

ビコザマイシン (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、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審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ビコザマイシン [Bicozamycin]

(2) 用途：抗菌剤

土壌より分離した放線菌である *Streptomyces sapporonensis* から生産された、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と考えられている

国内の動物用医薬品では、ビコザマイシンが子牛及び豚の細菌性下痢症治療用の経口投与剤として、安息香酸ビコザマイシンが水産用（すずき目魚類の類結節症治療用）の飼料添加剤として承認されている。また、飼料添加物として、豚及び鶏を対象にビコザマイシンが指定されている。

(3) 化学名：

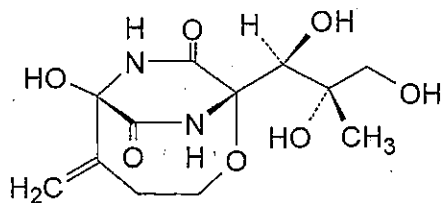
・ビコザマイシン

8, 10-diaza-6-hydroxy-5-methylene-1-(1S, 2S-2-methyl-1, 2, 3-trihydroxypropyl)-2-oxabicyclo[4. 2. 2]decan-7, 9-dione (CAS)

・安息香酸ビコザマイシン

8, 10-diaza-6-hydroxy-5-methylene-1-(1S, 2R-3-benzoyloxy-2-methyl-1, 2-dihydroxypropyl)-2-oxabicyclo[4. 2. 2]decane-7, 9-dione (CAS)

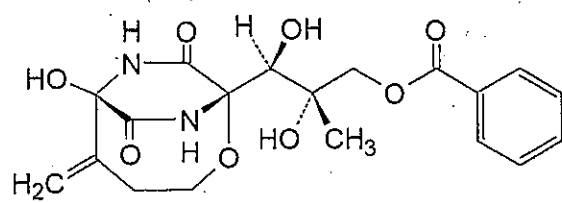
(4) 構造式及び物性



ビコザマイシン

分子式：C₁₂H₁₈N₂O₇

分子量：302. 28



安息香酸ビコザマイシン

分子式：C₁₉H₂₂N₂O₈

分子量：406. 39

(5) 適用方法及び用量

国内でのピコザマイシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

① ピコザマイシンの動物用医薬品としての使用量等

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
ピコザマイシンを有効成分とする飼料添加剤	牛（生後3月を超えるものを除く。）	1日量として体重1kg当たり20mg（力価*）以下の量を飼料に混じて経口投与する。	食用に供するためにと殺する前3日間
	豚（生後5月を超えるものを除く。）	1日量として体重1kg当たり20mg（力価）以下の量を飼料に混じて経口投与する。	食用に供するためにと殺する前3日間
ピコザマイシンを有効成分とする飲水添加剤	牛（生後3月を超えるものを除く。）	1日量として体重1kg当たり20mg（力価）以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	食用に供するためにと殺する前3日間
	豚（生後5月を超えるものを除く。）	1日量として体重1kg当たり20mg（力価）以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	食用に供するためにと殺する前3日間
ピコザマイシンを有効成分とする強制経口投与剤	牛（生後3月を超えるものを除く。）	1日量として体重1kg当たり20mg（力価）以下の量を強制的に経口投与する。	食用に供するためにと殺する前3日間
	豚（生後5月を超えるものを除く。）	1日量として体重1kg当たり20mg（力価）以下の量を強制的に経口投与する。	食用に供するためにと殺する前3日間
安息香酸ピコザマイシンを有効成分とする飼料添加剤	すずき目魚類	1日量として体重1kg当たり10mg（力価）以下の量を飼料に混じて経口投与する。	食用に供するためにと水揚げする前27日間

*ピコザマイシンの力価は、ピコザマイシン（C₁₂H₁₈N₂O₇）としての量を質量（力価）で示す。

1μg（力価）は、標準ピコザマイシン1μgに相当する。

②ピコザマイシンの飼料添加物としての使用量等

（飼料1トン当たり）

対象動物	使用時期	使用量
鶏（ブロイラーを除く。）	幼すう用・中すう用	5～20 g（力価）
ブロイラー	前期用・後期用	5～20 g（力価）
豚	ほ乳期用・子豚期用	5～20 g（力価）

・産卵中の鶏並びに食用を目的としてと殺する前7日間の豚又は鶏に使用してはならない。

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ビコザマイシン
- ・安息香酸ビコザマイシン

② 分析法の概要

含水メタノールで抽出し、石油エーテル、クロロホルムで処理した後、*Escherichia. coli* BS-10を用いた微生物学的定量法により定量する。

定量限界：0.05～0.1 $\mu\text{g/g}$

試料からアセトニトリルで抽出し、 C_{18} カラム及びグリセリルプロピルシリル化シリカゲルカラムを用いて精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

定量限界：0.05 $\mu\text{g/g}$

(2) 残留試験結果

- ① 牛（1頭/時点）にビコザマイシンを単回経口投与（100mg（力価）/kg体重）し、投与2、8、24、48及び72時間後に筋肉、肝臓、腎臓、小腸、大腸及び心臓におけるビコザマイシンの残留濃度について微生物学的定量法により測定した。

表1: 牛にビコザマイシンを単回経口投与した後の食用組織中のビコザマイシン濃度
(μg (力価) /g)

組織	投与後時間				
	2時間	8時間	24時間	48時間	72時間
筋肉	0.2	1.0	0.1	<0.1	<0.1
肝臓	1.0	2.6	<0.1	<0.1	<0.1
腎臓	4.4	10.0	0.17	0.22	<0.1
小腸	3.0	9.0	0.22	0.22	<0.1
大腸	1.0	30.0	0.5	0.36	<0.1
心臓	0.56	2.5	0.6	<0.1	<0.1

定量限界：0.1 μg (力価) /g

- ② 豚にビコザマイシンを単回経口投与（100mg（力価）/kg体重）し、投与2、8、24、48及び72時間後に筋肉、肝臓、腎臓、小腸、大腸及び心臓におけるビコザマイシンの残留濃度について微生物学的定量法により測定した。

表2: 豚にビコザマイシンを単回経口投与した後の食用組織中のビコザマイシン濃度
 (μg (力価) /g)

組織	投与後時間				
	2 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間
筋肉	<0.1(2)	0.8, 0.2	0.2, 0.1	<0.1(2)	<0.1(2)
肝臓	5.0, 2.0	2.0, 4.8	0.5(2)	0.2, 0.1	<0.1(2)
腎臓	15.0, 8.2	32.0, 20.0	1.5, 1.3	0.7, 0.3	<0.1(2)
小腸	20.0, 10.0	10.0, 16.0	0.1, 0.3	<0.1(2)	<0.1(2)
大腸	0.4, 1.0	2.0, 0.6	5.8, 2.2	0.2, 0.16	<0.1(2)
心臓	0.5, 1.1	0.5, 0.3	0.5, 0.3	0.3, 0.1	<0.1(2)

括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.1 μg (力価) /g

- ③ 豚にビコザマイシンを13週間混餌投与（20、100 又は500ppm）し、最終投与1、3及び5日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、腸管及び小腸におけるビコザマイシンの残留濃度について微生物学的定量法により測定した。

表3: 豚にビコザマイシンを13週間混餌投与した後の食用組織中のビコザマイシン濃度

(μg (力価) /g)

添加量(ppm)	組織	投与後日数		
		1	3	5
20	筋肉	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	肝臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腎臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腸管	<0.05 (2)	<0.05 (2)	<0.05 (2)
	小腸	<0.05 (2)	<0.05 (2)	<0.05 (2)
100	筋肉	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	肝臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腎臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腸管	<0.05 (2)	<0.05 (2)	<0.05 (2)
	小腸	<0.05 (2)	<0.05 (2)	<0.05 (2)
500	筋肉	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	肝臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腎臓	<0.05 (2) , 0.07 (2)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腸管	0.09 (2)	<0.05 (2)	<0.05 (2)
	小腸	0.10, 0.08	<0.05 (2)	<0.05 (2)

括弧内は検体数を示す。

定量限界 : 0.05 μg (力価) /g

- ④ 鶏にビコザマイシンを8週間混餌投与（20、100 又は500ppm）し、最終投与1、3及び5日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるビコザマイシンの残留濃度について微生物学的定量法により測定した。

表4: 施設1における鶏にビコザマイシンを8週間混餌投与した後の食用組織中のビコザマイシン濃度

(μg (力価) /g)

添加量 (ppm)	組織	投与後日数		
		1	3	5
20	筋肉	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	肝臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腎臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
100	筋肉	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	肝臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腎臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
500	筋肉	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	肝臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腎臓	<0.05, 0.05, 0.06 (2)	<0.05 (4)	<0.05 (4)

括弧内は検体数を示す。

定量限界 : 0.05 μg (力価) /g

表5: 施設2における鶏にビコザマイシンを8週間混餌投与した後の食用組織中のビコザマイシン濃度
(μg (力価) /g)

添加量 (ppm)	組織	投与後日数		
		1	3	5
20	筋肉	<0.05(4)	<0.05(4)	<0.05(4)
	脂肪	<0.05(4)	<0.05(4)	<0.05(4)
	肝臓	<0.05(4)	<0.05(4)	<0.05(4)
	腎臓	<0.05(4)	<0.05(4)	<0.05(4)
100	筋肉	<0.05(4)	<0.05(4)	<0.05(4)
	脂肪	<0.05(4)	<0.05(4)	<0.05(4)
	肝臓	<0.05(4)	<0.05(4)	<0.05(4)
	腎臓	<0.05(4)	<0.05(4)	<0.05(4)
500	筋肉	<0.05(4)	<0.05(4)	<0.05(4)
	脂肪	<0.05(2), 0.06, 0.07	<0.05(4)	<0.05(4)
	肝臓	<0.05(4)	<0.05(4)	<0.05(4)
	腎臓	<0.05, 0.05, 0.08, 0.10	<0.05(4)	<0.05(4)

括弧内は検体数を示す。

定量限界 : 0.05 μg (力価) /g

- ⑤ ブリに安息香酸ピコザマイシンを5日間混餌投与（水温15.8～21.2℃、ピコザマイシンとして20mg(力価)/kg 体重/day）し、残留試験が実施された。最終投与1、2、7、11、14、18、21、25及び27日後に筋肉、肝臓及び腎臓におけるピコザマイシン及び安息香酸ピコザマイシンの残留濃度について高速液体クロマトグラフにより測定した。

表6: ブリに安息香酸ピコザマイシンを混餌投与した後の食用組織中のピコザマイシン及び安息香酸ピコザマイシン濃度

($\mu\text{g/g}$)

薬剤名	投与後日数	組織		
		筋肉	肝臓	腎臓
ピコザマイシン	1	1.28±0.6	12.16±4.81	11.89±5.24
	2	1.65±0.23	5.79±1.43	9.99±1.42
	7	0.39±0.03* ¹	0.16±0.1* ¹	0.47±0.19* ¹
	11	0.21±0.04	0.1±0.05* ¹	0.13±0.02
	14	0.09±0.01	0.06±0.01* ²	<0.05(3), 0.07, 0.08
	18	0.08±0.01	<0.05(5)	<0.05(4), 0.06
	21	<0.05(3), 0.05(2)	<0.05(5)	<0.05(5)
	25	<0.05(5)	—	<0.05(5)
安息香酸ピコザマイシン	1	5.79±2.71	8.89±5.92	7.09±3.64
	18	—	<0.05(5)	—
	21	—	<0.05(5)	<0.05(5)
	25	<0.05(5)	—	<0.05(5)
	27	<0.05(5)	—	—

数値(n=5)は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

*1: 5例中1例は検出限界未満。データは4例の平均値±標準偏差。

*2: 5例中2例は検出限界未満。データは3例の平均値±標準偏差。

検出限界: 0.05 $\mu\text{g/g}$

—: 試験を実施せず。

⑥ ブリに安息香酸ピコザマイシンを5日間混餌投与（水温16.8～19.0℃、ピコザマイシンとして20mg(力価)/kg 体重/day）し、残留試験が実施された。最終投与1、5、7、11、14、18、21、23及び25日後に筋肉、肝臓及び腎臓におけるピコザマイシン及び安息香酸ピコザマイシンの残留濃度について高速液体クロマトグラフにより測定した。

表7: ブリに安息香酸ピコザマイシンを混餌投与した後の食用組織中のピコザマイシン及び安息香酸ピコザマイシン濃度

($\mu\text{g/g}$)

薬剤名	投与後 日数	組織		
		筋肉	肝臓	腎臓
ピコザマイシン	1	1.98 \pm 0.55	9.85 \pm 2.87	10.07 \pm 3.07
	5	0.85 \pm 0.11	0.38 \pm 0.11	0.91 \pm 0.19
	7	0.59 \pm 0.09	0.24 \pm 0.07	0.44 \pm 0.09
	11	0.24 \pm 0.05	<0.05(3), 0.06, 0.12	0.13 \pm 0.04
	14	0.13 \pm 0.02	<0.05(5)	<0.05, 0.06(3), 0.08
	18	0.08(2), 0.10, 0.06, <0.05	<0.05(5)	<0.05(3), 0.08, 0.06
	21	<0.05(4), 0.06	—	<0.05(5)
	23	<0.05(5)	—	<0.05(5)
	25	<0.05(5)	—	—
安息香酸 ピコザマイシン	1	4.8 \pm 2.75	3.78 \pm 2.95	5.68 \pm 3.40
	5	—	—	—
	7	—	—	—
	11	—	—	—
	14	—	<0.04(5)	—
	18	—	<0.04(5)	—
	21	—	—	<0.04(5)
	23	<0.04(5)	—	<0.04(5)
	25	<0.04(5)	—	—

数値(n=5)は分析値又は平均値 \pm 標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：ピコザマイシン 0.05 $\mu\text{g/g}$

安息香酸ピコザマイシン 0.04 $\mu\text{g/g}$

—：試験を実施せず。

3. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたビコザマイシンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

① 毒性学的ADIについて

無毒性量：74.4 mg/kg 体重/day（安息香酸ビコザマイシンとして
100 mg/kg 体重/day）

（動物種） ウサギ
（投与方法） 経口投与
（試験の種類） 発生毒性試験
（期間） 妊娠 6～18 日

安全係数：1000

ADI：0.074 mg/kg 体重/day

② 微生物学的ADIについて

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調査」により、詳細な知見が得られており、この結果からVICHガイドラインに基づいて微生物学的ADIを算出することができる。

MIC_{calc}*1は0.032 mg/mL、細菌が暴露される分画に1、結腸内容物に220g、ヒト体重60 kgを適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.032 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{1^{*2} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.12$$

*1：その薬剤が活性を示す菌のうち適切な属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值

*2：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が得られていないため、係数を1とする。

③ ADIの設定について

毒性学的データから導かれるADIと微生物学的データから導かれるADIを比較すると、毒性学的データから導かれた値がより小さくなることから、ビコザマイシンの残留基準を設定するに際してのADIとしては 0.074 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると考えられる。

4. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において評価されておらず、ADI が設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ビコザマイシンとする。

ラットを利用した代謝試験の結果、安息香酸ビコザマイシンは生体内ではビコザマイシンと安息香酸に分解されたことから、残留の規制対象はビコザマイシンのみとした。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までビコザマイシンが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査結果^{注1)}における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取するビコザマイシン相当量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注2)}
国民平均	0.2
幼小児 (1~6歳)	0.5
妊婦	0.2
高齢者 (65歳以上)	0.2

注1) 平成17~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書より

注2) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度(暫定基準)が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)第1食品の部A食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	薬事法 ppm	飼安 ppm
牛の筋肉	0.1	0.2	0.2	
豚の筋肉	0.1	0.2	0.2	
牛の脂肪	0.05	0.05	0.05	
豚の脂肪	0.05	0.05	0.05	
牛の肝臓	0.1	0.2	0.2	
豚の肝臓	0.1	0.2	0.2	
牛の腎臓	0.1	0.2	0.2	
豚の腎臓	0.1	0.2	0.2	
牛の食用部分	0.1	0.3	0.3	
豚の食用部分	0.1	0.2	0.2	
乳		0.1	0.1	
鶏の筋肉	0.05	0.05		0.05
鶏の脂肪	0.05	0.05		0.05
鶏の肝臓	0.05	0.05		0.05
鶏の腎臓	0.05	0.05		0.05
鶏の食用部分	0.05	0.05		0.05
魚介類 (すずき目魚類に限る。)	0.05	0.05	0.05	

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(別紙2)

ビコザマイシンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.1	1.5*	1.0*	2.1*	1.0*
牛の脂肪	0.05				
牛の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
牛の腎臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.1	0.1	0.0	0.3	0.0
豚の筋肉	0.1	4.2*	3.3*	4.3*	3.1*
豚の脂肪	0.05				
豚の肝臓	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0
豚の腎臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0
鶏の筋肉	0.05	0.9*	0.7*	1.0*	0.7*
鶏の脂肪	0.05				
鶏の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
魚介類 (すずき目魚類に限る。)	0.05	1.7	0.7	1.0	2.1
計		8.6	5.9	9.1	7.1
ADI 比 (%)		0.2	0.5	0.2	0.2

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

*: 筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示
平成21年 3月10日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成25年 5月13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
平成26年 6月12日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年 6月25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]

- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申（案）

ピコザマイシン

食品名	残留基準値
	ppm
牛の筋肉	0.1
豚の筋肉	0.1
牛の脂肪	0.05
豚の脂肪	0.05
牛の肝臓	0.1
豚の肝臓	0.1
牛の腎臓	0.1
豚の腎臓	0.1
牛の食用部分 ^{注)}	0.1
豚の食用部分	0.1
鶏の筋肉	0.05
鶏の脂肪	0.05
鶏の肝臓	0.05
鶏の腎臓	0.05
鶏の食用部分	0.05
魚介類（すずき目魚類に限る。）	0.05

注) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

