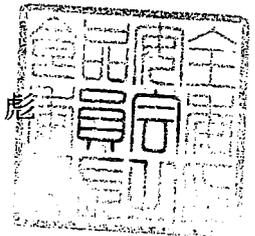




府食第767号
平成19年8月9日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成18年11月6日付け厚生労働省発食安第1106002号をもって貴省から当委員会に対して求められたマルボフロキサシン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紙のとおりです。

記

マルボフロキサシンの1日摂取許容量を0.0032 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

マルボフロキサシンに係る食品健康影響評価について

2007年8月

食品安全委員会

〈目次〉

	頁
・ 目次	1
・ 審議の経緯	2
・ 食品安全委員会委員名簿	2
・ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
・ 要約	3
1. 薬剤の概要	4
2. 毒性試験の概要	4
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	4
2-2. 毒性試験	10
(1) 急性毒性試験	10
(2) 亜急性毒性試験	11
(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験	13
(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験	13
(5) 遺伝毒性試験	15
(6) 一般薬理試験	16
(7) 微生物学的影響に関する特殊試験	16
3. ヒトにおける知見について	18
4. 食品健康影響評価について	18
5. 参考資料	21

〈審議の経緯〉

平成18年11月 6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、関係書類の接受
平成18年11月 9日	第167回食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年12月15日	第65回動物用医薬品専門調査会
平成19年 2月23日	第69回動物用医薬品専門調査会
平成19年 3月13日	第71回動物用医薬品専門調査会
平成19年 6月 7日	第193回食品安全委員会（報告）
平成19年 6月 7日	
平成19年 7月 6日	国民からの意見情報の募集
平成19年 8月 7日	動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
平成19年 8月 9日	第202回食品安全委員会（報告） 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

平成18年12月20日まで	委員長 寺田 雅昭	平成18年12月21日から	委員長 見上 彪
委員長代理 見上 彪	委員長代理* 小泉 直子	委員長代理* 小泉 直子	委員長代理* 小泉 直子
	小泉 直子		長尾 拓
	長尾 拓		野村 一正
	野村 一正		畑江 敬子
	畑江 敬子		廣瀬 雅雄**
	本間 清一		本間 清一
			*平成19年2月1日から
			**平成19年4月1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

平成19年2月11日まで	三森 国敏（座長）	平成19年2月12日から	三森 国敏（座長）
井上 松久（座長代理）	井上 松久（座長代理）	井上 松久（座長代理）	井上 松久（座長代理）
青木 宙 津田 修治	青木 宙 津田 修治	青木 宙 寺本 昭二	青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 寺本 昭二	明石 博臣 寺本 昭二	明石 博臣 長尾 美奈子	明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 長尾 美奈子	江馬 眞 長尾 美奈子	江馬 眞 中村 政幸	江馬 眞 中村 政幸
大野 泰雄 中村 政幸	大野 泰雄 中村 政幸	大野 泰雄 林 眞	大野 泰雄 林 眞
小川 久美子 林 眞	小川 久美子 林 眞	小川 久美子 平塚 明	小川 久美子 平塚 明
渋谷 淳 藤田 正一	渋谷 淳 藤田 正一	渋谷 淳 藤田 正一	渋谷 淳 藤田 正一
嶋田 甚五郎 吉田 緑	嶋田 甚五郎 吉田 緑	嶋田 甚五郎 藤田 正一	嶋田 甚五郎 藤田 正一
鈴木 勝士	鈴木 勝士	鈴木 勝士 吉田 緑	鈴木 勝士 吉田 緑
		津田 修治	津田 修治

要約

グラム陰性菌及び多くのグラム陽性菌に対して有効なニューキノロン系抗菌剤である「マルボフロキサシン(Marbofloxacin)」について、食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は動物代謝・残留(ラット、イヌ、ブタ、ウシ)、急性毒性(マウス及びラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、生殖発生毒性(2世代繁殖(ラット))、催奇形性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験、微生物学的影響に関する試験等である。

遺伝毒性、繁殖への影響及び催奇形性は認められなかった。慢性毒性/発がん性試験については実施されていないが、一般にキノロン剤に発がん性は認められておらず、マルボフロキサシンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられたことから、発がん性試験を欠いていてもADIの設定は可能であると判断された。

ニューキノロン系抗菌剤はヒト臨床において利用され、特徴的な副作用として未成熟な動物における関節障害、光毒性がある。マルボフロキサシンはビーグル犬を用いた試験で関節影響に対するNOAELが得られ、光毒性については構造的に強い部類に相当しないことから、適切に管理される限り、食品を介して生体にとって問題となる毒性が生じる可能性は無視できる程度と考えられた。

各毒性試験の無毒性量の最小値はラットあるいはイヌを用いた13週間亜急性毒性試験の4mg/kg体重/日であった。毒性学的ADIはこれを根拠として、安全係数1000で除した0.004mg/kg体重/日と設定した。一方、微生物学的ADIについては、*in vitro*のMIC₅₀の知見から0.0032mg/kg体重/日と設定した。

以上より、マルボフロキサシンの食品健康影響評価については、ADIとして0.0032mg/kg体重/日を採用した。なお、薬剤耐性菌を介した影響については別途考慮する必要があり、これについては検討中である。

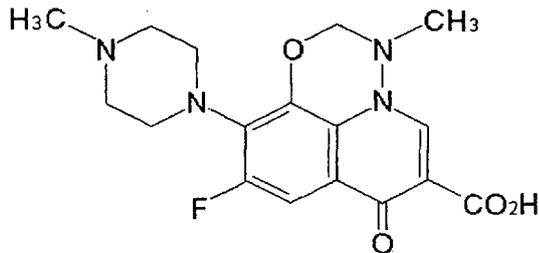
マルボフロキサシンの食品健康影響評価について

1. 薬剤の概要

(1)物質名

マルボフロキサシン (Marbofloxacin)

(2)構造式



(3)分子式: $C_{17}H_{19}FN_4O_4$

(4)分子量: 362.36

(5)常温における性状: 微黄色～微黄褐色の結晶性の粉末

(6)融点: 約 267°C (分解)

(7)溶解度: 水に溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくい。

(8)効能・効果

マルボフロキサシンはニューキノロン^a剤に属し、グラム陰性菌に加え、多くのグラム陽性菌に対しても有効である。作用は殺菌的であり、細菌のⅡ型トポイソメラーゼ^bである DNA ジャイレース、あるいはトポイソメラーゼⅣに作用し DNA 複製を阻害するものと考えられている。

(9)その他

マルボフロキサシンを主剤とする動物用医薬品は、国内では犬、猫の細菌性皮膚感染症を対象に使用されている。EU 諸国では犬、猫、牛、豚を対象として使用されている。ヒト用医薬品としての使用はない。

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

【ラットにおける投与試験】

SD(CD)ラット(雌雄各 6 頭)に ¹⁴C 標識マルボフロキサシン^c 10mg/kg 体重を 7 日間経口投与し、最終投与後 2 時間あるいは 48 時間までの血漿、尿、糞、ケージ洗浄液が採取された。最終投与 48 時間後に各 6 頭から組織が採取された。初回投与後の C_{max} は 1.8-2.3 μg-eq/mL、 T_{max} は 1-2 時間であった。24 時間後の放射活性は 0.01 μg-eq/mL まで低下した。主要な排泄経路は尿で最終

^a ノルフロキサシン以降に合成された塩基性環の 6 位にフッ素、7 位に環状塩基性基を有するキノロン薬を総称して言う。

^b DNA 鎖に一時的な切れ目を導入し、閉環 DNA の超らせんの程度の調節や連環状二量体の形成・解除に作用する。

^c 3 位炭素に標識。以下特記しない場合も同様。

投与後 24 時間までに 54-62%が排泄され、糞からは 32-40%が排泄された。組織中の分布では、腎臓及び肝臓で高かったが、最終投与後 48 時間までにいずれの組織においても 0.4 μ g-eq/g 以下まで低下した。(1)

【イヌにおける投与試験】

4 頭のイヌ(雌雄各 2 頭)に 14 C 標識マルボフロキサシン 4mg/kg 体重を 7 日間経口投与し、最終投与後 4 時間あるいは 48 時間までの血漿、尿、糞、ケージ洗浄液が採取された。最終投与後 4 時間あるいは 48 時間に各 2 頭から組織が採取された。初回投与後の C_{max} は 1.8-3.5 μ g-eq/mL、 T_{max} は 1-6 時間であった。24 時間後の血漿中濃度は 0.3-0.7 μ g-eq/mL まで低下した。最終投与後の C_{max} は 2.8-4.1 μ g-eq/mL、 T_{max} は 0.5-4 時間であった。主要な排泄経路は尿で最終投与後 48 時間までに 61-62%が排泄され、糞からは 32-35%が排泄された。組織中の分布では、腎臓及び肝臓が高く、脂肪で低かったが、最終投与後 48 時間までにいずれの組織においても 0.6 μ g-eq/g 以下まで低下した。(2)

6 頭のイヌ(雌雄不明)にマルボフロキサシンを単回静脈内(2 mg/kg 体重)投与し、その後、単回経口(1、2、4 mg/kg 体重)投与を 3 期クロスオーバー試験として実施した。経口投与後、単回皮下(1、2、4 mg/kg 体重)投与を 3 期クロスオーバー試験として実施した。また、8 頭のイヌ(雌雄不明)にマルボフロキサシン 2、4、6 mg/kg 体重/日を 13 週間投与する試験を実施した。単回静脈内投与において、 $T_{1/2}$ は 12.4 時間、クリアランスは 0.10 L/h/kg、見かけの分布容積は 1.9 L/kg であった。単回経口投与において、全投与群で生物学的利用率は 100%付近であった。2 mg/kg 投与群では、 C_{max} は 1.4 μ g/mL、 T_{max} は 2.5 時間であった。平均 AUC 及び C_{max} は用量相関的な直線関係を示した。投与量の 40%が尿中に未変化体として排泄された。単回皮下投与における動態は経口投与と同様であったが、 T_{max} は約 1 時間と短くなった。13 週間経口投与において、平均皮膚濃度/血漿中濃度は 1.6 であった。(3)

【ウシにおける投与試験】

2-10 歳のホルスタインフリーシアン種の乳牛 6 頭にマルボフロキサシンを単回静脈内(2mg/kg 体重)投与し、1 週間後に単回筋肉内(1、2、4mg/kg 体重)投与を実施した。筋肉内投与は、ラテン方格配置 3 期クロスオーバー試験として実施し、各投与期のために 1 週間あけ、各期とも 2 頭に各用量を投与した。さらに最終の筋肉内投与から 1 週間後に 6 頭^dに皮下(2mg/kg 体重)投与を実施した。静脈内投与では投与後 30 時間までの血漿中濃度、48 時間までの乳汁中濃度、筋肉内及び皮下投与では投与後 48 時間までの血漿中濃度を測定した。静脈内投与において $T_{1/2}$ は 5.72 時間、AUC は 6.97 μ g \cdot h/mL、MRT は 3.77 時間、見かけの分布容積は 2.62 L/kg、全身クリアランスは 0.31L/h/kg、乳汁中濃度は投与後 10、24 時間でそれぞれ 0.189、0.019 μ g/mL であり、32 時間で定量限界(0.010 μ g/mL)未満となった。筋肉内投与において 1、2、4 mg/kg 投与群においてそれぞれ C_{max} は 0.59、1.47、2.56 μ g/mL、 T_{max} は 0.94、0.79、0.79 時間、 $T_{1/2}$ は 7.26、7.73、8.41 時間、AUC は 3.51、7.73、14.83 μ g \cdot h/mL、MRT は 6.33、5.66、6.06 時間、絶対生物学的利用率は 100.75、112.85、107.17%であった。皮下投与において C_{max} は 1.15 μ g/mL、 T_{max} は 0.73 時間、 $T_{1/2}$ は 5.49 時間、AUC は 7.59 μ g \cdot h/mL、MRT は 6.10 時間、絶対生物学的利用率は 110.95%であった。(4)

^d 乳房炎をおこしていた乳牛 1 頭を別の乳牛に置き換えた。

約3週齢のモンペリエール種の反芻期開始前の子ウシ6頭(雄2、雌4)にマルボフロキサシンを単回静脈内(2mg/kg体重)投与し、1週間後に単回筋肉内(2mg/kg体重)投与し、筋肉内投与の2週間後に皮下(2mg/kg体重)投与を実施した。静脈内投与の $T_{1/2}$ は雄9.83、12.1、雌5.23~7.78時間、AUCは雄20.3、26.2、雌10.5~15.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、MRTは雄12.7、15.6、雌6.41~9.30時間、見かけの分布容積は雄1.35、1.43、雌1.53~1.71L/kg、全身クリアランスは雄0.08、0.10、雌0.14~0.20L/h/kgであった。筋肉内投与では C_{max} は雄1.55、2.10、雌1.34~1.62 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{max} は雄0.37、0.75、雌0.66~0.90時間、 $T_{1/2}$ は雄8.63、12.5、雌7.51~9.10時間、AUCは雄15.5、24.8雌10.5~14.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、MRTは雄10.1、15.9、雌7.71~10.47時間、絶対生物学的利用率は雄の1頭で約60%となった他はほぼ100%であった。皮下投与では C_{max} は雄1.20、1.34、雌1.40~1.51 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{max} は雄0.42、1.33、雌0.42~0.71時間、 $T_{1/2}$ は雄9.23、11.6、雌5.74~11.1時間、AUCは雄15.5、16.8雌9.36~15.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、MRTは雄11.3、11.9、雌7.09~9.96時間、絶対生物学的利用率は雄で59.2、83.1%、雌では89.1~115.4%であった。⁽⁹⁾

4.5-6歳の乳牛3頭(スイスブラウン種)、反芻期の子ウシ3頭(約3ヶ月齢のスイスブラウン又は赤白斑種、雌雄不明)にマルボフロキサシンを静脈内(1、2、4mg/kg体重)投与し、血漿中及び乳汁中濃度を測定した。乳牛においては、1、2、4mg/kg投与群でそれぞれ $T_{1/2}$ は5.0、4.0、4.1時間、AUCは4.7、10.9、12.8 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$ 、定常状態の分布容積は1.0~1.7L/kg、全身クリアランスは3.1~5.2 $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ であった^e。子ウシにおいて1、2、4mg/kg投与群でそれぞれ $T_{1/2}$ は4.4、4.3、4.2時間、AUCは5.0、10.9、19.4 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$ 、定常状態の分布容積は1.0~1.1L/kg、全身クリアランスは3.1~3.4 $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ であった。⁽¹⁰⁾

ホルスタインフリーシアン種の雄子ウシ3頭にマルボフロキサシンを2mg/kg体重/日を3日間静脈内投与し、血漿、排泄物及び組織中濃度を測定した。 $T_{1/2}$ は10.5時間、分布容積は10.5L/kg、全身クリアランスは0.084L/kg/hであった。最終投与後4時間の組織中濃度は腎臓、肝臓、筋肉、肺、脂肪で5.3、2.7、2.7、2.3、1.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。最終投与後50時間の組織中濃度は腎臓で0.53 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり、それ以外の組織中濃度は0.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ 未満であった。未変化体の尿及び糞中排泄率はそれぞれ63-65%、6.2-9.7%であり、総排泄率は69.4-74.9%であった。⁽⁷⁾

約1ヶ月齢のモンペリエール種の反芻期開始前の子ウシ(雄2頭、雌4頭)にマルボフロキサシンを単回筋肉内(2mg/kg体重)投与し、投与後2時間の血漿及び組織中濃度を測定した。雌雄による差はほとんど認められておらず、各パラメーターは雌雄を混合して計算されている。平均血漿中濃度は1.34 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。組織中濃度は、胆汁2.52 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、滑液0.902 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、筋肉1.78 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、注射部位の筋肉93.99 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、心臓2.14 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、肝臓2.79 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、腎臓5.99 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、肺1.77 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、脳0.79 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、空腸1.69 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、第四胃1.36 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、子宮1.27 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、精巣1.71 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、脂肪1.59 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。組織中濃度/血漿中濃度は、滑液0.674、脳0.59、子宮0.99、精巣1.16、第四胃1.01、脂肪1.17、空腸1.25、肺1.32、筋肉1.33、心臓1.59、胆汁1.90、肝臓2.09、腎臓4.49、注射部位の筋肉71.81であった。⁽⁸⁾

^e 1mg投与群では24時間時点で定量下限未満となったため、分布容積、クリアランスは求められなかった。

ホルスタインフリーシアン種の乳牛 3 頭に ^{14}C 標識マルボフロキサシン 2 mg/kg 体重/日を 5 日間皮下投与し、血漿、排泄物及び組織中濃度を測定した。 C_{\max} 1.71-2.13 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ を最終投与終了後 0.5 時間に示したが、24 時間には 0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ となった。初回及び最終回投与後 24 時間の AUC は 7.69-7.81^f、7.24-7.45 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。最終投与後 2、4、8 日までの尿中排泄率はそれぞれ 46.74、41.16、45.77%、糞中排泄率は 43.57、50.22、50.44% であった。乳汁中濃度は各投与後約 7.5 時間で約 0.2-0.4 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であったが、約 16 時間後には約 0.01-0.02 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ となった。乳汁中回収率は 0.13% であった。組織中濃度の最高値は最終投与後 2 日の肝臓で 0.10 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であったが 4、8 日には 0.03 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ となった。最終投与後 2、4、8 日の組織中濃度は腎臓で 0.04、0.02、0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、肺で 0.03、0.01、0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、注射部位で 0.08、0.08、0.08 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であった。最終投与後 2 日で筋肉、腎脂肪及び大網脂肪中濃度は定量限界(筋肉:0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、腎脂肪及び大網脂肪:0.03 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$) 付近又は未満であった。胆汁中濃度は最終投与後 2 日で 0.04 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であったが、4、8 日には定量限界(0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$) 未満となった。組織中回収率は 0.01% であった。

(7)

ヘレフォード/ホルスタインフリーシアン雑種の子ウシ(雌雄各 8 頭)に ^{14}C 標識マルボフロキサシン 2 mg/kg 体重/日を 5 日間皮下投与し、雌雄各 2 頭から血漿、雌 2 頭、雄 1 頭から排泄物、4、48、96、192 時間後に雌雄各 2 頭から組織を採取し放射活性を測定した。雌雄による差はほとんど認められておらず、各パラメーターは雌雄を混合して計算されている。初回投与後の C_{\max} 約 1.4-1.6 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 T_{\max} は 0.25-1 時間、 $T_{1/2}$ は約 12 時間、投与後 24 時間の血漿中濃度は約 0.1-0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ となった。最終投与後の C_{\max} 約 1.4-1.8 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 T_{\max} は 0.5-2 時間、投与後 24 時間の血漿中濃度は約 0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ となり、初回投与後と同様であった。総放射活性濃度の 88-96% が回収された。尿及び糞中排泄率はそれぞれ 72-81%、5-13% で、各投与の 24 時間以内に各投与量の 80-90% が消失した。最終投与後 4、48 時間の組織中濃度は肝臓 2.42、0.79 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、腎臓 4.27、0.39 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、肺 1.54、0.15 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、最終注射部位の筋肉^g3.06、0.17 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、最終注射部位の皮膚^h0.65、0.94 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、筋肉 1.69、0.13 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、腎脂肪 1.11、0.09 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、大網脂肪 0.82、0.06 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、胆汁 43.25、4.00 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であった。最終投与後 96、192 時間の組織中濃度は肝臓 0.08、0.02 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、腎臓 0.08、0.02 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、最終投与部位の皮膚 0.91、0.26 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であった。最終投与 96 時間の組織中濃度は肺、最終投与部位の筋肉、筋肉でそれぞれ 0.03、0.03、0.02 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ となり、192 時間には検出限界(肝臓、腎臓、肺、最終投与部位の筋肉、最終投与部位の皮膚、筋肉、胆汁:0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、腎脂肪、大網脂肪:0.03 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$) 以下であった。大網脂肪、腎脂肪は最終投与後 96 時間以降には検出限界未満となった。(10)

【ブタにおける投与試験】

3ヶ月齢の雌雄各 3 頭の雑種ブタ(大ヨークシャー×ベルギーランドレース×ピエトレン)にマルボフロキサシンを単回静脈内(2 mg/kg 体重)投与し、1 週間後に単回筋肉内(2、4、8 mg/kg 体重)投与を実施した。筋肉内投与は、ラテン方格配置 3 期クロスオーバー試験として実施し、各投与期の間に 1 週間あけ、各期とも 2 頭に各用量を投与した。さらに最終の筋肉内投与から 2 週間後に 2 回目の単回静脈内(2 mg/kg 体重)投与を実施した。各投与経路において血漿中濃度を HPLC

^f 3 頭中 1 頭に投与の一部が血管内に注入された可能性があることから、この 1 頭については除外した。

^g 雌雄各 6 頭のデータ。

^h 雌雄各 6 頭のデータ。

で測定した。また 4 mg/kg 筋肉内投与群のみバイオアッセイでも測定した。雌雄による差はほとんど認められておらず、各パラメーターは雌雄を混合して計算されている。初回及び 2 回目の静脈内投与において $T_{1/2}$ はそれぞれ 8.24、7.77 時間、AUC は 11.688、12.302 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、MRT は 9.87、9.15 時間、見かけの分布容積は 2.11、1.95 L/kg、定常状態における分布容積は 1.77、1.64 L/kg、全身クリアランスは 0.172、0.164 L/h/kg であった。筋肉内投与において、2、4、8 mg/kg 投与群における C_{max} はそれぞれ 1.430、2.961、5.074 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{max} は 0.80、0.69、0.75 時間、 $T_{1/2}$ は 9.48、10.30、10.60 時間、AUC は 13.449、29.091、58.582 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、MRT は 10.99、11.57、12.45 時間、絶対生物学的利用率は 115.0、124.8、125.4% であった。バイオアッセイによる 4 mg/kg 筋肉内投与群の C_{max} は 2.615 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{max} は 0.69 時間、 $T_{1/2}$ は 10.15 時間、AUC は 24.940 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、MRT は 12.05 時間であった。HPLC とバイオアッセイでの $T_{1/2}$ 、MRT、 C_{max} 、 T_{max} 、AUC の結果を t 検定で比較したところ、 $T_{1/2}$ 、MRT、 T_{max} に有意差は認められなかった。 C_{max} 、AUC は最大 5% レベルまで有意差を示し、HPLC 値の方が高値であった。(11)

ランドレース種のブタ(雌雄各 8 頭)に ^{14}C 標識マルボフロキサシン 2 mg/kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与し、雌雄各 2 頭から血漿、雌 2 頭、雄 1 頭から排泄物、4、48、96、192 時間後に雌雄各 2 頭から組織を採取し放射活性を測定した。雌雄による差はほとんど認められておらず、各パラメーターは雌雄を混合して計算されている。血漿、排泄物及び組織中濃度¹⁾を測定した。初回投与後の C_{max} 1.13-1.33 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 T_{max} は 0.25-1 時間、投与後 24 時間の血漿中濃度は 0.10-0.13 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ となった。最終投与後の C_{max} 0.92-1.42 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 T_{max} は 0.5-2 時間、投与後 24 時間の血漿中濃度は 0.09-0.10 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ となり、初回投与後と同様であった。投与後 48 時間には 0.02 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ となった。総放射活性濃度の 84-92% が回収された。尿及び糞中排泄率はそれぞれ 51-60%、27-29% で、各投与の 24 時間以内に各投与量の 71-79% が消失した。最終投与後 4、48 時間の組織中濃度は肝臓 1.27、0.09 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、腎臓 2.55、0.07 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、肺 1.20、0.03 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、筋肉 1.12、0.02 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、皮膚 0.65、0.09 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、大網脂肪 0.48、0.03 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、腎脂肪 0.73、0.02 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、胆汁 4.77、0.10 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、最終注射部位 1.04、0.03 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、全血 0.69、0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 及び血漿 0.67、0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ であった。最終投与後 4、8 日の組織中濃度は肝臓で 0.05、0.03 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、腎臓で 0.02、0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ であった。最終投与後 4 日以降の肝臓、腎臓以外の組織は検出限界(肝臓、腎臓、肺、筋肉、胆汁、最終注射部位、全血: 0.004-0.005 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、皮膚、大網脂肪、腎脂肪: 0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$) 付近又は未満となった。(12)

【血漿たん白質結合試験】⁽¹⁴⁾

in vitro でのヒト、イヌ、ネコ、乳牛、ウマ、ブタ及び反芻期開始前の子ウシの血漿におけるマルボフロキサシンのたん白質結合試験が実施されている。ヒトは 0.06-5.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、イヌは 0.008-12.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ネコ、乳牛、ウマ、ブタ及び反芻期開始前の子ウシは 0.05-6.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度範囲で測定された。たん白結合率は全濃度範囲で一定であり、ヒト 5.7%、イヌ 9.1%、ネコ 7.3%、乳牛 32.5%、ウマ 3.5%、ブタ 3.7%、反芻期開始前の子ウシ 26.2% であった。イヌにおいて結合率に対する pH の影響について試験したところ、pH 7.0 から pH 7.6 に増加することにより遊離型の割合が 94.8-83.3% に低下した。(13)

¹⁾ 血漿は雌雄各 2 頭、排泄物は雄 1 頭、雌 2 頭、組織中濃度は雌雄各 8 頭のデータ。

【子ウシ、乳牛、ブタ、イヌ、ラットにおける投与試験】

反芻期開始前の子ウシ、乳牛、ブタ、イヌ及びラットに ^{14}C 標識マルボフロキサシンを投与(子ウシ:経口、皮下、乳牛:皮下、ブタ:筋肉内、イヌ:経口、ラット:経口)し、排泄物中あるいは組織中の未変化体、代謝物の存在比が検討されている。雌雄による差はほとんど認められておらず、各パラメーターは雌雄を混合して計算されている。

子ウシの経口投与(雌 2、雄 1)では、排泄物中の未変化体の割合は 89-96%であり、尿中には 2-3%のマルボフロキサシン N-オキド(以下 N-オキド)、2-4%の極性物質、糞中には 3%の脱メチル化体が認められた。胆汁では未変化体が 13-17%、極性物質(主要なものは抱合体)が 73-78%、N-オキドが 3-4%認められた。肝臓及び腎臓では未変化体が 86-93%、極性物質が 5%であった。皮下投与では、排泄物中の未変化体の割合は 90-95%であり、尿中には 3%の N-オキド、2-4%の極性物質、糞中には 2%の脱メチル化体が認められた。胆汁では未変化体が 17-18%、極性物質(主要なものは抱合体)が 68-74%、N-オキドが 5-8%認められた。肝臓及び腎臓では未変化体が 71-96%、極性物質が 4-9%、非極性物質が 4-5%であった。

乳牛(皮下投与、雌 3 頭)では、排泄物中の未変化体の割合は 97-99%、乳汁中では投与後 1 日に未変化体が 80-93%認められた。

ブタ(筋肉内、雌 2、雄 1)では、尿中には未変化体が 83-88%、N-オキドが 2-5%、極性物質が 5-10%、糞中には未変化体が 93-98%、N-オキドが 4%認められた。胆汁では未変化体が 21-38%であった。肝臓及び腎臓では未変化体が 54-97%、最終投与部位、腎脂肪、大網脂肪における未変化体の割合はそれぞれ 95-99%、95-96%、85-90%であった。

イヌ(経口投与、雌雄各 1 頭)では、尿中には未変化体が 76-83%、N-オキドが 11-14%、極性物質が 4-6%、糞中には未変化体が 85-97%、N-オキドが 5%、極性物質が 5%認められた。

ラット(経口投与、雌雄各 3 匹)では、尿中には未変化体が 70-81%、極性物質(主要なものは抱合体)が 16-25%、糞中には未変化体が 80-96%、極性物質が 1-3%、脱メチル化体が 11%認められた。(14)

【ウシにおける残留試験】

15-24 日齢のホルスタイン種雄子ウシ 16 頭にマルボフロキサシンを 2 mg/kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与し、投与後 12 時間、1、2、3 日にそれぞれ 4 頭から組織を採取し、マルボフロキサシン濃度を測定した。最終投与後 12 時間の組織の比較では腎臓、注射部位筋肉、肝臓、注射部位周辺筋肉、筋肉、小腸、脂肪の順であった。投与後 3 日の腎臓中濃度は $0.05\mu\text{g/g}$ であった。脂肪は投与後 2 日、腎臓以外の組織では投与後 3 日で定量限界 ($0.02\mu\text{g/g}$) 付近又は未満となった。(15)

3 週齢のホルスタイン種(雄 10 頭、雌 2 頭)にマルボフロキサシンを 2 mg/kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与し、投与後 2 日に雄 2 頭、雌 2 頭から、4 及び 8 日にそれぞれ雄 4 頭から組織を採取し、マルボフロキサシン濃度を測定した。投与後 2 日の組織中濃度において雌雄による差はほとんど認められておらず、各パラメーターは雌雄を混合して計算されている。最終投与後 2 日の組織の比較では腎臓、肝臓、筋肉、注射部位、脂肪の順で、脂肪では定量限界 ($0.025\mu\text{g/g}$) 未満であった。最終投与後 4 日では全組織中濃度は低下しており、脂肪では定量限界未満であった。8 日には腎臓 ($0.028\mu\text{g/g}$) 以外の組織で定量限界未満となった。(16)

¹⁾ プロテアーゼ分解した肝では 4-11%。

ホルスタイン種乳牛 4 頭にマルボフロキサシンを 2 mg/kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与し、最終投与後 72 時間までの乳汁を採取し、マルボフロキサシン濃度を測定した。最終投与後 12 時間では全頭から検出されたが、24 時間には全例が定量限界 (0.02 μ g /g) 未満となった。⁽¹⁷⁾

2.5-6 歳のモンペリエール種乳牛 8 頭にマルボフロキサシンを 2 mg/kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与した。最終投与日の夕方を 1 回目とし、以降朝夕 1 日 2 回のペースで 5 回まで乳汁を採取し、マルボフロキサシン濃度を測定した。初回の乳汁中濃度は 0.378 μ g /mL であり、2 回目には 0.033 μ g /mL、5 回目には 0.003 μ g /mL となり、定量限界 (0.001 μ g /mL) 付近となった。⁽¹⁸⁾

【ブタにおける残留試験】

2-3 ヶ月齢の大ヨークシャー系ブタ (雌雄各 8 頭) にマルボフロキサシンを 2 mg/kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与し、最終投与後 12 時間、1、2、3 日にそれぞれ雌雄各 2 頭から組織を採取し、マルボフロキサシン濃度を測定した。雌雄による差はほとんど認められておらず、各パラメーターは雌雄を混合して計算されている。最終投与後 12 時間の組織の比較では腎臓、肝臓、注射部位筋肉、筋肉、注射部位周辺筋肉、小腸、脂肪の順であった。最終投与後 2 日では腎臓 0.05 μ g /g、脂肪で定量限界 (0.02 μ g /g) 未満となり、その他の組織では定量限界付近又は未満であった。最終投与後 3 日では腎臓で定量限界付近又は未満となり、その他の組織は定量限界未満となった。⁽¹⁹⁾

5 週齢の雌雄各 8 頭の雑種ブタ (大ヨークシャー種 \times ピエトレン種 \times ランドレース種) にマルボフロキサシンを 2 mg/kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与し、最終投与後 2、3、4、6 日にそれぞれ雌雄各 2 頭から組織を採取し、マルボフロキサシン濃度を測定した。雌雄による差はほとんど認められておらず、各パラメーターは雌雄を混合して計算されている。最終投与後 2 日の組織の比較では、腎臓で 0.070 μ g /g であり、以下、注射部位の筋肉、肝臓、筋肉、脂肪の順であった。腎臓中濃度は最終投与後 6 日で 0.011 μ g /g であった。その他の組織では最終投与後 3 日以降に定量限界 (0.005 μ g /g) 付近又は未満となり、筋肉では 4 日以降、肝臓、脂肪では 6 日に定量限界未満となった。⁽²⁰⁾

2-2. 毒性試験

(1) 急性毒性試験

経口投与による LD₅₀ は ICR 系マウスの雄で 1781 mg/kg 体重、雌で 1822 mg/kg 体重であり、死亡動物の臨床症状では、自発活動の低下、疼痛反射の消失、振戦、チアノーゼ、ストラウプの挙尾反応及び全身性又は強直性痙攣が認められた。生存動物では、全動物で自発活動の低下が認められ、一部の動物では振戦が認められたが、投与後 4 時間後には生存動物は回復傾向を示した。SD 系ラットの雄で 3772 mg/kg 体重、雌で 2720 mg/kg 体重であった。皮下投与では、ICR 系マウスの雄で 1121 mg/kg 体重、雌で 972 mg/kg 体重、SD 系ラットの雄で 2094 mg/kg 体重、雌で 1837 mg/kg 体重であった。筋肉内投与では SD ラットの雌で 1000-2000 mg/kg 体重、腹腔内投与では SD ラットの雌で 500-1000 mg/kg 体重であった。⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾

また、本製剤中の不純物であるマルボフロキサシンヒドロキシカルボキシレートについて急性毒性試験が実施^kされており、LD₅₀ は 2000 mg/kg 体重以上であった。⁽²⁴⁾

^k マルボフロキサシンヒドロキシカルボキシレートは 2% 製剤では製剤中の含有率が 1.0% を超えることから、医薬品等の不純物等に関するガイドラインに従い、実施した。

(2) 亜急性毒性試験

【ラットを用いた4週間亜急性毒性試験】

SD系ラット(雄5匹/群)を用いた経口(0、100、500、1000mg/kg体重/日)投与における4週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。試験期間中に死亡は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、500mg以上投与群で投与後に一過性の流涎が認められた。

体重変化では、1000mg投与群で体重増加量の低値が認められた。

摂餌量では、1000mg投与群で低値が認められた。

眼検査¹⁾、血液学的検査及び血液生化学的検査では、異常は認められなかった。

尿検査では、1000mg投与群で尿量の減少、pHの低値、比重の高値が認められた。

臓器重量では、投与群で盲腸の絶対・相対重量の高値、500mg以上投与群に左右腎臓の相対重量の高値、1000mg投与群で左甲状腺、左右副腎、左右精巣の相対重量の高値が認められた。

剖検では、全投与群に盲腸の拡張が認められた。大腿骨遠位端の膝関節軟骨表面に水疱、陥凹部窩又は白色化の病変が1000mg投与群の2/5例で認められた。

病理組織学的検査では、1000mg投与群で関節軟骨の嚢胞状の病変(2/5例)及び剥離(1/5例)、前立腺上皮の萎縮(1/5例)が認められた。

全ての投与群で盲腸重量の増加、盲腸の拡張が認められたが、この盲腸の所見は抗菌活性に由来する腸内細菌叢の変動の二次的影響と考えられたためNOAELは100mg/kg体重/日と判断された。(25)

SD系ラット(雌雄各5匹/群)を用いた経口(0、8、40、200、1000mg/kg体重/日)投与における4週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。試験期間中に死亡は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、1000mg投与群で一過性の流涎が認められた。

また本試験では神経行動毒性を調べるために詳細な臨床観察、感覚反射機能検査、握力、着地開脚幅、自発運動量の測定を実施したが、いずれも異常は認められなかった。

体重変化では、1000mg投与群雄で体重増加の抑制傾向が認められ、投与10日目で有意な体重低値を示した。

摂餌量では、1000mg投与群雌で高値が認められた。

眼検査では、異常は認められなかった。

尿検査では、1000mg投与群で雄全例及び雌3/5例の尿沈渣中に、大型の長方形板状結晶が認められた。また、雌に尿たん白の高値、雄でも高値傾向が認められた。

血液学的検査では、1000mg投与群雄でプロトロンビン時間の短縮、雌に好中球比の低値及びリンパ球比の高値が認められた。

血液生化学的検査では、1000mg投与群雌雄にALTの高値、雄に血糖、Tchoの高値、総ビリルビン、K⁺、Cl⁻の低値が認められた。1000mg投与群雌でTchoの高値傾向が認められた。

臓器重量では、内容物を含む盲腸において、40mg以上投与群雄で絶対・相対重量、200mg以上投与群雌で絶対重量、1000mg投与群雌で相対重量に高値が認められた。内容物を除いた盲

¹⁾ 眼球、眼表面、眼底網膜電(位)図