

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) | | |
|-----|--------|----------------------|--|---|--|
| | | | EMA | 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 | |