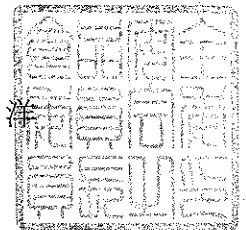




府 食 第 6 1 2 号
平 成 3 0 年 9 月 2 5 日

厚生労働大臣
加藤 勝信 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成30年7月3日付け30消安第1639号をもって農林水産大臣から当委員会に意見を求められたエコノア1%プレミックス及び同10%プレミックスに係る食品健康影響評価に伴い実施した、バルネムリン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

バルネムリンの一日摂取許容量を 0.008 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

バルネムリン
(第2版)

2018年9月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 使用目的及び使用状況.....	7
II. 安全性に係る知見の概要.....	8
1. 薬物動態試験.....	8
(1) 薬物動態試験 (ラット) ①.....	8
(2) 薬物動態試験 (ラット) ②.....	8
(3) 薬物動態試験 (ラット) ③.....	8
(4) 薬物動態試験 (イヌ).....	8
(5) 薬物動態試験 (豚) ①.....	9
(6) 薬物動態試験 (豚) ②.....	9
(7) 薬物動態試験 (豚) ③.....	10
(8) 薬物動態試験 (豚) ④.....	10
(9) 薬物動態試験 (豚) ⑤.....	10
(10) 薬物動態試験 (豚) ⑥.....	10
(11) 薬物動態試験 (豚) ⑦.....	11
(12) 薬物動態試験 (豚) ⑧.....	11
2. 残留試験.....	11
(1) 残留試験 (豚) ①.....	11
(2) 残留試験 (豚) ②.....	11
(3) 残留試験 (豚) ③.....	12
(4) 残留試験 (豚) ④.....	12
3. 遺伝毒性試験.....	12
4. 急性毒性試験.....	13
5. 亜急性毒性試験.....	14
(1) 4週間亜急性毒性試験 (マウス).....	14
(2) 13週間亜急性毒性試験 (ラット).....	14
(3) 13週間亜急性毒性試験 (イヌ).....	15
(4) 28日間亜急性毒性試験 (豚).....	15
6. 慢性毒性/発がん性試験.....	15
7. 生殖発生毒性試験.....	15

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	15
(2) 発生毒性試験 (マウス)	16
(3) 発生毒性試験 (ラット)	16
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	16
8. 微生物学的影響に関する試験	16
(1) in vitro の MIC に関する試験	16
9. その他	17
(5) 特定系統の豚における副作用について (参考情報)	17
Ⅲ. 食品健康影響評価	19
1. 毒性学的 ADI について	19
2. 微生物学的 ADI について	19
3. ADI の設定について	20
・ 別紙 1 検査値等略称	22
・ 参照	23

〈審議の経緯〉

第1版関係

- 2006年12月18日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1218012号）
- 2006年12月19日 関係書類の接受
- 2006年12月21日 第172回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年12月18日 第3回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
- 2008年1月29日 第4回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
- 2008年3月25日 第90回動物用医薬品専門調査会
- 2008年4月10日 第233回食品安全委員会（報告）
- 2008年4月10日 より2008年5月9日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年5月19日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年5月22日 第239回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）
- 2009年4月28日 残留基準告示

第2版関係

- 2018年7月26日 第136回肥料・飼料等専門調査会（塩酸バルネムリンを有効成分とする豚の飼料添加剤（エコノア1%プレミックス及び同10%プレミックス）の再審査に伴う審議）
- 2018年9月19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
- 2018年9月25日 第713回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年12月20日まで)		(2006年12月21日から)		(2018年7月1日から)	
寺田 雅昭		見上 彪		佐藤 洋	(委員長*)
見上 彪		小泉 直子		山本 茂貴	(委員長代理*)
小泉 直子		長尾 拓		川西 徹	
長尾 拓		野村 一正		吉田 緑	
野村 一正		畑江 敬子		香西 みどり	
畑江 敬子		廣瀬 雅雄*		堀口 逸子	
本間 清一		本間 清一		吉田 充	

* : 2007年2月1日から * : 2018年7月2日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2007年2月11日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 津田 修治
明石 博臣 寺本 昭二
江馬 眞 長尾 美奈子
大野 泰雄 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 藤田 正一
嶋田 甚五郎 吉田 緑
鈴木 勝士

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 平塚 明
嶋田 甚五郎 藤田 正一
鈴木 勝士 吉田 緑
津田 修治

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 能美 健彦
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
林 眞 (座長代理)
渋谷 淳
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
寺本 昭二
平塚 明

(2008年4月22日まで)

三森 国敏 (座長)
林 眞 (座長代理)
井上 松久
今井 俊夫
津田 修治
寺本 昭二
頭金 正博

〈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 戸塚 恭一
川本 恵子 中山 裕之
桑形 麻樹子 宮島 敦子
小林 健一 山田 雅巳
佐々木 一昭 吉田 敏則

〈第136回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

要 約

プレウロムチリン(プレウロムリン)系抗生物質である「バルネムリン」(CAS No. 101312-92-9)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。今回は、本物質を主剤とする動物用医薬品(エコノア 1% プレミックス及び同 10% プレミックス)の再審査における評価の実施において提出された再審査申請書の添付資料、最新の知見等を用いて、参考情報の追加、記載整備等の見直しを行った。

評価に供した試験成績等は、体内動態(ラット、イヌ及び豚)、残留(豚)、急性毒性(マウス及びラット)、亜急性毒性(マウス、ラット、イヌ及び豚)、生殖発生毒性(マウス、ラット及びウサギ)、遺伝毒性、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

試験結果から、繁殖能に対する影響及び催奇形性はみられなかった。慢性毒性/発がん性試験は実施されていないが、遺伝毒性試験の結果から生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないこと、及びそのほかの試験結果及び本化合物の性状を考慮し、発がん性試験を必要としないとした EMA の評価を踏まえ、発がん性試験を欠いても追加の安全係数を加えることによって ADI を設定することが可能であると判断された。

各毒性試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験における 8 mg/kg 体重/日であった。

微生物学的影響に関する試験で得られた MIC₅₀ である 0.053 µg/mL から欧州医薬品庁動物用医薬品委員会(CVMP)の算出式に基づいて算出された微生物学的 ADI (0.00795 mg/kg 体重/日)は、慢性毒性/発がん性毒性試験がないことを踏まえ、仮に安全係数 1,000 を適用した場合の毒性学的 ADI (0.008 mg/kg 体重/日)と同じであり、毒性学的安全性を十分に担保していると考えられる。

以上から、バルネムリンの食品健康影響評価については、ADI として 0.008 mg/kg 体重/日を設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：バルネムリン

英名：Valnemulin

3. 化学名

IUPAC

和名：(1S,2R,3S,4S,6R,7R,8R,14R)-4-エテニル-3-ヒドロキシ-2,4,7,14-テトラメチルトリシクロ [6.3.0.3]テトラデカン-9-オキシ-6-イル [2-[(2R)-アミノ-3-メチルブチルアミノ]-1,1-ジメチルエチルチオ]アセタート

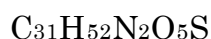
英名：(1S,2R,3S,4S,6R,7R,8R,14R)-4-ethenyl-3-hydroxy-2,4,7,14-tetramethyltricyclo [6.3.0.3]tetradecan-9-oxo-6-yl[2-[(2R)-amino-3-methylbutyrylamino]-1,1-dimethylethylthio]acetate

CAS (No. 101312-92-9)

和名：[[2-[(2R)-2-アミノ-3-メチル-1-オキソブチル]アミノ]-1,1-ジメチルエチル]チオ]酢酸 (3aS,4R,5S,6S,8R,9R,9aR,10R)-6-エテニルデカヒドロ-5-ヒドロキシ-4,-6,9,10-テトラメチル-1-オキソ-3a,9-プロパノ-3aH-シクロペンタシクロオクテン-8-イル エステル

英名：[[2-[(2R)-2-Amino-3-methyl-1-oxobutyl]amino]-1,1-dimethylethyl]thio]acetic acid (3aS,4R,5S,6S,8R,9R,9aR,10R)-6-ethenyldecahydro-5-hydroxy-4,-6,9,10-tetramethyl-1-oxo-3a,9-propano-3aH-cyclopentacycloocten-8-yl ester

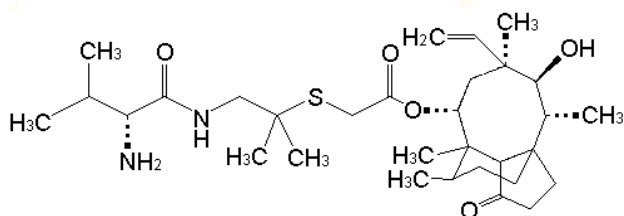
4. 分子式



5. 分子量

564.8

6. 構造式



7. 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、作用機序は細菌のタンパク質合成阻害である。バルネムリンは、同じくプレウロムチリン系抗生物質であり豚¹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。

動物用医薬品としては、バルネムリン塩酸塩が使用される。

バルネムリン塩酸塩を有効成分とする動物用医薬品は、国内及び EU 諸国、米国、南米並びにアジア諸国で豚の細菌感染症の治療に使用されている。国内では、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1, 2, 3, 4, 5, 6)

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年の食品安全委員会の評価³を受け、厚生労働省は2009年4月に残留基準値の改正を行っている。(参照7)

¹ 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

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)

II. 安全性に係る知見の概要

欧州医薬品庁 (EMA) 及びその前身である欧州医薬品審査庁 (EMEA) ⁴の報告書、動物用医薬品「バルネムリン NV⁵、エコノア 1%プレミックス、エコノア 10%プレミックス」の承認申請書概要書、「エコノア 1%プレミックス及びエコノア 10%プレミックス」の再審査申請書の添付資料、文献検索結果等を用いて、毒性に関する主な知見を整理した。(参照 1,2,5, 6, 8, 9, 10, 11, 12)

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (ラット) ①

ラット (SD 系) に ³H-標識バルネムリン塩酸塩⁶を経口投与 (20 mg/kg 体重) 及び静脈内投与 (約 6 mg/kg 体重) する試験が実施された。被験物質は速やかに吸収され、経口投与後のバイオアベイラビリティはほぼ 100% であった。吸収後、組織中に広く分布し、経口投与 3 時間後では肺、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 種類の代謝物がみられた。組織中にみられた代謝物の量については、個体差がみられた。(参照 1, 2, 6)

(2) 薬物動態試験 (ラット) ②

ラット (SD 系、雄) に ³H-標識バルネムリン塩酸塩を強制経口若しくは混餌投与 (20 mg/kg 体重) 又は静脈内投与 (6 mg/kg 体重) する試験が実施された。いずれも総投与放射能のほぼ 90%以上が 168 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。いずれの投与方法においても糞中の代謝物プロファイルは同じであり、総放射エネルギーの 6~8%であった。(参照 2, 6)

(3) 薬物動態試験 (ラット) ③

ラット (SD 系、雄、4 匹/群) に ³H-標識バルネムリン塩酸塩を強制経口投与 (20 mg/kg 体重) 及び静脈内投与 (6 mg/kg 体重) 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 $T_{1/2}$ は 2.1 時間と短く、8 時間後には、ほぼ検出されなかった。経口投与又は静脈内投与の T_{max} は 3 時間又は 5 分、 C_{max} は 3.47 µg/ml 又は 3.02 µg/ml であった。(参照 2, 6)

(4) 薬物動態試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種) に ³H-標識バルネムリン⁷を経口投与 (10 又は 30 mg/kg 体重) 又は静脈内投与 (3 mg/kg 体重) する試験が実施された。被験物質は

⁴ 2004 年に改称されている。

⁵ エコノア 1%プレミックス及び同 10%プレミックスの製造用原体

⁶ ビニル基部分に標識。以下特記しない場合も同様。

⁷ バルネムリン塩酸塩と考えられる。

速やかに吸収され、組織中にも広く分布した。経口投与後の生物学的利用率はほぼ 100%であった。30 mg/kg 体重/日を 7 日間経口投与した試験において、最終投与 2 時間後の組織中濃度は肝臓及び胆汁で高濃度であった。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。 $^3\text{H}_2\text{O}$ の排泄は僅かであった。組織及び排泄物中の代謝物は同定できなかったが、ラット、イヌ及び豚の 3 種間での代謝プロファイルに定性的な差はみられなかった。定量的な差は主に肝臓の未変化体の割合にみられ、イヌで約 17%、豚で最大 16% (試料採取時点による。) 及びラットで 46%であった。(参照 1)

(5) 薬物動態試験 (豚) ①

豚にバルネムリン塩酸塩を投与 (10、25 又は 50 mg/kg 体重で経口単回投与) したところ、 T_{\max} はそれぞれ 1.85、2.9 又は 4.15 時間、 C_{\max} は 1.29、2.67 又は 6.23 $\mu\text{g/mL}$ 、AUC は 5.58、18.23 又は 67.3 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、バルネムリンは急速に吸収された。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、絶対的バイオアベイラビリティは得られなかった。(参照 1)

(6) 薬物動態試験 (豚) ②

豚 (雄 2 頭、雌 1 頭) に ^3H -標識バルネムリン塩酸塩を 7.5 日間経口投与 (5 mg/kg 体重を 1 日 2 回) し、血漿、排泄物及び主要可食組織中の総放射能を測定した。

1 回目投与後の C_{\max} 及び T_{\max} はそれぞれ 0.36 μg 当量/mL 及び 2.7 時間、総放射能の $T_{1/2}$ (α 相) は 2.7 時間であり、バルネムリンは急速に吸収された。投与 180 時間後の最終投与後では、 $T_{1/2}$ (α 相) は 1.3 時間であった。最終投与の 0~8 時間後では、AUC 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 時間後以降の血漿中総放射能濃度は緩やかに低下し、総放射能の $T_{1/2}$ (β 相) は 93 時間であった。

尿中の 12 日間 (288 時間) 総放射能の回収率は 3.2%であった。尿中の放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%であった。

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 時間後にプラトーに達し、その値は 73~95%の範囲であった。

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。また最終投与 5 日後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。(参照 1, 2)

(7) 薬物動態試験 (豚) ③

豚 (雌雄各 6 頭) に ^3H -標識バルネムリン塩酸塩を 7.5 日間経口投与 (5 mg/kg 体重を 1 日 2 回) し、最終投与 1 時間並びに 1、3 及び 8 日後の各組織 (全血、血漿、肝臓、腎臓、骨格筋、皮下脂肪、脳、胆汁、骨髄及び皮膚) における総放射能及び非揮発性放射能を測定した。

主要可食組織中の非揮発性放射能の濃度は低く、全時点の肝臓及び最終投与 1 時間後の腎臓のみが定量限界値より高い値を示した。

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、肝臓及び腎臓以外の主要可食組織で検出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。

最終投与 1 時間後の、骨格筋、皮下脂肪、脳、骨髄及び皮膚 (付着脂肪を含む) 中の非揮発性放射能の濃度は極めて低く、肝臓、腎臓及び胆汁中の合計残留量の平均値は、最終投与の 1 時間並びに 1、3 及び 8 日後において、それぞれ総投与量の 0.76%、0.20%、0.05% 及び 0.02% であった。非揮発性放射能の組織分布には性差はみられなかった。

以上から、EMEA は、バルネムリンは投与後体内に急速に吸収・分布した後、速やかに排泄されたとしている。(参照 1, 2)

(8) 薬物動態試験 (豚) ④

豚 (15 頭) に ^3H -標識バルネムリン塩酸塩を 7.5 日間経口投与 (5 mg/kg 体重を 1 日 2 回) し、全血、血漿、肝臓、腎臓、骨格筋、皮下脂肪、脳、胆汁、骨髄及び皮膚の各組織中濃度を測定した。最終投与 1 日後の肝臓で 3,650 μg 当量/kg と最高組織中濃度を示し、可食部位で検出された総放射エネルギーの約 92% を占めた。腎臓では最終投与 1 日後で 240 μg 当量/kg で総放射エネルギーの約 6%、筋肉では 70 μg 当量/kg で総放射エネルギーの約 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 8 日後では肝臓で 400 μg 当量/kg、腎臓で 20 μg 当量/kg であり、筋肉からは検出されなかった。(参照 1, 2)

(9) 薬物動態試験 (豚) ⑤

豚に 7.5 日間経口投与 (5 mg/kg 体重を 1 日 2 回) したところ、大部分が胆汁及び糞中に排泄され、その排泄率は最終投与後 120 時間までに約 87% であった。なお、尿中排泄率は約 3% であった。(参照 1)

(10) 薬物動態試験 (豚) ⑥

豚にバルネムリン塩酸塩を 7.5 日間経口投与 (5 及び 25 mg/kg 体重を 1 日 2 回) し、最終投与 2 及び 24 時間後における肝臓、腎臓、骨格筋、胆汁、尿及び糞中濃度を HPLC によって測定した。

50 mg/kg 体重投与群では、最終投与 2 及び 24 時間後の定量結果は、肝臓ではそれぞれ 35.7 及び 0.23 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓では 5.83 及び 0.1 $\mu\text{g/g}$ 、筋

肉では 1.51 及び 0.17 $\mu\text{g/g}$ 、胆汁中では 28.5 及び 0.5 $\mu\text{g/g}$ であった。

10 mg/kg 投与群の最終投与 2 時間後の定量結果は、肝臓では 4.4 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓では 1 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉では 1 $\mu\text{g/g}$ 、胆汁では 3.4 $\mu\text{g/g}$ であったが、最終投与後 24 時間では胆汁での 0.8 $\mu\text{g/g}$ を除き、いずれも 0.1 $\mu\text{g/g}$ 以下であった。(参照 2)

(1 1) 薬物動態試験 (豚) ⑦

豚に 7.5 日間経口投与 (25 mg/kg 体重を 1 日 2 回) する試験が実施された。胆汁で 11 種類の代謝物がみられ、そのうち 6 種類は肝臓でもみられた。代謝物の割合は胆汁では 60% であり、肝臓では 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。エポキシドはみられなかった。2 種類の代謝物 (代謝物のうちの 4.4%) のみに抗菌活性がみられ、代謝物の抗菌活性はバルネムリンの約 70% であった。(参照 1)

(1 2) 薬物動態試験 (豚) ⑧

バルネムリンの排泄について検討するため、豚 (Swiss Landrace 種、4 週齢、3 頭) に 10 日間連続経口投与 (混餌投与 (271ppm) を 1 日 2 回) する試験が実施された。投与 2 日後から投与最終日まで糞が採取され、バルネムリンの排泄率が調べられた。

投与されたバルネムリンに対する糞中の未変化体の排泄率は微生物学的定量法で 1.9%、HPLC 法で 1.7% であった。

以上から、投与されたバルネムリンの 2% が糞中に未変化体として排泄されると考えられた。また、微生物学的定量法と HPLC 法の値を比較すると、ほぼ一致していたことから、微生物学的活性を示すのはバルネムリン未変化体であると考えられた。(参照 8)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (豚) ①

豚 (3 頭/時点) に ^3H -標識バルネムリンを 5 日間経口投与 (5 mg/kg 体重を 1 日 2 回) し、最終投与 2 及び 24 時間後における組織中濃度を測定した。最終投与 2 及び 24 時間後の総放射活性及びその内の未変化体が占める割合は、肝臓ではそれぞれ 19,300 及び 4,300 $\mu\text{g/kg}$ 並びに 8 及び 2% であり、腎臓ではそれぞれ 1,000 及び約 400 $\mu\text{g/kg}$ 並びにどちらも 6% であった。いくつかの筋肉サンプルの総放射活性は定量限界未満であったが、未変化体の割合は総放射活性の 6% と推定された。皮膚及び脂肪では 1 例 (89 $\mu\text{g/kg}$) を除き検出されなかった。(参照 1)

(2) 残留試験 (豚) ②

豚に 28 日間混餌投与 (バルネムリンの平均摂取量として約 3.8 又は 11.6

mg/kg 体重/日) し、最終投与 2 及び 8 時間並びに 1、2、3 及び 5 日後の組織中濃度を HPLC によって測定した。組織中濃度は肝臓で最も高く、11.6 mg/kg 投与群における肝臓、腎臓及び筋肉中濃度は、最終投与 8 時間後ではそれぞれ 455、94 及び 33 µg/kg、1 日後では 113、63 及び 26µg/kg、3 日後では全ての組織で 25 µg/kg 以下となった。皮膚及び脂肪では全ての採取時点でバルネムリンは検出されなかった。(参照 1)

(3) 残留試験 (豚) ③

豚 (LW 種、2 か月齢、去勢、3 頭/時点) にバルネムリン塩酸塩を 7 日間混餌投与 (バルネムリンとして 0、200 (常用量) 又は 400 (2 倍量) ppm ; 0、10.3 又は 22.7 mg/kg 体重/日) し、最終投与 1、2、3 日後における血清、肝臓、腎臓、小腸、筋肉及び脂肪中濃度を測定した。いずれの投与群においても最終投与 1 日後以降の血清及び組織中濃度は検出限界(0.05 µg (力価)/g)未満であった。(参照 2)

(4) 残留試験 (豚) ④

豚 (交雑種、2 か月齢、雌雄 (去勢)、3 頭/時点) にバルネムリン塩酸塩を 7 日間混餌投与 (0、200 (常用量)、400 (2 倍量) ppm) し、最終投与 4 時間後並びに 1、2、3 及び 5 日後における血清、肝臓、腎臓、小腸、筋肉及び脂肪中濃度を測定した。200ppm 以上投与群における肝臓、腎臓、小腸では最終投与 4 時間後まで検出されたが、1 日後以降は検出限界(0.05 µg(力価)/g)未満であった。血清、筋肉及び脂肪では最終投与 4 時間後から検出限界(0.05 µg(力価)/g)未満であった。(参照 2)

3. 遺伝毒性試験

バルネムリンの遺伝毒性試験結果を表 1 にまとめた。

表 1 バルネムリンの遺伝毒性試験結果

試験	対象	用量	結果	参照	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	— ^a (±S9)	陰性	1、2
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣由来(CHO)細胞	— ^a (±S9)	陰性	1、2
		L5178Y マウスリンパ腫細胞	— ^a	陽性 ^b	1
	不定期DNA合成(UDS)試験	ラット初代肝細胞	— ^a	陰性	1
	染色体異常試験	CHO細胞	— ^a	陽性 ^c	1
		CHO細胞	— ^a	陰性	1
<i>in vivo</i>	UDS試験	CrI: CD ラット	800、2,000 mg/kg 体重 経口	陰性	1、2
	小核試験	CD-1 マウス	— ^d	陰性	1、2

a: 用量の記載なし。

b: 細胞毒性がみられる用量で弱い陽性(—S9)。

c: 細胞毒性がみられる用量で弱い陽性(+S9)。—S9では陰性。

d: 用量の記載なし。

in vitro の遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験では細胞毒性がみられる濃度で弱い陽性であったが、*in vivo* の試験は全て陰性であったことから、食品安全委員会はバルネムリンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えた。(参照 1, 2)

4. 急性毒性試験

バルネムリン塩酸塩の急性毒性試験が、マウス及びラットを用いて経口投与により実施された。結果を表 2 に示した。

表 2 各種動物におけるバルネムリン塩酸塩の急性毒性試験結果

動物種	性別	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス (系統不明)	雄	経口	1,710 ^a	1
	雌	経口	1,482 ^a	1
マウス (ICR)	雄	経口	1,675	2
	雌	経口	1,943	2
ラット (SD)	雌雄	経口	1,000~2,000 ^a	1
	雌雄	経口	≥2,000	2
ラット (Wistar)	雌雄	経口	≥1,000	2

a: バルネムリン塩酸塩と考えられる。

5. 亜急性毒性試験

(1) 4週間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料⁸>

マウス (CD-1 系、雌雄各 5 匹/群) を用いた混餌投与 (0、20、100、300 又は 1,000(700) mg/kg 体重/日) における 4 週間の亜急性毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 投与群では重篤な毒性影響 (衰弱、体重減少) がみられたため、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 日で終了させた。300 mg/kg 投与群では体重増加量の減少、肝臓重量の増加及び肝臓の病理組織学的変化がみられた。20 及び 100 mg/kg 投与群でも肝臓に薬物の影響によると考えられる組織学的変化がみられた。なお、本試験は用量設定試験として実施され、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、全身諸臓器の病理組織学的検査は実施されなかった。(参照 1)

(2) 13週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、20~25 匹/群) を用いた混餌 (0、1、20 又は 200 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。試験終了後、0 及び 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。

200 mg/kg 投与群では、雌雄においては体重増加量、摂餌量の減少及び平均血球ヘモグロビン濃度の減少がみられ、雄においてはこれらに加えて GGT、AST、ALT、BUN 及び K 濃度の高値がみられた。剖検において、肝臓病変が 20 及び 200 mg/kg 投与群で、甲状腺濾胞上皮過形成が 200 mg/kg 投与群でみられた。肝臓の門脈周囲の空胞変性が回復期終了後でも 200 mg/kg 投与群でみられた。

上記の試験の結果、より信頼できる NOAEL を設定するため、ラットを

⁸ 用量設定試験として実施されていることから、参考資料とした。

用いた混餌（0、8、16、32又は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。毒性所見は上記試験と同様で、16 mg/kg 以上投与群では上記の試験と同様の肝臓病変がみられたが、甲状腺への影響はみられなかった。EMEAは本試験におけるNOELは8 mg/kg 体重/日であると考えた。（参照 1,2）

食品安全委員会は、EMEAの結論を支持し、本試験におけるNOAELは8 mg/kg 体重/日と考えた。

（3）13週間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、雌雄各4頭/群）を用いたゼラチンカプセルでの経口投与（0、10、30又は100 mg/kg 体重/日）における13週間の亜急性毒性試験が実施された。

100 mg/kg 投与群の雄1頭が投与3日に重度の痙攣を起こしたため、安楽死させた。100 mg/kg 投与群では、投与6週から12週に体重増加量及び摂餌量の減少及びAP値の高値がみられた。剖検及び病理組織学的検査では特に異常はみられなかった。EMEAは本試験におけるNOELは30 mg/kg 体重/日であると考えた。（参照 1,2）

食品安全委員会は、EMEAの結論を支持し、本試験におけるNOAELは30 mg/kg 体重/日と考えた。

（4）28日間亜急性毒性試験（豚）

豚（LW種）を用いた混餌（75 mg/kg 体重/日：常用量の約5倍に相当）投与における28日間の亜急性毒性試験が実施された。一般状態、糞の固さ及び体重増加量に投与の影響はみられなかった。（参照 1）

6. 慢性毒性/発がん性試験

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。（参照 1）

なお、EMA（EMEA）は、発がん性試験のデータはないが、その他の試験結果及び本化合物の性状を考慮し、発がん性試験は不要としている。（参照 1, 13）

7. 生殖発生毒性試験

（1）2世代繁殖試験（ラット）

ラット（SD系）を用いた経口投与（0、8、40又は200(160) mg/kg 体重/日）による2世代繁殖毒性試験（2産/世代）が実施された。

200 mg/kg 投与群で重篤な毒性影響がみられたため、投与量を160 mg/kg に減らしたが、毒性徴候（F₀世代雄2匹の死亡前の痙攣）及びF₀世代の体重増加量の減少は投与量変更後もみられた。剖検では、200 mg/kg 投与群でF₀及びF₁世代に肝臓病変（小葉像明瞭及び/又は退色斑）の増加がみられた。交尾行動、妊娠、同腹児数、産児体重及び産児生存に投与の影響はみ

られなかった。EMEA は本試験における NOEL を 40 mg/kg 体重/日であると考えた。(参照 1, 2)

食品安全委員会は、EMEA の結論を支持し、本試験における NOAEL は 40 mg/kg 体重/日と考えた。

(2) 発生毒性試験 (マウス)

マウス (CD-1 系、雌、30 匹/群) を用いた経口投与 (0、10、30 又は 100 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。

被験物質の投与は妊娠 6 日から 15 日までの期間に行った。100 mg/kg 投与群の母動物 2 匹に立毛、円背、運動失調、生気を欠く目が所見としてみられた。30 mg/kg 以上投与群では体重増加量及び摂餌量の減少がみられた。100mg/kg 投与群の胎児に骨化遅延がみられた⁹。EMEA は本試験における NOEL は母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えた。催奇形性はみられなかった。(参照 1, 2)

食品安全委員会は、EMEA の結論を支持し、本試験における NOAEL は母動物及び胎児で 10 mg/kg 体重/日と考えた。

(3) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌) を用いた経口投与 (0、25、75 又は 225 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。被験物質の投与は妊娠 6 日から 16 日までの期間に行った。225 mg/kg 投与群で母体毒性及び胎児毒性 (波状肋骨及び骨化遅延) がみられ、催奇形性はみられなかった。EMEA は本試験における NOEL を母動物及び胎児で 75 mg/kg 体重/日であると考えた。(参照 1, 2)

食品安全委員会は、EMEA の結論を支持し、本試験における NOAEL は母動物及び胎児で 75 mg/kg 体重/日と考えた。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

非妊娠ウサギにバルネムリンを 31.25 又は 150 mg/kg 体重/日で 5 日間投与する用量設定試験が実施された。両群で重篤な毒性影響がみられ、それぞれ投与 3 又は 4 日後に試験を中止した。これらの影響は、ウサギに抗菌剤を経口投与した場合に通常みられる消化管影響を介した二次的作用と考えられたことから、ウサギは本被験物質の発生毒性試験に適さないと考えられた。(参照 1, 2)

8. 微生物学的影響に関する試験

(1) *in vitro* の MIC に関する試験

ヒト腸内細菌叢分離菌 10 菌種 90 菌株以上における MIC が得られてお

⁹ 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。

り、非感受性株を除いた幾何平均 MIC₅₀ は 0.053 µg/mL であった。(参照 1)

9. その他

(1) 免疫毒性試験

免疫毒性試験は実施されていないが、反復投与試験において免疫系への投与の影響はみられなかった。なお、構造が類似しているチアムリンは、マウスと鶏の抗体形成において、免疫系を抑制しないとされている。(参照 1,11)

(2) 皮膚感作性試験 (モルモット)

モルモット (10 匹) を用いた皮膚感作性試験 (Maximisation 法) が実施された。試験に供された 10 匹中 9 匹では感作性はみられず、1 匹は明瞭な結果がみられなかった。EMEA の報告書によると、文献調査においては、類似薬であるチアムリンの皮膚感作誘発率はヒトで約 2%程度とされている。(参照 1, 2)

(3) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ 3 匹を用いたバルネムリン塩酸塩 10%製剤の単回投与 (0.5 g を無傷皮膚に対して半閉塞で 4 時間) による皮膚刺激性試験が実施され、反応はみられなかった。(参照 2)

(4) 眼刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ 3 匹を用いたバルネムリン塩酸塩 10%製剤の単回点眼投与 (40 mg) による皮膚刺激性試験が実施された。

角膜混濁及びび明らかな結膜刺激性がみられた。反応は徐々に軽減し、点眼後 3 又は 7 日に完全に消失した。(参照 2)

(5) 特定血統の豚での副作用について (参考情報¹⁰)

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、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

¹⁰ 特定血統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。

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 5, 8, 6)

(6) 評価以降の知見

前回評価以降の研究報告について、再審査に関する調査資料及びインターネット (PubMed) データベースにより検索した結果に基づくと、毒性影響に関する新たな知見はみられなかった。(参照 8, 10)

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 毒性学的 ADI について

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、遺伝毒性試験の結果から生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないこと、また、その他の試験結果及び本化合物の性状を考慮し、発がん性試験を必要としないとした EMA が評価したことを踏まえ、発がん性試験を欠いても追加の安全係数を加えることによって毒性学的 ADI を設定することが可能であると判断された。

毒性試験において、最も低い用量で投与の影響が認められたと考えられる指標はラット 13 週間亜急性毒性試験における肝臓病変で、NOAEL は 8 mg/kg 体重/日であった。

なお、EMEA は、この NOAEL に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.08 mg/kg 体重/日と設定している。

2. 微生物学的 ADI について

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 MIC₅₀ のみであり、非感受性株を除いた幾何平均 MIC₅₀ は 0.053 µg/mL であった。

EMEA は、これに糞便塊 150 mL、細菌がばく露される分画に 5%、ヒト体重に 60 kg を適用し、CVMP の算出式により、

$$\text{ADI} = \frac{\frac{0.000053 \times 3^b}{1^a} \times 150}{0.05^c \times 60} = 0.00795 \text{ mg/kg 体重/日}$$

a: 耐性機序に係る情報がないことから係数 1 を利用した。

b: EMEA では *in vitro* から *in vivo* への生育環境の違いによる補正值 3 を利用した。

c: 細菌がばく露される分画 5%。豚の混餌投与試験で抗菌活性を有する残留物が約 2% 糞中に排泄されたことによる。

と算出している。

初版の評価書における微生物学的 ADI は、この CVMP 算出式に基づいて算出された値を採用している。その後、新たに試算を行うに足る知見は得られていない。また、EMA における最新の報告書においても、本微生物学的 ADI の値は変更されていない。

以上から、微生物学的 ADI の評価としては、初版の評価書と同じ値を採用することが、現時点においても適当であると考えられる。

3. ADIの設定について

慢性毒性試験/発がん性試験がないことを踏まえ、仮に安全係数 1,000 を適用したとしても毒性学的 ADI (0.008 mg/kg 体重/日) と微生物学的 ADI は同じであることから、微生物学的 ADI は毒性学的安全性を十分に担保していると考えられる。

以上から、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することが適当と考えた。

ADI 0.008 mg/kg 体重/日

表 3 EMEA 及び食品安全委員会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)	
			EMEA ^a	食品安全委員会
	発生毒性 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 催奇形性なし	母動物 : 10 胎児 : 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 催奇形性なし
	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 に同様に肝臓病変(甲状腺 への影響はみられず)	8 毒性所見は上記の試験 に同様に肝臓病変(甲状腺 への影響はみられず)
	2 世代繁 殖毒性試 験	0, 8, 40, 200(→160)	母動物 : 40 母動物:体重増加量の減 少、痙攣、肝臓病変	母動物 : 40 母動物:体重増加量の減 少、痙攣、肝臓病変
	発生毒性 試験	0, 25, 75, 225	75 母動物 : 母体毒性 胎児 : 波状肋骨、骨化 遅延 催奇形性なし	75 母動物 : 母体毒性 胎児 : 波状肋骨、骨化 遅延 催奇形性なし
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 重度の痙攣、体重増加量 の減少、AP 値の高値
毒性学的 ADI			0.08 mg/kg 体重/日 NOEL : 8mg/kg 体重/日 SF : 100	—
毒性学的 ADI 設定根拠資料			ラット 13 週間亜急性毒 性試験	ラット 13 週間亜急性毒 性試験
微生物学的 ADI			0.00795 mg/kg 体重/日	0.00795 mg/kg 体重/日
微生物学的 ADI 設定根拠資料			非感受性株を除いた幾 何平均 MIC ₅₀ 0.053 µg/mL (CVMP 式)	非感受性株を除いた幾 何平均 MIC ₅₀ 0.053 µg/mL (CVMP 式)
ADI			0.00795 mg/kg 体重/日	0.008 mg/kg 体重/日

a : EMEA の評価書では、NOEL として記載されている。

〈別紙 1 検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
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
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C _{max}	最高血(漿)中濃度
CVMP	欧州医薬品（審査）庁動物用医薬品委員会: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use
CYP 2A	シトクロム P450 2A
EC	欧州委員会 : European Commission
EMA	欧州医薬品庁 : European Medicines Agency (2004年に EMA から改称)
EMEA	欧州医薬品審査庁 : European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (2004年に EMA に改称)
EU	欧州連合
GGT	ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD ₅₀	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
T _{1/2}	消失相半減期
T _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間

<参照>

- 1 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, VALNEMULIN SUMMARY REPORT. 1999
- 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, ノバルティスアニマルヘルス株式会社 (非公表)
- 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 エランコジャパン株式会社: エコノア 1%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
- 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「使用成績等の調査概要」(非公表) 2009
- 6 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)
- 7 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)
- 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「効能又は効果及び安全性についての調査資料」(非公表)
- 9 E. Zeisl, M.Wanner, U.Huwlyler, H.mascher, E.J.Maier, Excretion of Valnemulin in faeces after oral application to pigs, 1998
- 10 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
- 11 食品安全委員会: 動物用医薬品評価書「チアムリン」2013 年 6 月
- 12 EMA: Opinion of the CVMP on the establishment of maximum residue limits: Valnemulin. 2010
- 13 EMA: EPAR - Scientific Discussion: Econor, 2005