

次硝酸ビスマス（案）

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)

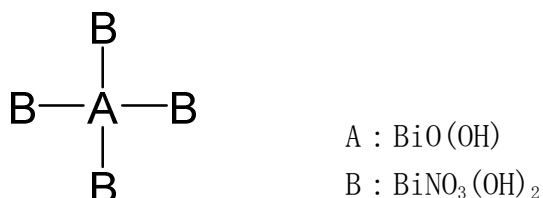
(5) 構造式及び物性

$\text{BiO} \cdot \text{NO}_3$ 、 $\text{Bi}(\text{OH})_2 \cdot \text{NO}_3$ 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。



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。

製剤、**対象動物及び使用方法**、**休薬期間**となっているものについては、今回医薬品、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）に基づく意見聴取がなされたものを示している。

(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)