

(案)

家畜等に使用するナラシン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12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）専門委員及び専門参考人名簿.....	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.....	9
（5）ナラシンの使用量.....	9
3. 海外における評価状況等.....	9
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）鶏における吸収・分布・排泄試験.....	10
（2）ラット及び鶏における標識体（ ¹⁴ C 標識ナラシン）を用いた排泄試験.....	11
（3）鶏における ¹⁴ C 標識ナラシンを用いた糞中代謝物の割合.....	11
（4）鶏における代謝物の単離、同定.....	12
（5）鶏における ¹⁴ C 標識ナラシンの組織中残留消失試験.....	12
5. 抗菌活性の作用機序及びタイプ.....	12
（1）作用機序.....	12
（2）作用のタイプ.....	14
（3）コクシジウムに対する作用.....	14
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.....	16
（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.....	19
8. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報.....	20

1	(1) 耐性獲得及び交差耐性に関する試験 (<i>in vitro</i>)	20
2	(2) 薬剤耐性決定因子に関する情報.....	20
3	(3) 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
4	9. ハザードの特定に係る検討.....	21
5		
6	II. 食品健康影響評価について.....	22
7		
8	<参照>.....	23
9		
10		

DRAFT

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 11月 19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）

2

3 <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
廣瀬 雅雄

（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
上安平 冽子

村田 容常

村田 容常

* : 2011年1月13日から

1

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
3 ワーキンググループ）専門委員及び専門参考人名簿>

4

(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

専門参考人

荒川 宜親

5

6

7

8

9

DRAFT

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ナラシンが飼料に添加され、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。

[以下調査会終了後作成]

DRAFT

1 I ハザードの特定に関する知見

2

3 1. 名称及び化学構造

4 (1) 一般名

5 和名：ナラシン

6 英名：Narasin

7

(参照 1：追加資料 1)

8

9 (2) 化学名

10 英名：α-Eethyl-6-[5-[2-(5-ethyltetrahydro-5-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-yl)

11 -15-hydroxy-2,10,12-trimethyl-1,6,8-trioxadispiro[4.1.5.3]pentadec

12 -13-en-9-yl]-2-hydroxy-1,3-dimethyl-4-oxoheptyl]tetrahydro-3,5

13 -dimethyl-2H-pyran-2-acetic acid

14 CAS 番号：55134-13-9

15

(参照 1、2：追加資料 1、資料 1-a)

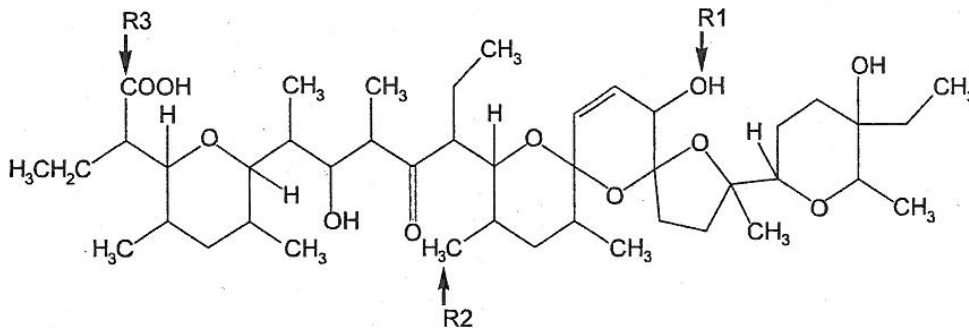
16

17 (3) 化学構造

18 化学式：C₄₃H₇₂O₁₁

19 分子量：765.03

20 構造式：



Structural variants of narasin	R1	R2	R3
A	OH	CH ₃	COOH
B	=O	CH ₃	COOH
D	OH	C ₂ H ₅	COOH
I	OH	CH ₃	COOCH ₃

21

(参照 1、3：追加資料 1、2)

22

23

24 (4) 有効成分の系統

25 ① 有効成分の系統

26 ナラシンは *Streptomyces aureofaciens* の培養によって得られるナラシン A を主

成分とす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 3、4：追加資料 2、資料 1)

ナラシンは、ナラシン A (96%)、ナラシン B (1%)、ナラシン D (2%) 及びナラシン I (1%) で構成され、ナラシン A が主要な活性を有する (85%)。(参照 3：追加資料 2)

日本においては、飼料添加物として指定されている。

ナラシンは、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。

② 関連する系統

国内で飼料添加物に指定されているポリエーテル系イオノフォア化合物には、サリノマイシンナトリウム、モネンシンナトリウム、ラサロシドナトリウム及びセンデュラマイシンがある。

2. 使用方法

ナラシンは、「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、その使用方法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してよい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、飼料安全法第 25 条に基づき飼料管理者を置かなければならない。
- 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特定飼料等製造業者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、対象家畜等並びに含有する飼料添加物の名称、量及び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 (生後おおむね 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。

ナラシンについては以下の規制がある。

(1) 対象飼料及び添加量

ナラシンを添加が認められている飼料の種類及び添加量は、以下のとおりである。

1

対象飼料	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
添加量 (g力価/トン)	80	80	80

2

注) うずら用は鶏用に準じて使用される。

3

4

(2) 同一飼料に二つ以上用いる場合の規制

5

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。

6

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。

7

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

8

9

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、ナラシンと併用可能性である抗菌性飼料添加物は以下のとおりである。

10

11

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)

12

13

・鶏(ブロイラーを除く)用、ブロイラー用

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	—

	ノシヘプタイド	g力価	2.5~10	2.5~10	2.5~10
	バージニアマイシン	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

上記の併用については、現在のところ第3欄のアピラマイシン、エンラマイシン、ノシヘプタイドのいずれかとの併用が一般的である。

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、農場におけるナラシン添加飼料の家畜等への使用制限（産卵中の鶏、食用にと殺する前7日間の鶏への使用禁止等）については、各都道府県が遵守を確認することとなっている。

(3) 使用上の注意

ナラシンを含む製剤及び飼料が、鶏に過剰に投与又は給与された場合には、鶏に発育障害等の作用が起こる可能性がある。このことから、ナラシン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、ナラシン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

ナラシンは、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、ナラシン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ナラシンの含量を分析し、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) ナラシンの使用量

2001年に飼料添加物として指定されて以来、現在まで製造販売を行っている。指定後のナラシンの使用量は増加する傾向にあったが、検定数量は2006年に26.6トン（力価）のピークを示し、その後は20トン（力価）から25トン（力価）前後で推移している。（参照5：資料43）

3. 海外における評価状況等

1 ナラシンは世界 58 か国において使用が承認されている。これらの国（特に欧州連合
2 (EU)、北米及びオセアニア地域）において、ナラシンの安全性や残留性についての評
3 価は行われているが、耐性菌に対するリスク評価は行われていない。しかし、各国にお
4 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
5 アはヒト医療で用いられていないことと及びヒト用抗菌性物質と交差耐性を示さないこ
6 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
7 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：資料 3-b、3-c）

8 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、
9 イオノフォアはその中に含まれていない。（参照 8：資料 3-d）

10 EU ではヒトや動物の健康を損なう恐れがあるとの理由で、家畜の成長促進を目的に
11 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
12 用は継続して認められている。（参照 9、10：追加資料 3、4）

14 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

15 ナラシンは鶏に対し飼料添加により経口的に投与される。本剤は消化管内を効果発現
16 部位とし、腸管内の原虫等の微生物に作用するが、血液中への吸収はほとんど起こらず、
17 組織への分布についても限られたものである。

18 ナラシンの薬物動態パラメータについては、飼料添加では血中濃度が上がらないため、
19 非標識体の強制経口投与により評価している。また、ナラシンの鶏体内における吸収・
20 分布・代謝・排泄については、強制経口投与後の分布をバイオアッセイにて測定してい
21 る他、標識体 (^{14}C) を用い、ラット及び鶏における排泄経路、経時的な排泄量、代謝割
22 合及び代謝物の同定等を検討するための試験を実施している。

23 これら一連の試験の結果、ナラシンは緩やかに吸収され組織に分布し、血中濃度はほ
24 んど上昇しないこと、広範に代謝され活性を有するのは親化合物ナラシン A のみであ
25 ること、投与されたナラシンのほとんどすべてが糞中に速やかに排泄されること、糞中
26 の活性成分は平均 3.2%とわずかなこと等が判明した。

28 【委員コメント】

29 「広範に代謝され」の意味が不明瞭です。

31 (1) 鶏における吸収・分布・排泄試験

32 肉用鶏（ヒナ平均体重 1.69kg、30 羽（吸収試験 12 羽、排泄試験 9 羽及び分布試
33 験 9 羽））を用い、ナラシン 10mg（力価）/kg を 1 日 2 回、2 日間連続で強制経口投
34 与し、血中濃度の経時的推移、糞中排泄及び体内分布を TLC - バイオオートグラフ法
35 で検討した。（参照 11：資料 4）

36 ① 吸収試験

37 血漿中濃度は~~緩やかに上昇し~~投与 3 時間後にピークに達した後、迅速に減衰し、
38 投与後 12 時間には検出限界（0.025 μg （力価）/g）以下となった。

39 【委員コメント】

資料4の図2を見る限り、穏やかに上昇という表現は適切では無いと思います。

② 排泄試験

糞便中濃度は、全例が投与開始後 24～48 時間で最高値を示した。投与後 120 時間内の糞便中総排泄率は投与量の平均 3.2%であった。

③ 分布試験

最終投与後 3 時間の主要臓器・組織への分布を検討した。ナラシンの濃度は脂肪が平均 1.189 μg (力価) /g と最も高く、次いで小腸、皮膚、筋胃、肝臓、膵臓、血漿、腎臓、肺、心臓、脾臓、胆汁の順で、筋肉は検出限界 (0.025 μg (力価) /g) 以下であった。

(2) ラット及び鶏における標識体 (^{14}C 標識ナラシン) を用いた排泄試験

ラット及び鶏においてナラシンの排泄経路を検討した。(参照 12 : 資料 5)

① ラットにおける排泄

ラット (系統不明) に ^{14}C 標識ナラシンを単回強制経口投与後、尿及び糞中放射活性の経時的推移、胆汁中放射活性を調査した。その結果、投与後 52 時間目までの尿及び糞からの回収率は投与量の 75%で、放射活性のほとんどが糞中へ排泄され (98.9%)、尿中への排出はわずか (1.1%) であった。胆汁中からは投与量の約 15% が回収された。また、ラット (Wister 系、2 匹) に ^{14}C 標識ナラシンを単回強制経口投与後、呼気中放射活性を測定したところ、呼気中からは全く回収されなかった。

② 鶏における排泄

約 8 週齢の鶏 (4 羽) にナラシン 80 ppm 添加飼料を前給与後、 ^{14}C 標識ナラシン入りカプセルを単回経口投与し、排泄物中の放射活性を測定した。その結果、投与された放射活性は急速に排出され、放射活性の 85%以上は、投与後 2 日間に回収された。3/4 例で総回収率は 90.2～114.3%、平均 99%であった。1 例は回収率が 66%と低くかったが、明確な理由は不明であった~~不完全な糞便採取が要因と考えられた。~~

【委員コメント】

資料 5 の P2-3 に、「予備検討の結果、回収率にバラツキが認められたため、本試験ではケージ及び回収トレイを徹底的に洗浄して糞を定量的に回収し、総回収率を向上させた。」と書いてあり、本試験の結果に関しては「明確な理由は不明である」とされているので、ここで不完全な糞便採取が原因というのは、おかしいと思います。

(3) 鶏における ^{14}C 標識ナラシンを用いた糞中代謝物の割合

肉用鶏に ^{14}C 標識ナラシン 80 ppm を 7 日間飼料添加投与し、投与 4～7 日目の糞中親化合物ナラシン量、 ^{14}C 標識ナラシンに対する相対比並びに主要標識代謝物割合を検討した。その結果、糞中の総放射活性は ^{14}C ナラシン当量で 237 ppm、親化合物

1 ナラシン（微生物学的測定法と HPLC 法の測定による両者の平均）は 11.8 ppm であ
2 り、糞中総放射活性の 5.0%に相当した。ナラシンの代謝物として、NM-1 から NM-7
3 の 7 種類が存在した。その含有割合は、NM-2 が一番高く、11.3%であった。その他
4 多くの少量代謝物が認められたが、含有割合はいずれも小さかった。（参照 13:資料 6）

5 ¹⁴C 標識ナラシンの約 95%は代謝され、微生物学的分析の結果から、これら代謝物
6 には抗菌活性がほとんどないことが示された。

8 (4) 鶏における代謝物の単離、同定

9 ¹⁴C 標識ナラシン 100 ppm 添加飼料を給与した鶏の糞から、NM-1 から NM-7 の 7
10 種の標識ナラシン代謝物を単離した。糞から代謝物を溶媒抽出し、各種クロマトグラ
11 フィーで精製後、質量分析によって必要量の得られなかった NM-5 を除く 6 種の代謝
12 物を同定した。（参照 14 : 資料 7）

13 その結果、代謝物は分子環の種々の位置が水酸基と置換したもので、鶏における主
14 な代謝機序は親化合物の水酸化であることが確認された。この 6 種の代謝物について
15 ナラシンとの相対的抗菌活性を調査したが、活性はナラシンの 1/20 であり、かつ収量
16 も少ないので実質的に不活性と判断した。

18 (5) 鶏における ¹⁴C 標識ナラシンの組織中残留消失試験

19 肉用鶏（5、6 及び 8 週齢）を用いた 4 試験において合計 25 羽の鶏に ¹⁴C 標識ナラ
20 シンを投与し、休薬後の組織中放射活性の減衰パターンを検討した。（参照 15:資料 8）

21 いずれの試験においても、残留放射活性濃度は肝臓、脂肪、皮膚、腎臓、筋肉の順
22 であった。残留放射活性は組織中から迅速に消失し、残留濃度に明らかな性差は認め
23 られなかった。胆汁が ¹⁴C 標識体の排出経路と考えられた。

24 80 ppm 相当量の ¹⁴C 標識ナラシンカプセルの投与では、放射活性は休薬 4 時間目
25 で肝臓が最も高く 0.50 ppm 以下であった。休薬 2 日目までに残留濃度は速やかに減
26 衰し、すべての残留は 0.036 ppm（雌肝臓）かそれ以下となった。筋肉はいずれの時
27 点でも検出されなかった。また、100 ppm 相当量の ¹⁴C 標識ナラシンカプセルを 2.5
28 日間又は 5 日間投与した結果、投与期間の延長によって、残留量の平均値は上昇傾向
29 にあったものの、有意差はみられなかった。

30 さらに、¹⁴C 標識ナラシン 100 ppm 添加飼料を 5 日間投与し、放射活性濃度と指標
31 化合物ナラシン A の残留量を比較した。休薬 0 時点において、平均放射活性濃度は、
32 腎臓 0.159 ppm、脂肪 0.488 ppm、肝臓 0.743 ppm で、筋肉からは検出されなかった。
33 一方、同時点における平均ナラシン濃度（力価）は、肝臓 0.037 ppm、脂肪 0.235 ppm
34 で、総放射活性に対し肝臓で約 5%、脂肪で約 50%であった。

36 5. 抗菌活性の作用機序及びタイプ

37 (1) 作用機序

38 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
39 シン（ナトリウム）について検討されている。

40 ナラシンはモネンシンと構造が類似しており、*in vitro* でのイオンの親和性デー

1 や、コクシジウムにおける交差耐性の存在などから、ナラシンの作用はモネンシンと
2 同様であると考えられる。

3 また、イオノフォア中でもモネンシンの作用機序と最も異なる作用機序を持つと考
4 えられるラサロシドやテトロナシンについても同様のカチオン輸送が確認されている
5 ことから、イオノフォアとして共通の作用機序を有する可能性は高いとの考察がされ
6 ている。(参照 16 : 資料 11)

7 一般に、多くの抗菌性物質は細菌細胞内の酵素やリボソーム、細胞膜や細胞壁の標
8 的的部位とする。それらの細菌の標的的部位には各抗菌性物質に対するレセプターがあり、
9 抗菌性物質は細菌の作用部位のレセプターと特異的に結合することによって細菌の
10 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
11 こととなり、増殖できないか或いは死滅する。一方、細菌はこのレセプター部位の変
12 異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。
13 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。

14 ところが、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
15 ており、イオノフォアには前述したような標的的部位となる特異的なレセプターは存在
16 していない。(参照 16~18 : 資料 11、9、10)

17 イオノフォアに属するモネンシンやサリノマイシン、ナラシンなど、一価の金属イ
18 オンイオノフォアの性質をもつモノバレント (monovalent) のポリエーテル系イオ
19 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
20 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、脂溶性部分
21 を外側にした球状の立体構造を示す。(参照 16、17、19~21 : 資料 11、9、3、12、
22 13)

23 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、
24 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。
25 こうしてイオノフォアはナトリウムイオン (Na^+) やカリウムイオン (K^+) といった
26 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
27 内外の金属イオンの輸送を促進する。(参照 17、18、20、21 : 資料 9、10、12、13)

28 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。
29 (参照 4 : 資料 1) これは、グラム陰性菌の多くが細胞壁の外側にリポポリサッカライ
30 ド (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初めとする脂
31 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
32 大腸菌やサルモネラ、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
33 アに対し自然耐性を示す。(参照 16~18、21、22 : 資料 11、9、10、13、14)

34 通常、細菌は外部環境に対して細胞内の K^+ 濃度を高く、かつ Na^+ 濃度を低く保つ
35 ことで恒常性を維持している。しかし、ナラシンは、細菌細胞内外の陽イオンの濃度
36 勾配にしたがって K^+ のを細胞外への移行を促進するに運ぶと共に Na^+ のを細胞内へ
37 の移行を促進しに運び、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
38 この異常な細胞内のイオン濃度勾配を是正するために ATP を利用するナトリウム・カ
39 リウムポンプを作動し、 Na^+ を細胞外に、 K^+ を細胞内に輸送するが、この状態が長時
40 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

1 られている。(参照 16~18 : 資料 11、9、10)

2 ナラシンは、モネンシンと同様の作用機序で、細菌細胞に作用すると考えられるが、
3 唯一の違いは、モネンシンと比べ Na^+ の輸送よりも K^+ の輸送を効率的に行うという点
4 である。(参照 23 : 資料 15)

5 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
6 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
7 のではなく、~~様々な細菌だけでなく~~、原虫や、さらには哺乳動物等の細胞膜にも作用
8 する。このため、哺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
9 示す濃度と毒性作用を示さない最大量との比) が比較的狭いため、これがヒト用医薬
10 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 22、24 : 資料 14、16)

11 12 (2) 作用のタイプ

13 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)、
14 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
15 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 :
16 リファンピシン)、葉酸合成を標的にする抗菌性物質 (例 : スルフォンアミド) と異な
17 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
18 る。(参照 22、24 : 資料 14、16)

19 20 (3) コクシジウムに対する作用

21 ナラシンをはじめ、イオノフォアは陽イオンと錯体を形成して、*Eimeria* 属のスポ
22 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
23 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
24 にナトリウム・カリウムポンプを稼働させ、アミロペクチン粒に含まれるエネルギー
25 を消費する。そのエネルギーが枯渇した時、イオン輸送ポンプは機能しなくなり、原
26 虫の生理的活動が停止する。その結果、ナラシンはイオノフォア感受性を示すスポ
27 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
28 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
29 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
30 細胞膜を破裂させて細胞を破壊し、結果的にナラシンが殺原虫的に作用することもあ
31 る。(参照 18、25~29 : 資料 10、17、追加資料 5~8)

32 ナラシンは *Eimeria* 属コクシジウムの細胞内スポロゾイトを用いた *in vitro* の試
33 験においてナラシン添加培地で 40°C 、24 時間培養した場合に明らかな損傷が認めら
34 れている。一方、宿主細胞への影響はみられず、本剤がスポロゾイトに選択的に作用
35 することが示された。スポロゾイトの損傷は 30°C の培養では認められないことから、
36 抗コクシジウム作用は温度の影響を受けることが示唆された。(参照 25 : 資料 17) ま
37 た、鶏腎培養細胞に *E. tenella* のスポロゾイトを感染させると同時にナラシンを感作
38 させた試験では、最も明瞭な効果が 12~24 時間後に認められ、その際細胞内スポ
39 ロゾイトの形態変化と死滅が確認された。(参照 30 : 資料 18)

40 一方、同系統のモネンシンについて *E. tenella* を感染させた鶏に対して投薬日を変

1 えて効果を確認することによって薬剤の作用時点を検討した試験が行われた。この結
2 果、モネンシンは鶏コクシジウムの無性生殖期の比較的早期のトロフォゾイト及び第
3 一シズント期に最も強く作用することが明らかとなった。(参照 31、32：資料 19、20)
4 構造上、ナラシンの作用機序はモネンシンと同様と考えられているため、ナラシンも
5 モネンシンと同様にコクシジウムの無性生殖期の比較的早期のトロフォゾイト及び第
6 一シズント期或いはその前段階に最も強く作用すると予想されている。

7 鶏の主要なコクシジウム種である *E. tenella*、*E. acervulina*、*E. maxima* およびそ
8 の他のコクシジウム種に対するナラシンの効果についてはバタリー試験や平飼試験で
9 検討されており、いずれの場合も斃死の抑制、増体重、飼料要求率の低下の阻止など
10 に優れた効果が認められている。(参照 33：資料 21)

12 6. 抗菌スペクトル及び感受性菌の分布

13 (1) 抗菌スペクトル

14 代表的なグラム陽性菌及び陰性菌に対するナラシンの MIC については、表 1 及び
15 表 2 に示した。(参照 4、34：資料 1、22)

16 ナラシンは、*Staphylococcus*、~~*Streptococcus*~~ 等の好気性グラム陽性菌、*Bacillus*
17 ~~や~~ *Clostridium* のようなグラム陽性の芽包形成菌の他、マイコプラズマや真菌に対し
18 て抗菌活性を有する。一方、グラム陰性の腸内細菌科の大腸菌やサルモネラ、
19 *Pseudomonas* 等には活性を示さない

20 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
21 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
22 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
23 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
24 パク質が形成する親水性の透過孔も存在するが、ナラシンは分子量が大きいため、透
25 過孔を通過することができないと考えられている。(参照 17、35、36：資料 9、追加
26 資料 9、10)

27 表 1 代表的な菌種に対するナラシンの MIC
28

菌種	MIC (µg/mL)
好気性菌 (通性嫌気性菌を含む)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	100
<i>Enterococcus faecalis</i>	100
<i>Candida tropicalis</i>	100
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	12.5
<i>Ceratocystis ulmi</i>	50
<i>Mycoplasma gallisepticum</i>	12.5
<i>Mycoplasma hyorhinis</i>	12.5
<i>Mycoplasma synoviae</i>	6.25
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	6.25

<i>Mycoplasma hyosynoviae</i>	6.25
嫌気性菌	
<i>Actinomyces bovis</i>	<0.5
<i>Clostridium innocuum</i>	<0.5
<i>Clostridium perfringens</i>	<0.5
<i>Eubacterium aerofaciens</i>	1.0
<i>Peptococcus anaerobius</i>	<0.5
<i>Propionibacterium acenes</i>	2.0
<i>Fusobacterium symbiosum</i>	<0.5
<i>Bacteroides fragilis</i>	8

1
2

表2 ナラシンに対して感受性を示さなかった菌種

菌種	MIC (µg/mL)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	>512
<i>Enterobacter cloacae</i>	>512
<i>Escherichia coli</i>	>512
<i>Klebsiella edwardsii</i>	>512
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>512
<i>Proteus mirabilis</i>	>512
<i>Proteus vulgaris</i>	>512
<i>Providencia</i>	>512
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>512
<i>Salmonella Gallinarum</i>	>512
<i>Salmonella Typhimurium</i>	>512
<i>Shigella sonnei</i>	>512

3

(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

4
5
6

日本ではナラシン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。

7
8
9

諸外国では本物質を含むイオノフォアは鶏の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菌は鶏や牛等に寄生するコクシジウムである。(参照 16 : 資料 11)

10

鶏から分離された *Eimeria* 属 については、1990 年代以降イオノフォアに対する低感受性株が報告されている。(参照 38~40 : 資料 35、36、37) ナラシンについても同様に感受性低下に関する報告があるが、これはサリノマイシンやモネンシン等、他のイオノフォアの耐性と交差したものであると報告されている。(参照 41 : 資料 25-a)

14

E. tenella 保存株 (イオノフォア感受性株) 及び野外株 (イオノフォア使用農場由来) をナラシン 80 ppm 添加飼料給与肉用鶏ヒナ (10 日齢) で 30 代継代し耐性獲得性を検討した。親株と継代株についてナラシンによる病変軽減作用は同等で変動がな

15

16

1 　　く、かつ耐性獲得性は認められなかった。これらの結果は他の同系物質のモネンシン
2 及びラサロシドにおける試験結果と同様で、鶏コクシジウムはイオノフォアに対し耐
3 性を獲得しにくいことが裏付けられた。(参照 37：資料 34)

4 　　別の試験では肉用鶏ヒナを用い、アンプロリウム、クロピドール、デコキネート、
5 ナイカルバジン、ロベニジンのそれぞれに耐性の *E. tenella* 野外株 5 株に対するナラ
6 シンの感受性を評価した。ナラシンは各抗コクシジウム剤が無効の耐性株に有効であ
7 り、また、他剤との交差耐性は認められなかった。(参照 37：資料 34)

9 (3) 指標細菌及び食品媒介性病原細菌に対する MIC の分布

10 　　ナラシンを使用できる鶏に由来する食品媒介性病原細菌としては、カンピロバクテ
11 ー、サルモネラ及び *Clostridium perfringens* がある。また、薬剤感受性の指標細菌
12 として重要なのは大腸菌及び腸球菌である。しかし、カンピロバクテ、サルモネラ
13 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
14 オアには耐性を示す。(参照 17、18、22：資料 9、10、14)

15 　　腸球菌及び *C. perfringens* の野外分離株について、直接ナラシンを用いて感受性
16 を測定したデータは少ない。イオノフォアは作用機序がほぼ共通であり、耐性が交差
17 することも十分考えられる。実際、腸球菌を用いた試験では、ナラシンとサリノマイ
18 シンとの間で交差耐性が認められている。(参照 42：資料 25) そのため、以後の野
19 外株の感受性動向については、作用機序の類似するモノバレントのイオノフォアであ
20 るモネンシン及びサリノマイシンについてのデータも参照した。

21 ① 腸球菌

22 　　腸球菌は標準株及び野外分離株の感受性試験結果からナラシンに対し元来感受
23 性と判断される。ナラシンは 1980 年代初頭から世界各国で鶏等に対し抗コクシジ
24 ウム剤として広範に使用されてきた。表 3 に示すように、腸球菌の鶏又は鶏肉由来
25 分離株に対するナラシンの感受性試験結果より、鶏由来腸球菌 について、ナラシ
26 ンに対する高度獲得耐性をうかがわせる所見は認められていない。

27 　　ベルギーにおける試験において、鶏由来 *Enterococcus faecium* 及び
28 *Enterococcus faecalis* 分離株に対するナラシンの MIC の分布が二峰性を示したこ
29 とから、ナラシンに対する耐性が認められると報告されている(二峰性分布の境界
30 値は 0.5 µg/mL)。(参照 42：資料 25) この試験ではナラシンとサリノマイシンに
31 交差耐性が認められており、サリノマイシンの MIC の分布も二峰性を示し、その
32 境界値は 1 µg/mL であった。しかし、これらの菌株 に対する MIC はすべてデン
33 マークにおける薬剤耐性モニタリングである DANMAP (Danish Integrated
34 Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme) において採用さ
35 れているサリノマイシンの 耐性の ブレークポイントである 8 µg/mL 以下であった。
36 (参照 43：資料 28)

37 　　日本国内については、従前より鶏用に広範に使用されてきたサリノマイシンナト
38 リウムのデータが存在するが、国内での腸球菌の薬剤感受性試験においては、肉用
39 鶏から分離された *E. faecium* について MIC が 3.13 µg/mL より大きい 値 ~~MIC~~ を示
40 した菌株をサリノマイシン耐性とした場合、耐性率が 12.4% であった。また、*E.*

1 *faecalis* については耐性率が 41.0%であった。(参照 44 : 資料 28-a)
 2 その後の全国的な調査においては MIC の分布が二峰性を示さなかったため、ブ
 3 レークポイントは設定されず、従って耐性率は算出されていないが、腸球菌に対す
 4 る~~サリノマイシンナラシンのMICについては諸外国のそれと同等なレベルであり、~~
 5 耐性増加の傾向は認められていない。(参照 45 : 資料 29)
 6
 7

表 3 ナラシン及びその他のイオノフォアの腸球菌野外株に対する抗菌活性

国名	抗菌剤	株数 ^a	由来	分離年	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ [*]	MIC ₉₀ ^{**}	%R ^b	引用文献
<i>E. faecium</i>									
ベルギー	ナラシン	24	肉用鶏	1997-1998	0.25-4	—	—	—	参照 46 : 資料 24
ベルギー	ナラシン	24	肉用鶏(糞便)	1998	≤ 0.12 -4	—	—	—	参照 42 : 資料 25
ベルギー	ナラシン	31	肉用鶏(糞便)	1998-1999	0.12-4	2	4	—	参照 47 : 資料 26
デンマーク	モネンシン	54	"	1995-1996	4-8	4	4	0	参照 48 : 資料 27
デンマーク	モネンシン	151	"	1998	0.25-4	2	2	0	参照 43 : 資料 28
デンマーク	サリノマイシン	5148 9	"	20082000	2-321-8	8 ^c	8 ^c	64.70	参照 43 : 追加資料 1528
デンマーク	サリノマイシン	4310 2	"	20092002	2-161-8	8 ^{c=}	8 ^{c=}	62.80	参照 43 : 追加資料 1528
デンマーク	サリノマイシン	1191 35	"	20102004	2-82-16	8 ^{c=}	8 ^{c=}	52.91 e	参照 43 : 追加資料 1528
日本	サリノマイシン	153	"	1996	0.78-12.5	1.56	6.25	12.4 ^d	参照 44 : 資料 28-a
<i>E. faecalis</i>									
ベルギー	ナラシン	21	肉用鶏(糞便)	1998	≤ 0.12 -4	0.25	—	—	参照 42 : 資料 25
ベルギー	ナラシン	35	肉用鶏(糞便)	1998-1999	0.06-4	0.25	2	—	参照 47 : 資料 26
デンマーク	モネンシン	167	"	1998	0.25-4	2	2	0	参照 43 : 資料 28
デンマーク	サリノマイシン	4993	"	20082000	21-8	2^c	4 ^c	20	参照 43 : 追加資料 1528
デンマーク	サリノマイシン	1969	"	20092002	21-8	4^{c=}	4 ^{c=}	10.50	参照 43 : 追加資料 1528
デンマーク	サリノマイシン	1128 2	"	20102004	2-48	2^{c=}	4 ^{c=}	0	参照 43 : 追加資料 1528
日本	サリノマイシン	78	"	1996	0.39-12.5	1.56	12.5	41.0 ^d	参照 44 : 資料 28-a
<i>Enterococcus</i> spp.									
ノルウェー	ナラシン	20	肉用鶏、 七面鳥(糞便)	不明	2-4	—	—	—	参照 49 : 資料 23
日本	サリノマイシン	302	肉用鶏、牛、 豚、採卵鶏(糞便)	2001	0.12-4	0.5	1	—	参照 45 : 資料 29

日本	サリノマイシン	246	"	2002	≤0.06-4	0.5	1	—	参照 45 : 資料 29
日本	サリノマイシン	286	"	2003	0.25-16	1	2	—	参照 45 : 資料 29
日本	サリノマイシン	513	"	2004	0.25-16	1	4	—	参照 45 : 資料 29
日本	サリノマイシン	562	"	2005	0.25-16	1	4	—	参照 45 : 資料 29
日本	サリノマイシン	421	"	2006	≤0.125-32	1	2	—	参照 45 : 資料 29
日本	サリノマイシン	424	"	2007	0.25-16	1	2	—	参照 45 : 資料 29
日本	サリノマイシン	642	"	2008	0.25-8	1	2	—	参照 45 : 資料 29
日本	サリノマイシン	566	"	2009	0.5-8	2	2	—	参照 45 : 資料 29
日本	サリノマイシン	778	"	2010	0.5-8	2	2	—	参照 45 : 資料 29
日本	サリノマイシン	654	"	2011	0.5-16	2	4	—	参照 45 : 資料 29

1 ^a供試分離株数 ^b耐性割合(%) ^c[MIC の分布より算出1株のみ MIC16 µg/mL](#) ^dMIC>3.13µg/mL
2 を耐性と区分
3 * : 50%の菌株の増殖を阻止する MIC
4 ** : 90%の菌株の増殖を阻止する MIC
5 — : 参照文献に記載なし

7 ② *Clostridium* 属

8 *Clostridium* 属 の標準株及び野外分離株の感受性試験結果をみると、ナラシン
9 に対する感受性は良好であり、本菌はナラシンに対し元来感受性と判断される(表
10 2、表 4)。また、長年にわたる広範な使用にもかかわらず、ナラシンに対する耐
11 性は認められていない(表 4)。

13 表 4 ナラシン及びその他のイオノフォアの *Clostridium* 属菌分離株に対する抗菌活性

細菌種/報告国	由来	株数 ^a	分離年	物質名	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₅₀	MIC ₉₀	引用文献
<i>Clostridium</i> spp.								
ベルギー	豚、牛、 鶏	68	1979- 1982	モネンシン	≤0.25-4	—	—	参照 50 : 資料 30
<i>C. perfringens</i>								
ベルギー	豚、牛、 鶏	121	1979	モネンシン	0.5-4	—	—	参照 51 : 資料 31
米国	鶏	26	1997 ^b	ナラシン	0.13-0.5	0.25	0.5	参照 52 : 資料 32
米国	七面鳥	22	1997 ^b	ナラシン	0.13-0.5	0.25	0.25	参照 52 : 資料 32
米国	鶏	26	1997 ^b	モネンシン	0.25-1	1	1	参照 52 : 資料 32
米国	七面鳥	22	1997 ^b	モネンシン	0.5-2	1	1	参照 52 : 資料 32
ベルギー	鶏	44	2002	ナラシン	0.03-0.12	—	—	参照 53 : 資料 33
ベルギー	鶏	44	2002	モネンシン	0.12-0.25	—	—	参照 53 : 資料 33

14 ^a 供試分離株数 ^b 報告年

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

17 ナラシン等のポリエーテル系抗生物質は、これまでヒト医療では使用されておらず、
18 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

1 質はない。

2 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
3 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、哺乳動物等の細
4 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、ヒト用医
5 薬品として用いられる可能性は低いと考えられる。

6 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
7 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、
8 耐性遺伝子が転移するとは考えられていない。(参照 16、42：資料 11、25)

9 10 8. 薬剤耐性菌及び薬剤耐性決定因子に関する情報

11 (1) 耐性獲得及び交差耐性に関する試験 (*in vitro*)

12 ナラシンに対する食品由来細菌等の耐性獲得の可能性については *in vitro* の実験
13 (増量継代法) によって確認されている。ナラシン存在下で *S. aureus*、*E. faecalis*、
14 *E. coli*、*C. perfringens*、*Bifidobacterium bifidum*、*B. fragilis* を 40 代継代し、継代
15 株と親株のナラシン並びに 13 種類の抗菌性物質 (アンピシリン、クロラムフェニコー
16 ル、クロルテトラサイクリン、エリスロマイシン、フラゾリドン、リンコマイシン、
17 ネオマイシン、ペニシリン、スペクチノマイシン、スピラマイシン、ストレプトマイ
18 シン、スルファメタジン、タイロシン) に対する感受性を比較した。その結果、ナラ
19 シン存在下での 40 代継代後であってもナラシン及び他の抗菌剤に対する感受性に変
20 化はないか、あっても概ね 2~3 管の範囲であった。これらの成績からナラシン存在下
21 での 40 代継代であっても、ナラシン及び他の抗菌性物質に対する有意な耐性獲得のな
22 いことが示された。(参照 54：資料 40)

23 24 (2) 薬剤耐性決定因子に関する情報

25 ナラ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
26 ない。ナラシンを初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
27 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
28 点、また、特定の標的部位に対する作用でないという点からも、これらの作用機構に
29 関してナラシン感受性菌が耐性決定因子によって耐性を獲得する可能性は低いと考え
30 られる。

31 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*
32 *cinnamomensis* 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
33 *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 55：資料 38) こ
34 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
35 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
36 *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
37 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
38 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
39 対する耐性は付与しないことが報告されている。(参照 56：資料 39) ナラシン産生菌
40 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る。

1 しかし、これらのイオノフォア排泄タンパクは、それぞれのイオノフォアに特異的
2 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
3 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ことはないと考えられる。

4 ヒトや動物に使われる多くの抗菌性物質の原料中に、抗菌性物質生産菌の染色体
5 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
6 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のヌク
7 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
8 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
9 照 57～59：追加資料 11～13) ナラシンについても製品中への耐性遺伝子を含む生産
10 菌由来 DNA 混入の可能性は否定できない。しかし、現時点ではナラシン耐性遺伝子
11 は特定されていない。

13 (3) 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

14 ナラ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
15 ンシン及びブ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。

16 反すう動物より採取されたモネンシン及びブラサロシドに耐性化したルーメン内細菌は、感
17 受性菌に比べイオノフォアの作用である細菌内 K^+ の流出が減少していた。(参照 60：資料
18 33-e) 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
19 61：資料 33-a) *Clostridium aminophilum* F は細胞壁の多糖類が増加し、増殖において誘
20 導期 (Lag phase) がなく急激に増殖する特徴を持っていた。(参照 62、63：資料 33-b、33-c)
21 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
22 報告がある。(参照 62：資料 33-b) これに対し、28 代以上継代してもモネンシン及びブラサ
23 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
24 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 63：資料 33-c)

25 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
26 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
27 明していない。(参照 22：資料 14)

29 9. ハザードの特定に係る検討

30 ナラシンは 2001 年に飼料添加物に指定されて以来、家畜の飼料添加物としてのみ使
31 用されている抗生物質であり、動物用医薬品及びヒト用医薬品としては用いられておら
32 ず、当該物質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、
33 大腸菌、腸球菌等をナラシン存在下で 40 代継代しても、ナラシン及び他の抗菌性物質
34 に対する有意な耐性獲得のないことが示された。国内での家畜由来細菌のナラシンに対
35 する感受性についての知見はない。しかし、2001 年から 2011 年に農林水産省動物医薬
36 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
37 畜由来細菌の抗菌剤感受性調査において、腸球菌でナラシンと交差耐性を示すサリノマ
38 イシン低感受性菌が検出されているが、 MIC_{50} 及び MIC_{90} の値のほとんど変化は小さ
39 くなく、低感受性菌が明確に増加する傾向は認められない。ナラシンに関する耐性決
40 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

1 である。しかし、ナラ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
2 う点等からナラシン感受性菌が耐性決定因子によって耐性を獲得する可能性は低いと
3 考えられた。

4 このように、ナラ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
5 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、野外で家畜由来耐性菌がほと
6 んど認められていないことから、ナラシンを家畜等に使用した結果として出現し、食品
7 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
8 した。

10 II. 食品健康影響評価について

11 ナラシンの家畜等への使用によりナラシン耐性菌が選択される可能性は否定できないが、
12 ナラシンがヒトに使用されていないこと、ナラシンがヒトに使用されている抗菌性物質と
13 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
14 した。したがって、ナラ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、
15 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。

16 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
17 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。

1 <参照>

- 2 1 The Merck Index. 14th Edition, 2006.
- 3 2 リリー社. Eli Lilly and Company. ナラシン. (未公表)
- 4 3 JECFA; Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food.
5 WHO Food Additives Series 61, Narasin: 2009, p133~182.
- 6 4 Berg DH, and Hamill RL. The isolation and characterization of narasin, a new polyether
7 antibiotic. The Journal of Antibiotics. 1978;31:1-6.
- 8 5 (財) 農林弘済会. 特定飼料添加物検定合格数量. 飼料検査.
- 9 6 Health Canada. Uses of antimicrobials in food animals in Canada : Impact on
10 resistance and human health. Report of the advisory committee on animal uses of
11 antimicrobials and impact on resistance and human health. June 2002.
- 12 7 New Zealand Food Safety Authority. A review of the impact of the use of
13 antimicrobials in animals and plants on the development of antimicrobial
14 resistance in human bacterial pathogens. Report of the Expert Panel on Antibiotic
15 Resistance. July 2005.
- 16 8 FDA. # 152 Guidance for Industry. Evaluating the Safety of Antimicrobial New
17 Animal Drugs with Regard to Their Microbiological Effects on Bacteria of Human
18 Health Concern. 2003.
- 19 9 Council Regulation (EC) No 2821/98 of 17 December 1998, amending, as regards
20 withdrawal of the authorization of certain antibiotics, Directive 70/524/EEC
21 concerning additives in feedingstuffs. Official Journal of the European
22 Communities, 1998; 29.12.98, L351/4-8.
- 23 10 Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of
24 22 September 2003, on additives for use in animal nutrition. Official Journal of the
25 European Union. 2003; 18.10.2003, L268/29-43.
- 26 11 リリー社. 丸山賀子 他. 報告書 ナラシンの吸収、排泄及び分布試験. 2000. (未公表)
- 27 12 リリー社. Manthey JA. Excretion of ¹⁴C Narasin by Chickens and Rats. 1977. (未
28 公表)
- 29 13 リリー社. Manthey JA, Herberg RJ, D.D.Giera. Chemical and Radiochemical
30 Characterization of ¹⁴C Residue in Excreta from Chickens Dosed with Ration
31 Containing 80 ppm ¹⁴C Narasin. 1984.
- 32 14 リリー社. Manthey JA, Goebel GV. Isolation and Characterization of Narasin
33 Metabolites Derived from Excreta of Orally Dosed Chickens. 1982. (未公表)
- 34 15 リリー社. Manthey JA, Goebel GV. Tissue Residue and Residue Depletion Studies
35 with ¹⁴C Narasin in Chickens. 1977. (未公表)
- 36 16 Avcare. 10.Polyether Ionophores. The role of enteric antibiotics in livestock
37 production. a review of published literature. 2003;10-1~10-8.
38 [http://www.avcare.org.au/files/animalhealth/information/The%20Role%20of%20en](http://www.avcare.org.au/files/animalhealth/information/The%20Role%20of%20enteric%20antibiotics%20in%20livestock%20production.pdf)
39 [teric%20antibiotics%20in%20livestock%20production.pdf](http://www.avcare.org.au/files/animalhealth/information/The%20Role%20of%20enteric%20antibiotics%20in%20livestock%20production.pdf)
- 40 17 Russell JB, Strobel HJ. Effect of ionophores on ruminal fermentation. Applied and

- 1 Environmental Microbiology. 1989;55:1-6.
- 2 18 Callaway TR, Edrington, TS, Rychlik JL, Genovese KJ, Poole TL, Jung YS, et al.
3 Ionophores: their use as ruminant growth promotants and impact on food safety.
4 Current Issues Intestinal Microbiology. 2003;4:43-51.
- 5 19 田中信男, 中村昭四郎. 第 13 章 polyether 系抗生物質. 抗生物質大要 (第 4 版): 化学
6 と生物活性. 東京大学出版会, 東京, 1995;224-229, 295-296.
- 7 20 Ben-Tal N, Sitkoff D, Bransburg-Zabary S, Nachliel E, Gutman M. Theoretical
8 calculations of the permeability of Monensin-cation complexes in model
9 bio-membranes. Biochimica et Biophysica Acta. 2000;1466:221- 233.
- 10 21 Edrington TS, Callaway TR, Varey PD, Jug YS, Bischoff KM, Elder RO, et al.
11 Effects of the antibiotic ionophores monensin, lasalocid, laidlomycin propionate and
12 bambarmycin on *Salmonella* and *E. coli* O157:H7 *in vitro*. Journal of Applied
13 Microbiology. 2003;94:207-213.
- 14 22 Russell JB, Houlihan AJ. Ionophore resistance of ruminal bacteria and its
15 potential impact on human health. FEMS Microbiology Review. 2003;27:65-74.
- 16 23 Butaye P, Devriese LA, Haesebrouck F. Antimicrobial growth promoters used in
17 animal feed: effects of less well known antibiotics on Gram-positive bacteria.
18 Clinical Microbiology Reviews. 2003;16:175-188.
- 19 24 SOU 1997;132. www.sva.se/pdf/antibiotika/SOU132abc.pdf
- 20 25 Smith II CK, Strout RG. *Eimeria tenella*: effect of narasin, a polyether antibiotic
21 on the ultrastructure of intracellular Sporozoites. Experimental Parasitology.
22 1980;50:426-436.
- 23 26 Augustine PC, Smith II CK, Danforth HD, and Ruff MD. Effect of ionophorous
24 anticoccidials on invasion and development of *Eimeria*: comparison of sensitive
25 and resistant isolates and correlation with drug uptake. Poultry Science.
26 1987;66:960-965.
- 27 27 McQuiston TE, McDougald LR. The effect of combining subtherapeutic
28 concentrations of different ionophorous antibiotics on antibiotics on anticoccidial
29 action in chickens. Journal of Comparative Pathology. 1981;91:503-509.
- 30 28 Guyonnet V, Johnson JK, and Long PL. Studies on the stage of action of Lasalocid
31 against *Eimeria tenella* and *Eimeria acervulina* in the chicken. Veterinary
32 Parasitology. 1990;37:93-100.
- 33 29 McDougald LR. Chapter 15. Control of coccidiosis: chemotherapy. Editor, Long PL.
34 Coccidiosis of man and domestic animals. CRC Press. 1990;307-320.
- 35 30 リリー社. Galloway RB, Lee D, Jeffers TK. *In vitro* anticoccidial activity of narasin.
36 (報告年不明) (未公表)
- 37 31 Stark WM. Monensin, a new biologically active compound produced by a fermentation
38 process In Perlman, D, ed. Fermentation Advances. Academic press, New York. 1969:
39 517-540.
- 40 32 Reid M. *Eimeria tenella* に対する抗コクシジウム剤の最大作用時期. Proc. The

- 1 Symposium on Coccidia and Related Organisms. Ontario, 1974;119-134.
- 2 33 Braunius WW. Ionophorous anticoccidial drugs in coccidiosis control. WOSA
3 Journal. 1985;41:198-209.
- 4 34 リリー社. Lilly Research Centre Limited. Minimum inhibitory concentration of
5 Narasin against a range of twelve gram negative organisms. (報告年不明) (未公
6 表)
- 7 35 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・
8 微生物学と抗生物質の基礎知識. (株)じほう. 1999;7-8.
- 9 36 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
10 会出版センター. 1993;69-72.
- 11 37 Jeffers TK. Resistance and cross-resistance studies with narasin, a new polyether
12 antibiotic anticoccidial drug. Avian Diseases. 1981;25:395-403.
- 13 38 Haberkorn, A. Chemotherapy of human and animal coccidiosis: state and
14 perspectives. Parasitology Research. 1996;82:193-199.
- 15 39 リリー社. Stephen B, Rommel M, Dausgchies A, Haberkorn A. Studies of
16 resistance to anticoccidials in *Eimeria* field isolates and pure *Eimeria* strains. 1997.
17 (未公表)
- 18 40 Li GQ, Kanu S, Xiang FY, Xiao SM, Zhang L, Chen HW, et al. 2004. Isolation and
19 selection of ionophore-tolerant *Eimeria* precocious lines: *E. tenella*, *E. maxima* and
20 *E. acervulina*. Veterinary Parasitology. 2004;119:261-276.
- 21 41 Stallbaumer M, Daisy KJ. The efficacy of monensin, narasin, salinomycin and nicarbazin,
22 on field strains of chicken coccidian. Avian Pathology. 1988;17: 793-801.
- 23 42 Butaye P, Devriese LA, Haesebrouck F. Incomplete cross resistance against ionophores
24 in *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* strains from pigs and poultry.
25 Microbial Drug Resistance. 2000;6:59-61.
- 26 43 DANMAP ~~2008-1998-2010~~2003. DANMAP-use of antimicrobial agents and
27 occurrence of antibiotic resistance in bacteria from food animals, foods and
28 humans in Denmark. <http://www.dfvf.dk>
- 29 44 Yoshimura H, Ishimaru M, Endoh YS, Kojima A. Antimicrobial susceptibilities of
30 enterococci isolated from faeces of broiler and layer chickens. Letters in Applied
31 Microbiology. 2000;31:427-432.
- 32 45 農林水産省. 家畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査 (JVARM) . 2000~2011.
- 33 46 Butaye P, Van Damme K, Devriese LA, Van Damme L, Baele M, Lauwers S, et al.
34 In vitro susceptibility of *Enterococcus faecium* isolated from food to
35 growth-promoting and therapeutic antibiotics. International Journal of Food
36 Microbiology. 2000;54:181-187.
- 37 47 Butaye P, Devriese LA, Haesebrouck F. Differences in antibiotic resistance
38 patterns of *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecium* strains isolated from
39 farm and pet animals. Antimicrobial Agents and Chemotherapy.
40 2001;45:1374-1378.

- 1 48 Aarestrup FM, Bager F, Jensen NE, Madsen M, Meyling A, Wegener HC.
2 Surveillance of antimicrobial resistance in bacteria isolated from food animals to
3 antimicrobial growth promoters and related therapeutic agents in Denmark.
4 APMIS. 1998;106:606-622.
- 5 49 Sørum M, Holstad G, Lillehaug A, Kruse H. Prevalence of vancomycin resistant
6 enterococci on poultry farms established after the ban of avoparcin. Avian Diseases.
7 2004;48:823-828.
- 8 50 Dutta GN, Devriese LA, Van Assche PF. Susceptibility of clostridia from farm
9 animals to 21 antimicrobial agents including some used for growth promotion.
10 Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1983;12:347-356.
- 11 51 Dutta GN, Devriese LA. Susceptibility of *Clostridium perfringens* of animal origin
12 to fifteen antimicrobial agents. Journal of Veterinary Pharmacology and
13 Therapeutics. 1980;3:227-236.
- 14 52 Watkins KL, Shryock TR, Dearth RN, Saif YM. In-vitro antimicrobial
15 susceptibility of *Clostridium perfringens* from commercial turkey and broiler
16 chicken origin. Veterinary Microbiology. 1997;54:195-200.
- 17 53 Martel A, Devriese LA, Cauwerts K, De Gussem K, Decostere A, Haesebrouck F.
18 Susceptibility of *Clostridium perfringens* strains from broiler chickens to
19 antibiotics and anticoccidials. Avian Pathology. 2004;33:3-7.
- 20 54 リリー社. Bennett TH, Elliott RA. The effect of passage of seven microorganisms in
21 subinhibitory Levels of narasin on their resistance to 14 antibiotics. (報告年不明)
22 (未公表)
- 23 55 Oliynyk M, Stark CBW, Bhatt A, Jones MA, Hughes-Thomas ZA, Wilkinson C, et
24 al. Analysis of the biosynthetic gene cluster for the polyether antibiotic monensin
25 in *Streptomyces cinnamonensis* and evidence for the role of *monB* and *monC* genes
26 in oxidative cyclization. Molecular Microbiology. 2003;49:1179-1190.
- 27 56 Linton KJ, Cooper HN, Hunter IS, Leadlay PF. An ABC-transporter from
28 *Streptomyces longisporoflavus* confers resistance to the polyether-ionophore
29 antibiotic tetronasin. Molecular Microbiology. 1994;11:777-785.
- 30 57 Webb V, Davies J. Antibiotic preparations contain DNA: a source of drug resistance
31 genes? Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1993;37:2379-2384.
- 32 58 Marshall CG, Lessard IAD, Park I-S, Wright GD. Glycopeptide antibiotic
33 resistance genes in glycopeptide-producing organism. Antimicrobial Agents and
34 Chemotherapy. 1998;42:2215-2220.
- 35 59 Lu K, Asano R, Davies J. Antimicrobial resistance gene delivery in animal feeds.
36 Emerging Infectious Diseases. 2004;10:679-683.
- 37 60 Lana RP, Russell JB. Use of potassium depletion to assess adaptation of ruminal
38 bacteria to ionophores. Applied and Environmental Microbiology.
39 1996;62:4499-4503.
- 40 61 Callaway TR, Russell JB. Selection a highly monensin-resistant *Prevotella*

1 *bryantii* subpopulation with altered outer membrane characteristics. Applied and
2 Environmental Microbiology. 1999;65:4753-4759.
3 62 Rychlik JL, Russell JB. The adaptation and resistance of *Clostridium*
4 *aminophilum* F to the butyrovibriocin-like substance of *Butyrivibrio fibrisolvens*
5 JL5 and monensin. FEMS Microbiology Letters. 2002;209 :93-98.
6 63 Houlihan AJ, Russell JB. The susceptibility of ionophore-resistant *Clostridium*
7 *aminophilum* F to other antibiotics. Journal of Antimicrobial Chemotherapy.
8 2003;52:623-628.
9

DRAFT