

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。⁽¹⁶⁾

【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、

^m 硝子質ともいう。アミロイド変性産物の一つ。

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⁷⁾、臨床神経学的検査⁸⁾、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 投与群雌雄にアルブミンの軽度な高値、グロブリンの低値、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

⁷⁾ 試験 6 週に対照群と高用量群に実施

⁸⁾ 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。

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500mg投与群の雄にも基礎飼料のみを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。500mg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500mg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阻害が確認された。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、500mg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、70mg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、85mg以上投与群で妊娠期間中の母動物に陰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、700mg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、700mg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った。

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

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

【遺伝毒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 | 500-2000 µg/mL (±S9; 2h+48h) | 陰性 (37) |
| | | 125-500 µg/mL (-S9; 48h+72h) | |

- 100ng/plate 以上で菌の生育阻害。
- 333 µg/mL で毒性影響
- 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%。
- 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。
- 1600µg/mL(5h)で細胞生存率 70-97%、2400µg/mL(5h)で 33%。
- 1600µg/mL で陽性。
- 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。
- 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 | マウス骨髄 | 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* 骨髄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⁾

①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 ピフェニル酢酸(NSAIDS)のプロドラック。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- \geq 32 |
| <i>Enterococcus</i> spp. | 10 | 2 | 1- \geq 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 0.03 μ g/mL であった。

②胃腸状態シミュレーション下での最小発育阻止濃度(MIC)⁽⁴⁾

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°C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 (μ g/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 μ g/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観察されている。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阻害が認められ、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、NOAEL が 10mg/kg 体重/日と明確になっている。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は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雄ラット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⁽⁴⁹⁾、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⁷として、MIC_{calc}⁵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。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.000260 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.3^4 \times 60 \text{ (kg)}} = 0.0032 \text{ mg/kg 体重/日}$$

⁷FQ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

⁸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。

⁵試験薬に活性のある最も関連のある属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值

⁷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. 参考資料

- 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 and pre-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 II 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 II 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 mutagenicity 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 II 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

本評価書中で使用した略号については次にならった

| | |
|------------------|-----------------------------|
| ADI | 一日摂取許容量 |
| A/G 比 | アルブミン/グロブリン比 |
| 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 _{max} | 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(→AST) |
| GPT | グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(→ALT) |
| Hb | ヘモグロビン(血色素) |
| HPLC | 高速液体クロマトグラフ |
| Ht | ヘマトクリット |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| 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 |
| MBC | 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 |
| MRL | 平均滞留時間 |
| NOEL | 無作用量 |
| RBC | 赤血球数 |
| PEG | ポリエチレングリコール |
| T _{1/2} | 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 |
| TLC | 薄相クロマトグラフ |
| T _{max} | 最高血(漿)中濃度到達時間 |