

エンロフロキサシンの諸外国における評価状況について

【現状】

エンロフロキサシンは、フルオロキノロン系抗菌剤であり、その作用機序は、細菌のDNAジャイレースの阻害によるものである。現在、微生物により引き起こされる細菌性感染症の抑制に対して使用されている。代謝物である ciprofloxacin は、ヒトの医薬品として使用されている。

表.1 ENROFLOXACIN の各国における承認状況

国名	承認年	対象動物
米国	1996	鶏、七面鳥、ウシ
EU	1998	ウシ、ブタ、鶏、七面鳥
日本		

【諸外国における評価状況】

JECFA 及び EMEA は、ヒト腸内細菌への影響に基づき、微生物学的 ADI を採用している。JECFA は、43th、48th の会合で評価を実施しており、微生物学的 ADI $2\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ を設定している。

EMEA においても、微生物学的 ADI を採用しているが、吸収率及び算出式の違いにより、ADI $6.2\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ を設定している。

一方、FDA は、亜急性毒性試験の結果を採用し、ADI $3\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ としている。

【EMEA の評価】¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾

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の試験の結果から考察を行っている。当初、ADI の設定に対して、腸内細菌(*E.coli*)に対する $\text{MIC}_{50}(0.015\mu\text{g}/\text{ml})$ 、安全係数 $10(?)$ 、生物学的利用分画として 0.12 を考慮して、 $0.3125\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ が設定されていた。その後、修正が行われ、腸内細菌(*E.coli*)に対する $\text{MIC}_{50}(0.062\mu\text{g}/\text{ml} : 10^9\text{cfu}/\text{ml})$ 、補正係数 2 (in vivo と in vitro の差)、生物学的利用分画として 0.25 、腸内容物との結合率を 80% として 0.2 を考慮した $\text{ADI } 6.2\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ が設定されている。

【FDA の評価】⁶⁾

急性、亜急性、長期/発がん性、生殖毒性、遺伝毒性試験の結果から考察を行っている。ADI の設定は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の NOEL $3\text{mg}/\text{kgbw}/\text{day}$ を採用し、安全係数 1000 を加味した $\text{ADI } 3\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ としている。

【JECFA の評価】⁷⁾⁸⁾

ADME、亜急性、慢性毒性、発がん性、生殖毒性、遺伝毒性及び腸内細菌への影響の試験の結果から考察を行っている。43th では、暫定的 ADI として、腸内細菌(*E.coli*)に対する $\text{MIC}_{50}(0.015\mu\text{g}/\text{ml})$ 、ヒト腸内の接種源比重に対し 20 、生物学的利用分画として 0.2 を考慮して、 $0.6\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ が設定されていた。48th では微生物学的 ADI の考え方が設定されたこと、新たなデータ等もあり、ADI の設定は、腸内細菌(*Fusobacterium*)に対する平均 $\text{MIC}_{50}(0.125\mu\text{g}/\text{g})$ 、生物学的利用分画として 0.2 を考慮して、 $2.3(2)\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ が設定されている。

【FDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較】

表.2 ADI の設定根拠の比較

ADI 設定根拠	FDA	EMEA	JECFA
試験	90 日間亜急性毒性試験	ヒトの腸内細菌への影響	ヒトの腸内細菌への影響
対象	イヌ	<i>Fusobacterium</i>	<i>Fusobacterium</i>
NOEL or MIC_{50}	$3\text{mg}/\text{kgbw}$	$0.5\mu\text{g}/\text{ml}$	$0.125\mu\text{g}/\text{ml}$
SF or 作用量	1000	0.5	0.2
ADI	$3\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$	$6.2\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$	$2\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$

表. 3 FDA, EMEA 及び JECFA の評価の比較

試験	FDA	EMA	JECFA
急性	ラット:>5000 mg/kgbw マウス:>5000 mg/kgbw(♂), 4366mg(♀)		ラット:>5000 mg/kgbw(経口) マウス:>5000 mg/kgbw(♂), 4336mg(♀)
亜急性 (期間不明 雄のみ使用) 回復実験?	イヌ: 10, 20, 40, 3200 ppm NOEL: 40ppm (1.2 mg/kgbw) ----- イヌ: 10, 40 ppm NOEL: 40ppm ----- ラット: 125,500,7500 ppm NOEL: 125 ppm (9.9 mg/kgbw)		
亜急性 (90 日)	ラット: 500,2000,7500 ppm NOEL: 500 ppm (40 mg/kgbw) ----- イヌ: 320,800,2000 ppm NOEL: 決定できず ----- イヌ: 100,320,2500 ppm NOEL: 100ppm (3 mg/kgbw)	ラット: ? mg/kgbw NOEL: 40 mg/kgbw ラット: 精巣への効果 NOEL: 10 mg/kgbw イヌ: 退行性変化 NOEL: 3 mg/kgbw	ラット:36,150,577 mg/kgbw NOEL:36 mg/kgbw/day ----- ラット: 10,38,615 mg/kgbw NOEL: 10mg/kgbw/day ----- イヌ: 3, 9.6, 75 mg/kgbw NOEL: 設定できず イヌ: 9.3, 22, 53 mg/kgbw(♂) 8.9, 23, 53 mg/kgbw(♀) 炎症等報告されず イヌ: 0.3, 0.6, 1.2, 92 mg/kgbw 一連の報告から著者 NOEL: 9.3 mg/kgbw としたが、JECFA は NOEL 決定できずとしている。 ----- イヌ: 0.3, 1.2 mg/kgbw NOEL: 1.2 mg/kgbw
長期/発がん 性 (約2年)	マウス: 1000, 3300, 10000ppm NOEL: 1000ppm (323 mg/kgbw) (発がん性は認められない) ----- ラット: 770, 2000, 6000ppm NOEL: 設定できず ----- ラット: 100, 500 ppm NOEL: 100 ppm(♂ 5.3, ♀ 7.2mg/kgbw) ----- ラット: 10, 50 ppm NOEL: 投与の影響は認められず	ラット: (発がん性物質ではないと結論)	マウス: 1000, 3300, 10000ppm NOEL: 1000ppm (323 mg/kgbw) (発がん性は認められない) ----- ラット: 770, 2000, 6000ppm NOEL: 設定できず ----- ラット: 100, 500 ppm NOEL: 100 ppm(5.3 mg/kgbw) ----- ラット: 10, 50 ppm NOEL: 50 ppm (2.9 mg/kgbw)
生殖毒性	ラット: 0, 500, 2000, 7500 ppm NOEL: 2000 ppm (165 mg/kgbw) ----- ラット: 0, 125, 300, 2000 ppm NOEL: 125 ppm ----- ラット: 0, 7500 ppm NOEL: 設定できず	ラット: NOEL: 500 mg/kgbw	ラット: 0, 500, 2000, 7500 ppm NOEL: 2000 ppm (165 mg/kgbw) ----- ラット: 0, 125, 300, 2000 ppm NOEL: 125 ppm (6.2 mg/kgbw) ----- ラット: 0, 7500 ppm NOEL: 設定できず
催奇形性	ラット: 50,210,875 mg/kgbw NOEL: 50 mg/kgbw(骨化遅延) ----- ウサギ: 1, 5, 25, 75 mg/kgbw NOEL: 25 mg/kgbw (催奇形性は認められず)	ラット: NOEL: 50mg/kgbw (催奇形性は認められず) ----- チンチ: NOEL: 25mg/kgbw (催奇形性は認められず)	ラット: 50,210,875 mg/kgbw NOEL: 50 mg/kgbw(骨化遅延) ----- ウサギ: 1, 5, 25, 75 mg/kgbw NOEL: 25 mg/kgbw (催奇形性は認められず)
腸内細菌への影響		感受性細菌: E.coli Geometric Mean MIC50: 0.062 SF: 2(in vivo と in vitro での差)	感受性細菌: Fusobacterium app. Mean MIC50: 0.125 SF: 1

ADI	根拠試験: 90 日亜急性毒性試験 対象: イヌ NOEL: 3 mg/kgbw SF: 1000 ADI: 3 µg/kgbw/day	E.coli に対する MIC50 0.062µg/ml、腸管内の細菌に作用する量 25%(対投与量)、盲腸内容物との結合率 80%を考慮し、CVMP の算出式により、ADI 6.2 µg/kgbw/day	Fusobacterium app. に対する MIC50 0.125µg/ml、腸管内の細菌に作用する量 20%(対投与量)を考慮し、JECFA の算出式により、ADI 2.3 µg/kgbw/day
-----	--	---	---

表. 4-1 変異原性に関する各種試験について FDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較 *in vitro*

試験	FDA			EMEA			JECFA		
	対象	条件	結果	対象	条件	結果	対象	条件	結果
Ames 試験	チフス菌	8-1000µg/plate	不適切	チフス菌	-	陰性	チフス菌	0.004-40ng/plate	陰性
UDS 試験	ラット初代肝細胞	1-500µg/ml	陰性	ラット初代肝細胞	-	陰性	ラット初代肝細胞	1-200mg/ml	陰性
前進突然変異試験				CHO/HGPRT		*	CHO/HGPRT	0.25-1.25mg/ml (-S9) 0.375-1.25mg/ml(+S9)	Equivalent
染色体異常試験	CHO/WBI	25-250µg/ml (-S9) -500mg/ml (+S9)	陽性				CHO/WBI	25-250mg/ml (-S9) 0.1-1mg/ml (+S9)	陽性

* 変異増加(用量相関性なし)

表. 4-2 変異原性に関する各種試験について FDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較 *in vivo*

試験	FDA			EMEA			JECFA		
	対象	条件	結果	対象	条件	結果	対象	条件	結果
UDS 試験				ラット肝細胞		陰性	ラット肝細胞	Ceftiofur	陰性
姉妹染色分体交換	Chinese hamster 骨髄	2-8g/kg	保留	Chinese hamster 骨髄	-	*	Chinese hamster 骨髄	2-8g/kg	陰性
染色体異常試験	ラット骨髄細胞	0.04-1g/kg	陰性	マウス骨髄細胞		陰性	ラット骨髄細胞	0.04-1g/kg	陰性
小核試験	マウス骨髄細胞	1-2g/kg	保留	マウス骨髄細胞		陰性	マウス骨髄細胞	1-2g/kg	陰性

*増加(有意差なし)

**FDA は最終的には ADI を設定

【参考資料】

- 1) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, ENROFLOXACIN, SUMMARY REPORT(1), 1998.
- 2) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, ENROFLOXACIN, SUMMARY REPORT(2), 1998.
- 3) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, ENROFLOXACIN, SUMMARY REPORT(3), 1998.
- 4) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, ENROFLOXACIN, SUMMARY REPORT(4), 1999.
- 5) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, ENROFLOXACIN, SUMMARY REPORT(5), 2002.
- 6) FDA: Freedom of Information Summary, NADA 140-828, 1996.