

家畜等に給与するモネンシ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
(案)

削除: を給与すること

削除: り選択される

1 ハザードの特定に関する知見

(1) 名称及び化学構造

ア. 名称

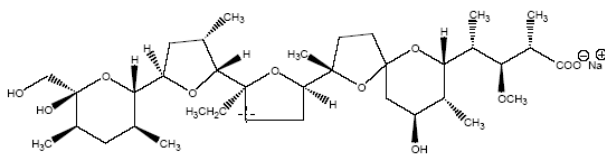
一般名: モネンシナトリウム(Monensin sodium)

化学名: 2-[5-Ethyltetrahydro-5-[tetrahydro-3-methyl-5-[tetrahydro-6-hydroxy-6-(hydroxymethyl)-3,5-dimethyl-2H-pyran-2-yl]-2-furyl-9-hydroxy-beta-methoxy-alpha, gamma,2,8-tetramethyl-1,6-dioxaspiro[4.5]decane-7-butyric, sodium salt

CAS 番号: 22373-78-0

イ. 化学構造 (添付資料 1,3)

構造式



分子式: $C_{36}H_{61}O_{11}Na$

分子量: 692.9

削除: 1.

書式変更: インデント: 最初の行: 1 字

削除: (1)

書式変更: インデント: 左: 0 mm, 最初の行: 1 字

削除: (2)

ウ. 有効成分の系統

(ア) 有効成分の系統 (添付資料 3,4,5)

モネンシン¹は、*Streptomyces cinnamonensis* の醗酵により生産される抗生物質で、分子中にスピロケタール構造、テトラヒドロフラン環及び環状ヘミケタール構造を有するモノカルボン酸である。また、分子中に多くのエーテル結合を持つことから、ポリエーテル系化合物と称される。飼料添加物として、ナトリウム塩のモネンシナトリウム²が指定されている。

ポリエーテル系抗生物質は、 K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等の各種金属イオンとの親和性が高くイオノフォアと称され、モネンシンは、 K^+ 及び Na^+ に強い親和性を有することから、1 価のカルボン酸イオノフォアに分類される。

(イ) 関連する系統

ポリエーテル系のイオノフォアとしては、国内では、抗生物質であるサリノマイシン、センデユラマイシン、ナラシン、ラサロシドのナトリウム塩等が飼料添加物として使用されている。

書式変更: インデント: 最初の行: 1 字

削除: (3)

書式変更: インデント: 左: 0 mm, 最初の行: 1 字

削除: (1)

削除: 、

削除: 及び

書式変更: インデント: 最初の行: 1 字

削除: 2)

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

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

34 (2) 使用方法

削除: 2.

35 モネンシナトリウムは、「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
36 第 35 号) 第 2 条第 3 項の規定に基づき、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を用途
37 として昭和 51 年に飼料添加物に指定された。製剤の成分規格及び製造の基準、使用方法等につい
38 ては、「飼料及び飼料添加物の成分規格等に関する省令」(昭和 51 年農林省令第 35 号)において、
39 定められている。対象飼料、使用上の注意等については次のとおり。

削除: 及び

40 ア. 添加等が認められている飼料の種類及び添加量

削除: (1)

書式変更: インデント: 最初の行: 1 字

41 モネンシナトリウムは、表 1 に掲げる家畜等及びうずら(産卵中のものは除く。)の飼料に定
42 められた量を添加又は混和して使用し、対象以外の家畜等に対しては使用できない。また、搾乳
43 中の牛又は採卵中の鶏若しくはうずら並びに食用を目的としてと殺する前 7 日間の牛、豚、鶏又
44 はうずらに使用してはならない。

45

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

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

47

48 イ. 使用上の注意

書式変更: インデント: 最初の行: 1 字

49 モネンシ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場合(又
50 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等の作用が起こる可能性がある。こ
51 のことから、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
52 表示が義務付けられている。

削除: (2)

53 ウ. 管理分析の実施

削除: (3)

書式変更: インデント: 最初の行: 1 字

54 モネンシナトリウムは、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
55 あることから、当該飼料添加物を含む飼料については、製造業者が全ての製造ロットを対象に
56 してモネンシナトリウムの含量を分析すること(管理分析)が義務付けられている。分析結果が
57 良好な製品のみが出荷・流通される。

58

59 (3) 対象家畜等における動物用抗菌性物質の生体内薬物動態

削除: 3.

60 ア. ラット

書式変更: インデント: 最初の行: 1 字

61 非放射性的のモネンシンを含む飼料で予備飼育した後、ラットに ¹⁴C モネンシンを経口投与し代謝
62 及び排泄性を検討した結果、3 日以内にそのほとんどが糞中及び尿中に排泄され、糞及び尿中の放
63 射活性のほとんどは代謝物に由来した。糞からは、モネンシンの脱メチル化、水酸化、脱炭酸あ
64 るいはこれらの組み合わせによる代謝物が分離された(添付資料 6)。

削除: (1)

削除: 単

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

65 イ、牛
66 非放射性のモノネンシンを含む飼料で予備飼育した後、牛(去勢雄)に¹⁴Cモノネンシンを経口投与
67 し代謝及び排泄性を検討した結果、投与後7~11日にほとんどが糞中に排泄された。糞中で検出
68 された放射活性の多くは親化合物のモノネンシンに由来し、一部ラットの糞中から分離された代謝
69 物と同様の代謝物に由来した。¹⁴Cモノネンシンを12時間ごとに4回経口投与した後、12時間後の
70 各組織中の分布を確認したところ、放射活性は肝臓及び胆汁で認められ、親化合物のモノネンシン
71 及び脱メチル化、水酸化、脱炭酸あるいはこれらの組み合わせによる代謝物が認められた(添付
72 資料6)。一部の代謝物はわずかな微生物学的活性を示したが、他の主要な代謝物は活性を示さな
73 かった。

書式変更: インデント: 最初の行: 1字
削除: (2)
削除:
削除: からは
削除: が分離され

74 ウ、鶏
75 (ア) 鶏にモノネンシン120ppmを含む飼料を2週間自由摂取させ、飼料中の濃度117~123ppm
76 に相当する¹⁴Cモノネンシンを単回経口投与したところ、3日以内に多くが排泄された(添付資料7)。

書式変更: インデント: 最初の行: 1字
削除: (3)

77 (イ) 鶏にモノネンシン120ppmを含む飼料を2週間自由摂取させた後、飼料中の濃度120ppm
78 に相当する¹⁴Cモノネンシンを2.5日投与し、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、皮膚、心臓、筋胃中の放
79 射活性の減衰を検討した結果、投与中止直後における放射活性は全ての組織で認められ、肝臓
80 中に数ppm検出された。投与後1日以降では肝臓中に検出されたが、筋肉と脂肪では検出限界
81 以下であった。その後、肝臓中の放射活性は約2日の半減期で徐々に減少した。肝臓及び腎臓
82 からは親化合物のモノネンシン及び脱メチル化、水酸化、脱炭酸あるいはこれらの組み合わせに
83 よる代謝物が認められた(添付資料7)。

書式変更: インデント: 左: 0mm, 最初の行: 1字
削除: 1)
削除: 糞中に
書式変更: インデント: ぶら下げインデント: 0.13字, 左0.88字, 最初の行: -0.13字

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

削除: 2)
削除: 給与した後
削除: (25ppb以下)
削除: 3)

90 (エ) 5週令の鶏のヒナにモノネンシン110ppmを含む飼料を3週間自由摂取させた後、³Hモノ
91 ネンシン110ppmを含む飼料を7日間経口投与し排泄性を検討した結果、放射活性は最終投与後
92 4日目までに主に糞中に認められた(添付資料8)。

削除: 4)

94 (4) 抗菌活性の作用機序及びタイプ

95 ア 作用機序(添付資料2,4,5,9~14)
96 モノネンシンはその化学構造の一端にあるカルボキシル基(-COOH)ともう一端の水酸基(-OH)
97 との間の水素結合によって、極性が高く親水性を有する構造が内側に、極性が低く疎水性を有す
98 る構造が外側に配置するような球状の立体構造を呈する。本構造の内側では、金属イオン特にナ
99 トリウムイオン(Na⁺)又はカリウムイオン(K⁺)とキレートを形成し、これらのイオンを細胞膜
100 内外に運搬するための担体として作用する。モノネンシン等のイオノフォアは、細胞膜やミトコン
101 ドリア膜に存在するK⁺などのイオン運搬に関与する担体と構造が類似していると考えられている。

削除: 4.
書式変更: インデント: 最初の行: 1字
削除: (1)

102 モノネンシンは、Na⁺又はK⁺とプロトン(H⁺)を交換するアンチポーターであり、細胞膜内に侵入し
103 て細胞内のK⁺と細胞外のH⁺を交換し、また、細胞内のH⁺と細胞外のNa⁺を交換する(図)。一般
104 に、細菌は細胞内のK⁺濃度を高く、Na⁺濃度とH⁺濃度を低く維持し、細胞の外部環境ではNa⁺濃
105 度が高くK⁺濃度は低い。モノネンシンが作用すると、細胞内外のK⁺濃度勾配がNa⁺濃度勾配に比べ

書式変更: 左揃え

106 て大きいことから、細胞内に H^+ が蓄積するため、細胞内が酸性に傾く。細菌は、ATP アーゼを
 107 用させ、細胞内の H^+ を汲み出して細胞質の酸性化を阻止しようとし、更にイオン平衡を維持する
 108 ために ATP を用いて Na-K ポンプを稼動する。このように細胞は正常なイオン濃度勾配を維持す
 109 るために ATP を消費してしまい、その結果、細胞活動を停止してしまう。

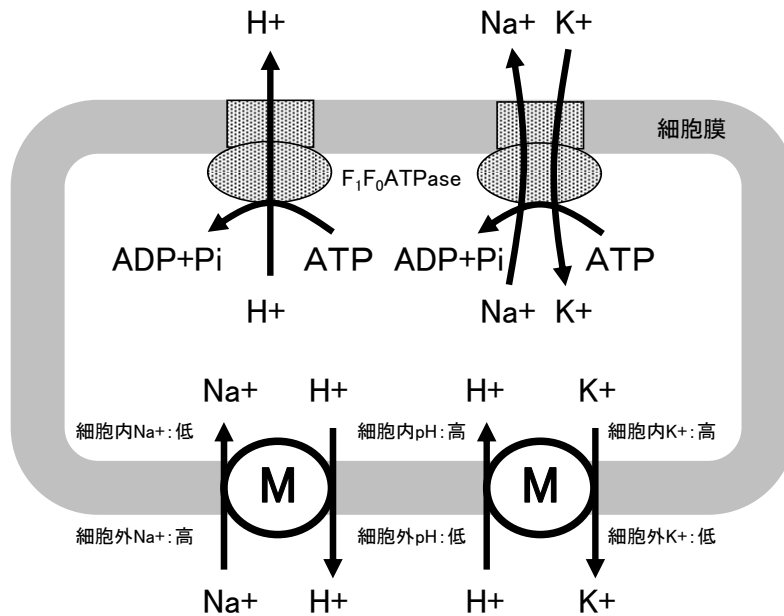


図 モネンシンの作用機序の概要

削除:

削除: 改ページ

110
111
112

書式変更: 両端揃え, インデント
: 左 0.01 字, 最初の行:
9.04 字

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

削除: 及び

117 以上のように、モネンシンの作用は細胞内外のイオン輸送に対するものであるため、一般の抗
 118 菌性物質のように細菌に対して特異的に作用するものではなく、哺乳類等の細胞膜にも作用する。
 119 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
 120 えられる。

削除: など

121 イ 作用のタイプ

122 モネンシン及びその他のイオノフォア系物質は、細菌のエネルギーを消耗させ、細菌には静菌
 123 的に作用する。

書式変更: インデント: 最初の
行: 1 字

削除: (2)

124 ウ コクシジウムに対する作用

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

書式変更: インデント: 最初の
行: 1 字

削除: (3)

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

131 鶏の主要なコクシジウム原虫である *E. tenella*, *E. acervulina*, *E. maxima*, *E. necatrix*, *E. burunetti*,
 132 *E. mivati* 及びその他のコクシジウム原虫に対する効果について、バタリー試験や平飼試験で検討さ
 133 れているが、いずれの場合も鶏の死亡率の低下、排泄オーシストの低減、増体重、飼料要求率の
 134 改善等に有効であると報告されている(添付資料 3,17)。

削除: 及び

136 (5) 抗菌スペクトル及び感受性菌の分布

削除: 5.

137 ア 抗菌スペクトル

削除: (1)

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

書式変更: インデント: 最初の行: 1 字

削除: 、

141 モネンシンの細菌に対する抗菌スペクトル、代表的なグラム陽性菌及び陰性菌に対する最小発
 142 育阻止濃度は表 2~4 のとおりであり、モネンシンは、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、
 143 *Enterococcus* 属、*Clostridium* 属等のグラム陽性菌及び *Mycobacterium avium* に抗菌活性を有するが、
 144 グラム陰性菌である *Escherichia* 属等の腸内細菌科の細菌、*Pseudomonas* 属、真菌等には活性を示
 145 さない(添付資料 18,19,20)。

削除: 及び

削除: *Bacillus* 属及び

削除: 並びに

書式変更: フォント: 斜体

削除: ミコバクテリウムなど

146 表 2 モネンシンの抗菌スペクトル(1)

削除: 及び

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

削除:

148 表3 モネンシンの抗菌スペクトル(2)

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

149

150 表4 代表的な菌種に対する最小発育阻止濃度

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

151

152 イ 対象とする家畜等の病原菌に対する最小発育阻止濃度の分布
 153 鶏から分離された *Eimeria* spp.では、イオノフォア耐性株が報告されている。

削除: (2)

書式変更: インデント: 最初の行: 1 字

154 (ア) ドイツ

削除: 1)

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

書式変更: インデント: 左
0.88 字, 最初の行: 0 字

159 (イ) 中国

書式変更: インデント: 左
0.88 字, 最初の行: 0 字

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

削除: 2)

削除: 試験

163

164 ウ 指標細菌及び食中毒由来病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布

書式変更: インデント: 最初の
行: 1 字

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

削除: (3)

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

171 (ア) *Enterococcus* 属

書式変更: インデント: 最初の
行: 1 字

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

削除: 1)

174 牛では、*E. faecium* の MIC の範囲は 0.12~8(µg/ml)の間であり、*E. faecalis* の MIC の範囲は 2
 175 ~8(µg/ml)であり、全ての報告で MIC 分布は一峰性を示し、耐性率は 0 であった (添付資料

176 21,22,24)。
 177 豚では、*E. faecium* の MIC の範囲は 0.125~128 (µg/ml)の間であり、*E. faecalis* の MIC の範囲
 178 は 0.125~16(µg/ml)であり、2 文献から耐性率は 2 又は 3%であるという報告があった。しかし
 179 ながら、*E. faecium* の MIC については、58 株中 1 株が 128(µg/ml)を示したのみで、その他の株
 180 は 8 (µg/ml) 以下であった。なお、これらの報告では、豚に対してモネンシンを使用していない
 181 としている(添付資料 21,22,23)。

182 鶏では、*E. faecium* の MIC の範囲は 0.25~8(µg/ml)の間であり、*E. faecalis* の MIC の範囲は 0.25
 183 ~8 (µg/ml)であり、全ての報告で MIC 分布は一峰性を示し、耐性率は 0 であった(添付資料
 184 21,22,23)。

185 (イ) Clostridium 属

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

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

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

195 表 5 家畜から分離された *E. faecium* 及び *E. faecalis* に対するモネンシンの最小発育阻止濃度の分布
 196

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

a 豚に対してモネンシンを使用していないと報告している。

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

c モネンシンは 1970 年代から世界各国で鶏及びその他家畜に対し抗コキシジウム剤として、また、1980 年代から*
肥育牛、その他の牛に対し成長目的、ルーメン醗酵の正常化とルーメン疾病の予防、さらには抗コキシジウム剤として
世界各国で広範に使用されてきた。

書式変更: インデント: 最初の
行: 1 字
削除: 2)

削除: a

書式変更: インデント: 左: 0
mm, ぶら下げインデント: 0.99
字, 最初の行: -0.99 字

197
198

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

菌種	報告国 ^a	由来	供試分離株数	MIC 範囲 (µg/ml)	MIC50 (µg/ml)	MIC90 (µg/ml)	ブレイクポイント (µg/ml)	耐性 %	引用文献 筆者又はサーベイランスの名称	発表年
<i>C. perfringens</i>	ベルギー	牛	36	2~4				0	Dutta	1980
	ベルギー	豚	58	0.5~4				0	Dutta	1980
	米国	鶏	26	0.25~1					Watkins	1997
	ベルギー	鶏	27	2~4				0	Dutta	1980
	ベルギー	鶏	44	0.12~0.25				0	Martel	2004
	米国	七面鳥	22	0.5~2					Watkins	1997
<i>Clostridium</i> spp.	ベルギー	牛、豚、鶏	68	≤0.25~4				0	Dutta	1983

199 a モネンシンは1970年代から世界各国で鶏及びその他家禽に対し抗コクシジウム剤として、また、1980年代から
200 は肥育牛、その他の牛に対し成長目的、ルーメン醗酵の正常化とルーメン疾病の予防、さらには抗コクシジウム
201 剤として世界各国で広範に使用されてきた。

202
203 エ、耐性の獲得性の観察 (in vitro)

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

206
207 (イ) *Streptococcus* 属の標準株及び *Staphylococcus* 属の野外株を対象に耐性獲得試験を実施し、
208 モネンシン添加培地で12代継代した結果、原株に比べてMICは変化しなかった(添付資料34)。

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

213
214 (6) 交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質

215 ア、交差耐性の獲得性の観察 (in vitro)

216 (ア) *S.aureus*、*E.coli*、*C.perfringens* 及び *E.faecalis* の標準株を対象に増量継代法を用いて、モ
217 ネンシン添加培地で20代継代し、原株、1代継代後、10代継代後及び20代継代後の株につい
218 て、8種類の抗菌性物質(ナリジク酸、ストレプトマイシン、テトラサイクリン、アンピシリン
219 、クロラルフェニコール、クリンダマイシン、エリスロマイシン及びゲンタマイシン)に対
220 する感受性試験を実施した。

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

226 (イ) *S.aureus*、*E.faecalis*、*L.bifidus*、*C.perfringens*、*B. fragilis* 及び *E.coli* を対象に耐性獲得

書式変更: インデント: 最初の行: 1字

削除: (4)

削除: (1)

削除: Strept

書式変更: インデント: ぶら下げインデント: 0.13字, 左0.88字, 最初の行: -0.13字

削除: (2)

削除: (3)

削除: i

削除: 6.

書式変更: インデント: 最初の行: 1字

削除: (1)

書式変更: インデント: ぶら下げインデント: 0.13字, 左0.88字, 最初の行: -0.13字

削除: (1)

削除: 3

削除: (2)

書式変更: インデント: ぶら下げインデント: 0.13字, 左0.88字, 最初の行: -0.13字

227 試験を実施し、モネンシン添加培地で40代継代し、原株及び40代継代後の株について、13種
228 類の抗菌性物質（タイロシン、ペニシリン、クロルテトラサイクリン、エリスロマイシン、ス
229 トレプトマイシン、スピラマイシン、スルファメサジン、フラゾリド、リンコマイシン、スベ
230 クチノマイシン、アンピシリン、ネオマイシン及びクロラムフェニコール）に対する感受性試
231 験を実施した。

232 その結果、*S.aureus* についてはアンピシリンに対する、*B. fragilis* についてはエリスロマイシ
233 ンに対するMICが原株に比べて上昇したが、MICは3.125(μ g/ml)であった。他の抗菌性物質及
234 び細菌の組み合わせでは、MICが上昇した場合には、原株の2倍量濃度以下の上昇であった(添
235 付資料35)。

削除: E

削除: s

236 1. 交差耐性を生じる可能性のあるヒト用抗菌性物質

削除: (2)

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

書式変更: インデント: 最初の行: 1字

削除: 及び

242 (7) 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報

削除: 7.

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

247 *Streptomyces longisporoflavus* が産生するイオノフォア系抗生物質 Tetroneasin についても、同様に
248 *S. longisporoflavus* が Tetroneasin を細胞外に排出する能力を有しており耐性である。*S.*
249 *longisporoflavus* における薬剤耐性決定因子 *trA* 及び *trB* 遺伝子 特定の実験において、*trA* 及び *trB*
250 遺伝子のクローニング用ホストに用いた *Streptomyces lividans* 及び *S. albus* にテトロナシン耐性は現
251 れたが、モネンシン耐性は現れなかった(添付資料37)。

削除: 関与する

削除: は、

削除: .

削除: の

削除: に寄与しない

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

書式変更: インデント: 最初の行: 0字

256 2 食品健康影響評価について

257 現時点において、モネンシンの家畜等への給与によるモネンシン耐性菌が発生することは否
258 定できないが、モネンシン及び類似の抗菌性物質がヒトで使用されていないこと、モネンシン
259 がヒトで使用されている抗菌性物質に交差耐性を生じる可能性がないことから、モネンシン耐
260 性菌がヒトへの影響を与える可能性はないと考えられる。

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

書式変更: インデント: 左: 0mm, ぶら下げインデント: 1字, 最初の行: -1字

書式変更: フォント: (英) MS 明朝, (日) MS 明朝