

ADI 設定物質・毒性試験と SF について

○フェバンテル 2004 年 4 月 22 日答申

毒性試験

急性、ラット 3 ヶ月・イヌ 13 週間亜急性、イヌ 12 ヶ月慢性、マウス 21 ヶ月・ラット 30 ヶ月慢性/発がん性併合、ラット 2 世代繁殖、ラット催奇形性、オクスフェンダゾールについてマウス・ラット・ウサギ・ヒツジ・ブタ・ウマの催奇形性、遺伝

エンドポイント、SF、ADI

フェバンテル ラット 2 世代繁殖毒性 NOAEL 2 mg/kg 体重/日 SF100 ADI 0.02 mg/kg 体重/日

JECFA 評価書より

フェンベンダゾール ラット 2 年間慢性/発がん併合 NOAEL 5 mg/kg 体重/日 SF100 ADI 0.05 mg/kg 体重/日

オクスフェンダゾール ラット 2 年間慢性/発がん併合 NOAEL 0.7 mg/kg 体重/日 SF100 ADI 0.007 mg/kg 体重/日

ADI フェバンテル 0.007 mg/kg 体重/日 (オクスフェンダゾールスルホンとして)

○塩酸ラクトパミン 2004 年 11 月 4 日答申

毒性試験

急性、マウス 3 ヶ月・ラット 3 ヶ月・サル 6 週間・サル 90 日・ブタ 56 日亜急性、イヌ 1 年間・サル 1 年間慢性、マウス 21 ヶ月・ラット 2 年間慢性/発がん性併合、ラット 2 世代繁殖/催奇形性、ブタ 1 世代繁殖、遺伝、微生物
ウサギ催奇形性なし

エンドポイント、SF、ADI

サル 1 年間慢性 NOEL 0.125 mg/kg 体重/日 SF100 ADI 0.001 mg/kg 体重/日

○ピルリマイシン 2005年3月10日答申

毒性試験

急性、ラット30日・ラット3ヶ月・イヌ30日・イヌ3ヶ月亜急性、ラット2世代繁殖、ラット・マウス・ウサギ催奇形性、遺伝、微生物
慢性、発がん性なし

エンドポイント、SF、ADI

慢性、発がん性欠くが、90日亜急性で腫瘍発生頻度増加なし、リンコマイシン系ヒトでの使用歴において副作用で腫瘍発生は認められていない、遺伝毒性なし、よりADI設定可能とした。

毒性学的 ADI

ラット3ヶ月亜急性の血液、血液生化学のいくつかのパラメーター変化、肝臓相対重量の低値 NOEL 10 mg/kg 体重/日 慢性毒性欠くことにより SF1000 ADI 0.01 mg/kg 体重/日

微生物学的 ADI

ヒト経口知見 明確なNOELなし 影響がほとんどなかったと考えられる50mg/ヒト限られた人数の健常男性なので限定的、明確なNOELにもとづいていないことで追加10の SF100 ADI 0.008 mg/kg 体重/日 (根拠：ヒト経口投与試験)

ADI 0.008 mg/kg 体重/日

○ジフロキサシン 2005年8月25日答申

毒性試験

急性、ラット3ヶ月・若齢イヌ3ヶ月亜急性、マウス2年間発がん、ラット2年間慢性/発がん性併合、ラット3世代繁殖、ラット・ウサギ催奇形性、遺伝、微生物

エンドポイント、SF、ADI

毒性学的 ADI

イヌ13週間亜急性の若齢犬における関節影響 NOAEL 1 mg/kg 体重/日 SF100 ADI 0.01 mg/kg 体重/日

微生物学的 ADI

MIC50よりJECFA算出式 ADI 0.0013 mg/kg 体重/日 (根拠：ヒト尿中回収率)

ADI 0.0013 mg/kg 体重/日

○オフロキサシン 2005年11月24日答申

毒性試験

急性、ラット4週間・ラット26週間・ラット26週間（レボフロ）・サル26週間（レボフロ）
亜急性、ラットⅢ節、ウサギ催奇形性、遺伝、微生物、幼若ラット7日間・幼若イヌ8日間関節影響

慢性、発がん性（レボフロのプロモーション作用についての試験あり）、2世代繁殖なし

エンドポイント、SF、ADI

慢性、発がん性欠くが、レボフロにプロモーション作用ないこと、ラット6ヶ月試験で前腫瘍性病変の増加なかったこと、ヒト臨床での使用歴から ADI 設定可能とした。

毒性学的 ADI

幼若イヌ8日間関節毒性試験 NOAEL 5 mg/kg 体重/日 試験期間が短いこと、慢性欠くことより追加10のSF1000 ADI 0.005 mg/kg 体重/日

微生物学的 ADI

MIC50 より JECFA 算出式 ADI 0.006 mg/kg 体重/日 （根拠：ヒト尿中回収率）

ADI 0.005 mg/kg 体重/日

○ツラスロマイシン 2006年3月9日答申

毒性試験

急性、ラット1ヶ月・ラット3ヶ月・イヌ1ヶ月・イヌ3ヶ月亜急性、イヌ1年間慢性、ラット2世代繁殖、ラット・ウサギ催奇形性、遺伝、微生物

発がん性なし

エンドポイント、SF、ADI

発がん性試験欠くが、遺伝毒性なし、亜急性・慢性毒性試験で前腫瘍性病変・増殖性病変なし、マクロライドのヒト使用歴で副作用に腫瘍発生はない、代表的なエリスロマイシンで発がん性は認められないことから ADI 設定可能とした。

毒性学的 ADI

イヌ1年間慢性毒性試験の血液生化学的検査におけるいくつかのパラメータ変化 NOAEL 5 mg/kg 体重/日 SF100 ADI 0.05 mg/kg 体重/日

ラット2世代繁殖、ラット催奇形性試験での肝臓重量、胎児体重の低値 LOAEL 15 mg/kg 体重/日 SF1000 ADI 0.015 mg/kg 体重/日

微生物学的 ADI

MIC50 より JECFA 算出式 ADI 0.004 mg/kg 体重/日

糞便結合、pH 変化による抗菌活性試験が実施され、ヒト腸管内では in vitro 条件と比較し

で少なくとも 1/10 程度に抗菌活性が低下すると考えられたことから、ADI 0.04 mg/kg 体重/日（根拠：ブタ経口吸収率）

ADI 0.015 mg/kg 体重/日

○エトキサゾール 2006 年 5 月 18 日答申

毒性試験

急性、マウス 4 週間・マウス 13 週間・ラット 4 週間・ラット 13 週間亜急性、ラット 24 ヶ月・マウス 18 ヶ月慢性/発がん性併合、イヌ 52 週慢性、ラット 2 世代繁殖、ラット・ウサギ催奇形性、遺伝

エンドポイント、SF、ADI

ラット 24 ヶ月慢性/発がん性併合の肝臓肥大、肝臓重量増加、総コレステロール上昇
NOAEL 4.01 mg/kg 体重/日 SF100 ADI 0.04 mg/kg 体重/日

○エンロフロキサシン 2006 年 5 月 18 日答申

毒性試験

急性、ラット 4 週間・ラット 13 週間・イヌ 13 週間・若齢イヌ 13 週間亜急性、マウス 2 年間・ラット 2 年間慢性/発がん性併合、ラット 2 世代繁殖、ラット・ウサギ催奇形性、遺伝

エンドポイント、SF、ADI

毒性学的 ADI

ラット 2 年間慢性/発がん性併合の胆管過形成 NOAEL 2.9 mg/kg 体重/日 SF100 ADI 0.029 mg/kg 体重/日

微生物学的 ADI

MIC50 より JECFA 算出式 ADI 0.002 mg/kg 体重/日（根拠：ジフロキサシンの代謝物シプロキサシンのヒトデータ）

ADI 0.002 mg/kg 体重/日

○ ドラメクチン 2006年6月8日答申

毒性試験

急性、マウス92日・ラット21日・ラット38日・ラット92日・ラット92～102日・イヌ91,92日亜急性、ラット2世代、妊娠ラットを用いた新生児特殊試験、マウス・ラット・ウサギ催奇形性、遺伝

慢性、発がん性なし

エンドポイント、SF、ADI

慢性、発がん性試験欠くが、極めて構造の類似したアバメクチンにおけるマウス、ラットの2年間慢性/発がん性併合試験において発がん性なかった。また認められた毒性影響はマウスで体重増加抑制 NOAEL 4 mg/kg 体重/日、ラットで非進行性の振戦 NOAEL 1.5 mg/kg 体重/日であった。ドラメクチンの遺伝毒性なし、90日までの亜急性試験で発がん性疑う知見なし、アバメクチンの遺伝毒性、発がん性なし、イベルメクチンのヒト使用歴において副作用で腫瘍発生なし。このことより ADI 設定可能とした。

SFについては散瞳が可逆性の反応であったこと、アベルメクチン類のヒトにおける中枢神経症状には個人差があること、イベルメクチンのヒト使用歴において2300万ケースにおいて重篤な中枢神経系への影響が認められていないことを考慮し、SF100で十分な安全域が得られると判断した。

イヌ92日間亜急性毒性の散瞳 NOAEL 0.1 mg/kg 体重/日 SF100 ADI 0.001mg/kg 体重/日

○ プラジクアンテル 2006年11月30日答申

毒性試験

急性、ラット4週間・イヌ4週間・イヌ13週間亜急性、ラット2年間(週1回投与)・ハムスター80週間発がん性(週1回投与)、ラット中期肝発がん性、ラット三節生殖発生毒性試験(妊娠前及び妊娠初期投与試験・胎児の器官形成期投与試験・周産期及び授乳期投与試験)、ウサギ催奇形性、遺伝

2世代繁殖なし

エンドポイント、SF、ADI

毒性学的 ADI

イヌ4週間及び13週間亜急性毒性試験における肝臓重量の増加 NOAEL 60mg/kg 体重/日 実施されているラット及びハムスターの発がん性試験が週1回の投与であり、ヒト(生理機能の低下した高齢者等)への安全性評価の慎重性を考慮する必要があるが、プラジクアンテルの代謝・排泄が複数の実験動物で速やか(24時間以内に80～90%以上)であることから、SF200 ADI 0.30mg/kg 体重/日

ウサギ催奇形性試験における母動物の体重増加量及び摂餌量の低値 NOAEL 30mg/kg
体重/日 SF100 ADI 0.30mg/kg 体重/日

ADI 0.30mg/kg 体重/日

○ フルニキシシ 2006年12月14日答申

毒性試験

急性、ラット4週間・ラット13週間・イヌ13週間・サル13週間亜急性、ラット1年間慢性毒性/発がん性併合、マウス2年間・ラット2年間発がん性、ラット三節生殖発生（1世代繁殖毒性試験・催奇形性試験・周産期及び授乳期投与試験）、ウサギ催奇形性、遺伝多世代繁殖なし

エンドポイント、SF、ADI

消化管潰瘍はヒト臨床上で非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の主要な副作用として認識されており、機序を含めてよく知られている。

毒性学的 ADI

ラット1年間慢性毒性試験の消化管影響 NOAEL 0.98mg/kg 体重/日 SF100 ADI 0.0098mg/kg 体重/日

ADI 0.0098mg/kg 体重/日

○ メロキシカム 2007年3月22日答申

毒性試験

急性、ラット3ヶ月間(2種)・ラット6ヶ月間・ミニブタ3ヶ月間亜急性、ラット12ヶ月間・ラット18ヶ月間・ミニブタ12ヶ月間慢性、マウス104週間・ラット104週間発がん性、ラット三節生殖発生（妊娠前及び妊娠初期投与試験・催奇形性試験・周産期及び授乳期投与試験）、ウサギ催奇形性、遺伝多世代繁殖なし

エンドポイント、SF、ADI

ヒト臨床上の非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の副作用として、消化管の潰瘍形成の他、血小板機能障害、妊娠期間の延長、自然陣痛の遅延、腎機能の変化が報告されており、妊婦又は妊娠している可能性のある人へは使用しないこととされている。

毒性学的 ADI

ラットの繁殖毒性試験(第III節)の妊娠期間の延長と死産児数の増加で LOAEL0.125mg/kg 体重/日 これは、NSAIDs の副作用(消化管潰瘍形成)の LOAEL/NOAEL より 6 倍以上低

い値。EMEA は同じエンドポイントに対し生物学的意義は小さいとして 100 の安全係数を適用しているが、1)妊娠期間延長については分娩日ごとに見ても有意差が得られており、2)ヒト臨床で用量 0.2mg/kg 体重程度で副作用が認められる場合があること、3)周産期及び授乳期投与試験で影響が大きく、4)妊娠時のヒト臨床で適用外であることを考慮して、安全係数としては種差 10、個体差 10 に加え追加 2 の 200 を適用

ラット 繁殖毒性試験(III節)の妊娠期間の延長と死産児数の増加 LOAEL 0.125mg/kg 体重/日 SF 200 ADI 0.00063mg/kg 体重/日

ADI 0.00063mg/kg 体重/日

○ トルトラズリル 2007年5月10日答申

毒性試験

動物体内における主要な存在形態であるトルトラズリルスルホンについても実施
<トルトラズリル>

急性、ラット 3ヶ月間・ラット 15週間・イヌ 13週間亜急性毒性、マウス 24ヶ月間・ラット 30ヶ月間慢性毒性/発がん性、ラットの内分泌系への影響を検討した特殊試験、ラット 2世代繁殖、ラット・ウサギ催奇形性、遺伝

<トルトラズリルスルホン>

急性、ラット 15週間・イヌ 13週間亜急性、ラット催奇形性、遺伝

エンドポイント、SF、ADI

毒性学的 ADI

ラット 30ヶ月間慢性毒性/発がん性試験において 16.2mg 投与群雌で良性、悪性をあわせた子宮内膜の総腫瘍発生数増加が認められている。腫瘍発生のメカニズムは完全には明らかではないが、内分泌系への影響に関する複数の試験結果から、トルトラズリル投与により雌ラットのエストラジオール/プロゲステロン比の変調をきたし、子宮内膜の腫瘍発生増加をもたらす可能性が示唆された。繁殖への影響、催奇形性、遺伝毒性は認められていない。

ラット 30ヶ月間慢性毒性/発がん性試験の体重増加量抑制、腎臓相対重量高値、精巣絶対・相対重量高値、肝細胞肥大、胃腺管拡張、精巣間細胞限局性過形成 及びラット 催奇形性試験の母動物の体重増加抑制 NOAEL 1mg/kg 体重/日 SF 100 ADI 0.01mg/kg 体重/日

ADI 0.01mg/kg 体重/日

○ マルボフロキサシン 2007年8月9日答申

毒性試験

急性、ラット4週間・ラット13週間・イヌ13週間亜急性、ラット2世代繁殖、ラット・ウサギ催奇形性、遺伝、微生物学的影響に関する特殊試験 (*in vitro* MIC)

慢性毒性、発がん性なし

エンドポイント、SF、ADI

毒性学的 ADI

ラット13週間亜急性毒性試験における血清グロブリンの低値・数種の臓器重量変化・ひざ関節軟骨粗面化及び、イヌ13週間亜急性における臨床症状、血液生化学所見の変化・数種の臓器の相対重量の高値・関節軟骨びらん NOAEL 4mg/kg 体重/日 慢性、発がん性データ欠くことより追加の10でSF1000 ADI 0.004mg/kg 体重/日

微生物学的 ADI

MIC₅₀ (*in vitro*) より VICH 算出式 ADI 0.0032 mg/kg 体重/日 (根拠: イヌ経口投与試験糞便内排泄率)

ADI 0.0032mg/kg 体重/日

○ フロルフェニコール 2007年8月30日答申

毒性試験

急性、ラット4週間・マウス13週間・ラット13週間・イヌ13週間亜急性、ラット52週間・イヌ52週間慢性、ラット104週間・マウス2年間発がん性、ラット2世代繁殖、ラット・マウス催奇形性、遺伝、微生物学的影響に関する特殊試験 (MIC: ヒト腸内細菌・臨床分離菌)

エンドポイント、SF、ADI

毒性学的 ADI

イヌ52週間慢性毒性試験における雌で認められた胆嚢上皮の嚢胞性過形成 SF100 ADI 0.01mg/kg 体重/日

微生物学的 ADI

MIC₅₀ (*in vitro*) より VICH 算出式 ADI 0.012mg/kg 体重/日 (根拠: ラット経口投与試験尿中排泄率)

ADI 0.01mg/kg 体重/日

○ チアンフェニコール 2007年10月4日答申

毒性試験

急性、ラット10日間・ラット2ヶ月間・ラット4ヶ月間・ラット6ヶ月間(2種)・ラット13週間(2種)・イヌ4週間・イヌ7週間・イヌ6ヶ月間亜急性、ラット2年間発がん性、ラット繁殖(雄妊性試験・周産期及び授乳期投与試験)、ラット・マウス・ウサギ催奇形性、遺伝、微生物学的影響に関する特殊試験(*in vitro* MIC: ヒト腸内細菌・感染動物由来菌・臨床分離菌・マウス腸内細菌)

慢性毒性、2世代繁殖なし

エンドポイント、SF、ADI

毒性学的 ADI

ラット2年間発がん性試験における雌雄で認められた体重増加量減少 SF100 ADI 0.05mg/kg 体重/日

微生物学的 ADI

MIC₅₀ (最も感受性の高かった *Fusobacterium nucleatum* 及び *Propionibacterium spp.*) より JECFA 算出式 ADI 0.0046mg/kg 体重/日 (根拠: JECFA 評価書中記載糞中排泄率)

MICcal (2006年度食品安全確保総合調査結果) より VICH 算出式 ADI 0.016mg/kg 体重/日 (根拠: ヒトボランティア投与試験尿中排泄率)

ADI 0.005 mg/kg 体重/日