

(案)

動物用医薬品評価書

フロルフェニコールを有効成分とする
牛の注射剤（フロルガン）

2019年7月

食品安全委員会・肥料・飼料等専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	2
○ 食品安全委員会委員名簿.....	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	2
○ 要約.....	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要.....	4
1. 主剤.....	4
2. 効能・効果.....	4
3. 用法・用量.....	4
4. 添加剤等.....	4
5. 開発の経緯及び使用状況.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	5
1. 主剤及び添加剤.....	5
2. 残留試験.....	5
(1) 残留試験（牛①）.....	5
(2) 残留試験（牛②）.....	6
3. 安全性試験.....	7
(1) 対象家畜に対する安全性.....	7
(2) 臨床試験.....	8
III. 食品健康影響評価.....	10
・ 別紙：検査値等略称.....	11
・ 参照.....	12
・ 別添：動物用医薬品評価書「フロルフェニコール（第3版）」	

〈審議の経緯〉

- 2019年 5月 22日 農林水産大臣から製造販売承認に係る食品健康影響評価について要請（31 消安第 661 号）、関係資料の接受
- 2019年 5月 28日 第 743 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2019年 6月 24日 第 146 回肥料・飼料等専門調査会
- 2019年 7月 30日 第 751 回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2018年7月1日から）

佐藤 洋（委員長）
山本 茂貴（委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2017年10月1日から）

今井 俊夫（座長*）
山中 典子（座長代理*）
新井 鐘蔵 下位 香代子
荒川 宜親 菅井 基行
今田 千秋 高橋 和彦
植田 富貴子 中山 裕之
川本 恵子 宮島 敦子
栗形 麻樹子 山田 雅巳
小林 健一 吉田 敏則
佐々木 一昭

要 約

フロルフェニコール (FFC) を有効成分とする牛の注射剤 (フロルガン) について、食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤である FFC は、別添の「動物用医薬品評価書 フロルフェニコール」のとおり、ADI が 0.01 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に含まれる添加剤は、その使用状況及び既存の評価並びに本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は、無視できる程度と考えた。

牛を用いた残留試験においては、投与後 35 日における残留平均濃度は、肝臓中における 0.4788 µg/g であった。

対象動物に推奨用量を投与した安全性試験では、一般状態及び投与部位においては本製剤に関連する異常所見はみられなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

なお、本製剤の使用に当たっては、FFC がチアンフェニコール系合成抗菌性物質であることから、今後実施される予定の薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に留意する必要がある。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、フロルフェニコール (FFC) である。本製剤「フロルガン」注射液 1 mL 中に FFC が 300 mg 含まれている。(参照1、2)

2. 効能・効果

FFC に感受性を有する *Pasteurella multocida*、*Mannheimia haemolytica*、*Histophilus somni*、*Mycoplasma bovis* 及び *Ureaplasma diversum* を有効菌種とし、牛の細菌性肺炎を適応症とする。(参照 1、2)

3. 用法・用量

体重 1 kg 当たり FFC 30 mg を単回頸部筋肉内投与する。(参照 1、2)

本評価結果に基づき、リスク管理機関において使用禁止期間が設定されることになっている。

4. 添加剤等

本製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、懸濁化剤、湿潤剤及び保存剤が含まれている¹。

5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤「フロルガン」の有効成分である FFC は、1979 年に合成されたチアンフェニコール系の合成抗菌性物質であり、クロラムフェニコール類似の構造及び作用をもつ。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タンパク質合成を阻害する。

FFC を主剤とする動物用医薬品は、欧米を含む諸外国で承認・販売されている。日本においては、動物用医薬品として 1995 年に承認・販売されている。本製剤は、これまでとは用法・用量の異なる単回筋肉内投与による牛の細菌性肺炎の治療を目的として開発され、欧州諸国で牛・豚用として承認・販売されているものである。なお、FFC を主剤とするヒト用医薬品はいずれの国においても販売されていない。(参照 2、3)

今般、Meiji Seika ファルマ株式会社から本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、農林水産大臣から本製剤の承認に係る食品健康影響評価が要請された。

¹ 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」(平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定)に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名を記載していない。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 主剤及び添加剤

本製剤の主剤である FFC は、食品安全委員会において、許容一日摂取量 (ADI) が 0.01 mg/kg 体重/日と設定されている。(別添)

本製剤は添加剤として、抗酸化剤、緩衝剤²、懸濁化剤³、湿潤剤及び保存剤が使用されている。

抗酸化剤は、指定添加物として許可されており、JECFA において ADI が設定されているが、本製剤での配合濃度は、ヒトへのばく露を考えた場合十分に小さい。

緩衝剤 A は、JECFA において ADI は「制限しない (not limited)」と評価されている。

懸濁化剤 A は食品添加物として使用されており、JECFA において ADI は「特定しない (not specified)」と評価されている。

懸濁化剤 B は、JECFA において ADI は「特定しない (not specified)」と評価されている。

緩衝剤 B 及び湿潤剤は食品添加物として使用され、食品安全委員会において「動物用ワクチンの添加剤として使用される限りにおいて、人への健康影響は無視できる程度」と評価されている。

保存剤は、食品添加物として使用されており、EMEA において MRL を設定する必要が無い物質と判断されている。

懸濁化剤 C については、食品安全委員会において「動物用ワクチンの添加剤として使用される限りにおいて、人への健康影響は無視できる程度」と評価されており、また、EMEA において MRL を設定する必要がない物質とされている。(参照 1、4、5)

以上のことから、本製剤に含まれる添加剤は、その使用状況及び既存の評価並びに本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛①)

牛 (ホルスタイン種、2 か月齢、雄、体重：65.5～94.5 kg、4 頭/時点) に FFC 製剤を単回筋肉内投与 (FFC として 30 mg/kg 体重) する残留試験が実施された。

投与 3、5、7、14、21 及び 35 日後に肝臓、腎臓、小腸、筋肉、脂肪及び投与部位筋肉を採取し、組織中の被験物質を代謝物の FFNH₂ に変換し、LC/MS を用いて測定した。

なお、投与部位に腫脹等の異常はみられず、また、臓器及び組織に異常所見はみられなかった。

² 本製剤には緩衝剤が 2 種類用いられており、それぞれ A 及び B と区別した。

³ 本製剤には懸濁化剤が 3 種類用いられており、それぞれ A、B 及び C と区別した。

結果を表 1 に示した。

投与 3 日後では投与部位筋肉中濃度が最も高く、以下、肝臓、腎臓、小腸、筋肉、脂肪の順であった。各組織中残留量は投与後の時間経過に伴い減少し、35 日後では投与部位筋肉及び肝臓を除く他の全組織で LOQ 未満となった。(参照 2、6)

表 1 牛に FFC 単回筋肉内投与後の組織残留量 (µg/g)

組織	投与後日数 (日)					
	3	5	7	14	21	35
肝臓	5.999 ±0.4748	5.005 ±0.0791	3.973 ±0.3423	3.758 ±0.8791	1.823 ±1.195	0.4788 ±0.0923
腎臓	2.607 ±0.3979	1.787 ±0.1380	1.170 ±0.3879	0.7919 ±0.1643	0.4099 ±0.2076	< LOQ(4)
小腸	0.6727 ±0.08799	0.4858 ±0.04614	0.3038 ±0.0503	0.1581 ±0.0365	< LOQ(2) 0.1093 0.1373	< LOQ(4)
筋肉	0.3342 ±0.0738	0.2339 ±0.0425	0.1061 ±0.0079	< LOQ(3) 0.1091	< LOQ(4)	< LOQ(4)
脂肪	< LOQ(2) 0.2435 0.1515	< LOQ(1) 0.1626 0.1367 0.1156	< LOQ(4)	< LOQ(4)	—	—
投与部位 筋肉	859.7 ±502.6	468.7 ±191.2	104.7 ±125.8	17.38 ±8.792	< LOQ(1) 0.3863 13.37 0.7059	< LOQ(2) 0.1373 0.1064

n=4

— : 分析せず

LOQ : 0.1000 µg/g、LOQ 未満を含むものについては、各値と括弧内に例数を記載した。

(2) 残留試験 (牛②)

牛 (ホルスタイン種、2~3 か月齢、雄、体重 : 48.5~103.5 kg、4 頭/時点、) に FFC 製剤を単回筋肉内投与 (30 mg /kg 体重) する残留試験が実施された。

投与 3、5、7、14、21 及び 35 日後に肝臓、腎臓、小腸、筋肉、脂肪及び投与部位筋肉を採取し、組織中の被験物質を代謝物の FFNH₂ に変換し、LC/MS を用いて測定した。

投与部位並びに採取した臓器及び組織に異常はみられなかった。

結果を表 2 に示した。

各組織中残留量は投与後の時間経過に伴い減少し、筋肉、小腸及び脂肪中では、投与 21 日後に、投与部位筋肉及び腎臓では投与 35 日後にそれぞれ LOQ 未満となった。(参照 2、6)

表 2 牛における FFC 単回筋肉内投与後の組織残留量 (µg/g)

組織	投与後日数 (日)					
	3	5	7	14	21	35
肝臓	5.945 ±0.8788	5.517 ±0.3610	5.471 ±0.7672	4.004 ±0.6942	1.488 ±0.3444	0.4526 ±0.0945
腎臓	2.745 ±0.5122	1.568 ±0.3402	1.180 ±0.2140	0.4958 ±0.0989	0.2210 ±0.0523	<LOQ(4)
小腸	0.6946 ±0.2248	0.3487 ±0.0924	0.2418 ±0.0663	0.1883 0.1437 0.1157 <LOQ(1)	<LOQ(4)	<LOQ(4)
筋肉	0.7509 ±0.3613	0.2276 0.2644 0.1627 <LOQ(1)	0.1389 ±0.0329	0.1019 0.3773 0.2347 <LOQ(1)	<LOQ(4)	<LOQ(4)
脂肪	0.3038 ±0.1504	0.1787 ±0.0546	0.1548 0.1745 0.1058 <LOQ(1)	0.1138 <LOQ(3)	<LOQ(4)	<LOQ(4)
投与部位 筋肉	556.5 ±799.0	509.3 ±678.5	93.00 ±60.62	39.82 ±55.85	<LOQ(2) 0.1166 0.1270	<LOQ(4)

LOQ : 0.1000 µg/g、LOQ 未満を含むものについては、各値と括弧内に例数を記載した。

3. 安全性試験

(1) 対象家畜に対する安全性

① 安全性試験 (牛①)

牛 (ホルスタイン種、1~2 か月齢、体重 : 53.0~70.0 kg、3 頭/群 (雄 2 頭、雌 1 頭)) に FFC 製剤を 3 日間連続筋肉内投与 (0、30 (推奨投与量)、150 (5 倍量) 及び 300 (10 倍量) mg/kg 体重) し、初回投与後 21 日まで観察する安全性試験が実施された。

試験期間を通して、健康状態、体重、摂餌量及び投与部位の観察等を実施するとともに、初回投与前、投与後 7、14 及び 21 日に血液を採取し、血液学的及び血液生化学的検査を実施した。また、試験最終日に病理検査及び病理組織学的検査等を実施した。

5 倍量以上の投与群では、元気消失、食欲減退及び糞便性状異常がみられ、死亡例もみられたが、常用量投与群では、食欲減退及び糞便性状異常は 1~3 日で回復する一時的なものであり、投与による病理組織学的な異常はみられなかった。

(参照 2、6)

② 安全性試験（投与局所確認試験）（牛②）〈参考資料⁴〉

牛（ホルスタイン種、6～7か月齢、体重：238.0～266.0 kg、雄2頭）に FFC 製剤を左右頸部（各1回）に7日間隔で2回筋肉内投与（30 mg/kg 体重）し、初回投与後35日まで観察する局所確認試験が実施された。

試験期間を通して、健康状態、体重、摂餌量及び投与部位の観察等を実施した。

各投与時に軽度の疼痛及び投与後最大8日まで腫脹がみられたが、その他局所反応はみられなかった。投与部位の筋肉では投与後21、28及び35日に筋間に淡白色～黄色変化がみられた。また、投与局所の病理検査では、軽微な顆粒球、リンパ球及び線維細胞の浸潤及び線維化並びに骨格筋の萎縮がみられた。投与後35日でこれらの反応は減弱したことから、試験実施者は、投与部位の回復過程であったものと考察している。（参照2、6）

（2）臨床試験

① 臨床試験（牛①）

P. multocida、*M. haemolytica* 若しくは *H. somni* に罹患又は臨床的に肺炎症状を呈した牛（搾乳牛を除く。品種及び性別不明、92頭）に FFC 製剤を単回頸部筋肉内投与（30 mg/kg 体重）し、投与後9日まで経過を観察する臨床試験が実施された。

被験製剤の投与による投与部位における局所反応以外の有害事象はみられず、副作用もみられなかった。（参照2、7）

② 臨床試験（牛②）

M. haemolytica を人為的に感染させた牛（ホルスタイン種又はその交雑種、3～9週齢、体重：55.0±5.77 kg、12頭/群（20 mg/kg 群のみ11頭））に FFC 製剤を単回筋肉内投与（0、20、30又は40 mg/kg 体重）投与し、投与後8日まで経過を観察する臨床試験が実施された。

実験感染では *M. haemolytica* を直接気管支に接種（ 6.4×10^8 CFU）し、翌日同菌を鼻腔に接種（ 4.3×10^8 CFU）した。被験製剤を最終接種3時間後に投与した。

対照群では感染誘導開始後2及び5日に死亡例がみられたが、いずれの被験製剤投与群でも死亡例はみられなかった。

被験製剤投与群では一般状態、体重等に有害事象はみられなかった。（参照8）

③ 臨床試験（牛③）

牛（ホルスタイン種、同交雑種、アンゲル種、レドパイドウ種等、2～44週齢、体重：40.5～420 kg、雄、雌及び去勢雄混合、約90頭/群）に FFC 製剤を単回頸

⁴ 本試験は、残留又は全身への影響をみるためのものではないが、大きな変化があった局所は食用に適さないと判断されることから、参考資料とした。

部筋肉内投与（30 又は 40 mg/kg 体重）し、投与後 3 週まで観察する臨床試験が実施された。

試験期間を通して、被験薬剤の投与による有害事象はみられなかった。（参照9）

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤である FFC は、別添の「動物用医薬品評価書 フロルフェニコール」のとおり、ADI が 0.01 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に含まれる添加剤は、その使用状況及び既存の評価並びに本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は、無視できる程度と考えた。

牛を用いた残留試験においては、投与後 35 日における残留平均濃度は、肝臓中における 0.4788 µg/g であった。

対象動物に推奨用量を投与した安全性試験及び臨床試験では、一般状態及び投与部位においては本製剤に関連する異常所見はみられなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

なお、本製剤の使用に当たっては、FFC がチアンフェニコール系合成抗菌性物質であることから、今後実施される予定の薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価に留意する必要がある。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (Federal Office of Consumer Protection and Food Safety)：ドイツ 連邦消費者保護・食品安全庁
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products：欧州 医薬品審査庁（2004年にEMAに改称）
EU	European Union：欧州連合
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品庁
FFC	Florfenicol：フロルフエニコール
JECFA	FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC/MS	Liquid chromatography-mass spectrometry：液体クロマトグラフィ ー質量分析法
LOQ	Limit of Quantification：定量限界

<参照>

- 1 Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン申請書（非公表）
- 2 Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン概要（非公表）
- 3 Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン参考資料 6-①（食品安全委員会評価書 フロルフェニコール（第2版） 2015）
- 4 厚労省 指定添加物リスト 2018
- 5 日本医薬品添加剤協会 リスト 2019
<http://www.jpec.gr.jp/detail=normal&date=safetydata/data.html>
- 6 Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 資料 9-①（非公表）
- 7 Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 資料 14-①（非公表）
- 8 Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 資料 10-③（非公表）
- 9 Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 資料 10-④（非公表）

別添

動物用医薬品評価書

フロルフェニコール

(第3版)

2019年7月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	5
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	5
○ 要約	7
I. 評価対象動物用医薬品の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯及び使用状況等	8
II. 安全性に係る知見の概要	10
1. 薬物動態試験	10
(1) 薬物動態試験 (ラット)	10
(2) 薬物動態試験 (豚)	10
(3) 薬物動態試験 (牛①)	11
(4) 薬物動態試験 (牛②)	11
(5) 薬物動態試験 (牛③)	11
(6) 薬物動態試験 (牛④)	11
(7) 薬物動態試験 (牛⑤)	12
(8) 薬物動態試験 (牛⑥)	13
2. 残留試験	14
(1) 残留試験 (豚①)	14
(2) 残留試験 (豚②)	14
(3) 残留試験 (牛①)	14
(4) 残留試験 (牛②)	15
(5) 残留試験 (牛③)	16
(6) 残留試験 (牛④)	16
(7) 残留試験 (牛⑤)	17
3. 遺伝毒性試験	18
4. 急性毒性試験	19
5. 亜急性毒性試験	20
(1) 4週間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(2) 13週間亜急性毒性試験 (マウス)	21

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)	21
(4) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	22
(5) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	22
6. 慢性毒性及び発がん性試験	23
(1) 52 週間慢性毒性試験 (ラット)	23
(2) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ)	23
(3) 104 週間発がん性試験 (ラット)	24
(4) 2 年間発がん性試験 (マウス)	24
7. 生殖発生毒性試験	25
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	25
(2) 発生毒性試験 (ラット)	25
(3) 発生毒性試験 (マウス)	25
8. 一般薬理試験	25
(1) 中枢神経系への作用	25
(2) 心臓、循環系への作用	26
(3) 体性神経系への作用	26
(4) 末梢自律神経系への作用	26
(5) 血液凝固系に対する作用	26
(6) その他	26
9. 微生物学的影響に関する試験	26
(1) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)	26
(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) (参考資料)	27
10. ヒトにおける知見について	28
(1) ヒトにおけるフロルフェニコールの毒性影響	28
III. 国際機関等における評価	29
IV. 食品健康影響評価について	30
1. 毒性学的 ADI について	30
2. 微生物学的 ADI について	30
・ 別紙 1 : 代謝物略称	32
・ 別紙 2 : 検査値等略称	33

<審議の経緯>

第1版関係

- 2005年 9月 13日 厚生労働大臣から残留基準の設定に係る食品健康影響評価(第24条第1項関連)について要請(厚生労働省発食安第0913007号)、関係書類の接受
- 2005年 9月 15日 第111回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照1)
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣から残留基準の設定に係る食品健康影響評価(第24条第2項関連)について要請(厚生労働省発食安第0718021号)、関係書類の接受
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2007年 1月 12日 厚生労働大臣から残留基準の設定に係る食品健康影響評価(第24条第2項関連)について要請(厚生労働省発食安第0112020号)
- 2007年 1月 15日 関係書類の接受
- 2007年 1月 18日 第174回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2007年 3月 13日 第71回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 4月 27日 第73回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 5月 30日 第75回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 6月 22日 第77回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 7月 12日 第198回食品安全委員会(報告)
- 2007年 7月 12日 から8月10日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2007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
- 2007年 8月 30日 第204回食品安全委員会
(同日付け厚生労働大臣に通知)

第2版関係

- 2015年 4月 23日 厚生労働大臣から残留基準の設定に係る食品健康影響評価(第24条第1項関連)について要請(厚生労働省発食安0421第1号)、関係書類の接受
- 2015年 4月 28日 第559回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2015年 6月 26日 第104回肥料・飼料等専門調査会
- 2015年 8月 12日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2015年 8月 18日 第573回食品安全委員会
(同日付け厚生労働大臣に通知)

第3版関係

- 2019年 6月 24日 第146回肥料・飼料等専門調査会(フロルフェニコールを有効成分とする牛の注射剤(フロルガン)の製造販売承認申請に係る評価要請に伴う審議)
- 2019年 7月 24日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2019年 7月 30日 第751回食品安全委員会
(同日付け厚生労働大臣に通知)

<食品安全委員会委員名簿>

第1版関係

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田 雅昭 (委員長)	寺田 雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理)	小泉 直子 (委員長代理*)
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	本間 清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

第2版関係

(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)	熊谷 進
三森 国敏 (委員長代理)	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝
上安平 洌子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常

第3版関係

(2018年7月1日から)
佐藤 洋 (委員長)
山本 茂貴 (委員長代理)
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

第1版関係

(2005年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)	大野 泰雄	寺本 昭二
井上 松久 (座長代理)	菅野 純	長尾 美奈子
青木 宙	嶋田 甚五郎	中村 政幸
明石 博臣	鈴木 勝士	林 真
江馬 眞	津田 洋幸	藤田 正一

(2007年2月13日まで)

三森 国敏 (座長)	小川 久美子	長尾 美奈子
井上 松久 (座長代理)	渋谷 淳	中村 政幸
青木 宙	嶋田 甚五郎	林 真
明石 博臣	鈴木 勝士	藤田 正一
江馬 眞	津田 修治	吉田 緑
大野 泰雄	寺本 昭二	

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)	渋谷 淳	中村 政幸
井上 松久 (座長代理)	嶋田 甚五郎	林 真
青木 宙	鈴木 勝士	平塚 明
明石 博臣	津田 修治	藤田 正一
江馬 眞	寺本 昭二	吉田 緑
小川 久美子	長尾 美奈子	

<食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

第2版関係

(2015年9月30日まで)

津田 修治 (座長*)	小林 健一	宮本 亨
今井 俊夫 (座長代理*)	下位 香代子	山田 雅巳
荒川 宜親	高橋 和彦	山中 典子
池 康嘉	戸塚 恭一	吉田 敏則
石原 加奈子	中山 裕之	
今田 千秋	細川 正清	
栗形 麻樹子	宮島 敦子	

第3版関係

(2017年10月1日から)

今井 俊夫 (座長*)

山中 典子 (座長代理*)

新井 鐘蔵

下位 香代子

荒川 宜親

菅井 基行

今田 千秋

高橋 和彦

植田 富貴子

中山 裕之

川本 恵子

宮島 敦子

栗形 麻樹子

山田 雅巳

小林 健一

吉田 敏則

佐々木 一昭

〈第104回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

要 約

チアンフェニコール系合成抗菌性物質である「フロルフェニコール (Florfenicol, FFC)」(CAS No. 73231-34-2) について、食品健康影響評価を実施した。今回、既承認動物用医薬品と用量及び用法の異なる注射剤 (牛) としての承認に係る資料が提出された。

評価に用いた試験成績は薬物動態 (ラット、豚、牛)、残留 (豚、牛)、急性毒性 (ラット、マウス)、亜急性毒性 (ラット、マウス、イヌ)、慢性毒性 (イヌ、ラット)、発がん性 (ラット、マウス)、繁殖毒性及び発生毒性 (ラット、マウス)、遺伝毒性並びに微生物学的影響に関する試験成績等である。

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* の染色体異常試験及び小核試験においては全て陰性であったことから、生体にとって問題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ことから、許容一日摂取量 (ADI) を設定することが可能であると判断した。

各毒性試験の NOAEL の最小値はイヌを用いた 52 週間慢性毒性試験の 1 mg/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 0.01 mg/kg 体重/日と設定した。一方、微生物学的 ADI は VICH の算出式により 0.012 mg/kg 体重/日と算出した。

毒性学的 ADI が微生物学的 ADI よりも小さいことから、FFC の ADI を 0.01 mg/kg 体重/日を設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

合成抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：フロルフエニコール

英名：Florfenicol

(参照 2、3)

3. 化学名

CAS (No. 73231-34-2)

和名：2,2-ジクロロ-N-[(1*S*,2*R*)-1-(フルオロメチル)-2-ヒドロキシ-2-[4-(メチルスルホニル)フェニル]エチル]アセトアミド

英名：2,2-Dichloro-*N*[(1*S*,2*R*)-1-(fluoromethyl)-2-hydroxy-2-[4-(methylsulfonyl)-phenyl]ethyl]-acetamide
(参照 4)

4. 分子式

$C_{12}H_{14}Cl_2FNO_4S$

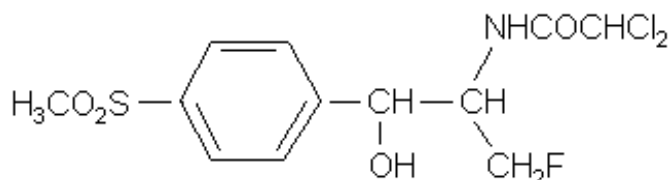
(参照 2、3)

5. 分子量

358.2

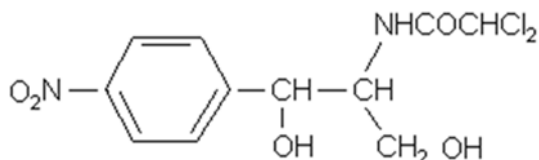
(参照 2、3)

6. 構造式



(参照 2、3)

<参考> クロラムフェニコール (Chloramphenicol)



7. 開発の経緯及び使用状況等

フロルフエニコール (FFC/FF) は構造及び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チアンフェニコール系合成抗菌性物質である。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、タンパク質合成を阻害する。(参照 5)

FFC を主剤とする動物用医薬品は、国内では牛、豚、鶏といった家畜のほか、一部の

魚類にも使用されている。米国や EU 諸国においても牛、豚、鶏及び羊並びに魚類 (finfish) に対して使用が認められている。ヒト用の医薬品としての販売はない。

今回、FFC を有効成分とする牛（搾乳牛を除く。）の注射剤の承認申請に係る評価が農林水産大臣から要請されたことに伴い、評価を実施した。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、動物用医薬品承認時申請書資料等を用いて、FFCの毒性に関する主な知見を整理した。

代謝物略称及び検査値等略称を別紙1及び2に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（ラット）

ラット（SD系、雌雄各6匹）に¹⁴C標識FFC¹を7日間経口投与（65 mg/kg体重）し、1及び6回目の投与後24時間までの尿及び糞が採取された。

1回目投与後24時間の尿中に平均して総投与放射活性の約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活性の約60.4%（雄：52.4%、雌：68.5%）、糞中に約23.9%（雄：30.4%、雌：17.4%）が排泄された。総投与放射能に対する回収率は低下したが、排泄経路の割合は同程度であった。被験動物は7回目投与2時間後に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及び腎臓であった。（参照6）

更に上記で採取された血漿、尿、糞、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中における代謝物の同定が試みられ、TLC及びHPLCにより各試料を分析した結果、試料の種類により存在比は異なるものの、5種類の物質が分離された（参照7）。尿及び糞についてさらに詳細に検討した結果、これらは未変化体のほか、フロルフエニコールアミン（FFNH₂）、フロルフエニコールオキサミド酸（FFCOOH）、フロルフエニコールアルコール（FFOH）及びモノクロフロルフエニコールであった。尿中からは未変化体が、糞中からはFFNH₂²がそれぞれ主に検出された（参照8）。

(2) 薬物動態試験（豚）

豚（ランドレース種、3頭）にFFCを単回筋肉内投与（10 mg/kg体重）する薬物動態試験が実施された。

T_{max}は1時間であり、血漿中のC_{max}は約4.2 µg/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を調査したところ、1時間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、腎臓中の濃度は血漿中の濃度の2倍以上を示した。投与8時間後ではこれらの濃度は全ての組織中で1/2程度に低下していた。代謝物のFFCOOHは肝臓、腎臓、胆汁及び血漿でみられたが投与8時間後では肝臓及び腎臓には1/2程度に濃度が減少し、未変化体と同様の挙動を示した。FFNH₂では未変化体と比較してその濃度は1/10未満であり、FFOH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すると、投与後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、主要な排泄物は未変化体であった。（参照9）

¹ ベンゼン環の炭素すべてに標識した。

² 抱合体を含む。

(3) 薬物動態試験 (牛①)

牛 (ホルスタイン種、3頭) に FFC を単回筋肉内投与 (10 mg/kg 体重) する薬物動態試験が実施された。

T_{max} は 1 時間であり、その時の血漿中 C_{max} は約 1.6 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ 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を調査したところ、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、腎臓における濃度は血漿の 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。FFCOOH は胆汁で高く、肝臓、肺、腎臓、小腸、脂肪及び血漿でみられたが 24 時間後では未変化体と同様に減少した。FFNH₂ は未変化体の 1/5 程度で、FFOH 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、主要な排泄物は未変化体であった。(参照 10)

(4) 薬物動態試験 (牛②)

子牛 (4 頭/群) に FFC を単回筋肉内投与又は皮下投与 (40 mg/kg 体重) する薬物動態試験が実施された。

筋肉内投与時の血清中 C_{max} は 15.1 $\mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} の中央値は 1.0 時間、 $T_{1/2}$ は 12.2 時間³、AUC (投与から最終測定値まで) は 194 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、AUC (投与から消失まで) は 213 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。

皮下投与時の血清中 C_{max} は 2.93 $\mu\text{g/mL}$ 、 T_{max} の中央値は 4.0 時間、 $T_{1/2}$ は 79.8 時間⁴、AUC (投与から最終測定値まで) は 101 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、AUC (投与から消失まで) は 265 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。(参照 11)

(5) 薬物動態試験 (牛③)

子牛 (3 頭/群) に FFC を単回皮下投与 (20 mg/kg 体重) 及び反復筋肉内投与 (10 mg/kg 体重/日を 3 日間) する薬物動態試験が実施された。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った。

単回皮下投与群の血漿中 C_{max} は投与 6 時間後にみられ、投与 24 時間後で 1 mg/L まで低下した。反復筋肉内投与群の血漿中 C_{max} は 3 日間とも投与 3 時間後にみられ、投与 24 時間後で 1 mg/L 以下に低下した。(参照 12)

(6) 薬物動態試験 (牛④)

子牛 (ホルスタイン種系、雄 3 頭/群) に FFC を単回経口投与 (5 又は 10 mg/kg 体重) 又は単回筋肉内投与 (10 mg/kg 体重) する薬物動態試験が実施された。

各投与群における薬物動態パラメーターを表 1 に示した。経口投与の 2 群はいずれも投与 1~2 時間後に最高値を示し、投与 48 時間後には検出限界 (LOD: 0.02 $\mu\text{g/mL}$) 未満となった。

5 mg/kg 体重を経口投与した群における投与後 72 時間の尿及び糞中の各代謝物濃

³ 調和平均。

⁴ 調和平均。

度を測定し、投与量に対する排泄率を表 2 に示した。FFC 及びその代謝物はほとんどが投与後 24 時間までに尿中に排泄され、主な尿中排泄物は未変化体であった。

10 mg/kg 体重を経口投与した群における投与 2 時間後の組織中の FFC 及びその代謝物の濃度を表 3 に示した。(参照 44、45)

表 1 牛における FFC 単回投与後の薬物動態パラメーター

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC ₀₋₄₈ (µg·h/mL)
経口	5	4.1	1.3	4.8	37.0
経口	10	4.8	2.0	3.9	52.4
筋肉内	10	1.5	1.7	28.7	35.8

表 2 牛における FFC 経口投与 (5 mg/kg 体重) 後 72 時間の FFC 及び代謝物の尿中及び糞中排泄率 (%)^a

試料 (n=3)	FFC	代謝物			計
		FFOH	FFNH ₂	FFCOOH	
糞	0.4	0.5	0.0	1.0	1.9
尿	70.4	9.3	3.9	5.9	89.6
計	70.8	9.9	3.9	6.9	91.5

a : 分析時の添加回収率による補正值

表 3 牛における FFC 経口投与 (10 mg/kg 体重) 2 時間後の牛組織中の FFC 及び代謝物の濃度 (µg/mL 又は µg/g)^a

試料 (n=3)	FFC	代謝物		
		FFOH	FFNH ₂	FFCOOH
血漿	5.63	<0.10~0.15	<0.10~0.51	0.34
肝臓	4.80	<0.10~0.25	0.54	0.47
腎臓	10.37	<0.10~0.17	<0.10~0.16	1.42
肺	4.76	<0.10~0.43	0.29	1.16
小腸	4.55	<0.10	0.16	<0.10~0.14
胆汁	7.36	<0.10~0.32	<0.10~0.96	1.75
筋肉	4.80	<0.10	<0.10	<0.10
脂肪	1.28	<0.10	<0.10	0.25

a : 平均値又は測定値の範囲 (LOD(0.10 µg/mL 又は µg/g)未満の測定値を含む場合)

(7) 薬物動態試験 (牛⑤)

子牛 (ホルスタイン種及びその交雑種、8~10 か月齢、体重 229~258 kg、雄 4 頭/群) に投与経路の異なる 2 種類の FFC 製剤を用いる薬物動態試験が実施された。1 種類目製剤 (本試験において「製剤 A」とする。) では、単回筋肉内投与 (FFC として 30 mg/kg 体重) し、投与前 1 時間、投与 0.5、1、2、4、6、8、12、16、20、24、36、48、60、72、84、96、120、144、168、192 及び 216 時間後に採血を行った。2 種類目 (本試験において「製剤 B」とする。) については、静脈内投与 (FFC として 30 mg/kg 体重) し、投与前 1 時間、投与 5、10、15、20、30 及び 45 分後並びに 1、

1.5、2、3、4、6、9、12、24 及び 36 時間後に採血を行った。また、初回投与後 21 日に交差法で薬物動態試験を再度実施した。

FFC は HPLC により測定し、定量限界 (LOQ) 及び LOD はそれぞれ 0.05 µg/mL 及び 0.01 µg/mL であった。各投与群における薬物動態パラメーターを表 4 に示した。(参照 48、49)

表 4 子牛における FFC 単回筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

パラメーター	製剤 A (筋肉内投与)	製剤 B (静脈内投与)
C _{max} (µg/mL)	3.102 ± 0.649	—
T _{max} (h)	12 ± 1	—
λ _z (h)	0.018 ± 0.004	0.168 ± 0.022
t _{1/2 el} (h)	39.4 ± 7.7	4.2 ± 0.5
AUC _{0-tz} (µg · h/mL)	144.7 ± 10.3	198.0 ± 14.4
AUC _{tz-∞} (µg · h/mL)	4.8 ± 2.1	0.8 ± 0.8
AUC _{0-∞} (µg · h/mL)	149.5 ± 10.6	199.2 ± 14.4
AUC (µg · h/mL)	8,209.4 ± 1,794.4	1,073.6 ± 127.3
MRT (h)	54.8 ± 10.8	5.4 ± 0.6

n=8、平均値±SD

(8) 薬物動態試験 (牛⑥)

子牛 (詳細不明、10 頭/群) に投与経路の異なる 2 種類の FFC 製剤を用いる薬物動態試験が実施された。1 種類目の製剤 (本試験において「製剤 A」とする。) では単回筋肉内投与 (FFC として 30 mg/kg 体重) し、2 種類目 (本試験において「製剤 B」とする。) では、皮下投与 (FFC として 40 mg/kg 体重) し投与前 1 時間、投与 0.5、1、2、4、6、8、12、16、20、24、36、48、60、72、84、96、120、144、168、192 及び 216 時間後に採血を行った。また、初回投与後 21 日に交差法で薬物動態試験を再度実施した。FFC 濃度は UV 付き HPLC により測定した。

各投与群における薬物動態パラメーターを表 5 に示した。(参照 48、50)

表 5 子牛における FFC 製剤単回筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

パラメーター	製剤 A (筋肉内投与)	製剤 B (皮下投与)
C _{max} (µg/mL)	2.5 ± 0.8	3.0 ± 0.9
T _{max} (h)	12 ± 5	6 ± 2
t _{1/2 β} (h)	47.0 ± 24.1	40.0 ± 12.6
T _{≥1 µg · h/mL} (h)	52 ± 17	42 ± 12
AUC _{0-tz} (µg · h/mL)	157.9 ± 39	148.2 ± 33.0
AUC _{0-∞} (µg · h/mL)	167.8 ± 42.2	153.2 ± 33.4

n=20、平均値±SD

2. 残留試験

(1) 残留試験 (豚①)

豚 (ランドレース種、3~4 か月齢、15 頭/群) に FFC を 5 日間連続して筋肉内投与 (10 又は 20 mg/kg 体重/日) し、投与 28 日後までの血漿、肝臓、腎臓、小腸、筋肉、脂肪及び注射部位筋肉中濃度を測定する残留試験が実施された。

10 mg/kg 体重/日投与群では、投与 3 日後の血漿中に LOQ (血漿 : 0.05 µg/mL、その他 : 0.05 µg/g) 未満の検出がみられたが、その他の組織では LOQ 未満であり、血漿中濃度も投与 7 日後以降 LOQ 未満であった。20 mg/kg 体重/日投与群では、投与 3 日後の血漿及び腎臓中、7 日後の腎臓中では LOQ 未満で検出され、14 日後以降では腎臓でも LOQ 未満であった。その他の組織では、投与 3 日後以降で LOQ 未満であった。(参照 13)

(2) 残留試験 (豚②)

豚 (交雑種(LW)、約 2 か月齢、16 頭/群) に FFC を 5 日間連続筋肉内投与 (10 又は 20 mg/kg 体重/日) し、投与 21 日後までの血清、肝臓、腎臓、小腸、筋肉、脂肪、注射部位周辺部筋肉及び注射部位筋肉中濃度を測定する残留試験が実施された。

10 mg/kg 体重/日投与群では、投与 1 日後の腎臓で 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で 0.24 µg/g が検出された。20 mg/kg 体重/日投与群では、投与 1 日後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 3 日後以降には全ての試料で LOD (血清及び組織 : 0.05 µg/g) 未満となった。(参照 14)

(3) 残留試験 (牛①)

3~4 か月齢の子牛 (ホルスタイン種、雌 3 頭/時点/群) 及び約 2 か月齢の子牛 (ホルスタイン種、雌 3 頭/時点/群) に FFC を 3 日間連続して筋肉内投与 (10 又は 20 mg/kg 体重/日) し、投与 1、5、10、20 及び 30 日後に血漿、肝臓、腎臓、小腸、筋肉、脂肪、注射部位周辺部筋肉及び注射部位筋肉中濃度を測定する残留試験が実施された。

3~4 か月齢の子牛において、10 mg/kg 体重/日投与群で投与 1 日後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 3 例中 1 例が LOD (0.05 µg/g) 未満、2 例は 0.59 及び 1.03 µg/g であった。脂肪では全例が LOD 未満であった。投与 5 日後では、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 3 例中 1 例が LOD 未満となり、脂肪及び小腸では全例が LOD 未満であった。投与 10 日後では注射部位筋肉の 2 例を除き全て LOD 未満となり、休薬 20 日以降では全試料で LOD 未満となった。20 mg/kg 体重/日投与群では、投与 1 日後の血漿及び組織中濃度は注射部位筋肉で平均 1,208.91 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 5 日後では注

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、小腸及び肝臓でも検出されたが、脂肪は LOD 未満であった。投与 10 日後では、注射部位筋肉、注射部位周辺部筋肉及び腎臓での各 3 例中 2 例を除き全て LOD 未満となり、投与 20 日後以降は全試料で LOD 未満となった。(参照 15)

約 2 か月齢の子牛において、10 mg/kg 体重/日投与群で投与 1 日後の血漿及び組織中濃度は、注射部位筋肉では平均 452.83 µg/g であり、注射部位周辺部筋肉では 99.67 µg/g、腎臓では 1.27 µg/g、血漿では 0.45 µg/g、筋肉では 0.43 µg/g、小腸では 0.39 µg/g、肝臓では 0.10~0.43 µg/g であった。脂肪では 3 例中 1 例で 0.10~0.20 µg/g であり、2 例では LOD (0.05 µg/g) 未満であった。投与 5 日後では、注射部位筋肉では平均 5.88 µg/g であり、注射部位周辺部筋肉では 3 例中 1 例での 0.05~0.10 µg/g を除いて LOD 未満となり、投与 10 日後以降は全試料において LOD 未満となった。20 mg/kg 体重/日投与群で、投与 1 日後の血漿及び組織中濃度は注射部位筋肉では平均 1,178.46 µg/g、次いで注射部位周辺部筋肉では 254.42 µg/g、腎臓では 4.05 µg/g、肝臓では 1.36 µg/g、血漿では 1.33 µg/g、筋肉では 1.03 µg/g、小腸では 0.90 µg/g、脂肪では 0.10~0.40 µg/g であった。投与 5 日後には、注射部位筋肉では平均 926.52 µg/g、注射部位周辺部筋肉では 533.71 µg/g、血漿では 0.10~0.34 µg/g、腎臓では 0.10~0.29 µg/g であった。肝臓、筋肉及び小腸では 3 例中 1 例が LOD 未満となり、脂肪は全例 LOD 未満となった。投与 10 日後では、注射部位筋肉 (3 例中 2 例) 及び注射部位周辺部筋肉 (3 例中 1 例) を除いて LOD 未満となり、投与 20 日後以降は全試料が LOD 未満となった。(参照 16)

(4) 残留試験 (牛②)

約 2~4 か月齢の子牛 (ホルスタイン種、雄 3 頭/時点/群) 及び 4~8 か月齢の牛 (ホルスタイン種、雄 3 頭/時点/群) に FFC を単回皮下投与 (20 又は 40 mg/kg 体重) し、投与 1、5、30、40 及び 50 日後に血漿、肝臓、腎臓、小腸、筋肉、脂肪、注射部位直下の周辺部筋肉及び注射部位直下筋肉中濃度を測定する残留試験が実施された。

約 2~4 か月齢の牛において、投与 1 日後の血漿及び組織中濃度は、20 及び 40 mg/kg 体重投与群の注射部位直下筋肉でそれぞれ平均 41.44 及び 17.61 µg/g、次いで周辺部位筋肉では 5.60 及び 6.29 µg/g、腎臓では 1.64 及び 2.26 µg/g、血漿では 1.42 及び 1.50 µg/g、肝臓では 1.18 及び 1.25 µg/g、筋肉では 1.12 及び 1.16 µg/g、小腸では 0.43 及び 0.75 µg/g 並びに脂肪で 0.18 及び 0.15 µg/g であった。その後、両投与群において、投与 5 日後に脂肪中濃度が LOD (0.05 µg/g) 未満となり、投与 30 日後以降には全試料が LOD 未満となった。(参照 17)

4~8 か月齢の牛において、投与 1 日後の血漿及び組織中濃度は、20 及び 40 mg/kg 体重投与群の注射部位直下筋肉ではそれぞれ平均 592 及び 679 µg/g、次いで周辺部位筋肉では 143 及び 26 µg/g、腎臓では 2.1 及び 2.6 µg/g、筋肉では 0.78 及び 1.9 µg/g、肝臓では 0.79 及び 1.3 µg/g、血漿では 0.71 及び 1.2 µg/g、小腸では 0.60 及び 0.95 µg/g、脂肪では 0.22 及び 1.0 µg/g であり、投与 5 日後においても全試料で検出された。投与 30 日後では、20 mg/kg 体重投与群において筋肉の 3 例中 2 例並びに脂肪及び血漿のそれぞれ 3 例中 1 例を除いて、LOD (0.05 µg/g) 未満となった。また、40

mg/kg 体重投与群では血漿及び小腸のそれぞれ 3 例中 2 例並びに投与部位直下筋肉及び筋肉のそれぞれ 3 例中 1 例を除いて、LOD (0.05 µg/g) 未満となった。投与 40 日後以降では、両投与群とも全試料が LOD 未満となった。(参照 18)

(5) 残留試験 (牛③)

子牛 (ホルスタイン種、1~2 か月齢、4 頭/時点) を用い、同様の試験設定による 2 種類の残留試験が実施された。牛に FFC を 5 日間経口投与 (10 mg/kg 体重/日、代用乳に混和して朝の給餌時に投与) し、最終投与 1、2、3 及び 4 日後の肝臓、腎臓、小腸、筋肉及び脂肪中の FFC 濃度を測定する残留試験が実施された。試験 1 及び試験 2 の結果を表 6 に示した。

試験 1 では、最終投与 1 日後に、肝臓及び筋肉で 4 例中 2 例、腎臓及び小腸では 4 例中 3 例に FFC が検出され、検出濃度は 0.05~0.39 µg/g であった。脂肪では全例で LOD (0.05 µg/g) 未満であった。最終投与 2 日後では、肝臓、腎臓、筋肉及び小腸のそれぞれ 4 例中 1 例に検出 (0.07~0.11 µg/g) され、最終投与 3 及び 4 日後には、分析した全例で LOD 未満となった。(参照 44、46)

試験 2 では、最終投与 1 日後に肝臓及び小腸で 4 例中 3 例、腎臓及び筋肉では全例に FFC が検出され、検出濃度は 0.07~0.53 µg/g であった。脂肪では全例で LOD (0.05 µg/g) 未満であった。最終投与 2 及び 3 日後には、全例で LOD 未満となった。(参照 44、47)

表 6 牛における 5 日間経口投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

試験	組織 (n=4)	最終投与後日数 (日)			
		1	2	3	4
1	肝臓	<0.05~0.19	<0.05~0.07	<0.05	<0.05
	腎臓	<0.05~0.39	<0.05~0.07	<0.05	<0.05
	小腸	<0.05~0.19	<0.05~0.11	<0.05	<0.05
	筋肉	<0.05~0.38	<0.05~0.07	<0.05	<0.05
	脂肪	<0.05	<0.05	/	/
2	肝臓	<0.05~0.18	<0.05	<0.05	/
	腎臓	0.16~0.53 (0.31)	<0.05	<0.05	/
	小腸	<0.05~0.14	<0.05	<0.05	/
	筋肉	0.07~0.09 (0.08)	<0.05	<0.05	/
	脂肪	<0.05	<0.05	<0.05	/

() : 平均値、/ : 分析せず

(6) 残留試験 (牛④)

牛 (ホルスタイン種、2 か月齢、雄、体重: 65.5~94.5 kg、4 頭/時点) に FFC 製剤を単回筋肉内投与 (FFC として 30 mg/kg 体重) する残留試験が実施された。

投与 3、5、7、14、21 及び 35 日後に肝臓、腎臓、小腸、筋肉、脂肪及び投与部位筋肉を採取し、組織中の被験物質を代謝物の FFNH₂ に変換し、LC/MS を用いて測定した。

なお、投与部位に腫脹等の異常はみられず、また、臓器及び組織に異常所見はみら

れなかった。

結果を表 7 に示した。

投与 3 日後では投与部位筋肉中濃度が最も高く、以下、肝臓、腎臓、小腸、筋肉、脂肪の順であった。各組織中残留量は投与後の時間経過に伴い減少し、35 日後では投与部位筋肉及び肝臓を除く他の全組織で LOQ 未満となった。(参照 48、51)

表 7 牛に FFC 単回筋肉内投与後の組織残留量 (µg/g)

組織	投与後日数 (日)					
	3	5	7	14	21	35
肝臓	5.999 ±0.4748	5.005 ±0.0791	3.973 ±0.3423	3.758 ±0.8791	1.823 ±1.195	0.4788 ±0.0923
腎臓	2.607 ±0.3979	1.787 ±0.1380	1.170 ±0.3879	0.7919 ±0.1643	0.4099 ±0.2076	< LOQ(4)
小腸	0.6727 ±0.08799	0.4858 ±0.04614	0.3038 ±0.0503	0.1581 ±0.0365	< LOQ(2) 0.1093 0.1373	< LOQ(4)
筋肉	0.3342 ±0.0738	0.2339 ±0.0425	0.1061 ±0.0079	< LOQ(3) 0.1091	< LOQ(4)	< LOQ(4)
脂肪	< LOQ(2) 0.2435 0.1515	< LOQ(1) 0.1626 0.1367 0.1156	< LOQ(4)	< LOQ(4)	—	—
投与部位 筋肉	859.7 ±502.6	468.7 ±191.2	104.7 ±125.8	17.38 ±8.792	< LOQ(1) 0.3863 13.37 0.7059	< LOQ(2) 0.1373 0.1064

n=4

— : 分析せず

LOQ : 0.1000 µg/g、LOQ 未満を含むものについては、各値と括弧内に例数を記載した。

(7) 残留試験 (牛⑤)

牛 (ホルスタイン種、2~3 か月齢、雄、体重: 48.5~103.5 kg、4 頭/時点、) に FFC 製剤を単回筋肉内投与 (30 mg/kg 体重) する残留試験が実施された。

投与 3、5、7、14、21 及び 35 日後に肝臓、腎臓、小腸、筋肉、脂肪及び投与部位筋肉を採取し、組織中の被験物質を代謝物の FFNH₂ に変換し、LC/MS を用いて測定した。

投与部位並びに採取した臓器及び組織に異常はみられなかった。

結果を表 8 に示した。

各組織中残留量は投与後の時間経過に伴い減少し、筋肉、小腸及び脂肪中では、投与 21 日後に、投与部位筋肉及び腎臓では投与 35 日後にそれぞれ LOQ 未満となった。

(参照 48、52)

表8 牛における FFC 単回筋肉内投与後の組織残留量 (µg/g)

組織	投与後日数 (日)					
	3	5	7	14	21	35
肝臓	5.945 ±0.8788	5.517 ±0.3610	5.471 ±0.7672	4.004 ±0.6942	1.488 ±0.3444	0.4526 ±0.0945
腎臓	2.745 ±0.5122	1.568 ±0.3402	1.180 ±0.2140	0.4958 ±0.0989	0.2210 ±0.0523	<LOQ(4)
小腸	0.6946 ±0.2248	0.3487 ±0.0924	0.2418 ±0.0663	0.1883 0.1437 0.1157 <LOQ(1)	<LOQ(4)	<LOQ(4)
筋肉	0.7509 ±0.3613	0.2276 0.2644 0.1627 <LOQ(1)	0.1389 ±0.0329	0.1019 0.3773 0.2347 <LOQ(1)	<LOQ(4)	<LOQ(4)
脂肪	0.3038 ±0.1504	0.1787 ±0.0546	0.1548 0.1745 0.1058 <LOQ(1)	0.1138 <LOQ(3)	<LOQ(4)	<LOQ(4)
投与部位筋肉	556.5 ±799.0	509.3 ±678.5	93.00 ±60.62	39.82 ±55.85	<LOQ(2) 0.1166 0.1270	<LOQ(4)

LOQ : 0.1000 µg/g、LOQ 未満を含むものについては、各値と括弧内に例数を記載した。

3. 遺伝毒性試験

FFC の遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験結果を表 9 に示した。

表9 FFCの遺伝毒性試験の結果

試験		対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	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、1,000、2,500 µg/mL	陰性 ^a	33
	前進突然変異試験 (Tk)	L5178Y マウスリンパ腫細胞	125、500、1,000、1,500、2,000、3,000、4,000 mg/mL (-S9)	陰性 ^b	34
			125、500、1,000、1,500、2,000、3,000、4,000 mg/mL (+S9)	用量依存性及び再現性なし ^c	
			62.5、125、250、500、1,000、1,500、2,000 mg/mL (+S9)	陰性 ^d	
	染色体異常試験	CHO 培養細胞 (CHO-10 B4)	313、625、1,250、2,500 µg/mL (+S9 ; 6h)	陽性 ^e (2,500 µg/mL)	35
62.5、125、625、1,250 µg/mL (-S9 ; 24h)			陰性 ^f		
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	マウス骨髄	500、1,667、5,000 mg/kg 単回経口	陰性	36
			500、1,667、5,000 mg/kg 5日間 強制経口	陰性	
	小核試験	マウス骨髄	5,000 mg/kg、単回経口	陰性	37

a : 5,000 µg/mL では細胞致死。

b : 全用量で中程度から高度の細胞毒性 (成長率約 14~38%)。2,000 µg/mL 以上では一部溶解せず。

c : 125、1,000、2,000 µg/mL で変異の出現率が増加したが、用量依存性、再現性なし。2,000 µg/mL 以上では一部溶解せず。

d : 2,000 µg/mL では完全には溶解せず。500 µg/mL 以上で用量相関的な生育阻害がみられた (500 µg/mL で 35%、2,000 µg/mL で 69%)。

e : 2,500 µg/mL で細胞毒性。1,250 µg/mL 以上で一部溶解せず。

f : 625 µg/mL 以上で細胞毒性。1,250 µg/mL 以上で一部溶解せず。

上記のとおり、*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、細胞毒性のみられる用量でのみ、陽性所見がみられたことから、これは細胞毒性に起因する非特異的な影響と考えられた。*in vivo* の骨髄を用いた染色体異常試験及び小核試験はいずれも陰性であった。

これらのことから、食品安全委員会は、FFC には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

4. 急性毒性試験

マウス及びラットにおける FFC の急性毒性試験結果を表 10 に示した。

表 10 FFC の急性毒性試験結果

動物種	性別	経路	LD ₅₀ (mg/kg)	参照
マウス (ICR 系)	雌雄	経口	>2,000	5、19
		腹腔	>3,000	
ラット (SD 系)	雌雄	経口	>2,000	5、20
	雌	腹腔	1,865	
	雄	腹腔	2,047	

5. 亜急性毒性試験

(1) 4週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌雄各 10 匹/群）を用いた強制経口投与（0、20、65 又は 200 mg/kg 体重/日）による 4 週間の亜急性毒性試験が実施された。

一般状態では全投与群に腹部膨満、軟便がみられた。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。

体重については、200 mg/kg 体重/日投与群で増体重の低値がみられた。摂餌量では 200 mg/kg 体重/日投与群の雄で低値がみられた。

血液学的検査では 65 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で MCV、MCH の高値、200 mg/kg 体重/日投与群で RBC の低値がみられた。200 mg/kg 体重/日投与群の雌で MCV 及び MCH の高値、RBC の低値のほか、Hb 及び Ht の低値がみられた。65 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で好中球の低値及びリンパ球の低値傾向による総 WBC の低値がみられ、このうち好中球については全投与群で低値となった。全投与群の雌で好中球の低値がみられた。

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みられたが、雌雄で相関性はみられなかった。

尿検査では、特に被験物質投与による異常はみられなかった。

臓器重量では、200 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣の相対及び絶対重量、雌で顎下腺及び心臓の相対及び絶対重量の低値がみられた。雌では更に 65 mg/kg 体重/日以上投与群で肺の相対及び絶対重量の低値がみられた。

剖検では、全投与群で盲腸の拡張、200 mg/kg 体重/日投与群で精巣の萎縮及び軟化がみられた。

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、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で回腸、盲腸及び結腸の拡張、胸骨髄の細胞密度の低下並びに精細管の萎縮がみられた。65 mg/kg 体重/日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み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の、顎下リンパ節の濾胞の萎縮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 は設定できなかった。（参照 21）

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)

マウス (CD-1 系、雌雄各 10 匹/群) を用いた強制経口投与 (0、10、50、200 又は 400 mg/kg 体重/日) による 13 週間の亜急性毒性試験が実施された。

一般状態、体重、摂餌量及び飲水量については特に被験物質の投与による異常はみられなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査は実施されていない。

臓器重量では、400 mg/kg 体重/日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みられた。

剖検では特に被験物質の投与による異常はみられなかった。

対照群と 400 mg/kg 体重/日投与群について実施した病理組織学的検査では、被験物質の投与による異常はみられなかった。

本試験における NOAEL は 200 mg/kg 体重/日であった。(参照 22)

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 20 匹/群) を用いた強制経口投与 (0、10、30 又は 100 mg/kg 体重/日) による 13 週間の亜急性毒性試験が実施された。また、各群半数について 13 週間の投薬後 4 週間の回復試験が実施された。

一般状態及び摂餌量については、特に被験物質の投与による異常はみられなかった。

体重では、100 mg/kg 体重/日投与群で体重増加量が低値を示した。

飲水量については、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で僅かに高値であった。

血液学的検査では、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で MCH 及び MCV の高値、RBC 及び Hb の低値がみられ、Hb を除き回復期間後も同様の傾向がみられた。

血液生化学的検査では、全投与群の雄と 30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で A/G 比の高値を伴う TP の低値がみられた。

尿検査及び眼検査に異常はみられなかった。

臓器重量では、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣の相対及び絶対重量の減少がみられた。

剖検では、投与期間又は回復期間によらず、100 mg/kg 体重/日投与群で精巣の小型化及び軟化がみられた。100 mg/kg 体重/日投与群において盲腸の拡張がみられ、10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群においても散見された。盲腸の拡張は休薬により回復がみられた。

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 100 mg/kg 体重/日投与群についてのみ実施されている。投与期間又は回復期間によらず、100 mg/kg 体重/日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みられた。30 mg/kg 体重/日投与群では精巣に変化はみられなかったものの、精巣上尿管内の脱落精上皮細胞の増加がみられた。この脱落細胞の増加は統計学的に有意ではないが、10 mg/kg 体重/日投与群の回復期間においてもみられた。全投与群で顎下リンパ節の濾胞の萎縮の頻度上昇がみられた。

これらの所見のうち、盲腸の拡張は腸内細菌叢の変動の、顎下リンパ節の濾胞の萎縮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 は設定できなかった。(参照 23)

(4) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、約 4 か月半齢、雌雄各 4 匹/群) を用いた経口投与 (0、10、30 又は 100 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル) による 13 週間の亜急性毒性試験が実施された。なお、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 週及び 12 週時点で実施した。

一般状態、体重、摂餌量については、特に異常はみられなかった。

血液学的検査では、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で RBC が、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で Hb 値が有意に低値となった。100 mg/kg 体重/日投与群で WBC の減少がみられ、全投与群の雄及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雌で好中球数の減少が認められた。

骨髄検査では、投与に関連した異常は 100 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例を除きみられなかった。この雄 1 例では血液学的検査で好中球数の減少がみられた。また、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/赤芽球比の増加がみられた。しかし、同個体の顆粒球系細胞に異常はみられず、骨髄巨核球数も十分にみられた。

血液生化学的検査では、30 mg/kg 体重/日以上投与群の 12 週の雄、100 mg/kg 体重/日投与群の 6 週の雌及び 12 週の雌で T.Cho の高値がみられ、100 mg/kg 体重/日投与群では背景対照の上限值であった。

尿検査では異常はみられず、糞中に潜血はみられなかった。

臓器重量では、全投与群の雄及び 30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌では肝臓の相対及び絶対重量の高値がみられた。30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では腎臓の相対及び絶対重量の高値が、100 mg/kg 体重/日投与群では精巣及び前立腺重量の低値がみられた。

剖検では特に異常はみられなかった。

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及びグリコーゲン野の拡大並びに小脳顆粒層及び脊髄の灰白質の空胞化がみられ、その頻度は 100 mg/kg 体重/日投与群で有意に増加した。100 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣の精細管萎縮及び腎臓の尿細管拡張が認められた。

本試験における NOAEL は設定できなかった。(参照 24)

(5) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、約 6 か月齢、雌雄各 4 匹/群) を用いた経口投与 (0、1、3 又は 12 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル) による 13 週間の亜急性毒性試験が実施された。なお、対照群及び 12 mg/kg 体重/日投与群では投与期間終了後 4 週間の回復試験が実施された。

一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び眼検査では特に異常はみられなかった。

臓器重量では、12 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の相対重量の増加がみられた。剖検及び病理組織学的検査では、特に異常はみられなかった。本試験における NOAEL は 3 mg/kg 体重/日とされた。(参照 25)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 52 週間慢性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 20 匹/群) を用いた強制経口投与 (0、3、12 又は 48 mg/kg 体重/日) による 52 週間の慢性毒性試験⁵が実施された。

一般状態では、48 mg/kg 体重/日投与群の雌で頭部や胴体の被毛の汚れが高頻度でみられた。

体重では、12 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 48 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加量の減少がみられた。

摂餌量及び飲水量については、特に被験物質の投与による異常はみられなかった。

血液学的検査を投与開始後 12、25、38 及び 50 週に実施し、12 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では全ての検査時に RBC の低値並びに MCH 及び MCV の高値がみられた。3 mg/kg 体重/日投与群での値は一定ではなく、検査時期によって変動した。

血液生化学的検査では、12 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 48 mg/kg 体重/日投与群の雌で高い A/G 比を伴う低い TP 値がみられた。

尿検査及び眼検査では、被験物質の投与による異常はみられなかった。

臓器重量では、12 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣重量の減少が、12 mg/kg 体重/日以上投与群の雌及び 48 mg/kg 体重/日投与群の雄で腎臓重量の高値がみられた。

剖検では、12 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣の小型化及び/又は軟化がみられた。

病理組織学的検査では、48 mg/kg 体重/日以上投与群で精細管の萎縮が、12 mg/kg 体重/日以上投与群で精巣上体管内に脱落精上皮細胞の増加がみられた⁶。

本試験における NOAEL は 3 mg/kg 体重/日とされた。(参照 26)

(2) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いた経口投与 (0、1、3 又は 12 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル) による 52 週間の慢性毒性試験が実施された。

一般状態、体重、摂餌量、飲水量、眼科検査、尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査には特段の異常はみられなかった。

臓器重量では、12 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝臓の相対及び絶対重量の増加がみられた。

剖検及び病理組織学的検査では、12 mg/kg 体重/日投与群で胆嚢上皮に嚢胞性上皮過形成がみられ、3 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例にも軽度ではあるものの同様の所見がみられた。この胆嚢上皮の嚢胞性過形成が自然発生することは稀であり、抗生物質の長期又は高用量投与等でも報告されていることから、3 mg/kg 体重/日投与群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/kg 体重/

⁵ 104 週の発がん性及び慢性毒性併用試験の中間処置群

⁶ 3 mg/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みられた。

日投与群の雄で肝細胞のグリコーゲン変性がみられた。

本試験における NOAEL は 1 mg/kg 体重/日とされた。(参照 27)

(3) 104 週間発がん性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 50 匹/群) を用いた強制経口投与 (0、3、12 又は 48 mg/kg 体重/日) による 104 週間の発がん性試験が実施された。

一般状態では、12 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 48 mg/kg 体重/日投与群の雌で頭部や胴体の被毛の汚れの頻度の増加がみられた。

体重では、48 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加量の減少がみられた。

摂餌量及び飲水量については、特に被験物質の投与による異常はみられなかった。

血液学的検査を投与開始後 26、52、78 及び 104 週に実施し、48 mg/kg 体重/日投与群の雄で MCH 及び MCV の高値が、雌で MCH 及び MCV の高値並びに RBC の低値がみられた。総 WBC 及び好中球の低値が、用量相関性はないものの、全投与群で散発的にみられた。

血液生化学的検査は実施されていない。

剖検では、雄の 12 mg/kg 体重/日以上投与群で肝臓の白色巣又は白色斑の発生頻度の増加が、48 mg/kg 体重/日投与群で小型及び/又は軟化した精巣の発生頻度の増加がみられた。

病理組織学的検査では、12 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で両側性の精細管の萎縮及び精巣上体細管内の脱落精上皮細胞の増加が、48 mg/kg 体重/日投与群の雄で両側性の精子形成欠如がみられた⁷。48 mg/kg 体重/日投与群で肝臓の変異肝細胞巣の発生頻度の増加がみられた。また、48 mg/kg 体重/日投与群の雄で精巣間細胞腫の頻度の増加がみられ、同様の変化が 3 mg/kg 体重/日投与群の雄でもみられたが、用量相関性はなく、背景病変の発生率との差はごく僅かであることから、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 3 mg/kg 体重/日とされた。(参照 28)

(4) 2 年間発がん性試験 (マウス)

マウス (CD-1 系、雌雄各 50 匹/群) を用いた強制経口投与 (0、20、100 又は 200 mg/kg 体重/日) による 2 年間の発がん性試験が実施された。

一般状態、体重、摂餌量、飲水量及び血液学的検査に異常はみられなかった。

血液生化学的検査、尿検査及び臓器重量については報告されていない。

剖検及び病理組織学的検査では、200 mg/kg 体重/日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又は無精子を伴っていた。また、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄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 (50 例中 0 例) ことに起因する偶発的なものと考えられた。これ以外には発がん性が疑われる所見はみられず、マウスにおける発がん性はみられないとされた。(参照 29)

⁷ 統計学的有意差は認められないものの、3 mg/kg 体重/日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) の増加がみられた。

7. 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については以下の試験が行われた。なお、ウサギを用いた発生毒性に関する予備試験が実施されたが、0.5 mg の低用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等の母体毒性がみられた。このことからウサギを用いた発生毒性試験は実施できなかった。

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

ラット（SD系）を用いた強制経口投与（0、1、3又は12 mg/kg 体重/日）による2世代繁殖試験が実施された。

F₀世代では、雌雄（各28匹/群）にFFC（PEG400溶液）を交配開始前10週から2回の繁殖（F_{1a}、F_{1b}）期間中（交配・妊娠・授乳期間中）を通じて投与した。F_{1a}は離乳後に剖検に供され、各投与量群のF_{1b}動物から雌雄（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_{2a}、F_{2b}）期間中を通して投与した。

その結果、12 mg/kg 体重/日投与群の雄でF₀及びF₁の精巣上体重量が有意に低かった。また、12 mg/kg 体重/日投与群でF_{2b}の生後4～21日の生存率の低値がみられた。

母動物及び児動物に対するNOAELは、いずれも3 mg/kg 体重/日であった。繁殖能に対する影響はみられなかった。（参照30）

(2) 発生毒性試験（ラット）

ラット（SD系、雌17～24匹/群）の妊娠6～17日に強制経口投与（0、4、12又は40 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。

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。

その結果、妊娠ラットでは、12 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量の低下及び飲水量の増加がみられた。また、胎児では、40 mg/kg 体重/日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みられなかった。

母動物に対するNOAELは4 mg/kg 体重/日、胎児に対するNOAELは12 mg/kg 体重/日であった。催奇形性はみられなかった。（参照31）

(3) 発生毒性試験（マウス）

マウス（CD-1系、雌29～30匹/群）の妊娠6～15日に強制経口投与（0、1、3又は60 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施され、NOELは3 mg/kg 体重から60 mg/kg 体重までの間に存在しているとされた。（参照53）

8. 一般薬理試験

(1) 中枢神経系への作用

一般行動（マウス：Irwin法）では、100 mg/kg 体重以上の腹腔内投与で一過性の自発運動の低下、300 mg/kg 体重以上では反応性の低下、3,000 mg/kg 体重では非特異的な全身抑制による鎮静状態がみられ（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1,000 mg/kg 体重の腹腔内投与、体

温（ウサギ）については 1,000 mg/kg 体重までの皮下投与において影響はみられなかった。（参照 38）

（2）心臓、循環系への作用

ウレタン麻酔されたウサギに腹腔内投与した際の呼吸数、血圧及び心拍数が測定されている。呼吸数については 300 mg/kg 体重では影響はみられなかったが、1,000 mg/kg 体重では減少傾向を示した。血圧については 300 mg/kg 体重では 60 分まで下降傾向が、1,000 mg/kg 体重では 180 分まで下降が認められた。心拍数については 1,000 mg/kg 体重で減少がみられた。（参照 38）

（3）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 1,000 mg/kg 体重までの腹腔内投与において影響はみられなかった。（参照 38）

（4）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 FFC 単独並びにアセチルコリン、ヒスタミン及び塩化カリウムによる収縮（ 10^{-4} g/mL まで）並びにモルモットの摘出精管を用いたノルエピネフリン及び塩化カリウムによる収縮（ 10^{-4} g/mL まで）には影響はみられなかった。

小腸輸送能（マウス：炭末輸送）では 3,000 mg/kg 体重までの、ウサギの子宮運動（バルーン挿入による圧変化測定）及び瞳孔測定では 1,000 mg/kg 体重までの皮下投与でそれぞれ影響はみられなかった。

なお、ウサギの瞳孔測定に用いられた動物のうち、300 mg で 1 例、1,000 mg で 2 例が測定後 14 日までの間に死亡した。（参照 38）

（5）血液凝固系に対する作用

ウサギ血液の凝固（傾斜法）及び溶血性（肉眼比色）では、 5×10^{-4} g/mL までの濃度で影響はみられなかった。（参照 38）

（6）その他

以上のほか、尿所見（ラット：尿量、pH、糖、潜血、タンパク質、ケトン体、浸透圧並びに Na^+ 、 K^+ 及び Cl^- 測定）が 3,000 mg/kg 体重までの皮下投与で検討され、用量相関性は定かではなかったが、1,000 mg/kg 体重の投与で K^+ の減少がみられ、統計学的有意差はないものの 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みられなかった。（参照 38）

9. 微生物学的影響に関する試験

（1）ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）

ヒトの腸内細菌叢を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.及び *Peptostreptococcus* spp. について各 10 菌株を用いて MIC が測定された。

結果を表 11 に示した。

FFC に対する MIC₅₀ は 0.36 (*Fusobacterium* spp.) ~11.9 (*Proteus* spp.) µg/mL であった。(参照 39)

表 11 ヒトの腸内細菌叢を構成する細菌種での MIC

菌名	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (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) (参考資料)⁸

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についての調査」(平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施)において、ヒト臨床分離株等に対する FFC の約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調査された。

結果を表 12 に示した。(参照 40)

⁸ 微生物学的 ADI に直接関係しないデータであるため、参考資料とした。

表 12 臨床分離菌に対する MIC

菌名	株数	MIC (µg/mL)	
		MIC ₅₀	範囲
<i>E. coli</i>	30	4	4-8
<i>Enterococcus</i> spp.	30	4	4
<i>Bacteroides</i> spp.	30	2	1-4
<i>Fusobacterium</i> spp.	20	0.25	0.12-1
<i>Bifidobacterium</i> spp.	30	2	0.5-4
<i>Eubacterium</i> spp.	20	4	2-4
<i>Clostridium</i> spp.	30	8	4-16
<i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	30	1	0.5-2
<i>Prevotella</i> spp.	20	1	0.5-1
<i>Lactobacillus</i> spp.	30	4	2-16
<i>Propionibacterium</i> spp.	30	1	1

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されたのは *Fusobacterium* spp. の 0.25 µg/mL であった。

10. ヒトにおける知見について

(1) ヒトにおけるフロルフェニコールの毒性影響

FFC 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。FFC はニトロ基を有しておらず、毒性試験における骨髓像からも再生不良性貧血を示唆する所見は得られていない。(参照 41~42)

Ⅲ. 国際機関等における評価

FFC は、FDA 及び EMEA において評価され、一日摂取許容量 (ADI) が設定されている。

急性、亜急性・慢性毒性試験 (ラット 13、52 週、イヌ 13、52 週)、発がん性試験 (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*; 前進突然変異試験 (マウスリンフォーマ)、染色体異常 (CHO) 試験、UDS 試験 (ラット初代肝細胞)、*in vivo*; 染色体異常試験 (マウス骨髄) 及び小核試験 (マウス骨髄)) の結果を踏まえて検討されている。

その結果、遺伝毒性・発がん性のいずれも認められないとされ、毒性学的 ADI として 10 µg/kg 体重/日 (FDA: ラット二世世代繁殖試験の NOAEL 1 mg/kg 体重に安全係数 100、EMEA: イヌ 52 週慢性毒性試験の NOAEL 1 mg/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、EMEA は *Fusobacterium* の MIC₅₀ の 0.36 µg/mL に CVMP の算定式を適用して、3 µg/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 µg/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。(参照 5、36、48)

IV. 食品健康影響評価について

1. 毒性学的 ADI 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みられたが、これは細胞毒性に起因すると考えられ、また、*in vivo* の染色体異常試験及び小核試験においてはいずれも陰性であった。これらのことから、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 年間発がん試験の結果、いずれも発がん性を示唆する所見は認められなかった。

以上より、FFC 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と判断した。

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、イヌを用いた 52 週間慢性毒性試験において 3 mg/kg 体重/日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。本試験では、12 mg/kg 体重/日投与群で胆嚢上皮に嚢胞性上皮過形成がみられ、3 mg/kg 体重/日投与群の雌 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、抗生物質の長期又は高用量投与等で報告されていることから、3 mg/kg 体重/日投与群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、NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。

繁殖毒性及び発生毒性については、ラットの二世世代繁殖試験並びにラット及びマウスの発生毒性試験が実施されている。ラットの二世世代繁殖試験において、12 mg/kg 体重/日の投与量で雄 F₀ 及び F₁ に精巣上体重量の低値と F_{2b} 児に生存率の低値が認められ、母動物及び児動物に対する NOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。また、ラット、マウスのいずれも催奇形性は認められなかった。

以上のことから、毒性学的 ADI はイヌを用いた 52 週間慢性毒性試験で得られた NOAEL (1 mg/kg 体重/日) に安全係数として 100 を適用し、0.01 mg/kg 体重/日とすることが適当であると判断した。

2. 微生物学的 ADI 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 MIC₅₀ 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 0.0013 µg/mL、結腸内容物に 220 g、細菌が暴露される分画に 40%、ヒト体重に 60 kg 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。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.0013 \times 220}{0.4^{*2} \times 60} = 0.012 \text{ mg/kg 体重/日}$$

*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 MIC₅₀ 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。

3. ADI 設定について

毒性学的 ADI が微生物学的 ADI よりも小さいことから、FFC 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た。

ADI 0.01 mg/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る。

<別紙 1：代謝物略称>

略称等	化学名
FFNH ₂	フロルフェニコールアミン (アミノ体)
FFCOOH	フロルフェニコールオキサミド酸 (オキサミン酸体)
FFOH	フロルフェニコールアルコール (アルコール体)

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ADI	許容一日摂取量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
AUC	薬物濃度曲線下面積
BVL	ドイツ連邦消費者保護・食品安全庁 : Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (Federal Office of Consumer Protection and Food Safety)
CFU	コロニー形成単位
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C _{max}	最高血 (漿) 中濃度
CVMP	欧州医薬品庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
GC/MS	ガスクロマトグラフィー質量分析法
Hb	ヘモグロビン (血色素) 量
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
LC/MS	液体クロマトグラフィー質量分析法
LD ₅₀	半数致死量
LOD	検出限界
LOQ	定量限界
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
MRL	最大残留基準値
MRT	平均滞留時間
NOAEL	無毒性量
PEG	ポリエチレングリコール
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T.Chol	総コレステロール
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高血 (漿) 中濃度到達時間
TP	総タンパク質
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力
WBC	白血球数

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 ナガセ医薬品株式会社. 物理的、科学的試験に関する資料（非公表）
- 3 ナガセ医薬品株式会社. 物理化学的性状、規格及び検査方法（非公表）
- 4 The Merck Index, 14th Edition, 2006
- 5 EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, FLORFENICOL, Summary Report (1), 公表年不明
- 6 ナガセ医薬品株式会社. A Study of the Absorption, Distribution and Excretion of Total Radioactivity Following Multiple Oral Administration of [¹⁴C]-Sch 25298 to Rats. (IRI Report No.4553)（非公表）
- 7 ナガセ医薬品株式会社. Profiling of radioactivity in tissues and excreta from rats following multiple oral administration of ¹⁴C-Sch25298 to Rats. (IRI Report No.4533 addendum 1)（非公表）
- 8 ナガセ医薬品株式会社. Distribution, metabolism and excretion of 14C-Sch25298 in Rats following seven consecutive oral dose. (Study Notebook No 26495)（非公表）
- 9 ナガセ医薬品株式会社. 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.（非公表）
- 10 ナガセ医薬品株式会社. 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.（非公表）
- 11 ナガセ医薬品株式会社. Florfenicol pharmacokinetics studies in cattle (Report number A-27558). (STUDY NO.2220E-61-V95-273-01)（非公表）
- 12 ナガセ医薬品株式会社. Florfenicol Plasma Concentration Analysis Report (Schering-Plough Research Institute Study Number: 02193). (SPAH Study Number:E02-041-01)（非公表）
- 13 ナガセ医薬品株式会社. DA-313-S の豚における残留性試験（試験番号 G-92-4）.（非公表）
- 14 ナガセ医薬品株式会社. DA-313-S の豚における残留性試験（試験番号 92-005）.（非公表）
- 15 ナガセ医薬品株式会社. DA-313-S の牛における残留性試験（試験番号 TK920131, 京動研 813 号）.（非公表）
- 16 ナガセ医薬品株式会社. DA-313-S の牛における残留性試験（試験番号 92-162R）.（非公表）
- 17 ナガセ医薬品株式会社. TSA-011 の牛における残留試験（試験番号 TK030029, 京動研 2094 号）.（非公表）
- 18 ナガセ医薬品株式会社. TSA-011 の牛における残留試験（試験番号 03-124）.（非公表）
- 19 ナガセ医薬品株式会社. 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）.（非公表）
- 20 ナガセ医薬品株式会社. 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）。（非公表）
- 21 ナガセ医薬品株式会社. Sch25298 4 week Oral Toxicity Study in Rats (IRI Report No. 3911). (非公表)
 - 22 ナガセ医薬品株式会社. 13 week Oral dose range finding in Mice (IRI Report No.5092). (非公表)
 - 23 ナガセ医薬品株式会社. Sch25298 13 week Oral Toxicity Study in Rats with 4 week Recovery Priod (IRI Report No.5111). (非公表)
 - 24 ナガセ医薬品株式会社. 13 week oral toxicity study in Dogs (IRI Report No.5149). (非公表)
 - 25 ナガセ医薬品株式会社. 13 week oral toxicity study in Dogs with a 4 week recovery Period (IRI Report No.7062). (非公表)
 - 26 ナガセ医薬品株式会社. 104 week Oral Toxicity Study in Rats with 52 week Interim Kill: Results from the 52 week Kill Rats (IRI Report No.5793). (非公表)
 - 27 ナガセ医薬品株式会社. 52 week Oral Toxicity in Dogs (IRI Report No.7455). (非公表)
 - 28 ナガセ医薬品株式会社. 104 week Oral Chronic Toxicity Study in Rats with 52 week Interim Kill: Results from the 104 week Kill Rats (IRI report No.7357). (非公表)
 - 29 ナガセ医薬品株式会社. 104 week Oral Carcinogenicity Study in Mice (IRI Report No.7375). (非公表)
 - 30 ナガセ医薬品株式会社. Two Generations Reproduction Study in Rats (IRI Report No.7086). (非公表)
 - 31 ナガセ医薬品株式会社. Sch25298 Teratogenicity Study in Rats (IRI Report No.5277). (非公表)
 - 32 ナガセ医薬品株式会社. SCH 25298 Teratogenicity Study in MICE: A Retest with Lower Doses (IRI Report No. 7381). (非公表)
 - 33 ナガセ医薬品株式会社. Evaluation of SCH-25298 in the Primary Rat Hepatocyte Unscheduled DNA Synthesis Assay Final Report. (LBI PROJECT NO.20991) (非公表)
 - 34 ナガセ医薬品株式会社. Mutagenicity Evaluation of SCH 25298 in the Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay Final Report. (LBI PROJECT NO.20989) (非公表)
 - 35 ナガセ医薬品株式会社. Chromosomal aberrations assay with Chinese hamster ovary cells in vitro. (IRI Report No.4703) (非公表)
 - 36 FDA: NADA Number: 141-063
 - 37 ナガセ医薬品株式会社. Micronucleus test in bone marrow of CD-1 Mice. (IRI Report No.4738) (非公表)
 - 38 ナガセ医薬品株式会社. 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）。（非公表）
 - 39 ナガセ医薬品株式会社. Antibacterial Activity of FLORFENICOL Against Human

- Gut Microflora (Report Number: A-26701). (非公表)
- 40 食品安全委員会. 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についての調査」
 - 41 JECFA: CHLORAMPHENICOL. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series No. 53, 2005.
 - 42 グットマン・ギルマン 薬理書 第 10 版; 廣川書店 (2003)
 - 43 日本感染症学会, 日本化学療法学会編. 抗菌薬使用の手引き. 協和企画 (2004)
 - 44 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社: フロロコール 2%液 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請添付資料概要 (非公表)
 - 45 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社: フロロコール 2%液 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請添付資料 吸排-1 (非公表)
 - 46 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社: フロロコール 2%液 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請添付資料 残留性-1 (非公表)
 - 47 住化エンバイロメンタルサイエンス株式会社: フロロコール 2% 液動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請添付資料 残留性-2 (非公表)
 - 48 Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン 申請書 概要 (非公表)
 - 49 Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン 申請書 参考資料 12 (非公表)
 - 50 Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン 申請書 資料 12—①3b (非公表)
 - 51 EMA Committee for medical products for veterinary Use. Opinion following an article 33 (4) referral for Florgane 300 mg/mL suspension for injection for cattle and pig and associated names. EMA/324042/2013, 2013.
 - 52 Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書 フロルガン 資料 15 (非公表)
 - 53 ナガセ医薬品株式会社. フロルフエニコール資料 (非公表)