

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（案）

2007年6月

食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会

<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		10
(3) 慢性毒性試験		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		17
4 . 食品健康影響評価について		18
5 . 参考文献		21

審議の経緯

平成18年11月6日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請
平成18年11月6日	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 - 月 日	国民からの意見情報の募集

食品安全委員会委員名簿

（平成18年12月20日まで）		（平成18年12月21日から）	
寺田 雅昭	（委員長）	見上 彪	（委員長）
見上 彪	（委員長代理）	小泉 直子	（委員長代理*）
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12日から）			
三森 国敏	（座長）			三森 国敏	（座長）		
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		寺本 昭二	
明石 博臣		寺本 昭二		明石 博臣		長尾 美奈子	
江馬 眞		長尾 美奈子		江馬 眞		中村 政幸	
大野 泰雄		中村 政幸		小川 久美子		林 眞	
小川 久美子		林 眞		渋谷 淳		平塚 明	
渋谷 淳		藤田 正一		嶋田 甚五郎		藤田 正一	
嶋田 甚五郎		吉田 緑		鈴木 勝土		吉田 緑	
鈴木 勝土				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、豚、牛)、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、これについては薬剤耐性菌に係る WG で検討中である。

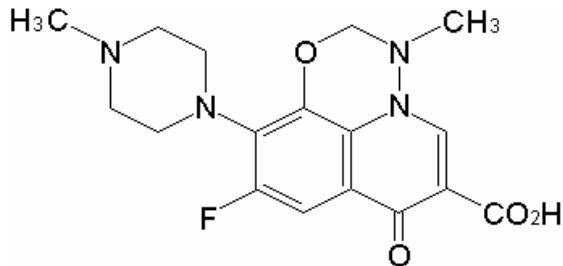
マルボフロキサシンの食品健康影響評価について(案)

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 (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Ⅰ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 ^{14}C 標識マルボフロキサシン^c10mg/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 μ g-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 μ g-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、腎臓及び肝臓で高く、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 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、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 $\mu\text{g/mL}$ 、 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、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 $\mu\text{g/mL}$ 、 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、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。(5)

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 $\text{mg}\cdot\text{h/L}$ 、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 mL/min/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 $\text{mg}\cdot\text{h/L}$ 、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 mL/min/kg であった。(6)

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 $\mu\text{g/g}$ であった。最終投与後 50 時間の組織中濃度は腎臓で 0.53 $\mu\text{g/g}$ であり、それ以外の組織中濃度は 0.3 $\mu\text{g/g}$ 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 $\mu\text{g/mL}$ であった。組織中濃度は、胆汁 2.52 $\mu\text{g/mL}$ 、滑液 0.902 $\mu\text{g/mL}$ 、筋肉 1.78 $\mu\text{g/g}$ 、注射部位の筋肉 93.99 $\mu\text{g/g}$ 、心臓 2.14 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓 2.79 $\mu\text{g/g}$ 、腎臓 5.99 $\mu\text{g/g}$ 、肺 1.77 $\mu\text{g/g}$ 、脳 0.79 $\mu\text{g/g}$ 、空腸 1.69 $\mu\text{g/g}$ 、第四胃 1.36 $\mu\text{g/g}$ 、子宮 1.27 $\mu\text{g/g}$ 、精巣 1.71 $\mu\text{g/g}$ 、脂肪 1.59 $\mu\text{g/g}$ 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 µg-eq/mL を最終投与終了後 0.5 時間に示したが、24 時間には 0.01µg-eq/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、7.24-7.45µg-eq·h/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 0.2-0.4µg-eq/g であったが、約 16 時間後には約 0.01-0.02µg-eq/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 0.10µg-eq/g であったが 4、8 日には 0.03µg-eq/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、0.01µg-eq/g、肺で 0.03、0.01、0.01µg-eq/g、注射部位で 0.08、0.08、0.08µg-eq/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:0.01µg-eq/g、腎脂肪及び大網脂肪:0.03µg-eq/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 0.04µg-eq/g であったが、4、8 日には定量限界(0.01µg-eq/g) 未満となった。組織中回収率は 0.01% であった。

(9)

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 µg-eq/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 µg-eq/mL となった。最終投与後の C_{max} 約 1.4-1.8µg-eq/mL、T_{max} は 0.5-2 時間、投与後 24 時間の血漿中濃度は約 0.3µg-eq/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、0.79µg-eq/g、腎臓 4.27、0.39µg-eq/g、肺 1.54、0.15µg-eq/g、最終注射部位の筋肉^g 3.06、0.17µg-eq/g、最終注射部位の皮膚^h 0.65、0.94µg-eq/g、筋肉 1.69、0.13µg-eq/g、腎脂肪 1.11、0.09µg-eq/g、大網脂肪 0.82、0.06µg-eq/g、胆汁 43.25、4.00µg-eq/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、0.02µg-eq/g、腎臓 0.08、0.02µg-eq/g、最終投与部位の皮膚 0.91、0.26µg-eq/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、0.02µg-eq/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:0.01µg-eq/g、腎脂肪、大網脂肪:0.03µg-eq/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 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、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 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{\max}$ 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 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、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 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{\max}$ は 0.69 時間、 $T_{1/2}$ は 10.15 時間、AUC は 24.940 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、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ⁱを測定した。初回投与後の $C_{\max}$ 1.13-1.33 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/mL}$ 、 $T_{\max}$ は 0.25-1 時間、投与後 24 時間の血漿中濃度は 0.10-0.13 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/mL}$ となった。最終投与後の $C_{\max}$ 0.92-1.42 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/mL}$ 、 $T_{\max}$ は 0.5-2 時間、投与後 24 時間の血漿中濃度は 0.09-0.10 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/mL}$ 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 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/mL}$ 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 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 、腎臓 2.55、0.07 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 、肺 1.20、0.03 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 、筋肉 1.12、0.02 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 、皮膚 0.65、0.09 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 、大網脂肪 0.48、0.03 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 、腎脂肪 0.73、0.02 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 、胆汁 4.77、0.10 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 、最終注射部位 1.04、0.03 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 、全血 0.69、0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 及び血漿 0.67、0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/mL}$ 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 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 、腎臓で 0.02、0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 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 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$ 、皮膚、大網脂肪、腎脂肪 : 0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{eq/g}$) 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 $\mu\text{g/mL}$ 、イヌは 0.008-12.7 $\mu\text{g/mL}$ 、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 $\mu\text{g/mL}$ 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、pH7.0 から pH7.6 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)

【子ウシ、乳牛、ブタ、イヌ、ラットにおける投与試験】

ⁱ 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。

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-オキシド(以下 N-オキシド)、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-オキシドが 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-オキシド、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-オキシドが 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^j%, 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-オキシドが 2-5%、極性物質が 5-10%、糞中には未変化体が 93-98%、N-オキシドが 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-オキシドが 11-14%、極性物質が 4-6%、糞中には未変化体が 85-97%、N-オキシドが 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)

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

^j プロテアーゼ分解した肝では 4-11%。

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 歳のモンベリエール種乳牛 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×ピエトレン種×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 2720mg/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 1000-2000mg/kg 体重、腹腔内投与では SD ラットの雌で 500-1000mg/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 2000mg/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、Tchol 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 Tchol 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。内容物を除いた盲腸において、1000mg 投与群雄で相対重量、雌で絶対・相対重量の高値が認められた。1000mg 投

¹ 眼球、眼表面、眼底網膜電(位)図

与群雄に精巣上体、前立腺、精囊の絶対重量の低値及び相対重量の低値傾向が認められた。

剖検では、40mg 以上投与群雄、200mg 投与群雌に盲腸の拡張が認められた。1000mg 投与群雄で大腿骨遠位端の軟骨に片側性のびらん(1/5 例)、雌で片側性及び両側性のびらん(各 1/5 例)、片側性の水泡様病変(1/5 例)が認められた。

病理組織学的検査は実施されていない。

40mg 以上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 200mg/kg 体重/日と判断された。(26)

【ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験】(27)

Wistar 系ラット(雌雄各 26 匹/群)を用いた経口(0、4、50、600mg/kg 体重/日)投与における 13 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。試験後、雌雄各 6 匹/群を用いて 6 週間の回復試験を実施した。試験期間中 600mg 投与群雄に尿路閉塞による死亡率の増加が認められた。

一般的な臨床症状観察では、600mg 投与群の雄で軽度な外部生殖器の汚れ及び被毛失が認められた。

体重変化では、600mg 投与群雌雄で体重増加量の低値が認められた。

飲水量では、600mg 投与群雄で高値が認められた。

摂餌量、血液学的検査に異常は認められなかった。

尿検査では、600mg 投与群雌でケトン体の高値が認められた。

血液生化学的検査では、50mg 以上投与群雌雄に血清グロブリンの低値、600mg 投与群雌雄で Tcho、ALT の高値、雌でクレアチニンの高値が認められた。

臓器重量では、50mg 以上投与群雌雄に内容物を含む及び含まない盲腸の相対重量の高値、雄に肝臓相対重量、下垂体相対重量の高値、副性腺相対重量の低値が認められた。600mg 投与群雄に腎臓相対重量、胸腺相対重量、副腎相対重量の高値、精巣上体相対重量の低値が認められた。

剖検では、50mg 投与群の雌雄各 1 例で膝関節軟骨に粗面化、600mg 投与群雌雄のほぼ全例で膝の関節軟骨異常(変色、粗面化、びらん)が認められた。600mg 投与群雌雄に盲腸の拡張(雄 2/20 例、雌 6/20 例)が認められたが、回復期後には認められなかった。600mg 投与群雄に精巣上体の結節(2/20 例)が認められた。

病理組織学的検査では、600mg 投与群雄に腎尿細管上皮でハイデンハイン・アザン染色により赤紫色に染色されるヒアリン小滴^m(4/20 例)が認められたが、回復期後には認められなかった。また、600mg 投与群雄でいずれも軽度ながら精巣管萎縮(5/20 例)、精子減少(8/20 例)、未成熟精子(11/20 例)、精子肉芽腫(2/20 例)が認められた。600mg 投与群に関節軟骨の剥離、増殖した軟骨細胞のクラスター形成、軟骨融解が認められた。

本試験における NOAEL は 4 mg/kg 体重/日であった。

【イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験】

12 ヶ月齢のビーグル犬(雌雄各 4 頭/群)を用いたゼラチンカプセルによる経口(0、1、4、40mg/kg 体重/日)投与における 13 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

^m 硝子質ともいう。アミロイド変性産物の一つ。

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、40mg 投与群雌雄で嘔吐、流涎、運動活性の低下が認められた。雌でより程度が大きく、1 頭は途中 4 日間投与を中止した。

体重変化では、40mg 投与群雌雄に体重増加量の低値が認められた。

摂餌量、眼検査(検眼鏡)、心電図ⁿ、臨床神経学的検査^o、血液学的検査に異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、40mg 投与群雌雄に Alb の軽度な高値、Glb の低値、A/G 比の高値が認められた。

尿検査では、40mg 投与群雄及び全投与群雌に尿沈渣中の無定形塩の高値傾向、全投与群雄に三リン酸塩の高値傾向、40mg 投与群雄に RBC の増加傾向、40mg 投与群雌に pH の低値、全投与群雌に円形上皮細胞の高値傾向が認められた。塩の高値は薬剤の尿中排泄を反映したもので、毒性影響ではないと考えられた。

臓器重量では、40mg 投与群雄で精巣上体、前立腺、脾臓、雌で腎臓、卵巣、脾臓の相対重量の高値が認められた。

剖検では、40mg 投与群の雌で膀胱に赤い変色(3/4 例)が認められた。また 40mg 投与群雌雄で関節軟骨のびらん(雄 2/4 例、雌 3/4 例)が認められた。

病理組織学的検査では、40mg 投与群の雄に軽度な精細管萎縮(1/4 例)、別個体で精巣上体の精子肉芽腫(1/4 例)が認められた。また 40mg 投与群雌雄各 1 例に関節軟骨の剥離、軟骨細胞の増殖によるクラスター形成が認められた。

本試験における NOAEL は 4 mg/kg 体重/日であった。(28)

3-4 ヶ月齢のビーグル犬(雌雄各 2 頭/群)を用いた経口(0、1、4、6 mg/kg 体重/日)投与における 13 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、体重変化、摂餌量、飲水量、直腸体温、心電図、眼検査(視覚反射)、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検、病理組織学的検査において異常は認められなかった。関節軟骨についても異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は 6 mg/kg 体重/日であった。(29)

(3)慢性毒性試験及び発がん性試験

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

(4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験

【ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験】

CD 系ラット(雌雄各 28 匹/群)を用いた混餌(0、10、70、500mg/kg 体重/日)投与による 2 世代繁殖毒性試験が実施されている。被験物質の投与は F₀ 世代では交配(交配 1)開始 10 週前から、F₁ 児離乳(生後 21 日)までの期間(19~21 週間)行った。ただし、対照群と 500 mg 投与群の雄についてはその後も試験を継続し、生殖能に対する影響を確認するため新たに設けた無処置雌との再交配(交配 2)を行った後、27 週からは被験物質の投与を中止して 500 mg 投与群の雄にも基礎

ⁿ 試験 6 週に対照群と高用量群に実施

^o 意識、行動、姿勢、歩行、協調、固有受容、痛みに対する感受性、脊髄及び脳神経反射を検査した。

飼料のみを 10 週間(回復期間)与えた後に別の無処置雌とさらに交配(交配 3)した。交配 2、3 で得られた F₁児は生後 6 日まで哺育した。交配 1 で得られた F₁児の中から離乳後雌雄各 24 匹/群を選抜し、被験物質の投与を交配開始前 13 週間及び交配後は F₂児離乳(生後 21 日)までの期間行った。試験期間中、F₀、F₁親動物に投与に関連した死亡は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、500mg 投与群の F₀、F₁雌雄で水様便、軟便、尾の汚れ、泌尿生殖器部分の湿潤/汚染が認められた。500 mg 投与群ではその他に F₀、F₁雌雄で体重増加量の低値、F₀雄、F₁雌雄で摂餌量の低値、F₀雌雄、F₁雌で飲水量の高値が認められた。

親動物の生殖能に関しては、発情周期、交尾率、同居から交尾までの所要日数、受胎率、出産率に投与の影響はみられなかったが、500mg 投与群で F₀(交配 1)及び F₁雌に着床数と産児数の低値、F₁雌に子宮内胚死亡率の増加が認められた。F₁親動物では雌雄の性成熟遅延と雌の妊娠期間延長も認められた。F₀世代の交配 2 において、交尾率に影響がみられなかったにもかかわらず 500 mg 投与群の雄と交配した無処置雌に妊娠が全く成立せず、同投与群雄の受精能障害が確認された。この雄の受精能に対する影響は、10 週間の回復期間を設けることによって完全に回復した(交配 3)。

哺育期間中の児動物に対しては、500 mg 投与群で F₁哺育児死亡率の増加、F₁及び F₂哺育児体重の低値、70 mg 以上投与群で腹当たり F₂哺育児重量の低値が認められた。

臓器重量では、被験物質投与に関連した変化として、500mg 投与群の F₁雄で精巣、精巣上体及び精囊/前立腺重量の低値が認められた。剖検では、投与に関連した異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は 10mg/kg 体重/日であった。(30)

【ラットを用いた催奇形性試験】

Fu-アルビノラット(雌 36 匹/群)を用いた強制経口(0、10、85、700mg/kg 体重/日)投与による催奇形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。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 15 日の間行い、20 日に 20~26 匹/群を帝王切開、残りは分娩させて児動物が離乳するまで哺育させた。被験物質投与に関連する母動物の死亡は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、85 mg 以上投与群で妊娠期間中の母動物に膣からの出血性分泌物が認められた。これらの投与群では体重増加量の低値も認められた。

帝王切開群では、黄体数、着床前胚死亡率、着床数に投与の影響は認められなかったが、700 mg 投与群で胚吸収率の高値、生存胎児数及び胎児体重の低値が認められた。

胎児の外表、内臓、骨格奇形の発生頻度に投与の影響は認められなかった。700mg 投与群では胸椎椎体二分、第 13 肋骨の欠失/痕跡化などの骨格変異増加及び骨化遅延が認められた。

哺育群では、妊娠期間や出産率に投与の影響は認められなかったが、700 mg 投与群で産児数の低下、哺育児死亡率の増加、離乳率の低下及び哺育児体重の低値がみられた。

本試験における NOAEL は母動物で 10mg/kg 体重/日、胎児で 85mg/kg 体重/日であった。また催奇形性は認められなかった。(31)

【ウサギを用いた催奇形性試験】

Swiss Hare ウサギ(雌 20 匹/群)を用いた強制経口(0、10、30、80mg/kg 体重/日)投与による催奇形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。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日の間行い、29 日に帝王切開した。被験物質投与による母動物の死亡は認められなかつ

た。

一般的な臨床症状観察では、30mg 以上投与群で排糞量減少、無便が認められた。80 mg 投与群で流産が認められた。妊娠期間中の体重増加量は 30mg 以上投与群で低下した。

黄体数、着床数、同腹児数、胚吸収率、胎児性比、胎児体重、胎児頭殿長、産児の 24 時間生存率に投与の影響は認められなかった。

胎児の外表、内臓、骨格異常の発生頻度に投与の影響は認められなかった。80mg 投与群では胸骨分節の未骨化が増加した。

本試験における NOAEL は母動物で 10mg/kg 体重/日、胎児で 30mg/kg 体重/日であった。また催奇形性は認められなかった。(32)

(5)遺伝毒性試験

変異原性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を次表にまとめた。

【変異原性に関する各種試験の結果一覧】

in vitro 試験

試験	対象	投与量	結果
Ames 試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA97, TA98, TA100, TA102	1-500 ng/plate (± S9) 1	陽性 (TA102 のみ) (33)
	<i>S. typhimurium</i> TA102	12.5-1000 ng/plate (-S9) 1	陽性 (33)
酵母を用いた遺伝子変換試験・復帰突然変異試験・有糸分裂乗換え試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7- <i>trp5</i> 対数増殖期	3.33-333 µg/mL (± S9) 2	陽性 (34)
	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7- <i>trp5</i> 静止期		陽性 (+S9 の遺伝子変換試験のみ) (34)
前進突然変異試験	CHL V79 細胞(HPRT)	100-1500 µg/mL (-S9) 3 ;3-16h	不明瞭 4 (35)
		200-2400 µg/mL (+S9) 5 ;5h	陽性 6 (35)
不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	100-1200 µg/mL;18h 7	陰性 (36)
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	500-2000µg/mL (± S9;2h+48h)	陰性 (37)
		125-500µg/mL (-S9; 48h+72h)	

1. 100ng/plate 以上で菌の生育阻害。

2. 333 µg/mL で毒性影響

3. 1000µg/mL(16h 暴露)で細胞生存率 41-64%、1500µg/mL(3h)では 85%、1500µg/mL(5h)では 59%。

4. HPRT 突然変異の増加が認められるものの、用量相関性、再現性なし。

5. 1600µg/mL(5h)で細胞生存率 70-97%、2400µg/mL(5h)で 33%。

6. 1600µg/mL で陽性。

7. 500µg/mL 以上で細胞の形態変化。1200µg/mL は形態が正常な細胞を十分に得るための最高濃度。

8. -S9 で 1800µg/mL 以上、+S9 で 250µg/mL 以上で細胞毒性。

in vivo 試験

試験	対象	投与量	結果
不定期 DNA 合成試験 (<i>in vivo/in vitro</i>)	ラット肝細胞	800, 2000mg/kg 体重 単回経口投与 9	陰性 (38)
小核試験	マウス骨髓	500, 1000mg/kg 体重 単回経口投与 10	陰性 (39)

9. 投与後 12-14 時間、2-4 時間に肝細胞を採取し培養。

10. 500mg/kg 投与群は投与後 24 時間、1000mg/kg 投与群は投与後 24、48、72 時間に検体採取。

上記のように、マルボフロキサシンについて *in vitro*、*in vivo* の試験が実施され、*in vitro* でいくつか陽性所見が認められている。一方、投与可能な上限量まで投与した *in vivo/in vitro* 肝不定期 DNA 合成試験及び *in vivo* 骨髓小核試験において陰性であった。なお、マルボフロキサシンは細菌のジャイレースに対し、哺乳動物のそれに相当するトポイソメラーゼ II に対するよりも極めて高い相互作用を示すため、TA102 に低濃度で変異原性を示したと思われる。従って、細菌に対しては強い遺伝毒性を示すが、作用機序を考慮すると、マルボフロキサシンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられる。

(6)一般薬理試験

【一般症状及び行動】

Irwin の多次元観察法(マウス)において、フェンブフェン^P100mg/kg を前投与後、30 分後にマルボフロキサシンを経口投与したところ、300mg/kg 以上で自発運動の低下、1000mg/kg で痙攣が認められた。CD₅₀(50%間代性痙攣誘発量)は 674 mg/kg であった。(40)

ラット 28 日間亜急性毒性試験の 23 日に自発運動量(自発運動測定装置)が測定されたが、異常は認められなかった。(26)

【中枢神経系】(40)

脳波(ネコ; EEG)においては、フェンブフェン 10mg/kg を前投与後、20 分後にマルボフロキサシンを 3 mg/kg を 15 分間隔で経口投与したところ、累積投与量が 51 mg/kg に達した後でも異常は認められなかった。

(7)微生物学的影響に関する特殊試験

【*in vitro* の MIC に関する試験】(41)

臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)

ヒト臨床分離株等に対するマルボフロキサシンの 10⁵ CFU/spot における MIC が報告されている。

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (μg/mL)	
		Marbofloxacin	
		MIC ₅₀	範囲
偏性嫌気性菌			
<i>Bacteroides fragilis</i> 群	51	2	0.5- 32

^P ビフェニル酢酸(NSAIDs)のプロドラッグ。ニューキノロン剤との併用で痙攣を誘発する。

<i>Fusobacterium</i> spp.	10	0.5	0.12-8
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	18	0.5	0.06-2
<i>Eubacterium</i>	11	0.25	0.06-4
<i>Clostridium</i> spp.	10	0.5	0.25-4
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10	1	0.5-1
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	10	0.03	0.03-16
<i>Proteus</i> spp.*	13	0.06	0.01-16
<i>Lactobacillus</i> spp.	13	16	1- 32
<i>Enterococcus</i> spp.	10	2	1- 32

* *Morganella morganii* 属を含む。

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Escherichia coli* の 0.03µg/mL であった。

胃腸状態シミュレーション下での最小発育阻止濃度 (MIC) ⁽⁴²⁾

マルボフロキサシンを肉又は牛乳に加え、胃状態シミュレーション下 (pH 約 3+ペプシン) で 1 時間培養後、腸状態シミュレーション下 (pH 約 7+パンクレアチン+システイン+胆汁酸) に 3 時間培養した。この溶液にヒト臨床分離株を加え、35℃ で 18 時間培養したときの MIC を測定し、従来の寒天法 MIC と比較した。

菌名	株数	幾何学平均最小発育阻止濃度 (μg/mL)		
		Marbofloxacin		
		寒天 MIC	胃腸肉 MIC	胃腸牛乳 MIC*
偏性嫌気性菌				
<i>Bacteroides fragilis</i>	3	0.630	4.00	-
<i>Fusobacterium</i> spp.	3	0.794	2.52	-
<i>Eubacterium</i>	5	0.379	1.74	-
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	4	0.354	1.68	-
<i>Clostridium</i> spp.	3	1.587	8.00	-
<i>Bifidobacterium</i> spp.	3	0.397	2.52	-
通性嫌気性菌				
<i>Escherichia coli</i>	10	0.056	1.0	0.536
<i>Proteus</i> spp.	7	0.120	0.74	-
<i>Morganella morganii</i>	3	0.122	0.79	-

*牛乳培地は *Escherichia coli* 株のみで試験した。

マルボフロキサシンの MIC は胃腸状態シミュレーション下で試験したとき、従来の寒天法 MIC と比べて高くなった。胃腸状態シミュレーション下で最も感受性の高かったのは *Escherichia coli* (幾何学平均 MIC 0.536 µg/mL) であった。

3. ヒトにおける知見について

【ヒトにおけるキノロンの毒性影響】

マルボフロキサシンのヒト臨床における使用歴はないが、同系統に属するキノロン類あるいはフルオロキノロン類の抗生物質は広くヒト臨床において利用されている。

臨床で認められた副作用で最も一般的なものは消化器系への影響で、悪心、嘔吐等であるが下痢や抗生物質に起因する大腸炎はまれであるとされている。その他、中枢神経系に関連するものとして頭痛、めまい、消炎薬との併用で痙攣、アレルギー反応に関連するものとして発疹があるとされる。この系統の薬剤による副作用に特徴的なものとして、特に未成熟な動物における関節痛や関節膨張等の関節障害、一部では光毒性に由来する光過敏症がある。(43)

4. 食品健康影響評価について

【関節影響に関する知見について】

キノロン剤は未成熟な動物における関節痛や関節膨張等の関節障害を起こすことが知られている。マルボフロキサシンについては、3-4 ヶ月齢のビーグル犬を用いた 13 週間の経口投与試験において関節影響が調べられている。6mg/kg 体重/日までの用量が 13 週間投与されたが、病理組織学的検査を含め関節影響は認められなかった。関節影響に対する NOAEL は 6mg/kg 体重/日以上であると考えられた。

【繁殖毒性及び催奇形性について】

繁殖毒性及び催奇形性については、ラットの 2 世代繁殖試験、ラット、ウサギの催奇形性試験が実施されている。ラットの繁殖試験において 500mg/kg 体重の高い用量で雄に受精能障害が認められ、交配雌で着床数と産児数が低下し子宮内胚死亡率が増加したが 10mg/kg 体重/日と NOAEL が明確になっている。また、雄の受精能は休薬により回復した。

ラット、ウサギとも催奇形性は認められなかった。

【遺伝毒性/発がん性について】

遺伝毒性試験については *in vitro* で Ames 試験、遺伝子変換試験・復帰突然変異試験・有糸分裂乗換え試験、前進突然変異試験において陽性所見が認められている。しかしながら、Ames(TA102 株のみ)、酵母を用いた遺伝子変換試験、ほ乳類細胞(CHL V79)を用いた前進突然変異試験で認められた陽性所見は、その他のキノロン剤でも認められており、DNA に対する直接の傷害性ではなくトポイソメラーゼ II 阻害作用に起因すると考えられている⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾。さらに、投与可能な上限量まで投与した *in vivo/in vitro* 肝不定期 DNA 合成試験及び *in vivo* 骨髄小核試験において陰性であったことから、マルボフロキサシンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられる。

慢性毒性/発がん性試験については実施されていないが、同じフルオロキノロン剤に属するエンロフロキサシンやジフロキサシンのげっ歯類を用いた発がん性試験はいずれも陰性である。また、構造が極めて類似したレボフロキサシンのトランスジェニックマウスを用いた発がんプロモーション試験でプロモーション作用は認められず、比較的長いヒト臨床における使用歴において、副作用として腫瘍の発生は知られていない。

一般にニュー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遺伝毒性はないと考えられることから、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。

【光毒性について】

1990 年代後半からフルオロキノロン剤について光毒性 / 光遺伝毒性があることが報告されてきており、そのメカニズムについては光照射によって活性化された分子の DNA との直接作用、光照射によって生じた活性酸素やフリーラジカルの生成による二次的傷害が提案されている。フルオロキノロン剤の光毒性や光遺伝毒性の程度についてはいくつかの報告があり、構造的に 6 位及び 8 位にハロゲン置換基を有するフルオロキノロン剤が明らかに強い光毒性を示すこと、8 位にメキシ基を有する場合、光毒性は著しく減弱すること (48)、1 位の置換基の種類によっては光毒性が減弱することが報告されている。 (49) (50)

マルボフロキサシンは 1 位と 8 位で環構造を有しており構造的に光毒性 / 光遺伝毒性が弱い部類に分類されるオフロキサシンに類似している。オフロキサシンあるいはその光学異性体であるレボフロキサシンについて、*in vivo* 光遺伝毒性については報告がなく、*in vitro* では CHLV79 培養細胞を用いた UV 照射による細胞毒性の増強、コメットアッセイ (51) や光小核試験 (52) でいずれも UV 照射⁹による光遺伝毒性の増強が認められたが、他のフルオロキノロン剤との比較では相対的に弱いものであった。また、UV 照射後のマウスの耳介炎症を指標とした試験 (48) において光毒性は比較的弱いこと、レボフロキサシンのヒトボランティアの UV 照射後皮膚紅斑を指標とした試験においては、1 回 100mg、1 日 3 回の投与で影響は認められなかったこと (53)、市販後調査において強い光毒性が認められた例は 1/1,800,000 であったことが報告されている (54)。

これらのことから、オフロキサシンは光毒性 / 光遺伝毒性が弱い部類に分類されているが、1 位と 8 位で環構造を有し、構造が極めて類似しているマルボフロキサシンについても同様であろうと推定できる。また、適切に管理される限り、通常食品中のマルボフロキサシンの残留はごく微量であり、食品を介して生体にとって問題となる光遺伝毒性が生じる可能性は無視できる程度と考えられる。

【毒性学的影響のエンドポイントについて】

報告された各種の毒性試験において、最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、ラット及びイヌの 13 週間亜急性毒性試験における NOAEL は 4mg/kg 体重/日であった。

【微生物学的影響のエンドポイントについて】

微生物学的影響について現時点で利用可能なものは *in vitro* の MIC₅₀ のみであった。国際的コンセンサスが得られている手法[†]として、MIC_{calc}[‡]に *E. coli* の 0.260µg/mL、結腸内容物に 220g、細菌が暴露される分画に 30%、ヒト体重に 60kg を適用し、VICH の算出式に基づいて微生物学的 ADI を算出した場合は下記の通りとなる。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.000260 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.3^{\dagger} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.0032 \text{ mg/kg 体重/日}$$

⁹FQ は基本的に 290 ~ 340nm に吸収を有する。これらの実験的照射量は 1.25 ~ 37.5kJ/m²

[†]国内の動物用医薬品の申請ガイドラインについても、平成 18 年 3 月より VICH ガイドラインが採用されている。

[‡]試験薬に活性のある最も関連のある属 (少なくとも 10 分離株/属) の平均 MIC₅₀ の 10%信頼限界の低い方の片側の値。

[†]ラット、イヌの知見及び構造が類似しているオフロキサシンにおけるヒトの投与試験の知見から推測

【一日摂取許容量(ADI)の設定について】

マルボフロキサシンについては、遺伝毒性を示さないと考えられることから、ADI を設定することが可能である。

毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、ラット及びイヌの 13 週間亜急性毒性試験における NOAEL 4mg/kg 体重/日であった。この知見から ADI を設定するにあたっては、種差 10、個体差 10 に慢性毒性試験及び発がん性データを欠くことに対して追加の 10 の安全係数 1000 を考慮し、毒性学的データからは ADI は 0.004mg/kg 体重/日と設定される。一方、微生物学的影響から導かれた ADI は 0.0032mg/kg 体重/日であった。

毒性学的データから導かれる ADI と微生物学的データから導かれる ADI を比較すると、微生物学的データから導かれた値がより小さくなり、感受性が高いと考えられる。このためマルボフロキサシンの残留基準を設定するに際しての ADI としては、0.0032mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

【食品健康影響評価について】

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 として次の値を採用することが適当と考えられる。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 0.0032 mg/kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

5. 参考文献

- 1 THE ABSORPTION,DISTRIBUTION,METABOLISM AND EXCRETION OF [¹⁴C]-Ro 09-1168 FOLLOWING MULTIPLE ORAL ADMINISTRATION TO RATS IRI Project No.152569 INVERESK RESEARCH INTERNATIONAL Report No.9341
- 2 THE ABSORPTION,DISTRIBUTION,METABOLISM AND EXCRETION OF [¹⁴C]-Ro 09-1168 FOLLOWING MULTIPLE ORAL ADMINISTRATION TO DOGS IRI Project No.152574 INVERESK RESEARCH INTERNATIONAL Report No.9158
- 3 M. Schneider et al(1996) :Pharmacokinetics of marbofloxacin in dogs after oral and parenteral administration
- 4 Pharmacokinetic evaluation of Ro 09-1168 in dairy cows after IV, IM, SC administrations. Vetoquinol Report Q201P2B1/Q, 17.04.1992
- 5 Pharmacokinetic evaluation of Ro 09-1168 in pre-ruminating calves after IV, IM, SC administrations.Vetoquinol Report Q201P2B2/Q, 17.04.1992
- 6 Pharmacokinetic of Ro 09-1168, a new fluoroquinolone carboxylic acid derivative, in dairy cows and in ruminating calves.Preliminary results.Roche report No.B-155'664, 30.03.1990
- 7 Three-day repeated dose trial with Ro 09-1168 in pre-ruminating calves: Plasma disposition, excretion and tissue residues following i.v. administration.Roche report No.B-158'202, 19.09.1991
- 8 Tissue distribution study of RO 09-1168 in preruminating calves following I.M. administration. Vetoquinol Report Q201P α O1/R, 17.09.1992
- 9 Metabolism and residue kinetics of [¹⁴C]-Ro 09-1168 following subcutaneous administration to lactating cows.IRI Project No 152595, IRI Report No.9228, 16.07.1993
- 10 Metabolism and residue kinetics of [¹⁴C]-Ro 09-1168 following subcutaneous administration to pre-ruminant calves.IRI Project No 152527, IRI Report No. 9090, 15.06.1993
- 11 Pharmacokinetic evaluation of Ro 09-1168 in pigs after IV and IM administrations. Vetoquinol Report 1205P3E1/R, 06.07.1993
- 12 Metabolism and residue kinetics of [¹⁴C]- Ro 09-1168 following intramuscular administration to pigs.IRI Project No 153379, IRI Report No. 9716, 03.11.1993
- 13 *In vitro* protein binding of the veterinary fluoroquinolone Ro 09-1168 in plasma of man, cat,cow, dog, horse, pig andpre-ruminating calf.Roche report No.B-158'750, 30.04.1991
- 14 Radioprofiling of selected tissue and excreta samples following administration of [¹⁴C]-Ro 09-1168 to lactating cows, pre-ruminant calves, pigs, dogs and rats.IRI Project No 153337, IRI Report No. 9812, 24.02.1994
- 15 ME4129 の牛における残留試験
(財) 畜産生物科学安全研究所, 試験番号 04-127, 2004 年 12 月 10 日
- 16 Evaluation of tissue residues of marbofloxacin in calves after IM administration.Vetoquinol Report 1205P9O2/R, 06.01.1994
- 17 ME4129 の搾乳牛における乳汁中残留試験
(財) 畜産生物科学安全研究所, 試験番号 04-126, 2004 年 12 月 10 日
- 18 Evaluation of milk residues of marbofloxacin in lactating cows after repeated intramuscular administrations of a 10% solution (V1205) at a dose-rate of 2mg/kg/day for 5 days.Vetoquinol Report 1205P8B2, 30.01.1997

- 19 ME4129 の豚における残留試験
(財) 畜産生物科学安全研究所, 試験番号 04-128, 2004 年 12 月 10 日
- 20 Evaluation of local tolerance and tissue residues of marbofloxacin in pigs after intramuscular administrations of a 2% solution, at a dose rate of 2mg/kg/day for 5 days.Vetoquinol Report 1212P9E1/R, 14.09.1995
- 21 Acute toxicity study of Ro 09-1168/002 in mice and rats.Roche report No.J-145'869, 05.11.1990 Amendment page 18, 09.05.1991
- 22 ME4129 のラットを用いる筋肉内投与による急性毒性試験
(財) 畜産生物科学安全研究所, 試験番号 05-148, 2005 年 11 月 30 日
- 23 ME4129 のラットを用いる腹腔内投与による急性毒性試験
(財) 畜産生物科学安全研究所, 試験番号 05-149, 2005 年 11 月 30 日
- 24 ME4129 不純物のラットを用いる急性経口毒性試験
(財) 畜産生物科学安全研究所, 試験番号 04-091, 2004 年 12 月 28 日
- 25 4-week comparative oral toxicity study of Ro 09-1168 with ofloxacin in male rats.Roche report No.J-145'803, 15.06.90 Amendment page 13, 09.05.1991
- 26 ME4129 のラットを用いる 28 日間反復経口投与による亜急性毒性試験
(財) 畜産生物科学安全研究所, 試験番号 04-090, 2004 年 9 月 30 日
- 27 13-week oral tolerance study with the veterinary quinolone Ro 09-1168/604 as a feed admix in rats.Roche report No.B-100'646, 03.01.1994
- 28 Three-month oral tolerance study with the veterinary quinolone Ro 09-1168/604 in dogs.
Roche report No.B-100'644, 27.04.1992
- 29 13-week toxicity study by oral route (tablets) in young beagle dogs.CIT/Study No. 9756 TCC/V1203/Vetoquinol, 06.10.1993
- 30 A dietary two-generation reproduction toxicity study in the rat with the fluoroquinolone Ro 09-1168/604.Roche report No.B-161'853, 17.12.1993
- 31 Embryotoxicity and teratogenicity study in the rat with oral (gavage) administration of the veterinary fluoroquinolone Ro 09-1168/604. Segment study with postnatal evaluation.Roche report No.B-154'966, 17.02.1993
- 32 Embryotoxicity and teratogenicity study in the rabbit with oral (gavage) administration of the veterinary fluoroquinolone Ro 09-1168/604. Segment study.Roche report No.B-154'964, 08.02.1993
- 33 Mutagenicity evaluation of the fluoro-quinolone Ro 09-1168/000 with the Ames test.Roche report No.B-116'838, 30.03.1990
- 34 Mutagenicity evaluation of Ro 09-1168/000 (fluoroquinolone for veterinary medicine use) with *Saccharomyces cerevisiae* D7.Roche report No.B-153'824, 03.04.1990
- 35 Gene mutation assay in cultured mammalian cells with the fluoroquinolone Ro 09-1168/000 (V79/HPRT Test).Roche report No.B-154'900, 09.01.1991
- 36 Unscheduled DNA synthesis (UDS) assay with the new fluoroquinolone Ro 09-1168/000 using primary cultures of rat hepatocytes.Roche report No.B-154'905, 15.06.1990
- 37 Chromosome analysis in human peripheral blood lymphocytes treated *in vitro* with the fluoroquinolone Ro 09-1168/000 in absence and in presence of a metabolic activation system.

Roche report No.B-154'836, 17.06.1991

- 38 Marbofloxacin: Measurement of unscheduled DNA synthesis in rat liver using an *in vivo/in vitro* procedure. Corning Hazleton, 1449/1-1052, 14.12.1995
- 39 Micronucleus test in the mouse bone marrow *in vivo* after oral administration of the antibiotic Ro 09-1168/000. Roche report No.B-154'828, 20.02.1990
- 40 Effects of a new quinolone antibacterial, Ro 09-1168, on behavior and electroencephalogram of mice and cats. Roche report No.J-145'811, 13.06.1990
- 41 Pr.L.Dubreuil(1994) : Antiacterial activity of a fluoroquinolone against bacteria isolated from human gut flora: MARUBOFLOXACINE or RO 09-1168 Microbiology Department Faculty of Pharmacy
- 42 Marbofloxacin : MICs against human gastrointestinal bacteria determined under simulated gastrointestinal conditions
- 43 グットマンギルマン薬理学 (第 10 版)
- 44 E.Gocke(1991) : Mechanism of quinolone mutagenicity in bacteria., Mutation Research, 248,135-143
- 45 S . W. Mamber et al(1993) : Activity of quinolones in the *Ames Salmonella* TA102 mutsgrnicity test and other bacteria genotoxicity assay, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 37(2), 213-217
- 46 R . Gupta(1990) : Tests for the genotoxicity of m-AMSA, etoposide, teniposide and ellipticine in *Neurospora crassa*., Mutation Research, 240, 47-58
- 47 前川健郎ら(1993) : キノロン系合成抗菌薬の染色体異常誘発性、変異原性試験 , 2 , 154-161
- 48 K Marutani et al (1993) : Reduced Phototoxicity of a Fluoroquinolone Antibacterial Agent with a Methoxy Group at the 8 Position in Mice Irradiated with Long-Wavelength UV Light ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Oct.1993, p2217-2223
- 49 N Hayashi et al(2004) : New Findings on the Structure-Phototoxicity Relationship and Photostability of Fluoroquinolones with Various Substituents at Position 1 ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, May.2004, p799-803
- 50 N Hayashi (2005) : New Findings on the Structure-Phototoxicity Relationship and Photostability of Fluoroquinolones YAKUGAKUZASSHI 125(3)255-261(2005)
- 51 Zhang T et al (2004) : Compare two methods of measuring DNA damage induced by photogenotoxicity of fluoroquinolones Acta Pharmacol Sin 2004 Feb; 25(2):171-175
- 52 Ronald et al(1999) : Photogenotoxicity of Fluoroquinolones in Chinese Hamster V79 Cells : Dependency on Active Topoisomerase Photochemistry and Photobiology, 1999, 69(3):288-293
- 53 Scheife RT et al(1993) : PHOTSENSITIZIN POTENTIAL OF OFLOXACIN PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS vol.32 , No.6, june 1993
- 54 Yagawa K (2001) : Last Industry Information on the Safety Profile of Levofloxacin in Japan Chemotherapy 2001; 47(suppl 3):38-43