

ノルフロキサシンの諸外国における評価状況について

【現状】

ノルフロキサシンは広範囲な抗菌スペクトルを有しており、中でもグラム陰性菌に対して強い抗菌活性が知られている。その作用は殺菌的であり、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、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れている。

諸外国においては、豚における経口投与剤がヨーロッパ、米国、カナダ、オーストラリア以外の地域で承認されていると推測される。しかしながら、それらの承認国及び承認時期は不明である。動物用医薬品として豚用の経口投与剤を供給しているメーカーがイギリスに 3 社あるが、いずれも輸出用であり、輸出国は不明である。したがって、市販状況等も不明である。

いずれの機関においても ADI 設定は実施されていない。

【諸外国における評価状況】

いずれの機関においても評価は実施されていない。

【FDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較】

ADI 設定を実施している機関はない。

1 国内の承認申請にかかる添付資料の試験一覧

試験	内容	
急性	<ノルフロキサシン> 経口： >4,000 mg/kgbw (マウス及びラット) 皮下： >1,500 mg/kgbw (マウス及びラット) 筋肉内：雄 470 mg/kgbw、雌 480 mg/kgbw (マウス) >500 mg/kgbw (ラット) 静脈内：雄 220、雌 237mg/kgbw (マウス) 雄 270、雌 245mg/kgbw (ラット)	
	<代謝物 (経口) > マウス及びラット >2,000mg/kgbw：3-オキシ体、N-ホルミル体、アミノ体 >4,000mg/kgbw：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	
亜急性 (経口)	ラット 1ヶ月：0、250、500、1,000mg/kgbw；NOAEL 1,000mg/kgbw/day ラット 6ヶ月：0、125、250、500 mg/kgbw；NOAEL 500 mg/kgbw/day	
慢性/ 発がん性	実施されていない	
生殖発生	マウス (第I節)；0、125、250、500 mg/kgbw；NOAEL 500 mg/kgbw マウス (第II節)；0、125、250、500 mg/kgbw；NOAEL 500 mg/kgbw マウス (第III節)；0、125、250、500 mg/kgbw；NOAEL 500 mg/kgbw	
	ウサギ：0、25、50、100 mg/kgbw；NOAEL 50 mg 催奇形性なし	
遺伝毒性	in vitro	
	Ames	<i>S.T</i> (TA100、98)：0.001、0.005、0.01、0.05 µg/plate(±S9)；陰性
	染色体異常	CHL：50、100、200 µg/ml(±S9)；陰性
	DNA修復	<i>B.subtilis</i> H-17(Rec+) M-45(Rec-)：62.5、125、250 µg/kg；陽性
	in vivo	
	優性致死	SCL:CDF マウス：300、800 mg/kgbw 単回経口；陰性
	染色体異常	チャイニーズハムスター：250、500 mg/kgbw 単回経口；陰性 ラット：1,000mg/kgbw 38日間連続経口；陰性
	小核試験	マウス骨髄細胞：500、1,000mg/kgbw 単回経口；陰性
姉妹染色文体交換誘発	培養ヒト末梢血液細胞：2.5、12.5、25µg/mL；陰性 チャイニーズハムスター線維芽細胞：5、10、25、50µg/mL；陰性	
抗原試験	アレルギー、アナフィラキシー反応なし	
一般薬理		
微生物への影響	臨床分離菌株 (ヒト) に対するMIC 広範囲の菌種に対し強い抗菌力を示す。	
関節影響	イヌ：30、60、100、250、500mg/kgbw；60mg/kgbw/day 後肢立ち反応、手根部の屈曲、関節軟骨表面損傷	

	イヌ：200mg/kgbw；求められず。立位姿勢の障害、関節軟骨表面損傷
動物細胞への毒性	CHO細胞に対して10 μ g/mLで20%、100 μ g/mLで40%の増殖抑制 Neuroblastoma 18細胞に対して0.1 μ g/mLで10%、1 μ g/mLで30%、 10 μ g/mLで60%の神経芽細胞増殖抑制、100 μ g/mLで死滅。
ヒトへの影響	フルオロキノロン系抗菌剤と非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用による 中枢性痙攣の発現事例あり

1
2