

チアンフェニコールの諸外国における評価状況について

【現状】

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、幅広い抗菌スペクトルを有する抗菌剤である。グラム陽性、グラム陰性の好気性菌、また多くの嫌気性菌に対し、主に静菌的に作用する。現在、動物用医薬品としては、日本及び EU で承認され、ブタ、鶏等で経口的に使用されているが、米国においては動物用には使用されていない。

チアンフェニコールは、ヒト用の医薬品としても、チアンフェニコール感性の大腸菌、ブドウ球菌による尿路感染症(腎盂腎炎、膀胱炎、尿道炎)、呼吸器感染症(肺炎、気管支炎、器官拡張症)の治療に使用されている。

表. 1 Thiamphenicol の各国における承認状況

国名	承認年	対象動物
米国	—	—
EU	1997	ウシ、鶏、豚、ヒツジ、Fin Fish
日本	1969～	ウシ、豚、鶏、スズキ目魚類(ぶり、まだい、まあじ、ティラピア)

【諸外国における評価状況】

JECFA においては、微生物学的影響から ADI 5µg/kgbw/day を設定している。EMEA においても、ADI の設定根拠に微生物学的影響を採用しているが、吸収率及び算出式の違いにより、ADI 2.5µg/kgbw/day と設定されている。

【EMEA の評価】¹⁾²⁾³⁾

ADME、亜急性、慢性毒性、発がん性、生殖毒性、遺伝毒性及び腸内細菌への影響の試験の結果から考察を行っている。ADI の設定は、腸内細菌(*Fusobacterium*)に対する MIC₅₀(0.5µg/ml) 、生物学的利用分画として 0.5 を考慮して、2.5 µg/kgbw/day が設定されている。(この微生物学的 ADI は、毒性学的 ADI 45µg/kgbw/day(ラットを用いた 13 週亜急性毒性試験の NOAEL 9 mg/kgbw に安全係数 200 を加味したもの)よりも、低い値となるものである。

【JECFA の評価】²⁾³⁾⁵⁾⁶⁾

ADME、亜急性、慢性毒性、発がん性、生殖毒性、遺伝毒性及び腸内細菌への影響の試験の結果から考察を行っている。47th では、暫定的 ADI として、催奇形性毒性試験での NOAEL(1.25 mg/kgbw) に安全係数 200 を加味した 6 µg/kgbw/day が設定された(発がん性試験の提供データが不十分)。52th では微生物学的 ADI の考え方が導入され、腸内細菌(*Fusobacterium*)に対する MIC₅₀(0.5µg/ml) 、生物学的利用分画として 0.4 を考慮して、5 µg/kgbw/day (算出値 4.6)が設定されている。なお、毒性学的 ADI についてはラットを用いた 2 年間発がん性試験の NOAEL 5 mg/kgbw に安全係数 100 を加味した 50µg/kgbw/day が同時に設定されている。

【FDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較】

表. 2 ADI の設定根拠の比較

ADI 設定根拠	FDA	EMEA	JECFA
試験	—	ヒトの腸内細菌への影響	ヒトの腸内細菌への影響
対象	—	<i>Fusobacterium</i>	<i>Fusobacterium</i>
MIC ₅₀	—	0.5 µg/ml	0.5 µg/ml
作用量	—	0.5	0.4
ADI	—	2.5 µg/kgbw/day	5 µg/kgbw/day

1
2
3

表. 3 FDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較

試験	FDA	EMEA	JECFA
急性	—	マウス:> 5000 mg/kgbw (経口) ラット:> 5000mg/kgbw (経口)	マウス:> 5000 mg/kgbw (経口) ラット:> 5000mg/kgbw (経口)
亜急性 (5-15 日)	—	—	ブタ:5 日 30,90、15 日 30mg/kgbw(経口) NOAEL 記載なし。全ての投与群で影響認められず。
亜急性 (4 週間)	—	ブタ:投与量記載無し(経口) (50mg/kgbw 以上で体重増加と摂食量の低下) (25 mg/kgbw 以上で尿 pH 低下)	ブタ:25, 50, 100 mg/kgbw(経口) NOEL 記載なし。全てのグループで用量相関的な尿 pH の低下。
			イヌ:30, 60, 120 mg/kgbw(経口) NOAEL:30 mg/kgbw 原文に NOAEL の記載なし。
亜急性 (7 週間)	—	—	イヌ:40, 80 mg/kgbw(経口) NOEL 記載なし。40mg および 80mg 投与群とも体重変化の低値が認められている。
亜急性 (12 週間)	—	—	ウサギ:25, 50, 100 mg/kgbw(皮下投与) 全投与群の雄で多形核白血球の減少、100mg 投与群の雌で赤血球の減少が認められている。
亜急性 (90 日) (13 週間)	—	ラット:投与量記載なし(経口) NOEL: 30 mg/kgbw	ラット:30, 45, 65, 100 mg/kgbw(経口) NOEL: 30 mg/kgbw
		ラット:9, 20.8, 38.6 mg/kgbw(経口) NOEL: 9 mg/kgbw → 原文に NOEL 記載無し	ラット:雄 9, 17, 36、雌 12,21,39mg/kgbw(経口) NOEL: 9 mg/kgbw
			ラット:雄 9, 17, 36、雌 12,29,39mg/kgbw(経口) NOEL 記載なし。雄 9mg、雌 12mg 投与群で MCV の増加が認められている。
亜急性 (24 週間)	—		ラット:40, 120 mg/kgbw(胃管投与) NOAEL 記載なし。 120mg 投与群で摂食量の減少、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。
		イヌ:15, 30, 60 mg/kgbw(経口) NOEL: 15 mg/kgbw	イヌ:15, 30, 60 mg/kgbw(経口) NOEL: 15 mg/kgbw
発がん性 (約2年)	—	—	雄ラット:8, 16 mg/kgbw(経口) 雌ラット:9.7, 19 mg/kgbw(経口) NOEL 記載なし。 16 及び 19mg 投与群で体重増加の減少が認められている。 (発がん性は認められず)
			雄ラット:5, 11 mg/kgbw(経口) 雌ラット:7, 14 mg/kgbw(経口) NOAEL:5 mg/kgbw (発がん性は認められず)
生殖毒性	—	—	雄ラット:120,180,240 mg/kgbw(経口)NOEL 記載なし。240mg 投与群で生殖上皮細胞の著しい減少が見られた。奇形は認められていない。
			雌ラット:30,60,120 mg/kgbw(経口) NOAEL 記載なし。60mg 投与群以上で着床後喪失の増加等が見られている。奇形は認められていない。
催奇形性	—	—	ラット:40,80,160 mg/kgbw(経口) 催奇形性は認められず。
			ウサギ:5,30,60,80 mg/kgbw(経口)

			催奇形性は認められず。 ウサギ: 1.25, 2.5, 5.0 mg/kgbw(経口) 催奇形性は認められず。 47th では NOEL 1.25mg/kgbw が設定されたが、52th に実施された再評価では 1.25 投与群においても母胎に影響が認められたとして、NOEL の記載はない。
腸内細菌への影響	—	<i>Actinomyces</i>, <i>Propionibacterium</i>, <i>Fusobacterium</i> : MIC₅₀ 0.5 µg/ml 吸収率 50% 微生物学的 ADI: $0.5 \times 150 / (0.5 \times 60) = 2.5$	<i>Fusobacterium</i> : MIC₅₀ 0.5 µg/ml 吸収率 60% 微生物学的 ADI: $0.5 \times 220 / (0.4 \times 60) = 4.6$ (表記として ADI 5µg/kgbw)
ADI	—	<i>Fusobacterium</i> : MIC₅₀ 0.5 µg/ml に、吸収率:50%、係数1を考慮し、CVMP の算出式に従い、ADI: 2.5 µg/kgbw/day 設定。	<i>Fusobacterium</i> : MIC₅₀ 0.5 µg/ml に、吸収率:60%、係数1を考慮し、VICH の算出式に従い、ADI: 5 µg/kgbw/day 設定。(ラットでの2年間発がん性試験での NOAEL 5mg/kgbw に安全係数 100 を加味した ADI 50µg/kgbw の 1/10 程度となる。)

【参考資料】

- 1) EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, THIAMPHENICOL, SUMMARY REPORT(1), 1994.
- 2) EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, THIAMPHENICOL, SUMMARY REPORT(2), 1997.
- 3) EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, THIAMPHENICOL, SUMMARY REPORT(3), 1998.
- 4) WHO: Food Additives Series 38, Thiamphenicol ; JECFA 877.
- 5) WHO: Food Additives Series 43, Thiamphenicol ; JECFA 959.