

(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 12~~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>	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
(1) 国際機関	12
(2) 米国	13
(3) EU	13
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	14
(3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布	16
(4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布	18
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	22
(1) ビコザマイシンに対する耐性の基本的機序	22
(2) 耐性遺伝子の分布及び交差耐性	22
(3) 耐性遺伝子の伝達	23
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）	23
(1) ビコザマイシン及び関連する系統のヒト用抗菌性物質との交差耐性について	23
(2) 他系統の抗生物質との交差耐性	23
(3) 多剤耐性（共耐性等）	24
7. ハザードの特定に係る検討	24
III. 食品健康影響評価	25

<別紙 検査値等略称>.....	26
<参照>	27

<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
<u>2019年</u>	<u>12月</u>	<u>2日</u>	<u>第24回薬剤耐性菌に関するワーキンググループ</u>

<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。

[以下調査会終了後作成]

1 I. 評価の経緯及び範囲等

2 1. はじめに

3 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
4 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
5 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
6 「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
7 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
8 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
9 て、評価を行った。（参照1）[\[食安委_評価指針_2004\]](#)

10

11 2. 経緯

12 (1) 評価要請のあった飼料添加物及び動物用医薬品

13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 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
22 なされた。

23 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
24 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
25 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
26 医薬品の承認が整理され、現在承認製剤はない。

27

28 (2) 評価の範囲

29 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
30 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。

31

32 3. ハザード¹である薬剤耐性菌の考え方

33 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
34 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
35 （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
36 して耐性であると判断される。

37 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。

1 え方に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
2 異なる場合がある。

3 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
4 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
5 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
6 のリスクについて総合的に評価することとする。

7 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
8 の治療に支障をきたす可能性があるとして報告されていることから、米国の臨床検査標準協会
9 (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
10 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
11 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
12 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。

13 ① CLSIにおけるブレイクポイント

14 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
15 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。
16 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
17 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
18 ている場合がある。

19 ② 日本化学療法学会におけるブレイクポイント

20 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、
21 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
22 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。

23 ③ 細菌学的 (疫学的) ブレイクポイント

24 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
25 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
26 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
27 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
28 イクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

29

30 II. ハザードの特定に関する知見

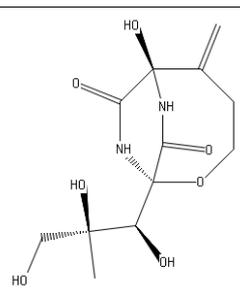
31 1. 評価対象抗菌性物質の名称、化学構造等

32 (1) 名称、化学構造等

33 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
34 た。(参照2、3) [\[農水省_概要書\] \[J-GLOBAL\]](#)

35

1 表1 ビコザマイシンの概要 **浅井専門委員指摘**

一般名 (英名)	ビコザマイシン <u>(ビシクロマイシン)¹⁾</u> (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	

2 1) 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
 3 イシン (bicozamycin) と定められた。(参照4) [三好 1988]

4
5 **(2) 評価対象成分の系統**

6 ビコザマイシンは、1969年に新種の放線菌 *Streptomyces sapporonensis* が**産生生産****甲**
 7 **斐専門委員修正**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
 8 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
 9 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
 10 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。
 11 (参照2) **[農水省_概要書]**

12 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
 13 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
 14 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]**

15
16 **(3) 使用方法、規制等**

17 現在国内では、牛及び豚に使用する動物用医薬品としてビコザマイシンの飼料添加剤、
 18 飲水添加剤及び強制経口投与剤が承認されている。飼料添加物としては、豚及び鶏用にビ
 19 コザマイシンが指定されている。

20
21 **① 動物用医薬品の使用方法、規制等**

22 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。
 23 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
 24 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
 25 等を規定している。

26 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
 27 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

1 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。

3

4 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⁾ 甲斐専門委員指摘

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 トモサイルネ	サルモネラ ポネツレ	ヘモフィルス 大腸菌	バチレネ	パストレラ オクチノ ルモネチ	アクチノ バチルス サ
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⁾		○			⊖		○	○	
				○						○

5 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。

6 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。

7 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。

8 4) 動物用医薬品の承認が整理され、現在、承認製剤はない。

9

10 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
11 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
12 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
13 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
14 用には必ず獣医師の関与が義務付けられている。

15 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
16 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」
17 は以下のとおりである。

18 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。

19 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。

20 ③ 本剤は定められた用法・用量を厳守すること。

21 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
22 にわたる連続投与は行わないこと。

23 ⑤ 本剤は「使用基準」の定めるところにより使用すること。

24 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
25 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
26 本的な考え方」を公表している。(参照5) 農水省_2013

27

1 **② 飼料添加物に関する使用方法、規制等**

2 **a. 対象飼料及び添加量**

3 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
4 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。

5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 てはならないとされている。

12 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。

13
14 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カ価/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

15
16 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
17 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
18 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
19 することとなっている。

20
21 **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**

22 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に示した4つ
23 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
24 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
25 してはならない。

26 表4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
27 能な抗菌性飼料添加物及びその添加量は、

28 表5に示したとおりである。

29
30 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
31 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、アピラマイシン、アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン 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
-----	---

1) 2019年 ~~12~~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。

2

3 表5 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
	エンテマイシン	g力価	1~10	1~10	1~10	2.5~20	2.5~20
	バシパタイト ²	g力価	2.5~10	2.5~10	2.5~10	2.5~20	2.5~20
	フラボフォスホリポール	g力価	1~5	1~5	1~5	2~10	2.5~5

4

5 (4) 使用状況

6

① 動物用医薬品販売量

7 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。

8 (参照2) [\[農水省_概要書\]](#)

9 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
10 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
11 されている。

1 表6 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
 2 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	-	-	-	-

3 - : 承認製剤がない。

4 1) 2012年5月に承認製剤が整理（廃止）された。

5 2) 2013年12月に承認製剤が整理（廃止）された。

6

7 ② 飼料添加物使用量

8 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
 9 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⁾。

10 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
 11 年にかけては約5.9～6.7t（力価）/年間であったが、その後減少し、1999年度以降は製造
 12 されていない。（表7）（参照2、6）[\[農水省_概要書\]](#) [\[FAMIC_2009-2018\]](#)

13

14 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）

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

15

16 2. ビコザマイシンの海外における評価状況等

17 (1) 国際機関

18 ① WHO

19 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
 20 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7）[\[WHO_CIA list\]](#)

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6）

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8) [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、9) [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。

ビコザマイシンを鶏に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。(参照10) [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10) [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、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の Rho 因子の遺伝子調節機能を阻害し、~~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、その作用は殺菌的に作用するである。~~(参照11、12、13) [Zwiefka_Biochem_1993] [Magyar_JBC_1999] [Skordalakes_Structure_2005] [Pisabarro_JA_1986] **菅井専門委員指摘**

【菅井専門委員】 ← 【事務局より】

10/28WGでの御指摘を受けて、参照11～13を確認し修正しました。御確認・御修正をお願いします。

開発当初から、細胞壁合成阻害等の細胞壁への傷害作用が作用機序なのではないかと推測されています

が、作用部位の詳細は明らかにされておらず、最近の文献で細胞壁への作用について研究しているものは見つけれませんでした。

参照 13 の分子構造解析では、以下のとおり Rho 因子の遺伝子調節機能阻害による殺菌が明らかになったとしています。

また、以下に参考として抜粋した Horold らの論文では、初期の作用機序についての推測としては、細胞壁中のペプチドグリカンの再構築に必須な求核剤への作用が考えられていたが、本試験では Rho 因子が大腸菌におけるビコザマイシンの標的だと明らかにしたと述べています。

これらの理由から、細胞壁に関する記載は削除しました。

(参照 13_ [Skordalakes_Structure_2005] の 9 ページ)

In summary, our structural studies provide a clear picture of the mechanism by which BCM, a compound in current use, inhibits the transcription termination factor Rho. These data also represent a structural example of an unusual mode of noncompetitive inhibition and a rare view of a nonnucleotide inhibitor bound to a hexameric helicase/translocase. Taken together, our observations reveal the molecular basis by which BCM perturbs Rho function to disrupt gene regulation *in vivo* and promote bacterial cell death.

(参考 : Harold Kohn, *et al.*, The Molecular Basis for the Mode of Action of Bicyclomycin. 2005.

(Anstract しか入手出来ず) <http://www.eurekaselect.com/90288/article.>)

Early mechanistic proposals suggested that 1 (=ビコザマイシン) reacted with nucleophiles (e.g., a protein sulfhydryl group) necessary for the remodeling the peptidoglycan assembly within the bacterial cell wall. We, however, showed that 1 targeted the rho transcription termination factor in *Escherichia coli*. The rho protein is integral to the expression of many gene products in *E. coli* and other Gram-negative bacteria, and without rho the cell losses viability.

1
2 ~~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~~
3 ~~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)~~
4 ~~[農水省_概要書] 甲斐専門委員修正~~

6 (2) 抗菌スペクトル

7 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*
8 属、*Haemophilus* 属に比較的強い活性を示す~~が、緑膿菌及び *Proteus* 属変形菌には無効で~~
9 ~~ある。~~ ~~一方で、~~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とされて~~
10 ~~いるが、一部のグラム陽性菌である (*Micrococcus luteus*) でビコザマイシンに対する感受~~
11 ~~性が報告されている。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。~~

12 (参照 4、15、14) [三好_1988] [Nishida_JA_1972] [Nowatzke_JB_1997]

1 表8 グラム陰性菌及び陽性菌に対するビコザマイシンの抗菌スペクトル

菌種	菌株	最小発育阻止濃度(MIC)($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
		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 Typhosa</i>	T-287	25	25	1.56
<i>Salm. Paratyphi</i>	O-901	25	50	1.56
	A 1015	25	50	1.56
<i>Salm. Typhimurium</i>	B 8006	25	100	6.25
	1406	25	25	0.39
<i>Salm. Enteritidis</i>	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>Diplococcus pneumoniae</i> (<i>Strept. pneumoniae</i>)	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>Sarcina lutea</i>	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

2

1 大腸菌群に対する MIC は、12.5～50 µg/mL で、培地の種類、接種量及び血清添加によ
2 る影響をほとんど受けない。(参照 4、15) [三好_1988] [Nishida JA 1972]

3 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
4 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、
5 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、15) [三
6 好_1988] [Nishida JA 1972]

7 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
8 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
9 剤感受性試験が行われた。結果を は表 9 に示したのとおり。(参照16) [三菱化学_2007]

10

11 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.-s.		
<i>Prevotella</i> spp.	20	32
<i>Lactobacillus</i> spp.	30	>128
<i>Propionibacterium</i> spp.	30	>128

12

13 (3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布

14 [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
15 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
16 ネラである。

17 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
18 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17) [動薬検_病
19 畜_2008]

20

1 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

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

3 * : 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。

5

年度*	MIC 範囲 -($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ -($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ -($\mu\text{g/mL}$)	耐性菌 株数	耐性率 -(%)
2001	8->512	16	32	46	6.57.3
2002	8->512	16	32	5	6.4
2005	8->512	16	32	4	3.1
2006	16->512	16	32	7	6.3
2007	16->512	16	32	9	5.3
2008	16->512	16	32	11	5.0

6 細菌学ブレイクポイント : 128 $\mu\text{g/m}$

7 * : 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。

8

1 (4) 指標細菌及び食品媒介性病原菌に対する MIC 分布

2 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
3 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
4 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
5 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。

6 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
7 はない。

8 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
9 れている。(参照 4、15) [三好_1988] [Nishida_JA_1972]

11 ① 健康家畜由来細菌の抗菌性物質感受性調査

12 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
13 ~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
14 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
15 ンの MIC をそれぞれ表 11 及び表 12 に示した。(参照18) [動薬検_JVARM]

16 大腸菌では、いずれの年度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
17 上昇する傾向はみられなかった。

18 サルモネラでは、耐性率は 0~50.0%であった。肉用鶏において耐性率が高く、第 1 ク
19 ールよりも第 2 クールで耐性率が高い傾向がみられた。

20 JVARM での第 1 クール (2000~2003 年) に分離された肉用鶏由来サルモネラでは、
21 Salmonella Infantis が 71% (65/91 株) を占め多く、ビコザマイシン耐性はほとんど検出
22 されなかった (陽性率: 1.5%) ことが報告されている (参照19、X) [Asai JFP 2006] [農水省
23 追加資料。第 2 クール (2004~2007 年) の肉用鶏由来株では、Salmonella. Infantis のビ
24 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、Salmonella.
25 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
26 た (参照 X) [農水省 追加資料]。

27 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 Salmonella.
28 Schwarzengrund 29 株を用いた調査 ([II. 6. (3)]で後述) では、全ての株がビコザマ
29 イシン及びスルフアジメトキシニンに耐性を示し、同時期に肉用鶏ではビコザマイシンが使
30 用されていなかったことから同血清型におけるビコザマイシン耐性は肉用鶏農場でのビコ
31 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 20)
32 [Asai JJID 2009]。

33 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
34 性率の変化は、主に血清型の変化によるものとが考えられる。 浅井専門委員指摘

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 18)

【浅井専門委員】 ← 【事務局より】

10/28WG での御指摘及び御提供いただいた文献（参照 20）を受けて、上記の追記を行いました。御確認・御修正をお願いします。

【事務局より】

農林水産省から提供された追加資料（参照 X）を参照し、JVARM 第 2 クールにおける健康肉用鶏由来サルモネラの血清型情報を追記しました。御確認ください。なお、表 12 の下に参考用の表を記載しています。

【早山専門委員】

Salmonella Schwarzengrund について、食中毒の発生状況や鶏・鶏肉での分離状況などの補足説明をお願いします。

【事務局より】

ヒト、鶏、食品から分離されたサルモネラの血清型の内訳に関する机上配付資料として、ワンヘルス動向調査報告書 2019（抜粋）を準備していますのでご確認ください。

2015-2017 に分離されたサルモネラのうち Schwarzengrund の占める割合はそれぞれ以下のとおりです。

ヒト由来（n=1,185）：4.4%

食品由来（n=351）：33.3%

食鳥処理場由来（n=385）：65.5%

1
2

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 µg/mL。BP : ブレイクポイント。

3 * : 2000 年は MIC 測定濃度が異なる。

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	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 参考 [農場における健康肉用鶏由来サルモネラのビコザマイシン耐性率 \(血清型内訳\)](#)

項目	第1クール(n=91)				第2クール(n=122)			
	Infantis	Typhi- murium	Schwarzen- grund	その他	Infantis	Typhi- murium	Schwarzen- grund	その他
株数	65	0	0	26	81	0	27	14
耐性株数	1	0	0	0	2	0	27	4
耐性率(%)	1.5	-	-	-	2.5	-	100	2.9

5

6

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れと考えられる。(参照 11、12) [Zwiefka_Biochem_1993] [Magyar_JBC_1999]

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 21、22) [Bentley_Gene_1993] [Nishino_J Bacteriol_2001]。

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、15) [農水省_概要書] [三好_1988] [Nishida_JA_1972]。

(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、上述の薬剤耐性 **田村専門** **委員指摘** 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、大腸菌の染色体上及び乳牛飼養農場環境 (堆肥) 由来サルモネラのテンプレートファージ上からの報告がある。(参照 21、23) [Bentley_Gene_1993] [Moreno_Switt_BMC Genom_2013]

【事務局より】

評価指針において、ハザードを特定する際に検討することとされている①動物用抗菌性物質の対象とする家畜の病原菌 (大腸菌及びサルモネラ)、②医療において治療対象としている病原菌 (今回該当なし)、③指標細菌 (腸球菌及び大腸菌) 及び④食品由来病原菌 (サルモネラ、カンピロバクター及び病原大腸菌) について、文献検索及び NCBI での遺伝子検索 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=bicyclomycin+resistance>) をした結果、以上の情報がありました。

①、③及び④に該当する細菌で *bcr* 遺伝子の検出情報があれば御提供ください。

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* 遺伝子を挿入した高コピー数プラスミドを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 21、22) [Bentley_Gene_1993] [Nishino_J Bacteriol_2001]

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、スルファチアゾール耐性の標的部位である葉酸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、大腸菌のスルファチアゾール高度耐性付与には必要と考えられている。(参照 24、25) [Nichols_AAC_1989]

1 [Vedantam_1998_AAC]

3 (3) 耐性遺伝子の伝達

4 大腸菌並びにビコザマイシンに自然耐性を示す *Klebsiella*、*Proteus* 及び *Citrobacter* を
5 用いた基礎実験では、R プラスミド因子 田村専門委員指摘による耐性伝達は認められず、
6 耐性伝播の可能性は低いと考えられた（参照 2、4、26）[農水省_概要書][三好_1988][深田
7 _1976_Chemother]。

8 ブラジルにおいて、ヒト臨床流行株である緑膿菌 ST277 株で、Integrative Conjugative
9 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
10 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。
11 （参照27）[Fonseca_2015_JAC]

12 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
13 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
14 は示されていないが（参照 23）[Moreno_Switt_BMC Genom_2013]、*bcr* 相同遺伝子がファージ
15 により伝達される可能性がある。

17 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）

18 (1) ビコザマイシン及び関連する他系統のヒト用抗菌性物質との交差耐性について

19 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
20 け（平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定。以下「重要度ランク付け」という。）にお
21 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 2、28）[農水
22 省_概要書][食安委_重要度ランク_2006]。

23 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。ビコザマイシンは既存の抗
24 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
25 さないとされている。（参照 2、4、15）[農水省_概要書][三好_1988][Nishida_JA_1972]

26 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
27 け（平成 18 年 4 月 13 日食品安全委員会決定。以下「重要度ランク付け」という。）にお
28 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）[食安委_重要
29 度ランク_2006]

31 （2）他系統の抗生物質との交差耐性

32 ビコザマイシンは他系統の抗菌性物質と交差耐性を示さないとされている。他系統のヒ
33 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
34 ラサイクリン、アンピシリン又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
35 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
36 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
37 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ミノベンジ
38 ル・ペニシリン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
39 も有効だったとの報告がある。（参照 2、4、15）[農水省_概要書][三好_1988][Nishida_JA_1972]
40 [Ⅱ. 5. (2)]に記載したとおり、大腸菌において薬剤耐性 田村専門委員指摘 トランス

1 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
2 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
3 生じる可能性が考えられる(参照 21、22、24、25) [Bentley_Gene_1993] [Nishino_J Bacteriol_2001]
4 [Nichols_AAC_1989] [Vedantam_1998_AAC]。ヒト医療において、大腸菌による感染症に抗菌剤
5 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sporin
6 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29、30) [JAID/JSC_腸管感
7 染症_2015] [JAID/JSC_尿路感染症_2015]。しかしながら、国内におけるヒト臨床由来株又は家畜
8 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
9 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。

11 (2-3) 多剤耐性(共耐性等)

12 [II. 5. (3)]に記載したとおり、緑膿菌 ST277 株の ICE 配列内に *bcr1* 遺伝子及び
13 *bla_{SPM-1}* 遺伝子が共存しているが(参照 27) [Fonseca_2015_JAC]、ビコザマイシンは緑膿菌
14 に対して無効であることから、ビコザマイシンの使用により共耐性は選択されないものと
15 考えられる。

16 [II. 4. (4)]に記載したとおり、国内において分離された *Salmonella*. Schwarzengrund
17 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
18 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
19 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
20 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が、多剤耐性の
21 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
22 ことから同血清型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
23 起因するものとは考えにくいと考察されている(参照 20) [Asai_JJID_2009]。なお、2000~
24 2007~~3~~年に分離された肉用鶏由来 *Salmonella*. Infantis ではビコザマイシン耐性はほとん
25 ど検出されていない(参照 19、X) [Asai_JFP_2006] [農水省_追加資料]。

27 7. ハザードの特定に係る検討

28 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
29 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、
30 ヒト用医薬品としては使用されていない。また、構造が類似している抗菌性物質はない。

31 大腸菌においては、薬剤耐性田村専門委員指摘トランスポーターBcr をコードする *bcr*
32 遺伝子により、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
33 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が、国内のヒト及び家畜由
34 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
35 は調査されていないものの、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、
36 上昇する傾向はない。

37 また、サルモネラについて、米国の乳牛飼養農場環境(堆肥)由来サルモネラ株のテン
38 ペ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
39 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
40 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、

1 *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
2 伝子の検出報告はない。

3 以上から、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
4 ている抗菌性物質と構造が異なることから交差耐性が起こらないこと、*bcr* 遺伝子を介し
5 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
6 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
7 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
8 た。

9

10 III. 食品健康影響評価

11 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
12 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
13 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ことから交差耐性が起
14 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
15 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
16 マイシンを使用することによって選択された薬剤耐性菌が、食品を介してヒトの健康に影
17 響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

18 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
19 ら、リスク管理機関である農林水産省において、適正使用やモニタリング等を継続して実
20 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。なお、薬剤耐性菌につい
21 て、現時点では詳細な科学的知見や情報が必ずしも十分とはいえず、また、リスク評価の
22 手法についても国際的に十分確立されていないと考えるため、国際機関における検討状況
23 等を含め新たな科学的知見・情報の収集が必要である。

24

1 <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	欧州連合 (European Union)
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
GMP	Good Manufacturing Practice : 適正製造規範
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

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. 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 Nougeikagaku Kaishi*. 1988;62(9):1319-1332. [\[三好_1988\]](#)
5. 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/yakuzy/pdf/prudent_use.pdf (accessed 2019-10-7). [\[農水省_2013\]](#)
6. 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). [\[FAMIC_2009-2018\]](#)
7. 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/> [\[WHO_CIA list\]](#)
8. 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. [\[OIE_list\]](#)
9. 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. [\[FDA_GFI#152\]](#)
10. 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. [\[食安委_2013\]](#)
11. Zwiefka A, Kohn H, Widger WR. Transcription termination factor rho: the site of bicyclomycin inhibition in *Escherichia coli*. *Biochemistry*. 1993;32:3564-70. [\[Zwiefka_Biochem_1993\]](#)
12. 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. [\[Magyar_JBC_1999\]](#)
13. 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. [\[Skordalakes_Structure_2005\]](#)
14. Nowatzke WL, Keller E, Koch G, Richardson JP. Transcription termination factor Rho is essential for *Micrococcus luteus*. *J Bacteriol*. 1997;179(16):5238-40. [\[Nowatzke_JB_1997\]](#)
15. 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. [\[Nishida_JA_1972\]](#)
16. 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. [\[三菱化学_2007\]](#)

17. 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) . [動薬検_病畜]
18. 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). [動薬検_JVARM]
19. Asai T1, Itagaki M, Shiroki Y, Yamada M, Tokoro M, Kojima A, Ishihara K, Esaki H, Tamura Y, Takahashi T. Antimicrobial resistance types and genes in *Salmonella enterica* infantis isolates from retail raw chicken meat and broiler chickens on farms. J Food Prot. 2006; 69(1): 214-6. [Asai_JFP_2006]
20. 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. [Asai_JJID_2009]
21. 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):117-20. [Bentley_Gene_1993]
22. Nishino K, Yamaguchi A. Analysis of a complete library of putative drug transporter genes in *Escherichia coli*. J Bacteriol. 2001; 183(20): 5803-12. [Nishino_J Bacteriol_2001]
23. 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. [Moreno_Switt_BMC Genom_2013]
24. Nichols BP, Guay GG. Gene amplification contributes to sulfonamide resistance in *Escherichia coli*. Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33(12): 2042-8. [Nichols_AAC_1989]
25. 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. [Vedantam_1998_AAC]
26. 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): 493-7. [深田_1976_Chemother]
27. 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 *bcr1* resistance genes found in the pandemic *Pseudomonas aeruginosa* clone SP/ST277. J Antimicrob Chemother. 2015; 70(9): 2547-50. [Fonseca_2015_JAC]
28. 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) [食安委_重要度ランク_2006]
29. [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. 一腸管感染症一. 日化療会誌. 2016;64:31-65. \[JAID/JSC_腸管感染症_2015\]](#)
30. [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. 一尿路感染症・男性性器感染症一. 日化療会誌. 2016;64:1-30. \[JAID/JSC_尿路感染症_2015\]](#)
- X. [農林水産省. 追加提出資料. \[農水省_追加資料\]](#)