

薬剤耐性菌に関するワーキンググループにおける審議結果について

1. 審議結果

農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められ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する食品健康影響評価については、令和元年12月2日に開催された第24回薬剤耐性菌に関するワーキンググループにおいて審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. 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の意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

令和2年3月31日（火）開催の食品安全委員会（第778回会合）の翌日、令和2年4月1日（水）から令和2年4月30日（木）までの30日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、薬剤耐性菌に関するワーキンググループの座長の指示のもと、必要に応じてワーキンググループを開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(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

2020年3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	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 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	4
○ 要約	5
 I. 評価の経緯及び範囲等	 6
1. はじめに	6
2. 経緯	6
(1) 評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品	6
(2) 評価の範囲	6
3. ハザードである薬剤耐性菌の考え方	6
 II. ハザードの特定に関する知見	 7
1. 評価対象抗菌性物質の名称、化学構造等	7
(1) 名称、化学構造等	7
(2) 評価対象成分の系統	8
(3) 使用方法、規制等	8
(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
3. 対象家畜におけるビコザマイシンの薬物動態	13
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	15
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布	16
5. ビコザマイシンに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について	19
(1) ビコザマイシンに対する耐性の基本的機序	19
(2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性	20
(3) 耐性遺伝子の伝達	20
6. 関連するヒト用抗菌性物質（交差耐性等を生じる可能性及び医療分野における重 要性）	 21
(1) ビコザマイシン及び他系統のヒト用抗菌性物質との交差耐性について	21
(2) 多剤耐性（共耐性等）	21
7. ハザードの特定に係る検討	22
 III. 食品健康影響評価	 22
・ 別紙 検査値等略称	23

▪ 参照	24
------------	----

<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
2019年	12月	2日	第 24 回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2020年	3月	31日	第 778 回食品安全委員会（報告）

<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)

田村 豊 (座長)

荒川 宜親 (座長代理)

浅井 鉄夫 菅井 基行

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

<第 24 回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参考人名簿>

池 康嘉 (一般社団法人薬剤耐性菌教育研究会代表理事 兼 群馬大学名誉教授)

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。

ビコザマイシンは動物用医薬品及び飼料添加物としてのみ使用されている抗菌性物質であり、ヒト用医薬品としては使用されていない。また、既存の抗菌性物質の系統に属さない特有の構造を持つことから、既存の抗菌性物質と交差耐性を示さないとされている。

大腸菌においては、薬剤トランスポーターBcr をコードする *bcr* 遺伝子の高度発現により、ビコザマイシン、テトラサイクリン、ホスホマイシン、カナマイシン及びスルファチアゾールの交差耐性を示す可能性が示唆されている。しかしながら、この点について国内のヒト及び家畜由来大腸菌における *bcr* 遺伝子の保有状況並びにビコザマイシン耐性及び多剤耐性との関連は調査されてはいないものの、国内の家畜由来大腸菌におけるビコザマイシン耐性率は低く、上昇する傾向はない。また、サルモネラについては、国内の健康家畜及びヒト由来株における *bcr* 遺伝子の検出報告はない。

これらのハザードの特定に係る検討の結果、家畜に対してビコザマイシンを使用することにより、ビコザマイシンに対する薬剤耐性菌が選択される可能性は否定できないが、ビコザマイシンがヒト用医薬品として使用されていないこと、ヒトに使用されている抗菌性物質と構造が異なるため交差耐性が起こらないこと、耐性遺伝子を介した交差耐性についてもヒト及び家畜由来野外株において報告がないこと等から、特定すべきハザードはないと判断した。

したがって、家畜にビコザマイシンを使用することにより選択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と考えた。

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いえないことから、リスク管理機関である農林水産省において、適正使用や使用量等のモニタリング等を継続して実施するとともに、引き続き情報の収集に努めるべきと考える。

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なされた家畜に使用するビコザマイシンに係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。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）。

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並びに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 年及び 2015 年に動物用医薬品の承認が整理されたことから、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）に使用可能な動物用医薬品及び飼料添加物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来す可能性があるとの報告があり、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ことから、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ついて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 におけるブレイクポイントを判断基準とするほか、CLSI において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。

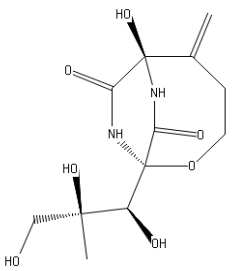
II. ハザードの特定に関する知見

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の成分の名称、化学構造等を表 1 に示した。（参照2、3）

表1 ビコザマイシンの概要

一般名 (英名)	ビコザマイシン (ビシクロマイシン) * (Bicozamycin (Bicyclomycin))
化学名	ビコザマイシン
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
分子式	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₇
分子量	302.28
構造式	

*: 発見当初、ビシクロマイシン (bicyclomycin) という名称が使用されたが、その後、国際一般名でビコザマイシン (bicozamycin) と定められた。(参照4)

(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* が産生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、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)

ビコザマイシンは、国内では1981年に動物用医薬品として承認され、1983年には飼料添加物として指定された。海外では、安息香酸ビコザマイシンが過去に台湾及びフィリピンで水産動物用医薬品として販売されたが、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、国内外においてヒト用医薬品として使用されていない。(参照2)

(3) 使用方法、規制等

現在、国内では、ビコザマイシンの動物用医薬品として牛及び豚用の細菌性下痢症を適応症とする飼料添加剤、飲水添加剤及び強制経口投与剤が承認されている。また、飼料添加物としては、豚及び鶏用に指定されている。(参照2)

① 動物用医薬品

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。

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及び承認整理済み製剤の有効菌種は表2のとおりである。(参照2)

表2 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	投与経路 ²⁾	対象動物 ³⁾			有効菌種					
		牛	豚	すずき目魚類	大腸菌	サルモネラ	ヘモフィルス	パスツレラ	アクチノバチルス	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。

抗菌性物質製剤については、添付文書に「使用上の注意」として記載すべき事項が共通して設定されている（参照5）。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添付文書には、「使用上の注意」として以下の記載がある（参照6）。

- 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7）

② 飼料添加物

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、使用方法等が、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。）において規定されており、同省令の別表第 1 において、対象飼料に定められた量を添加又は混和して使用することができ、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 3 のとおりである。

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されている。

表 3 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 カル/トン）

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
5～20	5～20	5～20	5～20	5～20

*：うずら用は鶏用に準じて使用される。

b. 同一飼料に 2 つ以上の飼料添加物を用いる場合の規制

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 4 のとおり 3 つの区分に分類されており、ビコザマイシンは同表には掲げられていない。表の同一欄内の 2 つ以上の飼料添加物は、同一飼料に用いてはならないとされている。

表 4 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物

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、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、エンラマイシン、ノシヘプタイド、フラボフォスフォリポール
※	ビコザマイシン

※区分なし。

表 4 について、各抗菌性飼料添加物の対象家畜ごとに整理すると、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 5 に示したとおりである。第 1 欄から第 3 欄までの各欄の 1 成分と併用が可能である。

表 5 ビコザマイシンと併用可能な抗菌性飼料添加物及び添加量

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	アンブ・ロリウム・エトパ・ベート	g	アンブ・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	—	—
	アンブ・ロリウム・エトパ・ベート・ スルファキノキサリン	g	アンブ・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	—	—
	センテ・ユラマイシンナトリウム	g力価	25	25	25	—	—
	ナイカルバジシン	g	—	100	—	—	—
	ナラシン	g力価	80	80	80	—	—
	ハロフジ・ノンボ・リスチレンスルホン酸 カルシウム	g	40	40	40	—	—
第 2 欄	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
	エンラマイシン	g 力価	1～10	1～10	1～10	2.5～20	2.5～20
	バシペ・タイト	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

*：飼料 1 トン当たりの有効成分量

(4) 使用状況

① 動物用医薬品

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 6 のとおりである。
(参照 2、8)

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 年から 2017 年までに
かけておおむね横ばいで推移しており、約 50%が豚に、約 25～30%が肉用牛に、約 20～25%
が乳用牛に使用されている。

表6 牛及び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	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	-	-	-	-	-
	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	-	-	-	-	-
	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	-	-	-	-	-
	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

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 年度から 1991 年度までにかけて増加し、1990 年度から 1993 年度までにかけては約 5.9～6.7t（力価）/年であったが、その後減少し、1999 年度以降は製造されていない。（表 7）（参照 2、9）

表7 ビコザマイシンの特定添加物検定合格数量（力価換算量）（t 力価）

年度	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999
数量	5.9	6.3	6.8	6.7	4.8	1.8	3.6	2.1	0.9	0.0

2. ビコザマイシンの海外における評価状況等

WHO の「ヒト医療において重要な抗菌性物質のリスト」において、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10）

OIE の「獣医療において重要な抗菌性物質のリスト」において、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11）

米国及び 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

²⁾ 2003 年からは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となった。なお、2018 年度末まで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及び外国特定飼料等製造業者の登録はない。（参照 9）

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、米国及びEUにおけるヒト医療上重要な抗菌性物質のランク付けにビコザマイシンは含まれていない。(参照 2、12、13)

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。

薬物動態については、ビコザマイシンを鶏に単回経口投与（500 mg/kg 体重）する試験において、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。(参照14)

残留性については、ビコザマイシンを牛及び豚に経口投与する試験において、投与 48 時間後では腎臓、大腸等で残留がみられたが、投与 72 時間後には全組織で検出されなかった。豚及び鶏に 13 週間連続混餌投与する試験においては、最終投与 1 日後に、豚では 500ppm 投与群の腎臓で、鶏では 100ppm 投与群及び 500ppm 投与群の腎臓並びに 500ppm 投与群の脂肪で、それぞれ残留がみられたが、それ以降は全組織で検出限界未満になった。(参照 14)

4. 抗菌活性

(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

ビコザマイシンは、主に細菌の転写終結因子である Rho 因子の複数部位に特異的に結合することで Rho 因子による遺伝子発現制御を阻害し、殺菌的に作用する。(参照15～17)

(2) 抗菌スペクトル

グラム陰性菌及び陽性菌に対する抗菌スペクトルを表 8 に示した。(参照 4、19)

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、サルモネラ及び *Klebsiella* 属に比較的強い抗菌活性を示すが、緑膿菌及び *Proteus* 属に対して抗菌活性を示さない。グラム陽性菌に対しては、ビコザマイシンは抗菌活性を示さないが(参照 4、19)、グラム陽性菌である *Micrococcus luteus* については、ビコザマイシンに対する感受性が報告されている(参照18)。

表8 グラム陰性菌及び陽性菌に対するビコザマイシン等の抗菌スペクトル

菌種	菌株	MIC (μg/mL)		
		ビコザマイシン	ストレプトマイシン	アンピシリン
グラム陰性菌				
<i>Escherichia coli</i>	NIHJ JC-2	25	6.25	12.5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	NCTC-418	100	3.13	50
<i>Shigella flexneri</i>	1a EW-8	25	3.13	3.13
	1b Showa 15	12.5	6.25	1.56
	2a EW-10	12.5	3.13	3.13
	2a Komagome BIII	12.5	3.13	1.56
	3a EW-14	12.5	3.13	3.13
	4a Saigon-Arai	12.5	0.78	1.56
	5 Komagome A	25	3.13	3.13
<i>Sh. sonnei</i>	I EW-33	50	6.25	3.13
	Ohara	12.5	3.13	3.13
<i>Salmonella</i> Typhi (Typhosa)	T-287	25	25	1.56
	O-901	25	50	1.56
<i>Salm.</i> Paratyphi	A 1015	25	50	1.56
	B 8006	25	100	6.25
<i>Salm.</i> Typhimurium	1406	25	25	0.39
<i>Salm.</i> Enteritidis	1891	12.5	3.13	0.39
<i>Proteus vulgaris</i>	IAM-1025	>800	50	100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	IAM-1095	>800	50	>100
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Matuura	25	1.56	<0.05
<i>N. meningitidis</i>	68	>800	6.25	<0.05
グラム陽性菌				
<i>Staphylococcus aureus</i>	209-P JC-1	>800	6.25	0.1
	Newman	>800	12.5	0.2
	Terashima	>800	3.13	0.39
	Smith	>800	6.25	0.1
<i>Streptococcus hemolyticus</i>	S-23	>800	25	0.05
<i>Strept. faecalis</i>	6733	>800	100	1.56
<i>Strept. pneumoniae</i> (Diplococcus pneumoniae)	I	>800	12.5	0.1
	II	>800	12.5	0.1
	III	>800	25	0.05
<i>Bacillus subtilis</i>	ATCC 6633	>800	0.78	0.1
<i>Micrococcus luteus</i> (Sarcina lutea)	PCI-1001	250	1.56	0.05
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	PW8	800	0.78	0.1
	A-7	>800	3.13	0.2
	AK O-222	>800	3.13	0.2
	M 406 MGL	>800	1.56	0.39
	AK O-167	>800	6.25	0.78
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	607	>800	0.1	>800

() : 過去の菌種名

大腸菌、サルモネラ及び赤痢菌に対する MIC は 12.5～50 µg/mL であった。(参照 4、19)

なお、大腸菌をマウスに実験感染させた試験において、ビコザマイシンの MIC はアンピシリンの 4～8 倍であったが、アンピシリンとほぼ同等の感染予防効果 (ED₅₀) を示し、*in vitro* の抗菌作用に比べて、*in vivo* の効果が優れているとされている。(参照 4、19)

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。

結果を表 9 に示した。(参照20)

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> spp.	20	32
<i>Prevotella</i> spp.	30	>128
<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有効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21)

表 10 病性鑑定材料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	年度*					
		2001	2002	2005	2006	2007	2008
牛	菌株数	-	18	61	34	56	73
	MIC 範囲	-	16-32	8->512	16->512	16->512	16->512
	MIC ₅₀	-	16	16	16	16	32
	MIC ₉₀	-	16	32	32	32	32
	BP	-	128	128	128	128	128
	耐性株数	-	0	3	1	1	2
	耐性率(%)	-	0.0	4.9	2.9	1.8	2.7
豚	菌株数	-	22	35	25	45	84
	MIC 範囲	-	8->512	16->512	16-32	16->512	16->512
	MIC ₅₀	-	16	16	16	16	16
	MIC ₉₀	-	32	32	32	32	32
	BP	-	128	128	128	128	128
	耐性株数	-	1	1	0	2	2
	耐性率(%)	-	4.5	2.7	0.0	4.4	2.4
鶏	菌株数	-	19	22	32	35	18
	MIC 範囲	-	16->512	16-32	16->512	16->512	16->512
	MIC ₅₀	-	16	16	16	16	16
	MIC ₉₀	-	32	16	32	32	>512
	BP	-	128	128	128	128	128
	耐性株数	-	2	0	2	1	3
	耐性率(%)	-	10.5	0.0	6.3	2.9	16.7
合計	菌株数	62	59	118	91	136	175
	MIC 範囲	8->512	8->512	8->512	16->512	16->512	16->512
	MIC ₅₀	16	16	16	16	16	16
	MIC ₉₀	32	32	32	32	32	32
	BP	128	128	128	128	128	128
	耐性株数	4	3	4	3	4	7
	耐性率(%)	6.5	5.1	3.4	3.3	2.9	4.0

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

* : 2001 年は動物種別のデータなし。また、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。

(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は、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は、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 4、19)

○ 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22）

大腸菌では、いずれの年度においても全ての動物種で耐性率は 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、年度ごとの耐性率は 0～34.0%であった。肉用鶏において耐性率が高く、第 1 クール（2000～2003 年度）よりも第 2 クール（2004～2007 年度）で耐性率が高い傾向がみられた。

第 1 クールに分離された肉用鶏由来サルモネラでは、*Salmonella* *Infantis* が 71% (65/91 株) を占め、ビコザマイシン耐性はほとんど検出されなかった（陽性率：1.5%）ことが報告されている（参照23、24）。第 2 クールの肉用鶏由来株では、*S. Infantis* のビコザマイシン耐性率は低く維持されていた（2.5% (2/81 株)）が、*S. Schwarzengrund* が増加（0→22% (27/122 株)）し、その全てがビコザマイシン耐性だった（参照 24）。

また、国内で 1999～2007 年に分離された肉用鶏糞便及び市販鶏肉由来 *S. Schwarzengrund* 29 株を用いた調査（[Ⅱ. 6. (2)]で後述）では、全ての株がビコザマイシン及びスルフアジメトキシシンに耐性を示し、同時期に肉用鶏ではビコザマイシンが使用されていなかったことから、同血清型菌におけるビコザマイシン耐性は肉用鶏農場でのビコザマイシンの使用に起因するものとは考えにくいと考察されている。（参照25）

以上から、JVARM の肉用鶏由来サルモネラにおける第 1 クール及び第 2 クール間の耐性率の変化は、主に調査菌株の血清型の変化によるものと考えられる。

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 22）

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

MIC の単位は µg/mL。BP : ブレイクポイント。

* : 2000 年度は MIC 測定濃度が異なる。

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	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	NA	NA	-	16	-	-	-	-	-
	MIC ₉₀	16	NA	NA	-	16	-	-	-	-	-
	BP	128	128	128	-	128	-	-	-	-	-
	耐性株数	0	0	0	-	0	-	-	-	-	-
	耐性率(%)	0.0	NA	NA	-	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	NA	NA	NA	16	NA	NA	NA	NA	16
	MIC ₉₀	16	NA	NA	NA	32	NA	NA	NA	NA	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	NA	NA	NA	5.1	NA	NA	NA	NA	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	NA	Na	NA	16	16	NA	NA	NA	16
	MIC ₉₀	>512	NA	NA	NA	>512	32	NA	NA	NA	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	NA	NA	NA	14.3	0.0	NA	NA	NA	7.4

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

NA : 菌株数が 10 株未満のため、MIC₅₀、MIC₉₀ 及び耐性率の記載は省略した。

5. ビコザマイシンに対する薬剤耐性機序及び薬剤耐性決定因子について

(1) ビコザマイシンに対する耐性の基本的機序

ビコザマイシンに対する主な耐性機序として、Rho 因子をコードする遺伝子の一塩基置換によるアミノ酸置換が複数の部位で報告されている。置換したアミノ酸は Rho 因子のビコザマイシン結合部位又はその近傍に位置しており、変異により結合阻害が起こると考えられる。(参照 15、16)

このほか、大腸菌において、MF (Major Facilitator) スーパーファミリーに属する薬剤トランスポーター Bcr をコードする *bcr* 遺伝子を高コピー数プラスミドで高度発現させると、ビコザマイシンの MIC が上昇することが報告されている (参照 26、27)。

bcr 遺伝子は、ビコザマイシンが使用される以前の 1940 年代に分離された *S.*

Typhimurium LT2 株（参照28）のゲノムデータ内に存在することが確認されており、ビコザマイシンの使用により本菌が獲得した遺伝子ではないことが考えられる。

in vitro での耐性獲得は、ストレプトマイシンやリファンピシンのように 1 回の接触で高度の耐性を示すのではなく、ナリジクス酸と同様に段階的に耐性を示すことが報告されている（参照 2、4、19）。

（２）耐性遺伝子の分布及び交差耐性

ビコザマイシン耐性を付与するとの報告がある遺伝子として、上述の薬剤トランスポーター Bcr をコードする *bcr* 遺伝子がある。

家畜の病原菌、指標細菌及び食品媒介性病原菌における *bcr* 遺伝子の検出については、大腸菌実験室株⁴の染色体上及び乳用牛堆肥由来サルモネラ⁵のテンプレートファージ上からの報告がある。（参照 26、29）

Bcr はテトラサイクリンやクロラムフェニコールのトランスポーターと相同性がみられ、*bcr* 遺伝子を高コピー数プラスミドに挿入し大腸菌で発現させると、ビコザマイシン、テトラサイクリン、ホスホマイシン及びカナマイシンの MIC が上昇する。（参照 26、27）

また、Bcr は大腸菌のスルファチアゾール耐性に関与するとされている。スルファチアゾールに高度耐性を示す大腸菌株を非選択条件下で培養して得られた、*bcr* 遺伝子のコピー数が減少した株では、スルファチアゾールの MIC が低下する。一方で、高コピー数の *bcr* 遺伝子挿入プラスミドの存在のみでは、高度耐性株と同等のスルファチアゾール耐性は付与されないことから、大腸菌のスルファチアゾール高度耐性付与には、スルファチアゾール耐性の標的部位である葉酸生合成に関与するジヒドロプロテロイン酸シンターゼにおける変異との相乗的作用が必要と考えられている。（参照30、31）

（３）耐性遺伝子の伝達

大腸菌並びにビコザマイシンに耐性を示した *Klebsiella* 属、*Proteus* 属及び *Citrobacter* 属を用いた基礎実験では、R プラスミドによる耐性伝達は認められず、耐性伝播の可能性は低いと考えられた（参照 2、4、32）。

ブラジルにおいて、ヒト臨床流行株である緑膿菌 ST277 で、Integrative Conjugative Element (ICE) 配列内に Bcr と相同性を有するトランスポーターの *bcr1* 遺伝子及びメタロ-β-ラクタマーゼ遺伝子 *bla_{SPM-1}* が存在しており、大腸菌からの伝達が考察されている。（参照33）

また、*bcr* 相同遺伝子がサルモネラのテンプレートファージ上に検出されている。当該遺伝子の水平伝播や溶原化に伴う遺伝子発現によるビコザマイシン耐性付与の実験的証拠は示されていないが（参照 29）、*bcr* 相同遺伝子がファージにより伝達される可能性がある。

⁴ 実験室株 *E. coli* C600（1922 年に米国のヒトから分離された実験室株 *E. coli* K12 の溶原型変異株）の突然変異株 1 株

⁵ 2007～2008 年に米国の乳牛飼養農場の堆肥（堆肥保管場所及び飼養環境）から分離された菌株

6. 関連するヒト用抗菌性物質（交差耐性等を生じる可能性及び医療分野における重要性）

（１）ビコザマイシン及び他系統のヒト用抗菌性物質との交差耐性について

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（平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定。）において、ビコザマイシンはⅠ～Ⅲのいずれにもランク付けされていない（参照34）。

ビコザマイシンは、ヒト用医薬品として使用されていない。また、既存の抗菌性物質の系統に属さない特有の構造を持つことから、既存の抗菌性物質と交差耐性を示さないとされている。（参照 2、4、19）

他系統のヒト用抗菌性物質では、ストレプトマイシン、カナマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、アンピシリン若しくはナリジクス酸に高度耐性を示す大腸菌のヒト臨床由来株又は人為的な耐性誘導株に対して、ビコザマイシンは抗菌活性を示し、反対に、ビコザマイシン高度耐性誘導株に対しても、これらの抗菌性物質は抗菌活性を示した。また、ストレプトマイシン、カナマイシン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン及びアンピシリンに対する高度耐性大腸菌をマウスに実験感染させた感染症にもビコザマイシンは有効だったとの報告がある。（参照 2、4、19）

〔Ⅱ． 5．（２）〕に記載したとおり、大腸菌において薬剤トランスポーター*Bcr* をコードする *bcr* 遺伝子の高度発現が起きた場合は、ビコザマイシン、テトラサイクリン、ホスホマイシン、カナマイシン及びスルファチアゾールの間で交差耐性が生じる可能性が考えられる（参照 26、27、30、31）。ヒト医療において、大腸菌による感染症に抗菌剤を使用する場合には、フルオロキノロン系抗生物質、ホスホマイシン、セファロスポリン系、β-ラクタマーゼ阻害剤配合ペニシリン等が推奨される（参照35、36）。しかしながら、国内におけるヒト臨床由来株又は家畜由来株からの *bcr* 遺伝子検出に関する報告はなく、家畜へのビコザマイシン使用がこれらの抗菌性物質に対する交差耐性獲得に関連するという報告はない。

（２）多剤耐性（共耐性等）

〔Ⅱ． 5．（３）〕に記載したとおり、緑膿菌 ST277 の ICE 配列内に *bcr1* 遺伝子及び *bla*_{SPM-1} 遺伝子が共存しているが（参照 33）、ビコザマイシンは緑膿菌に対して抗菌活性を示さないことから、ビコザマイシンの使用により共耐性株は選択されないものと考えられる。

〔Ⅱ． 4．（４）〕に記載したとおり、国内において分離された *S. Schwarzengrund* 29 株（1999～2007 年：肉用鶏糞便由来 19 株、2005～2007 年：市販鶏肉由来 10 株）では、全ての株がビコザマイシン及びスルファジメトキシニンに耐性を示し、このうち 17 株は同一の PFGE パターンを示し、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及びトリメトプリムに対しても耐性を示したとされている。しかしながら、多剤耐性の機序については不明であり、同時期に肉用鶏ではビコザマイシンが使用されていなかったことから、同血清型菌におけるビコザマイシン耐性は肉用鶏農場でのビコザマイシンの使用に起因するものとは考えにくいと考察されている（参照 25）。なお、2000～2007 年に分離された肉用鶏由来 *S. Infantis* では、ビコザマイシン耐性はほとんど検出されていない（参照 24）。

7. ハザードの特定に係る検討

ビコザマイシンは1981年に動物用医薬品として承認され、1983年に飼料添加物に指定されて以来、動物用医薬品及び飼料添加物としてのみ使用されている抗菌性物質であり、ヒト用医薬品としては使用されていない。また、既存の抗菌性物質の系統に属さない特有の構造を持つことから、既存の抗菌性物質と交差耐性を示さないとされている。

大腸菌においては、薬剤トランスポーターBcrをコードする*bcr*遺伝子の高度発現により、ビコザマイシン、テトラサイクリン、ホスホマイシン、カナマイシン及びスルファチアゾールの交差耐性を示す可能性が示唆されている。しかしながら、この点について国内のヒト及び家畜由来大腸菌における*bcr*遺伝子の保有状況並びにビコザマイシン耐性及び多剤耐性との関連は調査されてはいないものの、国内の家畜由来大腸菌におけるビコザマイシン耐性率は低く、上昇する傾向はない。

また、サルモネラについて、米国の乳用牛堆肥由来株のテンプレートファージから*bcr*遺伝子の検出が報告されているが、ビコザマイシン耐性付与については示されていない。国内の健康家畜由来株では肉用鶏において比較的高いビコザマイシン耐性率がみられたが、ビコザマイシンの使用に起因するものとは考えにくく、また、*bcr*遺伝子の検出報告はない。国内のヒト由来株におけるビコザマイシン耐性及び*bcr*遺伝子の検出報告はない。

以上を踏まえ、ビコザマイシンは家畜のみに使用される抗菌性物質であり、ヒトに使用されている抗菌性物質と構造が異なるため交差耐性が起こらないこと、*bcr*遺伝子を介した交差耐性についてもヒト及び家畜由来野外株で交差耐性を示したという報告がないこと等から、家畜にビコザマイシンを使用した結果として薬剤耐性菌が出現する可能性はあるが、食品を介してヒトの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した。

Ⅲ. 食品健康影響評価

家畜に対してビコザマイシンを使用することにより、ビコザマイシンに対する薬剤耐性菌が選択される可能性は否定できないが、ビコザマイシンがヒト用医薬品として使用されていないこと、ヒトに使用されている抗菌性物質と構造が異なるため交差耐性が起こらないこと、耐性遺伝子を介した交差耐性についてもヒト及び家畜由来野外株において報告がないこと等から、特定すべきハザードはないと判断した。

したがって、家畜にビコザマイシンを使用することにより選択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と考えた。

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いえないことから、リスク管理機関である農林水産省において、適正使用や使用量等のモニタリング等を継続して実施するとともに、引き続き情報の収集に努めるべきと考える。

＜別紙 検査値等略称＞

略称	名称
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute：臨床検査標準協会
EU	European Union：欧州連合
FAMIC	Food and Agricultural Materials Inspection Center：独立行政法人農 林水産消費安全技術センター
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品庁
ICE	Integrative Conjugative Element
JVARM	Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System： 動物由来薬剤耐性菌モニタリング
MF	Major facilitator
MIC	Minimum inhibitory concentration：最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50% Minimum inhibitory concentration：50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90% Minimum inhibitory concentration：90%最小発育阻止濃度
OIE	World Organisation for Animal Health：国際獣疫事務局
PFGE	Pulsed-field gel electrophoresis：パルスフィールドゲル電気泳動
ST	Sequencing type：シーケンスタイプ
WHO	World Health Organization：世界保健機関

<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.
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）
3. J-GLOBAL：ビコザマイシン（ID：200907023056653465）.
4. 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.
5. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品の使用上の注意の記載例について. 2009.
6. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品等データベース. <https://www.vm.nval.go.jp/> (accessed 2020-3-25).
7. 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/syoutan/tikusui/yakuzi/pdf/prudent_use.pdf (accessed 2019-10-7).
8. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 平成 20～29 年. 各種抗生物質・合成抗菌剤・駆虫剤・抗原虫剤の販売高と販売量. 動物用医薬品、医薬部外品及び医療機器製造販売高年報（別冊）. 2008-2017.
9. 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).
10. 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/>
11. 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.
12. 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.
13. EMA. U.S. Categorisation of antibiotics in the European Union. 2018.
14. 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.
15. Zwiefka A, Kohn H, Widger WR. Transcription termination factor rho: the site of bicyclomycin inhibition in *Escherichia coli*. *Biochemistry*. 1993;32:3564-3570.
16. 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.
17. 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.
18. Nowatzke WL, Keller E, Koch G, Richardson JP. Transcription termination factor Rho is essential for *Micrococcus luteus*. *J Bacteriol*. 1997;179(16):5238-5240.
19. 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.
20. 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.
21. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 野外流行株の薬剤耐性調査 (病畜由来細菌のモニタリング) の結果 (2001、2002、2005～2008 年) .
 22. 農林水産省. 動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (2000～2007 年度) .
http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html (accessed 2019-11-18).
 23. Asai T, Esaki H, Kojima A, Ishihara K, Tamura Y, Takahashi T. Antimicrobial resistance in *Salmonella* isolates from apparently healthy food-producing animal from 2000 to 2003: the first stage of Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring (JVARM). J Vet Med Sci. 2006; 68(10): 2p following 1141.
 24. 農林水産省. 追加提出資料.
 25. Asai T, Murakami K, Ozawa M, Koike R, Ishikawa H. Relationships between multidrug-resistant *Salmonella enterica* Serovar Schwarzengrund and both broiler chickens and retail chicken meats in Japan. Jpn J Infect Dis. 2009; 62(3): 198-200.
 26. Bentley J, Hyatt LS, Ainley K, Parish JH, Herbert RB, White GR. Cloning and sequence analysis of an *Escherichia coli* gene conferring bicyclomycin resistance. Gene. 1993; 127(1):117-120.
 27. Nishino K, Yamaguchi A. Analysis of a complete library of putative drug transporter genes in *Escherichia coli*. J Bacteriol. 2001; 183(20): 5803-5812.
 28. McClelland M, Sanderson KE, Spieth J, Clifton SW, Latreille P, Courtney L, *et al.* Complete genome sequence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium LT2. Nature. 2001; 413(6858): 852-856.
 29. Moreno Switt AI, Orsi RH, den Bakker HC, Vongkamjan K, Altier C, Wiedmann M. Genomic characterization provides new insight into *Salmonella* phage diversity. BMC Genomics. 2013 17; 14:481.
 30. Nichols BP, Guay GG. Gene amplification contributes to sulfonamide resistance in *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33(12): 2042-2048.
 31. Vedantam G, Guay GG, Austria NE, Doktor SZ, Nichols BP. Characterization of mutations contributing to sulfathiazole resistance in *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42(1): 88-93.
 32. 深田志計実, 横田健. グラム陰性桿菌の Bicyclomycin 耐性と R 因子. Chemother. 1976; 24(3): 493-497.
 33. Fonseca EL, Marin MA, Encinas F, Vicente AC. Full characterization of the integrative and conjugative element carrying the metallo- β -lactamase *bla*_{SPM-1} and bicyclomycin *bcrI* resistance genes found in the pandemic *Pseudomonas aeruginosa* clone SP/ST277. J Antimicrob Chemother. 2015; 70(9): 2547-2550.
 34. 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の重要度のランク付けについて (第 2 版) . 2006 年 (2014 年 3 月改正) .
 35. 日本感染症学会/日本化学療法学会編. 感染症治療ガイドライン 2015. —腸管感染症一. 日化療会誌. 2016;64:31-65.
 36. 日本感染症学会/日本化学療法学会編. 感染症治療ガイドライン 2015. —尿路感染症・男性性器感染症一. 日化療会誌. 2016;64:1-30.