

（案）

動物用医薬品評価書

クロラムフェニコール

2013年11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	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	4
○ 要 約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況等	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験	7
(1) 薬物動態試験 (ラット)	7
(2) 薬物動態試験 (イヌ及びウサギ)	10
(3) 薬物動態試験 (牛、豚及び鶏)	10
(4) 薬物動態試験 (牛)	11
(5) 薬物動態試験 (豚)	12
(6) 薬物動態試験 (鶏)	12
(7) 薬物動態試験 (イヌ、ネコ及び馬)	12
(8) 薬物動態試験 (山羊)	12
(9) 薬物動態試験 (ラット、イヌ、モルモット及びヒト)	13
(10) 薬物動態試験 (ヒト)	15
(11) 薬物動態試験 (ネコ)	17
(12) 代謝試験 (ラット)	17
(13) 代謝試験 (ラット及びにじます)	18
(14) 代謝試験 (イヌ、牛、豚、羊、山羊及び鶏)	18
(15) 代謝試験 (ラット及びヒト)	19
(16) 代謝試験 (ヒト)	19
2. 残留試験	21
(1) 残留試験 (牛)	21
(2) 残留試験 (牛)	21
(3) 残留試験 (豚)	22
(4) 残留試験 (鶏・標識、反復投与)	23
(5) 残留試験 (鶏)	24
(6) 残留試験 (卵)	25
3. 遺伝毒性/細胞毒性試験	25
(1) 遺伝毒性試験	25

(2) 遺伝毒性/細胞毒性試験	29
4. 急性毒性試験 (マウス)	32
5. 亜急性毒性試験	32
6. 慢性毒性及び発がん性試験	32
(1) 発がん性試験 (マウス)	32
(2) 発がん性試験 (ラット)	33
7. 生殖発生毒性試験	33
(1) 生殖発生毒性試験 (マウス)	33
(2) 発生毒性試験 (マウス)	33
(3) 生殖毒性試験 (ラット)	34
(4) 生殖毒性試験 (ラット)	34
(5) 発生毒性試験 (ラット)	34
(6) 発生毒性試験 (ウサギ)	35
(7) 発生毒性試験 (サル)〈参考データ〉	35
(8) 発生毒性試験 (鶏卵)〈参考データ〉	36
(9) 発生毒性試験 (<i>in vitro</i>)	36
(10) 精子に及ぼす影響〈参考データ〉	36
8. 血液学的影響	37
(1) 血液学的試験 (マウス)	38
(2) 血液学的試験 (ラット)	39
(3) 血液学的試験 (モルモット)	39
(4) 血液学的試験 (イヌ)	40
(5) 血液学的試験 (ネコ)	40
(6) 血液学的試験 (牛)	41
(7) 血液学的試験 (<i>in vitro</i>)	42
9. その他の毒性試験	43
(1) 眼に及ぼす影響 (ウサギ)	43
(2) 聴覚に及ぼす影響 (ラット及びモルモット)	43
(3) 睡眠に及ぼす影響	44
10. ヒトにおける知見	44
(1) 再生不良性貧血	45
(2) 骨髄抑制	53
(3) 発がん性 (白血病)	54
(4) 心臓血管系への影響 (グレイ症候群)	56
(5) その他の血液毒性	57
(6) 接触性皮膚炎	57
(7) 眼毒性	58
(8) 聴覚毒性	58
(9) 精巣への影響	58
(10) 催奇形性	58
(11) その他の知見	59
III. 食品健康影響評価	59
1. 国際機関等における評価について	59
(1) JECFA における評価	59

（２） EMEA における評価.....	60
（３） IARC における調査.....	60
2. 食品健康影響評価について.....	60
・ 別紙：検査値等略称.....	61
・ 参照.....	62

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回肥料・飼料等専門調査会
2013年 11月 19日 第79回肥料・飼料等専門調査会

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）	津田 修治（座長*）
酒井 健夫（座長代理）	津田 修治（座長代理）	今井 俊夫（座長代理*）
青木 宙 高橋 和彦	青木 宙 高橋 和彦	荒川 宜親 戸塚 恭一
秋葉 征夫 舘田 一博	秋葉 征夫 舘田 一博	池 康嘉 中山 裕之
池 康嘉 津田 修治	池 康嘉 戸塚 恭一	石原 加奈子 細川 正清
今井 俊夫 戸塚 恭一	今井 俊夫 細川 正清	今田 千秋 宮島 敦子
江馬 眞 細川 正清	江馬 眞 宮島 敦子	桑形 麻樹子 宮本 亨
桑形 麻樹子 宮島 敦子	桑形 麻樹子 山中 典子	小林 健一 山田 雅巳
下位 香代子 元井 菫子	下位 香代子 吉田 敏則	下位 香代子 山中 典子
高木 篤也 吉田 敏則		高橋 和彦 吉田 敏則

* : 2013年10月10日から

6

7 <第79回肥料・飼料等専門調査会座長専門参考人名簿>

8 唐木 英明

9

1
2
3
4
5
6
7
8

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 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 抗菌剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：クロラムフェニコール

7 英名：Chloramphenicol

8

9 3. 化学名

10 IUPAC

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

13

14 CAS (No. 56-75-7)

15 英名：2,2-Dichloro-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-
16 (4-nitrophenyl)ethyl]acetamide

17

18 4. 分子式

19 $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$

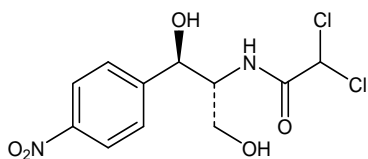
20

21 5. 分子量

22 323.13

23

24 6. 構造式



25

(参照 2) [MERCK INDEX]

26

27 7. 使用目的及び使用状況等

28 クロラムフェニコールは、土壌細菌である *Streptomyces venezuelae* から分離
29 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
30 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
31 い細菌に対しては殺菌的に作用する。(参照 3) [FAS53、p2]

32 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

1 いる。動物用医薬品として、我が国では、イヌ、ネコを対象とした注射剤及び点
2 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
3 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。

4 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
5 農薬等の成分とされている。(参照 1)

6 7 II. 安全性に係る知見の概要

8 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
9 の毒性に関する主な知見を整理した。

10 検査値等略称を別紙に示した。

11 12 1. 薬物動態試験

13 クロラムフェニコール投与の血清中の通常の治療濃度は、大部分の動物種で通
14 常 5~15 mg/L を示す。投与後、クロラムフェニコールは体中に広範に分布する。

15 (参照 3) [FAS53, p3]

16 17 (1) 薬物動態試験 (ラット)

18 ラット (4 匹/群) にクロラムフェニコール又はグルクロン酸抱合体を経口又は
19 皮下投与し、代謝物の尿中排泄について調べた。投与量はクロラムフェニコール
20 が 10 又は 20 mg/匹、グルクロン酸抱合体が 19.5 mg/匹であった。投与後 4 及び
21 20 時間後の尿を採取し、比色法により、各尿試料中のニトロ化合物である遊離芳
22 香族アミン及びクロラムフェニコールについて測定した。結果を表 1 に示した。

1 表 1 ラットにおけるクロラムフェニコール又はグルクロン酸抱合体を投与後の
2 代謝物の尿中排泄 (平均値)

被験物質	投与量 (mg/匹)	投与後 時間 (hr)	投与 経路	アリルアミン		クロラム フェニコ ール(μg)	ニトロ化 化合物の総 量(μg)	ニトロ 回収率 (%)
				遊離 (μg)	総量 (μg)			
クロラム フェニコ ール	10	4	経口	0	—	260	2,080	20.8
			皮下	100	—	310	2,190	21.9
		20	経口	400	1,500	400	2,720	27.2
			皮下	650	2,500	500	2,000	20.0
20	20	経口	1,150	3,400	730	5,000	25.0	
グルクロ ン酸抱合 体	19.5	4	経口	70	—	<5	430	2.2
			皮下	120	—	29	9,800	50.2
		20	経口	1,280	3,650	165	1,490	7.6
			皮下	450	1,555	200	9,500	48.7

3 n=4

4 投与量及び試験結果はクロラムフェニコール当量で表示。

5 回収率はニトロ化合物の排泄のみに基づく。

6

7 クロラムフェニコールの投与では、ニトロ化合物の尿中排泄は投与後20時間
8 後の値は投与後4時間後と同様であったが、芳香族アミンの排泄は非常に増加し
9 た。投与経路による差異はほとんどみられず、両投与経路で同程度ほとんど同量
10 のニトロ化合物が尿中に排泄された。一方、グルクロン酸抱合体の投与では、投
11 与経路により著しい差がみられ、皮下投与では吸収が速やかであったが、特
12 に経口投与4時間後経口投与では比較的吸収が悪かった。この理由として、グル
13 クロン酸抱合体は腸内細菌により脱抱合されてから吸収されるので、投与4時間
14 後に到達する小腸では吸収されず、投与20時間後に到達する腸内細菌の多い盲
15 腸でグルクロン酸抱合体が脱抱合された後に吸収されると考えられた。この現象
16 の直接的な証拠は、後で説明する。(参照 10) [The Journal of pharmacology and
17 experimental therapeutics (1952)]

18

19 〈細川専門委員コメント〉

20 グルクロン酸抱合体投与後の尿中代謝物に関してですが、経口投与の場合はグ
21 ルクロン酸抱合体が脱抱合されない限り吸収されないと考えられます。この論文
22 にもそのことが記述されているので入れた方が良いと思います。

23

24 麻酔下のラットの空腸、盲腸及び結腸を結紮し、各分離部位にクロラムフェニ
25 コール (20 mg) 又はグルクロン酸抱合体 (40 mg) を注入し、腸管各部位にお
26 けるクロラムフェニコール及びグルクロン酸抱合体の代謝について調べた。注入

4 時間後に腸管内容物を洗浄し、膀胱尿とともに比色法によりニトロ化合物及び芳香族アミンについて調べた。結果を表 2 に示した。

表 2 ラットの腸管分離部位におけるクロラムフェニコール及びグルクロン酸抱合体の運命

投与物質	注入部位	試料	投与後 4 時間の回収率 (%)			
			アミン	ニトロ化合物	クロラムフェニコール	総回収率
クロラムフェニコール	空腸	空腸	0.5	38.8	—	55.0
		尿	0.0	15.7	—	
	盲腸	盲腸	35.1	0.1	—	42.6
		尿	1.9	5.5	—	
	結腸	結腸	19.6	14.1	—	46.4
		尿	0.9	11.8	—	
グルクロン酸抱合体	空腸	空腸	1.1	68.0	0	76.7
		尿	0.3	7.3	—	
	盲腸	盲腸	50.0	18.7	3.8	76.3
		尿	2.2	5.4	—	
	結腸	結腸	38.4	32.8	6.9	79.3
		尿	1.3	6.8	—	

両投与物質で、空腸においてアミンはほとんど生成されず、グルクロン酸抱合体の脱抱合活性化もみられなかった。反対に、盲腸及び結腸では、高濃度の芳香族アミンが両物質から生成された。アミンの生成は尿中のアミンの出現を反映しており、アミンの一部は下部腸管及び盲腸から吸収されることを示していると考えられた。ニトロ基還元の数値及び表 2 のデータから、グルクロン酸抱合体はクロラムフェニコールの遊離により盲腸及び結腸で脱抱合加水分解されるが、空腸ではほとんど抱合されないグルクロン酸抱合体からクロラムフェニコールはほとんど生成されることが判明した。細川専門委員修文 (参照 10) [The Journal of pharmacology and experimental therapeutics (1952)]

グルクロン酸抱合体 (100 mg) をヒト糞便懸濁液、ラットの盲腸内容又は純粋な培養細菌と共に 38℃で 24 時間培養した。結果を表 3 に示した。

1 表 3 グルクロン酸抱合体における腸内細菌叢の作用

物質	添加したグルクロン酸抱合体に対する比率(%)		
	遊離アリアルアミン	不活性の ニトロ化合物	クロラム フェニコール
ヒト糞便懸濁液	21	33	46
ラット盲腸内容	3	82	15
大腸菌の懸濁液	20	72	8
緑膿菌の懸濁液	3	97	0

2
3 クロラムフェニコールのグルクロン酸抱合体の脱抱合活性化及びニトロ基の還
4 元は純粋な培養細菌（大腸菌）の添加で起こり、空腸では変化がみられなかった
5 (表 2)。そのため、ラットにおいては盲腸及び結腸の細菌叢が、主にグルクロン
6 酸抱合体の脱抱合およびニトロ基の還元に関与するものと考えられた。[細川専門委員修文] (参照 10) [A. J. Glazko et. al (1952)]

7
8
9 グルクロン酸抱合体をラットに経口投与し、投与 20 時間後のラット尿をペー
10 パークロマトグラフィーにより分析し、尿中代謝物を推定した。その結果、グル
11 クロン酸誘導体、クロラムフェニコール、クロラムフェニコール塩基及び p-アミ
12 ノ誘導体がみられた。[細川専門委員修文] (参照 10) [The Journal of pharmacology and
13 experimental therapeutics (1952)]

14
15 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
16 口投与量の 70%までがこの経路で排泄される。(参照 4) [FAS23、p42]

17 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
18 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
19 約 0.4%が胆汁中に排泄された。(参照 4) [FAS23、p42]

20 事務局：前回調査会時に記述を削除するとされたものです。

21
22
23 (2) 薬物動態試験 (イヌ及びウサギ)

24 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
25 部分が吸収され、投与 2 時間後の血清中濃度は 16.5 mg/L¹であった。同様の所見
26 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観察
27 された。(参照 4) [FAS23、p41]

28
29 (3) 薬物動態試験 (牛、豚及び鶏)

30 牛、豚及び鶏に ¹⁴C 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

¹ 原文は g/L

1 実施された。

2 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 4、5 に示
3 した。

4 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
5 中濃度は投与 1~5 時間後に C_{max} に達した。その後、同様の減衰を呈した。牛及
6 び豚において、主要排泄経路は尿中であつた。(参照 5) [JECFA Residue monograph
7 41/6, p80]

8
9 表 4 各動物種における ^{14}C 標識クロラムフェニコール経口投与後の薬物動態
10 パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg 体重)	T_{max} (h)	C_{max} (mg/L)	$T_{1/2}$ (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

11
12 表 5 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		94
鶏 (雌)	24		82.5

13
14 (4) 薬物動態試験 (牛)

15 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
16 (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。

17 最終投与後、血漿中濃度は定常状態 (5~6 mg/L) に達した。 $T_{1/2}$ は 4.5 時間で
18 あつた。血漿中には、デヒドロクロラムフェニコールも 3~7 mg/L の濃度で検出
19 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謝物
20 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、ク
21 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
22 られた。(参照 3) [FAS53, p3]

23
24 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
25 時間後に 6 mg/L までの量が涙液から検出された。(参照 4) [FAS23, 42]

26
27 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

1 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
2 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]

4 (5) 薬物動態試験（豚）

5 新生豚に ¹⁴C 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、
6 体内分布について調べた。

7 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。
8 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
9 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
10 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
11 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
12 ず、骨髄中濃度は血清中濃度に届かなかった。（参照 4） [FAS23、p41]

13
14 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
15 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
16 により全身クリアランスが遅延した。（参照 4） [FAS23、p42]

18 (6) 薬物動態試験（鶏）

19 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
20 動態試験が実施された。

21 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、β 相の T_{1/2}
22 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% であっ
23 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
24 後に 5 mg/L 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、
25 p 3]

27 (7) 薬物動態試験（イヌ、ネコ及び馬）

28 イヌ、ネコ及び馬において報告されているクロラムフェニコールの分布容積は、
29 それぞれ 1.8 L/kg、2.4 L/kg 及び 1.41 L/kg である。肝臓におけるグルクロン酸
30 抱合による代謝が主要代謝経路であり、クロラムフェニコールはが不活性のグル
31 クロン酸抱合体として不活化に代謝される。イヌでは尿中未変化体の排泄率は、
32 約 6% である。ネコでは、グルクロン酸抱合体生成能が低く、の形成が制限される
33 ため、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、イヌで 1.1
34 ～5.0 時間、ネコで 4～8 時間、子馬及びポニーで 1 時間未満であった。（参照 3）
35 [FAS53、p3]

37 (8) 薬物動態試験（山羊）

38 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

1 中に排泄された。(参照 4) [FAS23、p42]

2
3 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
4 1 時間後に乳汁中に最高値が検出された。(参照 4) [FAS23、p42]

6 (9) 薬物動態試験 (ラット、イヌ、モルモット及びヒト)

7 ① 組織中分布 (ラット、イヌ及びモルモット)

8 ラット (3 匹/時点) にクロラムフェニコールを皮下投与 (100 mg/kg 体重) し、
9 投与 1、2、4 及び 10 時間後のニトロ化合物の組織中濃度について比色分析によ
10 り調べた。ニトロ化合物の濃度はいずれの時点においても腎臓で最も高く、次い
11 で肝臓中濃度が高かった。~~←、肺、心臓、脾臓、筋肉及び脳はより低濃度であ~~
12 ~~った。~~細川専門委員修文

13
14 イヌ (1 匹/時点) にクロラムフェニコールを皮下投与 (35 mg/kg 体重) し、
15 投与 90 分及び 3 時間後のニトロ化合物の組織中濃度を比色分析により調べたと
16 ころ、ラットと同様の結果がみられた。アシルアミンの濃度の上昇はみられなか
17 った。

18
19 モルモット (2 匹) にクロラムフェニコールを皮下投与 (100 mg/kg 体重) し、
20 投与 90 分後のニトロ化合物及びアシルアミンの組織中濃度について比色分析に
21 より調べたところ、アシルアミンの多くが組織中でみられた。肝臓及び腎臓には
22 比較的 low 濃度のニトロ化合物と高濃度のアシルアミンが含まれた。(参照 11) [The
23 Journal of pharmacology and experimental therapeutics (1949)]

24 25 ② 血中濃度及び尿中排泄 (ヒト)

26 健常なヒトにクロラムフェニコールを経口投与 (3.0 g) し、投与前、投与 2、
27 4、6、8、10、14 又は 22 時間後に採血し、比色法及びバイオアッセイにより、
28 クロラムフェニコールの血清中濃度を測定した。血清中濃度は投与 2 時間後に
29 C_{max} に達し、その後緩やかに減少低下し、投与 22 時間後に正常値に戻った。比
30 色法での測定値はバイオアッセイによる測定値よりわずかに高く、血中の主要な
31 ニトロ化合物は活性型のクロラムフェニコールであることが示唆された。いずれ
32 の試料においても、血清中アシルアミンの有意な増加はみられなかった。他の試
33 験でも大多数の事例では、クロラムフェニコールを経口投与されたヒトでは、投
34 与 2~4 時間後に C_{max} を示した。細川専門委員修文

35
36 健常なヒト (2 人) にクロラムフェニコールを単回経口投与 (0.5 g 又は 1.5 g、
37 ゼラチンカプセルで投与) し、定期的に尿量を測定し、比色法及びバイオアッセ
38 イにより分析した。その結果、投与量の約 90% が投与 24 時間以内に不活性の代

1 謝物として排泄されることが示された。

2
3 健康な被験者及び尿路感染症の治療中の患者にクロラムフェニコールを経口投
4 与し、尿を定期的に採取した。血液は、尿採取の中間時点で採取した。その結果
5 尿中排泄率と血清中濃度には相関関係がみられた。(参照 11) [A. J. Glazko *et. al*
6 (1949)]

8 ③血中濃度及び尿中排泄 (イヌ)

9 イヌ (雄) にクロラムフェニコールを経口投与 (150 mg/kg 体重) し、血液及
10 び尿を採取して経時的に比色法及びバイオアッセイにより分析した。その結果、
11 投与後 24 時間に尿中に排泄されたクロラムフェニコールは、比色法で投与量の
12 54.7%、バイオアッセイで 6.3%であった。イヌにおける排泄率は、ヒトにおける
13 試験でも注目されたように、血清中濃度に依存していると考えられる。血清中濃
14 度は、比色法による測定値とバイオアッセイによる測定値では、投与 2 時間後ま
15 では大きく異なっており、不活性なニトロ化合物は 24 時間以上排泄されたが、
16 バイオアッセイでは、投与 12 時間後に非常に低濃度の活性型クロラムフェニコ
17 ールが検出されたのみであった。細川専門委員修文

18
19 イヌ (雄、1 匹) にクロラムフェニコールを単回静脈内投与 (50 mg/kg 体重)
20 した。血液及び尿を前記試験と同様に採取し、比色法及びバイオアッセイにより
21 分析した。ニトロ化合物の血清中濃度は速やかに減少し、投与 2 時間以内に投与
22 15 分後の濃度の 50%になった。投与 6~8 時間後の尿中には活性型のクロラムフ
23 ェニコールはほとんど検出されなかったが、不活性のニトロ化合物は 24 時間以
24 上にわたり尿中に排泄された。尿中からの活性型クロラムフェニコールの回収は
25 投与量の 7.6%であったが、尿中のニトロ化合物は 67.8%を占めた。尿中のアリル
26 アミンの有意な増加はみられなかった。(参照 11) [The Journal of pharmacology and
27 experimental therapeutics (1949)]

28 29 ④ 腎クリアランス (ヒト及びイヌ)

30 ヒト及びイヌの活性型クロラムフェニコールの腎クリアランスがバイオアッセ
31 イのデータから算出された結果、大部分が糸球体ろ過により排泄されることが示
32 唆され、不活性の代謝産物は、主に尿細管分泌により排泄されることが考えられた。
33 (参照 11) [The Journal of pharmacology and experimental therapeutics (1949)]

34 35 ⑤ 胆汁及び糞中排泄 (ラット及びヒト)

36 ラット (雌) にクロラムフェニコールを皮下投与 (100 mg/kg 体重) し、投与
37 4、8、12 又は 17 時間後に尿及び腸管内容物中のニトロ化合物及びアリルアミン
38 について分析した。その結果、大量のニトロ化合物が腸管内に排泄されることが

1 判明し、投与 8～12 時間後には投与量の 3/4 を占めた。

2
3 また、ラット（1 匹）内臓の諸点を結紮し、クロラムフェニコールを皮下投与
4 （100 mg/kg 体重）し、投与 4 時間後に各部位の内容物におけるニトロ化合物を
5 比色法により測定した。胆汁が腸内に排泄される部位を含む幽門部から 2 インチ
6 の部位では、腸管内で検出される実質的に全てのニトロ化合物が検出され、胆汁
7 が腸管内への主要な排泄経路であることが示された。

8 ヒトにおけるニトロ化合物の胆汁中排泄を調べるために、外胆汁瘻を装着した
9 患者にクロラムフェニコールを経口投与（1 g）し、尿及び胆汁を採取し、比色法
10 及びバイオアッセイにより分析した。投与後 24 時間の尿中に投与量の 81.7%が
11 検出されたが、胆汁中ではわずか 2.7%であることが判明した。（参照 11）[The
12 Journal of pharmacology and experimental therapeutics（1949）]

13 14 (10) 薬物動態試験（ヒト）

15 健常ボランティア（30 歳、体重 65 kg）に ³H 標識クロラムフェニコールを単
16 回経口投与（500 mg、9.25 MBq）し、薬物動態試験が実施された。投与後 20
17 日間にわたり、経時的に尿を採取し、尿中の ³H を LSC により測定した。また、
18 TLC 及び HPLC を用いて、代謝物を特定した。

19 その結果、投与された ³H の約 90%が投与 24 時間以内に尿中に排泄され、投
20 与後 14 日には 99.95%が尿及び糞中に排泄された（それぞれ 92.85 及び 7.10%）。
21 しかし、試験 20 日でも、尿中に低いレベルの ³H が検出された。尿中代謝物は、
22 クロラムフェニコール塩基、オキサミド酸誘導体、アルコール誘導体、アリルア
23 ミド誘導体、グルクロン酸抱合体及びアリルアミン体であることが判明した。0
24 ～24 時間尿中の異なる代謝物の定量的な評価の結果、ほとんど全ての放射活性
25 （97.4%）が判明した代謝物に起因すると考えられ、主要代謝物はグルクロン酸
26 抱合体及びオキサミド酸誘導体であることが示された。（参照 12）[Drug metabolism
27 and Disposition]

28
29 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
30 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～
31 40 mg/L、4 g/ヒト（57 mg/kg 体重）の投与で 40～60 mg/L であった。（参照 4）
32 [FAS23、p41]

33
34 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。
35 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
36 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、
37 p41]

1 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
2 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]

3
4 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
5 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
6 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。
7 (参照 4) [FAS23、p42]

8
9 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
10 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]

11
12 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
13 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
14 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]

15
16 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
17 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
18 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、
19 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
20 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
21 変換される。(参照 4) [FAS23、p42]

22
23 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、
24 骨髄抑制を示さなかった別の 9 人 (骨髄非抑制群) よりクロラムフェニコールの
25 血漿からの消失に遅延が認められた。骨髄抑制群では、5 人が肝臓病を、2 人が
26 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。骨髄非抑制群
27 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った。
28 コハク酸クロラムフェニコールの静脈内投与 (500 mg/ヒト) 6 時間後に、骨髄抑
29 制群では血中濃度が 4.5 mg/L (2.8~6.9 mg/L) であったが、骨髄非抑制群では、
30 1.2 mg/L (0~2.3 mg/L) であった。同様に、投与 8 時間後には、骨髄抑制群で
31 は血中濃度が 3.5 mg/L (2.1~5.2 mg/L) であったが、骨髄非抑制群では、0.7 mg/L
32 (0~2.5 mg/L) であった。これらの所見から、クロラムフェニコールの骨髄影
33 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の除去が遅いこと
34 が示唆された。(参照 4) [FAS23、p42]

35
36 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%
37 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
38 過が主要な排泄機序と考えられている。(参照 4) [FAS23、p42]

1
2 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
3 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
4 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
5 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
6 示した。しかし、これらの差異は顕著ではなく、腎機能不全又は腎臓のない患者
7 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とされている。（参照
8 4） [FAS23、p43]

9
10 クロラムフェニコールはヒトの乳汁中にも排泄される。投与量の 1.3%までが乳
11 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経口投与約 2 時間
12 後に乳汁中濃度は最高濃度 3 mg/L に達し、投与 8 時間後までにほとんど投与前
13 のレベルに低下したことが報告された。（参照 4） [FAS23、p43]

14 15 (1 1) 薬物動態試験（ネコ）

16 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
17 （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
18 後における血漿中濃度は 0.09 mg/L であった。（参照 6） [FAS33、p92]

19 20 (1 2) 代謝試験（ラット）

21 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
22 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]

23
24 *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
25 ニコール添加のラット肝臓から分離された主要代謝物であることが示された。（参
26 照 4） [FAS23、p43]

27
28 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理
29 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亢
30 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-グル
31 クロン酸転移酵素の酵素誘導と関連があると考えられた。（参照 4） [FAS23、p43]

32
33 ラットに ³H 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
34 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
35 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
36 であった。アセチルアリルアミン体及びアリルアミン体も検出された。

37 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
38 26%）及びアセチルアリルアミン体（19.1%）であると考えられた。他の代謝物

1 は、アリルアミン体を除いて 8~15%の範囲であった。アリルアミン体は回収さ
2 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%が同定され、95.9%
3 が回収された）。（参照 4）[FAS23、p43~44]

4
5 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、アリルア
6 ミン体は 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ールが
7 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と結
8 合する可能性がある。（参照 4）[FAS23、p44]

9 10 (13) 代謝試験（ラット及びにじます）

11 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
12 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
13 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
14 種の第 1 相酵素代謝物（オキサミド酸誘導体、クロラムフェニコール塩基及びア
15 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* で形成
16 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ってお
17 り、ラットの *in vivo* では、尿中からアリルアミン体及びアリルアミド誘導体が
18 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、量的には少
19 ないが程度はそれほどでもないが、ニトリダクターゼによるものであると考え
20 られた。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。にじま
21 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。（参照 6）[FAS33、
22 p91]

23 24 (14) 代謝試験（イヌ、牛、豚、羊、山羊及び鶏）

25 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
26 要代謝物と考えられた。（参照 4）[FAS23、p44]

27
28 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
29 ロン酸抱合体、オキサミド酸誘導体、アセチルアリルアミン体、アリルアミン体
30 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、p44]

31
32 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
33 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
34 要代謝経路であることが示唆された。（参照 4）[FAS23、p44]

35
36 羊及び牛の肝臓を用いた同様の試験では、グルクロン酸抱合活性が豚よりも低
37 いことが示された（それぞれ 25 及び 14%）。このことから、羊及び牛ではグルク
38 ロン酸抱合活性は重要な役割を担っていないことが示唆された。（参照 4）[FAS23、
39 p44]

1
2 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
3 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%)
4 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
5 たしている。(参照 6) [FAS33, p91]

6
7 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
8 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
9 オン-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
10 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、
11 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、
12 投与 12 日後に組織中から検出された。(参照 3) [FAS53, p3]

13 14 (15) 代謝試験 (ラット及びヒト)

15 ラット (Wistar 系) 及びヒトボランティアに ³H 標識クロラムフェニコールを
16 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。

17 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
18 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ルアミン体であるこ
19 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、アルコール誘
20 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体であった。

21 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
22 ルアミン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変化
23 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 及び
24 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ソ
25 ムを用いた ³H 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ミル
26 エタノールアミン体が放出されたことにより、オキサミルエタノールアミン体が
27 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明された。(参
28 照 3) [FAS53, p3]

29 30 (16) 代謝試験 (ヒト)

31 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
32 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
33 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%
34 はグルクロン酸抱合体であり、未変化体は 6%、クロラムフェニコール塩基は 4%
35 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
36 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
37 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
38 いる。(参照 4) [FAS23, p44]

1
2 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
3 臓で、~~N~~-ニトロ-還元酵素活性が NADPH と用量相関的にみられた。このように、
4 ヒトの肝臓では、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
5 トロソ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
6 フェニ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
7 照 4) [FAS23、p44]

8
9 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
10 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
11 球体ろ過により排泄されたのは、5~15%であった。微量代謝物も同定された。小
12 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 時間であった。肝
13 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グルクロ
14 ン酸抱合体の排泄は緩慢であった。腎機能障害により、排泄率が変わることはな
15 かった。(参照 6) [FAS33、p91]

16
17 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
18 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
19 (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
20 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
21 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
22 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
23 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
24 照 3) [FAS53、p3]

25
26 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
27 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
28 ることが示された。72 試料全てにおいて、コハク酸クロラムフェニコールを添加
29 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
30 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
31 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
32 及び同定されていない代謝物もいくつかの骨髄試料中にみられた。本試験では、
33 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性産
34 物に言及しており、骨髄が代謝の現場であり、傷害の標的となることが示唆され
35 た。(参照 3) [FAS53、p3]

36

1 2. 残留試験

2 (1) 残留試験 (牛)

3 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、
4 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
5 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。
6

7 結果を表 6 に示した。(参照 7) [JECFA Residue monograph 41/1、p105]

8

9 表 6 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
10 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) ^a	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 ^b	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	

11 ^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

12 ^b: 静脈内投与の牛は 1 頭のみ測定

13

14 (2) 残留試験 (牛)

15 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
16 (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、
17 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、
18 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。
19 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 7 のとおりであつ
20 た。

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 Residue monograph 41/6、p86]

表 7 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

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

NAPD : クロラムフェニコール塩基

(3) 残留試験 (豚)

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 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 (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。クロラムフェニコール及び代謝物の検出限界及び定量限界は表 8 のとおりであった。

表 8 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

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

NAPD : クロラムフェニコール塩基

各時点における各組織中残留濃度の範囲を表 9 に示した。

最終投与 10 日後まで増加した残留物もみられた。全ての代謝物が少なくとも 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、

表 9 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 (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

CAP : クロラムフェニコール CAPG : クロラムフェニコール-β-D-グルクロン酸抱合体

NAPD : クロラムフェニコール塩基

(4) 残留試験 (鶏・標識、反復投与)

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 mg/kg 体重) し、最終投与後に ¹⁴C 標識クロラムフェニコールを強制経口投与 (1 mg:80 µCi) した残留試験が実施された。最終投与 17 日後までの組織 (筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び皮膚) 中の放射活性を測定した。

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を測定した。代謝物の濃度も HPLC/UV により測定された。

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、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。

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

1 (5) 残留試験 (鶏)

2 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
3 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
4 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。
5 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
6 表 10 のとおりであった。

7
8 表 10 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
9 (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

10 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

11 NAPD : クロラムフェニコール塩基

12
13 各時点における各組織中残留濃度の範囲を表 11 に示した。

14 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
15 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
16 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
17 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
18 た。(参照 5) [JECFA Residue monograph 41/6、p87~p88]

1 表 11 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-β-D-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、投与 5、10 及び 15 日後にそれぞれ 8,000、15 及び
10 3 µg/kg であった。卵黄中濃度は、投与 1、5 及び 7 日後にそれぞれ 1,500、8 µg/kg
11 及び 1 µg/kg 未満であった。(参照 7) [JECFA Residue monograph 41/1、p105]

12

13 3. 遺伝毒性/細胞毒性試験

14 (1) 遺伝毒性試験

15 クロラムフェニコールの遺伝毒性に関する *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表
16 12 及び 13 にまとめた。(参照 4、6) [FAS23、p50~52]、[FAS33、p93~94]

17

18

19

20

1 表 12 *in vitro* 試験

試験系	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1530、TA1535、TA1538	30 µg/plate	陰性 [FAS23]
	<i>S.typhimurium</i> TA98	0.17~24 µg/mL	陽性 [FAS23]
	<i>S.typhimurium</i> TA1535、TA1537	不明	陰性 [FAS23]
	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100	30 µg/plate	陰性 [FAS23]
	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA1535、TA1538	< 4.5 nM	陰性 [FAS23]
	<i>Escherichia coli</i> CM891	27 µg/mL	陽性 [FAS23]
DNA 断片化検出試験	チャイニーズハムスター肺 由来細胞 (CHL V79 細胞)	4 mM	陽性 ^b [FAS33]
	ラット肝細胞	2 mM	陽性 ^b [FAS33]
DNA 修復試験	ヒト初代培養肝細胞	2 mM	陽性 [FAS33]
	ラット肝細胞	2 mM	陽性 ^b [FAS33]
	<i>Bacillus subtilis</i> H17、M45	2.5 × 10 ⁻³ mg/disk	陰性 [FAS23]
	<i>B.subtilis</i> H17、M45	不明	陰性 [FAS23]
	<i>E.coli</i> AB1157/JC5547 AB1157/JC2921 AB1157/JC2926 AB1157/JC5517	不明	陽性 [FAS23]
	<i>E.coli</i> WP2 uvrA ⁺ recA ⁺ 、uvrA ⁻ recA ⁻ trp ⁻ /trp ⁺ A2Cs/A2Cr	不明 不明 3~48 µg/mL	[FAS23] 陰性 陰性 陽性 [FAS23]

2

	<i>E.coli</i> B/r	100 µg/mL	陰性 [FAS23]
	<i>E.coli</i> K12 (SOS クロモテスト)	> 30 µg/mL	陰性 [FAS23]
DNA 損傷試験 選択的抑制試験	<u>チャイニーズハムスター</u> CHL V79 細胞	2 mM	陽性 ^b [FAS33]
	<i>E.coli</i> K12	5~20 µg/plate	陰性 [FAS23]
	<i>E.coli</i> Pol A ⁺ 、Pol A ⁻	30 µg/plate	陰性 [FAS23]
	<i>E.coli</i> Pol A ⁺ 、Pol A ₁ ⁻	10 µg/plate	陰性 [FAS23]
	<i>E.coli</i> Pol A ⁺ 、Pol A ⁻	30 µg/disc	陰性 [FAS23]
遺伝子変換試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4	不明	陰性 [FAS23]
姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球	200 µg	陰性
	ヒトリンパ球	2.4~3.2 mg/mL	陽性 ^b [FAS33]
	<u>チャイニーズハムスター</u> CHL V79 細胞	3~12 mg/mL	陽性 ^b [FAS33]
	牛線維芽細胞	5、20、40、60 µg/mL	陽性 [FAS33]
染色体異常試験	ヒトリンパ球	10~40 µg/mL	陽性 [FAS23]
	ヒトリンパ球	不明	陽性 [FAS23]
	ヒトリンパ球	200 µg	陽性 [FAS23]
	ヒトリンパ球	2.4~4.8 mg/mL	陽性 [FAS33]
DNA 結合試験	<i>E.coli</i>	100~1,000 µM	陰性 [FAS23]
SA7 ウイルス細胞形 質転換増強試験	ゴールデンハムスター胚細胞/ サルアデノウイルス SA7	0.7~5 mM	陽性 [FAS23]

1

DNA 鎖切断試験 ^a	ヒト末梢リンパ球、Raji リンパ腫細胞、ヒト骨髄由来不死化リンパ芽球細胞	$>1 \times 10^{-4}M$	陽性 c[FAS33]
------------------------	---------------------------------------	----------------------	----------------

2 a: クロラムフェニコール及びその6種の代謝物(ニトロソクロラムフェニコール、デヒドロクロラ
3 ムフェニコール、デヒドロクロラムフェニコール塩基、クロラムフェニコール塩基、クロラムフ
4 ェニコールグルクロニド及びアルコールクロラムフェニコール)について実施された。

5 b: 弱い陽性

6 c: ニトロソクロラムフェニコール、デヒドロクロラムフェニコール及びデヒドロクロラムフェニコ
7 ール塩基に対してのみ陽性

8 下位専門委員修文

9

10 表 13 *in vivo* 試験

試験系	対象	用量	結果
優性致死試験	キイロショウジョウバエ	不明	陰性 [FAS23]
	マウス (101×C ₃ H) F ₁	2×1.5 g/kg	陰性 [FAS23]
	マウス (ICR/Ha Swiss)	333 mg/kg	陰性 [FAS23]
	マウス (ICR/Ha Swiss)	333、666 mg/kg	陰性 [FAS23]
染色体異常試験	マウス骨髄細胞	50 mg/kg 体重 3×50 mg/kg 体重、 8 時間毎反復投与	陽性 [FAS23]
	マウス骨髄細胞	50、100 mg/kg 体重	陽性 [FAS33]
	マウス F ₁ 肝臓 ^a	50 mg/kg 体重	陽性 [FAS23]
小核試験	ラット肝細胞及び骨髄細胞	1,250 mg/kg 体重	陰性 [FAS33]
	マウス (CH3×C57) F ₁	用量不明 5 日間投与	陰性 [FAS23]

11 a: クロラムフェニコールを筋肉内投与(50 mg/kg 体重)した雄ラットを非投与の雌4匹と交尾さ
12 せ、雌は妊娠12、16及び18日に剖検した。残り1匹を通常分娩させ、児動物を生後7日に安楽
13 死させた。胎児及び新生児の肝臓を摘出して試験に供した。

14

1 (2) 遺伝毒性/細胞毒性試験

2 クロラムフェニコールは培養牛リンパ球において姉妹染色分体交換を誘発する
3 と報告されており、DNA の損傷及び修復が示唆され、さらに細胞周期の遅延も
4 観察された。(参照 3) [FAS53、p3]

5
6 クロラムフェニコール及び 6 種の代謝物 (ニトロソクロラムフェニコール、グ
7 ルクロン酸抱合体、クロラムフェニコール塩基、ヒドロキシアンフェニコール、
8 デヒドロクロラムフェニコール及び NPAP-クロラムフェニコール) の細胞毒性及
9 び遺伝毒性が *in vitro* でヒト骨髄細胞 (RiBM 細胞) を用いて調べられた。細胞
10 毒性は、³H 標識チミジンの DNA への組み込みの阻害により判定した。遺伝毒性
11 は、DNA の一本鎖切断により評価した。3 種の代謝物 (ニトロソクロラムフェニ
12 コール、デヒドロクロラムフェニコール、NPAP-クロラムフェニコール) の細胞
13 毒性は、 $2 \times 10^5 \sim 2 \times 10^4$ mol/L の濃度でみられた。ニトロソクロラムフェニコー
14 ルは最も強力な細胞毒性を示したが、グルクロン酸抱合体及びヒドロキシアンフ
15 ェニコールは細胞毒性を示さなかった。同様の細胞毒性反応は、ヒト末梢血リン
16 パ球において過去に報告されており、デヒドロクロラムフェニコールが最も阻害
17 性のある物質であった。遺伝毒性は、ニトロソクロラムフェニコール及びデヒド
18 ロクロラムフェニコールで $1 \sim 2 \times 10^4$ mol/L の濃度で用量反応性が相関的にみら
19 れ、クロラムフェニコール及び他の代謝物は 4×10^3 mol/L の濃度まで遺伝毒性が
20 みられなかった。過去の末梢血リンパ球を用いた試験と比較して RiBM 細胞でみ
21 られた反応に基づき、RiBM 細胞はクロラムフェニコールの代謝物に対しヒトリ
22 ンパ球より遺伝毒性影響の感受性が低いと結論付けられた。(参照 3) 下位専門委
23 員修文[FAS53、p3~4]

24
25 再生不良性貧血の患者で、骨髄前駆細胞におけるアポトーシスの増加が報告さ
26 れた。クロラムフェニコールによる毒性として引き起こされるアポトーシスは、
27 最初サル腎臓由来細胞株及びヒト臍帯血由来造血前駆細胞を用いた *in vitro* 試験
28 で評価された。クロラムフェニコールは、 $2 \sim 5$ mmol/L の濃度で、両細胞でアポ
29 トーシスを引き起こした。その後の *in vivo* の骨髄毒性試験で、アポトーシスの
30 形態学的証拠がクロラムフェニコールを投与 (200 mg/kg 体重) された B6C3F1
31 マウスの赤血球及び骨髄系前駆細胞にみられた。クロラムフェニコールの影響は、
32 幹細胞の複製段階ではなく、より関連のある骨髄前駆細胞の分化段階においてみ
33 られることが示されたため、この反応は、クロラムフェニコールを投与された患
34 者でみられる可逆的な骨髄抑制と同様であると考えられた。下位専門委員修文
35 (参照 3) [FAS53、p4]

36
37 クロラムフェニコールが、造血幹細胞でアポトーシスを引き起こすことは追加
38 の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で確認された。フローサイトメトリー (蛍光活性化細

1 胞選別装置：FACS) を用いた表現型の分析で、精製ヒト骨髄 CD34+細胞にクロ
2 ラムフェニコールを添加するとアポトーシスが誘発されることが示された。この
3 細胞毒性とクロラムフェニコールによって起こるアポトーシスとの関連性は、マ
4 ウス (BALB/c 系) にクロラムフェニコールを大量に単回経口投与 (4,000 mg/kg
5 体重) 又はチアンフェニコールを投与した *in vivo* 試験で確認された。投与 36 時
6 間後に採取された大腿骨の単核細胞におけるアポトーシスは、有核骨髄細胞数が
7 増加するというアポトーシスに関連した形態学的証拠から示されるように、クロ
8 ラムフェニコールによってのみ誘発され、チアンフェニコールの投与では誘発さ
9 れなかった。骨髄前駆細胞におけるアポトーシスの誘発は、ヒトの再生不良性貧
10 血と関連性のあるクロラムフェニコールの毒性の原因であるかもしれないと考え
11 られた。(参照 3) [FAS53, p4]

12
13 クロラムフェニコールによる骨髄抑制は、骨髄細胞のミトコンドリアにおける
14 タンパク質合成阻害により引き起こされると考えられてきた。ミトコンドリアの
15 リボソームと細菌のリボソーム (両方とも 70S) の類似性が、細胞毒性の根本的
16 原因である可能性がある。クロラムフェニコールは、ほ乳動物細胞においてもミ
17 トコンドリアのタンパク質合成を阻害し、特に赤血球産生細胞は高い感受性を示
18 す。ミトコンドリアのタンパク質合成阻害は、ミトコンドリアの分裂を抑制する
19 ことから、巨大なミトコンドリアが形成される。しかし、マウスの肝臓細胞を用
20 いたクロラムフェニコールの *in vivo* 毒性試験の結果、抗酸化物質は巨大なミト
21 コンドリアの形成を防ぐことが示された。吉田専門委員修文

22
また、*in vitro* で抗酸化物質によりクロラムフェニコールの細胞毒性を減じる
役割が抗酸化物質に生じることがサル腎臓由来細胞株及びヒト臍帯血造血前駆
細胞を用いた試験で報告された。培養細胞では、メルカプトエチルアミン又は
ビタミン C のような抗酸化物質と同時に細胞培養した場合、アポトーシス及び
前駆細胞増殖抑制におけるクロラムフェニコールの細胞毒性影響及び前駆細胞
増殖抑制はわずかであった。両試験結果から、クロラムフェニコールにより生
じる毒性は酸化的ストレスと密接に関係しており、代謝におけるフリーラジカ
ルの産生と及び骨髄抑制との関連性をもたらすの可能性を伴うことが示され
た。吉田専門委員修文 (参照 3) [FAS53, p4]

23
また、~~*in vitro*~~ でクロラムフェニコールの細胞毒性を抗酸化物質が減じること
役割が抗酸化物質に生じることがサル腎臓由来細胞株及びヒト臍帯血造血前駆
細胞を用いた *in vitro* 試験でも報告された。培養細胞では、メルカプトエチル

アミン又はビタミン C のような抗酸化物質と同時に細胞培養した場合、アポトーシスに関するおけるクロラムフェニコールの細胞毒性影響及び前駆細胞の増殖抑制はわずかであった。両試験結果から、クロラムフェニコールにより生じる毒性は酸化ストレスと密接に関係しており、代謝におけるフリーラジカルの産生と及び骨髄抑制がとの関連している性の可能性が示唆を伴うことが示された。 下位専門委員修文 (参照 3) [FAS53、p4]

1
2
3
4
5
6

クロラムフェニコールの細胞膜機能に対する細胞毒性が、原生動物の運動抑制を指標として検討された。原生動物であるテトラヒメナ (*Tetrahymena pyriformis*) の運動におけるクロラムフェニコールの影響がを調べられた。 下位専門委員修文

クロラムフェニコールはコハク酸クロラムフェニコール (クロラムフェニコールの親水性の形態) よりも生物の運動性を効果的に抑制していたことから、親水性のないクロラムフェニコールは、細胞膜の脂質二重層を分配分割することが可能であり、膜介在性の毒性影響を引き起こす可能性があることが示唆された。 下位専門委員修文

7

クロラムフェニコールはコハク酸クロラムフェニコール (クロラムフェニコールの親水性の形態) よりも生物の運動性を効果的に抑制していたことから、親水性のないクロラムフェニコールは、細胞膜の脂質二重膜内に分配され、それにより脂質二重層を分割することが可能であり、膜介在性の毒性影響を引き起こす可能性があることが示唆された。 山中専門委員修文

8

9
10
11
12
13

そのような影響で心筋のような興奮性組織におけるクロラムフェニコールの急性毒性が説明できると考えられ、それが新生児のクロラムフェニコール誘発性心血管虚脱又はグレイ症候群のメカニズムである可能性があると考えられた。 山中専門委員修文 (参照 3) [FAS53、p4]

14
15
16
17

Tetrahymena spp.で観察された膜介在性の毒性影響と対照的に比べ、クロラムフェニコールは *in vitro* でイヌの角膜上皮細胞には形態学的特徴及び遊走に悪影響を及ぼさなかった。イヌの角膜上皮細胞の単層培養細胞に傷害を与えた後、傷を付けた後、多くの異なる抗菌性物質で処理を添加した。抗菌性物質の毒性は

1 処理した細胞の形態学的特徴及び遊走で判断した。純品の純粋な抗菌性物質が、
2 市販のヒト用抗菌性物質の眼科的局所投与と同様の濃度で用いられた。対照細胞
3 と抗菌性物質処理した細胞との比較から、クロラムフェニコールは単層培養細胞
4 に対しては細胞病理学的障害効果を示さず、処理した細胞の形態学的特徴及び遊
5 走は対照細胞と同様であった。下位専門委員、山中専門委員修文 (参照 3) [FAS53、
6 p4]

7
8 以上の結果から、クロラムフェニコールは *in vivo* の体細胞に対し遺伝毒性を
9 有すると考えられ、クロラムフェニコールの代謝物のいくつかは *in vitro* で遺伝
10 毒性を有することが確認された。また、クロラムフェニコール及びその代謝物に
11 *in vitro* で骨髄に対し細胞毒性があることが示された。(参照 3、8) [FAS53、p24]
12 ([TRS925、(p50)])

13 14 4. 急性毒性試験 (マウス)

15 4 群のマウス (妊娠及び非妊娠) にクロラムフェニコールを静脈内投与し、急
16 性毒性試験が実施された。その結果、LD₅₀ は、非妊娠マウスで 1,530 (1,260~
17 1,840) mg/kg 体重、妊娠マウスでは 1,210 mg/kg 体重であった。(参照 4) [FAS23、
18 p55]

19 20 5. 亜急性毒性試験

21 亜急性毒性試験は実施されていない。

22 23 6. 慢性毒性及び発がん性試験

24 慢性毒性試験は実施されていない。

25 実験動物において得られた発がん性試験は以下のとおりであるが、クロラムフ
26 ェニコールの発がん性を評価するに十分な試験とは考えられない。(参照 3、4)
27 [FAS53、p24]、[FAS23、p46] ([TRS925、(p51)] [IARC])

28 29 (1) 発がん性試験 (マウス)

30 マウス (BALB/c×AF₁、雄、45 匹/群) にブスルファン² (0.5 mg/匹) 又は溶
31 媒 (アセトン+蒸留水) を試験開始 1、15、29 及び 43 日に腹腔内投与した (それ
32 ぞれ 2 群)。試験開始 20 週後において、ブスルファン投与群及び溶媒投与群それ
33 ぞれ 78 及び 88 匹が生存し、残りは注射の合併症で死亡した。各群からそれぞれ
34 1 群を選択しクロラムフェニコールを 5 週間腹腔内投与 (2.5 mg/匹、5 日/週投与)
35 し (ブスルファン/クロラムフェニコール投与群及び溶媒/クロラムフェニコール
36 投与群)、残りは対照群として溶媒 (0.9%食塩水) のみを投与した (ブスルファ
37 ン/溶媒投与群及び溶媒/溶媒投与群)。最終投与後リンパ腫の徴候がみられると剖

² 抗がん剤として使用されるアルキル化剤

1 検に供した（全被験動物を投与開始 350 日後までに剖検）。

2 リンパ腫の出現率は、ブスルファン/クロラムフェニコール投与群で 13/37 例、
3 ブスルファン/溶媒投与群で 4/35 例、溶媒/クロラムフェニコール投与群で 2/42
4 例、溶媒/溶媒投与群で 0/41 例であった。この結果からブスルファン及びクロラ
5 ムフェニコールはリンパ腫の発現率を増加させ、発病を加速化させると考えられ
6 た。また、この動物モデルでは、クロラムフェニコールのみでリンパ腫を誘発さ
7 せるエビデンスがいくつかの知見が得られたが、試験期間や実験方法、中は特に
8 投与方法に制約があったため、他の結論を出すことができなかった。吉田専門委
9 員修文（参照 4）[FAS23、p46]

10 11 (2) 発がん性試験（マウスラット）

12 要約のみの報告であるが、クロラムフェニコールが飲水投与された結果、2 系
13 統のマウスラットでリンパ腫、1 系統のラット（動物種不明）で肝細胞がんの発
14 生率の増加が顕著であったとされた。今井専門委員修文（参照 4）[FAS23、p46]

15 16 7. 生殖発生毒性試験

17 クロラムフェニコールの生殖毒性の可能性を検討するに十分な試験は得られて
18 いない。（参照 3）桑形専門委員修文[FAS23、p25] ([TRS925、(p51)])

19 20 (1) 生殖発生毒性試験（マウス）

21 マウス（8 匹/群）の妊娠 5～7 日にクロラムフェニコールを経口投与（25、50、
22 100 又は 200 mg/kg 体重/日、10 mL の蒸留水で投与）した。動物を出産させ、
23 その児動物を用いて、条件回避反応試験、電気刺激回避反応試験及びオープンフ
24 ィールド試験を生後 30、38 及び 42 日に調べた。出生児には肉眼的異常はみられ
25 なかった。3 種の試験について用量相関的な影響がみられ、クロラムフェニコール
26 を投与された母動物から生まれた児動物では、学習能力の低下、脳発作閾値の高
27 値及びオープンフィールド試験における成績の低下を示した。（参照 4）[FAS23、
28 p54]

29 30 〈桑形専門委員コメント〉

31 （28 行目下線部）英文を直訳すれば記載のとおりですが、できれば原書の結果
32 を確認してください。一般的に言及できる範囲としての修正案：学習能力、自発
33 運動および新規環境への順応性に影響を及ぼしている結果が得られた。

34 35 (2) 発生毒性試験（マウス）

36 マウス（CD1 系、7～19 匹/群）の妊娠 5～15、6～12 及び 8～10 日にクロラ
37 ムフェニコールを強制経口投与（それぞれ 500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日）
38 し、発生毒性試験が実施された。比較の背景対照データとして、過去 4 年間の 307

1 匹の背景データと比較しを用いた。

2 その結果、胚・胎児死亡率は、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群において
3 それぞれ 71 及び 100%であり、500 mg/kg 体重/日投与群では 31%、対照群では
4 24%であった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児において、胸骨分節の癒合が低
5 頻度に発現し、化骨遅延が高頻度に発現した以外に異常は観察されなかった。

6 催奇形性はないと考えられた。(参照 4、6) 桑形専門委員修文[FAS23、p54~55]、
7 [FAS33、p98]

8 9 (3) 生殖毒性試験 (ラット)

10 ラット (SD 系、動物数不明) の妊娠 0~20 日にクロラムフェニコールを混餌
11 投与 (3% : 1,500 mg/kg 体重/日) した。吸収胚・胎児数 (総着床数に対する%)
12 は、対照群(4.7%)と比較して投与群では 31.4~57.0%と高く、生存胎児数が減少
13 した。胎児体重も対照群の 50%であった。胎盤重量も低値を示した。これらの結
14 果をもとに著者らは、特定の期間 (妊娠 0~2、0~3、0~4、・・・0~12 日まで)
15 にクロラムフェニコールを投与した場合の胚・胎児への影響を調べた。着床数、
16 吸収胚・胎児数、生存胎児数及び胎児体重について上記と同様な変化は妊娠 0~8
17 日から 0~12 日の投与によりみられ、着床 (又は着床直後の胚) への影響が示唆
18 された。投与群の多くの胎児は浮腫を有し(71%)、波状肋骨 (7%) 及び癒合肋骨
19 (7%) の発現率が増加した (対照群 : 全検査項目 0%)。(参照 4) [FAS23、p54]

20 21 (4) 生殖毒性試験 (ラット)

22 ラットを用いて、クロラムフェニコール投与による回避学習能への影響につい
23 て調べられた。4 群のラット (Wistar 系、15 匹/群) にコハク酸クロラムフェニ
24 コールを妊娠期あるいは新生児期に、母動物あるいは出生児に皮下投与した (第
25 1 群 : 妊娠 7~21 日に 50 mg/kg 体重/日を投与、第 2 群 : 生後 0~3 日に 50 mg/kg
26 体重/日を投与、第 3 群 : 生後 0~3 日に 100 mg/kg 体重/日を投与、第 4 群 : 対
27 照群)。妊娠、同腹児数、胎児体重、出生児体重増加量及び肉眼的異常発現率に投
28 与の影響はみられなかった。60 日齢時に条件学習試験に用いる動物を選択し、条
29 件付け後 5、10、15 あるいは 20 日に回避学習能について調べた。コハク酸クロ
30 ラムフェニコールを妊娠期投与された母動物から生まれた児動物 (第 1 群) 及び
31 新生児期に投与された児動物 (第 2 及び 3 群) は、全時点で有意な回避学習障害
32 を呈した。その影響は母動物が投与された児動物より生後に投与された児動物に
33 おいて顕著であったが、その差はわずかであった。(参照 4) [FAS23、p54]

34 35 (5) 発生毒性試験 (ラット)

36 妊娠ラット (SD 系、5~15 匹/群) の様々な妊娠期間にクロラムフェニコール
37 を強制経口投与 (500、1,000、1,500 又は 2,000 mg/kg 体重/日) し、さらに妊娠
38 5、6、7、8、9 又は 10 日にクロラムフェニコールを単回強制経口投与 (2,000 mg/kg

1 体重/日)して発生毒性試験が実施された。比較の背景対照データとして、553匹
2 の背景データと比較しを用いた。

3 妊娠5～15日に投与したおける500 mg/kg体重/日投与群でも胚・胎児死亡率
4 は63% (背景対照:23%)であった。一方、妊娠15～17日に投与したおける2,000
5 mg/kg体重/日投与群及び妊娠5、6あるいは及び7日における単回投与したの
6 2,000 mg/kg体重/日投与群に影響はみられなかった。妊娠8、9あるいは及び10
7 日における単回投与したの2,000 mg/kg体重/日投与群では、胎児死亡率が45%
8 であり、2,000 mg/kg体重/日を妊娠9～11日に投与すると胎児死亡率は100%で
9 あったことから、胚・胎児死亡に対する最も感受性の高い期間は妊娠9～15日と
10 考えられた。例えば、2,000 mg/kg体重/日を妊娠9～11日に投与すると胎児死亡
11 率は100%であった。最も高頻度に発現した異常は臍ヘルニアの発現率はで、妊
12 娠6～8日に投与したおける2,000 mg/kg体重/日投与群で36%、妊娠8日におけ
13 る単回投与したの2,000 mg/kg体重/日投与群で11%であった。また、胎児の骨
14 化遅延が妊娠7～12日に投与したおける1,000 mg/kg体重/日投与群及び妊娠11
15 ～13日に投与したおける2,000 mg/kg体重/日投与群の胎児で観察されたが、骨
16 化遅延の発現が高頻度であった。催奇形性はないと考えられた。(参照4、6) 桑
17 形専門委員修文 [FAS23、p53~54] [FAS33、p98]

18 19 〈桑形専門委員コメント〉

20 原案の記載ぶりだと、致死作用はあるが、催奇形性作用はないことが明らかで
21 はなかったので、書きぶりを修正しました。

22 23 (6) 発生毒性試験 (ウサギ)

24 ウサギ (交雑種、5～8匹/群)の妊娠6～15日、6～9日又は8～11日にクロラ
25 ムフェニコールを強制経口投与 (それぞれ500、1,000又は2,000 mg/kg体重/日)
26 し、発生毒性試験が実施された。比較の背景対照データとして、過去4年間にわ
27 たる背景データと比較しを用いた。

28 その結果、500 mg/kg体重/日投与群では過度の胎児死亡胎児数の増加はみられ
29 なかったが、1,000及び2,000 mg/kg体重/日投与群では、胎児死亡率がそれぞれ
30 25及び58%であった (背景対照:10%)。骨化遅延が投与群で顕著であったが、
31 奇形の発現率は低かった。

32 催奇形性はないと考えられた。(参照4、6) 桑形専門委員修文 [FAS23、p53] [FAS33、
33 p98]

34 35 (7) 発生毒性試験 (サル) 〈参考データ〉

36 サル (アカゲザル)の妊娠65～95日にクロラムフェニコールを6～17日間隔
37 で投与 (~10 mg/kg体重/日)した結果、発生に影響はみられなかった。(参照4)
38 [FAS23、p53]

1
2 (8) 発生毒性試験 (鶏卵) 〈参考データ〉

3 鶏卵 (3 日齢以内) にクロラムフェニコール水溶液を投与 (クロラムフェニコ
4 ールとして 0.5 又は 1.0 mg/卵 : 気室を通じて卵白に注入) した。観察された主
5 要な異常は、内臓葉の分化阻害による心臓及び胴体の小水疱形成であり、この影
6 響は培養 16~19 時間後に最も重篤 (0.5 mg/卵投与群 : 36~57%、1.0 mg/卵投
7 与群 : 23~47%) であったが、背景データは示されていない。(参照 4) [FAS23、
8 p53]

9
10 14 又は 20 体節期の鶏胚に~~を~~22~24 時間にわたりクロラムフェニコール (0、
11 200 又は 300 mg/L) に暴露した。主要な異常所見は、神経管 (閉鎖不全) 及び前
12 脳でみられた。ヘモグロビン形成阻害もみられた。(参照 4) 桑形専門委員修文
13 [FAS23、p53]

14
15 (9) 発生毒性試験 (*in vitro*)

16 クロラムフェニコール及び他の化学物質 (マウスに対する既知の催奇形物質 22
17 物質及び非催奇形物質 5 物質) についてマウス胎児肢芽細胞培養系により調べた。
18 この試験系では~~高濃度の~~マウス胎児肢芽を~~培養すること~~細胞により、細胞外基質
19 (硫酸化プロテオグリカン~~プルテオグルカン~~) への~~分化の~~識別及び合成が~~検出可~~
20 能である。この試験のエンドポイントは、放射標識 (³H 標識チミジン) の取り込
21 み、眼のタンパク質及び軟骨の~~プロテオグリカン~~~~プルテオグルカン~~の成長と合成
22 ~~能であと~~考えられる。クロラムフェニコールはこの試験で陽性結果を示し、最高
23 活性濃度は 5 mg/L であった。(本試験は約 89%の推定値であり、偽陽性はみられ
24 ず、偽陰性は約 15%であった) (参照 4) 桑形専門委員、山中専門委員修文[FAS23、
25 p55]

26
27 催奇形物質によるラット胎児の中脳、及び肢芽細胞の分化能や、識別及び催奇
28 形物質による分化の阻害を調べた試験が実施された。クロラムフェニコールは弱
29 い反応を示し、50 mg/L 以上の濃度で阻害がみられたが、キャプタン、コルヒチ
30 ン及びパーベンダゾールのような既知の数種の催奇形物質では 10 mg/L 以下で阻
31 害が確認されあつた。(参照 4) 桑形専門委員修文[FAS23、p55]

32
33 (10) 精子に及ぼす影響 〈参考データ〉

34 ラット (雄、動物数不明) にコハク酸クロラムフェニコールを 8 日間投与 (100
35 mg/kg 体重/日、投与経路不明) し、最終投与後に精巣を病理組織学的検査に供し
36 た。その結果、無秩序な減数分裂 (perturbed meiosis) を~~伴ったが~~みられ、精原
37 細胞の分裂化の完全又は不完全な抑制が認められ~~明らかとな~~つた。他の詳細な内
38 容については報告されていない。(参照 4) 今井専門委員、桑形専門委員修文[FAS23、
39 p53]

8. 血液学的影響

クロラムフェニコールが引き起こす毒性の2つのタイプについて広く検討されてきた。一つは頻発する用量相関的な骨髄抑制で、クロラムフェニコールの投与期間中に進展する。Hbの低値及び網状赤血球減少を伴う軽度の貧血がみられ、骨髄では赤血球前駆細胞の減少、骨髄球系細胞/赤血球系細胞比及び赤血球系細胞の空胞化の増加がみられた。患者は休薬すると正常に回復した。骨髄細胞におけるタンパク質合成阻害がこれらの影響のメカニズムであるとされた。もう一つは重篤な用量相関性のない不可逆性再生不良性貧血である。再生不良性貧血では、末梢血の汎血球減少症が明白であり、無細胞性又は低細胞性の骨髄を伴う。このことが最終的にヒトに白血病をもたらす可能性もある。(参照3) [FAS53、p4~5]

一連の毒性試験が実施され、ヒトのクロラムフェニコールによる再生不良性貧血のげっ歯類モデルを~~開発する~~発展させる試みがなされた。しかし、近年の試験の結果、コハク酸クロラムフェニコールをげっ歯類モデルに投与してヒトにおいてみられるような可逆性の用量相関的な骨髄抑制に相当する血液学的変化はみられるが、適切な又は信頼性のある再生不良性貧血の実験動物モデルは存在しないことが裏付けられた。山中専門委員修文 (参照3) [FAS53、p5]

ヒトにおけるクロラムフェニコールの毒性がよく認識されているにも関わらず、適切に使用すれば、成獣の伴侶動物において毒性は低いと考えられ、ヒトでみられるような再生不良性貧血の発症は動物では重要な問題ではないと考えられる。しかし、治療が長期にわたれば、まず、用量相関的な可逆性の骨髄抑制が全ての動物種でみられる。骨髄毒性の初期の徴候は、骨髄及び赤血球系の初期細胞の空胞化、リンパ球減少並びに好中球減少である。その他に投与の影響として食欲不振、嘔吐、下痢及び抑うつ症状などがみられる。(参照3) [FAS53、p5]

クロラムフェニコールの毒性を総括的に分析した結果、最も重篤な影響であるヒトで報告される再生不良性貧血は動物ではみられないことが示唆された。しかし、可逆性の用量相関的な骨髄抑制は、クロラムフェニコールを大量投与又は長期間投与した全ての動物種で観察される。クロラムフェニコールによる他の毒性徴候は、感受性の高い状態の動物、例えば新生児、クロラムフェニコールの肝臓中薬物代謝経路~~生体内変換経路~~が障害されている妊娠動物又は胎児中でクロラムフェニコールによりタンパク質合成阻害が発現した場合で明らかであった。山中専門委員修文 (参照3) [FAS53、p5]

各種動物を用いたクロラムフェニコールの血液学的試験を以下にまとめた。

1 (1) 血液学的試験 (マウス)

2 離乳マウス (CD1 系) にコハク酸クロラムフェニコールを 10 日間強制経口投
3 与 (クロラムフェニコールとして 1,400 mg/kg 体重/日) し、最終投与 1、4 及び
4 15 日後に血液を採取し、血液毒性について調べた。最終投与 1 日後には、RBC、
5 赤血球体積率及び Hb が顕著に減少したが、最終投与 4 及び 15 日後には正常に
6 回復した。ヒトでみられる可逆性の用量相関的な貧血が、投与群でもみられた。
7 (参照 3) [FAS53, p5]

8
9 マウス (BALB/c 系、雌) にコハク酸クロラムフェニコール (2,000 mg/kg 体
10 重/日) 又はチアンフェニコール (850 mg/kg 体重/日) を 17 日間強制経口投与し、
11 最終投与 1、13、22、41、98 及び 179 日後に血液及び骨髄を採取し、血液学的
12 試験及び造血幹細胞の試験が実施された。コハク酸クロラムフェニコール及びチ
13 アンフェニコールは同様の影響を及ぼすことが判明した。最終投与 1 日後には末
14 梢血のパラメータ (RBC、赤血球体積率及び Hb) 及び骨髄のパラメータ (赤芽
15 球コロニー形成細胞 : CFU-E 及び顆粒球-マクロファージコロニー形成単位 :
16 GM-CFU) の顕著な低下がみられた。その後の時点では、全パラメータの値は徐々
17 に正常に戻り、試験終了時まで骨髄抑制は消失していた。コハク酸クロラムフ
18 ェニコール及びチアンフェニコールは BALB/c マウスに可逆性の貧血を誘発させ
19 るが、再生不良性貧血は発現させないことが判明した。(参照 3) [FAS53, p5]

20
21 マウス (57B1/10ScSnPh, 18~21 匹/群) にエックス線照射 (4.7 Gy) し、コ
22 ハク酸クロラムフェニコールを 3 又は 5 日間皮下投与 (480 又は 960 mg/kg 体重
23 /日、3 回/日投与) した。投与はエックス線照射の 10 日後に開始した。対照群に
24 は「クロラムフェニコール投与/非照射群」又は「クロラムフェニコール非投与/
25 照射群」の 2 群が設定された。動物はクロラムフェニコールによるイニシエーシ
26 ョンの 4、8 又は 11 日³後 (エックス線照射 14、18 又は 21 日後) に検査された。
27 エックス線非照射群では、クロラムフェニコールの投与の有無にかかわらず RBC
28 ~~=(the level of erythrocytes)~~ に影響はみられなかった。エックス線照射群では、
29 非照射群より RBC が有意に少なかった (照射 14 日後に 30%減少) が、時間の経
30 過とともに改善した (照射 18 及び 21 日後にそれぞれ 26 及び 15%の減少)。し
31 かし、クロラムフェニコール投与/照射群ではクロラムフェニコール非投与/照射
32 群より RBC が少なかった。照射 14、18 及び 21 日後において、クロラムフェニ
33 コール投与/照射群では RBC がそれぞれ 8、17 及び 4.5%減少し、クロラムフェ
34 ニコールはエックス線照射後の骨髄の回復に悪影響を及ぼすと考えられた。山中
35 専門委員修文 (参照 4) [FAS23, p46~47]

36
37 マウス (BALB/c 系、雌 5 匹/時点/群) にブスルファンを注射 (投与経路不記載)

³ 原文は 21 日

1 し、骨髄損傷状態にした（損傷群）。損傷群及び非投与対照群の各マウスにコハク
2 酸クロラムフェニコールを飲水投与（0.5 g/dL）し、投与 150 日後まで様々な時
3 点で投与の影響について調べた。損傷群及び非投与対照群の両群に骨髄への影響
4 はみられなかった。損傷群では、多能性幹細胞及び顆粒球前駆細胞の数が進行性
5 の減少を示した。

6 しかし、ブスルファン前処置マウスにクロラムフェニコールを 6 週間飲水投
7 与（0.5 g/dL）した上記記載と同一の方法で実施された別の試験では、同様の影
8 響はみられなかった。骨髄又は脾臓細胞のコロニー形成能に影響はみられなかつ
9 た。（参照 4）[FAS23、p47]

10
11 マウスに致死量のエックス線を照射し、照射 2～8 日後又は 7～12 日後にクロ
12 ラムフェニコールを腹腔内投与（10 mg/匹）した。その結果、動物の細胞では初
13 期赤芽球でミトコンドリアの膨張が顕著であったが、中間型又は後期型ではみら
14 れなかった。ミトコンドリアのクリスタ（cristae）は減少した。

15 別の試験で、マウスにエックス線を照射（4.78 Gy）し、コハク酸クロラムフ
16 ェニコールを投与（300 mg/kg 体重、投与経路不記載）したところ、骨髄の分裂
17 細胞で細胞周期の S 期への進行が低下した。影響を受けたのは主に赤血球細胞で
18 あった。同様の影響は、非照射のクロラムフェニコール投与群でも顕著であった。
19 （参照 4）[FAS23、p47]

20
21 クロラムフェニコールを 6 日間注射（500 mg/kg 体重、投与経路不明）され、
22 非投与の同種のマウスに移植された大腿骨では、骨髄を致死量の照射を受けた動
23 物に注入した時、コロニー形成が大きく減少した。（参照 4）[FAS23、p47]

24
25 マウスにニトロソクロラムフェニコールを 10 日間投与（40 mg/kg 体重/日、投
26 与経路不記載）した結果、最終投与 6 週後に再生不良性貧血を含む血液学的影響
27 はみられなかった。（参照 4）[FAS23、p47]

28 29 (2) 血液学的試験（ラット）

30 ラット（SD 系、雄、6 匹/群）にコハク酸クロラムフェニコールを静脈内投与
31 （50 mg/kg 体重）した。各群の半数は投与 15 分後に肝臓を切除し、残り半数は
32 安楽死処置した。クロラムフェニコール投与の切除群では対照群に比べて出血時
33 間及び失血量が有意に増加した（出血時間：切除群-500 秒、対照群-300 秒、失血
34 量：切除群-2.2 g、対照群-0.9 g）。静脈内投与又は肝臓切除後に Hb 又は PCV に
35 対する影響はみられなかった。（参照 4）[FAS23、p47]

36 37 (3) 血液学的試験（モルモット）

38 モルモットにコハク酸クロラムフェニコールを 16 日間投与（825 mg/kg 体重/

1 日、投与経路不記載)した結果、ヒトにおける可逆性の骨髄抑制に相当する変化
2 がみられたが、後期の骨髄抑制症状(骨髄形成不全)はみられなかった。(参照3)
3 [FAS53、p5]

4
5 (4) 血液学的試験(イヌ)

6 ① イヌ(20匹)にクロラムフェニコールを14日間経口投与(75(3匹)、125(4
7 匹)、175(4匹)、225(6匹)又は275(3匹)mg/kg体重/日)した。その結果、体重
8 増加抑制及び食欲不振の毒性徴候がみられた。RBC、網状赤血球数、Hb、PCV
9 及び白血球分画に変化はみられなかったが、225及び275mg/kg体重/日投与群の
10 骨髄検査で、赤血球形成抑制がみられた。275mg/kg体重/日投与群では、有糸分
11 裂活性が抑制され、顆粒球形成が抑制された。骨髄の空胞化を呈した個体はなか
12 った。(参照4) [FAS23、p48]

13
14 ② イヌにクロラムフェニコールを14日間経口投与(300mg/kg体重/日)した毒
15 性試験で、骨髄障害が報告された。その結果、赤芽球系細胞 ~~RBC~~が減少し、そ
16 れに伴い骨髄球系細胞が増加して骨髄球系細胞/赤血芽球系細胞比が顕著に上昇
17 した。吉田専門委員修文(参照3) [FAS53、p5]

18
19 ③ イヌ(雑種、5匹)にコハク酸クロラムフェニコールを単回静脈内投与(50mg/kg
20 体重)し、投与0、30、60、120、180及び240分並びに24時間後の血液から血
21 小板を採取した。³H標識ロイシンの取り込み率により測定されたタンパク質合成
22 が阻害され、最大で対照値の9~40%が投与後30~240分に低下した。(参照4)
23 [FAS23、p48]

24
25 事務局：参考資料では、940となっていますが、明らかな誤記であり、原著(abst.)で
26 9~40であることを確認しました。

27
28 (5) 血液学的試験(ネコ)

29 ① ネコ(6匹/群)にクロラムフェニコールを14日間経口投与(120又は60mg/kg
30 体重/日)し、最終投与後3週間にわたり観察した。その結果、中枢神経系の抑制、
31 脱水、食欲不振、体重減少、下痢及び嘔吐等の毒性徴候がみられた。クロラムフ
32 ェニコールの投与前後に血液及び骨髄を採取して調べたところ、投与に関連した
33 主要な所見は、赤血球の成熟抑制及び骨髄における有糸分裂抑制を伴う重篤な骨
34 髄抑制であった。リンパ球の空胞形成並びに早期骨髄及び赤血球がみられた。そ
35 の影響は120mg/kg体重投与群で最も著しかった。投与を中止すると骨髄抑制は
36 回復した。(参照4) [FAS23、p48]

37
38 事務局：参考資料では、125となっていますが、原著(abst.)で120であることを確
認しました。

1
2
3
4 ② ネコ（5匹）にクロラムフェニコールを21日間経口投与（50 mg/kg 体重/日）
5 し、投与前後に末梢血の検査を実施した。その結果、中枢神経系の抑制、食欲不
6 振及び体重減少が顕著であった。血液学的検査では、投与1週間後には血小板数の
7 減少が、投与3週間後には好中球数の減少がみられた。1例で、投与1週間後にリン
8 パ球減少症及び投与3週間後に好中球減少症が発症した。投与終了時に、骨髄には
9 空胞化した初期骨髄細胞及びリンパ球が存在し、骨髄の成熟抑制及び骨髄細胞充
10 実度の低下を伴っていた。回復試験は実施されなかった。（参照4）[FAS23、p48]

11
12 ③ ネコにクロラムフェニコール（50 mg/kg 体重）を12時間毎に2～3週間投与
13 （投与経路不記載）したところ高頻度に有害悪性影響が発現した。山中専門委員
14 修文（参照3）[FAS53、p5]

15
16 ④ ネコ（4匹）にクロラムフェニコールを21日間筋肉内投与（50 mg/kg 体重/
17 日）した。無投与のネコ2匹を対照群とした。これら6匹は試験的に感染させた
18 猫伝染性腸炎から回復したばかりであった。投与群では、重篤な食欲不振が投与
19 7日以内に亢進し、一般状態が非常に悪かった。試験期間の後半において、4例
20 全てで下痢が進行し（試験開始21日に剖検）、1例は切迫殺された。骨髄を検査
21 すると、骨髄及び赤血球前駆細胞の空胞化及び一部のリンパ球の空胞化が明らか
22 であった。末梢血RBCに有意な変化はみられなかったが、WBCは著しく減少し
23 た。（参照4）[FAS23、p47~48]

24 25 (6) 血液学的試験（牛）

26 ① 子牛（ホルスタイン）にクロラムフェニコールを10日間経口投与（100 mg/kg
27 体重/日）したところ、骨髄抑制が発現した。同様の結果が一定期間にわたって調
28 べた50頭以上の子牛でみられた。骨髄の部分的又はほとんど完全な形成不全が
29 起こり、赤血球、白血球及び巨核球の消失細胞質欠損を伴っていた。まれにリン
30 パ球浸潤を伴う脂肪沈着のみがみられた。経口投与後の方が静脈内投与後よりも
31 血中濃度は低かったが、骨髄への毒性影響は経口投与後の方が大きかった。吉田
32 専門委員修文（参照4）[FAS23、p48~49]

33
34 ② 十分に初乳を給与された子牛（ホルスタイン種、1日齢）に様々な方法でクロ
35 ラムフェニコールを投与した。1、7、14及び28日齢時の急速静脈内投与（25 mg/kg
36 体重）、12時間毎の静脈内投与（25～150 mg/kg 体重）並びに1週間隔で急速静
37 脈内、筋肉内及び皮下投与（25 mg/kg 体重）を交互に実施した。その結果、血液
38 学的パラメータに影響はみられず、骨髄穿刺液の検査では、抑制又は毒性徴候は

1 みられなかった。(参照 4) [FAS23、p48]

2 別の試験でも、子牛（交雑種）にクロラムフェニコールを 6 週間投与（9、20
3 又は 60 mg/kg 体重/日、投与経路不記載）した結果、同様に投与の影響はみられ
4 なかった。(参照 4) [FAS23、p48]

- 5
6 ③ 新生牛（5 頭）にクロラムフェニコールを 8～17 日間にわたり静脈内投与（100
7 mg/kg 体重/日）した。日齢が上がるにつれて排泄率は著しく上昇するにもかかわらず、血漿中濃度は高かった。急速静脈内投与後に著しい低血圧及び重篤な胃腸
8 機能障害がみられた。1 例に PCV 及び Hb のわずかな低下がみられたが骨髄には
9 関連病変はみられなかった。(参照 6) [FAS33、p94]

10
11
12 (7) 血液学的試験 (*in vitro*)

- 13 ① *in vitro* 試験で、クロラムフェニコール及びその代謝物であるニトロソクロラ
14 ムフェニコールは骨髄細胞に悪影響を示した。クロラムフェニコールは、マウス
15 (LAF₁) の赤血球及び顆粒球のコロニー形成単位の用量相関的な抑制を引き起こ
16 した。最低濃度（5 mg/L）である程度の赤血球細胞の抑制がみられ、最高濃度（60
17 mg/L）では完全な抑制がみられた。同様の影響は別の試験でもみられた。(参照
18 4) [FAS23、p49]

- 19
20 ② 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は、*in vitro* におい
21 てラットの骨髄細胞における DNA 合成を阻害する。骨髄細胞との不可逆的な結
22 合がニトロソクロラムフェニコールではみられたが、クロラムフェニコールでは
23 みられなかった。しかし、別の *in vitro* 試験において、クロラムフェニコール及
24 びニトロソクロラムフェニコールは造血前駆細胞に影響を及ぼさなかった。(参照
25 4) [FAS23、p49]

- 26
27 ③ クロラムフェニコールの牛の好中球に対する影響が *in vitro* モデルで検討され
28 た。この影響は、クロラムフェニコールの p-ニトロ基とメチルスルホニル基が置
29 き換わった 2 つの類似物であるフロルフエニコール及びチアンフェニコールと比
30 較された。全薬剤は好中球の形態を変化させた（偽足の欠如）が、クロラムフェ
31 ニコールのみが、貪食作用を抑制し、2,000 及び 4,000 mg/L の濃度で好中球の呼
32 吸バースト作用を完全に遮断したが 10 mg/L の濃度では遮断しなかった。また、
33 4,000 mg/L の濃度では、クロラムフェニコールは化学発光作用も阻害した。(参
34 照 6) [FAS33、p94]

- 35
36 ④ 腸内細菌叢で生成されるクロラムフェニコールの 3 種の代謝物（デヒドロクロ
37 ラムフェニコール、ニトロソクロラムフェニコール及びニトロフェニルクロラム
38 フェニコール）は、*in vitro* で骨髄に対しクロラムフェニコールと比べ非常に毒

1 性が高いため、クロラムフェニコールの p-ニトロ基が再生不良性貧血の原因とな
2 る構造的な特性であると考えられた。再生不良性貧血の傾向のある患者では、p-
3 ニトロ基が還元され、毒性のある中間物質（ニトロソ基及びヒドロキシルアミン）
4 を生成しその結果造血幹細胞に損傷を与える。高分子濃度のニトロソクロラムフ
5 ェニコールは骨髄の成長を不可逆的に阻害し、細胞周期を ~~G2~~ G2 期に停止させる
6 ~~おける細胞を抑制する~~。親化合物であるチアンフェニコールには不可逆的な毒性
7 がないと考えられる事実は分子構造中に p-ニトロ基が含まれていないことと関
8 連性があると考えられた。山中専門委員修文（参照 6）[FAS33、p95]

- 9
- 10 ⑤ コロニー刺激因子（colony stimulating factors : CSFs）は異なる骨髄性白血病
11 細胞株（CFU-GM、KG-1、HL-60）におけるクロラムフェニコールの抑制影響
12 を完全に阻止する。反対に、デヒドロクロラムフェニコール及びニトロソクロラ
13 ムフェニコールによる抑制影響は CSFs により阻害されることはなく、CSFs は
14 デヒドロ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により阻害さ
15 れるが、クロラムフェニコール又はニトロフェニルクロラムフェニコールによっ
16 ては阻害されない。クロラムフェニコールの数種の腸内代謝物が造血細胞増殖及
17 び CSF の生成の双方に ~~に二面的な毒性の抑制影響を有するため~~、それらの代謝
18 物がクロラムフェニコール誘発性再生不良性貧血の伝達物質（mediators）となる
19 可能性が高いと考えられた。山中専門委員修文（参照 6）[FAS33、p95]

20

21 9. その他の毒性試験

22 (1) 眼に及ぼす影響（ウサギ）

23 硝子体を切除したウサギ（3 匹/群）に硝子体の代替置換としてクロラムフェニ
24 コール溶液（10 又は 20 mg/L のクロラムフェニコールを含有）を眼内に注入し
25 たところ毒性影響はみられなかった。注入 2 週後の病理組織学的検査及び網膜電
26 図にも異常はみられなかった。50 mg/L 溶液を注入 2 週間においては、網膜電図
27 は正常であったが、網膜の病理組織学的検査では異常（詳細不明）がみられ、広
28 範に及んでいた。山中専門委員修文（参照 4）[FAS23、p50]

29

30 (2) 聴覚に及ぼす影響（ラット及びモルモット）

31 ラット（SD 系、雌 3~9 匹/群）にクロラムフェニコールを 10 日間飲水投与（80
32 mg/kg 体重/日、短期間の騒音有/無）したところ、蝸牛の電気出力が低下し聴覚
33 障害が顕著であった。音のみの暴露でも出力は低下したが、音の暴露にクロラム
34 フェニコールが加わると影響が重篤であった。同様の影響は別の試験でも報告さ
35 れた。（参照 4）[FAS23、p52]

36

37 モルモットの耳骨胞にクロラムフェニコール 0.5%溶液を注入しても、聴覚に影
38 響はみられなかったが、1~5%溶液では中等度の聴覚減退消失が様々な頻度でみ

1 られた。同様の所見が、骨胞にクロラムフェニコール溶液を注入後の有毛細胞の
2 電気反応測定時にみられた。モルモットの鼓膜内にクロラムフェニコール 1%溶
3 液を注入したところ、中耳の粘膜における重篤な炎症を伴うコルチ器官有毛細胞
4 の中等度の消失がみられた。モルモットの耳骨胞にクロラムフェニコール溶液 (8
5 又は 16 mg のクロラムフェニコールを含有) を注入したところコルチ器管の基底
6 回転における有毛細胞及び支持細胞の重度の破壊がみられた。その影響は、投与
7 量又は投与後経過時間にかかわらず同様であった。山中専門委員修文 (参照 4)
8 [FAS23、p50]

9
10 モルモット (動物数不明) にクロラムフェニコールを単回静脈内投与 (400
11 mg/kg 体重) した。投与後 7 日間にわたり経時的 (投与直後、投与 10、20 及び
12 30 分、1、2、3、4 及び 5 時間並びに 1、2、3、4、5、6 及び 7 日後) にプライ
13 エルの反射を測定した。1 及び 8 kHz の音におけるプライエルの反射に変化はみ
14 られず、有毛細胞の消失もみられなかった。(参照 4) [FAS23、p52~53]

15 (3) 睡眠に及ぼす影響

16
17 ネコにクロラムフェニコールを経口投与し、睡眠に与える影響について調べた。
18 160 及び 250 mg/kg 体重の投与では、逆説睡眠が抑制された。330 mg/kg 体重の
19 投与では、逆説睡眠は 24 時間抑制され、そのとき徐波睡眠の抑制もみられた。(参
20 照 4) [FAS23、p53]

21 10. ヒトにおける知見

22
23 ヒトにおけるクロラムフェニコールの血液毒性が確認されている。一つは、通
24 常発現する用量相関的で可逆的な骨髄抑制であり、投与中はこの影響が亢進する
25 が、休薬後は回復する。もう一つは、重篤な再生不良性貧血であり、用量相関性
26 がなくしばしば不可逆的である。(参照 3) [FAS53、p4~5]

27
28 ヒトにおいてクロラムフェニコールによる重篤な骨髄機能障害は頻発しない。
29 ヒトのクロラムフェニコールによる再生不良性貧血及び白血病に対する感受性は
30 遺伝的要素を含むと考えられる。クロラムフェニコールによって誘発された再生
31 不良性貧血及び白血病はニトロソクロラムフェニコールによって生じた DNA 損
32 傷によるものと考えられており、ニトロソクロラムフェニコールはクロラムフェ
33 ニコールの p-ニトロ基の還元産物である。p-ニトロ基をニトロソ誘導体に還元す
34 る能力は遺伝的に決定され、~~個体のそのことにより、個人的な代謝素因による傾~~
35 ~~向が亢進し、薬物が誘導する状態を引き起こすに陥る。~~この仮定は、*in vitro* 及
36 び *in vivo* 試験でマウスのクロラムフェニコールに対する血液学的反応が一部系
37 統に依存していたことから裏付けられた。しかし、ヒトの再生不良性貧血の厳密
38 な生化学的メカニズムはまだ解明されていない。山中専門委員修文 (参照 3)
39 [FAS53、p5]

1
2 ヒトにおけるクロラムフェニコール投与に起因する影響について以下にまとめ
3 た。

4 5 (1) 再生不良性貧血

6 ① 発症率及び転帰

7 再生不良性貧血は、通常潜伏期間の後に発現し、その影響を受けるヒトは、生
8 化学的素因~~生物学的な一定の傾向~~を有すると考えられている。この病気の発症率
9 は多様ではあるが、非常に低く、30,000 又はそれ以上の治療症例に対しわずか1
10 例である。しかし、完全な骨髄形成不全に陥ると致死率が高い。回復するヒトで
11 は急性白血病のリスクが高い。山中専門委員修文 (参照 6) [FAS33、p95]

12
13 再生不良性貧血は、重篤で予測できない反応であり、用量相関的に起こるとは
14 考えられていない。再生不良性貧血の発現はいくつかのリスク要因と関連してみ
15 られたが、クロラムフェニコールの治療 24,000～40,000 回に 1 回の頻度で生じ
16 ると推定される。再生不良性貧血による死亡率は、発症例の 50%以上である。(参
17 照 3) [FAS53、p6]

18
19 再生不良性貧血の過去のいくつかの試験で報告された推定発生率は、再生不良
20 性貧血として不適切に分類されたものもあったため非常に高かったが、厳密な診
21 断基準の適用により、報告された再生不良性貧血の発生率は減少した。さらに検
22 討した結果、再生不良性貧血の大部分は特発性に分類され、再生不良性貧血の発
23 生率は 2～6 例/100 万人と結論づけられた。(参照 3) [FAS53、p6]

24
25 クロラムフェニコール投与に関連した造血機能障害 576 症例を集めた文献で、
26 再生不良性貧血が最も多く、症例の 70%を占めることが示された。発症は、明ら
27 かに投与量とは関係がなかった。しかし、最終投与から造血機能障害の最初の徴
28 候が出るまでの間隔が長くなるほど致死率は高くなり、この間隔が 2 か月以上で
29 あった患者はほぼ全員が死亡した。(参照 6) [FAS33、p96]

30 31 ② 発症のメカニズム

32 ヒトの再生不良性貧血は、免疫学的理由及びニトロベンゼン構造と関連性があ
33 ることから、クロラムフェニコールに対する特異体質反応であると考えられた。
34 この仮説は、再生不良性貧血の患者の 40～50%が種々の免疫抑制剤に対し部分的
35 又は完全に反応することから裏付けられた。(参照 3) [FAS53、p6]

36
37 クロラムフェニコール誘発性再生不良性貧血のメカニズムは分かっていない。
38 この影響は、クロラムフェニコールに暴露された家族内及び一卵性双生児でみら

1 れたことから、遺伝的要素が関与する可能性がある。主な標的は骨髄中の造血の
2 多能性幹細胞であると考えられた。(参照 4) [FAS23、p58]

3
4 動物を用いた試験の結果に基づき、クロラムフェニコール誘発性再生不良性貧
5 血に感受性が高いヒトは、他の化学物質の暴露による残留物により骨髄損傷が引
6 き起こされる可能性があるとしてされている。(参照 4) [FAS23、p59]

7
8 再生不良性貧血の病態生理学について再検討され、大部分は T 細胞介在性の骨
9 髄造血細胞の破壊が特徴的であると報告された。

10 この異常な免疫反応は、化学物質、薬剤又はウイルス感染による反応であるか
11 もしれないが、内在性抗原もまた含まれている可能性がある。多くの薬剤が特異
12 体質的な造血不全を引き起こす可能性があるが、患者が少量の薬剤しか投与され
13 ずに合併症として骨髄抑制を呈するのはまれである。反応の特異体質的な性質に
14 より、再生不良性貧血について研究するのは難しく、動物モデルも存在しない。
15 クロラムフェニコールを治療に用いた後にヒトの再生不良性貧血は発生した。こ
16 のことは、1948 年にヒト用医薬品として導入後の期間に特に顕著であり、その前
17 に再生不良性貧血との関連性は認識されていた。(参照 4) [FAS53、p6]

18
19 ニトロソクロラムフェニコールは *in vitro* のヒトの肝臓中でクロラムフェニコ
20 ールが還元されて形成される。この物質は *in vitro* でヒトの骨髄細胞に毒性を示
21 し、さらにクロラムフェニコールそのものより毒性が高いことが知られている。
22 ニトロソクロラムフェニコールは *in vivo* でマウスに対し骨髄毒性はない。しか
23 しながら、*in vitro* では DNA 鎖切断を引き起こし、DNA 合成を阻害する。(参
24 照 4) [FAS23、p59]

25
26 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のどちらも、悪性リ
27 ンパ腫由来細胞株 (Raji cell line) で明らかに示されるように、細胞に速やかに
28 吸収されるが、ニトロソクロラムフェニコールはこれらの細胞と共有結合し、骨
29 髄細胞とはクロラムフェニコールの 15 倍の強さで共有結合する。クロラムフェ
30 ニコールは光化学的分解を受け骨髄芽球性代謝物になる可能性があり、それが点
31 眼剤の有害性であるかもしれない。もう一つのメカニズムの可能性として免疫系
32 (自己免疫損傷) が考えられるが、この仮説を支持する説得力のあるデータはな
33 い。クロラムフェニコールは、*in vitro* で、ヒトのリンパ球幼若化 (リンパ芽球
34 化) を阻害した。ニトロソクロラムフェニコールを含むクロラムフェニコールの
35 還元産物は、マウスの抗原反応性細胞を抑制した。(参照 4) [FAS23、p59]

36 37 ③ 投与経路と発症

38 再生不良性貧血は、通常経口投与に関連して起こる。クロラムフェニコールの

1 投与に起因した再生不良性貧血 149 例で、85%が経口投与後に、14%が非経口投
2 与後に、3%が直腸投与後に発症した。(参照 4) [FAS23、p58]

3
4 クロラムフェニコールの眼科的局所投与が他の非経口的な投与と同様の毒性と
5 関連性があるという証拠はない。フシジン酸又はクロラムフェニコールを局所投
6 与された眼科患者 (300 人) の調査では、副作用の発生は両投与群で同様であつ
7 た。(参照 6) [FAS33、p96]

8
9 クロラムフェニコールの眼科的局所投与に関連した骨髄低形成の発生は、この
10 使用法が普及しているにも関わらず、極めて限定的なものであつた。既知の報告
11 例 (1965~1982 年の 4 例) の分析に基づき、たとえ通常のクロラムフェニコール
12 の経口用量が骨髄低形成を引き起こしても、また、低用量の長期投与がリスク
13 を増大させると確定しても、眼科的使用と造血機能障害の関連性は文献で報告さ
14 れた症例に基づいて証明することはできないと結論付けられた。(参照 6) [FAS33、
15 p96]

16
17 クロラムフェニコールの眼科的局所投与により骨髄形成不全が発生するという
18 主張がある。近年、クロラムフェニコールの眼科的な局所使用では、再生不良性
19 貧血は発症しにくいことが示された。発展途上国で実施された広範囲の人口に基
20 づく 2 試験では、クロラムフェニコールを含有する点眼薬が再生不良性貧血のリ
21 スクを増加させる裏付けがないことが示された。400 例以上の再生不良性貧血で、
22 クロラムフェニコールを含有する点眼薬の使用歴がなかったことが判明した。(参
23 照 3) [FAS53、p6~7]

24
25 クロラムフェニコールを含有する点眼薬を投与された患者 (40 人) の血清中ク
26 ロラムフェニコール濃度について調べた。局所適用後のクロラムフェニコールの
27 血清中の蓄積は、HPLC (検出限界 : 1 mg/L) により測定された。一連の治療に
28 おける平均投与量は、1 週間では 8.0 mg/ヒト、2 週間では 15.3 mg/ヒトであり、
29 クロラムフェニコールの血清中濃度は検出限界未満であつた。(参照 3) [FAS53、
30 p7]

31
32 クロラムフェニコールの眼科的局所投与と再生不良性貧血の発生との関連性を
33 見出すための疫学調査はないが、血液疾患にかかりやすい個々の代謝傾向の素因
34 は無視できない。局所投与に用いるのと同様の低用量のクロラムフェニコールは
35 特定のヒトにこの特異的な反応を引き起こす可能性がある。1993 年に、眼科的な
36 目的でクロラムフェニコールを局所投与された患者における血液疾患 23 例が、
37 **national register of drug-induced ocular side-effects in Oregon,USA** に報告さ
38 れた。(参照 3) [FAS53、p7]

1
2 クロラムフェニコールの眼科的局所投与により再生不良性貧血が発生するリス
3 クの可能性は経口投与によるリスクと同様であるとする仮説が立てられた。これ
4 は、眼科的局所投与の結果、結膜からの吸収又は涙管への排出が起り続いて消
5 化管から吸収されて全身的な影響を及ぼすと考えられるためである。患者にその
6 ような可能性のあるリスクを負わせることはできないため、眼科的なクロラムフ
7 ェニコールは代替薬がない場合にのみ使用すべきであると考えられた。(参照 3)
8 [FAS53、p7]

9 10 ④ 疫学調査結果等

11 1990 年の論文では、過去 30 年間にわたり多くの疫学調査が実施され、クロラ
12 ムフェニコールの使用と再生不良性貧血の原因との関連性について報告された。
13 人口調査に留意した診断基準を適用し、適切な臨床データを集めて統計評価を実
14 施した結果、この 10 年で報告された再生不良性貧血の発生率が非常に低下した
15 とされた。これらの試験では、関連性のある病因としてのクロラムフェニコール
16 の関与は激減した。過去 10 年間に欧州中でクロラムフェニコールが眼科用局所
17 投与剤として広く使用されたことから、もし再生不良性貧血の症例がなければ、
18 この適用方法が最低用量の使用であると考えられた。(参照 4) [FAS33、p97]

19
20 1984～1987 年にフランスで実施された多施設における前向き研究では 250 症
21 例の再生不良性貧血が記録され、年間発生率は 100 万人当たり 1.5 例であった。
22 これは他の欧州と同様であったが、米国における報告例より少なかった。致死率
23 は診断後 3 か月で 17%、1 年で 34%と推定された。病因に関しては 74%が特発性
24 と公表され、13%が薬剤毒性によると推定され、5%が肝炎に関連していた。(参
25 照 4) [FAS33、p97]

26
27 1984～1988 年にフランスで実施された再生不良性貧血の病原要因に関する大
28 規模症例対照研究（ケースコントロール研究）の結果、ヒトの再生不良性貧血と
29 眼科的使用によるクロラムフェニコールの暴露との間に関連性はみられなかった。
30 しかし、クロラムフェニコールの摂取頻度からそのリスクの定量化はケースコン
31 トロール法を用いて正確に推定することはできないと考えられた。クロラムフェ
32 ニコールの眼科使用に関しては、再生不良性貧血との関連性を疫学調査により正
33 確に評価できるかどうかは明らかではない。(参照 4) [FAS33、p97]

34
35 異なる国における再生不良性貧血の発生率とヒトの内科的使用、眼科的局所使
36 用及び動物用医薬品としての使用との間の関係を評価した報告で、クロラムフェ
37 ニコールの眼科的使用及び動物医薬品としての使用と再生不良性貧血の間に関連
38 性はないと考えられた。(参照 4) [FAS33、p97]

過去の論文 3 報と文献から得られた再生不良性貧血の知見に基づき、クロラムフェニコールの眼科的局所使用による暴露又は動物用医薬品として使用された結果食品中の残留物として検出されるレベルによる暴露で、ヒトが再生不良性貧血を発症させるリスクがあるという証拠はないと結論付けられた。(参照 4) [FAS33、p97]

ヒトのクロラムフェニコール投与に起因する再生不良性貧血の各国又は地域の疫学調査結果及び症例報告を表 14 及び 15 に示した。(参照 3、4、6)

表 14 クロラムフェニコール投与に起因する再生不良性貧血の各国の疫学調査

国又は地域等	調査年 (年) [論文発表]	人数 (人)*	概要
ハンブルク	1965~1971 [1974]	—	<ul style="list-style-type: none"> ・発生率：1/11,500 死亡率：1/18,500 ・発生：1965~1970 年に 29 例、1971 年に 3 例 ・総投与量 (18 例)：10~100 g/ヒト 11~30 g/ヒトが最も多かった ・投与 14 日から 4~6 か月後に発症 [FAS23、p55]
イスラエル	1975 [1975]	—	<ul style="list-style-type: none"> ・発生率：男性 - 7.1/10⁶、女性 - 8.7/10⁶ クロラムフェニコール起因例は 25% ・最も遅い発症は投与 12 か月後 [FAS23、p56]
カリフォルニア	1969 [1969]	—	<ul style="list-style-type: none"> ・クロラムフェニコール投与患者集団で一般集団の 13 倍の頻度で発症 ・発症患者の大部分は経口投与 (一部筋肉内投与) ・投与量：250 mg/ヒトを 3 回/日投与で総量 3 g まで又は 4 回/日投与で総量 5 g まで ・患者の多くは 50~80 歳 ・15 歳少年 (総投与量 3 g) 及び 37 歳女性 (1 か月の総投与量 6 g) の症例 - 最終投与 3~4 か月後に発症 [FAS23、p56]
スウェーデン	1970 年代 [1972] [1973] [1979]	—	<ul style="list-style-type: none"> ・発生率：80/1,200,000 このうち 4 又は 5 例がクロラムフェニコールの治療によるものと考えられ、その危険性は 1/20,000 [FAS23、p56]

イスタンブール	[1983]	108	<ul style="list-style-type: none"> ・4例がクロラムフェニコールに起因 [FAS23、p56]
パリ	1971～1983 [1984]	380	<ul style="list-style-type: none"> ・194例(成人)が化学物質に起因 ・1971～1977年の18/104例がクロラムフェニコールに起因 ・1977～1980年では2/36例 ・1980～1983年では2/52例 [FAS23、p56]
トルコ	[2001]	151	<ul style="list-style-type: none"> ・99例：特発性 ・23例：薬剤使用に起因 - 主に非ステロイド性抗炎症剤、1例がクロラムフェニコールの使用と関連 ・19例：ベンゼンに暴露 [FAS53、p6]
ブラジル パラナ州	[2002]	125	<ul style="list-style-type: none"> ・クロラムフェニコールの使用と再生不良性貧血の発症との間に関連性なし ・ブラジルにおける再生不良性貧血の原因は、特定の化学物質への暴露といった病気に関連性のある通常の要因であることが判明 ・発生率：タイ及び欧州における報告と同様 [FAS53、p6]
ジョクジャカルタ	1975～1980 [1983]	9(子供)	<ul style="list-style-type: none"> ・2例は特発性、少なくとも3例はクロラムフェニコールに起因 [FAS23、p56]
ナイジェリア	[1993]	—	<ul style="list-style-type: none"> ・クロラムフェニコールを投与された産科以外の患者の0.002%で再生不良性貧血を発症 [FAS53、p6]
ネパール	[1999]	18	<ul style="list-style-type: none"> ・16例が特発性、1例がクロラムフェニコールに起因 [FAS53、p6]
アメリカ	[1963]	40	<ul style="list-style-type: none"> ・27例がクロラムフェニコールに起因 ・18例：総投与量が>10g (最高250g) ・8例：総投与量が<10g ・1例(幼児)：<2g ・最終投与1～3か月後に発症 [FAS23、p56]
アメリカ	1954 [1954]	539	<ul style="list-style-type: none"> ・55例がクロラムフェニコールに起因 ・女性患者が多い ・最終投与1～6か月後に発症 [FAS23、p56]
イラク	[1978]	60	<ul style="list-style-type: none"> ・3:1で男性の方が女性よりも多い ・12例がクロラムフェニコールに起因 [FAS23、p56]

英国、デンマーク、スウェーデン、オランダ、北東スイス	[1974]		<ul style="list-style-type: none"> ・ 641 例 (261 例 : 56% が女性) がクロラムフェニコール誘発性の血液疾患 ・ 血小板減少症 21 例 ・ 顆粒球減少症 51 例 ・ 形成不全性貧血 39 例 ・ 骨髄抑制 39 例 ・ 急性白血病 27 例 ・ 再生不良性貧血 464 例 (335 例 : 72% が死亡) [FAS23、p56]
イタリア	1971~1975 [1981]	—	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1971 年 : 抗菌性物質による致死的な副作用が 10 例報告 ・ 1972 年 : 抗菌性物質による致死的な副作用は 3 例 ・ 1973~1975 年 : 致死的な副作用報告なし [FAS23、p57]
北東スイス (15 病院)	1959~1969 [1973]	172	<ul style="list-style-type: none"> ・ 44 例がクロラムフェニコールに起因 ・ 総投与量 : 最低 - 3 g、最高 - 315 g [FAS23、p57]
デンマーク	1967~1982 [1986]	39 (0~14 歳)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年間発生率 : 22/10⁶ ・ 2 例がクロラムフェニコールに起因 [FAS23、p57]
—	1983 [1983]	—	<ul style="list-style-type: none"> ・ 推定発生率 : 1/20000~1/40000 [FAS23、p57]
香港	[1988]	—	<ul style="list-style-type: none"> ・ クロラムフェニコールが広く使用されているにもかかわらず、再生不良性貧血の発生率が非常に低い ・ クロラムフェニコールの販売量は、香港では西洋諸国及びオーストラリアの約 11 及び 440 倍 ・ 死亡率 : 香港では死亡 1,000 例に対し 0.4 例、イングランド及びウェールズでは死亡 1,000 例に対し 1.0 例 [FAS33、p96]
日本	[1982]	—	<ul style="list-style-type: none"> ・ 高齢者の危険性が高い (致死的な症例のみの調査) [FAS23、p57]
コロンビア	1961~1965 [1970]	35	<ul style="list-style-type: none"> ・ 10 例が過去にクロラムフェニコールに暴露 ・ 死亡率 : 60% [FAS23、p57]

—	[1981]	21	・ 8 人にクロラムフェニコールが投与 [FAS23、p57]
—	1974 [1974]	15	・ 総投与量：4.5~80 g（通常：8~14 g） ・ 46 歳女性 - 10 日間投与、2 か月後発症 [FAS23、p57]
—	[1971]	7	・ 総投与量：6.5~60 g [FAS23、p57]

1
2
3
4

*：再生不良性貧血の患者数 —：記載なし

表 15 クロラムフェニコール投与に起因する再生不良性貧血の症例報告

年齢 (歳)	性別	投与量、投与経路、転帰等概要
27	女	12 日間静脈内投与 (30 g)、3 か月後に発症 [FAS23、p57]
23	男	19 歳時にクロラムフェニコールの投与(初回 500 mg 投与後 250 mg を 1 日 4 回、日数不記載)、23 歳時に、脳膿瘍のためコハク酸クロラムフェニコールを 12 日間静脈内投与 (750 mg/ヒト；62 mg/kg 体重/日、6 時間毎に投与)。その結果骨髄抑制、投与 12 日までに再生不良性貧血を発症し最終的に死亡 [FAS23、p57]
26	女	妊娠 5 か月時に貧血と診断され、妊娠 6 か月時に皮膚感染症に罹患し、クロラムフェニコールを 8 g 投与。再生不良性貧血を発症し、出産 8 日後に死亡 [FAS23、p57]
7	男	1959 年 6 月及び 8 月にパルミチン酸クロラムフェニコールの投与、4~5 か月後に再生不良性貧血を発症し、死亡 [FAS23、p57]
6	女	クロラムフェニコールを 10 日間投与 (25 mg/kg 体重/日) 直後に再生不良性貧血を発症し、その後急性骨髄芽球性白血病を発症 [FAS23、p58]
4	女	1 週間経口投与 (用量不明) 2 か月後に再生不良性貧血を発症 [FAS23、p58]
4	女	1 週間静脈内投与後 8 週間経口投与 (75 mg/kg 体重/日を 6 時間毎投与、3 週間後に 37 mg/kg 体重/日に変更) 数か月後に再生不良性貧血を発症 [FAS23、p58]
生後 20 日	—	4 回投与 (50 mg/kg 体重/日) 後再生不良性貧血を発症 [FAS23、p58]
72	男	3 週間投与 (用量及び投与経路は不明) 4 か月以内に再生不良性貧血を発症 [FAS23、p58]
4~63 (5 人)	—	クロラムフェニコールの投与後、肝臓疾患 (黄疸並びに血清酵素及びビリルビン値の上昇で確認) の発症が顕著。最終的に再生不良性貧血を発症 [FAS23、p58]

15	男	クロラムフェニコールを静脈内投与（250 mg、6 時間毎投与） 18 日後に肝臓の酵素の値が上昇、再生不良性貧血を発症 [FAS23、 p58]
73	女	クロラムフェニコールの 0.5%水溶液を点眼（1 日 3～4 回）し、 1%眼軟膏の投与（1 日 1 回右目）開始 2 か月後までに、再生不 良性貧血を発症し死亡 [FAS23、p58]
—	—	クロラムフェニコール及びシメチジンを静脈内投与された患者 が再生不良性貧血を発症し、治療開始 19 日後に死亡 [FAS33、p96]
—	—	9 例（非経口投与後発症）で 発症まで：投与開始から 7～270 日 死亡まで：投与開始 18 日～4.8 年 [FAS33、p96]
—	—	羊飼い（羊の足にクロラムフェニコールをスプレー） - クロラ ムフェニコール水溶液（10 g/100 mL）を週に 2 回、2 年間スプ レー投与し発症 [FAS23、p58]

—：記載なし

（2）骨髄抑制

ヒトではクロラムフェニコールの投与量が 4g/ヒト/日を超える場合、用量相関的な骨髄抑制がより多く生じることが明らかである。投与が持続的なものでない場合や、用量が減少した場合、毒性は可逆的である。（参照 3） [FAS53、p6]

様々な投与経路でクロラムフェニコールを投与されたヒトで可逆性の骨髄抑制が報告されている。可逆性の骨髄抑制は血漿中濃度が 20 mg/L 未満では起こらず、大部分の患者では 25 mg/L 以上で発症すると考えられている。一般的に、投与数日以内に発現する。ある試験では、経口投与で骨髄抑制が起こりやすく、通常その用量は 2～3 g/日又は 30～50 mg/kg 体重/日で投与期間は 1～17 日間であり、5～10 日間が最も多かった。クロラムフェニコールの血漿中濃度は、投与 2～3 時間後及び 6～8 時間後で変化した。大部分は投与 2～3 時間後に 25 mg/L 以上で、投与 6～8 時間後では 30 mg/L 以上であった。しかし、数例では両時点とも 15 mg/L 未満であった。調査した 17 人のうち、11 人には肝臓疾患があり、残りのうちの 3 人には腎臓疾患があった。21 歳の女性でみられた骨髄抑制は、クロラムフェニコールの 18 日間投与（1.5 g/日）によるものであった。この状態は休薬により回復した。60 mg/kg 体重/日までのクロラムフェニコールを投与された 6 名の貧血患者では、ビタミン B₁₂ 又はデキストラン鉄に対する網状赤血球反応が停止及び遅延した。（参照 4） [FAS23、p59]

嚢胞性線維症の 3 歳女兒にクロラムフェニコールが 2.5 か月間投与（70 mg/kg

1 体重/日) された結果、発症した骨髄抑制は、身体の成長抑制及び脱毛を伴った。
2 これら全ての症状は休薬により回復した。(参照 4) [FAS23、p59]

3
4 クロラムフェニコールの骨髄に対する毒性影響は、フェニルアラニンを同時投
5 与した患者群で緩和された。その理由及び骨髄抑制発症との関係性については知
6 られていない。骨髄抑制のメカニズムは、骨髄細胞におけるミトコンドリアのタ
7 ンパク質合成阻害に関連があると考えられている。*in vitro* 試験で、10 mg/L の
8 クロラムフェニコールは骨髄細胞におけるタンパク質合成を著しく阻害するが、
9 ミトコンドリア呼吸機能阻害にはその 10 倍の濃度が必要である。ミトコンドリ
10 アの機能障害の結果、赤血球前駆細胞でフェロケラターゼ活性が抑制される。*in*
11 *vitro* 試験で、10 mg/L の濃度のクロラムフェニコールはヘム合成を阻害するこ
12 とが示された。可逆性骨髄抑制の発症におけるクロラムフェニコールの主要な影響
13 は、ミトコンドリアの機能障害の結果生じるヘムの生合成阻害であると考えられ
14 た。その結果として、フェニルアラニンを同時投与すると、何らかの方法で、ク
15 ロラムフェニコールのタンパク質合成阻害を補填する可能性がある。(参照 4)
16 [FAS23、p60]

17 18 (3) 発がん性 (白血病)

19 急性骨髄芽球性白血病の症例報告がされた。1 症例では、クロラムフェニコー
20 ルの 12 日間経口投与 (250 mg を 6 時間毎投与) 2 年後に急性骨髄芽球性白血病
21 を発症した。インドの 2 症例では、子供 (2 人) にクロラムフェニコールを投与
22 した結果、再生不良性貧血を発症し、後に急性白血病に変化したとされた。別の
23 インドの急性骨髄性白血病の症例では、65 歳の男性がクロラムフェニコールを 8
24 日間投与 (500 mg を 6 時間毎投与) された結果、急速な致死的経過をたどった。
25 吉田専門委員修文 (参照 6) [FAS33、p97]

26
27 腸チフスの治療でクロラムフェニコールを投与された 24 歳男性では、再生不
28 良性貧血の後に白血病を発症した。染色体分析で染色体転座 (t 1:7) がみられた。
29 白血病誘発物質又は放射線に暴露されたことがわかっている他の 6 名の白血病患者
30 者で同様の転座が顕著であったことを除き、詳細は報告されなかった。(参照 4)
31 [FAS23、p60]

32
33 6 歳女兒は、クロラムフェニコールを 10 日間投与 (25 mg/kg 体重/日) 後に再
34 生不良性貧血を発症し、その 6 か月後に急性骨髄性白血病を発症した。(参照 4)
35 [FAS23、p60]

36
37 クロラムフェニコールを投与 (総量 : 8 g) された 38 歳女性は再生不良性貧血
38 を発症し、その 8 年後に白血病を発症した。クロラムフェニコールを 8 年間投与

1 (総量：約 175 g) された 57 歳男性は再生不良性貧血を発症し、その 1 年以内に
2 白血病を発症した。61 歳男性では、クロラムフェニコールを投与された後、再生
3 不良性貧血及び白血病を発症した。(参照 4) [FAS23、60]

4
5 足に細菌の感染がみられた 80 歳男性では、クロラムフェニコールが 7 日間経
6 口投与 (250 mg/ヒト/日) した 5 か月後に急性白血病を発症した。男性は、その
7 他にペニシリン及び局所用亜鉛軟膏が投与されたのみであった。(参照 4) [FAS23、
8 p60]

9
10 14 歳少女は、クロラムフェニコールを 4.5 日間投与され、約 1 年後に再生不良
11 性貧血を発症し、その 18 か月後に白血病を発症した。(参照 4) [FAS23、p60]

12
13 再生不良性貧血及び白血病が同時に診断されることもある。28 歳男性では、ク
14 ロラムフェニコールの投与 (約 31 g) 後、可逆性の骨髄抑制を発症し、その 5 年
15 後に再生不良性貧血及び急性白血病がみられた。他にも同様の事例が報告された。
16 (参照 4) [FAS23、p60]

17
18 641 例のクロラムフェニコール誘発性造血機能障害のうち、464 例が再生不良
19 性貧血で、27 例が白血病と判明した。(参照 4) [FAS23、p60]

20
21 薬剤により誘発された造血機能障害 151 例のうち、白血病 3 例にクロラムフェ
22 ニコールが関与していた。(参照 4) [FAS23、p61]

23
24 クロラムフェニコールによる治療と関連性のある白血病のほとんどの事例は、
25 急性骨髄性白血病であった。(参照 4) [FAS23、p61]

26
27 白血病発症におけるクロラムフェニコールの役割は知られていない。感染症患
28 者における異常な遺伝子転座の報告もあるが、これらの異常がクロラムフェニコ
29ールによって直接誘発されたものであるか、それとも単に白血病の特性であるの
30 か明確ではない。化学物質誘発性又は特発性の再生不良性貧血の後に白血病が発
31 症する事例が知られている。細胞遺伝学的異常はよく起きる。例えば、ファン
32 コニー貧血では、しばしば続いて白血病が発症し、この状態で細胞遺伝学的異常
33 がみられる。クロラムフェニコールは、*in vitro* 試験系で細胞遺伝学的異常を誘
34 発することが知られているが、クロラムフェニコール誘発性再生不良性貧血の後
35 に発症した白血病でみられた細胞遺伝学的異常が同様の影響であるのかどうかは
36 知られていない。(参照 4) [FAS23、p61]

37

1 (4) 心臓血管系への影響 (グレイ症候群)

2 クロラムフェニコールは、グレイ症候群 (“Grey Baby Syndrome”、”Grey
3 Syndrome”) の発症に関与することが知られている。グレイ症候群は、通常、ク
4 ロラムフェニコールの投与開始 2~9 日後に始まる心血管虚脱状態である。その
5 特徴は、食事ができない、嘔吐、腹部膨満、チアノーゼ、無気力、ショック状態
6 及び体温の低下等である。発症例の 60%が死亡するとも言われ、通常、クロラム
7 フェニコールの投与量が 25 mg/kg 体重/日を超えると発現するとされている。代
8 謝性アシドーシスもその特徴の一つの可能性があり、血漿中クロラムフェニコー
9 ル濃度が 30 mg/L を超えると、通常この症候群が発現する。数例では、グレイ症
10 候群を発現する用量は 50 mg/kg 体重/日とされ、1 例では 100 mg/kg 体重/日が投
11 与されていた。Grey-type 症候群が 16 歳少女で報告された。少女は、ロッキー山
12 紅斑熱のため、クロラムフェニコールを 6 時間毎に静脈内投与 (1 g/ヒト ; 95
13 mg/kg 体重/日) された。この用量は、後に 3.75 g/日に変更された。この方法
14 の投与 2 日後に Grey-type 症候群が発症したが、休薬及び支持療法で回復した。
15 その作用機序は知られていないが、摘出豚心臓を用いた試験でミトコンドリアに
16 対する影響が重要である可能性が示唆された。(参照 4) [FAS23、p61]

17
18 事務局 : ” Grey-type Syndrome” が “グレイ症候群” と同一とするものが判断できません
19 でしたので、“Grey-type 症候群” としました。

20
21 グレイ症候群は、未熟児及び新生児において 25 mg/kg 体重/日以上で発
22 現する可能性がある。また、成人及び年齢の高い子供でも非常に高用量が投与さ
23 れれば発現する可能性がある。グレイ症候群は、腹部膨満、嘔吐、体色の灰白化、
24 進行性の青白いチアノーゼ、不規則呼吸及び数時間又は数日以内に死に至る循環
25 虚脱を特徴とする。吉田専門委員修文 (参照 6) [FAS33、p95]

26
27 循環虚脱 (グレイ症候群) がクロラムフェニコールを投与されたヒトの新生児
28 で発生した。この悪影響は、新生児において、クロラムフェニコールのグルクロ
29 ン酸抱合活性が緩慢である結果肝臓中の代謝が低いことで説明される。血液及び
30 組織中のクロラムフェニコールの毒性濃度は、クロラムフェニコールに結合でき
31 ないか又は抱合体を効率的に排泄できない結果二次的に上昇する。しかし、グレ
32 イ症候群で心血管虚脱が起こる明確な理由についてはほとんど知られていない。
33 クロラムフェニコールのニトロ基還元誘導体は低血圧の発症に重要な役割を果た
34 すとされており、この仮説は分離されたヒト胎盤にクロラムフェニコールを還流
35 させることにより裏付けられる。血圧の低下は、クロラムフェニコールのニトロ
36 基還元誘導体である一酸化窒素濃度のピークと同時にみられた。(参照 3) [FAS53、
37 p6]

1 (5) その他の血液毒性

2 治療用量のクロラムフェニコールを長期にわたり経口投与すると、出血が誘発
3 される。これは、骨髄抑制又はビタミン K を生成する腸内細菌叢の弱体化から起
4 こるビタミン K の合成阻害によるものである。(参照 6) [FAS33、p95]

5
6 溶血性貧血が、遺伝的にグルコース 6 リン酸デヒドロゲナーゼを欠損する患者
7 の一部で発現する。血管内容血を発症したグルコース 6 リン酸デヒドロゲナーゼ
8 欠損の子供 20 人中、クロラムフェニコールが関与したのは 5 例であった。(参照
9 6) [FAS33、p95]

10
11 中枢神経系の感染によりクロラムフェニコールを投与された小児科患者 45 人
12 のうち、貧血は 10 人に、白血球減少症及び好中球減少症は 4 人に、好酸球増加
13 症が 14 人に発症した。クロラムフェニコールの平均累積投与量は、悪影響の出
14 た患者では 1.2~1.8 g/kg 体重で、影響の出なかった患者では 0.9~1.1 g/kg 体重
15 であった。このことから、高い累積投与量は、一部の患者にクロラムフェニコー
16 ルに起因する可逆性の血液学的毒性を生じやすくする重要な要因となる可能性が
17 あると考えられた。吉田専門委員修文 (参照 6) [FAS33、p96]

18
19 *in vitro* 試験で、クロラムフェニコールはヒト血小板凝集の低下を示した。*in*
20 *vivo* 試験は得られていない。(参照 4) [FAS23、p60]

21
22 (6) 接触性皮膚炎

23 ヒトにおけるクロラムフェニコールに対する接触性過敏症はまれである。48 歳
24 の女性と 46 歳の男性において接触性皮膚炎から皮膚潰瘍を生じた 2 症例が報告
25 された。患者はともに、外傷を負った部位にクロラムフェニコールの軟膏剤を約
26 1 か月間投与され、投与部位に皮膚潰瘍が生じた。両者ともパッチテストでクロ
27 ラムフェニコールに対する過敏症が確認された。休薬後、皮膚潰瘍は治癒した。
28 (参照 3) [FAS53、p7]

29
30 クロラムフェニコールの接触性過敏症は、ヒトではまれであり、大部分の場合
31 は点眼剤で誘発される。クロラムフェニコールの全身投与により、過去に暴露及
32 び感作された部位に反応が誘発される可能性がある。(参照 6) [FAS33、p96]

33
34 クロラムフェニコールの局所用製剤の使用後の症例報告で、アレルギー性接触
35 性皮膚炎が報告された。(参照 4) [FAS23、p61]

36
37 眼科医の職業上の皮膚炎 2 例にクロラムフェニコール製剤の使用が関与してい
38 た。接触性皮膚炎の患者 330 人の調査では、10%がパッチテストでクロラムフェ

1 ニコールに対し陽性を示したが、別の 620 人の調査では、陽性反応は 1.7%であ
2 った。(参照 4) [FAS23、p61]

3 4 (7) 眼毒性

5 長期にわたるクロラムフェニコール投与による眼毒性について数例が報告され
6 た。この眼毒性は、しばしば暗点及び視力低下を伴う視神経炎で球後視神経炎が
7 観察される場合もある。球後視神経炎は嚢胞性線維症の症例でみられたが、嚢胞
8 性線維症患者の特異的な感受性であるというよりむしろ嚢胞性線維症における治
9 療にクロラムフェニコールを選択したことを反映している可能性がある。総用量
10 はしばしば 80~250 g の範囲で数か月にわたり投与された。ある患者は、クロラ
11 ムフェニコールを 6 週間にわたり投与 (6 g/日 ; 総用量約 250 g) され、後両側性
12 視神経炎を発症した。末梢神経炎が眼に対する影響を伴う可能性がある。(参照 4)
13 [FAS23、p61-61]

14 15 (8) 聴覚毒性

16 クロラムフェニコールの投与後に難聴がみられることがある。ある事例では、
17 2.5 歳の男児にクロラムフェニコールを 26 日間投与 (125 mg/kg 体重/日) し、
18 男児は難聴となり、休薬しても難聴の状態が持続した。他の薬剤は投与されなか
19 った。(参照 4) [FAS23、p62]

20 21 (9) 精巣への影響

22 肺炎の 61 歳男性がアンピシリン及びクロラムフェニコールを投与された 12 日
23 後に再生不良性貧血を発症し、休薬 10 日後に敗血症により死亡した。剖検の結
24 果、胚上皮は消失し、セルトリ細胞のみであった。精巣の大きさは正常であった。
25 精巣の外観が正常であり、アンピシリンの毒性が低いことを考慮するとクロラム
26 フェニコールがこの影響を引き起こしたと考えられた。(参照 4) [FAS23、p62]

27 28 (10) 催奇形性

29 1980~1996 年のハンガリーにおける先天性異常の症例対照調査 (ケースコン
30 トロールサーベイランス) ~~の人口に基づくデータセット~~からクロラムフェニコー
31 ルの催奇形性のリスクについて調べた。健康な子供を出産した 38,151 人の妊婦
32 (対照群) 及び先天性異常の子供 (胎児) を持った 22,865 人の妊婦について、
33 クロラムフェニコールの経口投与の影響を過去にさかのぼって調査した。妊娠 2
34 か月又は 3 か月に服用し投与された妊婦の症例対照対分析 (ケースコントロール
35 対分析) では、ヒトにおけるクロラムフェニコールの催奇形性の可能性はみられ
36 なかった。妊娠初期にクロラムフェニコールを服用投与した場合、ヒトの胎児に
37 対する催奇形性はほとんどないと結論付けられた。しかし、ヒトの胚は妊娠 6~7
38 日に着床し、器官形成は妊娠 21 日に始まり、先天性異常が発生する可能性はこ

1 の時期に増大する。したがって、この調査試験では初期の異常の発生を見落とし
2 ているかもしれない。桑形専門委員、吉田専門委員修文（参照 3）[FAS53、p7]

3
4 クロラムフェニコール及び/又はテトラサイクリン系薬剤が 599 人の子供の調
5 査で口唇裂の発生に關与していた。しかし、疫学調査の性格上、テトラサイクリ
6 ンとクロラムフェニコールの影響を区別できないため、クロラムフェニコールが
7 ヒトの催奇形物質であると断定できなかった。（参照 4）[FAS23、p62]

8 9 (11) その他の知見

10 クロラムフェニコールの投与により誘発される副作用の可能性は、重体の患者
11 又は易感染性患者においてきわめて重要である。もともと血液学的異常がある患
12 者又は、肝不全の患者又は新生児において、他に有効な抗菌性物質がない場合に
13 のみ、クロラムフェニコールが使用される。クロラムフェニコールの妊娠中の使
14 用は安全とはされていない。クロラムフェニコールは胎児、特に骨髄においてタ
15 ンパク質合成を阻害する可能性がある。ヒトにおいて、クロラムフェニコールは
16 乳汁中に血漿中濃度の 50%がみられるため、授乳期間中の母親には特に注意を配
17 るべきであるとされている。吉田専門委員修文（参照 3）[FAS53、p6]

18
19 クロラムフェニコールの使用による急性骨髄形成不全の発症リスクに関する研
20 究で、クロラムフェニコールは、低用量の経口投与（1 g/日、3～6 日間投与）で
21 あっても骨髄形成不全を引き起こす可能性があり、副作用として、悪性骨髄形成
22 不全又は発作性夜間ヘモグロビン尿症を誘発する可能性があるとされた。反復投
23 与又は低用量の長期（慢性的な）投与は更なるリスクとなる。しかし、低用量（点
24 眼剤）に關連したリスクの可能性は、テストケースが実証されていないため、確
25 定することはできなかった。（参照 3）[FAS33、p96]

26 27 Ⅲ. 食品健康影響評価

28 1. 国際機関等における評価について

29 (1) JECFA における評価

30 JECFA では、クロラムフェニコールは、*in vivo* で遺伝毒性物質であるため、
31 閾値が設定できない遺伝毒性メカニズムにより発がん影響を引き起こす可能性が
32 あると考えられた。ヒトの疫学調査から、クロラムフェニコールの投与が再生不
33 良性贫血と関係があることが示された。致命的となる可能性のある再生不良性贫血
34 の誘発には用量相関性がみられず、閾値を設定することもできなかったため、
35 ADI の設定は適切ではないとされた。

36 また、環境由来の要因から食品がクロラムフェニコールに汚染される可能性を
37 完全に除外することができず、食品中の非常に低濃度のクロラムフェニコール（痕
38 跡）を制限するという規制を提案することはできなかった。2001～2003 年に汚

1 染された海産物の摂取の結果としてのヒトへの暴露は、眼科学的製剤を使用した
2 結果の全身的な暴露より小さい可能性があるとしている。(参照 3) [FAS53、p26]

4 (2) EMEA における評価

5 EMEA では、1)ヒトにおける再生不良性貧血が誘発される閾値を設定できない、
6 2)多くの *in vitro* 及び *in vivo* 試験で遺伝毒性がみられた、3)十分な発がん性試験
7 を欠いている 4)胎児毒性の NOEL が得られていない、5)十分な生殖毒性を欠い
8 ているという理由から、ADI は設定できないと考えられた。(参照 8) [EMEA]

10 (3) IARC における調査

11 IARC では、実験動物に対するクロラムフェニコールの発がん性を評価する十
12 分な試験は得られておらず、ヒトにおける発がん性の証拠は不十分であるが、ク
13 ロラムフェニコールは再生不良性貧血を誘発し、この状態が白血病の発現と関連
14 性があることから、「クロラムフェニコールはヒトに対し恐らく発がん性を有する
15 (Group 2A)」と評価された。(参照 9) [IARC]

17 2. 食品健康影響評価について

18 各種遺伝毒性試験により、クロラムフェニコールには *in vivo* で遺伝毒性が示
19 され、その数種の代謝物には *in vitro* で遺伝毒性が確認された。また、クロラム
20 フェニコール及びクロラムフェニコールの数種の代謝物を用いた多くの試験で、
21 それらが *in vitro* で骨髄細胞に細胞毒性があることが示された。発がん性に関す
22 る知見については、十分に得られていない。しかし、ヒトにおける多くの疫学調
23 査から、発生率は低いものの、クロラムフェニコールの投与は致命的となる可能
24 性のある再生不良性貧血の発生と関連性があることが示されており、白血病へと
25 進行する事例もみられる。この再生不良性貧血の誘発には、用量相関性はみられ
26 ず、閾値を設定することはできないと考えられた。

27 以上のことから、クロラムフェニコールについては、遺伝毒性を有しているも
28 のと考えられること、発がん性を有する可能性が否定できないこと及びヒトでは
29 用量相関性のない再生不良性貧血に関連していると考えられることから、ADI を
30 設定することは適当でない。

1 <別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
C _{max}	最高濃度
EMA	欧州医薬品審査庁
GC (MS)	ガスクロマトグラフィー (質量分析)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC (UV)	高速液体クロマトグラフィー (紫外吸光検出器)
IARC	国際がん研究機関
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
LSC	液体シンチレーションカウンター
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
PCV	血中血球容積
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高濃度到達時間
UDP	ウリジン二リン酸
WBC	白血球数

2

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, 14th 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.
- 18 8. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
19 CHLORAMPHENICOL, SUMMARY REPORT
- 20 9. IARC: Summaries & Evaluations, CHLORAMPHENICOL (Group 2A), 1990
- 21 10. A. J. Glazko, W. A. Dill and L. M. Wolf: Observations on The Metabolic
22 Disposition of Chloramphenicol (Chloromycetin) in The Rat. The Journal
23 of pharmacology and experimental therapeutics, 1952; 104(4): 452-458.
- 24 11. A. J. Glazko, L. M. Wolf, W. A. Dill and A. C. Bratton: Biochemical Studies
25 on Chloramphenicol (Chloromycetin) II. Tissue distribution and excretion
26 studies, The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 1949;
27 96(4 Pt. 1): 445-459.
- 28 12. Corpet DE, Bories GF. Short Communication: [³H]Chloramphenicol
29 Metabolism in Human Volunteer: Oxamic Acid as a New Major Metabolite,
30 Drug metabolism and Disposition, 1987; Vol. 15. No. 6: 925-927

31