



府食第336号

平成25年5月8日

食品安全委員会

委員長 熊谷 進 殿

肥料・飼料等専門調査会 座長 唐木 英明

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審議結果について

平成21年3月10日付け厚生労働省発食安第0310004号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたビコザマイシンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

動物用医薬品・飼料添加物評価書

ビコザマイシン

2013年5月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	5
I. 評価対象動物用医薬品・飼料添加物の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況等	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験	7
(1) 薬物動態試験（ラット、ビコザマイシン、経口投与）	7
(2) 薬物動態試験（マウス、安息香酸ビコザマイシン、経口投与）	7
(3) 薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ、ビコザマイシン、筋肉内投与）	10
(4) 薬物動態試験（サル、ビコザマイシン、経口投与）	11
(5) 薬物動態試験（牛及び豚、ビコザマイシン、筋肉内及び静脈内投与）	12
(6) 薬物動態試験（豚、ビコザマイシン及び安息香酸ビコザマイシン、経口投与）	12
(7) 薬物動態試験（鶏、ビコザマイシン、経口投与）	13
(8) 薬物動態試験（ぶり、安息香酸ビコザマイシン、経口投与）	13
(9) 薬物動態試験（ヒト）	14
2. 残留試験	14
(1) 残留試験（牛、ビコザマイシン、経口投与）	14
(2) 残留試験（牛、ビコザマイシン、筋肉内投与）	15
(3) 残留試験（牛、ビコザマイシン、筋肉内投与）	16
(4) 残留試験（乳汁、ビコザマイシン、筋肉内及び静脈内投与）	16
(5) 残留試験（乳汁、ビコザマイシン、筋肉内投与）	17
(6) 残留試験（豚、ビコザマイシン、経口投与）	17
(7) 残留試験（豚、ビコザマイシン、混餌投与）	18
(8) 残留試験（豚、ビコザマイシン、筋肉内投与）	19
(9) 残留試験（豚、ビコザマイシン、筋肉内投与）	20
(10) 残留試験（豚、安息香酸ビコザマイシン、混餌投与）	20
(11) 残留試験（豚、安息香酸ビコザマイシン、混餌投与）	22
(12) 残留試験（鶏、ビコザマイシン、混餌投与）	22
(13) 残留試験（卵、ビコザマイシン、混餌投与）	23
(14) 残留試験（ぶり、安息香酸ビコザマイシン、混餌投与）	24

(15) 残留試験 (ふり、安息香酸ビコザマイシン、混餌投与)	25
3. 遺伝毒性試験	26
4. 急性毒性試験	27
(1) ビコザマイシンの急性毒性試験 (マウス、ラット、イヌ及び鶏)	27
(2) 安息香酸ビコザマイシンの急性毒性 (マウス及びラット)	28
5. 亜急性毒性試験	28
(1) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット、安息香酸ビコザマイシン、経口投与) ..	28
(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、安息香酸ビコザマイシン、経口投与) ..	29
(3) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット、ビコザマイシン、経口投与)	29
(4) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット、ビコザマイシン、経口投与)	30
(5) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ、ビコザマイシン、経口投与)	30
(6) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ、ビコザマイシン、経口投与)	31
(7) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット、ビコザマイシン、皮下投与)〈参考デー タ〉	31
(8) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ、ビコザマイシン、静脈内投与)〈参考デー タ〉	32
(9) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ、ビコザマイシン、皮下投与)〈参考デー タ〉	32
6. 慢性毒性及び発がん性試験	33
7. 生殖発生毒性試験	33
(1) 発生毒性試験 (マウス、ビコザマイシン、経口投与)	33
(2) 発生毒性試験 (ラット、ビコザマイシン、経口投与)	33
(3) 発生毒性試験 (ラット、安息香酸ビコザマイシン、経口投与)	34
(4) 発生毒性試験 (ウサギ、安息香酸ビコザマイシン、経口投与)	34
(5) 発生毒性試験 (マウス、ビコザマイシン、皮下投与)〈参考データ〉	34
(6) 発生毒性試験 (ラット、ビコザマイシン、皮下投与)〈参考データ〉	34
8. 微生物学的影響に関する試験 (ヒト由来臨床分離菌に対する MIC)	35
9. その他	35
(1) 眼粘膜刺激性試験	35
(2) ビコザマイシンの抗原性について	36
III. 食品健康影響評価	36
1. 諸外国における評価	36
2. 毒性学的 ADI について	36
3. 微生物学的 ADI について	36
4. ADI の設定について	37
・別紙：検査値等略称	38
・参照	39

〈審議の経緯〉

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
2009年 3月 10日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請（厚生労働省発食安第0310004号）、関係資料の接受
2009年 3月 12日 第277回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 7月 31日 第57回肥料・飼料等専門調査会
2012年 9月 11日 第59回肥料・飼料等専門調査会
2013年 3月 4日 第465回食品安全委員会（報告）
2013年 3月 5日 から4月3日まで 国民からの御意見・情報の募集
2013年 5月 13日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年6月30日まで)

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* : 2009年7月9日から

(2011年6月30日まで)

小泉 直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

* : 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
上安平 洌子
石井 克枝
村田 容常

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年10月1日から)

唐木 英明 (座長)

津田 修治 (座長代理)

青木 宙 高橋 和彦

秋葉 征夫 舘田 一博

池 康嘉 戸塚 恭一

今井 俊夫 細川 正清

江馬 眞 宮島 敦子

桑形 麻樹子 山中 典子

下位 香代子 吉田 敏則

要 約

抗生物質である「ビコザマイシン (CAS No. 38129-37-2)」について、動物用医薬品承認時の試験成績、飼料添加物指定時の試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、牛、豚、鶏、ぶりとびヒト)、残留試験 (牛、豚、鶏及びぶりと)、遺伝毒性試験、急性毒性試験 (マウス、ラット、イヌ及び鶏)、亜急性毒性試験 (ラット及びイヌ)、生殖発生毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

ビコザマイシンについては、各種遺伝毒性試験の結果が陰性であったことから、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられた。また、発がん性試験は実施されていないが、各種試験結果から遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、一日摂取許容量 (ADI) を設定することは可能であると判断した。

各種毒性試験で得られた無毒性量 (NOAEL) の最小値は、ウサギの発生毒性試験の 74.4 mg/kg 体重/日 (安息香酸ビコザマイシンとして 100 mg/kg 体重/日) であり、安全係数 1,000 (種差 10、個体差 10 及び慢性毒性及び発がん性試験を欠くことによる追加の 10) を適用して、0.074 mg/kg 体重/日を毒性学的 ADI と設定した。

一方、微生物学的 ADI については、VICH の式により 0.12 mg/kg 体重/日と算出された。

毒性学的 ADI と微生物学的 ADI とを比較すると、毒性学的 ADIの方が小さいため、ビコザマイシンの ADI を 0.074 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品・飼料添加物の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ビコザマイシン

英名：Bicozamycin

3. 化学名

CAS (No. 38129-37-2)

英名：8,10-diaza-6-hydroxy-5-methylene-1-(2-methyl-1,2,3-trihydroxypropyl)-2-oxabicyclo[4.2.2]decan-7,9-dione

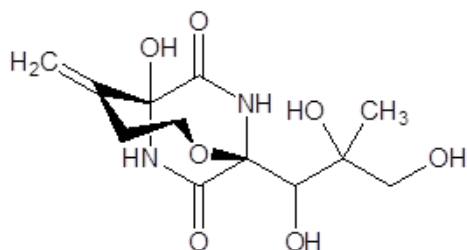
4. 分子式

$C_{12}H_{18}N_2O_7$

5. 分子量

302.28

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

ビコザマイシン¹は、土壌より分離した放線菌である *Streptomyces sapporonensis* から産生された、既存の抗生物質のいずれのグループにも属さない抗生物質である。抗菌活性はグラム陰性菌に限られ、中でも大腸菌及びサルモネラ菌に有効である。作用は殺菌的であり、細胞壁の合成を阻害すると考えられている。

ビコザマイシンは動物専用の抗生物質として開発された。(参照 3)

日本において、動物用医薬品では、ビコザマイシンが子牛及び豚の細菌性下痢症治療用経口投与剤（強制経口投与、飼料添加及び飲水添加剤）として、安息香酸ビコザマイシンが豚の細菌性肺炎治療用飲水添加剤及び水産用（すずき目魚類の類結節症治療用）

¹ 発見当初、ビシクロマイシン (bicyclomycin) という名称で各種雑誌に投稿されたが、その後国際一般名はビコザマイシンと定められた。(参照 3)

の飼料添加剤として承認されている。また、豚及び鶏を対象とした飼料添加物としても指定されている。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値²が設定されている。(参照 1)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、動物用医薬品承認時及び飼料添加物指定時の試験成績等を基に、ビコザマイシンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称は別紙に記載した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (ラット、ビコザマイシン、経口投与)

ラット (系統未記載) にビコザマイシンを 17 回連続経口投与 (100 mg/kg 体重を 1 日 2 回投与) し、最終投与 30 分及び 24 時間後の組織中のビコザマイシン濃度がバイオアッセイにより測定され、回収率について検討された。

投与開始から最終投与 24 時間後までのビコザマイシンの回収率は、尿から 2.2～3.7%、糞から 77.7～89.9%で、総回収率は 84.2～92.3%であった。

最終投与 30 分及び 24 時間後の血清及び組織 (肺、心臓、肝臓、脾臓及び腎臓) からは、ビコザマイシンは検出されなかった (検出限界: 10 mg/L 又は mg/kg)。(参照 4)

(2) 薬物動態試験 (マウス、安息香酸ビコザマイシン、経口投与)

① 血漿中濃度

マウス (系統不明) に安息香酸ビコザマイシンを単回経口投与 (ビコザマイシンとして 100 mg/kg 体重) し、投与後経時的に血漿中濃度が測定された。

マウスでは、投与 2 時間後に血漿 C_{max} (21.7 mg/L) に達した。(参照 4)

② 組織中分布

ラット (SD 系、5 匹/時点) に安息香酸ビコザマイシンを単回経口投与 (ビコザマイシンとして 100 mg/kg 体重) し、組織中濃度について測定された。

脾臓及び心臓を除くいずれの組織においても、ビコザマイシンの組織中濃度は投与 1 時間後に最高値に達し、その濃度は高い順から腎臓、肝臓、肺であった (表 1)。(参照 4)

² 平成 17 年 厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値

表 1 ラットにおける安息香酸ビコザマイシン単回経口投与後のビコザマイシン組織中濃度 (mg/kg)

組織	投与後時間 (h)		
	1	2	3
肺	26.4	20.1	15.0
肝 臓	68.4	63.0	35.4
腎 臓	129.0	90.0	43.2
脾 臓	<10.0	<10.0	<10.0
心 臓	<10.0	<10.0	<10.0

③ 組織ホモジネート及び血清中での加水分解

ビコザマイシンの水酸基をアシル化し、脂溶性を高めたモノアシル基誘導体である安息香酸エステル体は、それ自身抗菌活性を持たないが、高い経口吸収性を示し、主として生体内のエステラーゼにより加水分解を受け、ビコザマイシンとして抗菌活性を示すことが知られている。

各動物種の組織ホモジネート及び血清中における安息香酸ビコザマイシンの半減期が検討された (表 2)。

$T_{1/2}$ はウサギの血清及び肝臓で最も短く 3 及び 4 分であった。次いで、短い順にマウス、ラット、イヌであった。イヌでは、いずれの組織においてもエステラーゼ活性は低く、いずれも $T_{1/2}$ は 120 分を超えた。(参照 4、5)

表 2 各動物種における組織ホモジネート及び血清における安息香酸ビコザマイシンの加水分解に要する時間

組織	安息香酸ビコザマイシンの $T_{1/2}^a$ (min)			
	マウス	ラット	ウサギ	イヌ
血清	27	>120	3	>120
肝臓	16	>120	4	>120
小腸	22	47	12	>120
腎臓	82	>120	26	>120

a : 反応後生じたビコザマイシン量から算出

④ 尿中排泄

マウス (系統不明)、ラット (系統不明)、ウサギ及びイヌに安息香酸ビコザマイシンを単回経口投与 (ビコザマイシンとして 100 mg/kg 体重) し、投与 24 時間後までの尿中排泄について検討された。

各動物種におけるビコザマイシンの尿中排泄を表 3 に示す。

マウス、ラット、ウサギ及びイヌでは、投与量のそれぞれ 73.1、80.5、20.4 及び 27.3% が投与後 24 時間に尿中に排泄された。

また、イヌ (2 匹) ではビコザマイシンのほかに投与量の 4~17% の安息香酸ビコザマ

イヌが未変化体のまま尿中に排泄された（表 4）。（参照 4）

表 3 各動物種における安息香酸ビコザマイシン単回経口投与後のビコザマイシン平均尿中排泄

動物種	動物数 (匹)	投与後時間 (h)						合計 (%)
		0~3		3~6		6~24		
		mg/L	%	mg/L	%	mg/L	%	
マウス	8	3,578 ^a	51.0 ^a			801 ^c	25.3 ^c	73.1
ラット	5	7,112	57.4	4,461 ^b	13.1 ^b	718	12.7	80.5
ウサギ	5	1,713	8.3	3,005	9.6	35	2.5	20.4
イヌ	5	4,226	7.2	8,280	6.5	1,420	13.6	27.3

a : 投与後 0~6 時間の測定値

b : 1/5 例は検出限界未満であったため n=4 の平均値

c : 1/8 例は検出限界未満であったため n=7 の平均値

表 4 イヌにおける安息香酸ビコザマイシン単回経口投与後のビコザマイシン及び安息香酸ビコザマイシン平均尿中排泄

動物種	尿中物質	投与後時間 (h)						合計 (%)
		0~3		3~6		6~24		
		mg/L	%	mg/L	%	mg/L	%	
イヌ 1	ビコザマイシン	10,200	15.8	12,500	3.9	620	3.2	22.9
	安息香酸ビコザマイシン ^a	2,200	3.0	5,900	1.0	—	—	4.0
イヌ 2	ビコザマイシン	3,600	9.5	11,800	11.0	440	5.9	26.3
	安息香酸ビコザマイシン ^a	5,700	14.0	3,000	2.0	120	1.0	17.0

a : ビコザマイシン換算量

⑤ 胆汁中排泄

ラット（系統不明）に安息香酸ビコザマイシンを単回経口投与（ビコザマイシンとして 100 mg/kg 体重）し、投与 24 時間後までの胆汁中排泄について検討された。

結果を表 5 に示す。

投与後 24 時間の胆汁中排泄は、投与量の 0.96%であった。（参照 4）

表 5 ラットにおける安息香酸ビコザマイシン単回経口投与後の胆汁中排泄

	投与後時間 (h)						合計 (%)
	0~3		3~6		6~24		
	mg/L	%	mg/L	%	mg/L	%	
平均値	18.0	0.25	13.2	0.14	11.7	0.57	0.96

⑥ ラットにおける代謝

安息香酸ビコザマイシンのラットへの経口投与において、安息香酸ビコザマイシンは生体内ではビコザマイシンと安息香酸に分解され、尿中にはほとんど排泄されなかった。ビコザマイシンは、代謝されずに尿中に排泄され、安息香酸は肝臓又は腎臓でグリシンとペプチド結合され、馬尿酸として尿中に排泄されることが確認された。

また、尿中にはビコザマイシン以外の抗菌活性を有する代謝物は認められなかった。
(参照 4)

(3) 薬物動態試験 (マウス、ラット、ウサギ及びイヌ、ビコザマイシン、筋肉内投与)

① 血 (清) 中濃度

マウス (ICR 系、雄 8 匹)、ラット (SD 系、雄 5 匹)、ウサギ (雄 5 匹) 及びイヌ (ビーグル種、雄 5 匹) にビコザマイシンを単回筋肉内投与 (50 mg/kg 体重) し、投与後経時的にバイオアッセイにより血 (清) 中濃度が測定された。

結果を表 6 及び 7 に示す。

また、ウサギにビコザマイシンを静脈内投与 (50 mg/kg 体重) したとき、血清 $T_{1/2}$ は 45 分であった。(参照 4)

表 6 マウスにおけるビコザマイシン単回筋肉内投与後の平均血中濃度 (mg/L)

動物種	投与後時間 (min)				
	5	10	20	30	60
マウス	65.8	65.9	35.4	28.8	<12.2

表 7 ラット、ウサギ及びイヌにおけるビコザマイシン単回筋肉内投与後の平均血清中濃度 (mg/L)

動物種	投与後時間 (h)				
	1/2	1	2	3	5
ラット	48.8	25.3	8.9 ^a	<6.0	<6.0
ウサギ	120.0	77.0	31.7	14.2	<4.0
イヌ	76.6	53.9	27.6	22.6 ^b	<10

a 3/5 匹は検出限界未満であったため n=2 の平均値

b 2/5 匹は検出限界未満であったため n=3 の平均値

② 組織中分布

ラット (SD 系、雄 10 匹/群) にビコザマイシンを単回筋肉内投与 (50 又は 100 mg/kg 体重) し、投与 30 分後の血清及び組織中濃度がバイオアッセイにより測定された。

結果を表 8 に示す。

組織中濃度は、腎臓、血清、肝臓、肺の順に高かった。(参照 4)

表 8 ラットにおけるビコザマイシン単回筋肉内投与 30 分後の血清及び組織中濃度 (mg/kg 又は mg/L)

試料	投与量 (mg/kg 体重)	
	50	100
肺	21.6	42.0
肝 臓	23.4	62.4
腎 臓	144.0	403.5
脾 臓	<16.0	22.8
心 臓	<16.0	26.1
血 清	41.4	93.0

③ 尿中排泄

マウス (ICR 系、雄 8 匹)、ラット (SD 系、雄 5 匹)、ウサギ (雄 5 匹) 及びイヌ (ビーグル種、雄 5 匹) にビコザマイシンを単回筋肉内投与 (50 mg/kg 体重) し、投与後 24 時間の尿中排泄率がバイオアッセイにより測定された結果、いずれも投与量の 70%以上であった (表 9)。(参照 4)

表 9 各動物種におけるビコザマイシンを単回筋肉内投与後の平均尿中排泄

動物種	動物数 (匹)	投与後時間 (h)						合計 (%)
		0~3		3~6		6~24		
		mg/L	%	mg/L	%	mg/L	%	
マウス	8	3,063 ^a	75.3 ^a			82	6.9	82.2
ラット	5	4,305	85.9	584	5.7	39	1.9	93.4
ウサギ	5	7,490	60.7	2,560	15.2	13	1.2	77.1
イヌ	5	15,720	57.9	3,758	12.6	169	3.0	73.5

a : 投与後 0~6 時間の測定値

④ 胆汁中排泄

ラット (SD 系、雄 5 匹) にビコザマイシンを単回筋肉内投与 (50 mg/kg 体重) し、投与後 3 時間の胆汁中排泄についてバイオアッセイにより測定された結果、投与量の 0.24%であった。(参照 4)

(4) 薬物動態試験 (サル、ビコザマイシン、経口投与)

サル (5 頭) にビコザマイシンを単回経口投与 (40 mg/kg 体重) し、投与 72 時間後までの尿及び糞中排泄が測定された。

その結果、糞中排泄率は 35.0~75.0% (平均 46.2%) で、尿中排泄率は 1.8~4.0% (平均 3.1%) であった。総排泄率は 38.5~79.0% (平均 49.2%) であった。(参照 4)

(5) 薬物動態試験（牛及び豚、ビコザマイシン、筋肉内及び静脈内投与）

牛（ホルスタイン種）及び豚（LWD）を用いたビコザマイシンの各種条件下（単回筋肉内、単回静脈内、3回連続静脈内及び3回連続筋肉内投与）の投与（20 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。

結果を表 10 に示す。

ビコザマイシンは、投与経路及び動物種が異なっても、その吸収及び排泄においてはほぼ同様の推移を示し、投与 0.5 時間後に血清 C_{max} に達し、投与 12 時間後までに検出限界未満となった。牛の 3 回連続静脈内投与試験においては、最終投与 12 時間後まで検出された。牛の 3 回連続筋肉内投与試験における尿中濃度は、最終投与 1 時間後に最高値に達し、その後血清中濃度と同様速やかに減少し、最終投与 24 時間後には、1.7 mg/L になった。

尿中の代謝産物を TLC バイオオートグラフで測定したところ、常用標準ビコザマイシンの R_f 値に一致する物質以外の抗菌活性は認められず、ビコザマイシンは生体内で代謝されることなく尿中に排出されると考えられた。（参照 4、6）

表 10 牛及び豚におけるビコザマイシン各種投与後の平均血清中及び尿中濃度 (mg/L)

動物種	試料	投与方法	最終投与後時間 (h)						
			0.5	1	2	3	6	12	24
豚	血清	単回筋肉内	24.0	23.1	19.5	12.2	2.8	<LOD ^a	<LOD
牛		3回筋肉内	22.6	16.5	/	6.0	2.0	<LOD ^b	<LOD
牛		3回筋肉内	38.2	/	/	19.8	6.5	<LOD ^b	<LOD
牛		単回静脈内	43.6	25.3	11.8	7.2	1.5	<LOD ^a	<LOD
牛		3回静脈内	177.0	/	/	31.3	17.4	3.1	<LOD ^b
牛		尿	3回筋肉内	272.0	428.0	/	276.8	114.4	16.2

LOD : 検出限界 a : 0.625 mg/L b : 0.39 mg/L

(6) 薬物動態試験（豚、ビコザマイシン及び安息香酸ビコザマイシン、経口投与）

豚を用いた安息香酸ビコザマイシン及びビコザマイシンの経口投与（それぞれ 10 及び 100 mg(力価)/kg 体重）試験では、 T_{max} は同等であったが、安息香酸ビコザマイシンの投与量がビコザマイシンの 10 分の 1 であるにもかかわらず、 C_{max} は安息香酸ビコザマイシンの濃度の方が 1.5 倍高かった。

安息香酸ビコザマイシンを単回混餌又は飲水投与（10 mg(力価)/kg 体重）後、血中ビコザマイシン濃度が測定された。混餌投与では投与 3 時間後に C_{max} (2.12 mg/L) に達し、飲水投与では投与 3 時間後に C_{max} (2.36 mg/L) に達した。投与方法の違いによる吸収の差は認められなかった。5 日間投与試験でも同様の結果が得られた。安息香酸ビコザマイシンの豚への経口投与（10 mg(力価)/kg 体重）では、血液及び各組織（肝臓、腎臓、肺及び筋肉）に分布し、その濃度は 0.31~0.71 mg/kg で肺組織中濃度が最も高かった。各組織における T_{max} は、肝臓では投与 3 時間後、他の組織では、投与 0.5 時間後で

あった。安息香酸ビコザマイシンの経口投与（10 mg(力価)/kg 体重）の結果とビコザマイシンの筋肉内投与（10 mg(力価)/kg 体重）の結果を比較すると、投与3時間後以降の各組織中ビコザマイシン濃度は、大部分の組織で安息香酸ビコザマイシン投与時の方が上回っていた。

安息香酸ビコザマイシンの経口投与（20 mg(力価)/kg 体重）後の尿中には、安息香酸ビコザマイシンがわずかに検出されたが、大部分はビコザマイシン及び馬尿酸として排泄された。

豚を用いた安息香酸ビコザマイシン製剤の混餌及び飲水投与（投与量不記載）のクロスオーバー試験が実施された。血中濃度を測定し、両投与方法における吸収及び排泄について T_{max} 、 C_{max} 及び AUC を指標として比較検討された（検出限界：1.0 mg/L）。

結果を表 11 に示す。

両投与方法間に問題が生じる程度の差はないと判断された。（参照 4）

表 11 豚における安息香酸ビコザマイシン製剤の各投与方法での薬物動態パラメータ（平均値）

方法	T_{max} (h)	C_{max} (mg/L)	AUC (mg · h/L)
混餌投与	2.9	5.23	37.35
飲水投与	2.8	5.53	35.68

検出限界：1.0 mg/L

（7）薬物動態試験（鶏、ビコザマイシン、経口投与）

鶏（肉用鶏）にビコザマイシンを単回経口投与（500 mg/kg 体重）し、経時的に血清、組織、消化管内容物及び排泄物中濃度が測定された（検出限界：1.25 ppm）。

血清中濃度は投与4時間後に C_{max} （16.5 mg/L）に達し、組織中濃度も投与4時間後に C_{max} に達した。その濃度は高い方から、腎臓、肝臓、血清、血液、筋肉、脂肪の順であった。

投与24時間後の嗦のう、筋胃及び小腸の内容物中の濃度は検出限界未満であったが、盲腸内容物中濃度は 5.2 mg/g であった。（参照 4）

（8）薬物動態試験（ぶり、安息香酸ビコザマイシン、経口投与）

① 吸収及び分布

ぶりに安息香酸ビコザマイシンを混餌投与（ビコザマイシンとして 20 mg(力価)/kg 体重）した時、ビコザマイシンの血中 C_{max} は 3.61 mg/L であった。

ぶりに安息香酸ビコザマイシンを経口投与（ビコザマイシンとして 20 mg(力価)/kg 体重）し、安息香酸ビコザマイシン及びビコザマイシンの血液及び組織中濃度が測定された。

安息香酸ビコザマイシンの血中及び組織中 C_{max} (T_{max}) は、高い順に、肝臓：9.67 mg/kg (6 時間)、脾臓：5.75 mg/kg (6 時間)、腎臓：5.57 mg/kg (6 時間)、血液：4.04 mg/L (6 時間) 及び筋肉 2.52 mg/kg (9 時間) であった。

また、有効活性成分であるビコザマイシンの血中及び組織中 C_{max} (T_{max}) は、肝臓：5.20 mg/kg (6 時間)、腎臓：3.84 mg/kg (30 時間)、血液：2.35 mg/L (48 時間)、脾臓：2.19 mg/kg (48 時間) 及び筋肉 0.38 mg/kg (48 時間) であった。

安息香酸ビコザマイシン及びビコザマイシンの血液及び組織中濃度の推移を比較すると、安息香酸ビコザマイシンの方が速やかに C_{max} に達し、その後比較的短時間で消失する傾向を示した。

② 加水分解

ぶりに安息香酸ビコザマイシンを経口投与 (ビコザマイシンとして 20 mg(力価)/kg 体重) し、血液及び組織中における加水分解について検討された。

安息香酸ビコザマイシンのぶりの血液及び組織中分解率は、血液及び血漿でそれぞれ 15.8 及び 35.6% で、肝臓、腎臓等の組織ではほとんど分解がみられなかった。

③ 長期間投与による蓄積性

ぶりに安息香酸ビコザマイシンを長期間投与 (ビコザマイシンとして 10 mg/kg 体重、投与経路不記載) し、血中ビコザマイシンの蓄積性について検討された。

血中のビコザマイシン濃度は、一時的に上昇するが、 C_{max} (約 5.5 mg/L) に達すると、その後やや低下し、定常状態となったことから、安息香酸ビコザマイシンを長期間投与しても代謝物であるビコザマイシンは蓄積しないと考えられた。

また、ビコザマイシンの消失パターンを投与回数別 (単回、6、11、16 及び 21 日間) に検討したところ、いずれの投与回数でも消失速度及び量に大差はみられなかった。(参照 4)

(9) 薬物動態試験 (ヒト)

ヒトにビコザマイシンを筋肉内投与 (500 mg 又は 1,000 mg/ヒト) すると、500 mg/ヒト投与群では投与 30 分後に血清 C_{max} (18.0 $\mu\text{g/mL}$) に達し、投与 2 時間後には検出限界 (15.0 $\mu\text{g/mL}$) 未満となり、1,000 mg/ヒト投与群では投与 1 時間後に血清 C_{max} (31.9 $\mu\text{g/mL}$) に達し、投与 5 時間後には検出限界未満となった。投与量のほとんどが尿中に排泄された。

経口投与 (1,000 mg/ヒト) した場合の最初の 24 時間での尿中排泄率は、2.9% であった。(参照 4、7)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛、ビコザマイシン、経口投与)

子牛 (ホルスタイン種、雄 1 頭/時点) にビコザマイシンを単回経口投与³ (100 mg(力

³ 少量の飼料に混合して投与

価)/kg 体重) し、投与 2、8、24、48 及び 72 時間後に血液及び組織中残留がバイオアッセイにより測定された (定量限界 : 0.1 mg/kg)。

結果を表 12 に示す。

ビコザマイシンは、血液及び肝臓では投与 24 時間後に、心臓及び筋肉では投与 48 時間後に消失した。胃、小腸、大腸及び腎臓では投与 48 時間後にも残留がみられたが、投与 72 時間後には、全組織で検出されなかった。(参照 4)

表 12 牛におけるビコザマイシン単回経口投与後の血液及び組織中残留 (mg/kg)

試料	投与後時間 (h)				
	2	8	24	48	72
血液	0.3	0.6	—	—	—
心臓	0.56	2.5	0.6	—	—
肝臓	1.0	2.6	—	—	—
腎臓	4.4	10.0	0.17	0.22	—
筋肉	0.2	1.0	0.1	—	—
胃	4.6	1.5	0.1	0.1	—
小腸	3.0	9.0	0.22	0.22	—
大腸	1.0	30.0	0.5	0.36	—

— : 定量限界 (0.1 mg/kg) 未満

(2) 残留試験 (牛、ビコザマイシン、筋肉内投与)

子牛 (ホルスタイン種、21~31 日齢、雌雄、2 頭/時点) にビコザマイシン製剤を 3 日間筋肉内投与 (ビコザマイシンとして 20 mg/kg 体重/日) し、最終投与 1、2、3、5、7、10 及び 14 日後に組織 (脳、筋肉、小腸、肺、心臓、脾臓、肝臓、腎臓及び注射部位) 中残留がバイオアッセイにより測定された (検出限界 : 0.05 mg/kg)。

結果を表 13 に示す。

最終投与 1 日後には、全組織からビコザマイシンが検出されたが、最終投与 2 日後には脳が、最終投与 3 日後には腎臓及び注射部位を除く全組織が検出限界未満となり、最終投与 5 日後には全例が検出限界未満となった。(参照 4)

表 13 牛におけるビコザマイシン製剤 3 日間筋肉内投与後の組織中残留 (mg/kg)

組織	最終投与後時間 (日)				
	1	2	3	5	7
脳	0.05	—	—	☐	☐
	0.09	—	—	☐	☐
筋肉	0.29	0.07	—	—	☐
	0.48	0.07	—	—	☐
小腸	0.13	—	—	—	☐
	0.32	0.06	—	—	☐
肺	0.26	0.08	—	—	☐
	0.74	—	—	—	☐
心臓	0.59	0.08	—	—	☐
	0.96	0.07	—	—	☐
脾臓	0.28	0.06	—	—	☐
	0.60	0.07	—	—	☐
肝臓	0.17	0.07	—	—	☐
	0.39	0.07	—	—	☐
腎臓	0.29	0.23	0.09	—	—
	0.80	0.20	0.10	—	—
注射部位	1.85	0.30	—	—	—
	1.38	0.31	0.05	—	—

— : 検出限界 (0.05 mg/kg) 未満 ☐ : 未測定

(3) 残留試験 (牛、ビコザマイシン、筋肉内投与)

子牛 (雌雄、2 頭/時点) にビコザマイシン製剤を 3 日間筋肉内投与 (ビコザマイシンとして 20 mg/kg 体重/日) し、最終投与 1、2、3、5 及び 7 日後の組織 (脳、胃、筋肉、脂肪、小腸、肺、心臓、脾臓、肝臓、腎臓及び注射部位) 中残留がバイオアッセイにより測定された (検出限界 : 0.05 mg/kg)。

その結果、最終投与 1 日後には全組織からビコザマイシンが検出されたが、最終投与 2 日後には肝臓、腎臓及び注射部位を除く全組織が検出限界未満となり、最終投与 3 日後には全例が検出限界未満となった。(参照 4)

(4) 残留試験 (乳汁、ビコザマイシン、筋肉内及び静脈内投与)

泌乳牛 (ホルスタイン種、5 頭/群) にビコザマイシン製剤を 3 日間筋肉内投与 (ビコザマイシンとして 20 mg/kg 体重/日) 又は静脈内投与 (ビコザマイシンとして 100 mg/kg 体重/日) し、最終投与後朝夕 2 回の搾乳時の乳汁中残留がバイオアッセイにより測定された (検出限界 : 0.05 mg/L)。

結果を表 14 及び 15 に示す。

筋肉内投与では、最終投与 1 日後の夕方までは 4 例に残留がみられたが、最終投与 2

日後の朝以降は全例が検出限界未満となった。

静脈内投与では、最終投与1日後の夕方では4例から、最終投与2日後の朝では1例から検出され、同夕方には全例が検出限界未満になった。(参照4)

表 14 泌乳牛におけるビコザマイシン製剤3日間筋肉内投与後の乳汁中残留 (mg/L)

牛番号	投与後時間 (日) : 搾乳時点								
	当日	1		2		3		4	
	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
1	2.25	0.76	0.14	—	—	—	—	—	—
2	2.15	0.15	—	—	—	—	—	—	—
3	2.30	0.35	0.05	—	—	—	—	—	—
4	2.10	0.22	0.05	—	—	—	—	—	—
5	8.40	0.45	0.07	—	—	—	—	—	—

— : 検出限界 (0.05 mg/L) 未満

表 15 泌乳牛におけるビコザマイシン製剤3日間静脈内投与後の乳汁中残留 (mg/L)

牛番号	投与後時間 (日) : 搾乳時点								
	当日	1		2		3		4	
	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
6	8.00	1.25	0.12	—	—	—	—	—	—
7	5.10	0.57	—	—	—	—	—	—	—
8	5.20	1.25	0.08	—	—	—	—	—	—
9	8.10	3.00	0.44	0.09	—	—	—	—	—
10	7.20	1.00	0.07	—	—	—	—	—	—

— : 検出限界 (0.05 mg/L) 未満

(5) 残留試験 (乳汁、ビコザマイシン、筋肉内投与)

泌乳牛 (ホルスタイン種、5頭) にビコザマイシン製剤を3日間筋肉内投与 (ビコザマイシンとして 20 mg/kg 体重/日) し、最終投与後朝夕2回の搾乳時の乳汁中残留がバイオアッセイにより測定された (検出限界 : 0.05 mg/L)。

その結果、最終投与1日後の夕方では4例に、最終投与2日後の朝には1例にビコザマイシンが検出されたが、同夕方には全例が検出限界未満となった。(参照4)

(6) 残留試験 (豚、ビコザマイシン、経口投与)

豚 (2頭/時点) にビコザマイシンを単回経口投与⁴ (100 mg(力価)/kg 体重) し、投与2、8、24、48及び72時間後の血液及び組織中残留についてバイオアッセイにより測定された (定量限界 : 0.1 mg/kg)。

⁴ 少量の飼料に混合して投与

結果を表 16 に示す。

投与 48 時間後には、血液、筋肉、胃及び小腸で抗菌活性は消失し、心臓、肝臓、腎臓及び大腸では抗菌活性が認められたが、投与 72 時間後にはいずれの組織からも検出されなかった。(参照 4)

表 16 豚におけるピコザマイシン単回経口投与後の血液及び組織中残留
(mg/kg 又は mg/L)

試料	投与後時間 (h)				
	2	8	24	48	72
血液	1.2	2.0	0.2	—	—
	0.4	0.4	0.12	—	—
心臓	0.5	0.5	0.5	0.3	—
	1.1	0.3	0.3	0.1	—
肝臓	5.0	2.0	0.5	0.2	—
	2.0	4.8	0.5	0.1	—
腎臓	15.0	32.0	1.5	0.7	—
	8.2	20.0	1.3	0.3	—
筋肉	—	0.8	0.2	—	—
	—	0.2	0.1	—	—
胃	50.0	3.0	0.3	—	—
	70.0	2.0	0.5	—	—
小腸	20.0	10.0	0.1	—	—
	10.0	16.0	0.3	—	—
大腸	0.4	2.0	5.8	0.2	—
	1.0	0.6	2.2	0.16	—

— : 定量限界 (0.1 mg/kg) 未満

(7) 残留試験 (豚、ピコザマイシン、混餌投与)

3 施設 (施設 A、B 及び C) で豚 (1 頭/時点) にピコザマイシンを 13 週間混餌投与 (20、100 又は 500 ppm) し、投与開始 6 週後、投与終了時点並びに最終投与 1、3、5 及び 7 日後の組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び小腸) 中の残留について、バイオアッセイにより 3 分析機関 (分析機関 D、E 及び F) で測定された。

測定値が検出限界未満になった時点を表 17 に示す。

組織中残留は、投与終了時点では、肝臓、腎臓及び腸管に残留が認められたが、最終投与 1 日後には、500 ppm 投与 1 試験群の腎臓から検出されたのみで、それ以降は全組織でいずれの混餌濃度においても検出限界未満になった。(参照 4)

表 17 豚におけるビコザマイシン 13 週間混餌投与後の組織中残留

施設	分析機関	混餌濃度 (ppm)	ビコザマイシンが最後に検出された日 ^a				
			肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	腸管
A	D	20	—	—	—	—	—
		100	—	0	—	—	—
		500	0	0	—	—	0
	E	20	—	—	—	—	—
		100	—	—	—	—	—
		500	0	0	—	—	0
B	E	20	—	0	—	—	0
		100	0	0	—	—	0
		500	0	0	—	—	0
	F	20	—	0	—	—	—
		100	—	0	—	—	—
		500	0	0	—	—	0
C	F	20	—	—	—	—	—
		100	—	0	—	—	—
		500	0	0	—	—	0
	E	20	—	—	—	—	0
		100	—	0	—	—	0
		500	—	1	—	—	—

a : 最終投与日検出を 0、その翌日（最終投与 1 日後）検出を 1 とする。

— : 最終投与日当日ですでに検出限界未満になっていたもの

(8) 残留試験（豚、ビコザマイシン、筋肉内投与）

豚（LWD、125～145 日齢、去勢雄及び雌、3 頭/時点）にビコザマイシン製剤を 3 日間筋肉内投与（ビコザマイシンとして 20 mg/kg 体重/日）し、最終投与 6 時間、1、2、3、5 及び 7 日後の組織（肺、肝臓、脾臓、小腸、脂肪、筋肉、腎臓、心臓及び注射部位）中残留がバイオアッセイにより測定された（検出限界：0.05 mg/kg）。

結果を表 18 に示す。

最終投与 6 時間後には全組織からビコザマイシンが検出されたが、脂肪は最終投与 1 日後、筋肉、肝臓、脾臓、心臓、肺、腎臓及び小腸では最終投与 2 日後に検出限界未満となった。注射部位では最終投与 5 日後に全例が検出限界未満となった。（参照 4）

表 18 豚におけるビコザマイシン製剤 3 日間筋肉内投与後の平均組織中残留 (mg/kg)

組織	投与後時間 (日)					
	6 時間	1	2	3	5	7
筋肉	1.22	0.47	—	—		
肝臓	1.81	<0.05~0.09 ^a	—	—		
脾臓	5.78	0.10	—	—		
心臓	1.40	0.19	—	—		
肺	3.12	0.06	—	—		
腎臓	8.40	0.08	—	—		
小腸	1.23	0.07	—	—		
脂肪	0.36	—	—			
注射部位	8.40	0.28	0.18	<0.05~0.06 ^a	—	—

n=3 — : 検出限界 (0.05 mg/kg) 未満 □ : 未測定

a : 測定値の一部が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満

(9) 残留試験 (豚、ビコザマイシン、筋肉内投与)

豚 (LWD、95~120 日齢、去勢雄及び雌、3 頭/時点) にビコザマイシン製剤を 3 日間筋肉内投与 (ビコザマイシンとして 20 mg/kg 体重/日) し、最終投与 6 時間、1、2、3、5 及び 7 日後の組織 (肺、肝臓、脾臓、小腸、脂肪、筋肉、腎臓、心臓及び注射部位) 中残留がバイオアッセイにより測定された (検出限界 : 0.05 mg/kg)。

最終投与 6 時間後には全組織からビコザマイシンが検出されたが、脂肪は最終投与 1 日後、筋肉、肝臓、脾臓、心臓、肺、腎臓及び小腸では最終投与 2 日後に検出限界未満となった。注射部位では最終投与 5 日後に全例が検出限界未満となった。(参照 4)

(10) 残留試験 (豚、安息香酸ビコザマイシン、混餌投与)

子豚 (LWD、80~100 日齢、3 頭/時点、1 頭/対照群) に安息香酸ビコザマイシンを 7 日間混餌投与 (0、50 又は 200 ppm) し、最終投与 0、1、3、5 及び 7 日後に血液及び組織 (筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸) 中の安息香酸ビコザマイシン及びビコザマイシン残留が HPLC により測定された。

結果を表 19 及び 20 に示す。

安息香酸ビコザマイシンは、最終投与 0 日後に 50 ppm 投与群の腎臓及び小腸並びに 200 ppm 投与群の血液及び全組織から検出されたが、最終投与 3 日後には両投与群の全例が検出限界 (0.04 mg/kg) 未満となった。

ビコザマイシンは、最終投与 0 日後に両投与群の血液及び全組織から検出されたが、最終投与 3 日後には両投与群の全例が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満となった。(参照 4)

表 19 豚における安息香酸ビコザマイシン 7 日間混餌投与後の血液及び組織中の安息香酸ビコザマイシンの平均残留 (mg/kg)

投与量 (ppm)	試料	最終投与後時間 (日)				
		0	1	3	5	7
50	血液	—	—	—	□	□
	筋肉	—	—	—	□	□
	脂肪	—	□	—	—	□
	肝臓	—	—	—	□	□
	腎臓	<0.04~0.04 ^a	□	—	—	□
	小腸	<0.04~0.17 ^a	—	—	□	□
200	血液	<0.04~0.06 ^a	—	—	□	□
	筋肉	0.11	—	—	□	□
	脂肪	<0.04~0.06 ^a	—	—	□	□
	肝臓	<0.04~0.04 ^a	—	—	—	□
	腎臓	<0.04~0.05 ^a	□	—	—	□
	小腸	0.29	—	—	□	□

n=3 — : 3 例とも検出限界 (0.04 mg/kg) 未満 □ : 未測定

a : 測定値の一部が検出限界 (0.04 mg/kg) 未満

表 20 豚における安息香酸ビコザマイシン 7 日間混餌投与後の血液及び組織中のビコザマイシンの平均残留 (mg/kg)

投与量 (ppm)	試料	最終投与後時間 (日)				
		0	1	3	5	7
50	血液	0.13	—	—	—	—
	筋肉	0.07	—	—	—	—
	脂肪	<0.05~0.10 ^a	<0.05~0.08 ^a	—	—	—
	肝臓	0.51	—	—	—	—
	腎臓	0.86	<0.05~0.06 ^a	—	—	—
	小腸	0.43	—	—	□	□
200	血液	0.47	—	—	—	—
	筋肉	0.15	—	—	—	—
	脂肪	0.27	—	—	—	—
	肝臓	3.30	—	—	—	—
	腎臓	2.69	<0.05~0.09 ^a	—	—	—
	小腸	2.33	—	—	—	—

n=3 — : 3 例とも検出限界 (0.05 mg/kg) 未満 □ : 未測定

a : 測定値の一部が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満

(1 1) 残留試験 (豚、安息香酸ビコザマイシン、混餌投与)

子豚 (LW、2~3 か月齢、3 頭/時点、1 頭/対照群) に安息香酸ビコザマイシンを 7 日間混餌投与 (0、50 又は 200 ppm) し、最終投与 2 時間、1、3、5 及び 7 日後の血液及び組織 (筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び小腸) 中の安息香酸ビコザマイシン及びビコザマイシン残留が HPLC により測定された。

その結果、安息香酸ビコザマイシンでは、最終投与 2 時間後に 50 ppm 投与群の小腸に 1 例並びに 200 ppm 投与群の血液、筋肉、腎臓及び小腸から検出されたが、以降は両投与群の全例が検出限界 (0.04 mg/kg) 未満となった。

ビコザマイシンでは、最終投与 2 時間後に両投与群の血液及び全組織から検出されたが、最終投与 1 日後には 50 ppm 投与群、最終投与 5 日後には 200 ppm 投与群の全例が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満となった。(参照 4)

(1 2) 残留試験 (鶏、ビコザマイシン、混餌投与)

3 施設 (施設 A、B 及び C) で鶏 (肉用鶏、40 羽/中間時点及び 16 羽/最終投与後時点) にビコザマイシンを 8 週間混餌投与 (20、100 又は 500 ppm) し、投与開始 4 週後、投与終了時点並びに最終投与 1、3、5 及び 7 日後の組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) 中の残留が、バイオアッセイにより 3 分析機関 (分析機関 D、E 及び F) で測定された。

測定値が検出限界未満になった時点を表 21 に示す。

投与終了時点では全ての組織に残留がみられ、最終投与 1 日後には、100 ppm 投与 1 試験群及び 500 ppm 投与 4 試験群の腎臓並びに 500 ppm 投与 1 試験群の脂肪から検出された。それ以降は全組織でいずれの混餌濃度においても検出限界未満になった。(参照 4)

表 21 鶏におけるビコザマイシン 8 週間混餌投与後の組織中残留

施設	分析機関	混餌濃度 (ppm)	ビコザマイシンが最後に検出された日 ^a			
			肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
A	D	20	—	—	—	—
		100	—	—	—	—
		500	—	1	—	—
	E	20	—	—	—	—
		100	—	1	—	—
		500	—	1	—	—
B	E	20	—	—	—	—
		100	—	0	—	—
		500	—	0	0	—
	F	20	—	—	—	—
		100	—	—	—	—
		500	0	0	—	—
C	F	20	—	—	—	—
		100	—	0	—	—
		500	0	1	—	0
	E	20	—	—	—	—
		100	—	0	—	0
		500	0	1	0	1

a : 最終投与日検出を 0、その翌日（最終投与 1 日後）検出を 1 とする。

— : 最終投与日当日ですでに検出限界未満になっていたもの

(13) 残留試験（卵、ビコザマイシン、混餌投与）

産卵鶏（ノーリン 101 号、20 羽/群）にビコザマイシンを 5 週間混餌投与（0、20、100 又は 500 ppm）し、投与前、投与開始 1、3、5、7、15、25 及び 35 日後並びに最終投与 1、3、5 及び 7 日後の 12 回、それぞれ前日の午後 5 時から当日午前 10 時まで産卵された卵を各群 15 個採取し、卵中の残留がバイオアッセイにより測定された（検出限界：卵黄、卵白ともに 0.05 ppm）。

結果を表 22 に示す。

500 ppm 投与群では、卵白からはいずれの時点においても検出されなかったが、卵黄では、投与開始 3 日後から検出され、以後経時的に増加傾向を示し、最終投与日（投与開始 35 日後）には 0.13 ppm であった。しかし、最終投与後は速やかに減少し、最終投与 5 日後には検出限界未満となった。20 及び 100 ppm 投与群では、卵白、卵黄ともにいずれの時点においても検出されなかった。（参照 4）

表 22 産卵鶏におけるビコザマイシン 35 日間混餌投与後の卵中残留 (ppm)

投与量 (ppm)	部位	投与開始後時間 (日)							最終投与後時間 (日)			
		1	3	5	7	15	25	35	1	3	5	7
20	卵黄	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	卵白	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
100	卵黄	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	卵白	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
500	卵黄	—	0.05	0.09	0.08	0.11	0.12	0.13	0.13	0.05	—	—
	卵白	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

— : 検出限界 (0.05 ppm) 未満

(14) 残留試験 (ぶり、安息香酸ビコザマイシン、混餌投与)

ぶり (当歳魚、5尾/時点) に安息香酸ビコザマイシンを 5 日間混餌投与 (ビコザマイシンとして 20 mg(力価)/kg 体重) し、投与前、最終投与 1、2、7、11、14、18、21、25、27、40 及び 48 日後の血液及び組織 (筋肉、肝臓及び腎臓) 中のビコザマイシン及び安息香酸ビコザマイシン残留が HPLC により測定された (検出限界 : 0.05 mg/kg 又は mg/L)。

結果を表 23 及び 24 に示す。

いずれの試料においてもビコザマイシン濃度が 2 時点続いて全例が検出限界未満となるまで測定を行った結果、血液、筋肉、肝臓及び腎臓では、それぞれ最終投与 21、25、18 及び 21 日後に全例が検出限界未満となった。

また、安息香酸ビコザマイシンでは、最終投与 1 日後には全試料から検出されたが、各試料のビコザマイシン濃度が検出限界未満になった時点から 2 時点後までの全試料が検出限界未満となった。(参照 4)

表 23 ぶりにおける安息香酸ビコザマイシン 5 日間混餌投与後の血液及び組織中の平均ビコザマイシン濃度 (mg/kg 又は mg/L)

試料	最終投与後時間 (日)								
	1	2	7	11	14	18	21	25	27
血液	7.65	6.25	<0.05~0.32 ^a	0.13	<0.05~0.05 ^a	<0.05~0.05 ^a	—	—	—
筋肉	1.28	1.65	<0.05~0.41 ^a	0.21	0.09	0.08	<0.05~0.05 ^a	—	—
肝臓	12.16	5.79	<0.05~0.28 ^a	<0.05~0.16	<0.05~0.06 ^a	—	—	—	—
腎臓	11.89	9.99	<0.05~0.70 ^a	0.13	<0.05~0.08 ^a	<0.05~0.06 ^a	—	—	—

n=5 — : 全例が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満 □ : 未測定

a : 測定値の一部が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満

表 24 ぶりにおける安息香酸ビコザマイシン 5 日間混餌投与後の血液及び組織中の平均安息香酸ビコザマイシン濃度 (mg/kg 又は mg/L)

試料	最終投与後時間 (日)				
	1	18	21	25	27
血液	5.27	/	—	—	/
筋肉	5.79	/	/	—	—
肝臓	8.89	—	—	/	/
腎臓	7.09	/	—	—	/

n=5

— : 全例が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満 □ : 未測定

(15) 残留試験 (ぶり、安息香酸ビコザマイシン、混餌投与)

ぶり (当歳魚、5 尾/時点) に安息香酸ビコザマイシンを 5 日間混餌投与 (ビコザマイシンとして 20 mg(力価)/kg 体重) し、投与前、最終投与 1、5、7、11、14、18、21、23、25、27 及び 35 日後の血液及び組織 (筋肉、肝臓及び腎臓) 中のビコザマイシン及び安息香酸ビコザマイシン残留が HPLC により測定された。

ビコザマイシンは、最終投与 7 日後までは全試料から検出されたが、血液、筋肉、肝臓及び腎臓ではそれぞれ最終投与 18、23、14 及び 21 日後に全例が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満となった。

安息香酸ビコザマイシンは、最終投与 1 日後の全試料から検出されたが、血液及び各組織ともビコザマイシンの残留消失時点 (血液、筋肉、肝臓及び腎臓ではそれぞれ最終投与 18、23、14 及び 21 日後) 及びその次の時点の試料では全例が検出限界 (0.04 mg/kg) 未満となった。(参照 4)

3. 遺伝毒性試験

ビコザマイシンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 25 及び 26 に示す。(参照 4)

表 25 *in vitro* 試験

添加物質	検査項目	試験対象	用量	結果
ビコザマイシン	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、 TA1538 <i>Escherichia coli</i> B/r WP2 trp ⁻	50、100、200、500、1,000 µg/plate (-S9)	陰性
		<i>S.typhimurium</i> TA1535、TA1538	50、100、200、500 µg/plate (+S9)	陰性
		<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 <i>E. coli</i> B/r WP2 trp ⁻ 、WP2 trp ⁻ hcr ⁻	20、50、100、200、500、 1,000 µg/plate (±S9)	陰性
	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H17 (Rec ⁺)、 M45 (Rec ⁻)	10、100、1,000 µg/disk	陰性
安息香酸ビコザマイシン	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 <i>E. coli</i> WP2 uvrA ⁻	0、78.1、156.3、312.5、 625、1,250、2,500、5,000 µg/plate (±S9)	陰性
	染色体異常試験	CHL 細胞	直接法： 0、15.6、31.3、62.5、125、 250 µg/mL 24、48 時間処理	陰性
			代謝活性化法： 0、125、250、500、1,000 µg/mL (±S9)	陰性

表 26 *in vivo* 試験

投与物質	検査項目	試験対象	用量	結果
ビコザマイシン	小核試験	マウス骨髄細胞	0、1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 単回腹腔内投与	陰性
安息香酸ビコザマイシン	小核試験	マウス骨髄細胞	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 単回及び 4 日間強制経口投与	陰性

in vitro 及び *in vivo* 試験のいずれにおいても陰性の結果が得られたことから、ビコザマイシンには、生体に影響を及ぼす遺伝毒性はないと考えられる。

4. 急性毒性試験

(1) ビコザマイシンの急性毒性試験（マウス、ラット、イヌ及び鶏）

ビコザマイシンの急性毒性試験が各動物種（マウス、ラット、イヌ及び鶏）を用いて各投与経路（経口、静脈内、腹腔内及び皮下）により実施されている。

結果を表 27 に示した。

マウス及びラットでは、一部に体重の一過性の減少がみられたのみで、いずれの投与経路でも、投与後の一般状態に異常はみられず死亡例もなかった。剖検における異常はみられなかった。

イヌの静脈内投与群では、4,000 mg/kg 体重投与群で、1 例が投与 24 時間後に死亡した。一過性の体重減少がみられ、観察期間終了時まで持続した。剖検における異常もみられなかった。経口投与群では異常所見及び死亡例はみられなかった。

鶏では、一過性の水様便排泄がみられたのみであった。（参照 4）

表 27 ビコザマイシンの急性毒性試験結果 (mg/kg 体重)

動物種	投与経路	LD ₅₀	
		雄	雌
マウス (ICR 系)	経口	>4,000	>4,000
	静脈内	>4,000	>4,000
	腹腔内	>4,000	>4,000
	皮下	>4,000	>4,000
ラット (SD 系)	経口	>4,000	>4,000
	静脈内	>2,000	>2,000
	腹腔内	>4,000	>4,000
	皮下	>4,000	>4,000
イヌ	経口	>4,000	>1,000
	静脈内	>4,000	>4,000
鶏 (アーバーエーカー)	経口	>3,200	

(2) 安息香酸ビコザマイシンの急性毒性 (マウス及びラット)

安息香酸ビコザマイシンの急性毒性試験がマウス及びラットを用いて各投与経路 (経口、腹腔内及び皮下) により実施されている。

結果を表 28 に示す。

特に経口投与での毒性は低く、2,000 mg/kg 体重を投与しても、死亡例はなかった。(参照 4)

表 28 安息香酸ビコザマイシンの急性毒性試験結果 (mg/kg 体重)

動物種	投与経路	LD ₅₀	
		雄	雌
マウス (ICR 系)	経口	>2,000	>2,000
	腹腔内	763	800~900
	皮下	3,000~4,000	3,500~4,000
ラット (SD 系)	経口	>2,000	>2,000
	腹腔内	397~642	450~700
	皮下	940	1,299

5. 亜急性毒性試験

(1) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット、安息香酸ビコザマイシン、経口投与)

ラット (SD 系、雌雄各 12 匹/群) に安息香酸ビコザマイシンを 4 週間強制経口投与 (0、200、650 又は 2,000 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

一般状態では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 5 例及び雌 6 例で一過性の流涎がみら

れた。

体重では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で増加抑制がみられた。

尿検査では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌でタンパク質の増加が、雌雄で比重の増加がみられた。

血液学的検査に投与の影響はみられなかったが、血液生化学的検査では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でClが減少し、雄でPが増加した。

剖検及び臓器重量では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で盲腸の絶対及び比重量並びに腎臓の比重量が増加した。

病理組織学的検査では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄3例及び雌1例で腺胃部の軽度の糜爛並びに雄6例及び雌3例で脾臓濾胞の軽度の過形成がみられた。(参照4)

本試験におけるNOAELは、650 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) 13週間亜急性毒性試験(ラット、安息香酸ビコザマイシン、経口投与)

ラット(SD系、雌雄各12匹/群)に安息香酸ビコザマイシンを13週間強制経口投与(0、200、650又は2,000 mg/kg 体重/日)し、亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

一般状態では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄7例及び雌4例で一過性の流涎がみられた。

体重では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で増加抑制がみられた。

尿検査では、タンパク質の増加が650 mg/kg 体重/日投与群の雌及び2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、比重の増加が2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌でみられた。

血液学的検査に投与の影響はみられなかったが、血液生化学的検査では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌でT.Cholの減少が、雄でClの減少及びPの増加がみられた。

剖検及び臓器重量では、650 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝臓の比重量が、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で盲腸の絶対及び比重量並びに腎臓の比重量が増加した。

病理組織学的検査では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄5例及び雌2例で脾臓濾胞の軽度の過形成がみられた。(参照4)

本試験におけるNOAELは、200 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 3か月間亜急性毒性試験(ラット、ビコザマイシン、経口投与)

ラット(SD系、6週齢、雌雄各10匹/群)にビコザマイシンを3か月間強制経口投与(0、250、500、1,000又は2,000 mg/kg 体重/日、週6日、胃チューブにより投与)し、亜急性毒性試験が実施された。投与期間中は一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査を実施し、最終投与後に血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

一般状態では、500及び1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄並びに2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に軟便がみられ、用量の増加及び日数の経過とともにその例数は増加した。

体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に投与に起因する変化はみられなかった。

臓器重量では、500 mg/kg 体重/日以上投与群で盲腸重量の用量相関的な増加がみられた。また、2,000 mg/kg 体重/日投与群で腎臓重量が増加したが、対応する病理組織学的変化はみられなかった。

他に、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査で、投与に起因する異常はみられなかった。(参照 4)

500 mg/kg 体重/日以上投与群でみられた盲腸重量の増加については、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。軟便についてもこれに関連した変化であり、体重や一般状態に影響はなく、また、脱水や電解質の異常、消化管の病理組織学的変化もみられなかったことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

本試験における NOAEL は、最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット、ビコザマイシン、経口投与)

ラット (SD 系、6 週齢、雌雄各 10 匹/群) にビコザマイシンを 6 か月間強制経口投与 (0、250、500、1,000 又は 2,000 mg/kg 体重/日、週 6 日、胃チューブにより投与) し、亜急性毒性試験が実施された。投与期間中は一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査を実施し、最終投与後に血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

一般状態では、各投与群に軟便がみられ、用量の増加に伴って発現時間も早く、その例数も多くなった。

体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に投与に起因する変化はみられなかった。

臓器重量では、投与群で盲腸重量の用量相関的な増加がみられた。

他に、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査で、投与に起因する異常はみられなかった。(参照 4)

投与群でみられた盲腸重量の増加については、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。軟便についてもこれに関連した変化であり、体重や一般状態に影響はなく、また、脱水や電解質の異常、消化管の病理組織学的変化もみられなかったことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

本試験における NOAEL は、最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日と考えられた。

(5) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ、ビコザマイシン、経口投与)

イヌ (ビーグル種、約 12 か月齢、雌雄各 2 匹/群) にビコザマイシンを 1 か月間経口投与 (0、250、500 又は 1,000 mg/kg 体重/日、週 6 日、ゼラチンカプセルにより投与) し、亜急性毒性試験が実施された。投与期間中は一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査並びに眼科学的検査を、最終投与後には主要臓器の剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

一般状態では、投与群の多くの例で投与期間中に軽度の下痢がしばしばみられた。また、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で嘔吐が 1 回、雌 1 例で振戦が数回みられた。体重及び摂餌量に投与の影響はみられなかった。

血液学的検査及び尿検査で異常はみられなかった。血液生化学的検査では、250 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例及び 500 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例で ALT 及び AST が一過性の高値を示したが、投与開始 4 週間後には正常値の範囲内に回復した。

剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査では、投与に起因する影響はみられなかった。(参照 4)

投与群でみられた軽度な下痢は抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、体重への影響、脱水及び電解質の異常を示唆する変化もなく、消化管に病理組織学的変化もみられなかったことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

本試験における NOAEL は、1,000 mg/kg 体重/日の雌で振戦がみられたことから、500 mg/kg 体重/日と考えられた。

(6) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ、ビコザマイシン、経口投与)

イヌ (ビーグル種、約 12 か月齢、雌雄各 3 匹/投与群、雌雄各 2 匹/対照群) にビコザマイシンを 1 か月間経口投与 (0、250、500 又は 1,000 mg/kg 体重/日、週 6 日、ゼラチンカプセルにより投与) し、亜急性毒性試験が実施された。投与期間中は一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、肝及び腎機能検査、心電図検査並びに眼科学的検査を、最終投与後には主要臓器の剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

一般状態では、各投与群に下痢がみられ、用量増加に伴って発現例数及び頻度が増加した。また、各投与群の少数例で嘔吐が 1 回ずつみられた。

摂餌量が各投与群の少数例で少なかったが、体重に影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、各投与群の約半数例で投与開始初期に血清 ALT の高値がみられたが、投与の継続に関わらず、その後間もなく正常値の範囲内に回復した。

血液学的検査、剖検、病理組織学的検査等その他の検査項目に投与に起因する影響はみられなかった。(参照 4)

投与群でみられた下痢は抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、体重への影響や脱水、電解質の異常を示唆する変化もなく、消化管に病理組織学的変化もなかったことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。嘔吐はイヌでは通常の状態でもみられる所見であること、その頻度も低いことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

本試験における NOAEL は、最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。

(7) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット、ビコザマイシン、皮下投与) (参考データ)

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) にビコザマイシンを 3 か月間皮下投与 (250、500、1,000 又は 2,000 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。投与期間中は一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査、血液学的検査並びに血液生化学的検査を、

最終投与後には主要臓器の剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

一般状態では、2,000 mg/kg 体重/日投与群で投与直後にみられた流涎が、少数例に投与開始 50 日後頃から投与終了時まで毎日みられた。

血液学的検査では、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で Ht 及び Hb の軽度の減少が、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で WBC の軽度の増加がみられた。

臓器重量では、脾臓、肝臓及び腎臓重量が 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で軽度に増加した。

病理組織学的検査では、投与部位の炎症性変化が 1,000 mg/kg 体重/日投与群の 3 分の 1 及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群の半数にみられた。また、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で脾臓に髄外造血がみられた。(参照 4)

(8) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ、ビコザマイシン、静脈内投与) (参考データ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 匹/群) にビコザマイシンを 1 か月間静脈内投与 (250、500 又は 1,000 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。投与期間中は一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査、血液学的検査並びに血液生化学的検査を、最終投与後には主要臓器の剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

一般状態では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の 3 例に、嘔吐が投与後約 3 時間の間に発現し、このうちの 1 例では投与期間の後半に振戦並びに皮膚及び粘膜の蒼白化がみられた。

摂餌量の著しい減少が 1,000 mg/kg 体重/日投与群の 1 例にほぼ投与期間を通じてみられた。

血液学的検査では、500 mg/kg 体重/日投与群の 1 例及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の 3 例に Ht 及び Hb の減少がみられ、そのうち 1,000 mg/kg 体重/日投与群の 1 例では RBC の減少もみられた。

剖検及び臓器重量では、500 mg/kg 体重/日以上投与群で脾臓の腫大及び重量増加がみられ、1,000 mg/kg 体重/日投与群では全例にみられた。

病理組織学的検査では、500 mg/kg 体重/日投与群の脾臓の腫大及び重量増加がみられた動物で骨髄の造血亢進及び脾臓の髄外造血が、他の 1 例に骨髄の造血亢進がみられた。1,000 mg/kg 体重/日投与群では、骨髄の造血亢進、脾臓のうっ血、ヘモジデリン沈着及び髄外造血並びに肝臓のクッパー細胞のヘモジデリン沈着がほぼ全例にみられた。さらに 1 例に肝臓のクッパー細胞の腫大及び過形成、中心静脈周囲の細胞浸潤並びに小肉芽腫がみられた。(参照 4)

(9) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ、ビコザマイシン、皮下投与) (参考データ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 匹/投与群) にビコザマイシンを 1 か月間皮下投与 (250、500 又は 1,000 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。投与期間中は一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査、血液学的検査並びに血液生化学的検査を、最終投与後には主要臓器の剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

剖検で、各投与群の全例で皮膚の肥厚、皮下出血及び被験物質の貯留がみられ、250 mg/kg 体重/日投与群の1例及び1,000 mg/kg 体重/日投与群の3例で腹部皮下に漿液の貯留がみられた。

病理組織学的検査では、各投与群の全例で投与部位の皮膚の炎症性変化がみられた。さらに、500 mg/kg 体重/日投与群の1例及び1,000 mg/kg 体重/日投与群の全例に脾臓のうっ血がみられ、1,000 mg/kg 体重/日投与群で脾臓の髄外造血の亢進及び骨髄の造血亢進がそれぞれ2例にみられた。(参照4)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性及び発がん性試験は実施されていない。

7. 生殖発生毒性試験

多世代生殖毒性試験は実施されていない。

(1) 発生毒性試験 (マウス、ビコザマイシン、経口投与)

マウス (ICR 系、3 か月齢、20 匹/群) の妊娠 7~12 日にビコザマイシンを経口投与 (0、1,000、2,000 又は 4,000 mg/kg 体重/日) した試験が実施された。妊娠 18 日に母動物を帝王切開して胎児の観察を行った。また、各群の 6 例を自然分娩させ、児を生後 21 日まで観察した。

母動物では、各投与群とも一般状態、体重及び摂餌量に異常はみられなかった。

着床数、死亡及び生存胎児数は各群同様であったが、平均生存胎児体重は 4,000 mg/kg 体重/日投与群でやや低値であった。胎児の外形異常は、対照群を含む各群で 1~2 例にみられたが、投与に起因する内臓及び骨格異常はみられなかった。

出生から離乳までの児の観察では、産児数、生児数、児の体重増加、死亡率及び行動のいずれにおいても投与の影響はみられなかった。また、外表及び内臓の異常例は各群とも認められなかった。(参照4)

本試験において、母動物に対する NOAEL は、最高用量である 4,000 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は、2,000 mg/kg 体重/日であり、催奇形性はないと考えられた。

(2) 発生毒性試験 (ラット、ビコザマイシン、経口投与)

ラット (SD 系、3 か月齢、20~23 匹/群) の妊娠 9~14 日にビコザマイシンを経口投与 (0、500、1,000 又は 2,000 mg/kg 体重/日) した試験が実施された。妊娠 21 日に母動物を帝王切開して胎児の観察を行った。また、各群の 6 例を自然分娩させ、児を生後 21 日まで観察した。

母動物では、各投与群とも一般状態、体重及び摂餌量に異常はみられなかった。

着床数及び生存胎児数は、1,000 mg/kg 体重/日投与群でやや高値を示したが、死亡胎児数及び生存胎児体重に各投与群間との有意差はなかった。外表奇形は対照群及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群にそれぞれ 1 例みられたのみで、投与に起因する内臓及び骨格異常はみられなかった。

出生から離乳までの児の観察では、産児数、生児数、児の体重増加、死亡率及び行動のいずれにおいても投与の影響はみられなかった。(参照 4)

本試験において、母動物及び胎児に対する NOAEL は、最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日であり、催奇形性はないと考えられた。

(3) 発生毒性試験 (ラット、安息香酸ビコザマイシン、経口投与)

ラット (SD 系) の妊娠 7~17 日に安息香酸ビコザマイシンを強制経口投与 (0、200、650 又は 2,000 mg/kg 体重/日) した試験が実施された。

母動物では、2,000 mg/kg 体重/日投与群で投与直後に被験物質の苦みによると考えられる一過性の流涎、投与期間中の体重増加抑制及び摂餌量の低下傾向がみられた。

その他、母動物の一般状態、繁殖成績及び胎児において投与に起因する異常はみられなかった。(参照 4)

本試験において、母動物に対する NOAEL は、650 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は、最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日であり、催奇形性はないと考えられた。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ、安息香酸ビコザマイシン、経口投与)

ウサギ (NZW 種、16 匹/群) の妊娠 6~18 日に安息香酸ビコザマイシンを強制経口投与 (0、100、320 又は 1,000 mg/kg 体重/日) した試験が実施された。

母動物では、320 mg/kg 体重/日以上投与群で投与期間中に摂餌量減少を伴う体重増加抑制及び着床率の低下に伴う生存胎児数の減少が用量相関的にみられた。

胎児では、投与に起因する影響はみられなかった。(参照 4)

本試験において、母動物に対する NOAEL は、100 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は、最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日であり、催奇形性はないと考えられた。

(5) 発生毒性試験 (マウス、ビコザマイシン、皮下投与) (参考データ)

マウス (ICR 系、3~4 か月齢) の妊娠 9~14 日にビコザマイシンを皮下投与 (1,000、2,000 又は 4,000 mg/kg 体重/日) した試験が実施された。妊娠 18 日に各群の 3 分の 2 の母動物を帝王切開して胎児の観察を行った。残りの母動物は自然分娩させ、児を生後 21 日まで観察した。

母動物では、各投与群とも一般状態、体重及び摂餌量に異常はみられなかった。

着床数、生存胎児数、死亡胎児数、胎児体重並びに胎児の外形に投与に起因する内臓及び骨格異常はみられなかった。

出生から離乳までの児の観察では生児数、児の体重増加、生存率及び行動のいずれにも投与の影響はみられなかった。また、外形及び内臓の異常例は各群とも認められなかった。(参照 4)

(6) 発生毒性試験 (ラット、ビコザマイシン、皮下投与) (参考データ)

ラット (SD 系、3 か月齢) の妊娠 9~14 日にビコザマイシンを皮下投与 (500、1,000 又は 2,000 mg/kg 体重/日) した試験が実施された。妊娠 21 日に母動物を帝王切開して胎児の観察を行った。

母動物では、投与期間中、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少を伴う体重増加抑制がみられた。

着床数、生存胎児数、死亡胎児数、胎児体重並びに胎児の外形、内臓及び骨格に投与に起因する異常はみられなかった。(参照 4)

8. 微生物学的影響に関する試験（ヒト由来臨床分離菌に対する MIC）

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」（平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施）において、ヒト由来臨床分離株等に対するビコザマイシンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が測定されている（表 29）。

表 29 ヒト由来臨床分離株におけるビコザマイシンの MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	32	8~64
<i>Enterococcus</i> sp.	30	>128	>128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	128	32~>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	>128	>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	128	32~>128
<i>Eubacterium</i> sp.	20	>128	128~>128
<i>Clostridium</i> sp.	30	>128	>128
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	>128	>128
<i>Prevotella</i> sp.	20	32	16~>128
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	>128	>128
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	>128	>128

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Escherichia coli* 及び *Prevotella* sp. の 32 µg/mL であった。MICcalc⁵ は 32.0 µg/mL (0.032 mg/mL) と算出された。(参照 8)

9. その他

(1) 眼粘膜刺激性試験

ウサギ（日本白色種、雄、5 匹/群）にビコザマイシン（2 又は 20% 水溶液、対照：蒸留水）を 1 回各ウサギの片方の眼に点眼（洗浄ありと洗浄なし）し、粘膜への刺激性を Draize 法に準じて評価した。

20% 水溶液点眼群（洗浄ありと洗浄なし）において、5 例中 1 例の結膜に点眼 2 時間

⁵ 薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90% 信頼限界の下限值から算出

後に一過性の軽度の発赤が認められたが、点眼 6 時間後には消失した。また、角膜及び虹彩には異常はみられなかった。

2%水溶液点眼群では、角膜、虹彩及び結膜に異常はみられなかった。(参照 4)

(2) ビコザマイシンの抗原性について

ビコザマイシンの抗原性及びベンジルペニシリンとの免疫学的交差性について検討された。ビコザマイシンは、弱アルカリ条件下でタンパク質と共有結合する。

ビコザマイシン又はそのタンパク結合体は、赤血球凝集反応、赤血球凝集抑制反応、定量沈降ハプテン阻止反応及び PCA (受身皮膚アナフィラキシー : passive cutaneous anaphylaxis) の成績から、ウサギ、モルモット及びサルに注射した時に、この抗生物質に対する特異的な抗体を産生した。しかしながら、ウサギにビコザマイシンを連続的に経口投与しても、赤血球凝集抗体は産生されなかった。赤血球凝集反応、赤血球凝集抑制反応、定量沈降ハプテン阻止反応及び PCA 反応より、ビコザマイシンとベンジルペニシリンとは免疫学的交差性を示さなかった。(参照 4)

III. 食品健康影響評価

1. 諸外国における評価

ビコザマイシンは、JECFA、EMEA 等の評価機関において評価されていない。

2. 毒性学的 ADI について

ビコザマイシン及び安息香酸ビコザマイシンについては、*in vitro* 及び *in vivo* の各種遺伝毒性試験が実施され、いずれの試験においても陰性であったことから、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられた。また、発がん性試験は実施されていないが、各種試験結果から遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADI を設定することは可能であると判断した。

各種毒性試験で得られた NOAEL の最小値は、ウサギの発生毒性試験から得られた 74.4 mg/kg 体重/日 (安息香酸ビコザマイシンとして 100 mg/kg 体重/日) であった。なお、ラット及びイヌの 6 か月間亜急性毒性試験で 250 mg/kg 体重/日以上投与群において抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う軟便又は下痢が認められたが、腸内細菌叢への影響については、ヒトの臨床分離株を用いた試験結果によりの確に評価されるものと判断された。

毒性学的 ADI を設定するに当たっては、この NOAEL に安全係数 1,000 (種差 10、個体差 10 及び慢性毒性及び発がん性試験を欠くことによる追加の 10) を適用して、0.074 mg/kg 体重/日 (ビコザマイシン換算量) と設定した。

3. 微生物学的 ADI について

ビコザマイシンの微生物学的影響については、VICH のガイドラインに基づく試算を行うに足る詳細な知見が、平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査」から得られており、この結果から微生物学的 ADI を算出することができる。

ビコザマイシンの MIC_{calc} は $32.0 \mu\text{g/mL}$ (0.032 mg/mL) で、結腸内容物に 220 g/日 、細菌が暴露される分画に 1 及びヒト体重に 60 kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算出した。

$$ADI = \frac{0.032^1 \times 220^2}{1^3 \times 60^4} = 0.12 \text{ mg/kg 体重/日}$$

1 : $MIC_{calc} = 32.0 \mu\text{g/mL}$

2 : ヒト結腸内容物の量 (g)

3 : 微生物が利用可能な経口用量の分画=ヒトの経口投与試験における糞中回収率等に関する知見が得られていないため、係数を 1 とする。

4 : ヒト体重 (kg)

4. ADI の設定について

毒性学的 ADI (0.074 mg/kg 体重/日) 及び微生物学的 ADI (0.12 mg/kg 体重/日) を比較すると、毒性学的 ADI の方が小さいため、ビコザマイシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

ビコザマイシン 0.074 mg/kg 体重/日

暴露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
CFU	コロニー形成単位
CHL 細胞	チャイニーズハムスター肺由来細胞
C _{max}	最高濃度
EMEA	欧州医薬品審査庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
RBC	赤血球数
Rf 値	相対移動距離
T _{1/2}	消失半減期
T.Chol	総コレステロール
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高濃度到達時間
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議
WBC	白血球数

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日厚生労働省告示第 499 号）
2. **The Merck Index, 14th Edition, 2006**
3. 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. 日本農芸化学会誌、1998 ; Vol.62、No.9 : 1319-1324
4. シェリング・プラウ アニマルヘルス株式会社. 平成 20 年度残留基準見直しに関する資料（非公表）
5. 藤沢薬品工業(株). 安息香酸ビコザマイシンの実験動物における吸収・排泄・分布、1992
6. 藤沢薬品工業(株). 牛及び豚におけるビコザマイシン注射剤の吸収・排泄試験
7. M.Nishida,Y.Mine,T.Matsubara,S.Goto and S.Kuwahara: BICYCLOMYCIN, A NEW ANTIBIOTIC IV. ABSORPTION, EXCRETION AND TISSUE DISTRIBUTION. THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS.1972 ; Vol.25, No.10 : 594-601
8. 食品安全委員会. 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、2007