

## クロラムフェニコール (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に、食品中に「不検出」とする農薬等の成分である物質として新たに定めたことの見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：クロラムフェニコール [ Chloramphenicol ]

(2) 用途：抗菌剤

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る。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。

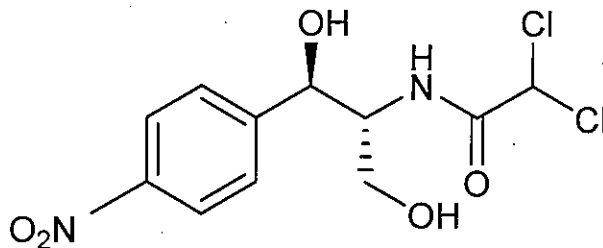
クロラムフェニコールは、動物用及びヒト用医薬品として国内外で使用されている。動物用医薬品として、国内では、イヌ及びネコを対象とした注射剤及び点眼剤が承認されているが、畜産動物を対象とした製剤は承認されていない。ヒト用医薬品としては、経口投与剤、注射剤及び外用剤が承認されている。

(3) 化学名：

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

2,2-dichloro-*N*-[(1*R*, 2*R*)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-(4-nitrophenyl)ethyl]acetamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式  $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$

分子量 323.13

## 2. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたクロラムフェニコールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

### (1) JECFAにおける評価

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、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良性貧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貧血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、ADIの設定は適切ではないとされた。

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結果の全身的な暴露より小さい可能性があるが、その危険性は除外できなかったとしている。

### (2) EMEA における評価

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、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)十分な生殖毒性試験を欠いているという理由から、ADIは設定できないと考えられた。

### (3) IARCにおける調査

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 (Group2A)」と評価された。

### (4) 食品健康影響評価について

遺伝毒性を有しているも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を設定することは適当でない。

## 3. 諸外国における状況

FAO/WHO合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において平成16年に評価されているが、ADI及びMRLは設定出来ないと結論付けている。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査

した結果、ニュージーランドにおいて基準値が設定されている。

#### 4. 基準値案

食品中に「不検出」とする農薬等の成分である物質として定める現行の管理措置を維持することとし、クロラムフェニコールは食品に含有されるものであってはならないものとする。

残留試験において、代謝物の残留が見受けられる部位があるため、規制対象物質を親化合物とクロラムフェニコールのグルクロン酸抱合体とクロラムフェニコール塩基とするのが適当と考える。

なお、JECFA における残留試験結果は以下のとおりである。

##### (1) 牛

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（25mg/kg 体重/回、1日2回）し、残留試験が実施された。最終投与後7、14、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、グルクロン酸抱合体及びクロラムフェニコール塩基を高速液体クロマトグラフ（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と定量限界は表1のとおりで、その結果、全時点の全例において検出限界未満であった。

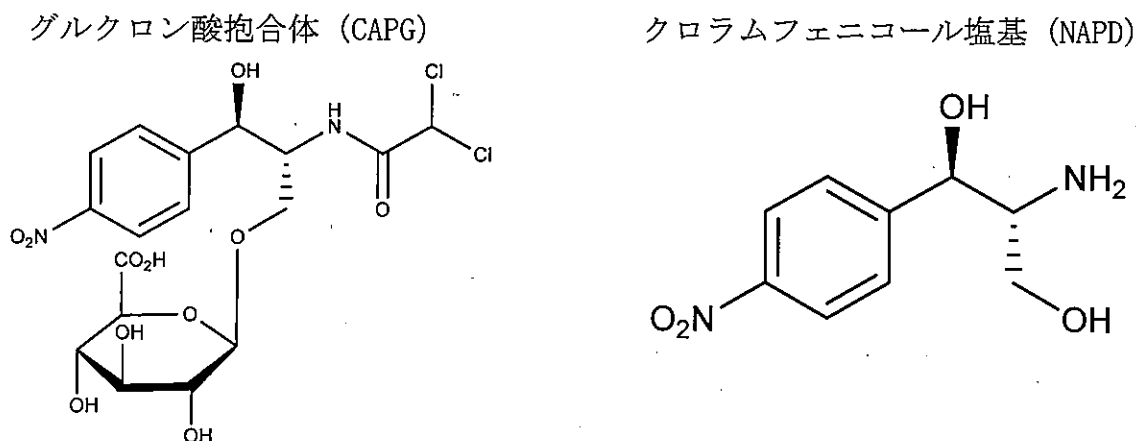


表1 子牛の残留試験における各組織の検出及び定量限界（ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）

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

(2) 豚

子豚 (12 頭) にクロラムフェニコールを 9 回混餌投与 (25mg/kg 体重/回、1 日 2 回) 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高速液体クロマトグラフ (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 2 のとおりであった。

表 2 子豚の残留試験における各組織の検出及び定量限界 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

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

各時点における各組織中残留濃度の範囲は表 3 のとおりである。

表 3 子豚におけるクロラムフェニコール混餌投与後の組織中残留濃度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

試料	残留物質	最終投与経過日数 (日)			
		3	7	10	21
筋肉	CAP	<10	<10	40~270	<10
	CAPG	<10	<10	<10	<10
	NAPD	<10	<10~20	20	20~30
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	<5~10
	CAPG	<20	<20	<20	<20~70
	NAPD	<5	<5~40	20~30	40~60

(3) 鶏

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（100mg/kg 体重/日）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。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表 4 のとおりであった。

表 4 鶏の残留試験における各組織の検出及び定量限界（ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）

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

各時点における各組織中残留濃度の範囲は表 5 のとおりである。

表 5 鶏におけるクロラムフェニコール飲水投与後の組織中残留濃度（ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）

試料	残留物質	最終投与経過日数（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	280~1180	270~1340	20~170	90~370
	CAPG	-	-	-	-
	NAPD	<10~140	<10~30	<10	<10~170

—：不明

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示  
平成23年1月24日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成26年3月3日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成26年7月30日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成26年7月31日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- |        |                             |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝  | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長            |
| 延東 真   | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授        |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長     |
| 尾崎 博   | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授   |
| 斉藤 貢一  | 星薬科大学薬品分析化学教室教授             |
| 佐藤 清   | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問           |
| 高橋 美幸  | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣  | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了   | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長         |
| 宮井 俊一  | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問          |
| 山内 明子  | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長      |
| 由田 克士  | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授     |
| 吉成 浩一  | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授        |
| 鰐淵 英機  | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授       |

(○：部会長)

答申（案）

クロラムフェニコールについては、食品に含有されるものであってはならないとする  
現行の食品規格を維持することが適当である。