

8. その他

(1) 免疫毒性試験 (参照 1)

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成において、免疫系を抑制しないとされている。

(2) 皮膚感作性試験 (モルモット) (参照 1, 3)

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximisation 法) が実施され、9/10 匹で感作性は認められず、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率はヒトで約 2%程度とされている。

(3) 皮膚刺激性試験 (ウサギ) (参照 3)

ウサギ 3 羽を用いた塩酸バルネムリン 10% 製剤の単回 (0.5g を無傷皮膚に対して半閉塞で 4 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。

(4) 眼刺激性試験 (ウサギ) (参照 3)

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

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 又は 7 日に完全に消失した。

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、既存の発がん物質との構造活性相関が認められず、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を示さないこと、また、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないことから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。

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 8 mg/kg 体重/日であった。EMEA では、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学平均 MIC₅₀ は 0.053µg/mL であった。EMEA のレポートでは、これに糞便塊 150 mL、細菌が暴露される分面に 5%、ヒト体重に 60 kg を適用し、CVMP の算出式により、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.000053 \times 3^{*2}}{0.05^{*3} \times 60} \times 150 = 0.00795$$

*1：耐性機序に係る情報がないことから 1

*2：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。

*3：細菌が暴露される分画 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。

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、EMEA と同様の値を採用することが適当と考えられる。

3. ADI の設定について

微生物学的 ADI は慢性毒性試験/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。このことから、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、0.008 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

4. 食品健康影響評価について

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することが適当と考えられる。

バルネムリン 0.008 mg/kg 体重/日

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こととする。

表3 各試験における EMEA 及び動物用医薬品申請書の概要資料無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMEA	動物用医薬品申請書の概要資料
マウス	4週間亜急性毒性試験	0, 20, 100, 300, 1,000(→700)	— 肝臓に薬物の影響による組織学的変化	
	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) 肝臓の門脈周囲空胞形成 甲状腺濾胞上皮過形成	2つの試験を合わせて評価 雄：16 雌：8
	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)	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、160mg 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)
	発生毒性試験	0, 25, 75, 225	75 母動物：母体毒性	75 母動物：流涎、被毛の汚れ

			胎児：波状肋骨、骨化遅延 (催奇形性は認められず)	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、雄のヘモグロビン、赤血球数、ヘマトクリットが増加傾向
豚	28 週間亜急性毒性試験	75	—	
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	
微生物学的 ADI			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学平均 MIC ₅₀ 0.053µg/mL (CVMP 式)	
ADI			0.00795 mg/kg 体重/日	

<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
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
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

<参照>

- 1 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, VALNEMULIN SUMMARY REPORT
- 2 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」
- 3 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 (社内資料)
(http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp)
- 4 E. Zeisl, M.Wanner, U.Huwylar, H.mascher, E.J.Maier, Excretion of Valnemulin in faeces after oral application to pigs, 1998