

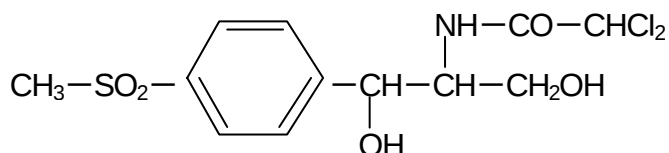
チアンフェニコールの食品健康影響評価について(案)

1. 薬剤の概要^{(1),(2),(7)}

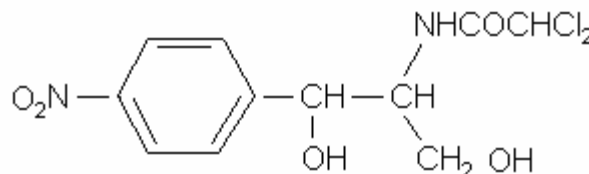
(1)物質名

チアンフェニコール(Thiamphenicol)

(2)構造式



<参考>クロラムフェニコール(Chloramphenicol)

(3)分子式 : $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}$

(4)分子量 : 356.24

(5)常温における性状 : 白色結晶性の粉末で、においはなく、味はわずかに苦い。

(6)融点 : $164.3\sim 166.3^\circ\text{C}$

(7)使用目的及び使用状況等

チアンフェニコールは構造的、作用的にクロラムフェニコールと類似しており、広い抗菌スペクトルを持つ合成抗菌剤である。効果は一部の菌種を除いて静菌的であり、細菌の 70S リボゾームの 50S サブユニットに結合することにより、ペプチド転移酵素を阻害し、たん白質合成を阻害する (グッドマンギルマン薬理書)。

チアンフェニコールを主剤とする動物用医薬品は、国内では鶏、豚、牛の細菌性呼吸器感染症の他、魚病にも使用されている。欧州においても鶏、豚、牛、羊及び魚類(fin fish)に対して使用が認められているが、米国における承認はない。

2. 毒性試験の概要

2-1.吸収・分布・代謝・排泄

【ラットにおける単回投与試験】^{(3),(6)}

ラット(系統、数不明)において、30 mg/kg 体重のチアンフェニコールを静脈内投与したときの $T_{1/2}$ は 46.3 分であった (Ferrari,della 1974, jecfa877)。また、フェノバルビタールで前処理されたラットにおいて、クロラムフェニコールの $T_{1/2}$ が 21.5 分から 9.3 分に減ったのに対し、チアンフェニコールでは $T_{1/2}$ が 46.3 分から 55.2 分に延長した(della 1968, jecfa877)。

ラット(系統不明、6 匹) に 200 mg/kg 体重のチアンフェニコールを単回経口投与し、投与後 4 時間までの尿中からは、90%以上が未変化体として回収された(della1968)。

ラット(系統、数不明)に 30 mg/kg 体重のチアンフェニコールを経口あるいは筋肉内投与し、投与後 48 時間までの尿中から、それぞれ 62%、47%が回収され、ほとんどが未変化体であった。胆汁中からは投与後 4 時間までに 3.4%が未変化体、10-12%が抱合体として検出された。糞中からは 75 時間以内に 36%が回収され、そのほとんどは未変化体であった。組織中分布では、腎臓と肝臓で血漿中より高濃度が認

められたが、脳からはほとんど検出されなかった(JECFA877)。

エーテルで麻酔したラット(系統不明、雄 7 匹)に 100 mg/kg 体重のチアンフェニコールを十二指腸内投与し 24 時間までの胆汁と尿中の代謝物を調べた。総投与量の約 82%が胆汁中と尿中から回収された。胆汁中からの回収率は約 29%で、尿中からの回収率は約 53%であった。代謝物の約 38%がグルクロン酸抱合体であったが、胆汁中に限ると約 94%がグルクロン酸抱合体であった。(takashi uesugi et al.,1974)

この他、EMA のレポートにおいては次のように報告されている。ラットに 30mg/kg 体重の ^{14}C 標識チアンフェニコールを単回経口投与し、尿及び糞を採取した。48 時間以内に総投与量の 97%が排泄され、そのうち 65%が尿中で排出された。糞中には 75 時間までに 30%以上が排泄された。これらのほとんどは未変化体であった。胆汁中には投与後 4 時間までに 3.4%が未変化体、12%が抱合体として検出された。また、組織への分布状況が調べられており、脳を除くほとんど全ての組織で分布が認められ、最も高濃度であったのは肝臓と腎臓であった。投与 72 時間後には肝臓以外の全ての組織で全て不検出となった。(EMA(2))

【モルモットにおける単回投与試験】

ペントバルビタールとウレタンで麻酔したモルモット(系統不明、雄 10 匹)に 100mg/kg 体重のチアンフェニコールを十二指腸内単回投与し、投与後 24 時間の胆汁中と尿中の代謝物を調べた。総投与量の約 31%が胆汁中と尿中から回収され、胆汁からの回収率は約 25%であった。代謝物の約 93%がグルクロン酸抱合体であった。

ペントバルビタールとウレタンで麻酔したモルモット(系統不明、雄 4 匹)に 100mg/kg 体重のチアンフェニコールを静脈内投与し、投与後 7 時間までの胆汁中と尿中の代謝物を調べた。総投与量の約 86%が胆汁中と尿中から回収され、胆汁からの回収率は約 53%であった。代謝物の約 86%がグルクロン酸抱合体であった。(takashi uesugi et al.,1974)

【イヌにおける単回投与試験】⁽³⁾

イヌに 70 mg/kg 体重のチアンフェニコールを十二指腸内単回投与し、投与後 8 時間までの尿中の代謝物が調べられた。8 時間以内に総投与量の 30%が尿中から未変化体として排泄された。筋肉内投与では 8 時間以内に 24.2%の未変化体が尿に排泄された。(JECFA877)

【ウサギにおける単回投与試験】⁽³⁾

ペントバルビタールとウレタンで麻酔したウサギ(系統不明、雄 4 匹)に 12.5 mg/kg 体重のチアンフェニコールを静脈内投与し、投与後 7 時間までの胆汁と尿中の代謝物を調べた。総投与量の約 73%が胆汁中と尿中から回収され、そのうち胆汁からの回収率は 1%程度であった。代謝物のほとんどが未変化体で、グルクロン酸抱合体の割合は約 8%であった。(takashi uesugi et al.,1974、JECFA877)

【ブタにおける単回投与試験】^{(1),(3)}

子ブタ(ランドレースと大ヨークシャーの交雑種 5 頭)におけるチアンフェニコールの単回筋肉内(30 mg/kg 体重)投与において、 $T_{\max}$ は 0.5(投与後最初の採血)-2 時間であり、その時の血清中濃度の $C_{\max}$ は 11.98-16.54 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 1.53-1.80 時間であった。(10-1)

子ブタ(ランドレースと大ヨークシャーの交雑種 9 頭)にチアンフェニコールを単回筋肉内(30 mg/kg 体重)投与し、0.5, 1, 4 時間後の組織中分布が調査された。血清、肝臓、肺、腎臓の濃度は投与 0.5 時間後に最

高値を示し、最高値は血清が 12.72 $\mu\text{g/mL}$ 、各臓器は順に 8.77, 11.80, 51.33 $\mu\text{g/g}$ であった。脾臓では 0.5、1 時間後の値はほぼ同様であったが 1 時間後(9.33 $\mu\text{g/g}$)が若干高かった。各臓器と血清中最高濃度の比較では腎臓が約 4 倍の高濃度を示したが、いずれも 4 時間後には 1/4 以下に減少していた。(10-3)

ブタ(品種不明)におけるチアンフェニコールの 5 日間混餌 (30 mg/kg 体重/日) 投与において、血漿中 $T_{\max}$ は初回投与後 8 時間であり、その時の $C_{\max}$ は 1.28 $\mu\text{g/L}$ (JECFA 本文では 1.28 mg/litre と記載) であった。投与期間中の平均血漿中濃度は 0.22-0.80 $\mu\text{g/mL}$ で、最終投与 4 時間～5 日後にはほぼ検出限界となった。(JECFA877)

【ウシにおける単回投与試験】⁽¹⁾

ウシ(ホルスタイン種、 F_1 種併せて 5 頭)におけるチアンフェニコールの単回筋肉内(30 mg/kg 体重)投与において、 $T_{\max}$ は 1-2 時間であり、その時の血清中濃度の $C_{\max}$ は 11.97-21.27 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 2.88-4.76 時間であった。(10-4)

子ウシ(ホルスタイン種 9 頭)にチアンフェニコールを単回筋肉内(30 mg/kg 体重)投与し、1, 2, 6 時間後の組織中分布が調査された。血清、肝臓、肺、腎臓、脾臓とも、投与 1-2 時間後の濃度はほぼ同様で、その最高値は血清が 18.40 $\mu\text{g/mL}$ 、各臓器は順に 23.75, 16.63, 56.88, 19.79 $\mu\text{g/g}$ であった。各臓器と血清中最高濃度の比較では、肺と脾臓はほぼ同程度であり、肝臓ではやや高く、腎臓では約 3 倍の高濃度を示したが、いずれも 6 時間後には 1/3-1/4 程度に減少していた。(10-6)

【ニワトリにおける単回投与試験】⁽⁶⁾

EMEA の報告書においてブロイラーにおける代謝について報告されている。 ^{14}C 標識チアンフェニコールの単回経口 (25 mg/kg 体重) 投与において、血漿中 $T_{\max}$ は 1-2 時間、その時の $C_{\max}$ は雄 6.59 $\mu\text{g/mL}$ 、雌 4.58 $\mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は 0.97 $\mu\text{g/h/mL}$ であった。24 時間以内に投与量の約 90%が未変化体として胆汁と尿から排泄された。5 日後における消化管を含む体内の残留量は 1%未満となった。

ブロイラー (48 匹) を用いた ^{14}C 標識チアンフェニコールの 5 日間経口 (50 mg/kg 体重) 投与(投与は 1 日 2 回に分けて実施)においては、48-72 時間以内に約 95%が未変化体で排泄された。組織及び胆汁中での消失は 2 相性を示した($T_{1/2}$ の記載なし)。(EMEA(2))

【ヒトボランティアにおける投与試験】^{(3),(5)}

ヒトボランティア (健康ボランティア 9 名、肝硬変患者 4 名、男性 10、女性 3)に対するチアンフェニコールの静脈内 (10 mg/kg 体重) 投与において、 $T_{\max}$ は投与直後で、その時の $C_{\max}$ は 10.2-21.6 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は約 2 時間であった。これらのパラメーターに肝硬変の影響は認められなかった。一方、クロラムフェニコールでは健康ボランティアと肝硬変患者における $T_{1/2}$ はそれぞれ 2.29、4.05 時間であった (azzollini et al,1972)。また、500 mg のチアンフェニコール経口摂取では 24 時間後までに 51.3%が尿中から検出された。(JECFA877)

ヒト (健康者 6 名) に対するチアンフェニコールの経口(用量不明)投与において、48 時間後には総投与量の 30%が尿中から排出されている。(EMEA(1))

【ブタにおける残留試験】⁽¹⁾

2 か月齢のブタ(SPF 去勢、LW 種、15 頭/群)にチアンフェニコールを常用最高量群 (30mg/kg) および 2 倍量群(60 mg/kg)に 3 日間連続して筋肉内注射をし、最終投与後 1,3,5,7,10 日に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓

および小腸中濃度を測定した。30mg 投与群では、最終投与 1 日後では全例の注射部位筋肉およびその周囲筋肉からチアンフェニコールが検出され、残留濃度は 0.02~0.12 μ g/g であった。また小腸からもチアンフェニコールが検出され、残留濃度は 0.02、0.03 μ g/g であり、その他の組織においては検出下限値以下であった。3 日目以降には全ての組織において検出されなかった。2 倍量群については、最終投与 1 日後、全例の注射部位筋肉およびその周囲筋肉のチアンフェニコールの残留濃度が 0.04~0.29 μ g/g、小腸での残留濃度は 0.02 と 0.06 μ g/g、腎臓での残留濃度は 0.03~0.04 μ g/g であった。最終投与 3 日後では、腎臓のみで 0.03~0.04 μ g/g の残留濃度が確認され、5 日目以降は全ての試料で検出下限値以下であった。(13-1)

同じ試験を異なるブタ(2 か月齢、SPF 去勢、LW 種、1 6 頭/群)で実施した。30mg 投与群では、最終投与 1 日後、注射部位筋肉、その周辺部位筋肉、腎臓、小腸からチアンフェニコールが検出され、残留濃度は 0.02~0.06 μ g/g であった。3 日目ではすべて不検出であり、5 日目においては注射部位筋肉およびその周囲筋肉以外は不検出であった。7 日目以降はすべて不検出であった。2 倍量群については、最終投与後 1 日目では、注射筋肉部位(4.57 μ g/g)、その周囲筋肉(0.14 μ g/g)、腎臓(0.07 μ g/g)、小腸(0.05 μ g/g)、血漿(0.02 μ g/g)とチアンフェニコールが検出された。3 日目では、注射筋肉部位、その周囲筋肉および腎臓において 0.02~0.04 μ g/g の残留が認められた。5 日目以降は全ての試料で検出下限値以下であった。(13-2)

【ウシにおける残留試験】⁽¹⁾

ウシ(ホルスタイン種、雌、2 ヶ月齢 31 頭:3 頭/群、対照群 1 頭)にチアンフェニコール(30:常用最高量、60 mg/kg 体重:2 倍量)を 1 日 1 回 3 日間連続筋肉内投与し、経時的(1、3、7、14、21 日)に最終投与後の可食臓器、組織及び血漿中のチアンフェニコールの残留性について液体クロマトグラフィーにより調べた。

最終投与後 1 日目では、常用量投与群、2 倍量投与群の全ての試料からチアンフェニコールが検出された。(検出限界:0.02 μ g/g or ml)各部位における残留濃度は、常用量投与群で、注射部位筋肉・平均濃度 156.2 μ g/g > 注射部位周囲筋肉・15.1 > 腎臓・1.09 > 肝臓・0.30 > 小腸=血漿・0.17 > 筋肉・0.09 > 脂肪・0.04 であった。2 倍量投与群では、どの部位においても常用量投与群より濃度が高く、濃度順位は筋肉と小腸及び血漿が逆転した以外は同じであった。チアンフェニコールの残留濃度は、両群ともに、いずれの部位においても漸減し、常用量投与群では最終投与後 7 日目、2 倍量投与群では 14 日目に全ての部位からチアンフェニコールは検出されていない。(13-3 残留試験3)

ウシ(ホルスタイン種、雄、31 頭:3 頭/群、対照群 1 頭)にチアンフェニコール(30:常用最高量、60mg/kg 体重:2 倍量)を 1 日 1 回 3 日間連続筋肉内投与し、経時的(1、3、7、14、21 日)に最終投与後の可食臓器、組織及び血漿中のチアンフェニコールの残留性について液体クロマトグラフィーにより調べた。

最終投与後 1 日目では、常用量投与群、2 倍量投与群の全ての試料からチアンフェニコールが検出された。(検出限界:0.02 μ g/g or ml)各部位における残留濃度は、常用量投与群で、注射部位筋肉・平均濃度 20.08 μ g/g > 腎臓・1.83 > 注射部位周囲筋肉・0.66 > 肝臓・0.59 > 筋肉・0.27 > 血漿・0.21 > 小腸・0.14 > 脂肪・0.04 であった。2 倍量投与群では、どの部位においても常用量投与群より濃度が高く、濃度順位は筋肉と血漿が逆転した以外は同じであった。チアンフェニコールの残留濃度は、両群ともに、いずれの部位においても漸減し、最終投与後 7 日目には両群ともに 3 例中 1 例の注射部位周囲筋肉から微量のチアンフェニコールを検出するのみであった。14 及び 21 日目では、両群ともにすべての部位からの検出は認められなかった。(13-4 残留試験4)

2-2.毒性試験

(1)急性毒性試験 ^{(1),(3),(6)}

ICR 系マウスに対する 2000 mg/kg 体重までの筋肉内投与において雌雄とも死亡動物は認められなかった(4-1)。Sprague-Dawley 系ラットに対する 2000 mg/kg 体重までの筋肉内投与において雌雄とも死亡動物は認められなかった(4-2)。

また、経口投与による LD₅₀ は dd 系マウスでは雌雄とも 7000 mg/kg 体重以上、Wistar 系ラットでは雌雄とも 5000 mg/kg 体重以上であった。腹腔内投与では dd 系マウス、Wistar 系ラットの雌雄とも 5000 mg/kg 体重以上であった。チアンフェニコールグルシネート塩酸塩を静脈内投与したときの LD₅₀ は dd 系マウスの雌で 379 mg/kg 体重、雄で 368 mg/kg 体重、Wistar 系ラットでは雌雄とも 339 mg/kg 体重であった。皮下投与したときの LD₅₀ は dd 系マウスの雌で 4300 mg/kg 体重、雄で 4190 mg/kg 体重、Wistar 系ラットでは雌雄とも ≥ 4000 mg/kg 体重以上であった。イヌ(mix)に対する 2000 mg/kg 体重までの経口投与において死亡動物は認められなかった。(4-3、JECFA877、EMEA(2))

(2) 亜急性毒性試験

【ラットを用いた亜急性毒性試験】 (1), (3), (4), (6)

Wistar 系ラット(雌雄各 5 匹/群) を用いて 50 mg/kg 体重/日投与群は 4 ヶ月間、200 mg 投与群は 2 ヶ月間、400 mg 投与群は 10 日間の強制経口投与による亜急性毒性試験が実施されている。400 mg 投与群は当初の試験で下痢や粘膜出血のため全動物が 15~20 日で死亡したため、10 日間に期間を短縮された。また、一部は 2 週間の回復期間が設定され、休薬による回復状況が観察された。

一般的な臨床症状観察では、200 mg 投与群の 3 週目から雌雄共に軟便が認められ、試験末期には粗毛化が認められた。400 mg 投与群では 5 日目頃から著しい下痢、運動失調、粗毛化を呈した。これらの症状は回復期には回復した。

体重変化では、200 mg 投与群では 3 週から、400 mg 投与群では投与開始直後から雌雄で体重増加が減少した。400 mg 投与群の回復群では、投与休薬 6 日以降には通常に回復した。

摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査については報告されていない。

臓器重量では、200 mg 投与群の雄で精巣、雌で心臓の絶対重量の減少が認められ、特に精巣重量の減少は顕著であった。相対重量については報告されていない。

剖検・病理組織学的検査では、全ての投与群で脾臓において白脾髄の萎縮と赤脾髄における赤血球数の減少が用量依存的に認められ、特に 400 mg 投与群では白脾髄が部分的に殆ど消失している例および赤脾髄の細胞成分が高度に減少し、著明な貧血像を呈する例が減少している例が認められた。200 mg 以上投与群で肝臓における肝細胞索の配列の乱れ^a、核の濃縮、 $\rightarrow$ 血、骨髓における赤血球増生赤芽球の減少、副腎皮質の萎縮、精巣の萎縮と精子形成減少が認められた。これらに加えて 400mg 投与群では腎臓の尿細管上皮の変性、消化管の充血、びらん、浮腫、卵巣の萎縮、脾臓の萎縮が認められ、血液塗沫標本では、赤血球が小球性、低色素性の傾向を呈した。低ヘモグロビン性貧血(小球性低色素性貧血 or 鉄欠乏性貧血?)を示した。休薬 2 週間後、これらの所見は一部の例で軽度ながら残存が認められたものの、各臓器はほとんど正常な組織像を呈した。

試験項目が不足しており、本試験における NOAEL は求められなかった。(4-3)

(この試験を用いずに評価が可能な場合は、評価書へ記載せずともよいか?)

^a 結論では、肝臓における肝細胞索の配列の乱れ 200 mg 投与群以上と記載されているが、結果の部分では 50 mg 投与群にも同様の所見が記載されている。

Wistar 系ラット (雄各 10 匹/群)を用いた経口 (0、50、100、200 mg/kg 体重/日) 投与による 6 ヶ月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。

一般的な臨床症状観察では、100 mg までの投与群では特に異常は認められなかったが、200 mg 投与群で投与開始直後から食欲減退や下痢症状を示すなど状態が悪化し、6 週頃からは粘膜出血を起こし死亡例を認めたため 8 週間で試験が打ち切られた。

体重変化では、50 mg 投与群は対照群と比較してむしろ増加した。100 mg 投与群では試験の後半に増加量の抑制傾向が認められたが大きな差はなかった^b。200 mg 投与群では投与開始後から体重増加の抑制がみられ、死亡例では体重の減少が認められた。

摂餌量、血液生化学的検査、尿検査については報告されていない。血液学的検査については、6 ヶ月の投与終了時にヘマトクリット値のみ測定されたが特に異常は認められなかった。

臓器重量では、100 mg 投与群で肝臓及び精巣の絶対重量が対照群と比較して幾分低値を示したが、相対重量では差は認められなかった。200 mg 投与群では 8 週時点で衰弱しており、体重及び肝臓、腎臓、脾臓など腫腫の臓器の絶対重量が、臓器重量とも低値を示し、さらに肺と精巣は相対重量でも低値を示した。

剖検・病理組織学的検査では、100 mg 以上の投与群で脾臓の白脾髄の萎縮と赤脾髄における赤血球の減少、下垂体の酸好性細胞の減少、精巣の萎縮及び精子形成の減少、副腎皮質の萎縮が認められた。200 mg 以上投与群ではさらに肝臓において肝細胞索の配列の乱れ、核の濃縮、うっ血、骨髓における赤血球増生赤芽球の減少が認められた。

試験項目が不足しており、本試験における NOAEL は求められなかった。(4-3)
(この試験を用いずに評価が可能な場合は、評価書へ記載せずともよいか?)

SD ラット (雌雄各 30 匹/群)を用いた経口(0、30、45、65、100 mg/kg 体重/日)投与による 13 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。100 mg 投与群では投与期間中他の群より高い死亡率が観察された。各群それぞれ 15 匹は投与期間終了後 8 週間の回復期間が設定され、休薬による回復状況が観察された。

一般的な臨床症状観察では、65 mg 以上の投与群の雌雄で蒼白化、脱毛、虚脱、背弯姿勢や筋肉弛緩が認められた。これらの症状は回復期間中に回復したは改善された。

体重変化では、65 mg 以上投与群で体重の増加抑制もしくは減少が認められ、摂餌量は 45 mg 以上投与群で低値を示した。これらは回復期間中に回復したは改善された。

血液学的検査では、全ての投与群で赤血球、白血球百分率及び白血球数、血液凝固系パラメーターに用量相関的に影響が認められた。65 mg 以上投与群の雄では、赤血球及び白血球数は回復期間においても低値を示した。

血液生化学的検査では、65 mg 以上投与群で肝及び腎機能に関するパラメーターに影響が認められたが、8 週間には完全に回復した。

臓器重量では、65 mg 以上投与群で主要臓器の重量の減少が認められたが、回復期間後には、精巣を除いて回復した。

剖検では 100 mg 投与群の雌雄で消化管と脾臓、雄で肝臓、胸腺、精巣に影響が認められた。これらは、回復期間中に精巣を除いて回復した。赤血球赤芽球/骨髓球比が 65 mg 以上投与群の雌雄で増加し、回復期間後もやや高い値が認められた。

^b 統計学的解析は実施されていない

1 病理組織学的検査では、増殖活性の盛んな組織において被験物質に起因する影響が認められたが、45
2 mg 投与群では雄の肝細胞細胞質の好塩基性染色性低下 (hepatocytic reduced basophilia)、雌の脾臓における
3 髓外造血の亢進のみであり、30 mg 投与群では特に異常は認められなかった。65mg 以上投与群では精巣
4 の精上皮細胞の減少がみられた。

5 本試験における NO~~A~~EL は 30mg/kg 体重/日であった。(JECFA877、EMA(2))

6
7 (血液学的検査において用量相関性に認められた変化の詳細がわかりませんが、これらは投与に関連し
8 ない変化だったのでしょうか。JECFA もEMA もNOAEL は同じなので、この血液学的変化を影響としていな
9 い、つまり毒性として捉えていないと思われます。)

10
11 F344 ラット(雌雄各 12 匹/群)を用いた飲水(0、125、250、500 mg/L; 雄:0、9、17、36 mg/kg 体重/日、雌:0、12、
12 21、39 mg/kg 体重/日)投与による 13 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
13 あった。試験期間中に死亡例は認められなかった。

14 体重変化は 1 週間に 1 回の頻度で測定されたが、全ての投与群で用量相関的な体重増加量の減少が認
15 められ、250 mg 以上投与群では有意であった。摂取量、飲水量の異常は報告されていない。

16 血液学的検査では、~~125-250~~mg 投与群以上において ~~MCV~~平均赤血球容積の高値、~~RBC~~赤血球数及び血
17 小板数の減少が、生化学的検査では、~~125-250~~ mg 投与群以上の雌で総たん白質、カルシウム、コレステロー
18 ルの低値、~~ALB~~アルブミン/グロブリン比、~~BUN~~尿素窒素、~~AP~~アルカリフォスファターゼの高値がいずれも用
19 量相関的に認められた。125 mg 投与群においても、いくつかのパラメーターで変動が認められたが、いず
20 れも用量及び性差に関連性はなく正常範囲内であったとされている。

21 臓器重量では、500 mg 投与群で肝臓と腎臓の相対重量の増加、胸腺の相対重量の減少が認められた。

22 剖検では、全ての投与群で盲腸の拡張が認められた。~~なお、本所見はウサギに抗生物質を長期間経口投
23 与した際に通常認められるものである。~~

24 病理組織学的検査では、500 mg 投与群で骨髓の造血抑制、精巣における精上皮細胞の空胞化、精子肉
25 芽腫、精巣上体の精子数減少が認められ、250 mg 投与群ではこれらと同様の~~変化が散見された影響がま
26 れに認められた。~~

27 ~~飲水濃度 250 mg/L (17 mg/kg 体重/日)での毒性は低く、~~125 mg/L (9 mg/kg 体重/日)では、骨髓や精巣と
28 いったチアンフェニコールの標的器官に病理組織学的影響は認められていない。また、血液学及び血液生
29 化学的パラメーターの変化は、~~生物学的に無視できる範囲である~~正常範囲内と考えられることから NOEL は
30 9 mg/kg 体重/日と設定された。(JECFA959、EMA(2))

31
32 Wistar 系ラットの(雌雄各 30 匹/群)を用いた胃管投与(0、40、120 mg/kg 体重^c)による 6 ヶ月間の亜急性毒性
33 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。なお、体重及び摂餌量は 4 週までは週 2 回、その
34 後は週 1 回測定され、それぞれ雌雄 5 匹を投与 4、8、16 および 24 週に尿を採取した後安楽死させ、以下
35 の検査を実施した。なお、病理組織学的検査は肺、精巣(精子形成)、血液および骨髓スミア、および主要臓
36 器について実施された。

37 摂餌量は 120 mg 投与群で減少が認められ、雌では体重増加量が用量相関的かつ時間の経過とともに減
38 少した。

^c 週 6 日投与。7 日換算では 34.3、102.9mg/kg 体重/日

血液学、血液生化学的検査に異常は認められなかった。尿検査では 120 mg 投与群で尿中にアルブミンとヘモグロビンが認められた。

剖検では異常は認められなかった。病理組織学的検査は、対照群と 120 mg 投与群で実施されたが、120 mg 投与群では軽度の精子の形態変化が 8 週以降に認められた。(JECFA877)

【イヌを用いた亜急性毒性試験】^{(3),(6)}

ビーグル犬 (雌雄各 4 頭/群)を用いたゼラチンカプセル経口(0、40、80 mg/kg 体重/日)投与による 7 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。なお、各群ともに雌雄各 2 匹は投与期間終了後 12 週間の回復期間が設定され、休薬による回復状況が観察された。

一般的な臨床症状観察では、投与群において投与直後に下痢が認められ、80 mg 投与群では症状は持続した。また、80 mg 投与群では嘔吐や筋無力化症が観察され、これらのうち 4 頭は 4 週時点で試験を終了し、剖検した。

体重変化では、40 mg 投与群の 2 頭で軽度の低値、80 mg 投与群では低値が認められた。摂取量は 80 mg 投与群で低値を示した。

血液学的検査では、いくつかのパラメーターで変化が認められたが用量相関性はなかった。

尿検査では、投与期間の終盤に尿たん白の増加が認められた。

剖検では、40 mg 投与群で胆嚢粘膜表層にびらん、80 mg 投与群では胆嚢に出血性潰瘍、びまん性の粘液性膜性腸炎(muco-membranous enteritis)および胸腺の退縮が認められた。これらは回復期間後には認められなくなった。病理組織学的検査では、80 mg 投与群で胆嚢炎、慢性硬化性膵炎(chronic sclerosing pancreatitis)、腸炎、骨髄における重度の造血の減少(severe depletion of haematopoietic marrow)、胸腺リンパ球の減少が認められた。これらは回復期間後には認められなくなった。(JECFA877)

ビーグル犬 (雌雄各 4 頭/群)を用いたゼラチンカプセル経口(30、60、120 mg/kg 体重/日)投与による 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りであった。

一般的な臨床観察、眼検査に異常は認められなかった。

体重変化では、120 mg 投与群の雌雄で 3 週目に、雄で 4 週目に体重の低値が認められた。摂取量について異常は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査は投与前および投与終了時に実施されたが、特に異常所見は認められなかった。

臓器重量では、60 mg 以上投与群の雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加、雌で相対重量の増加が認められた。

病理組織学的検査では、60 mg 以上投与群で肝細胞肥大が認められた。この他には特に被験物質の投与に起因した異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は 30 mg/kg 体重/日であった。(JECFA877)

ビーグル犬 (雌雄各 7 頭/群)を用いたゼラチンカプセル経口(0、15、30、60 mg/kg 体重/日)投与による 6 カ月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。なお、各群ともに雌雄各 3 匹は投与期間終了後 2 ヶ月間の回復期間が設定され、休薬による回復状況が観察された。投与期間中、対照群の雄 1 例が死亡し、60 mg 投与群の雌雄各 1 例が一般状態の低下、摂取量の低下、衰弱、振戦および脱水により瀕死状態になり、安楽死させた。

一般的な臨床投与に関連した症状として観察では、30 mg 投与群以上で振戦、60 mg 投与群では嗜眠、歩行異常が認められ、なめる、かむ等の行動が増加した。これらの所見は投与期間の後半 2 ヶ月間に認められ、回復期間の後期では認められなかった。

体重変化では、60 mg 投与群の雄で低値(対照群に比べて 4-18%低下)が認められた。

血液学的検査では、赤血球数、ヘマトクリットの低値が 30 mg 以上投与群の雌及び 60 mg 投与群の雄で認められた。これらは回復期間後には認められなくなった。骨髓スメアに影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、コレステロール及びリン脂質の高値が 30 mg 以上投与群の雄と 60 mg 投与群の雌で認められた。また、血糖が 30mg 以上投与群の雌及び 60mg 投与群の雄で顕著な高値を示した。60 mg 投与群の雌でフィブリノーゲンの高値が認められた。

臓器重量では、30 mg 以上投与群で肝臓の相対重量の増加が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、60 mg 投与群で胸腺の退縮、骨髓細胞密度の低下、肝臓における小葉中心性壊死と色素沈着、精巣における限局性および巣状かつびまん性の精細管萎縮、食道に潰瘍が認められた。なお、これらの所見のほとんどは瀕死屠殺例で認められ、また回復期間後には認められなかった。

本試験における NOAEL(NOEL?)は 15 mg/kg 体重/日であった。(JECFA877、EMEA(2))

【ウサギを用いた亜急性毒性試験】⁽³⁾

ウサギ(雌雄各 7 羽/群)にチアンフェニコールグリシン酸塩の皮下(0、25、50、100 mg/kg 体重/日)投与による 12 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。なお、体重は毎週測定し、血液学的(赤血球数、白血球数および百分率)及び生化学的検査(尿素、還元糖、クロライド)は投与前、投与後 6 週および投与終了時に実施した。投与期間中に対照群の 2 例および 100 mg 投与群の 3 例に死亡が認められた。

血液学的検査では、全投与群の雄で多形核白血球の減少、100 mg 投与群の雌で赤血球数の減少が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、被験物質投与の投与に起因した影響は認められなかった。(JECFA877)

【ブタを用いた亜急性毒性試験】^{(1),(3),(6)}

離乳後のブタ(large white hybrid 種、雌雄各 2 頭/群)を用いた 5 日間および 15 日間の混餌(5 日:30、90 mg/kg 体重/日、15 日:30 mg/kg 体重/日)投与による忍容性試験では、一般的な臨床症状観察、体重、摂餌量、血液学的及び生化学的検査、尿検査に被験物質に起因した影響は認められなかった。(JECFA877)

(この試験の目的が異なるので毒性評価に加える必要性がないとして、評価書から削除すべきか?)

ブタ(large white hybrid 種、雌雄各 4 頭/群)を用いた混餌(25、50、100 mg/kg 体重/日)投与による 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りであった。

一般的な臨床症状観察では、全投与群において投与 2 日目に肛門、外陰部/精巣および会陰部、尾および後肢膝の腫脹と紅斑が認められた。これらの影響は、抗菌剤により腸管内の正常細菌叢が阻害されることに起因する変化であると考えられ、症状は 1 日~13 日以内に消失した。

体重変化および摂餌量は、50 mg 投与群以上で低値を示した。

血液学的変化では、100 mg 投与群でヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度および赤血球数の低値が認められた。

尿検査では、25mg 投与群以上において用量相関的な尿中 pH の低値が認められた。

臓器重量では、50 mg 投与群以上で肝臓および腎臓の重量の増加が認められた。

病理組織学的検査では、100 mg 投与群の数例において腎臓の尿細管上皮における空胞および脂肪変性、肝細胞におけるびまん性かつ軽度の空胞および脂肪変性が認められた。(JECFA877、EMEA(2))

子ブタ(LW系、去勢豚、2ヶ月齢、6頭/群)にチアンフェニコールを有効成分(注射液1 mL中に有効成分250 mg含有)とする注射液VII-65を1日1回、3日間連続して左側大腿部筋肉内(0、30、60、150 mg/kg 体重/日)投与した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。対照群には注射用生理食塩液を同様に投与した。なお、観察は投与開始から休薬7日までの10日間に行ない、剖検は休薬1日目および7日目に各群とも3頭ずつ行なった。

一般的な臨床症状観察、体重変化、摂餌量、血液学的検査および臓器重量では、被験物質に起因する影響は認められなかった。一方、投与部位は30 mg 投与群以上で軽度の硬結、60 mg 投与群以上では軽度の腫脹が認められ、大きさには用量相関性が認められた。なお、60 mg 投与群の硬結、150 mg 投与群の腫脹については、観察終了時においても完全な消失は認められなかった。

血液生化学的検査では、休薬1日目の検査で30 mg 投与群以上においてGOT、GPTおよびCPKが用量相関性に高値を示し、150 mg 投与群ではアルブミンの低値が認められた。これらの所見はいずれも投与部位の傷害に伴う変化と考えられ、休薬7日目には回復あるいは有意差は認められなかった。

剖検では、休薬1日目に30 mg 投与群以上の全例で投与部位筋肉(硬結に相当する部位)に壊死状部が観察され、その周囲は暗赤色を呈していた。また、壊死状部の大きさには用量相関性が認められた。いずれも休薬7日目には縮小がみられたが、消失は認められなかった。

病理組織学的検査では、休薬1日目に30 mg 投与群以上の全例において、投与部位筋肉に中程度～高度な筋線維の変性・壊死、その周囲には細胞浸潤、線維芽細胞増生、間質水腫および出血が認められた。休薬7日目においても同様の所見が認められたが、壊死状部周囲には細胞浸潤や線維芽細胞の顕著な増生、膠原線維の増生および再生筋線維がみられ修復傾向が認められた。

なお、投与部位における局所傷害以外に特定臓器への毒性を示唆するような臨床病理学的および病理組織学的変化は認められなかった。(7-1)

(この試験の投与方法が異なるので毒性評価に加える必要がないとして、評価書から削除すべきか?)

【ウシを用いた亜急性毒性試験】⁽¹⁾

子ウシ(ホルスタイン種、離乳雌牛、2ヶ月齢、6頭/群)にチアンフェニコールを有効成分とする注射液VII-65を1日1回、3日間連続して左側大腿部筋肉内(0、30、60、150 mg/kg 体重/日)投与した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。対照群には注射用生理食塩液を同様に投与した。なお、観察は投与開始から休薬7日までの10日間に行ない、剖検は休薬1日目および7日目に各群とも3頭ずつ行なった。

一般的な臨床症状観察では、投与3日目に150 mg 投与群の1例に左側後肢の激しい跛行が認められたが、休薬3日目には回復した。投与部位は、30 mg 投与群以上の全例において広範囲にわたる硬化あるいは硬結がいずれも投与初日から認められ、その大きさ及び硬さには用量相関性が認められた。硬結の大きさ及び硬さは投与初日から2、3日後までがピークで、経過とともに軽減傾向を示したが、数例を除き観察終了まで消失は認められなかった。

体重変化では、投与開始～休薬1日目において150 mg 投与群の2例で低値が認められた。摂餌量では、150 mg 投与群で体重の低値が認められた2例で食欲低下が認められ、平均摂餌量は低値を示した。体重変

化および摂餌量ともに休薬 1 日目以降は回復が認められた。

血液学的検査では、休薬 1 日目において 60 mg 投与群以上で白血球数の高値が認められ、白血球百分率から主として好中球の増加に起因する変化であることが確認された。白血球数の高値は休薬 7 日目には回復した。

血液生化学的検査では、休薬 1 日目の検査において 30 mg 投与群以上で GOT、GPT および CPK が用量相関性に高値を示し、150 mg 投与群では総タンパク質の低値が認められた。これらはいずれも投与部位の傷害及びそれに伴う炎症反応を反映した変動であることが示唆され、休薬 7 日目には回復が認められた。

臓器重量には異常は認められなかった。

剖検では、休薬 1 日目において 30 mg 投与群以上の全例の投与部位に壊死状部、皮下織から筋膜(一部は筋間)にかけて水腫状肥厚が認められ、壊死状部の大きさおよび肥厚の程度には用量相関性が認められた。これらの変化は経過とともに縮小傾向が認められたものの、壊死状部および肥厚部は休薬 7 日でも観察された。

病理組織学的検査では、休薬 1 日目において 30 mg 投与群以上の全例の投与部位に高度の筋線維の変性・壊死、細胞浸潤、線維芽細胞増生がみられ、60 mg 投与群以上では更に間質水腫および出血を伴っていた。休薬 7 日目の剖検例では、筋線維の変性・壊死に加え、細胞浸潤、線維芽細胞の増生が顕著となり、更に膠原線維の増生と再生筋線維が認められた。一方、間質水腫や出血は軽減した。

なお、投与部位における局所傷害以外に特定臓器への毒性を示唆するような臨床病理学的および病理組織学的変化は認められなかった。(7-2)

(この試験の投与方法が異なるので毒性評価に加える必要がないとして、評価書から削除すべきか?)

(3)慢性毒性試験

【ラットを用いた 2 年間発がん性試験】^{(3),(4)}

~~本試験に先だって、先に記述した F344 ラット(雌雄各 12 匹/群)を用いた飲水(0、125、250、500mg/L、雄 9、17、36mg/kg 体重/日、雌：12、21、39mg/kg 体重/日)投与による 13 週間の亜急性毒性試験がパイロット試験として実施され、これを基に投薬量が決定された。~~

F344/DuCrj ラット(雌雄各 50 匹/群)を用いた飲水(0、125、250 ppm；雄：5、11mg/kg 体重/日、雌：7、14mg/kg 体重/日)投与による 2 年間の発がん性試験についての論文が公表されており、以下の所見が認められたと報告されている。なお、死亡率に投与群間で差は認められていない。

250mg 投与群の雌雄で体重増加量の減少が認められ、雌では最終体重が有意に低値を示した。摂取量および飲水量に差は認められなかった。最終生存率に投与の影響はみられず、むしろ投与群でやや高い傾向が認められた。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査については報告されていない。

臓器重量では、250mg 投与群の雌で下垂体重量が増加した他に影響は報告されていない。剖検・病理組織学的検査では、被験物質の投与に起因すると考えられる病変は認められず、チアンフェニコールの標的器官と考えられる骨髓や精巣にも影響は認められなかった。

~~がん腫瘍性病変については、250mg 投与群の雌の下垂体腺腫の発生率の増加が認められたが(対照群 12/50、16/49、250ppm 群 19/50)、250mg 投与群では t、F 検定で有意であった。一方、カイ自二乗検定では有意差はなく、前がん病変の発生率に群間の差は認められなかった。また、下垂体腺腫の誘発時期に対照群との差はなく、雄では発生率が用量相関的に減少したことから、JECFA においては偶発的なも~~

のと判断している。その他に認められたがん病変の発生率は F344 ラットの自然発生率の範囲内であった。

本試験における NOAEL は 5mg/kg 体重/日であった。(T.Kitamura et al 1997、JECFA877,959)

(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験

2 世代繁殖試験は実施されていない。

【ラットを用いた雄の妊性試験】⁽³⁾

Wistar ラット(雄 4030 匹/群)に 0, 120, 180, 240mg/kg 体重/日のチアンフェニコールを 4, 8 あるいは 12 週間強制経口投与し、各投与期間終了時にそれぞれ 5 匹を剖検に供し、5 匹を無処理の雌と交配した。

240mg 全ての投与群で精巣に栄養不良が生じ、生殖精上皮細胞の著しい減少が認められた。また、受精率の低下したを示す組織学的変化が認められたが、50 日以内に回復した。

強制経口投与したラットと交配した母胎当たり胎児数、胎児重量に異常はなく、奇形も認められなかった。

240mg/kg 投与後の精巣と血漿中のチアンフェニコールの濃度比は 1 で、これはチアンフェニコールが精巣に蓄積されないことを示唆している。(JECFA877)

【ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験(第Ⅲ節)】⁽³⁾

SD ラット(雌 21 匹/群)を用いた強制経口投与(0, 30, 60, 120mg/kg 体重/日)投与による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。被験物質の投与は、妊娠 15 日から分娩後 21 日までの間行った。その後、F₁ 児を投薬せずに育成、交配し、F₂ 児の妊娠させ、発育、行動が観察された。

60mg 以上投与群では、着床後喪失吸収胚数の増加、出生児体重の低値、周産期死亡率の増加、F₁ 児の出生時体重の低値が認められたが、奇形は認められなかった。

授乳期間中の産 F₁ 児の発育抑制が用量依存的に阻害され認められたが、分娩後 30 日以降は回復した。F₁ 動物の性行動及び妊性に異常は認められず、F₂ 世代の発育についても異常は認められなかった。(JECFA877)

【ラットを用いた催奇形性試験】^{(1), (3)}

Wistar 系雌ラットの妊娠 9-14 日に強制経口(0, 25, 50, 100, 200 mg/kg 体重/日)投与した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。ときの、胚および胎児発育への影響試験についての論文が報告されている。母動物(12-18/群)は妊娠 20 日目に帝王切開して胎児観察を行ったほか、着床数、死亡吸収胚数、胎児重量、胎児の外表及び骨格所見等について検討した。また、対照群と 25 及び 50mg 投与群(10-12 匹/群)についての一部は自然分娩、哺育させ、F₁ 児の発育等の、一般状態、形態、感覚機能が観察も行ったされた。

母動物の一般状態の観察では、100mg 以上投与群で暗赤色膈分泌物と一部の母動物の衰弱が認められ、50mg 以上投与群で体重増加抑制および剖検時に盲腸膨大が認められた。

胎児観察では、50mg 以上投与群で吸収胚数が増加し、生存胎児の平均体重に低値が認められた。催奇形性は認められなかった。

F₁ 児の生後の発達には被験物質投与の影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は 25mg/kg 体重/日であった。(4-4)

全ての投与群で用量相関的に体重増加が抑制され、100mg 以上の投与群では衰弱が認められた。50mg 以上の投与群で死亡吸収胚が有意に増加し、100mg 以上投与群では全胚吸収が認められた(100mg 投与

群:15/15、200mg 投与群:11/12)。吸収胚の増加は主として後期吸収胚の増加によるものであった。
平均体重は、投与量に対応して対照群(3.56g)より軽(3.49g-2.31g)、50mg 以上投与群で有意差が見られた。

着床数、分娩時期、分娩児数、出生児性比、哺育児数、哺育率に差は認められなかった。

全ての投与群で化骨遅延の発現頻度の上昇が認められた^d。胎児の奇形及び変異の発現率に投与群と対照群との間に差は認められなかった^e。

分娩された児の離乳までの生存率に差は認められなかった。産児の体重は、50mg 投与群でわずかに低値であったが有意差はなかった。耳介展開、眼瞼開裂、下門歯萌芽、精巣下降、陰開口、emerged of abdominal hair といった生後分化時期、聴覚機能^f、痛覚^g、一般行動には被験物質投与の影響は認められなかった。産児の離乳期の剖検、骨格透明標本、性分化時の剖検における生殖器及び主要臓器に異常は認められなかったと報告されている。(4-4)

Wistar 系雌ラット(15 匹/群)の妊娠 1-21 日に強制経口(0、40、80、160 mg/kg 体重/日)、妊娠 1-7 日、7-14 日または 14-21 日(0、80、960mg/kg 体重/日)に強制経口投与した試験では、いずれの投与によっても吸収胚数の増加と産児数の減少、授乳期間中の児動物の死亡率増加が認められたが、用量相関的な胚吸収が認められた。また、特に 40mg 投与群で 2-3 週目の産児の死亡率が高かった。また、80 もしくは 160mg/kg 体重/日を妊娠 1-7 日、7-14 日もしくは 14-21 日に強制経口(80、160mg/kg 体重/日)投与した場合、1-7 日の投与では、用量依存性ではないが胚吸収の増加が認められ、生後 3 週間までの産児の死亡率が高かった。7-14 日、80kg/kg 体重/日の投与では、80mg の投与で母胎当たりの産児数の減少と、1 週目の死亡率の増加が認められ、160mg の投与では完全な胚吸収が認められた。14-21 日の投与では、80mg の投与で産児の死亡率の増加が認められた。いずれにおいても催奇形性は認められなかった。(JECFA877)

【マウスを用いた催奇形性試験】⁽¹⁾

ICR-JCL 系雌マウスの妊娠 7-12 日に強制経口(0、25、400、1000、2000 mg/kg 体重/日)投与した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。における、胚および胎児発育への影響試験についての論文が報告されている。母動物(15-20 匹/群)は妊娠 18 日目に帝王切開して胎児観察を行ったほか、着床数、死亡吸収胚数、胎児重量、外形及び骨格異常、化骨進行状況が観察された。また、対照群と 25 及び 400mg 投与群(10 匹/群)についてはの一部は自然分娩、哺育させ、F₁児の発育等の、一般状態、形態、感覚機能が観察も行ったされた。

母動物の一般状態に被験物質投与の影響はみられなかったが、1000mg 以上投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児観察では、1000mg 以上投与群で吸収胚数が増加し、400mg 以上投与群で生存胎児の平均体重に低値が認められた。催奇形性は認められなかった。

F₁児の生後の発達には被験物質投与の影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は 25mg/kg 体重/日であった。(4-4)

^d 100mg 投与群では全胚吸収が生じたため評価できず

^e 100mg 投与群では全胚吸収のため胎児は得られず、200mg 投与群では極端な少数であった。

^f Veiner and Alleva の方法によるガルトン笛に対する Preyer's 反射の観察

^g Haffner 法

1000mg以上の投与群で体重増加が有意に抑制されたが、一般状態に異常は認められなかった。1000mg以上の投与群で死亡吸収胚が有意に増加した(対照群7.7%,1000mg投与群84.2%、2000mg投与群95.1%)。1000mg投与群では後期吸収胚が大半を占め、早熟吸収も対照群と比べ多かった。400mg以上の投与群の胎児体重は用量相関的に低値を示した。着床数、分娩児数、出生児性比、分娩時期、哺育児数、哺育率に差は認められなかった。

400mg以上の投与群では、指骨中節骨、踵骨及び趾骨基節の骨格の化骨が、対照群と比べ有意に遅延していた。胎児の奇形及び変異の発現率に投与群と対照群との間に有意差は認められなかった。

分娩された児の離乳までの生存率に差は認められなかった。産児の体重変化に有意な差はなかった。耳介展開、眼瞼開裂、下門歯萌芽、精巣下降、腔開口、emerged of abdominal hairといった生後分化時期、聴覚機能^h、痛覚ⁱ、一般行動には被験物質投与の影響は認められなかった。産児の離乳期の剖検、骨格透明標本、性分化時の剖検における生殖器及び主要臓器に異常は認められなかったと報告されている。
(~~催奇形性は認められなかった。~~)

【ウサギを用いた催奇形性試験】^{(3),(4)}

ニュージーランドホワイト種のウサギ(雌 10 匹/群)を用いた強制経口(0, 5, 30, 60, 80 mg/kg 体重/日)投与による催奇形性試験が実施されている。被験物質の投与は、妊娠 8 日から 16 日の間行った。

全ての投与群で用量依存的な流産と胚吸収率の増加が認められ、80mg 投与群では着床胚が全て吸収された。骨格異常は認められなかった。(JECFA877) (~~催奇形性は認められなかった。~~)

ウサギ(系統未記載;雌 16 匹/群)を用いた強制経口(0, 1.25, 2.5, 5.0 mg/kg 体重/日)投与による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。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日の間行っまで行い、妊娠 29 日に帝王切開した。

母動物の一般状態に影響は認められなかったが、2.5mg 以上全ての投与群において母動物に軽度の体重増加の抑制が認められ、1.25mg 投与群においても 7-9 日において体重増加量の減少が認められた。また、5.0mg 投与群では、胎児の平均体重の減少、小型の胎児の数が増加が認められた。

胎児には被験物質投与の影響はみられず、対照群(1/16)及び 2.5mg 投与群(2/16)において奇形が見られたが、投与に関連するものと考えられず、被験物質の投与に起因した催奇形性は認められなかった。

本試験においては、母動物の体重に影響が認められたため、NOAEL は求められなかった。

(JECFA877,959)

(5)遺伝毒性試験^{(1),(3)}

変異原性遺伝毒性に関する各種の *in vitro*、*in vivo* 試験の結果を次表にまとめた。

【変異原性遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧】

in vitro 試験

試験	対象	投与量	結果
----	----	-----	----

^h Veiner and Alleva の方法によるガルトン笛に対する Preyer's 反射の観察

ⁱ Haffner 法

修復能試験 ^(4,5)	<i>B. subtilis</i> H17(rec ⁺), M45(rec ⁻), <i>E. coli</i> W3110(pol.A ⁺), P3478(pol. A ⁻)	1~10000 µg/mL TP or TP-G ¹	陰性
Ames 試験 ^(4,5)	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100, <i>E. coli</i> WP21 <i>uvrA</i>	1~500 µg/mL(±S9) ² TP or TP-G	陰性
体細胞遺伝子変換及び 体細胞有糸分裂交叉試 験 ^{JECFA877}	酵母(<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	2.8-140.3mM(±S9) ⁵	陰性
DNA 修復試験 ^{JECFA877}	ラット初代肝細胞	500, 1000µg/kg ⁶	陰性
HPRT 突然変異試験 ^{JECFA877}	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞	50-5000µg/mL(±S9) ⁵	陰性
染色体異常 ^{JECFA877}	ヒト培養リンパ球	700-3250µg/mL(±S9) ⁴	陰性

in vivo 試験

試験	対象	投与量	結果
小核試験 ^{JECFA877}	マウス骨髄	2500、5000mg/kg ²	陰性

1 TP : チアンフェニコール、TP-G : 塩酸アミノ酢酸チアンフェニコール。陽性対照として ~~Mitomycin C~~ を使用。

2 ~~陽性対照として N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine(TA1535, TA100, E. coli)、2-nitrofluorene(TA1529)、9-aminoacridine(TA1527)、2-aminoanthracene(すべて)を使用。~~

3 ~~陽性対照として ethylmethanesulfonate 及び N-dimethylnitrosamine を使用~~

4 ~~陽性対照として Mitomycin C 及び cyclophosphamide を使用~~

5 ~~陽性対照として 2-Nitrofluorene、9-aminoacridine、sodium azide 及び 2-aminoanthracene を使用~~

6 ~~陽性対照として 2-Aminoanthracene を使用~~

7 ~~陽性対照として cyclophosphamide を使用~~

上記のように、*in vitro* の細菌、酵母、ヒトを含む動物細胞を用いた ~~HPRT 突然変異試験~~、DNA 修復試験、突然変異試験、染色体異常試験、及び *in vivo* のマウス骨髄小核試験のいずれも陰性であり、チアンフェニコールは遺伝毒性を示さないものと考えられる。

(6) 微生物学的影響に関する特殊試験⁽³⁾

①ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

ヒトの腸内細菌叢を構成する細菌種のうち、*Bacteroides fragilis*(42 株)、*Bacteroides melaninogenicus*(59 株)、*Bacteroides and Selenomonas* spp.(21 株)、*Fusobacterium nucleatum*(8 株)、*Fusobacterium* spp.(12 株)、*Peptococcus and Gaffkya*(17 株)、*Peptostreptococcus* spp.(15 株)、Anaerobic and microaerophilic streptococci(6 株)、Gram-negative cocci(7 株)、*Eubacterium* spp.(7 株)、*Arachnia propionica*(2 株)、*Propionibacterium* spp.(4 株)、*Actinomyces* spp.(16 株)、*Lactobacillus* spp. (10 株)、*Clostridium perfringens*(8 株)、*Clostridium* spp.(27 株)について測定されたチアンフェニコールに対する MIC は次の通りであった。

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲
<i>Bacteroides fragilis</i>	42	8.0	16.0	2.0~16.0
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	59	1.0	2.0	≤0.1~4.0
<i>Bacteroides and Selenomonas</i> spp.	21	2.0	16.0	0.5~>64.0
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	8	0.5	0.5	0.5
<i>Fusobacterium</i> spp.	12	1.0	1.0	0.5~2.0

<i>Peptococcus and Gaffkya</i>	17	2.0	4.0	1.0~4.0
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	15	2.0	2.0	0.5~4.0
Anaerobic and microaerophilic streptococci	6	2.0	16.0	2.0~16.0
Gram-negative cocci	7	1.0	2.0	0.5~2.0
<i>Eubacterium</i> spp.	7	4.0	8.0	2.0~8.0
<i>Arachnia propionica</i>	2	1.0	2.0	1.0~2.0
<i>Propionibacterium</i> spp.	4	0.5	8.0	0.5~8.0
<i>Actinomyces</i> spp.	16	1.0	2.0	0.5~16.0
<i>Lactobacillus</i> spp.	10	2.0	4.0	0.5~32.0
<i>Clostridium perfringens</i>	8	4.0	4.0	4.0
<i>Clostridium</i> spp.	27	4.0	16.0	1.0~64.0

報告された菌株の中で最も低い MIC₅₀ を示したのは *Fusobacterium nucleatum* 及び *Propionibacterium* spp. の 0.5µg/mL であった。(JECFA877)

②感染動物由来菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

感染動物から分離された細菌 489 菌株について測定されたチアンフェニコールに対する MIC は次の通りであった。(JECFA877)

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲
<i>Bacteroides</i> spp.	11	2	16	1-128
<i>Bordetella</i> spp.	9	32	32	16-32
<i>Campylobacter</i> spp.	17	8	16	4-16
<i>Clostridium</i> spp.	37	2	4	0.25-16
<i>Corynebacterium</i> spp.	10	2	16	2-16
<i>Escherichia coli</i>	61	128	>128	16->128
<i>Haemophilus pleuropneumoniae</i>	7	0.5	1	0.5-1
<i>Micrococcus</i> spp.	6	0.5	0.5	0.5-8
<i>Mycoplasma</i> spp.	9	1	2	0.125-4
<i>Pasteurella</i> spp.	71	1	2	0.25-128
<i>Salmonella</i> spp.	34	32	32	8->128
<i>Staphylococcus</i> spp.	94	8	32	4->128
<i>Streptococcus</i> spp.	123	2	4	0.5->128

③臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

平成18年度食品安全確保総合調査

動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査(平成18年9月~平成19年3月実施)

ヒト臨床分離株等に対するチアンフェニコールの約5×10⁶CFU/spot におけるMICが調べられている。

菌名	株数	最小発育阻止濃度(μg/mL)	
		Thiamphenicol	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	64	32->128
<i>Enterococcus species</i>	30	8	8-16
嫌気性菌			
<i>Bacteroides species</i>	30	8	4- 8

<i>Fusobacterium species</i>	20	1	0.25-2
<i>Bifidobacterium species</i>	30	4	1-4
<i>Eubacterium species</i>	20	4	4-8
<i>Clostridium species</i>	30	16	8-64
<i>Peptococcus species/Peptostreptococcus species</i>	30	2	1-8
<i>Prevotella species</i>	20	4	1-4
<i>Lactobacillus species</i>	30	8	4-16
<i>Propionibacterium species</i>	30	1	1-2

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Fusobacterium* spp. 及び *Propionibacterium* spp. の 1µg/mL であった。

④マウスの腸内細菌叢に対する影響

雌アルビノマウス 50 匹に 40µg/kg の濃度のチアンフェニコールを含有する飼料を 35 日間投与し、処理前、投与後 7 日、14 日、28 日、35 日に盲腸から細菌叢を採取して腸内細菌への影響を調査した。

投与群と対照群の間には、腸内細菌の種類や量に顕著な差は認められなかった。また、耐性菌は検出されなかった。(JECFA877)

(7)ヒトにおける知見について

【ヒトにおけるチアンフェニコールの毒性影響】 (3), (7), (8)

チアンフェニコールはヒト臨床においても利用されている。

臨床で認められた副作用で一般的なものは骨髄の造血抑制で、可逆的な貧血、白血球減少、血小板減少等の血液学的異常である。類縁物質のクロラムフェニコールでは再生不良性貧血が重篤な副作用として指摘されており、生化学的メカニズムは解明されていないもののニトロ基が関与するとされている。チアンフェニコールはニトロ基を有しておらず、疫学的調査では再生不良性貧血とチアンフェニコールの臨床使用との間には関連性は認められなかったとされている。この他、末梢神経系への影響を指摘する報告がある。(JECFA877、グッドマンギルマン;薬理書、抗菌薬使用の手引き)

(8)その他

チアンフェニコールは、JECFA、EMEA において評価され、ADI が設定されている。

JECFA においては、急性、亜急性(ラット 90 日、6 ヶ月、ウサギ 12 週、イヌ 4 週、7 週、6 ヶ月、ブタ 4 週)、発がん性(ラット 2 年)、一世代繁殖試験(ラット)、催奇形性試験(ラット、ウサギ)、遺伝毒性試験(*in vitro*; Ames、遺伝子変換(酵母)、前進突然変異(CHL)、染色体異常(ヒト培養リンパ球)、DNA 修復試験(ラット初代肝細胞)、*in vivo*; マウス小核)、微生物学的影響が検討されている。遺伝毒性試験は全て陰性であり、発がん性もないとされ、毒性学的 ADI として 50µg/mg 体重/日(ラット 2 年間発がん性試験の NOAEL 5mg/kg 体重に安全係数 100)が設定されている。微生物学的影響については、*Fusobacterium* の MIC₅₀ の 0.5µg/mL に JECFA の算定式を適用して 5µg/kg 体重/日の微生物学的 ADI を設定している。

EMEA においては、急性、亜急性(ラット 90 日、13 週、イヌ 6 ヶ月、ブタ 4 週)、一世代繁殖試験、催奇形性試験(ラット、ウサギ)、遺伝毒性試験(*in vitro*; Ames、変異原性遺伝毒性試験(ほ乳類細胞)、染色体異常(ヒトリンパ球)、DNA 修復試験(ラット肝細胞)、*in vivo*; マウス小核)、微生物学的影響が検討されている他、JECFA の評価についても引用されている。遺伝毒性は全て陰性であり、発がん性もないと考えられる(may)とされ、毒性学 ADI として 45µg/mg 体重/日(ラット 13 週亜急性毒性試験の NOEL

9mg/kg 体重に安全係数 200)が設定されている。微生物学的影響については、JECFA と同様に *Fusobacterium* の MIC₅₀ の 0.5µg/mL に CVMP の算定式を適用して、ADI として 2.5µg/kg 体重/日を設定している。

3. 食品健康影響評価について

【繁殖毒性試験及び催奇形性について】

2世代繁殖試験は実施されていない。

ラット、マウス、ウサギの催奇形性試験が実施されている。ラット及びマウス共に催奇形性は認められていない。またウサギについては 2.5mg/kg 体重/日以上投与群においては、体重増加の抑制が認められたため、NOAEL は求められなかった。

【遺伝毒性/ 発がん性について】

遺伝毒性については、*in vitro* の細菌、酵母、ヒトを含む動物細胞における DNA 修復能試験、Ames 試験、HPRT 突然遺伝子変異試験、遺伝子変換試験、有糸分裂交叉試験、染色体異常試験、体細胞遺伝子変換及び体細胞交叉試験、DNA 修復試験、及び *in vivo* の小核試験において全て陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられる。

発がん性試験については、ラットを用いた2年間発がん性試験が実施され、雌の下垂体腫瘍の発生率増加が認められたがカイ自乗検定では有意差はなく、JECFA においては偶発的なものとして判断しており、その他に認められたがん病変の発生率は、自然発生率の範囲内であったことから、発がん性は認められなかった。NOAEL は5mg/kg 体重/日であった。

【毒性学的影響のエンドポイントについて】

最も低い投与量で認められた毒性影響はラットを用いた2年間発がん性試験で NOAEL は5mg/kg 体重/日であった。

【微生物学的影響のエンドポイントについて】

- ・ JECFA の評価では 0.0046mg/kg 体重/日を微生物学的 ADI
- ・ EMEA の評価では 0.0025mg/kg 体重/日を微生物学的 ADI
- ・ 平成 18 年度食品安全確保総合調査の評価では 0.0229 mg/kg 体重/日及び 0.0285 mg/kg 体重/日
(どれを採用とするのか)

【一日摂取許容量(ADI)の設定について】

チアンフェニコールについては、吸収・代謝・排泄に関する知見として対象動物であるブタ、ウシ、トリについての単回投与試験、急性毒性試験(マウス、ラット、イヌ)、亜急性毒性試験(ラット)、催奇形性試験(ラット、マウス)、変異原性遺伝毒性試験(Ames、修復試験)の報告書が提出されている。また、ラット、モルモット、イヌ、ウサギの単回投与試験における薬物動態、ヒトボランティアにおける薬物動態、亜急性毒性試験(ラット、イヌ)、2 年間発がん性試験(ラット)、微生物学的影響のサマリーについて公表論文、JECFA、EMEA といった公的機関による評価報告書が入手された。

動物用医薬品専門調査会において、提出された報告書及び公表文献、公的機関の評価報告書の内容を検討したところ、チアンフェニコールについては、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、

1 ADI を設定することが可能であるとされた。

2 毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、ラット
3 を用いた2年間発がん性試験における NOAEL 5 mg/kg 体重/日であった。ウサギの催奇形性試験において、
4 1.25mg/kg 体重/日の投与でわずかな体重増加抑制が認められたが、これは消化管影響の二次的作用と考
5 えられることから、毒性学的 ADI の設定の指標としては適当でないと考えられた。この知見から ADI を設定
6 するにあたっては、種差 10、個体差 10 の安全係数 100 を考慮し、毒性学的データからは ADI は 0.05 mg/kg
7 体重/日と設定される。(安全係数は100でいいのか)

8
9 毒性学的データから導かれる ADI と微生物学的データから導かれる ADI を比較すると、微生物学的
10 データから導かれた値がより小さくなることから、チアンフェニコールの残留基準を設定するに際して
11 の ADI としては〇〇〇mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

12 **【食品健康影響評価について】**

13
14 以上より、チアンフェニコール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
15 適当と考えられる。

16
17
チアンフェニコール mg/kg 体重/日

4. 参考資料

- (1) ネオマイゾン注射液 製造承認申請書（未公表）
- (2) ネオマイゾン注射液、バシット注射液 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（未公表）
- (3) WHO: Food Additives Series 38, THIAMPHENICOL ; JECFA877.
- (4) WHO: Food Additives Series 43, THIAMPHENICOL ; JECFA959.
- (5) EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, THIAMPHENICOL SUMMARY REPORT (1)
- (6) EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, THIAMPHENICOL SUMMARY REPORT (2)
- (7) グットマン・ギルマン 薬理書 ; 廣川書店
- (8) 抗菌薬使用の手引き ; 協和企画

本評価書中で使用した略号については次にならった

ADI	一日許容摂取量
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
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 _{max}	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)
Ht	ヘマトクリット
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
NOEL	無作用量
T _{1/2}	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
T _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間