この耐性株の細胞壁は、電子顕微鏡下において、原株よりも約 2 倍の厚さとなっており、細胞の直径も 3/4 倍程度と小さくなっていた。また、この耐性株を抗菌性物質無添加で 18 日継代培養すると、耐性化したラモプラニン及びバンコマイシンの MIC は約 1/2 に低下していた。しかし、ラモプラニン耐性化及びバンコマイシンとの交差耐性に関する遺伝的及び生化学的な機序等は不明であるとの考察が報告されている。

(参照 44 : 資料 54 [p. 310 Table 2])

1 (3) 関連するヒト用抗菌性物質の有効性及び重要性

2 ① バシトラシン

3 バシトラシンは、バシトラシン A を主成分として少なくとも 9 種のバシトラシン
4 の混合物であり、細菌のペプチドグリカン生合成系に作用して、lipid
5 pyrophosphate の脱リン酸化反応 ($PP\text{-lipid} \rightarrow P\text{-lipid} + P_1$) を阻害する。前述のよ
6 うに、エンラマイシンは Lipid II に結合して抗菌作用を示すことから、バシトラシ
7 ンと作用点が異なっている。(参照 38 : 資料 30 [p. 287]) 黄色ブドウ球菌やレンサ球
8 菌などのグラム陽性菌に対して抗菌作用を示す。主として感染性皮膚炎や感染性皮
9 膚潰瘍のような皮膚感染症の治療に局所適用される。(参照 45 : 資料 36) 国内では、
10 家畜用飼料添加物としても使用されている。

11 ② コリスチン

12 コリスチンは、コリスチン A (ポリミキシン E1) 及びコリスチン B (ポリミキ
13 シン E2) からなる混合物である。コリスチンは、細菌外膜のリポ多糖や内膜のリン
14 脂質と結合し、膜構造を破壊して膜透過性を変える作用を持ち、その作用は殺菌的
15 で、緑膿菌、大腸菌、赤痢菌等のグラム陰性菌に特異的に抗菌作用を示す。(参照
16 36、37 : 資料 73、74) 現在、ヒト用のコリスチン製剤としては、硫酸コリスチン
17 は硫酸フラジオマイシンやバシトラシンとの合剤が外用剤として皮膚感染症に使用
18 されている。(参照 46、47 : 資料 38、41) また、コリスチンメタンスルホン酸ナト
19 リウムは、眼軟膏又は点眼液の眼科用剤がエリスロマイシン又はクロラムフェニコ
20 ールとの複合剤が上市されており、その適応症は眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、
21 角膜炎である。(参照 48、49 : 資料 42、43) また、内服用は、大腸菌、赤痢菌によ
22 る感染性腸炎を適応症として使用されている。(参照 50 : 資料 39) なお、コリスチ
23 ンは国内では飼料添加物及び動物用医薬品としても使用されている。

24 ③ ポリミキシン B

25
26
27 ポリミキシン B は、コリスチンと構造的に類似し、抗菌スペクトル及び作用機序
28 もほぼ同様である。(参照 35 : 資料 61) 医薬品としてポリミキシン B 硫酸塩が承
29 認されており、白血病治療時の腸管内殺菌を適応症とした経口薬及び皮膚感染症、
30 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染を適応症とした軟膏剤が承認されている。(参照
31 6、7、51、52 : 資料 44~47) 主として細菌細胞質膜の透過性に変化を来たすこと
32 により、殺菌的に作用する。ポリミキシン B 硫酸塩は緑膿菌、大腸菌、肺炎桿菌、
33 エンテロバクター等のグラム陰性桿菌に対し抗菌作用を示す。(参照 7 : 資料 45)
34 国内では飼料添加物及び動物用医薬品としては使用されていない。

35 ④ バンコマイシン

36
37 バンコマイシンはグリコペプチド系の抗生物質であり、主にペプチドグリカン合
38 成系の前駆体 Lipid II のペプチド末端の D-アラニル-D-アラニンに結合して細胞壁
39 合成阻害し、グラム陽性菌の増殖を阻止する。*in vitro* において、ブドウ球菌属、
40 レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、クロストリジウム属 (*Clostridium difficile*

を含む。)、アクチノマイセス、ラクトバチルスに抗菌力を示し、MRSA にも有効である。グラム陰性菌には抗菌活性を示さない。(参照 39、40：資料 48、49) バンコマイシンはヒト用医薬品として内服又は点滴静注で使用されている。国内では、飼料添加物及び動物用医薬品には使用されていない。(参照 40：資料 49)

⑤ ダプトマイシン

ダプトマイシンは環状リポペプチド系の抗生物質であり、グラム陽性菌の細胞膜と結合し、速やかに膜電位を脱分極させ、グラム陽性菌に対して殺菌的に作用する。国内では、静脈注射用の製剤として、ダプトマイシンに感性の MRSA による敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染を対象に、その使用が認められている。(参照 8：資料 70) 国内では飼料添加物及び動物用医薬品には使用されていない。

⑥ ラモプラニン

ラモプラニンはラモプラニン A₂ を主成分とし、エンラマイシンと構造が類似し、抗菌作用の機序も同様である。ラモプラニンはグラム陽性菌に抗菌活性を示し、特に、ヒト由来の MRSA、VRE や VRSA にも有効である。(参照 24、26、29、28、43：資料 24、26、27、29、55 [p. 865 Table 1]) 現在、米国において *Clostridium difficile* 感染症の治療薬として Phase III 臨床試験が計画されており、国内外においてヒト用医薬品として使用されていない。(参照 53：資料 56 [p. 415])

8. 7. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報

(1) 耐性獲得に関する試験

① *in vitro* 試験

ヒトの病巣由来 *Staphylococcus aureus* 4 株と *S. aureus* の 1 標準菌株を用い、エンラマイシンの増量継代法により耐性獲得パターンを検討した。10 代継代する間に被験した全ての菌株の MIC が 0.05 µg/mL から 0.4 µg/mL に上昇した。しかし、これらの菌株が獲得した耐性は不安定なものであり、エンラマイシン無添加培地で生育させるとそれらの MIC は獲得前に戻ったことから、エンラマイシンの耐性変異株とは考えにくかった。(参照 19、22：資料 18 [p. 12 図 2]、21)

S. aureus、*Streptococcus pyogenes* 及び *Streptococcus pneumoniae* を用い、エンラマイシンの増量継代法により耐性獲得パターンを検討した。*S. aureus* では、24 代継代以降に 64 倍の MIC の上昇が認められた。一方、*S. pyogenes* 及び *S. pneumoniae* では耐性獲得が認められなかった。(参照 54：資料 7 [p. 151])

家畜由来 (牛 1 株、豚 1 株及び鶏 3 株) の *S. aureus* と *S. aureus* の 1 標準菌株を用いて、エンラマイシンの増量継代法により耐性獲得パターンを検討した。継代 10 代目までに被験した全ての菌株の MIC が 1~4 倍に上昇した。また、この家畜由来の 6 菌株の継代耐性株をエンラマイシン無添加培地で 10 代継代培養して、その耐性が変動するか検討したところ、そのうち 5 株ではその耐性が保持されており、安定した耐性であることが認められた。(参照 55：資料 51 [p. 4, p. 12 表 1])

1
2 ② *in vivo* 試験

3 a. 実験室における *in vivo* 試験

4 子豚（ランドレース種、2頭（雄雌各1頭）/群、5週齢）に、エンラマイシン
5 0又は20 µg/gを7週間混餌給与し、1週間毎の糞便を集め、糞便から分離した
6 *Streptococcus*、*Lactobacillus*及び*Clostridium perfringens*の各菌種をエンラ
7 マイシン0、1及び5 µg/mLを添加した各選択培地で培養して、それぞれの菌種
8 の経時的な菌数の変動を調べた。*Lactobacillus*は、エンラマイシン1及び5
9 µg/mL添加培地において発育する株はなかった。一方、*Streptococcus*ではエン
10 ラマイシン1 µg/mLの添加培地に発育する株が増加したが、5 µg/mL添加培地で
11 発育する株はなかった。*Clostridium perfringens*については、エンラマイシン
12 無添加の場合であっても菌株の出現が認められなかった。また、エンラマイシン
13 を添加した培地から分離された*Lactobacillus*及び*Streptococcus*の各菌株の
14 MICを測定したところ、その分布にほとんど変化はみられなかった。（参照56：
15 資料62 [p. 図2、図4、表8]）
16

17 b. 野外における *in vivo* 試験

18 1978年に国内において、エンラマイシン又はチオペプチン添加飼料又は無添加
19 飼料を1年以上給与している農場18か所（各薬剤給与：4か所/動物種、無投薬
20 （対照群）：1か所/動物種）から鶏及び豚の糞便材料を採取し、*Streptococcus*、
21 *Lactobacillus*、*Bifidobacterium*、*Clostridium*、*Bacteroides*、*Fusobacterium*、
22 *Enterobacterium*等を分離し、エンラマイシンのMICの分布を調べた。エンラ
23 マイシン添加及び無添加のどちらの場合においても同一菌種が分離されたのは、
24 鶏由来では*Streptococcus*、*Lactobacillus*、豚由来では*Lactobacillus*、
25 *Bifidobacterium*、*Bacteroides*であった。飼料中のエンラマイシン添加及び無添
26 加の場合におけるMICの分布を比較したところ、エンラマイシンの有無に関係
27 なく、ほぼ同様のパターンを示した。（参照30：資料32 [Table 4-1, 5-1]）

28 上記の調査から3年後、エンラマイシン又はチオペプチン添加飼料又は無添加
29 飼料を給与している農場10か所（各薬剤給与：2か所/動物種、無投薬（対照群）：
30 1か所/動物種）から、鶏及び豚の糞便材料を採取し、糞中の*Lactobacillus*、
31 *Clostridium*及び*Streptococcus*を分離し、エンラマイシンのMIC分布を調べた。
32 その結果、飼料中のエンラマイシン添加及び無添加の場合についてMICの分布
33 を比較したところ、全ての被験菌種について飼料中のエンラマイシン添加の有無
34 に関係なく、ほぼ同様のMICの分布のパターンを示した。（参照31：資料33 [p.
35 16 図1-1(1)、p.34 図3-1(2)、p.47 図4-1(2)]）
36

37 (2) 交差耐性に関する試験

38 ① *in vitro* 試験

39 ヒト由来のテトラサイクリン、ストレプトマイシン、ペニシリン、カナマイシン、
40 クロラムフェニコール、マクロライド系抗生物質及びβ-ラクタム系抗生物質に耐性

1 を示す黄色ブドウ球菌 100 株はエンラマイシンに感受性を示し、それらの抗菌性物
2 質と交差耐性を示さなかったと報告されている。(参照 19、22 : 資料 18 [p. 12]、21
3 [p. 585])

4 また、ヒトから分離された黄色ブドウ球菌 78 株は、エリスロマイシン、ペニシ
5 リン G、クロルテトラサイクリン及びジヒドロストレプトマイシンの MIC の分
6 布が二峰性を示し、それぞれの薬剤に対して耐性 (>100 µg/mL) を示す菌株が 25
7 株以上認められた。一方、この 78 菌株に対するエンラマイシンの MIC の分布は
8 0.5~5.0 µg/mL であった。(参照 20 : 資料 19 [p.3、8. Tab.3、p. 9. Tab.4])

10 (3) 耐性機序及び薬剤耐性決定因子に関する情報

11 エンラマイシンの耐性遺伝子に関する報告はなかった。

12 ヒトや動物に使われる多くの抗菌性物質の原料中に、抗菌性物質生産菌の染色体
13 DNA が混入することが報告されている。家畜の飼料級アボパルシンにおいても、
14 その中に生産菌由来の DNA の一部が混入し、バンコマイシン耐性遺伝子のヌクレ
15 オチドが存在していた報告があり、アボパルシンの長期使用が家畜腸内細菌の耐性
16 遺伝子取り込みを助長し、それがヒトへと伝播していく可能性が示唆されている。

17 エンラマイシンの製造用原体は飼料級抗生物質に該当することから、エンラマイ
18 シンの生産菌に自己防衛のためのエンラマイシン耐性遺伝子が含まれている場合に
19 は、エンラマイシンについても原体中に生産菌由来 DNA 混入の可能性はあるが、
20 現時点では原体又は飼料へのエンラマイシン耐性遺伝子の混入についての調査は行
21 われておらず、また野外分離耐性株における耐性遺伝子の存在も調べられていない。

22 (参照 57~59 : 資料 65~67)

24 9-8. ハザードの特定に係る検討

25 エンラマイシンは 1976 年に飼料添加物に指定されて以来、家畜の飼料添加物として
26 のみ使用されている抗菌性物質であり、動物用医薬品及びヒト用医薬品としては使用さ
27 れていない。

28 エンラマイシンは腸球菌や黄色ブドウ球菌などのグラム陽性菌に耐性を生じさせる
29 可能性があるが、腸球菌についてはエンラマイシン耐性菌に関する報告は得られなかつ
30 た。エンラマイシンと構造が類似しているラモプラニンについて、増量継代法により人
31 工的に耐性を獲得した黄色ブドウ球菌がバンコマイシンの中程度の耐性を獲得したと
32 の一報告があったが、その機序は不明であった。交差耐性に関する試験では、ヒト用抗
33 菌性物質との間に交差耐性を示したという報告は得られなかった。

34 鶏由来 *Clostridium perfringens* に対する薬剤感受性試験において、エンラマイシン
35 の MIC は低い値のままであり、大きな変化はなかった。

36 このように、エンラマイシンは家畜のみに使用される抗菌性物質であり、現在国内で
37 ヒトに使用されている抗菌性物質とは作用機序が異なり、交差耐性を示したという報告
38 がないこと、野外で家畜由来耐性菌が認められていないことから、食品を介してヒトに
39 対して健康上の危害因子となる可能性のある薬剤耐性菌はないと判断した。

1 **II. 食品健康影響評価**

2 エンラマイシンの家畜等への使用によりエンラマイシン耐性菌が選択される可能性は
3 否定できないが、エンラマイシンがヒト用医薬品として使用されていないこと、エンラマ
4 イシンがヒトに使用されている抗菌性物質と作用機序が異なり、交差耐性を示したという
5 報告がないこと等から、特定すべきハザードがないと判断した。したがって、エンラマイ
6 シンを家畜等に使用することによって選択された薬剤耐性菌が、食品を介してヒトの健康
7 に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられる。

8 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言えないので、リ
9 スク管理機関である農林水産省において引き続き情報の収集に努めるべきと考える。

10

- 1
2 <参照>
- 3 1 インターベット社. エンラマイシンについての試験成績の抄録. 飼料添加物エンラマ
4 イシン見直し資料. 1982. (未公表)
- 5 2 The Merck Index, 15th Edition, 2013:660.
- 6 3 日化辞 Web : JST の有機化合物辞書 DB 「日本化学物質辞書」 検索サービス
- 7 4 Higashide E, Hatano K, Shibata M, Nakazawa K. Enduracidin, a new antibiotic. I
8 *Streptomyces fungicidius* No.B.5477, an enduracidin producing organism. The
9 Journal of Antibiotics. 1968;21:126-137.
- 10 5 Asai M, Muroi M, Sugita N, Kawashima H, Mizuno K, Miyake A. Enduracidin, a
11 new antibiotic. II. Isolation and characterization. The Journal of Antibiotics. 1968;
12 21:138-146.
- 13 6 添付文書. 硫酸ポリミキシン B 散 50 万単位「ファイザー」/ 同 300 万単位「ファイザ
14 ー」.
- 15 7 医薬品インタビューフォーム. 硫酸ポリミキシン B 錠 25 万単位「ファイザー」.2013
16 年 9 月改定.
- 17 8 医薬品インタビューフォーム. キュビシン静注用 350mg. 2013 年 8 月改訂
- 18 9 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
19 重要度のランク付けについて. 2006.
- 20 10 独立行政法人農林水産消費安全技術センター. 特定添加物検定結果について.
- 21 11 インターベット社. ¹⁴C エンラマイシン経口投与時の鶏・豚における残留. (未公表)
- 22 12 インターベット社. B-5477 のブタにおける血中濃度試験. (未公表)
- 23 13 インターベット社. _エンラマイシンの豚における消化管内分布. 1982. (未公表)
- 24 14 インターベット社. エンラマイシンの鶏における残留性試験. (未公表)
- 25 15 インターベット社. _エンラマイシンの各種酵素に対する安定性. 1982. (未公表)
- 26 16 インターベット社. エンラマイシンの豚における残留性試験. (未公表)
- 27 17 インターベット社. エンラマイシンの豚における残留試験 (第 2 報). (未公表)
- 28 18 インターベット社. エンラマイシンの鶏における残留試験 (第 2 報). (未公表)
- 29 19 インターベット社. _Enramycin に関する基礎的検討. (未公表)
- 30 20 インターベット社. _新抗生物質 Enduracidin の研究 IV - 病原細菌に対する抗菌作用
31 -. 1982. (未公表)
- 32 21 インターベット社. _Enduracidin の作用機序に関する研究 1. 殺菌及び溶菌作用につ
33 いて. 1982. (未公表)
- 34 22 Kawakami M, Nagai Y, Fujii T, Mituhashi S. Anti-microbial activities of
35 enduracidin (enramycin) *in vitro* and *in vivo*. The Journal of Antibiotics.
36 1971;24:583-586.
- 37 23 Tsuchiya K, Takeuchi Y. Enduracidin, an inhibitor of cell wall synthesis. The
38 Journal of Antibiotics. 1968; 21:426-428.
- 39 24 Cudic P, Behenna DC. Kranz JK, Kruger RG, Wand AJ, Veklich YI, et al.
40 Functional analysis of the lipoglycopeptide antibiotic ramoplanin. Chemistry

- 1 & Biololy. 2002; 9:897-906.
- 2 25 Fang X, Tiyanont K, Zhang Y, Wanner J, Boger D, Walker S. The mechanism of
3 action of ramoplanin and enduracidin. *Molecular BioSystems*. 2006;2:69-76.
- 4 26 McCafferty DG, Cudic, P, Frankel BA, Barkallah S, Kruger RG, Li W. Chemistry
5 and biology of the ramoplanin family of peptide antibiotics. *Biopolymers*. 2002;
6 66 :261-284.
- 7 27 Castiglione F, Marazzi A, Meli M, Colombo G. Structure elucidation and 3D
8 solution conformation of the antibiotic enduracidin determined by NMR
9 spectroscopy and molecular dynamics. *Magnetic Resonance in Chemistry*.
10 2005;43:603-610.
- 11 28 Hamburger JB, Hoertz AJ, Lee A, Senturia RJ, McCafferty DG, Loll PJ. A crystal
12 structure of a dimer of the antibiotic ramoplanin illustrates membrane positioning
13 and a potential lipid II docking interface. *Proceedings of the National Academy of
14 Sciences, U.S.A.* 2009;106:13759-13764.
- 15 29 Hu Y, Helm JS, Chen L, Ye X-Y, Walker S. Ramoplanin inhibits bacterial
16 transglycosylases by binding as a dimer to lipid II. *Journal of the American
17 Chemical Society*. 2003;125:8736-8737.
- 18 30 野外でエンラマイシンまたはチオペプチンを飼料添加したニワトリおよびブタの腸内
19 細菌の抗生物質感受性試験. (未公表)
- 20 31 野外でエンラマイシンまたはチオペプチンを飼料添加したニワトリおよびブタの腸内
21 細菌の抗生物質感受性試験 (3年後の再調査). (未公表)
- 22 32 食品安全委員会. 平成 18 年度食品安全確保総合調査. 動物用抗菌性物質の微生物学的
23 影響についての調査.
- 24 33 末永 格. ブロイラー由来 *Clostridium perfringens* の薬剤感受性の動向. *獣医界*.
25 1995;139:24-31.
- 26 34 The Merck Index, 15th Edition, 2013. 1503-1504.
- 27 35 二宮幾代治. 第 8 章ペプチド系抗生物質. *In*: 動物の抗生物質. 養賢堂, 東京.
28 1987;342-349.
- 29 36 Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin : the revival of polymyxins for the management
30 of multidrug-resistant gram-negative bacterial infection. *Clinical Infectious
31 Diseases*. 2005;40:1333-41.
- 32 37 Conly JM, Johnston BL. Colistin : The phoenix arises. *The Canadian Journal of
33 Infectious Diseases & Medical Microbiology*. 2006;17:267-269.
- 34 38 田中信夫, 中村昭四朗. 細胞壁合成阻害. *In*: 抗生物質大要—化学と生物活性 (第 4
35 版). 東京大学出版会. 東京. 1992;275-291.
- 36 39 谷本 弘一, 池 康嘉. 基礎・臨床の両面からみた耐性菌の現状と対策 4. バンコマイシ
37 ン耐性腸球菌 (VRE) . *モダンメディア*. 2007;53:140-147.
- 38 40 医薬品インタビューフォーム. 塩酸バンコマイシン散 0.5 「MEEK」 . 2011 年 2 月改
39 訂.
- 40 41 Nieto M., Perkins HR. Modifications of the acyl-D-alanyl-D-alanine terminus

- 1 affecting complex-formation with vancomycin. *Biochemical Journal*.
2 1971;123:789-803.
- 3 42 Nieto M and Perkins HR. The specificity of combination between ristocetins and
4 peptides related to bacterial cell wall mucopeptide precursors. *Biochemical Journal*.
5 1971;124:845–852.
- 6 43 Bozdogan B, Esel D, Whitener C, Browne FA, Appelbaum PC. Antibacterial
7 susceptibility of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated at
8 the Hershey Medical Center. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*.
9 2003;52:864-868.
- 10 44 Schmidt JW, Greenough A, Burns M, Luteran AE, McCafferty DG. Generation of
11 ramoplanin-resistant *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiology Letters*.
12 2010;310:104-111.
- 13 45 医薬品インタビューフォーム. バラマイシン軟膏. 2012年4月改定.
14 46 医薬品インタビューフォーム. コリマイフォーム. 2007年4月作成.
15 47 添付文書. ドルマイシン軟膏.
16 48 添付文書. エリコリ眼軟膏 T.
17 49 添付文書. 点眼用エリコリ T.
18 50 医薬品インタビューフォーム. コリマイシン散 200万単位/g. 2008年12月作成.
19 51 医薬品インタビューフォーム. メタミキシン末 50万 / 同 300万. 2007年12月改定.
20 52 添付文書. テラマイシン軟膏 (ポリミキシン B 含有) .
- 21 53 Butler MS, Cooper MA. Antibiotics in the clinical pipeline in 2011. *The Journal of*
22 *Antibiotics*. 2011;64:413–425.
- 23 54 Tsuchiya K, Kondo M, Oishi T, Yamazaki T. Enduracidin, a new antibiotic. III *In*
24 *vitro* and *in vivo* antimicrobial activity. *The Journal of Antibiotics*.
25 1968;21:147-153.
- 26 55 4 種類のペプタイド系飼料添加剤に対する家畜由来のブドウ球菌の耐性について 1.
27 試験管内耐性獲得試験 2. 試験管内耐性獲得株の交差耐性試験. (未公表)
- 28 56 ペプタイド系抗生物質給与豚の腸内細菌耐性化試験 II.エンラマイシンまたはチオ
29 ペプチン給与豚における感受性の変化. (未公表)
- 30 57 Webb V, Davies J. Antibiotic preparations contain DNA: a source of drug resistance
31 genes? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1993;37:2379–2384.
- 32 58 Marshall CG, Lessard IAD, Park J-S, Wright GD. Glycopeptide antibiotic
33 resistance genes in glycopeptide-producing organisms. *Antimicrobial Agents and*
34 *Chemotherapy*. 1998;42:2215-2220.
- 35 59 Lu K, Asano R, Davies J. Antimicrobial resistance gene delivery in animal feeds.
36 *Emerging Infectious Diseases*. 2004;10:679-683.
- 37 ~~5960~~ Wallace SJ, Li J, Nation RL, Prankerd RJ, Velkov T, Boyd BJ. Self-assembly
38 behavior of colistin and its prodrug colistin methanesulfonate: implications for
39 solution stability and solubilization. *The Journal of Physical Chemistry B*. 2010;
40 114: 4836-4840.

