

平成 28 年 4 月 25 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 28 年 3 月 1 日付け厚生労働省発生食 0301 第 2 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくフロルフェニコールに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

フロルフェニコール

今般の残留基準の検討については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく動物用医薬品の製造販売の承認申請がなされたこと及び当該承認に伴い同法に基づく使用基準を設定すること並びに同法に基づく動物用医薬品の承認事項変更の承認申請がなされたことについて農林水産省から意見聴取があったことから、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、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：フロルフェニコール [Florfenicol]

(2) 用途：合成抗菌剤

構造的、作用的にクロラムフェニコールと類似しており、広い抗菌スペクトルを持つ合成抗菌剤である。一部の菌種を除いて静菌的であり、細菌の70Sリボゾームの50Sサブユニットに結合することにより、ペプチド転移酵素を阻害し、タンパク質合成を阻害すると考えられている。

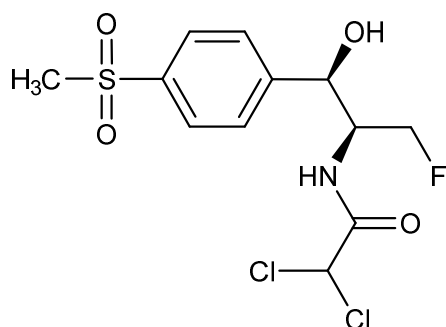
フロルフェニコールを主剤とする動物用医薬品は、国内では牛、豚、鶏といった家畜の他、一部の魚類にも使用されている。米国、EU諸国においても牛、豚、鶏、羊及び魚類に対して使用が認められている。ヒト用医薬品としての使用はない。

(3) 化学名

2,2-Dichloro-*N*-[(1*R*, 2*S*)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-methylsulfonylphenyl)propan-2-yl]acetamide (IUPAC)

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

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{12}H_{14}Cl_2FNO_4S$
分子量 358.21

(5) 適用方法及び用量

フロルフェニコールの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

医薬品、対象動物及び使用方法、休薬期間となっているものについては、今回医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和35年法律第145号)に基づく使用基準の変更について意見聴取がなされたものを示している。

①国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
フロルフェニコールを有効成分とする飼料添加剤	豚	飼料1 t 当たり 40 g 以下の量又は1 日量として体重1 kg 当たり 2 mg 以下の量を飼料に混じて経口投与する。	食用に供するためにと殺する前3 日間
	牛	1 日量として体重1 kg 当たり 10 mg 以下の量を飼料に混じて経口投与する。	食用に供するためにと殺する前4 日間
	すずき目魚類	1 日量として体重1 kg 当たり 10 mg 以下の量を飼料に混じて経口投与する。	食用に供するためにと殺する前5 日間
	にしん目魚類(淡水中で養殖されているもの)		食用に供するためにと殺する前14 日間
うなぎ目魚類	食用に供するためにと殺する前7 日間		
フロルフェニコールを有効成分とする飲水添加剤	豚	1 日量として体重1 kg 当たり 2 mg 以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	食用に供するためにと殺する前3 日間
	鶏(産卵鶏を除く。)	1 日量として体重1 kg 当たり 20 mg 以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	食用に供するためにと殺する前5 日間
フロルフェニコールを有効成分とする注射剤	牛(搾乳牛を除く。)	1 日量として体重1 kg 当たり 10 mg 以下の量を筋肉内に注射する。	食用に供するためにと殺する前30 日間
		1 日量として体重1 kg 当たり 20 mg 以下の量を頸部皮下に注射する。	食用に供するためにと殺する前40 日間
	豚	1 日量として体重1 kg 当たり 5 mg 以下の量を筋肉内に注射する。	食用に供するためにと殺する前21 日間
フロルフェニコール及びフルニキシメグルミンを有効成分とする注射剤	牛(搾乳牛を除く。)	1 日量として体重1 kg 当たりフロルフェニコールを 40 mg 以下及びフルニキシメグルミンを 10 mg 以下の量を皮下に注射する。	食用に供するためにと殺する前45 日間

②海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
フロルフェニコールを有効成分とする飼料添加剤	豚	10 mg/kg 体重/day (200 ppm) を5日間飼料添加	米国	13日
			豪州	12日
				15日 (輸出用)
	ニュージーランド	14日		
	サケ目 魚類	10~15 mg/kg 体重/day を10日以内飼料添加	EU	15日
			カナダ	12日
ナマズ目 魚類		米国	15日	
フロルフェニコールを有効成分とする飲水添加剤	豚	100 ppm を5日間連続して飲水投与	米国	16日
			豪州	12日
			カナダ	21日
	鶏	30 mg/kg 体重/day を3日間連続して飲水投与	ニュージーランド	14日
			EU	20日
			100 ppm (35 mg/kg 体重/day) を3日間連続して飲水投与	ニュージーランド
カナダ	5日			
フロルフェニコールを有効成分とする注射剤	牛(搾乳牛を除く。)	20 mg/kg 体重/day を48時間間隔で2回筋肉内投与	米国	28日
			豪州	42日
			ニュージーランド	28日
			EU	30日
		40 mg/kg 体重/day を単回皮下投与	カナダ	36日
			米国	38日
			豪州	42日
			ニュージーランド	28日
	豚	15 mg/kg 体重/day を48時間間隔で2回筋肉内投与	EU	44日
			カナダ	55日
			豪州	12日
			18日	
			ニュージーランド	7日
			カナダ	15日
羊	20 mg/kg 体重/day を3日間連続して筋肉内投与	EU	39日	
フロルフェニコール及びフルニキシンメグルミンを有効成分とする注射剤	牛(搾乳牛を除く。)	40 mg/kg 体重/day フロルフェニコール及び 2.2 mg/kg 体重/day フルニキシンメグルミン を単回皮下投与	豪州	49日
			EU	46日
			カナダ	60日

2. 対象動物における分布、代謝

(1) ウシにおける分布、代謝試験

牛(ホルスタイン種、3頭)におけるフロルフェニコールの単回筋肉内投与(10 mg/kg 体重)において、 T_{max} は1時間であり、その時の血清中濃度の C_{max} は約1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{1/2}$ は約18.2時間であった。投与2及び24時間後の組織中分布を調査したところ、2時間後の組織中分布は腎臓、胆汁、血漿、小腸、筋肉、肺、肝臓、脂肪の順に高く、腎臓の濃度は血漿の2倍以上を示した。24時間後ではこれらの濃度は1/2程度に低下していた。代謝物のFFCOOHは胆汁で高く、肝臓、肺、腎臓、小腸、脂肪、血漿で認められたが24時間後では未変化体と同様に減少した。FFNH₂は未変化体の1/5程度で、FFOHはさらに微量であった。未変化体及び代謝物を合計して48時間までに投与量の約52%が尿・糞中に排泄された。そのほとんどは尿中への排泄で、主要なものは未変化体であった。

子牛(4頭/群)におけるフロルフェニコールの単回筋肉内投与又は皮下投与(40 mg/kg 体重)において、筋肉内投与時の血清中濃度の C_{max} は約15.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{max} の中央値は1.0時間、 $T_{1/2}$ は12.2時間(調和平均)、AUC(投与から最終測定値まで)は194 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、AUC(投与から消失まで)は213 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。

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

子牛(3頭/群)にフロルフェニコールを単回皮下投与(20 mg/kg 体重)及び反復筋肉内投与(10 mg/kg 体重/日を3日間)した試験が実施されている。試験終了後14日間の休薬期間を設け、投与方法を入れ替えて同様に投与を行った。

単回皮下投与群の血漿中濃度の C_{max} は投与6時間後に認められ、投与24時間後で1.0 ppmまで低下した。反復筋肉内投与群の血漿中濃度の C_{max} は3日間とも投与3時間後に認められ、投与24時間後で1 ppm以下に低下した。

子牛(ホルスタイン種系、雄3頭/群)にフロルフェニコールを単回経口投与(5又は10 mg/kg 体重)又は単回筋肉内投与(10 mg/kg 体重)し、薬物動態試験が実施された。

経口投与の2群は、いずれも投与1~2時間後に最高値を示し、投与48時間後には検出限界(0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$)未満となった。

5 mg/kg 体重を経口投与した群における投与後72時間の尿及び糞中の各代謝物濃度を測定した。フロルフェニコール及びその代謝物はほとんどが投与後24時間までに尿中に排泄され、尿中排泄の主体はフロルフェニコールであった。

10 mg/kg 体重を経口投与した群における投与2時間後の組織中のフロルフェニコール及びその代謝物の濃度を以下に示した。

フロルフェニコールとして 10 mg/kg 体重を単回経口投与した時の臓器・組織中のフロルフェニコール及び代謝物濃度 (µg/mL 又は mg/kg)

試料	フロルフェニコール	代謝物		
		FFOH	FFNH ₂	FFCOOH
血漿	5.63	<0.10~0.15	<0.10~0.51	0.34
筋肉	4.80	<0.10	<0.10	<0.10
脂肪	1.28	<0.10	<0.10	0.25
肝臓	4.80	<0.10~0.25	0.54	0.47
腎臓	10.37	<0.10~0.17	<0.10~0.16	1.42
小腸	4.55	<0.10	0.16	<0.10~0.14
胆汁	7.36	<0.10~0.32	<0.10~0.96	1.75
肺	4.76	<0.10~0.43	0.29	1.16

平均値又は測定値の範囲(検出限界0.10 µg/mL 又は µg/g)

(2) ブタにおける分布、代謝試験

豚(ランドレース種、3頭)におけるフロルフェニコールの単回筋肉内投与(10 mg/kg 体重)において T_{max} は1時間であり、その時の血清中濃度の C_{max} は約 4.2 µg/mL、 $T_{1/2}$ は約 5.2 時間であった。

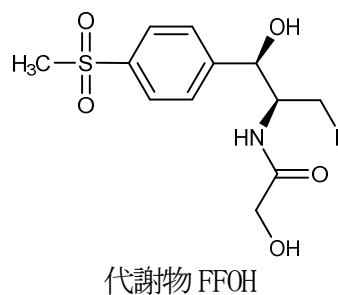
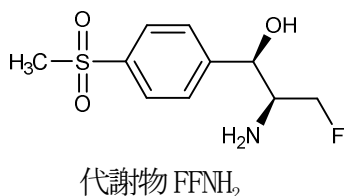
投与後1及び8時間後の組織中分布を調査したところ、1時間後の組織中分布は、腎臓、胆汁、肝臓、血漿、肺、筋肉、小腸、脂肪の順に高く、腎臓の濃度は血漿の2倍以上を示した。8時間後では、これらの濃度は全ての組織で1/2程度に低下していた。代謝物のFFCOOHは、肝臓、腎臓、胆汁、血漿で認められたが8時間後では、肝臓、腎臓で1/2程度となり、未変化体と同様の挙動を示した。FFNH₂は未変化体の1/10未満で、FFOHはほとんど検出されなかった。未変化体及び代謝物を合計して24時間までに投与量の約57%が尿・糞中に排泄された。そのほとんどは尿中への排泄で、主要なものは未変化体であった。

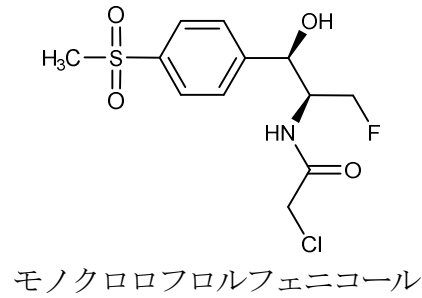
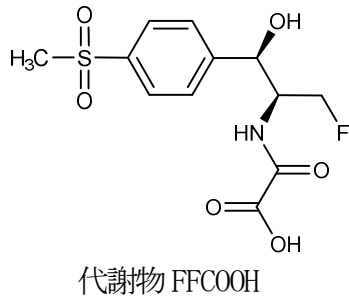
3. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・フロルフェニコール
- ・フロルフェニコールアミン (以下、代謝物FFNH₂という)
- ・フロルフェニコールアルコール (以下、代謝物FFOHという)
- ・オキサミン酸フロルフェニコール (以下、代謝物FFCOOHという)
- ・モノクロロフロルフェニコール





② 分析法の概要

【国内】

i) 微生物学的定量法

[フロルフエニコール]

試料からアセトニトリル、アセトニトリル・精製水 (9:1) 混液で抽出し、酢酸エチルに転溶する。薄層クロマトグラフィーで分離した後、*Proteus mirabilis* ATCC 21100 を用いたバイオオートグラフィーにより定量する。

定量限界 : 0.05 ppm

ii) 液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) 法

[フロルフエニコール及び加水分解により代謝物 FFNH₂に変換される代謝物]

試料に塩酸を加えて加熱し、フロルフエニコール、代謝物 FFOH、代謝物 FFCOOH 及びモノクロロフロルフエニコールを代謝物 FFNH₂に加水分解した後、酢酸エチルに転溶する。多孔性ケイソウ土カラムで精製し、液体クロマトグラフ・質量分析計 (LC-MS) で定量する。または、多孔性ケイソウ土カラム及びベンゼンスルホニルプロピルシリル化シリカゲル (SCX) カラムで精製し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界 : 0.02~0.05 ppm (LC-MS)

0.005~0.05 ppm (LC-MS/MS)

【海外】

高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法

[フロルフエニコール及び加水分解により代謝物 FFNH₂に変換される代謝物]

試料に塩酸を加えて加熱し、フロルフエニコール、代謝物 FFOH、代謝物 FFCOOH 及びモノクロロフロルフエニコールを代謝物 FFNH₂に加水分解した後、酢酸エチルに転溶する。多孔性ケイソウ土カラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) 又は LC-MS で定量する。

定量限界 : 0.05~0.5 ppm

[フロルフエニコール及び代謝物 FFNH₂]

試料からアセトンで抽出し、ジクロロメタンに転溶した後、LC-MS でフロルフエニコール

及び代謝物 FFNH₂ をそれぞれ定量する。

定量限界：0.02～0.05 ppm

(2) 残留試験結果

- ① 子牛(ホルスタイン種、2～4 か月齢、雄 3 頭/時点/群)にフロルフェニコールを単回皮下投与(20 及び 40 mg/kg 体重)し、最終投与 1、5、30 及び 40 日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコール濃度について微生物学的定量法により測定した。

表1: 牛にフロルフェニコールを単回皮下投与した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数			
		1	5	30	40
20 mg/kg	筋肉	1.12±1.09(3)	0.08±0.01(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	脂肪	0.18±0.09(3)	<0.05(3)(3)	<0.05(3)	-
	肝臓	1.18±0.36(3)	0.08±0.01(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	1.64±1.16(3)	0.13±0.02(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	小腸	0.43±0.16(3)	0.11±0.02(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
40 mg/kg	筋肉	1.16±0.69(3)	0.2±0.12(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	脂肪	0.15±0.04(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	肝臓	1.25±0.23(3)	0.2±0.06(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	2.26±0.29(3)	0.43±0.18(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	小腸	0.75±0.13(3)	0.21±0.08(3)	<0.05(3)	<0.05(3)

検出限界：0.05 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-: 実施せず

- ② 子牛(ホルスタイン種、4～8 か月齢、雄 3 頭/時点/群)にフロルフェニコールを単回皮下投与(20 及び 40 mg/kg 体重)し、最終投与 1、5、30、40 及び 50 日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコール濃度について微生物学的定量法により測定した。

表2: 牛にフロルフェニコールを単回皮下投与した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		1	5	30	40	50
20 mg/kg	筋肉	0.78±0.28(3)	0.25±0.05(3)	<0.05, 0.08, 0.11	<0.05(3)	<0.05(3)
	脂肪	0.22±0.04(3)	0.19±0.11(3)	<0.05(2), 0.11	<0.05(3)	<0.05(3)
	肝臓	0.79±0.18(3)	0.23±0.13(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	腎臓	2.07±0.67(3)	0.75±0.19(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	小腸	0.6±0.09(3)	0.29±0.08(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
40 mg/kg	筋肉	1.9±0.46(3)	0.48±0.15(3)	<0.05(2), 0.07	<0.05(3)	<0.05(3)
	脂肪	1.03±1.01(3)	0.31±0.06(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	肝臓	1.27±0.15(3)	0.65±0.26(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	腎臓	2.6±0.7(3)	1.64±0.9(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	小腸	0.95±0.35(3)	0.47±0.12(3)	<0.05, 0.06(2)	<0.05(3)	<0.05(3)

検出限界：0.05 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 実施せず

- ③ 牛(交雑種、雌雄 4 頭/時点/群)にフロルフェニコールを単回皮下投与(40 mg/kg 体重)し、最終投与 14、21、28、35 及び 42 日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における代謝物 FFNH₂ の濃度を LC-MS 法により測定した。

表3: 牛にフロルフェニコールを単回皮下投与した後の食用組織中の代謝物FFNH₂濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	14	21	28	35	42
筋肉	0.156, <0.100 0.166, 0.199	0.11±0(4)	<0.100(4)	0.08±0.01(4)	<0.100(4)
脂肪	<0.100(3), 0.126	<0.100(4)	<0.100(4)	<0.100(4)	<0.100(4)
肝臓	8.32±0.99(4)	5.97±0.75(4)	3.01±0.36(4)	2.12±0.78(4)	1.48±0.41(4)
腎臓	1.62±0.42(4)	0.86±0.15(4)	0.49±0.05(4)	0.34±0.12(4)	0.151, 0.153 0.193, <0.100

定量限界 : 0.100 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ④ 子牛(ホルスタイン種、2 か月齢、雌 3 頭/時点/群)にフロルフェニコールを 3 日間筋肉内投与(10 及び 20 mg/kg 体重/day)し、最終投与 1、5、10、20 及び 30 日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコール濃度について微生物学的定量法により測定した。

表4: 牛にフロルフェニコールを3日間筋肉内投与した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		1	5	10	20	30
10 mg/kg	筋肉	0.43±0.19(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	脂肪	<0.05(2), 0.10~0.20	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	肝臓	0.26, 0.43, 0.10~0.20,	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	腎臓	1.27±0.35(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	小腸	0.39±0.22(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
20 mg/kg	筋肉	1.03±0.19(3)	0.10~0.20(2), <0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	脂肪	0.40, 0.28, 0.10~0.20,	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	肝臓	1.36±0.14(3)	0.10~0.20(2), <0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	4.05±1.52(3)	0.27, 0.29 0.10~0.20,	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	小腸	0.9±0.03(3)	0.10~0.20(2), <0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)

検出限界 : 0.05 mg/kg、定量限界 : 0.20 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 分析せず

検出限界以上、定量限界未満の値については「0.10~0.20」と示した。

- ⑤ 子牛(ホルスタイン種、3~4 か月齢、雌3頭/時点/群)にフロルフェニコールを3日間筋肉内投与(10及び20 mg/kg 体重/day)し、最終投与1、5、10、20及び30日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコール濃度について微生物学的定量法により測定した。

表5: 牛にフロルフェニコールを3日間筋肉内投与した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		1	5	10	20	30
10 mg/kg	筋肉	1.19±0.68(3)	0.11, 0.20, <0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	脂肪	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	肝臓	0.34±0.15(3)	<0.05, 0.05~0.1, 0.26	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	1.30±0.28(3)	0.05~0.1(2), 0.19	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	小腸	<0.05, 0.59, 1.03	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
20 mg/kg	筋肉	1.23±0.31(3)	0.31±0.13(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	脂肪	0.64±0.24(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	肝臓	2.47±0.31(3)	0.26, 0.17, 0.05~0.01,	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	5.22±1.48(3)	0.82±0.36(3)	0.05~0.1, <0.05, 0.14	<0.05(3)	<0.05(3)
	小腸	3.00±0.81(3)	0.18±0.07(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)

検出限界: 0.05 mg/kg、定量限界: 0.10 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-: 分析せず

検出限界以上、定量限界未満の値については「0.05~0.1」と示した。

- ⑥ 牛(去勢雄及び雌5頭/時点/群)にフロルフェニコールを単回筋肉内投与(20 mg/kg 体重)し、48時間後に再投与した。最終投与5、10、20、30及び40日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるフロルフェニコール及び加水分解により代謝物 FFNH₂に変換される代謝物の濃度をHPLC法により測定した。

表6: 牛にフロルフェニコールを筋肉内投与した後の食用組織中のフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH₂に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	5	10	20	30	40
筋肉	0.157, <0.1(2), 0.141, 0.104	0.1, <0.1(4)	<0.1(5)	-	-
脂肪	<0.1(5)	<0.1(5)	<0.1(5)	-	-
肝臓	10.2±0.85(5)	8.11±1.39(5)	4.02±1.98(5)	1.38±0.53(5)	0.52±0.06(5)
腎臓	1.77±0.18(5)	1.2±0.16(5)	0.42±0.18(5)	0.14±0.04(5)	<0.1(5)

定量限界: 0.1 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-: 分析せず

- ⑦ 子牛(ホルスタイン種、1～2 か月齢、雄4頭/時点/群)にフロルフェニコールを5日間経口投与(10 mg/kg 体重)し、最終投与1、2、3及び4日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコールの濃度を微生物学的定量法により測定した。

表7: 牛にフロルフェニコールを5日間経口投与した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	1	2	3	4
筋肉	0.38, 0.12, <0.05 (2)	0.07, <0.05 (3)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)	-	-
肝臓	0.19, 0.05, <0.05 (2)	0.07, <0.05 (3)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
腎臓	0.39, 0.14, 0.09, <0.05	0.07, <0.05 (3)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
小腸	0.19, 0.08 (2), <0.05	0.11, <0.05 (3)	<0.05 (4)	<0.05 (4)

定量限界 : 0.05 mg/kg

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 実施せず

- ⑧ 子牛(ホルスタイン種、1～2 か月齢、雄(去勢)4頭/時点/群)にフロルフェニコールを5日間経口投与(10 mg/kg 体重/day)し、最終投与1、2、3及び4日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコールの濃度を微生物学的定量法により測定した。

表8: 牛にフロルフェニコールを5日間経口投与した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	1	2	3	4
筋肉	0.08±0.01 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	-
脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	-
肝臓	0.14, 0.18, <0.05, 0.08	<0.05 (4)	<0.05 (4)	-
腎臓	0.31±0.16 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)	-
小腸	0.14 (2), <0.05, 0.09	<0.05 (4)	<0.05 (4)	-

定量限界 : 0.05 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 実施せず

- ⑨ 豚(ランドレース種、10～14 週齢、3頭/群)にフロルフェニコールを5日間筋肉内投与(10又は20 mg/kg 体重/day)し、最終投与3、7、14、21及び28日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表9: 豚にフロルフェニコールを5日間筋肉内投与した後の組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		3	7	14	21	28
10 mg/kg	筋肉	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-
	脂肪	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-
	肝臓	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-
	腎臓	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-
	小腸	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-

表9:豚にフロルフェニコールを5日間筋肉内投与した後の組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg) (つづき)

投与群	組織	最終投与後日数				
		3	7	14	21	28
20 mg/kg	筋肉	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-
	脂肪	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-
	肝臓	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-
	腎臓	<0.05 (2), 0.05~0.10	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-
	小腸	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-	-

検出限界：0.05 mg/kg、定量限界：0.10 mg/kg

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

-：実施せず

検出限界以上、定量限界未満の値については「0.05~0.10」と示した。

⑩ 豚(LW種、2か月齢、去勢雄3頭/群)にフロルフェニコールを5日間筋肉内投与(10又は20 mg/kg 体重/day)し、最終投与1、3、7、14及び21日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表10:豚にフロルフェニコールを5日間筋肉内投与した後の組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		1	3	7	14	21
10 mg/kg	筋肉	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	脂肪	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	肝臓	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	腎臓	0.10~0.20, 0.24, <0.05	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	小腸	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
20 mg/kg	筋肉	<0.05 (2), 0.58	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	脂肪	<0.05 (2), 0.10~0.20	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	肝臓	<0.05, 0.24, 0.10~0.20	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	腎臓	0.10~0.20, 0.70, 0.50	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-
	小腸	<0.05, 0.57, 0.30	<0.05 (3)	<0.05 (3)	-	-

検出限界：0.05 mg/kg、定量限界：0.20 mg/kg

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

-：分析せず

0.10 mg/kg 以上、定量限界未満の値は「0.10~0.20」と示した。

- ⑪ 豚(ランドレース種、12～15 週齢、去勢雄及び雌 3 頭/時点/群)にフロルフェニコールを 7 日間連続して飼料添加(40 及び 120 mg/kg(約 2.03 及び 6.10 mg/kg 体重/日))し、最終投与 0 時間、1、3、5 及び 7 日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表 11:豚にフロルフェニコールを 7 日間経口投与した後の組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		0	1	3	5	7
40 mg/kg 投与群	筋肉	0.215, 0.100~0.200, 0.050~0.100	<0.05(3)	<0.05(3)	-	-
	脂肪	<0.05(2), 0.100~0.200	<0.05(3),	<0.05(3)	-	-
	肝臓	0.3±0.08(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-	-
	腎臓	0.37±0.08(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-	-
	小腸	0.050~0.100(2), 0.100~0.200	<0.05(3)	<0.05(3)	-	-
120 mg/kg 投与群	筋肉	0.47±0.14(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-	-
	脂肪	<0.05, 0.100~0.200(2)	<0.05(3)	<0.05(3)	-	-
	肝臓	0.49±0.12(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-	-
	腎臓	1.1±0.36(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-	-
	小腸	0.34±0.12(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-	-

検出限界：0.05 mg/kg、定量限界：0.20 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-：分析せず

0.100 mg/kg 以上、定量限界未満の値は「0.100~0.200」と示した。

検出限界以上、0.100 未満の値は「0.050~0.100」と示した。

- ⑫ 豚(LW 種、2～3 か月齢、去勢雄 3 頭/時点/群)にフロルフェニコールを 7 日間連続して飼料添加(40 及び 120 mg/kg)し、最終投与 3 時間、1、3、5 及び 7 日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表 12:豚にフロルフェニコールを 7 日間経口投与した後の組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数			
		3 時間	1	3	5
40 mg/kg 投与群	筋肉	<0.05(2), 0.05~0.10	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	脂肪	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	肝臓	<0.05, 0.10~0.20, 0.05~0.10	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	腎臓	0.10~0.20(2), 0.22	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	小腸	<0.05(2), 0.10~0.20	<0.05(3)	<0.05(3)	-
120 mg/kg 投与群	筋肉	0.10~0.20(2), 0.24	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	脂肪	<0.05(2), 0.10~0.20	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	肝臓	0.5±0.18(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	腎臓	0.82±0.41(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	-
	小腸	<0.05, 0.31, 0.48	<0.05(3)	<0.05(3)	-

検出限界：0.05 mg/kg、定量限界：0.20 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 分析せず

0.10 mg/kg 以上、定量限界未満の値は「0.10~0.20」と示した。

検出限界以上、0.10 未満の値は「0.05~0.10」と示した。

⑬ 豚（交雑種（LWD）、約8週齢、雌雄各2頭/群/時点）にフロルフェニコールを5日間連続して筋肉内投与（5 mg/kg 体重/day）し、最終投与1、5、10、21日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸におけるフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH₂に変換される代謝物の濃度をLC-MS法により測定した。

表13:豚にフロルフェニコールを5日間筋肉内投与した後の組織中のフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH₂に変換される代謝物の濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数			
	1	5	10	21
筋肉	0.09±0.04(4)	0.06±0.02(4)	0.05±0.01(4)	0.03±0.01(4)
脂肪	0.13±0.09(4)	0.04±0.01(4)	0.02±0(4)	<0.01(4)
肝臓	6.08±1.5(4)	3.93±0.8(4)	2.05±0.25(4)	0.45±0.09(4)
腎臓	1.28±0.42(4)	0.58±0.17(4)	0.33±0.08(4)	0.06±0.02(4)
小腸	0.26±0.09(4)	0.04±0.02(4)*	0.03±0.01(4)*	<0.02(4)

筋肉・脂肪：定量限界：0.01 mg/kg、検出限界：0.003 mg/kg

肝臓・腎臓・小腸：定量限界：0.02 mg/kg、検出限界：0.006 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

*：検出限界以上、定量限界未満の場合は検出値を用いて、検出限界未満の場合は検出限界の値を用いて平均値を算出した。

⑭ 豚（交雑種（LWD）、約8週齢、雌及び去勢豚各2頭/群/時点）にフロルフェニコールを7日間連続して経口投与（2 mg/kg 体重/day）し、最終投与1、3、5、10日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸におけるフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH₂に変換される代謝物の濃度をLC-MS法により測定した。

表14:豚にフロルフェニコールを7日間経口投与した後の組織中のフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH₂に変換される代謝物の濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数			
	1	3	5	10
筋肉	0.03±0.01	0.02±0.01	0.03±0.01	0.02±0.01*
脂肪	0.04±0.01	0.03±0.01	0.02±0	0.01±0*
肝臓	3.13±0.53	2.58±0.58	2.18±0.45	0.87±0.36
腎臓	0.68±0.14	0.42±0.08	0.34±0.06	0.13±0.05
小腸	0.07±0.02	0.11±0.15*	0.03±0.01*	<0.02(4)

筋肉・脂肪：定量限界：0.01 mg/kg、検出限界：0.003 mg/kg

肝臓・腎臓・小腸：定量限界：0.02 mg/kg、検出限界：0.006 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

*：検出限界以上、定量限界未満の場合は検出値を用いて、検出限界未満の場合は検出限界の値を用いて平均値を算出した。

- ⑮ 豚(交雑種、雌雄各2頭/群/時点)にフロルフェニコールを5日間連続して飼料添加(10 mg/kg 体重/day)し、最終投与3、6、9、12及び15日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH₂に変換される代謝物の濃度をHPLC法により測定した。

表15: 豚にフロルフェニコールを5日間経口投与した後の食用組織中のフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH₂に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	3	6	9	12	15
筋肉	<0.150 (2), 0.158, 0.184	<0.150 (4)	<0.150 (4)	<0.150 (4)	<0.150 (4)
脂肪	0.1±0.02 (4)	0.08±0.01 (4)	0.073, 0.086, 0.074, <0.050	0.035, 0.066, <0.050 (2)	<0.050 (4)
肝臓	6.44±0.72 (4)	4.76±0.64 (4)	2.75±0.42 (4)	1.77±0.17 (4)	1.11±0.28 (4)
腎臓	1.27±0.27 (4)	0.83±0.09 (4)	0.57±0.13 (4)	0.4±0.05 (4)	0.28±0.04 (4)

定量限界：筋肉0.150 mg/kg、脂肪及び腎臓0.050 mg/kg、肝臓0.500 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑯ 豚(6頭/時点/群)にフロルフェニコールを5日間連続して飲水投与(約4~22 mg/kg 体重/day (飲水に約100 mg/kg 添加))した。最終投与1、3、6、9、12、15及び21日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH₂に変換される代謝物の濃度をHPLC法により測定した。

表16: 豚にフロルフェニコールを5日間飲水投与した後の食用組織中のフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH₂に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数						
	1	3	6	9	12	15	21
筋肉	0.53± 0.24 (6)	<0.20 (6)	<0.20 (6)	<0.20 (6)	<0.20 (6)	<0.20 (6)	<0.20 (6)
脂肪	0.88± 0.23 (6)	0.33± 0.05 (6)	0.29± 0.09 (6) *	0.23± 0.04 (6) *	0.24± 0.08 (6) *	0.247, <0.20 (5)	0.247, <0.20 (5)
肝臓	9.86± 1.65 (6)	5.35± 0.74 (6)	3.31± 0.69 (6)	2.41± 0.56 (6)	1.57± 0.33 (6)	1.51± 0.21 (6)	0.67± 0.1 (6)
腎臓	3.27± 0.84 (6)	1.16± 0.19 (6)	0.67± 0.05 (6)	0.39± 0.1 (6)	0.26± 0.04 (6) *	0.21± 0.01 (6) *	<0.20 (6)

定量限界：0.20 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

*：定量限界未満の場合は、定量限界の値を用いて平均値を算出した。

- ⑰ 鶏(ブロイラー、6週齢、雌9羽/時点/群)にフロルフェニコールを5日間連続して飲水投与(20及び60 mg/kg 体重/day)し、最終投与3時間、1、3、5、7及び10日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表 17: 鶏にフロルフェニコールを5日間飲水投与した後の組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数		
		3時間	1	3
20 mg/kg 投与群	筋肉	<0.05 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	脂肪	<0.05 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	肝臓	<0.05 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	腎臓	0.10~0.20 (6), <0.05 (3)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	小腸	<0.05 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
60 mg/kg 投与群	筋肉	0.26±0.05 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	脂肪	<0.05 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	肝臓	<0.05 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	腎臓	0.27±0.05 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	小腸	0.28±0.04 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)

検出限界 : 0.05 mg/kg、定量限界 : 0.20 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。なお、最終投与5、7、10日後の分析は省略した。

0.10 mg/kg 以上、定量限界未満の値は「0.10~0.20」と示した。

- ⑱ 鶏(ブロイラー、26日齢、雌9羽/時点/群)にフロルフェニコールを5日間飲水投与(20及び60 mg/kg 体重/day)し、最終投与0、1、3、5、7及び10日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表 18: 鶏にフロルフェニコールを5日間飲水投与した後の組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数		
		0	1	3
20 mg/kg 投与群	筋肉	0.56±0.15 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	脂肪	0.13 (3), <0.05 (6)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	肝臓	0.38±0.11 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	腎臓	1.44±0.53 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	小腸	0.34±0.03 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
60 mg/kg 投与群	筋肉	1.58±0.48 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	脂肪	0.14±0.03 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	肝臓	0.72±0.03 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	腎臓	1.93±0.45 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)
	小腸	1.04±0.34 (9)	<0.05 (9)	<0.05 (9)

検出限界 : 0.05 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。なお、最終投与5、7及び10日後の分析は省略した。

- ⑱ 鶏(ブロイラー、4週齢、雌雄各5羽/時点/群)にフロルフェニコールを3日間飲水投与(約17~30 mg/kg 体重/day)し、最終投与12時間、1、3、5、7、10及び12日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるフロルフェニコール及び加水分解により代謝物 FFNH₂に変換される代謝物の濃度をHPLC法により測定した。

表19:鶏にフロルフェニコールを3日間飲水投与した後の食用組織中のフロルフェニコール及び加水分解により代謝物 FFNH₂に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数						
	12時間	1	3	5	7	10	12
筋肉	<0.05 (10)	<0.05 (10)	<0.05 (10)	<0.05 (10)	-	-	-
脂肪	0.109 (8), 0.11, 0.124	<0.109 (10)	<0.109 (10)	<0.109 (10)	<0.109 (10)	<0.109 (10)	<0.109 (10)
肝臓	2.86± 0.81 (10)	2.04± 0.45 (10)	1.21± 0.24 (10)	0.69± 0.12 (10) *	0.49± 0.05 (10) *	<0.461 (10)	<0.461 (10)
腎臓	1.16± 0.21 (10)	0.68± 0.1 (10)	0.48± 0.11 (10)	0.22± 0.03 (10)	0.14± 0.04 (10)	0.09± 0.02 (10)	<0.05 (7), 0.053, 0.102, 0.065

定量限界：筋肉及び腎臓 0.0500 mg/kg、肝臓 0.461mg/kg、皮下脂肪 0.109 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-：分析せず

*：定量限界未満の場合は、定量限界の値を用いて平均値を算出した。

- ⑳ 鶏(ブロイラー、3週齢、雌雄合計9羽/時点/群)にフロルフェニコールを5日間飲水投与(20 mg/kg 体重/day)し、最終投与1、3、5、及び10日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるフロルフェニコール及び加水分解により代謝物 FFNH₂に変換される代謝物の濃度をLC-MS法により測定した。

表20:鶏にフロルフェニコールを5日間飲水投与した後の食用組織中のフロルフェニコール及び加水分解により代謝物 FFNH₂に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数			
	1	3	5	10
筋肉	0.11±0.05 (3)	0.01±0 (3)	<0.01, 0.0153, 0.0176	<0.01 (3)
脂肪	0.27±0.06 (3)	0.1±0.01 (3)	0.09±0.01 (3)	0.05±0.01 (3)
肝臓	3.2±1.54 (3)	1.07±0.18 (3)	0.6±0.05 (3)	0.16±0.02 (3)
腎臓	1.45±0.46 (3)	0.45±0.06 (3)	0.32±0.01 (3)	0.08±0.01 (3)

筋肉・脂肪：定量限界：0.01 mg/kg、検出限界：0.003 mg/kg

肝臓・腎臓・小腸：定量限界：0.02 mg/kg、検出限界：0.006 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

上記の残留試験結果から、筋肉について、統計学的解析により最大許容濃度の上限を算出したところ0.14 mg/kgであった

- ㉑ サケ(水温 3~5°C飼育)にフロルフェニコールを10日間連続して飼料添加(10 mg/kg 体重

/day) し、最終投与 1～56 日後の筋肉、皮膚及び肝臓におけるフロルフェニコール及び代謝物 FFNH₂ それぞれの濃度を HPLC 法により測定した。

表 21: サケにフロルフェニコールを 10 日間飼料添加した後の組織中のフロルフェニコール及び代謝物 FFNH₂ 濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数					
		0	1	2	4	7
筋肉	フロルフェニコール	3.61±2.82(10)*	4.31±2.45(10)	1.76±1.02(10)*	0.29±0.19(10)	0.04±0.03(10)
	代謝物 FFNH ₂	1.64±1.47(10)*	2.81±2.44(10)	1.32±1.06(10)*	1.81±1.66(10)	0.12±0.11(10)
肝臓	フロルフェニコール	3.04±2.17(9)*	2.09±1.24(10)	2.15±1.13(10)*	0.23±0.14(10)*	<0.05(8), 0.154, 0.261
	代謝物 FFNH ₂	1.17±0.96(9)	2.86±3.39(10)	2.97±3.49(10)*	1.75±1.6(10)*	0.19±0.09(10)
皮膚	フロルフェニコール	0.8±0.53(10)*	0.97±0.58(10)	0.43±0.25(10)*	0.06±0.03(10)*	<0.05(9), 0.029
	代謝物 FFNH ₂	1.61±1.24(10)*	1.61±1.32(10)	1.27±1.04(10)*	1.61±1.13(10)	0.48±0.38(10)

組織	最終投与後日数					
		11	14	18	21	28
筋肉	フロルフェニコール	<0.02(9), 0.02	<0.02(10)	<0.02(10)	<0.02(10)	<0.02(10)
	代謝物 FFNH ₂	0.09±0.12(10)	0.03±0.01(10)	0.07±0.05(10)	<0.02(10)	<0.02(10)
肝臓	フロルフェニコール	<0.05(7), 0.27 0.099, 0.052	<0.02(10)	<0.02(10)	<0.02(10)	<0.02(10)
	代謝物 FFNH ₂	0.19±0.15(10)	0.08±0.03(10)	0.16±0.09(10)	<0.02(7), 0.057, 0.062, 0.051	<0.02(10)
皮膚	フロルフェニコール	<0.02(10)	<0.02(10)	<0.02(9)	<0.02(10)	<0.02(10)
	代謝物 FFNH ₂	0.52±0.24(10)	0.27±0.1(10)	0.27±0.08(9)	0.11±0.03(10)	0.09±0.05(10)

組織	最終投与後日数				
		35	41	49	56
筋肉	フロルフェニコール	<0.02(10)	-	-	-
	代謝物 FFNH ₂	<0.02(10)	-	-	-
肝臓	フロルフェニコール	<0.02(10)	<0.02(10)	-	-
	代謝物 FFNH ₂	<0.02(10)	<0.02(10)	-	-
皮膚	フロルフェニコール	<0.02(10)	<0.02(10)	<0.02(9)	<0.02(10)
	代謝物 FFNH ₂	0.05±0.03(10)	0.06±0.02(10)	0.03±0.01(9)	<0.02(10)

定量限界：筋肉及び皮膚 0.02 mg/kg、肝臓 0.05 mg/kg
 数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。
 -：分析せず
 *：定量限界未満の場合は、定量限界の値を用いて平均値を算出した。

② サケ(水温 10℃飼育)にフロルフェニコール 10 日間連続して飼料添加(10 mg/kg 体重/day)し、最終投与1~49 日後の筋肉、皮膚及び肝臓におけるフロルフェニコール及び代謝物 FFNH₂それぞれの濃度を HPLC 法により測定した。

表22: サケにフロルフェニコールを10日間飼料添加した後の組織中のフロルフェニコール及び代謝物FFNH₂濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
		1	15	20	26
筋肉	フロルフェニコール	1.8±0.91 (5)	<0.02 (5)	<0.02 (5)	<0.02 (10)
	代謝物 FFNH ₂	7.27±2.46 (5)	0.04±0.01 (5)	<0.02 (4), 0.035	<0.02 (10)
肝臓	フロルフェニコール	1.99±1.58 (10)	<0.05 (10)	<0.05 (10)	<0.05 (10)
	代謝物 FFNH ₂	15.16±5.99 (10)	0.08±0.04 (10)	<0.05 (6), 0.075, 0.17, 0.225, 0.088	<0.05 (10)
皮膚	フロルフェニコール	0.69±0.38 (4)	<0.02 (5)	<0.02 (5)	<0.02 (5)
	代謝物 FFNH ₂	6.4±1.76 (4)	0.22±0.09 (5)	<0.02 (3), 0.086, 0.126	0.08±0.03 (5)

組織	最終投与後日数				
		30	35	40	49
筋肉	フロルフェニコール	<0.02 (10)	<0.02 (10)	<0.02 (5)	<0.02 (5)
	代謝物 FFNH ₂	<0.02 (10)	<0.02 (10)	<0.02 (5)	<0.02 (5)
肝臓	フロルフェニコール	<0.05 (10)	<0.05 (10)	<0.05 (10)	-
	代謝物 FFNH ₂	<0.05 (10)	<0.05 (10)	<0.05 (10)	-
皮膚	フロルフェニコール	<0.02 (5)	<0.02 (5)	<0.02 (5)	<0.02 (5)
	代謝物 FFNH ₂	0.05±0.01 (5)	<0.02 (3), 0.055, 0.045	0.03±0.01 (5)	<0.02 (3), 0.041, 0.023

定量限界：筋肉及び皮膚 0.02 mg/kg、肝臓 0.05 mg/kg
 数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。 -：分析せず

③ アユ(水温 16.6~19.1℃飼育)にフロルフェニコールを 7 日間連続して飼料添加(10 mg/kg 体重/day)し、最終投与1、3、7、14 及び21 日後の筋肉及び内臓(肝臓、腎臓、脾臓、胃及び腸の混合物)におけるフロルフェニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表23: アユにフロルフェニコールを7日間飼料添加した後の組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1	3	7	14	21
筋肉	1.98±0.72 (6)	<0.05 (4), 0.05~0.10 (2)	<0.05 (6)	<0.05 (6)	-
内臓	2.09±0.53 (6)	0.05~0.10 (4), 0.10~0.20 (2)	<0.05 (6)	<0.05 (6)	-

検出限界：0.05 mg/kg、定量限界：0.20 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 実施せず

0.10 mg/kg 以上、定量限界未満の値は「0.10~0.20」と示した。

検出限界以上、0.10 未満の値は「0.05~0.10」と示した。

- ②④ アユ(水温 17.3~20.3°C飼育)にフロルフェニコールを 5 日間連続して飼料添加(10 mg/kg 体重/day)し、最終投与 3、5、7、10、14、20 及び 30 日後の筋肉及び内蔵(肝臓、腎臓、脾臓、胃及び腸の混合物)におけるフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH₂に変換される代謝物の濃度を LC-MS 法により測定した。

表24:アユにフロルフェニコールを5日間飼料添加した後の組織中のフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH₂に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数						
	3	5	7	10	14	20	30
筋肉	0.13± 0.04(3)	0.07± 0.01(3)	0.06±0(3)	0.07± 0.01(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
内臓	0.54± 0.09(3)	0.27± 0.04(3)	0.21± 0.04(3)	0.24± 0.07(3)	0.16± 0.03(3)	0.12± 0.02(3)	<0.05(2), 0.051

定量限界 : 0.05 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ②⑤ ニジマス(水温 8~13°C飼育)にフロルフェニコールを 7 日間連続して飼料添加(20 mg/kg 体重/day)し、最終投与 1、3、7、14、21 及び 28 日後の筋肉(皮膚を含む)におけるフロルフェニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表25:ニジマスにフロルフェニコールを7日間飼料添加した後の組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数					
	1	3	7	14	21	28
皮膚付き筋肉	5.16±1.96(5)	2.57±0.92(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)

定量限界 : 0.05 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ②⑥ ニジマス(水温 10.8~13.8°C飼育)にフロルフェニコールとして 20 mg/kg 体重/日を 7 日間連続して飼料添加した。最終投与 1、3、7、14 及び 21 日後の筋肉(皮膚を含む)におけるフロルフェニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表26:ニジマスにフロルフェニコールを7日間飼料添加した後の組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1	3	7	14	21
皮膚付き筋肉	5.34±2(5)	1.31±0.22(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)

定量限界 : 0.05 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑳ ニジマス(水温 8°C以下飼育)にフロルフエニコールを 10 日間連続して飼料添加(10 mg/kg 体重/day)し、最終投与 1、3、7、10、14、21、28 及び 35 日後の筋肉及び皮膚におけるフロルフエニコール及び加水分解により代謝物 FFNH₂に変換される代謝物の濃度を HPLC 法により測定した。

表27:ニジマスにフロルフエニコールを10日間飼料添加した後の組織中のフロルフエニコール及び加水分解により代謝物FFNH₂に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1	3	7	10	14
筋肉	4.64±7.9(18)	2.5±2.93(18)	0.33±0.34(18)	0.27±0.26(18)	0.21±0.1(18)
皮膚	4.6±6.82(18)	4.48±4.79(18)	1.7±1.84(18)	1.21±1.58(18)	1.03±0.69(18)

組織	最終投与後日数		
	21	28	35
筋肉	0.12±0.03(18)	0.14±0.08(20)	0.12±0.03(21)
皮膚	0.55±0.46(18)	0.58±0.53(20)	0.58±0.41(21)

定量限界：筋肉 0.102 mg/kg, 皮膚 0.204 mg/kg

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

※定量限界未満の場合は、定量限界の値を用いて平均値を算出した。

- ㉑ ニジマス(水温 15°C以下飼育)にフロルフエニコールを 10 日間連続して飼料添加(10 mg/kg 体重/day)し、最終投与 1、2、4、7、10、14、21 及び 28 日後の筋肉におけるフロルフエニコール及び加水分解により代謝物 FFNH₂に変換される代謝物の濃度を HPLC 法により測定した。

表28:ニジマスにフロルフエニコールを10日間飼料添加した後の組織中のフロルフエニコール及び加水分解により代謝物FFNH₂に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1	2	4	7	10
筋肉	<0.50(13), 6.65, 15.1	<0.50(13), 2.28, 4.54	0.73±0.31(15)	<0.05(13), 0.623, 0.615	<0.50(14), 0.501

組織	最終投与後日数		
	14	21	28
筋肉	<0.50(15)	<0.50(15)	<0.50(12)

定量限界：0.50 mg/kg 検出限界：0.0199 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

※定量限界未満の場合は、定量限界の値を用いて平均値を算出した。

- ⑳ ニジマス(水温 11.2°C~13.0°C飼育)にフロルフェニコールを 5 日間連続して飼料添加(10 mg/kg 体重/day)し、最終投与 3、5、7、14、20 及び 30 日後の筋肉、肝臓及び腎臓におけるフロルフェニコール及び加水分解により代謝物 FFNH₂に変換される代謝物の濃度を LC-MS 法により測定した。

表 29: ニジマスにフロルフェニコールを 5 日間飼料添加した後の組織中のフロルフェニコール及び加水分解により代謝物 FFNH₂に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数					
	3	5	7	14	20	30
筋肉	0.83±0.24(3)	0.24±0.07(3)	0.08±0.02(3)	0.05±0.02(3)	0.03±0(3)	0.02±0(3)
肝臓	2.2±0.7(3)	0.92±0.2(3)	0.49±0.15(3)	0.3±0.07(3)	0.18±0.03(3)	0.17±0.05(3)
腎臓	8.5±3.12(3)	6.3±2.46(3)	4.13±2.15(3)	2.0±0.5(3)	1.1±0.2(3)	0.77±0.22(3)

定量限界 : 0.005 mg/kg

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- ㉑ ウナギ(水温 21.5~22.5°C飼育)にフロルフェニコールを 7 日間連続して飼料添加(10 及び 20 mg/kg 体重/day)し、最終投与 6 時間、1、3、5、7 及び 14 日後の筋肉、肝臓及び腎臓におけるフロルフェニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表30: ウナギにフロルフェニコールを7日間飼料添加した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		6 時間後	1	3	5	7
10 mg/kg	筋肉	1.79±1.21(12)	0.79±0.26(12)	0.05~0.10(8), <0.05(4)	<0.05(12)	<0.05(12)
	肝臓	0.99±0.4(12)	0.96±1.1(12)	<0.05(12)	<0.05(12)	-
	腎臓	1.48±0.28(12)	1.72±1.76(12)	<0.05(12)	<0.05(12)	-
20 mg/kg	筋肉	2.91±0.99(12)	1.46±0.45(12)	0.05~0.10(12)	<0.05(12)	<0.05(12)
	肝臓	1.9±0.67(12)	0.68±0.12(12)	<0.05(12)	<0.05(12)	-
	腎臓	3.69±1.5(12)	1.35±0.41(12)	0.05~0.10(12)	<0.05(12)	<0.05(12)

検出限界 : 0.05 mg/kg、定量限界 : 0.20 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 実施せず。また、最終投与 14 日後の試験は実施していない

検出限界以上、0.10 mg/kg 未満の値を「0.05~0.10」と示した。

- ㉒ ウナギ(水温 21~23°C飼育)にフロルフェニコールを 16 日間連続して飼料添加(10 及び 20 mg/kg 体重/day)し、最終投与 6 時間、1、3、5、7 及び 14 日後の筋肉、肝臓及び腎臓におけるフロルフェニコール濃度を微生物学的定量法により測定した。

表31: ウナギにフロルフェニコールを16日間飼料添加した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数				
		6時間後	1	3	5	7
10 mg/kg	筋肉	2.63±0.87(12)	2.82±1.47(12)	0.05~0.10(12)	<0.05(12)	<0.05(12)
	肝臓	1.37±0.58(12)	1.23±0.99(12)	<0.05(12)	<0.05(12)	<0.05(12)
	腎臓	3.44±1.44(12)	2.71±1.11(12)	0.05~0.10(4), 0.05~0.20 ^{注)} (4), <0.05(4)	<0.05(12)	<0.05(12)
20 mg/kg	筋肉	8.33±2.01(12)	8.21±0.65(12)	0.10~0.20(4), 0.24(4), 0.05~0.10(4)	<0.05(12)	<0.05(12)
	肝臓	8.16±4.4(12)	5.56±1.1(12)	0.10~0.20(4), 0.05~0.10(4) <0.05(4),	<0.05(12)	<0.05(12)
	腎臓	8.32±4.5(12)	7.32±0.82(12)	0.31(4), 0.10~0.20(4), <0.05(4),	<0.05(12)	<0.05(12)

検出限界: 0.05 mg/kg、定量限界0.20 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-: 実施せず。また、最終投与14日後の試験は実施していない。

検出限界以上、0.10 mg/kg 未満の値を「0.05~0.10」と示した。

0.10 mg/kg 以上、定量限界未満の値を「0.10~0.20」と示した。

注) 阻止円が確認されたが、試料採取量が規定の2.0 gに満たなかったため「0.05~0.20」と示した。

③② ウナギ (水温 26.7°C~27.9°C) にフロルフェニコールを5日間連続して飼料添加 (10 mg/kg 体重/day) し、最終投与3、5、7、10、14、20及び31日後の筋肉及び内臓 (肝臓、腎臓、脾臓、胃及び腸の混合物) におけるフロルフェニコール及び加水分解により代謝物 FFNH₂ に変換される代謝物の濃度を LC-MS 法により測定した。

表32: ウナギにフロルフェニコールを5日間飼料添加した後の組織中のフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH₂に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数						
	3	5	7	10	14	20	30
筋肉	5.46± 1.11(3)	1.97± 0.46(3)	2.4± 0.28(3)	1.2± 0.56(3)	0.27± 0.08(3)	0.25± 0.07(3)	<0.05(2), 0.06
内臓	10.68± 1.01(3)	5.41± 0.47(3)	5.42± 0.86(3)	2.72± 0.89(3)	1.13± 0.1(3)	1.15± 0.34(3)	0.43± 0.15(3)

定量限界: 0.05 mg/kg

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

5尾をまとめて1検体として試料を調整した。

③③ ブリ (当歳魚、低水温 19.9~22.9°C飼育) にフロルフェニコールを10日間連続して飼料添加 (10及び30 mg/kg 体重/day) し、最終投与6時間、1、2、3、5、8及び14日後の筋肉、肝臓、腎臓及び脾臓におけるフロルフェニコール濃度を HPLC 法により測定した。

表33: ブリにフロルフェニコールを10日間飼料添加した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数					
		6時間	1	2	3	5	8
10 mg/kg	筋肉	0.74±0.25 (5)	0.1±0.09 (5)*	0.06±0.05 (5)*	<0.025 (5)	<0.025 (5)	-
	肝臓	0.83±0.29 (5)	0.09±0.03 (5)	<0.025 (5)	<0.025 (5)	-	-
	腎臓	1.67±0.62 (5)	0.08±0.06 (5)	<0.025 (5)	<0.025 (5)	-	-
	脾臓	0.85±0.28 (5)	0.98±0.86 (5)*	<0.025 (5)	<0.025 (5)	-	-
30 mg/kg	筋肉	2.11±0.98 (5)	0.49±0.18 (5)	0.10, 0.05, <0.025 (3)	0.07, <0.025 (4)	<0.025 (5)	<0.025 (5)
	肝臓	1.74±0.74 (5)	0.36±0.12 (5)	0.06, 0.07, <0.025 (3)	0.04, <0.025 (4)	<0.025 (5)	<0.025 (5)
	腎臓	1.96±0.84 (5)	0.45±0.15 (5)	<0.025 (5)	<0.025 (5)	-	-
	脾臓	2.05±1.25 (5)	0.22±0.27 (5)	<0.025 (5)	<0.025 (5)	-	-

検出限界 : 0.025 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 実施せず。なお、連続した2採材時点で検出限界以下となった場合はそれ以降の分析は実施していない

* : 検出限界未満の場合は、検出限界の値を用いて平均値を算出した。

③④ ブリ(当歳魚、高水温 26.8~28.5°C飼育)にフロルフェニコールを10日間連続して飼料添加(10及び30 mg/kg 体重/day)し、最終投与6時間、1、2、3、5、10、15及び20日後の筋肉、肝臓、腎臓及び脾臓におけるフロルフェニコール濃度をHPLC法により測定した。

表34: ブリにフロルフェニコールを10日間飼料添加した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数			
		6時間	1	2	3
10 mg/kg	筋肉	1.01±0.73 (9)	0.38±0.33 (9)	<0.025 (9)	<0.025 (9)
	肝臓	1.16±0.15 (9)	<0.025 (9)	<0.025 (9)	-
	腎臓	0.7±0.24 (9)	<0.025 (9)	<0.025 (9)	<0.025 (9)
	脾臓	1.22±0.35 (9)	0.28±0.27 (9)	<0.025 (9)	<0.025 (9)
30 mg/kg	筋肉	3.69±1.64 (9)	0.41±0.06 (9)	<0.025 (9)	<0.025 (9)
	肝臓	3.4±0.86 (9)	0.31±0.08 (9)	0.05±0.03 (9)	<0.025 (9)
	腎臓	3.31±0.67 (9)	0.27±0.04 (9)	<0.025 (9)	<0.025 (9)
	脾臓	4.16±0.55 (9)	0.47±0.07 (9)	0.23±0.19 (9)*	<0.025 (9)

検出限界 : 0.025 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

- : 実施せず。なお、連続した2採材時点で検出限界以下となった場合はそれ以降の分析は実施していない

* : 検出限界未満の場合は、検出限界の値を用いて平均値を算出した。

③⑤ ブリ(2年魚、高水温 23.8~26.0°C飼育)にフロルフェニコールを10日間連続して飼料添加(30 mg/kg 体重/day)し、最終投与6時間、1、2、3、5、10、15及び20日後の筋肉、肝臓、腎臓及び脾臓におけるフロルフェニコール濃度をHPLC法により測定した。

表35: ブリにフロルフェニコールを10日間飼料添加した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	6時間	1	2	3	5
筋肉	4.41±0.48(3)	0.32±0.11(3)	0.07±0.02(3)	<0.025(3)	<0.025(3)
肝臓	4.49±0.72(3)	0.2±0.09(3)	0.05±0.02(3)	<0.025(3)	<0.025(3)
腎臓	7.03±1.66(3)	0.37±0.11(3)	0.1±0.06(3)	<0.025(3)	<0.025(3)
脾臓	5.25±2.3(3)	0.31±0.17(3)	0.06±0.01(3)	<0.025(3)	<0.025(3)

検出限界: 0.025 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-: 実施せず。なお、連続した2採材時点で検出限界以下となった場合はそれ以降の分析は実施していない。

③⑥ ブリ(2年魚、高水温20.5~21.8°C飼育)にフロルフェニコールを5日間連続して飼料添加(10 mg/kg 体重/day)し、最終投与1、3、5、10、15及び30日後の筋肉、肝臓及び腎臓におけるフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH₂に変換される代謝物の濃度をLC-MS法により測定した。

表36: ブリにフロルフェニコールを5日間飼料添加した後の食用組織中のフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH₂に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数					
	1	3	5	10	15	30
筋肉	2.53±0.6(3)	0.17±0.13(3)	0.12, 0.08 <0.005	0.07±0.02(3)	0.06±0.01(3)	0.05±0.01(3)
肝臓	7.07±1.97(3)	0.87±0.31(3)	0.73±0.79(3)	0.86±0.22(3)	0.9±0.26(3)	0.72±0.08(3)
腎臓	9.9±2.82(3)	1.63±0.76(3)	1.35±0.69(3)	1.6(3)	1.4±0.3(3)	0.71±0.22(3)

検出限界: 0.005 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

5尾をまとめて1検体として試料を調整した。

③⑦ ナマズにフロルフェニコールを10日間連続して飼料添加(10 mg/kg 体重/day)し、最終投与1、2、4、7、14及び21日後の筋肉におけるフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH₂に変換される代謝物の濃度をHPLC法により測定した。

表37: ナマズにフロルフェニコールを10日間飼料添加した後の食用組織中のフロルフェニコール及び加水分解により代謝物FFNH₂に変換される代謝物の濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数					
	1	2	4	7	14	21
筋肉	5.11± 6.93(20)*	2.19± 2.92(20)*	0.88± 0.54(20)	0.21± 0.12(20)*	0.14± 0.06(20)*	0.16±0.06(20)*

定量限界: 0.075 mg/kg

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

*: 検出限界未満の場合は、検出限界の値を用いて平均値を算出した。

承認事項の変更にあたり実施された試験

⑳ 牛(ホルスタイン種、雄4頭/群/時点)にフロルフェニコールとして40 mg 及びフルニキシシ
として2.2 mg 量を単回皮下投与(0.133 mL/体重)し、最終投与1、3、5、10、15、30及び45
日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコール濃度を微生物学的定量
法により測定した。

表38: 牛にフロルフェニコールを単回皮下投与した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1	3	5	10	15
筋肉	1.52±0.65(4)	1.75±0.42(4)	0.65±0.09(4)	0.28±0.17(4)	0.1±0.05(4)*
脂肪	1.86±0.89(4)	1.76±1.37(4)	0.72±0.32(4)	0.4±0.18(4)	0.14±0.06(4)
肝臓	2.07±1.41(4)	1.51±0.83(4)	1.83±1.4(4)	1.85±0.61(4)	0.32±0.3(4)*
腎臓	2.47±0.82(4)	3.8±0.55(4)	1.47±0.91(4)	0.86±0.58(4)	0.39±0.17(4)
小腸	0.75±0.46(4)	2.49±1.23(4)	0.57±0.16(4)	0.92±0.64(4)	0.37±0.25(4)

組織	最終投与後日数	
	30	45
筋肉	0.17, <0.05(3)	<0.05(4)
脂肪	0.12, <0.05(3)	<0.05(4)
肝臓	0.14, <0.05(3)	<0.05(4)
腎臓	0.08±0.05(4)*	0.06, <0.05(3)
小腸	0.17, <0.05(3)	<0.05(4)

検出限界: 0.05 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

*: 検出限界未満の場合は、検出限界の値を用いて平均値を算出した。

㉑ 牛(ホルスタイン種、雄4頭/群/時点)にフロルフェニコールとして40 mg 及びフルニキシシ
として2.2 mg 量を単回皮下投与(0.133 mL/体重)し、最終投与1、3、5、10、15、30及び45
日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフェニコール濃度を微生物学的定量
法により測定した。

表39: 牛にフロルフェニコールを単回皮下投与した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1	3	5	10	15
筋肉	2.07±0.65(4)	1.17±0.4(4)	0.22±0.07(4)	0.14±0.08(4)	0.1±0.06(4)*
脂肪	0.95±0.09(4)	0.84±0.75(4)	0.27±0.18(4)*	0.26±0.16(4)	
肝臓	1.83±0.8(4)	1.59±0.65(4)	0.47±0.26(4)	0.23±0.06(4)	0.12±0.06(4)*
腎臓	7.13±2.03(4)	3.3±1.62(4)	1.58±0.64(4)	0.54±0.33(4)	0.1±0.08(4)*
小腸	1.82±1.15(4)	0.92±0.12(4)	0.25±0.09(4)	0.26±0.16(4)	0.13±0.06(4)*

表 39: 牛にフロルフェニコールを単回皮下投与した後の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (mg/kg) (つづき)

組織	最終投与後日数	
	30	45
筋肉	0.10, <0.05 (3)	<0.05 (4)
脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)
肝臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)
腎臓	0.08, <0.05 (3)	<0.05 (4)
小腸	0.09±0.04 (4)*	<0.05 (4)

検出限界 : 0.05 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

* : 検出限界未満の場合は、検出限界の値を用いて平均値を算出した。

4. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフロルフェニコールに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

(1) 毒性学的ADIについて

無毒性量 : 1 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 経口投与

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 52週間

安全係数 : 100

ADI : 0.01 mg/kg 体重/day

(2) 微生物学的ADIについて

フロルフェニコールの微生物学的影響について利用可能なものは、*in vitro*のMIC₅₀のみであり、国際的コンセンサスが得られている手法として、MICcalc^{*1}に0.0013 µg/mL、結腸内容物に220 g、細菌が暴露される分画に40%、ヒト体重60 kgを適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

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

*1 : 薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均MIC₅₀の平均90%信頼限界の下限值

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

(3) ADIの設定について

毒性学的ADIと微生物学的ADIを比較すると、毒性学的ADIの値がより小さくなることから、フロルフェニコールのADIは0.01 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると判断した。

5. 諸外国における状況

JECFA における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国において牛、豚等に、カナダにおいて牛、鶏等に、EU において牛、魚介類等に、豪州において牛、豚等に、ニュージーランドにおいて牛、鶏等に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

フロルフェニコール及び加水分解により代謝物 FFNH₂ に変換される代謝物とする。

諸外国においてフロルフェニコール及び加水分解により代謝物 FFNH₂ に変換される代謝物を規制対象物質として残留基準が設定されており、動物種によっては（特に魚介類）フロルフェニコールとその代謝物が同程度残留しているものがあるため、規制の対象としてフロルフェニコール及び加水分解により代謝物 FFNH₂ に変換される代謝物とした。

(2) 基準値案

別紙1 のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。なお、暴露評価には、フロルフェニコールとしてのADI(0.01 mg/kg 体重/day)に、代謝物FFNH₂/フロルフェニコールの分子量比0.69を乗じて、代謝物FFNH₂に換算した値(0.0069 mg/kg 体重/day)を用いた。

	TMDI/ADI (%) 注)
一般 (1 歳以上)	26.7
幼小児 (1~6 歳)	46.9
妊婦	22.9
高齢者 (65 歳以上)	28.2

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、本剤については、残留基準値の欄に記載のない食品及び表中にない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）第1食品の部 A 食品一般の成分規則の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	承認有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際基準 ppm	外国基準値 ppm	
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.3 0.3	0.2 0.2 0.2	○ ○		0.3 米国 0.3 EU	【<0.100(n=4)(米国)】 【<0.20(n=6)(EU)】
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.3 0.3	0.2 0.2 0.3	○ ○		0.3 ニュージールランド* 0.3 ニュージールランド*	【0.022±0.0290(n=4)(ニュージールランド)】* 【0.14±0.06(n=6)(ニュージールランド)】*
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	4 7	0.2 0.2 3	○ ○		3.7 米国	【1.38±0.53(n=5)(米国)】 2.58±0.58(n=4)
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.3 1	0.2 0.2 0.3	○ ○		0.3 ニュージールランド*	【0.14±0.04(n=5)(ニュージールランド)】 0.42±0.08(n=4)
牛の食用部分 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	4 7	0.2 0.2 0.3	○ ○			【牛の肝臓参照】 【豚の肝臓参照】
鶏の筋肉 その他の家さんの筋肉	0.2	0.1 0.1	○			最大許容濃度:0.14 <0.01, 0.0153, 0.0176
鶏の脂肪 その他の家さんの脂肪	0.4	0.3 0.3	○			0.09±0.01(3)
鶏の肝臓 その他の家さんの肝臓	3	3 3	○		3 ニュージールランド*	【1.21±0.24(n=10)】
鶏の腎臓 その他の家さんの腎臓	1	0.5 0.5	○			0.32±0.01(3)
鶏の食用部分 その他の家さんの食用部分	3	0.5 0.5	○			【鶏の肝臓参照】
魚介類(さけ目魚類に限る。)	1	0.2			1 米国	【0.21±0.1(n=18)(ニジマス)(米国)】
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)	8	0.2	○			筋肉:2.4±0.28(n=3) 内臓:5.42±0.86(n=3)(ウナギ)※
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.3	0.03	○			0.12,0.08,<0.005(ブリ)
魚介類(その他の魚類に限る。)	1	0.2	○		1 米国	【0.16±0.06(n=20)(ナマズ)(米国)】
魚介類(貝類に限る。)		0.1				
魚介類(甲殻類に限る。)		0.1				
その他の魚介類		0.1				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

*: ニュージールランドでは定量限界(0.05 ppm)未満の分析値のデータも含めて算出した値で基準値を設定している(休業期間 牛:28日、豚15日、鶏3日時点)

※ 魚介類(ウナギ目に限る。)の基準値については、筋肉と内臓の重量比を9:1と仮定して筋肉と内臓の合計の残留濃度を算出した結果を元に設定した。

フロルフェニコールの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm) ^{*2}	一般(1歳 以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.3	4.6 ^{*1}	2.9 ^{*1}	6.3 ^{*1}	3.0 ^{*1}
牛の脂肪	0.3				
牛の肝臓	4	0.4	0.0	5.6	0.0
牛の腎臓	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	4	2.0	0.0	13.6	1.6
豚の筋肉	0.3	12.6 ^{*1}	10.0 ^{*1}	13.0 ^{*1}	9.2 ^{*1}
豚の脂肪	0.3				
豚の肝臓	7	0.7	3.5	0.0	0.7
豚の腎臓	1	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	7	4.2	2.1	0.7	2.8
鶏の筋肉	0.2	7.5 ^{*1}	5.4 ^{*1}	7.9 ^{*1}	5.6 ^{*1}
鶏の脂肪	0.4				
鶏の肝臓	3	2.1	1.5	0.0	2.4
鶏の腎臓	1	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	3	5.7	3.6	8.7	4.2
魚介類 (さけ目魚類に限る。)	1	10.5	5.3	4.0	12.2
魚介類 (うなぎ目魚類に限る。)	8	13.6	2.4	11.2	17.6
魚介類 (すずき目魚類に限る。)	0.3	10.2	4.4	6.1	12.7
魚介類 (その他の魚類に限る。)	1	27.4	12.3	15.5	37.1
計		101.4	53.5	92.6	109.0
ADI 比 (%) ^{*3}		26.7	46.9	22.9	28.2

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

*1: 筋肉又は脂肪のうち、高い方の値を用いた。

*2: 代謝物FFNH₂として

*3: フロルフェニコールとしてのADI (0.01 mg/kg 体重/day) に代謝物FFNH₂/フロルフェニコールの分子量比0.69を乗じて、代謝物FFNH₂に換算した値 (0.0069 mg/kg 体重/day) を用いた。

(参考)

これまでの経緯

平成17年 9月13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17年11月29日	暫定基準告示
平成18年 7月18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19年 1月12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19年 8月30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19年12月 6日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年 6月20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
平成20年 8月 7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
平成20年10月24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
平成20年12月 9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
平成27年 4月21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27年 8月18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28年 3月 1日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年 3月 4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
○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
佐々木 一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
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

フロルフェニコール

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.3
豚の筋肉	0.3
牛の脂肪	0.3
豚の脂肪	0.3
牛の肝臓	4
豚の肝臓	7
牛の腎臓	0.3
豚の腎臓	1
牛の食用部分 ^{注)}	4
豚の食用部分	7
鶏の筋肉	0.2
鶏の脂肪	0.4
鶏の肝臓	3
鶏の腎臓	1
鶏の食用部分	3
魚介類(さけ目魚類に限る。)	1
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)	8
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.3
魚介類(その他の魚類に限る。)	1

※今回基準値を設定するフロルフェニコールは、フロルフェニコールを代謝物FFNH₂【(1*R*,2*S*)-1-(4-メチルスルホニルフェニル)-2-アミノ-3-フルオロ-1-プロパノール】に換算したものと及び加水分解により代謝物FFNH₂に変換される代謝物を代謝物FFNH₂に換算したものの和とする。

注)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。