

(案)

動物用医薬品評価書

次硝酸ビスマスを有効成分とする  
牛の乳房注入剤  
(オルベシール)

令和5年(2023年)1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.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	2
○要約.....	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要.....	4
1. 主剤.....	4
2. 効能・効果.....	4
3. 用法・用量.....	4
4. 添加剤等.....	4
5. 開発の経緯及び使用状況.....	4
II. 安全性に係る知見.....	4
1. 主剤及び添加剤.....	4
(1) 主剤.....	4
(2) 添加剤.....	5
2. 残留試験.....	5
(1) 残留試験（牛）.....	5
3. 牛に対する安全性.....	7
(1) 安全性試験.....	7
(2) 臨床試験.....	8
III. 食品健康影響評価.....	10
<別紙：検査値等略称>.....	11
<参照>.....	12
<別添>（案）対象外物質評価書 次硝酸ビスマス	

〈審議の経緯〉

2022年 8月 24日 農林水産大臣から動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価について要請（4消安第2642号）、関係資料の接受  
2022年 8月 30日 第871回食品安全委員会（要請事項説明）  
2022年 11月 4日 第181回肥料・飼料等専門調査会  
2022年 12月 22日 第183回肥料・飼料等専門調査会  
2023年 1月 31日 第887回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2021年7月1日から）

山本 茂貴（委員長）  
浅野 哲（委員長代理 第一順位）  
川西 徹（委員長代理 第二順位）  
脇 昌子（委員長代理 第三順位）  
香西 みどり  
松永 和紀  
吉田 充

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2022年4月1日から）

森田 健（座長\*）  
川本 恵子（座長代理\*）  
吉田 敏則（座長代理\*）  
赤沼 三恵 植田 富貴子  
新井 鐘蔵 小林 健一  
荒川 宜親 佐々木 一昭  
井上 薫 高橋 研  
今田 千秋 中山 裕之

\*：2022年4月25日から

〈第181、183回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

今井 俊夫（国立研究開発法人国立がん研究センター研究所動物実験施設長）  
山田 雅巳（防衛大学校 応用科学群 応用化学科教授）  
山中 典子（国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門 疾病対策部 病性鑑定室）

## 要 約

次硝酸ビスマス（BSN）を有効成分とする牛の乳房注入剤（オルベシール）について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤である BSN は、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会において、動物用医薬品として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると評価されている。

本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

乾乳期の乳牛に本製剤を単回投与した残留試験では、乳汁中のビスマス濃度は製剤投与により上昇したが、搾乳回数を経るごとに減少傾向がみられ、フィルター処理又は遠心分離処理によってさらに低下した。遠心分離処理した試料については、製剤投与群と非投与群の間に顕著な差は認められなかった。

牛の安全性試験及び臨床試験の結果、本製剤を常用量で適切に使用する場合、牛の安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 主剤

主剤は、次硝酸ビスマス（BSN）である。本製剤1容器（4g）中、BSNを2.6g含む。（参照1、2、3）

### 2. 効能・効果

乾乳開始時の牛の乳房内に投与し、乳頭管を物理的に塞ぐことによって乾乳期の新規の細菌感染を防ぎ、乳房炎の発症を予防する。（参照2、3、4）

### 3. 用法・用量

乾乳開始時に、1乳房当たり1容器分（BSNとして2.6g）を乳頭内に注入する。（参照1、2、3、4）

### 4. 添加剤等

本製剤には、主剤の他に、ステアリン酸アルミニウム、軽質無水ケイ酸及び流動パラフィンが含まれている<sup>1</sup>。（参照2、5、6）

### 5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤の主剤であるBSNは、日本薬局方収載医薬品であり、収れん並びに粘膜面又は潰瘍面を被覆保護する作用を有し、また、腸内異常発酵によって生じる硫化水素と結合するため、下痢、胃腸カタル、胃痛、潰瘍等に効果があるとされている（参照2、7）。国内では、人用又は動物用医薬品<sup>2</sup>として、主に下痢症に対する経口投与剤に使用されている。

本製剤は、海外では欧米を含む世界60か国以上で販売されている（参照2）。

今般、ゾエティス・ジャパン株式会社から本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、農林水産大臣から本製剤の承認に係る食品健康影響評価が要請された。

## II. 安全性に係る知見

### 1. 主剤及び添加剤

#### (1) 主剤

主剤のBSNは、人及び動物において生物学的利用率は非常に低く、仮に吸収されても尿中及び胆汁を含む糞中に排泄されることから、動物に経口投与されたビスマスは、動物体内に蓄積しないと考えられている。

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、対象外物質評価書「次硝酸ビスマス」において、「次硝酸ビスマスは、動物用医薬品として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかである」と評価している。

<sup>1</sup> 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」（平成15年7月1日 内閣府食品安全委員会決定）に基づき、「企業の知的財産権が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書にはその量を記載していない。

<sup>2</sup> 対象動物：牛、馬、豚、緬羊、山羊、鶏、犬及び猫

(参照：別添)

## (2) 添加剤

本製剤に使用されている添加剤のうち、ステアリン酸アルミニウムは、国内で、医薬品添加物として使用されている(参照 8)。JECFA は食品添加物として評価しているが、本成分は「ADI を設定せず (No ADI allocated)」と評価された(参照 9)。

ステアリン酸アルミニウムは、動物体内でステアリン酸とアルミニウムに解離すると考えられ、脂肪酸類であるステアリン酸について、JECFA 及び EFSA は、食品添加物として「ADI は特定しない (Not Specified)」、「ステアリン酸を含む脂肪酸類のグループ ADI を特定しない (Not Specified)」とそれぞれ評価している(参照 10、11)。

アルミニウムについて、食品安全委員会は、添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム」(2017)において、その TWI を 2.1 mg/kg 体重/週(アルミニウムとして)と評価した。(参照 13)。また、JECFA は、食品添加物として PTWI を 2 mg/kg 体重/週と評価している(参照 12)。

軽質無水ケイ酸(二酸化ケイ素)は、食品添加物や医薬品添加物として使用されており、JECFA は、食品添加物として「ADI を特定しない (Not specified)」としている。(参照 14、15)

流動パラフィンは、食品添加物として使用されており、食品安全委員会は、動物用ワクチンの添加剤としての評価において、ADI や MRL の設定は不要としている。(参照 16、17)

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況及び既存の評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験(牛)

牛(ホルスタイン種、2~4歳、2産目を迎える雌8頭/群、対照群2頭)に本製剤を、全乳房内に単回投与(BSNとして1分房当たり2.68g(予定臨床用量))し、乳汁中のビスマス濃度を測定した。

BSN投与群として、投与の時期が異なる2群(分娩予定48時間前投与群、分娩予定56日前(乾乳開始時)投与群)を設定し、分娩約12時間前に搾乳することにより投与剤を除去した。対照群にはビスマスを含まない抗菌剤<sup>3</sup>を乾乳開始時に投与した。

分娩後1日2回(朝:6~8時、夕:15~16時)搾乳し、7、8、9、10、12、15、17、20回目(分娩後4~10日目)搾乳時の乳について、フィルター<sup>4</sup>又は遠心分離<sup>5</sup>処理も実施し、ICP-AES法によりビスマス濃度を測定した(LOQ:0.03ppm)。

<sup>3</sup> Kefamast DC:セファレキシン及びジヒドロストレプトマイシン含有

<sup>4</sup> 搾乳システムの送乳ライン内に取り付けられる一般的なミルクフィルターによるろ過

<sup>5</sup> 牛乳乳製品工場において一般的に用いられる、クラリファイヤー(遠心式清浄機)による異物の分離・除去工程を模した遠心分離(毎分5,000回転、3分間処理)

また、別途、ビスマス製剤の投与歴のない牛 20 頭から採取した乳汁についても測定を行い背景値とした。

結果を、表 1 (未処理)、表 2 (フィルター処理)、表 3 (遠心分離処理) に示した。

未処理の試料では、分娩後 7 回目 (分娩後 3 日目) 搾乳時における分娩予定 48 時間前投与群、同 56 日前投与群及び対照群での乳中ビスマス濃度は、それぞれ 490、447、37  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であり、20 回目 (分娩後 10 日目) 搾乳時には 56、146 及び 22  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であった (10 回目 (分娩後 5 日目) 搾乳以降の乳中濃度は 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  未満)。

20 回目搾乳時の、フィルター処理後の乳中ビスマス濃度は、分娩予定 48 時間前投与群、同 56 日前投与群及び対照群では、68 (32~150)、94 (37~153)、41 (39~43)  $\mu\text{g}/\text{kg}$  となった。遠心分離処理後では、それぞれ 31 (LOQ~57)、32 (LOQ~45)、36 (34~37)  $\mu\text{g}/\text{kg}$  となった。

なお、背景値は平均 26  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (最大 46  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) であり、対照群の遠心分離処理試料との間に有意差はみられなかった。(参照 2、18)

表 1 本製剤投与牛における分娩後の乳中ビスマス濃度( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )<sup>a</sup> (未処理)

採取回数	分娩後日数	対照群 (n=2)	分娩予定 48 時間前投与群 (n=8)	同 56 日前投与群 (n=8)
7	3	37±2 (35~38)	490±938 (39~2,946)	447±365 (60~1,303)
8	3	ND	119±83 (17~245)	333±304 (51~1,074)
9	4	23±19 (<4 <sup>b</sup> ~42)	117±145 (38~494)	203±180 (23~616)
10	5	39±8 (31~46)	85±43 (40~172)	224±123 (58~458) <sup>c</sup>
12	6	10±6 (<4~16)	105±112 (14~379)	155±67 (40~272)
15	8	24±2 (22~25)	48±14 (27~69)	170±102 (27~344)
17	9	50±22 (28~72)	58±43 (8~146)	155±78 (69~326)
20	10	22±4 (18~26)	56±65 (<4~221)	146±72 (46~247)

a : 測定値、平均値±SD (範囲)

b : 30 以下の値は LOQ 未満

c : 1 試料紛失により n=7

ND : 1 試料不足及び 1 試料紛失により測定せず

表 2 本製剤投与牛における分娩後の乳中ビスマス濃度( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )<sup>a</sup> (フィルター処理)

採取回数	分娩後日数	対照群 (n=2)	分娩予定 48 時間前投与群 (n=8)	同 56 日前投与群 (n=8)
7	3	34±6 (28 <sup>b</sup> ~39)	249±447 (25~1,408)	155±97 (9~328)
8	3	51±3 (48~53)	90±41 (30~145)	162±67 (60~264)
9	4	96±57 (39~153)	69±48 (28~186)	196±142 (57~484)
10	5	17±13 (<4~30)	55±31 (<4~106)	106±37 (44~153) <sup>c</sup>
12	6	11±4 (7~14)	68±72 (15~247)	87±40 (25~157)
15	8	36±12 (24~48)	46±11 (27~68)	119±64 (55~206)
17	9	18±14 (<4~32)	36±16 (22~73)	67±27 (28~108)

20	10	41±2 (39~43)	68±35 (32~150) <sup>c</sup>	94±32 (37~153)
----	----	--------------	-----------------------------	----------------

a : 測定値、平均値±SD (範囲)

b : 30 以下の値は LOQ 未満

c : 1 試料紛失により n=7

表 3 本製剤投与牛における分娩後の乳中ビスマス濃度 (µg/kg)<sup>a</sup> (遠心分離処理)

採取回数	分娩後日数	対照群 (n=2)	分娩予定 48 時間前投与群 (n=8)	同 56 日前投与群 (n=8)
7	3	24±9 (15 <sup>b</sup> ~32) <sup>a</sup>	104±159 (26~524)	37±48 (23~48)
8	3	8±4 (<4~12)	27±23 (<4~78)	28±17 (<4~58)
9	4	34±6 (28~39)	27±11 (15~50)	40±24 (12~84)
10	5	20±16 (<4~35)	28±13 (<4~49)	46±15 (32~80) <sup>c</sup>
12	6	9±5 (<4~14)	27±16 (<4~59)	31±10 (16~48)
15	8	74±36 (38~110)	34±5 (26~41)	37±9 (23~53)
17	9	21±8 (13~29)	30±10 (8~41)	32±13 (6~48)
20	10	36±2 (34~37)	31±11 (19~57)	32±15 (<4~45)

a : 測定値、平均値±SD (範囲)

b : 30 以下の値は LOQ 未満

c : 1 試料紛失により n=7

### 3. 牛に対する安全性

#### (1) 安全性試験

##### ①安全性試験 (乳牛・乳房内投与)

牛 (ホルスタイン種、対照群:5 頭、常用量投与群:15 頭、2 倍量投与群:5 頭) に対し、乳頭への物理的刺激等による影響を評価することを目的とした、本製剤を単回乳房内投与 (BSN として 1 分房当たり 2.6 g(常用量)、5.2 g(2 倍量)) する安全性試験が実施された。

本製剤は、試験開始日 (朝) の搾乳後に投与され、同日 (夕方) の搾乳時に除去された。搾乳回数は 1 日 2 回とし、3 日間にわたり一般状態、乳房、乳頭及び乳汁の外観を観察し、乳量の測定並びに乳汁中細菌及び体細胞数<sup>6</sup>の検査を分房別に行った。体細胞数の検査方法は、投与後 1~3 回目搾乳時は CMT<sup>7</sup>法を実施し、4~6 回目搾乳時は実数値を計測した。投与後 6 回目搾乳の体細胞数が投与前のレベルに戻らない場合は、以降も評価を継続した。

本製剤投与群での投与後に発生した乳房炎を除き、試験期間を通して、一般状態に異常はみられなかった。乳房炎は、常用量投与群 2 頭 (1 分房) 及び 2 倍量投与群 1 頭 (1 分房) にみられたが、本製剤投与と統計学的に有意な関連はなかった。(参照 2、19)

<sup>6</sup> 体細胞数 (SCC : somatic cell count) : 主に白血球と乳腺上皮細胞の総数で、乳房の健康状態を反映する指標。健康な乳牛では 80%以上が脱落した乳腺上皮細胞であるが、乳房炎を発症すると白血球が乳汁中へ移動するため体細胞数が増加し、白血球の比率が高くなる。

<sup>7</sup> CMT (カリフォルニア乳房炎試験) : CMT 診断液と乳を混合させて行う乳房炎の簡易診断法で、乳汁中体細胞数が増加すると凝集反応がみられる。凝集反応の程度をスコア化し体細胞数の簡易測定を行う。



全ての投与群において、投与前後で乳量の増加がみられたが、有意差は認められなかった。投与後 1～3 回搾乳時の CMT スコアは 2 倍量投与群で他群より高値であり、投与後 4 回目以降の搾乳時の乳汁中体細胞数は、投与群で増加し対照群の間に有意な差がみられたが、乳房炎が確認された 3 件以外は、投与後 12 回搾乳時まで投与前の水準となり、報告者は、この変化の臨床的意義は乏しいとしている。

乳房炎が確認された牛の乳汁は変色、凝塊がみられ、その内 2 頭で分房の一過性の肥大、腫脹がみられたが、他の個体では異常はみられなかった。

4～6 回搾乳時に実施された乳汁中の細菌検査では、乳房炎を発症した常用量投与群の 1 頭に *Staphylococcus aureus* 感染がみられたが、他の個体では細菌感染はみられなかった。

報告者は、これらの一般状態、乳量、乳房、乳汁中体細胞数、細菌検査等でみられた変化は臨床的に意義のある変化ではないとし、乳牛は、常用 2 倍量の本製剤投与に耐受するとしている。(参照 2、19)

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本製剤を常用量及び 2 倍量投与しても、牛に対する安全性に問題はないと考えた。

## ②安全性試験（子牛・経口投与）＜参考資料<sup>8</sup>＞

牛（ホルスタイン種、新生子牛、雄 5 頭及び雌 3 頭）に、本製剤使用母牛から初乳を摂取した子牛への影響を評価することを目的として、本製剤 4 容器を初乳 200 mL に混合し、単回経口投与（BSN として 10.4 g(4 倍量)）し、7 日間観察する安全性試験が実施された。

いずれの個体においても健康状態及び食欲に異常はみられなかった。

報告者は、新生子牛は常用量の 4 倍量の本製剤の経口投与に耐受するとしている。(参照 2、20)

## (2) 臨床試験

### ①臨床試験（単回乳房内投与）

牛（乳牛、ホルスタイン種等、投与群 126 頭）に本製剤を単回乳房内投与（BSN として 1 分房当たり 2.6 g(常用量)）し、臨床試験を実施した。対照群（128 頭）の牛は、無処置とした。

泌乳最終日（乾乳開始日）の搾乳後に乳房内投与し、分娩後 60 日まで検査及び健康状態を観察した。

試験期間を通し、投与に関連する有害事象は両群ともにみられなかった。(参照 2、21)

### ②臨床試験（単回乳房内投与）

牛（乳牛、ホルスタイン種等）、投与群 263 頭）に本製剤を単回乳房内投与（BSN として 1 分房当たり 2.6 g(常用量)）し、比較臨床試験を実施した。対照群（264 頭）には、

---

<sup>8</sup> 乳房内投与以外の投与経路を用いた試験であることから、参考資料とした。

乾乳期乳房炎用抗菌剤<sup>9</sup>を単回乳房内投与した。

泌乳最終日（乾乳開始日）の搾乳後に本製剤を乳房内投与し、分娩後 60 日まで健康状態を観察した。

試験期間を通し、投与に関連する有害事象は両群ともにみられなかった。（参照 2、22）

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本製剤を臨床試験における用法用量の範囲で使用する場合、牛に対する安全性に問題はないと考えた。

---

<sup>9</sup> Cepravin Dry Cow : 乾乳期乳房炎用抗菌剤。1 容器当たりセファロニウム 250 mg(力価)含有。

### III. 食品健康影響評価

本製剤の主剤である BSN は、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会において、動物用医薬品として通常使用される限りにおいて、食品に残留することにより人の健康を損なうおそれのないことが明らかであると評価されている。

本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

乾乳期の乳牛に本製剤を単回投与した残留試験では、乳汁中のビスマス濃度は製剤投与により上昇したが、搾乳回数を経るごとに減少傾向がみられ、フィルター処理又は遠心分離処理によってさらに低下した。遠心分離処理した試料については、製剤投与群と非投与群の間に顕著な差は認められなかった。

牛の安全性試験及び臨床試験の結果、本製剤を常用量で適切に使用する場合、牛の安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
CMT	California Mastitis Test：カリフォルニア乳房炎試験
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EU	European Union：欧州連合
JECFA	Joint FAO/WHO Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOQ	Limit of Quantitation：定量下限
MRL	Maximum Residue Limit：最大残留基準値
PTWI	Provisional Tolerable Weekly Intake：暫定耐容週間摂取量
TWI	Tolerable Weekly Intake：耐容週間摂取量

## <参照>

1. ゴエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書：オルベシール 申請書（非公表）
2. ゴエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書：オルベシール 概要書（非公表）
3. ゴエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書：オルベシール 添付資料 1-2
4. ゴエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書：オルベシール 添付資料 1-1
5. ゴエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書：オルベシール 添付資料 2-2（非公表）
6. ゴエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書：オルベシール 添付資料 3-3（非公表）
7. 次硝酸ビスマス. 第十七改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2016
8. 「ステアリン酸アルミニウム」及び「軽質無水ケイ酸」. 医薬品添加物の安全性（非臨床）に係る手引き. 日本医薬品添加剤協会 安全性委員会 2016
9. JECFA : Aluminium stearate Overview  
<https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/Home/Chemical/845>
10. JECFA. “Food acids and their salts”, Evaluation of certain food additives and contaminants (Twenty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), 1986, WHO Technical Report Series No.733
11. EFSA : Re-evaluation of fatty acids(E570)as a food additive. EFSA Journal 2017;15(5):4785
12. JECFA : Aluminium –containing food additives Overview  
<https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/Home/Chemical/6179>
13. 添加物評価書「硫酸アルミニウムアンモニウム、硫酸アルミニウムカリウム」 2017年
14. 指定添加物一覧
15. JECFA, silicon dioxide, amorphous Overview  
<https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/Home/Chemical/2462>
16. 既存添加物一覧
17. 食品安全委員会 動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価結果 令和4年2月17日現在
18. ゴエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書：オルベシール 添付資料 15-1（非公表）
19. ゴエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書：オルベシール 添付資料 9-1（非公表）
20. ゴエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書：オルベシール 添

付資料 9-2 (非公表)

21. ゼエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書: オルベシール 添  
付資料 14-1 (非公表)

22. ゼエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書: オルベシール 添  
付資料 14-2 (非公表)