資料 3−5

動物用医薬品専門調査会における審議状況について

１．審議状況

厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたチアンフェニコールに係る食品健康影響評価（平成 17 年 9 月 13 日付　厚生労働省発食安第 0913004 号　平成 18 年 7 月 18 日付　厚生労働省発食安第 0718019 号）については平成 19 年 7 月 20 日に開催された第 78 回動物用医薬品専門調査会（座長：三森国敏）において審議結果（案）がとりまとめられた。

また、審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

２．動物用医薬品に係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

第 78 回動物用医薬品専門調査会における審議結果(案)を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

１）募集期間

平成 19 年 8 月 9 日（木）開催の食品安全委員会（第 202 回会合）終了後、平成 19 年 9 月 7 日（金）まで。

２）受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

３）意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等をとりまとめ、動物用医薬品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

動物用医薬品評価書

チアンフェニコールに係る食品健康影響評価について（案）

2007年8月

食品安全委員会　動物用医薬品専門調査会

〈目次〉

〈審議の経緯〉

平成１７年　９月１３日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請、関係書類接受
平成１７年　９月１５日	第１１１回食品安全委員会（要請事項説明）
平成１８年　７月１８日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受（２４条２項関連）
平成１８年　７月２０日	第１５３回食品安全委員会（要請事項説明）
平成１９年　６月２２日	第７６回動物用医薬品専門調査会
平成１９年　７月２０日	第７８回動物用医薬品専門調査会
平成１９年　８月　９日	第２０２回食品安全委員会（報告）
平成１９年　８月　９日 　－　９月　７日	国民からの意見情報の募集

〈食品安全委員会委員名簿〉

平成18年6月30日まで		平成18年12月20日まで		平成18年12月21日から	
委員長	寺田　雅昭	委員長	寺田　雅昭	委員長	見上　彪
委員長代理	寺尾　允男	委員長代理	見上　彪	委員長代理*	小泉　直子
	小泉　直子		小泉　直子		長尾　拓
	坂本　元子		長尾　拓		野村　一正
	中村　靖彦		野村　一正		畑江　敬子
	本間　清一		畑江　敬子		廣瀬　雅雄**
	見上　彪		本間　清一		本間　清一

* 平成19年2月1日から
**平成19年4月1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〉

平成17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
大野　泰雄	林　眞
菅野　純	藤田　正一
嶋田　甚五郎	
鈴木　勝士	
津田　洋幸	

平成19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	

平成19年2月12日から
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	

要約

本評価書は、EMEA レポート(1997 年[1),(2]、1998 年[3])、JECFA レポート(FAS38(1996 年)[4]、FAS43(1999 年)[5]及び動物用医薬品の承認時添付資料概要を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理したものである。

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。

遺伝毒性については、*in vitro* の細菌、酵母及びヒトを含む動物細胞を用いた 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。また、発がん性は示さないと考えられる。

各毒性試験の無毒性量の最小値はラットを用いた2年間発がん性試験の 5mg/kg 体重/日であった。毒性学的 ADI はこれを根拠として、安全係数 100 で除した 0.05mg/kg 体重/日と設定した。一方、微生物学的影響から導き出された ADI は 0.005mg/kg 体重/日と設定した。

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 0.005 mg/kg 体重/日を設定した。なお、薬剤耐性菌を介した影響については別途考慮する必要があり、これについては検討中である。

チアンフェニコールの食品健康影響評価について(案)

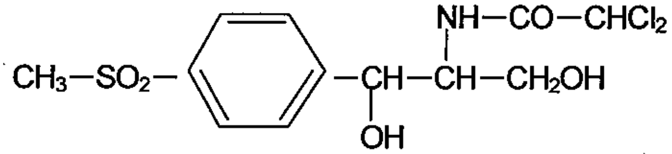
EMEA レポート(1997 年[1),(2)]、1998 年[(3)])、JECFA レポート(FAS38(1996 年)[(4)]、FAS43(1999 年))[(5)]及び動物用医薬品の承認時添付資料概要を基に毒性に関する主な科学的知見を整理した。

1．薬剤の概要[(6),(7),(8)]

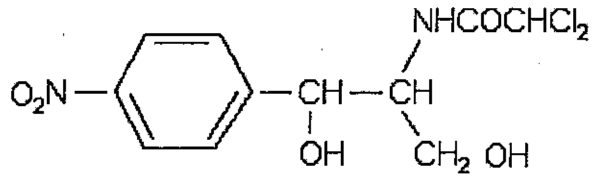
(1)物質名

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　：$C_{12}H_{15}Cl_2NO_5S$

(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　：164.3～166.3℃

(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。

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(finfish)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】[(4),(5)]

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。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。

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。

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。

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。

この他、EMEA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。

【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。

【イヌにおける単回投与試験】[(4)]

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。

【ウサギにおける単回投与試験】[(4)]

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。

【ブタにおける単回投与試験】[(4),(6)]

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 μg/mL、$T_{1/2}$は1.53-1.80時間であった。

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 μg/mL、各臓器は順に 8.77, 11.80, 51.33 μg/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(9.33μg/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、いずれの臓器でも 4 時間後には初期濃度の 1/4 以下に減少していた。

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 μg/mL（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 μg/mL で、最終投与 4 時間以降は、検出限界未満となった。

【ウシにおける単回投与試験】[(6)]

子ウシ(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 μg/mL、$T_{1/2}$ は 2.88-4.76 時間であった。

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 μg/mL、各臓器は順に 23.75, 16.63, 56.88, 19.79 μg/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、いずれの臓器でも 6 時間後には初期濃度の 1/3-1/4 程度に減少していた。

【ニワトリにおける単回投与試験】[(2)]

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[a]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 μg/mL、雌 4.58 μg/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 0.97 μg/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 羽）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)。

【ヒトボランティアにおける投与試験】[(1),(4)]

ヒトボランティア（健常ボランティア 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 μg/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常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。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。

ヒト（健常者 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。

---

[a] 標識部位は不明

【ブタにおける残留試験】(6)

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 30kg/mg 体重（常用最高量群）及び 60mg/kg 体重（２倍量群）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、腎臓及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及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 0.02～0.12μg/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、0.03μg/g であり、その他の組織においては検出下限値（0.02μg/g。以下同じ）未満であった。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及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 0.04～0.29μg/g であった。また、小腸及び腎臓からもチアンフェニコールが検出され（残留濃度：小腸 0.02、0.06μg/g、腎臓：0.03～0.04μg/g)、その他の組織においては検出下限値未満であった。最終投与 3 日後では、腎臓のみで 0.03、0.05μg/g の残留が確認され、５日目以降は全ての試料で検出下限値未満であった。

同じ試験を異なるブタ(２か月齢、SPF 去勢、LW 種、１６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 0.02～0.06μg/g であった。３日目ではすべて検出限界値（0.02μg/g。以下同じ）未満以下であったが、５日目においては注射部位筋肉及びその周囲筋肉で 0.07μg/g が検出された。７日目以降はすべて検出限界値未満であった。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(4.57μg/g)、その周囲筋肉(0.14μg/g)、腎臓(0.07μg/g)、小腸(0.05μg/g)、血漿(0.02μg/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、その周囲筋肉及び腎臓において 0.02～0.04μg/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未満であった。

【ウシにおける残留試験】(6)

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:0.02μg/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 156.2＞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 0.04μg/g(全て平均濃度)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限界値未満となった。

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:0.02μg/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 20.08 ＞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 0.04μg/g(全て平均濃度)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において検出限界値未満であった。

2-2.毒性試験

(1)急性毒性試験 (2),(4),(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。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。

また、経口投与による LD_{50} 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 LD_{50} 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 LD_{50} 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 4000mg/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。

(2)亜急性毒性試験

【ラットを用いた亜急性毒性試験】(2),(4),(5),(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間後には回復した。

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、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 RBC 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及び赤脾髄の細胞成分が高度に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[b]、核の濃縮、骨髄における赤芽球の減少、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、膵臓の萎縮が認められ、血液塗抹標本では、赤血球が小球性、低色素性の傾向を呈した。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。

---

[b] 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。

試験項目が不足していることから、評価には用いなかった。本試験における NOAEL は求められなかった。

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[c]。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 Ht 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低値を示し、さらに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、骨髄における赤芽球の減少が認められた。

試験項目が不足していることから、評価には用いなかった。本試験における NOAEL は求められなかった。

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。

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。

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の減少、血液凝固系パラメーターの低下に用量相関性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 週後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。

---

[c] 統計学的解析は実施されていない

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。赤芽球/骨髄球比が 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。

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 mg 投与群では雄の肝細胞細胞質の染色性低下 (hepatocytic reduced basophilia)、雌の脾臓における髄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の精上皮細胞の減少がみられた。

本試験における NOAEL は 30mg/kg 体重/日未満であった。

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、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あった。試験期間中に死亡例は認められなかった。

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。

血液学的検査では、250mg 投与群以上において MCV の高値、RBC 及び血小板数の減少が、生化学的検査では、250 mg 投与群以上の雌で総たん白質、カルシウム、コレステロールの低値、A/G 比、BUN、AP の高値がいずれも用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、いずれも用量及び性差に関連性はなく正常範囲内であった。

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。

剖検では、全ての投与群で盲腸の拡張が認められた。

病理組織学的検査では、500 mg 投与群で骨髄の造血抑制、精巣における精上皮細胞の空胞化、精子肉芽腫、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。

125 mg/L(9 mg/kg 体重/日)では、骨髄や精巣と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、血液学及び血液生化学的パラメーターの変化は、正常範囲内と考えられることから NOEL は 9 mg/kg 体重/日と設定された。

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[d])による 6 ヵ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。なお、体重及び摂餌量は 4 週までは週 2 回、その後は週 1 回測定され、それぞれ雌雄 5 匹を投与 4 、8 、16 及び 24 週に尿を採取した後安楽死させ、以下の検査を実施した。なお、病理組織学的検査は肺、精巣(精子形成)、血液及び骨髄スメア、及び主要臓器について実施された。

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少した。

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 投与群では軽度な精子の形態変化が 8 週以降に認められた。

---

[d] 週 6 日投与。7 日換算では 34.3、102.9mg/kg 体重/日

【イヌを用いた亜急性毒性試験】(2),(4)

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が観察され、これらのうち 4 頭は 4 週時点で剖検した。

体重変化では、40 mg 投与群の2頭で軽度な低値、80 mg 投与群では低値が認められた。摂餌量は 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)及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 haematopietic 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。

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、尿検査は投与前及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。

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ヵ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 ヵ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、摂餌量の低下、衰弱、振戦及び脱水により瀕死状態になり、安楽死させた。

投与に関連した症状として、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 ヵ月間に認められ、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、RBC、Ht 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。骨髄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、骨髄細胞密度の低下、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及び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 は 15 mg/kg 体重/日であった。

(3)慢性毒性試験

【ラットを用いた 2 年間発がん性試験】 (4),(5)

F344/DuCrj ラット(雌雄各 50 匹/群)を用いた飲水(0、125、250 mg/L ; 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おいて、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/L 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。摂取量及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/L 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髄や精巣にも影響は認められなかった。

腫瘍性病変については、250mg/L 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、250mg/L 群 19/50)、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。

(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】 (4)

Wistar ラット(雄 30 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。

全ての投与群で精上皮細胞の減少が認められ、受精率が低下したが、50 日以内に回復した。

胎児数、胎児重量に異常はなく、奇形も認められなかった。

【ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験(第Ⅲ節)】 (4)

SD ラット(雌 21 匹/群)を用いた強制経口 (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、F_1 児を育成、交配し、F_2 児の発育、行動が観察された。

60mg 以上投与群では、吸収胚数の増加、周産期死亡率の増加、F_1 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 F_1 児の発育抑制が用量依存的に認められたが、分娩後 30 日以降は回復した。F_1 動物の性行動及び妊性に異常は認められず、F_2 世代の発育についても異常は認められなかった。

【ラットを用いた催奇形性試験】(4),(6)

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。母動物(12-18/群)は妊娠 20 日に帝王切開して胎児観察を行ったほか、対照群と 25 及び 50mg 投与群(10-12 匹/群)については自然分娩させ、F_1 児の発育等の観察も行った。

母動物の一般状態の観察では、100mg 以上投与群で暗赤色膣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及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。

F_1 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。

Wistar 系雌ラット(15 匹/群)の妊娠 1-21 日(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、催奇形性は認められなかった。

【マウスを用いた催奇形性試験】(6)

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。母動物(15-20 匹/群)は妊娠 18 日に帝王切開して胎児観察を行ったほか、対照群と 25 及び 400mg 投与群(10 匹/群)については自然分娩させ、F_1 児の発育等の観察も行った。

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。

F_1 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。

【ウサギを用いた催奇形性試験】(4),(5)

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。

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 以上投与群において、投与期間中、母動物に軽度の体重増加抑制が認められたほか、1.25mg 投与群においても妊娠7-9日に母動物の体重増加抑制が認められた。

胎児には被験物質投与の影響はみられず、催奇形性は認められなかった。

以上のように、本試験においては母動物の体重に影響が認められたが、ウサギに抗菌剤を経口投与した場合に通常認められる消化管影響を介した二次的作用と考えられることから、この指標を評価に用いるのは適切でないと考えられた。

(5)遺伝毒性試験 [(4),(6)]

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。

【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
修復能試験	*Bacillus subtilis* H17(*rec*$^+$), M45(*rec*$^-$), *Escherichia coli* W3110(*pol.*A$^+$), P3478(*pol.* A$^-$)	1～10000 μg/mL TP or TP-G [1]	陰性
Ames 試験	*Salmonella Typhimurium* TA1535, TA1537,TA1538, TA98,TA100, *E.coli*· WP2 *uvrA*	1～500 μg/mL(±S9) TP or TP-G	陰性
遺伝子変換及び有糸分裂交叉試験	酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)	2.8-140.3mM(±S9)	陰性
DNA 修復試験	ラット初代肝細胞	500, 1000μg/kg	陰性
HPRT 突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞	50-5000μg/mL(±S9)	陰性
染色体異常	ヒト培養リンパ球	700-3250μg/mL(±S9)	陰性

in vivo 試験

試験	対象	投与量	結果
小核試験	マウス骨髄	2500、5000mg/kg	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

上記のように、*in vitro* の細菌、酵母及びヒトを含む動物細胞を用いた 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 (4)

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 Selenomona* 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
B. fragilis	42	8.0	16.0	2.0～16.0
B. melaninogenicus	59	1.0	2.0	≦0.1～4.0
Bacteroides and Selenomona species	21	2.0	16.0	0.5～>64.0
F. nucleatum	8	0.5	0.5	0.5
Fusobacterium species	12	1.0	1.0	0.5～2.0
Peptococcus and Gaffkya	17	2.0	4.0	1.0～4.0
Peptostreptococcus species	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
Eubacterium species	7	4.0	8.0	2.0～8.0
A. propionica	2	1.0	2.0	1.0～2.0
Propionibacterium species	4	0.5	8.0	0.5～8.0
Actinomyces species	16	1.0	2.0	0.5～16.0
Lactobacillus species	10	2.0	4.0	0.5～32.0
C. perfringens	8	4.0	4.0	4.0
Clostridium species	27	4.0	16.0	1.0～64.0

報告された菌株の中で最も低い MIC_{50} を示したのは *F. nucleatum* 及び *Propionibacterium* spp.の 0.5μg/mL であった。

②感染動物由来菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)(5)

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。

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (μg/mL)		
		MIC_{50}	MIC_{90}	範囲
Bacteroides species.	11	2	16	1-128
Bordetella species	9	32	32	16-32
Campylobacter species	17	8	16	4-16
Clostridium species	37	2	4	0.25-16
Corynebacterium species	10	2	16	2-16
E.coli	61	128	>128	16->128
Haemophilus pleuropneumoniae	7	0.5	1	0.5-1
Micrococcus species	6	0.5	0.5	0.5-8
Mycoplasma species	9	1	2	0.125-4
Pasteurella species	71	1	2	0.25-128
Salmonella species	34	32	32	8->128
Staphylococcus species	94	8	32	4->128
Streptococcus species	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5×10^6CFU/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			
E.coli	30	64	32->128
Enterococcus species	30	8	8-16
嫌気性菌			
Bacteroides species	30	8	4-8
Fusobacterium species	20	1	0.25-2
Bifidobacterium species	30	4	1-4
Eubacterium species	20	4	4-8
Clostridium species	30	16	8-64
Peptococcus species /*Peptostreptococcus* species	30	2	1-8
Prevotella species	20	4	1-4
Lactobacillus species	30	8	4-16
Propionibacterium species	30	1	1-2

調査された菌種のうち、最も低いMIC_{50}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 (4)

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。

(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】 (4),(7),(9)

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。

３．食品健康影響評価について

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、ADI を設定することが可能である。

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、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 体重/日と設定される。

微生物学的影響については、現時点で利用可能なものは、in vitro の MIC_{50} のみであり、JECFA においては微生物学的 ADI は最も感受性の高かった *Fusobacterium nucleatum* 及び *Propionibacterium* spp.の MIC_{50} の 0.5μg/mL、結腸内容物 220g、細菌が暴露される分画に糞中排泄率の 40%、ヒト体重に 60kg を適用する JECFA の算出式より、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.0005\ (\text{mg/mL}) \times 220\ (\text{g})}{0.4 \times 1 \times 60\ (\text{kg})} = 0.0046\ \text{mg/kg 体重/日}$$

と算出している。

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）から得られた結果を VICH の算出式に基づいて微生物学的 ADI を算出した場合、MICcalc は 0.003118 mg/mL、細菌が暴露される分画を 0.7(1-0.3)、結腸内容物 220g、ヒト体重 60kg を通して、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.003118(\text{mg/mL}) \times 220\ (\text{g})}{(1\text{-}0.3) \times 60\ (\text{kg})} = 0.016\ \text{mg/kg 体重/日}$$

となり、JECFA の微生物学的 ADI は十分な安全域を有していると考えられる。従って、現時点においては、暫定的基準の見直しに当たって、提出される資料に基づき、保守的な JECFA と同様の値を採用することが適当と考えられる。

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の ADI としては 0.005mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

【食品健康影響評価について】

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適当と考えられる。

チアンフェニコール　　0.005mg/kg 体重/日

ただし、本評価については、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要があり、これについては検討中である。

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。

４．参考資料

(1) EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,THIAMPHENICOL SUMMARY REPORT(1)
(2) EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,THIAMPHENICOL SUMMARY REPORT(2)
(3) EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,THIAMPHENICOL SUMMARY REPORT(3)
(4) WHO: Food Additives Series 38, THIAMPHENICOL ; JECFA877
(5) WHO: Food Additives Series 43, THIAMPHENICOL ; JECFA959
(6) ネオマイゾン注射液　製造承認申請書（未公表）
(7) 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）
(8) グッドマン・ギルマン　薬理書　第10版；廣川書店（2003）
(9) 抗菌薬使用の手引き　；協和企画(2004)

＜本評価書中で使用した略号については次にならった＞

ADI	一日摂取許容量
A/G比	アルブミン／グロブリン比
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)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット
LD_{50}	半数致死量
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
RBC	赤血球数
PEG	ポリエチレングリコール
$T_{1/2}$	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
TLC	薄相クロマトグラフ
T_{max}	最高血(漿)中濃度到達時間