

摘出回腸(モルモット; 自発収縮)では $10^{-7}$ ~ $10^{-4}$ g/mLの濃度でコリン作動薬による収縮、ヒスタミン収縮に対して濃度依存的に抑制作用を示した。単独では収縮及び弛緩作用を示さなかった。<sup>(41)</sup>

摘出気管(モルモット; 自発収縮)においては、 $10\mu\text{g/mL}$ までの濃度で摘出気管の固有緊張(トーン)、ヒスタミン及びロイコトリエン $D_4$ による収縮に影響を及ぼさなかった。<sup>(42)</sup>

#### 【消化器官系に対する作用】

腸管輸送能(ラット; 炭末移動)、胃忍容性(ラット; 損傷測定)においては、 $100\text{mg/kg}$ までの濃度の経口投与で影響を及ぼさなかった。胃酸基礎分泌(ラット; 胃管流液の測定)においては、 $100\text{mg/kg}$ までの用量の十二指腸内投与で影響を及ぼさなかった。<sup>(43)</sup>

#### 【呼吸循環器系への作用】

呼吸、血圧、心拍数(いずれもウサギ;  $8.3$ 、 $25$ 、 $83\text{mg/kg}$ の静脈投与)が観察された。呼吸数はいずれの用量でも投与直後から用量依存的に減少したが、 $15$ 分から回復傾向を示し、 $60$ 分には回復した。血圧は投与直後から $60$ - $90$ 分まで軽度に降下したが、その後は回復傾向を示した。心拍数は $83\text{mg}$ 投与群で投与直後から減少し、 $5$ 分後には約 $23\%$ の減少が認められた。その後は増加に転じ、 $30$ 分後には約 $10\%$ 増加し、以後 $180$ 分まで持続した。 $25\text{mg}$ 以下では変化は認められなかった。<sup>(44)</sup>

血圧、心拍数、血流量、心電図(麻醉イヌ)では $5$ 及び $15\text{mg/kg}$ の静脈内投与で一過性の軽度血圧低下を伴った末梢血管拡張、左心室内圧上昇速度の増加が認められた。これらの変化は投与量に関わりなく同様であり、内因性ヒスタミンの遊離の可能性が示唆された。<sup>(45)</sup>

#### 【血液系への作用】

血液系への作用は、血液凝固能(ラット; 血液凝固時間、血小板凝集、線維素溶解作用)について実施されたが、 $100\text{mg/kg}$ までの経口投与では影響は認められなかった。<sup>(46)</sup>

#### 【その他】

尿排泄への作用(ラット; 尿量、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 測定)においては $100\text{mg/kg}$ の経口投与で $\text{K}^+$ の排泄が増加した。 $30\text{mg/kg}$ までの濃度では影響は認められなかった。<sup>(47)</sup>

血糖値、血清トリグリセライド値(ラット)においては、摂食ラットでは $100\text{mg/kg}$ までの経口投与では影響は認められなかったが、絶食ラットでは $30\text{mg/kg}$ 以上の経口投与で血糖値、血清トリグリセライド値の上昇が認められた。耐糖能(絶食ラット; グルコース経口負荷試験)においては、 $100\text{mg/kg}$ までの経口投与では影響は認められなかったが、 $100\text{mg/kg}$ の投与 $120$ 分後の血糖値には上昇が認められた。<sup>(48)</sup>

#### (7)その他

##### 【皮膚感作性】

雄モルモット(白色種) $15$ 匹に $25\%$ エンロフロキサシン懸濁液を粘着性パッチを用いて試験 $0$ 、 $7$ 、 $14$ 日目にそれぞれ $6$ 時間皮膚に貼付し、感作を行った。 $27$ 日目に感作と同様の処置を行い、 $24$ 及び $48$ 時間後の発赤の程度を確認したところ、 $48$ 時間後に $1$ 例で非常に弱い発赤が認められたのみであり、感作性はないものと考えられた。<sup>(49)</sup>

(8) 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】

①臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)<sup>a)</sup>

ヒト臨床分離株等に対するエンロフロキサシンの  $10^7$ cfu/mL 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)		
		Enrofloxacin		
		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	範囲
<b>偏性嫌気性菌</b>				
<i>Bacteroides</i> spp.	10	1	4	0.5-4
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10	0.5	2	0.016-2
<i>Clostridium</i> spp.	10	0.5	4	0.125-4
<i>Eubacterium</i> spp.	10	0.25	0.25	0.125-4
<i>Fusobacterium</i> spp.	10	0.125	8	0.062-8
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	10	0.25	8	0.062-16
<b>通性嫌気性菌</b>				
<i>Enterococci</i>	10	1	1	0.5-1
<i>Escherichia coli</i>	10	0.031	0.062	0.031-0.062
<i>Lactobacillus</i> spp.	10	0.5	1	0.5-4
<i>Proteus</i> spp.	10	0.125	0.125	0.062-0.125

調査された菌種のうち、最も低い MIC<sub>50</sub> が報告されているのは *Escherichia coli* の 0.031μg/mL であった。次いで *Fusobacterium* spp.、*Proteus* spp. の 0.125μg/mL であった。

②代謝物のヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

エンロフロキサシン及びエンロフロキサシンの代謝物として同定されたシプロフロキサシン、オキソシプロフロキサシン、開環オキソシプロフロキサシン、7-aminoacetic fluoroquinolonic acid、desethylene enrofloxacin、desethylene ciprofloxacin、n-formyl ciprofloxacin、7-aminofluoro-quinolonic acid、オキソエンロフロキサシンについて、*Escherichia coli*、*Proteus*、*Lactobacillus*、*Enterococcus*、*Staphylococcus* に対する MIC が測定されたが、抗菌活性はシプロフロキサシンを除きいずれもエンロフロキサシンよりも弱かった。

③pHの最小発育阻止濃度 (MIC)に及ぼす影響

エンロフロキサシンの *Bacteroides* spp.、*Bifidobacterium* spp.、*Clostridium* spp.、*Enterococcus* spp.、*Escherichia coli*、*Eubacterium* spp.、*Fusobacterium* spp.、*Lactobacillus* spp.、*Peptostreptococcus* spp.、*Proteus* spp. に対する MIC(算術平均)に pH が及ぼす影響が調査されている。少数例を除き pH7.2 で pH6.2 あるいは 5.2 よりも強い抗菌活性が認められた。

<sup>a)</sup> *Peptostreptococcus* spp.、*Eubacterium* spp. は pH5.2 においてやや強い抗菌活性を示した

#### ④ *in vitro* 擬似腸内環境における細菌の生存率

エンロフロキサシンを Cooked meat 培地に加え、適当な pH、塩濃度でペプシン、パンクレアチン処理した腸内環境を模した条件下において、*Bifidobacterium* は 0.4、*Escherichia coli* は 0.56、*Enterococcus*、*Clostridium* は 0.9、*Bacteroides* は 1.4 $\mu$ g/mL の濃度のエンロフロキサシン存在下においても菌の増殖が認められた。これらはいずれも①で測定された MIC よりも高い濃度であった。

#### 【ヒトボランティアにおける微生物学的影響】

エンロフロキサシンについて、ヒトにおける直接の知見は得られていないが、シプロフロキサシンについては複数の事例が報告されている。

12名の健常男性ボランティアについて、500mg のシプロフロキサシンを1日2回、7日間経口投与し、投与前、投与最終日及び投与終了後1週時点の糞便中の大腸菌(*Coli forms*)、*Streptococci*、*Staphylococci*、酵母及び偏性嫌気性菌数の変動が報告されている。投与最終日では、大腸菌が消失し、*Streptococci*、*Staphylococci* は統計学的に有意に減少した。酵母は増加、偏性嫌気性菌は減少したがいずれもわずかであった。投与終了後1週の時点では、これらはほぼ回復した。<sup>(50)</sup>

12名の健常ボランティア(男女各6名)について、400mg のシプロフロキサシンを1日2回、7日間経口投与し、投与前、投与期間中の2、5日、投与終了後1、3、8日時点の糞便中の *E. coli*、*Streptococci*、*Staphylococci*、カンジダ酵母、偏性嫌気性菌(*Bacteroides*、*Bifidobacterium*)等の変動が報告されている。投与開始後、*E. coli* が消失し、*Streptococci*、*Staphylococci* が減少した。カンジダ酵母、偏性嫌気性菌は減少したがいずれもわずかであった。投与終了後、これらは徐々に回復した。また、*Clostridium difficile* は投与前、投与期間中、投与後共に検出されなかった。<sup>(51)</sup>

12名の健常ボランティア(男女各6名)について、500mg のシプロフロキサシンを1日2回、5日間経口投与し、投与前、投与期間中の1、3、5日、投与終了後2、14日時点の糞便中の種々の通性嫌気性菌(*enterobacteria*、*enterococci* 等)や偏性嫌気性菌(*anaerobic cocci*、*Bacteroides*、*Bifidobacterium*、*Fusobacterium* 等)の変動が報告されている。投与開始後、*enterobacteria*、*enterococci* は顕著に減少したが、偏性嫌気性菌の減少はわずかであった。投与終了後14日の時点では、これらはほぼ回復した。*Clostridium difficile* 及びその毒素は投与前、投与期間中、投与後共に検出されなかった。また、MIC<sub>50</sub>が1mg/Lを超える耐性菌の出現は認められなかった。<sup>(52)</sup>

12名の健常ボランティアについて、200mg のシプロフロキサシンを1日4回、6日間経口投与し、投与前、投与期間中毎日、投与終了後4日までの糞便中の *Streptococci*、カンジダ酵母、腸内細菌科の細菌の変動が報告されている。腸内細菌科の細菌は投与4日目には消失し、*Streptococci* はわずかに減少、カンジダ酵母がわずかに増加した。投与終了後7日の時点では、これらはほぼ回復した。また、耐性菌の出現は認められなかった。<sup>(53)</sup>

14名の肝硬変患者(男性5、女性9名)について、シプロフロキサシン500mgを1日1回、もしくは250mgを1日2回、5-10日間経口投与し、投与前、投与期間中3-5日、投与終了後2-4、5-8、9-14日の糞便中の種々の通性嫌気性菌、偏性嫌気性菌、酵母の変動が報告されている。投与開始後、腸内細菌科の細菌は顕著に減少し、*bacteroides* も減少したが、投与終了後14日の時点ではこれらはほぼ回復した。それぞれの投与群の各1名で投与期間中カンジダ酵母が認められ、投与終了後14日の時点においてもなお認められた。<sup>(54)</sup>

10名の健常ボランティアについて、750mg のシプロフロキサシンを単回経口投与し、投与前及び投与後8日までの糞便中の種々の通性嫌気性菌、偏性嫌気性菌、酵母の変動が報告されている。投与開始後、腸内細菌科の細菌が顕著に減少し、このため通性嫌気性菌数が減少した。偏性嫌気性菌、*Streptococci*、

*Staphylococci*、酵母には投与の影響はほとんど認められなかった。また、*Pseudomonas aeruginosa*、*Clostridium difficile* は投与前に *C. difficile* の健常キャリアーであった1名を除き検出されなかった。投与によりナリジクス酸耐性の腸内細菌科の細菌が増加したが、投与後5-8日までには投与前の状態となった。<sup>(57)</sup>

### (9) 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】

エンロ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、代謝物であるシプロフロキサシン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。

#### 【薬剤耐性菌について】

エンロフロキサシンの代謝物であるシプロフロキサシンはヒト臨床において広く使用されている。なお、米国ではフルオロキノロン耐性カンピロバクターに対するリスク評価が実施され、鶏に対する使用許可が2005年9月12日に取り消された。

### 3. 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。エンロフロキサシンについては、3ヵ月齢のビーグル犬を用いた13週間の混餌投与試験において関節影響が観察されている。3.0、9.6、75mg/kg 体重/日の用量が13週間投与され、臨床症状観察で75mg 投与群に手根関節の過伸展、病理組織学的検査で9.6mg 以上の投与群に股関節や膝関節の異常が認められた。これらは3.0mg 投与群では観察されず、関節影響に対するNOAELは3.0mg/kg 体重/日であると考えられた。

#### 【若齢犬における精巢毒性について】

若齢犬における精巣に対する影響については、3ヶ月齢のビーグル犬を用いた13週間の混餌投与試験が実施されている。精細管中の精原細胞の空胞化が対照群を含めて観察された。空胞化自体は対照群を含めて観察されていたが、用量相関性はないものの最高用量(2500ppm)における発生頻度が高く認められたため、この変化がエンロフロキサシンの投与に関連するものであるかを検討する目的で最高用量を3200ppmに設定した追加試験が実施されている。追加試験においても、対照群を含めた全ての群で同様の精原細胞の空胞化が認められ、これらの試験条件下においては被験物質投与の有無にかかわらず空胞変性の発生が認められるものと考えられた。一方、発生頻度は最高用量を含め投与群間で差は認められず、高用量における空胞変性の発生頻度の増加は再現できなかった。これらのことから、これら若齢犬において認められた精原細胞の空胞変性は発達過程における生理的な変化の範囲内であり、エンロフロキサシンの投与に伴う影響ではないと判断された。なお、成熟犬においては2000ppmまでの投与でもこれらの変化は認められていない。

#### 【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高用量で精子の変性が認められたが、NOAEL が明確になっており(10mg/kg 体重/日)、また回復性の変化であった。

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* のUDS 試験、Ames 試験では代謝活性化の有無にかかわらず陰性を示した。ほ乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験では遺伝子変異を疑わせる所見が散見されたが、その発生頻度には用量相関性が無く、再現性も認められなかった。一方、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では非代謝活性化条件下の細胞毒性が認められる用量で陽性の結果が得られている。しかしながら、*in vivo* の骨髄に毒性影響が認められる用量まで試験されたマウスを用いた骨髄小核試験及び個体に著しい毒性が認められる用量まで試験されたラットを用いた骨髄染色体異常試験のいずれも陰性であった。これらのことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられる。

発がん性については、マウス及びラットの2年間の発がん性試験が実施されている。このうちマウスの試験では発がん性を示唆する報告は認められなかった。ラットの試験では、雌の6000ppm 投与群で統計学的な有意差はないが、心内膜下神経鞘腫の増加が認められ、心内膜下間葉性細胞過形成と合算した場合、統計学的に有意であった。この所見は別途評価され、本試験では対照群の雌雄で心内膜下間葉性細胞腫と過形成の発生がなく、対照群における同病変の頻度は背景データより低い値であること、雄では用量相関性が観察されなかったこと等から、雌雄ともこれらの病変の増加は投与との関連性はないと結論されており、EMA および JECFA においてもその結論は支持されている。また、本試験の雌雄で増加した心筋症との関連性も認められていない。さらに、心内膜下神経鞘腫はラットにのみ発生する種特異的な腫瘍であると考えられている。これらの結果より、心内膜の腫瘍性病変の発生頻度の増加が投与に関連する可能性は極めて低く、またヒトへの外挿性はないと考えられる。

#### 【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<sup>13)</sup>、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<sup>14) 15)</sup>。エンロフロキサシンについて直接のデータは得られていないが、代謝物であるシプロフロキサシンについてはいくつかの報告が得られている。エンロフロキサシンとシプロフロキサシンの構造的な違いはエチル基の有無のみであり、光毒性/光遺伝毒性についてはほぼ同様と推定される。

シプロフロキサシンについて、*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<sup>16)</sup> や光小核試験<sup>17)</sup> でいずれも UV 照射による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<sup>18)</sup> において光毒性が弱いことが知られるオフロキサシンとほぼ同レベルであったこと、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 500mg、7日間の投与でも影響

は弱かったこと<sup>64)</sup>が報告されている。

これらのことから、少なくともエンロフロキサシンについてはフルオロキノロン剤の中では光毒性/光遺伝毒性は弱い部類に分類される。また、適切に管理される限り、通常食品中のエンロ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】

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、ラットの2年間慢性毒性試験で認められた胆管過形成であり、NOAELは2.9mg/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】

微生物学的影響の評価については、ヒトの腸内細菌叢への影響を十分に反映できる単独の試験法が確立されていない現状を考慮すると、得られている知見のうち最も適切と考えられるものを用いて微生物学的ADIを設定する手法が妥当であると考えられる。エンロフロキサシンは生体内で代謝されるが、シプロフロキサシンを除き、代謝物の抗菌活性はほとんどない。シプロフロキサシンの抗菌活性はエンロフロキサシンとほとんど同等であり、主要な畜産動物における残留物は未変化体のエンロフロキサシンが主であった。エンロフロキサシンについてヒトにおける直接の知見は得られておらず、シプロフロキサシンについてはいくつかのヒトにおける知見があるが、明確な無影響量は特定できていない。このため、現時点ではエンロフロキサシンの *in vitro* のMIC<sub>50</sub>を用いて検討するのが適当と考えられた。

エンロフロキサシンのMIC<sub>50</sub>については、ヒト腸内細菌叢から優勢に検出される *Bacteroides*、*Bifidobacterium*、*Clostridium*、*Eubacterium*、*Fusobacterium*、*Peptostreptococcus*、*Enterococci*、*E. coli*、*Lactobacillus*、*Proteus* の10種について10菌株の合計100菌株についてMIC<sub>50</sub>の情報が得られている。

単純に最も感受性が高かった細菌種は *E. coli* であり、そのMIC<sub>50</sub>値は0.031 µg/mLであったが、*E. coli* についてはヒト腸内細菌の総細菌数に占める割合はごくわずか(1%程度)で、腸内細菌叢の変動に対する寄与率は軽微であること、一般的に高度に感受性か非感受性であることが多いことから、単独で微生物学的ADIの評価に用いるMIC<sub>50</sub>として採用するべきではないとされている<sup>64)、65)</sup>。指標として適当と考えられる細菌種の中で、最も感受性が高かったのは *Fusobacterium* spp.、*Proteus* spp.における0.125 µg/mLであり、現時点においてはこれらにおけるMIC<sub>50</sub>の0.125 µg/mLを採用することが適当であると判断された。

なお、ニューキノロンはナリジクス酸等のオールドキノロンと比較して耐性を付与しにくいとされているが、耐性菌が選択される可能性は否定できない。この問題についての定性あるいは定量的評価には、別途のリスク評価が必要であると考えられる。

#### 【微生物学的ADIの設定について】

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MIC<sub>50</sub>のみであった。結腸内容物に220g、細菌が暴露される分画に20%、ヒト体重に60kgを適用すると、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.000125 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.2^f \times 60 \text{ (kg)}} = 0.002 \text{ mg/kg 体重/日}$$

<sup>f</sup> シプロフロキサシンのヒトにおける知見に基づく

となる。

【一日摂取許容量(ADI)の設定について】

エンロフロキサシンについては、遺伝毒性および発がん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、ラットの2年間慢性毒性試験におけるNOAEL 2.9 mg/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 の安全係数 100 を考慮し、毒性学的データからはADIは 0.029 mg/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 0.002mg/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。このためエンロ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、0.002 mg/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、エンロ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、本剤の再審査に係る評価については、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要があり、これについては検討中である。

エンロフロキサシン 0.002 mg/kg 体重/日

本評価書中で使用した略号については次にならった

ADI	一日許容摂取量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中薬物濃度-時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
cAMP	サイクリック AMP
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MIB	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
Tcho	総コレステロール
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度到達時間



#### 4. <参考文献>

1. エンロフロキサシンの構造決定、物理的・化学的性質に関する試験資料(バイエルメディカル社内資料)
2. William 2001; 抗微生物薬 グッドマン・ギルマン 薬理書(下) 薬物治療の基礎と臨床 第10版; 廣川書店
3. Disposition and metabolism of Bay Vp 2674 in male rats(バイエルメディカル社内資料)
4. Biotransformation of BAY Vp 2674-2-<sup>14</sup>C in Sprague-Dawley Rats(バイエルメディカル社内資料)
5. Characterization of a rat urinary polar metabolite of BAY Vp 2674(バイエルメディカル社内資料)
6. M. Scheer (1987); Concentrations of active ingredient in the serum and tissues after oral and parenteral administration of Baytril  
Vet Med Rev :1987 (2), 104-118
7. Metabolism of BAY Vp 2674-2-<sup>14</sup>C in the cow(バイエルメディカル社内資料)
8. Metabolism of BAY Vp 2674-2-<sup>14</sup>C in swine(バイエルメディカル社内資料)
9. Pharmacokinetics of BAY Vp 2674 in chickens(バイエルメディカル社内資料)
10. Metabolism of BAY Vp 2674-2-<sup>14</sup>C in chickens and turkeys(バイエルメディカル社内資料)
11. Metabolic profile of (2-<sup>14</sup>C) BAY Vp 2674-2-<sup>14</sup>C in chickens(バイエルメディカル社内資料)
12. BAY Vp 2674 Akute toxisität bei ratte, maus, kaninchen und hund(バイエルメディカル社内資料)
13. BAY Vp2674 のラット及びマウスにおける急性毒性試験(バイエルメディカル社内資料)
14. BAY Vp 2674 のマウスを用いた皮下投与による急性毒性試験(バイエルメディカル社内資料)
15. BAY Vp 2674 のラットを用いた皮下投与による急性毒性試験(バイエルメディカル社内資料)
16. BAY Vp 2674 のラットにおける4週間皮下投与による亜急性毒性試験(バイエルメディカル社内資料)
17. Safety evaluation of BAY Vp 2674: Subchronic (13week) feeding study in the rat(バイエルメディカル社内資料)
18. A subchronic (13week) feeding study followed by a 13-week withdrawal period in male rats with BAY Vp 2674  
(バイエルメディカル社内資料)
19. Safety evaluation of BAY Vp 2674: Subchronic (13week) feeding study in the dog (バイエルメディカル社内資料)
20. Safety evaluation of BAY Vp 2674: repeat of a subchronic (13week) feeding study in the dog  
(バイエルメディカル社内資料)
21. Safety evaluation of BAY Vp 2674: subchronic (13week) feeding study in male dogs(バイエルメディカル社内資料)
22. Safety evaluation of BAY Vp 2674: subchronic (13week) feeding study in male dogs followed by a 13-week withdrawal period(バイエルメディカル社内資料)
23. BAY Vp 2674 study of chronic toxicity and carcinogenicity (administration in feed over 24 months)  
(バイエルメディカル社内資料)
24. BAY Vp 2674 study of chronic toxicity and carcinogenicity in rats after administration in feed over 2 years  
(バイエルメディカル社内資料)
25. Pathology working group on a 2-year chronic feeding study with 1-year interim kill in rats on the compound BAY Vp 2674(バイエルメディカル社内資料)
26. WHO: Food Additives Series 34, 1994. Enrofloxacin
27. FDA: Freedom of Information Summary, NADA 140-828, 1996.
28. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, ENROFLOXACIN, SUMMARY REPORT(1)~(5), 1998~2002
29. A two-generation reproduction study in rats with BAY Vp 2674(バイエルメディカル社内資料)

30. A two-generation reproduction study in rats with BAY Vp 2674(第二報)(バイエルメディカル社内資料)
31. A specialized male fertility study with BAY Vp 2674 in the rat(バイエルメディカル社内資料)
32. A Teratology (Segment II) study in the rat with BAY Vp 2674(バイエルメディカル社内資料)
33. Embryotoxicity (including teratogenicity) study with BAY Vp 2674 in the rabbit(バイエルメディカル社内資料)
34. Evaluation of BAY Vp 2674 in the rat primary hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay  
(バイエルメディカル社内資料)
35. 細菌による変異原性試験報告(バイエルメディカル社内資料)
36. BAY Vp 2674 Salmonella/Mikrosomen-Test zur untersuchung auf punktnutagene Wirkung  
(バイエルメディカル社内資料)
37. Clastogenic evaluation of BAY Vp 2674: in an in vitro cytogenetic assay measuring chromosome aberration frequencies in chinese hamster ovary (CHO) cells(バイエルメディカル社内資料)
38. Mutagenicity evaluation of BAY Vp 2674 in the CHO HGPRT forward mutation assay: Final report  
(バイエルメディカル社内資料)
39. BAY Vp 2674 micronucleus-test on the mouse to evaluate for mutagenic effect(バイエルメディカル社内資料)
40. BAY Vp 2674: Investigation of effects on bone marrow chromosomes of the rat after acute oral administration (Amended Report)(バイエルメディカル社内資料)
41. BAY Vp2674 の一般薬理試験(バイエルメディカル社内資料)
42. ZNS-sicherheitspharmakologische Studie mit BAY Vp 2674(バイエルメディカル社内資料)
43. BAY Vp 2674 general/safety respiratory pharmacology: evaluation of bronchoactivity in the guinea-pig isolated trachea  
(バイエルメディカル社内資料)
44. Safety pharmacology of BAY Vp 2674 in the gastrointestinal tract: its effect on intestinal charcoal transit, on gastric tolerability and basal gastric acid secretion in rats(バイエルメディカル社内資料)
45. Influence on hemodynamics and cardiac contractility of anaesthetized dogs after intravenous administration  
(バイエルメディカル社内資料)
46. BAY Vp 2674 Blutpharmakologische untersuchungen(バイエルメディカル社内資料)
47. BAY Vp 2674 Prüfung auf diuretische wirkung an ratten(バイエルメディカル社内資料)
48. Beeinflussung der blutglucose-bzw. Serumtriglyceridkonzentration gefütterter bzw. nüchternen ratten und glucosetoleranz nüchternen ratten nach oraler applikation von BAY Vp 2674(バイエルメディカル社内資料)
49. Dermal sensitization evaluation of BAY Vp 2674 in the guinea pig(バイエルメディカル社内資料)
50. Determination of the minimum inhibitory concentration (MIC) of enrofloxacin against 100 bacterial strains of human gut origin at three inoculum levels(バイエルメディカル社内資料)
51. Expert report on microbiological safety of enrofloxacin. Evaluation of the effects of enrofloxacin on human gut flora and microbial starter cultures.(バイエルメディカル社内資料)
52. W Brumfitt, et al. (1984); Changes in the pharmacokinetics of ciprofloxacin and fecal flora during administration of a 7-day course to human volunteers  
Antimicrob Agents Chemother. : 1984 (26), No.5, 757-761
53. R Enzensberger, et al. (1985); Impact of oral ciprofloxacin on the faecal flora of healthy volunteers  
Infection: 1985 (13), Nr.6, 33-35
54. T Bergan, et al. (1986); Pharmacokinetics of ciprofloxacin and effect of repeated dosage on salivary and fecal microflora  
Antimicrob Agents Chemother. : 1986 (29), No.2, 298-302

55. JJM VAN SAENE, et al. (1986); Quinolones and colonization resistance in human volunteers  
Pharmaceutisch Weekblad Sci Ed: 1986 (8), 67-71
56. S Esposito, et al. (1987); Intestinal microflora changes induced by ciprofloxacin and treatment of portal-systemic encephalopathy (PSE)  
Durg Exptl Clin Res : 1987 XIII(10), 641-646
57. S Pecquet, et al. (1990); Faecal excretion of ciprofloxacin after a single oral dose and its effect on faecal bacteria in healthy volunteers  
J of Antimicrob Chemother.: 1990 (26), 125-129
58. 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  
Antimicrob Agents Chemother. : 1993 (37), No.10, 2217-2223
59. N Hayashi, et al (2004); New finding on the structure-phototoxicity relationship and photostability of fluoroquinolones with various substituents position 1  
Antimicrob Agents Chemother. : 2004 (48), No.3, 799-803
60. N Hayashi (2005); New findings on the structure-phototoxicity relationship and photostability of fluoroquinolones  
Yakugaku Zasshi: 2005 (125), No.3, 255-261.
61. T Zhang et al., (2004); Compare two methods of measuring DNA damage induced by photogenotoxicity of fluoroquinolones  
Acta Phaemacol Sin: 2004, 25(2), 171-175
62. DS Ronald and SC Curt (1999); Photogenotoxicity of fluoroquinolones in Chinese hamster V79 Cells: Dependency on active topoisomerase II  
Photochem and photobiol: 1999, 69(3), 288-293
63. J Ferguson and R Dawe (1997); Phototoxicity in quinolones: comparison of ciprofloxacin and grepafloxacin  
J of Antimicrob Chemother. : 1997 (40), Suppl. A, 93-98
64. WHO: Technical Report Series 893, 2000.
65. EMEA (2002); REVISED GUIDELINE ON SAFETY EVALUATION OF ANTIMICROBIAL SUBSTANCES REGARDING THE EFFECTS ON HUMAN GUT FLORA