

動物用医薬品評価書

フロルフェニコールの食品健康影響評価について

2007年8月

食品安全委員会

〈目次〉

	頁
・目次	1
・審議の経緯	2
・食品安全委員会委員名簿	2
・食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
・要約	3
1. 薬剤の概要	4
2. 毒性試験の概要	
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	4
2-2. 毒性試験	7
(1) 急性毒性試験	7
(2) 亜急性毒性試験	7
(3) 慢性毒性・発がん性試験	10
(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験	12
(5) 遺伝毒性試験	13
(6) 一般薬理試験	14
(7) 微生物学的影響に関する特殊試験	15
(8) ヒトにおける知見について	16
(9) その他	16
3. 食品健康影響評価について	16
4. 参考資料	18

〈審議の経緯〉

平成17年	3月11日	農林水産大臣より再審査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	3月17日	第86回食品安全委員会（要請事項説明）
平成17年	3月24日	第24回動物用医薬品専門調査会
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、関係書類の接受
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（第24条第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	1月12日	農林水産大臣より輸入承認に係る食品健康影響評価について要請
		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（第24条第2項関連）
平成19年	1月15日	関係書類の接受
平成19年	1月18日	第174回食品安全委員会（要請事項説明）
平成19年	3月13日	第71回動物用医薬品専門調査会
平成19年	4月27日	第73回動物用医薬品専門調査会
平成19年	5月30日	第75回動物用医薬品専門調査会
平成19年	6月22日	第77回動物用医薬品専門調査会
平成19年	7月12日	第198回食品安全委員会（報告）
平成19年	7月12日	
	— 8月10日	国民からの意見情報の募集
平成19年	8月28日	動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
平成19年	8月30日	第204回食品安全委員会（報告） 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員〉

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

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

広い抗菌スペクトルを持つ合成抗菌剤である「フロルフェニコール (Florfenicol)」について、食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は動物代謝・残留(ラット、豚、牛)、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(マウス、ラット、イヌ)、慢性毒性(イヌ、ラット)、発がん性試験(ラット、マウス)、繁殖毒性及び催奇形成試験(ラット、マウス)及び遺伝毒性試験、微生物学的影響に関する試験等である。

遺伝毒性については、*in vitro* の染色体異常試験において一部陽性の所見がみられたが、*in vivo* の染色体試験及び小核試験においてはすべて陰性であったことから、生体にとって影響となる毒性はないと考えられた。また、発がん性は認められなかった。繁殖への影響については NOAEL 3mg/kg 体重/日が得られ、催奇形性は認められなかった。

各毒性試験の無毒性量の最小値はイヌを用いた 52 週間亜急性毒性試験の 1mg/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 0.01mg/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 0.012mg/kg 体重/日と設定した。

以上より、フロルフェニコールの食品健康影響評価については、ADI として 0.01mg/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る、これについては検討中である。

フロルフェニコールの食品健康影響評価について

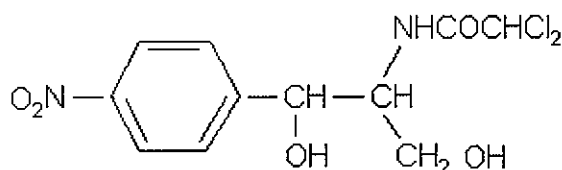
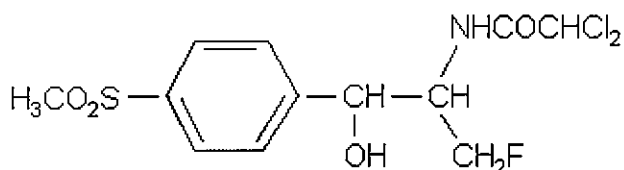
1. 薬剤の概要

(1)物質名⁽¹⁾⁽²⁾

フロルフェニコール(Florfenicol)

(2)構造式

<参考>クロラムフェニコール(Chloramphenicol)



(3)分子式 : C₁₂H₁₄Cl₂FNO₄S

(4)分子量 : 358.2

(5)常温における性状 : 白色の結晶性粉末

(6)融点 : 約 154°C

(7)使用目的及び使用状況等

フロル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。⁽³⁾

フロルフェニコールを主剤とする動物用医薬品は、国内では牛、豚、鶏といった家畜の他、一部の魚類にも使用されている。米国、EU 諸国においても牛、豚、鶏、羊及び魚類(finfish)に対して使用が認められている。ヒト用医薬品としての使用はない。

2. 毒性試験の概要

2-1.吸収・分布・代謝・排泄

【ラットにおける経口投与試験】

SD ラット(雌雄各6匹)に65mg/kg 体重の¹⁴C-標識フロルフェニコール^aを7日間経口投与し、1及び6回目の投与後24時間までの尿と糞が採取された。1回目投与後24時間の尿中に平均して総投与放射能の約62.7%(雄:59.2%、雌:66.2%)、糞中に約16.1%(雄:19.6%、雌:12.6%)が排泄された。6回目投与後24時間では、尿中に平均して総投与放射能の約60.4%(雄:52.4%、雌:68.5%)、糞中には約23.9%(雄:30.4%、雌:17.4%)が排出された。総投与放射能に対する回収率は低下したが、排泄経路の割合はほぼ同じであった。被験動物は7回目投与2時間後に安楽死、剖検され組織中の分布が調べられた。血液中より高い放射活性を示した臓器は肝臓と腎臓であった。⁽⁴⁾

さらに上記で採取された、血漿、尿、糞及び肝臓、腎臓、筋肉、脂肪中の代謝物の同定が試みられている。TLC、HPLCにより各サンプルを分離したところ、サンプルの種類により存在比は異なるものの

^aベンゼン環の炭素すべてに標識。

5種類に分離された⁽⁹⁾。尿、糞についてさらに詳細に検討されたところ、これらは未変化体の他、フロルフエニコールアミン、フロルフエニコールオキサミド酸、フロルフエニコールアルコール、モノクロロフロルフエニコールであった。尿中からは未変化体、糞中からはフロルフエニコールアミン^bが主に検出された。⁽⁹⁾

【ブタにおける単回投与試験】

ブタ(ランドレース種3頭)におけるフロルフエニコールの単回筋肉内(10mg/kg体重)投与において、 T_{max} は1時間であり、その時の血清中濃度の C_{max} は約4.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{1/2}$ は約5.2時間であった。投与1及び8時間後の組織中分布が調査されたところ、1時間後の組織中分布は腎臓、胆汁、肝臓、血漿、肺、筋肉、小腸、脂肪の順に高く、腎臓の濃度は血漿の2倍以上を示した。8時間後ではこれらの濃度は全ての組織で1/2程度に低下していた。代謝物のオキサミン体は肝臓、腎臓、胆汁、血漿で認められたが8時間後では肝臓、腎臓で1/2程度となり、未変化体と同様の挙動を示した。アミノ体は未変化体の1/10未満で、アルコール体はほとんど検出されなかった。未変化体及び代謝物を合計して24時間までに投与量の約57%が尿・糞中に排泄された。そのほとんどは尿中への排泄で、主要なものは未変化体であった。⁽⁷⁾

【ウシにおける単回投与試験】

ウシ(ホルスタイン種3頭)におけるフロルフエニコールの単回筋肉内(10mg/kg体重)投与において、 T_{max} は1時間であり、その時の血清中濃度の C_{max} は約1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{1/2}$ は約18.2時間であった。投与2及び24時間後の組織中分布が調査されたところ、2時間後の組織中分布は腎臓、胆汁、血漿、小腸、筋肉、肺、肝臓、脂肪の順に高く、腎臓の濃度は血漿の2倍以上を示した。24時間後ではこれらの濃度は1/2程度に低下していた。代謝物のオキサミン体は胆汁で高く、肝臓、肺、腎臓、小腸、脂肪、血漿で認められたが24時間後では未変化体と同様に減少した。アミノ体は未変化体の1/5程度で、アルコール体はさらに微量であった。未変化体及び代謝物を合計して48時間までに投与量の約52%が尿・糞中に排泄された。そのほとんどは尿中への排泄で、主要なものは未変化体であった。⁽⁸⁾

子ウシ(4頭/群)におけるフロルフエニコールの単回筋肉内または皮下(40 mg/kg体重)投与において、筋肉内投与時の血清中濃度の C_{max} は15.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{max} の中央値は1.0時間、 $T_{1/2}$ は12.2時間、AUC(投与から最終測定値まで)は194 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、AUC(投与から消失まで)は213 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。

皮下投与時の血清中濃度の C_{max} は2.93 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{max} の中央値は4.0時間、 $T_{1/2}$ は79.8時間^d、AUC(投与から最終測定値まで)は101 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、AUC(投与から消失まで)は265 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。⁽¹⁰⁾

子ウシ(3頭/群)にフロルフエニコールを単回皮下(20 mg/kg体重)及び筋肉内(10 mg/kg体重/日を3日間)投与した試験が実施されている。試験終了後14日間の休薬期間を設け、投与方法を入れ替えて同様に投与を行なった。

単回皮下投与群の C_{max} (≤ 2.6 ppm)は投与後9及び6時間に認められ、投与後24時間で1.0 ppmまで低下した。反復筋肉内投与群の C_{max} は3日間とも投与後3時間に認められ、投与後24時間で1 ppm以下に低下した。⁽¹¹⁾

^b 抱合体含む

^c 調和平均。

^d 調和平均。

【ブタにおける残留試験】

3-4ヶ月齢のブタ（ランドレース種、15頭/群）にフロルフェニコール10 および20 mg/kg 体重/日を5日間連続して筋肉内投与し、投与後28日までの血漿、腎臓、肝臓、注射部位筋肉、筋肉、小腸および脂肪中濃度を測定した。10 mg 投与群では、投与後3日の血漿中に定量限界（血漿：0.05 µg/mL、その他：0.05 µg/g）を下回る微量が認められたが、その他の組織は定量限界未満であり、血漿中濃度も投与後7日以降定量限界未満であった。20 mg 投与群では、投与後3日の血漿及び腎臓中、7日の腎臓中では定量限界を下回る微量が認められたが、その他の組織では定量限界未満であり、14日以降は腎臓でも定量限界未満であった。その他の組織は投与後3日以降定量限界未満であった。⁽¹¹⁾

約2ヶ月齢のブタ（LW系、16頭/群）にフロルフェニコール10 および20 mg/kg 体重/日を5日間連続して筋肉内投与し、投与後21日までの血清、筋肉、腎臓、肝臓、注射部位筋肉、注射部位周辺部筋肉、小腸及び脂肪中濃度を測定した。10 mg 投与群では、投与後1日の腎臓で0.10-0.24 µg/g、注射部位筋肉で0.10-3.52 µg/g、注射部位周辺部筋肉0.24 µg/gが検出された。20 mg 投与群では、投与後1日の血清及び組織中に残留が観察され、特に注射部位筋肉で高濃度（8.21-192.52 µg/g）であった。両投与群とも、投与後3日以降には全ての試料で検出限界未満（血漿：0.05 µg/mL、その他：0.05 µg/g）となった。⁽¹²⁾

【ウシにおける残留試験】

3-4ヶ月齢の子ウシ（ホルスタイン種、雌15頭/群）及び約2ヶ月齢の子ウシ（ホルスタイン種、雌15頭/群）にフロルフェニコール10 および20 mg/kg 体重/日を3日間連続して筋肉内投与し、投与後1、5、10、20、30日に3頭ずつの血漿、筋肉、腎臓、肝臓、注射部位筋肉、注射部位周辺部筋肉、小腸及び脂肪中濃度を測定した。

3-4ヶ月齢の子ウシにおいて、10 mg 投与群で投与後1日の血漿及び組織中濃度は注射部位筋肉で平均262.06 µg/g、次いで注射部位周辺部筋肉で72.44 µg/g、腎臓で1.30 µg/g、筋肉で1.19 µg/g、血漿で0.72 µg/mL、肝臓で0.34 µg/gであった。小腸では1/3例が検出限界（0.05 µg/g）未満、2例は0.59 および1.03 µg/gであった。脂肪では全例が検出限界未満であった。投与後5日では、注射部位筋肉で平均9.09 µg/g、次いで注射部位周辺部筋肉で1.01 µg/g、血漿で0.13 µg/g、腎臓で0.05-0.19 µg/gであった。肝臓及び筋肉では1/3例が検出限界未満となり、脂肪および小腸では全例が検出限界未満であった。投与後10日では注射部位筋肉の2例を除き全て検出限界未満となり、休薬20日以降では全試料で検出限界未満となった。20 mg 投与群では、投与後1日の血漿及び組織中濃度は注射部位筋肉で平均1208.91 µg/g、次いで注射部位周辺部筋肉で132.59 µg/g、腎臓で5.22 µg/g、小腸で3.00 µg/g、肝臓で2.47 µg/g、血漿で2.20 µg/mL、筋肉で1.23 µg/g、脂肪で0.64 µg/gであった。投与後5日では注射部位筋肉で平均27.65 µg/g、注射部位周辺部筋肉で1.26 µg/gとなり、腎臓、筋肉、血漿、小腸、肝臓でも検出されたが、脂肪は検出限界未満であった。投与後10日では、注射部位筋肉、注射部位周辺部筋肉および腎臓での各2/3例を除き全て検出限界となり、投与後20日以降は全試料で検出限界未満となった。⁽¹³⁾

約2ヶ月齢の子ウシにおいて、10 mg 投与群で投与後1日の血漿及び組織中濃度は注射部位筋肉で平均452.83 µg/g、次いで注射部位周辺部筋肉で99.67 µg/g、腎臓で1.27 µg/g、血漿に0.45 µg/g、筋肉で0.43 µg/g、小腸で0.39 µg/g、肝臓で0.10-0.43 µg/gであった。脂肪では1/3例で0.10-0.20 µg/gであり、2/3例は検出限界（0.05 µg/g）未満であった。投与後5日では、注射部位筋肉で平均5.88 µg/g、注射部位周辺部筋肉の1/3例の0.05-0.10 µg/gを除いて検出限界未満となり、投与後10日以降は全試料が検出限界未満となった。20 mg 投与群で、投与後1日の血漿及び組織中濃度は注射部位筋肉で平均1178.46 µg/g、次

いで注射部位周辺部筋肉で 254.42 µg/g、腎臓で 4.05 µg/g、肝臓で 1.36 µg/g、血漿で 1.33 µg/g、筋肉で 1.03 µg/g、小腸で 0.90 µg/g、脂肪で 0.10-0.40 µg/g であった。投与後 5 日には、注射部位筋肉で平均 926.52 µg/g、注射部位周辺部筋肉で 533.71 µg/g、血漿で 0.10-0.34 µg/g、腎臓で 0.10-0.29 µg/g であった。肝臓、筋肉及び小腸では 1/3 例が検出限界未満となり、脂肪は全例検出限界未満となった。投与後 10 日では、注射部位筋肉 (2/3 例) 及び注射部位周辺部筋肉 (1/3 例) を除いて検出限界未満となり、投与後 20 日以降は全試料が検出限界未満となった。⁽¹⁴⁾

約 2-4 ヶ月齢の子ウシ (ホルスタイン種、雄 15 頭/群) および 4-8 ヶ月齢のウシ (ホルスタイン種、雄 15 頭/群) にフロルフェニコール 20 および 40 mg/kg 体重を単回皮下投与し、投与後 1、5、30、40 及び 50 日にそれぞれ 3 頭の血漿、筋肉、腎臓、肝臓、注射部位直下筋肉、注射部位直下の周辺部筋肉、小腸及び脂肪中濃度を測定した。

約 2-4 ヶ月齢のウシにおいて、投与後 1 日の血漿及び組織中濃度は、20 及び 40 mg 投与群において注射部位直下筋肉でそれぞれ平均 41.44、17.61 µg/g、次いで周辺部筋肉で 5.60、6.29 µg/g、腎臓で 1.64、2.26 µg/g、血漿で 1.42、1.50 µg/g、肝臓で 1.18、1.25 µg/g、筋肉で 1.12、1.16 µg/g、小腸で 0.43、0.75 µg/g、脂肪で 0.18 および 0.15 µg/g であった。その後、両投与群において、投与後 5 日に脂肪中濃度が検出限界 (0.05 µg/g) 未満となり、投与後 30 日以降には全試料が検出限界未満となった。⁽¹⁵⁾

4-8 ヶ月齢のウシにおいて、投与後 1 日の血漿及び組織中濃度は、20 及び 40 mg 投与群において注射部位直下筋肉でそれぞれ平均 592、679 µg/g が、次いで周辺部筋肉で 143、26 µg/g、腎臓で 2.1、2.6 µg/g、筋肉で 0.78、1.9 µg/g、肝臓で 0.79、1.3 µg/g、血漿で 0.71、1.2 µg/g、小腸で 0.60、0.95 µg/g、脂肪で 0.22、1.0 µg/g であり、投与後 5 日においても全試料が検出された。投与後 30 日では、20 mg 投与群で筋肉 (2/3 例)、脂肪および血漿 (各 1/3 例) で、40 mg 投与群で血漿及び小腸 (各 2/3 例)、投与部位直下筋肉及び筋肉 (各 1/3 例) を除いて検出限界 (0.05 µg/g) 未満となり、投与後 40 日以降には、両投与群とも全試料が検出限界未満となった。⁽¹⁶⁾

2-2. 毒性試験

(1) 急性毒性試験

ICR 系マウスに対する 2000mg/kg 体重までの経口投与及び 3000mg/kg 体重までの腹腔内投与において雌雄とも死亡動物は認められなかった。⁽¹⁷⁾

SD ラットに対する 2000mg/kg 体重までの経口投与において雌雄とも死亡動物は認められなかった。腹腔内投与による LD₅₀ は雌で 1865mg/kg 体重、雄で 2047mg/kg 体重であった。⁽¹⁸⁾

(2) 亜急性毒性試験

【ラットを用いた 4 週間亜急性毒性試験】

SD ラット (雌雄各 10 匹/群) を用いた強制経口 (0、20、65、200mg/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。

一般的な臨床症状観察では全投与群に腹部膨満、軟便が認められた。これらは腸内細菌への影響に伴う二次的影響と考えられた。

体重変化では、200mg 投与群で増体重の低値が認められた。摂餌量では 200mg 投与群の雄で低値が認められた。

血液学的検査では 65mg 以上投与群の雄で MCV、MCH の高値、200mg 投与群で RBC の低値が認められた。雌では 200mg 投与群で MCV、MCH の高値、RBC の低値のほか、Hb、Ht の低値が認められた。

65mg 以上投与群の雄で好中球の低値とリンパ球の低値傾向による総白血球数の低値が認められ、このうち好中球については全投与群で低値を示した。雌では全投与群で好中球の低値が認められた。

血液生化学的検査では、いくつかのパラメーターで変動が認められたが雌雄で相関は見られなかった。

尿検査では、特に被験物質投与に起因する異常は認められなかった。

臓器重量では、200mg 投与群の雄で精巣の相対及び絶対重量、雌で顎下腺、心臓の相対及び絶対重量の低値が認められた。雌では更に 65 mg 以上投与群で肺の相対及び絶対重量の低値を示した。

剖検では、全ての投与群で盲腸の拡張、200mg 投与群で精巣の萎縮、軟化が認められた。

病理組織学的検査では、全投与群で顎下リンパ節の濾胞の萎縮、200mg 投与群の雌雄で回腸、盲腸、結腸の拡張、胸骨髄の細胞密度の低下、精細管の萎縮が認められた。65mg/kg 以上投与群の肺で認められた肺重量の変化は、対応する組織学的変化が認められなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

これらの所見のうち盲腸の拡張は腸内細菌叢の変動、顎下リンパ節の所見は抗菌剤投与による二次的影響の可能性もあり、いずれも毒性影響ではないものと考えられた。

本試験における NOAEL は求められなかった。⁽¹⁹⁾

【マウスを用いた 13 週間亜急性毒性試験】

CD-1 マウス(雌雄各 10 匹/群) を用いた強制経口(0、10、50、200、400mg/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。

一般的な臨床症状観察、体重変化、摂餌量、摂水量については特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査については実施されていない。

臓器重量では、400 mg 投与群の雄で肝臓の相対重量、雌で相対及び絶対重量の増加が認められた。

剖検では特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

病理組織学的検査は、対照群と 400mg 投与群についてのみ実施されているが、特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は 200mg/kg 体重/日であった。⁽²⁰⁾

【ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験】

SD ラット(雌雄各 20 匹/群) を用いた強制経口(0、10、30、100mg/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。なお、各群半数については 13 週間の投薬後 4 週間無処置で飼育し、回復性が確認されている。

一般的な臨床症状観察、摂餌量については特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

体重変化では 100mg 投与群の雌雄で体重増加量の低値が認められ、雄の 7 週、雌の 8 週以降では体重も低値を示した。

摂水量については 100mg 投与群の雄でわずかに高値であった。

血液学的検査では、100mg の雄で MCH、MCV の高値、RBC、Hb の低値が認められ、Hb を除き回復期間後も同様の傾向が認められた。

血液生化学的検査では、雄の全投与群と雌の 30mg 以上投与群で A/G 比の高値を伴う総たん白質の低値が認められた。

尿検査、眼検査に異常は認められなかった。

臓器重量では、100 mg 投与群の雄で精巣の絶対および相対重量の減少が認められた。

剖検では投与期間または休薬期間によらず、100mg 投与群で精巣の小型化と軟化が認められた。100mg 投与群で盲腸の拡張が認められ、10、30mg 投与群でも散見された。盲腸の拡張は休薬により回復した。

病理組織学的検査は、精巣と顎下リンパ節を除き対照群と 100mg 投与群についてのみ実施されている。投与期間または休薬期間によらず、100mg 投与群の全例で精子形成が停止した高度な精細管の萎縮が両側性に認められた。30mg 投与群では精巣に変化は認められなかったものの、精巣上体管内の脱落精上皮細胞の増加が認められた。この脱落細胞の増加は有意ではないが、10mg 投与群の回復期間においても認められた。全投与群で顎下リンパ節の濾胞の萎縮の頻度上昇が認められた。

これらの所見のうち盲腸の拡張は腸内細菌叢の変動、顎下リンパ節の所見は抗菌剤投与による二次的影響の可能性もあり、いずれも毒性影響ではないものと考えられた。

本試験における NOAEL は求められなかった。⁽²¹⁾

【イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験】

約 4 ヶ月半齢のビーグル犬 (雌雄各 4 頭/群)を用いたゼラチンカプセル経口(0、10、30、100mg/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。

一般的な臨床症状観察、体重変化、摂餌量については特に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、糞検査、眼検査は 6 週と 12 週時点で実施されている。

血液学的検査では、30mg 以上投与群の雌で RBC の低値、100mg 投与群の雌雄で Hb の低値傾向が認められ、12 週時点では対照群と比較して有意となった。100 mg 投与群で白血球数の減少が、雄では 6、12 週、雌では 12 週時点で認められた。好中球数の減少は、雄の全投与群、雌では 100 mg 投与群で認められた。骨髄検査では投与に関連した異常は 100mg/kg 群の雄 1 頭を除き認められなかった。この雄 1 頭では血液学的検査で好中球減少症が認められた。また、骨髄検査で骨髄の低形成部が散見され、赤芽球系細胞の減少による骨髄球/赤芽球比の増加が確認された。しかし、同個体の顆粒球系細胞に異常は認められず、骨髄巨核球数も十分見られた。血液生化学的検査では、12 週の 30mg 以上投与群の雄、100mg 投与群の 6 週の雌及び 12 週の雌で Tchol の高値が認められ、100mg 投与群の値は背景対照の上限であった。尿検査に異常は認められず、糞便中に潜血は認められなかった。

臓器重量では、雄の全投与群及び 30mg 以上投与群の雌で肝臓の相対及び絶対重量の高値が認められた。30mg 以上投与群の雄で腎臓の絶対及び相対重量の高値、100mg 投与群で精巣及び前立腺重量の低値が認められた。

剖検では特に異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、全投与群で小葉中間帯の肝細胞肥大とグリコーゲン野の拡大、小脳顆粒層及び脊髄の灰白質に空胞化が認められ、その頻度は 100mg 投与群の雌雄で有意に増加した。100mg 投与群の雄で精巣の精細管萎縮、腎臓の尿細管拡張が認められた。

本試験における NOAEL は決定できなかった。⁽²²⁾

約 6 ヶ月齢のビーグル犬 (雌雄各 4 頭/群)を用いたゼラチンカプセル経口(0、1、3、12mg/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。なお、対照群と 12mg 投与群についてはさらに 2 頭ずつに並行して投与し、投与期間終了後 4 週間の回復期間を設定し、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、体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼検査について

は特に異常は認められなかった。臓器重量では、12 mg 投与群の雄で肝臓の相対重量の増加が認められた。

剖検・病理組織学的検査では、特に異常は認められなかった。本試験における NOAEL は 3mg/kg 体重/日であった。⁽²³⁾

(3)慢性毒性・発がん性試験

【ラットを用いた 52 週間慢性毒性試験】

SD ラット(雌雄各 20 匹/群)を用いた強制経口(0、3、12、48mg/kg 体重/日)投与による 52 週間慢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、雌の 48mg 投与群で頭部や胴体の被毛の汚れが高頻度で認められた。

体重変化では、12mg 以上投与群の雄と 48mg 投与群の雌で体重増加量の減少が認められた。ただし、雄の体重増加量の減少の程度は逆転していた。また、12mg 投与群の雌でも体重増加量の減少傾向が認められたが有意差はなかった。

摂餌量、摂水量については特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

血液学的検査は 12、25、38、50 週に実施されている。12mg 以上投与群の雄では全ての検査時に RBC の低値、MCH 及び MCV の高値が認められた。3mg 投与群の雄及び雌では検査時期によって異なる結果が得られ、あいまいであった。

血液生化学的検査については、12mg 以上投与群の雄及び 48mg 投与群の雌で総たん白質の低値が認められた。これは、A/G 比の高値を伴っていた。尿検査では特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

眼検査では特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

臓器重量では、12 mg 以上投与群の雄で精巣重量の減少、12mg 以上投与群の雌及び 48mg 投与群の雄で腎臓重量の高値が認められた。

剖検では、12mg 以上投与群で精巣の小型化および／あるいは軟化が認められた。

病理組織学的検査では、48mg 以上投与群で精細管の萎縮、12mg 以上投与群で精巣上体管内に脱落精上皮細胞の増加が認められた^f。本試験における NOAEL は 3mg/kg 体重/日であった。⁽²⁴⁾

【イヌを用いた 52 週間慢性毒性試験】

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、1、3、12mg/kg 体重/日)投与による 52 週間の慢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、体重変化、摂餌量、摂水量、眼科検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査については特に異常は認められなかった。

臓器重量では、12 mg 投与群の雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。

剖検・病理組織学的検査では、12mg 投与群の雌雄で胆嚢上皮に嚢胞性上皮過形成が認められ、3mg 投与群の雌 1 頭にも軽度な同様の所見が認められた。この胆嚢上皮の嚢胞性過形成は自然発生するのは稀であるが、抗生物質の長期あるいは高用量投与などで報告されていることから、3mg 投与で観察された軽度な同病変についても投与との関連性が示唆された。また、12 mg 投与群の雄で肝細胞のグリコーゲン変性が

^e 104 週の発がん性慢性毒性試験の中間処置群

^f 3mg/kg 投与群でも対照群に比べて、精細管萎縮の発現頻度に増加が認められる。