

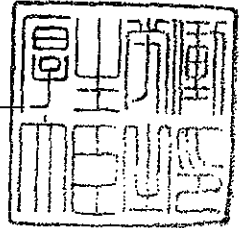
厚生労働省発食安第0710006号

平成 2 0 年 7 月 1 0 日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

バルネムリン

平成20年9月29日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰 雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成20年7月10日付け厚生労働省発食安第0710006号をもって諮問された食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくバルネムリンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

バルネムリン

1. 概要

(1) 品目名：バルネムリン(Valnemulin)

(2) 用途：豚の細菌感染症の治療

バルネムリンはプレウロムリン系抗生物質であり、作用機序は細菌のたんぱく質合成阻害である。豚の細菌感染症の治療に我が国をはじめ欧州で用いられている。

今般の残留基準の設定については、厚生労働大臣からバルネムリンについて食品中の残留基準の設定に係る意見聴取がなされたことに伴い、内閣府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によるものである。

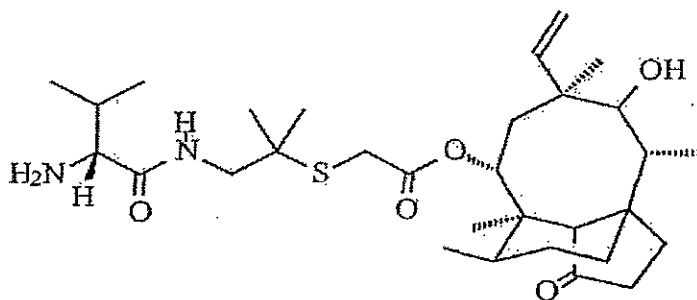
(3) 化学名：

(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 monohydrochloride (IUPAC)

[[2-[[(2R)-2-amino-3-methyl-1-oxobutyl]amino]-1, 1-dimethylethyl]thio]-, (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, monohydrochloride (CAS)

(4) 構造式及び物性

・塩酸バルネムリンとして



・HCl

分子式：C₃₁H₅₂N₂O₅ · HCl

分子量：601.29

常温における性状：本品は白色～黄色の非結晶性粉末で、においはないか又はわずかに特異なにおいがある。

溶 解 性 : アセトン、*n*-ブタノール、ジクロロメタン、ジオキサン、無水エタノール、酢酸エチル、氷酢酸、イソプロパノール、メタノール、クロロホルム、*n*-オクタノール及び水に溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けやすく、トルエン、*n*-ヘキサン、ジエチルエーテル及びメチル-*t*-ブチルエーテルにはほとんど溶けない。

(5) 適用方法及び用量

ブタにおけるバルネムリンの使用方法を以下に示す。

使用方法	使用国	休薬期間
4 mg/kg 体重/日を7日-28日間連続して飼料添加	EU	1日
10-12 mg/kg 体重/日を21日間連続して飼料添加	EU	1日
飼料1 kg あたり 50~200 mg 添加し、7日間連続して経口投与	日本	2日

2. ブタにおける分布、代謝

豚にバルネムリンとして10、25及び50 mg/kg 体重を単回経口投与した。最高血中濃度到達時間 (T_{max}) はそれぞれ1.85、2.9及び4.15 時間、最高血中濃度 (C_{max}) は1.29、2.67及び6.23 $\mu\text{g/mL}$ 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、血漿中濃度は7.5日までにプラトーに達した。

豚(3頭)に ^3H 標識バルネムリンとして5 mg/kg体重を1日2回、7.5日間連続して経口投与した。1回目投与後の C_{max} は0.36 $\mu\text{g eq/mL}$ 、 T_{max} は2.7時間、総放射能の血漿中平均半減期 (α 相)は2.7時間であった。7.5日目の最終投与後では、血漿中平均半減期 (α 相)は1.3時間であった。最終投与後12時間以降の血漿中総放射能濃度は緩やかに低下し、総放射能の血漿中平均半減期 (β 相)は93時間であった。

豚(15頭)にバルネムリンとして5 mg/kg体重を1日2回、7.5日間連続して経口投与した。最終投与後1日の各組織中濃度は、肝臓 (3,650 $\mu\text{g eq/kg}$: 約92%)、腎臓 (240 $\mu\text{g eq/kg}$: 約6%)、筋肉 (70 $\mu\text{g eq/kg}$: 約2%) の順に高く認められ、皮膚及び脂肪では検出されなかった。

豚に ^3H 標識バルネムリンとして5及び25 mg/kg体重を1日2回、7.5日間連続して経口投与した。50 mg/kg 最終投与後2及び24時間の定量結果は、肝臓でそれぞれ35.7、0.23 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓で5.83、0.1 $\mu\text{g/g}$ 、筋肉で1.51、0.17 $\mu\text{g/g}$ 、胆汁中で28.5、0.5 $\mu\text{g/g}$ であった。10 mg/kg 投与群の最終投与後2時間の定量結果は、肝臓で4.4 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓及び筋肉で1 $\mu\text{g/g}$ 、胆汁で3.4 $\mu\text{g/g}$ であったが、最終投与後24時間では胆汁の0.8 $\mu\text{g/g}$ を除いて検出限界 (0.01 $\mu\text{g/g}$) 以下であった。未変化体は全ての組織で検出され、濃度の範囲は0.1-36 $\mu\text{g/g}$ であった。肝臓、腎臓、胆汁では、4種類の代謝物が確認されている。そのうち1種類は脂肪以外の全ての器官試料で確認されており (0.12-8.0 $\mu\text{g/g}$ 及び12-16 $\mu\text{g/mL}$)、主要代謝物と推定されて

いる。

豚にバルネムリンとして25 mg/kg 体重を1日2回、7.5日間連続して経口投与した。胆汁で11種類の代謝物が認められ、その内6種類は肝臓でも認められた。代謝物の割合は胆汁で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、代謝物の抗菌活性はバルネムリンの約70%であった。

豚(3頭)にバルネムリンとして271 ppm(餌中濃度)を1日2回、10日間連続して経口投与した。糞は投与3日から採取し、投与最終日までバルネムリンの排泄について検討された。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。以上のことから、微生物学的定量法とHPLC法の値を比較するとほとんど一致していたことから、糞中において微生物学的活性を示すのはバルネムリン未変化体と考えられた。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：バルネムリン

② 分析法の概要：

バイオアッセイ法及びHPLC(高速液体クロマトグラフ)法により各組織中の残留性が検証されている。

(2) 組織における残留

ブタにバルネムリンとして200 ppm(10.2 mg/kg 体重/日)及び400 ppm(22.6 mg/kg 体重/日)を7日間連続して飼料添加した。最終投与後4時間、1、2、3及び5日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるバルネムリン濃度(バイオアッセイ法にて測定)を表1に示す。

ブタにバルネムリンとして100 ppm(3.8 mg/kg 体重/日)及び300 ppm(11.6 mg/kg 体重/日)を28日間連続して飼料添加した。最終投与後1及び2日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるバルネムリン濃度(HPLC法により測定)を表2に示した。

(表1)バルネムリンとして10.2 mg/kg 体重/日及び22.6 mg/kg 体重/日を7日間連続して飼料添加した時の食用組織中のバルネムリン濃度 (ppm)

試験日 (投与後)	筋肉		脂肪		肝臓	
	10.2 mg/kg 体重/ 日	22.6 mg/kg 体重/ 日	10.2 mg/kg 体重/ 日	22.6 mg/kg 体重/ 日	10.2 mg/kg 体重/ 日	22.6 mg/kg 体重/ 日
4時間	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.16±0.05	0.42±0.39
1日	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
2日	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
3日	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
5日	-	-	-	-	<0.05	<0.05

試験日 (投与後)	腎臓		小腸	
	10.2 mg/kg 体重/ 日	22.6 mg/kg 体重/ 日	10.2 mg/kg 体重/ 日	22.6 mg/kg 体重/ 日
4時間	<0.05(2), 0.06	<0.05, 0.05, 0.19	<0.05, 0.06, 0.08	0.31±0.40
1日	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
2日	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
3日	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
5日	-	-	-	-

数値は、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。

-は分析を実施せず

検出限界：0.05 ppm

(表2)バルネムリンとして3.8 mg/kg 体重/日及び11.6 mg/kg 体重/日を28日間連続して飼料添加した時の食用組織中のバルネムリン濃度 (ppm)

試験日 (投与後)	筋肉		脂肪	
	3.8 mg/kg 体重/日	11.6 mg/kg 体重/日	3.8 mg/kg 体重/日	11.6 mg/kg 体重/日
2時間	<0.025	<0.025, 0.031 (2), 0.032, 0.033	<0.025	<0.025
8時間	<0.025	<0.025 (2), 0.035 (2), 0.046	<0.025	<0.025
1日	<0.025	<0.025 (4), 0.035	<0.025	<0.025
2日	-	<0.025	-	<0.025
3日	-	-	-	-
5日	-	<0.025	-	<0.025

試験日 (投与後)	肝臓		腎臓	
	3.8 mg/kg 体重/日	11.6 mg/kg 体重/日	3.8 mg/kg 体重/日	11.6 mg/kg 体重/日
2時間	0.232±0.093	1.581±0.628	<0.025 (2), 0.031 (2), 0.052	0.094±0.024
8時間	0.126±0.058	0.455±0.164	<0.025, 0.042, 0.054, 0.055, 0.057	0.094±0.041
1日	<0.025, 0.032 (2), 0.085, 0.099	0.113±0.065	<0.025, 0.033, *1 0.041, 0.063	<0.025, 0.034, 0.044, 0.055, 0.159
2日	<0.025	<0.025 (3), 0.028 *1	<0.025	0.111±0.051 *1
3日	<0.025	<0.025	-	<0.025
5日	-	<0.025	-	0.083 *2

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 は4検体の分析値又は平均値±標準偏差を示し、*2 は1検体の分析値を示す。

-は分析を実施せず

定量限界：0.025 ppm

4. 許容一日摂取量 (ADI) 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、平成18年12月18日付け厚生労働省発食安第1218012号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたバルネムリンに係る食品健康影響評価について、食品安全委員会において、以下のとおり食品健康影響評価が示されている。

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切と考えられる。

バルネムリン 0.008 mg/kg体重/日

5. 諸外国における使用状況と評価

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ、EUにおいて豚に使用が認められている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない (平成

20年9月現在)。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象：バルネムリン

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) ADI比

各食品において基準値(案)の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量(理論最大摂取量(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	0.4
幼小児(1~6歳)	0.9
妊婦	0.5
高齢者(65歳以上)*	0.4

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

(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、残留基準値の欄に記載のない食品及び表中にない食品に関して、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 食品一般の成分規則の項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。

(別紙1)

バルネムリン

食品名	基準値 (案)	基準値 現行	EU	休業期間の設定 国及び地域	残留試験成績	
	ppm	ppm			試験日	参照値
豚の筋肉	0.05	0.05	0.05	2日：日本	2日	<0.05
豚の脂肪	0.05	0.05		2日：日本	2日	<0.05
豚の肝臓	0.5	0.05	0.5	1日：EU	8時間*2	0.455±0.164
					1日*2	0.113±0.065
豚の腎臓	0.1	0.05	0.1	1日：EU	8時間*2	0.094±0.041
					1日*2	<0.025, 0.034, 0.044, 0.055, 0.159
豚の食用部分*1	0.05	0.05		2日：日本	2日 (小腸)	<0.05

*1：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

*2：11.6 mg/kg 体重/日のデータを参照

(別紙2)

バルネムリンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

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*5 (65歳以上) TMDI
豚の筋肉	0.05	1.8*2	1.1*2	2.0*2	1.8*2
豚の脂肪	0.05				
豚の肝臓	0.5	0.1	0.0	0.0*4	0.1
豚の腎臓	0.1	0.0	0*3	0.0*4	0.0
豚の食用部分*1	0.05	0.0	0.0	0.0*4	0.0
計		1.9	1.2	2.0	1.9
ADI 比 (%)		0.4	0.9	0.5	0.4

*1: 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し、小腸を参照とした。

*2: 筋肉の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*3: 摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

*4: 妊婦のデータがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*5: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(参 考)

これまでの経緯

平成18年12月18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18年12月21日	第172回食品安全委員会(要請事項説明)
平成19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
平成20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
平成20年3月25日	第90回動物用医薬品専門調査会
平成20年4月10日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成20年5月22日	第239回食品安全委員会(報告) 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20年7月10日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年9月19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]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鱒淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○: 部会長)

(答申案)

バルネムリン

食品名	残留基準値 ppm
豚の筋肉	0.05
豚の脂肪	0.05
豚の肝臓	0.5
豚の腎臓	0.1
豚の食用部分	0.05