

動物用医薬品評価書

ロメフロキサシン

2016年1月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	3
○ 要 約.....	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量	6
6. 構造式.....	6
7. 使用目的及び使用状況等	6
II. 安全性に係る知見の概要.....	7
1. 薬物動態試験	7
(1) マウス	7
(2) ラット	7
(3) イヌ	11
(4) 馬.....	12
(5) サル.....	12
(6) ヒト	13
2. 残留試験	16
(1) 馬①.....	16
(2) 馬②.....	17
3. 遺伝毒性試験	17
(1) 遺伝毒性試験	17
(2) 光遺伝毒性.....	18
4. 急性毒性試験	21
5. 亜急性毒性試験	22
(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)	22
(2) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	23
(3) 13 週間亜急性毒性試験 (サル)	24
6. 慢性毒性及び発がん性試験	25
(1) 52 週間慢性毒性試験 (ラット)	25
(2) 52 週間慢性毒性試験 (サル)	26

(3) 発がん性試験	26
(4) 光発がん性試験.....	27
7. 生殖発生毒性試験.....	27
(1) 生殖毒性試験 (ラット) ①.....	27
(2) 生殖毒性試験 (ラット) ②.....	28
(3) 発生毒性試験 (ラット)	29
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	29
8. 一般薬理試験.....	30
9. その他の試験.....	34
(1) 関節毒性試験	34
(2) 光毒性試験.....	35
(3) 抗原性試験.....	35
(4) 非ステロイド系抗炎症剤との相互作用	37
(5) ヒトにおける知見について.....	37
(6) メラニン細胞に対する細胞毒性	38
10. 微生物学的影響に関する試験.....	38
(1) ヒト腸炎起因菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)	38
(2) ヒト臨床材料分離菌に対する MIC	39
III. 食品健康影響評価	41
1. 毒性学的 ADI について	41
2. 微生物学的 ADI について	42
3. ADI の設定について.....	42
・ 別紙：検査値等略称.....	44
・ 参照.....	46

〈審議の経緯〉

- 2014年 9月 9日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0909 第9号）、関係資料の接受
- 2014年 9月 16日 第530回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 11月 7日 第95回肥料・飼料等専門調査会
- 2015年 2月 20日 第99回肥料・飼料等専門調査会
- 2015年 8月 7日 第106回肥料・飼料等専門調査会
- 2015年 11月 24日 第585回食品安全委員会（報告）
- 2015年 11月 25日 から12月 24日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2015年 1月 6日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2015年 1月 12日 第590回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理*)	山添 康 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理*)	熊谷 進
三森 国敏 (委員長代理*)	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝
上安平 浏子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常

* : 2012年7月2日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2013年10月1日から)
津田 修治 (座長*)
今井 俊夫 (座長代理*)
荒川 宜親 戸塚 恭一
池 康嘉 中山 裕之
石原 加奈子 細川 正清
今田 千秋 宮島 敦子
桑形 麻樹子 宮本 亨
小林 健一 山田 雅巳
下位 香代子 山中 典子
高橋 和彦 吉田 敏則

* : 2013年10月10日から

〈第95回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

〈第 99 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

〈第 106 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

要 約

フルオロキノロン系合成抗菌剤である「塩酸ロメフロキサシン」(CAS No. 98079-52-8)について、動物用医薬品製造販売承認事項承認申請資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態（マウス、ラット、イヌ、馬、サル及びヒト）、残留（馬）、遺伝毒性、光遺伝毒性、急性毒性（マウス、ラット及びイヌ）、亜急性毒性（ラット、イヌ及びサル）、慢性毒性及び発がん性（ラット及びサル）、光発がん性（マウス）、生殖発生毒性（ラット及びウサギ）、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

塩酸ロメフロキサシンは、*in vitro* 試験及び *in vivo* の試験結果から、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

光遺伝毒性については、光照射条件下での *in vitro* の試験の結果の多くは陽性であったことから、光遺伝毒性を有すると考えられた。しかしながら、今回承認申請されたロメフロキサシン製剤は馬の点眼剤であり、馬を用いた薬物動態試験及び残留試験の結果、ヒト用医薬品における臨床試験及び市販後調査の結果、ヒトの皮膚濃度の推定等から、承認申請されたロメフロキサシン製剤が適切に使用される限りにおいては、ロメフロキサシンが食品を介してヒトに光遺伝毒性を示す可能性は極めて低いと考えられた。

発がん性試験は実施されていないが、他のフルオロキノロン剤（エンロフロキサシン、ダノフロキサシン及びオルビフロキサシン）の発がん性試験が陰性であること、また、ヒトの医療分野において発がん性を示唆する報告はないことから、発がん性を有する可能性は低いと考えられた。

光発がん性については、マウスを用いた光発がん性試験において嚢胞状扁平上皮癌がみられ、光発がん性の発現機序には CPD 生成が関与することが示唆されたが、げっ歯類と比較してヒトではヌクレオチド除去修復の活性が高いこと、今回承認申請されたロメフロキサシン製剤を馬に使用した場合、ヒトが食品を通じてロメフロキサシンに暴露される量は限られると考えられることから、ヒトに光発がん性を示す可能性は低いと考えられた。

各種毒性試験で得られた無毒性量（NOAEL）の最小値は、幼若及び若齢イヌを用いた関節毒性試験の 2.5 mg/kg 体重/日であった。毒性学的 ADI は、この NOAEL に安全係数として 100 を適用し、0.025 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

微生物学的 ADI は、馬を用いた薬物動態試験及び残留試験の結果から今回承認申請されたロメフロキサシン製剤が適切に使用される限りにおいては、ロメフロキサシンが食品を介してヒト腸内細菌叢に影響を及ぼす可能性は極めて低いと考えられたことから、設定する必要はないと判断した。

以上より、塩酸ロメフロキサシンの ADI を 0.025 mg/kg 体重/日と設定した。

ただし、他の用法・用量による動物用医薬品の承認申請があった場合等、微生物学的影響等に係る新たな知見が得られた場合には見直しを行う必要がある。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：塩酸ロメフロキサシン

英名：Lomefloxacin hydrochloride

3. 化学名

IUPAC 名

英名：1-ethyl-6,8-difluoro-7-(3-methylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid;hydrochloride

CAS No. 98079-52-8

英名：1-ethyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid, monohydrochloride

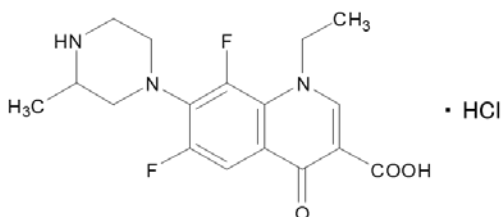
4. 分子式

$C_{17}H_{19}F_2N_3O_3 \cdot HCl$

5. 分子量

387.81

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

ロメフロキサシンは、フルオロキノロン系の合成抗菌剤であり、グラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌、一部の嫌気性菌に対して抗菌作用を示す。その作用は殺菌的であり、作用機序は、細菌のトポイソメラーゼ II である DNA ジャイレースに作用し DNA 複製を阻害すると考えられている。(参照 1)

日本においては、ヒト用医薬品として、塩酸ロメフロキサシンを主剤とした経口投与剤が表在性皮膚感染症等の皮膚科領域感染症、急性気管支炎等の呼吸器感染症、膀胱炎等の尿路感染症等を対象として、また点眼薬が眼瞼炎、結膜炎、角膜炎等を対象として、点耳薬が外耳炎及び中耳炎を対象として承認されている。動物用医薬品としては、イヌ

の点眼・点耳薬として結膜炎、角膜炎、外耳炎等を対象として承認されている。(参照 2、3)

海外においては、ヒト用医薬品として承認されているが、動物用医薬品としては承認されていない。(参照 1、4)

今回、イヌの点眼・点耳薬として承認されている塩酸ロメフロキサシンを主剤とする動物用医薬品について、馬の点眼薬として適応拡大する製造販売承認事項変更承認申請がなされたことに伴い、厚生労働省から残留基準の設定について、食品健康影響評価が要請された。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請資料等を基に、ロメフロキサシンの毒性に関する主な知見を整理した。

1. 薬物動態試験

(1) マウス

マウス(ICR系、5週齢、雄6匹)に塩酸ロメフロキサシンを単回経口投与(20 mg/kg 体重)し、血清中濃度を *Escherichia coli* (*E. coli*) Kp を用いたバイオアッセイにより測定した。

薬物動態パラメーターを表1に示した。(参照 4、5)

表1 マウスにおける塩酸ロメフロキサシン単回経口投与後の薬物動態パラメーター

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (h)	AUC (µg · h/mL)
経口	20	0.25	5.30	2.90	19.1

n=6

(2) ラット

① 吸収

ラット(SD系、8週齢、雄5匹/時点)に塩酸ロメフロキサシンを単回経口投与(10、20又は40 mg/kg 体重)又は単回静脈内投与(20 mg/kg 体重)し、血清中濃度を *E. coli* NIHJ JC-2 を用いたバイオアッセイにより測定した。

薬物動態パラメーターを表2に示した。表2のデータから、経口投与においては20 mg/kg 体重までの範囲で線形性を示した。また、経口投与と静脈内投与のデータから本剤のバイオアベイラビリティは約85%であることが示された。(参照 4、5)

表 2 ラットにおける塩酸ロメフロキサシン単回経口投与又は静脈内投与後の薬物動態パラメーター

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (h)	AUC (µg · h/mL) ^a
経口	10	0.25	5.90	—	11.4
	20	0.25	9.73	1.79	22.6
	40	0.25	22.46	—	55.1
静脈内	20	—	—	1.99	26.6

n=5 — : データなし

a : 投与後 6 時間までの AUC

② 分布

ラット (SD 系、8 週齢) に ¹⁴C 標識塩酸ロメフロキサシン¹を単回又は 21 日間強制経口投与 (20 mg/kg 体重/日) した。被験動物数は、単回投与では雌雄各 3 匹/時点、反復投与では雄 3 匹/時点とした。

単回投与後の雄の組織中濃度を表 3 に示した。投与 1 時間後にはほとんどの組織で最高濃度に達した。最も高い濃度を示した組織は腎臓であり、次に肝臓であった。雌においても同様の傾向であった。

反復投与期間中及び投与終了後の組織中濃度を表 4 に示した。最終投与 1 時間後の濃度で比較すると、各組織間ではほぼ同じ数値を示し、反復投与による蓄積傾向を示す組織は認められなかった。(参照 4、6)

表 3 雄ラットにおける塩酸ロメフロキサシン単回経口投与後の組織中濃度 (µg eq/g 又は µg eq/mL)

組織	投与後時間 (h)					
	0.5	1	2	6	12	24
血液	2.80	2.69	1.56	0.55	0.28	0.03
血清	3.59	3.47	1.98	0.65	0.33	0.03
脳	0.22	0.29	0.21	0.09	0.05	0.01
下垂体	3.12	3.26	2.24	0.70	0.43	ND
眼球	0.26	0.23	0.26	0.19	0.15	ND
リンパ腺	3.71	3.87	2.04	0.93	0.40	ND
顎下腺	3.88	4.67	2.86	0.90	0.59	0.02
胸腺	2.46	3.31	2.14	0.85	0.42	0.01
甲状腺	2.18	2.43	1.70	0.41	0.34	ND
気管	3.60	3.96	2.50	1.06	0.57	0.05
脊髄	0.43	0.51	0.43	0.16	0.09	ND
心臓	3.10	3.37	2.04	0.80	0.35	0.02

¹ エチル基の炭素を ¹⁴C で標識したもの

肺	3.01	3.00	1.80	0.67	0.32	0.02
肝臓	9.61	6.98	4.61	1.72	1.10	0.06
脾臓	4.01	4.64	2.73	1.08	0.53	0.03
膵臓	5.07	4.24	4.43	1.11	0.58	0.02
副腎	3.03	3.32	1.98	0.72	0.38	ND
腎臓	10.13	11.13	6.85	2.74	1.58	0.10
膀胱	2.69	3.73	2.04	1.29	0.58	ND
坐骨神経	1.38	1.28	1.01	0.66	0.27	ND
精囊	1.89	2.12	1.54	1.57	0.25	0.02
前立腺	1.85	3.50	2.16	0.85	0.42	0.03
精巣	0.79	1.20	1.57	1.18	0.56	0.03
軟骨	3.55	3.89	2.94	1.47	0.84	ND
筋肉	2.97	3.83	2.71	1.06	0.44	0.01
脂肪	0.39	0.41	0.22	0.09	0.05	0.02
皮膚	1.83	2.26	1.76	0.59	0.28	0.04

n=3 ND : 検出限界以下

表4 雄ラットにおける塩酸ロメフロキサシン 21日間経口投与中及び投与後の組織中濃度($\mu\text{g eq/g}$ 又は $\mu\text{g eq/mL}$)

組織	投与日数					
	7日間 ^a	14日間 ^a	21日間投与後			
			1 h	6 h	24 h	168 h
血液	3.48	3.46	3.60	0.80	0.20	0.02
血清	4.27	4.29	4.30	1.01	0.23	0.01
脳	0.38	0.40	0.37	0.11	0.03	0.01
下垂体	8.22	3.82	5.15	1.07	0.19	ND
眼球	0.98	0.40	0.52	0.21	0.13	ND
リンパ腺	7.15	6.03	5.39	1.68	0.37	ND
顎下腺	6.70	6.80	7.25	1.80	0.26	0.03
胸腺	4.55	4.76	4.72	1.25	0.23	0.02
甲状腺	3.25	2.83	3.79	1.13	0.30	N.D.
気管	4.55	3.24	4.52	2.05	0.94	0.47
脊髄	1.02	0.69	0.92	0.22	0.07	ND
心臓	4.71	4.45	4.82	1.23	0.21	0.03
肺	4.10	4.02	4.38	1.10	0.20	0.03
肝臓	9.40	9.00	10.22	2.90	0.53	0.04
脾臓	6.28	6.13	6.19	1.75	0.30	0.03
膵臓	6.36	8.34	8.00	2.06	0.32	0.02
副腎	4.18	3.62	4.01	1.10	0.34	ND

腎臓	14.82	14.85	16.47	3.72	0.74	0.10
膀胱	4.47	4.61	5.45	1.96	0.25	0.07
坐骨神経	2.01	1.28	1.60	0.58	0.28	ND
精囊	2.72	2.60	2.36	0.78	0.11	0.02
前立腺	4.04	4.59	3.61	1.55	0.19	0.02
精巣	1.75	1.86	1.75	1.61	0.18	0.02
軟骨	5.07	4.19	4.63	1.24	0.57	0.15
筋肉	5.01	4.92	4.05	1.43	0.16	0.02
脂肪	1.00	0.47	0.56	0.31	0.13	0.08
皮膚	3.98	3.17	3.35	0.78	0.50	0.31

n=3 ND：検出限界以下

a：各投与日における投与1時間後の測定値

③ 代謝

ラット（SD系、8週齢、雄4～5匹）に¹⁴C標識塩酸ロメフロキサシンを単回強制経口投与（20 mg/kg 体重）し、血清、尿、糞及び胆汁中代謝物を測定した。各試料をTLCで分離し、各スポットの放射活性をLSCで測定した。代謝物として、塩酸ロメフロキサシンのグルクロン酸抱合体（M-II）、エチレンジアミノ基を有するM-III、VI及びカルボキシル基を2つ有するM-IV、Vが検出された。

各試料中の代謝物の割合を表5に示した。血清中及び糞尿中の代謝物は、ヒトと同じ代謝物であった。（参照4、7）

表5 ラットにおける塩酸ロメフロキサシン単回強制経口投与後の代謝物の割合（%）

試料	例数	未変化体	M-II	M-III	M-IV、V	M-VI
血清 ^a	4	81.9±0.5	12.9±0.6	1.8±0.1	0.5±0.0	1.4±0.2
尿 ^b	4	91.8±1.5	5.7±1.4	0.7±0.1	0.7±0.1	1.1±0.0
糞 ^b	4	95.1±0.9	1.0±0.4	0.8±0.1	1.4±0.3	1.7±0.2
胆汁 ^b	5	21.9±2.1	63.1±2.2	3.1±0.4	3.7±0.4	4.9±0.2

平均 ± 標準誤差

血清：投与1時間後の試料

尿、糞及び胆汁：投与後24時間に排泄された試料

a：総血清中濃度に占める割合

b：投与後24時間に排泄された量に占める割合

④ 排泄

ラット（SD系、雄、8週齢、3又は6匹/群）に¹⁴C標識塩酸ロメフロキサシンを単回経口投与（20 mg/kg 体重）又は静脈内投与（20 mg/kg 体重）し、投与168時間後まで尿及び糞を採取し、放射活性をLSCで測定した。

尿及び糞中排泄率を表6に示した。（参照4、6）

表 6 ラットにおける塩酸ロメフロキサシン単回経口投与及び
静脈内投与後の尿及び糞中排泄率 (%)

投与経路	例数	尿	糞	合計
経口	6	75.8 ± 1.2	22.5 ± 0.9	98.2 ± 0.9
静脈内	3	76.5 ± 1.3	21.2 ± 0.1	97.7 ± 1.3

平均 ± 標準誤差 (投与量に対する割合)

(3) イヌ

① 吸収

イヌ (ビーグル種、2~3 歳、雄 5 匹) に塩酸ロメフロキサシンを単回経口投与 (20 mg/kg 体重) し、血清中濃度を HPLC によって測定した。

薬物動態パラメーターを表 7 に示した。(参照 4、8)

表 7 イヌにおける塩酸ロメフロキサシン単回経口投与後の薬物動態パラメーター

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (h)	AUC (µg · h/mL)
経口	20	1.0	8.95	7.09	101.2

n=5

② 代謝

イヌ (ビーグル種、2~3 歳、雄 4 匹) に ¹⁴C 標識塩酸ロメフロキサシンを単回強制経口投与 (20 mg/kg 体重) し、血清、尿及び糞中代謝物を測定した。各試料を TLC で分離し、各スポットの放射活性を LSC で測定した。

各試料中の代謝物の割合を表 8 に示した。血清中及び糞尿中の代謝物は、ヒトと同じ代謝物であった。(参照 4、7)

表 8 イヌにおける塩酸ロメフロキサシン単回経口投与後の代謝物の割合 (%)

試料	未変化体	M-II	M-III	M-IV、V	M-VI
血清 ^a	95.7 ± 0.3	1.2 ± 0.2	ND	1.1 ± 0.1	1.5 ± 0.1
尿 ^b	92.4 ± 2.0	2.1 ± 0.6	0.6 ± 0.1	2.7 ± 0.9	1.5 ± 0.3
糞 ^b	74.0 ± 10.5	2.6 ± 0.5	1.8 ± 0.4	15.5 ± 8.9	3.9 ± 1.5

n=4 平均 ± 標準誤差 ND: 検出限界 (0.05%) 以下

血清: 投与1時間後の試料

尿、糞及び胆汁: 投与後24時間に排泄された試料

a: 総血清中濃度に占める割合

b: 投与後 24 時間に排泄された量に占める割合

③ 排泄

イヌ (ビーグル種、2~3 歳、雄 3 匹) に ¹⁴C 標識塩酸ロメフロキサシンを単回経口投与 (5 又は 20 mg/kg 体重) 又は静脈内投与 (5 mg/kg 体重) し、投与 168 時間後ま

で尿及び糞を採取し、放射活性を LSC で測定した。

尿及び糞中排泄率を表 9 に示した。(参照 4、6)

表 9 イヌにおける塩酸ロメフロキサシン単回経口投与又は静脈内投与後の尿及び糞中排泄率 (%)

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	尿	糞	合計
経口	5	65.3 ± 1.6	29.6 ± 1.2	94.9 ± 0.7
	20	64.1 ± 0.8	29.2 ± 1.6	93.3 ± 1.3
静脈内	5	66.3 ± 1.8	31.7 ± 2.7	98.0 ± 0.9

n=3 平均 ± 標準誤差 (投与量に対する割合)

(4) 馬

① 吸収

馬 (サラブレッド種、5~12 歳、去勢雄及び雌、体重 438~468 kg、3 頭) の両眼に 0.3%塩酸ロメフロキサシン製剤を単回点眼投与 (150 µL (0.9 mg/頭)) し、投与後の血漿中濃度を HPLC で測定した。

投与 0.5、1、1.5、2、3、4、8、12 及び 24 時間後の全ての時点において、血漿中濃度は定量限界 (0.005 µg/mL) 未満であった。(参照 1、9)

② 点眼投与後の結膜嚢内滞留性

馬 (サラブレッド種、5~19 歳、去勢雄 3 頭及び雌 2 頭) の両眼に 0.3%塩酸ロメフロキサシン製剤を単回点眼投与 (150 µL (0.9 mg/頭)) した。涙液の採取は、投与 2、4、6 又は 8 時間後のいずれかの時間に各馬の左右どちらかの眼から 1 回だけ採取した。したがって、一回の投与試験では、各馬の全時点の試料が採取できないことから、同製剤を第 1 回の投与 1 週後に再度投与し、涙液を採取することで、各馬の全時点の試料を採取した。涙液中濃度を HPLC で測定した。結果を表 10 に示した。(参照 1、10)

表 10 馬における 0.3%ロメフロキサシン製剤点眼投与後の涙液中濃度 (µg/g)

	投与後時間 (h)			
	2	4	6	8
濃度	46.3 ± 56.9	17.2 ± 16.1	62.8 ± 122.2 ^a	14.9 ± 23.4

n=5 平均 ± 標準偏差

a : 検出限界 (2 µg/g) 未満を示した 1 頭を 0 µg/g として平均値を算出した。

(5) サル

サル (アカゲザル、4~5 歳、雄、体重 4~6 kg、4 頭) に塩酸ロメフロキサシンを単回強制経口投与 (20 mg/kg 体重) し、血清中濃度を HPLC で測定した。また、尿

及び糞を投与後 96 時間まで採取し、未変化体及び代謝物を HPLC で測定した。

薬物動態パラメーターを表 11 に、尿及び糞中の代謝物の割合を表 12 に、さらに尿及び糞中排泄率を表 13 に示した。(参照 4、11)

表 11 サルにおける塩酸ロメフロキサシン単回経口投与後の薬物動態パラメーター

T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2} (h)	AUC (µg · h/mL)
2.0	4.49	2.86	33.1

n=4

表12 サルにおける塩酸ロメフロキサシン単回経口投与後の尿及び糞中代謝物の割合 (%)

	未変化体	M-II	M-III	M-IV	M-V	M-VI
尿	96.1 ± 1.2	1.8 ± 0.9	0.1 ± 0.0	0.0 ± 0.0	1.3 ± 0.2	0.6 ± 0.1
糞	80.9 ± 3.4	9.0 ± 3.3	3.5 ± 0.2	0.8 ± 0.1	2.1 ± 0.2	3.8 ± 0.2

n=4 平均 ± 標準誤差 (投与後24時間に排泄された量に占める割合)

表 13 サルにおける塩酸ロメフロキサシン単回経口投与後の尿及び糞中排泄率 (%)

試料	割合 (%)
尿	63.4 ± 6.4
糞	5.6 ± 1.5

n=4

平均 ± 標準誤差 (投与後 96 時間に排泄された未変化体の割合)

(6) ヒト

① 吸収

a. 単回投与

健康なヒト (22~35 歳、男性 5 名/群) に塩酸ロメフロキサシンを単回経口投与 (100(空腹時投与)又は 200 mg (空腹時及び食後投与)、カプセル剤) し、投与 24 時間後まで経時的に採血した。血清中濃度を HPLC で測定した。

結果を表 14 に示した。

食後投与では空腹時投与と比較して T_{max} が若干延長したが、C_{max} 及び AUC は空腹時投与と同様であり、食事による影響はみられなかった。(参照 4、12)

表 14 ヒトにおける塩酸ロメフロキサシン単回経口投与後の薬物動態パラメーター

投与量 (mg)	食事状態	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2β} (h)	AUC _{0→∞} (µg·h/mL)
100	空腹時	0.97 ± 0.02	1.18 ± 0.15	7.12 ± 0.39	6.93 ± 0.38
200	空腹時	1.23 ± 0.29	1.89 ± 0.29	8.48 ± 0.97	13.97 ± 1.40
200	食後	2.13 ± 0.25	1.57 ± 0.19	8.31 ± 0.66	12.63 ± 1.07

平均 ± 標準誤差

b. 反復投与

健康なヒト（男性、26～45歳、体重58～87kg、7名）に塩酸ロメフロキサシンを1日3回8日間（計22回）経口投与（200mg/ヒト/回）し、投与1、7及び22回後にそれぞれ採血し、血清中濃度を *E. coli* NIHJ JC-2 を用いたバイオアッセイで測定した。

結果を表15に示した。反復投与によるAUCの著しい変化がみられないことから、蓄積性は認められなかった。（参照4、13）

表 15 ヒトにおける塩酸ロメフロキサシン反復経口投与時の薬物動態パラメーター

投与回数 (回)	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	T _{1/2β} (h)	AUC _{0→∞} (µg·h/mL)
1	1	1.72 ± 0.56	7.24 ± 2.16	12.9 ± 5.0
7	1	2.67 ± 0.98	9.56 ± 2.59	13.3 ± 4.1
22	1	2.84 ± 1.12	8.64 ± 2.07	13.0 ± 3.8

n=7 平均 ± 標準偏差

② 代謝

ヒトにおける塩酸ロメフロキサシンの推定代謝経路を図1に、尿及び胆汁中の代謝物の割合を表16に示した。（参照4、12、14）

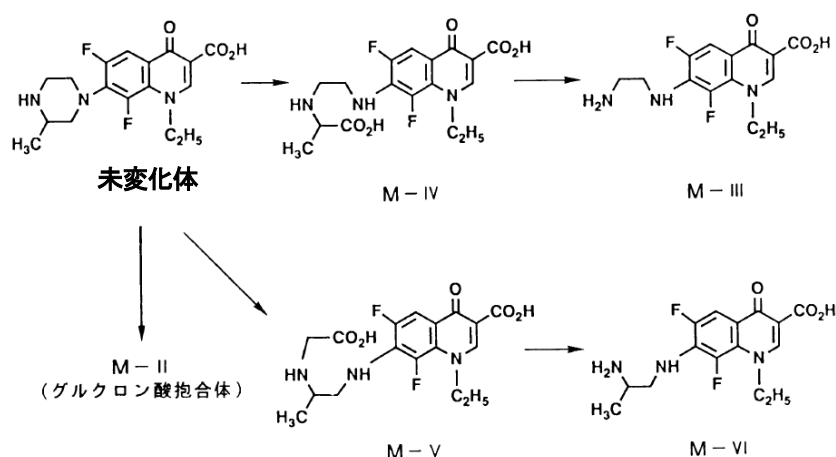


図1 ヒトにおける塩酸ロメフロキサシンの推定代謝経路

表16 ヒトにおける塩酸ロメフロキサシンの代謝物の割合 (%)

試料	投与量 (mg)	例数	割合					
			未変化体	M-II	M-III	M-IV	M-V	M-VI
尿	200	5	93.9	5.8	0.1	0.0	0.1	0.1
胆汁	200×3回/日	3	47.7	51.4	0.5	0.1	0.2	0.2

③ 排泄

ヒトにおいて、塩酸ロメフロキサシンの大部分は未変化体として腎臓から排泄される。

健康なヒト (22~35 歳、男性 5 名/群) に塩酸ロメフロキサシンを単回経口投与 (100(空腹時投与)又は 200 mg (空腹時及び食後投与)、カプセル剤) し、投与後 72 時間まで尿及び糞を採取した。なお、糞の採取は、200 mg の空腹時投与群のみから採取した。尿及び糞中濃度を HPLC で測定した。

結果を表 17 及び 18 に示した。(参照 4、12)

表 17 ヒトにおける塩酸ロメフロキサシン単回経口投与後の尿中排泄濃度 (µg/mL)

投与量 (mg)	投与後時間 (h)							
	0-2	2-4	4-6	6-8	8-12	12-24	24-48	48-72
100 (空腹時)	67.3 ± 13.0	53.1 ± 8.9	59.5 ± 11.7	48.7 ± 6.4	28.6 ± 3.7	29.6 ± 4.5	4.0 ± 0.4	1.1 ± 0.3
	226.6 ± 96.8	188.6 ± 62.5	238.7 ± 34.7	137.6 ± 30.0	107.3 ± 23.7	48.6 ± 12.8	10.2 ± 1.8	2.3 ± 0.6
200 (食後)	170.4 ± 49.0	109.7 ± 32.2	147.1 ± 32.7	133.3 ± 22.6	87.3 ± 19.6	61.2 ± 8.2	11.0 ± 1.9	2.2 ± 0.3

n=5 平均 ± 標準誤差

表 18 ヒトにおける塩酸ロメフロキサシン単回経口投与後の尿及び糞中累積排泄率 (%)

試料	投与量 (mg)	投与後時間 (h)		
		0-24	0-48	0-72
尿	100 (空腹時)	72.7 ± 1.9	79.6 ± 2.1	80.9 ± 2.1
	200 (空腹時)	72.2 ± 3.3	79.5 ± 2.5	80.6 ± 2.4
	200 (食後)	73.3 ± 2.9	81.0 ± 2.1	82.2 ± 2.0
糞	200 (空腹時)	3.8 ± 1.0	8.6 ± 1.9	9.4 ± 1.9

n=5 平均 ± 標準誤差 (投与量に対する割合)

健康なヒト (男性、20~34 歳、6 名/群) に塩酸ロメフロキサシンを 7 日間経口投与 (200 mg/ヒトを 1 日 2 回又は 300 mg/ヒトを 1 日 3 回、カプセル剤) し、最終投与 3 日後まで尿を採取した。尿中濃度を HPLC で測定した。

結果を表 19 に示した。(参照 4、12)

表 19 ヒトにおける塩酸ロメフロキサシン 7 日間経口投与における尿中累積排泄率 (%)

投与量	投与開始後日数 (日)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
200 mg (2回/日、 7日間)	8.2 ± 0.3	18.7 ± 0.5	30.0 ± 0.4	41.4 ± 0.4	53.3 ± 0.4	64.6 ± 0.6	72.4 ± 0.5	73.2 ± 0.6	73.4 ± 0.6	73.4 ± 0.6
300 mg (3回/日、 7日間)	7.6 ± 0.6	18.4 ± 0.9	29.4 ± 1.5	41.4 ± 2.1	53.5 ± 2.1	65.4 ± 2.2	72.1 ± 2.2	73.3 ± 2.2	73.5 ± 2.2	73.6 ± 2.2

n=6 平均 ± 標準誤差 (総投与量に対する割合)

2. 残留試験

(1) 馬①

馬 (サラブレッド種、3~18 歳、去勢雄及び雌、体重約 423~560 kg、3 頭/時点、対照群 1 頭) の両眼に 0.3%塩酸ロメフロキサシン製剤を 1 日 3 回 5 日間反復投与 (150 µL/回/眼(2.7 mg/頭/日)) し、最終投与 1、2 及び 3 日後に組織を採取し、組織中濃度を HPLC によって測定した。

結果を表 20 に示した。

定量限界 (0.005 µg/g) 以上の残留が認められたのは、肝臓のみであり、筋肉、腎臓、脂肪、小腸の残留濃度は最終投与 1 日後において定量限界未満であった。(参照 1、15)

表 20 馬における塩酸ロメフロキサシン製剤 5 日間反復点眼投与後の組織中濃度 (µg/g)

組織	最終投与後日数 (日)		
	1	2	3
筋肉	ND	ND	—
肝臓	0.019 ± 0.003	0.011 ± 0.003	0.005、0.005、0.002 ^a
腎臓	0.003 ^a 、0.002 ^a 、ND	ND	—
脂肪	ND	ND	—
小腸	ND	ND	—

n=3 平均 ± 標準偏差 ND：検出限界未満 —：分析せず。

定量限界：0.005 µg/g、検出限界：0.002 µg/g

a：検出限界以上定量限界未満の数値

(2) 馬②

馬 (サラブレッド種、3~10 歳、去勢雄及び雌雄、体重 430~518 kg、3 頭/時点、対照群 1 頭) の両眼に 0.3%塩酸ロメフロキサシン製剤を 1 日 3 回 5 日間反復投与 (150 µL/回/眼(2.7 mg/頭/日)) し、最終投与 1、2 及び 3 日後に組織を採取し、組織中濃度を HPLC によって測定した。

結果を表 21 に示した。

定量限界 (0.005 µg/g) 以上の残留が認められたのは、肝臓のみであり、筋肉、腎臓、脂肪、小腸の残留濃度は最終投与 1 日後において定量限界未満であった。(参照 1、16)

表 21 馬における塩酸ロメフロキサシン製剤 5 日間反復点眼投与後の組織中濃度 (µg/g)

組織	最終投与後日数 (日)		
	1	2	3
筋肉	ND	ND	—
肝臓	0.013 ± 0.004	0.006 ± 0.001	ND
腎臓	0.003 ^a 、0.002 ^a 、0.002 ^a	ND	—
脂肪	ND	ND	—
小腸	ND	ND	—

n=3 平均 ± 標準偏差 ND：検出限界未満 —：分析せず。

定量限界：0.005 µg/g、検出限界：0.002 µg/g

a：検出限界以上定量限界未満の数値

一般的に、眼から薬物はほとんど吸収されないことから、涙管を介して経口的に吸収されると考えられた。

3. 遺伝毒性試験

(1) 遺伝毒性試験

塩酸ロメフロキサシンの *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験結果を表 22 に示した。

表 22 塩酸ロメフロキサシンの遺伝毒性試験結果

分類	試験	対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 (Rec-assay)	<i>Bacillus subtilis</i> M45、H17	1.56、6.25、25、100 µg/disk	弱陽性 ^b	17
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA92、TA94、TA98、 TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 <i>Escherichia coli</i> WP2 <u>uvrA</u>	0.01、0.02、0.039、 0.078、0.156、0.313、 0.625、1.25、2.5、5 µg/plate ^a (±S9)	陰性	17
	誘発突然変異頻度 試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100	0.32、1.6、8、40、 200、1,000 µg/mL (±S9)	陰性	18
	染色体異常試験	チャイニーズハムス ター肺 (CHL) 由来線 維芽細胞	0、25、50、100 µg/mL (-S9) 24 又は 48 時 間処理 (+S9) 6 時間処理+ 18 時間無処理培養	陰性	19
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス、雌雄、骨 髄細胞	0、100、300、1,000 mg/kg 単回強制経口投 与	陰性	20

a : ±S9 条件下で、TA100、TA1535 及び TA1537 では 0.313 µg/plate 以上、TA1538 では 0.625 µg/plate 以上、TA94 及び WP2uvrA では 1.25 µg/plate 以上、TA92 では 2.5 µg/plate 以上で生育阻害がみられた。TA98 については、-S9 条件下で 0.625 µg/plate 以上、+S9 条件下で 1.25 µg/plate 以上で生育阻害がみられた。

b : DNA 複製阻害作用によるものと考えられた。

in vitro の DNA 修復試験で弱陽性の結果であったが、DNA 複製阻害作用によるものと考えられたこと、またその他の *in vitro* 試験及び *in vivo* の小核試験はいずれも陰性であったことから、塩酸ロメフロキサシンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 1、17~20)

(2) 光遺伝毒性

塩酸ロメフロキサシンの *in vitro* の光遺伝毒性試験結果を表 23 に示した。

表 23 ロメフロキサシンの光遺伝毒性試験結果

分類	試験	対象	用量	結果	参照
in vitro	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA104	0、10、31.6、100 µg/mL UVA 照射(90、300、 600 mJ/cm ²)及び非照 射	陽性 ^a (TA104) 弱陽性 (TA100)	21
		<i>S. typhimurium</i> TA104	予め UVA 照射(600 mJ/cm ²)した被験物質 を使用：0、10、31.6、 100 µg/mL	UVA 非照射の被 験物質の結果と 比較して増加な し	
	DNA 損傷試験	ラット肝臓由来 細胞 (ARL-18)	0、200、400 µmol/L UVA 照射 (20 J/cm ²) 及び非照射	陽性 (8-OHdG の増加) ^b (UVA 照射、200 µmol/L 以上)	22
	染色体異常試験	チャイニーズハ ムスターV79 細 胞	6~200 µg/mL UVA 照射条件下、最高 照射量 500 mJ/cm ²	陽性 ^c (6.5 µg/mL 以上)	21
			予め UVA 照射(200 mJ/cm ²)した被験物質 を使用：6~200 µg/mL	UVA 非照射の被 験物質の結果と 比較して増加な し	
		CHL 細胞	UVA 照射 (2.4~3.0 J/cm ²)：1、3、10、30、 100、300 µg/mL 非照射：10、30、100、 300、500、1,000 µg/mL	陽性 (UVA 照射、 10 µg/mL 以上)	23
	コメットアッセイ	ヒトケラチノサ イト由来細胞	10 µg/mL UVA 照射(10、20、37.5 kJ/m ²) 及び非照射	陽性 ^d (UVA 照射)	24
		マウスリンフォ ーマ細胞 L5178Y tk ^{+/+}	0、3、10、30、100 µg/mL (UVA 500 mJ/cm ² 照射下)	陽性 ^a	21
	遺伝子転換試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	50、200、400 µg/mL UVA/UVB 照 射 (3,800/75 又 は 7,600/150 mJ/cm ²) 及 び非照射	陰性	21
	小核試験	チャイニーズハ ムスターV79 細 胞	100 µg/mL UVA/UVB 照射(1,250	陽性 ^e	25

		胞	~30,000 J/m ²)		
--	--	---	----------------------------	--	--

a : CAT、SOD 及び DMTU により抑制されなかった。

b : アジ化ナトリウム及び TMP により抑制されたが、 α -トコフェロール及び TBP では抑制されなかった。

c : CAT、SOD 及び DMTU により抑制された。

d : T4 endonuclease V (CPD を認識し DNA を切断する酵素) を用いて実施された。

e : アジ化ナトリウムにより抑制されたが、システイン、GSH、CAT 及び α -トコフェロールにより抑制されなかった。

光遺伝毒性のメカニズムは、一般的に、紫外線照射と DNA の直接作用によるピリミジン二量体の形成又は薬物と紫外線若しくは可視光線の光反応生成物により生じる活性酸素やフリーラジカルによって、DNA 傷害が起きるものと考えられている。

フルオロキノロン系抗菌性物質では、キノリン環 C8 位にフルオロ基を有することにより光遺伝毒性が増強することが報告されている。これらのフルオロキノロン系抗菌性物質は、光照射によりフルオロ基が遊離し C8 位の原子が活性化して光遺伝毒性を示すと考えられている。(参照 26)

12 種類のフルオロキノロン系抗菌性物質を用いて光照射下で CHL 細胞の染色体異常試験を実施した結果、ED₅₀ (50%の細胞に染色体異常を起こす濃度) で比較したところ、ロメフロキサシン (14 μ g/mL) は、各種キノロン剤の中でも光照射による染色体異常誘発能が強いグループ (他に、スパルフロキサシン : 4 μ g/mL、クリナフロキサシン : 6 μ g/mL、ゲミフロキサシン : 11 μ g/mL) に分類された。(参照 23、26)

ロメフロキサシンの光遺伝毒性の発現機序については、活性酸素・フリーラジカルの関与、トポイソメラーゼ II の阻害作用又はピリミジン二量体の形成が示唆されるなど、複数の報告がある。(参照 26)

DNA 損傷試験において、光照射条件下で生じた 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) が、一重項酸素消去剤存在下では減少したが、ヒドロキシラジカル消去剤存在下では変化がみられなかったことから、光遺伝毒性の発現には一重項酸素が関与すると報告されている。(参照 22) 一方、染色体異常試験において、染色体異常誘発作用がオキシラジカル消去剤存在下で減少したが、復帰突然変異試験及びコメットアッセイの結果には影響がみられなかったことから、光照射条件下での、ロメフロキサシンによる染色体異常と、遺伝子突然変異及び DNA 損傷には、それぞれ異なるメカニズムが関与していることが示唆された。(参照 21、26)

また、ロメフロキサシンを含むフルオロキノロン剤は、紫外線照射による *in vitro* の小核試験において陽性の結果であった。フルオロキノロン剤の一つであるクリナフロキサシンを用いた試験では、紫外線照射条件下での染色体異常は、ラジカルスカベンジャーによって抑制されないが、DNA トポイソメラーゼ II を阻害するアジ化ナトリウムによって抑制されたことから、フルオロキノロン剤の光遺伝毒性の発現機序は、DNA 鎖切断に関与するトポイソメラーゼ II に起因すると報告されている。(参照 25)

さらに、シクロブタン型ピリミジン二量体 (CPD) を認識して DNA 鎖にニックを入れる酵素を用いたコメットアッセイで陽性の結果であったことから、ロメフロキサシンは紫外線照射による CPD 生成を促進することにより光遺伝毒性を示す可能性が

示され、光発がん性への関与が示唆された。(参照 24)

以上のことから、ロメフロキサシンは光照射下の *in vitro* の試験の多くにおいて陽性の結果が得られており、光遺伝毒性を有すると考えられた。

4. 急性毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いて塩酸ロメフロキサシンの急性毒性試験を行った結果を表 24 に示した。経口投与における LD₅₀ は、マウスにおいて 1,608~1,899 mg/kg 体重、ラットにおいて 1,536~2,323 mg/kg 体重であった。(参照 1、27、28)

表 24 塩酸ロメフロキサシンの急性毒性試験結果

動物種	系統	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		所見
			雄	雌	
マウス	ICR 系	経口	1,746	1,608	自発運動の低下、腹臥、呼吸抑制、振せん、痙攣
		静脈内	253	272	痙攣、呼吸困難、チアノーゼ、眼球突出、振せん、腹臥、眼瞼下垂、自発運動の低下
		皮下	1,535	1,248	自発運動の低下、眼瞼下垂、腹臥、振せん、痙攣、呼吸不整
	ddY 系	経口	1,899	1,770	自発運動の低下、腹臥、呼吸抑制、振せん、痙攣
ラット	SD 系	経口	2,133	2,323	自発運動の低下、振せん、腹臥、呼吸抑制、痙攣
		静脈内	338	328	痙攣、腹臥、跳躍、呼吸抑制、振せん、自発運動の低下
		皮下	>2,000	1,673	自発運動の低下、眼瞼下垂、腹臥、呼吸不整、痙攣
	Wistar 系	経口	1,556	1,536	自発運動の低下、振せん、腹臥、呼吸抑制、痙攣
イヌ	ビーグル種	経口	50 mg/kg 体重 : 死亡なし (0/2) 200 mg/kg 体重 : 死亡(2/2)	50 mg/kg 体重 : 死亡なし (0/2) 200 mg/kg 体重 : 死亡(1/2)	嘔吐、斜視、上眼瞼腫脹、鎮静、露出部皮膚の斑点状発赤、首振り、不安行動、流涎、痙攣性の筋収縮、異常発声

5. 亜急性毒性試験

(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、5 週齢、雌雄各 12 匹/群) に塩酸ロメフロキサシンを 13 週間経口投与 (0、30、100、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験を実施した。また、回復試験として、ラット (SD 系、5 週齢、雌雄各 8 匹/群) に塩酸ロメフロキサシンを 13 週間経口投与 (0、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日) し、その後 4 週間の回復期間を設定した。

本試験でみられた毒性所見を表 25 に示した。

一般状態では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 例及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例に死亡が認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌の死亡は被験物質の急性毒性によると考えられたが、100 mg/kg 体重/日投与群の死亡は誤投与によるものと判断された。

300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄において、流涎及び軟便がみられた。これらの変化は回復期間終了時には回復した。

剖検所見では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓の黄色調変化がみられた。100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で膝関節病変 (不透明な白色巣、水疱、びらん又は潰瘍) が散見された。また、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄では盲腸の膨満がみられ、全投与群の雄及び 300 mg/kg 以上投与群の雌では盲腸の絶対重量及び相対重量の増加、盲腸内容物の絶対重量及び相対重量の増加が認められたが、これらの所見は抗菌性物質の投与時にみられる腸内細菌叢の変動による変化と考えられた。

また、肝臓以外の臓器重量について、300 mg/kg 体重/日以上投与群に絶対重量又は相対重量の変化がみられたが、これらの変化は主として体重増加抑制に伴うものであり、これらほとんどの臓器には病理組織学的所見に異常はみられなかった。

血清 (漿) 生化学的検査でみられた投与期間中の血清中 γ -グロブリンの低下は、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日投与群の回復期間終了時には回復の傾向を示していた。

著者は、100 mg/kg 体重/日投与群の少数に関節軟骨の変化がみられたこと、また 30 mg/kg 体重/日投与群で血清中 γ -グロブリンの低下がみられたが、同群の約半数例以上が対照群と同等の数値であったことから、本試験における NOEL は 30 mg/kg 体重/日と考えた。(参照 1、29)

食品安全委員会は、30 mg/kg 体重/日投与群で血清中 γ -グロブリンの低下がみられたことから、本試験における NOAEL は設定できないと判断した。

表 25 ラットにおける 13 週間亜急性毒性試験でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
1,000	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量の減少、摂水量の増加 ・尿中 K の減少 ・肝臓の絶対重量の低下及び相対重量の増加 ・肝臓の小葉中心帯の肝細胞の肥大又は慢性の肝細胞肥大 ・血清中 K、TP、α_1 及び α_3-グロブリンの低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (2 例、腹臥、皮温の低下、閉眼、間代性痙攣) ・PT の延長 ・肝臓の相対重量の増加 ・肝臓の小葉中心帯の肝細胞の肥大又は慢性の肝細胞肥大 ・血清中 K、TP、α_1 及び α_3-グロブリンの低下
300 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎及び軟便 ・尿中 Na の減少 ・血清中 β-グロブリンの低下 ・肝小葉周辺帯の脂肪滴の減少及び小葉中心帯の肝細胞中の脂肪滴の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎及び軟便 ・体重増加抑制 ・摂水量の増加 ・尿中 Na、K の減少 ・大腿骨遠位端脛側顆の関節軟骨の潰瘍及び空胞形成 ・血清中 β-グロブリンの低下
100 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・大腿骨遠位端脛側顆の関節軟骨の潰瘍 ・血清中 ALP の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿中 Na の減少
30 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・血清中 γ-グロブリンの低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・血清中 γ-グロブリンの低下

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄、13~19 週齢で導入し約 14 週間馴化、雄 8.1~12.0 kg、雌 7.8~11.0 kg) に塩酸ロメフロキサシンを 13 週間経口投与 (0(雌雄各 5 匹)、12.5(雌雄各 3 匹)、25(雌雄各 5 匹)又は 50 mg/kg 体重/日(雌雄各 5 匹)、カプセル投与) し、亜急性毒性試験を実施した。また、投与後に 4 週間の回復期間を設定し、毒性症状の回復性を検討した。

本試験でみられた毒性所見を表 26 に示した。

50 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で死亡が認められた。

一般状態として、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に痙攣、ふらつき、四肢硬直等が散見された。50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において体重の減少がみられたが、これは嘔吐又は著明な食欲不振による二次的な影響と考えられた。これらの毒性所見は、回復期間にはみられなかったことから、回復性があると考えられた。

剖検では、50 mg/kg 体重/日投与群の雄に肝臓の退色と小腸粘膜のうっ血又はびらんがみられたが、病理組織学的に投与に関連する異常はみられなかった。

病理組織学的検査において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雄にみられた関節軟骨の軟骨細胞の小集簇巣は、25 mg/kg 体重/日投与群の雌にもみられた。

尿検査、聴覚検査、検眼鏡検査、視覚検査、心電図検査及び臓器重量には、異常は認められなかった。

著者は、本試験における NOEL は 12.5 mg/kg 体重/日と考えた。(参照 1、28)

食品安全委員会は、25 mg/kg 体重/日以上投与群で痙攣、ふらつき、四肢硬直がみられたことから、本試験における NOAEL は 12.5 mg/kg 体重/日と判断した。

表 26 イヌにおける 13 週間亜急性毒性試験でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
50	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加量の減少 ・白血球数の減少 (4 週、8 週) ・血清中脂質 (TG) の減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・痙攣 ・死亡 (1 例) ・体重増加量の減少 (~3 週) ・血清中 TG の増加
25 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・痙攣 ・振せん、ふらつき、四肢硬直、鎮静、流涎、嘔吐 ・摂餌量の減少 ・血清中 ALT の増加 ・血清中 Chol、PLip、TP (4 週) 及びグロブリン (4 週、8 週) の低下 ・関節軟骨に過染性の軟骨細胞の小集簇 	<ul style="list-style-type: none"> ・振せん、ふらつき、四肢硬直、鎮静、流涎、嘔吐 ・摂餌量の減少 ・血清中 TP (4 週) 及びグロブリン (4 週、8 週) の低下 ・関節軟骨に過染性の軟骨細胞の小集簇
12.5	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (サル)

サル (カニクイザル、雌雄各 5 頭/群、体重雄 3.1~5.3 kg、雌 2.0~3.2 kg) に塩酸ロメフロキサシンを 13 週間経口投与 (0、25、50 又は 100 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験を実施した。また、50 及び 100 mg/kg 体重/日群の雌雄各 2 頭について、投与終了後 4 週間の回復性を検討した。

本試験でみられた毒性所見を表 27 に示した。

100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 頭の投与期間前半にみられた体重減少は、投与期間後半において回復傾向を示した。100 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 頭の摂餌量が投与 1 週後に一過性に減少、50 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 頭の摂餌量が投与 13 週間後のみ減少した。

血液学的検査において、対照群又は投与前の数値と比較して統計学的有意差がみられた項目 (Ht、PT 等) があつたが、これらの項目の数値は生理的変動内の検査値の偏りの結果であり、投与の影響ではないと判断された。

血液生化学的検査においても同様に、対照群又は投与前の数値と比較して統計学的有意差がみられた項目 (血清中 TP、 α -グロブリン、PLip、Glu 等) があつたが、生理的変動内の検査値の偏りによるものと判断された。

尿検査において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に軽度の尿タンパク (約 30 mg/dL) がみられたが、同程度の尿タンパクは無処置のカニクイザルでしばしば認められる変化であることから、偶発的変化と考えられた。

心電図、眼検査及び聴覚検査には、異常はみられなかった。

剖検では、100 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 頭に膝関節の左大腿骨脛側顆に粟粒大の

嚢胞がみられたが、対照群の雄 1 頭においても左大腿骨脛側顆に粟粒大の陥凹がみられた。

臓器重量では、100 mg/kg 体重/日投与群の雄の肝臓及び 25 及び 50 mg/kg 体重/日投与群の甲状腺に、絶対重量又は相対重量に変化がみられたが、この変化には病理組織学的所見において対照群と差はみられなかったことから、臓器重量でみられた変化は被験物質の投与の影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査では、被験物質の投与に関連する所見はみられなかった。

著者は、被験物質の投与に関連する所見は 100 mg/kg 体重/日投与群でみられた嘔吐、体重及び摂餌量の減少であったことから、本試験における NOEL は 50 mg/kg 体重/日と考えた。(参照 30)

食品安全委員会は、100 mg/kg 体重/日投与群において嘔吐、体重減少がみられたことから、本試験における NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と判断した。

表 27 サルにおける 13 週間亜急性毒性試験でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
100	・嘔吐 ・体重減少	・嘔吐 ・体重減少
50 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 52 週間慢性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄、5 週齢、雌雄各 20 匹/群) に塩酸ロメフロキサシンを 52 週間強制経口投与 (0、5、10、30 又は 100 mg/kg 体重/日) し、慢性毒性試験を実施した。

本試験での毒性所見を表 28 に示した。

体重、摂餌量、飲水量、尿量、糞便潜血検査、眼検査、聴覚検査及び血液学的検査には異常は認められなかった。

剖検では、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、膝関節の大腿骨遠位端脛側顆に潰瘍の治癒像の一つと考えられる陥凹巣がみられた。30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雌において、盲腸の膨満がみられた。また、臓器重量については、盲腸の内容物を含む重量が 100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で増加したが、これらの所見は[II. 5. (1)]でもみられており、抗菌性物質の投与時にみられる腸内細菌叢の変動による変化と考えられた。

著者は、10 mg/kg 体重/日以下投与群では検査項目のいずれにも対照群との間に明らかな差はみられなかったことから、本試験における NOEL を 10mg/kg 体重/日と考えた。(参照 1、4、31)

食品安全委員会は、30 mg/kg 体重/日投与群において、流涎、血漿 (清) 中 γ -グロブリンの減少及び膝関節の病変がみられたことから、本試験における NOAEL は 10

mg/kg 体重/日と判断した。

表 28 ラットにおける 52 週間慢性毒性試験でみられた毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
100	・尿中 Na の減少 ・膝関節の大腿骨遠位端脛側顆に隣接した骨髓腔の線維化	・流涎 ・尿中 Na の減少 ・血漿 (清) 中 γ -グロブリンの減少
30 以上	・流涎 ・血漿 (清) 中 γ -グロブリンの減少	・膝関節の大腿骨遠位端脛側顆に隣接した骨髓腔の線維化
10 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 52 週間慢性毒性試験 (サル)

サル (カニクイザル、2.5~7.2 歳、体重雄 2.2~4.7 kg、雌 2.1~3.0 kg、雌雄各 4 頭/群) に塩酸ロメフロキサシンを 52 週間経口投与 (0、25、50 又は 100 mg/kg 体重/日) し、慢性毒性試験を実施した。

一般状態について、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄全例に嘔吐、雄に流涎 (2 頭) 及び体重減少 (1 頭) が認められた。また、100 mg/kg 体重/日投与群の雄 (1 頭) に投与 1 週目に体重の減少がみられたが、投与 10 週目には投与前の体重に回復し、その後の体重増加は他の例と同等であった。

血液学的検査において、対照群又は投与前の数値と比較して有意な差がみられた項目があったが、いずれも生理的変動内の数値であり、また用量と関連した変動でもなかった。

血液生化学的検査においても、同様に、対照群又は投与前の数値と比較して有意な差がみられた項目があったが、対照群の数値の変動範囲内、又は用量と関連のない散発的な変動であった。

その他、摂餌量、尿検査、糞潜血検査、心電図、眼検査、聴覚検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査において、影響は認められなかった。

著者は、50 mg/kg 体重/日以下投与群では、検査したいずれの項目にも投与による影響は認められなかったことから、本試験における NOEL は 50 mg/kg 体重/日と考えた。(参照 4、32)

食品安全委員会は、100 mg/kg 体重/日投与群において、嘔吐、流涎及び体重減少がみられたことから、本試験における NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と判断した。

(3) 発がん性試験

発がん性試験は実施されていない。

しかし、ヒト用医薬品 (経口投与剤及び点眼薬) の臨床試験及び市販後調査において発がん性を示唆する報告はない。(参照 4、33)

(4) 光発がん性試験

マウス (Skh-1hr BR 系、雌、5~7 週齢、24 匹/群) にロメフロキサシン、フレロキサシン、シプロフロキサシン、オフロキサシン及びナリジクス酸を 52 週間強制経口投与 (5 回/2 週間) し、投与 1.5 時間後に紫外線照射し、皮膚腫瘍の形成を検討した。溶媒のみ投与し紫外線照射した対照群と紫外線照射しない対照群を設定した。ロメフロキサシン及びフレロキサシン以外の投与群は、52 週時点で腫瘍が少なかったため、投与期間を 78 週間まで延長した。投与量については、フレロキサシン 0.2 mg をマウスに経口投与して 2~4 時間後にみられる血漿中濃度と同等になる各被験物質の投与量とし、ロメフロキサシンは 0.5 mg/匹であった。

一般状態として、ロメフロキサシン投与群では皮膚に最小~僅かな程度の紅斑と腫脹がみられたが、その他の投与群に異常はみられなかった。

肉眼所見としての皮膚腫瘍は、試験終了時には薬剤を投与した全投与群にみられた。皮膚腫瘍の発生率は、投与 52 週間後にはロメフロキサシン投与群で 100%、フレロキサシン投与群で 87.5%であり、投与 78 週間後においてはオフロキサシン投与群では 79.2%、シプロフロキサシン投与群では 58.5%、ナリジクス酸投与群では 37.5%であった。紫外線誘発性発がんの促進作用の評価において、腫瘍の初発時期と発生頻度が 50%に達する時期が頻繁に検討されるが、ロメフロキサシン投与群では各々 16、22 週、フレロキサシン投与群では 28 週、38 週、オフロキサシン、シプロフロキサシン、ナリジクス酸投与群で発生頻度が 50%に達したのは 66、78、78 週であった。紫外線照射の有無に関わらず対照群では腫瘍はみられなかった。

ロメフロキサシン以外の投与群にみられた腫瘍のほとんどが良性であった。ロメフロキサシン投与群では、投与終了時には全例の皮膚に腫瘍が認められ、その多くは嚢胞状扁平上皮癌であった。(参照 34)

また、ヌクレオチド除去修復遺伝子 (xeroderma pigmentosum group A gene) 欠損マウス (性別不明、6~12 週齢、10 匹/群) に紫外線照射とともにロメフロキサシンを 26 週間強制経口投与 (0.5 mg/匹、3 回/週) したところ、欠損マウスでは投与開始 5 週間後、非欠損マウスでは投与開始 23 週後に皮膚に腫瘍がみられ、その多くは扁平上皮癌であった。また、免疫組織化学的に皮膚の CPD の検出を行った結果、紫外線照射の 1 時間後に欠損及び非欠損マウスのいずれにおいても CPD がみられたが、48 時間後には非欠損マウスのみ CPD が消失した。ロメフロキサシンの光発がん性発現機序には、CPD 生成が関与する可能性が示唆された。(参照 35)

しかし、ヒトと比較してげっ歯類 (ハムスター、マウス及びラット) ではゲノム全体を対象とするヌクレオチド除去修復の活性が低いことが知られている。(参照 36)

7. 生殖発生毒性試験

(1) 生殖毒性試験 (ラット) ①

ラット (SD 系、雄: 7~8 週齢、雌: 9~10 週齢、各 22 匹/群) に塩酸ロメフロキサシンを雄では交配前 71 日から剖検まで、雌では交配前 15 日から妊娠 7 日まで経口投与 (0、30、100 又は 300 mg/kg 体重/日) し、ラットにおける生殖毒性を検討した。

一般状態について、300 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 匹を除く全例において、投与後一過性の流涎がみられた。また、30 及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄の若干例においても一過性の流涎がみられた。

体重について、300 mg/kg 体重/日投与群の雄において投与第 1 週目に体重増加量の僅かな減少がみられたが、投与第 2～3 週までに回復した。また、摂餌量の減少及び摂水量の増加が 300 mg/kg 体重/日投与群の雌雄にみられた。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄において、精巣上体重量の減少が認められた。しかし、本試験での繁殖能に影響はみられず、またラットの 13 週間亜急性毒性試験では精巣組織に何ら影響を及ぼさなかったことから、本試験で認められた精巣上体の絶対重量の減少は、生物学的意義が乏しい所見と考えられた。

交配能、受胎能に異常は認められなかった。

胎児の生存数、発育、外表、内臓、骨格に異常は認められなかった。

著者は、300 mg/kg 体重/日投与群において親動物に軽度な影響がみられたことから、本試験における親動物に対する NOEL は 100 mg/kg 体重/日、生殖能に対する NOEL は 300 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOEL は 300 mg/kg 体重/日と考えた。(参照 1、4、37)

食品安全委員会は、300 mg/kg 体重/日投与群で一過性の流涎及び体重増加抑制がみられたことから、本試験における親動物の NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と判断した。胎児には投与の影響がみられなかったことから、NOAEL は試験の最高用量である 300 mg/kg 体重/日と判断した。繁殖能への影響はみられなかった。

(2) 生殖毒性試験 (ラット) ②

妊娠ラット (SD 系、8～9 週齢、22 匹/群) に塩酸ロメフロキサシンを妊娠 17 日から授乳 21 日まで経口投与 (0、30、100 又は 300 mg/kg 体重/日) し、生殖毒性を検討した。全ての母動物 (F₀) は自然分娩させ、児動物 (F₁) の発育及び機能的発達を検査した。また、F₁ 世代は投与を行わずに雌雄を同一用量群内で交配し、胎児 (F₂) についても検査した。

F₀ 母動物は、F₁ 児動物の離乳後又は児動物が全て死亡した時点で剖検した。交配用には選抜されなかった F₁ 世代は、約 5 週齢又は雌の膈開口後に剖検した。また、F₁ 母動物は妊娠 20 日に安楽死処置し、子宮内を検査するとともに胎児の外表異常を検査した。F₁ 世代の雄の剖検は、F₁ 母動物の剖検後に実施した。

一般状態では、300 mg/kg 体重/日投与群の F₀ 母動物において、摂餌量減少及び摂水量増加がみられた。また、流涎が 300 mg/kg 体重/日投与群の大多数、100 mg/kg 体重/日投与群の少数例にみられたが、投与 2 時間後には消失していた。100 mg/kg 体重/日以上投与群で妊娠期間の軽度な延長が認められた。

F₁ 児動物の生存性、発育、発達及び生殖能に影響は認められなかった。100 mg/kg 体重/日以上投与群の F₁ 母動物の剖検において、水腎症が用量依存的に認められたが、この所見は F₁ 世代の雄及び約 5 週齢で剖検した F₁ 児動物には認められなかったことから、投与との関連性はないと考えられた。

F₂ 胎児の外表検査において、異常は認められなかった。

著者は、本試験における母動物に対する NOEL は 30 mg/kg 体重/日、児動物に対する NOEL は 300 mg/kg 体重/日であると考えた。(参照 1、4、38)

食品安全委員会は、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物において一過性の流涎及び妊娠期間の軽度な延長がみられたことから、母動物に対する NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と判断した。児動物に対する NOAEL は 300 mg/kg 体重/日と判断した。

(3) 発生毒性試験 (ラット)

妊娠ラット (SD 系、8~9 週齢、32 匹/群) に塩酸ロメフロキサシンを妊娠 7~17 日に経口投与 (0、30、100 又は 300 mg/kg 体重/日) し、発生毒性を検討した。

F₀ 母動物は妊娠 20 日に各群 21 匹を安楽死処置し、子宮内を検査した。残り 11 匹は自然分娩させ、児動物 (F₁) の発育及び機能的発達を検査した。また、F₁ 世代の雌雄を同一用量群内で交配し、胎児 (F₂) についても検査した。

F₀ 母動物は、F₁ 児動物の離乳後又は児動物が全て死亡した時点で剖検した。交配用に選抜されなかった F₁ 世代は、約 8 週齢で剖検した。また、F₁ 母動物は妊娠 20 日に安楽死処置し、子宮内を検査するとともに胎児の外表異常を検査した。F₁ 世代の雄の剖検は、F₁ 母動物の剖検後に実施した。

F₀ 母動物の 100 mg/kg 体重/日以上投与群において、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。生存胎児数、吸収胚数、黄体数及び着床数に投与による影響はみられなかった。

300 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 胎児において、体重減少及び化骨遅延が認められた。

生後の F₁ 児動物の生存数、発育及び身体分化には投与による影響はみられず、また F₁ 世代の生殖能にも影響はみられなかった。

F₂ 胎児にも投与による影響はみられなかった。

著者は、本試験における母動物に対する NOEL は 30 mg/kg 体重/日、児動物に対する NOEL は 100 mg/kg 体重/日であると考えた。(参照 1、4、39)

食品安全委員会は、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物において体重増加抑制及び摂餌量減少がみられたことから、母動物に対する NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と判断した。300 mg/kg 体重/日投与群の胎児に、体重減少及び化骨遅延が認められたことから、胎児に対する NOAEL は 100 mg/kg 体重/日、児動物の発育に関する NOAEL は 300 mg/kg 体重/日と判断した。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

妊娠ウサギ (日本白色種、4~7 か月齢、14~15 匹/群) に塩酸ロメフロキサシンを妊娠 6~18 日に経口投与 (0、6.25、12.5、25、50 又は 100 mg/kg 体重/日) し、発生毒性を検討した。妊娠 28 日に安楽死処置し、子宮内を検査した。また、胎児について、体重、内臓異常の有無等を検査した。

被験物質の全投与群において、糞量減少又は下痢が認められた。糞量減少は 50 mg/kg 体重/日以上投与群で顕著であった。下痢は、25 mg/kg 体重/日以下の投与群では体重減少を伴わなかった。また、50 mg/kg 体重/日以上投与群において、摂餌量減少、体重減少及び流産増加が認められた。

母動物の剖検においては、100 mg/kg 体重/日投与群において胚・胎児死亡率が高値を示したが、対照群との間に有意な差は認められなかった。黄体数及び着床数には影響はみられなかった。

胎児について、母動物で毒性がみられた 50 mg/kg 体重/日以上投与群において、体重減少、化骨遅延及び尾椎数の変異胎児の発現率の増加が認められた。被験物質の全投与群において催奇形性は認められなかった。

著者は、母動物に対する NOEL は、6.25 mg/kg 体重/日投与群に投与の影響がみられたため、設定できなかった。胎児に対する NOEL は、生存については 50 mg/kg 体重/日、発育については 25 mg/kg 体重/日、催奇形性については 100 mg/kg 体重/日であると考えた。(参照 1、4、40)

食品安全委員会は、母動物の 25 mg/kg 体重/日以下の投与群では体重減少がみられなかったことから、下痢の重篤度は軽度であると判断し、毒性とはみなさなかった。したがって、50 mg/kg 体重/日投与群に摂餌量減少、体重減少及び流産増加がみられたことから、本試験における母動物に対する NOAEL は 25 mg/kg 体重/日と判断した。胎児に対する NOAEL は、母動物で毒性がみられた 50 mg/kg 体重/日投与群において、体重減少、化骨遅延及び尾椎数変異の発現率の増加が認められたことから、25 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性は認められなかった。

8. 一般薬理試験

一般薬理試験の結果を表 29 に示した。

高用量において自発運動低下、体温低下、鎮痛作用等の中枢神経抑制症状を惹起した一方、痙攣誘発薬の作用を増強する等の中枢神経刺激作用も示した。また、高用量で呼吸数増加、血圧低下、大腿動脈の血流量増加等の呼吸・循環器系の変化を惹起し、胃酸分泌抑制や消化管運動抑制等の自律神経系及び平滑筋系に対する抑制作用を示した。

(参照 1、41、42)

表 29 塩酸ロメフロキサシンの一般薬理試験結果

	試験項目	動物	投与経路	用量 ^a	試験成績
中枢神経系	一般症状	マウス	経口	30～1,000	30 mg/kg : 影響なし 100 mg/kg以上 : 自発運動低下、呼吸不整 300 mg/kg以上 : 眼瞼下垂、体温低下
		ラット	経口	100～1,000	100 mg/kg : 影響なし 300 mg/kg 以上 : 自発運動低下、呼吸不整
		イヌ (ビーグル種)	経口	10～100	30 mg/kg以下 : 影響なし 100 mg/kg : 嘔吐、間代性痙攣
	自発運動	マウス	経口	100～1,000	100 mg/kg : 影響なし 300 mg/kg 以上 : 自発運動量減少

	協調運動	マウス	経口	100～ 1,000	100 mg/kg：影響なし 300 mg/kg 以上：抑制	
	懸垂試験	マウス	経口	100～ 1,000	影響なし	
	ヘキソバルビタール 睡眠増強作用	マウス	経口	30～ 1,000	100 mg/kg以下：影響なし 300 mg/kg以上：睡眠時間延長	
	鎮痛作用	酢酸ライジン 法	マウス	経口	30～ 1,000	100 mg/kg：影響なし 300 mg/kg以上：ライジング数減少
		圧刺激法	ラット	経口	100～ 1,000	100 mg/kg：影響なし 300 mg/kg以上：圧疼痛閾値上昇
	カラゲニン浮腫	ラット	経口	100～ 1,000	100 mg/kg：影響なし 300 mg/kg 以上：浮腫抑制	
	正常体温	マウス	経口	100～ 1,000	100 mg/kg：影響なし 300 mg/kg 以上：体温低下	
		ラット	経口	100～ 1,000	300 mg/kg以下：影響なし 1,000 mg/kg：体温低下	
		ウサギ	経口	100～ 1,000	100 mg/kg：影響なし 300 mg/kg以上：体温低下	
	イースト発熱	ラット	経口	100～ 1,000	300 mg/kg以下：影響なし 1,000 mg/kg：体温低下	
	抗痙攣作用	電撃痙攣 ストリキニー ネ痙攣 ピクロトキシ ン痙攣	マウス	経口	100～ 1,000	影響なし
		ペンテトラゾ ール痙攣	マウス	経口	100～ 1,000	300 mg/kg以下：影響なし 1,000 mg/kg：痙攣、死亡までの時間短縮
	痙攣誘発作用	電撃ショック	マウス	経口	100～ 1,000	100 mg/kg：影響なし 300 mg/kg 以上：痙攣増強
		ペンテトラゾ ール	マウス	経口	100～ 1,000	100 mg/kg：影響なし 300 mg/kg 以上：痙攣増強
	急性自発脳波	ウサギ	静脈内	3～30	影響なし	
	脳波 (慢性植え込み電極 法)	イヌ (ビーグル 種)	経口	10～100	(脳波パターン) 30 mg/kg以下：影響なし 100 mg/kg：限局性の痙攣波と全般性大発 作発現出現 (脳波的睡眠図) 30 mg/kg以下：影響なし 100 mg/kg：徐波睡眠と速波睡眠の抑制	
	脊髄反射電位	ネコ	静脈内	3～30	10 mg/kg以下：影響なし 30 mg/kg：単シナプス反射電位と後根反射 電位の抑制	
呼吸器・循環	血圧・心拍数	ラット (無麻酔下)	経口	100～ 1,000	100 mg/kg：影響なし 300 mg/kg以上：心拍数増加 (用量依存性 なし)	

器系	呼吸・血圧・心拍数	イヌ (麻醉下)	静脈内	1~30	呼吸 ; 1 mg/kg : 影響なし 10 mg/kg以上 : 呼吸数増加 血圧 ; 1 mg/kg : 影響なし 3 mg/kg以上 : 血圧低下 心拍数 ; 3 mg/kg以下 : 影響なし 10 mg/kg以上 : 心拍数減少又は増加	
	大腿動脈血流量	イヌ (麻醉下)	腎動脈内	10~ 3,000 µg	影響なし	
			大腿動脈内	10~ 1,000 µg	300 µg以下 : 影響なし 1,000 µg : 血流量増加、大腿動脈抵抗の減少	
	心電図	イヌ (麻醉下)	静脈内	1~30	3 mg/kg以下 : 影響なし 10 mg/kg以上 : T波とR波の変化	
摘出心房の拍動数及び収縮力	モルモット	液槽中に添加	10^{-5} ~ 10^{-3} mol/L	3×10^{-4} mol/L以下 : 影響なし 10^{-3} mol/L : 拍動数及び収縮力増加		
自律神経系・平滑筋系	瞬膜収縮 (電気刺激)	ネコ (麻醉下)	静脈内	3~30	3 mg/kg : 影響なし 10 mg/kg以上 : 瞬膜緊張低下、収縮抑制	
	瞳孔径	ラット	経口	100~ 1,000	影響なし	
	胃・腸管自動運動	イヌ (麻醉下)	十二指腸内	10~100	10 mg/kg : 影響なし 30 mg/kg以上 : 抑制	
	胃攣縮 (ウレタン及びα-クロラロース麻醉下、電気刺激)	ラット	静脈内	3~30	3 mg/kg : 影響なし 10 mg/kg以上 : 一過性の抑制	
	胃内容物排出速度	ラット	経口	100~ 1,000	100 mg/kg : 影響なし 300 mg/kg以上 : 抑制	
	腸管輸送能	マウス	経口	100~ 1,000	100 mg/kg : 影響なし 300 mg/kg以上 : 抑制	
	胃液分泌	ラット	十二指腸内	30~300	100 mg/kg以下 : 影響なし 300 mg/kg : 胃液量、酸度、総酸度の抑制	
	摘出回腸自動運動	ウサギ	液槽中に添加	10^{-4} ~ 10^{-3} mol/L	3×10^{-4} mol/L以下 : 影響なし 10^{-3} mol/L : 収縮抑制 (筋緊張と収縮頻度に影響なし)	
	摘出回腸収縮作用	アセチルコリン又はヒスタミン	モルモット	液槽中に添加	10^{-4} ~ 10^{-3} mol/L	影響なし
		ニコチン			3×10^{-5} ~ 10^{-3} mol/L	3×10^{-5} mol/L : 影響なし 10^{-4} mol/L以上 : 抑制 IC ₅₀ = 4.6×10^{-4} mol/L
	生体位子宮運動 (非妊娠・妊娠)	ラット (麻醉下)	静脈内	3~30	10 mg/kg以下 : 影響なし 30 mg/kg : 妊娠子宮、非妊娠子宮に軽度抑制	

摘出子宮運動（非妊娠・妊娠）		ラット	液槽中に添加	10^{-3} mol/L以下	影響なし
摘出輸精管（ノルアドレナリン収縮）		モルモット	液槽中に添加	$10^{-4} \sim 10^{-3}$ mol/L	影響なし
摘出大動脈（ノルアドレナリン収縮）		ウサギ	液槽中に添加	$3 \times 10^{-5} \sim 10^{-3}$ mol/L	3×10^{-4} mol/L以下：影響なし 10^{-3} mol/L：収縮抑制
摘出気管 ①静止時緊張、 ②アセチルコリン収縮、 ③ヒスタミン収縮、 ④イソプロテレノール弛緩		モルモット	液槽中に添加	① $10^{-5} \sim 10^{-3}$ mol/L ②及び③ $10^{-4} \sim 10^{-3}$ mol/L ④ $10^{-4} \sim 3 \times 10^{-4}$ mol/L	(静止時緊張) 10^{-5} mol/L：影響なし 3×10^{-5} mol/L以上：収縮抑制 $IC_{50} = 6.2 \times 10^{-4}$ mol/L (アセチルコリン収縮) 影響なし (ヒスタミン収縮) 3×10^{-4} mol/L以下：影響なし 10^{-3} mol/L：収縮抑制 (イソプロテレノール弛緩) 影響なし
腎機能	尿排泄	ラット	経口	100～1,000	尿量、pH、尿中 Na^{+} 、 Cl^{-} ：影響なし K^{+} 排泄量：300 mg/kgのみ増加
	PSP排泄		経口	100～1,000	300 mg/kg以下：影響なし 1,000 mg/kg：抑制
胆汁分泌		ラット	十二指腸内	30～300	影響なし
坐骨神経—腓腹筋		ラット(麻酔)	静脈内	3～30	影響なし
局所麻酔作用	表面麻酔	モルモット	点眼	0.25～1.0%	影響なし
	浸潤麻酔		皮内	0.25～1.0%	影響なし
血液凝固能(PT)		ラット	経口	100～1,000	影響なし
血小板凝集 (凝集惹起物質①アラキドン酸、 ②コラーゲン③アデノシン二リン酸)		ウサギ	試験管内	$10^{-4} \sim 10^{-3}$ mol/L	①影響なし ②及び③ 5×10^{-4} mol/L以下：影響なし 10^{-3} mol/L：抑制
溶血作用 (赤血球)		ウサギ	試験管内	0.01～0.25%	影響なし

a：単位を記載していない試験においては、単位は mg/kg 体重

9. その他の試験

(1) 関節毒性試験

① ラット

キノロン剤については、幼若動物において関節影響が認められることが知られており、また、一般に関節病変は成長とともに発現し難くなることが知られている。

ラット (SD 系、雄、幼若ラット 4 週齢、若齢ラット 6 週齢、成熟ラット 8 及び 10 週齢、10 匹/群) に塩酸ロメフロキサシンを 7 日間経口投与 (幼若ラット : 0、100 又は 300 mg/kg 体重/日、若齢及び成熟ラット : 0、300、1,000 mg/kg 体重/日) し、肘及び膝関節について病理組織学的検査を実施した。また、回復性検討群として、幼若ラット 300 mg/kg 体重/日投与群に投与終了後 3 週間又は 10 週間の休薬期間を設定した。

幼若ラットでは 300 mg/kg 体重/日投与群で、若齢ラットでは 300 mg/kg 体重/日以上投与群で上腕骨滑車、大腿骨遠位端又は脛骨近位端の内・外側顆に肉眼的に水疱、組織学的に関節軟骨中層部の顆粒変性、亀裂、空洞形成又はびらんが認められた。病変発現部位は幼若ラットでは主に上腕骨滑車であり、若齢ラットでは脛骨近位端内・外側顆に限局していた。病変発現頻度、変化の程度とも若齢ラットでは幼若ラットに比較して減弱していた。成熟ラットでは、肉眼的及び組織学的に関節病変は認められなかった。

また、幼若ラットの回復期間終了時において、300 mg/kg 体重/日投与群で上腕骨滑車、大腿骨遠位端内・外側顆に肉眼的にびらん、組織学的にはびらん又は関節軟骨中層部の亀裂と軟骨細胞の再生像が認められた。軟骨細胞の再生像を認めたことから、これらの病変は修復過程像と考えられた。(参照 4、43)

食品安全委員会は、幼若ラットの 300 mg/kg 体重/日投与群において、関節に病変がみられたことから、本試験における NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と判断した。

② 幼若及び若齢イヌ

イヌ (ビーグル種、幼若イヌ 3~4 か月齢、若齢イヌ約 10 か月齢、雌雄各 2 匹/群) に塩酸ロメフロキサシンを 7 日間経口投与 (幼若イヌ : 0、2.5、5、10、20 又は 40 mg/kg 体重/日 (20 mg/kg 体重/日投与群のみ 8 日間投与)、若齢イヌ : 0、5、10、20 又は 40 mg/kg 体重/日) し、関節に対する影響を検討した。また、関節変化の回復性を評価するために、幼若イヌでは 20 mg/kg 体重/日、若齢イヌでは 40 mg/kg 体重/日を設定し、13 週間の休薬期間を設定した。

幼若イヌでは、5 mg/kg 体重/日以上投与群で関節の伸展忌避がみられ、40 mg/kg 体重/日投与群では歩行異常及び触診時の関節の疼痛が認められた。若齢イヌでは 40 mg/kg 体重/日投与群の 1 匹で四肢のこわばりが認められたのみであった。

幼若イヌの剖検では、10 mg/kg 体重/日以上投与群において、関節に水疱や滑液の増加がみられ、40 mg/kg 体重/日投与群ではびらんもみられた。また、10 mg/kg 体重/日以上投与群の病理組織学的検査では軟骨細胞の集簇を伴った関節軟骨の亀裂、空洞及びびらんが認められた。5 mg/kg 体重/日投与群では 1 匹に肩甲・上腕骨関節に滑液の増加がみられ、病死組織学的検査では同部位に微小空洞がみられた。

若齢イヌでは 20 mg/kg 体重/日以上投与群において、幼若イヌと同様の関節変化が認められたが、発現頻度及び程度は幼若イヌと比較すると減弱していた。

回復終了時には幼若及び若齢イヌともに回復期間中に歩行に関連した異常はみられなかったが、関節の変化（幼若イヌ：水疱又はびらんと滑液の増加、若齢イヌ：滑液の軽度な増加と関節面のびらん）が認められた。関節の病理組織学的所見は投与終了時のものと異なり、肥大した軟骨細胞の集簇の増加と軟骨の剥離が認められた。これらの所見は障害された関節軟骨の応答像と考えられた。

関節軟骨障害は、加齢に伴い減弱した。

著者は、本試験における NOEL は、幼若イヌに対しては 2.5 mg/kg 体重/日、若齢イヌに対しては 10 mg/kg 体重/日と考えた。（参照 1、44）

食品安全委員会は、幼若イヌの 5 mg/kg 体重/日投与群において関節の伸展忌避、肩甲・上腕骨関節に滑液の増加及び微小空洞がみられたことから、本試験における NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日と判断した。

③ 成熟イヌ

イヌ（ビーグル種、約 16 か月齢、雄 11.8～20.0 kg、雌 9.2～15.8 kg、雌雄各 2 匹/群）に 塩酸ロメフロキサシンを 7 日間経口投与（0、10、20 又は 40 mg/kg 体重/日）し、成熟イヌに対する関節毒性を検討した。最終投与後、安楽死処置し、剖検及び病理組織学的検査を実施した。

全投与群において、関節に肉眼的変化及び病理組織学的変化は認められなかった。（参照 1、45）

食品安全委員会は、全投与群に病変等認められなかったことから、本試験における NOAEL は最高投与量である 40 mg/kg 体重/日と判断した。

（2）光毒性試験

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障害が提案されている。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、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。（参照 46、47）

ヒトボランティア（32 名）に、ロメフロキサシンを 7 日間投与（400 mg/日）し、照射用モノクロメータで光照射したところ、波長 335±30 nm と 365±30 nm で皮膚に紅斑を起こす最低光線量が投与前と比べて有意に減少し、光毒性が示された。しかし、この反応は投与終了後 48 時間で投与前に回復した。（参照 48）

（3）抗原性試験

① マウス及びウサギ

マウス（BALB/c 系（10～11 週齢）又は C3H/He 系（9 週齢）、雄、10 匹/群）に塩酸ロメフロキサシン又は塩酸ロメフロキサシン-牛血清アルブミン（BSA）結合体を 6 回

腹腔内投与（1回/週）し、最終投与7日後に得られた血清を用いて、ラットの受身皮膚アナフィラキシー反応（PCA 反応）を実施した。その結果、塩酸ロメフロキサシンを投与したマウスの血清については、塩酸ロメフロキサシンが誘発抗原の場合 PCA 反応は陰性であった。塩酸ロメフロキサシン-BSA 結合体を投与したマウスの血清については、キャリアータンパク質が異なる塩酸ロメフロキサシン-ヒト血清アルブミン（HSA）結合体を誘発抗原とした場合、PCA 反応は陽性であった。

ウサギ（日本白色種、11週齢、雄、3羽/群）においても、同様に、塩酸ロメフロキサシン又は塩酸ロメフロキサシン-BSA 結合体を4回皮下投与（1回/週）し、最終投与14日後に得られた血清を用いて、モルモットのPCA 反応を実施した。また、塩酸ロメフロキサシン又はBSA 被覆赤血球を用いて受身赤血球凝集反応（HA 反応）を実施した。PCA 反応の結果は、マウスと同様であり、塩酸ロメフロキサシンを投与したウサギの血清については、塩酸ロメフロキサシンが誘発抗原の場合 PCA 反応は陰性であった。塩酸ロメフロキサシン-BSA 結合体を投与したウサギの血清については、塩酸ロメフロキサシン-HSA 結合体を誘発抗原とした場合、PCA 反応は陽性であった。HA 反応については、塩酸ロメフロキサシン-BSA 結合体を投与したウサギの血清の場合、塩酸ロメフロキサシン又はBSA 被覆赤血球のいずれにおいても陽性であった。しかし、塩酸ロメフロキサシンを投与したウサギの血清の場合には、塩酸ロメフロキサシン被覆赤血球との反応は陰性であった。

以上から、塩酸ロメフロキサシンはマウス及びウサギに抗原性を有しないと考えられた。（参照1、49）

② モルモット

モルモット（Hartley 系、5～10匹/群）に、塩酸ロメフロキサシンを6回強制経口投与（3回/週）、又は塩酸ロメフロキサシン又は塩酸ロメフロキサシン-BSA 結合体を4回皮下投与（1回/週）し、全身性アナフィラキシー（ASA）反応及びPCA 反応を検討した。PCA 反応には最終投与後14日目に採血し、得られた血清を用いた。また、これらの血清について塩酸ロメフロキサシン又はBSA 被覆赤血球を用いたHA 反応及び寒天ゲル内沈降反応を実施した。

ASA 反応では、最終投与17日後に、経口投与群には塩酸ロメフロキサシン又は塩酸ロメフロキサシン-BSA 結合体、皮下投与群には塩酸ロメフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン-BSA 結合体又は塩酸ロメフロキサシン-HSA 結合体を誘発抗原として静脈内投与した。その結果、塩酸ロメフロキサシン-BSA 結合体の皮下投与群に塩酸ロメフロキサシン-HSA 結合体を誘発抗原とした場合のみ、ASA 反応が認められた。

PCA 反応では、塩酸ロメフロキサシン投与群の血清については、塩酸ロメフロキサシンが誘発抗原の場合、PCA 反応は陰性であった。塩酸ロメフロキサシン-BSA 結合体の皮下投与群において、塩酸ロメフロキサシンが誘発抗原の場合にはPCA 反応を示さなかったが、塩酸ロメフロキサシン-HSA 結合体が誘発抗原の場合にはPCA 反応を示した。

HA 反応では、塩酸ロメフロキサシン-BSA 結合体投与群の血清の場合、塩酸ロメ

フロキサシン被覆赤血球において陽性であった。しかし、塩酸ロメフロキサシン投与群の血清の場合には、塩酸ロメフロキサシン被覆赤血球との反応は陰性であった。

寒天ゲル内沈降反応においては、塩酸ロメフロキサシン-BSA 結合体投与群の血清について HSA を抗原とした場合に陽性を示した。一方、塩酸ロメフロキサシン投与群の血清については、塩酸ロメフロキサシン-BSA 又は HSA 結合体のいずれについても陰性であった。

以上から、塩酸ロメフロキサシンはモルモットにおいて抗原性を有しないと考えられた。(参照 1、50)

(4) 非ステロイド系抗炎症剤との相互作用

キノロン系抗菌剤の中樞刺激作用は、一部の非ステロイド系抗炎症剤との併用により増強され、痙攣発作が誘発されることがある。

マウス (ddY 系、雄、5 週齢、10 匹/群) にフェンブフェンを経口投与 (100 mg/kg 体重) した 30 分後に、ロメフロキサシン、エノキサシン、ノルフロキサシン又はオフロキサシンを静脈内投与 (3、10、30、100 又は 300 mg/kg 体重) し、痙攣の発生を 2 時間観察した。

結果を表 30 に示した。

痙攣の発生数は、エノキサシン=ノルフロキサシン>ロメフロキサシン>オフロキサシンの順であった。

また、キノロン系抗菌剤とフェンブフェンとの併用で発生する痙攣の機序は、キノロン系抗菌剤がフェンブフェン存在下に GABA 受容体に対する抑制性の内因性リガンドの結合を阻害するためと考えられた。(参照 1、51)

表 30 キノロン系抗菌剤とフェンブフェンの併用による痙攣の発生数

キノロン剤	用量 (mg/kg 体重)				
	3	10	30	100	300
ロメフロキサシン	— ^a	0	2	10	—
エノキサシン	0	3	9	10	—
ノルフロキサシン	0	2	10	10	—
オフロキサシン	—	—	—	0	10

a : 未実施

(5) ヒトにおける知見について

ヒト用医薬品 (経口投与剤) において、承認時の試験における安全性評価対象例 4,640 例中、副作用は 157 例 (3.38%) に認められた。また、臨床検査値の異常変動は検査を実施した安全性評価対象例 3,142 例中 166 例 (5.28%) に認められた。

再審査終了時における安全性評価対象例 111,810 例中、臨床検査値の異常変動を含む副作用は 830 例 (0.74%) に認められた

臨床で認められた重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状、急性腎

不全、偽膜性大腸炎、低血糖、横紋筋融解症*、痙攣、口蓋弓腫脹、アキレス腱炎*、腱断裂などの腱障害*、皮膚粘膜炎症候群（Stevens-Johnson 症候群）*、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis）*が認められると報告されている（*は頻度不明、*以外の発生頻度は0.1%未満）。

また、光線過敏症に関する市販後調査（全国100施設で2年間調査）では、4,276例中、副作用は101例（2.36%）であった。主なものは光線過敏症、発疹等の過敏症状56例（1.31%）であった。光線過敏症は44例（1.03%）であり、大部分は軽度～中等度で、投与中止後軽快又は正常化した。光線過敏症の発症しやすい治療要因として、投与日数30日以上、総投与量20g以上、キノロン服用歴があることであった。（参照4、52、53）

（6）メラニン細胞に対する細胞毒性

*in vitro*において、ロメフロキサシンはメラニンと安定的な複合体を形成した。ロメフロキサシンのメラニンへの親和性及び結合量は、メラニンと高い親和性を示すことが知られているノルフロキサシン、スパルフロキサシン及びシプロフロキサシンと同等であった。また、ロメフロキサシンは培養ヒト表皮メラニン細胞においてメラニン合成に関与するチロシナーゼの活性を阻害し、用量相関的にメラニン含有量を減少させた。ロメフロキサシン等のフルオロキノロン系抗菌性物質は、メラニンと親和性を示し、それにより細胞毒性を示すと考えられた。（参照54）

また、*in vitro*でメラニン親和性試験を行った結果、ロメフロキサシンのメラニン結合量はメラニン親和性の高いプロカインより少なく、メラニン親和性の低いプラノプロフェンより多かったが、ノルフロキサシン及びオフロキサシンと同程度又は若干少なかった。

イヌ（品種、齢、性別及び匹数不明）に0.3%ロメフロキサシン製剤を4週間点眼投与（100 µL/回、1日6回又は20回）した。全身、虹彩及び網膜等のメラニン含有組織において異常は認められなかった。（参照55）

10. 微生物学的影響に関する試験

（1）ヒト腸炎起因菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）

ヒトの腸炎起因菌に対する塩酸ロメフロキサシンのMICを調べるために、ヒトの腸炎患者及び保菌者の糞便から病原大腸菌（*E. coli*）、*Salmonella*及び*Campylobacter*を分離し、検討した。

結果を表31に示した。

*E. coli*及び*Salmonella*に対する塩酸ロメフロキサシンのMIC₅₀は、0.20 µg/mLであった。（参照56、57）

表31 塩酸ロメフロキサシンの腸炎患者及び保菌者由来菌に対するMIC

菌名	株数	MIC (µg/mL)	
		MIC ₅₀	範囲

<i>E. coli</i>	25 ^a	0.20	0.05~0.20
	8 ^b	0.20 ^c	0.10~0.39
		0.20 ^d	0.20~0.39
<i>Salmonella</i> spp.	25 ^a	0.20	0.10~0.20
	30 ^b	0.20 ^d	0.10~0.39
		0.20 ^d	0.10~0.39
<i>Campylobacter jejuni</i>	16 ^a	0.39	0.20~1.56
		0.39 ^d	0.20~1.56
<i>Campylobacter</i> spp.	8 ^b	0.39 ^c	0.39~25
		0.78 ^d	0.78~50

a : 1978~1985 年の調査、接種濃度 10⁶ CFU/mL

b : 1986~1987 年の調査

c : 接種濃度 10⁶ CFU/mL

d : 接種濃度 10⁸ CFU/mL

(2) ヒト臨床材料分離菌に対する MIC

1992、1994 及び 1996 年に国内の大学病院等の 16 施設において、種々の臨床材料から分離した菌に対する塩酸ロメフロキサシンの MIC を調べた。

結果を表 32 に示した。

ロメフロキサシンのヒト臨床材料分離菌に対する MIC₅₀ は、0.1~12.5 µg/mL の範囲であった。(参照 58~61)

表 32 ロメフロキサシンのヒト臨床材料分離菌に対する MIC

菌名	調査年	株数	MIC (µg/mL)	
			MIC ₅₀	範囲
<i>E. coli</i>	1992	168	0.20	0.10~100
	1994	167	0.20	0.05~25
	1996	180	0.2	0.05~>100
<i>Enterococcus faecalis</i>	1992	99	6.25	3.13~>100
	1994	114	6.25	3.13~>100
	1996	124	6.25	3.13~>100
<i>Enterococcus faecium</i>	1992	— ^a	—	—
	1994	52	50	3.13~>100
	1996	65	25	3.13~>100
<i>Enterococcus avium</i>	1992	—	—	—
	1994	8	12.5	6.25~25
	1996	25	12.5	6.25~100
<i>Enterococcus raffinosus</i>	1992	—	—	—
	1994	17	6.25	6.25~12.5
	1996	31	6.25	3.13~12.5

<i>Enterococcus casseliflavus</i>	1992	—	—	—
	1994	4	12.5	12.5~25
	1996	—	—	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1992	90	0.20	0.10~50
	1994	89	0.20	0.10~3.13
	1996	85	0.2	0.05~12.5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1992	—	—	—
	1994	51	0.20	0.10~0.78
	1996	63	0.2	0.1~100
<i>Proteus mirabilis</i>	1992	56	0.78	0.20~12.5
	1994	41	0.20	0.10~25
	1996	59	0.39	0.1~25
<i>Proteus vulgaris</i>	1992	49	0.39	0.20~1.56
	1994	40	0.20	0.10~>100
	1996	55	0.39	0.2~0.78
<i>Providencia</i> spp.	1992	—	—	—
	1994	29	6.25	0.10~>100
	1996	36	0.39	0.2~>100
<i>Morganella morganii</i>	1992	—	—	—
	1994	63	0.10	0.10~6.25
	1996	64	0.1	0.1~100
<i>Citrobacter</i> spp.	1992 ^b	58	0.39	0.05~100
	1994	62	0.39	0.10~100
	1996	61	0.39	0.1~50
<i>Enterobacter cloacae</i>	1992	93	0.20	0.013~12.5
	1994	84	0.20	0.05~50
	1996	84	0.2	0.05~>100
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1992	—	—	—
	1994	50	0.39	0.20~50
	1996	46	0.2	0.1~25
<i>Serratia marcescens</i>	1992	93	0.39	0.20~>100
	1994	81	0.39	0.10~>100
	1996	91	0.78	0.1~100
<i>Bacteroides fragilis</i>	1992	48	12.5	6.25~>100
	1994	—	—	—
	1996	—	—	—

a : データなし

b : *C. freundii* のデータ

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 毒性学的 ADI について

塩酸ロメフロキサシンの遺伝毒性試験については、*in vitro* の DNA 修復試験において弱陽性を示したが、作用機序である DNA 複製阻害作用によるものと考えられた。また、その他の *in vitro* 試験及び *in vivo* のマウス骨髄細胞を用いた小核試験はいずれも陰性であり、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

光遺伝毒性については、光照射条件下での *in vitro* の試験の結果の多くは陽性であったことから、光遺伝毒性を有すると考えられた。また、ラットの薬物動態試験において、僅かながら皮膚への分布がみられていることから、皮膚に分布することによる光遺伝毒性に関する懸念がある。しかしながら、ヒト用医薬品の経口投与剤の臨床試験及び市販後調査とも光遺伝毒性を示唆する報告はない。ヒト用又は動物用の点眼薬についても臨床試験及び市販後調査において光遺伝毒性を示唆する報告はない。(参照 1、4、27) また、今回承認申請されたロメフロキサシン製剤は馬の点眼剤であり、馬を用いた薬物動態試験では血漿中濃度は全ての時点で検出限界未満であった。残留試験では最終投与 3 日後の肝臓に定量限界付近の残留濃度がみられたただけであった。仮に、ヒトが本製剤投与 3 日後の馬の肝臓 (残留濃度: 0.005 µg/g) を大量 (1 kg と仮定) に摂取したと仮定した場合、ロメフロキサシンの摂取量は最大でも 5 µg であり、感染症患者へのロメフロキサシン (200 mg/ヒト) の単回経口投与試験の結果 (皮膚濃度: 2.64 µg/g、(参照 4)) から推察すれば、ロメフロキサシン 5 µg を摂取したヒトの皮膚中濃度は 2.64 µg/g の 1/40,000 程度と考えられ、極めて低濃度である。また、摂取したロメフロキサシンは、皮膚へ分布する前に肝臓で代謝され、排泄されることも考慮すれば、ヒトの皮膚に分布することによる光遺伝毒性の懸念は、極めて低いと考えられる。

以上のことから、承認申請されたロメフロキサシン製剤が適切に使用される限りにおいては、ロメフロキサシンが食品を介してヒトに光遺伝毒性を示す可能性は極めて低いと考えられた。

発がん性試験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フロキサシン、ダノフロキサシン、オルビフロキサシン等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、ヒトの医療分野において発がん性を示唆する報告はないことを考慮すると、塩酸ロメフロキサシンが発がん性を有する可能性は低いと考えられた。

光発がん性については、マウスを用いた光発がん性試験において嚢胞状扁平上皮癌がみられ、光発がん性の発現機序には CPD 生成が関与することが示唆された。しかし、げっ歯類と比較してヒトではヌクレオチド除去修復の活性が高いことが知られている。また、今回承認申請されたロメフロキサシン製剤を馬に使用した場合、上述のとおり、ヒトが食品を通じてロメフロキサシンに暴露される量は限られると考えられる。以上から、ヒトに光発がん性を示す可能性は低いと考えられた。

ヒト用医薬品の市販後調査において光線過敏症が認められており、光線過敏症を発症しやすい治療要因として、投与日数 30 日以上、総投与量 20g 以上、キノロン服用歴が挙げられている。上述のとおり、今回承認申請されたロメフロキサシン製剤を馬に使用した場合、ヒトが食品を通じてロメフロキサシンに暴露される量は限られると考えられることから、ヒトに光線過敏症を示す可能性は低いと考えられた。

各種毒性試験のうち毒性影響が認められた最も低い毒性影響は、幼若及び若齢イヌを用いた関節毒性試験における幼若イヌの 5 mg/kg 体重/日投与群にみられた関節の伸展忌避、関節の滑液の増加及び微小空洞であり、NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日であった。本試験の投与期間（7 日間）は短い、塩酸ロメフロキサシンが有する関節毒性はより若齢動物で明らかであることから、本試験の NOAEL を採用することは適切と考えられた。毒性学的 ADI は、この NOAEL に安全係数として 100 を適用し、0.025 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

2. 微生物学的 ADI について

微生物学的 ADI に関する VICH ガイドライン（VICH GL36）においては、微生物学的 ADI の算出に *in vitro* の MIC を用いる場合、腸内細菌叢の代表的細菌を健康なヒトから分離して使用するべきとされている。

申請者は、塩酸ロメフロキサシンのヒト腸炎起因菌に対する MIC₅₀ のうち、最も低い *E. coli* 等の MIC₅₀ である 0.2 µg/mL を用いて、JECFA の式に基づいて微生物学的 ADI を算出しているが、食品安全委員会は、現時点で得られているロメフロキサシンの微生物学的影響に関する知見（ヒト腸炎患者由来の *E. coli* 等の MIC）は微生物学的 ADI を算出する上で、十分ではないと判断した。

一方で、同 VICH ガイドラインでは、微生物学的 ADI の決定は微生物学的活性を有する薬剤の残留物がヒトの結腸に到達し、結腸内においても微生物学的活性がある場合にのみ必要とされている。

ロメフロキサシンは、*E. coli*、*Bacteroides spp.* 及び *Enterococcus spp.* に対して抗菌活性を示すことから、ヒト腸内細菌叢の代表的細菌に対して抗菌活性を示すと考えられた。

また、ヒトの薬物動態試験において経口投与量の約 10% が未変化体として糞中に排泄されたことから、ヒトが経口摂取したロメフロキサシンはヒト結腸内に入り、その残留物は抗菌活性を示す可能性があると考えられた。

しかし、今回承認申請がされたロメフロキサシン製剤は馬の点眼剤であり、対象動物を用いた薬物動態試験では血漿中濃度は全ての時点で検出限界未満を示した。また、残留試験では最終投与 1 日後においても肝臓に僅かに検出されるのみであり、最終投与 3 日後には定量限界付近まで減衰している。そのため、今回承認申請されたロメフロキサシン製剤が適切に使用される限りにおいては、ロメフロキサシンが食品を介してヒト腸内細菌叢に影響を及ぼす可能性は極めて低いと考えられた。

以上のことから、食品安全委員会は、ロメフロキサシンの微生物学的 ADI を設定する必要はないと判断した。

3. ADI の設定について

以上より、塩酸ロメ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。

ロメフロキサシン 0.025 mg/kg 体重/日 (塩酸塩として)

ただし、ロメフロキサシンの ADI については、他の用法・用量による動物用医薬品の承認申請があった場合等、微生物学的影響等に係る新たな知見が得られた場合には見直しを行う必要がある。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
ASA	全身性アナフィラキシー
AUC	血 (清) 中薬物濃度曲線下面積
BSA	牛血清アルブミン
CAT	カタラーゼ
CFU	コロニー形成単位
Chol	コレステロール
C _{max}	血 (清) 中最高濃度
CPD	シクロブタン型ピリミジン二量体
DMTU	N,N'-ジメチルチオ尿素
GABA	γ-アミノ酪酸
Glu	グルコース (血糖)
GSH	還元型グルタチオン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HSA	ヒト血清アルブミン
Ht	ヘマトクリット値
LD ₅₀	半数致死量
LSC	液体シンチレーションカウンター
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
PCA	受身皮膚アナフィラキシー
PLip	リン脂質
PSP	フェノールスルホンフタレイン
PT	プロトロンビン時間
SOD	スーパーオキシドジスムターゼ
T _{1/2}	血 (清) 中消失半減期
T _{1/2β}	β相の血 (清) 中消失半減期
TBP	<i>N</i> - <i>t</i> butyl- α -phenylnitron
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高血 (清) 中濃度到達時間

TMP	2,2,6,6-tetramethyl-4-piperadone
TP	総タンパク質
UVA	長波長紫外線 (315～400 nm)
UVB	中波長紫外線 (280～315 nm)
8-OHdG	8-ヒドロキシデオキシグアノシン

〈参照〉

1. 千寿製薬株式会社：ロメワン，動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書 添付資料概要（非公表）
2. （独）医薬品医療機器総合機構 医薬品医療機器情報提供ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>
3. 農林水産省動物医薬品検査所 動物用医薬品等データベース
http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp
4. アボット ジャパン株式会社：バレオンカプセル 100 mg，バレオン錠 200 mg. 医薬品インタビューフォーム 2010年9月改訂（改訂第8版）；1-55
5. 桶崎英一、大道光一、小池祥二、高橋慶衛、牧野栄一：NY-198 の体内動態 I—Bioassay 法による各種動物における吸収、分布および排泄—。Chemotherapy 1988; 36 (S-2): 132-137
6. 永田治、山田健久、山口俊明、桶崎英一、寺崎哲也、辻彰：NY-198 の体内動態 IV—¹⁴C-NY-198 によるラット、イヌにおける吸収、分布、排泄—。Chemotherapy 1988; 36 (S-2): 151-173
7. 永田治、山田健久、山口俊明、長谷川洋通、桶崎英一：NY-198 の体内動態 V—¹⁴C-NY-198 によるラット、イヌにおける代謝—。Chemotherapy 1988; 36 (S-2): 174-186
8. 桶崎英一、牧野栄一、大道光一、永田治、山田健久、高橋 和余：NY-198 の体内動態 II—HPLC 法と Bioassay 法によるイヌにおける吸収、排泄—。Chemotherapy 1988; 36 (S-2): 138-143
9. 千寿製薬株式会社：ロメワン 動物用医薬品製造販売承認事項変更申請添付資料：塩酸ロメフロキサシン点眼液投与後の馬血漿中ロメフロキサシンの定量試験（非公表）
10. 千寿製薬株式会社：ロメワン 動物用医薬品製造販売承認事項変更申請添付資料：馬の結膜感染症に対するロメフロキサシン 0.3%製剤の効果確認試験（結膜嚢内滞留濃度の確認による試験）（非公表）
11. 永田治、山田健久、高橋和、桶崎英一、柳田 知司：NY-198 の体内動態 III—HPLC 法によるサルにおける吸収、代謝、排泄。Chemotherapy 1988; 36 (S-2): 144-150
12. 中島光好、植松俊彦、滝口祥令、水野淳宏、金丸光隆、久保信治他：NY-198 の第 I 相臨床試験。Chemotherapy 1988; 36 (S-2): 201-239
13. 高橋悟、長山義明、辻野大二郎、内藤悟、染谷一彦、山田秀他：NY-198 のヒトにおける薬物速度論的研究。Chemotherapy 1988; 36 (S-2): 240-250
14. 副島林造、松本文夫：Lomefloxacin. Jpn J Antibiot, 1991; 44(10): 1045-1060
15. 千寿製薬株式会社：ロメワン 動物用医薬品製造販売承認事項変更申請添付資料：塩酸ロメフロキサシン点眼液の馬における残留試験 (I)（非公表）
16. 千寿製薬株式会社：ロメワン 動物用医薬品製造販売承認事項変更申請添付資料：塩酸ロメフロキサシン点眼液の馬における残留試験 (II)（非公表）
17. 桶崎英一、小池祥二、牧野栄一：NY-198 の微生物を用いる変異原性試験。Chemotherapy 1988; 36 (S-2): 422-427
18. 脇阪義治、西本洋司、泉晶子：NY-198 の誘発突然変異頻度試験。Chemotherapy 1988; 36 (S-2): 428-431

19. 田中憲穂、山影康次、斉藤まり、原巧、澁谷徹：NY-198 のチャイニーズ・ハムスター培養細胞による染色体試験. *Chemotherapy* 1988; 36 (S-2): 433-437
20. 千寿製薬株式会社：ロメフロン 動物用医薬品製造販売承認事項変更申請添付資料：抗菌剤 NY-198 のマウスにおける小核試験（非公表）
21. Chételat AA, Albertini S and Gocke E : The photomutagenicity of flouroquinolones in test for gene mutation, chromosomal aberration, gene conversion and DNA breakage (Comet assay). *Mutagenesis* 1996 ; 11(5) : 497-504
22. Verna LK, Chen D, Schluter G, and Williams GM: Inhibition by singlet oxygen quenchers of oxidative damage to DNA produced in cultured cells by exposure to a quinolone antibiotic and ultraviolet A irradiation. *Cell Biol Toxicol* 1998; 14: 237-242
23. Itoh S, Nakayama S, and Shimada H: In vitro photochemical clastogenicity of quinolone antibacterial agents studied by a chromosomal aberration test with light irradiation. *Mutat Res* 2002; 517(1-2): 113-121
24. Traynor NJ and Gibbs NK: The Phototumorigenic Fluoroquinolone Lomefloxacin Photosensitizes Pyrimidine Dimer Formation in Human Keratinocytes *In Vitro*. *Photochem and Photobiol* 1999; 70(6): 957-959
25. Snyder R and Cooper CS: Photogenotoxicity of Fluoroquinolones in Chinese Hamster V79 Cells: Dependency on Active Topoisomerase II. *Photochem and Photobiol* 1999; 69(3): 288-293
26. 島田弘康：フルオロキノロン系合成抗菌剤の光遺伝毒性. *Environ Mutagen Res* 2001; 23: 83-88
27. 猪俣哲行、青木康治、下武男、山崎光雄：NY-198 のマウスおよびラットにおける急性毒性試験. *Chemotherapy* 1988; 36 (S-2): 338-342
28. Harling RJ, Lerse A, James RW and Gopinath C: The Oral Toxicity of NY-198, a Synthetic Antibacterial Agent, in Beagle Dogs. *薬理と治療* 1988; 16 (8): 83-110
29. 野村岳之、渡辺満利、河上喜之、平田真理子、鈴木修三、柳田知司：NY-198 のラット 13 週間経口投与亜急性毒性試験. *Chemotherapy* 1988; 36 (S-2): 343-369
30. 野村岳之、渡辺満利、中西秀樹、鈴木修三、平田真理子、柳田知司:NY-198 のサル 13 週間経口投与亜急性毒性試験. *Chemotherapy* 1988; 36 (S-2): 371-390
31. 野村岳之、渡辺満利、河上喜之、平田真理子、鈴木修三、須永昌男：NY-198 のラット 52 週間経口投与慢性毒性試験. *実中研・前臨床研究報* 1988; 14 (1): 1-21
32. 野村岳之、渡辺満利、鈴木修三、平田真理子、須永昌男：NY-198 のサル 52 週間経口投与慢性毒性試験. *実中研・前臨床研究報* 1988; 14 (1): 23-39
33. 千寿製薬株式会社：ロメフロン点眼液 0.3%. *医薬品インタビューフォーム*, 2011 年 8 月（改訂第 3 版）
34. Klecak G, Urbach F, and Urwyler H: Fluoroquinolone antibacterials enhance UVA-induced skin tumors. *J Photochem Photobiol B* 1997; 37: 174-181
35. Itoh T, Miyauchi-Hashimoto H, Sugihara A, Tanaka K, and Horio T: The Photocarcinogenesis of Antibiotic Lomefloxacin and UVA Radiations Is Enhanced

- in Xeroderma Pigmentosum Group A Gene-Deficient Mice. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 554-559
36. 能美健彦: 遺伝毒性. 日本トキシコロジー学会教育委員会編集、新版トキシコロジー、朝倉書店、東京、2010; 155-167
 37. Tesh JM, McAnulty PA, Willoughby CR, Higgns C, Tesh SA, and Wilby OK: Reproductive Studies of NY-198 in Rats I. Fertility Study, *Jpn J Antibiot* 1988; 41 (10): 1341-1351
 38. Tesh JM, McAnulty PA, Willoughby CR, Higgns C, Tesh SA, and Wilby OK: Reproductive Studies of NY-198 in Rats-III. Perinatal and Postnatal Study, *Jpn J Antibiot* 1988; 41 (10): 1370-1384
 39. Tesh JM, McAnulty PA, Willoughby CR, Tesh SA, and Wilby OK: Reproductive Studies of NY-198 in Rats II. Teratology Study. *Jpn J Antibiot* 1988; 41 (10): 1352-1369
 40. 梅村健夫、佐々齊、飯塚壮、柳田知司: NY-198 のウサギにおける器官形成期経口投与試験. *Chemotherapy* 1988; 36 (S-2): 391-410
 41. 森川宏二、橋本繁輝、岩永裕氏、山内利栄、山崎光雄: NY-198 の一般薬理作用(1) 中枢神経系および呼吸・循環器系に対する作用. *Chemotherapy* 1988; 36 (S-2): 265-283
 42. 森川宏二、橋本繁輝、岩永裕氏、牧野栄一、山崎光雄: NY-198 の一般薬理作用(2) 自律神経系、末梢神経系およびその他に対する作用. *Chemotherapy* 1988; 36 (S-2): 284-298
 43. 下武男、松田一栄、斉藤明美、山崎光雄: NY-198 のラットにおける関節毒性試験. *Chemotherapy* 1988; 36 (S-2): 439-448
 44. 千寿製薬株式会社: ロメワン 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請添付資料: Arthrototoxicity Study of NY-198 in Beagle Dogs (非公表)
 45. 千寿製薬株式会社: ロメワン 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請添付資料: Comparative Arthrototoxicity Study of NY-198, Ofloxacin and Enoxacin in Adult Beagle Dogs (非公表)
 46. Marutani K, Matsumoto M, Otabe Y, Nagamuta M, Tanaka K, Miyoshi A et al., : 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(10): 2217-2223
 47. 林則博: フルオロキノロン剤の光毒性に関する構造-毒性相関と光安定性について. *薬学雑誌* 2005; 125(3): 255-261
 48. Man I, Murphy J, and Ferguson J: Fluoroquinolone phototoxicity: a comparison of moxifloxacin and lomefloxacin in normal volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43, Suppl. B: 77-82
 49. 沼田弘明、直弘、津田敏治: NY-198 のマウスおよびウサギにおける抗原性試験. *実中研・前臨床研究報* 1988; 14 (1): 41-49
 50. 沼田弘明、直弘、津田敏治、柳田知司: NY-198 のモルモットにおける抗原性に関する試験. *Chemotherapy* 1988; 36 (S-2): 411-421

51. 千寿製薬株式会社:ロメワン 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請添付資料:
キノロン系抗菌剤と非ステロイド系抗炎症剤フェンブフェンとの併用による痙攣誘
発作用 –マウスの行動解析による追加試験– (非公表)
52. 副島林造、荒田次郎、堀尾武、小原賢治:塩酸ロメフロキサシンによる光線過敏症反
応の多施設調査成績. 日本化学療法学会雑誌 1995; 43 (12): 1110-1117
53. 戸澤啓一、和志田裕人、本間秀樹、山田泰之、姜琪鎬:ロメフロキサシンによる光線
過敏症反応の臨床的検討. 日本化学療法学会雑誌 1996; 44 (1): 15-18
54. Beberok A, Otreba M, Wrzesniok D and Buszman E : Cytotoxic effect of lomefloxacin
in culture of human epidermal melanocytes. Pharmacol Rep 2013 ; 65 : 689-699
55. 千寿製薬株式会社:ロメワン 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請添付資料:
0.3%ロメフロキサシン眼科耳科用液のイヌを用いる 4 週間点眼投与毒性試験 (非公
表)
56. 後藤延一、堀内三吉、稲垣好雄、チャルアイーエカタクシン、高野秀子、小川正之他 :
NY-198 の腸炎起因菌保存菌株に対する試験管内抗菌力. Chemotherapy 1988; 36 (S-
2): 87-92
57. 後藤延一、堀内三吉、稲垣好雄、チャルアイーエカタクシン、桧垣恵、高野秀子他 :
NY-198 の腸炎起因菌新鮮臨床分離株に対する試験管内抗菌力. Chemotherapy 1988;
36 (S-2): 93-98
58. 佐々木繁、長野馨、木村美司、地主豊、永田弘、魚谷幸一他 : 種々の臨床分離株の各
種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. 日本化学療法学会雑誌 1995; 43(1): 12-26
59. 木村美司、長野馨、東山伊佐夫、地主豊、佐々木繁、吉田勇 : 種々の臨床分離株の各
種抗菌薬に対する感受性サーベイランス –その 1 1994 年度分離グラム陽性球菌
について–. 日本化学療法学会雑誌 1996; 44(8): 595-609
60. 長野馨、木村美司、東山伊佐夫、地主豊、佐々木繁、吉田勇 : 種々の臨床分離株の各
種抗菌薬に対する感受性サーベイランス –その 2 1994 年度分離グラム陰性菌に
ついて–. 日本化学療法学会雑誌 1996; 44(8): 610-625
61. 吉田勇、長野馨、木村美司、東山伊佐夫、佐々木繁 : 種々の臨床分離株の各種抗菌薬
に対する感受性サーベイランス –その 2 1996 年度分離グラム陰性菌について–.
日本化学療法学会雑誌 1998; 46(9): 343-362