

## バルネムリンの食品健康影響評価について(案)

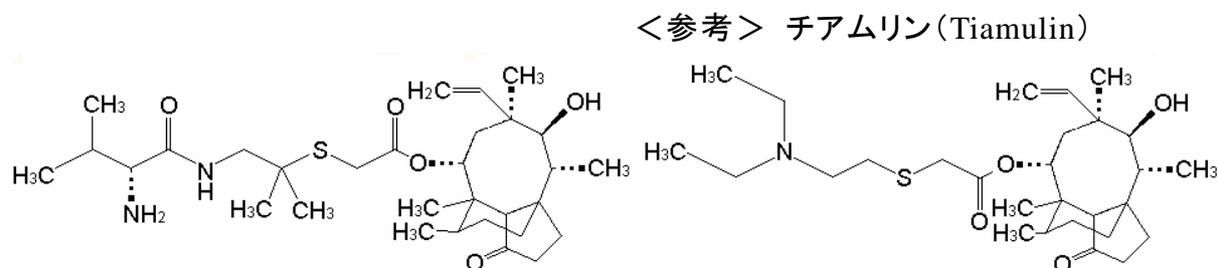
本評価書は、EMEA レポート(1998 年<sup>(1)</sup>)、動物用医薬品「バルネムリン NV、エコノア 1%、エコノア 10%プレミックス」の承認申請書<sup>(2)</sup>等をもとに毒性に関する主な知見を整理したものである。\*

### 1.薬剤の概要

#### (1)物質名<sup>(1)</sup> <sup>(2)</sup>

バルネムリン (Valnemulin)

#### (2)構造式<sup>(2)</sup>



#### (3)分子式<sup>(2)</sup>

$C_{31}H_{52}N_2O_5S$

#### (4)分子量<sup>(2)</sup>

564.8

#### (5)使用目的及び使用状況

バルネムリンはプレウロムチリン系抗生物質であり、作用機序は細菌のたん白質合成阻害である。<sup>(1)</sup>バルネムリンは、同じくプレウロムチリン系抗菌性物質であり、豚の細菌感染症の治療に使用されているチアムリンと似た構造をしている。

バルネムリンを主剤とする動物用医薬品は、国内及び EU 諸国で豚の細菌感染症の治療に使用されている。<sup>(1)</sup>国内で承認を受けている製剤は、飼料に添加して使用され、と殺する2日前を休薬期間としている。<sup>(3)</sup>

### 2.毒性試験の概要

#### 2-1.吸収・分布・代謝・排泄

##### 【ラット、イヌにおける投与試験】

SD ラットに <sup>3</sup>H-標識バルネムリン<sup>a</sup>を経口(20 mg/kg 体重)投与及び静脈内(約 6 mg/kg 体重)投与した試験が実施された。被験物質は速やかに吸収され、生物学的利用率は 100%であった。組織中にも広く分布し、経口投与後 3 時間では肺、肝臓及び消化管中で高濃度であった。血漿、肝臓、尿及び糞中に 22 の代謝物が認められた。

<sup>a</sup> ビニル基部分に標識。以下特記しない場合も同様。

1 組織中に認められた代謝物の量には、生体内でかなりの 個体差変動が認められた。  
2 (1)

3  
4 SD ラットに <sup>3</sup>H-標識バルネムリンを強制経口及び混餌投与 (20 mg/kg) 及び静脈内  
5 (6mg/kg) 投与した試験が実施された。いずれも総投与放射能のほぼ 90%以上が 168  
6 時間以内に糞便中から回収された。尿中からは 2-3.5%が回収された。いずれの投与  
7 方法においても糞中の代謝物像は同じであり、総放射能の 6-8%であった。(2)-X1

8 SD ラット(雄 4 匹/群)に <sup>3</sup>H-標識バルネムリンを強制経口(20 mg/kg)投与及び静脈  
9 内(6 mg/kg)投与し、血中の薬物動態が観察された。経口投与及び静脈内投与ともに  
10 T<sub>1/2</sub> は 2.1 時間と短く、8 時間後にはほとんど検出されなかった。経口投与及び静脈内  
11 投与の T<sub>max</sub> は 3 時間及び 5 分、C<sub>max</sub> は 3.47mg/kg 及び 3.02mg/kg であった。(2)-X1

12  
13 ビーグル犬に <sup>3</sup>H-標識バルネムリンを経口 (10、30 mg/kg 体重) 投与及び静脈内 (3  
14 mg/kg 体重) 投与した試験が実施された。被験物質は速やかに吸収され、組織中にも  
15 広く分布した。生物学的利用率は 100%であった。30 mg/kg 体重/日を 7 日間経口投与  
16 した試験において、最終投与後 2 時間の組織中濃度は肝臓と胆汁で高濃度であった。  
17 経口及び静脈内投与において、未変化体及び代謝物の大部分は糞中に排泄された。  
18 <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O の排泄はわずかであった。組織中及び排泄物中の代謝物は同定できなかった。  
19 ラット、イヌ、ブタの 3 種間での代謝プロファイル生体内変化に定性的な差は認められ  
20 なかった。定量的な差は主に肝臓の未変化体の割合で認められ、イヌで約 17%、ブタ  
21 で 16%まで(試料採取時による)、ラットで 46%であった。(1)

### 22 23 【ブタにおける投与試験】

24 ブタにおける経口投与試験において、バルネムリンは急速に吸収、分布、排泄され  
25 た。(1)

26  
27 ブタに塩酸バルネムリンを単回経口 (10、25、50 mg/kg 体重) 投与したところ、T<sub>max</sub> は  
28 それぞれ 1.85、2.9、4.15 時間、C<sub>max</sub> は 1.29、2.67、6.23µg/mL、AUC は 5.58、18.23、  
29 67.3µg・h/mL であった。5 mg/kg 体重を 1 日 2 回投与する反復投与試験では、血漿中  
30 濃度は 7.5 日までにプラトーに達した。静脈内投与試験が実施されなかったため、絶対  
31 生物学的利用率は得られなかった。(1)

32  
33 ブタ 3 頭に <sup>3</sup>H-標識塩酸バルネムリンを 7.5 日間経口 (5 mg/kg 体重を 1 日 2 回) 投  
34 与し、血漿、排泄物および主要可食組織中の総放射能を測定した。

35 1 回目投与後の血漿中平均最高濃度および最高濃度到達時間は、それぞれ  
36 0.36µg 当量/mL および 2.7 時間、総放射能の血漿中平均 α 相半減期は 2.7 時間であ  
37 った。投与 180 時間目の最終投与後では、血漿中平均 α 相半減期は 1.3 時間であ  
38 った。最終投与後の 0-8 時間後、血漿中総放射能濃度-時間曲線の平均曲線下面積  
39 は、1 回目の投与後の同じ期間に得られたものの 1.9 倍であり、最終投与 12 時間後以  
40 降の血漿中総放射能濃度は緩やかに低下し、総放射能の血漿中平均 β 相半減期は

1 93 時間であった。

2 尿中における 12 日間(288 時間)の総放射能の回収率は 3.2%であった。尿中の放  
3 射能の大半が最終投与後 1 日以内に排泄され、1 日投与量に対する尿中の平均回収  
4 率は 1 回目投与の 72-192 時間後にプラトーに達し、その値は 2.4-3.5%の範囲であっ  
5 た。

6 主要な排泄経路は消化管であり、平均で総投与量の 87.5%が 12 日間(288 時間)で  
7 回収されている。1 日投与量に対する糞便中の平均回収率は、1 回目投与の 72-192  
8 時間後にプラトーに達し、その値は 73-95%の範囲であった。

9 総放射能の排泄率は高く、平均で総投与量の 92%が 12 日間で回収された。また最  
10 終投与後 5 日目の残留組織中の総放射能残留量は総投与量の 0.05%であった。(2)-  
11 x<sup>2</sup>

12

13 ブタ 12 頭(雌雄各 6 頭)に <sup>3</sup>H-標識バルネムリンを 7.5 日間経口(5 mg/kg 体重を 1  
14 日 2 回)投与し、最終投与 1 時間、1 日、3 日、8 日後の各組織中(肝臓、皮下脂肪、  
15 腎臓、骨格筋、脳、胆汁、骨髄、皮膚、全血、血漿)について総放射能と非揮発性放  
16 射能を測定した。

17 主要可食組織中の非揮発性放射能の濃度は低く、全時点の肝臓と最終投与 1 時  
18 間後までの腎臓だけが定量限界値より高い値を示した。

19 各測定時点における非揮発性放射能の残留量は肝臓が最も多く、~~平均組織残留~~  
20 ~~量が検出限界より高い値を示した時点では、~~肝臓と腎臓以外の主要可食組織で検出  
21 された場合の平均組織残留濃度は、いずれも血漿より低い値であった。

22 最終投与 1 時間後の、脳、皮下脂肪、骨格筋、皮膚(付着脂肪を含む)及び骨髄中  
23 の非揮発性放射能の濃度は非常に低く、胆汁、肝臓及び腎臓中の合計残留量の平  
24 均値は、最終投与の 1 時間、1 日、3 日、8 日後でそれぞれ総投与量の 0.76%、0.20%、  
25 0.05%、0.02%であった。非揮発性放射能の組織分布には性差が認められなかった。  
26 (2)-x<sup>2</sup>

27

28 ブタ 15 頭に <sup>3</sup>H-標識バルネムリンを 7.5 日間経口(5 mg/kg 体重を 1 日 2 回)投与し、  
29 各組織中濃度を測定した。最終投与 1 日後の肝臓で 3650µg-eq/kg と最高組織中濃  
30 度を示し、可食部位で検出された総放射活性の約 92%を占めた。腎臓では最終投与  
31 後 1 日で 240µg-eq/kg で総放射活性の約 6%、筋肉では 70µg-eq/kg で総放射活性の  
32 約 2%を占めた。皮膚及び脂肪では検出されなかった。各組織中濃度は投与後 8 日  
33 では肝臓で 400µg-eq/kg、腎臓で 20µg-eq/kg、筋肉では検出されなかった。(1)

34

35 ブタに 7.5 日間経口(5 mg/kg 体重を 1 日 2 回)投与したところ、大部分が胆汁及び  
36 糞中に排泄され、排泄率は最終投与後 120 時間までに約 87%であった。その時の尿  
37 中排泄率は約 3%であった。(1)

38

39 ブタに塩酸バルネムリンを 7.5 日間経口(5、25 mg/kg 体重を 1 日 2 回)投与し、最終  
40 投与後 2 及び 24 時間における組織中濃度を測定した。

1 25mg/kg 投与群では、最終投与後 2、24 時間の定量結果は、肝臓でそれぞれ 35.7、  
2 0.23µg/g、腎臓で 5.83、0.1µg/g、筋肉で 1.51、0.17µg/g、胆汁中で 28.5、0.5µg/g であ  
3 った。

4 5mg/kg 投与群の最終投与後 2 時間の定量結果は、肝臓で 4.4、腎臓で 1、筋肉で 1、  
5 胆汁で 3.4µg/g であったが、最終投与後 24 時間では胆汁の 0.8µg/g を除いて検出限  
6 界(0.01µg/g)以下となった

7 未変化体は全ての組織で検出され、濃度の範囲は 0.1-36µg/g であった。肝臓、腎  
8 臓、胆汁では、4種類の代謝物が見られている。そのうち1種は脂肪以外の全ての器  
9 官試料で見られており(0.12-8.0µg/g 及び 12-16µg/mL)、主要代謝物と推定されてい  
10 る。(2)-X3

11  
12 ブタに 7.5 日間経口(25 mg/kg 体重を 1 日 2 回)投与する試験が実施された。胆汁  
13 で 11 の代謝物が認められ、その内 6 つは肝臓でも認められた。代謝物の割合は胆汁  
14 で 60%、肝臓で 50%であった。これら代謝物はバルネムリンの骨格は変わらず、側鎖  
15 又はプレウロムチリン環が酸化されたものであった。エポキシドは認められなかった。2  
16 つの代謝物(代謝物のうちの 4.4%)のみに抗菌活性が認められ、これらがバルネムリ  
17 ンの抗菌活性の約 70%を占めた。(1)

#### 18 19 **【ブタにおける残留試験】**

20 ブタ 6 頭に <sup>3</sup>H-標識バルネムリンを 7.5 日間経口(5 mg/kg 体重を 1 日 2 回)投与し、  
21 最終投与後 2 及び 24 時間における組織中濃度を測定した。最終投与後 2、24 時間の  
22 総放射活性及びその内の未変化体が占める割合は肝臓でそれぞれ 19300、  
23 ~~4000~~4300µg/kg 及び 8、2%、腎臓で 1000、400µg/kg 及び 6、6%であった。筋肉では総  
24 放射活性は定量限界未満であったが、未変化体の割合は 6、6%と推定された。皮膚  
25 及び脂肪では 1 例(89µg/kg)を除き検出されなかった。(1)

26  
27 ブタに 28 日間混餌(バルネムリンの平均摂取量として約 3.8 あるいは、11.6 mg/kg  
28 体重/日)投与し、最終投与後 5 日までの組織中濃度を測定した。組織中濃度は肝臓  
29 で最も高くなった。11.6 mg/kg 投与群における肝臓、腎臓、筋肉中濃度は最終投与後  
30 8 時間でそれぞれ 455、94、33µg/kg、1 日で 113、63、26µg/kg、3 日で 25µg/kg 以下と  
31 なった。皮膚及び脂肪では検出されなかった。(1)

32 LW 系去勢 SPF ブタ(16 頭/群)にバルネムリンを 7 日間混餌(0、200(常用量)、400  
33 (2倍量)ppmmg/kg; 換算値として 0、10.3、22.7mg/kg 体重/日)投与し、最終投与後 1、  
34 2、3 日後における組織中濃度を測定した。いずれの投与群においても最終投与後 1  
35 日以降の組織中濃度は検出限界(0.05µg(力価)/g)未満であった。(2)

36 去勢ブタ(15 頭/群)に塩酸バルネムリンを 7 日間混餌(0、200(常用量)、400(2倍  
37 量)ppmmg/kg)投与し、最終投与後 4 時間及び最終投与後 1、2、3、5 日における組織  
38 中濃度を測定した。200 ppmmg/kg 以上投与群における肝臓、腎臓、小腸内では最終  
39 投与後 4 時間まで組織中から検出されたが、1 日後以降は検出限界(0.05µg(力価)/g)  
40 未満であった。筋肉、脂肪、血清においては最終投与後 4 時間から検出限界

1 (0.05 $\mu$ g(力価)/g)未満であった。<sup>(2)</sup>

## 2 3 **2-2.毒性試験**

### 4 **(1)急性毒性試験**

5 経口投与による LD<sub>50</sub> はマウスの雄で 1710 mg/kg 体重、雌で 1482 mg/kg 体重、SD  
6 ラットの雌雄で 1000-2000 mg/kg 体重以上であった。<sup>(1)</sup>

7  
8 塩酸バルネムリンの経口投与における LD<sub>50</sub> は ICR 系マウスの雄で 1675mg/kg、雌  
9 で 1943mg/kg、Wister 系ラットの雌雄で 1000mg/kg 又は 2000mg/kg 以上であった。<sup>(2)</sup>

### 10 11 **(2)亜急性毒性試験**

#### 12 **【マウスを用いた 4 週間亜急性毒性試験】<sup>(1)</sup>**

13 CD-1 マウス(雌雄各 5 匹/群)を用いた混餌(0、20、100、300、1000/700 mg/kg 体重  
14 /日)投与における 4 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通  
15 りであった。1000 mg/kg 投与群に重篤な毒性影響(衰弱、体重減少)が認められたた  
16 め、投与量を 700 mg/kg に減らしたが、毒性影響は継続したため、この群は試験 21 日  
17 で終了させた。300 mg/kg 投与群で、体重増加量の減少、肝臓重量の増加、肝臓の病  
18 理組織学的変化が認められた。20 及び 100 mg/kg 投与群でも肝臓に薬物の影響によ  
19 ると考えられる組織学的変化が認められた。血液学的検査、血液生化学的検査、尿  
20 検査は実施されなかった。病理学的検査は全ての組織について実施していなかった。  
21 本試験は用量設定試験であり、NOEL は設定されなかった。

#### 22 23 **【ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験】<sup>(1) (2)</sup>**

24 SD ラット(20-25 匹/群)を用いた混餌(0、1、20、200 mg/kg 体重/日)投与における 13  
25 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。試験終  
26 了後、0 および 200 mg/kg 投与群の雌雄各 5 匹を 4 週間の回復試験に供した。

27 200 mg/kg 投与群雌雄で体重増加量、摂餌量の減少、平均血球ヘモグロビン濃度  
28 の減少、雄にガンマグルトミルトランスペプチダーゼ、AST、ALT、BUN、K 濃度の高値  
29 が認められた。剖検において肝臓病変が 20 及び 200 mg/kg 投与群に、甲状腺濾胞上  
30 皮過形成が 200 mg/kg 投与群で認められた。肝臓の門脈周囲の空胞変性が回復期  
31 終了後も 200 mg/kg 投与群で認められた。この試験における NOEL は 1 mg/kg 体  
32 重/日であった。

33 上記の試験の結果、より信頼できる NOEL を設定するため、ラットを用いた混餌(0、  
34 8、16、32、64 mg/kg 体重/日)投与における 13 週間の亜急性毒性試験が実施された。  
35 毒性所見は上記試験と同様で、肝臓病変が認められたが、甲状腺への影響は認めら  
36 れなかった。本試験における NOEL は 8 mg/kg 体重/日であった。

#### 37 38 **【イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験】<sup>(1) (2)</sup>**

39 ビーグル犬(雌雄各 4 頭/群)を用いたゼラチンカプセルでの経口(0、10、30、100  
40 mg/kg 体重/日)投与における 13 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所

1 見は以下の通りであった。100 mg/kg 投与群の雄 1 頭が投与 3 日に重度の痙攣を起こ  
2 したため、安楽死させた。100 mg/kg 投与群で、投与 6 週から 12 週に体重増加量及び  
3 摂餌量の減少、AP 値の高値が認められた。剖検及び病理組織学的検査では特に異  
4 常は認められなかった。本試験における NOEL は 30 mg/kg 体重/日であった。

#### 6 **【ブタを用いた 28 日間亜急性毒性試験】<sup>(1)</sup>**

7 ラージホワイト種ブタを用いた混餌(75 mg/kg 体重/日;常用量の約 5 倍)投与におけ  
8 る 28 日間の亜急性毒性試験が実施された。一般状態、糞内容物、体重増加量に投  
9 与の影響は認められなかった。

#### 11 **(3)慢性毒性/発がん性試験<sup>(1)</sup>**

12 慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていないが、構造が類似しているチア  
13 ムリンにマウス、ラットに対する発がん性は認められないことから、発がん性試験は要  
14 求されないと評価している。

#### 16 **(4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験**

##### 17 **【ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験】<sup>(1)(2)</sup>**

18 SD ラットを用いた経口(0、8、40、200/160 mg/kg 体重/日)投与による 2 世代繁殖毒  
19 性試験が実施されている。200 mg/kg 投与群で深刻な毒性影響が認められたため、投  
20 与量を 160 mg/kg に減らしたが、毒性徴候(F<sub>0</sub> 世代雄 2 匹の死亡前の痙攣)及び F<sub>0</sub>  
21 世代の体重増加量の減少は投与量変更後も認められた。剖検では 200 mg/kg 投与  
22 群で F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 世代に肝臓病変(小葉構造の増加(prominent lobulation)及び/又は好  
23 塩基性変異肝細胞巢(pale focus))の増加が認められた。交尾行動、妊娠、同腹児数、  
24 産児体重、産児生存に投与の影響は認められなかった。本試験における NOEL は 40  
25 mg/kg 体重/日であった。

##### 27 **【マウスを用いた催奇形性試験】<sup>(1)(2)</sup>**

28 CD-1 マウス(雌 30 匹/群)を用いた経口(0、10、30、100 mg/kg 体重/日)投与による  
29 催奇形性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与  
30 は妊娠 6 日から 15 日までの間行った。100 mg/kg 投与群の母動物 2 匹に立毛、猫背  
31 姿勢、運動失調、うつろな目が認められた。30 mg/kg 以上投与群で体重増加量及び  
32 摂餌量の減少が認められた。30 mg/kg 以上投与群の胎児に骨化遅延が認められた<sup>b</sup>。  
33 本試験における NOEL は母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は  
34 認められなかった。

##### 36 **【ラットを用いた催奇形性試験】<sup>(1)(2)</sup>**

37 SD ラットを用いた経口(0、25、75、225 mg/kg 体重/日)投与による催奇形性試験に  
38 いて認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は妊娠 6 日から

<sup>b</sup>数匹の母動物が剖検前に分娩したため、これらの胎児は除外した。

1 16日までの間行った。225 mg/kg 投与群で母体毒性及び胎児毒性(波状肋骨及び骨  
 2 化遅延)が認められた。本試験における NOEL は母動物及び胎児で 75 mg/kg 体重/  
 3 日であった。催奇形性は認められなかった。

4

5 **【ウサギを用いた催奇形性試験】<sup>(1) (2)</sup>**

6 非妊娠ウサギにバルネムリンを 31.25、150 mg/kg 体重/日を 5 日間投与する用量設  
 7 定試験が実施されている。両群で深刻な毒性影響が認められ、それぞれ投与 3、4 日  
 8 で試験を中止したことから、ウサギは本被験物質の催奇形性試験に適さないと評価し  
 9 ている。

10

11 **(5) 遺伝毒性試験**

12 **【遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧】<sup>(1) (2)</sup>**

13 *in vitro* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> 、 TA1535、TA1537、TA1538、 TA98、TA100	—	陰性
遺伝子突然変異試験	CHO	—	陰性
UDS 試験	ラット初代肝細胞	—	陰性
前進突然変異試験	L5178Y マウスリンフォーマ細胞	—	陽性 <sup>1</sup>
染色体異常試験	CHO	—	陽性 <sup>2</sup>
	CHO	—	陰性 <sup>3</sup>

14 1. 細胞毒性の認められる用量で弱い陽性(−S9)。試験にも不足な点があることからこの陽性結果は意  
 15 味がないとした。

16 2. 細胞毒性の認められる用量で弱い陽性(+S9)。−S9 では陰性。用量相関性なし。

17 3. +S9 では染色体異常の頻度は増加するものの、その影響は小さく、上記染色体異常試験との間に  
 18 再現性はなかった。−S9 では陰性。

19

20 *in vivo* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
UDS 試験 ( <i>in vivo</i> / <i>in vitro</i> )	CrI:CD ラット	800、2000 mg/kg 体重 経口	陰性
小核試験	CD1 マウス	—	陰性

21

22 上記のように、バルネムリンについて *in vitro*、*in vivo* の試験が実施され、*in vitro*  
 23 では弱い染色体異常誘発性が認められるが、*in vivo* では認められないと結論して  
 24 いる。

1  
2 **(6)微生物学的影響に関する試験<sup>(1)</sup>**

3 **【*in vitro* の MIC に関する試験】**

4 ヒト臨床分離菌株 10 菌種 90 菌株以上における MIC が得られており、非感受性株  
5 を除いた幾何学平均 MIC<sub>50</sub> は 0.053μg/mL であった。

6  
7 **(7)その他**

8 **【免疫毒性試験<sup>(1)</sup>】**

9 免疫毒性試験は実施されていないが、亜急性毒性試験において免疫系への投与の  
10 影響は認められなかった。また構造が類似しているチアムリンは、マウスと鶏の抗体形  
11 成において、免疫系を抑制しないとされている。

12  
13 **【モルモットを用いた皮膚感作性試験<sup>(1)(2)</sup>】**

14 モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施され、9/10 匹で感作性は認められず、  
15 1/10 匹ははっきりしなかった。文献調査によると類似薬のチアムリンの皮膚感作誘発  
16 率はヒトで約 2%程度とされている。

17  
18 **【ウサギを用いた皮膚刺激性試験<sup>(2)</sup>】**

19 ウサギ3羽を用いた塩酸バルネムリンの単回(0.5g を無傷皮膚に対して半閉塞で 4  
20 時間)投与による皮膚刺激性試験が実施され、反応は認められなかった。

21  
22 **【ウサギを用いた眼刺激性試験<sup>(2)</sup>】**

23 ウサギ3羽を用いた塩酸バルネムリンの単回点眼(40mg)投与による皮膚刺激性試  
24 験が実施された。

25 角膜混濁及び明らかな結膜刺激性が認められた。反応は徐々に軽減し、点眼後 3  
26 又は 7 日に完全に消失した。

27  
28 **3.食品健康影響評価について**

29 **【遺伝毒性/発がん性について】**

30 バルネムリンは慢性毒性/発がん性試験は実施されていないが、*in vivo* において遺  
31 伝毒性を示さず、化学構造が類似しているチアムリンがマウス及びラットでは発がん性  
32 を示さないことから、発がん性試験を欠いても ADI を設定することが可能であると判断  
33 された。

34  
35 **【ADI の設定について】**

36 バルネムリンは遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADI を設定する  
37 ことが可能である。

38 毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる  
39 指標はラット 13 週間亜急性毒性試験における肝臓病変で、NOEL 8 mg/kg 体重/日で  
40 あった。この知見に安全係数 100 を適用し、ADI は 0.08 mg/ kg 体重/日と設定され

1 る。

2 微生物学的影響について現時点で利用可能なものは *in vitro* の MIC<sub>50</sub> のみであり、  
3 非感受性株を除いた幾何学平均 MIC<sub>50</sub> は 0.053μg/mL であった。これに糞便塊 150  
4 mL、細菌が暴露される分画に 5%、ヒト体重に 60 kg を適用し、CVMP の算出式によ  
5 り、

$$ADI(\text{mg/kg 体重/日}) = \frac{0.053 \times 3^{*2}}{1^{*1} \times 150} \times \frac{150}{0.05^{*3} \times 60} = 0.00795$$

7  
8 \*1: 耐性機序に係る情報がないことから 1

9 \*2: *in vitro* から *in vivo* への生育環境の違いによる補正 3。

10 pH 変化には補正は必要ない。8 菌種の 32 株に接種密度を 10<sup>6</sup> から 10<sup>8</sup> cfu/mL にすることによ  
11 る幾何学平均最小殺菌濃度 (MBC) が 7 に増加した。

12 \*3: 細菌が暴露される分画 5%。ブタの混餌投与試験で抗菌活性を有する残留物が約 2% 糞中に  
13 排泄されたことによる。

14  
15 と算出している。

16  
17 この CVMP 算出式に基づいて算出された微生物学的 ADI は、今後の評価で汎用さ  
18 れるであろう、現行の VICH ガイドラインに基づく結果とは異なると考えられるが、新た  
19 に試算を行うに足る詳細な知見は得られていない。従って、現時点における微生物学  
20 的 ADI の評価としては、暫定基準の見直しに当たって提出された資料に基づき、保守  
21 的な EMEA と同様の値を採用することが適当と考えられる。

22  
23 毒性学的影響から導かれる ADI と微生物学的影響から導かれる ADI を比較すると、  
24 現時点においては微生物学的データから導かれた値がより小さくなり、感受性が高い  
25 と考えられることから、バルネムリンの残留基準を設定するに際しての ADI としては、  
26 \_\_\_\_\_ mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

### 27 28 【食品健康影響評価について】

29 以上より、バルネムリンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用  
30 することが適当と考えられる。

31  
32 バルネムリン \_\_\_\_\_ mg/kg 体重/日

33  
34 暴露量については、当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  
35 こととする。

1 **4.参考文献**

2 (1)EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, VALNEMULIN  
3 SUMMARY REPORT

4 (2)バルネムリン NV、エコノア 1%プレミックス、エコノア 10%プレミックスの概要, ノバルティス アニ  
5 マルヘルス株式会社(社内資料)

6 (3)農林水産省動物医薬品検査所「動物用医薬品等データベース」  
7 ([http://www.nval.go.jp/asp/asp\\_dbDR\\_idx.asp](http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp))

## 各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMA	社内資料
マウス	4 週間亜急性 毒性試験	0, 20, 100, 300, 1000(→700)	—  肝臓に薬物の影響による組織 学的変化	
	催奇形性試 験	0, 10, 30, 100	10  母動物: 体重増加量の減少、 摂餌量の減少など 胎児: 骨化遅延 (催奇形性は認められず)	母動物: 10 胎児: 30  母動物: 体重低値、摂餌量低 値 胎児: 骨化遅延 (催奇形性は認められず)
ラット	13 週間亜急 性毒性試験	0, 1, 20, 200	1 (下記試験の予備試験の ため NOEL として採用されず)  甲状腺濾胞上皮過形成	— (設定していない)  20mg 投与群で肝門脈域の細 胞質内に脂質
	13 週間亜急 性毒性試験	0, 8, 16, 32, 64	8  毒性所見は上記の試験に同 様で肝臓病変(甲状腺への影 響はみられず)	雄: 16 雌: 8  肝門脈域の細胞質内に脂質
	2世代繁殖毒 性試験	0, 8, 40, 200(→160)	母動物: 40  200mg 投与群で重篤な毒性が 認められたため、160mg に変 更。 母動物: 体重増加量の減少、 痙攣、肝臓病変	母動物: 40  200mg 投与群で深刻な毒性が 認められたため、160 mg に 変更。 母動物: 肝臓に軽度な小葉像 明瞭化、中葉分枝部の退色病 巣、死亡前痙攣(2匹)
	催奇形性試 験	0, 25, 75, 225	75  母動物: 母胎毒性 胎児: 波状肋骨、骨化遅延 (催奇形性は認められず)	75  母動物: 流涎、被毛の汚れ 胎児: 胎児重量低値、骨化 遅延、波状肋骨

イヌ	13 週間亜急性毒性試験	0, 10, 30, 100	30  重度の痙攣、体重増加量の減少、AP 値の高値	30  体重増加量の減少、摂餌量の減少、AP 値の高値、雄の Hb、RBC、HCT が増加傾向
ブタ	28 週間亜急性毒性試験	75	—	
毒性学的 ADI			0.08 mg/kgbw/day NOEL : 8mg/kgbw/day (ラット 13 週間亜急性毒性試験) SF:100	
微生物学的 ADI			0.00795 mg/kgbw/day	
ADI			0.00795 mg/kgbw/day	

本評価書中で使用した略号については次にならった

ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン／グロブリン比
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中薬物濃度－時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
cAMP	サイクリック AMP
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(→AST)
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(→ALT)
Hb	ヘモグロビン(血色素)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MBC	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
MRL	平均滞留時間
NOEL	無作用量
RBC	赤血球数
PEG	ポリエチレングリコール
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
Tcho	総コレステロール
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
TLC	薄相クロマトグラフ
T <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度到達時間