

ジフロキサシンの諸外国における評価状況について

【現状】

塩酸ジフロキサシンは、アリルフルオロキノロン誘導体であり、他のキノロン類と同様にその作用機序は、DNA ジャイレースの機能を阻害することによるものである。

EU 諸国では、鶏、七面鳥への適用が承認され、その後、ウシ、ブタ等への適用が承認されている。

一方、米国においては、塩酸ジフロキサシンを主成分とする動物用医薬品はイヌの細菌性の皮膚炎、膿瘍、創傷や細菌性膀胱炎の治療薬が承認されているのみである。(表. 1)

国内では、ブタの細菌性肺炎の治療薬が承認されている。

表. 1 Difloxacin の各国における承認状況¹⁾

国名	承認年	対象動物
米国	1997	イヌ
EU	1998	鶏、七面鳥(1998)、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ等 家畜全般(2002)
日本	1996	ブタ

【諸外国における評価状況】

当該物質については、EMA では、1998 年に評価を実施し、*in vitro* での MIC の知見から、1.8 µg/kg 体重/日の ADI が設定されている。

一方、米国においては、非食用動物(イヌ)に使用される薬物であることから、食品を介したヒトへの安全性に関する評価は実施されていない。

JECFA においては、評価は実施されていない。

【EMA の評価】^{2)~ 6)}

ADME、急性、亜急性、発がん性、生殖毒性、遺伝毒性及び腸内細菌への影響確認試験の結果から考察を行っている。特定の変異原性試験で陽性を示しているが、他のフルオロキノロン系の結果や構造から、非遺伝毒性物質と判断されている。ADI の設定は、腸内細菌に対する影響に基づく結果によるもので、ヒトの腸内細菌において、最も感受性の高い結果(様々な種に対する pH8 における MIC₅₀ 値 0.5µg/ml)に対し CVMP により推奨されている算出式¹を用い ADI 1.8 µg/kg 体重/日と設定している。

【FDA の評価】⁷⁾

対象動物に対する安全性評価を実施しているが、ADI を設定するための毒性試験は実施していない。

【FDA、EMA 及び JECFA の評価の比較】

ADI 設定を実施している機関は EMA のみであり、FDA、JECFA では未評価である。

表. 2 ADI の設定根拠の比較

ADI 設定根拠	FDA	EMA	JECFA
試験	-	微生物への影響(<i>in vitro</i>)	-
対象		各種の菌	
NOEL		MIC ₅₀ 0.5µg/ml	
安全係数		CVMP 算出式使用	
ADI		1.8 µg/kg 体重/日	

¹ 現在 CVMP がガイドラインで推奨しているものとは一部が異なる

表. 3 FDA, EMEA 及び JECFA の評価の比較

試験	FDA	EMEA	JECFA
急性		マウス : 1.38 ~ 1.60 mg/kgbw(経口) ラット : 5.51 ~ 6.27 mg/kgbw(経口)	
亜急性 (13week)	イヌ : 5, 25, 35, 50, 125 mg/kgbw(経口) NOEL : < 5 mg/kgbw	ラット : 詳細記載なし NOEL : 詳細記載なし ----- イヌ : 詳細記載なし NOEL : 1 mg/kgbw	
発がん性		ラット : 発がん性なし ----- マウス : 発がん性なし	
生殖毒性		ラット : 詳細記載なし NOEL : 25 mg/kgbw(母体) 50 mg/kgbw(胎児毒性)	
催奇形性		ラット : 詳細記載なし NOEL : 詳細記載なし ----- ウサギ : 催奇形性は 35mg/kgbw 以下では認められない	
微生物への影響		ヒトの腸内細菌: MIC ₅₀ : 0.5µg/ml	
ヒトへの影響		ヒト: 100 ~ 600 mg (ADME のみ)	
ADI		ヒト腸内細菌への影響(感受性菌の MIC ₅₀ 0.5 µg/ml)に CVMP の算出式(便中排泄率: 70%、腸容量: 150ml)を用い、 1.8 µg/kg 体重/日	

【参考資料】

- 1) Jorgen Engberg, *et al.*, *Emerging Infectious Diseases*, Vol.7, No.1, 2001.
- 2) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, DIFLOXACIN, SUMMARY REPORT, 1995.
- 3) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, DIFLOXACIN, SUMMARY REPORT(2), 1997.
- 4) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, DIFLOXACIN, SUMMARY REPORT, 1998.
- 5) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, DIFLOXACIN, SUMMARY REPORT(4), 2000.
- 6) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, DIFLOXACIN, SUMMARY REPORT(5), 2002.
- 7) FDA: Freedom of Information Summary, NADA 141-096, 1997.