

次硝酸ビスマス

今般の残留基準の検討については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）に基づく動物用医薬品の製造販売の承認申請がなされたことについて農林水産大臣から意見聴取があったことに伴い、食品衛生法に基づく人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（以下「対象外物質」という。）として設定することについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：次硝酸ビスマス [Bismuth subnitrate]

(2) 分類：動物用医薬品

(3) 用途：消化器官用薬、乳房注入剤

ビスマス塩の混合物である。牛等に経口投与することで、消化管内での粘膜面等の被覆保護作用、刺激抑制作用等を示し、下痢、潰瘍等の消化器症状の緩和に効果を示すと考えられている。また、乾乳開始時の牛の乳頭内に注入し、乳頭管を物理的に塞ぐことで、乳房内への病原体の侵入を防ぎ、乳房炎の発生を抑制すると考えられている。

国内では、動物用医薬品として、牛等の下痢症状の改善を目的とした次硝酸ビスマスを有効成分とする製剤が承認されている。

海外では、動物用医薬品として、牛等の消化器管用薬又は乳房注入剤が使用されている。

ヒト用医薬品としても止しゃ剤等として使用されている。

(4) 化学名及びCAS番号

Pentabismuth;oxygen(2-);nonahydroxide;tetranitrate (IUPAC)

Bismuth hydroxide nitrate oxide (CAS : No. 1304-85-4)

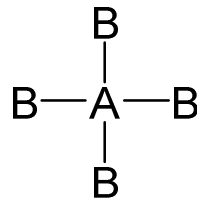
(5) 構造式及び物性

$\text{BiO} \cdot \text{NO}_3$ 、 $\text{Bi}(\text{OH})_2 \cdot \text{NO}_3$ 及び $\text{BiO} \cdot \text{NO}_3 \cdot \text{BiO} \cdot \text{OH}$ の混合物^{注)}と考えられている。

注) 混合物中の組成は製法により変化する。

(参考)

混合物として生成するビスマス塩は、水和した状態として $\text{Bi}_5\text{O}(\text{OH})_9(\text{NO}_3)_4$ と表記され、3次元の立体構造をとる。立体構造は、2つの基本ユニット（ユニットA及びユニットB）が次のように配置された構造とされる。



A : $\text{BiO}(\text{OH})$

B : $\text{BiNO}_3(\text{OH})_2$

分子式 $\text{Bi}_5\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_{22}$
分子量 1461.99

2. 適用方法及び用量

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

今般、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく意見聴取がなされている項目を四角囲いしている。

(1) 国内での使用方法

製剤	対象動物及び使用方法		休薬期間
次硝酸ビスマスをも有効成分とする乳房注入剤	牛 (搾乳牛を除く。)	乾乳開始時に1分房当たり2.6 gの量を乳頭内に注入する。	□
次硝酸ビスマスをも有効成分とする経口投与剤	牛	1日量として1頭当たり0.75～8.4 gの量を1日1～3回、経口投与する。	_注)
	馬	1日量として1頭当たり0.525～6.0 gの量を1日1～3回、経口投与する。	
	豚、羊、山羊	1日量として1頭当たり0.12～6.0 gの量を1日1～3回、経口投与する。	
	鶏	1日量として1羽当たり0.0036～0.15 gの量を1日1～3回、経口投与する。	

- : 休薬期間は設定されていない。

注) 配合剤の種類によっては休薬期間が定められている製剤もある。

(2) 海外での使用方法

製剤	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
次硝酸ビスマス を有効成分とする 乳房注入剤	牛	乾乳開始時に1分房当たり2.6 gの量を 乳頭内に注入する。	米国	0日 (乳：0日)
			EU	
		乾乳開始時又は未経産牛については分 娩約4週間前に1分房当たり2.6 gの量を 乳頭内に注入する。	豪州	0日 (乳：4日 /搾乳8回)
			ニュー ジーランド	
次硝酸ビスマス を有効成分とする 経口投与剤	牛、馬、豚 羊、山羊	1日量として1頭当たり0.45～3 g（体重 1 kg当たり6～15 mg）の量を数日間経口 投与する。	EU	-

3. 食品健康影響評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めた次硝酸ビスマスに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

薬物動態試験の結果から、人及び動物におけるBSN^{注1)}の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、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た。

乾乳期の乳牛にBSNを有効成分とする乳房注入剤を単回投与した薬物動態試験において、投与前と投与後の牛の血中ビスマス濃度は全測定時点でLOD^{注2)}未満であった。

乾乳期の乳牛に乳房注入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。

亜急性毒性試験では、投与に起因した毒性所見は認められず、最大投与量の1,000 mg/kg 体重/日をNOAEL^{注3)}と判断した。発生毒性試験では、投与に起因した毒性所見は認められず、母動物及び胎児のNOAELを最大投与量の1,000 mg/kg 体重/日とし、催奇形性はないと判断した。

国内のBSNの摂取状況について、乳房注入剤を投与した牛が生産する牛乳・乳製品由来のビスマス推定摂取量は、最大と試算された7～14歳において17.0 µg/人/日であった。BSNは、人用医薬品として主に下痢症に対して1日2 gの経口投与で使用されている。また、欧州では人の食品由来ビスマスの摂取量は5～20 µg/人/日とされ、その大部分は吸収されず、糞便に直接排泄されると報告されている。

したがって、動物用医薬品としてBSNを投与された牛に由来する牛乳・乳製品中のビスマス濃度は、人の健康に影響を与える量ではないと判断した。

以上のことから、食品安全委員会は、BSN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考えた。

注1) BSN：次硝酸ビスマス

注2) LOD：検出限界

注3) NOAEL：無毒性量

4. 諸外国における状況

JECFAにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国、EU、豪州及びニュージーランドにおいて基準値は設定不要とされている。

5. 対象外物質としての設定

食品安全委員会における、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の評価結果を踏まえ、次硝酸ビスマスを食品衛生法第13条第3項の規定に基づく対象外物質として設定することは妥当である。

(参考)

これまでの経緯

- 令和 4年 8月24日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認について意見聴取（牛）
- 令和 4年 8月24日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして定めることに係る食品健康影響評価について要請
- 令和 5年 3月16日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 令和 5年 5月22日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- ◎ 穂山 浩 学校法人星薬科大学薬学部薬品分析化学研究室教授
- 井之上 浩一 学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
- 大山 和俊 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
- 折戸 謙介 学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
- 加藤 くみ子 学校法人北里研究所北里大学薬学部分析化学教室教授
- 神田 真軌 東京都健康安全研究センター食品化学部副参事研究員
- 魏 民 公立大学法人大阪大阪公立大学大学院医学研究科
環境リスク評価学准教授
- 佐藤 洋 国立大学法人岩手大学農学部共同獣医学科比較薬理毒性学研究室教授
- 佐野 元彦 国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
- 須恵 雅之 学校法人東京農業大学応用生物科学部農芸化学科
生物有機化学研究室教授
- 瀧本 秀美 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所理事
- 田口 貴章 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 中島 美紀 国立大学法人金沢大学ナノ生命科学研究所
薬物代謝安全性学研究室教授
- 根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部主任研究官
- 野田 隆志 一般社団法人日本植物防疫協会信頼性保証室付技術顧問
- 二村 睦子 日本生活協同組合連合会常務理事

(◎：部会長、○：部会長代理)

府食第141号
令和5年3月16日

厚生労働大臣
加藤 勝信 殿

食品安全委員会
委員長 山本 茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

令和4年8月24日付け厚生労働省発食第0824第1号をもって厚生労働大臣から当委員会に意見を求められた次硝酸ビスマスに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

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考えられる。

別添

対象外物質※ 評価書

次硝酸ビスマス

令和5年（2023年）3月

食品安全委員会

※食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13条第3項の規定に基づき、
人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣
が定める物質

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.....	3
○要 約.....	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 組成.....	6
7. 使用目的及び使用状況等.....	7
II. 安全性に係る知見の概要.....	8
1. 薬物動態試験.....	8
(1) 薬物動態（総説）.....	8
(2) 薬物動態試験（ラット）.....	8
(3) 薬物動態試験（人）.....	9
(4) 薬物動態試験（牛：吸収、乳房内投与）.....	10
2. 残留試験.....	11
(1) 残留試験（牛：乳汁、乳房内投与）.....	11
3. 遺伝毒性試験.....	13
4. 急性毒性試験.....	14
5. 亜急性毒性試験.....	15
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット：BSN、経口投与）.....	15
(2) 28日間亜急性毒性試験（ラット：金属ビスマス、経口投与）.....	16
(3) その他の亜急性毒性試験.....	16
6. 慢性毒性・発がん性試験.....	17
(1) 慢性毒性・発がん性試験（ラット：オキシ塩化ビスマス、混餌投与）.....	17
7. 生殖発生毒性試験.....	17
(1) 発生毒性試験（ラット：BSN、経口投与）.....	17
8. 人に関する知見.....	18
(1) 医薬品の副作用報告.....	18
(2) その他.....	18
9. ビスマスの推定摂取量.....	18
(1) ビスマスの食品中の天然含有量に関する知見.....	18

(2) BSN 含有乳房注入剤を使用した牛から生産された牛乳・乳製品由来の 推定ビスマス摂取量	19
III. 国際機関等における評価の概要	21
1. 欧州における評価	21
2. 米国における評価等	21
IV. 食品健康影響評価	22
<別紙 検査値等略称>	23
<参照>	24

〈審議の経緯〉

- 2022年 8月 24日 厚生労働大臣より食品衛生法第13条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかである物質を定めることに係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食第0824第1号）
- 2022年 8月 30日 第871回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2022年 9月 22日 第180回肥料・飼料等専門調査会
- 2022年 11月 4日 第181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）
- 2023年 2月 1日 から3月2日まで国民からの意見・情報の募集
- 2023年 3月 8日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2023年 3月 14日 第893回食品安全委員会（報告）
3月16日付けで厚生労働大臣に通知

〈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180、181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：CAS No.1304-85-4）について、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13条第3項の規定に基づき、人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）として定めることについて、動物用医薬品の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。

薬物動態試験の結果から、人及び動物におけるBSNの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、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た。

乾乳期の乳牛にBSNを有効成分とする乳房注入剤を単回投与した薬物動態試験において、投与前と投与後の牛の血中ビスマス濃度は全測定時点でLOD未満であった。

乾乳期の乳牛に乳房注入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。

遺伝毒性試験では、BSNについての*in vitro* 遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験はいずれも陰性であり、また、次サリチル酸ビスマス（BSS）を用いた復帰突然変異試験が陰性であったことから、BSNも同試験では陰性と推察された。*in vivo*の試験成績はないが、BSNを含むビスマス塩の生体内吸収は極めて低いことからその必要性は低く、BSNに遺伝毒性はないと判断した。

亜急性毒性試験では、投与に起因した毒性所見は認められず、最大投与量の1,000 mg/kg 体重/日をNOAELと判断した。

発生毒性試験では、投与に起因した毒性所見は認められず、母動物及び胎児のNOAELを最大投与量の1,000 mg/kg 体重/日とし、催奇形性はないと判断した。

国内のBSNの摂取状況について、乳房注入剤を投与した牛が生産する牛乳・乳製品由来のビスマス推定摂取量は、最大と試算された7～14歳において17.0 µg/人/日であった。BSNは、人用医薬品として主に下痢症に対して1日2gの経口投与で使用されている。また、欧州では人の食品由来ビスマスの摂取量は5～20 µg/人/日とされ、その大部分は吸収されず、糞便に直接排泄されると報告されている。

したがって、動物用医薬品としてBSNを投与された牛に由来する牛乳・乳製品中のビスマス濃度は、人の健康に影響を与える量ではないと判断した。

以上のことから、食品安全委員会は、BSN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考えた。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

消化管用薬、乳房注入剤

(参照 1)

2. 一般名

和名：次硝酸ビスマス

英名：Bismuth Subnitrate heavy

(参照 1)

3. 化学名

IUPAC

英名：pentabismuth;oxygen(2-);nonahydroxide;tetranitrate

(参照 2)

CAS (No.1304-85-4)

英名：Bismuth hydroxide nitrate oxide

(参照 1、2、3)

4. 分子式

$\text{Bi}_5\text{O}(\text{OH})_9(\text{NO}_3)_4$

(参照 1、3)

5. 分子量

1461.99

(参照 1、2)

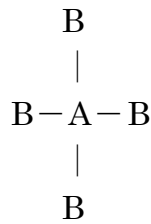
6. 組成

次硝酸ビスマス (BSN) は単一な化合物ではなく、ビスマス塩の混合物¹として生成され、混合物中の組成も、製法により変化する。日本薬局方では、組成について「 $\text{BiO} \cdot \text{NO}_3$ 、 $\text{Bi}(\text{OH})_2 \cdot \text{NO}_3$ 及び $\text{BiO} \cdot \text{NO}_3 \cdot \text{BiO} \cdot \text{OH}$ の混合物と考えられている。」「本品を乾燥したものは定量するとき、ビスマス (Bi: 208.98)を 71.5~74.5%含む」と記載されている。(参照 3)

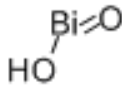
混合物として生成するビスマス塩は、水和した状態として分子式 $\text{Bi}_5\text{O}(\text{OH})_9(\text{NO}_3)_4$ と表記され、3次元の立体構造をとる。立体構造は、2つの基本ユニット(ユニット A 及びユニット B)が次のように配置された構造

¹ BSN は混合物として得られ、個々の化合物についても脱水や潮解により構造の特定は困難である。海外の評価書においては、BSN は、個々に $\text{Bi}(\text{OH})_2 \cdot \text{NO}_3$ や $\text{BiO} \cdot \text{OH}$ 等で存在する化合物が会合することで安定した構造をとり、その状態を総体的にとらえて、「 $\text{Bi}_5\text{O}(\text{OH})_9(\text{NO}_3)_4$ 」という分子式で表記し、CAS 登録番号 (1304-85-4)により識別されている(参照 5)。

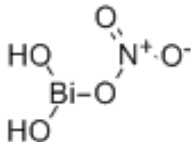
とされる。(参照 3、4、5)



・ユニット A : $\text{BiO}(\text{OH})$



・ユニット B : $\text{BiNO}_3(\text{OH})_2$



7. 使用目的及び使用状況等

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 1、3)

国内では、人用医薬品として、主に下痢症に対して 1 日 2 g の経口投与で使用されている。また、動物用医薬品として、BSN とアクリノール水和物等との配合剤が承認されており、牛、馬、豚、緬羊、山羊、鶏、犬及び猫の下痢症に対して経口投与で使用されている。

海外では、経口薬としての使用に加えて、欧米を含む 60 カ国以上で牛の乳房炎予防を目的とした乳房注入剤が動物用医薬品又は動物用医療用具として使用が認められている。(参照 1)

今般、ゾエティス・ジャパン株式会社から BSN を有効成分とする牛の乳房注入剤の承認申請が行われたことに伴い、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 13 条第 3 項の規定に基づき、BSN を「人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして厚生労働大臣が定める物質（対象外物質）」として定めることについて、厚生労働大臣から、食品健康影響評価の要請がなされた。

Ⅱ. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、動物用医薬品の製造販売承認申請書等を用いて、BSN の毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称は別紙に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態 (総説)

①吸収

ビスマス塩は消化管液への溶解性が低く、BSN 及び次サリチル酸ビスマス (BSS) は、動物及び人での生物学的利用率が 1%未満と非常に低い。(参照 4、10)。

また、BSN の経口摂取時の吸収はごくわずかであり、人での生物学的利用率は 0.005%未満であるとの報告もある。(参照 5)

②分布

ビスマスは、生物学的利用率が低いため、分布に関する知見はほとんどないが、摂取されたビスマスは腎臓に最も高濃度に分布し、次いで肺、脾臓、肝臓、脳、骨及び筋肉に分布する。(参照 5) 人における慢性的な高用量の摂取事例では、脳症の発生が報告されており、ビスマスが神経系に可逆的に吸収・分布されると推定される。(参照 3、4)

③代謝

ビスマスの代謝に関する報告はない。BSN 及び BSS は、硫黄との親和性が高く、チオール化合物と複合体を形成し、結腸内で硫化水素と反応し、硫化ビスマスを生成する。硫化ビスマスは水への溶解性が低いため、全身循環への移行や代謝はほとんどみられない。(参照 4)

④排泄

経口摂取した BSN 又は BSS の 99%以上は 24 時間以内に、また、胃で生成された硫化ビスマスも糞便中に排泄される。吸収された極めて少量 (<0.01%) のビスマスは、腎臓を通じて尿中排泄される。(参照 4)

BSS の場合、吸収されたビスマスの血漿中半減期は約 5 日で、唾液、尿及び胆汁中に排泄されるとの報告もある。(参照 3)

(2) 薬物動態試験 (ラット)

①吸収 (BSN、かん流法)

ラット (Wistar 系、体重 200~220 g、雌) 腸管内 (十二指腸、回腸、空腸、腸管の長さ計 1 m 未満) に 5 種のビスマス塩 (BSN、BSS、コロイド状次クエン酸ビスマス (CBS)、塩化ビスマス (BiCl₃)、クエン酸ビスマス (BCit)) 液をかん流 (1 g ビスマス等量/L、10 mL/分、60 分) し、かん流液及び血液

中のビスマス塩の濃度を測定した。

いずれのビスマス塩も、腸における吸収率は1%未満だった。かん流液中回収濃度はCBSが最高値を示し、BiCl₃及びBCitはBSN及びBSSよりも高値であった。かん流開始60分後の血中濃度は、個々の化合物の特性に依存し、CBS(1,045 µg/L)及びBCit(489 µg/L)濃度が他の3つの化合物よりも高値であった。血中BSN濃度(約64 µg/L)は、試験期間を通して変化しなかった。(参照4、6)

②吸収、分布(BSN、経口投与)

無菌ラットと人由来メタン産生菌を接種した無菌ラットにBSN(用量不明)を30日間経口投与しても、血中及び組織中ビスマス濃度に有意な差はみられなかった。ビスマスの吸収に対する人の腸内細菌叢の影響は低いことが示唆された。(参照7、8)

③分布(オキシ塩化ビスマス等、筋肉内投与)

ラットに、オキシ塩化ビスマス(BiOCl)又はオキシヒドロキシビスマス(BiO(OH))を筋肉内投与(投与量不明)し、投与4日後に血中及び組織中濃度を測定した結果、腎臓、肝臓、骨、筋肉及び血中に、それぞれ投与量の14.4%、6.6%、1.5%、0.6%及び0.1%未満が分布した。投与17日後の腎臓で確認された濃度はわずか0.6%であった。(参照9)

④分布(CBS、経口投与)

ラット(体重120~150g、投与群:雄10匹/対照群:6匹)に、CBSを14か月間強制経口投与(172 mg/kg体重/日、週6日投与)する薬物動態試験が実施された。ビスマス濃度は腎臓で最も高く、次いで肺、脾臓、肝臓、脳、心臓及び骨格筋の順であった。対照群からはビスマスは検出されなかった。(参照10)

(3) 薬物動態試験(人)

①吸収(BSN、経口投与)

胃潰瘍患者(ピロリ菌感染)の治療前及び治癒後にBSNを単回経口投与(480 mg:10名、3,000 mg:2名)し、投与5分前~投与240分後の間採血し血中ビスマス濃度を測定した。患者の治療前と抗菌性物質による治療後の血中ビスマス濃度に差は認められなかった。次クエン酸ビスマス投与群(480 mg:8名)においても治療前と治癒後の投与後の血中濃度に差はみられなかったが、CBSはBSN投与群に比べ生物学的利用率が高く、CBS投与群の血中ビスマス濃度は17.4倍高かった。(参照4)

②吸収（ビスマス、経口投与）

人の一般的な食事等由来のビスマスの血中濃度は1~15 µg/Lとされるが、ビスマスを経口摂取（摂取量不明）すると、血中濃度は投与後3~4週間増加して定常状態となり、4週間投与後の濃度は17~38 µg/Lとの報告がある。（参照4、7）

③排泄（ビスマス、経口投与）

一般的にビスマスの食品を介した摂取量は5~20 µg/日とされ、その大部分は吸収されず、糞便に直接排泄されるとされている。BSS、クエン酸ラニチジンビスマス等の形で経口投与した場合、吸収は摂取量の1%未満であった。腎への排泄は体内に吸収される極めて少量のビスマスの主要な排出経路であり、胆汁排泄も重要な経路とされている。（参照11）

④吸収・排泄（硝酸ビスマス等、経口投与）

ヒト（30~60代の6名：男性5名、女性1名）に5種の²⁰⁵Bi標識ビスマス塩（CBS、次没食子酸ビスマス、硝酸ビスマス、BSS、アルミン酸ビスマス）を単回経口投与（200 mg）し、投与後4~20日に尿及び糞便を収集し、吸収量を測定した。

硝酸ビスマス及びBSS由来のビスマス吸収量を尿中の総排泄量から測定したところ、投与量の0.005%以下であった。CBS及び次没食子酸ビスマスの吸収量は、0.042%及び0.038%であり、他の3種のビスマス塩（0.002~0.005%）の約5倍吸収率が高かった。体内保持量測定法では、投与7日後では総投与量の0.1%以下のビスマスが全身でみられ、同10~12日後にはLOD未満となり、体内にビスマスの残留は認められなかった。

吸収したビスマスの尿中への排泄は二相性で、生物学的半減期は約0.12及び1.5日と算定された。（参照4、12）

（4）薬物動態試験（牛：吸収、乳房内投与）

牛（ホルスタイン種、初産泌乳終了時の雌8頭、対照群：2頭）にBSNを全乳房内に単回投与（BSNとして1乳房当たり2.6 g（予定臨床用量））し、薬物動態試験が実施された。最終搾乳後（乾乳開始時）を投与0日とし、投与7日前~投与開始56日後及び分娩後10時間以内に採血し、全てのビスマス塩を検出可能なICP-AES法により血中ビスマス濃度を測定（LOD：0.012~0.023 µg/g）した。対照群には抗菌剤²を乳房内投与した。

結果を表1に示した。

血中ビスマス濃度は、測定全時点でLOD未満であった。（参照1、13）

² 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

表 1 牛の BSN 乳房内投与後の血中ビスマス濃度 (µg/g)

群	投与 7日 前	投与後時間 (時間)				投与後時間 (日)						分娩後 10 時 間以内 ^a
		0	3	6	12	1	3	7	14	28	56	
対照群	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
BSN 投与群	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

LOD : 0.012~0.023 µg/g

a : BSN 投与群及び対照群の各 1 頭は分娩が投与 56 日後より前の投与 51 日後であった。

2. 残留試験

対象動物に、BSN を乳房注入剤として使用した場合の、残留試験が提出された。

(1) 残留試験 (牛 : 乳汁、乳房内投与)

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 BSN を有効成分とする乳房注入剤を、全乳房内に単回投与 (BSN として 1 乳房当たり 2.6 g) 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。対照群には抗菌剤³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 及び 20 回目 (分娩後 4~10 日目) の搾乳時の乳について、フィルター⁴又は遠心分離⁵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)。

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 2 (未処理)、表 3 (フィルター処理)、表 4 (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 µg/kg であり、20 回目 (分娩後 10 日目) 搾乳時には 56、146 及び 22 µg/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 µg/kg 未満)。

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

⁴ 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

⁵ 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)

フィルター処理後の 20 回目搾乳時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 1、4、14)

表 2 BSN 乳房内投与牛における分娩後の乳中ビスマス濃度($\mu\text{g}/\text{kg}$)^a (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 ^b ~ 42)	117±145 (38~494)	203±180 (23~616)
10	5	39±8 (31~46)	85±43 (40~172)	224±123 (58~458) ^c
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 3 BSN 乳房内投与牛における分娩後の乳中ビスマス濃度($\mu\text{g}/\text{kg}$)^a (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 ^b ~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) ^c
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) ^c	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 4 硝酸ビスマス乳房内投与牛における分娩後の乳中ビスマス濃度 (µg/kg)

a (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 ^b ~32)	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) °
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. 遺伝毒性試験

BSN 及び BSS の遺伝毒性試験結果をそれぞれ表 5 及び表 6 に示した。

表 5 BSN の遺伝毒性試験結果

試験名		試験系	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y)	10~140 µg/mL (±S9)	陰性	参照 15
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79)	3 時間処理 (処理後 17 時間培養) 39.06~156.25 µg/mL (-S9) 50~300 µg/mL (-S9) 39.06~1250 µg/mL (+S9)	陰性	参照 15
			3 時間処理 (処理後 25 時間培養) 39.06~625 µg/mL (+S9)		
		20 時間処理 (処理後 8 時間培養) 19.53~78.13 µg/mL (-S9)			

注 : ±S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

表 6 BSS の遺伝毒性試験結果

試験名		試験系	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	3.3～666 µg/plate (±S9)	陰性 ^a	参照 4、 15
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79)	3 時間処理 (処理後 17 時間培養) 7.81～31.25 µg/mL (-S9) 15.63～62.5 µg/mL (+S9) 3 時間処理 (処理後 25 時間培養) 7.81～125 µg/mL (+S9) 20 時間処理 (処理後 8 時間培養) 7.81～31.25 µg/mL (-S9)	陰性	参照 15

注：±S9：代謝活性系存在下及び非存在下

^a 生育阻害の結果を基に、試験用量を設定

BSN は、*in vitro* 遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験で、また、BSS は *in vitro* の復帰突然変異試験及び染色体異常試験でいずれも陰性であった（参照 1、15）。米国における GRAS の評価では、BSS が復帰突然変異試験で陰性を示したことから、不溶性の塩である BSN も同試験での陰性が推定されとしている（参照 4）。いずれのビスマス塩についても *in vivo* の試験報告はない。

以上のこと、また、BSN を含むビスマス塩の生体内吸収は極めて低いことから、*in vivo* 試験の必要性は低く、食品安全委員会は、BSN には、遺伝毒性はないと判断した。

4. 急性毒性試験<参考資料 6>

BSN を用いた急性毒性試験結果は提出されていない。

BSS 及び金属ビスマスの急性毒性試験 (LD₅₀) の結果を表 7 に示した。

⁶ BSN を用いた試験でないことから、参考資料とした。

表 7 ビスマスの急性毒性試験結果 (mg/kg 体重)

動物種	投与経路	物質	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		参照
			雄	雌	
ラット	経口	BSS	—	>2,000	参照 16
ラット	経口	金属ビスマス	>2,000	>2,000	参照 16

- : 試験結果なし

5. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット : BSN、経口投与)

ラット (Han-Wistar 系、6~8 週齢、雌雄各 10 匹/群) に BSN を 90 日間強制経口投与 (0、40、200、1,000 mg/kg 体重/日をピーナッツオイルに懸濁) する亜急性毒性試験が実施された

一般状態、眼科学的検査、神経行動学的検査、生殖機能検査、血液検査、血液生化学的検査、精子検査、剖検及び病理組織学的検査を行い、体重、摂餌量、摂水量及び器官重量への影響について評価した。全群について最終投与まで観察した。

期間中、死亡例はみられなかった。一般状態、体重、摂餌及び摂水量、尿検査値、剖検所見、眼科学的検査、病理組織学的検査並びに生殖機能検査においても異常はみられなかった。

神経行動学的検査では、1,000 mg/kg 投与群の雄で試験開始 12 週後において、前肢握力の一部試験結果が対照群と比べて有意に低かったが、その他の握力試験について当該投与群及び雌動物で差がみられなかったこと、本試験で神経学的毒性所見がみられなかったことから、偶発的所見と考えられた。

体重は、1,000 mg/kg 投与群の雄で試験開始 6 及び 13 週後、200 及び 1,000 mg/kg 投与群の雌で試験開始 10 及び 13 週後において、対照群と比べて増加量が有意に少なかったが、ほとんどの動物で対照群と同様であり、その差が小さかったことから毒性影響ではないと考えられた。

血液学的検査では、全投与群の雄及び 200 及び 1,000 mg/kg 投与群の雌で MCHC が対照群と比べて低かった。また、200 及び 1,000 mg/kg 投与群の雌で MCV が高かった。他の関連する血液学的検査値に変化がみられなかったことから、これらは毒性影響ではないと考えられた。200 及び 1,000 mg/kg 投与群の雌で、平均プロトロンビン時間が対照群と比べて長かったが、雄で有意差がみられなかったことから毒性影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査では 1,000 mg/kg 投与群の雌雄の尿素の有意な上昇がみられたが、病理組織学的所見が無いこと及び剖検においても腎重量に変化がなかったことから毒性影響としなかった。雌でクレアチニン高値、グルコース高値、ビリルビン低値、ALP 低値及び Cl 高値がみられたが、雄では有意差がみられず、毒性影響ではないと考えられた。

剖検結果において、200 mg/kg 投与群の雌 1 匹と 1,000 mg/kg 投与群の雌

雄ほぼ全ての盲腸内及び 1,000 mg/kg 投与群の雌 1 匹の胃内に緑色内容物が認められたが、病理組織学的には異常がないことから毒性影響ではないと考えられた。器官重量では、200 及び 1,000 mg/kg 投与群の雄で肝臓重量（体重比）が、対照群と比べて有意に低かったが、ほとんどの個体の値は背景値の範囲内であり、病理組織学的所見も伴っていなかったことから毒性影響ではないと考えられた。また、40 mg/kg 投与群の雄で胸腺重量（絶対値）が対照群と比べて有意に高かったが、他の投与量群で有意差が認められなかったことから、偶発的所見と考えられた。（参照 1、17）

以上のことから、食品安全委員会は、本試験での毒性影響所見は無いとし、NOAEL を、最大投与量の 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

（2）28 日間亜急性毒性試験（ラット：金属ビスマス、経口投与）＜参考資料⁷＞

ラット（SD 系、5 週齢、雌雄各 6 匹/群又は 12 匹/群）に金属ビスマスを 28 日間強制経口投与（0、40、200、1,000 mg/kg 体重/日）した。対照群及び最高量投与群では投与終了後 14 日間の回復期間群を設けた。

一般状態の観察、体重、摂餌量等を測定するとともに血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査等を実施した。

試験期間中、死亡例はみられず、一般状態、体重、摂餌量、尿検査値、剖検所見、病理組織学的検査等全ての検査で、毒性と判断される異常はみられなかった。

（参照 1、16）

（3）その他の亜急性毒性試験＜参考資料⁸＞

① ラット混餌投与試験

ラット（99 匹、雌）に BSN を 60-70 日間混餌投与（6%：5 g/kg 体重）した。対照群と比較して体重及び肝重量が減少し、腎重量の増加がみられた。病理組織学的検査は実施されなかった。

② ラット経口投与試験

ラット（雌雄各 12 匹）に BSN を 24 週間強制経口投与（100 mg/kg 体重）した。腎臓に病理学的変化はみられなかった。

③ ウサギ経口投与試験

ウサギ（9 匹、雌）に BSN を 15 週間又は 48 週間強制経口投与（100 mg/kg 体重）した。腎臓に病理学的変化はみられなかった。（参照 4）

⁷ BSN を用いた試験でないことから、参考資料とした。

⁸ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

6. 慢性毒性・発がん性試験

BSN を用いた慢性毒性・発がん性試験は提出されていない。

以下に、オキシ塩化ビスマスを使用した慢性毒性試験結果を示した。

(1) 慢性毒性・発がん性試験（ラット：オキシ塩化ビスマス、混餌投与）＜参考資料⁹⁾＞

ラット（BD系、100日齢、雌雄各20匹/群、対照群：雌雄各30匹）にオキシ塩化ビスマス（BiOCl）を2年間混餌投与（0、1、2、5%：雄（雌）0、350（280）、700（560）、1,750（1,400）mg/kg¹⁰体重に相当）する慢性毒性試験が実施された。

平均体重は、投与群と対照群では有意差はなかった。平均生存日数は、投与群と対照群で大きな差はみられなかったが、投与群（1、2、5%：810、810、820日）は対照群（890日）よりも短かった。

病理解剖及び病理組織学的検査では、対照群及び投与群において良性の乳腺線維腺腫及び下垂体腺腫が確認されたが、これらは本試験に用いたラットの系統の特徴とされる自然発生腫瘍であると考えられた。また、本所見は、被験物質投与による発生頻度の増加はみられなかった。以上のことから、オキシ塩化ビスマスに発がん性はないと判断された。（参照1、15）

7. 生殖発生毒性試験

(1) 発生毒性試験（ラット：BSN、経口投与）

ラット（SD系、23～24匹/群）に、BSNを妊娠5～19日に強制経口投与（0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日をピーナッツオイルに懸濁）する発生毒性試験が実施された。母動物の一般状態を観察し、摂餌量、摂水量及び体重を測定するとともに、妊娠20日に帝王切開し、得られた胎児について外表、内臓及び骨格検査を行った。

試験期間を通して母動物の一般状態、摂水量、剖検所見に投与の影響はみられなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の体重増加量及び300 mg/kg 体重/日投与群の摂餌量がある時期で対照群に比べ高値であったが、変動値にばらつきがあり、用量依存性ではないことから、投与の影響と考えられなかった。

胚及び胎児に関しては、胚損失率、吸収胚数、一腹当たりの胎児数、胎児体重、性比、外表、内臓及び骨格に投与の影響はみられなかった。（参照1 15）

食品安全委員会は、本試験での毒性影響所見は無いと判断し、母動物及び胎児のNOAELを最大投与量の1,000 mg/kg 体重/日とし、また、催奇形性はないと判断した。

⁹ BSNを用いた試験でないことから、参考資料とした。

¹⁰ 原著ではgと表記。原著の誤植と考えられるためmgと記載。

8. 人に関する知見

(1) 医薬品の副作用報告

- ① 医薬品としてBSNを使用する際の副作用として、大量に摂取して便秘した際、亜硝酸中毒（血圧降下、メトヘモグロビン血症、皮膚の潮紅）に注意することとされている。また、ビスマス塩類（BSN、次没食子酸ビスマス）の1日3～20 gの連続経口投与（1か月～数年間）により、間代性痙攣、昏迷、錯乱、運動障害等の精神神経障害が発現した症例が、報告されている。症状は、投薬中止により数週～数か月で後遺症を残さずに消退した。発症時のビスマス血中濃度は100 µg/L以上となっているが、中止後速やかに減衰し副作用もみられなくなる。（参照3、18）
- ② 国内での医薬品としてのBSNの使用は、通常1日2 g程度で、精神神経学的異常の報告はみられないが、長期連用を避け、やむを得ない場合でも、1か月に20日程度にとどめるべきとされている。（参照3）
- ③ 薬理的用量では脳への影響はなく、医薬品として通常使用される量であるBSN（1～2 g/日）の8週間投与では臨床的には神経毒性は生じないとされている。これに関連して、血中安全濃度を推定する試みが行われ、50 µg/L以下の血中濃度は安全と考えられ、100 µg/L以上は安全性に懸念があるとされている。（参照4、19）
- ④ 人での高用量の慢性的な摂取事例では、脳症の発生が報告されており、ビスマスが神経系に可逆的に吸収・分布すると推定される。人が30 g/日以上BSNを摂取した場合、種々の神経症状及び脳障害がみられるとの報告されている。（参照4）

(2) その他

ビスマスによる毒性は、人においては過剰摂取（長期的な経口摂取又は筋肉内投与）によってのみ発現し、腎毒性、骨関節障害、脳症、肝毒性、口内炎及び歯肉炎を特徴とする。BSNを含む不溶性無機ビスマス塩による毒性は主に可逆性脳症である。（参照1）

9. ビスマスの推定摂取量

(1) ビスマスの食品中の天然含有量に関する知見

食品中のビスマス含有量は、欧州ではビスマスの平均摂取量を5～20 µg/人/日としているのに対し、スペインでは1,274 µg/人/日（980～1,342 µg/人/日、うち牛乳・乳製品115 µg/人/日）との報告もあり、その国や地域の自然環境により左右されると考えられている。（参照1、20）

乳中のビスマス濃度については、英国の市販乳から2.2 µg/kg、スペインの市販乳（全乳）から17.9±0.2 µg/kgのビスマスが検出されたとの報告がある

(参照 21、22)。

なお、ビスマスは英国の水道水にも 10 µg/kg を越えない量が確認されている¹¹。(参照 23)

(2) BSN 含有乳房注入剤を使用した牛から生産された牛乳・乳製品由来の推定ビスマス摂取量

国内の牛乳・乳製品摂取量(表 8)及び各食品群における乳中ビスマス濃度(表 9)を用いて BSN 含有乳房注入剤を使用した牛から生産される牛乳・乳製品由来のビスマス摂取量を算出した。(参照 24)

結果を表 10 として示した。

算出には、国内の乳牛の平均的な乾乳期間が 50~60 日前後であること(参照 1)、「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令」により分娩後 5 日以内の初乳は市場に出荷できないことから、分娩予定 56 日前投与群における分娩後 6 日目以降の乳中ビスマス濃度の最大値を使用した。

また、国内市場に流通する牛乳・乳製品は、製造工程中でろ過をすることが定められており¹²、牛乳・乳製品の製造には多くの場合クラリファイヤー(遠心式洗浄機)による異物除去手順がとられていることから(参照 1、25)、一部フィルター処理のみを経て製造されるチーズにはフィルター処理試料の値、それ以外は遠心分離処理試料の値を使用した。

各食品群の製造に必要な生乳使用量は、牛乳 1 倍、チーズ 10 倍、発酵乳・乳酸菌飲料は 2 倍、その他は 1 倍とした。(参照 4)

牛乳・乳製品由来の推定ビスマス摂取量は、最大と試算された 7~14 歳において 17.0 µg/人/日であった。

なお、評価要請者は、米国での試算で用いられた乳中の平均ビスマス濃度の値及び国内の牛乳・乳製品摂取量を用いて摂取量を算出しており、最大と試算された 7~14 歳において 14.4 µg/人/日、国民平均(1 歳以上)で 9.0 µg/人/日と報告している(参照 4、25)

¹¹ ビスマスの天然の濃縮物として、やかんの湯垢(kettle fur)を試料として分析した英国における報告。

¹² 「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令」の別表二(一)(4):「牛乳、特別牛乳、殺菌山羊乳、成分調整牛乳、低脂肪牛乳、無脂肪牛乳、加工乳、クリーム、調製液状乳、発酵乳、乳酸菌飲料及び乳飲料の製造に当たっては、ろ過、殺菌、小分及び密栓の操作(以下「処理」という。)を行うこと。」

表 8 国内の牛乳・乳製品摂取量 (g/人/日)

年齢階級	総数 (1歳以上)	1-6歳	7-14歳	15-19歳	20歳以上	65-74歳	75歳以上
牛乳	81.6	143.6	253.1	99.7	61.9	67.5	78.6
チーズ	3.9	3.0	3.9	4.7	3.9	3.8	2.9
発酵乳・乳酸菌飲料	36.8	38.9	34.0	35.3	37.0	44.1	43.8
その他の乳製品	8.8	24.0	11.6	9.3	7.8	5.5	4.7

表 9 各食品群における乳中ビスマス濃度 (µg/kg)

	①分娩予定 56 日前投与群における分娩後 6 日目以降の乳中ビスマス濃度の最大値 ^a	①に生乳換算値 ^b を考慮した値
牛乳	37	37
チーズ	119	1,190
発酵乳・乳酸菌飲料	37	74
その他の乳製品	37	37

a: チーズにはフィルター処理試料(分娩後 6 日)、それ以外は遠心分離処理試料(分娩後 8 日)の値を使用

b: チーズは 10 倍、発酵乳は 2 倍

表 10 国内の BSN を有効成分とする乳房注入剤を使用した牛から生産された牛乳・乳製品由来の推定ビスマス摂取量 (µg/人/日)

年齢階級	総数 (1歳以上)	1-6歳	7-14歳	15-19歳	20歳以上	65-74歳	75歳以上
摂取量	10.7	12.6	17.0	12.2	10.0	10.5	9.8

食品安全委員会は、BSN を有効成分とする乳房注入剤を使用した国内の牛から生産された牛乳・乳製品由来の推定ビスマス摂取量として、すべての乳牛に本製剤が投与されたと仮定した過大な見積もりではあるが、最大と試算された 7~14 歳で 17.0 µg/人/日、国民平均 (1 歳以上) で 10.7 µg/人/日とした。

Ⅲ. 国際機関等における評価の概要

1. 欧州における評価

EMA は、BSN について、止瀉剤として、牛、羊、豚等の家畜では 6~15 mg/kg 体重/日の数日間の経口投与、人では 5~30 mg/kg 体重/日の投与が推奨されているが、消化管から実質的に吸収されないこと、ビスマスは食品中に含まれる成分であること等から安全性に問題はないとして、全ての食用動物において MRL の設定は不要と判断している。(参照 5)

また、乳房注入剤としての使用においても、本剤投与後の全身作用は考えにくいこと、分娩後 6~8 回目までの搾乳は初乳として扱われること（初乳は廃棄¹³）、BSN は消化管から実質的に吸収されないことは明白であること等から、MRL の設定は不要と判断し、休薬期間は 0 日としている。(参照 1、5、26)

2. 米国における評価等

FDA は、BSN を乳房注入剤の主剤として、GRAS 認証し、MRL の設定は必要ないとしている。(参照 4、5、12) また、その場合、牛の組織及び乳における休薬期間は 0 日としている（初乳は廃棄¹³）。(参照 1、5、27)

¹³ 欧州（EU）では分娩後 3~4 日間、米国では 3 日間の出荷が制限されている。

IV. 食品健康影響評価

薬物動態試験の結果から、人及び動物における BSN の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、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た。

乾乳期の乳牛に BSN を有効成分とする乳房注入剤を単回投与した薬物動態試験において、投与前と投与後の牛の血中ビスマス濃度は全測定時点で LOD 未満であった。

乾乳期の乳牛に乳房注入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。

遺伝毒性試験では、BSN についての *in vitro* 遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験はいずれも陰性であり、また、BSS を用いた復帰突然変異試験が陰性であったことから、BSN も同試験では陰性と推察された。*in vivo* の試験成績はないが、BSN を含むビスマス塩の生体内吸収は極めて低いことからその必要性は低く、BSN に遺伝毒性はないと判断した。

亜急性毒性試験では、投与に起因した毒性所見は認められず、最大投与量の 1,000 mg/kg 体重/日を NOAEL と判断した。

発生毒性試験では、投与に起因した毒性所見は認められず、母動物及び胎児の NOAEL を最大投与量の 1,000 mg/kg 体重/日とし、催奇形性はないと判断した。

国内の BSN の摂取状況について、乳房注入剤を投与した牛が生産する牛乳・乳製品由来のビスマス推定摂取量は、最大と試算された 7~14 歳において 17.0 µg/人/日であった。BSN は、人用医薬品として主に下痢症に対して 1 日 2 g の経口投与で使用されている。また、欧州では人の食品由来ビスマスの摂取量は 5~20 µg/人/日とされ、その大部分は吸収されず、糞便に直接排泄されると報告されている。

したがって、動物用医薬品として BSN を投与された牛に由来する牛乳・乳製品中のビスマス濃度は、人の健康に影響を与える量ではないと判断した。

以上のことから、食品安全委員会は、BSN 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考えた。

<別紙 検査値等略称>

略称	名称
ADI	Acceptable Daily Intake : 許容一日摂取量
ALP	Alkaline phosphatase : アルカリホスファターゼ
CL	Chlorine : クロール
EMA	European Medicines Agency : 欧州医薬品庁
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products : 欧州医薬品審査庁 (2009年にEMAに改称)
EU	European Union : 欧州連合
FDA	US Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局
GRAS	Generally Recognized as Safe : 一般に安全と認められる(FDAの略語)
ICP-AES	Inductively Coupled Plasma- Atomic Emission spectroscopy : 誘導結合プラズマ発光分析法
LD50	Lethal Dose 50 : 半数致死量
LOD	Limit of Detection : 検出下限
LOQ	Limit of Quantification : 定量下限
MCHC	Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration:平均赤血球血色素濃度
MCV	Mean Corpuscular Volume:平均赤血球容積
MRL	Maximum Residue Levels : 最大残留基準
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level : 無毒性量

<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 概要書（非公表）
2. Bismuth subnitrate. pubchem,
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/73415757>
3. 第十五改正日本薬局方解説書（次硝酸ビスマス）
4. ゴエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造承認申請書：オルベシール 添付資料 15-2（非公表）
5. ゴエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造承認申請書：オルベシール 添付資料 15-3
6. Slikkerveer A, Helmich RB, van der Voet GB, de Wolff FA.: Absorption of Bismuth from Several Bismuth Compounds during *in vivo* Perfusion of Rat Small Intestine. J Pharmaceutical Sciences, 1995,84: 512-515
7. Slikkerveer A, Wolff FA. : Med. Toxicol. Pharmacokinetics and toxicity of bismuth compounds. Adverse Drug Exp. 1989,4 (5): 303-323
8. Chaleil.D : Action of human methanogenic microbial flora on bismuth absorption and binding in the rat. Annales Pharmaceutiques Francaises 1988,46(2),133-7
9. Fowler B, Sullivan JR D, Sexton M : Bismuth Review- In Handbook on the Toxicology of Metals , Volume II, 2015, Pages 655-666
- 10.S.P. Lee, T.H Lim, J.Pybus, A.C.Clarke:Tissue distribution of orally administered bismuth in the rat.Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology, 01 Apr 1994, 21(4):315-318
- 11.Tillman L, Drake F, Dixon J, Wood J:Review article: safety of bismuth in the treatment of gastrointestinal diseases Aliment Pharmacol Ther, 1996, 10(4):459-67
- 12.Dresow B, Fischer R, Gabbe EE, Wendel J, Heinrich HC: Bismuth Absorption from 205Bi-LabelledP harmaceutical Bismuth Compounds Used in the Treatment of Peptic Ulcer Disease. Scand J Gastroenterol 1992;27:333-6.
- 13.ゴエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造承認申請書：オルベシール 添付資料 12-1（非公表）
- 14.ゴエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造承認申請書：オルベシール 添付資料 15-1（非公表）
- 15.ゴエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造承認申請書：オルベシール 添付資料 8-1
- 16.ゴエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造承認申請書：オルベシール 添付資料 6-1
- 17.ゴエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造承認申請書：オルベシール 添付資料 7-1

- 18.医薬品添付文書：止瀉剤次硝酸ビスマス「ニッコー」,2021年7月作成
- 19.LA Noach, JLA Eekhof, LJ Bour, FE Posthumus Meyjes et al. “Bismuth salts and neurotoxicity. A randomised, single-blind and controlled study”
Human & Experimental Toxicology 1995,14,349-355
- 20.ゾエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造承認申請書 添付資料
15-4
- 21.Iyengar GV :Elemental Composition of human and animal Milk.
International Atomic Energy Agency, Vienna (Austria); World Health
Organization, Geneva (Switzerland) , 1982
- 22.Patricia C, Luisa M, Pastor A, Guardia M : Determination of Ultratrace
Bismuth in Milk Samples by Atomic Fluorescence Spectrometry.
Journal of AOAC International vol86, No4, 2003
- 23.E.I. Hamilton, The chemical elements and human morbidity-water, air
and places- A study of Natural Variability. The Science of the Total
Environment 3, 1974
- 24.令和元年国民栄養調査（第1部栄養素等摂取状況調査の結果）
- 25.ゾエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造承認申請書：オルベシ
ール 追加回答資料（非公表）
- 26.ゾエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造承認申請書：オルベシ
ール 添付資料 1-2
- 27.ゾエティス・ジャパン株式会社 動物用医薬品製造承認申請書：オルベシ
ール 添付資料 1-1