

(案)

家畜等に使用するサリノ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5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.....	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.....	10
(5) サリノマイシンナトリウムの使用量.....	10
3. 海外における評価状況.....	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.....	10
(1) マウス.....	10
(2) ラット.....	11
(3) 鶏.....	12
(4) 牛.....	13
5. 抗菌活性の作用機序及びタイプ.....	13
(1) 作用機序.....	13
(2) 作用のタイプ.....	15
(3) コクシジウムに対する作用.....	15
6. 抗菌スペクトル及び感受性菌の分布.....	15
(1) 抗菌スペクトル.....	15
(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.....	17
(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.....	20
8. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報.....	20
(1) 耐性獲得に関する試験（ <i>in vitro</i> ）.....	20

(2) 交差耐性に関する試験 ( <i>in vivo</i> ) .....	20
(3) 薬剤耐性決定因子に関する情報.....	20
(4) 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 .....	21
9. ハザードの特定に係る検討.....	22
II. 食品健康影響評価について .....	22
<参照>.....	23

### 〈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）
- 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 11月 16日 関係資料の接受
- 2012年 12月 4日 肥料・飼料等（第63回）／微生物・ウイルス（第37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 5月 13日 第473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

〈食品安全委員会肥料・飼料等 (第 63 回) ／微生物・ウイルス (第 37 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サリノ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。

サリノ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で、サリノマイシンを投与した鶏において、大腸菌又は大腸菌群で一部の抗菌性物質に対する耐性の増加が認められたが、サリノマイシン投与との関係は確認されていない。

国内の腸球菌の薬剤感受性試験では、養鶏場から分離された腸球菌について耐性菌が報告されている。しかし、その後の調査において、腸球菌で低感受性菌が検出されているが、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> の値の変化は小さく、低感受性菌が明確に増加する傾向は認められていない。

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、サリノ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こと等を勘案すると、サリノ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た。

以上のハザードの特定に関する検討の結果、サリノマイシンの家畜等への使用によりサリノマイシン耐性菌が選択される可能性は否定できないが、サリノマイシンがヒト用医薬品として使用されていないこと、サリノマイシンがヒトに使用されている抗菌性物質と明確に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く、サリノ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

#### (1) 一般名

和名：サリノマイシンナトリウム

英名：Salinomycin sodium

(参照 1)

#### (2) 化学名

英名：Ethyl-6-[5-{2-(5-ethyltetrahydro-5-hydroxy-6-methyl-2H-pyrano-2-yl)-15-hydroxy-2,10,12-trimethyl-1,6,8-trioxadispiro [4,1,5,3] pentadec-13-en-9-yl} 2-hydroxy-1,3-dimethyl-4-oxoheptyl] tetrahydroxy-5-methyl-2H-pyran-2-acetic acid, sodium

CAS 番号：55721-31-8

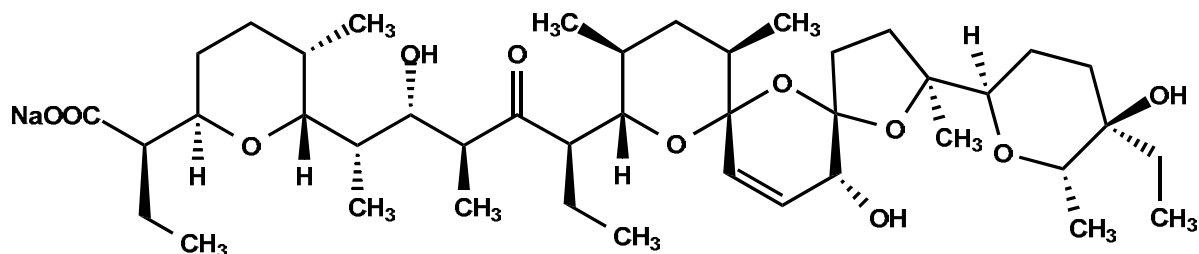
(参照 1、2)

#### (3) 化学構造

化学式： $C_{42}H_{69}O_{11}Na$

分子量：772.98

構造式：



(参照 1、3)

#### (4) 有効成分の系統

##### ① 有効成分の系統

サリノマイシンは、*Streptomyces albus* の培養によって得ら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分子中に多くのエーテル結合を有し、各種金属イオンとの親和性が高いことからイオノフォアと称される。(参照 4)

日本においては、飼料添加物としてナトリウム塩であるサリノマイシンナトリウム<sup>1</sup>が指定されている。

サリノマイシンは、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。

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

## ② 関連する系統

国内で飼料添加物として指定されているポリエーテル系イオノフォアには、センデュラマイシンナトリウム、ナラシン、モネンシンナトリウム及びラサロシドナトリウムがある。

## 2. 使用方法

サリノ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

サリノ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、以下の表のとおりである。



対象飼料	鶏(ブロイラーを除く。)用	ブロイラー用		牛用	
	幼すう用 中すう用	前期用	後期用	幼齢期用	肥育期用
添加量 (g 力価/ト)	50	50	50	15	15

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

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、サリノ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。

### ・鶏（ブロイラーを除く。）用、ブロイラー用

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	—
	ノシヘブタイド	g力価	2.5～10	2.5～10	2.5～10
	パージニアマイシン	g力価	5～15	5～15	5～15
	フラボフォスフォリポール	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

・牛用

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	牛用	
			幼令用	肥育用
第3欄	亜鉛シトラシン	万単位	16.8～168	—
第3・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	—
	クロルテトラサイクリン	g力価	10～55	—

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、農場におけるサリノマイシンナトリウム添加飼料の家畜等への使用制限(搾乳中の牛、産卵中の鶏又はうずら、食用を目的としてと殺する前7日間の牛、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

サリノマイシンナトリウムを含む製剤及び飼料が、対象家畜等に過剰に投与又は給与された(又は誤って馬に給与された)場合には、対象家畜等に発育障害が起こる可能性がある。このことから、サリノ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、添加量及び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、サリノ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

サリノ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、サリノ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サリノ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) サリノマイシンナトリウムの使用量

1978年9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。

指定以降の国家検定合格数量は1984年の124トン(力価)をピークに年々減少し、近年は40トン(力価)前後で安定している。(参照5)

### 3. 海外における評価状況

薬剤耐性菌に関するリスクについて、諸外国ではサリノマイシンに特定した評価はなされていない。しかし、各国における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6、7)

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、イオノフォアはその中に含まれていない。(参照8)

欧州連合(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9、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

<sup>14</sup>C 標識サリノマイシンをマウス、ラット及び鶏に経口投与し、体内動態を調査した。いずれの動物種においても消化管内での分布が高く、移行がみられた肝臓においても投与24~48時間後に消失した。他組織や血液への移行は極めて低く、投与24時間後以内にはほとんどが消失した。妊娠マウスにおいて胎児への移行は認められなかった。いずれの動物種でも投与48時間後に消化管や肝臓で代謝されて90%以上が糞尿中に排泄されたが、鶏では未変化体が盲腸内容物や糞尿中に検出された。(参照11)

#### (1) マウス

<sup>14</sup>C 標識サリノマイシンを用いてマウス(ICR系、雄、体重23~25g)における経口投与時の生体内薬物動態について行った調査の結果、次のことが明らかになった。(参照11)

- ① 1回投与及び連続投与いずれの場合も、放射活性強度及び分布率は消化管内容物で最も高い値を示し、血液中の放射活性も低いことから比較的吸収されにくい薬物と推定された。しかしながら、吸収されたサリノマイシンが肝臓で速やかに

代謝された後、胆汁中に排泄された可能性も否定できない。臓器では、肝臓、胃及び小腸でやや高い値を示したが、その他の臓器、血液及び脂肪では極めて低い値であった。しかし、胆汁を含む胆嚢では分布率は低いが、放射活性強度は高かった。

- ② 1回投与と連続投与の差異は肝臓及び消化管内容物での放射活性の減衰速度にみられ、全般的に連続投与の減衰速度が速かった。これは連続投与によって生じる代謝酵素の誘導が関与したものと推定された。
- ③ 1回投与及び連続投与のいずれの場合も投与24時間後では、肝臓、胆嚢、消化管及び消化管内容物に放射活性が残存するが、その他の臓器からはほとんど消失した。投与48時間後では肝臓、消化管及び消化管内容物に僅かに放射活性が認められた程度で、その他の臓器からは完全に消失し、蓄積は認められなかった。臓器内消失速度からみてサリノマイシンの半減期は約4時間と推定された。
- ④ 肝臓に到達した<sup>14</sup>C標識サリノマイシンは比較的速やかに代謝され、未変化体のサリノマイシンが減少して数多くの代謝産物が薄層クロマトグラフィ（TLC）で検出された。体内に吸収されたサリノマイシンの代謝は主に肝臓で行われた後、胆汁を経て小腸内へ排泄されると推定された。
- ⑤ 消化管系統での代謝の状況を見ると、胃内容物では未変化体のサリノマイシンの割合が多く、代謝産物の種類も少ないが、小腸内容物では未変化体のサリノマイシンは比較的速やかに消失し、肝臓での代謝に由来する多数の代謝産物がTLCで観察された。糞では未変化体のサリノマイシンは全く検出されず、全て代謝産物であった。
- ⑥ 妊娠マウス（妊娠17日）における経口投与では、投与15分後で生殖器系組織中に放射能活性が僅かに認められたが、投与6時間後では完全に消失し、蓄積は認められなかった。また、胎子への移行は全く認められなかった。
- ⑦ 糞、尿及び呼気への排泄は、ほとんどが糞からの排泄で、糞、尿及び呼気を合わせた総排泄率は投与24時間後で約90%であって、48時間後では雄で91.54%、雌で93.72%であった。排泄において特に雌雄の差は認められなかった。

## (2) ラット

<sup>14</sup>C標識サリノマイシンを用いてラット（Wistar系、雄、体重230～250g）における経口投与時の生体内薬物動態について行った調査の結果、次のことが明らかになった。（参照11）

- ① 経口投与の場合、放射活性強度及び分布率は、マウスの場合と同様に消化管内容物で最も高く、血液中の放射活性も低いことから比較的吸収されにくい薬物と

推定された。しかしながら、吸収されたサリノマイシンが肝臓で速やかに代謝された後、胆汁中に排泄された可能性も否定できない。臓器では、肝臓で 12.40～23.09%とやや高く、胃及び小腸で数%の値を示したが、その他の臓器、血液では極めて低い値であった。

- ② 投与 24 時間後では肝臓、小腸及び消化管内容物に放射活性が 0.84～3.00%残存していたが、その他の組織からはほとんど消失した。48 時間後では、肝臓、小腸、胃内容物及び小腸内容物のみに 0.05%未満ながら僅かに放射活性が認められた程度で蓄積はなかった。
- ③ 消化管での代謝の状況を見ると、胃内容物ではマウスの場合と異なり、TLC で認められる未変化体のサリノマイシンの残存が長く、主な代謝産物も 1 種類であった。小腸内容物でもマウスよりも未変化体のサリノマイシンの残存が長く、TLC によって、胃及び肝臓に由来すると思われる数多くの代謝産物が認められた。糞では未代謝なサリノマイシンが僅かに検出されたが、放射活性の大部分は代謝産物によるものであった。したがって、投与された  $^{14}\text{C}$  標識サリノマイシンは主に消化管及び肝臓で代謝された後に胆汁中に排泄され、最終的に糞中に排泄される薬物であって、その他の臓器、組織での吸収、分布、代謝及び蓄積はほとんどないものと推定された。
- ④ 肝臓での  $^{14}\text{C}$  標識サリノマイシンの代謝は TLC で比較するとマウスと類似しているが、未変化体のサリノマイシンの減少割合はラットの方が遅かった。
- ⑤ 糞、尿及び呼気への排泄は、マウスの場合と同様に大部分糞からの排泄であった。糞、尿及び呼気を合わせた総排泄量のうち 90.71%が投与 72 時間後までに糞中に排泄され、尿及び呼気による排泄は僅かに 5%程度であった。
- ⑥ ラットは胆嚢がないことから、生存状態で胆管からの胆汁の経時的採取を行って、放射性物質の排泄状況を調べた（雄、体重 350 g）結果、その速度は比較的穏やかであり、投与後 48 時間までの総排泄量は 30.5%であった。

### (3) 鶏

$^{14}\text{C}$  標識サリノマイシンを用いて肉用鶏（雄、約 3 週齢、体重 300～380 g）における経口投与時の生体内薬物動態について行った調査の結果、次のことが明らかになった。（参照 11）

- ① 放射活性強度及び分布率はマウス、ラットの場合と同様に消化管内容物で最も高く、サリノマイシンは比較的吸収されにくい薬物であった。臓器では肝臓、胃及び小腸でやや高い値を示したが、その他の臓器、血液、胸筋及び脂肪では極めて低い値であった。

- ② 投与 24 時間後では胆汁及び消化管内容物に放射活性が残存していたが、その他の組織からはほとんど消失した。48 時間では胆汁及び盲腸内容物に微量の放射活性が認められた程度で蓄積はなかった。72 時間ではほとんどの放射性物質が体外に排泄された。
- ③ 消化管での代謝の経時的状況を TLC により調べた。胃内容物はマウス、ラットと異なり、投与後初期から代謝産物の種類が多く、未変化体のサリノマイシンが経時的に減少するにつれ、さらにその種類が増えて強く検出されるようになった。小腸内容物でもマウス、ラットの場合と異なり、未変化体のサリノマイシンが投与後初期から認められ、6 時間後でもなお残存していた。未変化体のサリノマイシンは盲腸内容物及び糞尿中にも検出された。この結果は、マウス、ラットに比べて、鶏においては吸収が極めて低い可能性を示している。この特徴がおそらく鶏コクシジウム症に対する効果と関連するものと推定された。
- ④ 肝臓及び胆汁での代謝産物の状況から見て、吸収された  $^{14}\text{C}$  標識サリノマイシンは肝臓で速やかに代謝され、その代謝産物が胆汁により小腸へ排泄されることがわかった。
- ⑤ 排泄は主に糞尿から行われたが、消化管内容物の放射活性分布からみて、ほとんどが糞中と考えられた。呼気への排泄は僅かであった。総排泄率としては投与 48 時間後で 94.63%、72 時間後で 97.03% であって、投与された  $^{14}\text{C}$  標識サリノマイシンの大部分が体外に排泄された。

#### (4) 牛

$^{14}\text{C}$  標識サリノマイシンを経口投与 (0.9 mg/kg 体重/日) した場合、腎臓、筋肉及び脂肪中の量は定量下限 (59  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) 未満だった。肝臓においては、最終投与 12 時間後に平均 2,263  $\mu\text{g}/\text{kg}$  相当量、36 時間後に平均 1,548  $\mu\text{g}/\text{kg}$  相当量が検出された。(参照 2)

### 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。

サリノ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* におけるイオンの親和性データや、コクシジウムにおける交差耐性の存在等から、サリノ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、増殖できないかあるいは死滅する。一方、細菌はこの抗菌性物質結合領域の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 12~14)

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 12、13、15~17)

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 13、14、16、17)

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 18) 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 12~14、17、19)

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、サリノマイシンは、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共に  $\text{Na}^+$ 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 12~14)

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 19、20)

## (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 19、20)

## (3) コクシジウムに対する作用

サリノマイシンは *Eimeria* 属が引き起こすコクシジウム症に有効な物質として開発され、欧州、米国など世界中で鶏コクシジウム症の予防剤として使用されている。(参照 21)

サリノマイシンをはじめ、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、サリノマイシンはイオノフォアに対して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、結果的にサリノマイシンが殺原虫的に作用することもある。(参照 14、22~27)

日本で分離された *Eimeria* 属 3 種 (*E. tenella*, *E. maxima* 及び *E. acervulina*) のバッテリー飼育下での人工感染試験において、サリノマイシン 50 ppm 飼料添加群はいずれのコクシジウム症に対して効果が認められた。(参照 28)

発育鶏卵を用いた実験においても、サリノマイシンは *E. tenella* のスポロゾイトに対し、10 µg/mL の濃度で 98.1% の防御が認められた。(参照 29)

また、発育鶏卵にスポロゾイトを接種し、93 時間後に薬剤を投与した実験では、オーシスト形成を 100% 抑制した。このことから、サリノマイシンは *E. tenella* のシゾゴニー後期段階に作用すると思われた。(参照 29)

## 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 に示すように、サリノマイシンはほとんどのグラム陽性菌に 3.12 µg/mL 以下、抗酸性菌に 25.0 µg/mL 以下で有効であったが、一部の真菌を除いては、グラム陰性菌、酵母及び真菌等には抗菌活性は認められなかった。(参照 4、30)



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、サリノ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 13、31、32)

表 1 標準株及び実験室保存株に対するサリノマイシンの MIC

試験菌	MIC( $\mu\text{g/mL}$ )
グラム陽性菌	
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	3.12
<i>Bacillus cereus</i> IFO 3466	0.78
<i>Bacillus circulans</i> IFO 3329	3.12
<i>Bacillus megaterium</i> IFO 3003	>100
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> *	3.12
<i>Staphylococcus epidermidis</i> IFO 3762	3.12
<i>Sarcina lutea</i> ** NIHJ	3.12
<i>Micrococcus flavus</i> IFO 3242	3.12
<i>Micrococcus luteus</i> IFO 2763	1.56
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ATCC 607	25
<i>Mycobacterium phlei</i> IPCR	12.5
<i>Mycobacterium avium</i> IFO 3153	12.5
グラム陰性菌	
<i>Escherichia coli</i> NIHJ, P-17	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	>100
<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	>100
<i>Proteus morganii</i> CCM 680	>100
<i>Xanthomonas oryzae</i>	50
<i>Xanthomonas citri</i> NIAS	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	>100
<i>Pseudomonas aureofaciens</i> IFO 3756	>100
酵母	
<i>Candida albicans</i> YU 1200	>100
真菌	
<i>Piricularia oryzae</i>	25
<i>Alternaria kikuchiana</i> NIAS, A-14	50
<i>Alternaria tenuis</i> IFO 4026	>100
<i>Ophiobolus miyabeanus</i>	>100

<i>Diaphorthe citri</i>	>100
<i>Pellicularia filamentosa</i> NIAS, C-37	>100
<i>Penicillium chrysogenum</i>	>100
<i>Aspergillus niger</i> IFO 6341	>100
<i>Aspergillus fumigatus</i> IMA	>100

\*: 患者から分離された耐性株 (ストレプトマイシン、エリスロマイシン、クロラムフェニコール及びテトラサイクリン耐性)

\*\* : 現在の菌種名は *Micrococcus luteus*

## (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

日本ではサリノ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。

日本における家畜由来 *Eimeria* 野外株のサリノマイシンナトリウムに対する薬剤感受性試験について以下のような報告がある。1982年から1983年にかけてポリエーテル系薬剤が使用されている全国14の養鶏場から分離された *E. tenella* に対して抗コクシジウム剤に対する感受性をバタリー試験で検討した。結果の評価は抗コクシジウム指数 (ACI) で行い、サリノマイシンが極めて有効は3株、中程度有効は5株、効力の少ない又は無効は6株であった。(参照 33)

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* 野外株10株を対象として、抗コクシジウム剤8剤に対する感受性をバタリー試験で調査した。サリノマイシンに対して5株が部分的あるいは完全耐性を示した。サリノマイシン、マデュラマイシン、モネンシン間の交差耐性は5株に認められた。(参照 34)

オランダの養鶏場で1996年と1999年に分離した各4株、2001年に分離した7株、合計15株の *Eimeria* の9薬剤に対する感受性をバタリー試験で評価した。1996年分離株の *E. acervulina* はマデュラマイシンとサリノマイシン以外には耐性を示した。1999年分離株も同様の傾向だったが、2001年分離株ではモネンシン、ラサロシド、サリノマイシン及びナラシンで感受性が低下した。*E. tenella* では1996年と1999年分離株はサリノマイシンに耐性を示したが、2001年分離株の1株に感受性がみられた。(参照 35)

## (3) 指標細菌及び食品媒介性病原細菌に対する MIC の分布

サリノマイシンナトリウムを使用できる家畜等、すなわち、牛及び鶏に由来する食中毒菌としてはカンピロバクター、サルモネラ、*Clostridium perfringens* 及び *S. aureus* 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 13、14、

19)

一方、家畜に由来する腸球菌及び *Clostridium* 属の野外株に対するサリノマイシンの MIC の分布は次のとおりである。

① 腸球菌

2000 年に報告された日本での腸球菌の薬剤感受性試験では、養鶏場から分離された *Enterococcus faecium* に対して、サリノマイシンの MIC 値が 3.13 µg/mL より大きい菌株を耐性とした場合、耐性率は 12.4%であった。また、*Enterococcus faecalis* については、耐性率は 41.0%であった。(参照 36)

また、2000 年から 2011 年までに農林水産省動物医薬品検査所及び(独)農林水産消費安全技術センターが各都道府県の協力の下で家畜由来細菌の抗菌剤感受性を調査した。表 2 に示すように、腸球菌に対するサリノマイシンの MIC 値の分布は二峰性を示さなかったため、ブレイクポイントは設定されず、したがって耐性率は算出されていない。なお、前述のように、国内の腸球菌を対象とした感受性試験において MIC が 3.13 µg/mL より大きい値を示す菌を耐性としていることから、MIC が 6.25 又は 8 µg/mL 以上の値を示す菌を低感受性菌とした場合、低感受性菌が検出されている。しかし、表 2 に示すように MIC<sub>50</sub> (50%の菌株の増殖を阻止する MIC) 及び MIC<sub>90</sub> (90%の菌株の増殖を阻止する MIC) の値の変化は小さく、低感受性菌が増減する傾向にはない。(参照 37) なお、これら低感受性菌の耐性遺伝子については検討されていない。

表 2 腸球菌に対するサリノマイシンの感受性試験 (日本)

年	検査菌株数	MIC6.25 又は 8 µg/mL 以上を示した菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC <sub>50</sub> (µg/mL)	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)
2000	567	17	≤0.05~12.5	0.78	1.56
2001	302	12	0.12~4	0.5	1
2002	246	10	≤0.06~4	0.5	1
2003	286	12	0.25~16	1	2
2004	513	19	0.25~16	1	4
2005	562	19	0.25~16	1	4
2006	421	13	≤0.125~32	1	2
2007	424	11	0.25~16	1	2
2008	642	8	0.25~8	1	2
2009	566	13	0.5~8	2	2
2010	778	19	0.5~8	2	2
2011	654	45	0.5~16	2	4

ベルギーにおける報告で、抗コクシジウム剤としてイオノフォアを使用している

養鶏場の鶏及び成長促進剤としてイオノフォアを使用している養豚場の豚から分離した *E. faecium* 32 株及び *E. faecalis* 33 株を用いて、イオノフォアに対する感受性試験を行った。サリノマイシンの MIC 値の範囲は、*E. faecium* に対しては 0.12~8.0 µg/mL であり、*E. faecalis* に対しては 0.25~4.0 µg/mL であった。*E. faecalis* に対する サリノマイシン及びナラシンの MIC 値の分布範囲が同じように広がったため完全な交差耐性があると考えられた。この二つのイオノフォアとラサロシド及びモネンシンとの間には交差耐性がなかった。(参照 38)

また、デンマークにおける肉用鶏由来腸球菌のサリノマイシンに対する感受性調査においては、表 3 に示すように *E. faecium* 及び *E. faecalis* を対象とした耐性のブレイクポイントは 16 µg/mL (2006 年まで) 及び 8 µg/mL (2007 年以降) と設定され、MIC の範囲は 2~32 µg/mL であった。(参照 39) なお、2007 年より耐性率の大幅な上昇が認められているが、これはブレイクポイントを変更したためであり、MIC の分布に大きな変化はない。

表 3 肉用鶏由来腸球菌に対するサリノマイシンの感受性試験 (デンマーク)

年	菌種	検査菌株数	MIC 範囲 (µg/mL)	耐性率(%)	MIC <sub>50</sub> <sup>b</sup> (µg/mL)	MIC <sub>90</sub> <sup>b</sup> (µg/mL)
2004	<i>E. faecium</i>	135	2~16	1 <sup>a</sup>	8	8
	<i>E. faecalis</i>	82	2~8	0	2	4
2005	<i>E. faecium</i>	131	2~8	0	8	8
	<i>E. faecalis</i>	54	2~8	0	2	4
2006	<i>E. faecium</i>	72	2~8	0	4	8
	<i>E. faecalis</i>	45	2~4	0	2	4
2007	<i>E. faecium</i>	64	2~8	75.0	8	8
	<i>E. faecalis</i>	57	2~8	3.5	2	4
2008	<i>E. faecium</i>	51	2~32	64.7	8	8
	<i>E. faecalis</i>	49	2~8	2	2	4
2009	<i>E. faecium</i>	43	2~16	62.8	8	8
	<i>E. faecalis</i>	19	2~8	10.5	4	4
2010	<i>E. faecium</i>	119	2~8	52.9	8	8
	<i>E. faecalis</i>	112	2~4	0	2	4

<sup>a</sup> 1 株のみ MIC 16 µg/mL

<sup>b</sup> MIC の分布より算出

## ② *Clostridium* 属

野外の養鶏場において壊死性腸炎で死亡した肉用鶏 88 羽から採取した消化管内容物を調べたところ、そのすべてから *C. perfringens* が 1 g 当たり 10<sup>5</sup>~10<sup>8</sup> CFU (Colony Forming Unit) 検出された。その検体から分離された 88 株を用い、22

種類の抗菌性物質に対する感受性を *in vitro* で評価した。サリノマイシンの MIC 値の範囲は 0.10~12.5 µg/mL であった。イオノフォアに属する他のラサロシド及びモネンシンもサリノマイシンと同様に低濃度で抗菌効果を示した。一方、テトラサイクリンに対しては 90%の株が、アミノグリコシド系のストレプトマイシンに対してはすべての株が耐性を示した。(参照 40)

## 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

サリノマイシン等のポリエーテル系抗生物質は、これまでヒトの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、ヒト用に用いられる可能性は低いと考えられる。しかし、サリノマイシンについては近年がん幹細胞の死滅作用が注目されている。(参照 41)

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、耐性遺伝子が転移するとは考えられていない。(参照 12、38)

## 8. 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 (*in vitro*)

6 菌株 (*S. aureus* 209P、*S. aureus* JC-1、*S. aureus* Terajima、*S. aureus* Heatley、*B. cereus* IAM 1729Y 及び *B. subtilis* ATCC6633) を用いて、サリノマイシンに対する耐性獲得試験を実施した。その結果、15 代継代後の MIC 値はいずれの株に対しても 2~4 倍であり、その上昇は僅かであった。(参照 30)

### (2) 交差耐性に関する試験 (*in vivo*)

サリノマイシンナトリウムを飼料に添加した肉用鶏から分離された大腸菌又は大腸菌群において、アンピシリン、セフトオフル、ストレプトマイシン、ゲンタマイシン等について耐性率の上昇が認められるという報告がある。(参照 42、43)

しかしながら、サリノマイシンはグラム陰性菌である大腸菌には抗菌効果を示さないことから、この結果のようにサリノマイシンを投与したことが直接的に大腸菌又は大腸菌群に対するこれらの抗菌性物質の MIC を上昇させたのかどうかについては不明である。

### (3) 薬剤耐性決定因子に関する情報

サリノ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い。サリノ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、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

用機構に関してサリノ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) サリノ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、抗菌性物質産生菌の染色体 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、その中に産生菌由来の 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 46~47) サリノマイシンについても製品中への耐性遺伝子を含む産生菌由来 DNA 混入の可能性は否定できない。しかし、現時点ではサリノマイシン耐性遺伝子は特定されていない。

#### (4) 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

サリノ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対する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的作用である細菌内  $K^+$  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 は外膜の多糖類が増加し、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は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、両剤間に交差耐性の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 19)

## 9. ハザードの特定に係る検討

サリノマイシンナトリウムは1978年に飼料添加物に指定されて以来、家畜等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、動物用医薬品又は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で、サリノマイシンを投与した鶏において、大腸菌又は大腸菌群で一部の抗菌性物質に対する耐性の増加が認められたが、サリノマイシン投与との関係は確認されていない。2000年に報告された日本での腸球菌の薬剤感受性試験では、養鶏場から分離された腸球菌について、耐性菌が報告されている。しかし、2000年から2011年までに農林水産省動物医薬品検査所及び(独)農林水産消費安全技術センターが各都道府県の協力の下で行った家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査において、腸球菌で低感受性菌が検出されているが、MIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>の値の変化は小さく、低感受性菌が明確に増加する傾向は認められない。また、養鶏場において分離された*C. perfringens*に対する抗菌剤感受性調査においても、明らかな耐性菌は認められなかった。サリノ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、サリノ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サリノ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た。

このように、サリノ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明確に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た報告はあるが、経時的な報告で低感受性菌が増加する傾向にはないことから、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. 食品健康影響評価について

サリノマイシンの家畜等への使用によりサリノマイシン耐性菌が選択される可能性は否定できないが、サリノマイシンがヒト用医薬品として使用されていないこと、サリノマイシンがヒトに使用されている抗菌性物質と明確に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、サリノ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 科研製薬株式会社. サリノマイシン技術資料. 1978. (未公表)
- 2 Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food chain on a request from the European Commission on cross-contamination of non-target feedingstuffs by salinomycin authorized for use as a feed additive. The EFSA Journal. 2008;591:1-38.
- 3 The Merck Index, 14<sup>th</sup> Edition. 2006.
- 4 Miyazaki Y, Shibata M, Sugawara H, Kawaguchi O, Hirose C, Nagatsu J, et al. Salinomycin, a new polyether antibiotic. Journal of Antibiotics. 1974;27:814-821.
- 5 (財) 農林弘済会. 特定飼料添加物検定合格数量. 飼料検査.
- 6 Health Canada. Uses of antimicrobials in food animals in Canada : Impact on resistance and human health. Report of the advisory committee on animal uses of antimicrobials and impact on resistance and human health. June 2002.
- 7 New Zealand Food Safety Authority. A review of the impact of the use of antimicrobials in animals and plants on the development of antimicrobial resistance in human bacterial pathogens. Report of the Expert Panel on Antibiotic Resistance. July 2005.
- 8 FDA. # 152 Guidance for Industry. Evaluating the Safety of Antimicrobial New Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human Health Concern. 2003.
- 9 Official Journal of the European Communities. Council Regulation (EC) No 2821/98 of 17 December 1998, amending, as regards withdrawal of the authorisation of certain antibiotics, Directive 70/524/EEC concerning additives in feedingstuffs. Official Journal of the European Communities 29.12.98, L351/4-8. 1998.
- 10 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.
- 11 科研製薬株式会社. サリノマイシンの吸収, 分布, 代謝および排泄に関する研究. (未公表)
- 12 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>
- 13 Russell JB, Strobel HJ. Effect of ionophores on ruminal fermentation. Applied and Environmental Microbiology. 1989;55:1-6.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 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.
  - 17 Edrington TS, Callaway TR, Varey PD, Jug YS, Bischoff KM, Elder RO, et al. Effects of the antibiotic ionophores monensin, lasalocid, laidlomycin propionate and bambamycin on *Salmonella* and *E. coli* O157:H7 *in vitro*. *Journal of Applied Microbiology*. 2003;94:207-213.
  - 18 Berg DH, and Hamill RL. The isolation and characterization of narasin, a new polyether antibiotic. *The Journal of Antibiotics*. 1978;31:1-6.
  - 19 Russell JB, Houlihan AJ. Ionophore resistance of ruminal bacteria and its potential impact on human health. *FEMS Microbiology*. 2003;27(1):65-74.
  - 20 SOU 1997;132. <http://www.sva.se/pdf/antibiotika/SOU132abc.pdf>
  - 21 角田清, 大永博資, 荒川皓. 鶏コクシジウム症. 角田清 監修. チクサン出版社, 東京, 1983;72-77.
  - 22 板垣啓三郎. *In vitro* 系におけるサリノマイシンの抗コクシジウム効果. 科研化学株式会社申請資料. 1976. (未公表)
  - 23 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.
  - 24 Smith II CK, Strout RG. *Eimeria tenella*: accumulation and retention of anticoccidial ionophores by extracellular sporozoites. *Experimental Parasitology*. 1979;48:325-330.
  - 25 McQuiston TE, McDougald LR. The effect of combining subtherapeutic concentrations of different ionophorous antibiotics on antibiotics on anticoccidial action in chickens. *Journal of Comparative Pathology*. 1981;91:503-509.
  - 26 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.
  - 27 McDougald LR. Chapter 15. Control of coccidiosis: chemotherapy. Editor, Long PL. *Coccidiosis of man and domestic animals*. CRC Press. 1990;307-320.
  - 28 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.
  - 29 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.
  - 30 宮崎幸雄他. サリノマイシンの生物学的性質に関する研究. 科研製薬社内資料. (未公表)

- 31 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.
- 32 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.
- 33 原俊彦, 高木洋文, 浅野敏彦, 樺田清彦. 最近の野外分離 *Eimeria tenella* 株に対するポリエーテル系抗コクシジウム剤の薬剤効力試験. 鶏病研究会報. 1984;20:216-220.
- 34 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.
- 35 Peek HW, Landman WJM. Resistance to anticoccidial drugs of Dutch avian *Eimeria* spp. field isolates originating from 1996, 1998 and 2001. Avian Pathology. 2003;32:391-401.
- 36 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.
- 37 農林水産省. 家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査, 家畜衛生週報 No.2683 (平成12年度), No.2735 (平成13年度), No.2778 (平成14年度), No.2819 (平成15年度), No.2866 (平成16年度), No.2914 (平成17年度), No.2970 (平成18年度), No.2998 (平成19年度), No.3049 (平成20年度), No.3098 (平成21年度), No.3169 (平成22年度), No.3199 (平成23年度) .
- 38 Butaye P, Devriese LA, Haesebrouck F. Incomplete cross resistance against ionophores in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* strains from pigs and poultry. Microbial Drug Resistance. 2000;6:59-61.
- 39 DANMAP 2004-2010. Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. <http://www.dfvf.dk>
- 40 Kondo F. In vitro lecithinase activity and sensitivity to 22 antimicrobial agents of *Clostridium perfringens* isolated from necrotic enteritis of broiler chickens. Research in Veterinary Science. 1988;45(3):337-340.
- 41 Huczynski A. Salinomycin – A new cancer drug candidate. Chemical Biology & Drug Design. 2012;79:235-238.
- 42 Diarra MS, Slversides FG, Diarrassouba F, Pritchard J, Masson L, Brousseau R, et al. Impact of feed supplementation with antimicrobial agents on growths performance of broiler chickens, *Clostridium perfringens* and *Enterococcus* counts, and antibiotic resistance phenotypes and distribution of antimicrobial resistance determinants in *Escherichia coli* isolate. Applied and Environmental Microbiology. 2007; 73: 6566-6576.
- 43 George BA, Ford AM, Fagerberg DJ, Quarles CL. 1982, Influence of salinomycin on antimicrobial resistance of coliforms and streptococci from broiler chickens. Poultry Science. 1982; 61: 1842-1852.

- 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 F. 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 JL, Russell JB. The adaptation and resistance of *Clostridium aminophilum* F to the butyrylvibriocin-like substance of *Butyrvibrio 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.