

チアンフェニコール毒性評価 (各試験における無毒性量の比較)

資料6

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)		
			EMEA	JECFA	承認時概要
マウス	催奇形性試験	25, 400, 1000, 2000(経口)			25 (4-4) ・生存胎児の平均体重の低値 (催奇形性は認められず)
ラット	13 週間(90 日) 亜急性毒性試験	30, 45, 65, 100 (経口)	30 (summary (2)) ・赤血球及び白血球の減少、8 週間の回復期間の後、部分的に回復	30 (FAS38)	
		125, 250, 500mg/L(経口) <雄 9,17,36mg/kgbw、 雌 12,21,39mg/kgbw>	9 (summary(2)) ・体重増加量の減少、赤血球数及びヘモグロビンの減少、腎臓及び肝臓の相対重量増加、胸腺の相対重量の減少、骨髄の赤血球産生の減少、精巣障害	125ml/L<9mg/kgbw> (FAS43)	・体重増加量の減少、MCV の高値、RBC 及び血小板数の減少、雌の総たん白質、カルシウム、コレステロールの低値、A/G 比、BUN、AP の高値
	24 週間(6 ヶ月) 亜急性毒性試験	40, 120(胃管投与)		記載なし (FAS38) ・120mg 投与群で、摂食量の減少、雌の体重増加抑制、尿中にアルブミンとヘモグロビン、軽度な精子の形態変化	
	2 年間 発がん性試験	125, 250mg/L(経口) <雄 5,11mg/kgbw 雌 7,14mg/kgbw>		5 (FAS43) ・体重増加量の減少、雌の最終体重の低下 (発がん性は認められず)	
	繁殖毒性試験	雄 120, 180, 240(経口)		記載なし (FAS38) ・全ての投与群で精上皮細胞が減少 (奇形性は認められず)	
不明		記載なし(summary(2)) ・120mg 投与群で精子形成の減少			

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)		
			EMEA	JECFA	承認時概要
ラット	繁殖毒性	雌 30, 60, 120(経口)		記載なし (FAS38) ・60mg 以上投与群で吸収胚数の増加、周産期死亡率の増加、F1 児の出生児体重の低値 (奇形は認められず)	
	催奇形性試験	25, 50, 100, 200(経口)			25 (4-4) ・母動物の体重増加抑制及び盲腸膨大、吸収胚数が増加、生存胎児の平均体重の低値 (催奇形性は認められず)
		40, 80, 160(経口)		記載なし(FAS38) ・全ての投与群で吸収胚数の増加、産児数の減少、授乳期間中の児動物死亡率増加 (催奇形性は認められず)	
		不明	40 (母胎毒性、発達毒性)(summary(2)) ・吸収胚数の増加、出産前・出産時死亡が見られた(用量記載なし)。		
ウサギ	催奇形性試験	5, 30, 60, 80(経口)		記載なし(FAS38) ・全ての投与群で流産及び胚吸収率の増加 (催奇形性は認められず)	
		1.25, 2.5, 5.0(経口)	1.25 ・母胎毒性及び胎児体重の減少がみられた。(summary(2))	記載なし(FAS38,43) ・全ての投与群において母動物の体重増加抑制 (催奇形性は認められず)	

動物種	試験	投与量(mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日)		
			EMA	JECFA	承認時概要
イヌ	4 週間 亜急性毒性試験	30, 60, 120(経口)		30 (FAS38) ・雄の肝臓の絶対及び相対重量の増加、雌の肝臓の相対重量の増加、肝細胞肥大	
	7 週間 亜急性毒性試験	40, 80(経口)		記載なし (FAS38) ・全ての投与群で下痢、体重変化の低値 ・40mg 投与群で胆嚢粘膜表層にびらん	
	24 週間(6ヶ月) 亜急性毒性試験	15, 30, 60(経口)	15 (summary(2)) ・肝臓の相対重量増加、赤血球数及びHtの減少、骨髓細胞密度の減少、精巢の萎縮	15 (FAS38) ・振戦、雄のコレステロール及びリン脂質の高値、雌の血糖の高値、肝臓の相対重量の増加	
毒性学的 ADI			0.045 (SF200, ラット 13 週亜急性)	0.05 (SF100, ラット発がん性試験)	
微生物学的 ADI			0.0025	0.0046	
微生物学的 ADI 設定根拠資料			・MIC ₅₀ 0.5 µg/ml(<i>Fusobacterium sp.</i>) ・細菌が暴露される分画 0.5 ・CVMP 算出式	・MIC ₅₀ 0.5 µg/ml (<i>Fusobacterium nucleatum</i> 及び <i>Propionibacterium spp.</i>) ・細菌が暴露される分画 0.4 ・JECFA 算出式	
ADI			0.0025mg/kgbw	0.005mg/kgbw	