

(案)

家畜に使用するビコザマイシンに係る薬剤耐性菌に
関する食品健康影響評価について

2019年10月

食品安全委員会

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＞	2
＜食品安全委員会委員名簿＞	2
＜食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿＞	3
要 約	4
I. 評価の経緯及び範囲等	5
1. はじめに	5
2. 経緯	5
(1) 評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品	5
(2) 評価の範囲	5
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方	5
II. ハザードの特定に関する知見	6
1. 評価対象抗菌性物質の名称、化学構造等	6
(1) 名称、化学構造等	6
(2) 評価対象成分の系統	7
(3) 使用方法、規制等	7
(4) 使用状況	11
2. ビコザマイシンの海外における評価状況等	12
(1) 国際機関	12
(2) 米国	12
(3) EU	12
3. 対象家畜におけるビコザマイシンの薬物動態	12
4. 抗菌活性	13
(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ	13
(2) 抗菌スペクトル	13
(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布	14
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布	15
＜別紙 検査値等略称＞	20
＜参照＞	21

<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（15 消安第 3979 号）
2003 年	12 月	11 日	第 23 回食品安全委員会（要請事項説明）
2019 年	9 月	2 日	関係資料の接受
2019 年	10 月	28 日	第 23 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

<食品安全委員会委員名簿>

(2006 年 6 月 30 日まで)	(2006 年 12 月 20 日まで)	(2009 年 6 月 30 日まで)
寺田 雅昭（委員長）	寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉 直子（委員長代理*）
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	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)	(2012 年 6 月 30 日まで)	(2015 年 6 月 30 日まで)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平冽子
村田 容常	村田 容常	村田 容常
* : 2009 年 7 月 9 日から	* : 2011 年 1 月 13 日から	

(2017 年 1 月 6 日まで)	(2018 年 6 月 30 日まで)	(2018 年 7 月 1 日から)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山本 茂貴（委員長代理）
熊谷 進	吉田 緑	川西 徹
吉田 緑	山本 茂貴	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝	香西みどり
堀口 逸子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	吉田 充

<食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿>

(2019 年 10 月 1 日から)

浅井 鉄夫	菅井 基行
荒川 宜親	田村 豊
今田 千秋	豊福 肇
岡村 雅史	早川佳代子
甲斐 明美	早山 陽子
佐々木一昭	山岸 拓也

要 約

ビコザマイシンが家畜に対し、飼料添加物として給与された場合及び動物用医薬品として投与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」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定）に基づき、評価を実施した。

〔以下調査会終了後作成〕

I. 評価の経緯及び範囲等

1. はじめに

食品安全委員会は、2003 年に農林水産省から要請があった家畜に使用するビコザマイシンに係る薬剤耐性菌に関して、「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」（平成 16 年 9 月 30 日食品安全委員会決定。以下「評価指針」という。）に基づき、家畜に動物用抗菌性物質を使用することにより選択される薬剤耐性菌が食品を介してヒトに伝播し、ヒトが当該細菌に起因する感染症を発症した場合に、ヒト用抗菌性物質による治療効果が減弱又は喪失する可能性及びその程度について、評価を行った。（参照1）[\[食安委_評価指針_2004\]](#)

2. 経緯

（1）評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品

2003 年 12 月 8 日に、農林水産省から、①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。）第 2 条第 3 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が、飼料添加物として飼料に添加され家畜等に給与された場合、及び②医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号。以下「医薬品医療機器等法」という。）第 14 条第 1 項の規定に基づき承認されている動物用医薬品の主成分のうち、飼料添加物として指定されている抗菌性物質と同一又は同系統で薬剤耐性の交差が認められる抗菌性物質が、医薬品医療機器等法及び獣医師法（昭和 24 年法律第 186 号）の規定に従い動物用医薬品として家畜等に投与された場合に選択される薬剤耐性菌について、食品健康影響評価の要請がなされた。

この評価要請の中には、飼料添加物としてビコザマイシンが、動物用医薬品として牛及び豚に使用するビコザマイシン並びに豚及び水産動物に使用する安息香酸ビコザマイシンが含まれていた。その後、安息香酸ビコザマイシンについては 2013 及び 2015 年に動物用医薬品の承認が整理され、現在承認製剤はない。

（2）評価の範囲

本評価の対象は、（1）の評価要請に含まれ、現時点で家畜（牛、豚又は鶏）に使用可能な飼料添加物及び動物用医薬品としてのビコザマイシンである。

3. ハザード¹である薬剤耐性菌の考え方

薬剤耐性菌とは、抗菌性物質等の薬剤に対して感受性を示さない（薬剤が効かない）性質を持つ菌である。対象菌が薬剤に対して発育できるか否かを判断する最小発育阻止濃度（MIC）が「耐性」のブレイクポイント（耐性限界値）よりも大きい場合、その薬剤に対して耐性であると判断される。

薬剤耐性菌の判断基準となるブレイクポイントは、以下に示すように幾つかの異なる考

¹ ハザードとは、ヒトに対する危害因子であり、本評価では、ビコザマイシンを有効成分とする動物用医薬品及び飼料添加物を家畜に使用した結果として選択される薬剤耐性菌をいう。

え方に基づき設定されたものが存在しており、各知見によって、薬剤耐性率の判断基準は異なる場合がある。

したがって、本評価においては、ある一定のブレイクポイントを基準とする薬剤耐性菌を定義して評価することは困難であると考えられることから、評価に用いた各知見で採用しているブレイクポイントを明確にした上で薬剤耐性率等のデータを検討し、薬剤耐性菌のリスクについて総合的に評価することとする。

なお、ブレイクポイントの設定に当たっては、薬剤感受性が低下しているだけでもヒトの治療に支障をきたす可能性があると考えられていることから、米国の臨床検査標準協会（CLSI）等においては、抗菌性物質のブレイクポイントについては薬剤低感受性も考慮すべきであるとの議論がある。しかしながら、薬剤低感受性を考慮したブレイクポイントについては、現時点で十分な科学的知見が集積されておらず、薬剤低感受性に関する評価は困難であるため、今後、科学的知見の収集に努める必要があると考えられる。

① CLSIにおけるブレイクポイント

国際的に多く利用されているブレイクポイントであり、細菌の実測 MIC 及び抗菌性物質の血中濃度から、感性（S）、中間（I）、耐性（R）のカテゴリーに分類されている。

しかし、CLSI におけるブレイクポイントは、米国における用法・用量を基準として設定されたものであることから、日本国内における抗菌性物質使用の実態とやや異なっている場合がある。

② 日本化学療法学会におけるブレイクポイント

感染症に対する抗菌性物質の臨床効果が80%以上の有効率で期待できる MIC として、感染症・感染部位別にブレイクポイントが設定されている。これまでに呼吸器感染症、敗血症及び尿路感染症における各薬剤のブレイクポイントが提案されている。

③ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

同一の菌属又は菌種の菌株を多数収集して MIC を測定し、その分布が二峰性を示した場合にそのピークの間値をブレイクポイントとするという設定方法である。国内の動物由来薬剤耐性菌モニタリング（JVARM）では、CLSI のブレイクポイントを判断基準とするほか、CLSI で規定されていない薬剤については、この細菌学的（疫学的）ブレイクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

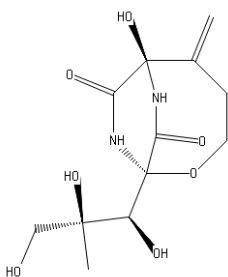
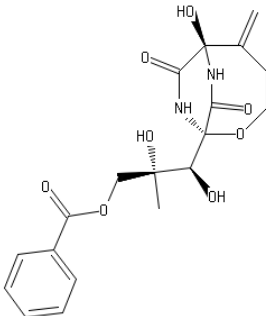
II. ハザードの特定に関する知見

1. 評価対象抗菌性物質の名称、化学構造等

（1）名称、化学構造等

2003 年の評価要請に含まれるビコザマイシン及び安息香酸ビコザマイシンの成分の名称、化学構造等を表 1 に示した。（参照2、3）[農水省_概要書] [J-GLOBAL]

表1 ビコザマイシン及び安息香酸ビコザマイシンの概要

一般名 (英名)	ビコザマイシン (Bicozamycin)	安息香酸ビコザマイシン (Bicozamycin benzoate)
化学名	ビコザマイシン	ビコザマイシン安息香酸塩
CAS 番号	38129-37-2	=
IUPAC 英名	(1S,6R)-6-hydroxy-5-methylidene-1- [(1S,2S)-1,2,3-trihydroxy-2- methylpropyl]-2-oxa-7,9- diazabicyclo[4.2.2]decane-8,10-dione	[(2R,3S)-2,3-dihydroxy-3-[(1R,6R)-6- hydroxy-5-methylidene-8,10-dioxo-2- oxa-7,9-diazabicyclo[4.2.2]decan-1-yl]-2- methylpropyl] benzoate
分子式	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₇	C₁₉H₂₂N₂O₈
分子量	302.28	406.39
構造式		

(2) 評価対象成分の系統

ビコザマイシンは、1969年に新種の放線菌 *Streptomyces sapporonensis* が生産する新たな抗菌性物質として発見された。既存の抗菌性物質のいずれのグループにも属さず、主にグラム陰性菌に抗菌活性を示す。また、安息香酸ビコザマイシンは、それ自体は抗菌活性を持たないが、エステラーゼ等の酵素により加水分解を受けることでビコザマイシンに変換され、生体内で抗菌活性を示すプロドラッグとして開発された。(参照2) [農水省_概要書]

ビコザマイシン及び安息香酸ビコザマイシンは、過去に台湾、フィリピンで動物用に販売されたが、原体の生産中止に伴い、現在海外では使用されていない。また、ビコザマイシン及びその類縁物質は、ヒト用医薬品として使用されていない。(参照2) [農水省_概要書]

(3) 使用方法、規制等

ビコザマイシンについて、現在国内では、牛及び豚に使用するにおける医薬品医療機器等法に基づく動物用医薬品としてビコザマイシンの飼料添加剤、飲水添加剤及び強制経口投与剤が承認されている。及び飼料安全法に基づく飼料添加物としては、豚及び鶏用にビコザマイシンの指定されている状況を表2に示した。

表2 国内におけるビコザマイシンの家畜等における承認及び指定の状況

成分一般名	用法	動物用医薬品		飼料添加物
		牛	豚	

ビコザマイシン	飼料添加剤、 飲水添加剤、 強制経口投与剤	⊖	⊖	⊖ (豚及び鶏)
--------------------	--	---	---	------------------------

① 動物用医薬品の使用方法、規制等

動物用医薬品及び医薬品の使用の規制に関する省令（平成 25 年農林水産省令第 44 号。以下「使用規制省令」という。）において、食用動物に抗菌性物質製剤等の動物用医薬品を使用する際の使用基準を定め、対象動物、用法及び用量、対象動物に対する使用禁止期間等を規定している。

ビコザマイシンを有効成分とする動物用医薬品は牛及び豚の細菌性肺炎及び細菌性下痢症に、安息香酸ビコザマイシンを有効成分とする動物用医薬品は豚の細菌性肺炎及びすずき目魚類の類結節症に使用される。使用規制省令に基づく投与経路及び対象動物並びに承認製剤の有効菌種は表 3 のとおりである。

表 3 ビコザマイシン及び安息香酸ビコザマイシンの使用方法等¹⁾

成分品名	投与経路 ²⁾	対象動物 ³⁾			有効菌種					
		牛	豚	すずき目魚類 水産動物	ヘモフィルス	パストレラ	大腸菌	アクチノバチルス	サルモネラ	フォトバクテリウム
ビコザマイシン	注射 ⁴⁾	○	○		○	○	○		○	
	経口	○	○				○		○	
安息香酸ビコザマイシン	経口 ⁴⁾		○			○		○		
				○						○

1) 使用規制省令に掲げられている動物用医薬品であり、現在承認薬がないものを含む。

2) 経口には飼料添加剤、飲水添加剤又は強制経口投与剤を含む。

3) 製剤によって、牛及び豚での使用可能な月齢等が定められている。

4) 動物用医薬品の承認が整理され、現在、承認製剤はない。

抗菌性物質を含有する動物用医薬品は、医薬品医療機器等法に基づき要指示医薬品に指定されており、獣医師等の処方せん又は指示を受けた者以外には販売してはならないとされている。また、獣医師法により獣医師が要指示医薬品を投与したり、指示書を発行したりする際には自ら診察を行わなければならないとされており、それらの動物用医薬品の使用には必ず獣医師の関与が義務付けられている。

現在承認があるビコザマイシンを有効成分とする飼料添加剤、飲水添加剤及び強制経口投与剤について、添付文書に記載すべき事項として設定されている主な「使用上の注意」は以下のとおりである。

① 本剤は要指示医薬品であるので獣医師等の処方せん・指示により使用すること。

- ② 本剤は効能・効果において定められた目的にのみ使用すること。
- ③ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。
- ④ 本剤の使用に当たっては、治療上必要な最小限の期間の投与に止めることとし、週余にわたる連続投与は行わないこと。
- ⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。
- また、生産者及び獣医師等による動物用抗菌性物質製剤の慎重使用の徹底に関して、農林水産省が 2013 年に「畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方」を公表している。(参照4) [\[農水省_2013\]](#)

② 飼料添加物に関する使用方法、規制等

a. 対象飼料及び添加量

ビコザマイシンは、飼料安全法第 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目的として 1983 年に飼料添加物に指定された。

抗菌性飼料添加物は、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、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。以下「成分規格等省令」という。)により規定されており、同省令の別表第 1 の対象飼料に定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してはならないとされている。また、搾乳中の牛又は産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(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とされている。

ビコザマイシンの添加が認められている飼料の種類及び添加量は、表 4 のとおりである。

表 4 ビコザマイシンの添加が認められている飼料の種類及び添加量 [\(g 力価/ トン\)](#)

添加飼料	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	子豚期用
添加量 (g 力価)	5~20	5~20	5~20	5~20	5~20

飼料中の添加量が規定の範囲内であることの確認は、独立行政法人農林水産消費安全技術センター(FAMIC)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、農場におけるビコザマイシン添加飼料の家畜への使用制限については、各都道府県が遵守を確認することとなっている。

b. 同一飼料に添加することのできる抗菌性飼料添加物及び添加量

抗菌性飼料添加物は、成分規格等省令の別表第 1 の 1 (2) において、表 5 に示した 4 つの区分に分類されている。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とされており、ビコザマイシンは第 4 欄の抗菌性飼料添加物と同一飼料に併用してはならない。

表 5 について、各抗菌性飼料添加物の対象家畜を整理すると、ビコザマイシンと併用可能な抗菌性飼料添加物及びその添加量は、表 6 に示したとおりである。

1 表5 飼料一般の製造の方法の基準における同一飼料に用いてはならない抗菌性飼料添加
2 物

区分	飼料添加物
第1欄	アンプロリウム・エトパペート、アンプロリウム・エトパペート・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、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 ¹ 、エンラマイシン、クロルテトラサイクリン ¹ 、ノシヘプタイド、フラボフォスフォリポール
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 ¹ 、クロルテトラサイクリン ¹ 、ビコザマイシン

3 1) 2019年10月現在、飼料添加物としての指定取消しが予定されている。

4

5 表6 ビコザマイシンと併用可能な抗菌性飼料添加物

区分	飼料添加物	単位	鶏用 (ブロイラーを除く)	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	子豚期用
第1欄	アンプロリウム・エトパペート	g	アンプロリウム 40～250	40～250	40～250	—	—
			エトパペート 2.56～16	2.56～16	2.56～16	—	—
	アンプロリウム・エトパペート・スルファキノキサリン	g	アンプロリウム 100	100	100	—	—
			エトパペート 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	—	—
	ナイカルバジン	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2欄	クエン酸モランテル	g	—	—	—	30	30
第3欄	亜鉛バシトラシン	万単位	16.8～168	16.8～168	16.8～168	42～420	16.8～168
	アビラマイシン	g 力価	2.5～10	2.5～10	2.5～10	10～40	5～40
	エフロトマイシン	g力価	—	—	—	2～16	2～16
	エンラマイシン	g 力価	1～10	1～10	1～10	2.5～20	2.5～20
	ノシヘプタイド ²	g 力価	2.5～10	2.5～10	2.5～10	2.5～20	2.5～20
	フラボフォスフォリポール	g 力価	1～5	1～5	1～5	2～10	2.5～5

（４）使用状況

① 動物用医薬品販売量

国内でのビコザマイシン及び安息香酸ビコザマイシンの販売量は表 7 のとおりである。

（参照 2）[【農水省_概要書】](#)

現在承認のあるビコザマイシンの経口投与剤の販売量は、2008～2017 年にかけて概ね横ばいで推移しており、約 50%が豚に、約 30～25%が肉用牛に、約 25～20%が乳用牛に使用されている。

表 7 牛、豚に動物用医薬品として使用されるビコザマイシン（BCM）及び安息香酸ビコザマイシン（BCMB）の推定年間販売量（原末換算）（kg）

動物種	投与経路及び 成分製剤	原末換算量(kg)/年									
		2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
肉用牛	経口	21.6	31.5	0.0	29.0	26.3	0.0	17.3	34.5	34.7	26.0
	注射 ¹⁾	31.5	0.0	0.0	0.0	0.0	<u>-0.0</u>	<u>-0.0</u>	<u>-0.0</u>	<u>-0.0</u>	<u>-0.0</u>
	BCM 計	53.1	31.5	0.0	29.0	26.3	0.0	17.3	34.5	34.7	26.0
乳用牛	経口	21.6	31.5	0.0	29.0	26.3	0.0	11.6	23.0	23.1	17.3
	注射 ¹⁾	12.6	0.0	0.0	0.0	0.0	<u>-0.0</u>	<u>-0.0</u>	<u>-0.0</u>	<u>-0.0</u>	<u>-0.0</u>
	BCM 計	34.2	31.5	0.0	29.0	26.3	0.0	11.6	23.0	23.1	17.3
豚	経口	43.2	63.0	0.0	58.1	52.5	0.0	28.9	57.5	57.9	43.3
	注射 ¹⁾	18.9	0.0	0.0	0.0	0.0	<u>-0.0</u>	<u>-0.0</u>	<u>-0.0</u>	<u>-0.0</u>	<u>-0.0</u>
	BCM 計	62.1	63.0	0.0	58.1	52.5	0.0	28.9	57.5	57.9	43.3
	BCMB ²⁾ (経口剤)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-	-	-
合計	BCM 総計	149.3	126.0	0.0	116.1	105.0	0.0	57.8	115.0	115.7	86.6
	BCMB 総計	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	-	-	-	-

-：承認製剤がない。

1) 2012年 5月に承認製剤が整理（廃止）された。

2) 2013 年 12 月に承認製剤が整理（廃止）された。

② 飼料添加物使用量

飼料安全法に基づき、抗菌性物質の飼料添加物は特定添加物に分類されており、原則として FAMIC による検定を受け合格したものでなければ販売できない²⁾。

ビコザマイシンの製造数量は、1985 年から 1991 年にかけて増加し、1990 年から 1993 年にかけては約 5.96～6.7 t（力価）/年間であったが、その後減少し、1999 年度以降は製造されていない。（表 8）（参照 2、5）[【農水省_概要書】](#) [【FAMIC_2009-2018】](#)

²⁾ 飼料安全法に基づき、登録特定飼料等製造業者又は外国特定飼料等製造業者が製造し表示が付された飼料添加物は検定を受けずに販売が可能だが、2009～2018 年度の間、ビコザマイシンに係る登録特定飼料等製造業者の事業場の登録はない。また、2018 年度末時点で、外国特定飼料等製造業者の登録はない。（参照 5）

表8 ビコザマイシンの**特定添加物**検定合格数量~~又はGMP製造数量~~（力価換算量）（t 力価）

1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
6.3	6.8	6.7	4.8	1.8	3.6	2.1	0.9	0.0

【早山専門委員御指摘】

ビコザマイシンは、海外では使用されていないし、国内でも飼料添加物としての製造は行われていないとのこと。今後、国内で飼料添加物に再度利用するというニーズはあるのでしょうか？

2. ビコザマイシンの海外における評価状況等

~~ビコザマイシン及び安息香酸ビコザマイシンは、過去に台湾、フィリピンで販売されたが、原体の生産中止に伴い、現在海外では使用されていない。（参照2）[農水省_概要書]~~

（1）国際機関

① WHO

WHO の「ヒト医療において重要な抗菌性物質のリスト」で、ビコザマイシンは、現在ヒト医療において使用されない抗菌性物質とされている。（参照6）[WHO_CIA list]

② OIE

OIE の「獣医療において重要な抗菌性物質のリスト」で、ビコザマイシンは、3 段階評価の一番下である「Veterinary important antimicrobials」とされている。（参照7）[OIE_list]

（2）米国

米国においては、ビコザマイシンを有効成分とする動物用医薬品及び飼料添加物は使用されておらず、薬剤耐性菌に関するリスク評価は行われていない。また、米国食品医薬品庁（FDA）の定めた家畜に使用する抗菌性物質の食品健康影響評価についての企業向けガイダンスの中で、ヒト医療上重要な抗菌性物質をランク付けしているが、ビコザマイシンはその中に含まれていない。（参照 2、8）[農水省_概要書] [FDA_GFI#152]

（3）EU

EU においては、ビコザマイシンを有効成分とする動物用医薬品及び飼料添加物は使用されておらず、薬剤耐性菌に関するリスク評価は行われていない。（参照 2）[農水省_概要書]

3. 対象家畜におけるビコザマイシンの薬物動態

ビコザマイシンについては、2013 年に食品安全委員会が残留基準の設定に係る食品健康影響評価を行った。

ビコザマイシンを~~牛及び豚に静脈内又は筋肉内投与する試験では、投与 0.5 時間後に血清最高濃度に達し、生体内で代謝されることなく尿中に排出された。また、鶏にビコザマイシンを単回経口投与する試験では、血清及び組織中で投与 4 時間後に最高濃度に達し、~~

特に腎臓、肝臓及び血清で高い濃度がみられた。~~ラットにビコザマイシンを経口投与する試験では、約8〜9割が未変化のまま糞中に排出され、最終投与30分及び24時間後の組織及び血清中からはビコザマイシンは検出されなかった。~~(参照9) [食安委_2013]

残留試験については、ビコザマイシンを牛及び豚に経口投与する試験で、投与72時間後に牛及び豚の全組織から消失した。豚又は鶏に連続混餌投与する試験では、最終投与1日後に、豚では500ppm投与1試験群の腎臓で、鶏では100ppm投与1試験群及び500ppm試験群の腎臓並びに100ppm投与1試験群の脂肪で残留がみられたが、それ以降は全組織で検出限界未満になった。(参照9) [食安委_2013]

4. 抗菌活性

(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

ビコザマイシンの作用機序は、転写終結因子である Rho 因子の阻害や遺伝子調節機能の阻害及び細胞壁の構成因子に変異を起こし菌体細胞壁に障害を与えることによるもので、その作用は殺菌的である。(参照10、11、12、13) [Zwiefka_Biochem_1993] [Magyar_JBC_1999] [Skordalakes_Structure_2005] [Pisabarro_JA_1986]

なお、安息香酸ビコザマイシンは、それ自体抗菌活性を持たないが、エステラーゼ等の酵素により加水分解を受けてビコザマイシンに変換され生体内で抗菌活性を示す。(参照2) [農水省_概要書]

(2) 抗菌スペクトル

ビコザマイシンはグラム陰性菌に対して抗菌力を持ち、大腸菌、サルモネラ、*Klebsiella* 属、*Haemophilus* 属に比較的強い活性を示す。一方で、グラム陽性菌に対してビコザマイシンは抗菌活性を示さないとされているが、一部のグラム陽性菌 (*Micrococcus luteus*) でビコザマイシンに対する感受性が報告されている。(参照14、15、16) [Nishida_JA_1972] [三好_1988] [Nowatzke_JB_1997]

大腸菌に対する MIC は、12.5〜50 µg/mL で、培地の種類、接種量及び血清添加による影響をほとんど受けない。また、ストレプトマイシン、カナマイシン、テトラサイクリン等に対する高度耐性大腸菌をマウスに実験的に感染させた感染症にも有効である。(参照14、15) [三好_1988]

2006〜2007年に食品安全委員会が実施した平成18年度食品安全確保総合調査・動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査において、ヒト臨床分離株のビコザマイシンに対する薬剤感受性試験が行われた。結果は表9のとおり。(参照17) [三菱化学_2007]

表9 ヒト臨床分離株に対するビコザマイシンの MIC₅₀

菌 名	株数	MIC ₅₀ (μg/mL)
通性嫌気性菌		
<i>Escherichia coli</i>	30	32
<i>Enterococcus</i> spp.	30	>128
嫌気性菌		
<i>Bacteroides</i> spp.	30	128
<i>Fusobacterium</i> spp.	20	>128
<i>Bifidobacterium</i> spp.	30	128
<i>Eubacterium</i> spp.	20	>128
<i>Clostridium</i> spp.	30	>128
<i>Peptococcus</i> spp./	30	>128
<i>Peptostreptococcus</i> s.		
<i>Prevotella</i> spp.	20	32
<i>Lactobacillus</i> spp.	30	>128
<i>Propionibacterium</i> spp.	30	>128

(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

〔Ⅱ. 1. (3)〕に記載した動物用医薬品のうち、現在承認があるビコザマイシンを有効成分とする飼料添加剤、飲水添加剤及び強制経口投与剤の対象菌種は大腸菌及びサルモネラである。

JVARM における調査で、2001、2002 及び 2005～2008 年度に病性鑑定材料から分離されたサルモネラに対するビコザマイシンの MIC を表 10 に示した。(参照18、19)

[Esaki_JAC_2004] [動薬検_病畜_2008]

表 10 2001 年度に病性鑑定材料由来分離されたサルモネラに対する各種抗菌性物質ビコザマイシンの MIC 感受性試験

年度*	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	耐性菌 株数	耐性率 (%)
2001	8~>512	16	32	<u>46</u>	<u>6.57.3</u>
<u>2002</u>	<u>8~>512</u>	<u>16</u>	<u>32</u>	<u>5</u>	<u>6.4</u>
<u>2005</u>	<u>8~>512</u>	<u>16</u>	<u>32</u>	<u>4</u>	<u>3.1</u>
<u>2006</u>	<u>16~>512</u>	<u>16</u>	<u>32</u>	<u>7</u>	<u>6.3</u>
<u>2007</u>	<u>16~>512</u>	<u>16</u>	<u>32</u>	<u>9</u>	<u>5.3</u>
2008	16~>512	16	32	11	5.0

細菌学ブレイクポイント：128 μg/m

*：2003、2004 及び 2009 年度以降はビコザマイシンに関するデータなし。

【事務局より】

表10について、現在、農林水産省に畜種別の情報が提供可能か照会しております。情報が得られましたら、次回の御審議の際に示すようにいたします。

（４）指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

現在、国内でビコザマイシンを使用可能な家畜は牛、豚及び鶏であり、それらに由来する主な食品媒介性病原菌としては、グラム陰性菌である腸管出血性大腸菌、カンピロバクター及びサルモネラがある。また、薬剤感受性に関する指標細菌として重要な菌種は、グラム陰性菌である大腸菌及びグラム陽性菌である腸球菌である。

これらのうち、カンピロバクターについて、ビコザマイシンの薬剤感受性に関する報告はない。

また、腸球菌を含むグラム陽性菌について、ビコザマイシンは抗菌活性を示さないとされている。（参照 14、15）[\[Nishida_JA_1972\]](#) [\[三好_1988\]](#)

① 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

JVARM³における調査のうち、ビコザマイシンに関するデータが記載されている 1999～2007 年度に国内の農場において健康家畜（1999 年は牛、豚及び肉用鶏、2000 年以降は牛、豚、肉用鶏及び採卵鶏）から分離された大腸菌及びサルモネラに対するビコザマイシンの MIC をそれぞれ表 11 及び表 12 に示した。（参照 20）[\[動薬検 JVARM\]](#)

大腸菌では、~~豚において僅かに耐性率が高いが、~~いずれの年度結果においても全ての畜種で耐性率は 5%未満であり、耐性率が上昇する傾向はみられなかった。

サルモネラでは、耐性率は 0～50.077.3%と幅広い値であった。~~り、肉用鶏採卵鶏において耐性率が高く、第 1 クールよりも第 2 クールで耐性率が高い傾向がみられたが、耐性率が上昇する傾向はみられない。~~

【早山専門委員】

少し古いデータですが、鶏でのサルモネラのビコザマイシンに対する耐性率が、他の畜種に比べてやや高いように見受けられます。1999 年以降は飼料添加物としての製造は行われていないはずですが、調査当時はまだ飼料添加物として使用していたのでしょうか？

また、飼料添加物として使用していないのであれば、現在は耐性率が下がっている可能性があると考えても妥当でしょうか？

³ JVARM における健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査は、国内の都道府県で同じ細菌について、1999 年度は全国で、2000 年度から 2007 年度までは 4 ブロックに分けて 1 年に 1 ブロックずつ調査を行い、4 年間で全国を調査するという体制（2000～2003 年度：第 1 クール、2004～2007 年度：第 2 クール）で、2008 年度からは、2 ブロックに分けて 2 年間で全国を調査する体制（2008～2009 年度：第 3 クール、2010～2011 年度：第 4 クール、2012～2013 年度：第 5 クール、2014～2015 年度：第 6 クール）で、様々な抗菌性物質に対する感受性を調査している。（参照 20）

1 表 11 農場における健康牛、豚及び鶏由来大腸菌に対するビコザマイシンの MIC

動物種	項目	年度又はクール										
		2000	2001	2002	2003	第 1 クール* (2000~2003)		2004	2005	2006	2007	第 2 クール (2004~2007)
牛	菌株数	166	172	179	133	650		124	138	149	130	541
	MIC 範囲	12.5- >100	16-64	16- 128	8- >256	12.5- >100	8- >256	16-64	8- >512	16- >512	16- >512	8->512
	MIC ₅₀	25	32	32	32	25	32	32	32	32	32	32
	MIC ₉₀	25	32	32	32	25	32	32	32	64	64	32
	BP	100	128	128	128	100	128	128	128	128	128	128
	耐性株数	1	0	1	1	3		0	1	2	2	5
	耐性率(%)	0.6	0.0	0.6	0.8	0.5		0.0	0.7	1.3	1.5	0.9
豚	菌株数	147	152	136	121	556		136	152	126	106	520
	MIC 範囲	12.5- >100	16- 512	16-64	16- >512	12.5- >100	16- >512	8- >512	8- >512	16- >512	8- >512	8->512
	MIC ₅₀	25	32	32	32	25	32	32	32	32	32	32
	MIC ₉₀	50	32	32	64	50	32	32	64	64	64	64
	BP	100	128	128	128	100	128	128	128	128	128	128
	耐性株数	5	3	0	5	13		1	3	6	3	13
	耐性率(%)	3.4	2.0	0.0	4.1	2.3		0.7	2.0	4.8	2.8	2.5
肉用鶏	菌株数	145	117	110	99	471		133	107	105	102	447
	MIC 範囲	6.25- >100	16- 512	16-64	8-512	6.25- >100	8- 512	8-64	8-256	8-64	8-64	8-256
	MIC ₅₀	25	32	32	32	25	32	32	32	32	32	32
	MIC ₉₀	50	64	64	64	50	64	32	32	64	32	32
	BP	100	128	128	128	100	128	128	128	128	128	128
	耐性株数	6	4	0	3	13		0	1	0	0	1
	耐性率(%)	4.1	3.4	0.0	3.0	2.8		0.0	0.9	0.0	0.0	0.2
採卵鶏	菌株数	162	139	107	121	529		118	121	120	112	471
	MIC 範囲	12.5- 50	16- 256	16- 512	16- >512	12.5- 50	16- >512	8- >512	8- >512	16- >512	16-64	8->512
	MIC ₅₀	25	32	32	32	25	32	32	32	32	32	32
	MIC ₉₀	50	64	32	64	50	32	32	64	64	64	64
	BP	100	128	128	128	100	128	128	128	128	128	128
	耐性株数	0	2	3	1	6		4	1	1	0	6
	耐性率(%)	0.0	1.4	2.8	0.8	1.1		3.4	0.8	0.8	0.0	1.3

2 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。BP : ブレイクポイント。

3 * : 2000 年は MIC 測定濃度が異なる。

4

5 表 11—家畜由来大腸菌のビコザマイシンに対する感受性試験結果

年度	MIC の分布 ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	ブレイクポイント ($\mu\text{g/mL}$) ¹⁾	耐性菌 株数	耐性率 (%)
1999	12.5~>100	25	50	100	16	1.6
2000	3.1~>100	25	50	— ²⁾	—	—
2001	1~>128	64	>128	—	—	—
2002	16~>128	64	>128	—	—	—
2003	8~>512	32	64	128	11	2.3
2004	8~>512	32	32	128	5	1.0
2005	8~>512	32	64	128	6	1.2

2006	8~>512	32	64	128	9	1.8
2007	8~>512	32	64	128	5	1.1

1) ~~細菌学的ブレイクポイント~~

2) ~~二峰性が認められなかった~~

1

2 ~~表 12 家畜由来大腸菌のビコザマイシンに対する畜種別の耐性率 (%)~~

動物種	年度							
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
牛	0 (162) ²⁾	0 (172)	0.6 (179)	0.8 (133)	0 (124)	0.7 (138)	1.3 (149)	1.5 (130)
豚	3.4 (149)	2.0 (152)	0 (136)	4.1 (121)	0.7 (136)	2.0 (152)	4.8 (126)	2.8 (106)
肉用鶏	4.1 (145)	3.4 (117)	0 (110)	3.0 (99)	0.7 (138)	0.9 (107)	0 (105)	0 (102)
採卵鶏	0.0 (162)	1.4 (139)	2.8 (107)	0.8 (122)	2.5 (113)	0.8 (121)	0.8 (120)	0 (112)

~~— () 内は調査菌株数~~

~~細菌学的ブレイクポイント：100/128 µg/ml (2000～2003 年)、128 µg/ml (2004～2007 年)~~

3

4

1 表 12 農場における健康牛、豚及び鶏由来サルモネラに対するビコザマイシンの MIC

動物種	項目	クール(年度又はクール)									
		2000	2001	2002	2003	第 1 クール (2000~2003)	2004	2005	2006	2007	第 2 クール (2004~2007)
牛	菌株数	19	4	2	0	25	0	0	0	0	0
	MIC 範囲	16	16	32	-	16-32	-	-	-	-	-
	MIC ₅₀	16	16	32	-	16	-	-	-	-	-
	MIC ₉₀	16	16	32	-	16	-	-	-	-	-
	BP	128	128	128	-	128	-	-	-	-	-
	耐性株数	0	0	0	-	0	-	-	-	-	-
	耐性率(%)	0.0	0.0	0.0	-	0.0	-	-	-	-	-
豚	菌株数	29	4	2	4	39	8	6	9	7	30
	MIC 範囲	16-32	16- >512	32	16-32	16->512	16-32	16-32	16-32	16-32	16-32
	MIC ₅₀	16	16	32	16	16	16	16	16	16	16
	MIC ₉₀	16	>512	32	32	32	32	32	32	32	32
	BP	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128
	耐性株数	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0
	耐性率(%)	0.0	50.0	0.0	0.0	5.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
肉用鶏	菌株数	29	13	37	12	91	17	31	47	27	122
	MIC 範囲	16	16	16- 128	16-32	16-128	16- >512	16- >512	16- >512	16- >512	16->512
	MIC ₅₀	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16
	MIC ₉₀	16	16	32	32	32	>512	>512	>512	>512	>512
	BP	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128
	耐性株数	0	0	1	0	1	2	8	16	7	33
	耐性率(%)	0.0	0.0	2.7	0.0	1.1	11.8	25.8	34.0	25.9	27.0
採卵鶏	菌株数	14	1	9	4	28	10	4	8	5	27
	MIC 範囲	16- >512	16	16- >512	16	16->512	16-32	16	16- >512	16-32	16->512
	MIC ₅₀	12	16	32	16	16	16	16	16	16	16
	MIC ₉₀	>512	16	>512	16	>512	32	16	>512	32	32
	BP	128	128	128	128	128	128	128	128	128	128
	耐性株数	2	0	2	0	4	0	0	2	0	2
	耐性率(%)	14.3	0.0	22.2	0.0	14.3	0.0	0.0	25.0	0.0	7.4

2 MIC の単位は µg/mL。BP : ブレイクポイント。

3

4 表 13 サルモネラのビコザマイシンに対する感受性試験結果

年度	MIC 範囲 —(µg/ml)—	MIC ₅₀ —(µg/ml)—	MIC ₉₀ —(µg/ml)—	ブレイクポイント —(µg/ml)— ¹⁾	耐性菌 株数	耐性率 —(%)—
1999	12.5~>100	25	25	100	8	6.5
2000	1.56~>100	50	>100	— ²⁾	—	—
2001	4~>128	32	64	16	17	77.3
2002	16~>128	32	64	64	13	26.0
2003	16~>32	16	32	64	0	0
2004	16~>512	16	32	64	2	5.7
2005	16~>512	16	>512	64	8	19.5
2006	16~>512	16	>512	64	18	28.1

2007	16~512	16	>512	64	7	17.9
------	--------	----	------	----	---	------

1) 細菌学的ブレイクポイント

2) 二峰性が認められなかった

1

2 表 14 家畜由来サルモネラのビコザマイシンに対する畜種別の耐性率 (%)

動物種	年度		
	2000~2003	2008	2009
牛	0 (25)	2.7 (73)	6.0 (84)
豚	5.1 (39)	2.2 (92)	0.0 (22)
肉用鶏	1.1 (91)	12.3 (57)	13.9 (36)
採卵鶏	14.3 (28)		

— () 内は調査菌株数

細菌学的ブレイクポイント: 128 µg/ml、MIC 範囲はいずれの畜種でも 16~512 µg/ml

3

4 [以下、次回以降審議]

5

6

1 <別紙 検査値等略称>

略称	名称
CLSI	臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute)
EU	欧州連合 (European Union)
FAMIC	独立行政法人農林水産消費安全技術センター (Food and Agricultural Materials Inspection Center)
FDA	米国食品医薬品庁 (Food and Drug Administration)
GMP	適正製造規範 (Good Manufacturing Practice)
JVARM	動物由来薬剤耐性菌モニタリング (Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System)
MIC	最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration)
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
OIE	国際獣疫事務局 (World Organisation for Animal Health)
WHO	世界保健機関 (World Health Organization)

2

1 <参照>

1. 食品安全委員会. 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. [\[食安委_評価指針_2004\]](#)
2. 農林水産省. 動物用医薬品・飼料添加物（ビコザマイシン）の薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価についての資料. 2019. (非公表) [\[農水省_概要書\]](#)
3. J-GLOBAL : ビコザマイシン (ID : 200907023056653465)、安息香酸ビコザマイシン (ID : 200907063742234519) . [\[J-GLOBAL\]](#)
4. 農林水産省. 消費・安全局. 畜産物生産における動物用抗菌性物質製剤の慎重使用に関する基本的な考え方について. 2013. http://www.maff.go.jp/j/syouan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf (accessed 2019-10-7). [\[農水省_2013\]](#)
5. 独立行政法人 農林水産消費安全技術センター. 特定添加物検定結果（2009～2018年度）. http://www.famic.go.jp/ffis/feed/sub4_kentei.html (accessed 2019-10-7). [\[FAMIC_2009-2018\]](#)
6. WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically important antimicrobials for human medicine 6th revision 2018. 2019. <https://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-sixth/en/> [\[WHO_CIA list\]](#)
7. OIE_List of antimicrobial agents of veterinary importance (July 2019). https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/A_OIE_List_antimicrobials_July2019.pdf. [\[OIE_list\]](#)
8. FDA/CVM. U.S. Guidance for Industry #152. Evaluating the safety of antimicrobial new animal drugs with regard to their microbiological effects on bacteria of human health concern. 2003. [\[FDA_GFI#152\]](#)
9. 食品安全委員会. 動物用医薬品・飼料添加物評価書 ビコザマイシン. 2013. [\[食安委_2013\]](#)
10. Zwiefka A, Kohn H, Widger WR. Transcription termination factor rho: the site of bicyclomycin inhibition in Escherichia coli. Biochemistry. 1993;32:3564-70. [\[Zwiefka_Biochem_1993\]](#)
11. Magyar A, Zhang X, Abdi F, Kohn H, Widger WR. Identifying the bicyclomycin binding domain through biochemical analysis of antibiotic-resistant Rho proteins. The Journal of Biological Chemistry. 1999;274:7316-7324. [\[Magyar_JBC_1999\]](#)
12. Skordalakes E, Brogan AP, Park BS, Kohn H. Structural mechanism of inhibition of the Rho transcription termination factor by the antibiotic Bicyclomycin. Structure. 2005;13:99-109. [\[Skordalakes_Structure_2005\]](#)
13. Pisabarro AG, CANADA FJ, Vazquez D, Arriaga P and Rodriguez-Tebar A. Structural Modification of Escherichia Coli Peptidoglycan Induced by Bicyclomycin. The Journal of Antibiotics. 1986;39(7):914-921. [\[Pisabarro_JA_1986\]](#)
14. Nishida M, Mine Y, Matsubara T. Bicyclomycin, A New Antibiotic III. In Vitro and In Vivo antimicrobial activity. The Journal of Antibiotics. 1972;25(10):582-593. [\[Nishida_JA_1972\]](#)
15. 三好歳雄、青木初夫、向坂正信、許斐聡雄. 家畜用抗生物質チオペプチン、ビコザマイシンの発見と開発. Nippon Nougai Kagaku Kaishi. 1988;62(9):1319-1332. [\[三好_1988\]](#)
16. Nowatzke WL, Keller E, Koch G, Richardson JP. Transcription termination

- factor Rho is essential for *Micrococcus luteus*. J Bacteriol. 1997;179(16):5238-40. [Nowatzke_JB_1997]
17. 株式会社三菱化学ビーシーエル. 平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査 調査報告書」. 2007. [三菱化学_2007]
 18. Esaki H, Morioka A, Ishihara K, Kojima A, Shiroki S, Tamura Y, et al. Antimicrobial susceptibility of Salmonella isolated from cattle, swine and poultry (2001-2002): report from the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring Program. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2004;53:266-70. [Esaki_JAC_2004]
 19. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 平成 20 年度. 病畜由来細菌の抗菌性物質感受性実態調査. 2008. http://www.maff.go.jp/nval/tyosa_kenkyu/yagai/pdf/yagai6.pdf (accessed 2019-10-03). [動薬検_病畜_2008]
 20. 農林水産省. 動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (2000～2015 年) . http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html (accessed 2019-10-03). [動薬検_JVARM]