

1
2
3 (案)

4
5
6 動物用医薬品評価書

7
8
9 ノルフロキサシン

10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22 2008年6月

23
24 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

25
26

1
2 **I. 評価対象動物用医薬品の概要** (参照：＜インフェック 2 %散再審査申請書
3 >＜インフェック 10 %液再審査申請書＞)

4 **1. 用途**

5 抗菌剤

6
7 **2. 有効成分の一般名**

8 和名：ノルフロキサシン

9 英名：Norfloxacin

10
11 **3. 化学名**

12 CAS(70458-96-7)

13 和名：1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピ
14 ペラジニル)-3-キノリンカルボン酸

15 英名：1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-
16 quinolinecarboxylic acid

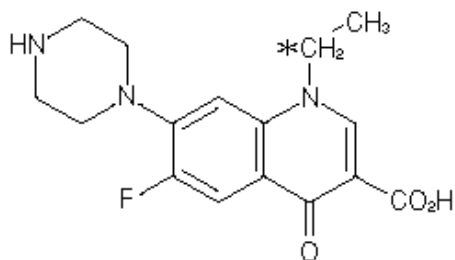
17
18 **4. 分子式**

19 $C_{16}H_{18}FN_3O_3$

20
21 **5. 分子量**

22 319.33

23
24 **6. 構造式**



25
26
27 **7. 使用目的及び使用状況等** 添付資料 1-(1)開発の経緯 動薬検データベース

28 ノルフロキサシンはヒト用医薬品として開発された~~ニューキノロンピリドン~~
29 ~~カルボン酸~~系抗菌~~性物質薬~~である。ノルフロキサシンは広範囲な抗菌スペクト
30 ルを有しており、特にグラム陰性菌に対し強い抗菌活性を示す。その作用は殺
31 菌的で、細菌細胞の DNA ジャイレースに特異的に作用して増殖を阻害するが、
32 動物細胞の DNA には直接作用しないため動物に対する安全性が高いと評価さ
33 されている。また、ノルフロキサシンは耐性伝播がプラスミドではなく DNA ジャ
34 イレースの突然変異によるため、他系抗菌~~性物質剤~~に比べ耐性が生じにくく、

1 多剤耐性菌に対し強い抗菌力を示す。さらに、良好な経口吸収性を示す等の特
2 長を有する。

3 畜産現場からは抗菌力が強く、抗菌スペクトルが広く、かつ投与コストの安
4 価な抗菌性物質抗生物質の開発が求められてきたため、~~ヒト用医薬品としての~~
5 ~~実績がある~~ノルフロキサシンは~~既承認のニューキノロン製剤と同等もしくはそ~~
6 ~~れ以上の抗菌活性を示し、~~投与コストも低減可能であるなヒト用医薬品として
7 ~~の実績がある~~ことから、動物用医薬品として開発することとされた。

8 わが国では、1984年2月にヒト用医薬品として製造承認され、1998年4月
9 には動物用医薬品として鶏（産卵鶏を除く）の飲水添加剤（適応症：鶏の大腸
10 菌症）、1998年5月には豚の飼料添加剤（適応症：豚の細菌性下痢、胸膜肺炎）
11 として製造承認された。使用禁止期間については、鶏及び豚ともに食用に供さ
12 れるためにと殺する前7日間とされている。

13 ノルフロキサシン製剤は、動物用医薬品としてわが国で使用されている他、
14 イギリスで牛、豚、山羊、羊用の注射剤及び経口投与剤、豚、鶏用の飼料添加
15 剤及び飲水添加剤として輸出用製剤が製造されている。

16 なお、ノルフロキサシンはポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準¹が設
17 定されている。

18 **II. 安全性に係る知見の概要**

19 **1. 吸収・分布・代謝・排泄**

20 **(1) 投与試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ）**（参照：＜インフェック2%
21 散補足資料＞X. 吸収等試験：添付資料X-1)

22 ddY系マウス（雄、5匹/群）、Wistar系ラット（雄、6匹/群）、日本白色在来
23 種ウサギ（雄、5匹/群）及びビーグル犬（雄、3匹/群）を用いてノルフロキサシ
24 ンの単回経口投与（マウス、ラット、ウサギ：50 mg/kg 体重、イヌ：30 mg/kg
25 体重）試験が実施され、経時的に血清中濃度及び体内分布、尿中及び胆汁中濃度
26 を微生物学的定量法により測定し、薬物動態について検討された。

27 血清中濃度は、マウス及びラットは投与30分後に、ウサギ及びイヌは投与1
28 時間後に最高濃度に達した。各最高濃度はマウス、ラット、ウサギで、0.5、0.9、
29 0.6 µg/mLであったが、イヌは4.9 µg/mLと他の動物種と比べ高い濃度を示した。
30 また、18時間絶食後に50 mg/kg 体重を経口投与した場合、マウス及びラットで
31 1、3 µg/mLと非絶食時より2~3倍高い血清中濃度を示した。

32 体内分布では、肺、肝臓、腎臓への移行はいずれも血清中濃度と同程度又はそ
33 れより高い濃度を示した。マウス及びラットの絶食時では、非絶食時に比べ組織
34 中濃度はそれぞれ1.7~10.0倍、1.4~4.6倍の値を示した。

35 尿中濃度は、マウス、ラット及びウサギの投与後 3~6 ~~又はまたは~~ 6~24 時間で
36 20 µg/mL以上の濃度を示し、イヌの投与後 24~48 ~~又はまたは~~ 48~72 時間は23
37 µg/mL以上の濃度であった。投与後24時間の累積尿中排泄率は、マウス、ラッ
38

¹ 平成17年厚生労働省告示第499号によって新たに定められた残留基準値

1 ト、ウサギで 5.1、6.1、3.5 %であったが、イヌでは 13.68 %であった。
 2 胆汁中濃度は、ラットの投与後 3 時間で 31.0 µg/mL であった。投与後 24 時間
 3 までの累積胆汁中排泄率は 2.43 %であった。
 4 (表 1、2)

6 表 1. 非絶食及び絶食マウスにおける経口投与後の組織中濃度 (µg/g 又は µg/mL)

組織	非絶食時					絶食時				
	時間(hr)					時間 (hr)				
	0.5	1	2	4	6	0.5	1	2	4	6
肺	0.2±0.0	0.2±0.0	0.1±0.0	ND	ND	0.22.0 ± 0.4	1.4±0.5	0.8±0.3	0.3±0.0	0.3±0.1
腎臓	0.4±0.1	0.5±0.0	0.2±0.1	0.2±0.0	0.2±0.0	2.8±0.7	1.6±0.2	1.2±0.2	0.5±0.1	0.5±0.2
肝臓	1.0±0.1	0.7±0.1	0.5±0.0	0.5±0.0	0.5±0.0	1.7±0.6	0.7±0.2	0.4±0.1	0.3±0.1	0.2±0.1
血清	0.5±0.0	0.3±0.0	0.2±0.0	0.1±0.0	0.1±0.0	0.11.0 ± 0.1	0.5±0.0	0.4±0.1	0.2±0.0	0.2±0.1

7 平均値±標準誤差、n=5

8 ND:検出 されず (検出限界値不明) 限界 ~~(2 µg/mL)~~ 未満

10 表 2. 非絶食及び絶食ラットにおける経口投与後の組織中濃度 (µg/g 又は µg/mL)

組織	非絶食時 (n=6)					絶食時 (n=5)				
	時間(hr)					時間 (hr)				
	0.5	1	2	4	6	0.5	1	2	4	6
肺	0.7±0.2	0.9±0.2	0.5±0.8	0.2±0.0	ND	4.1±0.6	2.9±1.3	2.1±0.2	1.0±0.4	0.3±0.1
腎臓	7.4±1.4	6.8±1.2	4.4±0.6	1.9±0.1	1.0±0.1	10.5± 1.0	8.3±0.6	4.7±0.3	1.7±0.3	1.6±0.5
肝臓	4.1±0.9	3.7±0.6	2.5±0.5	1.2±0.2	0.7±0.1	13.6± 1.1	8.5±0.7	5.5±0.7	1.6±0.2	1.1±0.3
血清	0.9±0.1	0.8±0.1	0.5±0.1	0.2±0.0	0.1±0.0	3.0±0.5	2.3±0.4	1.6±0.7	0.8±0.2	0.8±0.3

11 平均値±標準誤差

12 ND:検出 されず (検出限界値不明) 限界 ~~(2 µg/mL)~~ 未満

14 (2) 投与試験 (ラット、マウス、イヌ、サル) (参照: <インフェック 2 % 散
 15 補足資料> X. 吸収等試験: 添付資料 X-2)

16 ① 吸収 (ラット)

17 Wistar 系ラット (雄、3 匹/群) を用いて ¹⁴C 標識ノルフロキサシン²を胃、
 18 十二指腸、空腸及び回腸に投与した時の胆汁中濃度を液体シンチレーションス
 19 ペクトルメーターにより測定した。胆汁中濃度からノルフロキサシンの投与量

² 標識部位は 1 位 ethyl 基の 1 位炭素を標識 (* I.6.構造式参照。以下、特に記載がなければ同じ。)

1 比に換算した結果、ノルフロキサシンは胃からの吸収はほとんどなく、小腸で
2 吸収されることが認められた。

5 ② 血中濃度（マウス、ラット、イヌ、サル）

6 ICR 系マウス（雄、5 匹/群）、Wistar 系ラット（雄、3 匹/群）、ビーグル犬
7 （雌雄各 1 匹/群）及びカニクイザル（雌、3 頭/群）を用いて ¹⁴C 標識ノルフロ
8 キサシンの単回経口投与（マウス、ラット：50 mg/kg 体重、イヌ、サル：25 mg/kg
9 体重）試験が実施され、経時的に血中濃度について液体シンチレーションスペ
10 クトルメーターにより測定し、薬物動態について検討された。

11 血中濃度は、マウス及びラットで投与 30 分後に、イヌ及びサルでは投与 1
12 時間後に最高濃度に達し、その濃度はマウス、ラット及びサルでは 1 µg/mL 前
13 後、イヌでは 3 µg/mL であった。血中濃度の半減期は、マウス、ラット、イヌ
14 及びサルのそれぞれで 4.4、3.0、2.3、2.9 時間であった。

15 ③ 分布（ラット）

16 Wistar 系ラット（3~4 匹/群）を用いて ¹⁴C 標識ノルフロキサシンの単回経
17 口投与（50 mg/kg 体重）試験が実施され、経時的に組織中濃度について液体シ
18 ンチレーションスペクトルメーターにより測定し、組織分布について検討され
19 た。

20 投与 0.25 時間後の膀胱、肝臓、腎臓、リンパ節、脾臓、副腎、顎下腺、脾臓、
21 血漿、肺におけるノルフロキサシン濃度は 2.0 µg/mL 以上であった。

22 表 3. ラットにおけるノルフロキサシンの組織中濃度

組織	濃度（µg/g 又は µg/mL）						
	時間（hr）						
	0.25	0.5	1	2	3	6	24
血漿	2.4±0.1	1.85±0.1	1.6±0.3	0.5±0.0	0.4±0.0	0.4±0.0	0.1±0.0
血液	1.9±0.1	1.4±0.3	1.2±0.2	0.3±0.0	0.3±0.0	0.2±0.0	0.1±0.0
膀胱	44.85± 30.6	15.1± 11.7	23.3± 11.4	10.3± 1.8	8.7±3.0	5.4±3.0	5.3±3.5
褐色脂肪	0.9±0.1	1.3±0.3	2.1±0.2	1.9±0.4	0.5±0.4	1.1±0.4	0.1±0.1
脳	ND	ND	0.1±0.0	0.1±0.0	ND	ND	ND
眼球	0.5±0.1	0.3±0.1	0.5±0.1	0.5±0.1	ND	ND	ND
涙腺	1.2±0.2	1.0±0.2	1.0±0.1	1.4±0.4	0.2±0.1	1.9±1.2	ND
顎下腺	3.8±1.1	1.5±0.1	2.2±0.2	2.2±0.7	0.2±0.1	0.3±0.1	ND
胸腺	1.5±0.2	2.5±1.0	2.4±0.3	1.0±0.5	0.2±0.0	0.9±0.4	ND
心臓	1.8±0.1	1.7±0.2	1.3±0.2	0.4±0.0	0.1±0.1	0.2±0.1	ND
肺	2.3±0.3	1.9±0.3	2.1±0.8	0.4±0.0	0.3±0.0	0.7±0.3	ND

肝臓	19.9± 1.0	11.1± 2.7	6.5±2.0	1.5±0.2	1.0±0.2	1.1±0.3	0.3±0.2 ²¹
膵臓	7.3±0.9	2.5±0.4	3.2±0.7	0.9±0.1	0.3±0.0	0.8±0.4	ND
脾臓	3.1±0.5	3.2±1.5	2.2±0.5	0.5±0.0	0.3±0.0	0.4±0.1	0.1±0.0
副腎	3.9±0.7	0.7±0.4	1.7±0.5	ND	ND	ND	ND
腎臓	16.2± 1.6	11.4± 1.4	12.5± 6.7	3.7± 2.3	1.0±0.1	1.4±0.6	0.3±0.1 ²²
睪丸	0.4±0.1	0.2±0.0	1.5±0.8	0.2±0.0	0.2±0.0 ²¹	0.3±0.1	n.d.
副睪丸	1.6±0.8	0.7±0.2	1.4±0.3 ²⁰	0.4±0.0	0.2±0.1	0.2±0.0	0.4±0.3
骨	1.6±0.3	0.7±0.2	1.6±0.1	0.7±0.2	0.5±0.3	0.3±0.0	0.1±0.1
リンパ節	11.4± 3.2	3.4±1.4	3.3±0.7	0.9±0.1	0.4±0.1	0.9±0.5	ND

1 ND：検出されず（検出限界値不明）

2 平均値±標準誤差

4 ④ 排泄（マウス、ラット、イヌ、サル）

5 ICR 系マウス（雄、3 匹/群）、Wistar 系ラット（雄、4~5 匹/群）、ビーグル
6 犬（雌雄各 1 匹/群）及びカニクイザル（雌、3 頭/群）を用いて ¹⁴C 標識ノルフロキサ
7 ロキサシンの単回経口投与（マウス、ラット：50 mg/kg 体重、イヌ、サル：
8 25 mg/kg 体重）試験及び単回静脈内投与（ラット：5 mg/kg 体重、イヌ：5 mg/kg
9 体重）試験が実施され、投与後 96 時間の尿及び糞中濃度を液体シンチレーシ
10 ョンスペクトルメーターにより測定した。

11 経口投与後 96 時間の尿中排泄率は、マウス、ラット、イヌ、サルでそれぞ
12 れ投与量の 6.1、8.4、16.6、17.0 % であり、糞中排泄率はそれぞれ 91.4、85.4、
13 73.8、72.4 % であった。静脈内投与後 96 時間の尿中排泄率は、ラット、イヌ
14 でそれぞれ、67.3、54.7 % であり、糞中排泄率はそれぞれ 34.5、44.1 % であ
15 った。

17 ⑤ 胎児及び乳児への移行（ラット）

18 Wistar 系ラット（妊娠 18 日の雌、3 匹/群）を用いて ¹⁴C 標識ノルフロキサ
19 シンの単回経口投与（50 mg/kg 体重/日）試験が実施され、投与 30 分後の母体
20 組織、胎盤及び胎児等のノルフロキサシン濃度を液体シンチレーションスペク
21 トルメーターにより測定した。

22 胎盤中濃度は母体血中濃度の 3/4 で比較的高濃度に移行したが、胎児、羊水、
23 羊膜では母体血中濃度の約 1/10 と低く、同腹の全胎児への移行量は母体への投
24 与量の 0.01 % であった。

26 Wistar 系ラット（分娩後 6 日の雌、3 匹/群）を用いて ¹⁴C 標識ノルフロキサ
27 シンの単回経口投与（50 mg/kg 体重/日）試験が実施され、ノルフロキサシン

1 の乳児及び乳汁中濃度を液体シンチレーションスペクトルメーターにより測
2 定し、乳汁を介した及び乳児への移行について検討された。

3 投与 3 及び 6 時間後のノルフロキサシンの乳児中濃度は 0.79、0.68 µg/g (母
4 体投与量の 0.6 %、0.4 %) を示し、投与 24 時間後には 0.2 µg/g (母体投与量
5 の 0.08 %) と低下した。投与 24 時間後の低下は乳児自身による排泄と考えら
6 れた。以上の結果から乳汁中から乳児への移行が明らかとなった。

7 8 ⑥ 3 週間連続投与時の吸収、分布、排泄 (ラット)

9 Wistar 系ラット (4~5 匹/群) を用いて ¹⁴C 標識ノルフロキサシンの 3 週間
10 連続経口投与 (50 mg/kg 体重) 試験が実施され、ノルフロキサシンの組織中濃
11 度について液体シンチレーションスペクトルメーターにより測定し、薬物動態
12 について検討した。

13 血中濃度を投与期間中測定した結果、平均 0.66 µg/mL 付近を示し一定であ
14 った。単回投与時と比較して、連続投与 24 時間後では褐色脂肪、涙腺、肺、
15 脾臓、骨中の濃度は幾分高かったが、肝臓、腎臓では同程度であった。Carcass
16 (骨、筋肉、脂肪、皮膚) では最終投与量の 0.66 % しか認められず、単回投与
17 と比べ増加は認められなかった。

18 連続投与期間中の尿及び糞中へのノルフロキサシンの排泄はほぼ一定で、1
19 日当たり尿中に約 4.1%、糞中に約 93.9 % が排泄された。投与終了後 96 時間の
20 尿及び糞からの排泄率は、98.6 % であった。

21 22 ⑦ 静脈内投与後の全身オートラジオグラフィー (ラット)

23 Wistar 系ラットを用いて ¹⁴C 標識ノルフロキサシンの静脈内投与 (5 mg/kg
24 体重) 試験が実施され、投与 0.5、6、24 時間後の全身オートラジオグラフィー
25 により組織分布及び排泄について検討された。

26 投与 0.5 時間後では腎臓、肝臓、膀胱尿、小腸内容物、筋肉、脾臓に放射活
27 性の高い移行を認め、次いで脊椎、肋骨、大腿骨の骨端軟骨、気管軟骨に分布
28 が認められた。リンパ節、顎下腺、耳下腺、胸腺、心筋、肺、副腎にも血中濃
29 度以上の移行があったが、眼球、睾丸への移行は少なかった。皮膚などの全身
30 に移行が認められたが、大脳、小脳、脊髄など中枢神経系での黒化はほとんど
31 認められなかった。

32 投与 6 時間後では大腸内容物に強い放射活性を認めた。脊髄、肋骨、大腿骨
33 軟骨、皮膚に僅かな残留を認める以外、全身に放射活性は認められなかった。

34 投与 24 時間後ではわずかに大腸内容物及び皮膚に放射活性を認めるのみで
35 あった。

36 このようにノルフロキサシンは静脈内に投与すると全身に分布し、組織内移
37 行性は良好であるが、各組織からの消失も速やかで残留性は認められず、経口
38 投与した場合の組織中分布の結果と一致した。

39 ノルフロキサシンは肋骨、脊椎、気管軟骨、大腿骨軟骨にも移行することが
40 認められた。これと同様の現象はオキシリニック酸やピペミド酸にも認められ、

1 幼若犬に関節障害を発生させることと深く係わりあっているもので、本剤も共
2 通の性質を持っている可能性が考えられる。

3
4
5 **(3) 代謝物の同定 (ラット、イヌ、サル)** (参照：＜インフェック 2% 散補足
6 資料＞添付資料 X-3)

7 「(2) 投与試験 (マウス、ラット、イヌ、サル)」で ^{14}C 標識ノルフロキサ
8 シンを経口投与して得られた Wistar 系ラット、ビーグル犬及びカニクイザル
9 の投与後 24 時間の尿及び糞、投与後 8 時間の胆汁中に含まれている代謝物を
10 TLC、HPLC 及び MS を用いて分離同定を実施した。

11 排泄物中に最も多かったのは未変化体であった。未変化体はラット、イヌ、
12 サルのそれぞれで投与量の 83、83、89 % であり、動物種間でほぼ同一であっ
13 た。

14 ノルフロキサシンの代謝は主としてピペラジン環の代謝であり、共通の代謝
15 物として、3-オキシ体 (代謝物 A)、エチレンジアミン体 (代謝物 B)、N-アセ
16 チル体 (代謝物 C)、N-ホルミル体 (代謝物 D)、アミノ体 (代謝物 E) 及び未
17 変化体の抱合体を同定した。また、ラット特有の代謝物として、カルボン酸の
18 メチルエステル体 (代謝物 F) を検出した。

19 各動物種の糞及びイヌの尿中では特別に量の多い代謝物は存在しなかった
20 が、ラット、サルの尿中では代謝物 A が主な代謝物でそれぞれ 12.4、9.7 % が
21 存在していた。

22 ラット胆汁中の主な代謝物は代謝物 F (57 %) であり、尿中にも 3.5 % 存在
23 した。この代謝物は他に報告が認められない新しい抱合体であった。

24
25 **(4) ヒト血清アルブミンとの結合率** (参照：＜インフェック 2% 散補足資料＞
26 X. 吸収等試験：添付資料 X-4)

27 血清タンパク質との結合は体内動態にも影響すると考えられるため、ノルフ
28 ロキサシンとヒト血清アルブミンとの結合について ^{14}C 標識ノルフロキサシン
29 を用いて調査した。タンパク結合率は、セルロースチューブを用いた平衡透析
30 法により測定した。

31 平衡透析 24、96 時間後の外液中放射活性濃度の平均より求めた結合率は、
32 アルブミン濃度 $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-4} \text{ M}$ に対してノルフロキサシン濃度 0.18~127.6
33 $\mu\text{g/mL}$ の範囲であり、結合率は 18.6~40.6 % であった。この範囲の結合率であ
34 れば薬効薬理及び体内動態等に与える影響は大きくないと考えられた。

35
36 **(5) 投与試験 (豚)**

37 **① 血清中濃度** (参照：＜インフェック 2% 散補足資料＞ X. 吸収等試験：添
38 付資料 X-5)

39 LWD 系豚 (約 1.5 ヶ月齢、4 頭/群) を用いて各種ノルフロキサシン製剤 (表
40 4 参照) の単回強制経口投与 (ノルフロキサシンとして 10 mg/kg 体重) 試験

1 が実施され、経時的（投与前、投与 0.5、1、2、4、6、8、12、24 時間後）に
2 血清中濃度が HPLC により測定され、薬物動態について検討された。

3 乳糖を賦形物質とする製剤 1 を投与した場合、血清中濃度は投与 1 時間後に
4 平均 1.65 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と最高値を示したが、その後減少し、投与 24 時間後には平均
5 0.04 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となった。その他の製剤を投与した場合は、投与 1~2 時間後に平
6 均 0.90~1.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と最高値を示したが、その後減少し、投与 24 時間後には
7 検出限界 (0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 未満~0.04 $\mu\text{g}/\text{mL}$ となった。薬物動態パラメーターは、
8 製剤 1~4 のそれぞれで平均 T_{max} が 1.28、1.54、2.23、1.60 時間、平均 C_{max}
9 が 1.55、1.03、0.88、0.99 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、平均 AUC が 10.42、6.37、5.69、7.77 $\mu\text{g} \cdot$
10 hr/mL であった。また、バクシダール錠の添付文書によると、健康成人にノル
11 フロキサシン 200 mg を単回経口投与した結果、血中濃度は 1 時間後に 1.14
12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の最高濃度を示し、生物学的半減期は 2.74 時間であった。豚も吸収に
13 においてヒトと同様の傾向であると考えられた。

14
15 表 4. 各種飼料添加用散剤

製剤	処方
製剤 1	ノルフロキサシン粉砕品+乳糖 200M
製剤 2	ノルフロキサシン粉砕品+酵母
製剤 3	ノルフロキサシン粉砕品+脱脂ヌカ
製剤 4	ノルフロキサシン未粉砕品+脱脂ヌカ

16
17 ② 分布 (参照: <インフェック 2% 散補足資料> X. 吸収等試験: 添付資料 X-6)

18 LWD 系子豚 (約 2 ヶ月齢、4 頭/群) を用いてノルフロキサシン製剤の単回
19 強制経口投与 (ノルフロキサシンとして 10 mg/kg 体重) 試験が実施され、経
20 時的 (投与 1、2、4 時間後) に未変化体及び代謝物の組織中濃度について HPLC
21 により測定した。

22 未変化体は投与 1 時間後に筋肉及び尿を除く組織で最高濃度に達し、速やか
23 に全組織に分布することが認められた。特に尿、小腸内容物、小腸、胆汁、肝
24 臓、腎臓で高い濃度を示した。投与 4 時間後には、尿、小腸内容物及び小腸以
25 外の組織中濃度は血清と同様の推移を示し、ピーク時の約 1/2 前後となり、急
26 速に消失する傾向が認められた (表 5)。

27 代謝物 A は、尿、胆汁、小腸内容物、肝臓では投与 1、2、4 時間後のいずれ
28 においても全例で検出された。その他の臓器では投与 1 時間後の小腸の 1 例で
29 検出された。代謝物 A の濃度は尿 > 胆汁 > 小腸内容物 > 肝臓 ≒ 腎臓の順に高か
30 った。

31 代謝物 B は、尿、胆汁、小腸内容物では投与 1、2、4 時間後のほとんどの個
32 体から検出された。肝臓、腎臓では投与 1 時間後で全例、投与 2 及び 4 時間後
33 では 1~3 例で検出された。代謝物 B の濃度は、代謝物 A と同様の傾向であっ
34 た。

代謝物 C は、尿では投与 1、2、4 時間後の全個体で検出され、胆汁では投与 1、2、4 時間後のそれぞれで 1~3 例が検出された。小腸内容物及び腎臓では投与 1 時間後に各 1 例だけ検出された。

代謝物 D は、尿、胆汁、小腸内容物の投与 1、2、4 時間後でほとんどの個体から検出された、腎臓の投与 1、4 時間後で各 1 例、肝臓と小腸の投与 1 時間後で各 1 例が検出された。

代謝物 E は尿と胆汁では全例、小腸内容物では投与 1 時間後で全例、投与 4 時間後で 1 例、腎臓では投与 1 時間後で 1 例、投与 4 時間後で 3 例、肝臓では投与 1、4 時間後で 1 例検出された。

アセチルエチレンジアミン体（代謝物 G）は、尿と小腸内容物で各 1 例だけ検出された。

各代謝物の検出濃度と検出頻度は、代謝物 A > 代謝物 B > 代謝物 D > 代謝物 E > 代謝物 C > 代謝物 G の順であった。

表 5. 豚における組織中のノルフロキサシン濃度の推移 (µg/g 又は µg/mL)

組織	採取時間		
	投与 1 時間後 (n=4)	投与 2 時間後 (n=4)	投与 4 時間後 (n=4)
血清	1.17±0.40	0.79±0.22	0.65±0.09
肝臓	6.59±3.20	2.90±0.54	2.65±1.03
腎臓	6.95±2.61	4.61±0.73	4.76±1.18
脾臓	2.73±2.26	1.70±0.55	2.08±0.65
肺	1.98±1.43	1.36±0.26	1.15±0.38
心臓	2.17±1.71	1.12±0.28	0.99±0.32
小腸	28.39±15.17	3.94±1.25	1.73±1.15
筋肉	0.96±0.90	0.71±0.27	1.31±0.45
脂肪	0.26±0.16	0.13±0.04	0.17±0.08
脳	0.08±0.04	0.08±0.09	0.07±0.03
皮膚	0.59±0.59	0.32±0.07	0.43±0.11
小腸内容物	202.69±44.48	47.40±18.26	11.70±5.46
胆汁	9.78±9.63	4.40±1.89	5.53±1.25
尿	261.28±169.07	344.44±147.58	452.63±102.77

検出限界：0.02 µg/g 又は µg/mL

平均値±標準偏差

③ 排泄 (参照：<インフェック 2% 散補足資料> X. 吸収等試験：添付資料 X-7)

交雑種子豚（約 3 ヶ月齢、3 頭/群）を用いてノルフロキサシン製剤の単回強制経口投与（ノルフロキサシンとして 10 mg/kg 体重）試験が実施された。投与後 0~24 時間、投与後 24~48 時間、投与後 48~72 時間の尿中と糞中の未変化

1 体及び代謝物の濃度について HPLC により測定した。

3 a.糞中排泄

4 未変化体の糞中濃度は投与後 24~48 時間、投与後 48~72 時間、投与後 0~24
5 時間の順に高く、それぞれ 145.19、22.81、0.47 $\mu\text{g/g}$ であった。また、各代謝
6 物でも同様の傾向であった。

7 投与後 0~72 時間の糞中総排泄量に対する未変化体及び代謝物の割合は、未
8 変化体が 97.5 %と最も高く、代謝物 D で 1.1 %、代謝物 B で 0.6 %、代謝物 A
9 及び代謝物 C で 0.3 %、代謝物 G で 0.2 %、代謝物 E で 0.0 %であった。また、
10 採取時間別では、投与後 0~72 時間の糞中総排泄量の 87.7 %が投与後 24~48 時
11 間に、12.0 %が投与後 48~72 時間に、0.3 %が投与後 0~24 時間に排泄されて
12 いた。

13 糞中排泄量を投与量で除して回収率を算出した。未変化体と代謝物を含めた
14 総回収率は 28.3 %となり、投与したノルフロキサシンの 28.3 %が投与後 72 時
15 間の間に未変化体あるいは代謝物として糞中より回収された。

17 b.尿中排泄

18 未変化体の尿中濃度は投与後 0~24 時間、投与後 24~48 時間、投与後 48~72
19 時間の順に高く、それぞれ 144.58、58.72、1.78 $\mu\text{g/g}$ であった。

20 投与後 0~72 時間の尿中総排泄に対する未変化体及び代謝物の割合は、未変
21 化体が 98.1 %と最も高く、代謝物 A で 1.0 %、代謝物 B で 0.5 %、代謝物 D
22 で 0.3 %、代謝物 G で 0.1 %、代謝物 C 及び代謝物 E で 0.0 %であった。また
23 採取時間別では投与後 0~72 時間の尿中総排泄量の 65.0 %が投与後 24~48 時間
24 に、33.9%が投与後 0~24 時間に、1.1 %が投与後 48~72 時間に排泄されてい
25 た。

26 尿中排泄量を投与量で除して回収率を算出した。未変化体とその代謝物を含
27 めた総回収率は 37.5 %となり、投与したノルフロキサシンの 37.5 %が投与後
28 72 時間の間に未変化体あるいはその代謝物として尿中より回収された。

30 (6) 投与試験 (鶏)

31 ① 血清中濃度 (参照 : <インフェック 10%液補足資料> X. 吸収等試験 :
32 添付資料 X-6)

33 鶏 (3 週齢、8 羽/群) を用いてノルフロキサシン液剤の単回強制経口投与 (ノ
34 ルフロキサシンとして 20 mg/kg 体重) 試験が実施され、経時的 (投与前、投
35 与 0.5、1、2、4、6、8、12 及び 24 時間後) に血清中濃度を HPLC により測
36 定し、薬物動態について検討された。

37 血清中濃度は投与 1 時間後に 1.05 $\mu\text{g/mL}$ と最高値を示したが、その後減少
38 し、投与 24 時間後に検出限界 (0.02 $\mu\text{g/mL}$) 未満となった。薬物動態パラメ
39 ーターは、 T_{max} が 1.51 時間、 C_{max} が 1.10 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-24} が 5.36 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$
40 であった。

② 体内分布（参照：＜インフェック 10%液補足資料＞X. 吸収等試験：添付資料 X-5）

鶏（約 6 週齢、20 羽/群）を用いてノルフロキサシン液剤の単回強制経口投与（ノルフロキサシンとして 20 mg/kg 体重）試験が実施され、経時的（投与後 1、2、4 時間後）に未変化体及び代謝物の組織中濃度について HPLC により測定した。

投与後、未変化体は速やかに全組織に移行することが認められた。投与 1、2、4 時間後のいずれにおいても胆汁から最も高い濃度が検出された。未変化体濃度は胆汁＞小腸内容物＞肝臓＞小腸＞腎臓＞肺の順であった。また、胆汁では投与 1 時間後に最高濃度に達したが、胆汁を除く組織では投与 2 時間後に最高濃度に達した。（表 6）

代謝物 A は、胆汁及び小腸内容物では投与 1、2、4 時間後のいずれにおいても検出された。代謝物 A 濃度は胆汁＞小腸内容物＞肝臓≒小腸≒腎臓の順であった。

代謝物 B は、胆汁及び小腸内容物では投与 1、2、4 時間後においてほとんどの試料から検出され、肝臓では投与 2 時間後で全試料、投与 4 時間後では 3 試料から検出された。検出濃度は 3-オキソ体と同じ傾向であった。

代謝物 G では、胆汁で各採取試料の全試料からまた、小腸内容物では投与 2 時間後及び 4 時間後の全試料から検出された。

代謝物 C 及び代謝物 D では、各採取時点において胆汁及び小腸内容物の全試料で検出され、肝臓では投与 2 時間後及び 4 時間後の 1~3 試料で検出された。

代謝物 E では、胆汁中で各採取時点の全試料、小腸内容物では 1 時間で 2 試料、投与 2 時間後及び 4 時間後で全試料から検出された。

各代謝物の検出濃度と検出頻度は、代謝物 B＞代謝物 A＞代謝物 D＞代謝物 C＞代謝物 E≒代謝物 G の順であった。

表 6. 鶏における組織中のノルフロキサシン濃度の推移（ $\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$ ）

組織	採取時間		
	投与 1 時間後 (n=20)	投与 2 時間後 (n=20)	投与 4 時間後 (n=20)
血清	12.1±0.21	0.99±0.05	0.51±0.11
肝臓	12.40±4.15	20.38±1.22	14.79±1.47
腎臓	4.74±2.29	5.29±0.91	3.50±0.61
脾臓	0.88±0.40	1.10±0.23	0.70±0.11
肺	1.06±0.56	4.85±2.28	2.44±1.55
心臓	0.68±0.32	0.66±0.10	0.51±0.09
小腸	3.42±2.71	11.97±3.74	11.51±1.32
筋肉	0.44±0.29	0.85±0.19	0.96±0.09

脂肪	0.14±0.03	0.22±0.08	0.24±0.12
脳	0.11±0.06	0.11±0.04	0.10±0.03
皮膚	0.30±0.17	0.48±0.10	0.51±0.08
小腸内容物	49.15±13.88	100.65±21.41	96.95±23.43
胆汁	471.80±81.63	959.10±184.10	1171.30±142.42

1 検出限界：0.02 µg/g 又は µg/mL

2 平均値±標準偏差

3
4 **③ 排泄**（参照：＜インフェック 10%液補足資料＞X. 吸収等試験：添付資
5 料X-6)

6 鶏（3週齢、8羽/群）を用いてノルフロキサシン液剤の単回強制経口投与（ノ
7 ルフロキサシンとして 20 mg/kg 体重）試験が実施された。投与後 0~24 時間、
8 24~48 時間、48~72 時間の糞尿中の未変化体及び代謝物の濃度について HPLC
9 により測定した。

10 糞尿中では、未変化体及び代謝物とも投与後 0~24 時間で最も高く、その後
11 速やかに減少し、投与後 48~72 時間では代謝物 A、代謝物 G で全試料（4/4）、
12 代謝物 E で 2 試料（2/4）、代謝物 C で 1 試料（1/4）が検出限界（0.02 µg/g）
13 未満となった。

14 投与後 0~72 時間における総排泄量に対する未変化体及び代謝物の割合は、
15 未変化体が 96.7 %と最も高く、代謝物 D で 1.3 %、代謝物 B で 0.9 %、代謝物
16 A で 0.5 %、代謝物 C 及び代謝物 E で 0.3 %、代謝物 G で 0.1 %であった。採
17 取時間別では投与後 0~72 時間の総排泄量の 92.0 %が投与後 0~24 時間に排泄
18 された。

19 糞尿中排泄量を投与量で除して回収率を算出した。未変化体とその代謝物を
20 含めた総回収率は 44.3 %となり、投与したノルフロキサシンの 44.3%が未変
21 化体あるいは代謝物として糞尿より回収された。

22
23 **（7）残留試験（豚）①**（参照：＜インフェック 2%散補足資料＞X III. 残留
24 性に関する試験：添付資料X III-2)

25 交雑種豚（雌・去勢雄、15頭/群）を用いてノルフロキサシン製剤の 5 日間
26 連続混餌投与（ノルフロキサシンとして 10（常用量）及び 20（2 倍量）mg/kg
27 体重/日）試験が実施され、経時的（最終投与 4 時間後及び 1、3、5、7 日後）
28 に組織におけるノルフロキサシン及びその代謝物 A の残留性について HPLC
29 により検討された。

30 ノルフロキサシンは常用量投与群及び 2 倍量投与群のいずれの組織でも最
31 終投与 4 時間後は検出されたが、最終投与 3 日後には検出限界（0.02 µg/g 又
32 は µg/mL）未満となった。（表 7）

33 代謝物 A は最終投与 4 時間後では常用量投与群の肝臓及び腎臓で、2 倍量投
34 与群の肝臓、腎臓及び小腸で検出されたが、最終投与 1 日後にはいずれの組織

1 においても検出限界（0.02 µg/g 又は µg/mL）未満となった。（表 8）

6 表 7. 豚の組織中のノルフロキサシン濃度の推移（µg/g 又は µg/mL）n=3

組織	常用量			2 倍量		
	投与 4 時間後	投与 1 日後	投与 3 日後	投与 4 時間後	投与 1 日後	投与 3 日後
血清	0.19±0.01	—	—	0.42±0.06	0.03±0.01	—
筋肉	0.56±0.06	0.03±0.02	—	1.26±0.08	0.14±0.05	—
脂肪	0.10±0.02	—	—	0.20±0.03	—	—
肝臓	0.95±0.05	0.10±0.03	—	2.13±0.21	0.21±0.04	—
腎臓	1.05±0.04	0.12±0.04	—	2.10±0.30	0.24±0.06	—
小腸	1.13±0.53	0.05±0.02	—	2.21±0.82	0.09±0.03	—

7 —：検出限界（0.02 µg/g 又は µg/mL）未満

8 表 8. 豚の組織中の代謝物 A 濃度の推移（µg/g 又は mL）n=3

組織	常用量			2 倍量		
	投与 4 時間後	投与 1 日後	投与 3 日後	投与 4 時間後	投与 1 日後	投与 3 日後
血清	—	—	—	—	—	—
筋肉	—	—	—	—	—	—
脂肪	—	—	—	—	—	—
肝臓	0.07±0.01	—	—	0.08±0.02	—	—
腎臓	0.06±0.01	—	—	0.11±0.07	—	—
小腸	—	—	—	0.07±0.02	—	—

10 —：検出限界（0.02 µg/g 又は µg/mL）未満

12 **（8）残留試験（豚）②**（参照：＜インフェック 2 % 散補足資料＞X III. 残留
13 性に関する試験：添付資料 X III-3~X III-5）

14 LDW 種子豚（約 2 ヶ月齢、去勢 1 頭及び雌 2 頭/群）を用いてノルフロキサ
15 シン製剤の 5 日間連続混餌投与（ノルフロキサシンとして 10（常用量）及び
16 20（2 倍量）mg/kg 体重/日）試験が実施され、経時的（最終投与 4 時間後及
17 び 1、3、5、7 日後）に組織におけるノルフロキサシン及びその代謝物 A の残
18 留性について HPLC により検討された。

19 ノルフロキサシンでは、常用量及び 2 倍量投与群のいずれの組織においても
20 最終投与 4 時間後は検出されたが、常用量投与群では最終投与 3 日後に、2 倍
21 量投与群では最終投与 5 日後に検出限界（0.02 µg/g 又は µg/mL）未満となっ

た。(表 9)

代謝物 A では、最終投与 4 時間後に常用量投与群の肝臓及び腎臓で、2 倍量投与群の肝臓、腎臓及び小腸で検出されたが、最終投与 1 日後にはいずれの投与群においても検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満となった。(表 10)

表 9. 豚の組織中のノルフロキサシン濃度の推移 (µg/g 又は µg/mL) n=3

組織	常用量			2 倍量			
	投与 4 時間後	投与 1 日後	投与 3 日後	投与 4 時間後	投与 1 日後	投与 3 日後	投与 5 日後
血清	0.21± 0.06	—	—	0.54± 0.09	0.04± 0.02	—	—
筋肉	0.63± 0.15	0.12± 0.01	—	1.59± 0.10	0.26± 0.02	—	—
脂肪	0.10± 0.02	—	—	0.23± 0.04	—	—	—
肝臓	1.08± 0.32	0.10± 0.04	—	2.76± 0.40	0.28± 0.01	—	—
腎臓	1.21± 0.10	0.09± 0.02	—	2.92± 0.21	0.26± 0.05	0.10※	—
小腸	1.67± 0.78	0.05± 0.02	—	2.97± 2.48	0.15± 0.07	—	—

※：3 頭中 1 頭のみ検出、2 頭は検出限界 (0.02 µg/g) 未満

—：検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満

平均値±標準偏差

表 10. 豚の組織中の代謝物 A 濃度の推移 (µg/g 又は µg/mL) n=3

組織	常用量		2 倍量	
	投与 4 時間後	投与 1 日後	投与 4 時間後	投与 1 日後
血清	—	—	—	—
筋肉	—	—	—	—
脂肪	—	—	—	—
肝臓	0.04±0.01	—	0.04±0.01	—
腎臓	0.05±0.01	—	0.05±0.00	—
小腸	—	—	0.03※	—

※：3 頭中 1 頭のみ検出、2 頭は検出限界 (0.02 µg/g) 未満

—：検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満

平均値±標準偏差

(9) 残留試験 (鶏) ① (参照：<インフエック 10%液補足資料> X III. 残留

1 性に関する試験：添付資料XⅢ-2)

2 ブロイラー専用種（チャンキー）鶏（雌雄各 3 羽/群）を用いてノルフロキサシン製剤の 3 日間連続飲水投与（ノルフロキサシンとして 20（常用量）及び 40（2 倍量）mg/kg 体重/日）試験が実施され、経時的（最終投与 4 時間後及び 1、3、5、7 日後）に組織におけるノルフロキサシン及びその代謝物 A の残留性について HPLC により検討された。

7 ノルフロキサシンでは、常用量及び 2 倍量投与群のいずれの組織でも最終投与 4 時間後は検出されたが、常用量投与群では最終投与 3 日後に、2 倍量投与群では最終投与 5 日後には検出限界（0.02 µg/g 又は µg/mL）未満となった。

10 （表 11）

11 代謝物 A では、常用量投与群のいずれの組織も最終投与 4 時間後に検出限界（0.02 µg/g 又は µg/mL）未満であった。2 倍量投与群は最終投与 4 時間後に肝臓及び小腸で検出されたが、最終投与 1 日後にはいずれの組織においても検出限界（0.02 µg/g 又は µg/mL）未満となった。（表 12）

16 表 11. 鶏の組織中のノルフロキサシン濃度の推移（µg/g 又は µg/mL）n=3

組織	常用量			2 倍量			
	投与 4 時間後	投与 1 日後	投与 3 日後	投与 4 時間後	投与 1 日後	投与 3 日後	投与 5 日後
血清	0.09± 0.02	—	—	0.21± 0.05	—	—	
皮膚	0.20± 0.02	—	—	0.28± 0.03	—	—	
筋肉	0.49± 0.10	—	—	0.84± 0.11	0.08± 0.01	—	—
脂肪	0.08± 0.07	—	—	0.14± 0.04	—	—	
肝臓	8.80± 1.29	0.81± 0.23	—	13.63± 0.67	2.00± 0.44	0.07※	—
腎臓	1.60± 0.49	0.07± 0.06	—	2.51± 0.20	0.23± 0.03	—	—
小腸	4.81± 1.20	0.24± 0.17	—	10.24± 2.20	0.55± 0.27	—	—

17 ※：3 頭中 1 頭のみ検出、2 頭は検出限界（0.02 µg/g）未満

18 —：検出限界（0.02 µg/g 又は µg/mL）未満

19 平均値±標準偏差

21 表 12. 鶏の組織中の代謝物 A 濃度の推移（µg/g 又は µg/mL）n=3

	常用量	2 倍量
--	-----	------

組織	投与 4 時間後	投与 1 日後	投与 4 時間後	投与 1 日後
血清	—	—	—	—
皮膚	—	—	—	—
筋肉	—	—	—	—
脂肪	—	—	—	—
肝臓	—	—	0.07、0.06※	—
腎臓	—	—	—	—
小腸	—	—	0.06±0.03	—

※：3 頭中 2 頭のみ検出、1 頭は検出限界（0.02 µg/g）未満

—：検出限界（0.02 µg/g 又は µg/mL）未満

平均値±標準偏差

(10) 残留試験（鶏）②（参照：＜インフェック 10%液補足資料＞X III. 残留性に関する試験：添付資料 X III-3~X III-5）

ブロイラー専用種（チャンキー）鶏（45 日齢、3 羽/群）を用いてノルフロキサシン製剤の 3 日間連続飲水投与（ノルフロキサシンとして 20（常用量）及び 40（2 倍量）mg/kg 体重/日）試験が実施され、経時的（最終投与 4 時間後及び 1、3、5、7 日後）に組織におけるノルフロキサシン及びその代謝物 A の残留性について HPLC により検討された。

ノルフロキサシンでは、常用量及び 2 倍量投与群のいずれの組織においても最終投与 4 時間後は検出されたが、常用量投与群では最終投与 3 日後に、2 倍量投与群では最終投与 5 日後に検出限界（0.02 µg/g 又は µg/mL）未満となった。（表 13）

代謝物 A では、最終投与 4 時間後に常用量投与群の肝臓で、2 倍量投与群の肝臓、腎臓及び小腸で検出されたが、最終投与 1 日後にはいずれの投与群においても検出限界（0.02 µg/g 又は µg/mL）未満となった。（表 14）

表 13. 鶏の組織中のノルフロキサシン濃度の推移（µg/g 又は µg/mL）n=3

組織	常用量			2 倍量			
	投与 4 時間後	投与 1 日後	投与 3 日後	投与 4 時間後	投与 1 日後	投与 3 日後	投与 5 日後
血清	0.13± 0.04	—	—	0.33± 0.09	—	—	
皮膚	0.11± 0.01	—	—	0.19± 0.03	—	—	
筋肉	0.56± 0.14	—	—	1.09± 0.08	—	—	
脂肪	0.03※	—	—	0.06±	—	—	

				0.03			
肝臓	6.60± 1.07	0.28± 0.08	—	14.15± 1.31	0.50± 0.17	0.05※	—
腎臓	1.36± 0.45	0.06± 0.04	—	3.26± 1.17	0.10± 0.02	—	—
小腸	3.65± 2.77	—	—	9.77± 3.86	0.07± 0.03	—	—

※：3頭中1頭のみ検出、2頭は検出限界（0.02 µg/g）未満

—：検出限界（0.02 µg/g 又は µg/mL）未満

平均値±標準偏差

表 14. 鶏の組織中の代謝物 A 濃度の推移（µg/g 又は µg/mL）n=3

組織	常用量		2倍量	
	投与4時間後	投与1日後	投与4時間後	投与1日後
血清	—	—	—	—
皮膚	—	—	—	—
筋肉	—	—	—	—
脂肪	—	—	—	—
肝臓	0.04※	—	0.05±0.01	—
腎臓	—	—	0.04、0.03※※	—
小腸	—	—	0.04±0.02	—

※：3頭中1頭のみ検出、2頭は検出限界（0.02 µg/g）未満

※※：3頭中2頭のみ検出、2頭は検出限界（0.02 µg/g）未満

—：検出限界（0.02 µg/g 又は µg/mL）未満

平均値±標準偏差

2. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（マウス及びラット）（参照：＜インフェック 10 %液補足資料＞IV. 毒性試験：参考資料IV-1）

ddY系マウス（雌雄各~~n=10~~匹/群）及びWistar系ラット（雌雄各~~n=10~~匹/群）を用いてノルフロキサシンの経口、皮下、筋肉内及び静脈内~~の4経路の~~投与による急性毒性試験~~を~~実施~~した~~された。経口及び皮下投与試験では投与後10日、筋肉内及び静脈内投与試験では投与後7日、一般状態、死亡例数及び体重について観察~~し~~され、全~~被験動物を~~は剖検に供~~した~~された。

各~~投与経路試験の~~LD₅₀~~は~~を表15に示~~した~~されている。

表 15. ノルフロキサシンの投与経路別 LD₅₀ (mg/kg 体重) ~~n=10~~

投与経路	マウス		ラット	
	雄	雌	雄	雌

経口 ¹⁾	>4,000	>4,000	>4,000	>4,000
皮下 ²⁾	>1,500	>1,500	>1,500	>1,500
筋肉内 ³⁾	470	480	>500	>500
静脈内 ⁴⁾	220	237	270	245

1) : 挿管による強制投与

2) : 背部皮下に投与

3) : 大腿部筋肉内に投与

4) : 尾静脈内に投与

経口及び皮下投与において、死亡例及び中毒様毒性症状は認められなかったが、体重は両投与経路において一時的に減少したが認められた。筋肉内投与においては、投与後に軽度の鎮静症状がみられたが体重への影響は認められなかった。静脈内投与においては、投与直後に呼吸麻痺及び四肢の強直性痙攣を呈したが認められ死亡する例もみられたが、生存動物では軽度の痙攣及び鎮静がみられた程度で、その症状は投与 30~60 分後には消失し、体重への影響は認められなかった。剖検では、皮下及び筋肉内投与部位に炎症及び壊死、また皮下投与部位において被験物質の残留が認められた以外他の臓器に著変は認められなかった。

(2) ノルフロキサシン代謝物の急性毒性試験 (マウス及びラット) (参照 : <インフェック 10 %液補足資料> IV. 毒性試験 : 参考資料 IV-2)

ddY 系マウス (雌雄各 10 匹/群) 及び Wistar 系ラット (雌雄各 10 匹/群) を用いて、ノルフロキサシンの代謝物として同定された代謝物 A、代謝物 B、代謝物 C、代謝物 D、代謝物 E ならびに代謝物 G の経口投与による急性毒性試験をが実施したされた。各代謝物は蒸留水に懸濁し、代謝物 A、代謝物 D 及び代謝物 E は 2,000 mg/kg 体重、代謝物 B、代謝物 C 及び代謝物 G は 4,000 mg/kg 体重をが単回強制経口投与したされた。投与後 7 日、一般状態、死亡例数及び体重について観察しされ、全被験動物をは剖検に供したされた。

各投与経路試験の LD₅₀ はを表 16 に示したされている。

表 16. ノルフロキサシンの代謝物の LD₅₀ (mg/kg 体重) ~~n=10~~

ノルフロキサシンの代謝物	マウス (経口)		ラット (経口)	
	雄	雌	雄	雌
代謝物 A	>2,000	>2,000	>2,000	>2,000
代謝物 B	>4,000	>4,000	>4,000	>4,000
代謝物 C	>4,000	>4,000	>4,000	>4,000
代謝物 D	>2,000	>2,000	>2,000	>2,000
代謝物 E	>2,000	>2,000	>2,000	>2,000
代謝物 G	>4,000	>4,000	>4,000	>4,000

一般状態、体重変化及び剖検所見において投与に起因すると考えられる影響

1 は認められなかった。

3. 亜急性毒性試験

4 (1) 1ヶ月間亜急性毒性試験(ラット)(参照:<インフェック10%液補足資
5 料>IV. 毒性試験:参考資料IV-1)

6 Wistar系ラット(雌雄各10匹/群)を用いたノルフロキサシンの挿管によ
7 り強制経口投与(0、250、500、1,000 mg/kg 体重/日)による1ヶ月間亜急性
8 毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

9 本試験期間中、投与に関連すると考えられる死亡例は認められなかった。一
10 般状態、体重変化、摂餌量、飲水量、血液学的検査、血液生化学的検査及び肝
11 臓・腎臓の酵素活性において投与に起因すると考えられる影響は認められな
12 かった。

13 尿検査では、500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌においてK⁺の増加、1,000
14 mg/kg 体重/日投与群の雌において尿量の減少、pH、K⁺に对照群との間に有意
15 差が認められたが、用量相関性は認められず腎障害による現象とは言い難いと
16 考えられた。

17 剖検では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄3例に盲腸の肥大膨満が認めら
18 れたが、組織学的所見において異常はみられなかったは正常であった。

19 臓器重量及び病理組織学的検査では、投与による明らかな変化はいずれの臓
20 器も絶対・比重量に有意差が認められなかった。

21 ~~その他、病理組織学的検査では、腸間リンパ節の洞の軽度な拡張、副腎皮質
22 部の小結節、腎盂腎炎、近位尿細管上皮の細胞湿潤、精巣上体に精子性肉芽、
23 子宮の機能層萎縮を伴った水腫が認められたものの、いずれも頻度が低く用量
24 依存性は全くみられなかった。~~

25 本試験においてみられた尿量、尿中電解質及び盲腸の肥大は、本剤の腸内細
26 菌叢への影響に伴う二次的变化であり、投与に起因すると考えられる影響は認
27 められなかったことから、NOAELは1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。

29 (2) 6ヶ月間亜急性毒性試験(ラット)(参照:<インフェック10%液補足資
30 料>IV. 毒性試験:参考資料IV-3)

31 ~~JCL~~Wistar系ラット(雌雄各10匹/群)を用いたノルフロキサシンの挿管
32 による強制経口投与(0、125、250、500 mg/kg 体重/日)による6ヶ月間亜
33 急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

34 本試験期間中、投与に関連すると考えられる死亡例は認められなかった。

35 体重変化では、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に体重増加抑制が認めら
36 れたが、統計学的に有意な抑制ではなかった。一般状態、摂餌量、飲水量、血
37 液学的検査、血液生化学的検査及び肝臓・腎臓の酵素活性において投与に起因
38 すると考えられる影響は認められなかった。

39 血液学的検査では、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に白血球数の減少が
40 みられたが、関連する組織学的所見は認められなかった。

1 尿検査の結果、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において尿量減少に伴うの
2 ~~ため~~尿濃縮によると考えられる K⁺の増加がみられたが、血清電解質に異常
3 をもたらすほどの影響ではなかった。

4 臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では、~~一部の主要臓器（脾臓、精巣、~~
5 ~~下垂体、副腎）の絶対重量あるいは比重量に对照群との有意差が認められたが、~~
6 ~~絶対重量及び比重量ともに有意差が認められたものはなく、用量依存性も認め~~
7 ~~られなかったことから、投与に起因する影響は認められなかった。ではないと~~
8 ~~考えられた。~~

9 ~~剖検において、投与に起因すると考えられる肉眼的所見は認められなかった。~~
10 ~~病理組織学的検査の結果、腸間リンパ節の縮小、脾臓の細胞湿潤による病巣、~~
11 ~~肝臓のうっ血、小範囲での好酸体の出現、細胞質の空胞化、腎臓の細胞浸潤に~~
12 ~~よる小病巣及び局限性の精細管萎縮が認められたが、いずれも頻度が低く、用~~
13 ~~量依存性は全く認められなかった。~~また、走査電子顕微鏡の検査から聴覚障害
14 を惹起するような蝸牛管の病変も認められなかった。

15 本試験においてみられた尿中電解質の変化は、本剤の腸内細菌叢への影響に
16 伴う二次的变化であり、投与に起因すると考えられる影響は認められなかった
17 ことから、NOAELは500 mg/kg 体重/日であると考えられた。

18 19 4. 慢性毒性/発がん性試験

20 慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

21 22 5. 生殖発生毒性試験

23 マウスを用いた三節生殖発生毒性試験及びウサギを用いた胎児の器官形成
24 期投与試験が行われている。

25
26 (1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験（第I節）（マウス）（参照：＜インフエク
27 ク10%液補足資料＞IV. 毒性試験：参考資料IV-4）

28 ~~SLC~~ICR系マウス（雄：6週齢、雌：12週齢、雌雄各20匹/群）を用いた
29 ノルフロキサシンの強制経口投与（0、125、250、500 mg/kg 体重/日）試験
30 が実施された。被験物質は、雄には交配前61日間及び交配期間中、雌には交
31 配前15日間及び交配期間を通じ~~も~~妊娠6日まで連続投与された。雄は交配終
32 了後、雌は妊娠18日に剖検した。

33 親動物では、死亡例は認められず投与の影響と考えられる変化は、~~500~~
34 ~~mg/kg 体重/日投与群の雌雄において有意ではない体重増加抑制が認められた~~
35 ~~以外、一般状態、摂餌量及び飲水量に投与に起因すると考えられる影響は認め~~
36 ~~られなかった。~~

37 交配期間、交尾率、妊娠率、黄体数及び着床数に对照群との間に有意差は認
38 められず、排卵、受精、着床過程における投与に起因すると考えられる影響は
39 認められなかった。500 mg/kg 体重/日投与群の~~雌雄~~胎児を除いた投与群の胎
40 児胎盤重量に对照群との有意差が認められたが、用量依存性は認められず、生

1 存胎児体重にも影響は認められなかった。

2 胎児の外表~~奇形異常~~として、500 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂（2例）が認
3 められ、内臓~~奇形異常~~として 250 及び 500 mg/kg 体重/日投与群に水腎症（各
4 1例）、500 mg/kg 体重/日投与群に水頭症と水腎症の合併症（1例）が認めら
5 れた。~~が、また、骨格奇形異常として、125 及び 500 mg/kg 体重/日投与群に~~
6 ~~波状肋骨（それぞれ 1 及び 2 例）、500 mg/kg 体重/日投与群に肩甲骨の屈曲（1~~
7 ~~例）が認められた。これらの発現頻度は低く、には対照群との間に有意差は~~
8 ~~認められなかった。500 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異であるに胸骨分節核~~
9 ~~不相称の発現頻度が有意に上昇した。250 mg/kg 体重/日投与群に第 5 胸骨核~~
10 ~~化骨遅延が多く認められたが、いずれの場合も用量依存性は認められなかった。~~
11 ~~これらのことから、本試験で認められた外表、内臓及び骨格異常は自然発生的~~
12 ~~なものと考えられた。~~

13 本試験において、親動物~~には及び胎児ともに~~投与に起因すると考えられる影
14 響は認められなかったが、500 mg/kg 体重/日投与群で骨格変異の発現頻度が
15 上昇したことから、本試験における NOAEL は親動物~~に対して及び胎児のい~~
16 ~~ずれも~~ 500 mg/kg 体重/日、胎児に対して 250 mg/kg 体重/日であると考えら
17 れた。

19 (2) 器官形成期投与試験（第Ⅱ節）（マウス）（参照：＜インフェック 10%液 20 補足資料＞IV. 毒性試験：参考資料IV-5)

21 ~~SLC~~ ICR 系妊娠マウス（31 匹/群）を用いた妊娠 6~~~1510~~ 日のノルフロキサ
22 シンの~~連続~~強制経口投与（0、125、250、500 mg/kg 体重/日）試験が実施さ
23 れた。各群 21 匹の母動物~~をが~~妊娠 18 日に剖検~~され~~、胎児~~への影響~~について
24 観察~~したされた~~。各群 10 匹の妊娠動物は自然分娩させ、新出生児（F₁）の発
25 育をについて観察したされた。さらに、F₁の生後 10~11 週に同一群内の F₁
26 雌雄を交配させ、妊娠の確認された F₁雌の 2/3 は妊娠 14 日に剖検~~し~~、残り
27 1/3 の F₁雌は自然分娩させ、新出生児（F₂）についても観察した。

28 母動物では、死亡例は認められず、投与の影響と考えられる変化は中毒症状
29 も認められなかった。125 mg/kg 体重/日以上投与群において体重増加抑制傾
30 向、500 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量の減少傾向がみられたが用量依存性は
31 認められなかった。

32 胎児では、125 mg/kg 体重/日以上投与群の雄の胎児重量~~の低下がみられた。~~
33 125 及び 250 mg/kg 体重/日投与群の雄胎児の胎盤重量の減少が認められたが、
34 用量依存性は認められ~~なかった。これらの雄胎児体重及び胎盤重量の変化は~~
35 ~~いずれの値も背景データの変化正常値の範囲内であった。着床数、吸収胚数、~~
36 死亡・生存胎児数、性比には影響は有意差は認められなかった。外表~~奇形異常~~
37 として 125 mg/kg 体重/日投与群に外脳症と臍ヘルニアの合併症（1例）、250
38 mg/kg 体重/日投与群に曲尾（1例）、500 mg/kg 体重/日投与群に口蓋裂（1例）
39 が認められたが、発現頻度は低く、対照群との間に有意差はなく、用量依存
40 性も認められなかったことから、偶発的な発現と考えられた。自然発生的なも

1 ~~のと考えられた。内臓及び骨格奇形はいずれの群にも異常は1例も認められな~~
2 ~~かった。ず、骨格異常として500 mg/kg 体重/日投与群に波状肋骨(1例)が~~
3 ~~認められ、骨格変異として250 mg/kg 体重/日投与群の14肋骨の発現頻度の~~
4 ~~上昇がみられたが、用量依存性はみられなかった。ならびに500 mg/kg 体重/~~
5 ~~日投与群の仙尾椎の骨化数減少³骨数の変化が認められた。~~

6 児の観察では、F₁児において250 mg/kg 体重/日投与群に曲尾(1例)が認
7 められたが、~~発現頻度は低く、対照群との間に有意差はなく、用量依存性も認~~
8 ~~められなかったことから、偶発的な発現と考えられた。F₂児には外表異常奇~~
9 ~~形は認められなかった。500 mg/kg 体重/日投与群におけるF₁雌児の出生児及~~
10 ~~び5週齢の体重が有意に低かった。その他のF₁の発育、繁殖成績、F₂の発育~~
11 ~~には投与によると考えられる悪影響はみられなかった。また、再新生児の器官~~
12 ~~重量、骨格、発育分化、機能、行動観察及び生殖能力に異常は認められなかつ~~
13 ~~た。~~

14 本試験において、母動物には、~~胎児及び新生児ともに投与に起因すると考え~~
15 ~~られる影響は認められなかったことから、母動物に対するNOAELは母動物、~~
16 ~~胎児及び新生児(F₁及びF₂)のいずれも500 mg/kg 体重/日と考えられた。~~
17 ~~500 mg/kg 体重/日投与群でF₁胎児の仙尾椎の骨化数減少、F₁雌児の生後の低~~
18 ~~体重がみられたことから、次世代に対するNOAELは250 mg/kg 体重/日と考~~
19 ~~えられた。催奇形性は認められなかった。~~

21 (3) 器官形成期投与試験(ウサギ)(参照: <インフェック 10 %液補足資料 22 >IV. 毒性試験: 参考資料IV-6)

23 日本白色種妊娠ウサギ(12~13匹/群)を用いた妊娠6~18日のノルフロキサ
24 シンの連続強制経口投与(0、25、50、100 mg/kg 体重/日)試験が実施された。
25 母動物を~~は~~妊娠29日に剖検し~~され~~、胎児を~~検査した~~について観察された。

26 母動物では、100 mg/kg 体重/日投与群~~で~~に軽度の自発運動の低下、~~顕著な~~
27 ~~食欲減退、体温降下及び下痢等の中毒症状~~が認められ、摂餌量及び飲水量の低
28 下に伴う体重増加抑制~~傾向~~が認められた。~~主要臓器重量では50 mg/kg 体重/~~
29 ~~日投与群において脳の絶対重量及び比重量の減少、副腎の絶対重量の増加が認~~
30 ~~められたが用量依存性は認められなかった。また、100 mg/kg 体重/日投与群~~
31 ~~では胸腺の絶対重量及び比重量³の減少が認められた。~~

32 胎児~~については~~では、100 mg/kg 体重/日投与群に~~おいて~~母動物に~~生じた中~~
33 ~~毒症状、摂餌量及び飲水量の低下に伴う体重増加抑制によると思われる胎児死~~
34 ~~亡数の増加が認められた。また、100 mg/kg 体重/日投与群に外表奇形異常と~~
35 ~~して水頭症(1例)、内臓奇形異常として片副腎(1例)が認められたが、発~~
36 ~~現頻度は低く、対照群との間に有意差も認められなかったことから、偶発的な~~
37 ~~発現と考えられた。~~

38 本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群~~において~~母動物の~~摂餌量及び~~

³ 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

1 飲水量の低下に伴う体重増加抑制に体重増加抑制傾向及び胸腺重量の変化が
2 認められ、の絶対及び比重量の減少、胎児については死亡数の増加が認められ
3 たことからので、~~NOAEL~~は母動物及び胎児に対する NOAEL はともに 50
4 mg/kg 体重/日 ~~である~~と考えられた。催奇形性は認められなかった。

5
6 **(4) 周産期及び授乳期投与試験 (第Ⅲ節) (マウス)** (参照：<インフェック
7 10%液補足資料>IV. 毒性試験：参考資料IV-7)

8 ~~SLC~~ICR 系妊娠マウス (21 匹/群) を用いた妊娠 15 日から分娩 21 日後ま
9 でのノルフロキサシンの連続強制経口投与 (0、125、250、500 mg/kg 体重/
10 日) 試験が実施された。自然分娩により得られた F₁ 児は生後 13 週に同一群内
11 の F₁ 雌雄を交配させ、妊娠の確認された F₁ 雌の 3/4 は妊娠 14 日に剖検し、
12 残りの 1/4 の F₁ 雌は F₂ を自然分娩させ、F₂ 児の発育についても検査した観察
13 された。

14 母動物では、死亡例は認められず、投与の影響と考えられる変化は中毒症状
15 も認められなかった。~~500 mg/kg 体重/日投与群で一時的な体重増加抑制傾向~~
16 ~~が認められたのみであった。~~

17 新生出生児では、外表異常奇形として F₁ 児、F₂ 児において 125 mg/kg 体重
18 /日投与群のみに曲尾 (各 2 例) が認められたが、感受期を過ぎた後の投与で
19 あることから、偶発的な発現と考えられた。~~通常よく認められる種類の奇形で~~
20 ~~あり、発生率も高くなく、また、用量依存性もみられないことから自然発生的~~
21 ~~なものと考えられた。~~~~4 週齢の F₁ 及び F₂ の体重、器官重量、骨格所見、行動~~
22 ~~検査において投与群と対照群との間に有意差が散見されたが、関連する指標の~~
23 ~~変化、用量依存性及び F₁ 及び F₂ 世代の間の変化の整合性がみられないことか~~
24 ~~ら、投与に起因する影響とは考えられなかった。~~~~母、F₂ 児の主要臓器重量に~~
25 ~~ついては、絶対重量は対照群に比べ有意に重かったが、比重量では差がなく、~~
26 ~~用量依存性も認められなかった。~~~~骨格異常として、250 及び 500 mg/kg 体重/~~
27 ~~日投与群において尾椎数の減少が認められたが、用量依存性は認められなか~~
28 ~~った。~~~~発育分化及び機能、行動観察、生殖能力において投与に起因すると考えら~~
29 ~~れる影響は認められなかった。~~

30 本試験において、母動物及び新生児ともに投与に起因すると考えられる影響
31 は認められなかったことから、~~NOAEL~~は母動物及び次・次々世代に対する
32 NOAELは新生児 (F₁ 及び F₂) のいずれも 500 mg/kg 体重/日 ~~である~~と考えら
33 れた。~~催奇形性は認められなかった。~~

34
35 **6. 遺伝毒性試験** (参照：<インフェック 2%散補足資料>IV. 毒性試験：参考
36 資料IV-8-1~IV-10)

37 ノルフロキサシンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro*、*in vivo* 試験の結果を表
38 17、18 にまとめた。

39
40 表 17. *in vitro* 試験

試験	対象	処理濃度 用量	結果
Ames 試験 (参照:参考資料IV-8-1)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538、 <i>Escherichia coli</i> WP2uvr A ⁻	0、0.001、0.01、0.05、0.1 µg/plate (<u>±S9</u>)	陰性
Ames 試験 (参照:参考資料IV-8-2)	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA98	0.001、0.005、0.01、0.05 µg/plate (<u>±S9</u>)	陰性
DNA 修復試験 (参照:参考資料IV-8-1)	<i>Bacillus subtilis</i> H-17(Rec+) M-45(Rec-)	62.5、125、250 µg/mL	<u>弱陽性</u> ¹⁾
染色体異常試験 (参照:参考資料IV-8-1)	CHL - <u>チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL 細胞)</u>	50、100、200 µg/mL (<u>±S9</u>)	陰性
<u>姉妹染色分体交換誘発試験</u> (参照:参考資料IV-8-1)	<u>培養ヒト末梢血液細胞</u>	<u>0、2.5、12.5、25 µg/mL</u>	<u>陰性</u>
	<u>チャイニーズハムスター線維芽細胞 (Don 細胞)</u>	<u>0、5、10、25、50 µg/mL</u>	<u>陰性</u>

1) 62.5、125、250 µg/mL のそれぞれの濃度で生じた発育阻止帯の正常株 (H-17(Rec+)) と組換え修復能欠損株 (M-45 (Rec-)) の差は約 5 mm であった。

3

4 表 18. *in vivo* 試験

試験	対象	投与量	結果
優性致死試験 (参照:参考資料IV-9)	SCL:CDF ₁ マウス (雌雄、10 週齢)	300、800 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性
染色体異常試験 (参照:参考資料IV-9)	チャイニーズハムスター (雄、10 週齢)	250、500 mg/kg 体重 単回経口	陰性
	Wistar 系ラット (雄、6 週齢)	1,000 mg/kg 体重/日 38 日間連続経口投与	陰性
小核試験 (参照:参考資料IV-10)	マウス骨髄細胞	500、1,000 mg/kg 単回経口投与	陰性
姉妹染色分体交換誘発試験 (参照:参考資料IV-8-1)	培養ヒト末梢血液細胞	0、2.5、12.5、25 µg/mL	陰性
	チャイニーズハムスター線維芽細胞	0、5、10、25、50 µg/mL	陰性

1
2 上記のように実施された *in vitro* 試験 の中で、DNA 修復試験において弱い
3 遺伝毒性が認められたが、*in vivo* 試験の結果はいずれも陰性であり、ノルフロ
4 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。

5
6 **7. 微生物学的影響に関する試験**（参照：平成 18 年度食品安全確保総合調査）
7 **(1) 臨床分離菌株に対する MIC**

8 平成 18 年度食品安全確保総合調査・動物用抗菌性物質の微生物学的影響調
9 査（平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施）において、ヒト臨床分離株等に対す
10 るノルフロキサシンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている。

11
12 **表 19. 動物用抗菌性物質の MIC₅₀**

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		Norfloxacin	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	≤ 0.06	≤ 0.06~0.5
<i>Enterococcus</i> species	30	8	1~16
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> species	30	128	64~>128
<i>Fusobacterium</i> species	20	32	16~64
<i>Bifidobacterium</i> species	30	32	8~>128
<i>Eubacterium</i> species	20	64	4~>128
<i>Clostridium</i> species	30	32	8~>128
<i>Peptococcus</i> species/ <i>Peptostreptococcus</i> species	30	16	8~128
<i>Prevotella</i> species	20	4	2~8
<i>Lactobacillus</i> species	30	32	8~>128
<i>Propionibacterium</i> species	30	8	4~8

13
14 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 *Prevotella*
15 *species* の 4 µg/mL であり、MIC_{calc}⁴は 3.775 µg/mL (0.003775 mg/mL) であ
16 った。

17
18 **8. 抗原性試験**（参照：＜インフェック 2% 散補足資料＞IV. 毒性試験：参考資
19 料IV-11）

20 **(1) アレルギー誘発試験（モルモット）**

4 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

1 Hartley 系モルモット（雄、10 匹/群）に 0.8 %ノルフロキサシン溶液を 1
 2 日 1 回 7 日間連続滴下（ノルフロキサシンとして 2、4 mg）して感作させた。
 3 9 日間の休薬後、0.4 %ノルフロキサシン溶液を 1 回滴下（ノルフロキサシン
 4 として 0.2 mg）し、滴下 24 時間後に観察を行った。その結果、ノルフロキサ
 5 シンは遅延型アレルギーを起こさなかった。

7 (2) アナフィラキシー誘発試験（モルモット）

8 Hartley 系モルモット（雄、10 匹/群）を用いてノルフロキサシン単独投与
 9（50 mg/kg 体重）及びノルフロキサシンと FREUND's complete adjuvant
 10（FCA）の等容量混液投与（ノルフロキサシンとして 0、5、50 mg/kg 体重）
 11 を表 20 の要領に従い感作させた。ノルフロキサシン単独投与では最終投与 7
 12 日後に、ノルフロキサシンと FCA の等容量混液投与では最終投与 10 日後に
 13 0.1 %ノルフロキサシン溶液を耳静脈内に注射し、アナフィラキシー症状の有
 14 無を観察した。その結果、いずれの方法で感作してもアナフィラキシー様反応
 15 は認められなかった。

16
 17 表 20. 感作方法及び誘発方法

投与内容	感作方法	誘発方法
ノルフロキサシン単独	初回（皮下）、3 日後（筋肉内）、7 及び 10 日後（足蹠皮内）、14 日後（静脈内）、17 日後（皮下） いずれも 50 mg/kg 投与	最終投与 7 日後（耳静脈内） 10 mg/kg
ノルフロキサシン+FCA	7 日間隔で 3 回（足蹠皮内及び腹側部皮内に分割投与） 2 ml/kg/回	最終投与 10 日後（耳静脈内） 10 mg/kg

18 (3) 抗体産生試験（ウサギ）

19 日本白色種ウサギ（雄、6 匹/群）を用いてノルフロキサシンとウシ血清 γ-
 20 グロブリンの結合体（以下、BGG 結合体）とノルフロキサシンとヒト血清ア
 21 ルブミン（以下、HSA 結合体）のそれぞれ 1 mL を等容量の FCA と混合し、
 22 2 mL を足蹠及び腹側部皮内に分割注入し、その 2 週間後も同様に分割注入し
 23 て感作させた。最終投与 10 日後の血清と HAS 結合体との反応を観察した結
 24 果、定量沈降反応、沈降反応阻止、寒天内沈降反応のいずれも陰性の結果で抗
 25 体の産生は認められなかった。

26 また、得られた血清の 10 倍希釈液を「(1) アレルギー誘発試験（モルモッ
 27 ト）」、「(2) アナフィラキシー誘発試験（モルモット）」の試験で用いたモル
 28 モットに皮内投与で感作させ、HSA 結合体を投与してもアナフィラキシー様
 29 反応は認められなかった。
 30

1
2 **9. 一般薬理試験**

3 **(1) 中枢神経系、末梢神経系に対する作用** (参照：＜インフェック 10%液補
4 足資料＞添付資料VIII-8)

5 **①一般状態観察**

6 JCL-ICR マウス (雄、5 匹/群) を用いた単回経口投与 (30、100、300、1,000、
7 2,000 mg/kg 体重) 試験の結果、1,000 mg/kg 体重以上投与群において自発運
8 動の低下と探索運動のわずかな低下が認められた。

9 Wistar 系ラット (雄、3 匹/群) を用いた単回経口投与 (30、100、300、1,000
10 mg/kg 体重) 試験では一般状態の変化は認められなかった。

11
12 **②中枢神経系に対する作用**

13 JCL-ICR マウス (雄)、Wistar 系ラット (雄) 及び日本在来白色種ウサギ (雄)
14 におけるノルフロキサシンの経口投与 (0、100、1,000 mg/kg 体重) あるいは
15 静脈内投与後の中枢神経系に対する作用について検討された。

16 経口投与後、マウス (9~10 匹/群) のペンテトラゾール、ストリキニーネ及
17 び電気刺激による痙攣に対する影響について検討した結果、1,000 mg/kg 体重
18 投与群においてストリキニーネ痙攣の死亡発現までの時間延長が認められた
19 のみで抗痙攣作用は認められなかった。また、ラット正常体温、ウサギ発熱体
20 温 (TTG-2 号 (藤沢) 15 µg/kg 体重の静脈内投与による)、マウスの鎮痛作用
21 (圧刺激法及び酢酸ライジング法)、自発運動、協調運動、筋弛緩作用 (傾斜
22 板法及び懸垂法)、チオペンタール麻酔、レセルピンの作用、眼瞼下垂作用及
23 び条件回避反応にも影響を及ぼさなかった。

24 静脈内投与後、急性ウサギ脳波 (投与量：10 及び 20 mg/kg 体重) 及び慢性
25 電極ウサギ脳波 (投与量：10 及び 30 mg/kg 体重) の自発脳波パターン、脳波
26 覚醒反応への影響は認められなかった。また、脊髄ウサギ (投与量：3、10 mg/kg
27 体重) の単シナプス及び多シナプス反射に対してもほとんど影響を与えなかつ
28 た。

29
30 **③末梢神経系に対する作用**

31 Hartley 種モルモット (雄) の摘出回腸及び気管平滑筋、Wistar 系ラット (雄)
32 の摘出輸精管、摘出妊娠及び非妊娠子宮、日本在来白色種ウサギ (雄) 摘出回
33 腸を用いて摘出臓器に対する影響について検討された。ノルフロキサシンは 3
34 $\times 10^{-4}$ g/mL という高濃度でウサギ摘出回腸の自動運動を一過性に興奮させ、
35 10^{-4} g/mL で妊娠あるいは非妊娠ラットの摘出子宮の自動運動をそれぞれ 37
36 及び 25%抑制したが、いずれの場合も洗浄することにより速やかに回復した。
37 ノルフロキサシンは 3×10^{-4} g/mL でもモルモットの摘出回腸、摘出気管平滑
38 筋、ラットの摘出輸精管の緊張を変化させず、アセチルコリンやアドレナリン
39 による収縮や弛緩反応にも影響を与えなかったが、ヒスタミンやセロトニンに
40 による回腸の収縮反応をわずかに増強した。また、ラット摘出輸精管においてノ

1 ルアドレナリンの低濃度による収縮抑制、高濃度による収縮増強という二相性
2 の影響を与えた。

3 ネコの瞬膜に対する影響は、ノルフロキサシンの1及び3 mg/kg体重の静
4 脈内投与直後にのみ約2~5%の抑制を受けた。10 mg/kg体重投与では節前及
5 び節後線維刺激による瞬膜収縮はそれぞれ約25及び10%の抑制を受けたが、
6 約60分で元のレベルに戻った。

7 ノルフロキサシンの静脈内投与(1、3、10 mg/kg)はウサギの総腓骨神経
8 刺激による前脛骨筋の攣縮反応に対し影響を及ぼさなかった。

9 10 ④臓器運動に対する作用

11 日本在来白色種ウサギ(雄)及びJCL-ICRマウス(雄)を用いて臓器運動
12 に対する作用について検討された。

13 ノルフロキサシンの静脈内投与(1、10 mg/kg体重)はウサギの胃幽門部及
14 び空腸の自発運動に影響を与えず、静脈内投与(1、3、10 mg/kg体重)によ
15 りウサギの膀胱及び生体位子宮運動にも影響は認められなかった。また、経口
16 投与(0、100、1,000 mg/kg体重)により腸管輸送能の影響も認められなかつ
17 た。

18 19 (2)呼吸・循環系に対する作用(参照:<インフェック10%液補足資料>添 20 付資料VIII-9)

21 ①呼吸・循環系に対する作用

22 Hartley種モルモット(雄)の摘出心臓及び日本在来白色種ウサギ(雄)の
23 摘出耳介血管標本に対し、高用量のノルフロキサシン(1,000 µg)では心収縮
24 力抑制、摘出耳介血管血流量の投与直後の下小及びその後の弱い増大が認めら
25 れたが、ノルフロキサシン10及び100 µgではほとんど影響を与えなかった。
26 ず、1,000 µgでは心収縮力抑制、摘出耳介血管血流量の投与直後の減少及び
27 その後の弱い増大が認められた。

28 Wistar系ラット(雄)を用いた試験では、無麻酔下経口投与(0、100、1,000
29 mg/kg体重)で血圧に変化は認められなかったが、ウレタン麻酔下において静
30 脈内投与では、5 mg/kg体重投与群で一過性の弱い血圧上昇を示すのみであつ
31 たが、10~40 mg/kg体重投与群では一過性の血圧上昇とそれに続く血圧下降
32 が認められた。

33 日本在来白色種ウサギ(雄)を用いた試験では、30 mg/kg体重の静脈内投
34 与により持続的な血圧下降が認められた。

35 イヌ(雄)を用いた静脈内投与試験では、1 mg/kg体重の投与で一部の動物
36 に顕著な血圧下降が見られた反面、10 mg/kg体重の投与でもほとんど影響を
37 受けない個体が認められた。イヌの静脈内定速持続注入(0.3%溶液、1 mL/min
38 ×60 min)では8例中1例に最大30 mmHgの血圧低下を起こしたに過ぎな
39 かった。

②その他の作用

Wistar 系雄ラット（雄）において経口投与（1,000 mg/kg 体重）により carrageenin 浮腫、dextran 浮腫、ストレス潰瘍、胆汁分泌、血糖値及び血液凝固時間に対して影響は認められなかったが、皮下投与（200 mg/kg 体重）により胃液分泌抑制が認められた。また、1,000 mg/kg 体重の経口投与した場合に尿量の減少、 Na^+/K^+ 比の減少が認められたが、100 mg/kg 体重投与では尿排泄に影響を与えなかったが、~~1,000 mg/kg 体重の投与において尿量の減少、 Na^+/K^+ 比の減少が認められた。~~

（3）ノルフロキサシン代謝物の一般薬理作用（参照：＜インフェック 10 %液 補足資料＞添付資料Ⅷ-10）

①イヌの呼吸及び循環系に及ぼす影響

雑種イヌ（雄、3~5 匹/群）をペントバルビタールナトリウムにより麻酔し、ノルフロキサシン代謝物（代謝物 A、代謝物 B、代謝物 C、代謝物 D、代謝物 E 及び代謝物 G）を右浅橈骨静脈内に投与（3 mg/kg 体重を 5 mg/kg 体重/min の速度で注入）した。

代謝物 A の投与終了直後に血圧の約 25 % の下降が認められたが、15 分後には回復した。心拍数、後肢血流量、心電図及び呼吸に対する影響は認められなかった。他の代謝物においては、測定したいずれのパラメーターについてもほとんど影響は認められなかった。

②ラットの尿排泄に及ぼす影響

SD 系ラット（雄、5 匹/群）にノルフロキサシンの代謝物（3-オキソ体、エチレンジアミン体、アセチルエチレンジアミン体、N-アセチル体、N-ホルミル体ならびにアミノ体）を尾静脈内に投与した。さらに総水分負荷量が 3 mL/100 g 体重となるよう 0.2 % 食塩水を経口投与し、尿排泄について検討した。

3-オキソ体は 3、5 及び 10 mg/kg 体重の投与において尿排泄量を顕著に増加させ、投与後 3~24 時間の尿において特に明らかであった。さらに、尿中 Na^+ の増加が 5 及び 10 mg/kg 体重投与群で、尿中 K^+ の増加が 3、5 及び 10 mg/kg 体重投与群において認められた。他の代謝物においては、10 mg/kg 体重の投与によりラットの尿量及び電解質排泄に影響は認められなかった。

（4）ノルフロキサシン代謝物のウサギ自発脳波に及ぼす影響（参照：＜インフェック 10 %液 補足資料＞添付資料Ⅷ-11）

ウサギ（雄、4 匹/群）をペントバルビタールナトリウムにより麻酔し、安定した脳波が記録できるようになってからノルフロキサシンの代謝物（代謝物 A 及び代謝物 B）を耳介静脈内に投与（3 mg/kg 体重を 5 mg/kg 体重/min の速度で注入）した。

ノルフロキサシン代謝物投与に起因すると考えられる行動上の変化、自発脳

1 波及び音刺激による脳波覚醒反応の変化は認められなかった。

3 10. ヒトへの影響

4 (1) ニューキノロン系抗菌~~性物質剤~~と非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用によ
5 る中枢性痙攣 (参照：＜インフェック 10%液補足資料＞追加参考資料 7：臨床
6 医のための薬の相互作用とそのマネジメント)

7 ニューキノロン系抗菌~~性物質剤~~の中枢興奮作用が非ステロイド性抗炎症鎮
8 痛剤の併用により増幅され痙攣が発現した事例が数例報告されている。このう
9 ちノルフロキサシンに関する症例では、ノルフロキサシンの1日3回経口服用
10 (300 mg/日) とフェンブフェンの1日3回経口服用 (600 mg/日) していた
11 61歳女性が服用3日後に意識消失を伴った全身性痙攣発作を発現している。

12 また、ノルフロキサシン単独あるいはビフェニル酢酸を併用したときの痙攣
13 誘発性も検討されており、マウス腹腔内における間代性痙攣の80%出現に必
14 要なノルフロキサシン単独の投与量は1,500 mg/kg 体重、ビフェニル酢酸併用
15 で5 mg/kg 体重であった。

16 そのメカニズムは、ニューキノロン系抗菌~~性物質剤~~が、痙攣誘発の主な機構
17 である中枢神経系における抑制神経伝達物質(GABA)の受容体であるGABA_A
18 レセプターへの結合を阻害し、GABA応答が抑制される。更にその抑制作用を
19 非ステロイド性抗炎症鎮痛剤が増強することが考えられている。しかし、この
20 痙攣はGABAアゴニストで抑制困難であ~~ら~~り、*in vivo*での痙攣誘発性と*in*
21 *vivo*実験でのGABA_Aレセプター遮断活性とは乖離する場合もあることから別
22 の機構も考えられている。

24 11. その他

25 (1) 関節に及ぼす影響(イヌ)(参照：＜インフェック 2%散補足資料＞IV。
26 毒性試験：参考資料IV-12)

27 ビーグルあるいは雑種のイヌ(3~5ヵ月齢、2~3匹/群)を用いたノルフロキ
28 サシン製剤の7日間連続強制経口投与(ノルフロキサシンとして0、30、60、
29 100、250、500 mg/kg 体重/日)及び99日間連続強制経口投与⁵(ノルフロキ
30 サシンとして200 mg/kg 体重/日)による反復投与試験において観察された関
31 節障害に関する毒性所見は以下のとおりであった。なお、その他の一般的~~な~~
32 毒性学的所見については、投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

33 行動観察では、投与2日後以降から行動観察上の関節障害がみられた。500
34 mg/kg 体重/日投与群で重度の障害が、250 mg/kg 体重/日投与群で中等度~重
35 度の障害がみられた。100 mg/kg 体重/日投与群では後肢立ち反応と手根部の
36 屈曲度に軽度~重度の障害がみられるにとどまった。30及び60 mg/kg 体重投
37 与群では障害はみられなかった。99日間連続投与~~では投与6~8週間後以降に~~
38 回復する傾向があり、~~200~~200 mg/kg 体重/日投与群で~~は~~立位の姿勢に中等度の

5 日曜日を除く毎日投与。

1 障害がみられた。

2 関節部の剖検では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で関節に滑液の増量が認
3 められた。その性状は淡黄色ないし淡黄褐色を呈し、透明ないし不透明で白色
4 糸屑状の浮遊物がみられる場合もあった。小関節では滑液の増量は明らかでな
5 かったが、肩、肘、手根、股、膝、足根関節にその存在が認められ、薬物の影
6 響によるものと考えられた。滑液の異常については、統計処理はされていない
7 が用量依存的な影響がみられた。しかし、99 日間連続投与の 200 mg/kg 体重/
8 日投与群ではその異常は認められなかった。なお、30 及び 60 mg/kg 体重/日
9 投与群では異常は認められなかった。

10 また、100 mg/kg 体重/日以上投与群では、関節軟骨表面の損傷が認められ
11 た。みられ、低用量側では内容液を満たした水疱膨れ (blister) が多く、高用
12 量側では blister 及び表面の一部が破れ内容液の流出した破裂水疱性水膨れ
13 (ruptured blister) が多く混在していた。99 日間連続投与の 200 mg/kg 体重
14 /日投与群は、これら以上の損傷に加えて blister 表面全体が剥げ落ち、びらん
15 浸食 (erosion) が認められた。これらの損傷は、環堆後頭、環軸、肩、肘、
16 前腕手根、副手根骨、中手指節、指節間、股、膝、足根腿、距踵、距踵中心、
17 踵第四、中足趾節及び趾節間関節でみられた。100 mg/kg 体重/日投与群では
18 ごく限られた関節に認められたが異常がみられたが、250 mg/kg 体重/日投与
19 群では広範囲の関節に 異常がみられ、500 mg/kg 体重/日投与群では検査した
20 ほぼすべて関節のほぼ全種類に異常がみられた。99 日間連続投与の 200 mg/kg
21 体重/日投与群でも広範囲に異常がみられ、7 日間連続投与の 250 mg/kg 体重/
22 日投与群より損傷関節数は幾分多かった。

23 剖検で異常のみられた関節軟骨には病理組織学的検査において以下の異常
24 が認められた。1) Blister 部分で表面軟骨層の肥厚及び軟骨層中間部の空隙
25 形成。2) 空隙周囲の軟骨気質は正常部位より密度が粗く、軟骨細胞の減少、
26 軟骨小腔がやや拡大。3) 軟骨層中間部の空隙が広い blister では、空隙周囲
27 壁で膠原線維繊維の密度の増加。4) Ruptured blister では、関節軟骨と海綿
28 骨の境界部の化骨化が進行。5) Erosion 部位では、軟骨層が肥厚し軟骨細
29 胞の拡大及び、軟骨細胞数の増加。これら可動関節における骨端軟骨および滑
30 膜には、異常は認められなかった。

31 本試験の NOAEL は、60 mg/kg 体重/日であると考えられた。

32 33 (2) 動物細胞に対する毒性 (参照：〈インフェック 2% 散補足資料〉IV. 毒性 34 試験：参考資料 IV-13)

35 ノルフロキサシンの選択毒性を明らかにするため、*Escherichia coli* 及び
36 *Staphylococcus aureus* に対する増殖阻止濃度と動物細胞に対して細胞毒性を
37 示す濃度を比較した。

38 39 a. 抗菌力の測定

40 ノルフロキサシン free base の抗菌力を測定した結果、*E.coli* の 50 % 増殖阻

1 止濃度は 0.06 µg/mL、MIC₅₀は 0.1µg/mL であり、*S.aureus* の 50 %増殖阻止
2 濃度は 0.25 µg/mL、MIC₅₀は 0.78 µg/mL であった。

3 4 **b.細胞毒性の測定**

5 ハムスター卵巣由来の腫瘍型細胞 CHO-K1 及びヒト子宮がん由来の HeLa
6 細胞にノルフロキサシン free base (1.56、3.13、6.25、12.5、25、50、100 µg/mL)
7 を添加・培養し、細胞毒性を測定した。CHO 細胞では強い増殖阻止作用を示
8 さず、100 µg/mL でも 20 %程度の増殖抑制を示すに過ぎなかった。HeLa 細
9 胞に対しても 100 µg/mL で 10 %程度の増殖抑制を示すにとどまった。

10 ノルフロキサシン free base は水に難溶性で高濃度における細胞毒性の検討
11 に不適當であることから、ノルフロキサシン塩酸塩で同様に検討した。その結
12 果、CHO 細胞に対して 10 µg/mL で 20 %、100 µg/mL で約 40 %の増殖抑制
13 を示した。

14 Neuroblastoma 18 細胞にはノルフロキサシン塩酸塩（ノルフロキサシンと
15 して 0.001、0.01、0.1、1、10、100 µg/mL）を添加・培養し、細胞毒性を測
16 定した。0.1 µg/mL で約 10 %、1 µg/mL で約 30 %、10 µg/mL で約 60 %の神
17 経芽細胞増殖阻止力を示し、100 µg/mL では完全に細胞を殺した。また、1~10
18 µg/mL で増殖が抑制された神経芽細胞は、細胞がやや大型化し、神経線維の伸
19 長も短いようであった。

20 以上の結果から、ノルフロキサシンは脳脊髄腔に移行すれば副作用が心配さ
21 れるが、脳血管関門を通過しにくい性質であり、脳内にほとんど移行しない。
22 このことが選択毒性に大きな役割を占めていると考えられた。

23 24 **（3）経口投与時のマウス糞便菌叢に及ぼす影響**（参照：＜インフェック 2%散 25 補足資料＞IV. 毒性試験：参考資料IV-14）

26 ddY 系マウス（雄、5 週齢）を用いてノルフロキサシンを 1 日 1 回 10 日間
27 連続経口投与（12.5、25、50、100、200 mg/kg 体重/日）、1 日 2 回 10 日間連
28 続経口投与（100、200 mg/kg 体重/日）、1 日 3 回 10 日間連続経口投与（150
29 mg/kg 体重/日）し、糞便中の菌の同定、生菌数の測定、盲腸重量の測定を実
30 施した。

31 一般症状では、投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

32 糞便菌叢の変化は、1 日 1 回投与の 50 mg/kg 体重/日以上投与群で
33 *Enterobacteriaceae* の減少が投与 3 日後より認められた。1 日 2 回投与群及び
34 1 日 3 回投与群の菌叢の変化は、1 日 1 回投与群と同様の *Enterobacteriaceae*
35 の減少が認められた。1 日の投与回数に関係なく 25 mg/kg 体重/日以上投与群
36 で、投与 2~3 日後に *Enterobacteriaceae* は消失したが、投与中止 11 日後に
37 は検出され、正常レベルまで戻ったのは投与中止 11~20 日後であった。12.5
38 mg/kg 体重/日投与群では投与 3 日後から減少したものの、投与中止 1 日後に
39 は正常レベルまで回復した。

40 いずれの投与群でも、*Lactobacilli*、*Bacteroidaceae*、*Streptococci*、

1 *Staphylococci* 群の菌数は変動しなかった。*Pseudomonas* 及び *Yeast* は投与前
2 から投与中止後まで検出されなかった。

3 50 mg/kg 体重/日投与群の投与前及び投与中止 20 日後の菌数測定時に検出
4 されたコロニーを任意に 10 ヶ取り出し species の検索及び MIC を測定したが、
5 species にほとんど変化はなく、耐性菌は出現しなかった。

6 1 日 1 回投与の 100 mg/kg 体重/日投与群で盲腸の肉眼的所見、重量及び水
7 分含有について調べたが、投与に起因すると考えられる影響は認められなかつ
8 た。

9 10 (4) 眼内動態① (ウサギ、イヌ) (参照：<インフェック 10%液補足資料> 追 11 加参考資料 3、4)

12 ビーグル犬 (雄、3~4 ヶ月齢) 及びダッチ種有色ウサギ (雄、12 週齢) を
13 用いて ¹⁴C 標識ノルフロキサシンの 1 日 1 回 14 日間連続経口投与 (イヌ:30
14 mg/kg 体重/日、ウサギ:50 mg/kg 体重/日) 及び 1 日 5 回 14 日間連続点眼 (0.3 %
15 製剤を 50 µL) し、血中動態及び眼内動態を検討した。また、ウサギに単回静
16 脈内投与 (ウサギ: 20 mg/5mL/kg) し、眼球のオートラジオグラフィ、網
17 膜・脈絡膜・強膜のマイクロオートラジオグラフィを実施した。

18 イヌに経口投与した際の、最終投与 24 時間後の網膜色素上皮・脈絡膜内濃
19 度は 433 µg eq/g であり、投与 1 ヶ月後は 276 µg eq/g、投与 6 ヶ月後は 89.6 µg
20 eq/g であった。同様に経口投与したウサギでは、投与 24 時間後の網膜色素上
21 皮・脈絡膜内濃度は 90.3 µg eq/g であった。

22 イヌに点眼した際の、最終投与 24 時間後における虹彩・毛様体及び網膜色
23 素上皮・脈絡膜内濃度は、それぞれ、6.74、2.03 µg eq/g であった。

24 イヌの血中濃度は、投与 1、7、13 日後ではほぼ一定しており、平均濃度の最
25 高値は 4~6 µg eq/mL であった。ウサギでは、測定日により 1~17 µg eq/mL の
26 範囲で変動した。しかしながら投与 13 日後の投与前及び投与 24 時間後にお
27 ける血清濃度はいずれの個体においても約 1 µg eq/mL であった。

28 ミクロオートラジオグラフィでは、虹彩・毛様体及び色素上皮・脈絡膜の
29 みに放射能が局在し、網膜への拡散は認められなかった。

30 以上のことから、ノルフロキサシンはメラニンに対して親和性を有し、メラ
31 ニン含有眼組織に多量に蓄積、残留することが明らかとなった。

32 33 (5) 眼内動態② (サル)

34 a. 長期投与による眼内動態 (サル) (参照：<インフェック 10%液補足資料> 35 追加参考資料 5)

36 カニクイザル (雄、1 頭) を用いてノルフロキサシン製剤の 1 日 1 回 40 週
37 間連続経口投与 (40 mg/kg 体重/日) 及び右眼に 0.3 %ノルフロキサシン点眼
38 液を 1 日 3 回点眼 (1 回 1 滴) し、最終投与 24 時間後の血中動態、眼内動態
39 を HPLC により検討した。

40 点眼を併用した右眼組織では、虹彩・毛様体内濃度は 54.3 µg eq/g であり、

1 脈絡膜・網膜色素上皮内濃度は 343.6 $\mu\text{g eq/g}$ であった。経口投与のみの左眼
2 組織では、虹彩・毛様体内濃度は 47.8 $\mu\text{g eq/g}$ 、脈絡膜・網膜色素上皮内で 262.6
3 $\mu\text{g eq/g}$ であった。両眼とも網膜内装、房水内及び血漿中濃度は定量限界（網
4 膜：3 $\mu\text{g/g}$ 、房水：0.3 $\mu\text{g/mL}$ 、血漿：0.6 $\mu\text{g/mL}$ ）未満であった。

5 以上の結果から、サルに長期投与することにより他の眼球組織に比べぶどう
6 膜、特に後部ぶどう膜に強く蓄積することが示唆された。

7
8 **b.長期投与による眼球の組織学的検討（サル）**（参照：＜インフェック 10%液
9 補足資料＞追加参考資料 6）

10 カニクイザル（雄、3頭）を用いてノルフロキサシンの 52 週間経口投与（30、
11 40 mg/kg 体重/日）及び右眼のみ 0.3 %ノルフロキサシン点眼液を 1 滴 1 日 3
12 回点眼し、眼底観察、蛍光眼底造影、摘出眼球の観察を実施した。

13 組織学的には、角膜、虹彩、水晶体、毛様体、網膜及び脈絡膜に本剤に起因
14 すると考えられる影響は認められなかった。また、点眼薬が直接接触する角膜
15 及び結膜上皮細胞への影響を結膜上皮細胞中に存在する杯細胞数及び増殖細
16 胞核抗原を発現した角膜上皮基底細胞数により検討したが、投与に起因すると
17 考えられる影響は認められなかった。

18
19 **（6）ノルフロキサシンの肝細胞イニシエーション活性（ラット）**（参照：
20 Mutation Research 603 巻 2 号 p135~144、Toxicology 222 巻 3 号 p240~246、
21 Toxicology 231 巻 2-3 号 p234~242）

22 キノロン系 **抗生抗菌性**物質の遺伝毒性を調べるための試験を実施した。8 種
23 の抗生物質（**ナリジクスタジリスタ酸**、ピペミド酸、オキシロニック酸、ピロ
24 ミド酸、エノキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、シプロフロキサ
25 シン）の遺伝毒性を pH13 以上の *in vitro* 単細胞のアルカリゲル電気泳動分析
26 （コメットアッセイ）により検討した。

27 WTK-1 細胞（mutant p53）を 8 種の **抗生抗菌性**物質で 62.5~1,000 $\mu\text{g/mL}$
28 の用量により 2、4、20 時間処理した。

29 ノルフロキサシン及び **シプロフロキサシン CPMX** 処理では、投与 4 及び 20
30 時間後に、用量依存性の有意な DNA 損傷の増加がみられたが、この損傷は回
31 復可能なものであった。一方、そのほか 6 種の **抗生抗菌性**物質処理では DNA
32 の損傷はみられなかった。

33 ノルフロキサシン及びシプロフロキサシンを 20 時間処理した細胞において、
34 コメットアッセイ（pH10、pH12.1 及び pH13 以上）により DNA 移動を比較
35 した。pH12.1 及び pH13 以上のコメットアッセイでは DNA 移動が増加した
36 が、pH10 のコメットアッセイでは陽性反応は認められなかった。

37 *In vitro* の小核試験において、WTK-1 細胞に 4 種の **抗生抗菌性**物質（**ナリ**
38 **ジクスタジリスタ酸**、ピペミド酸、ノルフロキサシン、シプロフロキサシン）
39 を 15.63~125 $\mu\text{g/mL}$ の用量で 20 時間処理した。ノルフロキサシン処理では細
40 胞の小核に明らかな増加がみられたが、ほかの 3 種では細胞になんの変化もお

1 こらなかつた。

2 これらの結果から、ノルフロキサシン及びシプロフロキサシンは DNA 一本
3 鎖切断を誘導が増加すること、ノルフロキサシンが誘導する引き起こす DNA
4 一本鎖切断は染色体異常を引き起こすことが示唆された。(参照: Mutation
5 Research. Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis, 603 巻
6 2号, p135~144)

7
8 *In vivo* におけるキノロン系抗細菌性抗生物質 (ナリジクスナジリスタ酸、ピ
9 ペミド酸、ノルフロキサシン、シプロフロキサシン) のイニシエーション活性
10 の有無を明らかにするために調べるため *in vivo* 肝イニシエーションアッセ
11 イにより本試験を実施した。

12 F344 ラット(雄、7 週齢)に 4 種の抗細菌性生物質あるいは賦形物質を単回経口
13 投与 (0、2,000、4,000 mg/kg 体重/日) し、投与直後あるいは投与 12 時間後
14 に 2/3 の部分肝切除を行った。その後、14 日間基礎食を与え、投与 15 日後か
15 ら 0.015 % の 2-アセチルアミノフルオレンを 10 日間混餌投与し、投与 19 日
16 後に四塩化炭素カーボンテトラクロライドを強制経口投与 (0.8 mL/kg 体重)
17 した。投与 34 日後にと殺し、安楽死させ肝臓の GST-P (グルタチオン S-ト
18 ランスフェラーゼ プラセンタルフォーム) 陽性細胞巢の数と面積を計測調査
19 した。

20 その結果、ノルフロキサシン投与によりは GST-P 陽性細胞巢の平均数が
21 明らかに増加し、させた。本試験ではノルフロキサシンがラットにおいてイニ
22 シエーション活性を有する持つことが示された。その他ほかの 3 種の抗
23 菌生物質では GST-P 陽性細胞巢は増加しなかつた。(参照: Toxicology, 222
24 巻 3 号, p240~246)

25
26 *In vivo* におけるニューキノロン系抗生物質 (ノルフロキサシン) のイニシ
27 エーション活性によりが肝細胞腫瘍がんの誘発されるか否かを明らかにする
28 を引き起こすのか調べるため、の試験が実施された。2/3 の部分肝切除した
29 F344 ラット(雄、7 週齢)にノルフロキサシンを 3 週間連続経口投与 (0、750、
30 1,500 mg/kg 体重/日) し、最終投与 2 週間後からプロモーション処置として
31 フェノバルビタールを 51 週間飲水投与した。そ、ノルフロキサシンのイニシ
32 エーション活性が肝細胞がんを誘発するか検討した。

33 17、34、51 週間のフェノバルビタール投与による誘発処理 17、34、51 週
34 後にラットをと殺し、麻酔下で安楽死させ、ノルフロキサシンが引き起こす肝
35 臓腫瘍を 5 mm 間隔で細切して完全に区切り肉眼的に腫瘍の有無を観察し
36 た。また、肝臓各葉における GST-P 陽性細胞巢の数と面積を計測した。

37 ノルフロキサシンは肉眼的に観察可能なできる肝臓腫瘍の発生率及び
38 GST-P 陽性細胞巢の平均数及び面積に対するノルフロキサシン投与の影響は
39 認めみられのいずれも増加しなかつた。

40 これらの結果から、本試験ではノルフロキサシンの *in vivo* イニシエーショ

1 ン活性は~~ラットの肝腫瘍を誘発しない、つまり、イニシエーション活性は~~極めて弱
2 て弱いことが示唆された。(参照：Toxicology, 231 巻 2-3 号, p234~242)

3 4 Ⅲ. 食品健康影響評価

5 1. 毒性学的影響について

6 (1) 亜急性毒性試験

7 (2) 慢性毒性/発がん性試験

8 (3) 生殖発生毒性試験

9 (4) 遺伝毒性試験

10 (5) 毒性学的 ADI のエンドポイントの選択

11 12 2. 微生物学的影響について

13 VICH ガイドラインに基づく新たに試算を行うに足る詳細な知見が、平成 18
14 年度食品安全確保総合調査（動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査）から得
15 られており、この結果から微生物学的 ADI を算出することができる。

16 MICcalc に 0.003775 mg/mL、細菌が暴露される分画として 1、結腸内容物
17 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、

18

$$19 \quad \text{ADI} = \frac{0.003775 \text{ (mg/mL)}^{*1} \times 220^{*2}}{1^{*3} \times 60^{*4}} = 0.013842 \text{ mg/kg 体重/日}$$

20 と算出された。

21

22 *1：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

23 *2：結腸内容物(g)

24 *3：経口用量として生物学的に利用可能な比率（ラットの 3 週間連続経口投与による排泄
25 試験においてのデータより）

26 ・排泄率のデータは、得られたデータのうち最も大きい係数を採用した。（1-尿中排泄
27 率約 4.1 % = 95.9 %から 100 %とした）

28 *4：ヒト体重 (kg)

29 30 3. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について

31 4. 食品健康影響評価について

32

1 <別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C _{max}	最高濃度
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD ₅₀	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
T _{max}	最高濃度到達時間
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

2
3

1 別紙 2 : 代謝物一覧

名称	内容
代謝物 A	3-オキソ体 (M-1)
代謝物 B	エチレンジアミン体 (M-2)
代謝物 C	N-アセチル体 (M-4(1))
代謝物 D	N-ホルミル体 (M-4(2))
代謝物 E	アミノ体 (M-5)
代謝物 F	カルボン酸のメチルエステル体 (M-6)
代謝物 G	アセチルエチレンジアミン体 (M-3)

2