

(案)

動物用医薬品評価書

バルネムリン塩酸塩を有効
成分とする豚の飼料添加剤
(エコノア 10%プレミックス)

2018年9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. 安全性に係る知見の概要.....	6
1. 主剤及び添加剤.....	6
2. 承認後の安全性に関する研究報告.....	6
(1) 再審査期間における安全性に関する研究報告.....	6
(2) 再審査期間以後における安全性に関する研究報告（参考情報）.....	6
3. 承認後の再審査期間における副作用報告.....	6
4. その他.....	7
(1) 我が国での動物用医薬品としての輸入承認前に海外において発生した特定 系統の豚における副作用について（参考情報）.....	7
III. 食品健康影響評価.....	8
・ 別紙：検査値等略称.....	9
・ 参照.....	10
・ 別添：動物用医薬品評価書「バルネムリン」第2版	

〈審議の経緯〉

- 2018年 7月 4日 農林水産大臣から再審査に係る食品健康影響評価について要請
(30 消安第 1639 号)、関係資料の接受
- 2018年 7月 10日 第 704 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2018年 7月 26日 第 136 回肥料・飼料等専門調査会
- 2018年 9月 25日 第 713 回食品安全委員会 (報告)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長*)
山本 茂貴 (委員長代理*)
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

* : 2018年7月2日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2017年10月1日から)

今井 俊夫 (座長*)
山中 典子 (座長代理*)
新井 鐘蔵 下位 香代子
荒川 宜親 菅井 基行
今田 千秋 高橋 和彦
植田 富貴子 中山 裕之
川本 恵子 宮島 敦子
桑形 麻樹子 山田 雅巳
小林 健一 吉田 敏則
佐々木 一昭

* : 2017年10月25日から

〈第 136 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明 (公益財団法人食の安全・安心財団理事長)

要 約

バルネムリン塩酸塩を有効成分とする豚の飼料添加剤（エコノア 10%プレミックス）について、動物用医薬品の再審査申請資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

バルネムリン塩酸塩を有効成分とする本製剤は、豚赤痢、豚マイコプラズマ肺炎及び豚増殖性腸炎に対する動物用医薬品として輸入販売が承認されており、その主剤については食品安全委員会において、一日摂取許容量（ADI）が、バルネムリンとして 0.008 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性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対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は、無視できる程度と考えられる。

提出された本製剤の再審査に係る資料の範囲において、再審査期間中に、本製剤の安全性を懸念させる新たな知見はみられなかった。また、再審査期間以降に文献探索をした結果においても、食品を介したヒトへの毒性を懸念させる新たな知見はみられなかった。

以上から、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒト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。

なお、本製剤の使用に当たっては、バルネムリン塩酸塩がプレウロムチリン（プレウロムリン）系抗生物質であることから、今後実施される予定の薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に留意する必要がある。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、バルネムリン塩酸塩である。本製剤「エコノア 10%プレミックス」100 g 中にバルネムリン塩酸塩が 10.65 g (バルネムリンとして 10.0 g (力価)) 含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

バルネムリンに感受性を有する *Brachyspira hyodysenteriae* に起因する豚赤痢、*Mycoplasma hyopneumoniae* に起因する豚マイコプラズマ肺炎及び *Lawsonia intracellularis* に起因する慢性型豚増殖性腸炎の治療である。(参照1)

3. 用法・用量

豚赤痢には飼料 1 t 当たり 0.3~1 kg (バルネムリンとして 30~100 g (力価))、豚マイコプラズマ肺炎には飼料 1 t 当たり 0.5~2 kg (バルネムリンとして 50~200 g (力価)) 及び、慢性型豚増殖性腸炎には飼料 1 t 当たり 0.75 kg (バルネムリンとして 75 g (力価)) を投与する。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤には、流動化剤、コーティング剤、結合剤、滑沢剤及び賦形剤が使用されている¹。(参照 1)

5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤の有効成分であるバルネムリンは、1989 年に創製されたプレウロムチリン系半合成抗生物質である。(参照2)

バルネムリン塩酸塩を主剤とする動物用医薬品「エコノア 10%プレミックス」は、国内においては 2003 年に豚赤痢及び豚マイコプラズマ肺炎の治療を目的に輸入販売が承認されている。その後、2006 年に豚増殖性腸炎に対する効能追加について、輸入承認事項変更承認がされている。本製剤の休薬期間は、食用に供するためにと殺する前 2 日間とされている。(参照 2, 3)

バルネムリンについては、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値²が設定されていたが、2008 年に食品安全委員会の評価³を受け、厚生労働省は 2009 年 4 月に残留基準の改正を行っている。(参照4)

海外においても、バルネムリン塩酸塩を主剤とする豚の動物用医薬品 (飼料添加剤) として、EU、米国、南米及びアジア諸国で承認されている。(参照 2)

¹ 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、「企業の知的財産等が開示され、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、本評価書には具体的な物質名を記載していない。

² 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値。

³ 動物用医薬品評価書「バルネムリン」(平成 20 年 5 月 22 日府食第 549 号)

本製剤は、輸入承認から所定の期間（6年間）⁴が経過したため、再審査申請（2009年7月）が行われたものである。（参照2）

⁴ 新効能動物用医薬品として、再審査期間は6年とされている。（参照1）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 主剤及び添加剤

本製剤の主剤であるバルネムリン塩酸塩は、別添の「動物用医薬品評価書バルネムリン」のとおり、一日摂取許容量（ADI）が、バルネムリンとして 0.008 mg/kg 体重/日と設定されている。（別添）

本製剤に使用されている添加剤のうち、滑沢剤及び流動化剤は、既存添加物名簿に掲載され、JECFA では ADI を特定しないとされている。賦形剤は、通常食品中に含まれるもので、動物用医薬品及び飼料添加物の成分としても使用されている。コーティング剤は、ADI を特定する必要性のない添加物として食品安全委員会により評価されており、また、結合剤は、我が国では食品添加物として使用が認められ、JECFA では ADI は設定されていない。（参照 1）

以上から、本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性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対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は、無視できる程度と考えられる。

2. 承認後の安全性に関する研究報告

(1) 再審査期間における安全性に関する研究報告

再審査期間における調査期間である(2003年4月から2009年4月まで)に公表された研究報告に関するインターネットデータベース（PubMed）を用いた申請者による検索結果及び申請者保有資料を確認した。

その結果、国内承認以前である1999年から2000年までに欧州において発生した豚での副作用の検証に関する報告が2件確認された。これらの報告によると、消化管内の作用が原因であることが示唆されるとしている。

いずれの報告も2008年に行ったバルネムリンに関する食品健康影響評価以前のものであり、これ以外に毒性影響に関する新たな知見はみられなかった。（参照5）

(2) 再審査期間以後における安全性に関する研究報告（参考情報）

再審査期間における調査期間以降（2009年5月から2018年6月まで）に公表された研究報告について、食品安全委員会事務局においてインターネットデータベース（PubMed）により検索した結果、毒性影響に関する新たな知見はみられなかった。（参照6）

3. 承認後の再審査期間における副作用報告

(1) 承認後の再審査期間における副作用報告

豚に対する安全性について、調査期間（2003年4月から2009年4月まで）中に、本製剤の販売実績はない。しかしながら、同一成分で最終的な使用力価が同一であり、(2)の試験において生物学的同等性について評価されている「エコノ

ア 1%プレミックス」が販売されている。

豚に対する安全性について、調査期間（2003年4月から2009年4月まで）中に延べ17施設、463症例について調査が実施され、本製剤の投与に起因する副作用はみられず、副作用報告もなかった。また、国内及び国外における使用成績調査において副作用はみられなかった。（参照 2, 7）

（2）1%製剤と10%製剤の生物学的同等性試験

「エコノア 1%プレミックス」を被験製剤とし、「エコノア 10%プレミックス」を対照製剤とする生物学的同等性試験が実施された。豚（交雑種、5頭/群）に、被験製剤及び対照製剤をそれぞれ経口投与（15 mg/kg 体重/日）し、試験はクロスオーバーで実施された。投与 24 時間後まで経時的に採血され、血清中の薬剤濃度について HPLC 分析の蛍光法による検出法が実施された。

試験の結果、投与後 4 時間で最高値を示した後、消失過程に入り、投与後 24 時間では全例検出限界値未満となった。統計学的解析を実施した結果、 C_{max} 及び AUC の推移について、統計学的有意差はみられなかった。（参照 8）

4. その他

（1）我が国での動物用医薬品としての輸入承認前に海外において発生した特定血統の豚での副作用について（参考情報⁵）

再審査における調査期間前である 1999 年 12 月から 2000 年 10 月までの期間に、スカンジナビア諸国における特定系統の豚（Denmark Landrace 種及び Sweden Landrace 種並びにその交雑種）の特定の農場由来の血統での本剤の承認された用量・用法による使用例において、発熱、嗜眠、疼痛、死亡等を呈する副作用の発生が報告されている。

欧州委員会（EC）は、この副作用事例の報告を受けて、2000 年 12 月にバルネムリンを含有する動物用医薬品の販売について一時中止措置を命じた。その後、ほかの国からの副作用報告がないことや英国での若齢豚での安全性試験等から、この副作用の発生は特定血統の豚に限局するものとして販売中止措置を解除した CVMP の判断を踏まえ、2002 年 4 月に販売中止措置は解除されている。

我が国においては、この副作用の発生は確認されていない。

（参照 2, 5, 8）

⁵ 特定の豚における副作用事例であることから、参考情報とした。

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるバルネムリン塩酸塩は、別添の「動物用医薬品評価書バルネムリン」のとおり、バルネムリンとしての ADI が 0.008 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性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対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は、無視できる程度と考えられる。

今般提出された本製剤の再審査に係る資料の範囲において、再審査期間中に、本製剤の安全性を懸念させる新たな知見はみられなかった。また、再審査期間以降に文献探索をした結果においても、食品を介したヒトへの有害影響を懸念させる新たな知見はみられなかった。

以上から、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒト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。

なお、本製剤の使用に当たっては、塩酸バルネムリンがプレウロムチリン系抗生物質であることから、今後実施される予定の薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に留意する必要がある。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：一日摂取許容量
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use：欧州医薬品（審査）庁動物用医薬品委員会
EC	European Commission：欧州委員会
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁（2004年にEMAから改称）
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products：欧州医薬品審査庁（2004年にEMAに改称）
EU	European Union：欧州連合
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議

<参照>

- 1 エランコジャパン株式会社：エコノア 10%プレミックス「塩酸バルネムリン」動物用医薬品再審査申請書（非公表）2009
- 2 エランコジャパン株式会社：エコノア 1%及び 10%プレミックス再審査申請書添付資料「使用成績等の調査概要」（非公表）2009
- 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
(http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp)
- 4 厚生労働省：食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件(平成 21 年 4 月 28 日、厚生労働省告示第 279 号)
- 5 エランコジャパン株式会社：エコノア 1%及び 10%プレミックス再審査申請書添付資料「効能又は効果及び安全性についての調査資料」（非公表）
- 6 食品安全委員会事務局 バルネムリンに関する文献検索結果（2009 年 5 月～2018 年 6 月）2018
- 7 エランコジャパン株式会社：エコノア 1%及び 10%プレミックス再審査申請書添付資料「使用成績に関する資料」（非公表）
- 8 エランコジャパン株式会社：エコノア 1%及び 10%プレミックス再審査申請書添付資料「参考資料」（非公表）