

2) 耐性獲得に関する試験

① *in vitro* 試験

Staphylococcus aureus と *Streptococcus pyogenes* について増量継代法及び恒量継代法による耐性獲得試験を実施した。増量継代法により両菌種とも耐性の著しい上昇が認められたが、恒量継代法による耐性化は *Streptococcus pyogenes* では認められず、*Staphylococcus aureus* の1株のみで原株の4倍のMACを示したにすぎなかった。

ノシヘプタイドと他のペプチド系抗生物質であるチオペプチンとエンラマイシンとの間には交差耐性は認められなかった。

② *in vivo* 試験

無投与群ニワトリ又はブタと比較し、ノシヘプタイド添加飼料を長期連用した投与群ニワトリ又はブタにおいて、医薬や動物薬に用いる既存抗菌性物質に耐性を示す *E.coli* の出現率の増加、耐性度合の増加、耐性スペクトラムの増大等に変化を及ぼすなどの影響は認められなかった。

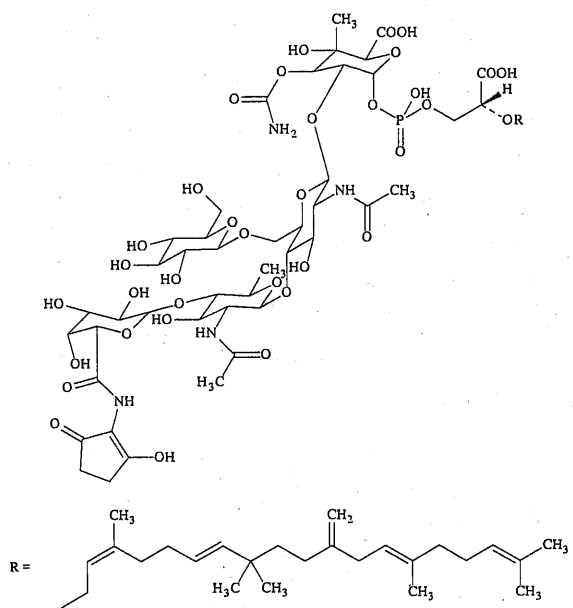
Salmonella typhimurium(ナリジクス酸耐性株)を接種したニワトリの糞中へ排泄された菌の耐性獲得状況を調査した結果、ノシヘプタイド無投与・サルモネラ感染ニワトリの場合と比較して、ノシヘプタイド投与群は排泄サルモネラ菌量、サルモネラを排泄した羽数、サルモネラ菌排泄期間を増大させることはなかった。又、ノシヘプタイドは各種抗菌剤に対し耐性を示すサルモネラ菌の比率、耐性度、耐性スペクトラムを増大させることはなかった。同様に感染ヒナと非感染ヒナを比較してみても同様の結果であった。

3) 野外における薬剤感受性調査

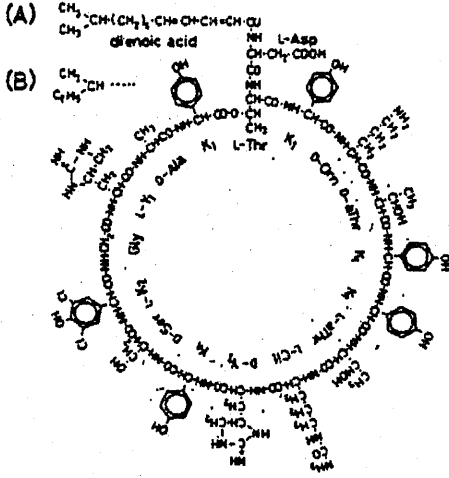
1989年～1998年の10年間にわたって野外ブロイラーの腸管における *Clostridium perfringens* の検出状況等の調査を実施した。分離された *Clostridium perfringens* の汎用飼料添加物抗生物質に対する薬剤感受性は10年間では大きな変化がみられなかった。さらに1999年、2000年及び2001年も野外調査を実施したが、同様に薬剤感受性に大きな変化はみられなかった。

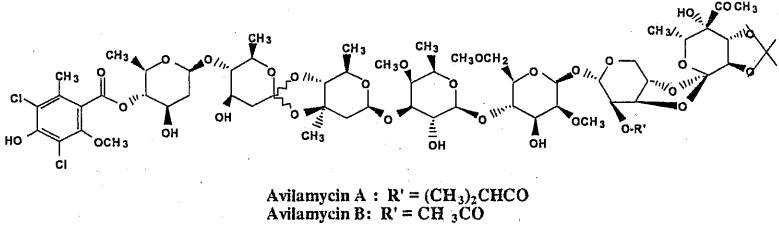
人体用医薬品での使用状況 なし

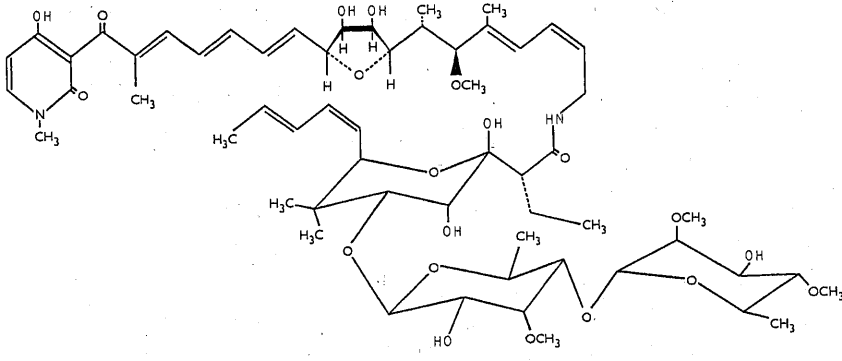
今後の製造の意志 あり

抗生物質の名称		一般名：フラボフォスホリポール 別名：バンバーマイシン、フラボマイシン、モエノマイシン					
種類：グリコフォスホリピッド			化学式：C _{65~75} H _{124~135} N _{6~7} O _{40~42} P				
同一系統の人体用抗生物質（全て記載） グリコフォスホリピッド系抗生物質は、人体用医薬品として使用されていない。							
区分：飼料級抗生物質			規制区分：飼料安全法				
構造式： Moenomycin A, B ₁ , B ₂ 及び C から成る							
 <p style="text-align: center;">Moenomycin A</p>							
由来：Streptomyces ghanaensis			作用機序：ペプチドグリカン生合成阻害				
抗菌スペクトル							
<ul style="list-style-type: none"> ・グラム陽性菌に対して強い抗菌作用 ・グラム陰性菌の一部（Pasteurella, Brucella など）に対して弱い抗菌作用 							
対象飼料および添加量 g 力価/トン							
レイヤー	ブロイラー		豚		牛		
幼中すう	前期	後期	哺乳期	子豚期	哺乳期	幼齢期	肥育期
1~5	1~5	1~5	2~10	2.5~5	—	—	—
交差耐性に関する情報							
<ol style="list-style-type: none"> 1) 交差耐性は同系構造の抗生物質間で生じると考えられている。 2) グリコフォスホリピッド系抗生物質は人体薬として使用されていない。 <p>以上のことから、フラボフォスホリポール耐性となった菌が生じた場合であっても人体薬に交差耐性が生じることはないと考えられる。</p>							
人体用医薬品での使用状況：なし							
今後の製造の意思：あり							

エンラマイシン

抗生物質の名称	エンラマイシン (別名 Enduracidin)					
種類	ポリペプチド系			化学式		
同一系統の人体用抗生物質 (全て記載)	なし					
区分	第3欄			規制区分 劇物に該当しない		
構造式	<p>元素分析結果 C:52.25%, H:6.11%, N:14.87%, Cl:4.40%</p> <p>分子量 2200~2600</p> 					
由来	<i>Streptomyces fungicidicus</i>			作用機序 細胞壁合成阻害		
抗菌スペクトル	<p>グラム陽性菌 ブドウ球菌、連鎖球菌、クロストリジウム</p> <p>グラム陰性菌 抗菌力を示さない</p> <p>マイコプラズマ 抗菌力を示さない</p>					
対象飼料および添加量	g 力価/トン					
レイヤー	ブロイラー		豚		牛	
幼中すう	前期	後期	哺乳期	子豚期	哺乳期	幼齢期 肥育期
1~10	1~10	1~10	2.5~20	2.5~20		
交差耐性に関する情報	<p>・ 耐性獲得は段階的で、耐性ブドウ球菌 (TC、SM、PC、KM、マクロライド、合成ペニシリン、セファロ剤) に対して、まったく交差性を示さず、強い抗菌活性を示した。</p> <p>・ エリスロマイシン、PcG、セファロリジン、CTCとの耐性の交差性はない。</p> <p>・ ラクトバチルス、クロストリジウムでは、TP、BC、MC、FV、KT、EM、TSとの間に耐性の交差性は見られなかった。</p> <p>・ R-100 プラスミド (TC、CP、SM 及び SA 耐性) の伝達を阻害する作用が認められている。</p> <p>メチシリン耐性黄色ブドウ球菌に対して、0.2~0.78 μg/mL の MIC であった。</p>					
人体用医薬品での使用状況	なし					
今後の製造の意思	あり					

抗生物質の名称	アビラマイシン (アビラマイシン A, B, その他の混合物)						
種類 オルトソマイシン系				化学式 アビラマイシン A $C_{61}H_{38}Cl_2O_{32}$ アビラマイシン B $C_{59}H_{34}Cl_2O_{32}$			
同一系統の人体用抗生物質 (全て記載)	なし						
区分 第3欄	規制区分なし						
構造式	 <p style="text-align: center;">Avilamycin A: $R' = (CH_3)_2CHCO$ Avilamycin B: $R' = CH_3CO$</p>						
由来 <i>Streptomyces viridochromogenes</i> の発酵	作用機序 蛋白合成阻害(30S)						
抗菌スペクトル	グラム陽性菌: ブドウ球菌属, 連鎖球菌属, 腸球菌属, クロストリジウム属 グラム陰性菌: <i>Brachyspira</i> 等一部の菌属						
対象飼料および添加量	g 力価/トン						
レイヤー	ブロイラー		豚		牛		
幼中すう	前期	後期	哺乳期	子豚期	哺乳期	幼齢期	肥育期
2.5~10	2.5~10	2.5~10	10~40	10~40			
交差耐性等に関する情報	<ul style="list-style-type: none"> 本系に対するグリコペプチド, マクロライド, キノロン, β-ラクタム, テトラサイクリン, アミノ配糖体等の他系薬剤との交叉耐性は知られていない。 本系物質の <i>in vitro</i> 試験の結果, 耐性選択性は起こり難いことが知られている。 アビラマイシンの使用されているヨーロッパ及び日本におけるサーベイの結果, 人体領域で, MRSA, 連鎖球菌, 腸球菌等に対し, 本系物質に対する感受性の低下はみられていない。 オリゴ糖よりなるアビラマイシンは, 腸管内で分解され, 糞中の残存親化合物は8%程度である。このため, 糞中に排泄された後の耐性選択性は限られたものになると考えられる。 豚及び鶏を用いた飼養試験により, アビラマイシン添加前後での腸球菌の耐性状況に変化のないことが示されている。 デンマーク及び日本での動物由来株に対するアビラマイシンの感受性サーベイの結果では, 腸球菌に対する耐性は比較的低レベルにあり, また, 同系の人体用薬がないことから, 定期的なサーベイにより, 耐性圧力を事前に感知し, 必要な時点で適切な対応を取ることが可能と考えられる。 						
人体用医薬品での使用状況	<ul style="list-style-type: none"> 人体用薬剤として開発の進められていた本系薬剤 <i>everninomycin</i> は, 臨床試験段階で開発が中止され, 現在, 開発中の品目を含めて, 同系の人体薬はない。 						
今後の製造の意思	あり						

抗生物質の名称		エフロトマイシン													
種類					N-メチルヒドロキシピリドン配糖体系抗生物質			化学式		C ₅₉ H ₈₈ N ₂ O ₂₀					
同一系統の人体用抗生物質 (全て記載)															
なし															
区分						第3欄						規制区分		劇物に該当しない	
構造式															
															
由来						<i>Nocardia lactamdurans</i>						作用機序		蛋白合成阻害	
抗菌スペクトル															
グラム陽性菌 (クロストリジウム菌)、グラム陰性菌 (豚赤痢菌)、マイコプラズマ															
対象飼料および添加量										g 力価/トン					
レイヤー		ブイラー		豚				牛							
幼中すう		前期	後期	哺乳期		子豚期		哺乳期		幼齢期	肥育期				
				2 - 16		2 - 16									
交差耐性に関する情報															
本剤は、人体用・動物用薬剤との間に交差耐性を示さず、また大腸菌Rプラスミドの接合伝達に影響を及ぼさない															
本剤は、豚に10又は8週間連続経口投与しても、大腸菌及びサルモネラ菌における12薬剤(アミカシ、アンピシリン、クロラムフェニコール、セファロチン、フラゾリドン、ゲンタマイシン、カナマイシン、カルベニシリン、ストレプトマイシン、テトラサイクリン、トリメプロリム-サルファ、トリプル-サルファ)の耐性を増加させない															
本剤は、豚に8週間連続経口投与しても、大腸菌、腸球菌、クロストリジウム菌等における11薬剤(アンピシリン、セファロチン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン、フラゾリドン、カナマイシン、リンコマイシン、ペニシリンG、ストレプトマイシン、テトラサイクリン、トリメプロリム)の耐性を増加させない															
人体用医薬品での使用状況						本剤は、人体用医薬品としては使用されていない									
今後の製造の意思						あり									

ビコザマイシン

抗生物質の名称	ビコザマイシン (バクフィード)						
種類	化学式 C ₁₂ H ₁₈ O ₇ N ₂						
同一系統の人体用抗生物質 (全て記載)	なし						
区分 第4欄	規制区分 劇物に該当しない						
構造式							
由来	Streptomyces gariseoflavus			作用機序 蛋白合成阻害作用 (rho 因子)			
抗菌スペクトル	グラム陰性菌 大腸菌 サルモネラ クレブシエラ ヘモフィルス						
対象飼料および添加量	g 力価/トン						
レイヤー	プロイラー		豚		牛		
幼中すう	前期	後期	哺乳期	子豚期	哺乳期	幼齢期	肥育期
5~20	5~20	5~20	5~20	5~20			
交差耐性に関する情報	<ul style="list-style-type: none"> ・他の既存抗生物質と交差耐性を示さない ・耐性形質は非伝達性である ・本剤耐性株に既知の R プラスミドを入れて再伝達しても、伝達性に変化はなかった。 ・豚の腸内総大腸菌数を減少させたが、耐性大腸菌は増加しなかった。 ・接合伝達試験では、試験開始前に見られた多数の多剤耐性型 R プラスミドが試験終了時には減少した。 						
人体用医薬品での使用状況	なし						
今後の製造の意思	あり						