資料１３－２

厚生労働省発食安０７３０第3号
平 成 ２ ６ 年 ７ 月 ３ ０ 日

薬事・食品衛生審議会
　会長　西 島　正 弘　殿

厚生労働大臣　　田 村　憲 久

諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第１項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

クロラムフェニコール

平成２６年９月９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 26 年７月 30 日付け厚生労働省発食安 0730 第３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項の規定に基づくクロラム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。

クロラムフェニコール

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：抗生物質

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。

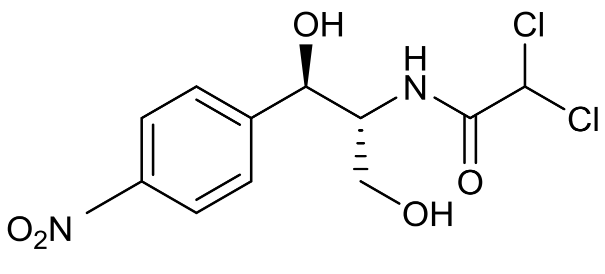
クロラムフェニコールは、動物用及びヒト用医薬品として国内外で使用されている。動物用医薬品として、国内では、イヌ及びネコを対象とした注射剤及び点眼剤が承認されているが、 畜産動物を対象とした製剤は承認されていない。ヒト用医薬品としては、 経口投与剤、 注射剤及び外用剤が承認されている。

（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と思われるが、その危険性は評価出来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。

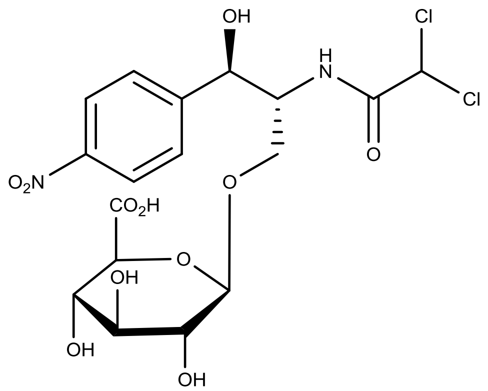
規制対象物質はクロラムフェニコール及びクロラムフェニコールのグルクロン酸抱合体とする。残留試験の結果から、クロラムフェニコール塩基の残留も認められるものの、クロラムフェニコール塩基の残留は相対的に少ないこと、及び生体内でクロラムフェニコールに戻る可能性は極めて低いと思われるため、規制対象物質から除外した。

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。

グルクロン酸抱合体（CAPG）



クロラムフェニコール塩基（NAPD）

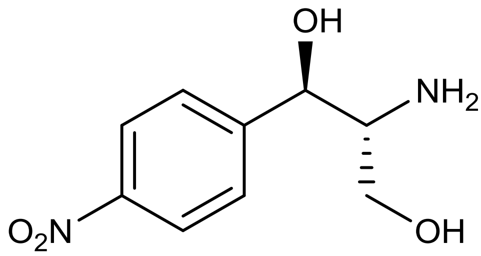


表 1　子牛の残留試験における各組織の検出及び定量限界（μg/kg）

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

（２）豚

子豚（12 頭）にクロラムフェニコールを 9 回混餌投与後（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（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

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（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	20～30
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/day）し、残留試験が実施された。最終投与後 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（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

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（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	280～1180	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
鰐渕　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

　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。

府食第１８７号
平成２６年３月３日

厚生労働大臣
田村　憲久　殿

食品安全委員会
委員長　　熊谷　進

食品健康影響評価の結果の通知について

平成２３年１月２０日付け厚生労働省発食安０１２０第１４号をもって貴省から当委員会に意見を求められたクロラムフェニコールに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）第２３条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

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、一日摂取許容量を設定することは適当でない。

別添

動物用医薬品評価書

クロラムフェニコール

２０１４年３月

食品安全委員会

目　次

頁

〈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
2014 年 1 月 20 日	第 500 回食品安全委員会（報告）
2014 年 1 月 21 日	から 2 月 19 日まで　国民からの意見・情報の募集
2014 年 2 月 25 日	肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2014 年 3 月 3 日	第 505 回食品安全委員会（報告）

〈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 洌子
村田 容常	村田 容常
*：2011 年 1 月 13 日から	*：2012 年 7 月 2 日から

〈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	髙橋 和彦	青木 宙	髙橋 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 葭子	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			髙橋 和彦	吉田 敏則
				*：2013 年 10 月 10 日から	

〈第 79 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉
唐木 英明

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。

評価に用いた試験成績は、薬物動態（ラット、イヌ、ウサギ、牛、豚、鶏、ネコ、馬、山羊、モルモット及びヒト）、残留（牛、豚及び鶏）、遺伝毒性、急性毒性（マウス）、発がん性（マウス）、生殖発生毒性（マウス、ラット及びウサギ）、血液学的影響（マウス、ラット、モルモット、イヌ等）の試験成績及びヒトにおける疫学的知見等である。

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有すると考えられた。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、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、致命的となる可能性のある再生不良性貧血の発生と関連性のあることが示されており、白血病へと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ず、閾値を設定することはできないと考えられた。また、生殖発生毒性を評価するには十分なデータはないと判断されたが、生殖発生毒性を有することが推察されたことから、ヒトに対する影響が懸念される。

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、一日摂取許容量（ADI）を設定することは適当でない。

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要

１．用途

抗菌剤

２．有効成分の一般名

和名：クロラムフェニコール

英名：Chloramphenicol

３．化学名

IUPAC

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

CAS (No. 56-75-7)

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

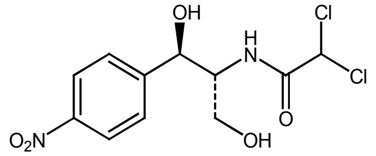
４．分子式

$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$

５．分子量

323.13

６．構造式



（参照 2）

７．使用目的及び使用状況等

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

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、我が国では、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。

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

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

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

検査値等略称を別紙に示した。

１．薬物動態試験

クロラムフェニコール投与の血清中の治療濃度は、大部分の動物種で通常 5～15 mg/L を示す。投与後、クロラムフェニコールは体中に広範に分布する。（参照 3）

（１）薬物動態試験（ラット）

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 4 及び 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。

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 遊離(μg)	アリルアミン 総量(μg)	クロラムフェニコール(μg)	ニトロ化合物の総量(μg)	ニトロ回収率(%)
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

n=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

回収率はニトロ化合物の排泄のみに基づく。

クロラムフェニコールの投与では、投与 20 時間後におけるニトロ化合物の尿中排泄の値は投与 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、特に経口投与 4 時間後では吸収が悪かった。この理由として、グル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。（参照 10）

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、芳香族アミン等の回収について調べた。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代謝

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、空腸において芳香族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。芳香族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。ニトロ基還元のデータ及び表 2 のデータから、グルクロン酸抱合体は盲腸及び結腸で脱抱合されるが、空腸ではほとんど脱抱合されないことが判明した。（参照 10）

クロラムフェニコールの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。

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

クロラムフェニコールのグルクロン酸抱合体の脱抱合及びニトロ基の還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（表 2 及び 3)。そのため、ラットにおいては盲腸及び結腸の細菌叢が、主にグルクロン酸抱合体の脱抱合及びニトロ基の還元に関与するものと考えられた。（参照 10）

クロラムフェニコールのグルクロン酸抱合体をラットに経口投与し、投与 20 時間後の尿をペー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、グルクロン酸抱合体、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-アミノ誘導体がみられた。（参照 10）

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、経口投与量の 70%までがこの経路で排泄される。（参照 4）

（２）薬物動態試験（イヌ及びウサギ）

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、速やかに大部分が吸収され、投与 2 時間後の血清中濃度は 16.5 mg/L[1]であった。同様の所見がクロラムフェニコールを経口投与（16 mg/kg 体重）したウサギにおいても観察された。（参照 4）

（３）薬物動態試験（牛、豚及び鶏）

牛、豚及び鶏に ^{14}C 標識クロラムフェニコールを経口投与し、薬物動態試験が実施された。

経口投与後の薬物動態パラメータを表 4 に、尿又は糞中排泄率を表 5 に示した。

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。牛及び豚において主要排泄経路は尿中であった。（参照 5）

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

1 原文は g/L

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

（４）薬物動態試験（牛）

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（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。

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 時間であった。血漿中には、デヒドロクロラムフェニコールも 3～7 mg/L[2]の濃度で検出された。デヒドロクロラムフェニコールは、腸内細菌叢により生成される代謝物で、ヒトの生命にかかわる再生不良性貧血と関連性があると考えられており、クロラムフェニコールを投与された動物の可食部組織に生じる可能性があると考えられた。（参照 3）

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 時間後に 6 mg/L までの量が涙液から検出された。（参照 4）

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 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）

（５）薬物動態試験（豚）

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

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。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ず、骨髄中濃度は血清中濃度に届かなかった。（参照 4）

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されたが、胆汁中にも僅かに排泄された。少なくとも、ミニブタでは肝臓障害に

2　原文は μg/L

より全身クリアランスが遅延した。(参照 4)

(6)薬物動態試験(鶏)

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、薬物動態試験が実施された。

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 $T_{1/2}$ 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)

(7)薬物動態試験(イヌ、ネコ及び馬)

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、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抱合が主要代謝経路であり、クロラムフェニコールはグルクロン酸抱合体として不活化される。イヌでは尿中未変化体の排泄率は、約 6%である。ネコでは、グルクロン酸抱合体生成能が低く、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 1.1~5.0 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)

(8)薬物動態試験(山羊)

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%が尿中に排泄された。(参照 4)

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 1 時間後に乳汁中に最高値が検出された。(参照 4)

(9)薬物動態試験(ラット、イヌ、モルモット及びヒト)

① 組織中分布(ラット、イヌ及びモルモット)

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、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、次いで肝臓中濃度が高かった。

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、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ころ、ラットと同様の結果がみられた。アリルアミンの濃度の上昇はみられなかった。

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、投与 90 分後のニトロ化合物及びアリルアミンの組織中濃度について比色分析により調べたところ、アリルアミンの多くが組織中でみられた。肝臓及び腎臓には比較的低濃度のニトロ化合物と高濃度のアリルアミンが含まれた。（参照 11）

② 血中濃度及び尿中排泄（ヒト）

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、投与前並びに投与 2、4、6、8、10、14 及び 22 時間後に採血し、比色法及びバイオアッセイにより、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 C_{max} に達し、その後緩やかに減少し、投与 22 時間後に正常値に戻った。比色法での測定値はバイオアッセイによる測定値より僅かに高く、血中の主要な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。いずれの試料においても、血清中アリルアミンの有意な増加はみられなかった。他の試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、投与 2～4 時間後に C_{max} を示した。

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、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謝物として排泄されることが示された。

健常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）

③ 血中濃度及び尿中排泄（イヌ）

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、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 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、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ールが検出されたのみであった。

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）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

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 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。尿中のアリルアミンの有意な増加はみられなかった。（参照 11）

④　腎クリアランス（ヒト及びイヌ）

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と考えられた。（参照 11）

⑤　胆汁及び糞中排泄（ラット及びヒト）

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 4、8、12 及び 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判明し、投与 8～12 時間後には投与量の 3/4 を占めた。

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（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、胆汁が腸管内への主要な排泄経路であることが示された。

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%が検出されたが、胆汁中では僅か 2.7%であることが判明した。（参照 11）

（１０）薬物動態試験（ヒト）

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

その結果、投与された放射活性の約 90%が投与 24 時間以内に尿中に排泄され、投与後 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%）。しかし、試験 20 日でも、尿中に低いレベルの放射活性が検出された。尿中代謝物は、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 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（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）

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った。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 20〜40 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）

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。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。乳児では、経口投与（26 mg/kg 体重）後、C_{max} は 14 mg/L であった。（参照 4）

得られた知見及び理論的考察により、ヒトでは、クロラムフェニコールが経皮的に吸収される可能性のあることが示唆された。（参照 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。（参照 4）

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）

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）

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、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変換される。（参照 4）

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、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

腎盂腎炎を有していたが、2 人は肝臓病にも腎臓病にも罹患していなかった。骨髄非抑制群では、1 人が肝臓病を、2 人が腎臓病を有していたが、6 人にはどちらもなかった。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、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（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が示唆された。（参照 4）

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%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。糸球体ろ過が主要な排泄機序と考えられている。（参照 4）

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 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 4）

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のレベルに低下したことが報告された。（参照 4）

（１１）薬物動態試験（ネコ）

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（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 日後における血漿中濃度は 0.09 mg/L であった。（参照 6）

（１２）代謝試験（ラット）

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）

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

照 4）

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）

ラットに ^{3}H 標識クロラムフェニコールを筋肉内投与し、尿中の代謝物のいくつかを同定した。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。

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 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%が回収された。）。（参照 4）

ラットの潅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合する可能性がある。（参照 4）

（１３）代謝試験（ラット及びにじます）

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 種の第一相酵素代謝物（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、量的には少ないが、ニトロリダクターゼによるものであると考えられた。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。にじますではオキサミド酸誘導体がえらから排泄されると考えられた。（参照 6）

（１４）代謝試験（イヌ、牛、豚、羊、山羊及び鶏）

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要代謝物と考えられた。（参照 4）

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、アリルアミン体及びクロラムフェニコール塩基が顕著にみられた。(参照 4)

豚の肝臓を用いた *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要代謝経路であることが示唆された。(参照 4)

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)

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%）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たしている。(参照 6)

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 種の代謝物：デヒドロクロラムフェニコール、ニトロフェニルアミノプロパネジオン - 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、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、投与 12 日後に組織中から検出された。(参照 3)

（１５）代謝試験（ラット及びヒト）

ラット（Wistar 系）及びヒトボランティアに ^{3}H 標識クロラムフェニコールを経口投与（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。

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 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。

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 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ームを用いた ^{3}H 標識クロラムフェニコールのインキュベーション後にオキサミル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

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。(参照 3)

（１６）代謝試験（ヒト）

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%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%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いる。(参照 4)

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 例の肝臓で、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、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。(参照 4)

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かった。(参照 6)

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（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 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。(参照 3)

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

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し 37℃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 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、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物に言及しており、代謝の場である骨髄が、傷害の標的となることが示唆された。(参照 3)

２．残留試験

（１）残留試験（牛）

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、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。

結果を表 6 に示した。(参照 7)

表 6　子牛におけるクロラムフェニコール静脈内又は筋肉内投与後の筋肉中残留濃度（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）	24	48	72
筋肉内[a]	33	投与部位	918 911	296 1,030	408 168	13.2 10.2	19.4 1.77
		肩部	3.60 6.72	5.22 7.03	0.203 3.90	0.185 0.749	0.360 1.43
		臀部	2.67 1.70	3.26 11.4	0.382 4.71	0.162 0.843	7.68 0.807
	66	投与部位	3,390 2,250	756 1,490	444 333	270 259	1.77 23.9
		肩部	3.36 9.86	8.85 13.0	7.53 7.00	0.205 0.204	0.218 1.09
		臀部	7.18 8.60	6.64 7.54	8.67 7.76	0.375 0.760	0.449 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	

[a]：筋肉内投与：2 頭の各測定値、33 mg/kg 体重/回は最終投与 6 時間後に測定

[b]：静脈内投与：1 頭の測定値

（２）残留試験（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（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、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 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 7 のとおりであった。

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）

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：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：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 日以降まで増加したいくつかの残留物がみられた。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）

表 9　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（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：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）

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 ^{14}C 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、第一相は肝臓及び腎臓と同様であったが第二相（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）

（５）残留試験（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（100 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 10 のとおりであった。

表 10　鶏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	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

CAP : クロラムフェニコール　CAPG : 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 11 に示した。

最終投与 24 時間後には、腎臓の 1 例を除き、筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪から 3 種の主要代謝物（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）は検出されなかった。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 日後まで残留した。(参照 5)

表 11　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（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

CAP：クロラムフェニコール　CAPG：グルクロン酸抱合体

NAPD：クロラムフェニコール塩基　－：不明

（６）残留試験（鶏卵）

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 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。

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 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 及び 1 μg/kg 未満であった。（参照 7）

３．遺伝毒性/細胞毒性試験

（１）遺伝毒性試験

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 12 及び 13 にまとめた。（参照 4、6）

表 12 *in vitro* 試験

試験系	対象	用量 [a]	結果
復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA1530、TA1535、TA1538	30 µg/plate	陰性
	S. typhimurium TA98	0.17~24 µg/mL	陽性
	S. typhimurium TA1535、TA1537	不明	陰性
	S. typhimurium TA98、TA100	30 µg/plate	陰性
	S. typhimurium TA98、TA1535、TA1538	< 4.5 nmol/L	陰性
	Escherichia coli CM891	27 µg/mL	陽性
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 mmol/L	陽性
	ラット肝細胞	2 mmol/L	陽性
DNA 修復試験	ヒト初代培養肝細胞	2 mmol/L	陽性
	ラット肝細胞	2 mmol/L	陽性
	Bacillus subtilis H17、M45	2.5×10^{-3} mg/disk	陰性
	B. subtilis H17、M45	不明	陰性
	E. coli AB1157/JC5547 AB1157/JC2921 AB1157/JC2926 AB1157/JC5517	不明	陽性
	E. coli WP2 $uvrA^{+}recA^{+}$、$uvrA^{-}rec\ A^{-}$ trp^{-}/trp^{+} A2Cs/A2Cr	 不明 不明 3~48 µg/mL	 陰性 陰性 陽性
	E. coli B/r	100 µg/mL	陰性
	E. coli K12 （SOS クロモテスト）	> 30 µg/mL	陰性
	E. coli K12	5~20 µg/plate	陰性
	E. coli Pol A^{+}、Pol A^{-}	30 µg/plate	陰性

DNA 修復試験（続き）	*E. coli* Pol A^{+}、Pol A_1^{-}	10 µg/plate	陰性
	E. coli Pol A^{+}、Pol A^{-}	30 µg/disc	陰性
遺伝子突然変異試験	CHL V79 細胞	2 mmol/L	弱陽性
遺伝子変換試験	*Saccharomyces cerevisiae* D4	不明	陰性
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
	CHL V79 細胞	3~12 mg/mL	弱陽性
	牛線維芽細胞	5、20、40、60 µg/mL	陽性
染色体異常試験	ヒトリンパ球	10~40 µg/mL	陽性
	ヒトリンパ球	不明	陽性
	ヒトリンパ球	200 µg	陽性
	ヒトリンパ球	2.4~4.8 mg/mL	陽性
DNA 結合試験	*E. coli*	100~1,000 µmol/L	陰性
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 mmol/L	陽性
DNA 鎖切断試験[b]	ヒト末梢血リンパ球、Raji リンパ腫細胞、ヒト骨髄由来不死化リンパ芽球細胞	>1×10^{-4}mol/L	陽性[c]

a：代謝活性の有無（±S9）については不明

b：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。

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ール塩基に対してのみ陽性

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
	マウス（101×C_3H）F_1	2×1.5 g/kg	陰性
	マウス（ICR/Ha Swiss）	333 mg/kg	陰性
	マウス（ICR/Ha Swiss）	333、666 mg/kg	陰性
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
	マウス骨髄細胞	50、100 mg/kg 体重	陽性
	マウス F_1 肝臓 [a]	50 mg/kg 体重	陽性
小核試験	ラット肝細胞及び骨髄細胞	1,250 mg/kg 体重	陰性
	マウス（CH3×C57）F_1	用量不明 5 日間投与	陰性

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。

（２）遺伝毒性/細胞毒性試験

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観察された。（参照 3）

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、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。細胞毒性は、^{3}H 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コール、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）の細胞毒性は、2×10^5～2×10^4 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ロクロラムフェニコールで 1～2×10^4 mol/L の濃度で用量反応性がみられ、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）

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、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* 試験で評価された。クロラムフェニコールは、2～5 mmol/L の濃度で、両細胞でアポ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 $B6C3F_1$ 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、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。（参照 3）

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 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られた。（参照 3）

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ことから、巨大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、抗酸化物質は巨大ミトコンドリアの形成を防ぐことが示された。

また、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、アポトーシス及び前駆細胞増殖抑制に関するクロラムフェニコールの細胞毒性影響は僅かであった。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骨髄抑制とが関連している可能性が示唆された。（参照 3）

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調べられた。

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移行しやすく、それによ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。

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。（参照 3）

Tetrahymena spp.で観察された膜介在性の毒性影響と対照的に、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、多くの異なる抗菌性物質で処理した。抗菌性物質の毒性は処理した細胞の形態学的特徴及び遊走で判断した。純品の抗菌性物質が、市販のヒト用抗菌性物質製剤の眼科的局所投与と同様の濃度で用いられた。対照細胞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に対しては細胞病理的な影響を示さず、処理した細胞の形態学的特徴及び遊走は対照細胞と同様であった。（参照 3）

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有すると考えられた。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 *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）

４．急性毒性試験（マウス）

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、急性毒性試験が実施された。その結果、LD_{50} は、非妊娠マウスで 1,530（1,260～1,840）mg/kg 体重、妊娠マウスでは 1,210 mg/kg 体重であった。（参照 4）

５．亜急性毒性試験

亜急性毒性試験は実施されていない。

６．慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性試験は実施されていない。

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、JECFA では、クロラムフ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としている。（参照 3、4）

（１）発がん性試験（マウス）

マウス（BALB/c×AF_1、雄、45 匹/群）にブスルファン[3]（0.5 mg/匹）又は溶媒（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 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）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検に供した（全被験動物を投与開始 350 日後までに剖検）。

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、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 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せるいくつかの知見が得られたが、試験期間や実験方法、特に投与方法に制約があったため、結論を出すことができなかった。（参照 4）

（２）発がん性試験（マウス）

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 系統のマウスでリンパ腫、1 系統（動物種不明）で肝細胞がんの発生率の増加が顕著であったとされた。（参照 4）

７．生殖発生毒性試験

JECFA では、クロラムフェニコールの生殖毒性を検討するに十分な試験は得られていないが、多くの実験動物種において、胚・胎児毒性を示したとしている。（参照 3）

[3] 抗がん剤として使用されるアルキル化剤

（１）生殖発生毒性試験（マウス）

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、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、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ィールド試験を生後30、38及び42日に行った。出生児には肉眼的異常はみられなかった。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）

（２）発生毒性試験（マウス）

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）し、発生毒性試験が実施された。過去4年間の307匹の背景データと比較した。

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頻度に、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。（参照 4、6）

（３）発生毒性試験（ラット）

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%）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）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、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日から0～12日までの投与により多くみられ、着床（又は着床直後の胚）への影響が示唆された。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（7%）の発現率が増加した（対照群：全検査項目0%)。（参照4）

（４）生殖毒性試験（ラット）

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コールを妊娠期又は新生児期の母動物又は出生児に皮下投与した（第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、条件付け後 5、10、15 又は 20 日に回避学習能について調べた。コハク酸クロ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おいて顕著であったが、その差は僅かであった。（参照 4）

（５）発生毒性試験（ラット）

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 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 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 匹の背景データと比較した。

妊娠 5～15 日に投与した 500 mg/kg 体重/日投与群でも胚・胎児死亡率は 63%（背景対照：23%）であった。一方、妊娠 15～17 日に投与した 2,000 mg/kg 体重/日投与群及び妊娠 5、6 又は 7 日に単回投与した 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 又は 10 日に単回投与した 2,000 mg/kg 体重/日投与群では、胎児死亡率が 45%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%であったことから、胚・胎児死亡に対する感受性の高い期間は妊娠 9～15 日と考えられた。臍ヘルニアの発現率は、妊娠 6～8 日に投与した 2,000 mg/kg 体重/日投与群で 36%、妊娠 8 日に単回投与した 2,000 mg/kg 体重/日投与群で 11%であった。また、胎児の骨化遅延が妊娠 7～12 日に投与した 1,000 mg/kg 体重/日投与群及び妊娠 11～13 日に投与した 2,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で観察された。（参照 4、6）

（６）発生毒性試験（ウサギ）

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）し、発生毒性試験が実施された。過去 4 年間にわたる背景データと比較した。

その結果、500 mg/kg 体重/日投与群では死亡胎児数の増加はみられなかったが、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 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、奇形の発現率は低かった。（参照 4、6）

（７）発生毒性試験（サル）〈参考データ〉

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）

（８）発生毒性試験（鶏卵）〈参考データ〉

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）

14 又は 20 体節期の鶏胚を 22～24 時間にわたりクロラムフェニコール（0、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）及び前脳でみられた。ヘモグロビン形成阻害もみられた。（参照 4）

（９）発生毒性試験（*in vitro*）

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性物質 22 物質及び非催奇形性物質 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。この試験系ではマウス胎児肢芽細胞を培養することにより、細胞外基質（硫酸化プロテオグリカン）への分化及び合成が検出可能である。この試験のエンドポイントは、放射標識（^{3}H 標識チミジン）の取り込み、眼のタンパク質及び軟骨のプロテオグリカンの成長と合成能である。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、偽陽性はみられず、偽陰性は約 15%であった。）（参照 4）

催奇形性物質によるラット胎児の中脳、肢芽細胞の分化能や、分化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い反応を示し、50 μg/L 以上の濃度で阻害がみられたが、キャプタン、コルヒチン及びパーベンダゾールのような既知の数種の催奇形性物質では 10 μg/L 以下で阻害が確認された。（参照 4）

（１０）精子に及ぼす影響〈参考データ〉

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 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た。その結果、精原細胞の分裂の完全又は不完全な抑制が認められた。他の詳細な内容については報告されていない。（参照 4）

得られた結果から、クロラムフェニコールは胚・胎児死亡を誘発し、精子形成に影響を及ぼすといった生殖発生毒性を有することが推察された。しかし、食品安全委員会では、適切な投与経路による多世代試験の報告が少ないこと、NOAEL が求められなかった試験があること等から、生殖発生毒性を評価するには十分なデータはないと判断した。

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の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)

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。(参照 3)

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かかわらず、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)

クロラムフェニコールの毒性を総括的に分析した結果、ヒトで報告される最も重篤な影響であ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。(参照 3)

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）血液学的試験（マウス）

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

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 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、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。（参照 3）

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、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：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に正常に戻り、試験終了時までに骨髄抑制は消失していた。コハク酸クロラムフ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）

マウス（57B1/10ScSnPh、18～21 匹/群）にエックス線照射（4.7 Gy）し、コ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/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。対照群には「クロラムフェニコール投与/非照射群」及び「クロラムフェニコール非投与/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ョンの 4、8 又は 11 日[4]後（エックス線照射 14、18 又は 21 日後）に検査された。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 に影響はみられなかった。エックス線照射群では、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。（参照 4）

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）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] 原文は 21 日

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の減少を示した。

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った。（参照 4）

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れなかった。ミトコンドリアのクリスタ（cristae）は減少した。

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。（参照 4）

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はみられなかった。（参照 4）

（２）血液学的試験（ラット）

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（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 に対する影響はみられなかった。（参照 4）

（３）血液学的試験（モルモット）

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/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）

（４）血液学的試験（イヌ）

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 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

及び白血球分画に変化はみられなかったが、225 及び 275 mg/kg 体重/日投与群の骨髄検査で、赤血球形成抑制がみられた。275 mg/kg 体重/日投与群では、有糸分裂活性が抑制され、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った。（参照 4）

イヌにクロラムフェニコールを 14 日間経口投与（300 mg/kg 体重/日）した毒性試験で、骨髄障害が報告された。その結果、赤芽球系細胞が減少し、それに伴い骨髄球系細胞が増加して骨髄球系細胞/赤芽球系細胞比が顕著に上昇した。（参照 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（50 mg/kg 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小板を採取した。^{3}H 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）

（５）血液学的試験（ネコ）

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 60 mg/kg 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、脱水、食欲不振、体重減少、下痢、嘔吐等の毒性徴候がみられた。クロラムフ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髄抑制であった。リンパ球の空胞形成並びに骨髄幼若細胞及び赤血球がみられた。その影響は 120 mg/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回復した。（参照 4）

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）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 週後にリンパ球減少症及び投与 3 週後に好中球減少症が発症した。投与終了時に、骨髄には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）

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（投与経路不記載）したところ高頻度に毒性影響が発現した。（参照 3）

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/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

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 は著しく減少した。（参照 4）

（６）血液学的試験（牛）

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 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起こり、赤血球、白血球及び巨核球の消失を伴っていた。まれにリン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。（参照 4）

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 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みられなかった。

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 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なかった。（参照 4）

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 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機能障害がみられた。1 例に PCV 及び Hb の僅かな低下がみられたが骨髄には関連病変はみられなかった。（参照 6）

（７）血液学的試験（*in vitro*）

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（LAF_1）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 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 4）

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4)

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とが置き換わった 2 つの類似物であるフロルフェニコール及びチアンフェニコールと比較された。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、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。（参照 6）

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-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) 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 期に停止させる。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連性があると考えられた。（参照 6）

コロニー刺激因子（colony stimulating factors : CSFs）は異なる骨髄性白血病細胞株（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び CSF の生成の双方に毒性抑制影響を有するため、それらの代謝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)となる可能性が高い

と考えられた。（参照 6）

９．その他の毒性試験

（１）眼に及ぼす影響（ウサギ）

硝子体を切除したウサギ（3 匹/群）に硝子体の代替としてクロラムフェニコール溶液（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図にも異常はみられなかった。50 mg/L 溶液を注入 2 週後においては、網膜電図は正常であったが、網膜の病理組織学的検査では異常（詳細不明）がみられ、広範に及んでいた。（参照 4）

（２）聴覚に及ぼす影響（ラット及びモルモット）

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 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れた。（参照 4）

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、聴覚に影響はみられなかったが、1～5%溶液では中等度の聴覚減退が様々な頻度でみられた。同様の所見が、耳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 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、投与量又は投与後経過時間にかかわらず同様であった。（参照 4）

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 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 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られず、有毛細胞の消失もみられなかった。（参照 4）

（３）睡眠に及ぼす影響

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。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

照 4）

１０．ヒトにおける知見

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、用量相関性がなくしばしば不可逆的である。（参照 3）

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。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る能力は遺伝的に決定され、個人差によって薬物誘発性の症状が引き起こされた可能性がある。この仮定は、*in vitro* 及び *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な生化学的メカニズムはまだ解明されていない。（参照 3）

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た。

（１）再生不良性貧血

①　発症率及び転帰

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には、個人差があると考えられている。この病気の発症率は多様ではあるが、非常に低く、30,000 又はそれ以上の治療症例に対し僅か 1 例である。しかし、完全な骨髄形成不全に陥ると致死率は高い。回復した症例では急性白血病のリスクが高い。（参照 6）

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。（参照 3）

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症率は、再生不良

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、厳密な診断基準の適用により、報告された再生不良性貧血の発症率は減少した。さらに検討した結果、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症率は 2～6 例/100 万人と結論づけられた。(参照 3)

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、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 か月以上であった患者はほぼ全員が死亡した。(参照 6)

② 発症のメカニズム

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。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又は完全に反応することから裏付けられた。(参照 3)

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。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多能性幹細胞であると考えられた。(参照 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き起こされる可能性があるとされている。(参照 4)

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 細胞介在性の骨髄造血細胞の破壊が特徴的であると報告された。

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。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が発症した。このことは、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、その前に再生不良性貧血との関連性は認識されていた。(参照 4)

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

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。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。（参照 4）

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（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還元産物は、マウスの抗原反応性細胞を抑制した。（参照 4）

③　投与経路と発症

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%が非経口投与後に、3%が直腸投与後に発症した。（参照 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った。（参照 6）

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、この使用法が普及しているにもかかわらず、極めて限定的なものであった。既知の報告例（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）

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

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、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。(参照 3)

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、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った。（参照 3）

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、national register of drug-induced ocular side-effects in Oregon,USA に報告された。（参照 3）

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こり、続いて消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）

④　疫学調査結果等

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。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の関与は激減した。過去 10 年間に欧州内でクロラムフェニコールが眼科用局所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、この適用方法が最低用量と考えられた。（参照 4）

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（prospective study）では 250 症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。これは他の欧州の国と同様であったが、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。(参照 4)

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。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確に評価できるかどうかは明らかではない。(参照 4)

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、クロラムフェニコールの眼科的使用及び動物用医薬品としての使用と再生不良性貧血の間に関連性はないと考えられた。(参照 4)

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)

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]	－	・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
イスラエル	1975 [1975]	－	・発生率：男性 - $7.1/10^6$、女性 - $8.7/10^6$ 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

カリフォルニア	1969 [1969]	―	・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
スウェーデン	1970 年代 [1972] [1973] [1979]	―	・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
イスタンブール	[1983]	108	・4 例がクロラムフェニコールに起因
パリ	1971～1983 [1984]	380	・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
トルコ	[2001]	151	・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
ブラジル パラナ州	[2002]	125	・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
ジョクジャカルタ	1975～1980 [1983]	9(子供)	・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
ナイジェリア	[1993]	―	・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

ネパール	[1999]	18	・16 例が特発性、1 例がクロラムフェニコールに起因
米国	[1963]	40	・27 例がクロラムフェニコールに起因 ・18 例：総投与量が>10 g（最高 250 g） ・8 例：総投与量が<10 g ・1 例(幼児)：<2 g ・最終投与 1~3 か月後に発症
米国	1954 [1954]	539	・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
イラク	[1978]	60	・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
英国、デンマーク、スウェーデン、オランダ、北東スイス	[1974]		・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）
イタリア	1971~1975 [1981]	―	・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
北東スイス （15 病院）	1959～1969 [1973]	172	・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
デンマーク	1967～1982 [1986]	39 (0～14 歳)	・年間発生率：$22/10^6$ ・2 例がクロラムフェニコールに起因
―	1983 [1983]	―	・推定発生率：1/20,000～1/40,000

香港	[1988]	－	・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
日本	[1982]	－	・高齢者の危険性が高い（致死的な症例のみの調査）
コロンビア	1961～1965 [1970]	35	・10 例が過去にクロラムフェニコールに暴露 ・死亡率：60%
－	[1981]	21	・8 人にクロラムフェニコールが投与
－	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
－	[1971]	7	・総投与量：6.5～60 g

*：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
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
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
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
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

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
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
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
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
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
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
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
―	―	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
―	―	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
―	―	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

―：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）

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 B_{12} 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）

囊胞性線維症の 3 歳女児にクロラムフェニコールが 2.5 か月間投与（70 mg/kg 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。これら全ての症状は休薬により回復した。（参照 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、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 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）

（３）発がん性（白血病）

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。（参照 6）

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。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）

6 歳女児は、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）

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（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、再生不良性貧血及び白血病を発症した。（参照 4）

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を 7 日間経口投与（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）

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）

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。（参照 4）

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 例が再生不良性貧血で、27 例が白血病と判明した。（参照 4）

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 例にクロラムフェニコールが関与していた。（参照 4）

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、急性骨髄性白血病であった。（参照 4）

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症する事例が知れられている。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知られていない。（参照 4）

（４）心臓血管系への影響（グレイ症候群）

クロラムフェニコールは、グレイ症候群（“Grey Baby Syndrome”、”Grey 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、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 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。この方法での投与 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。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対する影響が重要である可能性が示唆された。（参照 4）

グレイ症候群は、未熟児及び新生児において 25 mg/kg 体重/日以上の用量で発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、進行性のチアノーゼ、不規則呼吸及び数時間又は数日以内に死に至る循環虚脱を特徴とする。（参照 6）

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ない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。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）

（５）その他の血液毒性

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

こるビタミンKの合成阻害によるものである。（参照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の一部で発現する。血管内溶血を発症したグルコース6リン酸デヒドロゲナーゼ欠損の子供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6）

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考えられた。（参照6）

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 vivo* 試験は得られていない。（参照4）

（６）接触性皮膚炎

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 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。（参照3）

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）

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、アレルギー性接触性皮膚炎が報告された。（参照4）

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%であった。（参照4）

（７）眼毒性

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）

（８）聴覚毒性

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、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、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った。（参照 4）

（９）精巣への影響

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。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）

（１０）催奇形性

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（ケースコントロールサーベイランス）に基づくデータからクロラムフェニコー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（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、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 か月又は 3 か月に服用した妊婦の症例対照対分析（ケースコントロール対分析）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なかった。妊娠初期にクロラムフェニコールを服用した場合、ヒトの胎児に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 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の時期に増大する。したがって、この調査では初期の異常の発生を見落としている可能性がある。（参照 3）

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 人の子供の調査で口唇裂の発生に関与していた。しかし、疫学調査の性格上、テトラサイクリ

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ヒトの催奇形性物質であると断定できなかった。（参照 4）

（１１）その他の知見

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者､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の特に骨髄においてタ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るべきであるとされている。（参照 3）

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（点眼剤）に関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、確定することはできなかった。（参照 3）

Ⅲ．食品健康影響評価

１．国際機関等における評価について

（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。（参照 3）

（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。（参照 8）

（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（Group 2A）」と評価された。（参照 9）

２．食品健康影響評価について

各種遺伝毒性試験により、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有すると考えられた。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、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、致命的となる可能性のある再生不良性貧血の発生と関連性のあることが示されており、白血病へと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ず、閾値を設定することはできないと考えられた。また、生殖発生毒性を評価するには十分なデータはないと判断されたが、生殖発生毒性を有することが推察されたことから、ヒトに対する影響が懸念される。

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。

〈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
EMEA	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
NOEL	無作用量
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

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 14th Edition, 2006
3. JECFA: Chloramphenicol: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 2004; 53
4. JECFA: Chloramphenicol: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 1987; 23
5. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41/6. 1994.
6. JECFA: Chloramphenicol: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 1994; 33
7. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41/1.
8. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CHLORAMPHENICOL, SUMMARY REPORT
9. IARC: Summaries & Evaluations, CHLORAMPHENICOL (Group 2A), 1990
10. A. J. Glazko, W. A. Dill and L. M. Wolf: Observations on The Metabolic Disposition of Chloramphenicol (Chloromycetin) in The Rat. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics,1952; 104(4): 452-458.
11. A. J. Glazko, L. M. Wolf, W. A. Dill and A. C. Bratton: Biochemical Studies on Chloramphenicol (Chloromycetin) II. Tissue distribution and excretion studies, The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 1949; 96(4 Pt. 1): 445-459.
12. Corpet DE, Bories GF. Short Communication: [^{3}H]Chloramphenicol Metabolism in Human Volunteer: Oxamic Acid as a New Major Metabolite, Drug metabolism and Disposition, 1987; Vol. 15. No. 6: 925-927