

(案)

家畜に使用する亜鉛バシトラシンに係る薬剤耐性菌
に関する食品健康影響評価

2021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
3. 評価の範囲.....	6
4. 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. 亜鉛バシトラシンの名称、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	9
(4) 使用状況.....	11
2. 亜鉛バシトラシンの海外における評価状況等.....	12
(1) WHO.....	12
(2) 米国	12
(3) EU.....	12
(4) 豪州	13
3. 対象家畜における亜鉛バシトラシンの薬物動態	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.....	14
(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布及び耐性率.....	15
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対するバシトラシンの MIC 分布及び耐性率	15
5. バシトラ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	21
(1) 耐性の基本的機序	21
(2) 耐性遺伝子の分布と伝達	22
6. 関連するヒト用抗菌性物質（交差耐性を生じる可能性及び医療分野における重要性）	24
(1) バシトラシンとポリペプチド系又は他の系統の抗菌性物質との交差耐性等	24
(2) バシトラシンの医療分野における重要度.....	28
7. ハザードの特定に係る検討	29

III. 食品健康影響評価	29
▪ 別紙 検査値等略称.....	30
▪ 参照.....	31

<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	13日	関係資料の接受
2020年	11月	9日	第29回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2021年	1月	22日	第30回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ
2021年	3月	2日	第806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)

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
村田 容常

* : 2011年1月13日から

(2015年6月30日まで)

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

(2017年1月6日まで)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

(2018年6月30日まで)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
吉田 緑
山本 茂貴
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山本 茂貴 (委員長代理)
川西 徹
吉田 緑
香西みどり
堀口 逸子
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29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)
富田 治芳 (群馬大学大学院医学系研究科細菌学教授)

<第30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

亜鉛バシトラシンが家畜に対し、飼料添加物として給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。

亜鉛バシトラシンは国内で飼料添加物として指定されているポリペプチド系抗菌性物質であり、動物用医薬品としては承認されていない。国内のヒト用医薬品としては、バシトラシンと硫酸フラジオマイシンの配合により広い抗菌スペクトルを有する軟膏剤が国内で販売されているが、国内のヒトの医療分野において、バシトラシンが推奨薬とされている食品を介した感染症はない。

バシトラシンと他の重要な抗菌性物質との交差耐性に関する情報は確認されていない。また、抗菌スペクトル、作用機序又は作用点が異なることから、ヒト用医薬品として使用される他のポリペプチド系抗菌性物質とバシトラシンとの間に交差耐性はないと推測された。

JVARM における国内の健康家畜由来腸球菌に対する抗菌性物質感受性調査において *Enterococcus faecalis* 及び *E. faecium* のバシトラシン感受性 (MIC₉₀) は、おおむね 256 µg/mL ~ >512 µg/mL の高値で推移しており、大きな経時的変化はみられなかった。

国内の市販国産食肉から分離した腸球菌から、バシトラシン耐性を付与する *bcrD* 遺伝子が検出されており、一部の *bcrD* 陽性 *E. faecalis* ではバシトラシン耐性と共にマクロライド系、テトラサイクリン系及びアミノグリコシド系抗菌性物質に対する耐性が共伝達することが確認された。しかしながら、腸球菌を起因菌とするヒト医療において重要な感染症であるバンコマイシン耐性腸球菌感染症の治療には、バシトラシン及び共伝達が確認された抗菌性物質は使用されていない。

国内の家畜由来腸球菌では、バシトラシンの MIC 分布等に大きな変動はみられなかったが、MIC が 256 µg/ml を超える耐性と考えられる株が多く確認されており、バシトラシンに耐性を示す腸球菌が食品を介してヒトに伝播する可能性はある。しかし、これらの食品を介した感染症には、他系統の有効な代替薬が十分あり、バシトラシンは推奨薬とされていない。

これらのハザードの特定に関する検討の結果、牛、豚及び鶏に亜鉛バシトラシンを使用することにより、亜鉛バシトラシンに対する耐性菌が選択される可能性は否定できないが、ヒトの食品を介した感染症にバシトラシンの使用は推奨されず、他系統の有効な代替薬が十分あること等から、特定すべきハザードはないと判断した。

したがって、家畜に亜鉛バシトラ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、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

薬剤耐性菌に関するワーキンググループは、2003年に農林水産省から要請があった家畜に使用する亜鉛バシトラ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、「家畜等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あるい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

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。

3. 評価の範囲

2003年12月8日になされた評価要請の対象のうち、飼料添加物として指定されている亜鉛バシトラシンを対象として評価を行った。亜鉛バシトラシンは、2021年1月現在、牛、豚及び鶏の飼養過程で使用可能であるため、評価の対象を牛、豚及び鶏由来の畜産食品とした。

4. 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、以下に示すようにいくつかの異なる考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

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、亜鉛バシトラシンを飼料添加物として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。

トの治療に支障をきたす可能性がある」と報告されていることから、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）のカテゴリーを設定している。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ため、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。

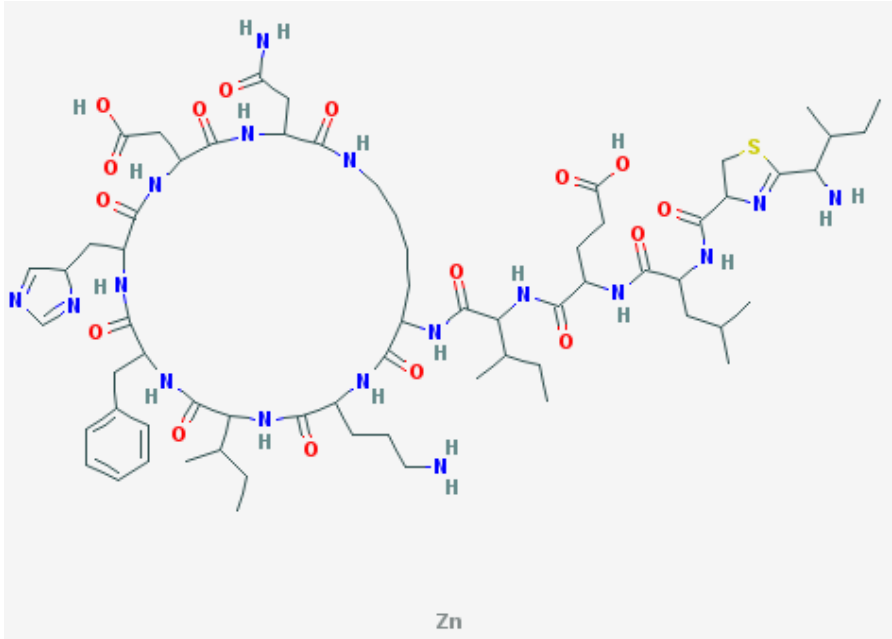
II. ハザードの特定に関する知見

1. 亜鉛バシトラシンの名称、化学構造等

(1) 名称、化学構造等

亜鉛バシトラシンの名称、化学構造等を表 1 に示した。（参照2、3）

表 1 亜鉛バシトラシンの概要

一般名 (英名)	亜鉛バシトラシン (Zinc bacitracin)
化学名	亜鉛バシトラシン
CAS 番号	1405-89-6
IUPAC 英名	4-[[2-[[2-(1-amino-2-methylbutyl)-4,5-dihydro-1,3-thiazole-4-carbonyl]amino]-4-methylpentanoyl]amino]-5-[[1-[[3-(2-amino-2-oxoethyl)-18-(3-aminopropyl)-12-benzyl-15-butan-2-yl-6-(carboxymethyl)-9-(4H-imidazol-4-ylmethyl)-2,5,8,11,14,17,20-heptaoxo-1,4,7,10,13,16,19-heptazacyclopentacos-21-yl]amino]-3-methyl-1-oxopentan-2-yl]amino]-5-oxopentanoic acid;zinc
分子式	C ₆₆ H ₁₀₃ N ₁₇ O ₁₆ SZn
分子量	1488.07332
構造式	

(2) 評価対象成分の系統

バシトラシンは、*Bacillus licheniformis* 及び *B. subtilis* が産生するポリペプチド系抗生物質である。バシトラシン A を主成分とし、少なくとも 9 種類 (A、B、C など) のバシトラシンを含む混合物である。主成分のバシトラシン A は腸から吸収されないため局所的に用いられることが多い。(参照 2~5)

亜鉛バシトラシンは、国内では 1976 年に飼料添加物として指定されているが、動物用医薬品としては承認されていない。ヒト用医薬品としては、バシトラシンと硫酸フラジオマイシンの配合により広い抗菌スペクトルを有する軟膏剤が国内で販売されており、その適応症は化膿性皮膚疾患とされている (参照 5)。このほか、国内で飼料添加物に指定されているポリペプチド系抗菌性物質には、ノシヘプタイド及びエンラマイシンがあり、動物用医薬品としては牛及び豚用の硫酸コリスチン並びに犬及び猫用のチオストレプトンがある。

ヒト用のポリペプチド系抗菌性物質としては、バシトラシンの他に、コリスチン、ポリミキシン B、ダプトマイシン並びに注射用及び経口用コリスチンメタンスルホン酸がある。ダプトマイシンは、抗 MRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)) 薬として主に静脈内投与により菌血症に適応されている。注射用コリスチンメタンスルホン酸はコリスチンの誘導体であり、生体内でコリスチンに代謝されて抗菌活性を発揮する。その適応は、コリスチンに感性を示す多剤耐性グラム陰性桿菌による各種感染症である。(参照 5~13)

海外のヒト用医薬品としては、米国ではバシトラシンの軟膏剤及び注射剤、バシトラシン及びポリミキシン B を含む軟膏剤並びにバシトラシン、ネオマイシン及びポリミキシン B を含む三種抗菌性物質軟膏剤が承認されている。(参照14)

(3) 使用方法、規制等

① 対象飼料及び添加量

亜鉛バシトラシンは、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 1976 年に飼料添加物に指定された。

抗菌性飼料添加物は、その成分規格並びに製造、使用等の方法及び表示の基準について、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。亜鉛バシトラ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 2 のとおり限定されている。

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、農場における亜鉛バシトラ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。

表 2 亜鉛バシトラシンの添加が認められている飼料の種類及び添加量（万単位/トン）

鶏(ブロイラーを除く。)用 ¹⁾	ブロイラー用 ²⁾		豚用 ³⁾		牛用 ⁴⁾	
	前期用	後期用	ほ乳期用	子豚期用	ほ乳期用	幼齢期用
幼すう用、中すう用 16.8~168	16.8~168	16.8~168	42~420	16.8~168	42~420	16.8~168

1) 幼すう用：ふ化後おおむね 4 週間以内の鶏用飼料、中すう用：ふ化後おおむね 4 週間を超え 10 週間以内の鶏用飼料

2) 前期用：ふ化後おおむね 3 週間以内のブロイラー用飼料、後期用：ふ化後おおむね 3 週間を超え食用としてと殺する前 7 日までのブロイラー用飼料

3) ほ乳期用：体重がおおむね 30 kg 以内の豚用飼料、子豚期用：体重がおおむね 30 kg を超え 70 kg 以内の豚（育種育成中のものを除く。）

4) ほ乳期用：生後おおむね 3 月以内の牛用飼料、幼齢期用：生後おおむね 3 月を超え 6 月以内の牛用飼料

注) 抗菌性飼料添加物のうずら用飼料への使用は鶏用に準じて行われる。(参照 2)

② 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3に示した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、亜鉛バシトラシンは第3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3 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3について、各抗菌性飼料添加物の対象家畜を整理すると、亜鉛バシトラ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4のとおりである。各区分からのいずれか1成分及びビコザマイシンと併用が可能である。

表4 飼料添加物である亜鉛バシトラシンと併用可能な抗菌性飼料添加物及びその添加量
(飼料1トン当たりの有効成分量)

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		豚用		牛用	
			幼すう用, 中すう用		前期用	後期用	ほ乳期用	子豚期用	ほ乳期用	幼齢期用
第1欄	サリノマイシンナトリウム	g 力価	50		50	50	-	-	-	15
	センデュラマイシンナトリウム	g 力価	25		25	25	-	-	-	-
	ナラシン	g 力価	80		80	80	-	-	-	-
	モネンシンナトリウム	g 力価	80		80	80	-	-	30	30
	ラサロシドナトリウム	g 力価	75		75	75	-	-	-	-
	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	-	-	-	-
ナイカルバジン	g	-		100	-	-	-	-	-	
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	-	-	-	-	
第2欄	クエン酸モラントール	g	-		-	-	30	30	-	-
※	ビコザマイシン	g 力価	5~20		5~20	5~20	5~20	5~20	-	-

※区分なし

(4) 使用状況

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。

亜鉛バシトラシンの特定添加物としての検定合格数量は、1996年度までは30,000kg(力価)/年間を超えていたが、その後減少した。2004年度以降は11,000kg(力価)/年間以下で推移しており、飼料添加物検定合格数量総計の5.6%未満である。動物種別の販売比率はおおよそ、牛が50%、豚が40%、鶏が10%であった。2016年度以降

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年度から2019年度までの間、亜鉛バシトラ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、2019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15)

検定は行われておらず、販売されていない。(参照 2、15、16)

2004 年度から 2019 年度までの亜鉛バシトラシンの特定添加物検定合格数量 (実量力価換算) を表 5 に示した。(参照 15、16)

表 5 亜鉛バシトラシンの特定添加物検定合格数量 (実量力価換算) (kg 力価)

成分	実量力価換算量(kg 力価)/年度							
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
特定添加物総計 ¹⁾	181,778	169,696	179,112	157,208	169,479	165,383	194,354	195,174
亜鉛バシトラシン 構成比(% ²⁾)	10,195 (5.6)	6,569 (3.9)	7,301 (4.1)	6,850 (4.4)	6,921 (4.1)	4,424 (2.7)	6,121 (3.1)	5,984 (3.1)
成分	実量力価換算量(kg 力価)/年度							
	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
特定添加物総計 ¹⁾	197,658	199,214	196,736	192,008	210,038	204,045	196,542	200,458
亜鉛バシトラシン 構成比(% ²⁾)	6,220 (3.1)	5,241 (2.6)	3,727 (1.9)	950 (0.5)	0 0	0 0	0 0	0 0

1) 検定合格数量及び登録特定飼料等製造業者による製造数量の実量力価換算量の総計

2) 特定添加物総計に対する亜鉛バシトラシンの割合 (%)

2. 亜鉛バシトラシンの海外における評価状況等

(1) WHO

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、バシトラシンは 3 段階評価の一番下の分類である「Important」に分類されている。(参照17)

(2) 米国

米国食品医薬品庁 (FDA) のヒト医療における抗菌性物質の重要度ランク付けに、バシトラシンは含まれていない。(参照18)

(3) EU

欧州医薬品庁 (EMA) は、ヒト医療における抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、バシトラシンは主にグラム陽性菌による表在性皮膚感染症に局所的に用いられ、ハザードとなり得る菌種に該当するものはないとし、その分類を最もリスクが低い「カテゴリーD」としている。「カテゴリーD」には、ヒト用及び動物用医薬品において代替薬が存在し、多剤耐性遺伝子によって最もリスクが高い「カテゴリーA」に含まれる抗菌性物質に対する耐性を選択しない抗菌性物質が含まれる。ただし、今後、コリスチン耐性遺伝子 (*mcr* 遺伝子) の共選択を示す証拠が明らかになれば、バシトラシンの再分類が必要になる可能性があるともしている。(参照19)

EU は、耐性菌が発生するリスクを下げ、ヒト医療分野で使用される抗菌性物質の効果を維持するための予防的手段として、1999 年に亜鉛バシトラシンを含む 4 種類の抗菌性物質の飼料添加物としての使用を禁止した。

欧州委員会の要請に基づき、SSC (Scientific Steering Committee) は、1999 年に抗菌性物質全般に対する耐性の程度及び広がり並びに抗菌性物質のヒトと動物の健康に及ぼす影響を科学的に評価した。その中で、成長促進目的での、ヒト用医薬品又

は動物用医薬品としても使用される抗菌性物質の使用については、可能な限り早く段階的に廃止するべきだとしている。(参照20)

2001年に、SSCは、サーベイランスデータ及び新たな科学的知見を踏まえ、上述の評価の見直しの必要性について意見をまとめている。亜鉛バシトラシンに関する記載の概要は以下のとおり。(参照21)

腸球菌は本来バシトラシンに感受性があり、MICは32~64 µg/ml程度だが、サーベイランスの結果、MICが256 µg/mlを超える耐性株の豚及び鶏における拡散がEU全体で確認されており、特に鶏由来株で感受性が低い。また、飼料添加物としてのバシトラシンは鶏由来のバシトラシン耐性 *Clostridium perfringens* を明確に選択している。他の重要な抗菌性物質との交差耐性及び伝達可能な耐性は確認されていないが、耐性機序や耐性の伝達可能性に関する遺伝学的情報が不足していた。ヒト由来腸球菌に対するバシトラシンのMICは幅広い値を示したが、1つの国の1地域から得られたデータであり、ヒトにおける耐性の状況を結論付けることは出来なかった。結論として、新たな知見を得られなかったことから、1999年のSSCの結論を再考しなかった、としている。

(4) 豪州

豪州の抗菌性物質に関する専門家グループは、豪州におけるヒト用及び動物用抗菌性物質の重要度ランク付けにおいて、バシトラシンは耐性化が進行しても他の系統の抗菌性物質が数多く利用可能であるとして、その重要度を3段階評価の一番下の分類である「Low Importance」としている。(参照22)

3. 対象家畜における亜鉛バシトラシンの薬物動態

ラット、鶏及び豚への経口投与後、バシトラシンは消化管からはほとんど吸収されず、また臓器及び組織への分布は無視できる。ラット、鶏及び豚において経口投与量の約95%は糞便中に排泄され、3%以下しか尿中に排泄されなかった。バシトラシンは、微生物学的な活性を持たない主要代謝物であるデサミドバシトラシン (desamidobacitracin) を経て、ペプチド及び更に小さなアミノ酸に代謝される。糞便中の主な代謝物は、バシトラシン A、B1、B2、F、デサミドバシトラシン及び異化ペプチド (catabolic peptide) である。尿及び胆汁中には加水分解物 (ジペプチド及びトリペプチド) のみが存在する。(参照4)

鶏初生ひな (Vantress×Arbor Acre 雄、40羽/投与群) を亜鉛バシトラシン添加 (11 mg(力価)/kg 体重) 又はペニシリン G 添加 (44 mg(力価)/kg 体重) 飼料で飼育し、7、14、21、28 日後に採取した小腸及び盲腸内容物中の濃度を測定した。ペニシリン G は消化管内で急速に不活化されたが、バシトラシンの濃度は持続していた。また、バシトラシンの盲腸内濃度は小腸内濃度と比較して有意に高かった。(参照23)

4. 抗菌活性

(1) 抗菌活性の作用機序及び作用のタイプ

バシトラシンは、細菌の細胞壁合成を阻害し、殺菌作用を示す。具体的には、バシトラシンは、C₅₅-イソプレニルピロリン酸 (C₅₅-PP) と、2価陽イオン存在下で複合体

を形成することにより、C₅₅-PP の脱リン酸化による C₅₅-イソプレニルリン酸 (C₅₅-P) の生成を阻害する。C₅₅-P は、ペプチドグリカン構成するムレイン酸を細胞膜内から細胞壁まで輸送するキャリアーとして働いていることから、細菌の細胞壁生成が阻害される (参照24~28)。

(2) 抗菌スペクトル

バシトラシンは、グラム陽性の球菌及び桿菌、*Neisseria* 属菌、*Haemophilus influenzae*、*Treponema pallidum* 等に対して活性を有している。一方で、大腸菌、サルモネラ等の腸内細菌科細菌、*Pseudomonas* 属菌、*Candida* 属菌、*Nocardia* 属菌、*Campylobacter jejuni* 及び *C. coli* はバシトラシンに耐性とされている。(参照 24、29、30)

参照菌株等に対するバシトラシンの薬剤感受性を調べた試験結果は、表 6 のとおり報告されている。なお、グラム陽性菌のうち、*Bacillus* 属菌はバシトラシンの MIC が 100 µg/mL 以上を示している。(参照31、32)

表 6 参照菌株等に対するバシトラシンの MIC (µg/mL)

菌 種	株 名	MIC	参照文献
グラム陰性菌			
<i>Brucella abortus</i>	-	>100	(参照 31)
<i>Brucella melitensis</i>	-	>100	
<i>Brucella suis</i>	-	>100	
<i>Escherichia coli</i>	ATTC25922	≥256	(参照 32)
<i>Salmonella</i> Paratyphi A	-	>100	(参照 31)
<i>S. Paratyphi</i> B	-	>100	
<i>S. Pullorum</i>	-(3)	>100	
<i>Serratia</i> spp.	-	>100	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC27853	≥256	(参照 32)
グラム陽性菌			
<i>Bacillus anthracis</i>	-	100	(参照 31)
<i>Bacillus subtilis</i>	-	>100	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	-(3)	0.39~0.78	
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC29212	32~128	(参照 32)
(<i>Streptococcus faecalis</i>)	-(2)	12.5~25	(参照 31)
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC29213	32~128	(参照 32)
<i>S. aureus</i>	-(2)	12.5~25	(参照 31)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	0.78	
<i>Streptococcus mitis</i>	-	12.5	
<i>Streptococcus pneumonia</i> (<i>Diplococcus pneumonia</i>)	-(4)	0.78	

- : 株名不明。かっこ内は、使用した系統の株数を表す。

また、2006年度から2007年度まで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、バシトラシンを含むポリペプチド系抗菌性物質に対するヒト臨床分離株の薬剤感受性試験が行われた。

結果を表7に示した。(参照33)

表7 ヒト臨床分離株に対するバシトラシンのMIC (µg/mL)

菌種	株数	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
グラム陰性菌				
<i>Bacteroides</i> spp.	30	64~>128	>128	>128
<i>Escherichia coli</i>	30	>128	>128	>128
<i>Fusobacterium</i> spp.	20	>128	>128	>128
<i>Prevotella</i> spp.	20	4~>128	16	>128
グラム陽性菌				
<i>Bifidobacterium</i> spp.	30	0.5~16	4	8
<i>Clostridium</i> spp.	30	>128	>128	>128
<i>Enterococcus</i> spp.	30	8~>128	128	128
<i>Eubacterium</i> spp.	20	4~>128	8	16
<i>Lactobacillus</i> spp.	30	8~128	32	128
<i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	30	16~>128	64	128
<i>Propionibacterium</i> spp.	30	1~8	4	8

(3) 対象とする家畜の病原菌に対するMIC分布及び耐性率

わが国では、亜鉛バシトラシンは飼料添加物として指定されており、対象とする家畜の病原菌は想定されていない。

2004年から2008年までに、国内の疣贅性心内膜炎の豚の病変部から分離した*Streptococcus suis* 70株及び健康豚由来*S. suis* 71株の薬剤感受性試験を実施した結果、全ての株がバシトラシン感性であったと報告されている。(参照34)

(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対するバシトラシンのMIC分布及び耐性率

亜鉛バシトラシンを使用できる家畜は牛、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、サルモネラ及びカンピロバクターがある。また、薬剤感受性の指標細菌として重要な菌種は、グラム陽性菌である腸球菌及びグラム陰性菌である大腸菌である。しかし、バシトラシンはグラム陰性菌の大腸菌、サルモネラ及びカンピロバクターに対して抗菌作用を示さないため、腸球菌についての報告を記載する。

① JVARM：農場における健康家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング

JVARM では、2000 年度から農場における健康家畜由来の指標細菌及び食品媒介性病原菌の薬剤感受性実態調査を全国的に実施している³。2004 年度から 2015 年度までの健康家畜糞便由来腸球菌 (*Enterococcus faecalis*、*E. faecium* 及びその他の腸球菌) のバシトラシンに対する感受性試験結果を表 8～表 10 に示した。(参照35)

牛、豚及び鶏から分離された *E. faecalis* 及び *E. faecium* のバシトラシン感受性 (MIC₉₀) は、おおむね 256 µg/mL～>512 µg/mL の高値で推移しており、大きな経時的変化はみられなかった。2004 年度から 2008 年度までの牛由来 *E. faecium* の MIC₉₀ は 64～256 µg/mL と比較的低値で変動が見られた。

ブレイクポイントが設定されていないため耐性率は不明だが、[Ⅱ. 2. (3)] で記載したとおり、EU の SSC は MIC が 256 µg/ml を超える腸球菌をバシトラシン耐性としていることを参考にすると、耐性と考えられる株が、2015 年度は全ての畜種由来の *E. faecalis* 及び *E. faecium* で確認されている。

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 (第 1 クール：2000 年度から 2003 年度まで、第 2 クール：2004 年度から 2007 年度まで) 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 (第 3 クール：2008 年度から 2009 年度まで、第 4 クール：2010 年度から 2011 年度まで、第 5 クール：2012 年度から 2013 年度まで、第 6 クール：2014 年度から 2015 年度まで) 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 35)

表 8 農場における健康家畜由来腸球菌 (*E. faecalis*) のバシトラシン感受性

動物種		2004	2005	2006	2007	2008	2009
牛	菌株数	7	7	12	6	10	8
	MIC 範囲	128~512	128~>512	32~>512	16~256	128~>512	256
	MIC ₅₀	128	>512	128	128	256	256
	MIC ₉₀	512	>512	512	256	>512	256
豚	菌株数	36	11	27	17	21	18
	MIC 範囲	4~>512	64~256	64~>512	8~256	64~>512	64~>512
	MIC ₅₀	64	128	128	128	128	128
	MIC ₉₀	512	128	512	256	>512	>512
肉用鶏	菌株数	53	54	40	62	39	50
	MIC 範囲	16~>512	64~>512	32~>512	4~>512	16~256	16~>512
	MIC ₅₀	128	256	128	128	256	256
	MIC ₉₀	256	>512	>512	>512	256	>512
採卵鶏	菌株数	56	79	64	52	67	65
	MIC 範囲	8~>512	16~>512	16~>512	16~>512	64~>512	64~>512
	MIC ₅₀	128	128	128	128	256	256
	MIC ₉₀	512	256	256	256	512	512
動物種		2010	2011	2012	2013	2014	2015
牛	菌株数	6	8	14	3	6	5
	MIC 範囲	64~256	32~256	32~512	128~256	128~512	128~512
	MIC ₅₀	128	256	256	256	256	256
	MIC ₉₀	256	256	512	256	512	512
豚	菌株数	30	13	39	22	8	16
	MIC 範囲	64~512	128~>512	32~>512	64~512	128~256	128~>512
	MIC ₅₀	256	256	256	256	256	256
	MIC ₉₀	512	512	512	512	256	>512
肉用鶏	菌株数	124	54	90	55	31	67
	MIC 範囲	16~>512	64~>512	32~>512	128~>512	8~>512	64~>512
	MIC ₅₀	256	256	256	256	256	256
	MIC ₉₀	>512	>512	>512	>512	512	>512
採卵鶏	菌株数	123	65	76	67	56	89
	MIC 範囲	32~>512	1~>512	32~>512	128~>512	64~>512	128~>512
	MIC ₅₀	256	256	256	256	256	256
	MIC ₉₀	512	256	512	>512	512	>512

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。

表 9 農場における健康家畜由来腸球菌 (*E. faecium*) のバシトラシン感受性

動物種		2004	2005	2006	2007	2008	2009
牛	菌株数	11	28	23	13	53	24
	MIC 範囲	4~256	2~>512	8~128	4~128	4~>512	8~>512
	MIC ₅₀	8	16	16	8	16	256
	MIC ₉₀	128	256	64	128	256	>512
豚	菌株数	21	41	21	19	35	21
	MIC 範囲	4~>512	8~>512	8~>512	4~256	8~>512	32~512
	MIC ₅₀	128	128	128	128	128	256
	MIC ₉₀	512	512	256	256	>512	256
肉用鶏	菌株数	20	34	26	19	63	31
	MIC 範囲	4~>512	2~>512	1~>512	4~>512	4~>512	4~>512
	MIC ₅₀	64	128	128	64	128	256
	MIC ₉₀	>512	>512	>512	256	>512	>512
採卵鶏	菌株数	19	32	19	30	33	23
	MIC 範囲	8~>512	8~>512	4~>512	4~512	2~512	8~>512
	MIC ₅₀	128	128	128	64	128	128
	MIC ₉₀	>512	512	>512	256	256	512
動物種		2010	2011	2012	2013	2014	2015
牛	菌株数	16	38	44	10	27	25
	MIC 範囲	64~>512	32~>512	8~>512	128~512	16~>512	64~>512
	MIC ₅₀	512	256	256	128	256	256
	MIC ₉₀	>512	>512	512	512	512	>512
豚	菌株数	33	30	33	18	47	16
	MIC 範囲	32~>512	128~>512	32~>512	128~>512	8~>512	128~>512
	MIC ₅₀	256	512	256	512	512	256
	MIC ₉₀	>512	>512	512	>512	>512	>512
肉用鶏	菌株数	40	49	84	46	107	13
	MIC 範囲	2~>512	8~>512	8~>512	2~>512	0.25~>512	8~>512
	MIC ₅₀	256	256	256	256	256	256
	MIC ₉₀	>512	>512	>512	>512	>512	>512
採卵鶏	菌株数	30	42	64	22	69	11
	MIC 範囲	16~>512	64~>512	8~>512	4~512	4~>512	128~>512
	MIC ₅₀	256	256	256	128	256	256
	MIC ₉₀	512	>512	512	256	>512	>512

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。

表 10 農場における健康家畜由来腸球菌 (*E. faecalis*、*E. faecium* 以外) のバシトラシン感受性

動物種		2004	2005	2006	2007	2008	2009
牛	菌株数	114	141	73	83	201	219
	MIC 範囲	1~>512	1~>512	4~512	0.5~256	4~>512	4~512
	MIC ₅₀	16	16	16	16	16	16
	MIC ₉₀	128	128	64	64	128	64
豚	菌株数	81	76	55	61	60	61
	MIC 範囲	4~>512	8~512	4~>512	0.25~>512	4~>512	4~>512
	MIC ₅₀	8	16	16	8	16	16
	MIC ₉₀	128	256	32	32	256	256
肉用鶏	菌株数	30	20	25	26	24	19
	MIC 範囲	8~>512	2~>512	4~>512	0.5~>512	8~>512	4~>512
	MIC ₅₀	32	8	256	16	64	32
	MIC ₉₀	>512	>512	>512	>512	>512	>512
採卵鶏	菌株数	65	39	36	36	36	27
	MIC 範囲	4~>512	4~>512	4~>512	1~>512	8~>512	8~256
	MIC ₅₀	32	16	32	32	16	32
	MIC ₉₀	512	256	512	128	512	128
動物種		2010	2011	2012	2013	2014	2015
牛	菌株数	258	201	216	228	257	190
	MIC 範囲	2~512	4~256	4~512	4~>512	8~>512	8~512
	MIC ₅₀	16	32	32	32	32	32
	MIC ₉₀	32	32	256	256	64	64
豚	菌株数	57	61	54	71	85	68
	MIC 範囲	8~>512	4~>512	8~512	4~>512	8~>512	8~>512
	MIC ₅₀	16	32	32	32	32	32
	MIC ₉₀	256	256	256	32	512	256
肉用鶏	菌株数	24	37	34	35	50	34
	MIC 範囲	16~>512	8~>512	8~>512	4~>512	8~>512	2~>512
	MIC ₅₀	32	32	256	64	128	32
	MIC ₉₀	>512	>512	>512	>512	>512	>512
採卵鶏	菌株数	37	56	67	76	74	46
	MIC 範囲	8~>512	4~>512	2~>512	8~>512	8~>512	16~512
	MIC ₅₀	32	32	32	64	128	32
	MIC ₉₀	256	256	512	512	>512	256

MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。

② JVARМ : と畜場及び食鳥処理場における健康家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング

JVARМ では、2012 年度からと畜場及び食鳥処理場における健康家畜由来細菌の薬剤感受性実態調査を実施している。2012 年度から 2017 年度までの健康家畜糞便由来腸球菌 (*E. faecalis*、*E. faecium* 及びその他の腸球菌) のバシトラシンに対する感受性試験結果を表 11~表 13 に示した。なお、2013 年度は調査が実施されていない。(参照36)

牛、豚及び肉用鶏から分離された *E. faecalis* 及び *E. faecium* のバシトラシン感受性 (MIC₉₀) は、256 $\mu\text{g/mL}$ ~>512 $\mu\text{g/mL}$ の高値で推移しており、大きな経時的変化

はみられなかった。

ブレイクポイントが設定されていないため耐性率は不明だが、[Ⅱ. 2. (3)]で記載したとおり EU の SSC は MIC が 256 µg/ml を超える腸球菌をバシトラシン耐性としていることを参考にすると、耐性と考えられる株が確認されている。

亜鉛バシトラシンの製造量は 2004 年度以降減少し、2016 年度以降は製造されていないが、腸球菌のバシトラシン感受性に大きな変化はみられない。このことから、畜産現場において亜鉛バシトラシンの使用量が減少又は使用中止となっても、ある程度の期間は耐性が維持される可能性があると考えられる。

表 11 と畜場等における家畜由来腸球菌 (*E. faecalis*) のバシトラシン感受性

動物種		2012	2013	2014	2015	2016	2017
牛	菌株数	32	0	11	14	8	10
	MIC 範囲	64~512	-	8~256	256~512	64~256	32~256
	MIC ₅₀	256	-	256	256	128	128
	MIC ₉₀	512	-	256	512	256	256
豚	菌株数	85	0	8	13	23	13
	MIC 範囲	64~>512	-	16~>512	256	8~>512	64~256
	MIC ₅₀	256	-	128	256	128	256
	MIC ₉₀	512	-	>512	256	256	256
肉用鶏	菌株数	104	0	91	98	96	85
	MIC 範囲	16~>512	-	4~>512	32~>512	8~>512	32~>512
	MIC ₅₀	256	-	128	256	256	128
	MIC ₉₀	>512	-	256	>512	>512	>512

MIC の単位は µg/mL。

表 12 と畜場等における家畜由来腸球菌 (*E. faecium*) のバシトラシン感受性

動物種		2012	2013	2014	2015	2016	2017
牛	菌株数	6	0	6	6	4	4
	MIC 範囲	256~512	-	128~512	256~>512	64~>512	128~>512
	MIC ₅₀	512	-	256	512	128	256
	MIC ₉₀	512	-	512	>512	>512	>512
豚	菌株数	20	0	12	11	7	11
	MIC 範囲	4~>512	-	16~256	128~>512	8~>512	32~>512
	MIC ₅₀	512	-	256	256	128	256
	MIC ₉₀	>512	-	256	>512	>512	512
肉用鶏	菌株数	12	0	36	31	10	22
	MIC 範囲	16~>512	-	2~>512	4~>512	32~>512	16~>512
	MIC ₅₀	256	-	64	256	256	256
	MIC ₉₀	>512	-	>512	>512	>512	>512

MIC の単位は µg/mL。

表 13 と畜場等における家畜由来腸球菌 (*E. faecalis*, *E. faecium* 以外) のバシトラシン感受性

動物種		2012	2013	2014	2015	2016	2017
牛	菌株数	163	0	243	249	227	228
	MIC 範囲	2~>512	-	≤0.25~>512	4~>512	2~>512	4~>512
	MIC ₅₀	32	-	16	32	16	16
	MIC ₉₀	128	-	256	64	32	32
豚	菌株数	89	0	68	72	61	58
	MIC 範囲	16~>512	-	4~>512	8~>512	2~>512	8~256
	MIC ₅₀	32	-	16	32	16	32
	MIC ₉₀	512	-	256	256	256	32
肉用鶏	菌株数	17	0	54	52	51	41
	MIC 範囲	4~>512	-	1~>512	16~>512	4~>512	4~>512
	MIC ₅₀	64	-	16	64	32	16
	MIC ₉₀	>512	-	256	>512	>512	256

MIC の単位は µg/mL。

5. バシトラ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) 耐性の基本的機序

バシトラシンに対する細菌の主な耐性機構として、①ABC トランスポーターによる能動排出及び②C₅₅-PP の脱リン酸化が報告されている。

① ABC トランスポーターによる能動排出

bcrA, *bcrB* 及び *bcrC* 遺伝子は、ABC トランスポーターをコードし、バシトラシン産生菌である *B. licheniformis* にバシトラシン耐性をもたらすことが報告されている。このトランスポーターは、ATP 結合部位である BcrA と、膜結合部位である BcrB 及び BcrC で構成され、バシトラシンの菌体外への一方向輸送（能動排出）に関与する。（参照 25、37）

E. faecalis におけるバシトラシン耐性の主要な機構としては、*bcrABDR* クラスターの存在が知られている。このクラスターは、バシトラシンの能動排出に関与する ABC トランスポーターをコードする *bcrABD* オペロンとその調節遺伝子である *bcrR* 遺伝子から構成される。BcrD は C₅₅-PP を C₅₅-P へと変換する脱リン酸化酵素だと推定されており、この酵素の過剰産生により C₅₅-P の濃度を上昇させることでバシトラシンの作用による C₅₅-PP 濃度の低下に打ち勝つことができるとされている。BcrR は、*bcrABD* オペロンの発現を調節するバシトラシンのセンサーとして特定された。（参照38~42）

B. subtilis では、ABC トランスポーターをコードする *bceAB* 及びそのすぐ上流に位置し二成分調節系をコードする *bceRS* がバシトラシン耐性に関与することが報告されている。センサーキナーゼタンパク質である BceS が細胞外のバシトラシンに反応すると、直接又は間接的に調節タンパク質である BceR にシグナルを伝達する。BceR は *bceAB* プロモーターの上流に結合することで、*bceAB* の発現を亢進させる。（参照43）

近年、中国で急性髄膜炎を発症した豚から分離された *S. suis* において、*bceAB* 及

び *bceRS* の上流に発見された *sstFEG* 遺伝子は、ABC トランスポーターをコードしており、バシトラシン耐性に関与すること及び *BceRS* による制御を受けることが報告されている。*SstFEG* は *S. suis* の宿主への定着性及び病原性にも関与するとされている。(参照44)

② C₅₅-PP の脱リン酸化

大腸菌で発見された *bacA* 遺伝子は、C₅₅-PP 脱リン酸化酵素である *BacA* をコードしており、C₅₅-PP 脱リン酸化酵素の濃度を高めることで、バシトラシンが C₅₅-PP と結合した状態においても、C₅₅-PP の脱リン酸化を亢進して C₅₅-P の濃度を確保するため、細菌の細胞壁のペプチドグリカン合成を進めることができる。このような機序により、*BacA* の過剰生産株ではバシトラシン感受性が低下すると考えられている。しかし、グラム陰性菌である大腸菌は外膜の存在により元来グラム陽性菌よりもバシトラシン感受性が低く、*bacA* 遺伝子を不活化してもバシトラシンに対する高度感受性は示さない。また、*bacA* の相同遺伝子が、*S. aureus* 及び *Streptococcus pneumoniae* からも検出されている。(参照 37、45)

③ その他

バシトラシンに耐性を示す *Streptococcus mutans* では、RGP (rhamnose-glucose polysaccharide) 合成が、バシトラシン耐性に関与することが報告されている。(参照 46)

(2) 耐性遺伝子の分布と伝達

① 国内の知見

2016 年度から 2017 年度までに、国内の市販国産食肉（鶏肉 220 検体、豚肉 58 検体及び牛肉 40 検体）から腸球菌を分離し、上記（1）で記載した *bcrABD* オペロンを構成する *bcrD* 遺伝子の保有率等を調査した。結果の概要を以下に記載する。(参照47)

バシトラシン非含有腸球菌選択培地では、鶏肉の 76%、豚肉の 47%及び牛肉の 30% から分離された腸球菌 390 株（*E. faecalis* 145 株、*E. faecium* 154 株及びその他 91 株）のうち、鶏肉由来株の 3.8%（12/315 株、*E. faecalis* 5 株及び *E. faecium* 7 株）が *bcrD* 陽性であった。バシトラシン含有腸球菌選択培地では、鶏肉の 54%及び豚肉の 8.6%から分離された腸球菌 247 株（*E. faecalis* 151 株、*E. faecium* 65 株及びその他 31 株）のうち、鶏肉由来の 87.8%（209/238 株、*E. faecalis* 151 株、*E. faecium* 36 株及びその他 22 株）及び豚肉由来の 11.1%（1/9 株、菌種不明）が *bcrD* 陽性であった。豚肉 1 検体から *bcrD* 陽性の詳細不明な菌株が検出されているが、その他 *bcrD* 陽性の *E. faecalis* 及び *E. faecium* は全て鶏肉由来株であった。鶏肉検体からの *bcrD* 陽性腸球菌の検出頻度は、バシトラシン非含有培地使用時で 3.2%（7/220 検体）、バシトラシン含有培地使用時で 49.1%（108/220 検体）であった。高度バシトラシン耐性 (BP

はMIC 32 µg/ml 以上⁴) と *bcrD* の保有には高い相関が認められたことから、高度バシトラシン耐性の獲得は主に *bcrD* 遺伝子の獲得によるものと考えられた。

鶏肉由来バシトラシン耐性 *bcrD* 陽性の *E. faecalis* 及び *E. faecium* を用いた固形培地上での伝達実験ではバシトラシン耐性の伝達を確認された。さらに、一部の *bcrD* 陽性 *E. faecalis* では、液体培地中での再伝達、再々伝達が可能であり、高頻度接合伝達性プラスミドを持つと考えられた。

② 海外の知見

海外の知見としては、家畜又はヒト由来の腸球菌及び *C. perfringens* からのバシトラシン耐性遺伝子の検出及びその伝達に関する報告がみられた。

カナダにおいて、鶏糞便又は盲腸内容物から分離した *E. faecium* の 90.2%(46/50) 及び *E. faecalis* の 100%(7/7) から *bcrR* 遺伝子が検出されたと報告されている。調査対象農場では抗菌性物質を含む飼料が使用されており、バシトラシンは全ての農場の飼料に含まれていた。(参照48)

中国において、豚及びヒトの糞便由来腸球菌 (*E. faecium* 及び *E. faecalis*) から *bcrB* 遺伝子が検出されている。豚糞便由来株の検出率 (47.4%、27/57) がヒト糞便由来株の検出率 (13.8%、4/29) よりも高かったが、これは、中国においてバシトラシンが豚の飼料添加物として広く使用されているためと考察されている。豚由来株の *bcrB* 遺伝子保有プラスミドを解析したところ、*bcrABDR* は挿入配列 (IS) に挟まれて存在していた。(参照49)

中国において、鶏糞便由来 *E. faecium* の 33.9% (37/109) が *bcrABDR* 保有バシトラシン高度耐性株であった。接合伝達試験の結果、*bcrABDR* を保有する 7 つのプラスミドが伝達し、レシピエント株に対するバシトラシンの MIC が 8 倍以上になることが確認された。(参照 38)

カナダにおいて、鶏及び七面鳥の腸内容物から分離した *C. perfringens* のうち、鶏由来株の 28% 及び七面鳥由来株の 23.5% がバシトラシン耐性 (>256 µg/ml) を示し、*bcrABDR* 及びテトラサイクリン耐性遺伝子 (*tetA(P)*, *tetB(P)*) を保有していた。さらに、マクロライド・リンコサミド・ストレプトグラミン耐性遺伝子 (*erm(B)*) を保有する株も 1 株確認された。七面鳥由来の 1 株を用いて詳細な遺伝学的解析を行った結果、*bcrABDR* は染色体上に存在しており、IS1216 様の配列に挟まれて存在していた。(参照50)

米国において、壊死性腸炎の鶏由来 *C. perfringens* で接合性プラスミドの Integrative Conjugative Element (ICE) 上に *bcrABDR* が検出されている。(参照51)

⁴ 本研究事業で設定した、細菌学的ブレイクポイント。低濃度でのピーク値は *E. faecalis* で 2~4 U/ml、*E. faecium* で 2~8 µg/ml であり、高濃度でのピーク値はいずれの菌種も 256 µg/ml であった。いずれの菌種についても、バシトラシンの MIC 分布は 16~32 µg/ml を境界とする二峰性のピークが確認されたことから、細菌学的ブレイクポイントが 32 µg/ml と決定された。(参照 47)

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

（1）バシトラシンとポリペプチド系又は他の系統の抗菌性物質との交差耐性等

① ポリペプチド系又は他の系統の抗菌性物質との交差耐性

バシトラシンと他の重要な抗菌性物質との交差耐性に関する情報は確認されていない。（参照 2、21、52）

バシトラシンと化学構造が類似し、交差耐性を生じる可能性のあるヒト医療用の抗菌性物質は、同系統のポリペプチド系抗菌性物質である。このうち、ヒト用抗菌性物質として使用することができるコリスチンメタンスルホン酸、ポリミキシン B 及びダプトマイシンの名称、化学構造等を表 14 にまとめた。（参照 2）

表 14 バシトラシンと化学構造が類似し交差耐性を生じる可能性のある抗菌性物質の名称及び化学構造式等

主成分名	コリスチンメタンスルホン酸	ポリミキシン B
構造式	<p>コリスチン A メタンスルホン酸ナトリウム: R=6-メチルオクタン酸 Dbu=L-α, γ-ジアミノ酪酸 R'=SO₃Na コリスチン B メタンスルホン酸ナトリウム: R=6-メチルヘプタン酸 Dbu=L-α, γ-ジアミノ酪酸 R'=SO₃Na</p>	<p>ポリミキシン B₁: R=6-メチルオクタン酸 Dbu=L-α, γ-ジアミノ酪酸 ポリミキシン B₂: R=6-メチルヘプタン酸 Dbu=L-α, γ-ジアミノ酪酸</p>
一般名	コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム	ポリミキシン B 硫酸塩
適応菌種	(経口投与) コリスチンに感性の大腸菌、赤痢菌 (注射薬) コリスチンに感性かつ他の抗菌薬に耐性を示す大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、アシネトバクター属	ポリミキシン B に感性の大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクター属、緑膿菌
適応症	(経口投与) 感染性腸炎 (局所投与) 外傷等の二次感染、眼瞼炎、結膜炎等 (注射薬) 上記の菌株による各種感染症	(局所投与) 外傷等の二次感染、骨髄炎、関節炎等 (経口投与) 白血病治療時の腸管内殺菌
主成分名	ダプトマイシン	
構造式		
一般名	ダプトマイシン	
適応菌種	ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)	
適応症	敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染	

バシトラシンと、表 14 に示した抗菌性物質では抗菌スペクトルも作用機序も異なる。コリスチンやポリミキシン B は、細菌の外膜に強く結合し、膜に存在するカルシウム・マグネシウムを置換する作用を有し、一部のグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を有する。また、ダプトマイシンは、グラム陽性菌の細胞膜と結合し、速やかに膜電位を脱分極させる作用を有する。これらの抗菌性物質は主に細胞膜に作用し、細胞

壁のペプチドグリカン合成系を阻害するバシトラシンとは作用点が異なることから、バシトラシンとこれらの抗菌性物質との間に交差耐性は無いと推測される。(参照 8、53、54)

また、*Bacillus megaterium*、*S. aureus* 及び大腸菌を用いて、複数の抗菌性物質間の交差耐性を調査した結果が報告されているが、バシトラシンとポリミキシン B を含む他の抗菌性物質との間の交差耐性は確認されていない。(参照 2、55～57)

なお、実験的には、コリスチン耐性遺伝子 *mcr-1* を導入した大腸菌で各種ペプチド系抗菌性物質への感受性を調査した結果、バシトラシンの MIC が僅かに上昇 (2 倍) したことが報告されている (参照58)。その他、*Prevotella bryantii* のフラボフォスフォリポールに対する感受性が低下した株において、バシトラシン及びバンコマイシンに対する感受性が僅かに低下した事例 (参照59) や、*Listeria monocytogenes* の ABC トランスポーターである AnrAB を欠損させることで、野生株が自然耐性を示すナイシン、バシトラシン及びβ-ラクタム系抗菌性物質に対する感受性が高くなる事例の報告がある (参照60)。

② 共耐性⁵等

a. 腸球菌

[Ⅱ. 5. (2)]に記載した、国内の市販鶏肉由来腸球菌の調査において、高頻度接合伝達性が認められた *bcrD* 陽性 *E. faecalis* 29 株の各種抗菌性物質⁶感受性を解析した結果、エリスロマイシン耐性が 20 株(69%)、ストレプトマイシン耐性が 17 株(59%)、カナマイシン耐性株が 11 株(38%)、テトラサイクリン耐性株が 8 株(28%)、ゲンタマイシン耐性株が 2 株(7%)、再々伝達実験 (3 回伝達) で高頻度伝達性を示し、これらの耐性遺伝子が高頻度伝達性プラスミド上に存在していることが強く示唆された。なお、バシトラシン耐性を含む 5 剤耐性 (バシトラシン、エリスロマイシン、ストレプトマイシン、カナマイシン及びテトラサイクリン耐性) が 8 株、4 剤耐性 (バシトラシン、エリスロマイシン、ゲンタマイシン及びカナマイシン耐性又はバシトラシン、エリスロマイシン、カナマイシン及びストレプトマイシン耐性) が 3 株、3 剤耐性 (バシトラシン、エリスロマイシン及びストレプトマイシン耐性) が 4 株であった。接合伝達前後の多剤耐性パターンを表 15 に示した。以上の結果から、バシトラシン耐性と、マクロライド系、テトラサイクリン系及びアミノグリコシド系抗菌性物質に対する耐性が共伝達することが明らかとなった。一方、分離株からバンコマイシン耐性株やテイコプラニン耐性株は検出されず、バシトラシン耐性とバンコマイシン耐性株との関連性は確認されなかった。(参照 47)

⁵ 他系統の薬剤によって、同一プラスミド上の複数の遺伝子が共選択されること等により、複数の異なる系統の薬剤に耐性を示すこと

⁶ 供試薬剤は、アンピシリン、エリスロマイシン、シプロフロキサシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、ゲンタマイシン、カナマイシン、ストレプトマイシン、スペクチノマイシン、テイコプラニン及びバンコマイシン

表 15 高頻度接合伝達性が認められた *bcrD* 陽性 *E. faecalis* 29 株の多剤耐性パターン

耐性薬剤数	多剤耐性パターン	分離株 (伝達試験前)	3 回伝達株
2	BC, EM	7	5
	BC, SM	0	4
3	BC, EM, KM	1	0
	BC, EM, SM	8	4
4	BC, EM, GM, KM	2	2
	BC, EM, KM, SM	0	1
5	BC, EM, KM, SM, TC	9	8
	BC, CP, EM, KM, TC	2	0
	合計株数	29	24

BC : バシトラシン、CP : クロラムフェニコール、EM : エリスロマイシン、GM : ゲンタマイシン、KM : カナマイシン、SM : ストレプトマイシン、TC : テトラサイクリン

bcrABDR 遺伝子は、プラスミド (pJM01) の一部分の配列として発見されたが、その後報告された海外の腸球菌が保有する別のプラスミド (pTW9) の配列情報によると、*bcrABDR* 遺伝子はマクロライド・リンコサミド・ストレプトグラミン耐性遺伝子 (*erm(B)*) 及びプラスミド上のトランスポゾン内にあるバンコマイシン耐性遺伝子 (*van*) と隣接して存在しており、*bcrABDR* 遺伝子領域は多剤耐性をコードする接合伝達性プラスミドの一部として存在している。(参照61)

中国の豚糞便由来腸球菌 (*E. faecium* 及び *E. faecalis*) では、*bcrABDR* と同じ接合伝達性プラスミド上にリネゾリド・フロルフェニコール耐性遺伝子 (*optrA*, *poxtA*)、マクロライド・リンコサミド・ストレプトグラミン耐性遺伝子 (*erm(B)*)、アミノグリコシド耐性遺伝子 (*aadE*, *aphA-3*, *sat4*, *spw*)、リンコサミド・ストレプトグラミン耐性遺伝子 (*lsa(E)*)、リンコサミド耐性遺伝子 (*lnu(B)*) 等を保有する株が報告されている (参照 49、62、63)。中国の鶏糞便由来 *E. faecium* で見つかった *bcrABDR* 保有プラスミドの接合伝達試験では、全ての接合伝達体でバシトラシン耐性とともエリスロマイシン、ストレプトマイシン及びカナマイシン耐性が伝達し、一部の接合伝達体ではテトラサイクリン又はフロルフェニコール耐性も伝達したとの報告がある (参照 38)。

腸球菌を起因菌とするヒト医療において重要な感染症として、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) 感染症が挙げられる。VRE 感染症の治療には一般的にリネゾリド又はダプトマイシンが使用されるため (参照64、65)、海外で報告されているようなバシトラシン耐性遺伝子と VRE 感染症治療薬に対する耐性遺伝子を同時に保有する株が存在した場合は、バシトラシンと VRE 感染症治療薬に対する耐性が共選択される可能性が考えられる。しかしながら、国内でバシトラシン耐性遺伝子とリネゾリド又はダプトマイシン耐性遺伝子を同時に保有する腸球菌の分離報告はなく、上述の国内の食肉由来腸球菌の調査では、バシトラシン耐性とバンコマイシン耐性を同時に示す株は分離されなかった。国内の家畜由来腸球菌については、JVARM で 1999 年度から 2007 年度までの農場の健康家畜由来株及び 2015 年度から 2017 年度までのと畜場又は食鳥処理場由来株を対象にバンコマイシン耐性が調査されているが、バンコマイシ

ン耐性株は、バンコマイシン添加選択培地で分離された 2003 年度のブロイラー由来 *vanA* 保有 *E. faecium* 2 株 (同一検体由来) 及び 2006 年度のブロイラー由来 *vanA* 保有 *E. durans* 2 株並びにバンコマイシン非添加選択培地で分離された 2005 年度の牛由来 *vanA* 保有 *E. faecium* 1 株のみと限られており、2015 年度以降は分離されていない (参照 36、66)。

b. *S. suis*

S. suis については、中国の豚の鼻腔スワブ由来株で、20 種類の供試薬剤のうちセフトロム以外全ての薬剤に耐性を示し、*bcrABDR* 及びリネゾリド・フロルフェニコール耐性遺伝子 (*optrA*, *poxtA*) を antibiotic resistance-associated genomic island (ARGI1) 上に持つ株が報告されている。当該株は、その他にもオキサゾリジノン耐性遺伝子 (*cfi*) 等数多くの薬剤耐性遺伝子を ARGI2~4 上に保有しており、高病原性株と同等の病原性を示すとされている (参照67)。

日本国内で分離された *S. suis* について、バシトラシン感受性及びバシトラシン耐性遺伝子保有株の報告は限られている。また、バシトラシン耐性率の変動、バシトラシンと他の抗菌性物質との多剤耐性に関する報告も現時点で得られていない。ただし、[Ⅱ. 4. (3)] に記載したとおり、調査株全てがバシトラシン感性であったとの報告がある。

S. suis はヒトの髄膜炎の原因菌になるが、ヒトへの主な感染経路については、豚・豚肉との接触の際に皮膚の創傷面から病原体が侵入し、感染が成立するとされている (参照68)。また、ヒト医療においては、*S. suis* による髄膜炎の治療にはペニシリンが使用され、バシトラシンは推奨薬とされていない (参照69)。

(2) バシトラシンの医療分野における重要度

「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」(平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定)において、「ポリペプチド系に属するもの(コリスチン及びポリミキシン B を除く。)」が「当該抗菌性物質に対する薬剤耐性菌が選択された場合にも、同系統又は異なった系統に有効な代替薬が十分にある」として「Ⅲ：重要」にランク付けされている。(参照70)

腎毒性、血栓性静脈炎等の全身性の副作用があるため、通常バシトラシンの非経口での使用は避け、外用薬としての使用に限られている(参照 28、71)。

国内では、バシトラシンと硫酸フラジオマイシンの配合により広い抗菌スペクトルを有する軟膏剤としてのみ販売されており、その適応症は化膿性皮膚疾患とされている(参照 5)。国内の感染症治療ガイドラインにおいて、適応症に対する推奨薬とはされておらず、その他の細菌感染症についてもバシトラシンが推奨薬とされているものはない(参照72)。

海外では、ポリミキシン B 及びネオマイシンとの配合剤として使用されることもある(参照 28)。米国では *Staphylococcus* 属菌による乳児の肺炎に使用する筋肉内注射剤が承認されていたが、腎毒性及びアナフィラキシーの可能性があること、他に有

効な治療薬が承認されていること等の理由から使用されておらず、FDA はバシトラシンの注射剤を市場から自主的に撤回することを求めている（参照73）。

また、数は限られているが、海外において腸管内に定着した VRE の除去（参照74～77）又は *C. difficile* を起因菌とする抗菌性物質関連大腸炎の治療（参照 71、78）に一定の効果が見られるとする報告がある。しかしながら、日本国内でバシトラシンはこれらの感染症に対する推奨薬とされていない（参照 72）。

7. ハザードの特定に係る検討

亜鉛バシトラシンは、1976年に飼料添加物に指定されて以来、畜産現場において使用されてきた。ヒト用の医薬品としては、国内では、硫酸フラジオマイシンとの配合による軟膏剤としてのみ販売されており、ヒトの医療分野において、バシトラシンが推奨薬とされている食品を介した感染症はない。

国内の家畜由来腸球菌では、バシトラシンの MIC 分布等に大きな変動はみられなかったが、MIC が 256 µg/ml を超える耐性と考えられる株が多く確認されており、バシトラシンに耐性を示す腸球菌が食品を介してヒトに伝播する可能性はある。しかし、これらの食品を介した感染症には、他系統の有効な代替薬が十分あり、バシトラシンは推奨薬とされていない。

したがって、牛、豚及び鶏に亜鉛バシトラシンを使用することにより出現し、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

以上のことから、これまでに得られている科学的知見に基づく家畜に使用する亜鉛バシトラシンに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価は、以下のとおりと考えた。

- (1) 亜鉛バシトラシンが家畜（牛、豚及び鶏）に使用されることにより出現し、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。
- (2) したがって、家畜に亜鉛バシトラ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。
- (3) 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
ABC	ATP-binding cassette
ARGI	Antibiotic resistance-associated genomic island
ATP	アデノシン三リン酸
C ₅₅ -PP	C ₅₅ -イソプレニルピロリン酸
C ₅₅ -P	C ₅₅ -イソプレニルリン酸
CLSI	臨床検査標準協会 (Clinical and Laboratory Standards Institute)
EMA	欧州医薬品庁 (European Medicines Agency)
ESBL	基質特異性拡張型 β-ラクタマーゼ (Extended-spectrum β-lactamase)
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)
ICE	Integrative conjugative element
IS	挿入配列 (Insertion sequence)
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
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Meticillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>)
RGP	Rhamnose-glucose polysaccharide
SSC	Scientific steering committee
VRE	バンコマイシン耐性腸球菌 (Vancomycin-resistant <i>Enterococci</i>)
WHO	世界保健機関 (World Health Organization)

<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. 食品健康影響評価に関する資料 (抄録) 亜鉛バシトラシン. 2019.
3. National Center for Biotechnology Information: PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound/> (accessed 2020-11-27).
4. EMA/CVM. Bacitracin, Summary Report (2), 2001, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_Report/2009/11/WC500010853.pdf. (accessed 2020-11-27).
5. 東洋製薬化成株式会社. 医薬品インタビューフォーム.バシトラシン・フラジオマイシン硫酸塩軟膏バラマイシン®軟膏. 2017.
6. ファイザー株式会社. 医薬品インタビューフォーム 硫酸ポリミキシン B 散. 2019.
7. ファイザー株式会社. 医薬品インタビューフォーム 硫酸ポリミキシン B 錠. 2020.
8. MSD 株式会社. 医薬品インタビューフォーム キュビシン静注用 350mg. 2016.
9. グラクソ・スミスクライン株式会社. 医薬品インタビューフォーム オルドレブ点滴静注用 150mg. 2019.
10. 公益社団法人日本化学療法学会. コリスチンの適正使用に関する指針改定委員会. コリスチンの適正使用に関する指針—改訂版—. 2015.
11. サンファーマ株式会社. 医薬品インタビューフォーム.抗生物質製剤コリマイシン®散 200 万単位 /g. 2020.
12. サンファーマ株式会社. 医薬品インタビューフォーム.抗生物質製剤メタコリマイシン®カプセル 300 万単位、メタコリマイシン®顆粒 200 万単位 /g. 2020.
13. 株式会社陽進堂. 医薬品インタビューフォーム.複合抗生物質製剤テラマイシン®軟膏. 2018.
14. FDA. Drugs@FDA. FDA-Approved Drugs. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (accessed 2021-1-26).
15. 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 (2009～2019 年度) . http://www.famic.go.jp/ffis/feed/sub4_kentei.html (accessed 2021-1-26).
16. 農林水産省. 食品健康影響評価に関する追加提出資料 亜鉛バシトラシン. 2021.
17. WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance (AGISAR). Critically important antimicrobials for human medicine, 6th revision, 2018. 2019. <http://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-sixth/en/>.
18. 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.
19. EMA. Categorisation of antibiotics in the European Union. Answer to the request from the European Commission for updating the scientific advice on the impact on public health and animal health of the use of antibiotics in animals. 2019. (EMA/CVMP/CHMP/682198/2017)
20. European Commission. Scientific Steering Committee. Opinion of the Scientific Steering Committee on antimicrobial resistance, 28 May 1999. 1999.
21. European Commission. Scientific Steering Committee. 2nd opinion on antimicrobial resistance, adopted on 10-11 May 2001. 2001.
22. Australian Strategic and Technical Advisory Group on AMR (ASTAG). Importance ratings and summary of antibacterial uses in human and animal health in Australia, version 1.0. 2018.

23. Bare LN, Wiseman RF, Abbott OJ. Levels of antibiotics in the intestinal tract of chicks fed bacitracin and penicillin. *Poultry science*. 1965; 44 (2): 489-491.
24. Bryskier A, eds. *Antimicrobial Agents: antibacterials and antifungals*. ASM Press, 2005.
25. Butaye P, Devriese LA, Haesebrouck F. Antimicrobial growth promoters used in animal feed: Effects of less well known antibiotics on gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2003; 16(2): 175-188.
26. Storm DR. Mechanism of bacitracin action: a specific lipid-peptide interaction. *Ann N Y Acad Sci*. 1974; 235: 387-398.
27. Toscano WA, Storm DR. Bacitracin. *Pharmac Ther*. 1982; 16: 199-210.
28. Williamson DA, Carter GP, Howden BP. Current and emerging topical antibacterials and antiseptics: agents, action, and resistance patterns. *Clin Microbiol Rev*. 2017; 30(3): 827-860.
29. 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳. *グッドマンギルマン薬理書*[下]. 第12版, 廣川書店, 2013.
30. Taylor DE, Courvalin P. Mechanisms of antibiotic resistance in *Campylobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988; 32(8): 1107-12.
31. Goto S, Kuwahara S, Okubo N, Zenyoji H. *In vitro* and *in vivo* evaluation of enduracidin, a new peptide antibiotic substance. *The Journal of Antibiotics*. 1968; 21(2): 119-125.
32. 食品安全委員会. 畜水産食品における薬剤耐性菌の出現実態調査報告書 (平成19年度食品安全確保総合調査) . 2008.
33. 食品安全委員会. 動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査 (平成25年度食品安全確保総合調査) . 2014.
34. 埼玉県. 平成20年度埼玉県食肉衛生検査センター事業年報 (第40号) . 2009.
35. 農林水産省. 動物医薬品検査所. Report of the Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System (2000~2017年度) . http://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3.html (accessed 2021-1-26).
36. 農林水産省. 動物医薬品検査所. と畜場及び食鳥処理場における家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング結果 (2012~2017年度) . https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-3.html (accessed 2021-1-26).
37. Chalker AF, Ingraham KA, Lunsford RD, Bryant AP, Bryant J, Wallis NG, et al. The *bacA* gene, which determines bacitracin susceptibility in *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*, is also required for virulence. *Microbiology*. 2000; 146: 1547-1553.
38. Chen MY, Lira F, Liang HQ, Wu RT, Duan JH, Liao XP, et al. Multilevel selection of *bcrABDR*-mediated bacitracin resistance in *Enterococcus faecalis* from chicken farms. *Sci Rep*. 2016; 6: 34895.
39. Manson JM, Keis S, Smith JMB, Cook GM. Acquired bacitracin resistance in *Enterococcus faecalis* is mediated by an ABC transporter and a novel regulatory protein, BcrR. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48 (10): 3743-3748.
40. Gebhard S, Fang C, Shaaly A, Leslie DJ, Weimar MR, Kalamorz F, et al. Identification and characterization of a bacitracin resistance network in *Enterococcus faecalis* *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(3): 1425-33.
41. Shaaly A, Kalamorz F, Gebhard S, Cook GM. Undecaprenyl pyrophosphate phosphatase confers low-level resistance to bacitracin in *Enterococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68(7): 1583-93.

42. Gebhard S, Gaballa A, Helmann JD, Cook GM. Direct stimulus perception and transcription activation by a membrane-bound DNA binding protein. *Mol Microbiol.* 2009; 73(3): 482-91.
43. Ohki R, Giyanto, Tateno K, Masuyama W, Moriya S, Kobayashi K, et al. The BceRS two-component regulatory system induces expression of the bacitracin transporter, BceAB, in *Bacillus subtilis*. *Mol Microbiol.* 2003; 49(4): 1135-44.
44. Ma J, Liu J, Zhang Y, Wang D, Liu R, Liu G, et al. Bacitracin resistance and enhanced virulence of *Streptococcus suis* via a novel efflux pump. *BMC Vet Res.* 2019; 15(1): 377.
45. Ghachi ME, Bouhss A, Blanot D, Mengin-Lecreulx D. The *bacA* Gene of *Escherichia coli* Encodes an Undecaprenyl Pyrophosphate Phosphatase Activity. *J Biol Chem.* 2004; 279 (29): 30106-30113.
46. Tsuda H, Yamashita Y, Shibata Y, Nakano Y, Koga T. Genes Involved in Bacitracin Resistance in *Streptococcus mutans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46 (12): 3756-3764.
47. 富田治芳, et al. 平成 28-29 年度食品健康影響評価技術研究「食肉由来腸球菌の抗菌性飼料添加物に対する耐性と多剤耐性伝達性プラスミドとの関係についての調査・研究」. <http://www.fsc.go.jp/fsciis/technicalResearch/show/cho99920181606>.
48. Diarra MS, Rempel H, Champagne J, Masson L, Pritchard J, Topp E. Distribution of Antimicrobial Resistance and Virulence Genes in *Enterococcus* spp. and Characterization of Isolates from Broiler Chickens. *Appl Environ Microbiol.* 2010; 76(24): 8033-43.
49. Wang XM, Li XS, Wang YB, Wei FS, Zhang SM, Shang YH, et al. Characterization of a multidrug resistance plasmid from *Enterococcus faecium* that harbours a mobilized *bcrABDR* locus. *J Antimicrob Chemother.* 2015; 70(2): 609-11.
50. Charlebois A, Jalbert LA, Harel J, Masson L, Archambault M. Characterization of Genes Encoding for Acquired Bacitracin Resistance in *Clostridium perfringens*. *PLoS One.* 2012; 7(9): e44449.
51. Han X, Du XD, Southey L, Bulach DM, Seemann T, Yan XX, Functional Analysis of a Bacitracin Resistance Determinant Located on ICE*Cp1*, a Novel Tn*916*-Like Element from a Conjugative Plasmid in *Clostridium perfringens*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59(11): 6855-65.
52. Government office of Sweden. SOU. Antimicrobial Feed Additives, Annex B: Bacitracin. 1997; 132: 233-249. <https://www.government.se/legal-documents/1997/01/sou-1997132/> (accessed 2021-1-26).
53. 食品安全委員会. 家畜等に使用するエンラマイシンによる薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2014.
54. 食品安全委員会. 家畜に使用する硫酸コリスチンに係る薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価. 2017.
55. Szybalski W. Genetic studies on microbial cross resistance to toxic agents, IV. Cross resistance of *Bacillus megaterium* to forty-four antimicrobial drugs. *Applied Microbiology.* 1954; 2 (2): 57-63.
56. Szybalski W, Bryson V. Genetic studies on microbial cross resistance to toxic agents, I. Cross resistance of *Escherichia coli* to fifteen antibiotics. *J Bacteriol.* 1952; 64(4): 489-99.
57. Szybalski W. Genetic studies on microbial cross resistance to toxic agents, II.

- Cross resistance of *Micrococcus pyogenes* var. *aureus* to thirty-four antimicrobial drugs. *Antibiotics and chemotherapy*. 1953; 3 (11): 1095-1103.
58. Xu F, Zeng X, Hinenoya A, Lin J. MCR-1 confers cross-resistance to bacitracin, a widely used in-feed antibiotic. *mSphere*. 2018; 3(5): e00411-18.
 59. Edwards JE, McEwan NR, Wallace RJ. Adaptation to flavomycin in the ruminal bacterium, *Prevotella bryantii*. *Journal of Applied Microbiology*. 2008; 104: 1617-1623.
 60. Collins B, Curtis N, Cotter PD, Hill C, Ross RP. The ABC transporter AnrAB contributes to the innate resistance of *Listeria monocytogenes* to nisin, bacitracin, and various β -lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54 (10): 4416–4423.
 61. Chancey ST, Zähler D, Stephens DS. Acquired inducible antimicrobial resistance in Gram-positive bacteria. *Future Microbiol*. 2012; 7(8): 959-78.
 62. Shang Y, Li D, Shan X, Schwarz S, Zhang SM, Chen YX, et al. Analysis of two pheromone-responsive conjugative multiresistance plasmids carrying the novel mobile *optrA* locus from *Enterococcus faecalis*. *Infect Drug Resist*. 2019; 12: 2355-2362.
 63. Hao W, Shan X, Li D, Schwarz S, Zhang SM, Li XS, et al. Analysis of a *poxxA*- and *optrA*-co-carrying conjugative multiresistance plasmid from *Enterococcus faecalis*. *J Antimicrob Chemother*. 2019; 74(7): 1771-1775.
 64. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* 9th edition. 2019; Chapter 200.
 65. 日本化学療法学会/抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会 編. 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト (第3版) . 2020.
 66. 農林水産省. 動物医薬品検査所. 農場における家畜由来細菌の薬剤耐性モニタリング結果 (1999~2015年度) . https://www.maff.go.jp/nval/yakuzai/yakuzai_p3-3.html (accessed 2021-1-26).
 67. Huang J, Sun J, Wu Y, Chen L, Duan D, Lv X, et al. Identification and pathogenicity of an XDR *Streptococcus suis* isolate that harbours the phenicol-oxazolidinone resistance genes *optrA* and *cfp*, and the bacitracin resistance locus *bcrABDR*. *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 54(1): 43-48.
 68. 東京都感染症情報センター. *Streptococcus suis* (豚レンサ球菌) によるヒトの感染症. <http://idsc.tokyo-eiken.go.jp/epid/y2007/tbkj2806/> (accessed 2021-1-26).
 69. van Samkar A, Brouwer MC, Schultsz C, van der Ende A, van de Beek D. *Streptococcus suis* Meningitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9(10): e0004191.
 70. 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 (2014年3月改訂) .
 71. Brayfield A, eds. *Martindale: The Complete Drug Reference* (38th revised edition). Pharmaceutical Press. 2014.
 72. 日本感染症学会/日本化学療法学会 編. JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019. ライフサイエンス出版, 東京, 2019.
 73. FDA. FDA requests withdrawal of bacitracin for injection from market. 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-withdrawal-bacitracin-injection-market> (accessed 2021-1-26).
 74. O'Donovan CA, Fan-Havard P, Tecson-Tumang FT, Smith SM, Eng RH. Enteric eradication of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* with oral bacitracin.

- Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 1994; 18: 105-109.
75. Chia JK, Nakata MM, Park SS, Lewis RP, McKee B. Use of bacitracin therapy for infection due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Clin Infect Dis. 1995; 21: 1520.
 76. Mondy KE, Shannon W, Mundy LM. Evaluation of zinc bacitracin capsules versus placebo for enteric eradication of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. Clin Infect Dis. 2001 Aug 15; 33(4): 473-6.
 77. Tran TT, Palmer HR, Weimar MR, Arias CA, Cook GM, Murray BE. Oral bacitracin: A consideration for suppression of intestinal vancomycin-resistant Enterococci (VRE) and for VRE bacteremia from an apparent gastrointestinal tract source. Clin Infect Dis. 2015; 60(11): 1726-8.
 78. Young GP, Ward PB, Bayley N, Gordon D, Higgins G, Trapani JA, et al. Antibiotic-associated colitis due to *Clostridium difficile*: double-blind comparison of vancomycin with bacitracin. Gastroenterology. 1985; 89(5): 1038-45.