

内閣府食品安全委員会事務局  
平成23年度食品安全確保総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された  
農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る  
食品健康影響評価に関する調査報告書

バシトラシン

平成24年1月

株式会社三菱化学テクノロジー



## はじめに

食品安全委員会では、ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本報告書はこの内、バシトラシンについて、欧州医薬品庁(以下「EMA」という。)の評価書の翻訳を行うとともに、評価に必要な情報について整理し、取りまとめたものである。

平成 24 年 1 月

株式会社三菱化学テクニサーチ



## 目 次

### バシトラシン

1. 調査の目的 .....	5
2. 作業の概要 .....	5
2.1. 調査対象物質 .....	5
2.2. 評価書の翻訳 .....	7
2.2.1. 評価書 .....	7
2.3. 翻訳の整理 .....	7
3. 評価書翻訳 .....	7
3.1 EMEA(1998年) .....	9
3.2 EMEA(2001年) .....	19
3.3 EMEA(2002年) .....	31



# 海外のリスク評価機関における農薬の評価結果に関する調査 報告書 バシトラシン

## 1. 調査の目的

食品衛生法の一部を改正する法律(平成15年法律第55号)の施行に伴い、いわゆるポジティブリスト制度が、平成18年5月29日に導入された。本施行に伴い、農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)758物質に暫定基準が設定され、食品安全委員会では、これらの物質について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本調査は、国際的な評価機関である JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議) 及び JECFA (FAO/WHO 合同残留添加物専門家会議) と最新の評価を行っている EFSA (欧州食品安全委員会) の評価書が、我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後評価を行うべき農薬のうち、JMPR 及び JECFA と EFSA の双方の評価を比較できるものについて、双方の評価書の翻訳を行うとともに評価に必要な情報について整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめたものである。

## 2. 作業の概要

本調査では JMPR 及び JECFA と EFSA における評価書の翻訳及び整理を以下のように実施した。

### 2.1. 調査対象物質

本調査全体では、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定された農薬等の 758 物質のうち、表1に示した 38 物質を調査対象とした。本報告書では、これらのうちバシトラシンの調査について報告した。

**表 1 調査対象の農薬等**

番号	物質名	主な用途
1	5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (アルベンダゾール)	動物薬・寄生虫駆除剤
2	イソメタミジウム	動物薬・寄生虫駆除剤
3	エトキシキン	農薬/飼料添加物・成長調整剤・抗酸化剤
4	オイゲノール	動物薬・麻酔薬
5	オルトフェニルフェノール	農薬・殺菌剤
6	カルバドックス(キノキサリン-2-カルボン酸含む)	動物薬・合成抗菌剤
7	キントゼン(PCNB)	農薬・殺菌剤
8	クロサンテル	動物薬・寄生虫駆除剤
9	クロルプロマジン	動物薬・鎮静剤
10	酢酸トレンボロン	動物薬・ホルモン剤
11	サラフロキサシン	動物薬・合成抗菌剤
12	ジエチルスチルベストール(DES)	動物薬・ホルモン剤
13	ジクラズリル	動物薬・寄生虫駆除剤
14	シクロキシジム	農薬・除草剤
15	ジブチルヒドロキシトルエン	飼料添加物・抗酸化剤
16	ジメトリダゾール	動物薬・寄生虫駆除・抗寄生虫剤
17	スペクチノマイシン	動物薬・抗生物質
18	スルファジミジン	動物薬・合成抗菌剤
19	ゼラノール	動物薬・ホルモン剤
20	デキサメタゾン	動物薬・ホルモン剤
21	テクナゼン	農薬・殺菌剤・成長調整剤
22	ドジン	農薬・殺菌剤
23	トリクラベンダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤

番号	物質名	主な用途
24	トリベヌロンメチル	農薬・除草剤
25	ナイカルバジン	動物薬/飼料添加物・合成抗菌剤・寄生虫駆除剤
26	ネオマイシン	動物薬・抗生物質
27	バシトラシン	動物薬/飼料添加物・抗生物質
28	ビオレスメリン	農薬・殺虫剤
29	ピペロニルブトキシド	農薬/動物薬・共力剤
30	ブチルヒドロキシアニソール	飼料添加物・抗酸化剤
31	フルアズロン	動物薬・ダニ駆除剤
32	フルメリン	農薬/動物薬・殺虫剤
33	プロモプロピレート	農薬・ダニ駆除剤
34	ポリミキシン B	動物薬・抗生物質
35	マレイン酸ヒドラジン	農薬・除草剤・成長調整剤
36	メロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤
37	モキシデクチン	動物薬・寄生虫駆除剤
38	ロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤



## 2.2. 評価書の翻訳

### 2.2.1. 評価書

バシトラシンに関して、これまでに食品安全委員会にて収集を行っている EMEA における評価書の指定部分の翻訳を行った。各評価書等を表 2 に示した。

表 2 調査対象の評価書

機関	発行年	タイトル
EMEA	1998	Committee for Veterinary Medicinal Products, Bacitracin, Summary Report (1), 1998
EMEA	2001	Committee for Veterinary Medicinal Products, Bacitracin, Summary Report (2), 2001
EMEA	2002	Committee for Veterinary Medicinal Products, Bacitracin (Extension to rabbits), Summary Report (3), 2002

### 2.3. 翻訳の整理

評価書の翻訳について、評価書ごとに以下のように整理した。

- ・評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成した。
- ・翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載した。
- ・評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

## 3. 評価書翻訳

以下に評価書の指定箇所の全和訳を、評価書ごとに掲載した。



## バシトラシン 評価書和訳と情報整理

EMEA: 1998

ウェブサイト:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500010839.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500010839.pdf)

Committee for Veterinary Medicinal Products, Bacitracin, Summary Report (1), 1998



## バシトラシン 評価書和訳と情報整理 EMEA (1998) 目次

動物用医薬品委員会(原文 P.1).....	13
バシトラシン(原文 P.1) .....	13
概略報告(1)(原文 P.1) .....	13
結論及び提言(原文 P.4) .....	15
バシトラシンの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 1998) .....	17
略称.....	18

## 原文 目次

原文ページ

動物用医薬品委員会 .....	1
バシトラシン .....	1
概略報告(1) .....	1
結論及び提言 .....	4
質問リスト .....	5

COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS .....	1
BACITRACIN .....	1
SUMMARY REPORT (1) .....	1
CONCLUSIONS AND RECOMMENDATION .....	4
LIST OF QUESTIONS .....	5

## 動物用医薬品委員会(原文 p.1)

### バシトラシン(原文 p.1)

#### 概略報告(1)(原文 p.1)

1. バシトラシンは抗菌性ペプチド化合物に分類される抗生物質である。動物用医薬品では、バシトラシンは、テトラサイクリン、ネオマイシン及びプレドニゾロンと組み合わせて泌乳牛の乳房炎の乳房内治療に用いられる。推奨投与量は感染した乳房毎に 2,000 国際単位 (IU) バシトラシン (標準力価 74 IU/mg、つまり 1 IU/13.5 µg) であり、必要に応じて 12 又は 24 時間後に反復投与する。またバシトラシンは乾乳期治療における乳房内投与や創傷粉末剤に用いられるが、これらの用法の正当性は認められていない。バシトラシンは家禽、豚、子牛、子羊及び子山羊の飼料添加物として認可されている。ヒト用医薬品では、(亜鉛)バシトラシンがしばしば他の抗生物質と併用して局所性感染の局所的治療に用いられる。
2. バシトラシンは、*Bacillus licheniformis* 及び *Bacillus subtilis* によって生産され、主にバシトラシン A、B1、B2 及び少量のバシトラシン F で構成される複数の密接に関係したポリペプチドの混合物である。亜鉛塩は特に製品の保存時に安定性を付与する。

バシトラシンは主にグラム陽性菌に対して有効である。バシトラシン B1 及び B2 の活性はバシトラシン A の抗菌活性の約 90 %に相当する。バシトラシン F はほとんど不活性である。

3. 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も極わずかである。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、微生物学的に不活性な主要代謝産物であるデサミドバシトラシンを経てアミノ酸及び更に小さなペプチドに代謝される。糞便中の主な代謝産物は、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である。尿及び胆汁中には加水分解産物(ジペプチド及びトリペプチド)のみが存在する。
4. (亜鉛)バシトラシンの経口急性毒性は低く、半数致死量(LD<sub>50</sub>値)はウサギにおいて 1,200 mg/kg 体重以上、マウスにおいて 3,750 mg/kg 体重以上、及びイヌにおいて 9,500 mg/kg 体重以上である。
5. 2 件の適切に実施された試験において、ラットに飼料グレード及び/又は純粋な亜鉛バシトラシンを 0、36、72、144、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重の用量で 28 日間(用量設定試験)、又は 0、11、34、150、250 及び 500 mg/kg 体重の用量で 13 週間、強制経口投与した。これらの試験において、最も関連性のある影響は、投与後の流涎、軟便、食欲減退及び胃の軽度な病理変化(13 週間試験においてのみ)であった。13 週間試験ではすべての投与量において投与後の流涎(皮膚の茶色の染色を伴う)が見られたうえに、すべての投与群の雌において過度な興奮状態が見られたため、総合的な無影響量の設定はできなかった。従って、11 mg 亜鉛バシトラシン/kg 体重/日の用量が最小影響量と見なされた。
6. 一年間試験(非 GLP 試験)において、ラットに飼料グレードの亜鉛バシトラシンを 0、1、10 及び 50 mg/kg 体重/日に相当する用量で混餌投与した。最後に、と殺されなかったラットはバシトラシンを含まない飼料を与え、受胎能及び生殖について検討された。臨床症状の記録はされなかったが、試験のいずれの投与量においても毒性影響はみられなかった。バシトラシンの全身投与によって起こるとされる腎障害の症状はなかった。対照群と比較して腫瘍の増加はなく、また生殖能力への悪影響は見られなかった。
7. 一年間ラット試験における限られた生殖データを除くと、生殖毒性に関するデータの提出はなかった。生殖に影響のあることが分かっている化合物とバシトラシンが構造上類似していないこと、またバシトラシンは経

口投与後にほとんど吸収されないことから、生殖毒性に関するデータの提出が必要であると見なされなかった。

8. 催奇形性試験において、ラットに飼料グレード及び/又は純粋な亜鉛バシトラシンを 0、11、34、150、250 及び 500 mg/kg 体重の用量で妊娠 7～17 日に強制経口投与した。亜鉛バシトラシンは胚・胎児発生に対して悪影響を持たず、試験したいずれの投与量においても不可逆的な構造的奇形を生じなかった。母動物においては投与後の流涎、軟便、水分摂取量の増加及び軽度の体重増加抑制が認められ、最小影響量は 11 mg/kg 体重/日となった。
9. 亜鉛バシトラシンは、*Salmonella typhimurium* における遺伝子突然変異、マウスのリンフォーマ細胞における遺伝子突然変異及びヒトの抹消リンパ球における染色体異常に関する *in vitro* 試験並びにラットの骨髄細胞における染色体異常、ラットの脾臓細胞における不定期 DNA 合成 (UDS) に関する *in vivo* 試験において陰性であった。バシトラシンには遺伝毒性はなしと結論付けられた。
10. 発がん性に関する試験は提出されなかった。バシトラシンには遺伝毒性がなく、警告部分構造を持たないこと及び反復投与試験において発がん性の可能性を示さなかったため、発がん性に関する試験の提出は必要と見なされなかった。しかも、バシトラシンは経口投与後にほとんど吸収されない。
11. ヒトの腸から分離された様々な細菌種(グラム陽性及びグラム陰性の嫌気性菌及び好気性菌/通性嫌気性菌)におけるバシトラシンの最小発育阻止濃度 (MIC) の値が、1 件の *in vitro* 試験において求められた。これにより、グラム陰性菌はバシトラシンに感受性を持たないことが示された。調べられたグラム陽性の菌株の MIC<sub>50</sub> (50 % 最小発育阻止濃度) の値は 0.5 µg/mL (*Bifidobacterium spp.*) から 64 µg/mL (*Clostridium spp.*) までの範囲に渡り、MIC<sub>50</sub> の幾何平均は 5.7 µg/mL であった。
12. ヨーグルト抑制試験では、*Streptococcus thermophilus* 及び *Lactobacillus bulgaricus* の生育(酸の産生によって検出)に対するバシトラシンの最大無作用量は 540 µg/L であった。
13. 亜鉛バシトラシンの飼料添加物としての使用は、欧州連合の動物栄養に関する科学委員会 (SCAN) による評価の最中にある。SCAN の評価に沿って、毒性学的な一日摂取許容量 (ADI) の根拠となるものは 13 週間ラット試験及びラットを用いた催奇形性試験における総合的な毒性学的最小影響量、11 mg/kg 体重/日である。この最小影響量の値及び安全係数の 200 を用いて、バシトラシンの毒性学的 ADI は 0.055 mg/kg 体重と設定することができる(体重 60 kg のヒトに対する 3.3 g に相当)。
14. バシトラシンの微生物学的 ADI は、動物医薬品委員会 (CVMP) が推奨する計算式を用いて算出することができる。

$$\text{ADI}(\mu\text{g}/\text{kg 体重}) = \frac{\text{幾何平均 MIC}_{50} \times \text{CF2} (\mu\text{g}/\text{mL}) \times \text{一日当たりの糞塊 (150 mL)}}{\text{CF1} \times \text{微生物が利用可能な経口投与量の割合} \times \text{ヒトの体重 (60 kg)}}$$

この計算式及びヒトの腸内細菌に対する *in vitro* の感受性データに基づき、以下のバシトラシンの微生物学的 ADI が得られた。

$$\text{ADI} = \frac{1.57 \times 150}{1 \times 60} = 3.9 \mu\text{g}/\text{kg 体重} \text{ (つまり体重 60 kg の人間に対する 234 } \mu\text{g)}$$



これには以下の前提が立てられた。

- CF2 = 1、MIC 測定における pH 及び接種菌量の影響に関する情報が提供されていないため。
- 幾何平均 MIC<sub>50</sub>/CF1 = 1.57、バシトラシンに対する抵抗が殆ど起こらず、また調査の中で最も感受性の高い菌株の MIC<sub>50</sub> の値の変動性は、MIC<sub>50</sub> の相乗平均値の 90 %片側信頼区間の下限値として算出される (CF=補正係数)
- バシトラシンが消化管から吸収されないことから、腸内微生物が利用可能な経口投与量の割合の数値を 1 とした

この微生物学的 ADI は毒性学的 ADI よりも低いことから、バシトラシンの安全性評価に最も適切なのは前者である。

15. 泌乳牛の 1 頭あたり 2 分房に市販製剤の乳房内投与を連続した 4 回の搾乳時に実施した後では、投与中及び投与後の血漿中にバシトラシンは検出されなかった(検出限界 40.5 µg/L)。従って、バシトラシンは乳房から血漿中へ吸収されない。
16. 泌乳牛の 1 頭あたり 2 分房に市販製剤の乳房内投与を連続した 4 回の搾乳時に実施した後に、最終投与後 14、28、42、56 及び 84 日間の休薬期間を空け、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び乳房におけるバシトラシン残留物を測定した(時点毎に 2 頭)。いずれの時点のいずれの組織においてもバシトラシンは検出されなかった(検出限界 40.5~135 µg/kg)。より短い休薬期間における組織中残留物に関するデータは提出されていないが、市販製剤を用いた薬物動態データでは乳房内投与中及び投与後にバシトラシンが乳房から全身循環中へ吸収されないことが示されていることから、休薬期間 14 日間より前の時点で牛の組織中にバシトラシン残留物が生じる可能性は低い。
17. 12 頭の牛(1 日当たりの泌乳量 10~32 kg)を用いて、1 頭あたり 2 分房に市販製剤の乳房内投与を連続した 4 回の搾乳時に実施した後、乳汁中のバシトラシン残留物を調べた。バシトラシンは投与されていない分房からは検出されなかった(検出限界 73 µg/L)。一方、投与された分房から搾乳した乳汁では、バシトラシンは投与中に検出され(1,620~76,950 µg/L)、最終投与から 6 回目の搾乳時には約 540 µg/L まで、8 回目の搾乳時には 135 µg/L まで減少した。
18. 代謝された場合でもバシトラシンは微生物学的に不活性化化合物にのみ代謝されることを考慮すると、親化合物をマーカー残留物とする選択は理に適っている。
19. 乾乳牛でのバシトラシンの乳房内使用及び創傷粉末剤としてのバシトラシンの局所的使用に関する薬物動態及び残留物データはない。
20. 固相抽出を含む微生物学的手法が乳汁中のバシトラシン定量方法のルーチン分析法として提案された。しかしながら、微生物学的方法には全般的な特異性の欠如があるため、欧州共同体における医薬品管理のための規則 第 6 巻の要件に従い、この手法は検証されたルーチン分析法とされない。

## 結論及び提言(原文 p.4)

以下の点を考慮し、

- バシトラシンの微生物学的 ADI は 3.9 µg/kg 体重(体重 60 kg のヒトでは 234 µg)
- バシトラシンは微生物学的にのみ活性のある化合物であるため、マーカー残留物として保留された

- ・バシトラシンは経口投与では殆ど吸収されない
- ・泌乳牛におけるバシトラシンの乳房内使用では、血漿及び組織におけるバシトラシン残留物は検出されなかった
- ・泌乳牛におけるバシトラシンの乳房内使用後、マーカー残留物であるバシトラシンは乳汁中で検出された
- ・微生物学的分析法は利用可能であるが、しかしながら、第6巻の要件に従って乳汁中のバシトラシンの定量に関して十分に検証されたルーチン分析法は利用できない

委員会は理事会規則（EEC）No2377/90の附属書IIIに以下の表に基づいて乳汁中のバシトラシンを盛り込むことを提言する。

薬理的活性物質	マーカー残留物	動物種	MRLs	標的組織	その他の条項
バシトラシン	バシトラシン	牛	150 µg/kg	乳汁	暫定 MRL は 2001 年 1 月 7 日に失効

また乳汁を除いた他の組織におけるバシトラシンについては、理事会規則（EEC）No2377/90の附属書IIに以下の表に基づいて盛り込むことを提言する。

薬理的活性物質	動物種	その他の条項
バシトラシン	牛	泌乳牛に限定した乳房内使用及び乳汁以外のすべての組織

委員会が理事会規則（EEC）No2377/90の附属書Iに乳汁中のバシトラシンの盛り込みを検討する前に、質問リストに含まれた項目に関して対応が成されるべきである。

## 質問リスト(原文 p.5)

申請者は、欧州共同体における医薬品管理のための規則 第6巻の要件に従って検証された乳汁中のバシトラシンを定量するためのルーチン分析法を国際的に認められた形式(例: ISO 78/2)で提供するべきである。

バシトラシンの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 1998）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性 (経口)	ウサギ、マウス、イヌ	記載なし	LD <sub>50</sub> : ウサギ >1,200 mg/kg 体重、マウス >3,750 mg/kg 体重、イヌ >9,500 mg/kg 体重
28日間亜急性経口毒性	ラット	10、36、72、144、 250、500、1,000 mg/kg 体重/日	NOAEL=記載なし LOAEL=11 mg/kg 体重/日 流涎(salivation)、軟便、食欲減退に基づく
13週間亜急性経口毒性	ラット	0、11、34、150、250、 500 mg/kg 体重	NOEL=設定なし(すべての投与量において流涎(皮膚の茶色の染色を伴う)が見られたうえ、すべての処置群の雌で極端な興奮状態が見られた) LOAEL=11 mg/kg 体重/日(流涎(salivation)、軟便、食欲減退、軽度の胃の病理変化に基づく)
1年間慢性毒性/生殖毒性(GLPではない)	ラット	0、1、10、50 mg/kg 体重/日	どの投与量においても受胎能及び生殖能力への毒作用なし、全身投与による腎障害の症状もなし
催奇形性	ラット	0、11、34、150、250、 500 mg/kg 体重(妊娠7~17日)	LOEL=母動物: 11 mg/kg 体重/日(流涎(salivation)、軟便、水分摂取量の増加及び軽度の体重増加抑制に基づく) 催奇形性なし 胚・胎児発生毒性なし
変異原性: 遺伝子突然変異	サルモネラ菌、	記載なし	<i>in vitro</i> 試験 陰性、遺伝毒性なし
変異原性: 遺伝子突然変異	マウスリンフォーマ細胞	記載なし	<i>in vitro</i> 試験 陰性、遺伝毒性なし
変異原性: 染色体異常	ラット骨髄細胞	記載なし	<i>in vivo</i> 試験 陰性、遺伝毒性なし
変異原性: 不定期DNA合成	ラット脾臓細胞	記載なし	<i>in vivo</i> 試験 陰性、遺伝毒性なし
その他			毒性学的 ADI=0.055 mg/kg 体重(13週間ラット試験及びラット催奇形性試験から求められた総合的 LOEL に基づく。安全係数=200) 微生物学的 ADI=3.9 µg/kg 体重(CVMP が推奨する計算式と MIC <sub>50</sub> の幾何平均値に基づく)  ADI=3.9 µg/kg 体重

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
CF	Correction Factor	補正係数
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use	動物用医薬品委員会
EC	European Community	欧州共同体
EEC	European Economic Community	欧州経済委員会
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査局
EU	European Union	欧州連合
GLP	Good Laboratory Practice	優良試験所基準
IU	International Unit	国際単位
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
LD50	50% Lethal Dose	半数致死量
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	最小毒性量
LOEL	Lowest Observed Effect Level	最小影響量
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	最小発育阻止濃度
MIC50	50% Minimum Inhibitory Concentration	50%最小発育阻止濃度
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準値
NOEL	No-Observable-Effect Level	無影響量
SCAN	Scientific Committee for Animal Nutrition	動物栄養に関する科学委員会
UDS	Unscheduled DNA Synthesis	不定期 DNA 合成

## バシトラシン 評価書和訳と情報整理

EMEA: 2001

ウェブサイト:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500010853.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500010853.pdf)

Committee for Veterinary Medicinal Products, Bacitracin, Summary Report (2), 2001



バシトラシン 評価書和訳と情報整理 EMEA (2001) 目次

動物用医薬品委員会(原文 P.1).....	23
バシトラシン(原文 P.1) .....	23
概略報告(2)(原文 P.1) .....	23
結論及び提言(原文 P.4) .....	26
バシトラシンの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 2001).....	28
略称 .....	29

## 原文 目次

原文ページ

動物用医薬品委員会 .....	1
バシトラシン .....	1
概略報告(2) .....	1
結論及び提言 .....	4
COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS .....	1
BACITRACIN .....	1
SUMMARY REPORT (2) .....	1
CONCLUSIONS AND RECOMMENDATION .....	4



## 動物用医薬品委員会(原文 p.1)

### バシトラシン(原文 p.1)

#### 概略報告(2)(原文 p.1)

1. バシトラシンは抗菌性ペプチド化合物に分類される抗生物質である。動物用医薬品では、バシトラシンはテトラサイクリン、ネオマイシン及びプレドニゾロンと組み合わせて泌乳牛の乳房炎の乳房内治療に用いられる。推奨投与量は感染した乳房毎に 2,000 国際単位 (IU) バシトラシン (標準力価 74 IU/mg、すなわち 1 IU/13.5 µg) であり、必要に応じて 12 又は 24 時間後に反復投与する。過去においてバシトラシンは家禽、豚、子牛、子羊及び子山羊の飼料添加物として用いられていたが、1998 年に理事会規則 (EC) No.2821/98 に従ってこの用法の認可は取り下げられた。

ヒト用医薬品では、(亜鉛)バシトラシンがしばしば他の抗生物質と併用して局所性感染の局所的治療に用いられる。

現在、乳汁中のバシトラシンは理事会規則 (EEC) No2377/90 の附属書 III に以下の表に基づいて記載されている。

薬理的活性物質	マーカー残留物	動物種	MRLs	標的組織	その他の条項
バシトラシン	バシトラシン	牛	150 µg/kg	乳汁	暫定 MRL は 2001 年 1 月 7 日に失効

また乳汁を除いた他の組織におけるバシトラシンは理事会規則 (EEC) No2377/90 の附属書 II に以下の表に基づいて盛り込まれた。

薬理的活性物質	動物種	その他の条項
バシトラシン	牛	泌乳牛に限定した乳房中使用及び乳汁以外のすべての組織

乳汁中バシトラシンの暫定 MRLs の設定を進めるため、先の質問リストに応じて分析法の検証に関する追加データが提出された。

2. バシトラシンは、*Bacillus licheniformis* 及び *Bacillus subtilis* によって生産され、主にバシトラシン A、B1、B2、C 及び少量のバシトラシン F (相対比率でそれぞれ約 53 %、22 %、13 %、8 %及び 4 %、これらの値は生産菌種及び/又は生産条件により異なる) で構成される複数の密接に関係したポリペプチドの混合物である。亜鉛塩は特に製品の保存時に安定性を付与する。

バシトラシンは、主にグラム陽性菌に対して有効である。バシトラシン B1、B2 及び C の活性はそれぞれバシトラシン A の抗菌活性の約 90 %に相当する。バシトラシン F はほとんど不活性である。

3. 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も極わずかである。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、微生物学的に不活性な主要代謝物であるデサミドバシトラシン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。

4. (亜鉛)バシトラシンの経口急性毒性は低く、半数致死量(LD<sub>50</sub>)の値はウサギにおいて 1,200 mg/kg 体重以上、マウスにおいて 3,750 mg/kg 体重以上及びイヌにおいて 9,500 mg/kg 体重以上である。
5. 適切に実施された 2 件の試験において、ラットを用いて飼料グレード及び/又は純粋な亜鉛バシトラシン 0、36、72、144、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重により 28 日間(用量設定試験)、又は 0、11、34、150、250 及び 500 mg/kg 体重の用量により 13 週間、強制経口投与を行った。これらの試験で見られた最も関連性のある影響は投与後の流涎(salivation)、軟便(loose feces)、食欲減退及び軽度の胃の病理変化(13 週間試験においてのみ)であった。13 週間試験ではすべての投与量において投与後の流涎(皮膚の茶色の染色を伴う)が見られた上に、全投与群の雌において過度な興奮状態が見られたため、総合的な無影響量(NOEL)の設定はできなかった。従って、11 mg 亜鉛バシトラシン/kg 体重/日の用量が最小影響量(LOEL)と見なされた。
6. 一年間試験(非 GLP 試験)において、ラットを用いて飼料グレードの亜鉛バシトラシン 0、1、10、及び 50 mg/kg 体重/日相当により混餌投与を行った。最後に、と殺されなかったラットはバシトラシンを含まない飼料を与えられ、受胎能及び生殖について調べられた。臨床症状の記録はなかったが、試験のいずれの投与群においても毒性影響はみられなかった。バシトラシンの全身投与によって起こるとされる腎障害の症状はなかった。対照群と比較して腫瘍の増加はなく、また生殖能力への悪影響は見られなかった。
7. ラットを用いた 1 年間試験における限られた生殖データを除くと、生殖毒性に関するデータの提出はなかった。生殖に影響のあることが分かっている化合物とバシトラシンが構造上類似していないこと、またバシトラシンは経口投与後にほとんど吸収されないことから、生殖毒性に関するデータの提出は必要とされなかった。
8. 催奇形性試験において、ラットに、飼料グレード及び/又は純粋な亜鉛バシトラシン 0、11、34、150、250 及び 500 mg/kg 体重を妊娠 717 日に強制経口投与した。亜鉛バシトラシンは胚・胎児発生に対して悪影響を持たず、試験のいずれの投与量においても不可逆的な構造的奇形を生じなかった。母動物においては投与後の流涎(salivation)、軟便(soft feces)、水分摂取量の増加及び軽度の体重増加抑制が認められ、LOEL は 11 mg/kg 体重/日となった。
9. 亜鉛バシトラシンは、*Salmonella typhimurium* における遺伝子突然変異、マウスのリンフォーマ細胞における遺伝子突然変異及びヒトの抹消リンパ球における染色体異常に関する *in vitro* 試験並びにラットの骨髄細胞における染色体異常、ラットの脾臓細胞における不定期 DNA 合成(UDS)に関する *in vivo* 試験において陰性であった。バシトラシンには遺伝毒性がないと結論付けられた。
10. 発がん性に関する試験は提出されなかった。バシトラシンには遺伝毒性がなく、警告部分構造を持たないこと、また反復投与試験において発がん性の可能性を示さなかったため、発がん性に関する試験の提出は必要と見なされなかった。しかも、バシトラシンは経口投与後にほとんど吸収されない。
11. ヒトの腸から単離された様々な細菌(グラム陽性及びグラム陰性の嫌気性菌及び好気性菌/通性嫌気性菌)におけるバシトラシンの最小発育阻止濃度(MIC)の値が、1 件の *in vitro* 試験において求められた。これにより、グラム陰性菌はバシトラシンに感受性を持たないことが示された。調べられたグラム陽性菌に属する菌株の MIC<sub>50</sub>(50 %最小発育阻止濃度)の値は、0.5 µg/mL(*Bifidobacterium spp.*)から 64 µg/mL(*Clostridium spp.*)までの範囲に渡り、MIC<sub>50</sub>の幾何平均値は 5.7 µg/mL であった。
12. ヨーグルト抑制試験(yoghurt inhibition test)では、*Streptococcus thermophilus* 及び *Lactobacillus*

*bulgaricus* の生育(酸の産生によって検出)に対するバシトラシンの最大無作用量(no effect level)は 540 µg /L であった。

13. 13 週間ラット試験及びラットを用いた催奇形性試験における総合的な毒性学的 LOEL、11 mg/kg 体重/日及び安全係数の 200 を用いて、バシトラシンの毒性学的 ADI は 0.055 mg/kg 体重(すなわち 1 人当たり 3.3 g\*)と設定することができる。

\*原文では 3.3 m とあるが、3.3 g (0.055 mg/kg × 60 kg の解)の間違いと考えられる。

14. 微生物学的リスク評価には、動物医薬品委員会 (CVMP) が推奨する計算式が利用された。

$$\text{ADI}(\mu\text{g}/\text{kg 体重}) = \frac{\text{幾何平均 MIC}_{50} \times \text{CF2} (\mu\text{g}/\text{mL}) \times \text{一日当たりの糞塊}(150 \text{ mL})}{\text{CF1} \times \text{微生物が利用可能な経口投与量の割合} \times \text{ヒトの体重}(60 \text{ kg})}$$

上記の計算式に基づき、微生物学的 ADI は以下の通りに計算された。

$$\text{ADI} = \frac{1.57 \times 1 \times 150}{1 \times 60} = 3.9 \mu\text{g}/\text{kg 体重、すなわち 1 人当たり } 234 \mu\text{g}$$

これには以下の前提が立てられた。

- 幾何平均 MIC<sub>50</sub> = 1.57、調べた中で最も感受性の高い菌株の MIC<sub>50</sub> の値の変動性は、MIC<sub>50</sub> の幾何平均値の 90%片側信頼区間の下限值として算出される (CF=補正係数)
- CF1 = 1、バシトラシンに対する抵抗が殆ど起こらないため
- CF2 = 1、MIC 測定における pH 及び接種菌量の影響に関する情報が提供されていないため
- 150 g は 1 日当たりの糞塊の重量
- バシトラシンが消化管から吸収されないことから、腸内微生物が利用可能な経口投与量の割合の数値を 1 とした

15. 微生物学的 ADI は毒性学的 ADI よりも低いことから、バシトラシンの安全性評価に最も適切なのは前者である。
16. 泌乳牛の 1 頭あたり 2 分房に市販製剤の乳房内投与を連続した 4 回の搾乳時に実施した後では、投与中及び投与後の血漿中にバシトラシンは検出されなかった(検出限界 40.5 µg/L)。従って、バシトラシンは乳房から血漿中へ吸収されない。
17. 泌乳牛の 1 頭あたり 2 分房に市販製剤の乳房内投与を連続した 4 回の搾乳時に実施した後に、最終投与後 14、28、42、56 及び 84 日間の休薬期間を空けた後、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び乳房におけるバシトラシン残留物が求められた(時点毎に 2 頭)。どの時点のどの組織においてもバシトラシンは検出されなかった(検出限界 40.5~135 µg/kg)。より短い休薬期間における組織中残留物に関するデータは提出されていないが、市販製剤を用いた薬物動態データでは乳房内投与中及び投与後にバシトラシンが乳房から全身循環中に吸収されないことを示されていることから、休薬期間 14 日間より前の時点で牛の組織中にバシトラシン残留物が生じる可能性は低い。

18. 12頭の牛(1日当たりの泌乳量10~32 kg)を用いて、1頭当たり2分房に市販製剤の乳房内投与を連続した4回の搾乳時に実施した後、乳汁中のバシトラシン残留物を調べた。バシトラシンは投与されていない分房からは検出されなかった(検出限界 73 µg/L)。一方、投与された分房から搾乳された乳汁では、バシトラシンは投与中に検出され(1,620~76,950 µg/L)、最終投与から8回目の搾乳時点では約 540 µg/Lまで減少した。
19. 3頭の泌乳牛を用いて、1頭当たり1分房に市販製剤の乳房内投与を連続した4回の搾乳時に実施し、バシトラシン A、B 及び C の残留物を調べた。乳汁サンプルは最後の注入から1、3 及び 6 回目の搾乳時に採取され、ルーチン分析法として提案された液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析(LC-MS/MS)を用いて分析された。バシトラシン A、B 及び C の合計値は、最終投与後1回目の搾乳時で平均 5,091 µg/L となり、3 回目の搾乳時では 887 µg/L まで、6 回目の搾乳時では 167 µg/L まで減少した。3 つのバシトラシン成分 A、B 及び C の乳汁中の比は、平均相対的割合でそれぞれ 55.2 %、35.0 % 及び 9.8 % の一定の値で経時的に保たれていた。
20. 代謝された場合でもバシトラシンは微生物学的に不活性化化合物にのみ代謝されることを考慮すると、親化合物をマーカー残留物とする選択は理に適っている。バシトラシンは主にバシトラシン A、B 及び C で構成されているため、マーカー残留物はバシトラシン A、B 及び C の合計として定義される。これら 3 つの成分のうち 1 つのみをマーカー残留物として特定することは、用いた生産菌種及び生産条件により化合物間の相対比率が変わる可能性があり、またマーカーの総残留物に対する比もそれに伴って変化するため不可能だった。
21. 乾乳牛でのバシトラシンの乳房中投与及び創傷粉末剤としてのバシトラシンの局所的投与に関する薬物動態及び残留物データはない。
22. 牛の乳汁中のバシトラシン A、B 及び C を定量するルーチン分析法として LC-MS/MS を用いた手法が提案された。この手法は ISO78/2 形式で記述され、バシトラシン A、B 及び C の定量限界の値をそれぞれ 39.8、26.3 及び 6.0 µg/kg であると十分に検証されたものである。

## 結論及び提言(原文 p.4)

以下の点を考慮し、

- ・微生物学的 ADI は 3.9 µg/kg 体重(すなわち体重 60 kg のヒトでは 236 µg)
- ・バシトラシンは微生物学的にのみ活性のある化合物であるため、マーカー残留物として保留され、またバシトラシンが主にバシトラシン A、B 及び C で構成されているため、バシトラシン A、B、及び C の合計がマーカー残留物として定義された
- ・バシトラシンは経口投与後に殆ど吸収されない
- ・泌乳牛におけるバシトラシンの乳房内投与後、血漿及び組織中におけるバシトラシン残留物は検出されなかった
- ・泌乳牛におけるバシトラシンの乳房内投与後、マーカー残留物であるバシトラシンは乳汁中で検出された
- ・乳汁中におけるバシトラシン A、B 及び C のルーチン定量法として十分に検証された LC-MS/MS 法が利用可能である

委員会は理事会規則(EEC)No2377/90の附属書Iに以下の表に基づいて乳汁中のバシトラシンを盛り込むことを提言する。

薬理的活性物質	マーカー残留物	動物種	MRLs	標的組織	その他の条項
バシトラシン	バシトラシン A、バシトラシン B、及びバシトラシン C の合計	牛	100 µg/kg	乳汁	

乳汁の MRL 値に基づいた一日摂取量は ADI の約 64 %に相当すると考えられる。

バシトラシンの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 2001）

試験の種類	供試動物等	投与量	結 果
急性毒性（経口）	ウサギ、マウス、イヌ	記載なし	LD <sub>50</sub> : ウサギ >1,200 mg/kg 体重、マウス >3,750 mg/kg 体重、イヌ >9,500 mg/kg 体重
28日間亜急性経口毒性	ラット	10、36、72、144、250、500、1,000 mg/kg 体重/日	NOAEL=記載なし LOAEL=11 mg/kg 体重/日 流涎(salivation)、軟便、食欲減退に基づく
13週間亜急性経口毒性	ラット	0、11、34、150、250、500 mg/kg 体重	NOEL=設定なし(すべての投与量において流涎(皮膚の茶色の染色を伴う)が見られたうえ、すべての処置群の雌で極端な興奮状態が見られた) LOAEL=11 mg/kg 体重/日(流涎(salivation)、軟便、食欲減退、軽度の胃の病理変化に基づく)
1年間慢性毒性/生殖毒性 (GLP ではない)	ラット	0、1、10、50 mg/kg 体重/日	どの投与量においても受胎能及び生殖能力への毒作用なし、全身投与による腎障害の所見もなし
催奇形性	ラット	0、11、34、150、250、500 mg/kg 体重(妊娠 7~17 日)	LOEL=母動物:11 mg/kg 体重/日(流涎(salivation)、軟便、水分摂取量の増加及び軽度の体重増加抑制に基づく) 催奇形性なし
変異原性: 遺伝子突然変異	サルモネラ菌、	記載なし	<i>in vitro</i> 試験 陰性
変異原性: 遺伝子突然変異	マウスリンフォーマ細胞	記載なし	<i>in vitro</i> 試験 陰性
変異原性: 染色体異常	ラット骨髓細胞	記載なし	<i>in vivo</i> 試験 陰性
変異原性: 不定期 DNA 合成	ラットすい臓細胞	記載なし	<i>in vivo</i> 試験 陰性
その他			
			ADI=3.9 µg/kg 体重(体重 60 kg の人間に対する 234 µg に相当)

## 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
CF	Correction Factor	補正係数
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use	動物用医薬品委員会
EC	European Community	欧州共同体
EEC	European Economic Community	欧州経済委員会
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査局
EU	European Union	欧州連合
GLP	Good Laboratory Practice	優良試験所基準
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
IU	International Unit	国際単位
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LD50	50% Lethal Dose	半数致死量
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level	最小毒性量
LOEL	Lowest Observed Effect Level	最小影響量
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	最小発育阻止濃度
MIC50	50% Minimum Inhibitory Concentration	50%最小発育阻止濃度
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準値
NOEL	No-Observable-Effect Level	無影響量
SCAN	Scientific Committee for Animal Nutrition	動物栄養に関する科学委員会
UDS	Unscheduled DNA Synthesis	不定期 DNA 合成





## バシトラシン 評価書和訳と情報整理

EMEA: 2002

ウェブサイト:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500010855.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500010855.pdf)  
Committee for Veterinary Medicinal Products, Bacitracin (Extension to rabbits), Summary Report (3), 2002

## バシトラシン 評価書和訳と情報整理 EMEA (2002) 目次

動物用医薬品委員会(原文 P.1).....	34
バシトラシン(ウサギへの拡張) (原文 P.1) .....	34
概略報告(3)(原文 P.1) .....	34
結論及び提言(原文 P.3) .....	35
バシトラシンの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 2002) .....	36
略称.....	36

## 原文 目次

原文ページ

動物用医薬品委員会 .....	1
バシトラシン(ウサギへの拡張適用) .....	1
概略報告(3) .....	1
結論及び提言 .....	4
COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS .....	1
BACITRACIN (Extension to rabbits) .....	1
SUMMARY REPORT (3) .....	1
CONCLUSIONS AND RECOMMENDATION .....	4

## 動物用医薬品委員会(原文 p.1)

### バシトラシン(ウサギへの拡大)(原文 p.1)

#### 概略報告(3)(原文 p.1)

1. バシトラシンは抗菌性ペプチド化合物に分類される抗生物質である。動物用医薬品では、バシトラシンはテトラサイクリン、ネオマイシン及びプレドニゾロンと組み合わせて泌乳牛の乳房炎の乳房内治療に用いられる。推奨投与量は感染した分房毎に 2,000 国際単位 (IU) バシトラシン(標準力価 74 IU/mg、つまり 1 IU/13.5 µg) であり、必要に応じて 12 又は 24 時間後に反復投与する。過去においてバシトラシンは家禽、豚、子牛、子羊及び子山羊の飼料添加物として用いられていたが、1998 年に理事会規則 (EC) No.2821/98 に従ってこの用法の認可は取り下げられた。

ヒト用医薬品では、(亜鉛)バシトラシンがしばしば他の抗生物質と併用して局所性感染の局所的治療に用いられる。

バシトラシンは動物医薬品委員会 (CVMP) によって、1995、1998 及び 2000 年に評価された。これらの評価において、微生物学的エンドポイントがバシトラシンの安全性評価に最も関連性があると結論付けられた。微生物学的 ADI として 3.9 µg/kg 体重(つまり 1 人当たり 234 µg) が、ヒトの腸内細菌叢での *in vitro* 感受性データ及び推奨される CVMP 計算式を用いて設定された。

現在、乳汁におけるバシトラシンは理事会規則 (EEC) No2377/90 の附属書 I に以下の表に基づいて盛り込まれている。

薬理的活性物質	マーカー残留物	動物種	MRLs	標的組織	その他の条項
バシトラシン	バシトラシン A、バシトラシン B、及びバシトラシン C の合計	牛	100 µg/kg	乳汁	

また乳汁を除いた他の組織については、バシトラシンは現在、理事会規則 (EEC) No2377/90 の附属書 II に以下の通りに盛り込まれている。

薬理的活性物質	動物種	その他の条項
バシトラシン	牛	泌乳牛に限定した乳房中使用及び乳汁以外のすべての組織

乳汁の最大残留基準値 (MRL) に基づいた一日摂取量は一日摂取許容量 (ADI) の約 64 % に相当する。

現行 MRLs のウサギへの拡大に関する申請書が現在提出されている。ウサギにおいて、バシトラシンは地方病性ウサギ腸炎 (enzootic rabbit enterocolitis) の治療に適用され、420 IU/kg 体重/日が飲水又は混餌で反復経口投与される。この投与量は約 5.7 mg/kg 体重/日に相当する。

2. 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も極わずかである。ラット、鶏及び豚において経口投与量の約 95 % は糞中に排泄され、3 % 以下しか尿中に排泄されなかった。バシトラシンは、微生物学的に不活性な主要代謝産物であるデサミドバシトラシンを経てアミノ酸及び更に小さなペプチドに代謝される。糞中の主な代謝産物は、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産物 (ジペプチド及びトリペプチド) のみが存在する。

3. ウサギに、亜鉛バシトラシンを 0、25、50 及び 100 µg/L(それぞれ 0、5-11、10-15 及び 17-31 mg/kg 体重に相当する)の用量で 6 週間飲水投与し、バシトラシンの残留物が調べられた。投与期間中及び投与期間終了後の血液及び糞便サンプルが採取され、最大で 54 日間保管された(まずは-20 °Cで、その後-80 °Cで)。組織サンプルは投与期間終了後に採取された。投与期間最終日及び最終投与 3、7 及び 10 日後に採取された血液サンプル中のバシトラシンは、定量限界を 200 µg/Lとする微生物学的手法で分析された。どのサンプルにおいても 200 µg/L を超えるバシトラシンは認められなかった。しかしながら、真度、精度及び貯蔵安定性について完全に確立された分析手法ではなかったため、入手可能な情報に基づいて結論を出すことはできなかった。
4. ウサギ(雌雄各 8 匹)に、420 IU/kg 体重/日の臨床用量(clinical target dose)で 30 日間連続して反復飲水投与し、バシトラシンの残留物が調べられた。一群雄雌各 2 匹が投与 24、48、72 及び 96 時間後にと殺された。投与終了間際に無作為に選ばれた 8 匹のウサギの血液が頸静脈から採取され、バシトラシン含量が分析された。と殺時には肝臓、腎臓並びに筋肉試料(約 50 g)及び脂肪試料(20 g)が採取され、バシトラシン含量が分析された。72 及び 96 時間の時点で採取された組織は分析されなかったが、これはそれ以前の時点における血漿及び組織中の濃度がすべてバシトラシンの推定検出限界値である 37.5 µg/kg を下回り、また投与期間終了日に採取された動物の血漿にはバシトラシンが検出可能な濃度で存在しなかったためである。
5. ウサギの組織中のバシトラシン A、B 及び C を定量するルーチン分析法として検証された液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析(LC-MS/MS)法が提案された。本手法は牛の乳汁分析手法に基づいている。本手法は ISO78/2 形式で記述され、バシトラシン A 及び B の定量限界はそれぞれ 39.8 及び 26.3 µg/kg であったが、この水準でバシトラシン C 濃度の定量はできなかった。

### 結論及び提言(原文 p.3)

以下の点を考慮し、

- ・微生物学的 ADI は 3.9 µg/kg 体重(すなわち 1 人当たり 234 µg) ;
- ・バシトラシンはマーカー残留物として保留されたが、バシトラシンは主にバシトラシン A、B 及び C で構成されているため、マーカー残留物としてバシトラシン A、B 及び C の合計が定義された
- ・経口投与 24 時間後の組織中では残留物は検出されず、MRLs は(複合)マーカー残留物の定量限界の約 2 倍に設定された
- ・ウサギの組織中におけるバシトラシン A、B 及び C のルーチン定量法として検証された LC-MS/MS 法が利用可能である:

動物用医薬品委員会は理事会規則(EEC) No2377/90 の附属書 I に以下の表に基づいてウサギにおけるバシトラシンを盛り込むことを提言する。

薬理的活性成分	マーカー残留物	動物種	MRLs	標的組織	その他の条項
バシトラシン	バシトラシン A、バシトラシン B 及びバシトラシン C の合計	ウサギ	150 µg/kg 150 µg/kg 150 µg/kg 150 µg/kg	筋肉 脂肪 肝臓 腎臓	

ウサギの組織に関する MRL に基づき、牛の乳汁の MRL より算出された摂取量を考慮に入れると、最大一日摂取量は ADI の約 95 % に相当すると考えられる。

バシトラシンの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 2002）

試験の種類	供試動物等	結論	
その他		ADI	微生物学的 ADI=3.9 µg/kg 体重 (すなわち 1 人当たり 234 µg)
	ウサギ	MRL	150 µg/kg: 筋肉、脂肪、肝臓、腎臓 マーカ―残留物はバシトラシン A、バシトラシン B、及びバシトラシン C の合計、
	-	最大一日摂取量	最大一日摂取量は ADI の約 95% に相当する ウサギの組織の MRL の値ならびに牛の乳汁の MRL より算出された摂取量に基づく

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use	動物用医薬品委員会
EC	European Community	欧州共同体
EEC	European Economic Community	欧州経済委員会
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査局
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
IU	International Unit	国際単位
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/Mass Spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準値

