

(案)

飼料添加物・動物用医薬品評価書

ビコザマイシン

2012年7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. 評価対象飼料添加物・動物用医薬品の概要	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、 ラット 、ウサギ及びイヌ、安息香酸ビコザマイシン、 経口投与）	8
(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）	11
(4) 薬物動態試験（サル、ビコザマイシン、経口投与）	13
(5) 薬物動態試験（牛及び豚、ビコザマイシン、筋肉内投与）	13
(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）	13
(7) 薬物動態試験（鶏、ビコザマイシン、経口投与）	14
(8) 薬物動態試験（ぶり、安息香酸ビコザマイシン、経口投与）	15
(9) 薬物動態試験（ヒト）	15
2. 残留試験	16
(1) 残留試験（牛、ビコザマイシン、経口投与）	16
(2) 残留試験（牛、ビコザマイシン、筋肉内投与）	16
(3) 残留試験（牛、ビコザマイシン、筋肉内投与）	17
(4) 残留試験（乳汁、ビコザマイシン、筋肉内及び静脈内投与）	17
(5) 残留試験（乳汁、ビコザマイシン、筋肉内投与）	18
(6) 残留試験（豚、ビコザマイシン、経口投与）	18
(7) 残留試験（豚、ビコザマイシン、混餌投与）	19
(8) 残留試験（豚、ビコザマイシン、筋肉内投与）	20
(9) 残留試験（豚、ビコザマイシン、筋肉内投与）	21
(10) 残留試験（豚、安息香酸ビコザマイシン、混餌投与）	21
(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）	23
(13) 残留試験（卵、ビコザマイシン、混餌投与）	24

(14) 残留試験 (ふり、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	25
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	29
(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) ..	29
(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)	31
(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
(参考1) 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)	32
(参考2) 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)	32
(参考3) 1か月間亜急性毒性試験 (イヌ、ビコザマイシン、皮下投与)	33
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)	34
(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)	35
(参考1) 発生毒性試験 (マウス、ビコザマイシン、皮下投与)	35
(参考2) 発生毒性試験 (ラット、ビコザマイシン、皮下投与)	35
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	36
(1) 眼粘膜刺激性試験	36
(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	37
1. 諸外国における評価	37
2. 毒性学的 ADI について	37
3. 微生物学的 ADI について	37
4. ADI の設定について	38
・ 別紙：検査値等略称	39
・ 参照	40

1 <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 厚生労働大臣より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・飼料等専門調査会

2

3 <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

(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

(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

* : 2007年2月1日から

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

** : 2007年4月1日から

4

(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 浏子
石井 克枝
村田 容常

5

6

公開

1

2 <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

3

4

DRAFT

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

要 約

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「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。

[以降は審議後に記載。]

DRAFT

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

I. 評価対象飼料添加物・動物用医薬品の概要

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

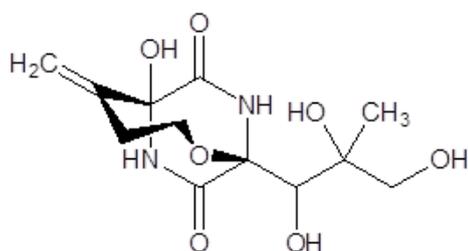
4. 分子式

$C_{12}H_{18}N_2O_7$

5. 分子量

302.28

6. 構造式



(参照 2[MERCK INDEX])

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、細胞膜のタンパク質合成を阻害する。

ビコザマイシンは動物用専用の抗生物質として開発された。(参照 3[「ビコザマイシンの発見と開発」総説])

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

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[「ビコザマイシンの発見と開発」総説])

1 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
 2 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）
 3 の飼料添加剤として承認されている[動薬検データベース]。また、~~牛、~~豚及び鶏を対象とし
 4 た飼料添加物としても指定されている。

5 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）
 6

7 II. 安全性に係る知見の概要

8 本評価書は、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もと
 9 に、ビコザマイシンの毒性に関する主な知見を整理したものである。

10 検査値等略称は別紙に記載した。

11 1. 薬物動態試験

12 (1) 薬物動態試験（ラット、ビコザマイシン、経口投与）

13 ~~ラット（SD系、2匹/時点）にビコザマイシンを単回経口投与（100 mg/kg 体重）し、~~
 14 ~~投与1、2、5、8及び24時間後の胃、小腸上部、小腸下部、盲腸、大腸、尿及び糞中の~~
 15 ~~ビコザマイシン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。~~
 16 ~~結果を表1に示した。~~

17 ~~表1 ラットにおけるビコザマイシンを単回経口投与後の回収率（%）~~
 18

試料		投与後時間 (h)				
		1	2	5	8	24
胃		1.1	=	=	=	=
小腸	上部	60.0	26.3	26.8	=	=
	下部	39.0	71.2	22.1	50.7	=
大腸		=	=	20.2	21.4	31.2
尿		1.5	4.0	13.9	16.9	28.9
糞		=	=	9.4	=	9.2
総計		102	102	92	89	69

20 ~~回収率は、投与1及び2時間後ではいずれも102%であったが、その後漸減し、投与~~
 21 ~~24時間後では69%であった。（参照4[バクテロン散 資料3.吸収等試験 p26-30]）~~
 22

23 専門委員修文

24 この消化管および文中からの回収試験の目的が不明です。消化管以外の臓器について
 25 の資料を追加すべきだと思います。
 26

27
 28 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
 29 日2回投与）し、最終投与30分及び24時間後の組織中~~及び消化管内~~のビコザマイシン

² 平成17年厚生労働省告示第499号によって新たに定められた残留基準値

1 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。
 2 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 %、
 3 糞から 77.7~89.9 %で、総回収率は 84.2~92.3 %であった。

4 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
 5 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 kg）。（参照 4 [バクテ
 6 ロン散 資料 3.吸収等試験 p26~30]）

8 （2）薬物動態試験（マウス、~~ラット、ウサギ及びイヌ~~、安息香酸ビコザマイシン、経口
 9 投与）

10 ① 血清~~（漿）~~中濃度

11 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
 12 を単回経口投与（ビコザマイシンとして 100 mg/kg 体重）し、投与後経時的に血清~~（漿）~~
 13 中濃度を調べられた。

14 マウスでは、投与 2 時間後に血漿 C_{max} (21.7 mg/L) に、~~ラットでは投与 1 時間後に~~
 15 ~~血清 C_{max} (46.5 mg/L) に、ウサギ及びイヌでは投与 3 時間後に血清 C_{max} (それぞれ 24.7~~
 16 ~~及び 21.5 mg/L) に達した。~~（表 2）（参照 4 [水産用ビコマリ散 資料 3.吸収等試験 p79]）

17 専門委員コメント

18 この剤のように加水分解代謝が問題となる薬物の場合、血清中濃度はイミが無くなり
 19 ますので、血清中濃度のデータは削除すべきだと思います。

23 表 2 各動物種マウスにおける安息香酸ビコザマイシンをの単回経口投与後の平均血
 24 清~~（漿）~~中濃度 (mg/L)

動物種	動物数 (匹)	投与後時間 (h)					
		30 分	1	2	3	5	7
マウス	8	22.8*1	20.5*2	21.7			
ラット	5	28.8	46.5	30.0	16.4		
ウサギ	5	9.5	10.1	19.8	24.7	18.4	11.4
イヌ	5		11.6	19.1	21.5	16.3	9.7

25 * 1 : 6/8 例は検出限界未満であったため n=2 の平均値

26 * 2 : 4/8 例は検出限界未満であったため n=4 の平均値

28 ② 組織中分布

29 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
 30 シンとして 100 mg/kg 体重）し、血清及び組織中濃度について調べられた。

31 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
 32 時間後に最高値に達し、その濃度は高い順から腎臓、肝臓、血清、肺であった。（表 3）
 33 （参照 4 [水産用ビコマリ散 資料 3.吸収等試験 p81]）

1 専門委員コメント

2 ラットは血清中での分解は少ないようですが、加水分解代謝を受ける薬物の場合は、
 3 血清中濃度のデータの取り扱いには注意が必要だと思います。

4
 5 表 3 ラットにおける安息香酸ビコザマイシンの単回経口投与後の組織中濃度 (mg/kg
 6 又はL)

組織	投与後時間 (h)		
	1	2	3
血清	46.5	30.0	16.4
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

7
 8 ③ 組織ホモジネート及び血清中での加水分解

9 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
 10 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
 11 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
 12 ことが知られている。

13 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を
 14 調べられた結果を表 4 に示した。T_{1/2}はウサギの血清及び肝臓で最も短く 3~4 分であっ
 15 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
 16 てもエステラーゼ活性は低く、いずれも T_{1/2}は 120 分超であった。(参照 4 [水産用ビコマリ
 17 ン散 資料 3.吸収等試験 p81~82]、6 [FR2054 の実験動物における吸収・排泄・分布])

18
 19 表 4 各動物種における組織ホモジネート及び血清による安息香酸ビコザマイシンの
 20 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} * (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

21 * : 反応後生じたビコザマイシン量から算出

22
 23 ④ 尿中排泄

24 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
 25 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

1 中排泄について検討された。

2 各動物種におけるビコザマイシンの尿中排泄を表 5 に示した。

3 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 %
4 が投与後 24 時間に尿中に排泄された。

5 また、イヌ (2 匹) ではビコザマイシンの他に投与量の 4~17 % の安息香酸ビコザマ
6 イシンが未変化体のまま尿中に排泄された (表 6)。(参照 4 [水産用ビコマリン散 資料 3.吸収
7 等試験 p79~80])

8

9 表 5 各動物種における安息香酸ビコザマイシンを単回経口投与後のビコザマイシン
10 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	3,578*1	51.0*1			801*3	25.3*3	73.1
ラット	5	7,112	57.4	4,461*2	13.1*2	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

11 *1: 投与後 0~6 時間の測定値

12 *2: 1/5 例は検出限界未満であったため n=4 の平均値

13 *3: 1/8 例は検出限界未満であったため n=7 の平均値

14

15 表 6 イヌにおける安息香酸ビコザマイシンを単回経口投与後のビコザマイシン及び
16 安息香酸ビコザマイシンの平均尿中排泄

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*	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*	5,700	14.0	3,000	2.0	120	1.0	17.0

17 *: ビコザマイシン換算量

18

19 ⑤ 胆汁中排泄

20 ラット (系統 未記載不明) 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
21 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調べられた。

22 結果を表 7 に示した。

23 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 [水産用ビコマリン散

1 資料3.吸収等試験 p80~81)

2

3 表 7 ラットにおける安息香酸ビコザマイシンの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

4

5 ⑥ ラットにおける代謝

6 ラットに安息香酸ビコザマイシンを経口投与したとき、生体内ではビコザマイシンと
7 安息香酸に分解され、安息香酸ビコザマイシンは尿中にはほとんど排泄されなかった。
8 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
9 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。

10 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。
11 (参照 4 [水産用ビコマリソ散 資料3.吸収等試験 p82])

12

13 (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)

14 ① 血 (清) 中濃度

15 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
16 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
17 時的にバイオアッセイにより血 (清) 中濃度を調べられた。

18 結果を表 8 及び 9 に示した。

19 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 $T_{1/2}$
20 は 45 分であった。(参照 4 [バクテロン注 資料3.吸収等試験 p41~42])

21

22 表 8 マウスにおけるビコザマイシンを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

23

24 表 9 ラット、ウサギ及びイヌにおけるビコザマイシンを単回筋肉内投与後の平均血清
25 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*1	<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*2	<10

26 *1 3/5 匹は検出限界未満であったため n=2 の平均値

27 *2 2/5 匹は検出限界未満であったため n=3 の平均値

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

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 及び 100 mg/kg 体重) し、投与 30 分後の血清及び組織中濃度についてバイオアッセイにより調べられた。結果を表 10 に示した。

組織中濃度は、腎臓、血清、肝臓、肺の順に高かった。(参照 4 [バクテロン注 資料 3.吸収等試験 p43])

表 10 ラットにおけるビコザマイシンを単回筋肉内投与 30 分後の血清及び組織中濃度 (mg/kg 又は L)

組織試料	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

11
12
13
14
15
16
17
18

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 時間の尿中排泄率をバイオアッセイにより調べられた結果、いずれも投与量の 70 % 以上であった。(表 11) (参照 4 [バクテロン注 資料 3.吸収等試験 p44~45])

表 11 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*1	75.3*1			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

*1: 投与後 0~6 時間の測定値

19
20
21
22
23
24

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調べられた結果、投与量の 0.24 % であった。(参照 4 [バクテロン注 資料 3.吸収等試験 p45])

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

(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について調べられた。

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 [バクテロン散 資料 3.吸収等試験 p29~30]）

(5) 薬物動態試験（牛及び豚、ビコザマイシン、筋肉内投与）

牛及び豚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 12 に示した。

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 回連続筋肉内投与試験における尿中濃度は、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、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調べられたところ、常用標準ビコザマイシンの Rf 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 [バクテロン注 資料 3.吸収等試験 p45~46]）

表 12 牛及び豚におけるビコザマイシンの各種投与後の平均血清中濃度（mg/L）

動物種	投与方法	最終投与後時間 (h)						
		0.5	1	2	3	6	12	24
豚	単回筋肉内	24.0	23.1	19.5	12.2	2.8	<LOD ¹	<LOD
牛	単回静脈内	43.6	25.3	11.8	7.2	1.5	<LOD ^{*2}	<LOD
牛	3 回筋肉内	22.6	16.5		6.0	2.0	<LOD ^{*3}	<LOD

LOD : 検出限界 *1 及び*2 : 0.625 mg/L *3 : 0.39 mg/L

専門委員コメント

元の資料において、表 2 3-2 5 に相当する 2 ページ分が不足しています。元資料の図 2 によると実験は 1 から 5 までであったようです。実験 3 のみ血清と尿中の濃度を測定しているので、不足データを手に入れることができるようでしたら、表を追加できると良いと思います。無理であればこのままで。

30
31
32
33
34

(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）

豚に安息香酸ビコザマイシン及びビコザマイシンを経口投与（それぞれ 10 及び 100 mg(力価)/kg 体重）したとき、 T_{max} は等しかったが、 C_{max} は投与量が 1/10 であるにもか

1 かわらず、安息香酸ビコザマイシンの濃度の方が 1.5 倍高かった。

2 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
3 コザマイシン濃度を調べられた。混餌投与では投与 3 時間後に C_{max} (2.12 mg/L) に
4 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
5 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。豚に安息
6 香酸ビコザマイシンを経口投与 (10 mg(力価)/kg 体重) したとき、安息香酸ビコザマイ
7 シンは血液及び各組織 (肝臓、腎臓、肺及び筋肉) に分布し、その濃度は 0.31~0.71 mg/kg
8 で肺組織中濃度が最も高かった。各組織における T_{max} 最高濃度到達時間は、肝臓では投
9 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
10 投与 (10 mg(力価)/kg 体重) 後の結果とビコザマイシンの筋肉内投与 (10 mg(力価)/kg
11 体重) の結果と比較すると、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
12 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。

13 安息香酸ビコザマイシンを経口投与 (20 mg(力価)/kg 体重) 後の尿中には、安息香酸
14 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
15 泄された。

16
17 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
18 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
19 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)。

20 結果を表 13 に示した。

21 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 [ビコランド散 資料
22 2. 吸収等試験 p4~7])

23
24 表 13 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
25 タ (平均値)

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

26 検出限界: 1.0 mg/L

27
28 (7) 薬物動態試験 (鶏、ビコザマイシン、経口投与)

29 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、
30 組織、消化管内容物及び排泄物中濃度を調べられた (検出限界: 1.25 ppm)。

31 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
32 に C_{max} に達した。その濃度は高い順から、腎臓、肝臓、血清、血液、筋肉、脂肪であっ
33 た。

34 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以下であったが、
35 盲腸内容物中濃度は 5.2 mg/g であった。(参照 4 [飼料添加物 資料 3. 吸収等試験 p34])

1
2 (8) 薬物動態試験 (ぶり、安息香酸ビコザマイシン、経口投与)

3 ① 吸収及び分布

4 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
5 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。

6
7 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
8 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を調べられ
9 た。

10 安息香酸ビコザマイシンの血液及び組織中 C_{max} (T_{max}) は、高い順に、肝臓: 9.67 mg/kg
11 (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
12 (6 時間) 及び筋肉 2.52 mg/kg (9 時間) であった。

13 また、有効活性成分であるビコザマイシンの血液及び組織中 C_{max} (T_{max}) は、肝臓:
14 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:
15 2.19 mg/kg (48 時間) 及び筋肉 0.38 mg/kg (48 時間) であった。

16 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
17 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
18 る傾向を示した。

19
20 ② 加水分解

21 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
22 重) し、ぶり血液及び組織中における加水分解について調べられた。

23 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
24 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。

25
26 ③ 長期間投与による蓄積性

27 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、
28 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調べられた。

29 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
30 やや低下した後、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
31 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。

32 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)
33 に調べられたところ、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。

34 (参照 4 [水産用ビコマリン散 資料 3. 吸収等試験 p79~86])

35
36 (9) 薬物動態試験 (ヒト)

37 ヒトにビコザマイシンを筋肉内投与 (500 mg 及び 1,000 mg/ヒト) すると、速やかに
38 吸収され組織中に高濃度に分布し、投与量のほとんどが尿中に排泄された。

39 経口投与 (1,000 mg/ヒト) の場合の最初の 24 時間での尿中排泄率は、2.9 %であ
40 った。(参照 4 [飼料添加物 資料 3. 吸収等試験 p34]、[Journal of antibiotics M.Nishida.et al 1972](#))

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

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調べられた（定量限界：0.1 mg/kg）。

結果を表14に示した。

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 [バクテロン散 資料4.1.残留性試験 p35~41]）

表14 牛におけるビコザマイシンを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）以下

14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27

(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調べられた（検出限界：0.05 mg/kg）。

結果を表15に示した。

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 [バクテロン注 資料4.2.残留性試験 p65~67]）

表15 牛におけるビコザマイシン製剤を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）
----	------------

³ 少量の飼料に混合して投与

	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調べられた (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 [バクテロン注 資料 4.3.牛での残留 p69~72])

(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調べられた (検出限界 : 0.05 mg/L)。

結果を表 16 及び 17 に示した。

筋肉内投与では、最終投与 1 日後の夕方までは 4/5 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 4/5 例から、最終投与 2 日後の朝では 1/5

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 [バクテロン注 資料 4.6.
2 乳汁中移行試験 p85~88])

3

4 表 16 泌乳牛におけるビコザマイシン製剤を 3 日間筋肉内投与後の乳汁中残留
5 (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	—	—	—	—	—	—

6 — : 検出限界 (0.05 mg/L) 未満

7

8 表 17 泌乳牛におけるビコザマイシン製剤を 3 日間静脈内投与後の乳汁中残留
9 (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	—	—	—	—	—	—

10 — : 検出限界 (0.05 mg/L) 未満

11

12 (5) 残留試験 (乳汁、ビコザマイシン、筋肉内投与)

13 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
14 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
15 イオアッセイにより調べられた (検出限界 : 0.05 mg/L)。

16 その結果、最終投与 1 日後の夕方では 4/5 例に、最終投与 2 日後の朝には 1/5 例にビ
17 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 [バクテ
18 ロン注 資料 4.7. 乳汁中移行試験 p89~93])

19

20 (6) 残留試験 (豚、ビコザマイシン、経口投与)

21 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

⁴ 少量の飼料に混合して投与

1 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調べ
2 られた (定量限界 : 0.1 mg/kg)。

3 結果を表 18 に示した。

4 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
5 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
6 なかった。(参照 4 [バクテロン散 資料 4.1.残留性試験 p34~41])

7

8 表 18 豚におけるピコザマイシンを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	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	—

9 — : 定量限界 (0.1 mg/kg) 以下

10

11 (7) 残留試験 (豚、ピコザマイシン、混餌投与)

12 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、
13 100 及び 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
14 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
15 分析機関 (分析機関 D、E 及び F) で調べられた調べられた。

16 測定値が検出限界以下になった時点を表 19 に示した。

17 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
18 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
19 織でいずれの混餌濃度においても検出限界以下になった。(参照 4 [飼料添加物 資料 4. 残留
20 性に関する試験 p36~37])

21

1 表 19 豚におけるビコザマイシンを 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*				
			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	—	—	—

2 *: 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。

3 —: 最終投与日当日ですでに検出限界以下になっていたもの。

4

5 (8) 残留試験（豚、ビコザマイシン、筋肉内投与）

6 豚（LWD 種、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
7 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、
8 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）
9 中残留がバイオアッセイにより調べられた（検出限界：0.05 mg/kg）。

10 結果を表 20 に示した。

11 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
12 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
13 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 [バクテ
14 ロン注 資料 4.4.残留試験 p74~78]

15

16 表 20 豚におけるビコザマイシン製剤を 3 日間筋肉内投与後の平均組織中残留
17 (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, 0.07	—	—		
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	0.06, 0.06, <0.05	—	—

n=3 — : 検出限界 (0.05 mg/kg) 未満 □ : 未測定

(9) 残留試験 (豚、ビコザマイシン、筋肉内投与)

豚 (LWD 種、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調べられた (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 [バクテロン注 資料 4.5.豚での残留 p80~83])

(10) 残留試験 (豚、安息香酸ビコザマイシン、混餌投与)

子豚 (LWD 種、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 及び 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 により調べられた。

結果を表 21 及び 22 に示した。

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 [ピコランド散 資料 3.豚の残留試験 p22~47])

表 21 豚における安息香酸ビコザマイシンを 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, <0.04		—	—	
	小腸	0.17, <0.04, <0.04	—	—		
200	血液	<0.04, 0.06, <0.04	—	—		
	筋肉	0.11	—	—		
	脂肪	<0.04, 0.06, <0.04	—	—		
	肝臓	0.04, <0.04, <0.04	—	—	—	
	腎臓	<0.04, 0.05, <0.04		—	—	
	小腸	0.29	—	—		

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

表 22 豚における安息香酸ビコザマイシンを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, <0.05	<0.05, 0.08, <0.05	—	—	—
	肝臓	0.51	—	—	—	—
	腎臓	0.86	0.06, <0.05, <0.05	—	—	—
	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, <0.05, 0.09	—	—	—
	小腸	2.33	—	—	—	—

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

(11) 残留試験 (豚、安息香酸ビコザマイシン、混餌投与)

子豚 (LW 種、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 及び 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 により調べられた。

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。

1 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
 2 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
 3 検出限界 (0.05 mg/kg) 未満となった。(参照 4 [ビコランド散 資料 3.3.豚における残留試験
 4 p91~103])

6 (12) 残留試験 (鶏、ビコザマイシン、混餌投与)

7 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)
 8 のビコザマイシンを 8 週間混餌投与 (20、100 及び 500 ppm) し、投与開始 4 週後、投
 9 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
 10 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) で調べられた。

11 測定値が検出限界以下になった時点を表 23 に示した。

12 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、100ppm 投与 1
 13 試験群及び 500 ppm 投与 4 試験群の腎臓並びに 500ppm 投与 1 試験群の脂肪から検出さ
 14 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以下になった。(参照 4
 15 [飼料添加物 資料 4. 残留性に関する試験 p36~37])

17 表 23 鶏におけるビコザマイシンを 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*			
			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

18 *: 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。

19 — : 最終投与日当日ですでに検出限界以下になっていたもの。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31

(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 及び 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 時までに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検討された (検出限界: 卵黄、卵白ともに 0.05 ppm)。

結果を表 24 に示した。

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 [飼料添加物 資料 4.残留試験 p38])

表 24 産卵鶏にビコザマイシンを 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	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	卵白	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
100	卵黄	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	卵白	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
500	卵黄	<0.05	0.05	0.09	0.08	0.11	0.12	0.13	0.13	0.05	<0.05	<0.05
	卵白	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

検出限界: 0.05 ppm

(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 により調べられた (検出限界: 0.05 mg/kg 又は L)。

結果を表 25 及び 26 に示した。

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 時点までの全試料が検出限界未満となった。(参照 4 [ビコマリン散 資料 4.4.残留試験 p134~153])

表 25 ぶりに安息香酸ビコザマイシンを 5 日間混餌投与後の血液及び組織中の平均ビ

1 コザマイシン濃度 (mg/kg 又は 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	0.13	<0.05~0.05	<0.05~0.05	—	—	—
筋肉	1.28	1.65	<0.05~0.41	0.21	0.09	0.08	<0.05~0.05	—	—
肝臓	12.16	5.79	<0.05~0.28	<0.05~0.16	<0.05~0.06	—	—	—	—
腎臓	11.89	9.99	<0.05~0.70	0.13	<0.05~0.08	<0.05~0.06	—	—	—

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

3

4 表 26 ぶりに安息香酸ビコザマイシンを5日間混餌投与後の血液及び組織中の平均安
5 息香酸ビコザマイシン濃度 (mg/kg 又は 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	—	—	—	—

6 n=5

7 — : 全例が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満 □ : 未測定

8

9 (15) 残留試験 (ぶり、安息香酸ビコザマイシン、混餌投与)

10 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
11 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、
12 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
13 息香酸ビコザマイシン残留がHPLCにより調べられた。14 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
15 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)
16 未満となった。17 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
18 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
19 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)
20 未満となった。(参照4 [ビコマリ散 資料4.5.残留試験 p166~189])

21

22 3. 遺伝毒性試験

23 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27及
24 び28に示した。(参照4)

25

26 表 27 *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 \rightarrow [バクテロン 散 資料 2.2p16~22]
		<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1538	50、100、200、500 µg/plate (+S9)	陰性 \rightarrow [バクテロン 散 資料 2.2p16~22]
		<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 (\pm S9)	陰性 \rightarrow [バクテロン 注 資料2 p12~23]
	DNA 修復試 験	<i>Bacillus subtilis</i> H17 (Rec ⁺)、M45 (Rec ⁻)	10、100、1,000 µg/disk	陰性 [バクテロン 散 資料 2.2p16~22、 バクテロン注 資料2 p12~23]
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 (\pm S9)	陰性 \rightarrow [ビコマリン 散 資料2.1 p14~29]
	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 代謝活性化法： 0、125、250、500、1,000 µg/mL (\pm S9)	陰性 \rightarrow [ビコマリン 散 資料2.2 p35~57] 陰性 \rightarrow [ビコマリン 散資料2.2 p35~57]

1) ~~*S. typhimurium* では、500 µg/plate で生育阻害がみられたが、それ以下の濃度における his⁺ 復帰変異体コロニー数は対照の水の 2 倍以下で、用量相関性も認められなかった。*E. coli* では、1,000 µg/plate で生育阻害がみられたが、それ以下の濃度における trp⁻ 復帰変異体コロニー数は対照の水とほとんど差がなく、用量相関性も認められなかった。~~

- 1
2 ~~2) 500 µg/plate で生育阻害がみられたが、それ以下の濃度における復帰変異体コロニー数は S9 添加の~~
3 ~~対照の水とほとんど差がなかった。~~
- 4
5 ~~3) S. typhimurium では、-S で 500 µg/plate 以上の濃度で生育阻害がみられたが、それ以下の濃度で~~
6 ~~は対照の水と同じかやや少なかった。+S9 では復帰変異体コロニー数の増加は認められなかった。~~
- 7
8 ~~4) 復帰変異コロニー数は、±S9 でいずれの菌株においても溶媒対照に比べ 2 倍以上の値を示さず、用~~
9 ~~量相関性の増加も認められなかった。~~
- 10
11 ~~5) 数的異常及び構造的異常の染色体を有する細胞の出現率が 5%以下であった。~~
- 12
13

14 表 28 *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 及び 5,000 mg/kg 体重 単回腹腔内投与	陰性 ²⁾ [バクテロン 注 資料 2.2 p25~39]
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 及び 2,000 mg/kg 体重 単回及び 4 日間強制経口投与	陰性 ²⁾ [ビコマリン 散 追加資料 2.3 p59~75]

- 15
16 ~~1) 小核細胞の出現は、多染性赤血球 (0.08~0.20%)、正染性赤血球 (0.02~0.08%) 及び全赤血球 (0.10~~
17 ~~~0.18%) のいずれにおいても用量相関性はみられず、溶媒対照群とほぼ同程度であり、有意差は認~~
18 ~~められなかった。~~
- 19
20 ~~2) いずれの投与方法においても小核細胞は増加せず、赤芽球系細胞の増殖にも影響がみられなかった。~~
- 21
22

23 *in vitro* 及び *in vivo* 試験のいずれにもおいても陰性の結果が得られたことから、ビコ
24 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。

25
26 **専門委員コメント**

27 表 27 と表 28 の脚注は、結果の判定基準ですので、特に記載する必要はないと思
28 います。

29
30 **4. 急性毒性試験**

31 **(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)**

32 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
33 各投与経路 (経口、静脈内、腹腔内及び皮下) により調べられている。

34 結果を表 29 に示した。

35 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
36 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。剖検における異常も

1 みられなかった。

2 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
3 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
4 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。

5 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 [バクテロン注 資料 2 毒性
6 試験 p4~5、飼料添加物 資料 2. 毒性試験 p7、別表 3 p13])

8 表 29 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 (アーバーエーカー種)	経 口	>3,200	

9

10 (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)

11 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
12 口、腹腔内及び皮下) により調べられている。

13 結果を表 30 に示した。

14 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
15 照 4 [ビコマリン散 資料 2. p6])

16

17 表 30 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	4,000*	3,500~4,000*
ラット (SD 系)	経 口	>2,000	>2,000
	腹腔内	516	540*
	皮 下	940	1,299

1 * : 推定値

2

3 5. 亜急性毒性試験

4 (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)

5 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
6 (0、200、650 及び 2,000 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

7 試験期間中、死亡例はみられなかった。

8 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
9 れた。

10 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。

11 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
12 加がみられた。

13 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
14 体重/日投与群の雌雄で Cl が減少し、雄で P が増加した。

15 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
16 びに腎臓の比重量が増加した。

17 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
18 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 [ビ
19 コマリン散 資料 2. 毒性試験 p7~8])

20 本試験における NOAEL は 650 mg/kg 体重/日と考えられた。

21

22 (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)

23 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
24 (0、200、650 及び 2,000 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

25 試験期間中、死亡例はみられなかった。

26 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
27 れた。

28 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。

29 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
30 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。

31 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
32 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。

33 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
34 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。

35 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
36 軽度の過形成がみられた。(参照 4 [ビコマリン散 資料 2. 毒性試験 p7~8])

37 本試験における NOAEL は 200 mg/kg 体重/日と考えられた。

38

39 (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)

40 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

1 (0、250、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日、週 6 日、胃チューブにより投与) し、
2 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、
3 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
4 及び病理組織学的検査を実施した。

5 試験期間中、死亡例はみられなかった。

6 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
7 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。

8
9 専門委員コメント

10 軟便は毒性症状ではないのでしょうか

11
12 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
13 みられなかった。

14 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
15 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
16 変化はみられなかった。

17 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つ
18 た。(参照 4 [飼料添加物 資料 2. 毒性試験 p8、別表 4 p15])

19 500 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
20 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、
21 毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

22 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。

23
24 (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)

25 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
26 (0、250、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日、週 6 日、胃チューブにより投与) し、
27 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、
28 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
29 及び病理組織学的検査を実施した。

30 試験期間中、死亡例はみられなかった。

31 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
32 例数も多くなった。

33
34 専門委員コメント

35 軟便は毒性症状ではないのでしょうか

36
37 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
38 みられなかった。

39 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。

40 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つ

1 た。(参照 4 [飼料添加物 資料 2. 毒性試験 p9、別表 4 p17])

2 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
3 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
4 い変化と考えられた。

5 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。

6 7 (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)

8 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
9 投与 (0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、週 6 日、ゼラチンカプセルにより投与)
10 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
11 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
12 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。

13 試験期間中、死亡例はみられなかった。

14 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
15 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。
16 体重及び摂餌量に投与の影響はみられなかった。

17 18 専門委員コメント

19 振戦は毒性症状ではないのでしょうか

20
21 血液学的検査及び尿検査で異常はみられなかったが、250 mg/kg 体重投与群の雌 1 例
22 及び 500 mg/kg 体重投与群の雄 2 例で ALT 及び AST が一過性の高値を示したが、投与
23 開始 4 週間後には正常値の範囲内に回復した。

24 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
25 た。(参照 4 [飼料添加物 資料 2. 毒性試験 p7、別表 4 p14])

26 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。

27 28 (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)

29 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
30 マイシンを 1 か月間経口投与 (0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日、週 6 日、ゼラチ
31 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
32 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
33 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
34 定及び病理組織学的検査を実施した。

35 試験期間中、死亡例はみられなかった。

36 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
37 した。また、各投与群の少数例で嘔吐が 1 回ずつみられた。

38 39 専門委員コメント

40 下痢は毒性症状ではないのでしょうか

1
2 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。
3 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
4 れたが、投与の続行に関わらず、その後間もなく正常値の範囲内に回復した。
5 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
6 みられなかった。(参照 4 [飼料添加物 資料 2. 毒性試験 p8、別表 4 p16 1972 年])
7 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。

8 9 (参考 1) 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)

10 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、
11 1,000 及び 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
12 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、
13 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。

14 試験期間中、死亡例はみられなかった。

15 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
16 与開始 50 日後頃から投与終了時まで毎日みられた。

17 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
18 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。

19 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
20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で軽度に増加した。

21 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
22 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
23 与群の雄で脾臓に髓外造血がみられた。(参照 4 [バクテロン注 資料 2 毒性試験 p7])

24 25 (参考 2) 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)

26 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、
27 500 及び 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
28 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、
29 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。

30 試験期間中、死亡例はみられなかった。

31 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
32 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
33 た。

34 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
35 れた。

36 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
37 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
38 RBC の減少もみられた。

39 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
40 られ、1,000 mg/kg 体重/日投与群では全例にみられた。

1 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
2 た動物で骨髄の造血亢進及び脾臓の髓外造血が、他の1例に骨髄の造血亢進がみられた。
3 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
4 び髓外造血、並びに肝臓の星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。
5 さらに1例に肝臓の星クッパー細胞の腫大及び増生、中心静脈周囲の細胞浸潤、並びに
6 小肉芽腫がみられた。(参照4 [バクテロン注 資料2 毒性試験 p5~6])

8 (参考3) 1か月間亜急性毒性試験(イヌ、ビコザマイシン、皮下投与)

9 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、
10 500及び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
11 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、
12 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。

13 試験期間中、死亡例はみられなかった。

14 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
15 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
16 留がみられた。

17 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。
18 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
19 うっ血がみられ、1,000 mg/kg 体重/日投与群で脾臓の髓外造血の亢進及び骨髄の造血亢
20 進がそれぞれ2例にみられた。(参照4 [バクテロン注 資料2 毒性試験 p6])

22 6. 慢性毒性及び発がん性試験

23 慢性毒性及び発がん性試験は実施されていない。

25 7. 生殖発生毒性試験

26 多世代生殖毒性試験は実施されていない。

28 (1) 発生毒性試験(マウス、ビコザマイシン、経口投与)

29 ~~未経産~~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妊
30 娠7~12日に経口投与(0、1,000、2,000及び4,000 mg/kg 体重/日)した~~、~~器官形成期
31 投与試験が実施された。妊娠18日に母動物を帝王切開開腹してして胎児の観察を行っ
32 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。

33 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。

34 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
35 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
36 みられたが、内臓及び骨格に投与に起因する内臓及び骨格異常はみられなかった。

37 出生から離乳までの児の観察では、産児数、生児数、児の体重増加量、死亡率及び行
38 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、外表形及び内臓の異常例は
39 各群とも認められなかった。(参照4 [飼料添加物 資料2 毒性試験 p9~10、別表6 p18])

40 本試験において、母動物の一般毒性及び生殖に対する NOAEL は最高用量である

1 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
2 性はないと考えられた。

3 専門委員コメント

4 NOAEL を記載するのであれば、母動物および生殖：4000、胎児：2000 mg/kg（胎児体重
5 の減少傾向により）、催奇形性なし

6 (2) 発生毒性試験（ラット、ビコザマイシン、経口投与）

7
8 未経産ラット（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
9 妊娠 9～14 日に経口投与（0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日）した、~~器~~器官形成期
10 投与試験が実施された。妊娠 21 日に母動物を~~帝王切開~~開腹してして胎児の観察を行った。
11 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。

12 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。

13 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
14 児数及び平均生存胎児体重に各投与群間との有意差はなかった。外表形奇形は対照群及
15 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、~~内臓及び骨格に~~投与に起
16 因する内臓及び骨格異常はみられなかった。

17 出生から離乳までの児の観察では、産児数、生児数、児の体重増加量、死亡率及び行
18 動のいずれにおいても投与の影響はみられなかった。~~外形奇形は 500 mg/kg 体重/日投与~~
19 ~~群の 1 例にみられたのみで、内臓の異常例は各群とも認められなかった。~~（参照 4 [飼料添
20 加物 資料 2. 毒性試験 p10、別表 6 p19]）

21 本試験において、母動物の一般毒性及び生殖並びに胎児に対する NOAEL は最高用量
22 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。

23 専門委員コメント

24 いずれの群にも母動物および胎児への影響はないと考えます。NOAEL（母、児、生
25 殖）：2000 mg/kg、催奇形性なし

26 (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）

27
28 妊娠ラット（SD 系）の妊娠 7～17 日に安息香酸ビコザマイシンを~~妊娠 7～17 日に~~強
29 制経口投与（0、200、650 及び 2,000 mg/kg 体重/日）した、~~器~~器官形成期投与試験が実施
30 された。

31 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
32 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。

33 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
34 なかった。（参照 4 [ビコマリン散 資料 2. 毒性試験 p9]）

35 本試験において、母動物の~~一般毒性~~に対する NOAEL は 650 mg/kg 体重/日、~~母動物~~
36 ~~の生殖に対する NOAEL~~ 及び胎児に対するおける NOAEL は、最高用量である 2,000
37 mg/kg 体重/日であり、催奇形性はないと考えられた。

1 (4) 発生毒性試験（ウサギ、安息香酸ピコザマイシン、経口投与）

2 ~~妊娠~~ウサギ（ニュージーランドホワイト種、16 匹/群）の妊娠 6～18 日に安息香酸ピ
3 コザマイシンを~~妊娠 6～18 日~~に強制経口投与（0、100、320 及び 1,000 mg/kg 体重/日）
4 した、~~器官形成期投与~~試験が実施された。

5 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
6 抑制及び着床~~数率~~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。

7 胎児では、投与に起因する影響はみられなかった。（参照 4 [ピコマリン散 資料 2. 毒性試
8 験 p9]）

9 本試験において、母動物の~~一般毒性及び生殖~~に対する NOAEL は 100 mg/kg 体重/日、
10 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
11 と考えられた。

12 (参考 1) 発生毒性試験（マウス、ピコザマイシン、皮下投与）

13 ~~未経産~~マウス（ICR 系、3～4 か月齢）の妊娠 9～14 日にピコザマイシンを~~妊娠 7～12~~
14 ~~日~~に皮下投与（1,000、2,000 及び 4,000 mg/kg 体重/日）した、~~器官形成期投与~~試験が実
15 施された。妊娠 18 日に各群の 3 分の 2 の母動物を~~帝王切開開腹~~して胎児の観察を行った。
16 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。

17 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。

18 着床数、生存胎児数、死亡胎児数、平均胎児体重、並びに胎児の外形、~~内臓及び骨格~~
19 ~~に~~投与に起因する~~内臓及び骨格~~異常はみられなかった。

20 出生から離乳までの児の観察では、~~1,000 mg/kg 体重/日投与群で産児数は多かったも~~
21 ~~の~~の~~生~~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つ
22 たら。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 [バクテロン注 資料
23 2 毒性試験 p7～8]）

24 (参考 2) 発生毒性試験（ラット、ピコザマイシン、皮下投与）

25 ~~未経産~~ラット（SD 系、3 か月齢）の妊娠 9～14 日にピコザマイシンを~~妊娠 9～14 日~~
26 ~~に~~皮下投与（500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日）した、~~器官形成期投与~~試験が実施さ
27 れた。妊娠 21 日に母動物を~~帝王切開開腹して~~して胎児の観察を行った。

28 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
29 加抑制がみられた。

30 着床数、生存胎児数、死亡胎児数、平均胎児体重、並びに胎児の外形、内臓及び骨格
31 に投与に起因する異常はみられなかった。（参照 4 [バクテロン注 資料 2 毒性試験 p8]）

32 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）

33 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
34 調査（平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月）において、ヒト臨床分離株等に対するピコザマ
35 イシンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている。（表 31）

36 表 31 ヒト腸内細菌におけるピコザマイシンの MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		Bicozamycin	
		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

1
2 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
3 *Prevotella* sp. の 32 µg/mL であった。MICcalc⁵ は 32.0 µg/mL (0.032 mg/mL) と算出さ
4 れた。(参照 5 [18 年度調査事業])

6 9. その他

7 (1) 眼粘膜刺激性試験

8 ウサギ (日本白色種、雄、5 匹/群) にビコザマイシン (2 及び 20 %水溶液、対照 : 蒸
9 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
10 Draize 法に準じて評価した。

11 20 %水溶液点眼群 (洗浄ありと洗浄なし) において、1/5 例の結膜に点眼 2 時間後に
12 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
13 には異常はみられなかった。

14 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 [飼料添
15 加物 資料 2. 毒性試験 p11])

17 (2) ビコザマイシンの抗原性について

18 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
19 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。

20 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、赤血球凝集阻止反応、
21 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

⁵ 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限值

1 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
 2 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
 3 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、赤血球凝集阻
 4 止反応、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
 5 シリンとは免疫学的交差性を示さなかった。(参照 4 [バクテロン注 資料 2 毒性試験 p9、[飼
 6 料添加物 資料 2. 毒性試験 p11])

8 III. 食品健康影響評価

9 1. 諸外国における評価

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

12 2. 毒性学的 ADI について

13 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
 14 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
 15 特段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
 16 いないが、ラットを用いた 3 か月間亜急性毒性試験及びイヌを用いた 6 か月間亜急性毒
 17 性試験において、前腫瘍性病変はみられなかった。

18 報告されている各種毒性試験で得られた最小の NOAEL は、ウサギの発生毒性試験に
 19 おける母動物の体重増加抑制及び着床率の低下から得られた 100 mg/kg 体重/日 (安息香
 20 酸ビコザマイシンとして) であった。

21 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、
 22 個体差 10 及び慢性毒性/発がん性試験を欠くことによる追加の 10) を適用して、0.1 mg/kg
 23 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

24 ビコザマイシンの NOAEL はイヌの 1 か月及び 6 か月亜急性毒性試験の 1,000 mg/kg 体重/日で、ADI
 25 は 1.0 mg/kg 体重/日となる。また、ラットの発生毒性試験の 500mg/kg 体重/日を LOAEL とした場合は
 26 0.5mg/kg 体重/日となる。この場合は微生物学的 ADI を採用することとなる。

28 3. 微生物学的 ADI について

29 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
 30 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
 31 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
 32 きる。

33 MIC_{calc} は 32.0 µg/mL (0.032 mg/mL)、細菌が暴露される分画に 71%、結腸内容物
 34 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算出した。

$$36 \quad \text{ADI} = \frac{0.032^1 \times 220^2}{-(1-0.29)^3 \times 60^4} = 0.1265 \text{ mg/kg 体重/日}$$

$$38 \quad 1 : \text{MIC}_{\text{calc}} = 32.0 \text{ µg/mL}$$

- 1 2: ヒト結腸内容物の量 (g)。
- 2 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
- 3 が得られていないため、係数を1とする。尿中排泄率が29%であることによる。
- 4 4: ヒト体重 (kg)。
- 5
- 6

7 4. ADI の設定について

8 ビコザマイシンについては、遺伝毒性は認められず、発がん性試験は実施されてい
9 ないが、亜急性毒性試験で前腫瘍性病変がみられなかったことから、ADI の設定が可能で
10 あると判断した。

11 ウサギを用いた発生毒性試験において、母動物に体重増加抑制及び着床率の低下に基
12 づいた NOAEL から得られた毒性学的 ADI (0.1 mg/kg 体重/日) 及び微生物学的 ADI
13 (0.1265 mg/kg 体重/日) を比較すると、毒性学的 ADI の方が小さく、微生物学的な安
14 全性も担保されると考えられることから、ビコザマイシンの食品健康影響評価について
15 は、ADI として次の値を採用することが適切と考えられる。 **ビコザマイシンの ADI を 1.0**
16 **mg/kg 体重/日**でとらえると、微生物学的 ADI を選択することになる。

17
18 ビコザマイシン 0.1 mg/kg 体重/日

19
20 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
21 ととする。

1 <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
EMA	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

2

3

1 <参照>

- 2 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
3 成 17 年 11 月 29 日、厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. The Merck Index, 14th Edition, 2004
- 5 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
6 イシンの発見と開発. 日本農芸化学会誌, 1998 ; Vol.62, No.9 : 1319-1324
- 7 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
8 る資料（非公表）
- 9 5. 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
10 影響についての調査, 2007
- 11 5.6. 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、
12 1992 年
- 13 6.7. M.Nishida,Y.Mine,T.Matsubara,S.Goto and S.Kuwahara: BICYCLOMYCIN, A
14 NEW ANTIBIOTIC IV. ABSORPTION, EXCRETION AND TISSUE
15 DISTRIBUTION. THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS.1972 ; Vol.25, No.10 :
16 594-601