

(案)

家畜等に使用するノシヘプタイドによる薬剤耐性菌  
に関する食品健康影響評価について

DRAFT

2012年5月

## 目次

	頁
〈審議の経緯〉 .....	2
〈食品安全委員会委員名簿〉 .....	2
〈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〉 .....	2
要 約 .....	3
1 ハザードの特定に関する知見 .....	4
(1) 名称及び化学構造 .....	4
(2) 使用方法 .....	5
(3) 海外における評価状況等 .....	8
(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 .....	8
(5) 抗菌活性の作用機序及びタイプ .....	9
① 作用機序 .....	9
② 作用のタイプ .....	9
(6) 抗菌スペクトル及び感受性菌の分布 .....	9
① 抗菌スペクトル .....	9
② 対象とする家畜等の病原菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）の分布 .....	11
③ 指標細菌及び食品媒介性病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布 .....	11
(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 .....	13
① ヒト用又は動物用抗菌性物質との交差耐性について .....	13
② コリスチンとの交差耐性について .....	13
(8) 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報 .....	14
① 耐性獲得に関する試験（ <i>in vitro</i> ） .....	15
② 交差耐性に関する試験（ <i>in vitro</i> ） .....	15
③ 交差耐性に関する試験（ <i>in vivo</i> ） .....	15
④ ノシヘプタイド耐性遺伝子 .....	16
(9) ハザードの特定に係る検討 .....	17
2 食品健康影響評価について .....	18
<参照> .....	19

1 <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 2月 13日 関係資料の接受
- 2012年 5月 14日 肥料・飼料等（第56回）／微生物・ウイルス（第30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）

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

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  
廣瀬雅雄  
村田容常

4

5 <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  
6 ワーキンググループ）専門委員及び専門参考人名簿>

肥料・飼料等専門調査会	微生物・ウイルス専門調査会
唐木英明（座長）	渡邊治雄（座長代理）
青木 宙	多田有希
池 康嘉	田村 豊
舘田一博	専門参考人
戸塚恭一	荒川宜親
細川正清	

7

8

9

10

11

## 要 約

1  
2  
3 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）第 2 条第 3  
4 項の規定に基づき、飼料添加物として指定されている抗菌性物質であるノシヘプタイトに  
5 ついて、それらが飼料添加物として飼料に添加され、家畜等に使用給与された場合に選択  
6 される薬剤耐性菌に関する評価を、「家畜等への抗菌性物質の使用により選択される薬剤耐  
7 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  
8 き実施した。

9  
10 [以下調査会終了後作成]  
11

DRAFT

1 1 ハザードの特定に関する知見

2 (1) 名称及び化学構造

3 ① 名称

4 一般名：ノシヘプタイド

5 化学名：N-〔1-(Aminocarbonyl)ethenyl〕-2-

6 [14-ethylidene-9,10,11,12,13,14,19,20,21,22,23,24,26,33,35,36-

7 hexadecahydro-3, 23-dihydroxy-11-(1-hydroxyethyl)-31-

8 methyl-9,12,19,24,33,43-hexaoxo-30,32-imino-8,5:18,15:40,37-trinitrilo-21,

9 36-(〔2,4〕-endo-thiazolo-methanimino)- 5H,15H,37H-pyrido〔3,2-ω〕

10 [2,11,21,27,31,7,14,17] benzoxatetrathiazacyclohexatricontin-2-yl]

11 -4-tiazole-carboxamide

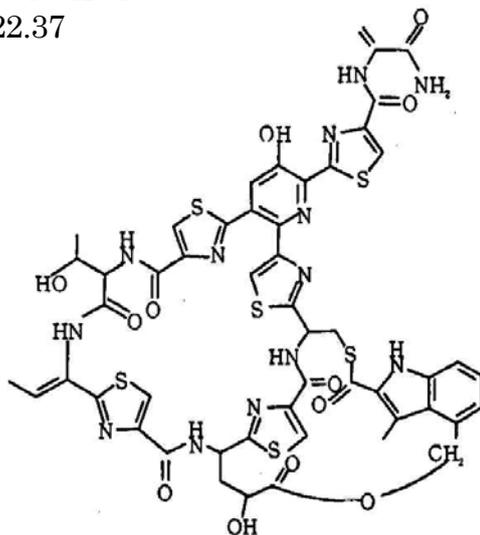
12 CAS 番号：56377-79-8

13  
14 ② 化学構造 (参照 1：資料)

15 分子式：C<sub>51</sub>H<sub>43</sub>O<sub>12</sub>N<sub>13</sub>S<sub>6</sub>

16 分子量：1222.37

17 構造式：



18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29 ③ 有効成分の系統

30 ア 有効成分の系統

31 ノシヘプタイドは、アルゼンチンのコリエンテス地方の土壌より分離された放  
32 線菌 *Streptomyces actuosus* が生産する抗菌性物質である。構造は1個のL-ス  
33 レオニン、1個のヒドロキシピリジン、5個のチアゾール環及び1個のインドール  
34 環を有する含硫ペプチド系抗菌性物質で、チオペプチド系抗菌性物質ともいわれ  
35 る。(参照 1：資料 1)

36  
37 イ 関連する系統

38 国内で飼料添加物に指定されているペプチド系抗菌性抗生物質には、亜鉛バシ  
39 トラシン、硫酸コリスチン、エンラマイシンがあり、動物用医薬品としては硫酸  
40 コリスチン、チオストレプトンがある。その中で、ノシヘプタイドと構造が似て

1 | いるチオペプチド系**抗菌性抗生物質**はチオストレプトンであり、複合抗生物質軟  
2 | 膏の形態で犬及び猫の皮膚炎治療薬として使用されている。ヒト用のペプチド系  
3 | **抗菌性抗生物質**としてはバシトラシン、コリスチンやポリミキシ**B**があるが、  
4 | この系統の**抗菌性抗生物質**は難吸収性のため、国内では外用薬又は局所や腸管内  
5 | の抗菌薬として承認されている。

6 | また、平成 18 年 4 月に食品安全委員会が決定した「食品を介してヒトの健康に  
7 | 影響を及ぼす細菌に対する抗菌性物質の重要度のランキング」において、ノシヘ  
8 | プタイトが属するペプチド系**抗菌性抗生物質**はランクⅢに位置づけられている。  
9 | 一方 2007 年 11 月に行われた FAO/WHO/OIE の合同専門会議の報告書では、ペ  
10 | プチド系**抗菌性抗生物質**であるコリスチンとポリミキシ**B**は「高度に重要な抗  
11 | 菌性物質」とされている。(参照 2、3：参考資料 2、3)

## 13 | (2) 使用方法

14 | ノシヘプタイトは、「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  
15 | 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  
16 | 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、  
17 | 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  
18 | 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  
19 | 号)等により規定されている。昭和 62 年に飼料添加物に指定されて以来製造販売を行  
20 | っており、ここ数年間の検定実量は、年間約 2,500～4,000 kg(力価)である。(参照 4、  
21 | 5：資料 34、35)なお、昭和 62 年に精製級、平成 5 年に飼料級の基準・規格が設定  
22 | され、現在は飼料級が使用されている。

23 | 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。

- 24 | 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。
- 25 | ② 抗菌性飼料添加物の種類ごとに添加してよい対象飼料及び量が定められている。
- 26 | 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  
27 | 管理させるため、事業場ごとに、飼料安全法第 25 条に基づき飼料管理者を置かな  
28 | なければならない。
- 29 | 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 条に基づく特定飼  
30 | 料等に該当し、(独)農林水産省消費安全技術センターによる検定を受けて合格した  
31 | ことを示す表示が付されたものでなければならない。
- 32 | ⑤ 抗菌性飼料添加物を含む飼料は、対象家畜等並びに含有する飼料添加物の名称、  
33 | 量及び使用上の注意等を表示しなければならない。
- 34 | 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  
35 | 殺する前の 7 日間の牛(生後おおむね 6 月を超えた肥育牛を除く。)、豚、鶏又はう  
36 | ずらに使用してはならない。

37 | ノシヘプタイトについては以下の規制がある。

### 39 | ア 対象飼料及び添加量

40 | ノシヘプタイト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

1 となっている。

2

対象飼料	鶏（ブロイラーを除く）用	ブロイラー用		豚用	
	幼すう用 中すう用	前期用	後期用	ほ乳期用	子豚用
添加量 (g/力価トン)	2.5～10	2.5～10	2.5～10	2.5～20	2.5～20

3 注) うずら用は鶏用に準じて使用されている。

4

5 なお、産卵中の鶏又はうずら並びに食用を目的として屠殺する前7日間の豚、鶏  
6 又はうずらに使用してはならない。

7

### 8 イ 同一飼料に2つ以上用いる場合の規制

9 抗菌性飼料添加物は、以下の4つのカテゴリーに分類されている。

10 次の表の同一欄内の2つ以上の飼料添加物は、同一飼料に併用してはならない。

11

区分	飼料添加物
第1欄	アンプロリウム・エトパベート、アンプロリウム・エトパベート・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、アビラマイシン、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

12

13 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、ノシヘプタイドと  
14 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。

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

- 1 ・鶏（ブロイラーを除く）用、ブロイラー用  
 2 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1欄	アンプロリウム・エトパベート	g	アンプロリウム 40~250	40~250	40~250
			エトパベート 2.56~16	2.56~16	2.56~16
	アンプロリウム・エトパベート・ スルファキノキサリン	g	アンプロリウム 100	100	100
			エトパベート 5	5	5
			スルファキノキサリン 60	60	60
	サリノマイシンナトリウム	g力価	50	50	50
	センデュラマイシンナトリウム	g力価	25	25	25
	デコキネート	g	20~40	20~40	20~40
	ナイカルレジン	g	—	100	—
	ナラシン	g力価	80	80	80
ハロフジノンポリスチレンスル ホン酸カルシウム	g	40	40	40	
モネンシンナトリウム	g力価	80	80	80	
ラサロシドナトリウム	g力価	75	75	75	
第4欄	ビコザマイシン	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

- 3  
 4 ・豚用  
 5 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	豚用	
			ほ乳期用	子豚期用
第2欄	クエン酸モランテル	g	30	30
第4欄	ビコザマイシン	g力価	5~20	5~20
	硫酸コリスチン	g力価	2~40	2~20

- 6  
 7 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  
 8 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、農場におけるノ  
 9 シヘプタイド添加飼料の家畜への使用制限（産卵中の鶏、食用にと殺する前7日間

1 の豚又は鶏への使用禁止等) については、各都道府県が遵守を確認することとなっ  
2 ている。

### 4 (3) 海外における評価状況等

5 海外では韓国、中国及び台湾でノシヘプタイドが使用されているが、これらの国に  
6 おいてノシヘプタイドの耐性菌に対するリスク評価は行われていない。

### 8 (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

#### 9 ① ラット

10 <sup>14</sup>C-標識ノシヘプタイドをラット (Sprague-Dawley 系、雌 3 匹/群、雄 3 匹/  
11 群) に一回経口投与 (1.8 mg/kg 又は 8.4 mg/kg) して、生体内薬物動態を調べた。  
12 薬物動態試験は、投与後 7 日間糞、尿及び呼気中の放射能を測定することにより行  
13 った。その結果、大部分の放射能は糞中に排泄されたが、ごく少量が尿中に排  
14 泄された認められた。その後、ラットをと殺し、肝、腎、心、肺、脾、脳、筋肉 (背、  
15 脚)、脂肪中の放射能を測定し、さらにと体、腸管、毛、皮膚の放射能も測定した。  
16 全体の放射能の回収率は 79.31~98.11%であった。各組織のノシヘプタイド残留は、  
17 8.4 mg/kg 投与雄ラットの腎臓中に 0.1 ppm 検出された以外、どの組織中にも有意  
18 な放射能の検出はなかった。(参照 6 : 資料 3)

#### 20 ② 鶏

21 鶏 4 羽 (Hubbard 種ブロイラー (初生雛)、雄 2 羽、雌 2 羽) に 6 日間連続 <sup>14</sup>C  
22 -標識ノシヘプタイドを経口投与 (154 µg/日) して、生体内薬物動態を調べた。た  
23 だし、この投与給与量は通常時の推奨投与給与量の 2 倍に相当する。この試験  
24 において、24 時間毎の排泄物中の放射能を測定した結果、6 日間で全体の回収率が  
25 103.2~104.9%となった。最終投与の 6 時間後にと殺し、肝、腎、筋肉 (胸、脚)、  
26 皮膚のノシヘプタイドを測定したところが、全組織とも検出限界以下であった。こ  
27 の結果からノシヘプタイドは鶏の消化管から吸収されないものと考えられた。(参  
28 照 7 : 資料 4)

#### 30 [コメント]

31 給与量とは何でしょうか。投与量ではいけないのでしょうか？また、何で通常の投与  
32 量の 2 倍を投与したのでしょうか？

#### 34 ③ 豚

35 体重約 12 kg の雄豚 (ヨークシャ種) 2 頭にノシヘプタイド添加飼料を 9 日間投  
36 与給与し、その後各豚に対し体重 1 kg 当たり約 0.8 mg の <sup>14</sup>C-標識ノシヘプタイ  
37 ドを経口投与して、薬物動態を調べた。ノシヘプタイドの体内動態代謝を尿と糞か  
38 ら検討し、21 時間後に豚をと殺してと体への蓄積も検討した。その結果、投与量の  
39 0.6%が尿中に排泄された。主要な排泄経路は糞であることが示されたが、少なくと  
40 も投与量の 50%が投与 24 時間後にも腸管内に認められた。また、投与量の 0.6%

1 | が尿中に排泄された。と殺後の各組織の放射能を測定した結果、低レベルの<sup>14</sup>Cが  
2 | 豚の組織に検出されたが微量で測定不可能であった。検査した全組織中の<sup>14</sup>C残留  
3 | レベルは0.1 ppm以下であった。(参照8:資料5)

4 | さらに、ノシヘプタイトの尿及び糞便中への排泄を調べるため、体重約9 kgの雄  
5 | 豚にノシヘプタイト16.13 mg相当量をゼラチンカプセルに入れて1回経口投与し、  
6 | 糞及び尿を4日間採取した。尿は、その都度1/50ずつを採取して混合し、遠心分  
7 | 離後の上澄み液をバイオアッセイ法により測定した。糞は4日間分の全量を合わせ  
8 | てよく攪拌し、その一部を採取し測定した。その結果、尿からノシヘプタイトは検  
9 | 出されなかった。また、糞の測定値から4日後までのノシヘプタイトの回収率は平  
10 | 均88.9%となり、5及び6日目の糞からはノシヘプタイトは検出されなかった。(参  
11 | 照9:資料6)

## 13 | (5) 抗菌活性の作用機序及びタイプ

### 14 | ① 作用機序

15 | ノシヘプタイトの抗菌活性はグラム陽性菌に作用するが、大部分のグラム陰性菌  
16 | には作用しない。グラム陰性菌にはグラム陽性菌にはない外膜が存在し、外膜のポ  
17 | ーリン(小孔)を透過できる分子量の上限は約600である。ノシヘプタイトの分子  
18 | 量は1222.37と上限より大きく外膜を透過できない。(参照10、11:資料7、8)

19 | ノシヘプタイトは細菌のリボソームの50Sサブユニット内の23S r-RNAのタン  
20 | パクL11結合ドメインに結合し、伸長延長因子EF-G依存性の機能(ペプチジル  
21 | -tRNAの転座とGTPの加水分解)を阻害し、タンパク合成を阻害する。(参照12、  
22 | 13:資料9、10)

23 | また、ノシヘプタイトは選択毒性の高い抗菌性抗生物質であり、原核細胞と真核  
24 | 細胞ではリボソームの構造やタンパク質合成系の作用が異なるため、細菌細胞(原  
25 | 核細胞)のリボソームに作用しても、動物細胞(真核細胞)のリボソームには作用  
26 | しない。

### 28 | ② 作用のタイプ

29 | ノシヘプタイトの抗菌活性はタンパク合成阻害によるもので、静菌性作用を示す。  
30 | (参照12、13:資料9、10)

## 32 | (6) 抗菌スペクトル及び感受性菌の分布

### 33 | ① 抗菌スペクトル

34 | ノシヘプタイトの代表的なグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対する抗菌スペクト  
35 | ルは表1及び2のとおりである。ノシヘプタイトは主にブドウ球菌、レンサ球菌、  
36 | クロストリジウム等の大部分のグラム陽性菌に抗菌力を示した。また、パスツレラや  
37 | ナイセリア等の一部のグラム陰性菌に対しても活性を示した。(参照14:資料12)

1 表1 抗菌スペクトル (グラム陽性菌)

供試菌	最小静菌濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>Staphylococcus aureus</i> <del>209P株</del> ATCC 6538P	0.001
<i>Staphylococcus aureus</i> 133株	0.002
<i>Micrococcus citreus</i> ATCC 8411	0.004
<i>Micrococcus lysodeikticus</i> ATCC 4598	0.003
<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	0.001
<i>Sarcina alba</i>	0.002
<i>Clostridium sporogenes</i>	0.003
<i>Clostridium welchii</i>	0.003
<i>Streptococcus faecalis</i> ATCC 9790	0.0007
<i>Streptococcus viridans</i>	0.006
<i>Streptococcus pyogenes</i> Dig.7株	0.0003
<i>Diplococcus pneumoniae</i> T1株	0.0001
<i>Lactobacillus casei</i> ATCC 7461	0.0007
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.003
<i>Bacillus cereus</i> ATCC 6630	0.007
<i>Bacillus mycooides</i>	0.0004
<i>Mycobacterium</i> species ATCC 607	>125

2

3 表2 抗菌スペクトル (グラム陰性菌)

供試菌	最小静菌濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>Escherichia coli</i> ATCC 9637	>125
<i>Shigella dysenteriae</i> Shiga L型	>125
<i>Salmonella</i> Typhimurium	>125
<i>Salmonella</i> Paratyphi A	>125
<i>Salmonella schottmuelleri</i> (Paratyphi B)	>125
<i>Aerobacter aerogenes</i> ATCC 8308	>125
<i>Neisseria catarrhalis</i>	0.002
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	>125
<i>Proteus vulgaris</i>	>125
<i>Serratia marcescens</i> A476	>125
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Bass株	>125
<i>Brucella bronchiseptica</i> CN387株	>125
<i>Pasteurella multocida</i> A125	0.0024
<i>Bacteroides fragilis</i> ( <i>B. fundibuliformis</i> )	40

(最小静菌濃度は最小発育阻止濃度と同じである。)

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

日本における家畜由来野外株のノシヘプタイド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。

### ア *Staphylococcus* 属

牛乳房炎由来 (30 株)、鶏ブドウ球菌症由来 (20 株) 及び標準株 (3 株) の *Staphylococcus aureus* のノシヘプタイドに対する感受性を調べたところ、MIC 値は 0.0008~0.0125 µg/mL の範囲にあり、耐性は認められなかった。(参照 15 : 資料 14)

### イ *Streptococcus* 属

牛乳房炎由来 (26 株) 及び膿瘍由来 (3 株)、豚の産褥熱由来 (1 株) の *Streptococcus* と、人の膿瘍由来 (10 株) 及び標準株 (3 株) の *Streptococcus pyogenes* のノシヘプタイドに対する感受性を調べたところ、MIC 値は 0.0008~0.05 µg/mL の範囲にあり、耐性は認められなかった。(参照 16 : 資料 15)

## ③ 指標細菌及び食品媒介性病原細菌に対する最小発育阻止濃度の分布

ノシヘプタイドを使用できる家畜は豚と鶏であるが、その豚と鶏に由来する食中毒菌としては、*Campylobacter* 属、*Salmonella* 属及び *Clostridium perfringens* がある。また、薬剤感受性の指標細菌として重要なのは *Escherichia coli* 及び *Enterococcus* 属である。しかし、ノシヘプタイドはグラム陰性菌の *Salmonella* 属、*E. coli* 及び *Campylobacter* 属に対して抗菌作用がない。

一方、家畜に由来する *Enterococcus* 属及び *Clostridium* 属の野外株について、ノシヘプタイドに対する MIC の分布は次のとおりである。

### ア *Enterococcus* 属

平成 12~22 年度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協力のもと家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査を行った(表 3)。一般腸球菌 (*Enterococcus* spp.) に対する MIC の範囲は  $\leq 0.0004$  µg/mL ~  $> 32$  µg/mL であった。平成 15 年度以降 MIC が 16 µg/mL 以上の値を示す低感受性菌が検出されている。しかし、平成 15 年度以降の MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> の値はほとんど変化しておらず、低感受性菌の株数も増加傾向は認められていない。(参照 17 : 資料 17) なお、これら低感受性菌の耐性遺伝子については検査されておらず、感受性低下のメカニズムは不明である。

表3 平成12～22年度 一般腸球菌のノシヘプタイド感受性

調査年	株数	うち MIC 16μg/ml 以 上の低感 受性株の 株数	MIC 範囲 (μg/ml)	MIC <sub>50</sub> (μg/ml)	MIC <sub>90</sub> (μg/ml)	ブレーク ポイント (μg/ml)	耐性 株数 (%)
12年	597	0	≤0.0004 ～≥0.025	0.0016	0.0063		
13年	302	0	≤0.001875 ～≥0.015	0.001875	0.001875		
14年	246	0	≤0.001875 ～0.015	0.001875	0.001875		
15年	286	4	0.00099～32	0.0078	0.0156	0.125	6 (2.1)
16年	513	2	≤0.00099 ～16	0.0078	0.031		
17年	562	0	≤0.00099 ～0.0625	0.0078	0.0156		
18年	421	6	≤0.00099 ～≥32	0.0156	0.0195		
19年	424	2	≤0.00099 ～≥32	0.0078	0.0156		
20年	642	10	≤0.00099 ～>32	0.0156	0.0313		
21年	566	2	0.00195 ～>32	0.00781	0.01562		
22年	566	4	≤0.00099 ～>32	0.01562	0.03125		

食品安全委員会により行われた平成19年度食品安全確保総合調査の「畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査」において、国産牛及び豚の消費直前の畜産物から腸球菌 (*E. faecalis* 及び *E. faecium*) が分離され、薬剤感受性試験が行われている。その結果によると、分離された腸球菌 (200株) すべてについてノシヘプタイドの MIC が 0.049 μg/mL 未満となり、またバンコマイシン 3 μg/mL で選択された腸球菌 (16株) についてもすべて MIC が 0.049 μg/mL 未満であった。(参照18: 資料A)

#### イ Clostridium属

日本で1989年～1998年の10年間にわたり、野外ブロイラーの腸管における *C. perfringens* の検出状況等の調査を実施した。分離された *C. perfringens* の汎用飼料添加物抗生物質に対する薬剤感受性は10年間で大きな変化はみられず、ノシヘプタイドに対する MIC は ≤0.0063～0.1 μg/mL の範囲にあり、耐性は認められな

1 かった。さらに、1999年～2004年の調査結果でもMICは $\leq 0.0063 \sim 0.0125 \mu\text{g/mL}$   
2 の範囲にあり、薬剤感受性に大きな変化はみられなかった。(参照 19、20:資料 13、  
3 H)

## 5 (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

6 ヒト用のペプチド系抗菌性抗生物質としてはバシトラシン、コリスチンやポリミキ  
7 シンBがある。これらペプチド系抗菌性抗生物質は分子量が大きいことに加え、動植  
8 物に由来するペプチダーゼによって加水分解されにくい。それゆえ体内に吸収されな  
9 いので主に外用薬、又は腸管内での抗菌作用を目的として用いられる。(参照 21:資  
10 料 20)

11 また、外用軟膏の動物用医薬品として用いられているチオストレプトンとは構造が  
12 似ており、同様な耐性機序を持つことから、交差耐性が認められる。(参照 13、22:  
13 資料 10、21)

### 14 ① ヒト用又は動物用抗菌性物質との交差耐性について

15 ノシヘプタイドとヒト用または動物用として用いられているグラム陽性菌に活  
16 性を示す抗菌性物質(ペニシリンG、ジクロキサシリン、セファロリジン、テトラ  
17 サイクリン、スピラマイシン、エリスロマイシン、リンコマイシン、リファンピシ  
18 ン)との間に交差耐性が存在するか検討を行った。上記抗菌性物質耐性ブドウ球菌  
19 に対するノシヘプタイドの活性は、感受性菌に対する活性と同程度であった。また、  
20 実験的に作ったノシヘプタイド耐性ブドウ球菌に対し、上記抗菌性物質の活性は、  
21 親菌株に対する活性と同程度であった。以上のように、ノシヘプタイドとこれらの  
22 抗菌性物質との間に交差耐性は認められなかった。(参照 23:資料 22)

23 ヒト用のポリペプチド系抗生物質であるバシトラシンは、細胞壁のペプチドグリ  
24 カン合成系を阻害することにより細胞壁の合成を阻害するが、作用機序が異なるこ  
25 とからノシヘプタイドと交差耐性は示さないと考えられる。(参照 40)

26 また、ノシヘプタイドと同様にリボソームの50Sサブユニットに結合してタンパ  
27 ク合成阻害を示す、リネゾリド、キヌプリスチン/ダルフォプリスチン及びバージ  
28 ニアマイシンについては、ノシヘプタイドとは標的部位が異なるため、現時点では  
29 交差耐性は確認されていない。(参照 39:参考資料 5)

### 30 ② コリスチンとの交差耐性について

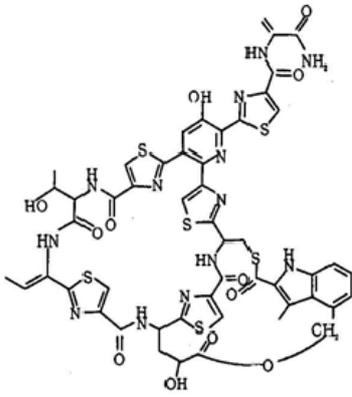
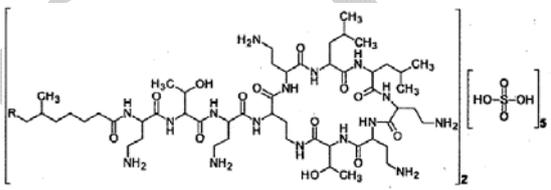
31 ノシヘプタイドと同じペプチド系抗菌性抗生物質に属しているコリスチンは、多  
32 剤耐性緑膿菌や最近問題となっているNDM-1産生株などの多剤耐性グラム陰性菌  
33 に対して抗菌力を持つということで注目されている。

34 コリスチンはグラム陰性菌に抗菌活性をもつ抗菌性抗生物質で、その作用は細胞  
35 膜の障害によるものである。すなわち、コリスチンはグラム陰性菌の外膜表面と結  
36 合した後外膜を通過し、さらにその下の細胞膜に穴をあけることで細胞内のイオン  
37 やタンパク等を細胞外に放出させて殺菌する。その作用機序がコリスチン特異的で  
38 あることから、他剤との交差耐性がなく、また比較的耐性も生じにくいとされてい  
39  
40

る。(参照 24～28 : 資料 C、D、E、F : 参考資料 4) なお、コリスチンと化学構造的に深い関連のあるポリミキシン B の抗菌スペクトル及び作用機序は、コリスチンとほぼ同様である。(参照 28)

ノシヘプタイドとコリスチンの各種性状を表 4 にまとめた。ノシヘプタイドとコリスチン、ポリミキシン B の交差耐性を調べた報告はないが、抗菌スペクトル作用する菌も作用機序も異なるこれらの両抗菌性抗生物質間に交差耐性はないと推察される。

表 4 ノシヘプタイドとコリスチンの比較

一般名	ノシヘプタイド	硫酸コリスチン
構造式		硫酸コリスチン A : R = CH <sub>3</sub> 硫酸コリスチン B : R = H 
分子式	C <sub>51</sub> H <sub>43</sub> O <sub>12</sub> N <sub>13</sub> S <sub>6</sub>	硫酸コリスチン A : C <sub>53</sub> H <sub>100</sub> N <sub>16</sub> O <sub>13</sub> · 2.5H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 硫酸コリスチン B : C <sub>52</sub> H <sub>98</sub> N <sub>16</sub> O <sub>13</sub> · 2.5H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
抗菌スペクトル	<u>グラム陽性菌と一部のグラム陰性菌</u>	<u>グラム陰性菌</u>
作用のタイプ	<u>静菌的</u>	<u>殺菌的</u>
作用機序	<u>リボソームの 50S サブユニット内の 23S rRNA に結合し、タンパク合成を阻害する。</u>	<u>菌細胞膜を破壊する。</u>

[コメント]

・交差耐性については、作用機序や耐性機序の異なるコリスチンについて詳しく記述されていますが、同じ、23S rRNA に結合してタンパク合成を阻害する抗菌薬としてエリスロマイシンやクロラムフェニコール等の記載は見られるものの、リネゾリドについての記載はなく、また、作用機序がやや異なりますが、バージニアマイシンやキヌプリスチン/ダルフォプリスチン (ストレプトグラミン系) との交差耐性の記述もなかったため追記しました。

(8) 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報

1 ① 耐性獲得に関する試験 (*in vitro*)

2 *S. aureus* と *S. pyogenes* の標準株を用い、増量継代法と恒量継代法により耐性獲得パ  
3 ターンを検討した。増量継代法において、*S. aureus* では3代継代後10代目までにMIC  
4 が0.00078 µg/mLから0.2 µg/mLに上昇した。また、*S. pyogenes* では4代継代後  
5 12代目までにMICが0.00039 µg/mLから0.78 µg/mLに上昇した。以上のことから、  
6 両菌種において、増量条件では比較的短期間に耐性化が起こるものと思われた。恒量  
7 継代法において、*S. aureus* ではMICが10代目で原株の2倍の0.00313 µg/mLを示し、  
8 *S. pyogenes* では5代目で原株の2倍の0.00156 µg/mLを示し、どちらも20代目まで  
9 推移した。以上のことから、恒量条件では両菌種とも耐性化しにくいものと思われた。(参  
10 照29:資料23)

11  
12 ② 交差耐性に関する試験 (*in vitro*)

13 ア 飼料添加物抗生物質との交差耐性について

14 ノシヘプタイド添加培地を用いた増量継代試験でノシヘプタイドに対するMICが  
15 上昇した *S. aureus* 及び *S. pyogenes* 標準株のチオペプチン (平成16年飼料添加物と  
16 しての指定取り消し) 及びエンラマイシンに対するMICを測定したが、上昇は認めら  
17 れなかった。同様に、エンラマイシン及びチオペプチン添加培地を用いた増量継代試  
18 験でエンラマイシン及びチオペプチンに対するMICが上昇した *S. aureus* 標準株のノ  
19 シヘプタイドに対するMICを測定したが、上昇は認められなかった。以上の結果から、  
20 ノシヘプタイドとエンラマイシン及びチオペプチンの間には、交差耐性が成立しない  
21 と考えられた。(参照29:資料23)

22  
23 ③ 交差耐性に関する試験 (*in vivo*)

24 交差耐性の観点から、飼料添加により家畜に投与されたノシヘプタイドが、家畜  
25 の腸管内において腸内細菌の他の抗菌性物質に対する薬剤感受性に影響を及ぼす  
26 か否かについて調べた。

27 ア 鶏腸内の大腸菌に対する影響

28 ノシヘプタイド0、2.5、5、10及び20 ppm 添加飼料を1週齢の鶏に給与投与  
29 し、8週間後の腸内容物より大腸菌を分離し、薬剤感受性を調べた(アンピシリン、  
30 ストレプトマイシン、ゲンタマイシン、フラジオマイシン、セファロチン、  
31 テトラサイクリン、クロラムフェニコール、スルファジアジン、ナリジクス酸、  
32 フロキサシ)。その結果、無投与群と比較して、ノシヘプタイド投与群において、  
33 これらの抗菌性物質に耐性を示す大腸菌の増加、耐性の度合の増加等の影響は発  
34 現しなかった。(参照30:資料24)

35 同様に、4週齢鶏にノシヘプタイド0、1.25及び10 ppm 添加飼料を9週間給  
36 与投与し、1週間ごとに採糞して糞便中の総大腸菌数及び抗菌性物質(アンピシ  
37 リン、ジヒドロストレプトマイシン、カナマイシン、オキシテトラサイクリン、  
38 クロラムフェニコール)に対する耐性大腸菌数を測定し、耐性率を調べた。抗菌  
39 性物質試験開始後3~5週間目に、ノシヘプタイド10 ppm 添加群でアンピシリン、  
40 ジヒドロストレプトマイシン、カナマイシン及びオキシテトラサイクリンに

1 対して耐性を示す大腸菌の比率上昇が認められたが、その後比率は減少し、7週  
2 間目以降は他の群とほぼ同様に推移した。この比率上昇については、試験時期が  
3 冬季であったため鶏舎の保温を行っていたが、試験開始後3週間目に保温を中止  
4 したところ、その後各群に総大腸菌数の減少、増体重及び使用摂取量の低下が認  
5 められ、その影響が考えられた。以上の結果、ノシヘプタイドを長期間鶏に給与  
6 投与しても、他の抗菌性物質に対する耐性菌出現頻度に影響を与えないと考えら  
7 れた。(参照 31：資料 25)

#### 8 9 イ 豚糞中の大腸菌の薬剤感受性に対する影響

10 子豚にノシヘプタイド 0、20 ppm 添加飼料を 4 週間給与投与し、1 週間ごと  
11 に直腸内容物を採取して大腸菌を分離し、その薬剤感受性を調べた(クロラムフ  
12 フェニコール、フラゾリドン、フラジオマイシン、オキシテトラサイクリン、アン  
13 ピシリン、ストレプトマイシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、ペ  
14 ニシリン)。その結果、ノシヘプタイドを飼料に添加しても、大腸菌の薬剤感受  
15 性に有意な変化は認められなかった。(参照 32：資料 26)

16 同様に、子豚にノシヘプタイド 0、2.5、10 ppm 添加飼料を 75 日間給与投与  
17 し、給与投与前、給与投与直後、給与投与 30、60、63、70、75 日目に直腸内容  
18 物を採取して大腸菌を分離し、その薬剤感受性(クロラムフェニコール、フラゾ  
19 リドン、フラジオマイシン、オキシテトラサイクリン、アンピシリン、ストレプ  
20 トマイシン、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、トリプルスルフォンア  
21 ミド)を調べた試験でも、ノシヘプタイド添加による耐性の増加傾向は認められ  
22 なかった。また、この試験で分離したオキシテトラサイクリン、ストレプトマイ  
23 シン及びトリプルスルフォンアミドに耐性を示す株を用い、各群の耐性伝達能力  
24 を比較したところ差は認められなかった。(参照 33：資料 27)

#### 25 26 ウ 鶏腸内のサルモネラに対する影響

27 40 日齢の鶏にノシヘプタイド 0、20 ppm 添加飼料を給与投与し、*Salmonella*  
28 *Typhimurium* (ナリジクス酸耐性株)を接種した。鶏の糞中へ排泄された菌の  
29 耐性獲得状況を調査した。ノシヘプタイド無投与鶏と比較して、ノシヘプタイド  
30 20 ppm 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  
31 菌排泄期間を増大させることはなかった。また、ノシヘプタイドは各種抗菌性物  
32 質に対し耐性を示すサルモネラ菌の比率、耐性の度合を増大させることもなかつ  
33 た。(参照 34：資料 28)

#### 34 35 ④ ノシヘプタイド耐性遺伝子

36 ノシヘプタイドの生産菌である *Streptomyces actuosus* は、自己防衛のためノシ  
37 ヘプタイドに耐性を示すことが知られている。その耐性機序は 23S rRNA のメチル  
38 化によるもので、そのメチル化酵素をコードしているノシヘプタイド耐性遺伝子  
39 (*nshR*) が *S. actuosus* からクローン化されている。すなわち、ノシヘプタイド耐  
40 性遺伝子を持つ菌株は、メチル化酵素を生産して 23S rRNA のアデノシン残基をメ

1 チル化することにより、ノシヘプタイドと rRNA の結合を阻止し、ノシヘプタイド  
2 耐性となる。(参照 13、22、35 : 資料 10、21、29)

3 ノシヘプタイド耐性遺伝子とチオストレプトン耐性遺伝子の間には、ヌクレオチ  
4 ド配列において相同性が見られ、交差耐性を起こす。(参照 32 : 資料 26)

5 人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  
6 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、  
7 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  
8 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  
9 菌の耐性遺伝子取り込みを助長し、それが人へと伝播していく可能性が示唆されて  
10 いる。ノシヘプタイドについても飼料級原体中に生産菌由来 DNA 混入の可能性は  
11 あるが、今のところ原体または飼料へのノシヘプタイド耐性遺伝子の混入につい  
12 ての調査は行われておらず、また野外分離細菌株における耐性遺伝子の存在も調べら  
13 れていない。(参照 36~38 : 資料 30~32)

#### 14 15 (9) ハザードの特定に係る検討

16 ノシヘプタイドは昭和 62 年に飼料添加物に指定されて以来、家畜の飼料添加物と  
17 してのみ使用されている抗菌性抗生物質であり、動物用医薬品及びヒト用医薬品とし  
18 ては用いられていない。

19 ノシヘプタイドは同じポリペプチド系抗菌性抗生物質であるチオストレプトン  
20 とは、分子構造及び耐性遺伝子の研究から交差耐性が報告されているが、その他のヒ  
21 ト用医薬品・動物用医薬品として用いられているグラム陽性菌に抗菌力を有する抗菌  
22 性物質との間に交差耐性は認められない。耐性獲得に関する試験においても、既存抗  
23 菌性物質に耐性を示す大腸菌やサルモネラに対して、影響を及ぼさなかった。また、  
24 1989 年から 2004 年まで毎年実施している *C. perfringens* の検出状況及び分離され  
25 た *C. perfringens* に対する薬剤感受性についての野外調査においても、ノシヘプタイ  
26 ドに対する感受性はほとんど変化がなかった。さらに、平成 12~22 年度に農林水産  
27 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協力のも  
28 とに行った家畜由来細菌の抗菌剤感受性調査において、平成 15 年以降の腸球菌で少  
29 数の低感受性菌が検出されたものの、MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> の値はほとんど変化がなく、  
30 低感受性菌が増加している傾向は認められない。ただし、これら低感受性菌の耐性遺  
31 伝子については検査されておらず、耐性遺伝子を保有している可能性は否定できない。  
32 また、食品安全委員会により行われた平成 19 年度食品安全確保総合調査の「畜水産食  
33 品における薬剤耐性菌の出現実態調査」においても、畜産物から分離された腸球菌に  
34 耐性は認められなかった。

35 このように、ノシヘプタイドは家畜のみに使用される抗菌性抗生物質であり、ヒト  
36 で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  
37 由来耐性菌がほとんど認められていないことから、ノシヘプタイドを家畜等に使用し  
38 た場合でもハザードを選択する可能性は低く、特定すべきハザードは特定できない  
39 と判断された。

1 2 食品健康影響評価について

2 ~~現時点において、~~ノシヘプタイトの家畜等への使用給与によりノシヘプタイト耐性菌  
3 が選択される可能性は否定できないが、ノシヘプタイト及び類似の抗菌性物質がヒトで  
4 使用されていないこと、ノシヘプタイトがヒトで使用されている抗菌性物質と交差耐性  
5 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されたを特定  
6 することができず、したがって、ノシヘプタイトを家畜等に使用することによって選択  
7 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  
8 と考えられる。

9 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、  
10 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。

11

DRAFT

1 <参照>

- 2 1 三菱化成株式会社. ノシヘプタイトの規格に関する事項. (未公表)
- 3 2 食品安全委員会. 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
- 4 の重要度のランク付けについて. 2006.
- 5 3 World Health Organization. Critically Important Antimicrobials for Human
- 6 Medicine. 2nd Revision – 2009.
- 7 4 財団法人 農林弘済会. ノシヘプタイト検定合格数量 昭和 62 年度～平成 21 年度.
- 8 飼料検査. 297号(1988), 309号(1989), 321号(1990), 333号(1991), 345号(1992), 357
- 9 号(1993), 369号(1994), 381号(1995), 393号(1996), 405号(1997), 417号(1998), 429
- 10 号(1999), 441号(2000), 453号(2001), 465号(2002), 477号(2003), 489号(2004), 501
- 11 号(2005), 513号(2006), 525号(2007), 537号(2008), 549号(2009), 560号(2010).
- 12 5 独立行政法人 農林水産消費安全技術センター. 平成 22 年度の特定添加物検定結果
- 13 等について. [http://www.famic.go.jp/ffis/feed/obj/sub2\\_kentei22.pdf](http://www.famic.go.jp/ffis/feed/obj/sub2_kentei22.pdf)
- 14 6 米国メイ&ベーカー社. ノシヘプタイト(9671 RP) ラットを用いた代謝試験.(未公
- 15 表)
- 16 7 米国ヘス&クラーク社. ノシヘプタイト(9671 RP) ニワトリを用いた代謝試験.(未
- 17 公表)
- 18 8 米国ヘス&クラーク社. ノシヘプタイト(9671 RP) 豚を用いた代謝試験. (未公表)
- 19 9 新しい抗生物質 Nosiheptide の回収試験. (未公表)
- 20 10 横田 健、平松啓一 他：細菌の構造. 新・微生物学と抗生物質の基礎知識. 株じほう,
- 21 東京, 1999;7-8.
- 22 11 澤井哲夫, 平松啓一, 小此木研二, 中江太治:  $\beta$ -ラクタム耐性. 橋本 一、井上松久
- 23 編. 病原菌の薬剤耐性. 学会出版センター, 東京, 1993;69-72.
- 24 12 Lentzen G, Klinck R, Matassova N, Aboul-ela F, Murchie AIH. Structural basis for
- 25 contrasting activities of ribosome binding thiazole antibiotics. Chemistry & Biology.
- 26 2003;10(8):769-778.
- 27 13 Cundliffe E, Thompson J. The mode of action of nosiheptide (multhiomycin) and
- 28 the mechanism of resistance in the producing organism. Journal of General
- 29 Microbiology. 1981;126(1):185-192.
- 30 14 ローヌ・プーラン・サンテ社. ノシヘプタイト(9671 R.P) 抗菌、抗寄生虫活性. (未
- 31 公表)
- 32 15 高橋勇. 家畜の症例由来の *S. aureus* および *Streptococcus* の代表的抗菌性物質と新抗
- 33 生物質ノシヘプタイトに対する感受性の比較試験 第1報 *S. aureus* の感受性試験成
- 34 績. 日本獣医畜産大学研究報告. 1986;35:43-49.
- 35 16 高橋勇. 家畜の症例由来の *S. aureus* および *Streptococcus* の代表的抗菌性物質と新抗
- 36 生物質ノシヘプタイトに対する感受性の比較試験 第2報 *Streptococcus* の感受性試
- 37 験成績. 1986;35:50-56.
- 38 17 農林水産省. 家畜衛生週報. No.2683, 2735, 2778, 2819, 2866, 2914, 2970, 2998,
- 39 3049, 3098, 3169.
- 40 18 財団法人 日本食品分析センター. 内閣府食品安全委員会 平成 19 年度食品安全確

- 1 保総合調査 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書. 2008.
- 2 19 斉藤恵子. 野外ブロイラーの腸管におけるクロストリジウム (*Clostridium perfringens*)  
3 の検出状況. 第208回鶏病事例検討会講演要旨. 1999.
- 4 20 コーキン化学株式会社. ブロイラー野外試験成績 (1999年～2004年分). (未公表)
- 5 21 田中信男, 中村昭四郎. ペプチド抗生物質. 抗生物質大要—化学と生物活性 (第4  
6 版). 東京大学出版会, 東京, 1992:62.
- 7 22 Li Y, Dosch DC, Woodman RH, Floss HG, Strohl WR. Transcriptional organization  
8 and regulation of the nosiheptide resistance gene in *Streptomyces actuosus*.  
9 *Journal of Industrial Microbiology*. 1991;8(1):1-12.
- 10 23 ローヌ・プーラン・サンテ社. ノシヘプタイド(9671 RP) 既存抗生物質との交差耐  
11 性. (未公表)
- 12 24 Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, Bagaria Jay, Butt F, Balakrishnan R,  
13 et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and  
14 the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *The Lancet infectious  
15 diseases*. 2010;10(9):597-602.
- 16 25 遠藤理香, 石黒信久, 菊田英明. 多剤耐性緑膿菌による慢性気管支炎の増悪に静注用  
17 コリスチン製剤が有効であった嚢胞性線維症の1例. *感染症学雑誌*:2005;79(12):945-950.
- 18 26 松本哲哉. 多剤耐性緑膿菌 (MDRP). *モダンメディア*. 2007;3:14-19.
- 19 27 Markou N, Apostolakos H, Koumoudiou C, Athanasiou M, Koutsoukou A,  
20 Alamanos I, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from  
21 multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Critical Care*.  
22 2003;7(5):R78-R83.
- 23 28 二宮幾代治. ペプチド系抗生物質. 動物の抗生物質. 養賢堂, 東京, 1987:343—  
24 348.
- 25 29 小岩井農牧株式会社. ノシヘプタイド 耐性獲得に関する試験. (未公表)
- 26 30 ローヌ・プーラン・サンテ社. ノシヘプタイド(9671 RP) ニワトリ腸内細菌叢に及  
27 ぼす影響及び既存抗生物質耐性大腸菌に対する作用. (未公表)
- 28 31 小岩井農牧株式会社. ノシヘプタイド 耐性菌出現に関する試験 (ニワトリを用い  
29 た試験). (未公表)
- 30 32 英国 May & Baker 社. ノシヘプタイド(9671 RP) 豚糞中の *Escherichia coli* (大  
31 腸菌) の各種抗菌剤に対する感受性に及ぼす影響 (*in vivo & in vitro*). (未公表)
- 32 33 May & Baker 社. ノシヘプタイド(9671 RP) 豚糞中の *Escherichia coli* と大腸菌  
33 群の抗菌感受性に及ぼす影響 (ノシヘプタイド添加飼料を豚に給与した試験). (未  
34 公表)
- 35 34 ローヌ・プーラン・サンテ社. ノシヘプタイド投与により *Salmonella typhimurium*  
36 を人工感染させたニワトリのサルモネラ排泄量、排泄持続期間および既存抗菌剤に対  
37 する感受性に及ぼす影響 (その1). (未公表)
- 38 35 Dosch DC, Strohl WR, Floss HG. Molecular cloning of the nosiheptide resistance  
39 gene from *Streptomyces actuosus* ATCC 25421. *Biochemical and Biophysical  
40*

- 1        Research Communications. 1988;156(1):517-523.
- 2    36    Webb V, Davies J. Antibiotic preparations contain DNA: a source of drug resistance  
3        genes? Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1993;37(11):2379-2384.
- 4    37    Marshall CG, Lessard IAD, Park IS, Wright GD. Glycopeptide Antibiotic  
5        Resistance Genes in Glycopeptide-Producing Organisms. Antimicrobial Agents  
6        and Chemotherapy. 1998;42(9):2215-2220.
- 7    38    Lu K, Asano R, Davies J. Antimicrobial resistance gene delivery in animal feeds.  
8        Emerging Infectious Diseases. 2004;10(4):679-683.
- 9    [39    Sohmen D, Harms JM, Schlünzen F, Wilson DN. SnapShot: Antibiotic inhibition of](#)  
10 [protein synthesis I. Cell. 2009;138\(6\):1248.e1.](#)
- 11 [40    田中信男, 中村昭四郎. 細胞壁合成阻害. 抗生物質大要—化学と生物活性 \(第 4 版\).](#)  
12 [東京大学出版会, 東京, 1992:275-291.](#)
- 13