

(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1月

食品安全委員会
薬剤耐性菌に関するワーキンググループ

目次

	頁
<審議の経緯>	2
<食品安全委員会委員名簿>	2
<食品安全委員会薬剤耐性菌に関するワーキンググループ専門委員名簿>	3
要 約	4
I. 評価の経緯及び範囲等	5
1. はじめに	5
2. 経緯	5
3. 評価の範囲	5
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	7
(3) 使用方法、規制等	8
(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	11
(1) WHO	11
(2) 米国	11
(3) EU	12
(4) 豪州	12
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	13
(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	22
(1) 耐性の基本的機序	22
(2) 耐性遺伝子の分布と伝達	23
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）	25
(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	25
(2) バシトラシンの医療分野における重要度	29
7. ハザードの特定に係る検討	30
III. 食品健康影響評価	31
<別紙 検査値等略称>	32
<参照> ※作成中	33

<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

<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

1
2
3 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
4 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
5 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
6 した。

7
8
9 [以下調査会終了後作成]

10
11

1 **I. 評価の経緯及び範囲等**

2 **1. はじめに**

3 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
4 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
5 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
6 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
7 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
8 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
9 喪失する可能性及びその程度」について、評価を行った。（参照1）[\[食安委_評価指針_2004\]](#)

11 **2. 経緯**

12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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
21 なされた。

23 **3. 評価の範囲**

24 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
25 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、
26 豚及び鶏の飼養過程で使用されるため、評価の対象を牛、豚及び鶏由来の畜産食品とし
27 た。

28 **【事務局より】**

29 必要があれば以下の文言を追加することも可能です。追記すべきか否かご意見を頂戴でき
30 れば幸いです。

31 「牛、豚及び鶏の飼養過程で使用されるため、牛、豚及び鶏由来の畜産食品が介在する場
32 合のものとした。」

34 **【甲斐専門委員、田村専門委員、早山専門委員】**

35 評価範囲を明確にするために、追記した方が良い。

1 4. ハザード¹である薬剤耐性菌の考え方

2 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
3 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
4 (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
5 して耐性であると判断される。

6 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
7 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
8 異なる場合がある。

9 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
10 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
11 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
12 のリスクについて総合的に評価することとする。

13 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
14 の治療に支障をきたす可能性があることと報告されていることから、米国の臨床検査標準協会
15 (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
16 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
17 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
18 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。

19 ① CLSIにおけるブレイクポイント

20 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
21 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。

22 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
23 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
24 場合がある。

25 ② 日本化学療法学会におけるブレイクポイント

26 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、
27 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
28 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。

29 ③ 細菌学的（疫学的）ブレイクポイント

30 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
31 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
32 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
33 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
34 イクポイントを耐性か感性かの判断基準としている。

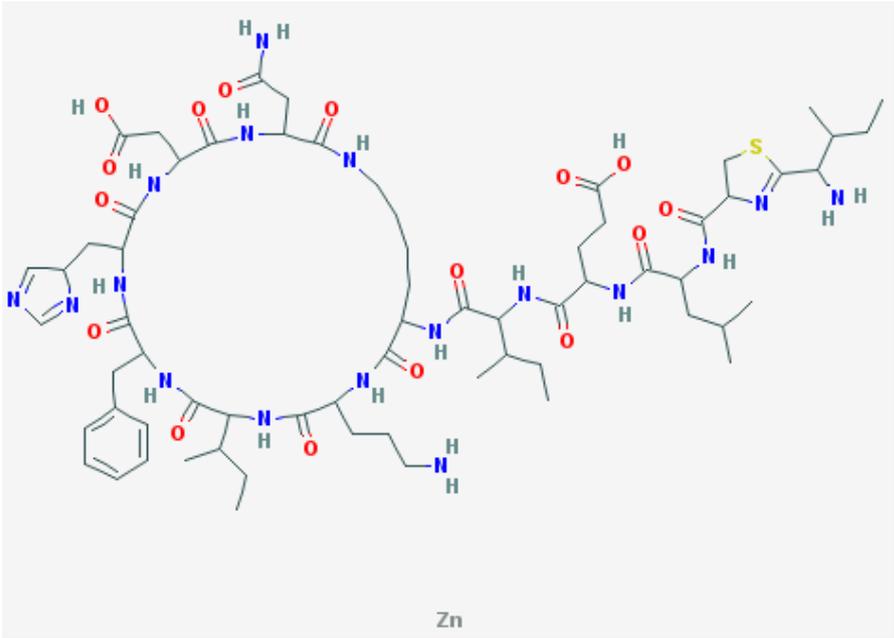
35

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。

1 II. ハザードの特定に関する知見
 2 1. 亜鉛バシトラシンの名称、化学構造等
 3 (1) 名称、化学構造等

4 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) [農水省_抄録_2019 p1]
 5 [PubChem]

7 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	

8
 9 (2) 評価対象成分の系統

10 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
 11 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
 12 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用
 13 に用いられることが多い。(参照 2~5) [農水省_抄録_2019 p1] [PubChem] [EMA_MRL report] [IF_
 14 バラマイシン軟膏_2017]

1 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
2 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
3 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
4 適応症は化膿性皮膚疾患とされている（参照 5）[\[IF_バラマイシン軟膏_2017\]](#)。このほか、国内
5 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
6 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
7 のチオストレプトンがある。

8 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
9 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。
10 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*）
11 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。~~コリスチン及びポリミキシン B~~
12 ~~は腸管からの吸収性が乏しく、また、注射用コリスチンメタンスルホン酸は腎機能障害や~~
13 ~~神経毒性の発現頻度が高いこと、代替薬があったこと等から 1970 年代以降は国内では使~~
14 ~~用されなくなり、コリスチンは主に軟膏剤、顆粒剤、散剤等の剤形で外用薬又は局所や腸~~
15 ~~管内の抗菌薬として承認されてきた。しかし、近年増加傾向がみられる多剤耐性を獲得し~~
16 ~~たグラム陰性桿菌による感染症の治療薬として、2015 年にコリスチンメタンスルホン酸~~
17 ~~ナトリウムの製造販売が再承認された。~~注射用コリスチンメタンスルホン酸はコリスチン
18 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
19 リスチンに感性を示す~~し、多剤耐性グラム陰性桿菌かつ、β-ラクタム系、フルオロキノロ~~
20 ~~ン系及びアミノ配糖体系の 3 系統の抗菌薬に耐性を示す大腸菌 (*Escherichia coli*)、シト~~
21 ~~ロバクター、クレブシエラ、エンテロバクター、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) 及び~~
22 ~~アシネトバクター~~による各種感染症である。（参照 5～13）[\[IF_バラマイシン軟膏_2017\]](#) [\[IF_ポ](#)
23 [リミキシン B 散_2019\]](#) [\[IF_ポリミキシン B 錠_2020\]](#) [\[IF_キューピシン静注_2016\]](#) [\[IF_オールドレブ点滴_2019\]](#)
24 [\[JSC_CL 適正使用_2015\]](#) [\[IF_コリマイシン散_2020\]](#) [\[IF_メタコリマイシン散_2020\]](#) [\[IF_テラマイシン](#)
25 [_2018\]](#)

26 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~~
27 ~~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
28 B を含む三種抗菌性物質軟膏剤が承認されている。[\(参照\) \[FDA_Drugs@FDA\]](#)

【事務局】

30 ~~12 から 22 行にかけて、バシトラシンの系統の章に記載するには関係性が薄い記載が目~~
31 ~~立ちました。このため、簡潔な記載に修正してあります。~~

(3) 使用方法、規制等

① 対象飼料及び添加量

35 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
36 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。

37 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、
38 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
39 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

1 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
 2 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
 3 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
 4 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
 5 量は、表2のとおり限定されている。

6 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
 7 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
 8 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
 9 認することとなっている。

10

11 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⁾	
	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
16.8~168	16.8~168	16.8~168	42~420	16.8~168	42~420	16.8~168

12 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
 13 の鶏用飼料

14 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
 15 てと殺する前7日までのブロイラー用飼料

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

18 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

19 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) [\[農水省_抄録_2019 p3\]](#)

20

21 **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**

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3に示した区分
 23 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
 24 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
 25 はならない。

26

27 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
 28 物

区分	飼料添加物
第1欄	アンプロリウム・エトパペート、アンプロリウム・エトパペート・スルファキノキサリン、サリノマイシンナトリウム、センデュラマイシンナトリウム、ナイカルバジン、ナラシン、ハロフジノンポリスチレンスルホン酸カルシウム、モネンシンナトリウム、ラサロシドナトリウム
第2欄	クエン酸モランテル
第3欄	亜鉛バシトラシン、アビラマイシン、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

29 ※区分なし

30

1 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
 2 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
 3 1成分及びビコザマイシンと併用が可能である。

4

5 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
 6 (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	-	-	-	-
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	-	-

7 ※区分なし

8

1 (4) 使用状況

2 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
3 して FAMILIC 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。

4 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 年までは 30,000 kg (力
5 価) /年間を超えていたが、その後減少した。2004~~8~~年以降は 11,000~~7,000~~kg (力価) /年間
6 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~~3.1~~%未満である。動物種別の販
7 売比率はおおよそ、牛が 50%、豚が 40%、鶏が 10%であった。2016 年以降検定は行われ
8 ておらず、販売されていない。(参照 2、14) [農水省_抄録_2019 p41] [FAMILIC_検定数量_2009-2018]
9 [農水省_追加提出資料]

10 2004~~8~~~2019~~6~~年度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
11 表 5 に示した。(参照 14) [FAMILIC_検定数量_2009-2018]

12
13 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⁾	<u>181,778</u>	<u>169,696</u>	<u>179,112</u>	<u>157,208</u>	<u>169,479</u> 不明	165,383	194,354	195,174
亜鉛バシトラシン 構成比(% ²⁾)	<u>10,195</u> (5.6)	<u>6,569</u> (3.9)	<u>7,301</u> (4.1)	<u>6,850</u> (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	<u>210,038</u>	<u>204,045</u>	<u>196,542</u>	<u>200,458</u>
亜鉛バシトラシン 構成比(% ²⁾)	6,220 (3.1)	5,241 (2.6)	<u>3,727</u> <u>3,728</u> (1.9)	950 (0.5)	0 0	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>

14 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

15 2) 特定添加物総計に対する亜鉛バシトラシンの割合 (%)

16
17 2. 亜鉛バシトラシンの海外における評価状況等

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」において、バシトラシンは 3
20 段階評価の一番下の分類である「Important」に分類されている含まれていない。(参照15)

21 [WHO_2019_CIA]

22
23 (2) 米国

24 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
25 トラシンは含まれていない。(参照16) [FDA_2003_GFI#152]

26 2013 年に、FDA は、飼料添加又は飲水添加によって食料生産動物に投与されるヒト医
27 療において重要な抗菌性物質(「medically important antimicrobials」)について、獣医師

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、2009~2016 年度の間、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 14) [FAMILIC_検定数量_2009-2018]

1 の監督下での使用に切り替えるとともに、生産目的（家畜の成長促進又は飼料利用効率の
2 改善）での使用を不適切とする見解を示した。動物用医薬品業界に対して、既存承認抗菌
3 性物質の生産目的での使用を自主的に取り下げるよう推奨し、2017年1月に取下げ手続
4 が完了した。（参照17、18）[\[FDA_2013_GFI#213\]](#) [\[FDA_2017\]](#)

6 (3) EU

7 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、
8 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
9 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」
10 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
11 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
12 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
13 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
14 があるとしている。（参照19）[\[EMA_2019_rank\]](#)

15 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
16 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
17 物質の飼料添加物としての使用を禁止した。

18 欧州委員会の要請に基づき、SSC（Scientific Steering Committee）は、1999年に抗菌
19 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
20 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
21 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
22 だとしている。（参照20）[\[EC_1999\]](#)

23 2001年に、SSC（~~Scientific Steering Committee~~）は、[早山専門委員指摘](#)、サーベイラン
24 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
25 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）[\[EC_2001\]](#)

26 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
27 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
28 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
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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、
34 1999年のSSCの結論を再考しなかった、としている。

36 (4) 豪州

37 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
38 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
39 質が数多く利用可能であるとして、その重要度を「Low」としている。（参照22）[\[ASTAG_2018\]](#)

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、

アミノ酸及び更に小さなペプチドに代謝される。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) [EMA_2001]

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) [Bare_1964_Poultry Sci]

【事務局より】

薬物動態については、[EMA_2001]でまとめられていた記載を引用しておりますが、農林水産省提出資料[農水省_抄録_2019 p4-8]に個別の試験データもございます。個別の試験データの中に、評価書に追記すべきものがあるか否か、ご意見を頂戴できれば幸いです。

【甲斐専門委員、早山専門委員】原案のままでよいと思います。

【佐々木専門委員】特筆するような種差がないようなら、今の記述でいいかと思います。

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、殺菌的な作用を示す。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、ペプチドグリカンを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)。[Antimicrobial Agents] [Butaye_2003_Clin Microbiol Rev] [Storm_1974_Ann N Y Acad Sci] [Toscano_1982_Pharmac Ther] [Williamson_2017_Clin Micro Rev]

(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) [Antimicrobial Agents] [グッドマンギルマン_2013] [Taylor_1998_AAC]

1 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
 2 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
 3 以上を示している。(参照) [Goto_1967_J Antibiot] [食安委_H19 調査]

5 **【甲斐専門委員】**

6 「バシトラシンは、グラム陽性の球菌及び桿菌、・・・等に対して活性を有している。」と
 7 記載されていますが、表6では、グラム陽性桿菌の*Bacillus*はMIC>100 µg/mLです。

9 **【事務局】**

10 1段落目への追記も検討しましたが、一般的に*Bacillus*属菌がバシトラシンに感受性を示
 11 さないという情報は見つけられなかったため、表6から読み取れる内容をそのまま追記し
 12 ております。より適切な記載があれば御提案をお願いいたします。

14 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) [Goto_1967_J Antibiot]
<i>Brucella melitensis</i>	-	>100	
<i>Brucella suis</i>	-	>100	
<i>Escherichia coli</i>	ATTC25922	≥256	(参照) [食安委_H19 調査]
<i>Salmonella</i> Paratyphi A	-	>100	(参照) [Goto_1967_J Antibiot]
<i>S.</i> Paratyphi B	-	>100	
<i>S.</i> Pullorum	-(3)	>100	
<i>Serratia</i> spp.	-	>100	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC27853	≥256	(参照) [食安委_H19 調査]
グラム陽性菌			
<i>Bacillus anthracis</i>	-	100	(参照) [Goto_1967_J Antibiot]
<i>Bacillus subtilis</i>	-	>100	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	-(3)	0.39~0.78	
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC29212	32~128	(参照) [食安委_H19 調査]
(<i>Streptococcus faecalis</i>)	-(2)	12.5~25	(参照) [Goto_1967_J Antibiot]
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC29213	32~128	(参照) [食安委_H19 調査]
<i>S. aureus</i>	-(2)	12.5~25	(参照) [Goto_1967_J Antibiot]
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	0.78	(参照) [Goto_1967_J Antibiot]
<i>Streptococcus mitis</i>	-	12.5	
<i>Streptococcus pneumonia</i> (<i>Diplococcus pneumonia</i>)	-(4)	0.78	

15 -: 株名不明。かっこ内は、使用した系統の株数を表す。

17 また、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・
 18 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
 19 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。

20 結果を表7に示した。(参照) [食安委_微生物学的影響]

1

表 7 ヒト臨床分離株に対するバシトラシンの MIC ($\mu\text{g/mL}$)

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

2

3 (3) 対象とする家畜の病原菌に対する MIC 分布及び耐性率

4 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
5 病原菌は想定されていない。

6 2004~2008 年に、国内の疣贅性心内膜炎の豚の病変部から分離した *Streptococcus suis*
7 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
8 ラシン感性であったと報告されている。(参照) [埼玉県_2008_事業年報 P114-116] 田村専門委
9 員提供

10

11 (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

12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 ての報告を記載する。

18

19 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

20 JVARM では、2000 年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
21 の薬剤感受性実態調査を全国的に実施している³。2004~2015 年度の健康家畜糞便由来腸
22 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

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) [動薬検_JVARM_2004-2015]

1 感受性試験結果を表 8～表 10 に示した。(参照) [動薬検_JVARM_2004-2015]

2 ~~【牛由来 *E. faecium* に対する MIC₅₀ が 2004～2008 年は 8～16 µg/mL であったのに対~~
3 ~~して、2009～2015 年は 256～512 µg/mL と上昇していたが、その他の畜種及び菌種では~~
4 ~~MIC 分布、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ に大きな変動はみられなかった。】※~~

5 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
6 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
7 ことを参考にする、耐性と考えられる株が、2015 年は全ての畜種由来の *E. faecalis* 及
8 び *E. faecium* で確認されている。↓

9
10 **【事務局より】**

11 健康家畜由来の①*E. faecalis*、②*E. faecium* 及び③その他の細菌につき、表 8～10 より
12 り読み取れることを結論として記載する部分となります。

13 ブラケットで囲った部分は暫定的に事務局よりお示ししているものですが、残念ながら
14 ら、明確なトレンドが見えないものも多く、適切な記載が見当たりません。どのように
15 この 3 点につき記載すべきかご意見を頂戴できれば幸いです。

16
17 **【早山専門委員】**

18 MIC の値を具体的に書くのであれば、②のと畜場と食鳥処理場のパートの書きぶり
19 も合わせる必要があると思います。

20 (記載案)

21 *E. faecalis* については、牛、豚、肉用鶏、採卵鶏ともに、MIC₅₀ は概ね 128～512 µg/mL
22 で推移していた。*E. faecium* については、豚、肉用鶏、及び採卵鶏では、MIC₅₀ は概ね
23 128～512 µg/mL で推移しており、牛では、2004～2008 年は MIC₅₀ は、8～16 µg/mL
24 であったが、2009 年以降は 256～512 µg/mL で推移している。*E. faecalis*、*E. faecium*
25 以外の腸球菌については、肉用鶏で MIC₅₀ が 256 µg/mL を示したときがあるものの、
26 牛、豚、及び採卵鶏では、MIC₅₀ は 8～64 µg/mL の低い値で推移していた。

27
28 **【田村専門委員】**

29 JVARM のデータを見る限り、表 8～10 に大きな経時的な変化はないようです。そ
30 のことも書いたらいかがでしょうか。

31 (記載案)

32 (ブラケットの前半を削除し、)「*Enterococcus faecalis*、*E. faecium* 及びその他の腸
33 球菌について、大きな経時的変化はみられなかった」旨記載する。

34
35 **【甲斐専門委員】**

36 以下 (黄色マーカー部分) の追記をしておいた方がよろしいでしょうか。

37 (記載案)

38 牛由来 *E. faecium* に対する MIC₅₀ が 2004～2008 年は 8～16 µg/mL であったのに対
39 して、2009～2015 年は 256～512 µg/mL と上昇していた。**その他の畜種由来の *E.***

1 faecalis や E. faecium の MIC₅₀ も 2005 年以降 128～>512 μg/mL の高い値で推移し
2 ている。それら以外の腸球菌の MIC はやや低い傾向であった。

3
4 【池専門参考人】

5 1)臨床的に問題になるのは E. faecalis、E. faecium ですのでこの両菌の感受性（耐
6 性）について述べればよいと思います。

7 2)MIC₅₀ は参考にされても一般的には使用されないので MIC₉₀ で考察されるとよい
8 と思います。

9 3)牛由来 E. faecium2004 年～2007 年分離株 MIC₉₀、64～256 μg/mL のバラツキは
10 例外的で全体的な傾向を示しているのではないと思います。（牛由来 E. faecalis は 256
11 ～512 μg/mL です。）この原因を現時点で議論しても結論は出ないと思いますし、詳し
12 く述べる必要はないと思います。調査全年度 MIC₉₀、256～510 μg/mL が全体の傾向と
13 して記載されてはいかがでしょうか。

14 （記載案）

15 2004 年～2015 年度、牛、豚、鶏分離 E. faecalis、豚、鶏分離 E. faecium 及び 2008
16 年～2015 年度の牛分離 E. faecium のバシトラシン感受性（MIC₉₀）は 256 μg/mL～>
17 512 μg/mL と高値で変動は見られなかった。2004 年～2007 年度牛分離 E. faecium の
18 MIC₉₀ は 64～256 μg/mL と比較的低値で変動が見られた。

19
20 【事務局より】

21 以上のコメントを踏まえ、①全体的に大きな変動はなく高い値で推移していること、
22 ②一部例外（2004～2008 年の牛由来 E. faecium）がみられること（理由やその意味す
23 るところは不明なので、事実のみ記載）の 2 点を記載する案にいたしました。

24 また、池先生から、MIC₉₀ で考察することの御提案をいただきましたので、MIC₉₀ の
25 値で考察する案と 2 案を以下のとおり作成しております。本文中の※部分に追記する案
26 について御確認ください。なお、E. faecalis 及び E. faecium が重要と御指摘いただき
27 ましたので、その他の菌種については両案共に記載を割愛しております。

28
29 （案 1：MIC₉₀ で考察したもの）

30 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
31 （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
32 的変化はみられなかった。2004 年～2008 年度牛分離 E. faecium の MIC₉₀ は 64～256
33 μg/mL と比較的低値で変動が見られた。

34
35 （案 2：MIC₅₀ で考察したもの）

36 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
37 （MIC₅₀）は、おおむね 128～512 μg/mL の高値で推移しており、大きな経時的変化は
38 みられなかった。2004 年～2008 年度牛分離 E. faecium の MIC₅₀ は 8～16 μg/mL と比
39 較的低値で推移していた。

1 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

2 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。

3

1

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

2 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。

3

1 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
 2 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

3 MIC の単位は $\mu\text{g/mL}$ 。

4

5 ② JVARM : と畜場及び食鳥処理場における家畜由来耐性菌の薬剤耐性モニタリ
 6 グ

7 JVARM 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
 8 剤感受性実態調査を実施している。2012~2017 年度の健康家畜糞便由来腸球菌 (*E.*
 9 *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
 10 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) [動薬検
 11 _JVARM_と畜場_2012-2015]

12 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
 13 (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。早山専門委員指摘いずれの畜種及び菌種でも、MIC 分布、MIC₅₀及びMIC₉₀に大きな変動はみられなかった。

【事務局より】

①の農場由来のパートで早山専門委員からいただいた指摘を受け、書きぶりを合わせてMICの値について具体的に言及した案を追記しております。

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、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年以降減少し、2016年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。

1 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
 2 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

3 MIC の単位は µg/mL。

4

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

6 (1) 耐性の基本的機序

7 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
 8 動排出及び②C₅₅-PP の脱リン酸化が報告されている。

9 ① ABC トランスポーターによる能動排出

10 *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
 11 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
 12 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
 13 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）
 14 [Butaye_2003_Clin Microbiol Rev] [Chalker_2000_Microbiology]

15 *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
 16 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
 17 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
 18 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
 19 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-
 20 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
 21 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） [Chen_2016_Sci Rep]
 22 [Manson_2004_AAC] [Gebhard_2014_AAC] [Shaalay_2013_JAC] [Gebhard_2009_Mol Microbiol]

23 *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
 24 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
 25 る。センサーキナーゼタンパクである BceS が細胞外のバシトラシンに反応すると、直接
 26 又は間接的に調節タンパクである BceR にシグナルを伝達する。BceR は *bceAB* プロモー
 27 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） [Ohki_2003_Mol Microbiol]

28 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
 29 *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、

1 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。
2 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)
3 [Ma_2019_BMC Vet Res] 荒川専門員提供

5 ② C₅₅-PP の脱リン酸化

6 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
7 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
8 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
9 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
10 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
11 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*
12 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
13 伝子が、*S. aureus* 及び *Streptococcus pneumoniae* からも検出されている。(参照)。
14 [Ghachi_2004_J Biol Chem] [Chalker_2000_Microbiology]

16 ③ その他

17 バシトラシンに耐性を示す *Streptococcus mutans* では、RGP (rhamnose-glucose
18 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)[Tsuda
19 _2002_AAC]

21 (2) 耐性遺伝子の分布と伝達

22 ① 国内の知見

23 2016～2017 年に、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)
24 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
25 山専門委員指摘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)[富田_2016-
26 2017_研究事業]

27 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
28 ら分離された腸球菌 390315 株 (*E. faecalis* 145133 株、*E. faecium* 154133 株及びその他
29 9149 株)のうち、鶏肉由来株の 3.8%12 株 (12/315 株、*E. faecalis* 5 株及び *E. faecium* 7
30 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
31 の 8.6%から分離された腸球菌 247238 株 (*E. faecalis* 151 株、*E. faecium* 65 株及びその
32 他 3122 株)のうち、鶏肉由来の 87.8%209 株 (209/238 株、*E. faecalis* 151 株、*E. faecium* 36
33 株及びその他 22 株)及び豚肉由来の 11.1%1 株 (1/9 株、菌種不明)が *bcrD* 陽性であっ
34 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
35 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
36 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
37 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

1 $\mu\text{g/ml}$ 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
2 の獲得は主に *bcrD* 遺伝子の獲得によるものと考えられた。また、豚肉 1 検体から *bcrD* 陽
3 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*
4 は全て鶏肉由来株であった。

5 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
6 上での伝達実験ではバシトラシン耐性の伝達が確認された。さらに、一部の *bcrD* 陽性 *E.*
7 *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
8 ミドを持つと考えられた。

9 バシトラシンは 2004 年以降製造量が減少しているが、バシトラシン含有培地使用時には約半数の鶏肉検体から *bcrD* 陽性腸球菌が検出されている。EU では、2012 年に家きん
10 に対する第三及び第四世代セファロスピンの使用禁止が決定されたが、2016 年に鶏肉
11 (n=3,583) からセフォタキシム添加培地を用いて大腸菌を分離した結果、57.4%から
12 **ESBL** 又は **AmpC** 産生大腸菌と考えられる株が分離されており [EMA 2012_opinion]
13 [EFSA 2016_report]、使用を中止したとしても環境中にはある程度継続して耐性株が存在して
14 いると考えられる。バシトラシンについては、2016 年以降国内で製造されていないが、
15 **EU の ESBL** 又は **AmpC** 産生大腸菌の事例を踏まえると、使用減少又は中止後も耐性遺
16 伝子保有株が維持される可能性も考えられる。

18 **【事務局より】**

19 黄色マーカー部分については、現在事実を確認中。

20 →研究事業の主任研究者（富田治芳教授：群馬大学大学院医学系研究科細菌学）に記載
21 内容に問題がないことを確認いただきました。

23 **【浅井専門委員】**

24 細菌学的ブレイクポイントにもとづいているなら、評価書中にバシトラシンの
25 MIC 分布を表示していただけると親切と思います。

27 **【事務局より】**

28 浅井先生の御指摘を受け、前ページの脚注 4 に「富田_2016-2017_研究事業」から引用し
29 て追記しております。

30 また、第 29 回の WG で研究事業の結果に関する質疑応答の中で、EU の ESBL 又は AmpC 産
31 生大腸菌の事例を参考に、バシトラシンの使用が減少・中止後も耐性遺伝子保有株が維持
32 される可能性について議論されておりましたので、その内容を追記しました。

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 $\mu\text{g/ml}$ であり、高濃度でのピーク値はいずれの菌種も 256 $\mu\text{g/ml}$ 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 $\mu\text{g/ml}$ 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 256 $\mu\text{g/ml}$ と決定された。**浅井専門委員指摘**（参照）[富田_2016-2017_研究事業]

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) [Diarra_2010_Appl Env Microbiol]

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) [Wang_2014_JAC]

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) [Chen_2016_Sci Rep]

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、IS 1216 様の配列に挟まれて存在していた。(参照) [Charlebois-2012-PLoS One]

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) [Han-2015-AAC]

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

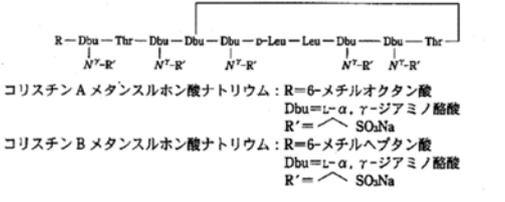
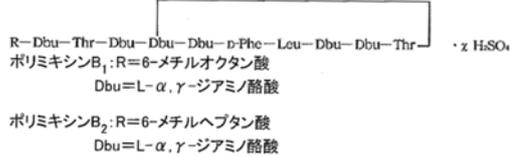
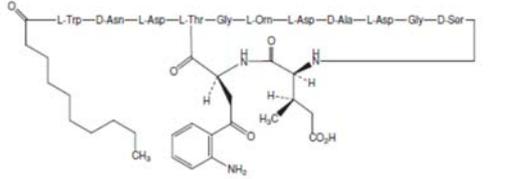
① ポリペプチド系又は他の系統の抗菌性物質との交差耐性

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) [農水省_抄録_2019 p32] [EU SSC_2001] [Sweden_1997]

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、ポリミキシシン B 及びダプトマイシンの名称、化学構造式等を表 14 にまとめた。(参照) [農水省_抄録_2019 p17-18]

1 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
 2 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	

3
 4 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。
 5 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
 6 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。
 7 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
 8 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
 9 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
 10 菌性物質との間に交差耐性は無いと推測される。(参照) [食安委_エンラマイシン] [食安委_コリ

1 スチン] [IF_キュビシン静注_2016]

2 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
3 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
4 菌性物質との間の交差耐性は確認されていない。(参照) [農水省_抄録_2019 p33]
5 [Szybalski_1954_App Microbiol] [Szybalski_1952_J Bacteriol] [Szybalski_1953_Antibiot Chemo]

6 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
7 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
8 が報告されている (参照) [Xu_2018_mSphere]。その他、*Prevotella bryantii* のフラボフォス
9 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
10 対する感受性が僅かに低下した事例 (参照) [Edwards_2007_Appl Microbiol] や、*Listeria*
11 *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
12 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
13 くなる事例の報告がある (参照) [Collins_2010_AAC]。

14

15 ② 共耐性⁵等

16 a. 腸球菌

17 [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
18 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
19 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
20 ナマイシン耐性株が 11 株(38%)、テトラサイクリン耐性株が 9 株(31%)、ゲンタマイシ
21 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
22 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
23 トラシン耐性を含む 5 剤耐性が 8 株 (バシトラシン、エリスロマイシン、ストレプト
24 マイシン、カナマイシン及びテトラサイクリン耐性)、4 剤耐性が 3 株 (バシトラシン、
25 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
26 マイシン、カナマイシン及びストレプトマイシン耐性)、3 剤耐性が 4 株 (バシトラシ
27 ン、エリスロマイシン及びストレプトマイシン耐性) であった。接合伝達前後の多剤耐
28 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、
29 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
30 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
31 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つ
32 った。(参照) [富田_2016-2017_研究事業]

33

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。

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

1 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
	BC, TC	0	1
3	BC, EM, KM	1	0
	BC, EM, SM	8	4
	BC, EM, TC	3	0
4	BC, EM, GM, SM	0	2
	BC, EM, GM, KM	2	0
	BC, EM, KM, SM	0	1
5	BC, EM, KM, SM, TC	12	8
	BC, CP, EM, KM, TC	2	0
	合計株数	35	25

2 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、
 3 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

4

5 *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
 6 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、
 7 *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
 8 (*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
 9 (*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
 10 伝達性プラスミドの一部として存在している。(参照) [Chancey_2012_Future Microbiol]

11 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
 12 伝達性プラスミド上にリネゾリド・フロルフエニコール耐性遺伝子 (*optrA*, *poxtA*)、
 13 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
 14 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
 15 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
 16 る(参照) [Shang_2019_Infect Drug Resist] [Hao_2019_JAC] 荒川専門委員提供 [Wang_2014_JAC]。
 17 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
 18 では、全ての接合伝達体でバシトラシン耐性とともによりスロマイシン、ストレプトマ
 19 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
 20 フロルフエニコール耐性も伝達したとの報告がある(参照) [Chen_2016_Sci Rep]。

21 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
 22 腸球菌 (VRE) が挙げられる。VRE の治療にはリネゾリド又はキヌプリスチン/ダルホ
 23 プリスチンが使用される(参照) [JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019] ため、海外で報告されて
 24 いるようなバシトラシン耐性遺伝子と VRE 治療薬に対する耐性遺伝子を同時に保有
 25 する株が存在した場合は、バシトラシンと VRE 治療薬に対する耐性が共選択される可
 26 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キ
 27 ヌプリスチン/ダルホプリスチン耐性遺伝子を同時に保有する腸球菌の分離報告は無く、
 28 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
 29 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

1 ~2007年の農場の健康家畜由来株及び2015~2017年のと畜場又は食鳥処理場由来株
2 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
3 イシン添加選択培地で分離された2003年のブロイラー由来 *vanA* 保有 *E. faecium* 2株
4 (同一検体由来) 及び2006年のブロイラー由来 *vanA* 保有 *E. durans* 2株並びにバン
5 コマイシン非添加選択培地で分離された2005年の牛由来 *vanA* 保有 *E. faecium* 1株
6 のみと限られており、2015年は分離されていない(参照) [動薬検_JVARM_農場 2003, 2005-
7 06]。

9 b. *S. suis*

10 *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
11 チオフル以外の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
12 ール耐性遺伝子 (*optrA*, *poxtA*) を antibiotic resistance-associated genomic island
13 (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
14 伝子 (*cfz*) 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
15 同等の病原性を示すとされている(参照) [Huang_2019_Int J Antimicrobial Agent] 荒川専
16 門委員提供。

17 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
18 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
19 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、前述
20 のとおり、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。

21 *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・
22 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
23 (参照) [東京都_2007]。また、ヒト医療においては、*S. suis* による髄膜炎の治療には
24 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) [Samkar_2015]。

26 (2) バシトラシンの医療分野における重要度

27 「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
28 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
29 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
30 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」
31 として「Ⅲ:重要」にランク付けされている。(参照) [食安委_重要度ランク_2006]

32 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
33 使用は避け、外用薬としての使用に限られている(参照) [Williamson_2017_Clin Micro Rev]
34 [Martindale_2014]。

35 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
36 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)
37 [IF_バラマイシン軟膏_2017]。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
38 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
39 ものではない(参照)。[JAID/JSC 感染症治療ガイド 2019]

1 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
2 照) [Williamson_2017_Clin Micro Rev]。米国では *Staphylococcus* 属菌による乳児の肺炎に使
3 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
4 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
5 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) [FDA_request_2020]。

6 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バンコマイシン耐性腸球菌
7 VRE の除去(参照) [O'Donovan_1994_Diagn Microbiol Infect Dis] [Chia_1995_Clin Inf Dis]
8 [Mondy_2001_Clin Inf Dis] [Tran_2015_Clin Inf Dis] 又は *C. difficile* を起因菌とする抗菌性物質
9 関連大腸炎の治療(参照) [Young_1985_Gastroenterology] [Martindale_2014] に一定の効果が見ら
10 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
11 る推奨薬とされていない(参照) [JAID/JSC_感染症ガイド2014]。

12 ~~なお、*Streptococcus pyogenes* (A群レンサ球菌) 以外の *Streptococcus* 属菌がバシト
13 ラシンに対して耐性もしくは低感受性を示す性質を利用し、バシトラシンはヒト医療分野
14 でA群レンサ球菌の鑑別試験に用いられている。(参照) [Williamson_2017_Clin Micro Rev]~~

15 【事務局】

16 前々回のWGにおいて、*S. pyogenes* については記載不要との結論が得られていました
17 が、当方のミスで記載をしておりました。削除いたします。

18 7. ハザードの特定に係る検討

19 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
20 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
21 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
22 ている感染症は特定されなかった。

23 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つ
24 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 **甲斐専門委**
25 **員指摘**、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。
26 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、**亜鉛**バシ
27 トラシンは推奨薬とされていない。

28 従って、牛、豚及び鶏に亜鉛バシトラシンを使用した結果として出現し、食品を介して
29 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。

30
31

1 Ⅲ. 食品健康影響評価

2 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
3 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。

4 (1) 亜鉛バシトラシンが家畜（牛、豚及び鶏）に使用された結果として出現し、食品を
5 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。

6 (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
7 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。

8 (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
9 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
10 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。

11

1 <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)

2

3

1 <参照>※作成中

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. 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. [農水省_抄録_2019]
3. National Center for Biotechnology Information: PubChem. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound/> (accessed 2020-11-27). [PubChem]
4. EMA. Committee for Veterinary Medicinal Products, 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). [EMA_MRL report]
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. [IF_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. [IF_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. [IF_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. [IF_キュビシン静注_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. [IF_オルドレブ点滴_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. [JSC_CL 適正使用_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. [IF_コリマイシン散_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. [IF_メタコリマイシン散_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. [IF_テラマイシン_2018]
14. 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 (2009～2016 年度) . http://www.famic.go.jp/ffis/feed/sub4_kentei.html (accessed 2018-10-24). [FAMIC_検定数量_2009-2015]
15. 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/>. [WHO_2019_CIA]
16. 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_2003_GFI#152]
17. FDA/CVM. Guidance for Industry #213. New animal drugs and new animal drug combination products administered in or on medicated feed or drinking water of food-producing animals: recommendations for drug sponsors for voluntarily aligning product use conditions with GFI #209. 2013. [FDA_2013_GFI#213]
18. FDA/CVM. FDA announces implementation of GFI #213, outlines continuing

- efforts to address antimicrobial resistance uUpdate. 2017. <https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/NewsEvents/CVMUpdates/ucm535154.htm>. [FDA_2017]
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) [EMA_2019_rank]
 20. European Commission. Scientific Steering Committee. Opinion of the Scientific Steering Committee on antimicrobial resistance, 28 May 1999. 1999. [EC_1999]
 21. European Commission. Scientific Steering Committee. 2nd opinion on antimicrobial resistance, adopted on 10-11 May 2001. 2001. [EC_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. [ASTAG_2018]