

(案)

動物用医薬品・飼料添加物評価書

ビコザマイシン

2012年9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、ウサギ及びビヌ 、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、ウサギ及びビヌ、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)	12
(5) 薬物動態試験(牛及び豚、ビコザマイシン、筋肉内投与)	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)	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)	14
(9) 薬物動態試験(ヒト)	15
2. 残留試験	15
(1) 残留試験(牛、ビコザマイシン、経口投与)	15
(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	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)	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)	32
(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)	33
(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)	33
(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)	34
6. 慢性毒性及び発がん性試験	34
7. 生殖発生毒性試験	34
(1) 発生毒性試験 (マウス、ビコザマイシン、経口投与)	34
(2) 発生毒性試験 (ラット、ビコザマイシン、経口投与)	35
(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)	35
(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)	36
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)	36
9. その他	37
(1) 眼粘膜刺激性試験	37
(2) ビコザマイシンの抗原性について	37
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	38
4. ADI の設定について	38
・ 検査値等略称	40
・ 参照	41

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

* : 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

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。]

D R A F T

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

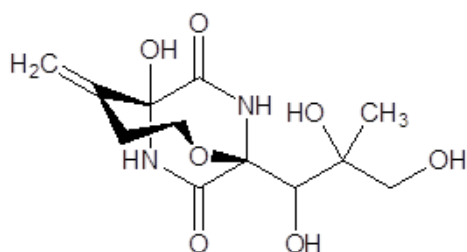
4. 分子式

$C_{12}H_{18}N_2O_7$

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) (参考資料 1 [ビコザマイシンの発見と開発 総説] p1~3)

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

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) (参考資料 1 [ビコザマイシンの発見と開発 総説] p1)

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。また、豚及び鶏を対象とした飼料添加物としても
4 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）

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。

12 1. 薬物動態試験

13 (1) 薬物動態試験（ラット、ビコザマイシン、経口投与）

14 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
15 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
16 アッセイにより測定され、回収率について検討された。

17 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 %、
18 糞から 77.7～89.9 %で、総回収率は 84.2～92.3 %であった。

19 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
20 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）（参考
21 資料 2 [バクテロン散 資料 3.吸収等試験] p46~47）

23 (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 24 投与）

25 ① ~~血清（漿）~~中濃度

26 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
27 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）
28 中濃度が調べられた。

29 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
30 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
31 及び 21.5 mg/L）に達した。（表 1）（参照 4）（参考資料 1 [水産用ビコマリ散 資料 3.吸収等試
32 験] p426）~~

34 専門委員コメント

35 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
36 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。

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 表 1 各動物種マウスにおける安息香酸ビコザマイシンの単回経口投与後のビコザマイ
 2 シンの平均血清(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 ^{*1a}	20.5 ^{*2b}	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

3 ^{*1a}: 6/8 例は検出限界未満であったため n=2 の平均値

4 ^{*2b}: 4/8 例は検出限界未満であったため n=4 の平均値

6 ② 組織中分布

7 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
 8 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。

9 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
 10 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 2)
 11 (参照 4) (参考資料 2 [水産用ビコマリン散 資料 3.吸収等試験] p428)

12 専門委員コメント

13 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、
 14 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。

16 表 2 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ビコザマイシンの
 17 組織中濃度 (mg/kg 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

19 ③ 組織ホモジネート及び血清中での加水分解

20 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
 21 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
 22 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
 23 ことが知られている。

24 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
 25 調べられた結果を表 3 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

1 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
 2 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、5) (参考資料
 3 2 [水産用ビコマリシ散 資料 3.吸収等試験]、参考資料 3 [FR2054 の実験動物における吸収・排泄・分布
 4 p428~429、p794~806])

5

6 表 3 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
 7 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

8

a : 反応後生じたビコザマイシシ量から算出

9

10 ④ 尿中排泄

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シ
 12 を単回経口投与 (ビコザマイシシとして 100 mg/kg 体重) し、投与 24 時間後までの尿
 13 中排泄について検討された。

14 各動物種におけるビコザマイシシの尿中排泄を表 4 に示した。

15 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 %
 16 が投与後 24 時間に尿中に排泄された。

17 また、イヌ (2 匹) ではビコザマイシシの他に投与量の 4~17 %の安息香酸ビコザマ
 18 イシシが未変化体のまま尿中に排泄された (表 5)。(参照 4) (参考資料 2 [水産用ビコマリシ
 19 散 資料 3.吸収等試験] p426~427)

20

21 表 4 各動物種における安息香酸ビコザマイシシを単回経口投与後のビコザマイシシ
 22 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 ^{*1a}	51.0 ^{*1a}			801 ^{*3c}	25.3 ^{*3c}	73.1
ラット	5	7,112	57.4	4,461 ^{*2b}	13.1 ^{*2b}	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

23 ^{*1a} : 投与後 0~6 時間の測定値

24 ^{*2b} : 1/5 例は検出限界未満であったため n=4 の平均値

25 ^{*3c} : 1/8 例は検出限界未満であったため n=7 の平均値

26

1 表 5 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
2 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 ^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

3 a : ビコザマイシン換算量

4
5 ⑤ 胆汁中排泄

6 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
7 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。

8 結果を表 6 に示した。

9 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) (参考資料 2 [水産用
10 ビコマリソ散 資料 3.吸収等試験] p427~428)

11
12 表 6 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

13
14 ⑥ ラットにおける代謝

15 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
16 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。
17 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
18 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。

19 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。

20 (参照 4) (参考資料 2 [水産用ビコマリソ散 資料 3.吸収等試験] p429)

21
22 (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)

23 ① 血 (清) 中濃度

24 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
25 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
26 時的にバイオアッセイにより血 (清) 中濃度を調べられた。

1 結果を表 7 及び 8 に示した。

2 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 $T_{1/2}$
3 は 45 分であった。(参照 4) (参考資料 2 [バクテロン注 資料 3.吸収等試験] p117~118)

4
5 表 7 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

6
7 表 8 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
8 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 ^{*1a}	<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 ^{*2b}	<10

9 ^{*1a} 3/5 匹は検出限界未満であったため n=2 の平均値

10 ^{*2b} 2/5 匹は検出限界未満であったため n=3 の平均値

11 12 ② 組織中分布

13 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
14 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。

15 結果を表 9 に示した。

16 組織中濃度は、腎臓、血清、肝臓、肺の順に高かった。(参照 4) (参考資料 2 [バクテロン
17 注 資料 3.吸収等試験] p119)

18
19 表 9 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
20 (mg/kg 又は 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

21 22 ③ 尿中排泄

23 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

1 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
 2 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
 3 であった。(表 10) (参照 4) (参考資料 2 [バクテロン注 資料 3.吸収等試験] p119~120)

4
 5 表 10 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 ^{*1a}	75.3 ^{*1a}			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

6 ^{*1a}: 投与後 0~6 時間の測定値

7
 8 ④ 胆汁中排泄

9 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、
 10 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
 11 0.24 %であった。(参照 4) (参考資料 2 [バクテロン注 資料 3.吸収等試験] p120)

12
 13 (4) 薬物動態試験 (サル、ビコザマイシン、経口投与)

14 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
 15 までの尿及び糞中排泄について調べられた。

16 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
 17 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) (参考
 18 資料 2 [バクテロン散 資料 3.吸収等試験] p47~48)

19
 20 (5) 薬物動態試験 (牛及び豚、ビコザマイシン、筋肉内投与)

21 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
 22 肉内、単回静脈内及び、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
 23 重) による薬物動態試験が実施された。

24 結果を表 11 に示した。

25 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
 26 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
 27 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、12 時間後まで検出がみられ
 28 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、
 29 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。

30 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
 31 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
 32 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) (参考資料 2 [バクテロン注 資

料 3.吸収等試験)、参考資料 4 [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] p121~123、
p809~818)

表 11 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 ^{*1a}	<LOD
牛		3回筋肉内	22.6	16.5	/	6.0	2.0	<LOD ^{*2b}	<LOD
生		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 ^{*2a}	<LOD
生		3回静脈内	177.0	/	/	31.3	17.4	3.1	<LOD ^b
生		尿	3回筋肉内	272.0	428.0	/	276.8	114.4	16.2

LOD : 検出限界 *1a 及び *2 : 0.625 mg/L *2b : 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、不足データを入力す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。

(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。

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。豚に安息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 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) 後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を経口投与 (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

1 泄された。

2

3 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
4 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
5 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）。

6 結果を表 12 に示した。

7 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）（参考資料 2 [ビコラ
8 ンド散 資料 2. 吸収等試験] p201~204）

9

10 表 12 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
11 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

12 検出限界：1.0 mg/L

13

14 (7) 薬物動態試験（鶏、ビコザマイシン、経口投与）

15 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、
16 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）。

17 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
18 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
19 た。

20 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未満であった
21 が、盲腸内容物中濃度は 5.2 mg/g であった。（参照 4）（参考資料 2 [飼料添加物 資料 3. 吸収
22 等試験] p581）

23

24 (8) 薬物動態試験（ぶり、安息香酸ビコザマイシン、経口投与）

25 ① 吸収及び分布

26 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
27 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。

28

29 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
30 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
31 た。

32 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
33 (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
34 (6 時間) 及び筋肉 2.52 mg/kg (9 時間) であった。

35 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：

1 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 2.19 mg/kg (48 時間) 及び筋肉 0.38 mg/kg (48 時間) であった。

3 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
4 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
5 る傾向を示した。

6

7 ② 加水分解

8 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
9 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。

10 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
11 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。

12

13 ③ 長期間投与による蓄積性

14 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、
15 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。

16 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
17 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
18 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。

19 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)
20 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。

21 (参照 4) (参考資料 2 [水産用ビコマリシ散 資料 3. 吸収等試験] p429~433)

22

23 (9) 薬物動態試験 (ヒト)

24 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、500mg/
25 ヒト投与群では 30 分後に血清 C_{max} (18.0 μ g/ml) に達し、2 時間後には検出限界
26 (15.0 μ g/ml) 未満となり、1,000mg/ヒト投与群では 1 時間後に血清 C_{max} (31.9 μ g/ml)
27 に達し、5 時間後には検出限界未満となった。速やかに吸収され組織中に高濃度に分布し、
28 投与量のほとんどが尿中に排泄された。

29 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
30 た。(参照 4、7) (参考資料 2 [飼料添加物 資料 3. 吸収等試験]、参考資料 5 [Journal of antibiotics
31 M.Nishida et al. 1972] p581、p819~826)

32

33 2. 残留試験

34 (1) 残留試験 (牛、ビコザマイシン、経口投与)

35 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
36 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
37 セイにより調べられた (定量限界 : 0.1 mg/kg)。

38 結果を表 13 に示した。

³ 少量の飼料に混合して投与

1 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
 2 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
 3 与 72 時間後には、全組織で検出されなかった。(参照 4) (参考資料 2 [バクテロン散 資料 4. 残
 4 留性試験] p54~61)

5

6 表 13 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	—

7 — : 定量限界 (0.1 mg/kg) 以下未満

8

9 (2) 残留試験 (牛、ビコザマイシン、筋肉内投与)

10 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
 11 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、
 12 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)
 13 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)。

14 結果を表 14 に示した。

15 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
 16 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
 17 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) (参考資料 2 [バクテロン注 資料 6.
 18 残留性試験] p149~151)

19

20 表 14 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)				
	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) (参考資料 2 [バクテロン注 資料 7. 牛での残留] p157~159)

(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 15 及び 16 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 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) (参考資料 2 [バクテロン注 資料 10. 乳汁中移行試験] p181~183)

表 15 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 (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 16 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 (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調べられた (検出限界：0.05 mg/L)。

その結果、最終投与 1 日後の夕方では 4/5 例に、最終投与 2 日後の朝には 1/5 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) (参考資料 2 [バクテロン注 資料 11. 乳汁中移行試験] p189~191)

(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調べられた (定量限界：0.1 mg/kg)。

結果を表 17 に示した。

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) (参考資料 2 [バクテロン散 資料 4. 残留性試験] p54~61)

表 17 豚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)

⁴ 少量の飼料に混合して投与

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) 以下未満

(7) 残留試験 (豚、ビコザマイシン、混餌投与)

3施設(施設A、B及びC)で豚(1頭/時点)にビコザマイシンを13週間混餌投与(20、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)で調べられた。

測定値が検出限界以下未満になった時点を表18に示した。

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以下未満になった。(参照4) (参考資料2 [飼料添加物 資料4. 残留性に関する試験] p603~604)

表18 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 ^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	—	—	—

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。

2 — : 最終投与日当日ですでに検出限界以下未満になっていたもの。

3

4 (8) 残留試験（豚、ビコザマイシン、筋肉内投与）

5 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
6 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、
7 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）
8 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）。

9 結果を表19に示した。

10 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
11 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
12 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）（参考
13 資料2 [バクテロン注 資料8. 残留試験] p165~168）

14

15 表19 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
16 (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 、 0.07~0.09 ^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	0.06, 0.06, <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 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) (参考資料 2 [バクテロン注 資料 9. 豚での残留] p173~175)

(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 20 及び 21 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) (参考資料 2 [ビコランド散 資料 4. 豚の残留試験] p222~247)

表 20 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, <0.04 ^a		—	—	

	小腸	0.17, <0.04, <0.04 ^a	—	—		
200	血液	<0.04, ~0.06, <0.04 ^a	—	—		
	筋肉	0.11	—	—		
	脂肪	<0.04, ~0.06, <0.04 ^a	—	—		
	肝臓	<0.04, ~0.04, <0.04, <0.04 ^a	—	—	—	
	腎臓	<0.04, ~0.05, <0.04 ^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 (0.05 mg/kg) 未満

表 21 豚における安息香酸ピコザマイシンを7日間混餌投与後の血液及び組織中のピ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 ^a	<0.05, ~0.08, <0.05 ^a	—	—	—
	肝臓	0.51	—	—	—	—
	腎臓	0.86	<0.05, ~0.06, <0.05, <0.05 ^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, <0.05, ~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

(11) 残留試験 (豚、安息香酸ピコザマイシン、混餌投与)

子豚 (LW 種、2~3 か月齢、3 頭/時点、1 頭/対照群) に安息香酸ピコザマイシンを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

1 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
2 マイシン残留が HPLC により調べられた。

3 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
4 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
5 両投与群の全例が検出限界（0.04 mg/kg）未満となった。

6 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
7 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
8 検出限界（0.05 mg/kg）未満となった。（参照 4）（参考資料 2 [ビコランド散 資料 6. 豚におけ
9 る残留試験] p305~309）

10

11 (12) 残留試験（鶏、ビコザマイシン、混餌投与）

12 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）
13 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
14 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
15 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。

16 測定値が検出限界以下未満になった時点を表 22 に示した。

17 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
18 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
19 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以下未満になった。（参
20 照 4）（参考資料 2 [飼料添加物 資料 4. 残留性に関する試験] p603~604）

21

22

表 22 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 ^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以下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及び500ppm）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検討された（検出限界：卵黄、卵白ともに0.05ppm）。

結果を表23に示した。

500ppm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0.13ppm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100ppm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）（参考資料2【飼料添加物 資料4. 残留試験】p772~781）

表23 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	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	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÷(0.05ppm) 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20mg(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：0.05mg/kg又はL）。

結果を表24及び25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、

1 18及び21日後に全例が検出限界未満となった。

2 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、
3 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
4 出限界未満となった。(参照4) (参考資料2[ビコマリン散 資料8. 残留試験] p497~514)

5
6 表24 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
7 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 ^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	—	—	—

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

9 a : 測定値の一部が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満

10
11 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安
12 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	—	—	—	—

13 n=5

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

15
16 (15) 残留試験 (ぶり、安息香酸ビコザマイシン、混餌投与)

17 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
18 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、
19 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
20 息香酸ビコザマイシン残留がHPLCにより調べられた。

21 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
22 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)
23 未満となった。

24 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
25 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
26 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)
27 未満となった。(参照4) (参考資料2[ビコマリン散 資料9. 残留試験] p529~552)

1
2
3
4
5
6

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 26 及び 27 に示した。(参照 4) (参考資料 2)

表 26 *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 [バクテロン散 資料1] p33~42
		<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1538	50、100、200、500 µg/plate (+S9)	陰性 [バクテロン散 資料1] p33~42
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 <i>E. coli</i> B/r WP2 trp ⁻ 、WP2 trp ⁻ her ⁻	20、50、100、200、500、1,000 µg/plate (±S9)	陰性 [バクテロン注 資料1] p85~96
	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1] p33~42、[バクテロン注 資料1] p85~96
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 [ビコマリンド 資料1] p343~358
	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 [ビコマリンド 資料2] p371~396

			代謝活性化法： 0、125、250、500、1,000 μg/mL (±S9)	陰性 [ピコマリ ン 散資料 2] p371~395
--	--	--	---	--

1
2
3表 27 *in vivo* 試験

投与物質	検査項目	試験対象	用量	結果
ピコザマイ 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 [バクテロ ン 注 資料 2] p104~114
安息香酸ピ 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 [ピコマリ ン 散 資料 3] p407~419

4
5
6
7
8

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

9 4. 急性毒性試験

10 (1) ピコザマイシンの急性毒性試験 (マウス、ラット、イヌ及び鶏)

11 ピ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
12 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。

13 結果を表 28 に示した。

14 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
15 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
16 みられなかった。

17 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
18 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
19 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。

20 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) (参考資料 2 [バクテロ
21 ン
注 資料 2 毒性試験、飼料添加物 資料 2.毒性試験、別表 3] p71~72、p563、p569~570)

22
23

表 28 ピ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	

(2) 安息香酸ピコザマイシンの急性毒性（マウス及びラット）

安息香酸ピ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）により調べられている。

結果を表 29 に示した。

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）（[参考資料 2 \[ピコマリン散 資料 2.\] p325](#)、[追加資料\[FC2054 のマウスを用いた皮下投与による急性毒性試験\]](#)、[追加資料\[FC2054 のラットを用いた経口および腹腔内投与による急性毒性試験\]](#)）

表 29 安息香酸ピ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* <u>3,000~4,000</u>	3,500~4,000*
ラット (SD系)	経口	>2,000	>2,000
	腹腔内	516 <u>397~642</u>	540* <u>450~700</u>
	皮下	940	1,299

~~a~~：推定値

5. 亜急性毒性試験

(1) 4週間亜急性毒性試験（ラット、安息香酸ピコザマイシン、経口投与）

ラット（SD系、雌雄各 12 匹/群）に安息香酸ピコザマイシンを 4 週間強制経口投与（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。

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。

1 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。
2 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
3 加がみられた。

4 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
5 体重/日投与群の雌雄で Cl が減少し、雄で P が増加した。

6 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
7 びに腎臓の比重量が増加した。

8 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
9 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) (参
10 考資料 2 [ビコマリン散 資料 2. 毒性試験] p326~327)

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

12

13 (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)

14 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
15 (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。

16 試験期間中、死亡例はみられなかった。

17 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
18 れた。

19 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。

20 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
21 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。

22 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
23 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。

24 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
25 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。

26 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
27 軽度の過形成がみられた。(参照 4) (参考資料 2 ビコマリン散 資料 2. 毒性試験] p326~327)

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

29

30 (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)

31 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
32 (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、
33 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、
34 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
35 及び病理組織学的検査を実施した。

36 試験期間中、死亡例はみられなかった。

37 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
38 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。

39

40 専門委員コメント 1

1 軟便は毒性症状ではないのでしょうか

2
3 専門委員コメント2

4 軟便の性状が不明ですが、少なくとも水様性や粘性のひどい下痢との記載はなく、ま
5 た、それに伴う脱水や一般状態の悪化、また、消化管に壊死、炎症などの病理学的変化
6 もなかったようなので、重篤なものではなかったように思われます。

7
8
9 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
10 みられなかった。

11 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
12 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
13 変化はみられなかった。

14 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
15 た。(参照4) (参考資料2 [飼料添加物 資料2. 毒性試験、別表4] p564、p572)

16 500 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
17 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、
18 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と考えら
19 れた(あるいは、軟便についてもこれに関連した変化であり、体重、一般状態に影響は
20 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なかったことから、毒
21 性学的意義は乏しいと考えられた)。

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1

35 軟便は毒性症状ではないのでしょうか

36
37 専門委員コメント2

38 軟便の性状が不明ですが、少なくとも水様性や粘性のひどい下痢との記載はなく、ま
39 た、それに伴う脱水や一般状態の悪化、また、消化管に壊死、炎症などの病理学的変化
40 もなかったようなので、重篤なものではなかったように思われます。

1
2 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
3 みられなかった。

4 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。

5 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
6 た。(参照4) (参考資料2 [飼料添加物 資料2. 毒性試験、別表4] p565、p574)

7 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
8 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
9 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と考えられた(あるいは、軟
10 便についてもこれに関連した変化であり、体重、一般状態に影響はなく、また、脱水や
11 電解質の異常、消化管の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
12 と考えられた)。

13 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。

14 15 (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)

16 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
17 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)
18 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
19 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
20 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。

21 試験期間中、死亡例はみられなかった。

22 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
23 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。
24 体重及び摂餌量に投与の影響はみられなかった。

25 26 専門委員コメント1

27 振戦は毒性症状ではないのでしょうか

28 29 専門委員コメント2

30 軽度の下痢が全投与群で見られているので、前後の試験と同様のコメントを付すこと
31 が必要かと思われます。

32 33 専門委員コメント3

34 嘔吐はイヌでは頻発するので、1 回だけだと投与の影響とは言い難いと思います。

35
36
37 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
38 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
39 開始 4 週間後には正常値の範囲内に回復した。

40 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つ

1 た。(参照 4) (参考資料 2 [飼料添加物 資料 2. 毒性試験、別表 4] p5637、p571)

2 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
3 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
4 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。

5 本試験における NOAEL は、1000 mg/kg 体重/日の雌で振戦がみられたことから、最
6 高用量である 1,0500 mg/kg 体重/日と考えられた。

8 (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)

9 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
10 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
11 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
12 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
13 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
14 定及び病理組織学的検査を実施した。

15 試験期間中、死亡例はみられなかった。

16 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
17 した。また、各投与群の少数例で嘔吐が 1 回ずつみられた。

19 専門委員コメント 1

20 下痢は毒性症状ではないのでしょうか

22 専門委員コメント 2

23 投与によって下痢の発生頻度が増加したものの、下痢の性状 (水様性等) の記載がな
24 くどの程度のものであったか、また、投与の継続で下痢の様子がひどくなったかどうか
25 は不明です。すくなくとも体重には影響はなく、一般状態の悪化もなっかようです。ま
26 た、血液・血液生化学検査においても脱水や電解質の異常を示す変化はなく、消化管に
27 病理学的な所見もみられなかったようですので、それほど重篤な影響ではなかったよう
28 に思います。

29 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。

30 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
31 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。

32 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
33 みられなかった。(参照 4) (参考資料 2 [飼料添加物 資料 2. 毒性試験、別表 4] p564~565、p573)

34 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、
35 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
36 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。嘔吐は背景的にみられるも
37 のであること、その頻度も低いことから、その毒性学的意義は乏しいと考えられた。

38 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。

1 専門委員コメント

2 ただし、嘔吐については（参考2）の静脈内投与の結果も考慮する必要があります。

5 (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）

6 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、
7 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
8 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、
9 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。

10 試験期間中、死亡例はみられなかった。

11 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
12 与開始50日後頃から投与終了時まで毎日みられた。

13 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
14 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。

15 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
16 mg/kg体重/日投与群の雌雄で軽度に増加した。

17 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
18 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
19 与群の雄で脾臓に髄外造血がみられた。（参照4）（参考資料2 [バクテロン注 資料2 毒性試験] p74）

21 (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）

22 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、
23 500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
24 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、
25 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。

26 試験期間中、死亡例はみられなかった。

27 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
28 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
29 た。

30 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
31 れた。

32 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
33 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
34 RBCの減少もみられた。

35 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
36 られ、1,000 mg/kg体重/日投与群では全例にみられた。

37 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
38 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。

39 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
40 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増生、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) (参考資料 2 [バクテロン注 資料 2 毒性試験] p72~73)

(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)

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 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) (参考資料 2 [バクテロン注 資料 2 毒性試験] p73)

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 及び 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) (参考資料 2 [飼料添加物 資料 2. 毒性試験、別表 6] p565~566、p577)

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。

1 (2) 発生毒性試験 (ラット、ビコザマイシン、経口投与)

2 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
3 与 (0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日) した試験が実施された。妊娠 21 日に母
4 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
5 21 日まで観察した。

6 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。

7 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
8 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
9 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
10 はみられなかった。

11 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
12 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) (参考資料 2 [飼料添加物 資料 2.
13 毒性試験、別表 6] p566、p578)

14 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
15 重/日であり、催奇形性はないと考えられた。

16

17 (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)

18 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、
19 650 及び 2,000 mg/kg 体重/日) した試験が実施された。

20 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
21 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。

22 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
23 なかった。(参照 4) (参考資料 2 [ビコマリン散 資料 2. 毒性試験] p328)

24 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
25 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。

26

27 (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)

28 ウサギ (ニュージーランドホワイト種、16 匹/群) の妊娠 6~18 日に安息香酸ビコザ
29 マイシンを強制経口投与 (0、100、320 及び 1,000 mg/kg 体重/日) した試験が実施され
30 た。

31 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
32 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。

33 胎児では、投与に起因する影響はみられなかった。(参照 4) (参考資料 2 [ビコマリン散 資
34 料 2. 毒性試験] p328)

35 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
36 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。

37

38 (参考 1) 発生毒性試験 (マウス、ビコザマイシン、皮下投与)

39 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、
40 2,000 及び 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

1 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
2 21日まで観察した。

3 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。

4 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
5 臓及び骨格異常はみられなかった。

6 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
7 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
8 かった。(参照 4) (参考資料 2 [バクテロン注 資料 2 毒性試験] p74~75)

9

10 (参考 2) 発生毒性試験 (ラット、ビコザマイシン、皮下投与)

11 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
12 及び 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
13 胎児の観察を行った。

14 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
15 加抑制がみられた。

16 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
17 与に起因する異常はみられなかった。(参照 4) (参考資料 2 [バクテロン注 資料 2 毒性試験] p75)

18

19 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)

20 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
21 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ビコザマ
22 イシンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている。(表 30)

23

24 表 30 ヒト腸内細菌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)	
		Bicozamycin	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	32	8~64
<i>Enterococcus sp.</i>	30	>128	>128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides sp.</i>	30	128	32~>128
<i>Fusobacterium sp.</i>	20	>128	>128
<i>Bifidobacterium sp.</i>	30	128	32~>128
<i>Eubacterium sp.</i>	20	>128	128~>128
<i>Clostridium sp.</i>	30	>128	>128
<i>Peptococcus sp./Peptostreptococcus sp.</i>	30	>128	>128
<i>Prevotella sp.</i>	20	32	16~>128
<i>Lactobacillus sp.</i>	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) (参考資料 6 [18 年度調査事業] p841、843)

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 及び 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、1/5 例の結膜に点眼 2 時間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) (参考資料 2 [飼料添加物 資料 2. 毒性試験] p567)

(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、赤血球凝集阻止反応、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、赤血球凝集阻止反応、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シリンとは免疫学的交差性を示さなかった。(参照 4) (参考資料 2 [バクテロン注 資料 2 毒性試験、[飼料添加物 資料 2. 毒性試験] p77、p567)

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 及び 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いないが、各種試験結果から遺伝毒性発がん性物質ではないと考えられることから、毒

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 性学的 ADI を設定することは可能であると判断したラットを用いた3か月間亜急性毒性
 2 試験及びイヌを用いた6か月間亜急性毒性試験において、前腫瘍性病変はみられなかつ
 3 た。

4 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
 5 おける母動物の体重増加抑制から得られた 74.4 mg/kg 体重/日 (安息香酸ビコザマイシン
 6 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
 7 の 250mg/kg 体重/日以上の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
 8 に伴う軟便あるいは下痢が認められたが、腸内細菌叢への影響については、ヒトの腸内
 9 細菌叢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。

10 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、
 11 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、**0.0744**
 12 **mg/kg 体重/日** (ビコザマイシン換算量) と設定することが適当であると考えられたる。

14 3. 微生物学的 ADI について

15 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
 16 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
 17 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
 18 きる。

19 ビコザマイシンの最小の MIC_{calc} は *Escherichia coli* 及び *Prevotella sp.* の 32.0 µg/mL
 20 (0.032 mg/mL) で、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式に
 21 より、以下のとおり算出した。

$$22 \quad \text{ADI} = \frac{0.032^1 \times 220^2}{1^3 \times 60^4} = 0.12 \text{ mg/kg 体重/日}$$

23 1 : MIC_{calc} = 32.0 µg/mL

24 2 : ヒト結腸内容物の量 (g)。

25 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
 26 が得られていないため、係数を 1 とする。

27 4 : ヒト体重 (kg)。
 28

29 4. ADI の設定について

30 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な
 31 いが、各種試験結果から遺伝毒性発がん性物質ではないと考えられる亜急性毒性試験で
 32 前腫瘍性病変がみられなかつたことから、ADI の設定が可能であると判断した。

33 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に基づいた NOAEL か
 34 ら得られた毒性学的 ADI (0.0744 mg/kg 体重/日) 及び微生物学的 ADI (0.12 mg/kg 体
 35 重/日) を比較すると、毒性学的 ADI の方が小さく、微生物学的な安全性も担保される
 36 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は、ADI として次
 37 の値を採用することが適当と考えられる。
 38

39 | ビコザマイシン 0.0744 mg/kg 体重/日

公開

1
2
3
4
5
6

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。

DRAFT

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關す
8 る資料（非公表）
- 9 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、
10 1992 年
- 11 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
- 12 7. M.Nishida,Y.Mine,T.Matsubara,S.Goto and S.Kuwahara: BICYCLOMYCIN, A
13 NEW ANTIBIOTIC IV. ABSORPTION, EXCRETION AND TISSUE
14 DISTRIBUTION. THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS.1972 ; Vol.25, No.10 :
15 594-601
- 16 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
17 影響についての調査, 2007