

(案)

家畜等に使用するセンデュラマイシンナトリウムによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価について

2013年2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）専門委員及び専門参考人名簿.....	4
○要約.....	5
I. ハザードの特定に関する知見.....	6
1. 名称及び化学構造等.....	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.....	6
2. 使用方法.....	7
(1) 対象飼料及び添加量.....	7
(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.....	8
(3) 使用上の注意.....	9
(4) 管理分析の実施.....	9
(5) センデュラマイシンナトリウムの使用量.....	9
3. 海外における評価状況等.....	9
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.....	10
(1) ラット.....	10
(2) イヌ.....	10
(3) 鶏.....	10
5. 抗菌活性の作用機序及びタイプ.....	11
(1) 作用機序.....	11
(2) 作用のタイプ.....	13
(3) コクシジウムに対する作用.....	13
6. 抗菌スペクトル及び感受性菌の分布.....	13
(1) 抗菌スペクトル.....	13
(2) 対象とする家畜等の病原体に対する最小発育阻止濃度（MIC）の分布.....	16
(3) 指標細菌及び食品媒介性病原細菌に対する MIC の分布.....	17
7. 交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質及びその重要性.....	17
8. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報.....	18
(1) 交差耐性に関する試験.....	18
(2) 薬剤耐性決定因子に関する情報.....	19
(3) 反すう動物のルーメン内細菌に認められる適応について.....	19
9. ハザードの特定に係る検討.....	20

II. 食品健康影響評估 .....	20
<参照> .....	21

### 〈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
2012年	10月	5日	関係資料の接受
2012年	10月	30日	肥料・飼料等（第61回）／微生物・ウイルス（第35回）合同専門調査会（薬剤耐性菌に関するワーキンググループ）
2013年	2月	25日	第464回食品安全委員会（報告）

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

（2006年6月30日まで）

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

（2006年12月20日まで）

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

（2009年6月30日まで）

見上 彪（委員長）  
小泉 直子（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄\*\*  
本間 清一

\*：2007年2月1日から

\*\*：2007年4月1日から

（2011年1月6日まで）

小泉 直子（委員長）  
見上 彪（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\*：2009年7月9日から

（2012年6月30日まで）

小泉 直子（委員長）  
熊谷 進（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子

（2012年7月1日から）

熊谷 進（委員長）  
佐藤 洋（委員長代理）  
山添 康（委員長代理）  
三森 国敏（委員長代理）  
石井 克枝

廣瀬 雅雄

村田 容常

\* : 2011 年 1 月 13 日から

上安平 冽子

村田 容常

〈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〉

（2011 年 10 月 1 日から）

肥料・飼料等専門調査会

唐木 英明（座長）

青木 宙

池 康嘉

舘田 一博

戸塚 恭一

細川 正清

微生物・ウイルス専門調査会

渡邊 治雄（座長代理）

多田 有希

田村 豊

〈肥料・飼料等（第 61 回）／微生物・ウイルス（第 35 回）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）専門参考人名簿〉

荒川 宜親

## 要 約

飼料添加物として指定されている抗菌性物質であるセンデュラマイシンナトリウムが飼料に添加され、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。

センデュラマイシンはヒト用医薬品として使用されておらず、また、これと化学構造が類似したヒト用抗菌性物質はない。交差耐性に関する試験において、センデュラマイシンを鶏に投与した結果、大腸菌、腸球菌、サルモネラ等の既存抗菌性物質に対する耐性獲得への影響は確認されなかった。

肉用鶏及び採卵鶏由来腸球菌に対する抗菌性物質感受性調査において、センデュラマイシンに対する耐性は認められなかった。

耐性決定因子に関連する知見はなく、耐性機序の詳細は不明であるが、センデュラマイシンの細菌への作用は特定の標的部位に対する作用でないという点等から、センデュラマイシン感受性菌が耐性決定因子の獲得によって耐性菌に変化する可能性は低いと考えられる。

以上のハザードの特定に関する検討の結果、センデュラマイシンの家畜等への使用によりセンデュラマイシン耐性菌が選択される可能性は否定できないが、センデュ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、センデュラマイシンがヒトに使用されている抗菌性物質と交差耐性を示したという報告がないこと等から、食品を介してヒトに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。したがって、センデュラマイ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に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられる。

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。

## I. ハザードの特定に関する知見

### 1. 名称及び化学構造等

#### (1) 一般名

和名：センデュラマイシンナトリウム

英名：Semduramicin sodium

(参照 1、2)

#### (2) 化学名

英名：(2R,3S,4S,5R,6S)-Tetrahydro-2,4-dihydroxy-6-[(1R)-1-[(2S,5R,7S,8R,9S)-9-hydroxy-2,8-dimethyl-2-[(2R,5S)-tetrahydro-5-methyl-5-[(2R,3S,5R)-tetrahydro-5-[(2S,3S,5R,6S)-tetrahydro-6-hydroxy-3,5,6-trimethyl-2H-pyran-2-yl]-3-[[[(2S,5S,6R)-tetrahydro-5-methoxy-6-methyl-2H-pyran-2-yl]oxy]-2-furyl]-2-furyl]-1,6-dioxaspiro[4,5]dec-7-yl]ethyl]-5-methoxy-3-methyl-2H-pyran-2-acetic acid, sodium salt

CAS 番号：119068-77-8

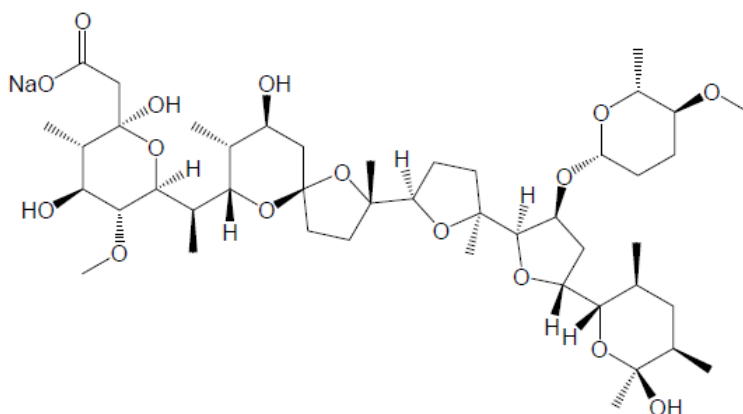
(参照 1、2)

#### (3) 化学構造

化学式：C<sub>45</sub>H<sub>75</sub>O<sub>16</sub>Na

分子量：895.07

構造式：



(参照 1、2)

#### (4) 有効成分の系統

##### ① 有効成分の系統

センデュラマイシンは土壌細菌 *Actinomadura roseorufa* の発酵により生産されるポリエーテル系抗生物質である。ポリエーテル系抗生物質は金属陽イオンとの親和性が高く、イオノフォアと称される。センデュラマイシンは、配糖体と結合したイオノフォアである。(参照 3)

日本においては、飼料添加物としてナトリウム塩であるセンデュラマイシンナト

リウム<sup>1</sup>が指定されている。

センデュラマイシンは、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。

## ② 関連する系統

国内で飼料添加物に指定されているポリエーテル系イオノフォアには、サリノマイシンナトリウム、モネンシンナトリウム、ラサロシドナトリウム及びナラシンがある。また、外国で飼料添加物として使用されているマデュラマイシンは、センデュラマイシンと同様に配糖体が結合したイオノフォアである。

## 2. 使用方法

センデュラマイシンナトリウムは、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令」（昭和51年農林省令第35号）等により規定されている。

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。

- 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。
- ② 抗菌性飼料添加物の種類ごとに添加が認められている対象飼料及び量が定められている。
- 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、製造を実地に管理させるため、事業場ごとに飼料管理者を置かなければならない（飼料安全法第25条）。
- 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とを示す表示又は登録を受けた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。
- 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、使用上の注意等を表示しなければならない。
- 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、食用にと殺する前の7日間の牛（生後概ね6月を超えた肥育牛を除く。）、豚、鶏又はうずらに使用してはならない。

### (1) 対象飼料及び添加量

センデュラマイシンナトリウム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。

---

<sup>1</sup> 本評価書では飼料添加物を示す場合には「センデュラマイシンナトリウム」、抗菌性物質の本質を示す場合には、「センデュラマイシン」を用いることとした。



対象飼料	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
添加量(g力価/トン)	25	25	25

注) うずら用は鶏用に準じて使用される。

## (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・エトパペート、アンプロリウム・エトパペート・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、セデカマイシン、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ボール、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

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、センデュラマイシンナトリウム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	
			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
	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	g力価	5~55	5~55	—
	エンラマイシン	g力価	1~10	1~10	1~10
	クロルテトラサイクリン	g力価	10~55	10~55	—
	ノシヘプタイド	g力価	2.5~10	2.5~10	2.5~10
	バージニアマイシン	g力価	5~15	5~15	5~15
	フラボフォスフォリボール	g力価	1~5	1~5	1~5

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	g力価	5～55	5～55	—
	クロルテトラサイクリン	g力価	10～55	10～55	—
	ピコザマイシン	g力価	5～20	5～20	5～20
	硫酸コリスチン	g力価	2～20	2～20	2～20

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、農場におけるセンデュラマイシンナトリウム添加飼料の家畜等への使用制限（産卵中の鶏又はうずら、食用にと殺する前7日間の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。

### （3）使用上の注意

センデュラマイシンナトリウムを含む製剤及び飼料が、鶏に過剰に投与又は給与された場合には、鶏に発育障害等の作用が起こる可能性がある。このことから、センデュラマイシンナトリウムを含む製剤及び飼料には対象家畜等及び添加量、給与方法等に関する使用上の注意の表示が義務付けられている。

また、センデュラマイシンナトリウム等のポリエーテル系抗生物質は、重篤な副作用を起こすことがあるため、動物用医薬品のチアムリン又はバルネムリンとの併用を避けることとされている。

### （4）管理分析の実施

センデュラマイシンナトリウムは、対象家畜等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ることから、センデュラマイシンナトリウムを含む飼料については、製造業者が全ての製造ロットに対しセンデュラマイシンナトリウムの含量を分析し、定められた管理限界以内のものを販売に供することが義務付けられている。

### （5）センデュラマイシンナトリウムの使用量

1994年7月に飼料添加物として指定されて以来、現在まで製造販売が行われている。1995年～1997年の検定数量は10,000 kg（力価）/年間を超えていたが、その後はおおよそ3,000～5,000 kg（力価）/年間であった。なお、2007年に、センデュラマイシンナトリウムについては、製造業者が特定飼料等製造業者として登録されたため検定は行われなくなった。それ以降のセンデュラマイシンナトリウムの製造量は、年間約400～1,000 kg（力価）である。（参照4）

## 3. 海外における評価状況等

センデュラマイシンナトリウムは、世界58か国において使用が承認されている。これらの国（特に欧州連合（EU）、北米及びオセアニア地域）において、センデュラマイシン

ンの安全性や残留性についての評価は行われているが、耐性菌に対するリスク評価は行われていない。しかし、各国において包括的な耐性菌リスク評価書が公表されており、カナダの評価書では、イオノフォアはヒト医療で用いられていないこと及びヒト用抗菌性物質と交差耐性を示さないことから、ヒトの健康に与える影響は低いとされている。また、ニュージーランドの評価書では、イオノフォアは公衆衛生との関連はないとしている。(参照 5、6)

米国ではリスク評価指針中でヒトの医療上重要な抗菌性物質をランク付けしているが、イオノフォアはそこに含まれていない。(参照 7)

EU ではヒトや動物の健康を損なうおそれがあるとの理由で、家畜の成長促進を目的に使用されている抗生物質が禁止されたが、イオノフォアの抗コクシジウム剤としての使用は継続して認められている。(参照 8、9)

#### 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) ラット

ラット (Long-Evans 系、雌雄各 3 匹/群) に  $^{14}\text{C}$  標識センデュラマイシンを 1 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間連続経口投与し、最終投与 6 時間後の肝臓について代謝物の検討を行った。肝臓中放射活性は、主にセンデュラマイシンの未変化体であり、雄では未変化体の他に代謝物 1<sup>2</sup>が高い割合で検出されたが、雌では代謝物 1 の割合は低かった。センデュラマイシンの未変化体の割合は、雄では放射活性の 36.0%、雌では 79.3% となり、代謝活性に雌雄間での性差が認められた。(参照 10)

##### (2) イヌ

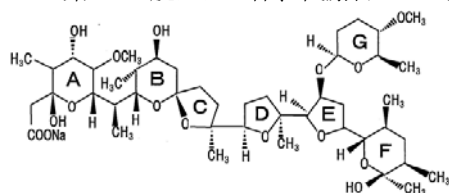
イヌ (ビーグル種、雌雄各 1 匹) に  $^{14}\text{C}$  標識センデュラマイシンを 1 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間連続経口投与し、最終投与 6 時間後の肝臓について代謝物の検討を行った。肝臓中放射活性は主に代謝物 1<sup>2</sup>と未変化体で構成され、雌雄ともに代謝物 1 が最も高濃度に存在したが (雄 53.6%、雌 67.0%)、代謝活性に性差は認められなかった。(参照 10)

##### (3) 鶏

###### ① 生体内分布

肉用鶏 (雌初生ヒナ、投与開始時平均体重 42.7 g) にセンデュラマイシンナトリウム 50 ppm 添加飼料を 4 週間投与し、体内分布 (血漿、皮膚、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、心臓、肺、筋胃、脾臓及び胆汁) をバイオオートグラフィーにより測

<sup>2</sup>代謝物 1 : A 環の O-脱メチル体、代謝物 2 : G 環の O-脱メチル体、代謝物 3 : F 環の開環体



定した。肝臓、脂肪、心臓及び腎臓の組織内濃度は血漿濃度に比べ高く、他の組織は血漿とほぼ同じ濃度であったが、筋肉では血漿中濃度よりも低かった。また、最終投与 2 日後には皮膚を除く全ての組織で検出されなかった（検出限界 0.025 µg（力価）/g）。（参照 11）

## ② 排泄

肉用鶏（雌雄、37 日齢、開始時平均体重約 1.7 kg）に <sup>14</sup>C 標識センデュラマイシン 25 ppm 添加飼料を 7 日間不断給餌し、投与開始後 4~7 日の 24 時間毎の排泄物中放射活性を測定したところ、雌雄の平均では 19.4~26.6 ppm で推移し、ほぼ 1 日に摂取した放射活性に相当する量が排泄された。（参照 12、13）

## ③ 代謝物

肉用鶏に <sup>14</sup>C 標識センデュラマイシン 25 ppm 添加飼料を 7 日間不断給餌し、最終投与日の排泄物、最終投与終了 12 時間後の胆汁及び投与終了 6 時間後の肝臓について代謝物の検討を行った。

排泄物の未変化体は投与量の 3.7~7.8%と少なく、ほとんどが代謝されて排泄された。主な代謝物は代謝物 1<sup>2</sup>、代謝物 2<sup>2</sup> 及び代謝物 3<sup>2</sup> であり、代謝物 1 が最も多く（総放射活性の 10%以上）存在した。

胆汁中には排泄物同様に代謝物 1、2、3 及びセンデュラマイシン未変化体が存在し、代謝物 1 が最も多く存在した。

肝臓中にはセンデュラマイシン未変化体が最も多く存在し（総放射活性の約 43%）、その他複数の代謝物が存在したがいずれも総放射活性の 10%（0.1 ppm）以下であった。（参照 10、13）

## 5. 抗菌活性の作用機序及びタイプ

### (1) 作用機序

現在の知見において、イオノフォアの作用機序については、そのほとんどがモネンシンについて検討されている。

センデュラマイシンはモネンシンと同系統のイオノフォアであり、*in vitro* でのイオンの親和性データやコキシジウムにおける交差耐性の存在などから、センデュラマイシンの作用はモネンシンと同様であると考えられる。

一般に、多くの抗菌性物質は、細菌細胞内の酵素、リボソーム並びに細胞膜及び細胞壁を標的部位とする。それらの細菌の標的部位には各抗菌性物質が特異的に結合する領域があり、抗菌性物質は細菌の標的部位と特異的に結合することによって細菌の様々な代謝を阻害する。このため、細菌は生存に必須な生理活動の過程が阻害されることとなり、増殖が停止するか又は死滅する。一方、細菌はこの抗菌薬結合領域に変化を獲得することによって各抗菌性物質による特異的な結合を回避することができる。これが、各抗菌性物質に対する薬剤耐性菌の主要な耐性機序の一つとなっている。

しかしながら、イオノフォアの抗菌活性の作用機序は他の系統の抗菌性物質とは異

なっており、細菌ではイオノフォアは細胞膜に結合するものの、前述したように特異的に結合する分子や結合領域の存在は知られていない。(参照 14~16)

飼料添加物に指定されているイオノフォアは、モノバレント (monovalent) (主として、一価の金属イオンのイオノフォアの性質をもつもの；モネンシン、サリノマイシン、ナラシン)、ジバレント (divalent) (主として、二価の金属イオンのイオノフォアの性質をもつもの；ラサロシド) 及びモノバレントの配糖体 (モノバレントで糖を分子中にもつもの；センデュラマイシン) に分類される。

ポリエーテル系イオノフォアは、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) との間の水素結合によって、その構造中の水溶性部分を内側に、脂溶性部分を外側にした球状の立体構造を示す。(参照 14、16~19)

イオノフォアはこの立体構造により、内側に水溶性の金属イオンを抱き込み、一方、脂溶性の高い外部構造により、脂溶性の高い細菌の細胞壁と細胞膜を容易に通過する。こうしてイオノフォアはナトリウムイオン ( $\text{Na}^+$ ) やカリウムイオン ( $\text{K}^+$ ) といった金属イオンと結合して、これらを細胞内外に輸送するための担体として作用し、細胞内外の金属イオンの輸送を促進する。(参照 14、15、18、19)

一般に、グラム陽性菌はグラム陰性菌に比べ、イオノフォアに対する感受性が高い。(参照 20) これは、グラム陰性菌の多くが細胞壁の外側にリポ多糖 (LPS) からなる外膜を有し、この外膜の存在によりイオノフォアをはじめとする脂溶性物質の細胞内への移動が大幅に制限されることによる。そのため、外膜を有する大腸菌及びサルモネラ、カンピロバクター等を含むグラム陰性菌は、一般にイオノフォアに対し自然耐性を示す。(参照 14~16、19、21)

通常、細菌は、外部環境に対して細胞内の  $\text{K}^+$ 濃度を高く、かつ  $\text{Na}^+$ 濃度を低く保つことで恒常性を維持している。しかし、センデュラマイシンは、細菌細胞内外の陽イオンの濃度勾配にしたがって  $\text{K}^+$ の細胞外への移行を促進するとともに  $\text{Na}^+$ の細胞内への移行を促進し、これらのイオンの濃度勾配を小さくする作用を持つ。細胞はこの異常な細胞内のイオン濃度勾配を是正するためにアデノシン三リン酸 (ATP) を利用するナトリウム・カリウムポンプを作動し、 $\text{Na}^+$ を細胞外に、 $\text{K}^+$ を細胞内に輸送するが、この状態が長時間持続すると、細胞内の ATP が枯渇し、恒常性が破綻して、細胞活動が停止すると考えられている。(参照 14~16)

センデュラマイシンは、モネンシンと同様の作用機序で細菌細胞に作用すると考えられるが、唯一の違いは、センデュラマイシンが一つの糖残基を持つ配糖体の形をとっていることである。配糖体の形にすると効力が高まることが知られており、センデュラマイシンは飼料への添加量が他のイオノフォアの二分の一から三分の一量と少ないのが特徴である。(参照 22)

イオノフォアの作用機序は、前述のように細胞膜を介したイオンの輸送に関するものであるため、他の系統の抗菌性物質のように細菌に対してのみ特異的に作用するものではなく、原虫やほ乳動物等の細胞膜にも作用する。このため、ほ乳動物である家畜やヒトに対しても毒性が高く、安全域 (効果を示す濃度と毒性作用を示さない最大量との比) が比較的小さいため、これがヒト用医薬品としての応用を大きく妨げる要

因ともなっている。(参照 21、23)

## (2) 作用のタイプ

イオノフォアは、ペプチドグリカンを標的にする抗菌性物質(例:ペニシリン)、リボソーム活性を標的にする抗菌性物質(例:クロラムフェニコール)、DNA 転写を標的にする抗菌性物質(例:キノロン)、mRNA 転写を標的にする抗菌性物質(例:リファンピシン)及び葉酸合成を標的にする抗菌性物質(例:スルホンアミド)と異なり、細菌や原虫のイオン輸送に関与し、そのエネルギーを消耗させ、静菌的に作用する。(参照 21、23)

## (3) コクシジウムに対する作用

ポリエーテル系イオノフォアは優れた抗コクシジウム効果を示すが、全ての *Eimeria* 属の感染に均一な効果を示さず、野外株において数種の *Eimeria* 属に耐性株が認められ、実用に供し得る薬剤も限定されつつあることから、新しいポリエーテル系抗生物質としてセンデュラマイシンナトリウムが開発された。(参照 24)

センデュラマイシンをはじめ、イオノフォアは陽イオンと錯体を形成して、*Eimeria* 属のスポロゾイトやメロゾイトの細胞膜を自由に透過してイオンを運び、細胞内イオン平衡を崩す。無性生殖期のスポロゾイトやメロゾイトは細胞内のイオン平衡を維持するためにナトリウム・カリウムポンプを作動させ、アミロペクチン粒に含まれるエネルギーを消費する。そのエネルギーが枯渇したとき、イオン輸送ポンプは機能しなくなり、原虫の生理的活動が停止する。その結果、センデュラマイシンは、イオノフォア感受性を示すスポロゾイトやメロゾイトが盲腸細胞内に侵入するのを阻害し、コクシジウム生活環の初期に抗コクシジウム効果を発現する。その後、薬剤の投与時期や濃度によっては、陽イオンの浸透圧差によって水が原虫の細胞内に流入して、スポロゾイトやメロゾイトの細胞膜を破裂させて細胞を破壊し、結果的にセンデュラマイシンが殺原虫的に作用することもある。(参照 15、25~29)

日本で分離された *Eimeria* 属 3 種 (*E. tenella*、*E. maxima* 及び *E. acervulina*) のバタリー飼育下での人工感染試験において、センデュラマイシンナトリウムはいずれのコクシジウム症に対しても十分に作用し、効果が認められた。(参照 30)

発育鶏卵を用いた実験においても、センデュラマイシン 1 µg/mL の濃度でスポロゾイトに対して 99%の防御が認められた。(参照 31)

また、発育鶏卵にスポロゾイトを接種し、その 93 時間後に薬剤を投与した試験では、センデュラマイシンはオーシスト形成を抑制した。このことから、センデュラマイシンは *E. tenella* のシゾゴニー後期段階に作用すると思われる。(参照 31)

## 6. 抗菌スペクトル及び感受性菌の分布

### (1) 抗菌スペクトル

標準株及び実験室保存株についてセンデュラマイシンの最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。測定方法は寒天平板希釈法を用いた。表 1 及び 2 に示すように、グラム陽性菌においては、*Actinomyces pyogenes* (*Arcanobacterium pyogenes*) に対して

MIC が 0.39~0.79  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と抗菌活性が認められるものの、ほとんどの菌種に対する抗菌活性は弱かった。また、*Staphylococcus aureus* に対しては MIC が 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となり抗菌活性はほとんど認められなかったが、これらの株が何らかの耐性機構を保有しているかは不明である。グラム陰性菌に対しては 12.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の MIC を示し、抗菌活性はほとんどの菌種で認められなかった。(参照 32、33)

グラム陰性菌には細胞膜の外側にグラム陽性菌にはない外膜が存在する。外膜は脂質二重層の外側が LPS で構成されており、疎水性を示すイオノフォアの透過を主に阻害する。そのため、グラム陰性菌は、グラム陽性菌に比べイオノフォアに対して耐性を示す。また、イオノフォアの外膜透過の副経路としてはポーリンと呼ばれる外膜タンパク質が形成する親水性の透過孔も存在するが、センデュラマイシンは分子量が大きいため、透過孔を通過することができないと考えられている。(参照 14、34、35)

表1 標準株及び実験室保存株に対するセンデュラマイシンの抗菌スペクトル (グラム陽性菌、ラセン菌)

菌種	株名	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
<i>Staphylococcus aureus</i>	01A106	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	01A539	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	01A540	100
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ATCC12228	12.5
<i>Streptococcus zooepidemicus</i>	02H001	4.68
<i>Streptococcus suis</i>	02T001	3.12
<i>Streptococcus agalactiae</i>	No.1	25
<i>Streptococcus agalactiae</i>	No.2	50
<i>Streptococcus pyogenes</i>	T3	12.5
<i>Streptococcus pyogenes</i>	S8	25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	COOK	12.5
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	04A005	3.12
<i>Actinomyces pyogenes</i> *	14D002	0.78
<i>Actinomyces pyogenes</i> *	14D008	0.39
<i>Actinomyces pyogenes</i> *	14D011	0.39
<i>Bacillus cereus</i>	ATCC19637	6.25
<i>Bacillus cereus</i> var. <i>mycoides</i>	ATCC11778	6.25
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	09A001	1.56
<i>Lactobacillus</i> spp.	09D001	6.25
<i>Clostridium perfringens</i>	10A006	12.5
<i>Clostridium perfringens</i>	10A009	6.25
<i>Clostridium difficile</i>	10J002	12.5
<i>Eubacterium limosum</i>	16C001	25
<i>Treponema hyodysenteriae</i> **	94A001	3.12

<i>Treponema hyodysenteriae</i> **	94A002	3.12
<i>Treponema hyodysenteriae</i> **	94A007	3.12
<i>Treponema hyodysenteriae</i> **	94A008	3.12

\* 現在の菌種名は *Arcanobacterium pyogenes*

\*\* 現在の菌種名は *Brachyspira hyodysenteriae*

表2 標準株及び実験室保存株に対するセンデューラマイシンの抗菌スペクトル (グラム陰性菌)

菌種	株名	MIC (µg/mL)
<i>Escheichia coli</i>	51A124	> 100
<i>Escheichia coli</i>	51A266	> 100
<i>Escheichia coli</i>	51A538	> 100
<i>Salmonella Choleraesuis</i>	58B011	> 100
<i>Salmonella Choleraesuis</i>	58B015	> 100
<i>Salmonella Choleraesuis</i>	58B242	> 100
<i>Salmonella Enteritidis</i>	58D089	> 100
<i>Salmonella Enteritidis</i>	58D108	> 100
<i>Salmonella Typhimurium</i>	IID111	> 800
<i>Salmonella Pullorum</i>	971	> 800
<i>Pasteurella multocida</i>	58A006	> 100
<i>Pasteurella multocida</i>	59A013	> 100
<i>Pasteurella multocida</i>	59A048	> 100
<i>Pasteurella haemolytica</i> *	59B018	> 100
<i>Pasteurella haemolytica</i> *	59B046	> 100
<i>Pasteurella haemolytica</i> *	59B061	> 100
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	73A006	> 100
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	73A009	> 100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	52A104	> 100
<i>Haemophilus paragallinarum</i> **	#221	> 100
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	54B004	> 100
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	54B005	> 100
<i>Moraxella bovis</i>	93A001	12.5
<i>Campylobacter fetus</i>	49A001	25
<i>Bacteroides fragilis</i>	78C024	50
<i>Bacteroides vulgatus</i>	78E029	100
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	78F001	100
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	84C004	> 100
<i>Fusobacterium necrophorum</i>	84C006	> 100

\* 現在の菌種名は *Mannheimia haemolytica*

\*\* 現在の菌種名は *Avibacterium paragallinarum*



## (2) 対象とする家畜等の病原体に対する最小発育阻止濃度 (MIC) の分布

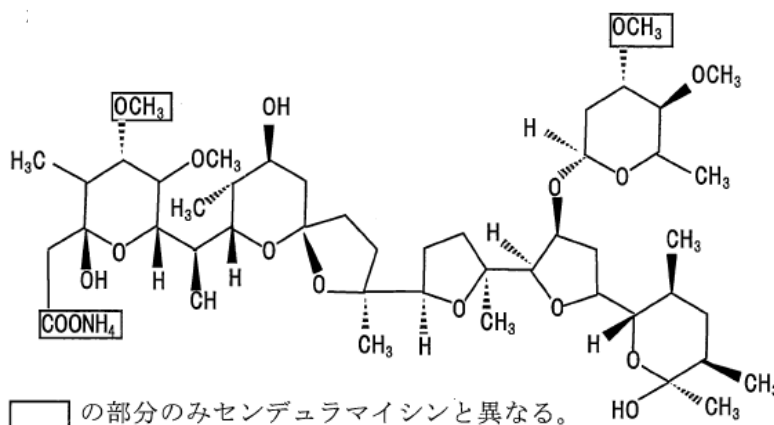
日本では、センデュラマイシンナトリウムは飼料添加物として指定されており、対象とする家畜等の病原菌はない。

諸外国では本物質を含むイオノフォアは抗コクシジウム剤として広範に使用されており、この場合、対象とする家畜等の病原体は鶏や牛等に寄生するコクシジウムである。(参照 16)

国内外において鶏コクシジウム (*Eimeria* 属) 野外分離株のイオノフォア耐性が報告されているが、センデュラマイシン耐性株についての知見は現時点ではない。しかし、センデュラマイシンと同様に配糖体が結合したイオノフォアであり、類似した構造をもつマデュラマイシンの耐性株が報告されている。

一般名 : マデュラマイシン (マデュラマイシンアンモニウム)

構造式 :



(参照 36)

ドイツ北部のコクシジウム症が発生している養鶏場から分離した *Eimeria* 属 10 株を用いたバタリー試験で鶏 (雄、10 週齢、10 羽) を用いて抗コクシジウム剤に対する薬剤耐性について調べた。10 株中 9 株に耐性がみられ、ほとんどが多剤耐性であった。マデュラマイシンに部分的又は完全に耐性を示すものは 7 株、モネンシン耐性 6 株、サリノマイシン耐性 5 株、ナイカルバジン耐性 8 株、ハロフジノン耐性 7 株となった。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を示したものは 5 株であった。(参照 37)

ブラジルとアルゼンチンの 15 か所の養鶏場で分離された *Eimeria* 属 60 株についてバタリー試験で鶏 (雄) を用いて抗コクシジウム剤に対する薬剤耐性を調べた。病変スコアによりマデュラマイシン耐性と判断されたものは 1 株、増体重によりマデュラマイシン耐性と判断されたものは 2 株であった。(参照 38)

インド北部で分離された *E. tenella* 3 株について、バタリー試験で鶏 (10 週齢、14 羽/群) を用いて薬剤感受性試験を実施した。3 株ともマデュラマイシンはやや有効となったが、サリノマイシンについては有効、やや有効、やや耐性がそれぞれ 1

株ずつとなった。(参照 39)

### (3) 指標細菌及び食品媒介性病原細菌に対する MIC の分布

センデュラマイシンナトリウムを使用できる鶏に由来する食品媒介性病原細菌としては、カンピロバクター、サルモネラ及び *Clostridium perfringens* がある。また、薬剤感受性の指標細菌として重要な菌種は大腸菌及び腸球菌である。しかし、カンピロバクター、サルモネラ及び大腸菌等のグラム陰性菌は、細胞膜の外側に外膜を持っていることによりイオノフォアには耐性を示す。(参照 14、15、21)

一方、家畜に由来する腸球菌及び *Clostridium* 属の野外株に対するセンデュラマイシンの MIC の分布は次のとおりである。

#### ① 腸球菌

日本の肉用鶏農場及び採卵鶏農場で飼育されているの鶏の糞便中から分離された腸球菌 (*Enterococcus faecium* 及び *Enterococcus faecalis*) に対するセンデュラマイシンの MIC は、表 3 のとおりであり、耐性は認められなかった。(参照 40)

表 3 日本における鶏由来腸球菌に対するセンデュラマイシンの MIC

農場	菌種	MIC (µg/mL)		
		範囲	MIC <sub>50</sub> *	MIC <sub>90</sub> **
肉用鶏	<i>E. faecium</i>	12.5~50	25	25
	<i>E. faecalis</i>	12.5~25	25	25
採卵鶏	<i>E. faecium</i>	25	25	25
	<i>E. faecalis</i>	6.25~50	25	25

\* 50%の菌株の増殖を阻止する MIC

\*\* 90%の菌株の増殖を阻止する MIC

また、European Commission (2002) の報告によると、ベルギー、フランス及び英国の医学及び獣医学研究所から得られたヒト由来 10 株と鶏由来 10 株の *E. faecium* に対するセンデュラマイシンの MIC の範囲は 4~32 µg/mL であった。(参照 41)

#### ② *Clostridium* 属

European Commission (2002) の報告によると、ベルギー、フランス及び英国の医学及び獣医学研究所から得られたヒト由来 10 株と鶏由来 10 株の *Clostridium* 属 (*C. perfringens* を含む) に対するセンデュラマイシンの MIC の範囲は 2~16 µg/mL となった。(参照 41)

## 7. 交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質及びその重要性

センデュラマイシン等のポリエーテル系抗生物質は、これまでヒト医療では使用されておらず、また、当該物質と化学構造が類似したヒト用抗菌性物質及び交差耐性を示す

ヒト用抗菌性物質はない。

ポリエーテル系抗生物質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、ほ乳動物等の細胞膜にも作用する。このため、家畜等やヒトに対しても毒性が高いことから、ヒト用医薬品として用いられる可能性は低いと考えられる。

また、ポリエーテル系抗生物質間でイオン選択性が若干異なるものの、ほぼ同様の作用機序や生物活性を示すので、細菌において交差耐性が認められる場合がある。しかし、耐性遺伝子が菌株間で伝達する可能性は想定されていない。(参照 16、42)

## 8. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報

### (1) 交差耐性に関する試験

#### ① センデュラマイシン投与ヒナの直腸内大腸菌群の主要 5 薬剤に対する耐性獲得

センデュラマイシン 25 ppm 添加飼料を鶏（雌、初生ヒナ、試験開始時の平均体重 42.8 g、32 羽）に投与し、投与 2 週及び 3 週後に直腸便を採取し、アミノベンジルペニシリン、ジヒドロストレプトマイシン、ゲンタマイシン、オキシテトラサイクリン及びクロラムフェニコールに耐性の大腸菌数を調査したが、無添加群との間に有意差はなく、センデュラマイシン投与はこれらヒト用の主要な抗菌性物質に対する耐性大腸菌群の増加にほとんど影響しないと思われた。(参照 43)

#### ② 鶏糞便内細菌の薬剤耐性獲得に対するセンデュラマイシン投与の影響

センデュラマイシン 25 ppm 添加飼料を投与前及び投与後の鶏（12 羽/群）の糞便中大腸菌群の抗菌剤（ $\beta$ -ラクタム系、アミノグリコシド系、クロラムフェニコール、テトラサイクリン系、キノロン系、サルファ剤、トリメトプリムの 12 種）に対する感受性の変化が調べられたが、どの抗菌性物質についても無添加群との間に有意差は認められなかった。

また、鶏（200 羽/群）の 1 日齢時に *E. faecium*、10 日齢時に *Salmonella* Typhimurium DT104 と *Campylobacter jejuni* を接種し、48 日齢時の糞便中の接種菌の薬剤感受性に対するセンデュラマイシン投与の影響を調べた。*S. Typhimurium* に対しては、アモキシシリン、アモキシシリン/クラバン酸、セフトキシム、ゲンタマイシン、テトラサイクリン、ナリジクス酸、シプロフロキサシン及びサルファ剤/トリメトプリムを培地に添加し、グラム陽性菌に対しては、アモキシシリン、アモキシシリン/クラバン酸、ゲンタマイシン、エリスロマイシン、バンコマイシン、プリスチナマイシン、テイコプラニン、テトラサイクリン、シプロフロキサシン及びサルファ剤/トリメトプリムを培地に添加した。その結果、添加群と無添加群の抗菌性物質に対する感受性に有意な差は認められなかった。

この二つの試験結果から、鶏の飼料にセンデュラマイシンを添加しても、糞便中の大腸菌、*E. faecium*、*S. Typhimurium* 及び *C. jejuni* においては、ヒト用医薬品及び動物用医薬品として用いられる他の系統の抗菌性物質に対する耐性の獲得に影響を与えないことが示唆された。(参照 41)

## (2) 薬剤耐性決定因子に関する情報

センデュラマイシンに関する耐性決定因子の存在について、現在までに関連する知見はない。センデュラマイシンをはじめとするイオノフォアに共通する細菌への作用は、細菌の生命維持の根幹をなす細胞内外を隔てた細胞膜が形成するイオンバランスの破壊であるという点及び特定の標的部位に対する作用でないという点から、これらの作用機構に関してセンデュラマイシン感受性菌が耐性決定因子を外部から獲得することによって耐性菌に変化する可能性は低いと考えられる。

一方、同系統のモネンシンでは、モネンシン産生菌である *Streptomyces cinnamonensis* が、推定上のモネンシントランスポータータンパクをコードした *monT* 遺伝子を有し、この耐性に関与すると考えられている。(参照 44) このトランスポータータンパクは新たに自己産生されたモネンシンを細胞膜から離れた細胞外環境に効率的に輸送するという作用を持つ。類似の自然耐性機序は *Streptomyces longisporoflavus* が産生するイオノフォアであるテトロナシンにおいても明らかにされている。これらトランスポーターは各イオノフォアに対して特異的に耐性を付与するのみであり、テトロナシンに耐性を付与する遺伝子はモネンシンに対する耐性は付与しないことが報告されている。(参照 45) センデュラマイシン産生菌についても同様の耐性遺伝子の保有とトランスポータータンパク発現の可能性はありうるが、現時点では確認されていない。

しかし、これらのイオノフォア排出タンパクは、それぞれのイオノフォアに特異的であり、たとえこれらの耐性遺伝子が食品由来細菌に伝達されたとしても、その遺伝子発現によりヒト用抗菌性物質に対する耐性が付与される可能性は極めて低いと考えられる。

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 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、その中に生産菌由来の DNA の一部が混入し、その中にバンコマイシン耐性遺伝子のヌクレ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。

(参照 46~48) センデュラマイシンについても、*Actinomadura roseorufa* の培養後精製過程を経ているが、製品中への耐性遺伝子を含む生産菌由来 DNA 断片の混入の可能性は否定できない。しかし、現時点ではセンデュラマイシン耐性遺伝子は特定されていない。

## (3) 反すう動物のルーメン内細菌に認められる適応について

センデュラマイシンの属するポリエーテル系抗生物質に対する耐性機序の詳細は不明であるが、モネンシン及びラサロシドについてはルーメン内細菌に関する試験で検討されている。

反すう動物より採取されたモネンシン及びラサロシドに耐性化したルーメン内細菌は、感受性菌に比べイオノフォアの作用である細菌内  $K^+$  の流出が減少していた。(参照 49) モネンシンに耐性化した *Prevotella bryantii* は外膜の成分が増加していた。(参照 50) *Clostridium aminophilum* F は細胞壁の多糖類が増加し、増殖において誘導期 (Lag phase) がなく急

激に増殖する特徴を持っていた。(参照 51、52) しかし、この耐性は不安定であり、薬剤のない条件で数代培養すると耐性が失われたという報告がある。(参照 51) これに対し、28代以上継代してもモネンシン及びラサロシドに対する耐性が維持され、両剤間に交差耐性がある可能性が考えられたが、他の系統のほとんどの抗菌剤には耐性を示さなかったとの報告もある。(参照 52)

これらの現象は「適応」と呼ぶことが提唱されており、一般的な薬剤耐性菌にみられる菌種の遺伝的変異による耐性の獲得とは異なると考えられているが、詳細な耐性機序は未だ判明していない。(参照 21)

## 9. ハザードの特定に係る検討

センデュラマイシンナトリウムは1994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のみ使用されている抗生物質であり、動物用医薬品及びヒト用医薬品としては用いられておらず、当該物質と化学構造が類似したヒト用抗菌性物質及び交差耐性を示すヒト用抗菌性物質はない。交差耐性に関する試験においても、センデュラマイシンを投与した鶏において、大腸菌、腸球菌、サルモネラ等の既存抗菌性物質に対する耐性の獲得に影響を及ぼさなかった。また、1996年に日本の肉用鶏農場及び採卵鶏農場の鶏糞便中から分離された腸球菌における抗菌性物質感受性調査において、耐性菌は報告されていない。センデュラマイシンに関する耐性決定因子の存在について、現在までのところ関連する知見はなく、耐性機序の詳細は不明である。しかし、センデュラマイシンの細菌への作用は、特定の標的部位に対する作用でないという点等からセンデュラマイシン感受性菌が耐性決定因子を獲得することによって耐性菌に変化する可能性は低いと考えられた。

このように、センデュラマイシンは家畜のみに使用される抗生物質であり、ヒトに使用されている抗菌性物質と交差耐性を示したという報告がないこと、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。

## II. 食品健康影響評価

センデュラマイシンの家畜等への使用によりセンデュラマイシン耐性菌が選択される可能性は否定できないが、センデュ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、センデュラマイシンがヒトに使用されている抗菌性物質と交差耐性を示したという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、センデュラマイ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に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられる。

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。

<参照>

- 1 ファイザー社. センデュラマイシンナトリウムの物理化学的性質. (未公表)
- 2 独立行政法人農林水産消費安全技術センター 飼料分析基準研究会. 15 センデュラマイシンナトリウム. 飼料分析法・解説－2009－Ⅲ. 社団法人日本科学飼料協会. 2010;1437.
- 3 National Registration Authority for Agricultural and Veterinary Chemicals. Evaluation of the new active SEMDURAMICIN in the product AVIAX broad spectrum coccidial feed additive premix. Australia August 2001. p.19-20.
- 4 財団法人 農林弘済会. センデュラマイシン検定合格数量 平成6年度～平成19年度. 飼料検査. 381号(1995), 393号(1996), 405号(1997), 417号(1998), 429号(1999), 441号(2000), 453号(2001), 465号(2002), 477号(2003), 489号(2004), 501号(2005), 513号(2006), 525号(2007), 537号(2008).
- 5 Report of the advisory committee on animal uses of antimicrobials and impact on resistance and human health. Veterinary drugs directorate, Health Canada. June 2002. Uses of antimicrobials in food animals in Canada : Impact on resistance and human health.  
[http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/vet/amr-ram\\_final\\_report-rapport\\_06-27\\_cp-pe-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/pubs/vet/amr-ram_final_report-rapport_06-27_cp-pe-eng.php)
- 6 Report of the expert panel on antibiotic resistance. July 2005. A review of the impact of the use of antimicrobials in animals and plants on the development of antimicrobial resistance in human bacterial pathogens. [http://www.foodsafety.govt.nz/elibrary/industry/steering-group2004/Review\\_Impact-Prepared\\_Appointed.pdf](http://www.foodsafety.govt.nz/elibrary/industry/steering-group2004/Review_Impact-Prepared_Appointed.pdf)
- 7 U.S. department of health and human services food and drug administration center for veterinary medicine, October 23, 2003. Guidance for industry, evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern.  
<http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/ucm052519.pdf>
- 8 Council Regulation (EC) No 2821/98 of 17 December 1998, amending, as regards withdrawal of the authorization of certain antibiotics, Directive 70/524/EEC concerning additives in feedingstuffs. Official Journal of the European Communities, 1998; 29.12.98, L351/4-8.
- 9 Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003, on additives for use in animal nutrition. Official Journal of the European Union. 2003; 18.10.2003, L268/29-43.
- 10 ファイザー社. <sup>14</sup>C-センデュラマイシンナトリウムの鶏、イヌおよびラットにおける代謝. (未公表)
- 11 財団法人 畜産生物科学安全研究所. PC-3911 のブロイラーにおける分布試験報告書. (未公表)

- 12 ファイザー社. <sup>14</sup>C-センデュラマイシンナトリウムのブロイラーにおける排泄試験. (未公表)
- 13 ファイザー社. <sup>14</sup>C-センデュラマイシンナトリウムのブロイラーにおける排泄に関する概要報告書. (未公表)
- 14 Russell JB, Strobel HJ. Effect of ionophores on ruminal fermentation. *Applied and Environmental Microbiology*. 1989;55:1-6.
- 15 Callaway TR, Edrington, TS, Rychlik JL, Genovese KJ, Poole TL, Jung YS, et al. Ionophores: their use as ruminant growth promotants and impact on food safety. *Current Issues Intestinal Microbiology*. 2003;4:43-51.
- 16 Avcare. 10.Polyether Ionophores. The role of enteric antibiotics in livestock production. a review of published literature. 2003;10-1~10-8. <http://www.avcare.org.au/files/animalhealth/information/The%20Role%20of%20enteric%20antibiotics%20in%20livestock%20production.pdf>
- 17 田中信男、中村昭四郎. イオノフォア (Ionophore) 抗生物質. 抗生物質大要 (第4版): 化学と生物活性. 東京大学出版会, 東京, 1995;224-229, 295-296.
- 18 Ben-Tal N, Sitko D, Bransburg-Zabary S, Nachliel E, Gutman M. Theoretical calculations of the permeability of Monensin-cation complexes in model bio-membranes. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2000;1466:221- 233.
- 19 Edrington TS, Callaway TR, Varey PD, Jug YS, Bischoff KM, Elder RO, et al. Effects of the antibiotic ionophores monensin, lasalocid, laidlomycin propionate and bambarmycin on *Salmonella* and *E. coli* O157:H7 *in vitro*. *Journal of Applied Microbiology*. 2003;94:207-213.
- 20 Berg DH, and Hamill RL. The isolation and characterization of narasin, a new polyether antibiotic. *The Journal of Antibiotics*. 1978;31:1-6.
- 21 Russell JB, Houlihan AJ. Ionophore resistance of ruminal bacteria and its potential impact on human health. *FEMS Microbiology Review*. 2003;27:65-74.
- 22 傍士和彦. 鶏コクシジウム症と予防・治療⑦ 養鶏の友 1998;6月号:53-57.
- 23 SOU 1997;132. [www.sva.se/pdf/antibiotika/SOU132abc.pdf](http://www.sva.se/pdf/antibiotika/SOU132abc.pdf)
- 24 ファイザー株式会社. センデュラマイシンナトリウムの起源又は開発の経緯及び外国における許可状況等に関する資料. (未公表)
- 25 Smith II CK, Strout RG. *Eimeria tenella*: accumulation and retention of anticoccidial ionophores by extracellular sporozoites. *Experimental Parasitology*. 1979;48:325-330.
- 26 McQuistion TE, McDougald LR. The effect of combining subtherapeutic concentrations of different ionophorous antibiotics on antibiotics on anticoccidial action in chickens. *Journal Comparative Pathology*. 1981;91:503-509.
- 27 Guyonnet V, Johnson JK, and Long PL. Studies on the stage of action of Lasalocid against *Eimeria tenella* and *Eimeria acervulina* in the chicken. *Veterinary Parasitology*. 1990;37:93-100.
- 28 McDougald LR. Chapter 15. Control of coccidiosis: chemotherapy. Editor, Long PL.

- Coccidiosis of man and domestic animals. CRC Press. 1990;307-320.
- 29 Augustine PC, Smith II CK, Danforth HD, and Ruff MD. Effect of ionophorous anticoccidials on invasion and development of *Eimeria*: comparison of sensitive and resistant isolates and correlation with drug uptake. Poultry Science. 1987;66:960-965.
  - 30 Fujii T, Yano Y, Hiramoto K, Guyonnet V. Anticoccidial efficacy of semduramicin and salinomycin against Japanese field isolates of three *Eimeria* species in chickens. Japan Bulletin of Animal Hygiene. 1997; 45:1-5.
  - 31 Conway DP, Johnson JK, Guyonnet V, Long PL, Smothers CD. Efficacy of semduramicin and salinomycin against different stages of *Eimeria tenella* and *Eimeria acervulina* in the chicken. Veterinary Parasitology. 1993;45:215-229.
  - 32 ファイザー社. センデュラマイシンの試験管内抗菌力. (未公表)
  - 33 ファイザー製薬株式会社. センデュラマイシンの標準株に対する抗菌力. (未公表)
  - 34 横田健、平松啓一、桑原京子、伊藤輝代、舘田映子、堀賢. 細菌の構造. 新・微生物学と抗生物質の基礎知識. (株)じほう. 1999;7-8.
  - 35 中江太治. 3.1 ポーリン孔による透過. 橋本一、井上松久 編. 病原菌の薬剤耐性. 学会出版センター. 1993;69-72.
  - 36 松野年美、岡田之孝、小林恒夫. 抗コクシジウム剤の進歩とその作用に関する - 考察 (2) . 畜産の研究:1998;52(9):21-32.
  - 37 Stephan B, Rommel M, Dausgies A, Haberkorn A. Studies of resistance to anticoccidials in *Eimeria* field isolates and pure *Eimeria* strains. Veterinary Parasitology. 1997; 69:19-29.
  - 38 McDougald LR, Da Silva JML, Solis J, Braga M. A survey of sensitivity to anticoccidial drugs in 60 isolates of coccidia from broiler chickens in Brazil and Argentina. Avian Disease. 1987;31:287-292.
  - 39 Yadav A, Gupta SK. Study of resistance against some ionophores in *Eimeria tenella* field isolates. Veterinary Parasitology. 2001;102:69-75.
  - 40 Yoshimura H, Ishimaru M, Endoh YS, Kojima A. Antimicrobial susceptibilities of enterococci isolated from faeces of broiler and layer chickens. Letters in Applied Microbiology. 2000;31:427-432.
  - 41 EUROPEAN COMMISSION. Report of the Scientific Committee on Animal Nutrition on the use of Semduramicin in feedingstuffs for chickens for fattening. 2002:9-11.
  - 42 Butaye P., Devriese L. A. and Haesebrouck F., 2000, Incomplete cross resistance against ionophores in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* strains from pigs and poultry. Microbial Drug Resistance. 6(1): 59-61.
  - 43 ファイザー製薬株式会社. センデュラマイシンナトリウム投与ヒナの直腸内大腸菌群の主要な 5 薬剤に対する耐性獲得. (未公表)
  - 44 Oliynyk M, Stark CBW, Bhatt A, Jones MA, Hughes-Thomas ZA, Wilkinson C, et al. Analysis of the biosynthetic gene cluster for the polyether antibiotic monensin



- in *Streptomyces cinnamomensis* and evidence for the role of *monB* and *monC* genes in oxidative cyclization. *Molecular Microbiology*. 2003;49:1179-1190.
- 45 Linton KJ, Cooper HN, Hunter IS, Leadlay PF. An ABC-transporter from *Streptomyces longisporoflavus* confers resistance to the polyether-ionophore antibiotic tetronasin. *Molecular Microbiology*. 1994;11:777-785.
  - 46 Webb V, Davies J. Antibiotic preparations contain DNA: a source of drug resistance genes? *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1993;37:2379-2384.
  - 47 Marshall CG, Lessard IAD, Park I-S, Wright GD. Glycopeptide antibiotic resistance genes in glycopeptide-producing organism. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998;42:2215-2220.
  - 48 Lu K, Asano R, Davies J. Antimicrobial resistance gene delivery in animal feeds. *Emerging Infectious Diseases*. 2004;10:679-683.
  - 49 Lana RP, Russell JB. Use of potassium depletion to assess adaptation of ruminal bacteria to ionophores. *Applied and Environmental Microbiology*. 1996;62 :4499-4503.
  - 50 Callaway TR, Russell JB. Selection a highly monensin-resistant *Prevotella bryantii* subpopulation with altered outer membrane characteristics. *Applied and Environmental Microbiology*. 1999;65:4753-4759.
  - 51 Rychlik JR, Russell JB. The adaptation and resistance of *Clostridium aminophilum* F to the butyrylvibriocin-like substance of *Butyrylvibrio fibrisolvens* JL5 and monensin. *FEMS Microbiology Letters*. 2002;209 :93-98.
  - 52 Houlihan AJ, Russell JB. The susceptibility of ionophore-resistant *Clostridium aminophilum* F to other antibiotics. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003;52:623-628.