

認められたため、NOAEL は求められなかった。

上記で認められたいくつかの病変についてのNOAELを確認するため、同系統のラットを用いた追加試験が実施されている。

Wistar(Bor:WISW)ラット(雌雄各 50 匹/群)を用いた混餌(0、100、500ppm；雄 0、5.3、26mg/kg 体重/日、雌 0、7.2、36mg/kg 体重/日)投与による 2 年間の発がん性/慢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。各群雌雄各 10 匹は 12 ヶ月の時点で中間剖検に供された。

生存率、一般臨床症状観察、眼検査、摂餌量、飲水量、体重変化、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量には投与に起因した異常は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、雄で肝臓の肥大が認められたが、重量及び病理組織学的に後述の変化を除き異常は認められなかった。肝臓で線維化を伴う胆管過形成が中間剖検時で雄の 100ppm 以上投与群、試験終了時で雌雄の 500ppm 投与群で認められた。

腫瘍形成については肝臓と心臓のみ病理組織学的検査が実施されているが特に腫瘍の発生率の上昇は認められなかった。

上記 2 試験で最低投与量においても線維化を伴う胆管過形成が認められたことから、この病変に対する NOAEL を決定するため、再度試験が実施された。

Wistar(Bor:WISW)ラット(雌雄各 50 匹/群)を用いた混餌(0、10、50ppm；雄 0、0.6、2.9mg/kg 体重/日、雌 0、0.7、3.5mg/kg 体重/日)投与による 2 年間の慢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。各群雌雄各 10 匹は 12 ヶ月の時点で中間剖検に供された。

生存率、一般臨床症状観察、眼検査、摂餌量、飲水量、体重変化、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において被験物質の投与に起因した異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は 2.9mg/kg 体重/日であった。

#### (4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験

##### 【ラットを用いた 2 世代繁殖試験】 (2)(4)(5)(6)

Sprague-Dawley 系ラット(Crl:CD®BR；雌雄各 30 匹/群)を用いた混餌(0、500、2000、7500ppm；)投与による 2 世代繁殖試験が実施されている。

被験物質の投与は F<sub>0</sub> 世代雄では 40 日齢以上の動物を用いて交配前 70 日間、雌では 100 日齢以上の動物を用いて交配前 14 日間、F<sub>1</sub> 世代では離乳後、雌雄とも交配 70 日前から剖検時まで行った。F<sub>0</sub> 世代交配の出生児(F<sub>1</sub>)は一部を除き、離乳(生後 21 日)までほ育され、離乳後各群雌雄 25 匹を選抜し、これらを交配し F<sub>2</sub> 世代を得た。選抜されなかった F<sub>1</sub> は剖検に供された。F<sub>2</sub> 世代は一部を除き離乳までほ育された。

一般的な臨床観察では、7500ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雌数匹で鼻孔周辺に茶褐色の付着物が認められた。体重変化では F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> とともに 7500ppm 投与群の雌雄で低体重と増加量の減少が認められた。飼料摂取量は 7500ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雄で試験期間中減少した。

性周期に投与の影響は認められなかったが、F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> 世代ともに妊娠率の低下、妊娠期間の軽度な延長、総産児数、出生率、着床数の低下が 7500ppm 投与群で認められた。

死産児数には、F<sub>0</sub> および F<sub>1</sub> 世代とも投与群と対照群の間に差はみられなかった。

F<sub>1</sub> および F<sub>2</sub> 児の生後 1~4 日の生存率、生後 5~21 日の生存率(離乳率)は 7500ppm 投与群で低下し、ほ育期間中低体重と体重増加の抑制が認められた。

児の外表面、骨格ともに投与に起因した異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、7500ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雄の数例で片側性の精巣萎縮、散在性の精細管萎縮、精巣上体中の細胞残屑が認められた。また、F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> 雄の多くで変性した精子細胞が精細管や精巣上体中に認められた。雌の生殖器官には病理組織学的異常はみられなかった。

Sprague-Dawley 系ラット(Crl:CD@BR; 雌雄各 30 匹/群)を用いた混餌(0、125、300、2000ppm; 0、10、25、165mg/kg 体重/日)投与による 2 世代繁殖試験が実施されている。

投与は F<sub>0</sub> 世代雄では 47 日齢の動物を用いて交配前 70 日間、雌では 103 日齢の動物を用いて 14 日間、F<sub>1</sub> 世代では離乳後、雌雄とも交配の 77 日前から剖検時まで行った。F<sub>0</sub> 世代交配の出生児(F<sub>1</sub>)は一部を除き、離乳(生後 21 日)までほ育され、離乳後各群雌雄 25 匹を選抜し、これらを交配して F<sub>2</sub> 世代を得た。選抜されなかった F<sub>1</sub> は剖検に供された。F<sub>2</sub> 世代は一部を除き離乳までほ育された。

一般的な臨床観察、体重、飼料摂取量には投与の影響は認められなかった。

性周期、妊娠率、着床数、同腹児数、死産児数、児の生存率には、F<sub>0</sub> および F<sub>1</sub> 世代とも投与群と対照群の間に差はみられなかった。F<sub>2</sub> の 2000ppm 投与群では離乳前の体重増加が軽度低下した。

児の外表面、骨格ともに投与に起因した異常は認められなかった。

臓器重量では、2000ppm 投与群の F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> 雄の精巣上体重量に統計学的有意差はないが減少傾向が認められた。剖検、病理組織学的検査では、300ppm 以上投与群の F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 雄で変性した精子細胞が精巣の精細管や精巣上体中に認められた。125ppm 投与群ではこれらの変化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。

上記 2 試験で雄の精子に形態異常が認められたため、これらの異常が発現する時期について検討するために追加試験を行った。

Sprague-Dawley 系ラット(Crl:CD@BR; 雄 60 匹/群)に 0 または 7500ppm の濃度でエンロフロキサシンを添加した飼料を 90 日間投与した。投与 3、6、9 週にそれぞれ各群 10 匹、13 週に 15 匹を剖検し、残りの雄 15 匹には基礎飼料を与え回復群としてさらに 13 週間飼育した。投与 11 週及び投与終了後 3、7、11 週に各群の雄 15 匹を薬剤未投与の雌と最長 2 週間交配させ、雌ラットを妊娠 20 日に剖検し、繁殖成績を調べた。

投与雄では投与期間を通じて低体重及び体重増加の減少が認められ、飼料摂取量も減少した。これらは投薬終了後に回復した。

いずれの時期の交配においても交尾率に影響は認められなかったが、投与雄の 3 例で繁殖成績の低下が認められ、これらの動物では両側精巣の完全あるいは中程度の萎縮が観察された。精巣重量では中間剖検で相対及び絶対重量の増加が認められ、試験終了時には絶対重量の低値がみられた。精巣上体重量は回復期を含めて試験期間中を通じて相対及び絶対重量の低値を示した。精巣あるいは精巣上体中の精子の変性は投与 3 週の剖検時で認められ、経時的に増加した。また、精巣上体中の細胞残屑の増加が認められた。投与雄における異常精子は 1 例を除いて休薬期間中に回復したが、精細管の萎縮は投与雄の 6/15 でなお認められた。

投与 11 週に交配した雌で妊娠率、同腹児数及び着床数の低下、未着床胚数<sup>d</sup>の増加が認められた。着床後吸収胚数の増加は認められなかった。妊娠率、同腹児数及び着床数の低下、未着床胚数増加は休薬期間中に回復した。

<sup>d</sup> 黄体数と着床数から計算

被験物質の投与に起因すると考えられる胎児の外形異常は認められなかった。

#### 【ラットを用いた催奇形性試験】<sup>(12)</sup>

COBS CD 系ラット(28 匹/群)を用いた強制経口(0、50、210、875 mg/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 日の間行った。

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、被験物質の投与に起因した異常は認められなかった。体重増加の低値が 875 mg 投与群の妊娠期間中で認められた。また、妊娠 20 日の体重は低値を示した。飼料摂取量の低下が妊娠 8 日の 210mg 以上投与群、12 日の 875mg 投与群で認められたが、後半には回復し、20 日には高用量群で有意に増加した。

875mg 投与群で同腹子数の減少、着床後胚/胎児死亡数の増加が認められた。210mg 以上投与群において胎児重量の低値が認められた。黄体数、胎児の性比に投与の影響は認められなかった。

210mg 投与群の胎児で椎骨と胸骨、875mg 投与群の胎児で頭蓋骨、椎骨、骨盤骨、胸骨、肢骨の骨化遅延が認められた。胎児の外表、内臓および骨格の奇形や変異の発現率に投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験の母動物及び胎児動物に対する NOAEL は 50mg/kg/日であった。

#### 【ウサギを用いた催奇形性試験】<sup>(13)</sup>

ウサギ(チンチラ種;16 匹/群)を用いた強制経口(0、1、5、25mg/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 日の間行った。なお、25mg までの投与において母体毒性が認められなかったため、対照群と 75mg 投与群を用いた試験が追加で設定され、同様の方法で実施された。

追加試験対照群の母動物の 1 例を除き死亡例は認められなかった。一般的な臨床症状観察では、75mg 投与群の 1 例で妊娠 19 日及び 20 日に流産の兆候が観察された他は、被験物質の投与に起因した異常は認められなかった。体重増加の低値が 75 mg 投与群の交配後 15 日まで認められ、交配後 6-8 日に体重の軽度な減少が認められ、11 日以降は有意な低値を示した。被験物質の投与期間を通じて 75mg 投与群の飼料摂取量は低値を示した。

75mg 投与群で着床後胚/胎児死亡数の増加が認められた。この他には特に投与の影響は認められなかった。

胎児の外表、内臓および骨格の奇形や変異の発現率、骨化状態に投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験の母動物及び胎児動物に対する NOAEL は 25mg/kg/日であった。

(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
不定期 DNA 合成試験 (UDS 試験)	ラット初代培養肝細胞	1~500µg/mL <sup>1</sup>	陰性 <sup>(34)</sup>
Ames 試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100, <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0.5~150 ng/plate(±S9) <sup>2</sup>	陰性 <sup>(35)</sup>
	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100, <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0.05~15 ng/plate(±S9) <sup>3</sup>	陰性 <sup>(35)</sup>
	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100	0.004~40ng/plate(±S9) <sup>4</sup>	陰性 <sup>(35)</sup>
染色体異常試験	CHO(WBI) <sup>(37)</sup>	50~250 µg/mL <sup>5</sup> (-S9 ; 23h)	陽性 (250µg)
		25~500 µg/mL <sup>6</sup> (-S9 ; 22h)	陽性 (250µg)
		250~1000 µg/mL <sup>7</sup> (+S9 ; 2h+24.25h)	陰性
		100~2000 µg/mL <sup>8</sup> (+S9 ; 2h+22.8h)	陰性
前進突然変異試験	CHO(K1-BH/ HPRT) <sup>(38)</sup>	0.25~1.25 mg/mL <sup>9</sup> (-S9 ; 4h)	不明確 <sup>(10)</sup>
		0.375~1.25 mg/mL <sup>9</sup> (+S9 ; 4hr)	不明確 <sup>(11)</sup>

1 500µg/mL では細胞致死作用により解析不可能

2 1.5(TA1535-S9)、5(TA100±S9, TA1535+ S9)、15(WP2±S9, TA98- S9, TA1537+ S9)、50(TA98+ S9, TA1537- S9)ng/plate で菌の生育阻害が認められた。

3 5(TA100±S9, TA1535±S9, TA1537±S9)、15(WP2±S9, TA98±S9)ng/plate で菌の生育阻害が認められた。

4 予備試験において 40ng/plate 以上で菌の生育阻害が認められた

5 50µg/mL については 7.2h 処理も実施。250µg/mL では細胞毒性が認められた。

6 50µg/mL 以下については 7.5h 処理も実施。250µg/mL で細胞毒性が認められ、500µg/mL では有糸分裂中の細胞が得られなかった。

7 500µg/mL 以下については 8.25h 処理も実施。500µg/mL 以上で細胞毒性が認められた。

8 500µg/mL 以下については 8.2h 処理も実施。2000µg/mL では有糸分裂中の細胞が得られなかった。

9 1mg/mL 以上では 細胞毒性が認められた。

10 陽性結果が散見されたが、再現性、用量相関性がなく、変動は背景対照の範囲内であった。

11 陽性結果が散見されたが、再現性、用量相関性がない

上記のように、*in vitro* の試験においては UDS 試験及び Ames 試験で陰性であったが、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験では -S9 条件下のみ、細胞毒性の認められる用量で陽性の結果が得られている。また、ほ乳類培養細胞を用いた前進突然変異試験では陽性結果が散見されるものの、再現性に乏しく、用量相関性の無い、不明瞭な結果が得られている。

*in vivo* 試験

試験系	試験対象	投与量	結果
小核試験	マウス骨髄 <sup>(37)</sup>	2000 mg/kg/日, 単回腹腔内 <sup>2</sup>	陰性
		1000, 1500, 2000 mg/kg/日, 単回腹腔内 <sup>2</sup>	陰性
染色体異常試験	ラット骨髄 <sup>(38)</sup>	40, 200, 1000mg/kg/日, 単回経口 <sup>3</sup>	陰性

<sup>1</sup> 9/30 の動物が死亡し、72 時間後の観察では多染性赤血球に対する成熟赤血球比率に毒性影響が認められた。

<sup>2</sup> 1500mg 以上投与群で 3/10 の動物が死亡した。

<sup>3</sup> 予備試験で 1500mg 以上の投与では副作用のため試験が困難とされた。1000mg 投与群では一部に重度の副作用が認められた。

上記の通り、げっ歯類を用いた *in vivo* の骨髄小核試験、骨髄染色体異常試験ではいずれも陰性であった。

エンロフロキサシンの遺伝毒性については CHO 培養細胞を用いた前進突然変異試験で陽性を疑わせる結果及び染色体異常試験で-S9 条件下の細胞毒性が認められる用量において陽性の結果が報告されている。しかし、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、エンロ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 25mg/kg 体重以上の腹腔内投与で運動性の抑制、83mg/kg 体重以上で認知力の抑制、250mg/kg 体重で振戦、攣縮、痙攣等の中枢興奮症状、姿勢制御抑制、眼裂縮小、排尿、流涎、立毛、体温降下等の自律神経症状が認められた。これらの症状は投与後 30~60 分で最大となり、約 2-3 時間で消失した。8.3mg/kg 体重の投与では一般症状及び行動に著変は認められなかった。

(41)

【中枢神経系への作用】

体温測定(ウサギ; 直腸温)においては 83mg/kg 体重の静脈投与で 1 例に(1/3)軽度の上昇が認められた(8.3, 25mg/kg では影響なし)。(41)

ヘキソバルビタール麻酔(マウス; 睡眠時間)、中枢性協調能(マウス; 平行棒法)、鎮痛作用(マウス; 熱板法)、抗痙攣作用(マウス; 電気刺激、ペントテトラゾール痙攣)、懸垂能(マウス; 水平棒)、カタレプシー(マウス、ラット)、探索行動(マウス; Hoffmeister らの方法)、反射(ラット; 舌下顎反射、神経伝達阻害)において、100mg/kg までの経口投与で影響は認められなかった。自発運動(マウス)は 100mg/kg の経口投与で軽度の亢進作用を示した。(41)

【自律神経系への作用】

ウサギでは投与直後に一過性の縮瞳が認められた他に変化は認められなかった。(41)

【平滑筋に対する作用】

生体位子宮運動(ウサギ)では 83mg/kg 体重の静脈投与で自発性収縮の軽度な減少が認められた。(41)

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 $60$ - $90$ 分まで軽度に低下したが、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>(50) (51)</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
偏性嫌気性菌				
<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
通性嫌気性菌				
<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 0.031 μg/mL であった。次いで *Fusobacterium* spp.、*Proteus* spp. の 0.125 μg/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>e</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 $\mu\text{g/mL}$  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>(52)</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>(53)</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>(54)</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>(55)</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>(56)</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*、