

フロルフエニコール (案)

1. 概要

(1) 品目名：フロルフエニコール(Florfenicol)

(2) 用途：牛の細菌性肺炎、豚の胸膜肺炎、鶏の大腸菌症及び魚介類の細菌性疾病の治療

フロルフエニコールは構造的、作用的にクロラムフェニコールと類似した抗生物質であり、牛及び豚の呼吸器病、鶏の大腸菌症及び魚介類のビブリオ病等の細菌性疾病を適応症として我が国をはじめ、欧米等で用いられている。

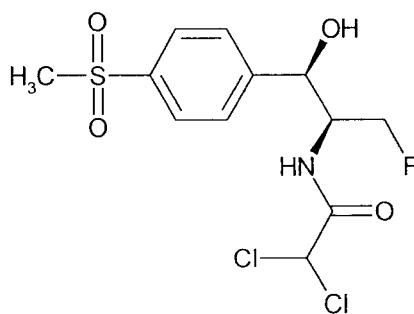
今般の残留基準設定については、農林水産省よりフロルフエニコールを有効成分とする製剤（ニューフロール、フロロコール2%液）の申請及びフロルフエニコールを有効成分とする製剤（フロロコール200注射液、フロロコール100注射液）が承認を受けた後、所定の期間（6年）が経過したため再審査申請がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会においてフロルフエニコールについてADI設定がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

2,2-dichloro-*N*-((1*R*, 2*S*)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)propan-2-yl)ethanamide (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 : 358.2

常温における性状 : 白色の結晶性粉末

融点(分解点) : 約 154°C

溶解性 : N,N-ジメチルホルムアミドに極めて溶けやすく、アセトン及びアセトニトリルに溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(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。

今回動物用医薬品として承認申請されたものについて、下線を付した。

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	20 mg/kg 体重/日を 48 時間間隔で 2 回筋肉内投与	米国	28 日
		ニュージーランド	28 日
		EU	30 日
		カナダ	36 日
		オーストラリア	42 日
	10 mg/kg 体重/日を 3 日間連続して筋肉内投与	日本	30 日
	40 mg/kg 体重を単回皮下投与	ニュージーランド	28 日
		米国	38 日
		オーストラリア	42 日
		EU	44 日
20 mg/kg 体重を単回皮下投与	日本	<u>40 日</u>	
10 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して飼料添加	日本	<u>4 日</u>	
豚	10 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して飲水添加	ニュージーランド	14 日
		EU	20 日
	2 mg/kg 体重/日を 7 日間連続して飲水添加	日本	3 日
	5 日間連続して飲水に 100 ppm 添加	米国	16 日
		カナダ	21 日
	15 mg/kg 体重/日を 48 時間間隔で 2 回筋肉内投与	ニュージーランド	7 日
		オーストラリア	12 日
		カナダ	15 日
	5 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して筋肉内投与	日本	21 日
10 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して飼料添加	米国	13 日	
2 mg/kg 体重/日を 7 日間連続して飼料添加	日本	3 日	
鶏	30 mg/kg 体重/日を 3 日間連続して飲水添加	ニュージーランド	3 日
	20 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して飲水添加	日本	5 日
	3 日間連続して飲水に 100 ppm 添加	カナダ	5 日
さけ	10 mg/kg 体重/日を 10 日間連続して飼料添加	カナダ	12 日
		英国	15 日
		スペイン	15 日
		米国	15 日

サケ目魚類	10 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加	日本	14日
なまず	10 mg/kg 体重/日を10日間連続して飼料添加	米国	12日
ウナギ目魚類	10 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加	日本	7日
スズキ目魚類	10 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加	日本	5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（3頭）に、フロルフェニコールを10 mg/kg体重で単回筋肉内投与を行った。最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）は1時間であり、その時の最高血漿中濃度（ C_{max} ）は約1.6 $\mu\text{g/mL}$ 、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は約18.2時間であった。投与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。代謝物のオキサミン酸体は胆汁で高く、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。アミノ体は未変化体の1/5程度で、アルコール体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。

牛（3頭）に、フロルフェニコールとして10 mg/kg体重で単回経口投与し、投与後2時間に採取した臓器・組織についてフロルフェニコール及びその代謝物濃度を以下に示す。

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 ($\mu\text{g/mL}$ 又は $\mu\text{g/g}$)

試料	フロルフェニコール	代謝物		
		フロルフェニコールアルコール体	フロルフェニコールアミノ体	フロルフェニコールオキサミン酸体
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

数値は、分析値又は平均値で示す。

検出限界：0.10 ($\mu\text{g/mL}$ 又は $\mu\text{g/g}$)

(2) ブタにおける分布、代謝試験

豚（3頭）に、フロルフェニコールを10 mg/kg体重で単回筋肉内投与を行った。投与後1及び8時間後の組織中分布を検討した。最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）は、投与後1時間、その時の最高血漿中濃度（ C_{max} ）は、約4.2 $\mu\text{g/ml}$ であり、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は約5時間であった。投与後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。投与後8時間では、これらの濃度が全ての組織で1/2程度に低下した。代謝物のオキサミン酸体は、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 程度になり、未変化体と同様の挙動を示した。代謝物のアミノ体は、未変化体の 1/10 未満で、アルコール体は、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% が尿及び糞中に排泄され、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。

約 2 ヶ月齢の豚 (16 頭/群) にフロルフエニコールを 10 及び 20 mg/kg 体重/日で連続 5 日間筋肉内投与を行った。投与後、21 日までの血清、筋肉、腎臓、肝臓、注射部位筋肉、筋肉、小腸及び脂肪中濃度を測定した。10 mg 投与群では、投与後 1 日の腎臓で 0.10-0.24 $\mu\text{g/g}$ 、注射部位筋肉で 0.10-3.52 $\mu\text{g/g}$ 、注射部位周辺部筋肉で 0.24 $\mu\text{g/g}$ が検出された。20 mg 投与群では、投与後 1 日の血清及び組織中に残留が確認され、特に注射部位筋肉で高濃度 (8.21-192.52 $\mu\text{g/g}$) であった。両投与群とも、投与後 3 日以降には全ての試料で検出限界未満 (血漿 : 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 、その他 : 0.05 $\mu\text{g/g}$) となった。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

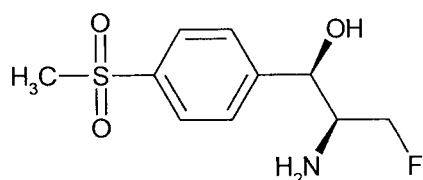
① 分析対象化合物 : フロルフエニコール

フロルフエニコールアミン

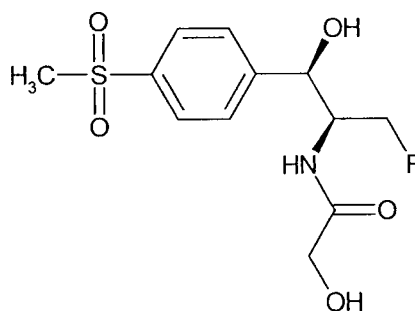
フロルフエニコールアルコール

オキサミン酸フロルフエニコール

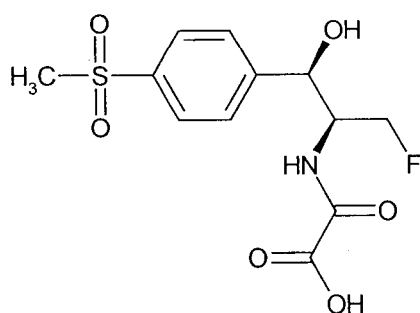
モノクロロフロルフエニコール



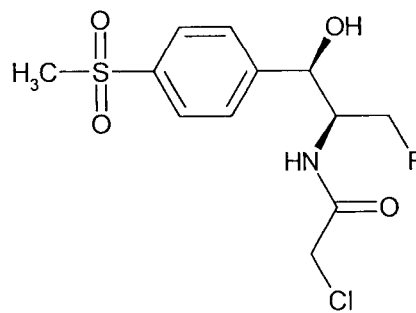
フロルフエニコールアミン



フロルフエニコールアルコール



オキサミン酸フロルフエニコール



モノクロロフロルフエニコール

② 分析法の概要：

バイオアッセイ法、HPLC（高速液体クロマトグラフ）法及び LSC（液体シンチレーションカウンター測定）法により、各対象動物組織における残留性が検証されている。なお各試験法による試験結果の分析対象化合物は以下のとおり。

試験法	バイオアッセイ法	HPLC 法			LSC 法
		フロルフェニコールのみの記載	フロルフェニコール及びフロルフェニコールアミンの並記	フロルフェニコールアミンのみの記載	
分析対象化合物	フロルフェニコール	フロルフェニコール	フロルフェニコール フロルフェニコールアミン	フロルフェニコール フロルフェニコールアミン フロルフェニコールアルコール オキサジ酸フロルフェニコール モノクロフロルフェニコール	フロルフェニコール

(2) 組織における残留

- ① ウシにフロルフェニコールとして 20 mg/kg 体重及び 40 mg/kg 体重を単回皮下投与した。最終投与後 40 日の筋肉、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（バイオアッセイ法により測定）を以下に示す。

フロルフェニコールとして、20 mg/kg 体重及び 40 mg/kg 体重を単回皮下投与した時の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪		肝臓	
	20 mg/kg 体重	40 mg/kg 体重	20 mg/kg 体重	40 mg/kg 体重	20 mg/kg 体重	40 mg/kg 体重
40	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

試験日 (投与後日数)	腎臓		小腸	
	20 mg/kg 体重	40 mg/kg 体重	20 mg/kg 体重	40 mg/kg 体重
40	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

数値は、分析値を示す。

検出限界：0.05 ppm

- ② ウシにフロルフェニコールとして 10 mg/kg 体重/日及び 20 mg/kg 体重/日を 3 日間連続して筋肉内投与した。最終投与後 30 日の筋肉、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（バイオアッセイ法により測定）を以下に示す。

フロルフエニコールとして、10 mg/kg 体重/日及び20 mg/kg 体重/日を3日間連続して筋肉内投与した時の食用組織中のフロルフエニコール濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪		肝臓	
	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日
30	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

試験日 (投与後日数)	腎臓		小腸	
	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日
30	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

数値は、分析値を示す。

検出限界：0.05 ppm

- ③ ウシにフロルフエニコールとして10 mg/kg 体重/日を代用乳添加し5日間連続して経口投与した。最終投与後3及び4日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフエニコール濃度 (バイオアッセイ法により測定) を以下に示す。

フロルフエニコールとして、10 mg/kg 体重/日を代用乳添加し5日間連続して経口投与した時の食用組織中のフロルフエニコール濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
4	<0.05	—	<0.05	<0.05	<0.05

数値は、分析値を示す。

—は分析を実施せず

検出限界：0.05 ppm

- ④ ブタにフロルフエニコールとして10 mg/kg 体重/日及び20 mg/kg 体重/日を5日間連続して筋肉内投与した。最終投与後7、14及び21日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるフロルフエニコール濃度 (バイオアッセイ法により測定) を以下に示す。

フロルフェニコールとして、10 mg/kg 体重/日及び20 mg/kg 体重/日を5日間連続して筋肉内投与した時の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪		肝臓	
	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日
7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
14	—	—	—	—	—	—
21	—	—	—	—	—	—

試験日 (投与後日数)	腎臓		小腸	
	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日
7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
14	—	<0.05	—	—
21	—	<0.05	—	—

数値は、分析値を示す。

—は分析を実施せず

検出限界：0.05 ppm

- ⑤ ブタにフロルフェニコールとして約2.2 mg/kg 体重/日及び約6.5 mg/kg 体重/日を7日間連続して飼料添加した。最終投与後3日の筋肉、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 (バイオアッセイ法により測定) を以下に示す。

フロルフェニコールとして、約2.2 mg/kg 体重/日及び約6.5 mg/kg 体重/日を7日間連続して飼料添加した時の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪		肝臓	
	約2.2 mg/kg 体重/日	約6.5mg/kg 体重/日	約2.2 mg/kg 体重/日	約6.5mg/kg 体重/日	約2.2 mg/kg 体重/日	約6.5mg/kg 体重/日
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

試験日 (投与後日数)	腎臓		小腸	
	約2.2 mg/kg 体重/日	約6.5mg/kg 体重/日	約2.2 mg/kg 体重/日	約6.5mg/kg 体重/日
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

数値は、分析値を示す。

検出限界：0.05 ppm

- ⑥ 鶏にフロルフェニコールとして20 mg/kg 体重/日及び60 mg/kg 体重/日を5日間連続して飲水添加した。最終投与後3及び5日の筋肉、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 (バイオアッセイ法により測定) を以下に示す。

フロルフェニコールとして、20 mg/kg 体重/日及び60 mg/kg 体重/日を5日間連続して飲水添加した時の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (ppm)

試験日 (投与後 日数)	筋肉		脂肪		肝臓	
	20 mg/kg 体重/日	60 mg/kg 体重/日	20mg/kg 体重/日	60 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日	60 mg/kg 体重/日
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
5	—	—	<0.05	<0.05	—	—

試験日 (投与後 日数)	腎臓		小腸	
	20 mg/kg 体重/日	60 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日	60 mg/kg 体重/日
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
5	—	—	—	—

数値は、分析値を示す。

—は分析を実施せず

検出限界：0.05 ppm

- ⑦ 水温 3-5 °C で飼育するサケにフロルフェニコールとして 10 mg/kg 体重/日を 10 日間連続して飼料添加した。最終投与後、11 及び 14 日の筋肉、皮膚及び肝臓におけるフロルフェニコール及びフロルフェニコールアミン濃度 (HPLC 法により測定) を以下に示す。

(水温 3-5°C) フロルフェニコールとして、10 mg/kg 体重/日を 10 日間連続して飼料添加した時の食用組織中のフロルフェニコール及びフロルフェニコールアミン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		皮膚		肝臓	
	フロルフェニコール	フロルフェニコールアミン	フロルフェニコール	フロルフェニコールアミン	フロルフェニコール	フロルフェニコールアミン
11	<0.020(9), 0.020	<0.020, 0.020, 0.037, 0.038, 0.045, 0.061, 0.064, 0.089, 0.110, 0.407	<0.020	0.515±0.226	<0.050(7), 0.052, 0.099, 0.270	<0.050(2), 0.064, 0.129, 0.147, 0.165, 0.199, 0.283, 0.310, 0.547
14	<0.020	<0.020(3), 0.027, 0.028(2), 0.032, 0.033, 0.042, 0.051	<0.020	0.273±0.091	<0.050	<0.050(4), 0.098, 0.100(2), 0.110, 0.111, 0.127

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：筋肉及び皮膚 0.020 ppm、肝臓 0.050 ppm

- ⑧ 水温 10 °C で飼育するサケにフロルフェニコールとして 10 mg/kg 体重/日を 10 日間連続して飼料添加した。最終投与後 15 日の筋肉、皮膚及び肝臓におけるフロルフェニコール及びフロルフェニコールアミン濃度 (HPLC 法により測定) を以下に示す。

(水温 10℃) フロルフェニコールとして、10 mg/kg 体重/日を 10 日間連続して飼料添加した時の食用組織中のフロルフェニコール及びフロルフェニコールアミン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		皮膚		肝臓	
	フロルフェニコール	フロルフェニコール アミン	フロルフェニコール	フロルフェニコール アミン	フロルフェニコール	フロルフェニコール アミン
15	<0.020	<0.02, 0.031, 0.038, 0.043, 0.049	<0.020	0.217±0.088	<0.050	<0.050(4), 0.066, 0.077, 0.086, 0.087, 0.124, 0.154

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：筋肉及び皮膚 0.020 ppm、肝臓 0.050 ppm

- ⑨ アユ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。最終投与後 14 日の筋肉及び内臓におけるフロルフェニコール濃度 (バイオアッセイ法により測定) を以下に示す。

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時の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	内臓
14	<0.05	<0.05

数値は、分析値を示す。

検出限界：0.05 ppm

- ⑩ ニジマス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。最終投与後 7 及び 14 日の筋肉におけるフロルフェニコール濃度 (バイオアッセイ法により測定) を以下に示す。

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時の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉
7	<0.05
14	<0.05

数値は、分析値を示す。

検出限界：0.05 ppm

- ⑪ ウナギにフロルフェニコールとして 10 mg/kg 体重/日及び 20 mg/kg 体重/日を 7 日間連続して飼料添加した。最終投与後 5 日の筋肉、肝臓及び腎臓におけるフロルフェニコール濃度 (バイオアッセイ法により測定) を以下に示す。

フロルフエニコールとして、10 mg/kg 体重/日及び20 mg/kg 体重/日を7日間連続して飼料添加した時の食用組織中のフロルフエニコール濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		肝臓		腎臓	
	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日
5日	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

数値は、分析値を示す。

検出限界：0.05 ppm

- ⑫ 低水温 (19.9-22.9℃) で飼育する当歳魚のブリにフロルフエニコールとして10 mg/kg 体重/日及び30 mg/kg 体重/日を10日間連続して飼料添加した。最終投与後3及び5日の筋肉、肝臓、腎臓及び脾臓におけるフロルフエニコール濃度 (HPLC 法により測定) を以下に示す。

(低水温) フロルフエニコールとして、10 mg/kg 体重/日及び30 mg/kg 体重/日を10日間連続して飼料添加した時の食用組織中のフロルフエニコール濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		肝臓	
	10 mg/kg 体重/日	30 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日	30 mg/kg 体重/日
3日	<0.025	<0.025 (4), 0.07	<0.025	<0.025 (4), 0.04
5日	<0.025	<0.025	—	<0.025

試験日 (投与後日数)	腎臓		脾臓	
	10 mg/kg 体重/日	30 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日	30 mg/kg 体重/日
3日	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
5日	—	—	—	—

数値は、分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

—は分析を実施せず

検出限界：0.025 ppm

- ⑬ ナマズにフロルフエニコールとして10mg/kg 体重/日を10日間連続して飼料添加した。最終投与後7及び14日の筋肉におけるフロルフエニコールアミン濃度 (HPLC 法により測定) を以下に示す。

フロルフエニコールとして、10 mg/kg 体重/日を10日間連続して飼料添加した時の食用組織中のフロルフエニコールアミン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉
7	<0.075 (3), 0.093 (2), 0.111, 0.134, 0.158, 0.160, 0.167, 0.203, 0.213, 0.216, 0.254, 0.279, 0.320, 0.335, 0.379, 0.405, 0.424
14	<0.075 (4), 0.075, 0.076, 0.096, 0.130, 0.132, 0.137, 0.146, 0.147 (2), 0.159, 0.172, 0.173, 0.192, 0.195, 0.223, 0.317

数値は、分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.075 ppm

これらの試験結果の詳細については、別紙1を参照

4. 許容一日摂取量 (ADI) 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 号並びに第 24 条第 2 項の規定に基づき、平成 17 年 9 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0913007 号並びに平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0718021 号及び平成 19 年 1 月 12 日付け厚生労働省発食安第 0112020 号により、食品安全委員会委員長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ついて、食品安全委員会において、以下のとおり食品健康影響評価が示されている。

フロルフェニコールの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

フロルフェニコール 0.01 mg/kg 体重/日

5. 諸外国における使用状況

(1) 残留基準

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ、牛、豚、鶏等に使用が認められている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない (平成 20 年 6 月現在)。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象：フロルフェニコール本体

対象動物による残留試験において、フロルフェニコール又はフロルフェニコールアミンの分析が行われているが、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてフロルフェニコールを設定しているため、フロルフェニコール本体のみを規制の対象とした。

(2) 基準値案

別紙 2 のとおりである。

(3) ADI 比

各食品において基準値 (案) の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1 日当たり摂取する本剤の量 (理論最大摂取量 (TMDI)) の ADI に対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	5.5
幼小児 (1～6歳)	11.5
妊婦	4.6
高齢者 (65歳以上) *	5.4

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙3のとおりである。

- (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。

(別紙1)

対象動物におけるフロルフェニコールの残留試験

1 ウシにおける試験

(1) 皮下投与

ウシにフロルフェニコールとして 20 mg/kg 体重及び 40 mg/kg 体重を単回皮下投与した。最終投与後 1、5、30、40 及び 50 日の筋肉、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 (バイオアッセイ法により測定) を表 1 に示す。

ウシにフロルフェニコールとして 40 mg/kg 体重を単回皮下投与した。最終投与後 14、21、28、35 及び 42 日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における全代謝物をフロルフェニコールアミンに換算したときの濃度 (HPLC 法により測定) を表 2 に示す。

(表 1) フロルフェニコールとして、20 mg/kg 体重及び 40 mg/kg 体重を単回皮下投与した時の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪		肝臓	
	20 mg/kg 体重	40 mg/kg 体重	20 mg/kg 体重	40 mg/kg 体重	20 mg/kg 体重	40 mg/kg 体重
1	0.95±0.73	1.53±0.66	0.20±0.07	0.59±0.80	0.90±0.49	1.26±0.18
5	0.16±0.10	0.34±0.20	0.19±0.12	0.31±0.17	0.15±0.12	0.43±0.30
30	<0.05(4), 0.08, 0.11	<0.05(5), 0.07	<0.05(5), 0.11	<0.05	<0.05	<0.05
40	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
50	<0.05	<0.05	<0.05	—	—	—

試験日 (投与後日数)	腎臓		小腸	
	20 mg/kg 体重	40 mg/kg 体重	20 mg/kg 体重	40 mg/kg 体重
1	1.86±0.88	2.43±0.51	0.52±0.15	0.85±0.26
5	0.44±0.36	1.05±0.88	0.20±0.11	0.34±0.17
30	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05(4), 0.06(2)
40	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
50	—	—	<0.05	<0.05

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。

—は分析を実施せず

検出限界：0.05 ppm

(表 2) フロルフェニコールとして、40 mg/kg 体重を単回皮下投与した時の食用組織中のフロルフェニコールアミン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
14	<0.100, 0.119, 0.156, 0.166,	<0.100(3), 0.126	8.320±0.988	1.618±0.424
21	0.110±0.004	<0.100	5.968±0.747	0.863±0.154
28	<0.100	<0.100	3.005±0.357	0.490±0.046
35	<0.100	<0.100	2.118±0.778	0.336±0.119
42	<0.100	<0.100	1.480±0.413	<0.100, 0.151, 0.153, 0.193

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：0.100 ppm

(2) 筋肉内投与

ウシにフロルフェニコールとして 10 mg/kg 体重/日及び 20 mg/kg 体重/日を 3 日間連続して筋肉内投与した。最終投与後 1、5、10、20 及び 30 日の筋肉、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 (バイオアッセイ法により測定) を表 1 に示す。

ウシにフロルフェニコールとして 20 mg/kg 体重を単回筋肉内投与し 48 時間後に再投与した。最終投与後 5、10、20、30 及び 40 日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における全代謝物をフロルフェニコールアミンに換算したときの濃度 (HPLC 法により測定) を表 2 に示す。

ウシに ¹⁴C 標識フロルフェニコールとして 20 mg/kg 体重/日を単回筋肉内投与し 48 時間後に再投与した。最終投与後 0.5、5、15 及び 30 日の肝臓及び腎臓におけるフロルフェニコール濃度 (LSC 法により測定) を表 3 に示す。

(表 1) フロルフェニコールとして、10 mg/kg 体重/日及び 20 mg/kg 体重/日を 3 日間連続して筋肉内投与した時の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪		肝臓	
	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日
1	0.81 ± 0.61	1.13 ± 0.25	<0.05 (5), 0.20	0.47 ± 0.25	0.32 ± 0.13	1.92 ± 0.65
5	<0.05 (4), 0.11, 0.20	<0.05, 0.19, 0.20 (2), 0.29, 0.45	<0.05	<0.05	<0.05 (4), 0.10, 0.26	<0.05, 0.10, 0.17, 0.20 (2), 0.26
10	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
20	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
30	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

試験日 (投与後日数)	腎臓		小腸	
	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日
1	1.29 ± 0.28	4.63 ± 1.49	<0.05, 0.26, 0.27, 0.59, 0.64, 1.03	1.95 ± 1.26
5	<0.05 (3), 0.10 (2), 0.19	0.54 ± 0.39	<0.05	<0.05, 0.12, 0.15, 0.20 (2), 0.26
10	<0.05	<0.05 (4), 0.10, 0.14	<0.05	<0.05
20	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
30	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

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 : 0.05 ppm

(表2) フロルフェニコールとして、20 mg/kg 体重を単回筋肉内投与し 48 時間後に再投与した時の食用組織中のフロルフェニコールアミン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
5	<0.1(2), 0.1(2), 0.2	<0.1	10.2±0.9	1.8±0.2
10	<0.1(4), 0.1	<0.1	8.1±1.4	1.2±0.2
20	<0.1	<0.1	4.0±2.0	0.4±0.2
30	—	—	1.4±0.5	0.1±0.0
40	—	—	0.5±0.1	<0.1

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。

—は分析を実施せず

検出限界：0.1 ppm

(表3) ¹⁴C標識フロルフェニコールとして、20 mg/kg 体重を単回筋肉内投与し 48 時間後に再投与した時の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	肝臓	腎臓
0.5	0.96±0.11	3.88±0.50
5	0.12±0.01	6.90±3.70
15	0.19±0.03	0.08±0.01
30	0.02(3)	—

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。

—は分析を実施せず

検出限界：0.01 ppm

(3) 代用乳添加による経口投与

ウシにフロルフェニコールとして 10 mg/kg 体重/日を代用乳添加し 5 日間連続して経口投与した。最終投与後 1、2、3 及び 4 日の筋肉、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 (バイオアッセイ法により測定) を以下に示す。

フロルフェニコールとして、10 mg/kg 体重/日を代用乳添加し 5 日間連続して経口投与した時の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
1	<0.05(2), 0.07, 0.08(2), 0.09, 0.12, 0.38	<0.05	<0.05(3), 0.05, 0.08, 0.09, 0.14, 0.16	<0.05, 0.09, 0.14, 0.16, 0.27, 0.29, 0.39, 0.53	<0.05, 0.05, 0.08(2), 0.09, 0.14(2), 0.19
2	<0.05(7), 0.07	<0.05	<0.05(7), 0.07	<0.05(7), 0.07	<0.05(7), 0.11
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
4	<0.05	—	<0.05	<0.05	<0.05

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。

—は分析を実施せず

検出限界：0.05 ppm

2 ブタにおける試験

(1) 筋肉内投与

ブタにフロルフェニコールとして 10 mg/kg 体重/日及び 20 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して筋肉内投与した。最終投与後 1、3、7、14 及び 21 日の筋肉、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 (バイオアッセイ法により測定) を表 1 に示す。

ブタに ¹⁴C 標識フロルフェニコールとして 20 mg/kg 体重/日を単回筋肉内投与し 48 時間後に再投与した。最終投与後 3、6、9 及び 12 日の筋肉、腹腔内脂肪、皮下脂肪、肝臓及び腎臓におけるフロルフェニコール濃度 (LSC 法により測定) を表 2 に示す。

(表 1) フロルフェニコールとして、10 mg/kg 体重/日及び 20 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して筋肉内投与した時の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪		肝臓	
	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日
1	<0.05	<0.05 (2), 0.58	<0.05	<0.05 (2), 0.20	<0.05	<0.05, 0.20, 0.24
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
14	—	—	—	—	—	—
21	—	—	—	—	—	—

試験日 (投与後日数)	腎臓		小腸	
	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日	10 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日
1	<0.05, 0.20, 0.24	0.26 ± 0.22	<0.05	<0.05, 0.30, 0.57
3	<0.05	<0.05 (5), 0.10	<0.05	<0.05
7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
14	—	<0.05	—	—
21	—	<0.05	—	—

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。

—は分析を実施せず

検出限界 : 0.05 ppm

(表 2) ¹⁴C 標識フロルフェニコールとして、20 mg/kg 体重を単回筋肉内投与し 48 時間後に再投与した時の食用組織中のフロルフェニコール濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	腹腔内脂肪	皮下脂肪	肝臓	腎臓
3	0.290 ± 0.071	0.393 ± 0.186	0.219 ± 0.031	0.579 ± 0.079	0.834 ± 0.047
6	0.030 ± 0.017	0.014 ± 0.003	0.060 ± 0.027	0.051 ± 0.028	*
9	0.006 ± 0.001	—	0.037 ± 0.006	*	—
12	*	—	0.020 ± 0.007	*	—

数値は、分析値又は平均値±標準偏差を示す。

—は分析を実施せず

「*」は ¹⁴C 標識フロルフェニコールとしての残留は認められたが、組織中にフロルフェニコール本体の放射活性分布がないものを示す。

検出限界 : 0.001 ppm