

認められた。

本試験における NOAEL は 1mg/kg 体重/日であった。

#### 【ラットを用いた104週間がん性試験】

SD ラット(雌雄各 50 匹/群)を用いた強制経口(0、3、12、48mg/kg 体重/日)投与による 104 週間の発がん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、雄の 12mg 以上投与群及び雌の 48mg 投与群で頭部や胴体の被毛の汚れの頻度の増加が認められた。

体重変化では、48mg 投与群の雌で体重増加量の減少が認められた。

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 26、52、78、104 週に実施されている。赤血球と白血球に関連したいくつかのパラメーターに影響が認められ、48mg 投与群の雄で MCH、MCV の高値、雌で MCH、MCV の高値及び RBC の低値が認められた。白血球については総白血球数及び好中球の低値が用量相関性はないものの全ての投与群の雌雄で散発的に認められた。

血液生化学的検査は実施されていない。

剖検では雄の 12mg 以上投与群の肝臓で白色巣あるいは白色斑の発生頻度の増加、48mg 投与群で小型及び／又は軟化した精巣の発生頻度の増加が認められた。

病理組織学的検査では、12mg 以上投与群で両側性の精細管の萎縮、精巣上体細管内の脱落精上皮細胞の増加、48mg 投与群で両側性の精子形成欠如が認められた<sup>8</sup>。

肝臓における変異肝細胞巣の発生頻度の増加が 48mg 投与群で認められた。

精巣間細胞腫の頻度の増加が 48mg 投与群で認められ、同様の変化が 3mg 投与群でも認められたが、用量相関性がなく、背景病変の発生率との差はごくわずかであることから、発がん性を示すものではないと考えられた。

本試験における NOAEL は 3mg/kg 体重/日であった。

#### 【マウスを用いた2年間がん性試験】

CD-1 マウス(雌雄各 50 匹/群)を用いた強制経口(0、20、100、200mg/kg 体重/日)投与による 2 年間の発がん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、飲水量、血液学的検査に差は認められなかった。

血液生化学的検査、尿検査、臓器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、200mg 投与群で両側性の精巣胚上皮細胞の変性が認められ、精巣上体の精子数減少あるいは無精子を伴っていた。

発がん性については雄の 100mg 以上投与群で対照群と比較して肝細胞がんの頻度が増加したが、出現頻度自体は背景対照の範囲内であり、対照群における発生率が例外的に低かった(0/50)ことに起因する偶発的なものと判断された。これ以外には発がん性を疑わせる所見は認められず、マウスに発がん性は認められなかった。

<sup>8</sup> 有意差は認められないものの、3mg/kg 投与群でも対照群に比べて精巣に対する影響（精細管萎縮、精子形成欠如）の増加が認められている。

#### (4) 毒性試験及び催奇形性試験

繁殖毒性試験及び催奇形性試験については以下の試験が行われた。なお、ウサギを用いた催奇形性に関する予備試験が実施されたが、0.5mg の低量投与においても腸内細菌叢への影響によるものと考えられる摂食量や体重の減少などの母体毒性が認められた。このことからウサギを用いた催奇形性試験は実施できなかった。

##### 【ラットを用いた2世代繁殖試験】

SDラットを用いた強制経口(0、1、3、12 mg/kg 体重/日)投与による2世代繁殖試験が実施されている。被験物質の投与及び交配は次の要領で実施された。

F<sub>0</sub>世代では、雌雄各28匹/群にフロルフェニコールのPEG400溶液を交配開始前10週から2回の繁殖(F<sub>1a</sub>、F<sub>1b</sub>)期間中(交配・妊娠・授乳期間中)を通じて投与した。F<sub>1a</sub>は離乳後に剖検に供され、F<sub>1b</sub>動物は雌雄各24匹/群を選抜し、各投与量の被験物質を生後25日から2回の繁殖(F<sub>2a</sub>、F<sub>2b</sub>)期間中を通じて投与した。

12mg投与群で雄F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>の精巣上体重量が有意に低かった。

12mg投与群でF<sub>2b</sub>の生後4-21日の生存率の低値が見られた。

本試験におけるNOAELは3mg/kg 体重/日であった。

##### 【ラットを用いた催奇形性試験】

SD雌ラット(17~24匹/群)の妊娠6-17日に強制経口(0、4、12、40 mg/kg 体重/日)投与による催奇形性試験が実施されている。母動物は妊娠20日に帝王切開し、着床数、吸収胚数、胎児重量、胎児の外表及び骨格所見等について検討した。妊娠ラットについては、12mg以上投与群で摂餌量の低下、飲水量の増加がみられた。

胎児については、40mg投与群の胎児体重は低値を示した。胎児の奇形及び変異の発現率に投与群と対照群との間に差は認められなかった。

本試験におけるNOAELは4mg/kg 体重/日であった。

##### 【マウスを用いた催奇形性試験】

CD-1雌マウス(29~30匹/群)の妊娠6-15日に強制経口(0、1、3、60 mg/kg 体重/日)投与による催奇形性試験が実施されている。母動物は妊娠17.5日に帝王切開し、着床数、吸収胚数、胎児重量、胎児の外表・内臓及び骨格所見等について検討した。

妊娠マウス及び胎児において投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

本試験におけるNOAELは60mg/kg 体重/日と考えられた。

(5) 遺伝毒性試験

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】

*in vitro* 試験

試験	対象	投与量	結果
不定期 DNA 合成試験 (UDS 試験)	ラット初代培養肝細胞	10, 25, 50, 100, 250, 500, 1000, 2500µg/mL	陰性
前進突然変異試験 ( <i>Tk</i> )	L5178Y マウスリンパ腫細胞	125, 500, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 mg/mL(-S9)	陰性 <sup>2</sup>
		125, 500, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000 mg/mL(+S9)	不明確 <sup>3</sup>
		62.5, 125, 250, 500, 1000, 1500, 2000mg/mL(+S9)	陰性 <sup>4</sup>
染色体異常試験	CHO 培養細胞(CHO-10 B4)	313, 625, 1250, 2500 µg/mL (+S9 ; 6h)	陽性 <sup>5</sup> (2500µg/mL)
		62.5, 125, 625, 1250 µg/mL(-S9 ; 24h)	陰性 <sup>6</sup>

1 5000µg/mL では細胞致死。

2 全用量で中程度から高度の細胞毒性(成長率約 14-38%)。2000µg/mL 以上では一部溶解せず。

3 125、1000、2000µg/mL で変異の出現率が増加したが、用量依存性、再現性なし。2000µg/mL 以上では一部溶解せず。

4 2000µg/mL では完全には溶解せず。500µg/mL 以上で用量相関的な生育阻害が認められた。(500 で 35%—2000 で 69%)

5 2500µg/mL で細胞毒性。1250µg/mL 以上で一部溶解せず。

6 625µg/mL 以上で細胞毒性。1250µg/mL 以上で一部溶解せず。

*in vivo* 試験

試験	対象	投与量	結果
染色体異常試験	マウス骨髄	500、1667、5000mg/kg 単回経口	陰性
		500、1667、5000mg/kg 5 日間経口	陰性
小核試験	マウス骨髄	5000mg/kg 単回経口	陰性

上記のように、*in vitro* の CHO 培養細胞を用いた染色体異常試験において、+S9 の条件下で細胞毒性の認められる用量でのみ陽性所見が認められたので、この陽性所見は細胞毒性に起因する非特異的な影響と考えられる。*in vivo* の骨髄染色体異常試験、小核試験はいずれも陰性であった。これらのことから、フロルフェニコールは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないものと考えられる。

## (6) 一般生理

### 【中枢神経系への作用】

一般行動(マウス; Irwin 法)では、100mg/kg 体重以上の腹腔内投与で一過性の自発運動の低下、300mg 以上では反応性の低下、3000mg では非特異的な全身抑制による鎮静状態が見られ(特に異常は認められず)、一部の動物が死亡した。急性脳波(ウサギ; 電極測定)については 1000mg/kg 体重の腹腔内投与、体温(ウサギ)については 1000mg/kg 体重までの皮下投与において影響は認められなかった。

### 【心臓、血管系への作用】

ウレタン麻酔されたウサギに腹腔内投与した時の呼吸数、血圧、心拍数が測定されている。呼吸数については 300mg/kg 体重では影響は認められなかったが、1000mg では減少傾向を示した。血圧については 300mg では 60 分まで下降傾向、1000mg では 180 分まで下降が認められた。心拍数については 1000mg で減少が認められた。

### 【体性神経系への作用】

前脛骨筋収縮(ウレタン麻酔ウサギ; 直接・関節電気刺激)では 1000mg/kg 体重までの腹腔内投与において影響は認められなかった。

### 【末梢自律神経系への作用】

ウサギの摘出回腸を用いた自動運動( $10^{-4}$ g/mL まで)、モルモット摘出回腸を用いた単独及びアセチルコリン、ヒスタミン、塩化カリウムによる収縮への影響( $10^{-4}$ g/mL まで)、モルモットの摘出精管を用いたノルエピネフリン、塩化カリウムによる収縮への影響( $10^{-4}$ g/mL まで)には影響を与えなかった。

小腸輸送能(マウス; 炭末輸送)では 3000mg/kg 体重、ウサギの子宮運動(バルーン挿入による圧変化測定)、ウサギの瞳孔測定では 1000mg/kg 体重までの皮下投与で影響は認められなかった。

なお、ウサギの瞳孔測定に用いられた動物のうち 300mg で 1 例、1000mg で 2 例がその後 14 日までの間に死亡した。

### 【血液凝固系に対する作用】

ウサギ血液の凝固(傾斜法)、ウサギ血液の溶血性(肉眼比色)では  $5 \times 10^{-4}$ g/mL の濃度までのフロルフエニコールの影響を受けなかった。

### 【その他】

その他、尿所見(ラット; 尿量、pH、糖、潜血、たん白質、ケトン体、浸透圧、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 測定)が 3000mg/kg までの皮下投与で検討され、用量相関性は定かでなかったが、1000mg の投与で  $\text{K}^+$  の減少が認められ、有意差はないが  $\text{Na}^+$  の増加傾向が認められた。その他のパラメーターには投与による影響は認められなかった。

1 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

ヒトの腸内細菌叢に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

ヒトの腸内細菌叢の構成する細菌種のうち、*Bifidobacterium* spp.、*Bacteroides fragilis*、*Escherichia coli*、*Eubacterium* spp.、*Clostridium* spp.、*Streptococcus* spp.、*Fusobacterium* spp.、*Lactobacillus* spp.、*Proteus* spp.、*Peptostreptococcus* spp.について各10菌株を用いて測定されたフロルフェニコールに対する(幾何平均)MIC<sub>50</sub>は0.36(*Fusobacterium* spp.)～11.9(*Proteus* spp.)μg/mLであった。

菌名	MIC <sub>50</sub> (μg/mL)	MIC <sub>90</sub> (μg/mL)	MIC 幾何平均(μg/mL)
<i>E. coli</i> (aerob.)	5.9	12.5	8.6
<i>E. coli</i> (anaerob.)	4.7	12.5	7.0
<i>Bifidobacterium</i> spp.	1.7	4.6	2.8
<i>B. fragilis</i>	2.3	3.8	2.8
<i>Eubacterium</i> spp.	1.06	3.1	1.5
<i>Clostridium</i> spp.	2.1	3.6	2.3
<i>Streptococcus</i> spp.	4.0	4.0	4.0
<i>Fusobacterium</i> spp.	0.36	0.78	0.5
<i>Lactobacillus</i> spp.	0.8	1.5	1.2
<i>Proteus</i> spp.	11.9	25.1	17.1
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0.39	0.75	0.6

2 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フロルフェニコールの約5×10<sup>6</sup>CFU/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)	
		Florfenicol	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
<b>通性嫌気性菌</b>			
<i>E. coli</i>	30	4	4-8
<i>Enterococcus</i> species	30	4	4
<b>嫌気性菌</b>			
<i>Bacteroides</i> species	30	2	1-4
<i>Fusobacterium</i> species	20	0.25	0.12-1
<i>Bifidobacterium</i> species	30	2	0.5-4
<i>Eubacterium</i> species	20	4	2-4
<i>Clostridium</i> species	30	8	4-16
<i>Peptococcus</i> species/ <i>Peptostreptococcus</i> species	30	1	0.5-2
<i>Prevotella</i> species	20	1	0.5-1
<i>Lactobacillus</i> species	30	4	2-16
<i>Propionibacterium</i> species	30	1	1

調査された菌種のうち、最も低いMIC<sub>50</sub>が報告されているのは*Fusobacterium* spp.の0.25μg/mLであった。

#### (8)ヒトにおける知見について

##### 【ヒトにおけるフロルフェニコールの毒性(参考)】

フロルフェニコールのヒト臨床における使用歴はないが、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。フロルフェニコールはニトロ基を有しておらず、毒性試験における骨髓像も再生不良性貧血を示唆する所見は得られていない。

#### (9)その他

フロルフェニコールは、FDA、EMA において評価され、ADI が設定されている。

急性、亜急性・慢性(ラット 13、52 週、イヌ 13 週、52 週)、発がん性(マウス、ラット 2 年)、二世世代繁殖試験(ラット)、催奇形性試験(ラット)、遺伝毒性試験(*in vitro* ; 前進突然変異(マウスリンフォーマ)、染色体異常(CHO)、UDS(ラット初代肝細胞)、*in vivo* ; 染色体異常(マウス骨髓)、小核(マウス骨髓)が検討されている。遺伝毒性・発がん性ともないとされ、毒性学的 ADI として 10 $\mu$ g/kg 体重/日(FDA : ラット二世世代繁殖試験の NOAEL 1mg/kg 体重に安全係数 100、EMA : イヌ 52 週慢性毒性試験の NOAEL 1mg/kg 体重/日に安全係数 100)が設定されている。微生物学的影響については、EMA は *Fusobacterium* の MIC<sub>50</sub> の 0.36 $\mu$ g/mL に CVMP の算定式を適用して、3 $\mu$ g/kg 体重/日の微生物学的 ADI を設定している。なお、FDA では評価実施当時 25 $\mu$ g/kg 体重/日以下のものについては微生物学的影響を考慮していない。

### 3. 食品健康影響評価について

#### 【繁殖毒性及び催奇形性について】

繁殖毒性及び催奇形性については、ラットの 2 世代繁殖試験、ラット、マウスの催奇形性試験が実施されている。ラットの繁殖試験において 12mg/kg 体重の投与量で雄に精巣上体重量の低値と F<sub>2b</sub> 児に生存率の低値が認められ NOAEL は 3mg/kg 体重/日であった。また、ラット、マウス共に催奇形性は認められていない。

#### 【遺伝毒性/発がん性について】

遺伝毒性については、*in vitro* の染色体異常試験 において陽性の所見が認められたが、これは細胞毒性に起因すると考えられた。また、*in vivo* の染色体試験及び小核試験においてはいずれも陰性であった。以上のことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられる。

発がん性試験については、ラットを用いた 104 週間発がん試験及びマウスを用いた 2 年間発がん試験が実施された。いずれも発がん性を示唆する所見は認められなかった。

#### 【毒性学的影響のエンドポイントについて】

報告された各種の毒性試験において、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、イヌの 52 週間慢性毒性試験において 3mg 投与群の雌で認められた胆嚢上皮の嚢胞性過形成であった。本試験においては 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あると判断された。NOAEL は 1mg/kg 体重/日であった。

### 【微生物学的影響のヒト曝露について】

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<sub>50</sub> のみであり、国際的コンセンサスが得られている手法として、MICcalc\*1 に 0.0013µg/mL、結腸内容物に 220g、細菌が暴露される分画に 40%、ヒト体重に 60kg を適用し、VICH の算出式に基づいて微生物学的 ADI を算出した場合は下記の通りとなる。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.0013 \text{ (mg/mL)} \times 220\text{(g)}}{0.4 \times 60 \text{ (kg)}} = 0.012 \text{ mg/kg 体重/日}$$

\*1 MICcalc: 薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90%信頼限界の下限值

\*2 VICH ガイドラインでは、結腸内微生物が利用する用量分画を1-尿中に排泄された(経口投与量の)分画として計算できる。ヒトのデータが好ましいが、なければ反すう動物以外のデータが要求される。ラットにおける経口投与試験で、約 60%が尿中に排泄された知見をもとに推定した。

### 【一日摂取許容量 (ADI) の決定について】

フロルフェニコールについては、生体にとって問題となる遺伝毒性及び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、イヌを用いた 52 週間慢性毒性試験における NOAEL は 1mg/kg 体重/日であった。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 0.01mg/kg 体重/日と設定される。一方、微生物学的影響から導かれた ADI は 0.012 mg/kg 体重/日であった。

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、毒性学的データから導かれた値がより小さくなることから、フロル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、0.01mg/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、フロルフェニコールの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

フロルフェニコール 0.01mg/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 資料

- (1) 物理的、科学的試験に関する資料 ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (2) 物理化学的性状、規格及び検査方法 ナガセ医薬品(株) 社内資料
- (3) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, FLORFENICOL SUMMARY REPORT (1)
- (4) A Study of the Absorption, Distribution and Excretion of Total Radioactivity Following Multiple Oral Administration of [<sup>14</sup>C]-Sch 25298 to Rats (IRI Report No. 4553) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (5) Profiling of radioactivity in tissues and excreta from rats following multiple oral administration of 14C-Sch25298 to Rats (IRI Report No. 4533 addendum 1) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (6) Distribution, metabolism and excretion of 14C-Sch25298 in Rats following seven consecutive oral dose (Study Notebook No 26495) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (7) 豚にフロルフェニコールを筋肉内投与するときの吸収・分布・代謝及び排泄 ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (8) 牛にフロルフェニコールを筋肉内投与するときの吸収・分布・代謝及び排泄 ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (9) Florfenicol pharmacokinetics studies in cattle (Report number A-27558) (STUDY NO. 2220E-61-V95-273-01) ナガセ医薬品株式会社, ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (10) Florfenicol Plasma Concentration Analysis Report (Schering-Plough Research Institute Study Number:02193) (SPAH Study Number:E02-041-01) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (11) DA-313-S の豚における残留性試験 (試験番号 G-92-4) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (12) DA-313-S の豚における残留性試験 (試験番号 92-005) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (13) DA-313-S の牛における残留性試験 (試験番号 TK920131, 京動研 813 号) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (14) DA-313-S の牛における残留性試験 (試験番号 92-162R) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (15) TSA-011 の牛における残留試験 (試験番号 TK030029, 京動研 2094 号) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (16) TSA-011 の牛における残留試験 (試験番号 03-124) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (17) フロルフェニコールのマウスを用いた経口及び腹腔内投与による急性毒性試験 (試験番号 87-146, 147) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (18) フロルフェニコールのラットを用いた経口及び腹腔内投与による急性毒性試験 (試験番号 87-144, 155) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (19) Sch25298 4 WEEK ORAL TOXICITY STUDY IN RATS (IRI Report No. 3911) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (20) 13 week oral dose range finding in Mice (IRI Report No. 5092) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (21) Sch25298 13 WEEK ORAL TOXICITY STUDY IN RATS WITH 4 WEEK RECOVERY PERIOD (IRI Report No. 5111) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (22) 13 week oral toxicity study in Dogs (IRI Report No. 5149) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (23) 13 week oral toxicity study in Dogs with a 4 week recovery period (IRI Report No. 7062) ナガセ医薬品株式会社 社内資料



- (24) 104 week oral toxicity study in Rats with 52week interim kill: Results from the 52 week kill Rats (IRI Report No.5793) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (25) 52 week oral toxicity in Dogs (IRI Report No. 7455) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (26) 104 week oral chronic toxicity study in Rats with 52 week interim kill: Results from the 104 week kill Rats (IRI report No. 7357) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (27) 104 week oral carcinogenicity study in Mice (IRI Report No. 7375) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (28) Two generations reproduction study in Rats (IRI Report No. 7086)  
ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (29) Sch25298 TERATOGENICITY STUDY IN RATS (IRI Report No. 5277) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (30) SCH 25298 TERATOGENICITY STUDY IN MICE: A RETEST WITH LOWER DOSES (IRI Report No. 7381) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (31) EVALUATION OF SCH-25298 IN THE PRIMARY RAT HEPATOCYTE UNSCHEDULED DNA SYNTHESIS ASSAY FINAL REPORT (LBI PROJECT NO. 20991) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (32) MUTAGENICITY EVALUATION OF SCH 25298 IN THE MOUSE LYMPHOMA FORWARD MUTATION ASSAY FINAL REPORT (LBI PROJECT NO. 20989) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (33) Chromosomal aberrations assay with Chinese hamster ovary cells in vitro (IRI Report No. 4703)  
ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (34) FDA: NADA Number:141-063
- (35) Micronucleus test in bone marrow of CD-1 Mice (IRI Report No. 4738) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (36) フロルフェニコールの一般薬理試験 最終報告 (試験番号 87-139) ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (37) ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF FLORFENICOL AGAINST HUMAN GUT MICROFLORA (Report Number:A-26701)  
ナガセ医薬品株式会社 社内資料
- (38) CHLORAMPHENICOL (WHO FOOD ADDITIVES SERIES: 53)
- (39) グットマン・ギルマン 薬理書 第10版; 廣川書店 (2003)
- (40) 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 <sub>max</sub>	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 <sub>50</sub>	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 <sub>1/2</sub>	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 <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度到達時間