

## 薬剤耐性菌に関する WG (H18.3.16 開催) における指摘事項等

指摘	回答
<p>体内薬物動態の試験方法について、ラット及び牛については最初からラベルしたモネンシンを与えているが、鶏については最初にフリーのモネンシンを与えた後にラベルしたモネンシンを与えているのはなぜか。残留値が過小評価されないのか。</p>	<p>ラット及び牛についても非放射性モネンシンを予備飼育として与えている。 放射標識した化合物を用いる取り込み実験から組織や細胞での化合物の取り込みをする容量を推定する場合は、非標識化合物を前投与したり、後から投与したりすると正確には評価できない可能性があると思われる。</p>
<p>MIC 調査について(表5、6)、調査時又は調査前のモネンシンの使用実態を知りたい。</p>	<p>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剤として世界各国で広範に使用されてきた。豚については、調査実施時期においてモネンシンはほとんど使用されていない(添付資料11, 21, 22)。</p>
<p>デンマークにおける豚由来株の MIC 範囲(表5)について、MIC 範囲の幅が1~128となっているが、128というのは高いと思われる。当該文献中に耐性決定因子に関する考察があったか。</p>	<p>本記述の文献(添付資料21)を確認したところ、耐性決定因子に関する記述はない。他の文献(添付資料36)においては、耐性決定因子としては、モネンシンを細胞外に排出するたん白をコードしている <i>monT</i> 遺伝子が関与していると考えられている。 なお <i>E. faecium</i> の MIC については、58 株中 1 株が 128(<math>\mu\text{g/ml}</math>)を示したのみで、その他の株は 8 (<math>\mu\text{g/ml}</math>) 以下であった。</p>
<p>・ ヒトの細胞において P - グリコプロテインで抗がん剤を汲み出すポンプが存在するが、このポンプがモネンシンから影響を受け、抗がん剤の効果が強く真核細胞で起きてしまうという情報はあるのか。 ・ モネンシンの作用機序について、ミトコンドリアに直接作用するか。</p>	<p>そのような情報はない。</p>

指摘	回答
<p>提出資料中 <i>C. perfringens</i> の食中毒の記述中に事実誤認がある。</p> <p>(旧)</p> <p>p.17 「(2) 指標細菌及び食中毒由来病原細菌への抗菌活性」下から5行</p> <p>一方、ヒトの食中毒由来病原細菌であり、かつ、モネンシンに感受性の <i>Clostridium perfringens</i> については、直接の動物からヒトへの伝播については明確になっていないが、万一ハザードとなる可能性も考慮し検討を行った(<i>C.perfringens</i> はヒト及び動物の大腸に生息する菌であるが、<u>食中毒は、食品中で増殖した菌から排泄される毒素によるもので、直接の菌の感染によるものではないため、抗菌性物質の投与対象とはならず、耐性菌自身はハザードにならないと考えられる</u>)。</p> <p>p.18 「Clostridium 属菌」下から2行</p> <p>なお、前段でも述べたとおり、本菌による食中毒は菌から放出される毒素によるものであり、<u>薬剤耐性菌による感染症で抗菌剤治療効果に影響するものではないと考えられる。</u></p>	<p>(新)</p> <p>一方、ヒトの食中毒由来病原細菌であり、かつ、モネンシンに感受性の <i>Clostridium perfringens</i> については、直接の動物からヒトへの伝播については明確になっていないが、万一ハザードとなる可能性も考慮し検討を行った(<i>C.perfringens</i> はヒト及び動物の大腸に生息する菌であるが、<u>本菌による食中毒は、腸管で菌が芽胞を形成する際に産生する毒素によるものであり、抗菌性物質の投与対象とはならず、薬剤耐性菌の発生が抗菌剤治療効果に影響するものではないと考えられる</u>)。</p> <p>なお、前段でも述べたとおり、本菌による食中毒は菌から放出される毒素によるものであり、<u>薬剤耐性菌の発生が抗菌剤治療効果に影響するものではないと考えられる。</u></p>