

（案）

## 動物用医薬品評価書

クロラムフェニコール

2013年10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 .....	3
○ 食品安全委員会委員名簿 .....	3
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 .....	3
○ 要 約 .....	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要 .....	5
1. 用途 .....	5
2. 有効成分の一般名 .....	5
3. 化学名 .....	5
4. 分子式 .....	5
5. 分子量 .....	5
6. 構造式 .....	5
7. 使用目的及び使用状況等 .....	5
II. 安全性に係る知見の概要 .....	6
1. 薬物動態試験 .....	6
(1) 薬物動態試験 (ラット) .....	6
(2) 薬物動態試験 (イヌ及びウサギ) .....	7
(3) 薬物動態試験 (牛、豚及び鶏) .....	7
(4) 薬物動態試験 (牛) .....	8
(5) 薬物動態試験 (豚) .....	8
(6) 薬物動態試験 (鶏) .....	9
(7) 薬物動態試験 (イヌ、ネコ及び馬) .....	9
(8) 薬物動態試験 (山羊) .....	9
(9) 薬物動態試験 (ヒト) .....	9
(10) 薬物動態試験 (ネコ) .....	11
(11) 代謝試験 (ラット) .....	11
(12) 代謝試験 (ラット及びにじます) .....	12
(13) 代謝試験 (イヌ、牛、豚、羊、山羊及び鶏) .....	13
(14) 代謝試験 (ラット及びヒト) .....	13
(15) 代謝試験 (ヒト) .....	14
2. 残留試験 .....	15
(1) 残留試験 (牛) .....	15
(2) 残留試験 (牛) .....	16
(3) 残留試験 (豚) .....	17
(4) 残留試験 (鶏・標識、反復投与) .....	18
(5) 残留試験 (鶏) .....	18
(6) 残留試験 (卵) .....	20
3. 遺伝毒性試験 .....	21
4. 急性毒性試験 .....	21
5. 亜急性毒性試験 .....	21

6. 慢性毒性及び発がん性試験.....	21
7. 生殖発生毒性試験.....	21
8. その他の毒性試験.....	21
9. ヒトにおける知見.....	21
10. 一般薬理試験.....	21
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	21
1. 諸外国の評価書.....	21
(1) JECFA における評価書.....	21
(2) EMEA における評価.....	21
2. 食品健康影響評価.....	21
(1) 毒性学的 ADI について.....	21
(2) 微生物学的 ADI について.....	21
(3) ADI の設定について.....	21
(4) 食品健康影響評価について.....	21
・ 別紙：検査値等略称.....	22
・ 参照.....	23

1 <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）  
2011年 1月 24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（厚生労働省発食安0120第14号）、関係資料の接受  
2011年 1月 27日 第364回食品安全委員会（要請事項説明）  
2013年 10月 10日 第77回動物用医薬品専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理*）
長尾 拓	山添 康（委員長代理*）
野村 一正	三森 国敏（委員長代理*）
畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常

\* : 2011年1月13日から \* : 2012年7月2日から

4

5 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

(2011年9月30日まで)	(2013年9月30日まで)	(2013年10月1日から)
唐木 英明（座長）	唐木 英明（座長）	荒川 宜親 津田 修治
酒井 健夫（座長代理）	津田 修治（座長代理）	池 康嘉 戸塚 恭一
青木 宙 高橋 和彦	青木 宙 高橋 和彦	石原 加奈子 中山 裕之
秋葉 征夫 舘田 一博	秋葉 征夫 舘田 一博	今井 俊夫 細川 正清
池 康嘉 津田 修治	池 康嘉 戸塚 恭一	今田 千秋 宮島 敦子
今井 俊夫 戸塚 恭一	今井 俊夫 細川 正清	桑形 麻樹子 宮本 亨
江馬 眞 細川 正清	江馬 眞 宮島 敦子	小林 健一 山田 雅巳
桑形 麻樹子 宮島 敦子	桑形 麻樹子 山中 典子	下位 香代子 山中 典子
下位 香代子 元井 葎子	下位 香代子 吉田 敏則	高橋 和彦 吉田 敏則
高木 篤也 吉田 敏則		

6

7

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9

## 要 約

抗生物質である「クロラムフェニコール」(CAS No.56-75-7) について、JECFA、  
EMEA 評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

[以降は審議後に記載。]

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：クロラムフェニコール

英名：Chloramphenicol

3. 化学名

IUPAC

英名：2,2-dichloro-N-[(1R,2R)-1,3-dihydroxy-1-(4-nitrophenyl)propan-2-yl]acetamide

CAS (No. 56-75-7)

英名：2,2-Dichloro-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-(4-nitrophenyl)ethyl]acetamide

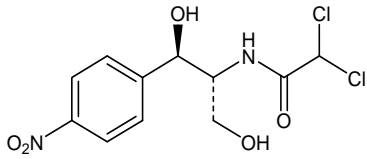
4. 分子式

$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$

5. 分子量

323.13

6. 構造式



(参照 2) [MERCK INDEX]

7. 使用目的及び使用状況等

クロラムフェニコールは、土壌細菌である *Streptomyces venezuelae* から分離された広域抗菌スペクトルを有する抗菌性物質であり、現在は人工的に合成されている。その作用は通常は静菌的であるが、より高い濃度又は非常に感受性の高い細菌に対しては殺菌的に作用する。(参照 3) [FAS53、p2]

1 クロラムフェニコールは、動物用及びヒト用医薬品として国内外で使用されて  
2 いる。動物用医薬品として、わが国では、イヌ、ネコを対象とした注射剤及び点  
3 眼剤が承認されているが、畜産動物を対象とした製剤は承認されていない。ヒト  
4 用医薬品としては、経口投与剤、注射剤及び外用剤が承認されている。

5 なお、ポジティブリスト制度導入に際して、食品において「不検出」とされる  
6 農薬等の成分とされている。(参照 1)

## 8 II. 安全性に係る知見の概要

9 本評価書は、JECFA 評価書、EMEA 評価書等を基に、クロラムフェニコール  
10 の毒性に関する主な知見を整理した。

11 検査値等略称を別紙に示した。

### 13 1. 薬物動態試験

14 クロラムフェニコール投与のによる治療で、血清血漿中の通常の治療濃度は、  
15 大部分の動物種で通常 5~15 mg/L を示す。投与後、クロラムフェニコールは  
16 体中に広範に広く分布する。(参照 3) [FAS53、p3]

18 クロラムフェニコールの <u>治療域は、</u> 大部分の動物種で通常、 <u>血清濃度 5~15 mg/L</u> 19 <u>であり、</u> 体中に広く分布する。(参照 3)
--

#### 19 〈専門委員コメント〉

20 原文では血清です。この文章は必要ですか？ この血清中濃度が、どの次点の  
21 濃度か不明です。定常状態なのか、Cmax なのか明確に書いていないので、この  
22 濃度の根拠が不明です。

23 後のデータも含めて原文には関係なく mg/L と µg/mL が混在しています。統一  
24 するのか、原文のままにするのか、決めて下さい。ちなみに、この部分は原文で  
25 は µg/mL です。

#### 27 (1) 薬物動態試験 (ラット)

28 ラットにおいて、クロラムフェニコール及びその代謝物は尿中に排泄され、経  
29 口投与量の 70%までがこの経路で排泄される。(参照 4) [FAS23、p42]

31 限定的なデータではあるが、クロラムフェニコールは投与後胆汁中に排泄され  
32 る可能性が示唆されており、ラットに筋肉内投与 (40 mg/kg 体重) 後 4 時間に  
33 約 0.4%が胆汁中に排泄された。(参照 4) [FAS23、p42]

#### 35 〈専門委員コメント〉

36 この限定的なデータは必要ですか？ 後の記述では尿中排泄が主要な排泄経路

1       なので、あえて胆汁中の0.4%を記述する必要はありますか。

2  
3       (2) 薬物動態試験 (イヌ及びウサギ)

4       イヌでは、クロラムフェニコールの経口投与 (50 mg/kg 体重) 後、速やかに大  
5       部分が吸収され、投与2時間後の血清血漿中濃度は16.5 mg/Lであった。同様の  
6       所見がクロラムフェニコールを経口投与 (16 mg/kg 体重) したウサギにおいても  
7       観察された。(参照4) [FAS23, p41]

8  
9       〈専門委員コメント〉

10       原文でもこのようなのですが、こんな高い量はありません。明らかなミスですの  
11       で16.5 mg/kgとしてはいかがですか。

12  
13       事務局：参考試料では16.5 g/Lとなっていますが、誤記だと思われます。

14               16.5 mg/Lと修正したほうがよいと考えます。

15  
16       (3) 薬物動態試験 (牛、豚及び鶏)

17       牛、豚及び鶏に<sup>14</sup>C標識クロラムフェニコールを経口投与し、薬物動態試験が  
18       実施された。

19       経口投与後の薬物動態パラメータを表1に、尿又は糞中排泄率を表2に示した。

20       いずれの動物種においても、クロラムフェニコールは速やかに吸収され、血漿  
21       中濃度は投与1~5時間後にC<sub>max</sub>に達した。その後、同様の減衰を呈した。牛及  
22       び豚において、主要排泄経路は尿中であった。(参照5) [JECFA Residue monograph  
23       41/6, p80]

24  
25       表1 各動物種における<sup>14</sup>C標識クロラムフェニコール経口投与後の薬物動態  
26       パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg 体重)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (mg/L)	T <sub>1/2</sub> (h)
牛	50	5	17.5	算定せず
豚	50	3	13	算定せず
鶏	100	0.5~1	54	1.2~1.8



1 表 2 各動物種における尿又は糞中排泄率

動物種	投与後時間(h)	排泄率(%)	
		尿	糞
牛	96	55.5	5.9
豚	96	53.5	5.7
鶏 (雄)	24		<u>94.82.5</u>
鶏 (雌)	24		<u>82.594</u>

2

3 (4) 薬物動態試験 (牛)

4 子牛 (4 頭) にパルミチン酸クロラムフェニコールを 12 時間毎に 4 回経口投与  
5 (クロラムフェニコールとして 25 mg/kg 体重/回) し、血漿中濃度が測定された。

6 最終投与後、血漿中濃度は定常状態 (5~6 µg/mL) に達した。T<sub>1/2</sub> は 4.5 時間  
7 であった。血漿中には、デヒドロクロラムフェニコールも 3~7 µg/mL の濃度で  
8 検出された。デヒドロクロラムフェニコールは、腸内細菌叢により生成される代  
9 謝物で、ヒトの生命にかかわる再生不良性貧血と関連性があると考えられており、  
10 クロラムフェニコールを投与された動物の可食部組織に生じる可能性があると考え  
11 られた。(参照 3) [FAS53, p3]

12

13 牛にクロラムフェニコールを静脈内投与 (50 mg/kg 体重) した結果、投与 1  
14 時間後に 6 mg/L までの量が涙から検出された。(参照 4) [FAS23, 42]

15

16 牛にクロラムフェニコールを筋肉内投与 (10 mg/kg 体重) した結果、投与 6  
17 時間後に乳汁中に最高値 (約 1 mg/L) が検出された。しかし、経口投与後にはク  
18 ロラムフェニコールは乳汁中から検出されなかった。(参照 4) [FAS23, p42]

19

20 (5) 薬物動態試験 (豚)

21 新生豚に <sup>14</sup>C 標識クロラムフェニコールを静脈内投与 (0.52 mg/kg 体重) し、  
22 体内分布について調べた。

23 その結果、投与 5 分後において、多くの組織中濃度は血清中濃度より高かった。  
24 これらの組織には、肺、肝臓、腎臓、副腎皮質、心筋、膵臓、甲状腺、脾臓及び  
25 骨格筋が含まれる。投与 8 時間後まで、組織中濃度は血清中濃度より高い濃度を  
26 持続した。4 及び 8 時間後の脳における濃度は血清より高かった。しかし、8 時  
27 間の試験期間中、クロラムフェニコールは骨髄における明らかな親和性はみられ  
28 ず、骨髄中濃度は血清中濃度に届かなかった。(参照 4) [FAS23, p41]

29

30 新生豚において、静脈内投与した大部分のクロラムフェニコールは尿中に排泄  
31 されたが、胆汁中にもわずかに排泄された。少なくとも、ミニブタでは肝臓障害  
32 により全身クリアランスが遅延した。(参照 4) [FAS23, p42]

1  
2 (6) 薬物動態試験 (鶏)

3 肉用鶏にクロラムフェニコールを経口投与 (30 又は 50 mg/kg 体重) し、薬物  
4 動態試験が実施された。

5 血漿中濃度は、それぞれ投与 0.72 及び 0.60 時間後に  $C_{max}$  に達し、 $\beta$  相の  $T_{1/2}$   
6 がそれぞれ 6.87 及び 7.41 時間、生物学的利用率はそれぞれ 29 及び 38% であつ  
7 た。血漿中のクロラムフェニコール濃度は、30 又は 50 mg/kg 体重の投与 15 分  
8 後に 5  $\mu\text{g/mL}$  を超え、それぞれ投与 2 又は 4 時間後まで持続した。(参照 3) [FAS53、  
9 p 3]

10  
11 (7) 薬物動態試験 (イヌ、ネコ及び馬)

12 ~~イヌ、ネコ及び馬~~ ~~伴侶動物 (companion animal)~~ において報告されているク  
13 ロラムフェニコールの分布容積は、それぞれイヌで 1.8 L/kg、ネコで 2.4 L/kg 及  
14 び馬で 1.41 L/kg である。肝臓におけるグルクロン酸抱合による代謝が主要代謝  
15 経路であり、クロラムフェニコールが不活性のグルクロン酸抱合体に代謝される。  
16 ~~尿中には、未変化体は投与量の約 5~15% しか排泄されない。~~ イヌでは 尿中未変  
17 化体排泄率 ~~それが約 6%~~ である。ネコでは、~~クロラムフェニコールによるグルク~~  
18 ~~ロン酸抱合体の形成が制限されるため、クロラムフェニコールは他の動物種より~~  
19 ~~もゆっくと投与量の 25% 以上が未変化体として尿中に排泄された。~~  $T_{1/2}$  は、イ  
20 ヌで 1.1~5.0 時間、ネコで 4~8 時間、 子馬及びポニーで 1 時間未満、~~ネコで 4~~  
21 ~~~8 時間~~ であつた。(参照 3) [FAS53、p3]

22  
23 〈専門委員コメント〉

24 (6 行目) どの動物種か不明で、イヌ、ネコであれば、イヌは未変化体が 6% で  
25 ネコは 25% 以上と次に記述されているので、この文章は入らないと思います。

26  
27 (8) 薬物動態試験 (山羊)

28 山羊では、クロラムフェニコールの静脈内投与後 12 時間に投与量の 69% が尿  
29 中に排泄された。(参照 4) [FAS23、p42]

30  
31 山羊にクロラムフェニコールを静脈内投与 (100 mg/kg 体重) した結果、投与  
32 1 時間後に乳汁中に最高値が検出された。(参照 4) [FAS23、p42]

33  
34 (9) 薬物動態試験 (ヒト)

35 ヒト (成人) では、経口投与後のクロラムフェニコールの吸収は速やかであつ  
36 た。単回経口投与後の血清中濃度は、2 g/ヒト (29 mg/kg 体重) の投与で 20~  
37 40 mg/L、4 g/ヒト (57 mg/kg 体重) の投与で 40~60 mg/L であつた。(参照 4)  
38 [FAS23、p41]

1  
2 乳児及び新生児でも、クロラムフェニコールは経口投与後によく吸収される。  
3 新生児に経口投与（40 mg/kg 体重）後、 $C_{max}$ は 20～24 mg/L であった。乳児で  
4 は、経口投与（26 mg/kg 体重）後、 $C_{max}$ は 14 mg/L であった。（参照 4）[FAS23、  
5 p41]

6  
7 得られた知見及び理論的な検討の結果、クロラムフェニコールはヒトで経皮的  
8 に吸収される可能性があることが示唆された。（参照 4）[FAS23、P41]

9  
10 ヒトにおいて、クロラムフェニコールは投与経路にかかわらず広範囲に分布す  
11 る。組織中濃度は投与経路によって異なり、経口又は静脈内投与後の濃度が最も  
12 高く、心臓、肺、腎臓、肝臓、脾臓、胸膜液、精液、腹水及び唾液中にみられた。  
13 （参照 4）[FAS23、p42]

14  
15 クロラムフェニコールは、成人及び新生児の両方で広範にわたりタンパク質と  
16 結合するが、新生児における結合は成人の場合より少ない。（参照 4）[FAS23、p42]

17  
18 クロラムフェニコールは、ヒトの胎盤を通過する。妊婦にクロラムフェニコー  
19 ルを経口投与（1 又は 2 g/ヒト）1.5～2.5 時間後、胎盤中にクロラムフェニコー  
20 ルが検出され、胎児に移行する可能性が示唆された。（参照 4）[FAS23、p42]

21  
22 腎及び肝機能が正常なヒトでは、分布容積は 0.7～1.4 L/kg である。これらの  
23 値は、肝機能障害又は腎機能障害患者で大きくは逸脱しない。全体的にみて、こ  
24 れらの値から、体組織において広範囲に分布することが示された。同様の値は、  
25 クロラムフェニコールのコハク酸ナトリウム誘導体を投与された乳児及び幼児で  
26 顕著であった。コハク酸ナトリウム誘導体は、*in vivo* でクロラムフェニコールに  
27 変換される。（参照 4）[FAS23、p42]

28  
29 クロラムフェニコールにより骨髄抑制を呈した患者 9 人（骨髄抑制群）では、  
30 骨髄抑制を示さなかった別の 9 人（骨髄非抑制群）より血漿クリアランス時間が  
31 顕著に抑制されていた顕著に短かった。骨髄抑制群では、5 人が肝臓病を、2 人  
32 が腎盂腎炎を有していたが、2 人は肝臓病も腎臓病も持たなかった。骨髄非抑制  
33 群では、1 人が肝臓病を、2 人が腎臓病を有していたが、6 人にはどちらもなかつ  
34 た。コハク酸クロラムフェニコールを静脈内投与（500 mg/ヒト）6 時間後に、骨  
35 髄抑制群では血中濃度が 4.5  $\mu\text{g/mL}$ （2.8～6.9  $\mu\text{g/mL}$ ）であったが、骨髄非抑制  
36 群では、1.2  $\mu\text{g/mL}$ （0～2.3  $\mu\text{g/mL}$ ）であった。同様に、投与 8 時間後には、骨  
37 髄抑制群では血中濃度が 3.5  $\mu\text{g/mL}$ （2.1～5.2  $\mu\text{g/mL}$ ）であったが、骨髄非抑制  
38 群では、0.7  $\mu\text{g/mL}$ （0～2.5  $\mu\text{g/mL}$ ）であった。これらの所見から、クロラムフ

1 エニコールの骨髄影響に感受性を有するヒトは感受性を有しないヒトより血中から  
2 への除去が遅い~~緩慢である~~ことが示唆された。(参照 4) [FAS23、p42]

#### 3 4 〈専門委員コメント〉

5 (29 行目)JECFA の文書の訳はこの通りであるが、もとの論文(Blood (1969)  
6 34, 466-71)を確認したところ、The 9 patients in the toxic group showed a  
7 definitely delayed disappearance of free chloramphenicol from the blood as  
8 compared with the nontoxic group.In the toxic group, all of whom had a  
9 prolonged clearance time,.....等とあり、「血漿クリアランスが顕著に減少  
10 した」または、「血漿からの消失時間が顕著に延長した」とするのが良いと思  
11 います。

12  
13 ヒトに投与されたクロラムフェニコールは、主に尿中に排泄される(90%)。15%  
14 までは未変化体として、残りは抱合体を含む代謝物として排泄される。糸球体濾  
15 過排泄が主要な排泄機序と考えられている。(参照 4) [FAS23、p42]

16  
17 腎クリアランスは年齢依存的な値を示す。ある試験では、新生児(6 か月齢未  
18 満)におけるクリアランスは 0.46~9.76 L/h であったが、幼児(6 か月齢~2.5  
19 歳)では 1.8~2.1 L/h であった。同様の年齢に伴う変化は、他の試験でも示され  
20 た。腎クリアランスは、腎機能不全を有する患者の方が正常な患者より低い値を  
21 示したより長時間を要する。しかし、これらの差異は顕著ではなく、腎機能不全  
22 又は腎臓のない患者に対するクロラムフェニコールの用量を調節する必要はない  
23 とされている。(参照 4) [FAS23、p43]

24  
25 実験動物と同様、クロラムフェニコールはヒトの乳汁中にも排泄される。投与  
26 量の 1.3%までが乳汁中に排泄される可能性がある。クロラムフェニコールの単回  
27 経口投与約 2 時間後に乳汁中濃度は最高濃度 3 mg/L に達し、投与 8 時間後まで  
28 にほとんど投与前のレベルに低下したことが報告された。(参照 4) [FAS23、p43]

#### 29 30 (10) 薬物動態試験(ネコ)

31 ネコ(8 匹)に 1%クロラムフェニコール眼軟膏を 8 時間毎に 21 日間眼内適用  
32 (2.7 mg/匹/日)後、血漿中クロラムフェニコール濃度を調べた。投与開始 21 日  
33 後における血漿中濃度は 0.09 µg/mL であった。(参照 6) [FAS33、p92]

#### 34 35 (11) 代謝試験(ラット)

36 ラットにおけるクロラムフェニコールの主要代謝物はグルクロン酸抱合体であ  
37 り、経口投与後にクロラムフェニコールと共に検出された。(参照 4) [FAS23、p43]

1 *In vitro* 試験で、クロラムフェニコールのグルクロン酸抱合体はクロラムフェ  
2 ニコール添加のラット肝臓細胞から分離された主要代謝物であることが示された。  
3 (参照 4) [FAS23、p43]

4  
5 クロラムフェニコールのグルクロン酸抱合活性が、フェノバルビタール前処  
6 理をしたラット由来の肝細胞 (*in vitro*) で亢進された。このグルクロン酸抱合の  
7 亢進は、フェノバルビタール前処理をしたラット由来の肝細胞における UDP-  
8 グルクロン酸転移酵素の酵素変異誘導と関連があると考えられた。(参照 4)  
9 [FAS23、p43]

#### 10 11 〈専門委員コメント〉

12 (27 行目) 原文を見ると、differential induction ですので、変異誘導よりは、  
13 特異的な誘導とした方がいいのではないかと思います。

14  
15 ラットに <sup>3</sup>H 標識クロラムフェニコールを筋肉内投与し、尿中の代謝物のいく  
16 つかを同定した。クロラムフェニコール、グルクロン酸抱合体、オキサミド酸誘  
17 導体、アルコール誘導体及びクロラムフェニコール塩基(脱アセチル体)が顕著  
18 であった。アセチルアリールアミン誘導体及びアリールアミン誘導体も検出され  
19 た。

20 回収された放射活性に基づき、主要代謝物はクロラムフェニコール塩基(約  
21 26%)及びアセチルアリールアミン誘導体(19.1%)であると考えられた。他の  
22 代謝物は、アリールアミン誘導体を除いて 8~15%の範囲であった。アリールア  
23 ミン誘導体は回収された放射活性の約 4%であった(投与された放射活性の 93.4%  
24 が同定され、95.9%が回収された)。(参照 4) [FAS23、p43~44]

25  
26 ラットの灌流肝及びラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、アリール  
27 アミン誘導体は N-酸化し、N-水酸化誘導体を経て、ニトロソクロラムフェニコ  
28 ールが生成される可能性があることが示唆された。N-水酸化誘導体はグルタチオン  
29 と結合する可能性がある。(参照 4) [FAS23、p44]

#### 30 31 (12) 代謝試験(ラット及びにじます)

32 ラット及びにじますの肝臓を用いて標識クロラムフェニコールの生体内変化に  
33 関する試験が実施された。投与後 2 時間にラット及びにじますの肝細胞で、投与  
34 量のそれぞれ 85 及び 25%が、主にグルクロン酸抱合活性により代謝された。3  
35 種の第 1 相酵素 I 期代謝物(オキサミド酸誘導体、クロラムフェニコール塩基及  
36 びアルコール誘導体)が肝細胞懸濁液中に検出された。ラットでは、*in vitro*  
37 で形成される代謝物のパターンが *in vivo* で報告されている代謝物と大きく異な  
38 っており、ラットの *in vivo* では、尿中からアリールアミン誘導体及びアリール

1 アミド誘導体が検出された。これらの代謝物は腸内細菌叢の作用によるものであり、  
2 程度はそれほどでもないが、ニトロリダクターゼによるものであると考えられた。  
3 にじますでは、オキサミド酸誘導体は尿中に検出されなかった~~みられなか~~  
4 ~~た~~。にじますではオキサミド酸誘導体はえらから排泄されると考えられた。(参  
5 照 6) [FAS33、p91]

### 6 7 (13) 代謝試験 (イヌ、牛、豚、羊、山羊及び鶏)

8 イヌでは、未変化体、クロラムフェニコール塩基及びグルクロン酸抱合体が主  
9 要代謝物と考えられた。(参照 4) [FAS23、p44]

10  
11 クロラムフェニコールを筋肉内投与された山羊の尿中には、未変化体、グルク  
12 ロン酸抱合体、オキサミド酸誘導体、アセチルアリールアミン誘導体、アリール  
13 アミン誘導体及びクロラムフェニコール塩基が顕著であった。(参照 4) [FAS23、  
14 p44]

15  
16 豚肝臓を用いた *in vitro* 試験では、ラットと同様 UDP-グルクロン酸転移酵素  
17 の活性がみられ、グルクロン酸抱合活性が豚におけるクロラムフェニコールの主  
18 要代謝経路であることが示唆された。(参照 4) [FAS23、p44]

19  
20 羊及び牛の肝臓を用いた同じ試験では、グルクロン酸抱合活性が豚よりも低い  
21 ことが示された (それぞれ 25 及び 14%)。このことから、羊及び牛ではグルクロ  
22 ン酸抱合活性はあまり重要な役割を担っていないことが示唆された。(参照 4)  
23 [FAS23、p44]

24  
25 山羊におけるクロラムフェニコールの尿中代謝物の定量試験が実施され、グル  
26 クロン酸抱合体が主要代謝物であることが示された (36.5%)。硫酸塩 (22.5%)  
27 及びリン酸塩 (7.9%) もまたクロラムフェニコールの解毒作用に重要な役割を果  
28 たしている。(参照 6) [FAS33、p91]

29  
30 鶏にクロラムフェニコールを 4 日間経口投与 (50 mg/kg 体重/日) した。3 種  
31 の代謝物：デヒドロクロラムフェニコール、ニトロフェニルアミノプロパネジオ  
32 ン-クロラムフェニコール (NPAP-クロラムフェニコール) 及びニトロソクロラ  
33 ムフェニコールが腎臓、肝臓及び筋肉から検出された。試験の結果、残留消失は、  
34 特に NPAP-クロラムフェニコール及びニトロソクロラムフェニコールが緩慢で、  
35 投与 12 日後に組織中から検出された。(参照 3) [FAS53、p3]

### 36 37 (14) 代謝試験 (ラット及びヒト)

38 ラット (Wistar 系) 及びヒトボランティアに <sup>3</sup>H 標識クロラムフェニコールを

1 経口投与 (10 mg/kg 体重) し、得られた尿から数種の代謝物が同定された。

2 ラットでは、投与後 24 時間に 2 種の代謝物が多量に検出され、HPLC 及び  
3 GC/MS によりクロラムフェニコール塩基及びアセチルアリールアミン誘導体で  
4 あることが判明した。残りの代謝物は、未変化体、オキサミド酸誘導体、アルコ  
5 ール誘導体、グルクロン酸抱合体及びオキサミルエタノールアミン誘導体であっ  
6 た。

7 同様の最終産物はヒトボランティアの尿中にもみられた。オキサミルエタノー  
8 ルアミン誘導体は過去に鶏についても報告のあるクロラムフェニコールの生体内  
9 変化の最終産物であり、ラット及びヒトの尿中に投与放射活性のそれぞれ 0.74  
10 及び 1.37%を占めた。フェノバルビタールで前処置したラット由来肝細胞ミクロ  
11 ソームを用いた <sup>3</sup>H 標識クロラムフェニコールのインキュベーション後にオキサ  
12 ミルエタノールアミン誘導体が放出されたことにより、オキサミルエタノールア  
13 ミン誘導体が肝臓におけるクロラムフェニコールの最終代謝産物であることが証  
14 明された。(参照 3) [FAS53、p3]

#### 15 16 (15) 代謝試験 (ヒト)

17 ヒトにおいて、経口投与されたクロラムフェニコールの 93%が投与 24 時間以  
18 内に尿中に排泄された。尿中の主要代謝物はグルクロン酸抱合体であると考えら  
19 れた。経口投与後 8 時間以内に尿中に排泄されたクロラムフェニコールの約 48%  
20 はグルクロン酸抱合体であり、未変化体は 64%、クロラムフェニコール塩基は 4%  
21 であった。アルコール誘導体が新生児の尿中から検出された。より新しい試験で  
22 も、クロラムフェニコールの経口投与 (500 mg/ヒト) 後に、主要代謝物として  
23 グルクロン酸抱合体及びクロラムフェニコール塩基が存在することが確認されて  
24 いる。(参照 4) [FAS23、p44]

25  
26 ヒトの肝臓は、クロラムフェニコールの還元能を有する。調査した 10 例の肝  
27 臓で、N-還元酵素活性が NADPH と用量相関的にみられた。このように、ヒトの  
28 肝臓では、クロラムフェニコールのニトロ基をアミンに変換し、さらにニトロソ  
29 基を形成する可能性がある。例えば、コハク酸エステルのようなクロラムフェニ  
30 コールのエステル類は、*in vivo* でクロラムフェニコールに変換される。(参照 4)  
31 [FAS23、p44]

32  
33 肝機能が正常なヒトにおいて、投与されたクロラムフェニコールの約 90%が肝  
34 臓でグルクロン酸抱合体になり、腎臓から排泄された。尿中に未変化体として糸  
35 球体ろ過により排泄されたのは、わずか 5~15%であった。微量代謝物も同定さ  
36 れた。小児及び成人では  $T_{1/2}$  は約 4 時間であったが、新生児では 9~12 時間であ  
37 った。肝機能障害又は腎機能障害の患者では、クロラムフェニコールの抱合及び  
38 グルクロン酸抱合体の排泄は緩慢であった。腎機能障害により、排泄率が変わる

1 ことはなかった。(参照 6) [FAS33, p91]

2  
3 クロラムフェニコールの代謝産物であるクロラムフェニコール-アルデヒドが  
4 小児 (4 人) の試験で同定された。被験者は感染症のためクロラムフェニコール  
5 (50 mg/kg 体重/日) を投与され、投与期間中に採取された尿は HPLC 及び  
6 GC/MS により分析された。分析の結果、合成されたクロラムフェニコール-ア  
7 ルデヒド誘導体に相当する性質の物質が存在することが示された。クロラムフェ  
8 ニコール-アルデヒドはヒトにおける新たな代謝物であり、骨髄に対し毒性を有  
9 し、過去にラットの肝臓組織のみで観察されたものであると結論付けられた。(参  
10 照 3) [FAS53, p3]

11  
12 72 人のドナーから得られたヒト骨髄細胞を用いた *in vitro* 試験が実施され、コ  
13 ハク酸クロラムフェニコールがクロラムフェニコール及び他の代謝物に代謝され  
14 ることが示された。72 試料すべてにおいて、コハク酸クロラムフェニコールを添  
15 加し 37°C で 3 時間インキュベートした骨髄試料から得られた無細胞の上清を  
16 HPLC により分析した結果、クロラムフェニコールの保持時間と一致する保持時  
17 間を有する物質が明らかとなった。他の代謝物、ニトロソクロラムフェニコール  
18 及び同定されていない代謝物もまたいくつかの骨髄試料中にみられた。本試験で  
19 は、プロドラッグの代謝の結果骨髄で合成されるクロラムフェニコールの最終毒  
20 性産物に言及しており、骨髄が代謝の現場であり、障害の標的となることが示唆  
21 された。(参照 3) [FAS53, p3]

## 22 23 2. 残留試験

### 24 (1) 残留試験 (牛)

25 子牛 (2 頭/時点/筋肉内投与群、1 頭/時点/静脈内投与) にクロラムフェニコー  
26 ルを筋肉内 (33 又は 66 mg/kg 体重/回) 又は静脈内投与 (66 mg/kg 体重/回) し、  
27 残留試験が実施された。投与は 24 時間間隔で 2 回実施され、最終投与 72 時間後  
28 までの筋肉中のクロラムフェニコールの残留を GC により測定した。

29 結果を表 3 に示した。(参照 7) [JECFA Residue monograph 41/1, p105]



1 表 3 子牛におけるクロラムフェニコールを静脈内又は筋肉内投与後の平均筋  
2 肉中残留 (mg/kg)

投与経路	用量 (mg/kg 体重/回)	筋肉部位	最終投与後時間 (h)				
			2	4 (6) <sup>a</sup>	24	48	72
筋肉内	33	投与部位	918	296	408	13.2	19.4
			911	1,030	168	10.2	1.77
		肩部	3.60	5.22	0.203	0.185	0.360
			6.72	7.03	3.90	0.749	1.43
		臀部	2.67	3.26	0.382	0.162	7.68
			1.70	11.4	4.71	0.843	0.807
	66	投与部位	3,390	756	444	270	1.77
			2,250	1,490	333	259	23.9
		肩部	3.36	8.85	7.53	0.205	0.218
			9.86	13.0	7.00	0.204	1.09
		臀部	7.18	6.64	8.67	0.375	0.449
			8.60	7.54	7.76	0.760	0.823
静脈内 <sup>b</sup>	66	投与部位	75.9	33.6	0.290	0.122	
		肩部	68.2	33.6	0.174	0.371	
		臀部	74.4	32.6	0.371	0.079	

3 a : 筋肉内投与 (33 mg/kg 体重/回) のみ最終投与 6 時間後に測定

4 b : 静脈内投与の牛は 1 頭のみ測定

5

6 (2) 残留試験 (牛)

7 子牛 (2 週齢、12 頭) にクロラムフェニコールを代用乳に混じて 9 回経口投与  
8 (25 mg/kg 体重/回、1 日 2 回投与) し、残留試験が実施された。最終投与 7、14、  
9 21 及び 28 日後に組織 (筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪) 中のクロラムフェニコール、  
10 グルクロン酸抱合体及びクロラムフェニコール塩基を HPLC/UV により測定した。  
11 クロラムフェニコール及び代謝物の検出限界及び定量限界は表 4 のとおりであっ  
12 た。

13 その結果、全時点の全例において、検出限界未満であった。(参照 5) [JECFA  
14 Residue monograph 41/6、p86]

15

16

17

18

19

1 表 4 子牛の残留試験における各組織の検出及び定量限界 (µg/kg)

残留物質	検出/定量限界	試料			
		筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
CAP	検出限界	10	15	15	10
	定量限界	25	50	50	30
CAPG	検出限界	30	50	20	30
	定量限界	100	500	70	100
NAPD	検出限界	20	15	15	10
	定量限界	70	50	50	50

2 CAP : クロラムフェニコール CAPG : クロラムフェニコール・グルクロン酸抱合体

3 NAPD : クロラムフェニコール塩基

4

5 (3) 残留試験 (豚)

6 子豚 (12 頭) にクロラムフェニコールを 9 回混餌投与 (25 mg/kg 体重/回、1  
7 日 2 回投与) し、残留試験が実施された。最終投与 3、7、10 及び 21 日後に組織  
8 (筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪) 中のクロラムフェニコール、グルクロン酸抱合体  
9 及びクロラムフェニコール塩基を HPLC/UV により測定した。クロラムフェニコ  
10 ール及び代謝物の検出限界及び定量限界は表 5 のとおりであった。

11

12 表 5 子豚の残留試験における各組織の検出及び定量限界 (µg/kg)

残留物質	検出/定量限界	試料			
		筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
CAP	検出限界	10	1	10	5
	定量限界	40	3	25	20
CAPG	検出限界	10	90	15	20
	定量限界	20	300	50	65
NAPD	検出限界	10	10	5	5
	定量限界	30	30	15	20

13 CAP : クロラムフェニコール CAPG : クロラムフェニコール・グルクロン酸抱合体

14 NAPD : クロラムフェニコール塩基

15

16 各時点における各組織中残留濃度の範囲を表 6 に示した。

17 最終投与 10 日後まで増加した残留物もみられた。すべての代謝物が少なくと  
18 も 1 組織から 10 µg/kg の濃度で検出された。(参照 5)[JECFA Residue monograph 41/6、  
19 p86~87]

20

1 表 6 子豚におけるクロラムフェニコールを混餌投与後の組織中残留濃度  
2 (µg/kg)

試料	残留物質	最終投与後経過日数 (日)			
		3	7	10	21
筋肉	CAP	<10	<10	40~270	<10
	CAPG	<10	<10	<10	<10
	NAPD	<10	<10~20	20~20	20~30
肝臓	CAP	10~40	<10~40	<10~50	<10~10
	CAPG	220~430	<90~160	<90~170	<90~150
	NAPD	<10~90	70~290	100~200	60~180
腎臓	CAP	<10~70	<10	<10	<10
	CAPG	100~370	<15	<15	<15~150
	NAPD	<5~410	<5~80	<5	<5
脂肪	CAP	<5	10~20	10~10	<5~10
	CAPG	<20	<20	<20	<20~70
	NAPD	<5	<5~40	20~30	40~60

3 CAP : クロラムフェニコール CAPG : クロラムフェニコール・グルクロン酸抱合体

4 NAPD : クロラムフェニコール塩基

5  
6 (4) 残留試験 (鶏・標識、反復投与)

7 鶏 (雌雄各 3 羽/時点) に非標識クロラムフェニコールを 4 日間飲水投与 (100  
8 mg/kg 体重) し、最終投与後に <sup>14</sup>C 標識クロラムフェニコールを強制経口投与 (1  
9 mg:80 µCi) し、残留試験が実施された。最終投与 17 日後までの組織 (筋肉、肝  
10 臓、腎臓、脂肪及び皮膚) 中の放射活性を測定した。

11 総残留及び代謝物 (クロラムフェニコール、グルクロン酸抱合体、クロラムフ  
12 ェニコール塩基、ヒドロキシアンフェニコール及びその他) に関連した放射活性  
13 を測定した。代謝物の濃度も HPLC/UV により測定された。

14 肝臓及び腎臓中の総残留の消失は二相性で同様であった。筋肉、皮膚及び脂肪  
15 では、第 1 相は肝臓及び腎臓と同様であったが第 2 相 (最終投与 3~17 日後) は  
16 消失曲線が平坦になり残留の持続がみられた。しかし、最終投与 3~17 日後の皮  
17 膚、筋肉及び脂肪における放射活性は定量限界以下であった。本試験における残  
18 留測定で、皮膚におけるクロラムフェニコールの残留は 100 µg/kg 未満であり、  
19 他の代謝物は最終投与 3、10 及び 17 日後のどの時点においてもみられなかった。

20 (参照 5) [JECFA Residue monograph 41/6、p85]

21  
22 (5) 残留試験 (鶏)

23 鶏 (雌雄各 3 羽/時点) に非標識クロラムフェニコールを 4 日間飲水投与 (100  
24 mg/kg 体重) し、残留試験が実施された。最終投与 1、3、10 及び 17 日後に、組

1 織（筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び皮膚）中の残留を HPLC/UV により測定した。  
 2 HPLC/UV におけるクロラムフェニコール及び代謝物の検出限界及び定量限界は  
 3 表 7 のとおりであった。

4  
 5 表 7 鶏の残留試験における HPLC/UV による各組織の検出及び定量限界  
 6 (µg/kg)

残留物質	検出/定量限界	試料				
		筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	皮膚
CAP	検出限界	25	15	15	20	20
	定量限界	50	50	50	50	50
CAPG	検出限界	35	50	50	30	30
	定量限界	100	200	200	250	100
NAPD	検出限界	25	15	15	10	10
	定量限界	50	100	50	50	50

7 CAP : クロラムフェニコール CAPG : クロラムフェニコール・グルクロン酸抱合体

8 NAPD : クロラムフェニコール塩基

9  
 10 各時点における各組織中残留濃度の範囲を表 8 に示した。

11 最終投与 24 時間後には筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪から 3 種の主要代謝物（ク  
 12 ロラムフェニコール、グルクロン酸抱合体及びクロラムフェニコール塩基）は検  
 13 出されなかった。皮膚では全く異なり、クロラムフェニコール及びクロラムフェ  
 14 ニコール塩基が 10 µg/kg を超える濃度で少なくとも最終投与 17 日後まで残留し  
 15 た。（参照 5）[JECFA Residue monograph 41/6、p87~p88]

1 表 8 鶏におけるクロラムフェニコールを飲水投与後の組織中残留濃度  
2 (µg/kg)

試料	残留物質	最終投与後経過日数 (日)			
		1	3	10	17
筋肉	CAP	<25	—	—	—
	CAPG	<35	—	—	—
	NAPD	<25	—	—	—
肝臓	CAP	<15	<15	—	—
	CAPG	<50	—	—	—
	NAPD	<15	—	—	—
腎臓	CAP	<15~30	<15	—	—
	CAPG	<50	<50	—	—
	NAPD	70~80	<15	—	—
脂肪	CAP	<20	<20	—	—
	CAPG	<30	<30	—	—
	NAPD	<10	<10	—	—
皮膚	CAP	280~1,180	270~1,340	20~170	90~370
	CAPG	—	—	—	—
	NAPD	<10~140	<10~30	<10	<10~170

3 CAP : クロラムフェニコール CAPG : クロラムフェニコール・グルクロン酸抱合体

4 NAPD : クロラムフェニコール塩基 — : 不明

5  
6 (6) 残留試験 (卵)

7 産卵鶏に 10%クロラムフェニコール溶液を 3 日間経口投与 (50 mg/kg 体重を  
8 12 時間毎に投与) し、卵中のクロラムフェニコールの残留について検討された。

9 その結果、卵白中濃度は、最終投与 5、10 及び 15 日後にそれぞれ 8,000、15  
10 及び 3 µg/kg であった。卵黄中濃度は、最終投与 1、5 及び 7 日後にそれぞれ 1,500、  
11 8 µg/kg 及び 1 µg/kg 未満であった。(参照 7) [JECFA Residue monograph 41/1、p105]

12  
13 事務局：本文中記載の「day5」が投与開始か最終投与後か不明ですが、数値から最終投与  
14 後と判断しました。

15  
16 〈専門委員コメント〉

17 最終投与後からの日数であろうと想像されますが、数値から、投与開始からか  
18 最終投与後からかを判断できるとはいえないと思います。元の資料を確認するこ  
19 とができないので、JECFA の本文の訳のままの記載に留めておく方が良いと思  
20 います。

〈 以下 整理中 〉

1	3. 遺伝毒性試験
2	
3	4. 急性毒性試験
4	
5	5. 亜急性毒性試験
6	
7	6. 慢性毒性及び発がん性試験
8	
9	7. 生殖発生毒性試験
10	
11	8. その他の毒性試験
12	
13	9. ヒトにおける知見
14	
15	10. 一般薬理試験
16	
17	Ⅲ. 食品健康影響評価
18	1. 諸外国の評価書
19	(1) JECFA における評価書
20	
21	(2) EMEA における評価
22	
23	2. 食品健康影響評価
24	
25	(1) 毒性学的 ADI について
26	
27	(2) 微生物学的 ADI について
28	
29	(3) ADI の設定について
30	
31	(4) 食品健康影響評価について
32	
33	

1 <別紙：検査値等略称>

略称等	名称
$C_{\max}$	最高濃度
GC (/MS)	ガスクロマトグラフィー (/質量分析)
HPLC (/UV)	高速液体クロマトグラフィー (/紫外吸光検出器)
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
$T_{1/2}$	消失半減期
$T_{\max}$	最高濃度到達時間
UDP	ウリジン二リン酸

2

3

1 <参照>

- 2 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  
3 る件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. The Merck Index, 14<sup>th</sup> Edition, 2006
- 5 3. JECFA: Chloramphenicol: Toxicological evaluation of certain veterinary  
6 drug residues in food. the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food  
7 Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 2004; 53
- 8 4. JECFA: Chloramphenicol: Toxicological evaluation of certain veterinary  
9 drug residues in food. the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food  
10 Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 1987; 23
- 11 5. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food  
12 and Nutrition Paper 41/6. 1994.
- 13 6. JECFA: Chloramphenicol: Toxicological evaluation of certain veterinary  
14 drug residues in food. the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food  
15 Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 1994; 33
- 16 7. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food  
17 and Nutrition Paper 41/1.