

（案）

動物用医薬品評価書

ノルフロキサシン

2013年9月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	4
○ 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) 薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ）	7
(2) 薬物動態試験（ラット、マウス、イヌ及びサル）	8
(3) 代謝物の同定（ラット、イヌ及びサル）	11
(4) ヒト血清アルブミンとの結合率	12
(5) 薬物動態試験（豚）	12
(6) 薬物動態試験（鶏）	15
(7) 眼内動態試験①（ウサギ及びイヌ）＜参考データ＞	18
(8) 眼内動態試験②（サル）＜参考データ＞	18
2. 残留試験	19
(1) 残留試験（豚）①	19
(2) 残留試験（豚）②	20
(3) 残留試験（鶏）①	22
(4) 残留試験（鶏）②	23
3. 遺伝毒性試験	25
(1) 遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧	25
(2) <i>In vitro</i> コメットアッセイ及び小核試験におけるキノロン系抗菌剤の 遺伝毒性	26
4. 急性毒性試験	27
(1) 急性毒性試験（マウス及びラット）	27
(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）	28
5. 亜急性毒性試験	28
(1) 1 か月間亜急性毒性試験（ラット）	28
(2) 6 か月間亜急性毒性試験（ラット）	29
(3) 7 日間及び 99 日間亜急性毒性試験（イヌ、幼若）	30
6. 慢性毒性及び発がん性試験	31

(1) 81 週間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	31
(2) 13 か月間慢性毒性試験 (イヌ)	32
(3) キノロン系抗菌剤の肝細胞イニシエーションアッセイ (ラット) 〈参考データ〉	33
(4) ノルフロキサシンのイニシエーション活性による肝細胞腫瘍誘発試験 (ラット) 〈参考データ〉	34
(5) 長期投与による眼球の組織学的検討 (サル) 〈参考データ〉	34
7. 生殖発生毒性試験	34
(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (第 I 節) (マウス)	34
(2) 器官形成期投与試験 (第 II 節) (マウス)	35
(3) 周産期及び授乳期投与試験 (第 III 節) (マウス)	36
(4) 器官形成期投与試験 (ウサギ)	37
8. 光毒性について	37
9. 微生物学的影響に関する試験	38
(1) 臨床分離菌株に対する MIC	38
(2) 経口投与時のマウス糞便中細菌叢に及ぼす影響	39
10. 抗原性試験	39
(1) アレルギー誘発試験 (モルモット)	39
(2) アナフィラキシー誘発試験 (モルモット)	39
(3) 抗体産生試験 (ウサギ)	40
11. 一般薬理試験	40
(1) ノルフロキサシンの一般薬理作用	40
(2) ノルフロキサシン代謝物の一般薬理作用	45
12. ヒトへの影響	46
13. その他	46
(1) 動物細胞に対する毒性	46
III. 食品健康影響評価	47
1. 毒性学的影響について	47
(1) 遺伝毒性試験	47
(2) 急性毒性試験	47
(3) 亜急性毒性試験等	48
(4) 慢性毒性及び発がん性毒性試験等	48
(5) 生殖発生毒性試験	48
(6) 光毒性について	48
(7) 毒性学的 ADI について	48
2. 微生物学的影響について	49
3. ADI の設定について	49
・ 別紙 1 : 代謝物一覧	50
・ 別紙 2 : 検査値等略称	51
・ 参照	52

1 〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
 2006年 10月 16日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1016002号）、関係資料の接受
 2006年 10月 19日 第164回食品安全委員会（要請事項説明）
 2008年 6月 25日 第95回動物用医薬品専門調査会
 2013年 9月 10日 第76回肥料・飼料等専門調査会

2

3 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)
寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）	小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理）	小泉 直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）
小泉 直子	長尾 拓	長尾 拓
長尾 拓	野村 一正	野村 一正
野村 一正	畑江 敬子	畑江 敬子
畑江 敬子	廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄
本間 清一	本間 清一	村田 容常

* : 2007年2月1日から

* : 2009年7月9日から

** : 2007年4月1日から

4

(2011年1月7日から)	(2012年7月1日から)
小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理*）
長尾 拓	山添 康（委員長代理*）
野村 一正	三森 国敏（委員長代理*）
畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常

* : 2011年1月13日から

* : 2012年7月2日から

5

6

7

8

9

10

1 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2007年2月11日まで)	(2007年9月30日まで)	(2008年3月31日まで)
三森 国敏 (座長)	三森 国敏 (座長)	三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)	井上 松久 (座長代理)	井上 松久 (座長代理)
青木 宙 津田 修治	青木 宙 寺本 昭二	青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 寺本 昭二	明石 博臣 長尾 美奈子	今井 俊夫 頭金 正博
江馬 眞 長尾 美奈子	江馬 眞 中村 政幸	今田 由美子 戸塚 恭一
大野 泰雄 中村 政幸	小川 久美子 林 眞	江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞	渋谷 淳 平塚 明	小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 藤田 正一	嶋田 甚五郎 藤田 正一	下位 香代子 山崎 浩史
嶋田 甚五郎 吉田 緑	鈴木 勝士 吉田 緑	津田 修治 吉田 緑
鈴木 勝士	津田 修治	寺岡 宏樹

2

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
 井上 松久 (座長代理)
 青木 宙 寺本 昭二
 今井 俊夫 頭金 正博
 今田 由美子 戸塚 恭一
 江馬 眞 中村 政幸
 小川 久美子 能美 健彦
 下位 香代子 山崎 浩史
 津田 修治 吉田 緑
 寺岡 宏樹

3

4 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

(2011年9月30日まで)	(2011年10月1日から)
唐木 英明 (座長)	唐木 英明 (座長)
酒井 健夫 (座長代理)	津田 修治 (座長代理)
青木 宙 高橋 和彦	青木 宙 高橋 和彦
秋葉 征夫 舘田 一博	秋葉 征夫 舘田 一博
池 康嘉 津田 修治	池 康嘉 戸塚 恭一
今井 俊夫 戸塚 恭一	今井 俊夫 細川 正清
江馬 眞 細川 正清	江馬 眞 宮島 敦子
桑形 麻樹子 宮島 敦子	桑形 麻樹子 山中 典子
下位 香代子 元井 葎子	下位 香代子 吉田 敏則
高木 篤也 吉田 敏則	

5

6

要 約

1
2
3
4
5
6
7
8

フルオロキノロン系合成抗菌剤である「ノルフロキサシン」(CAS No. 70458-96-7) について、動物用医薬品再審査申請資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

[以降は審議後に記載。]

1

2 I. 評価対象動物用医薬品の概要

3 1. 用途

4 抗菌剤

5

6 2. 有効成分の一般名

7 和名：ノルフロキサシン

8 英名：Norfloxacin

9

10 3. 化学名

11 IUPAC

12 英名：1-ethyl-6-fluoro-4-oxo-7-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxylic acid

13

14 CAS(No.70458-96-7)

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

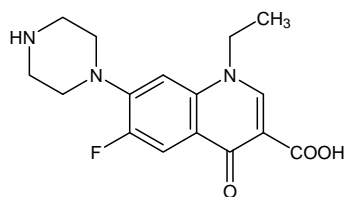
21 5. 分子量

22 319.33

23

24 6. 構造式

25



(参照 2) [merck index]

26

27 7. 使用目的及び使用状況等

28 ノルフロキサシンはヒト用医薬品として開発されたフルオロキノロン系合成抗菌剤
29 である。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、特にグラム陰性菌
30 に対し強い抗菌活性を示す。その作用は殺菌的で、細菌細胞の DNA ジャイレースに特
31 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
32 する安全性が高いとされている。また、良好な経口吸収性を示す等の特長を有する。

1 ノルフロキサシンは、ヒト用医薬品として国内外で使用されている。動物用医薬品と
2 しては、スペイン、メキシコ等で家きんの飲水添加剤、注射剤等が使用されている。(参
3 照 3) [インフェック 10%液再審査資料 参考資料②「インフェック 10%液の概要」開発の経緯 (p9~15)]

4 わが国では、動物用医薬品として、産卵鶏を除く鶏の飲水添加剤(適応症: 鶏の大腸
5 菌症)及び豚の飼料添加剤(適応症: 豚の細菌性下痢、胸膜肺炎)が承認されている。

6 なお、ノルフロキサシンはポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されて
7 いる。(参照 1)

9 II. 安全性に係る知見の概要

10 本評価書では、動物用医薬品再審査申請資料等を基に、ノルフロキサシンの毒性に関
11 する主な知見を整理した。

12 検査値等略称を別紙に示した。

14 1. 薬物動態試験

15 (1) 薬物動態試験(マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)

16 マウス(ddY系、雄、5匹/群)、ラット(Wistar系、雄、5又は6匹/群)、ウサギ(日
17 本白色種、雄、5匹/群)及びイヌ(ビーグル種、雄、3匹/群)にノルフロキサシンを単
18 回経口投与(マウス、ラット、ウサギ: 50 mg/kg 体重、イヌ: 30 mg/kg 体重)し、薬
19 物動態試験が実施された。経時的に血清中濃度、体内分布並びに尿及び胆汁中濃度をバ
20 イオアッセイにより測定した。

21 血清中濃度は、マウス及びラットでは投与 30 分後に、ウサギ及びイヌでは投与 1 時
22 間後に C_{max} に達した。 C_{max} は、マウス、ラット及びウサギでそれぞれ 0.5、0.9 及び 0.6
23 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったが、イヌでは 4.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と他の動物種と比べ高い濃度を示した。また、
24 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はそれぞれ 1
25 及び 3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と非絶食時より 2~3 倍高い血清中濃度を示した。

26 非絶食及び絶食時のマウス及びラットにおける組織中濃度を表 1 及び 2 に示した。体
27 内分布では、肺、肝臓及び腎臓への移行はいずれも血清中濃度と同程度又はそれより高
28 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中濃度はそれぞ
29 れ 1.7~10.0 倍及び 1.4~4.6 倍の値を示した。

30 尿中濃度は、マウス、ラット及びウサギでは、投与後 6~24 時間で 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の
31 濃度を示し、イヌでは投与後 48~72 時間で 23 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度であった。投与後 24
32 時間の尿中排泄率は、マウス、ラット及びウサギで 5.1、6.1 及び 3.5%であったが、イ
33 ヌでは 13.6%であった。

34 胆汁中濃度は、ラットで投与後 3 時間に最高濃度 (31.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$) に達した。投与後 24
35 時間の胆汁中排泄率は 2.43%であった。(参照 4) [インフェック 2%散補足資料 X吸収等試験、
36 添付資料 X-1 (p33~39)]

1 平成 17 年 厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値(参照 1)

1 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)

試料	非絶食時					絶食時				
	投与後時間 (hr)					投与後時間 (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	2.0±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	1.0±0.1	0.5±0.0	0.4±0.1	0.2±0.0	0.2±0.1

2 平均値±標準誤差、n=5

3 ND : 検出されず (検出限界値不明)

4

5 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)

試料	非絶食時 (n=6)					絶食時 (n=5)				
	投与後時間 (hr)					投与後時間 (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

6 平均値±標準誤差

7 ND : 検出されず (検出限界値不明)

8

9 (2) 薬物動態試験 (ラット、マウス、イヌ及びサル)

10 マウス (ICR 系、8 週齢、雄)、ラット (Wistar 系、7 週齢、雄又は妊娠 18 日及び分
 11 娩 6 日後の雌)、イヌ (ビーグル種、雌雄) 及びサル (カニクイザル、雌) に ¹⁴C 標識
 12 ノルフロキサシン²を投与し、採取した試料中の ¹⁴C を液体シンチレーションスペクトル
 13 メーターで測定し、薬物動態試験が実施された。(参照 5) [インフェック 2%散補足資料 X 吸
 14 収等試験、添付資料 X-2 (p43~56)]

15

16 ① 血中濃度 (マウス、ラット、イヌ及びサル)

17 マウス (5 匹/群)、ラット (3 匹/群)、イヌ (1 匹/群) 及びサル (3 頭/群) に ¹⁴C 標識
 18 ノルフロキサシンを単回経口投与 (マウス、ラット:50 mg/kg 体重、イヌ、サル:25 mg/kg
 19 体重) し、経時的に血中濃度を測定した。

20 各動物種における薬物動態パラメータを表 3 に示した。

21

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 表 3 各動物種における ^{14}C 標識ノルフロキサシン単回経口投与後の薬物動態
 2 パラメータ

動物種	動物数 (匹)	投与量 (mg/kg 体重)	T_{\max} (hr)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{1/2}$ (hr)
マウス	5	50	0.5	0.87	4.4
ラット	3	50	0.5	1.41	3.0
イヌ	1	25	1	3	2.3
サル	3	25	1	1.61	2.9

3
 4 ② 吸収部位 (ラット)

5 ラット (3 匹/群) を用いて ^{14}C 標識ノルフロキサシンを胃、十二指腸、空腸及び回腸
 6 に投与した時の胆汁中濃度を測定した。胆汁中濃度からノルフロキサシンの投与量比に
 7 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、十二指腸で最も多く、
 8 次いで空腸、回腸からも吸収されることが判明した。

9
 10 ③ 分布 (ラット)

11 ラット (3~4 匹/群) を用いて ^{14}C 標識ノルフロキサシンの単回経口投与 (50 mg/kg
 12 体重) 試験が実施され、経時的に組織中濃度を測定した。

13 投与後の主要組織中濃度を表 4 に示した。ほとんどの臓器で投与 0.25 時間後に最高濃
 14 度を示し、膀胱、肝臓、腎臓、リンパ節では 10.0 $\mu\text{g/mL}$ 以上の高い濃度であった。

15
 16 表 4 ラットにおけるノルフロキサシン単回経口投与後の組織中濃度 ($\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$)

試料	投与後時間 (hr)						
	0.25	0.5	1	2	3	6	24
血漿	2.4±0.1	1.8±0.1	1.6±0.3	0.5±0.0	0.4±0.0	0.4±0.0	0.1±0.0
膀胱	44.8±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
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
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
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
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

17 ND : 検出されず (検出限界値不明)

18 平均値±標準誤差

④ 排泄（マウス、ラット、イヌ及びサル）

マウス（3匹/群）、ラット（4又は5匹/群）、イヌ（1匹/群）及びサル（3頭/群）に¹⁴C標識ノルフロキサシンを単回経口投与（マウス、ラット：50 mg/kg 体重、イヌ、サル：25 mg/kg 体重）及び単回静脈内投与（ラット：5 mg/kg 体重、イヌ：5 mg/kg 体重）し、投与後 96 時間の尿及び糞中濃度を測定した。

各動物種における尿及び糞中排泄率を表 5 に示した。

表 5 各動物種における¹⁴C 標識ノルフロキサシン単回投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率（%）

動物種	投与経路	動物数 (匹又は頭)	投与量 (mg/kg 体重)	排泄率 (%)	
				尿	糞
マウス	経口	3	50	6.1	91.4
ラット	経口	5	50	8.4	85.4
	静脈内	4	5	67.3	34.5
イヌ	経口	1	25	16.6	73.8
	静脈内	1	5	54.7	44.1
サル	経口	3	25	17.0	72.4

⑤ 胎児及び乳児への移行（ラット）

ラット（妊娠 18 日 3 匹/群）に¹⁴C 標識ノルフロキサシンを単回経口投与（50 mg/kg 体重）し、投与 30 分後の母体組織、胎盤及び胎児中のノルフロキサシン濃度を測定した。

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、羊水及び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与量の 0.01% であった。

ラット（分娩 6 日後、3 匹/群）に¹⁴C 標識ノルフロキサシンを単回経口投与（50 mg/kg 体重）し、ノルフロキサシンの乳児及び乳汁中濃度を測定した。

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それぞれ 0.79 及び 0.68 µg/g（母体投与量の 0.6 及び 0.4%）を示し、投与 24 時間後には 0.18 µg/g（母体投与量の 0.08%）に低下した。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。

⑥ 3 週間投与時の吸収、分布、排泄（ラット）

ラット（4～5 匹/群）に¹⁴C 標識ノルフロキサシンを 3 週間経口投与（50 mg/kg 体重/日）し、組織中濃度を測定した。

血中濃度は日々変動があったものの投与期間中を通じて平均 0.66 µg/mL 付近を示し一定であった。組織中分布は、最終投与 24 時間後では単回投与時と比較して褐色脂肪、涙腺、肺、膵臓及び骨中の濃度は高い傾向を示したが、肝臓及び腎臓では同程度であっ

1 た。カーカス³には最終投与量の0.66%しか認められず、単回投与と比べ増加は認められ
2 なかった。

3

4 〈専門委員コメント〉

5 「カーカス」について、(組織試料を採取した後の)屠体(脂肪、筋肉、皮膚及び骨)
6 とするべきではないでしょうか。後ろの括弧は原文通りなので必須ですが、前の括弧は
7 括弧内を付けないか、括弧を付けずに残すか、どちらかになります。

8

9 投与期間中の尿及び糞中への¹⁴Cの排泄はほぼ一定で、1日当たり尿中に約4.1%、糞
10 中に約93.9%が排泄された。最終投与後96時間の尿及び糞中に全投与量の98.6%が排
11 泄された。

12

13 ⑦ 静脈内投与後の全身オートラジオグラフィー(ラット)

14 ラットに¹⁴C標識ノルフロキサシンを静脈内投与(5 mg/kg 体重)し、投与0.5、6及
15 び24時間後の全身オートラジオグラフィーにより組織分布及び排泄について検討した。

16 投与0.5時間後では、腎臓、肝臓、膀胱尿、小腸内容物、筋肉及び脾臓に放射活性の
17 高い移行が認められ、次いで脊椎、肋骨、大腿骨の骨端軟骨及び気管軟骨に分布が認め
18 られた。リンパ節、顎下腺、耳下腺、胸腺、心筋、肺及び副腎にも血中濃度以上の移行
19 があったが、眼球及び睾丸への移行は少なかった。皮膚などの全身に移行が認められた
20 が、大脳、小脳、脊髄など中枢神経系ではほとんど認められなかった。

21 投与6時間後では大腸内容物に強い放射活性が認められた。脊髄、肋骨、大腿骨軟骨
22 及び皮膚にわずかな残留が認められる以外、全身に放射活性は認められなかった。

23 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が認められるのみであっ
24 た。

25 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、組織内移行性は良
26 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、経口投与した場合の組
27 織中分布の結果と一致した。

28

29 (3) 代謝物の同定(ラット、イヌ及びサル)

30 ¹⁴C標識ノルフロキサシンを経口投与(ラット:50 mg/kg 体重、イヌ及びサル:25
31 mg/kg 体重)して得られたラット、イヌ及びサルの投与後24時間の尿及び糞並びに投
32 与後8時間の胆汁(ラットのみ)中に含まれている代謝物をTLC、HPLC及びMSを
33 用いて分離同定した。¹⁴Cは液体シンチレーションスペクトルメーターを用いて測定し
34 た。

35 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、イヌ及びサルで
36 それぞれ投与量の83、83及び89%であり、動物種間でほぼ同様であった。

37 ノルフロキサシンの代謝は主としてピペラジン環の変換であり、共通の代謝物として、
38 3-オキシ体(代謝物A)、エチレンジアミン体(代謝物B)、N-アセチル体(代謝物C)、

³ (組織試料を採取した後の)屠体(脂肪、筋肉、皮膚及び骨) ~~骨、筋肉、脂肪及び皮膚~~

1 N-ホルミル体 (代謝物 D)、アミノ体 (代謝物 E) 及び未変化体の抱合体が同定された。
 2 また、ラット特有の代謝物として、カルボン酸のメチルエステル体 (代謝物 F) が検出
 3 された。

4 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が、ラット
 5 及びサル尿中では代謝物 A が主要代謝物でそれぞれ 12.4 及び 9.7% が存在していた。

6 ラット胆汁中の主要代謝物は代謝物 F (57%) であり、尿中にも 3.5% が存在した。こ
 7 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。(参照 6) [インフェック 2% 散
 8 補足資料 添付資料 X-3 (p59~67)]

9

10 〈専門委員コメント〉

11 急性毒性試験などで用いられている代謝物 G の説明が必要と思われます。

12

13 (4) ヒト血清アルブミンとの結合率

14 ノルフロキサシンとヒト血清アルブミンとの結合について ¹⁴C 標識ノルフロキサシン
 15 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法により
 16 測定した。

17 平衡透析 24 及び 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、アルブ
 18 ミン濃度 $1 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-4}$ M に対してノルフロキサシン濃度は 0.18~127.6 $\mu\text{g/mL}$ の範
 19 囲であり、結合率は 18.3~40.6% であった。この範囲の結合率であれば薬効薬理及び体
 20 内動態等に与える影響は大きくないと考えられた。(参照 7) [インフェック 2% 散補足資料 X.
 21 吸収等試験 : 添付資料 X-4 (p71~75)]

22

23 (5) 薬物動態試験 (豚)

24 ① 血清中濃度

25 子豚 (交雑種(LWD)、約 1.5 か月齢、4 頭/群) に異なる添加物のノルフロキサシン製
 26 剤 (表 6 参照) を単回強制経口投与 (ノルフロキサシンとして 10 mg/kg 体重) し、経
 27 時的 (投与前、投与 0.5、1、2、4、6、8、12 及び 24 時間後) に血清中濃度を HPLC
 28 により測定した。

29 いずれの製剤を投与した場合においても、ノルフロキサシン濃度は、投与 1~2 時間
 30 後に C_{max} (平均 0.90~1.65 $\mu\text{g/mL}$) に達し、その後減少して投与 24 時間後には検出限
 31 界 (0.02 $\mu\text{g/mL}$) 未満~0.04 $\mu\text{g/mL}$ となった。薬物動態パラメータを表 6 に示した。(参
 32 照 8) [インフェック 2% 散補足資料 X. 吸収等試験 : 添付資料 X-5 (p79~92)]

33

34 表 6 子豚におけるノルフロキサシン 4 製剤単回強制経口投与後の薬物動態パラメータ

投与製剤 ^a	T_{max} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)
製剤 1	1.28	1.55	3.94	10.42
製剤 2	1.54	1.03	2.98	6.37
製剤 3	2.23	0.88	2.43	5.69
製剤 4	1.60	0.99	4.37	7.77

- 1 a : 製剤 1 ノルフロキサシン粉砕品+乳糖 200M
 2 製剤 2 ノルフロキサシン粉砕品+酵母
 3 製剤 3 ノルフロキサシン粉砕品+脱脂ヌカ
 4 製剤 4 ノルフロキサシン未粉砕品+脱脂ヌカ
 5

6 ② 分布

7 子豚（交雑種(LWD)、約 2 か月齢、4 頭/時点）にノルフロキサシン製剤を単回強制経
 8 口投与（ノルフロキサシンとして 10 mg/kg 体重）し、経時的（投与 1、2 及び 4 時間後）
 9 に未変化体及び代謝物の血清、胆汁、尿及び組織中濃度を HPLC により測定した。

10 未変化体の経時的な血清、胆汁、尿及び組織中濃度を表 7 に示した。未変化体は投与
 11 1 時間後に筋肉及び尿を除く試料で最高濃度に達し、速やかに全組織に分布することが
 12 認められた。特に尿、小腸内容物、小腸、胆汁、肝臓、腎臓で高い濃度を示した。投与
 13 4 時間後には、尿及び小腸内容物以外の組織中濃度は低い値を示し急速に消失する傾向
 14 が認められた。（参照 9）[インフェック 2%散補足資料 X. 吸収等試験：添付資料X-6 (p95~150)]
 15

16 表 7 子豚におけるノルフロキサシン製剤単回経口投与後の血清、胆汁、尿及び組織中
 17 のノルフロキサシン濃度（ $\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$ ）

試料	投与後時間 (hr)		
	1	2	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
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
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

18 検出限界：0.02 $\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$

19 平均値±標準偏差

20
 21 代謝物の経時的な胆汁、尿及び組織中濃度を表 8 に示した。代謝物 A 及び代謝物 B
 22 が最も高頻度に検出され、その濃度も高かった。代謝物 A の濃度は尿、胆汁、小腸内容
 23 物、肝臓≒腎臓の順に高かった。代謝物 B の濃度は、代謝物 A と同様の傾向であった。
 24 代謝物は血清中からは検出されなかった。

1 表 8 子豚におけるノルフロキサシン製剤単回経口投与後の胆汁、尿及び組織中の平均
 2 代謝物濃度 (µg/g 又は µg/mL)

試料	投与後時間 (hr)	代謝物					
		A	B	C	D	E	G
肝臓	1	0.07	0.05	—	—~ 0.02	—~ 0.02	—
	2	0.05	—~ 0.05	—	—	—	—
	4	0.04	—~ 0.05	—	—	—~ 0.02	—
腎臓	1	0.06	0.04	—~ 0.03	—~ 0.05	—~ 0.02	—
	2	0.04	—~ 0.03	—	—	—	—
	4	0.07	—~ 0.03	—	—~ 0.02	—~ 0.03	—
小腸	1	—~ 0.06	—	—	—~ 0.06	—	—
	2	—	—	—	—	—	—
	4	—	—	—	—	—	—
小腸内容物	1	0.19	0.26	—~ 0.03	0.11	0.03	—~ 0.02
	2	0.08	0.07	—	0.05	—	—
	4	0.23	—~ 0.30	—	—~ 0.07	—~ 0.08	—
胆汁	1	0.72	0.34	—~ 0.03	0.06	0.07	—
	2	0.24	0.17	—~ 0.03	0.05	0.08	—
	4	0.41	0.26	—~ 0.05	0.06	0.08	—
尿	1	4.76	1.77	0.26	0.84	0.35	—
	2	5.89	2.40	0.30	0.92	0.47	—
	4	6.27	3.25	0.35	1.00	0.66	—~ 0.04

3 代謝物 A : 3-オキシ体、代謝物 B : エチレンジアミン体、代謝物 C : N-アセチル体、代謝物 D : N-
 4 ホルミル体、代謝物 E : アミノ体、代謝物 G : アセチルエチレンジアミン体

5 — : 検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満

7 ③ 排泄

8 子豚 (交雑種(LWD)、約 3 か月齢、3 頭) にノルフロキサシン製剤を単回強制経口投
 9 与 (ノルフロキサシンとして 10 mg/kg 体重) し、投与後 0~24、24~48 及び 48~72
 10 時間の尿及び糞中の未変化体及び代謝物の濃度を HPLC により測定した。(参照 10) [イ
 11 ンフェック 2%散補足資料 X. 吸収等試験 : 添付資料 X-7 (p153~179)]

13 a 糞中排泄

14 未変化体の糞中濃度は投与後 24~48 時間、投与後 48~72 時間及び投与後 0~24 時
 15 間の順に高く、それぞれ 145.19、22.81 及び 0.47 µg/g であった。また、各代謝物でも
 16 同様の傾向であった。

17 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、未変化体が
 18 97.5%と最も高く、次いで代謝物 D で 1.1%、代謝物 B で 0.6%、代謝物 A 及び代謝物 C
 19 で 0.3%、代謝物 G で 0.2%、代謝物 E で 0.0%であった。また、採取時間別では、投与

1 後 0～72 時間の糞中総排泄量の 87.7%が投与後 24～48 時間に、12.0%が投与後 48～72
2 時間に、0.3%が投与後 0～24 時間に排泄されていた。

3 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総回収率
4 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 時間の間に未変化体
5 あるいは代謝物として糞中より回収された。

7 b 尿中排泄

8 未変化体の尿中濃度は投与後 0～24 時間、投与後 24～48 時間及び投与後 48～72 時
9 間の順に高く、それぞれ 144.58、58.72 及び 1.78 µg/g であった。

10 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、未変化体が
11 98.1%と最も高く、次いで代謝物 A が 1.0%、代謝物 B が 0.5%、代謝物 D が 0.3%、代
12 謝物 G が 0.1%、代謝物 C 及び代謝物 E が 0.0%であった。また採取時間別では投与後 0
13 ～72 時間の尿中総排泄量の 65.0%が投与後 0～24 時間に、33.9%が投与後 24～48 時間
14 に、1.1%が投与後 48～72 時間に排泄されていた。

15 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めた総回
16 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 72 時間の間に未変
17 化体あるいはその代謝物として尿中より回収された。

19 (6) 薬物動態試験 (鶏)

20 ① 血清中濃度

21 鶏 (肉用鶏、3 週齢、8 羽/時点) にノルフロキサシン製剤を単回強制経口投与 (ノル
22 フロキサシンとして 20 mg/kg 体重) し、経時的 (投与前、投与 0.5、1、2、4、6、8、
23 12 及び 24 時間後) に血清中濃度を HPLC により測定した。

24 血清中濃度は、投与 1 時間後に C_{max} (1.05 µg/mL) に達した後減少し、投与 24 時間
25 後に検出限界 (0.02 µg/mL) 未満となった。薬物動態パラメータは、 T_{max} が 1.51 時間、
26 C_{max} が 1.10 µg/mL、 AUC_{0-24} が 5.36 µg · hr/mL 及び $T_{1/2}$ が 2.08 時間であった。(参照
27 11) [インフェック 10%液補足資料 X. 吸収等試験 : 添付資料 X-6 (p183~210)]

29 ② 体内分布

30 鶏 (肉用鶏、約 6 週齢、20 羽/時点) にノルフロキサシン製剤を単回強制経口投与 (ノ
31 ルフロキサシンとして 20 mg/kg 体重) し、経時的 (投与後 1、2 及び 4 時間後) に未変
32 化体及び代謝物の血清、胆汁及び組織中濃度を HPLC により測定した。なお、5 羽分の
33 試料をプールし、1 分析試料とした。

34 未変化体の経時的な血清、胆汁及び組織中濃度を表 9 に示した。投与後、未変化体は
35 速やかに全組織に移行することが認められた。投与 1、2 及び 4 時間後のいずれの時点
36 においても胆汁から最も高い濃度が検出された。投与 2 及び 4 時間後では、未変化体濃
37 度は胆汁、小腸内容物、肝臓、小腸、腎臓、肺の順に高かった。また、胆汁血清では投
38 与 1 時間後に最高濃度に達したが、胆汁を除く試料では投与 2 時間後に最高濃度に達し
39 た。(参照 12) [インフェック 10%液補足資料 X. 吸収等試験 : 添付資料 X-5 (p213~265)]

1 表 9 鶏におけるノルフロキサシン製剤単回経口投与後の血清、胆汁及び組織中のノル
 2 フロキサシン濃度 ($\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$)

試料	投与後時間 (hr)		
	1	2	4
血清	1.21±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
肺	1.06±0.56	4.85±2.28	2.44±1.55
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
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

3 n=4 検出限界 : 0.02 $\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$

4 平均値±標準偏差

5
 6 代謝物の経時的な胆汁及び組織中濃度を表 10 に示した。代謝物 A 及び代謝物 B が最
 7 も高頻度に検出され、その濃度も高かった。代謝物 A の濃度は胆汁、小腸内容物、肝臓
 8 ≒小腸≒腎臓の順に高かった。代謝物 B の検出濃度は代謝物 A と同じ傾向であった。

9 代謝物は血清中からは検出されなかった。

10
 11 〈専門委員コメント〉

12 19 ページ 37~38 行目「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
 13 除く試料では投与 2 時間後に最高濃度に達した。」とありますが、表 9 では、胆汁中濃
 14 度は 4 時間まで上昇しています。

1 表 10 鶏におけるノルフロキサシン製剤単回経口投与後の血清、胆汁及び組織中の平均
2 代謝物濃度 (µg/g 又は µg/mL)

試料	投与後時間 (hr)	代謝物					
		A	B	C	D	E	G
肝臓	1	—	—	—	—	—	—
	2	0.06	0.06	—~ 0.03	—~ 0.04	—	—
	4	—~ 0.04	—~ 0.06	—~ 0.02	—~ 0.03	—	—
腎臓	1	—	—	—	—	—	—
	2	—~ 0.03	—~ 0.02	—	—	—	—
	4	—	—~ 0.03	—	—	—	—
小腸	1	—	—	—	—	—	—
	2	—~ 0.02	—	—	—~ 0.02	—	—
	4	—~ 0.03	—	—	—~ 0.02	—	—
小腸内容物	1	0.13	—~ 0.06	0.04	0.09	—~ 0.02	—
	2	0.16	0.15	0.06	0.14	0.07	0.02
	4	0.48	0.28	0.10	0.26	0.06	0.06
胆汁	1	1.65	2.17	0.37	0.79	0.45	0.12
	2	5.70	6.68	1.25	2.94	0.61	0.36
	4	5.79	9.22	1.64	4.01	0.71	0.75

3 代謝物 A : 3-オキシ体、代謝物 B : エチレンジアミン体、代謝物 C : N-アセチル体、代謝物 D : N-
4 ホルミル体、代謝物 E : アミノ体、代謝物 G : アセチルエチレンジアミン体
5 n=4 — : 検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満
6

7 ③ 排泄

8 鶏 (肉用鶏、3 週齢、8 羽/群) にノルフロキサシン製剤の単回強制経口投与 (ノルフ
9 ロキサシンとして 20 mg/kg 体重) し、投与後 0~24、24~48 及び 48~72 時間の糞尿
10 中の未変化体及び代謝物の濃度を HPLC により測定した。なお、2 羽分の試料をプール
11 し、1 分析試料とした。

12 糞尿中では、未変化体及び代謝物ともに投与後 0~24 時間で最も高く、その後速やかに減少し、投与後 48~72 時間では代謝物 A 及び代謝物 G で全試料 (4/4 例) が、代謝
13 物 E で 2 試料 (2/4 例) が、代謝物 C で 1 試料 (1/4 例) が検出限界 (0.02 µg/g) 未満
14 となった。
15

16 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、未変化体
17 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 A で 0.5%、代謝物
18 C 及び代謝物 E で 0.3%、代謝物 G で 0.1%であった。採取時間別では投与後 0~72 時
19 間の総排泄量の 92.0%が投与後 0~24 時間に排泄された。

20 糞尿中排泄量を投与量で除して回収率を算出した。未変化体及びその代謝物を含む総
21 回収率は 44.3%となり、投与したノルフロキサシンの 44.3%が未変化体あるいは代謝物
22 として糞尿より回収された。(参照 11) [インフェック 10%液補足資料 X. 吸収等試験 : 添付資

1 料X-6 (p183~209)]

2
3 (7) 眼内動態試験① (ウサギ及びイヌ) <参考データ>

4 イヌ (ビーグル種、3~4 か月齢、雄) 及び有色ウサギ (ダッチ種、12 週齢、雄) を
5 用いて ^{14}C 標識ノルフロキサシンの 1 日 1 回 14 日間経口投与 (イヌ : 30 mg/kg 体重/
6 日、ウサギ : 50 mg/kg 体重/日) 及び 1 日 5 回 14 日間点眼 (0.3%製剤を 50 μL /回) し、
7 血中動態及び眼内動態を検討した。また、ウサギに単回静脈内投与 (ウサギ : 20
8 mg/5mL/kg 体重) し、眼球のオートラジオグラフィ、網膜、脈絡膜及び強膜のミク
9 ロオートラジオグラフィを実施した。

10 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・脈絡膜中濃度は 433 μg
11 eq/g であり、投与 1 か月後では 276 μg eq/g、投与 6 か月後では 89.6 μg eq/g であつた。
12 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皮・脈絡膜中濃度は 90.3 μg
13 eq/g であつた。

14 イヌに点眼した際の、最終投与 24 時間後における虹彩・毛様体及び網膜色素上皮・
15 脈絡膜中濃度は、それぞれ 6.74 及び 2.03 μg eq/g であつた。

16 イヌの血中濃度は、投与 1、7 及び 13 日後でほぼ一定しており、平均濃度の最高値は
17 4~6 μg eq/mL であつた。ウサギでは、測定日により 1~17 μg eq/mL の範囲で変動し
18 た。しかしながら投与 13 日後の投与前及び投与 24 時間後における血清中濃度はいずれ
19 の個体においても約 1 μg eq/mL であつた。

20 ウサギの単回静脈内投与では、虹彩・毛様体及び網膜色素上皮・脈絡膜のみに放射活
21 性がみられたが、その他の眼組織への分布はみられなかつた。また、網膜・脈絡膜・強
22 膜における分布は網膜色素上皮及び脈絡膜のメラニン顆粒に局在し、網膜及び強膜への
23 拡散は認められなかつた。

24 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、メラニン含有
25 眼組織に多量に蓄積、残留することが明らかとなつた。(参照 13) [インフェック 10%液補
26 足資料 追加参考資料 (p269~275)]

27
28 (8) 眼内動態試験② (サル) <参考データ>

29 サル (カニクイザル、雄、1 頭) にノルフロキサシン製剤を 1 日 1 回 40 週間経口投
30 与 (40 mg/kg 体重/日) 及び右眼に 0.3%ノルフロキサシン点眼液を 1 日 3 回点眼 (1 回
31 1 滴) し、最終投与 24 時間後の血中動態及び眼内動態を HPLC により検討した。

32 点眼を併用した右眼組織では、虹彩・毛様体中濃度は 54.3 μg eq/g であり、脈絡膜・
33 網膜色素上皮中濃度は 343.6 μg eq/g であつた。経口投与のみの左眼組織では、それぞれ
34 47.8 及び 262.6 μg eq/g であつた。両眼とも網膜内層装、房水内及び血漿中濃度は定量
35 限界 (網膜 : 3 μg /g、房水 : 0.3 μg /mL、血漿 : 0.6 μg /mL) 未満であつた。

36 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膜、特に
37 後部ぶどう膜に強く蓄積することが示唆された。(参照 14) [インフェック 10%液補足資料 追
38 加参考資料 (p279~283)]

39

1 2. 残留試験

2 (1) 残留試験 (豚) ①

3 子豚 (交雑種、約 2 か月齢、去勢雄 2 頭及び雌 1 頭/時点/投与群、去勢雄 1 頭/対照群)
 4 にノルフロキサシン製剤を 5 日間混餌投与 (ノルフロキサシンとして 10(常用量)又は
 5 20(2 倍量)mg/kg 体重/日、対照群には無添加飼料を投与) し、残留試験が実施された。
 6 最終投与 4 時間並びに 1、3、5 及び 7 日後に血清及び組織中のノルフロキサシン及び代
 7 謝物 A の濃度を HPLC により測定した。

8 ノルフロキサシン及び代謝物 A の血清及び組織中濃度をそれぞれ表 11 及び 12 に示し
 9 た。

10 ノルフロキサシンは両投与群のいずれの組織でも最終投与 4 時間後には検出されたが、
 11 最終投与 3 日後には全例が検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満となった。

12 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並びに 2 倍量投与群の
 13 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においても検出
 14 限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満となった。(参照 15) [インフェック 2%散補足資料 XⅢ.
 15 残留性に関する試験：添付資料 XⅢ-2 (p287~322)]

16

17 表 11 豚におけるノルフロキサシン製剤 5 日間混餌投与後の血清及び組織中

18 ノルフロキサシン濃度① (µg/g 又は µg/mL)

群	試料	最終投与後経過日数 (日)			
		4 時間	1	3	5
常用量	血清	0.19±0.01	—	—	—
	筋肉	0.56±0.06	0.03±0.02	—	—
	脂肪	0.10±0.02	—	—	—
	肝臓	0.95±0.05	0.10±0.03	—	—
	腎臓	1.05±0.04	0.12±0.04	—	—
	小腸	1.13±0.53	0.05±0.02	—	—
2 倍量	血清	0.42±0.06	0.03±0.01	—	—
	筋肉	1.26±0.08	0.14±0.05	—	—
	脂肪	0.20±0.03	—	—	—
	肝臓	2.13±0.21	0.21±0.04	—	—
	腎臓	2.10±0.30	0.24±0.06	—	—
	小腸	2.21±0.82	0.09±0.03	—	—

19 —：検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満 □：実施せず n=3

20 平均値±標準偏差

21

22

23

1 表 12 豚におけるノルフロキサシン製剤 5 日間混餌投与後の血清及び組織中の
 2 代謝物 A の濃度① (µg/g 又は µg/mL)

群	試料	最終投与後経過日数 (日)		
		4 時間	1	3
常用量	血清	—	—	
	筋肉	—	—	
	脂肪	—	—	
	肝臓	0.07±0.01	—	—
	腎臓	0.06±0.01	—	—
	小腸	—	—	—
2 倍量	血清	—	—	
	筋肉	—	—	
	脂肪	—	—	
	肝臓	0.08±0.02	—	—
	腎臓	0.11±0.07	—	—
	小腸	0.07±0.02	—	—

3 — : 検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未滿 □ : 実施せず n=3
 4 平均値±標準偏差

6 (2) 残留試験 (豚) ②

7 子豚 (交雑種(LWD)、約 2 か月齢、去勢雄 1 頭及び雌 2 頭/時点/投与群、雌 1 頭/対照
 8 群) にノルフロキサシン製剤を 5 日間混餌投与 (ノルフロキサシンとして 10(常用量)又
 9 は 20(2 倍量)mg/kg 体重/日、対照群には無添加飼料を投与) し、残留試験が実施された。
 10 最終投与 4 時間並びに 1、3、5 及び 7 日後に組織中のノルフロキサシン及び代謝物 A
 11 の濃度を HPLC により測定した。

12 ノルフロキサシン及び代謝物 A の血清及び組織中濃度をそれぞれ表 13 及び 14 に示し
 13 た。

14 ノルフロキサシンは、両投与群のいずれの組織においても最終投与 4 時間後には検出
 15 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 日後に全
 16 例が検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未滿となった。

17 代謝物 A は、最終投与 4 時間後に常用量投与群の肝臓及び腎臓並びに 2 倍量投与群の
 18 肝臓、腎臓及び小腸で検出されたが、最終投与 1 日後には両投与群の全例が検出限界
 19 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未滿となった。(参照 16) [インフェック 2%散補足資料 XⅢ. 残留
 20 性に関する試験 : 添付資料 XⅢ-3~XⅢ-5 (p325~384)]

21
 22
 23
 24

1 表 13 豚におけるノルフロキサシン製剤 5 日間混餌投与後の血清及び組織中ノルフロ
2 キサシン濃度② (µg/g 又は µg/mL)

群	試料	最終投与後経過日数 (日)			
		4 時間	1	3	5
常用量	血清	0.21±0.06	—	—	—
	筋肉	0.63±0.15	0.12±0.01	—	—
	脂肪	0.10±0.02	—	—	—
	肝臓	1.08±0.32	0.10±0.04	—	—
	腎臓	1.21±0.10	0.09±0.02	—	—
	小腸	1.67±0.78	0.05±0.02	—	—
2 倍量	血清	0.54±0.09	0.04±0.02	—	—
	筋肉	1.59±0.10	0.26±0.02	—	—
	脂肪	0.23±0.04	—	—	—
	肝臓	2.76±0.40	0.28±0.01	—	—
	腎臓	2.92±0.21	0.26±0.05	—、—、0.10	—
	小腸	2.97±2.48	0.15±0.07	—	—

3 — : 検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満 □ : 実施せず n=3
4 平均值±標準偏差

5
6 表 14 豚におけるノルフロキサシン製剤 5 日間混餌投与後の血清及び組織中の
7 代謝物 A の濃度② (µg/g 又は µg/mL)

群	試料	最終投与後経過日数 (日)		
		4 時間	1	3
常用量	血清	—	—	—
	筋肉	—	—	—
	脂肪	—	—	—
	肝臓	0.04±0.01	—	—
	腎臓	0.05±0.01	—	—
	小腸	—	—	—
2 倍量	血清	—	—	—
	筋肉	—	—	—
	脂肪	—	—	—
	肝臓	0.04±0.01	—	—
	腎臓	0.05±0.00	—	—
	小腸	—、—、0.03	—	—

8 — : 検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満 □ : 実施せず n=3
9 平均值±標準偏差

1 (3) 残留試験 (鶏) ①

2 鶏 (肉用鶏(チャンキー)、6 週齢、雌雄各 3 羽/時点/群) にノルフロキサシン製剤を 3
 3 日間飲水投与 (ノルフロキサシンとして 20(常用量)又は 40(2 倍量)mg/kg 体重/日、対照
 4 群には無添加水を投与) し、残留試験が実施された。最終投与 4 時間並びに 1、3、5 及
 5 び 7 日後に血清及び組織中のノルフロキサシン及び代謝物 A の濃度を HPLC により測
 6 定した。なお、雌雄各 1 羽計 2 羽分の試料を合わせ、1 分析試料とした。

7 ノルフロキサシン及び代謝物 A の血清及び組織中濃度をそれぞれ表 15 及び 16 に示し
 8 た。

9 ノルフロキサシンは、最終投与 4 時間後に両投与群のいずれの組織からも検出された
 10 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 日後には全例が
 11 検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満となった。

12 代謝物 A は、常用量投与群ではいずれの組織においても最終投与 4 時間後に全例が検
 13 出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満であった。2 倍量投与群では最終投与 4 時間後に肝
 14 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全例が検出限
 15 界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満となった。(参照 17) [インフェック 10%液補足資料 XⅢ.
 16 残留性に関する試験：添付資料 XⅢ-2 (p387~423)]

17
 18 表 15 鶏におけるノルフロキサシン製剤 3 日間飲水投与後の血清及び組織中
 19 ノルフロキサシン濃度① (µg/g 又は µg/mL)

群	試料	最終投与後経過日数 (日)			
		4 時間	1	3	5
常用量	血清	0.09±0.02	—	—	—
	皮膚	0.20±0.02	—	—	—
	筋肉	0.49±0.10	—	—	—
	脂肪	0.08±0.07	—	—	—
	肝臓	8.80±1.29	0.81±0.23	—	—
	腎臓	1.60±0.49	0.07±0.06	—	—
	小腸	4.81±1.20	0.24±0.17	—	—
2 倍量	血清	0.21±0.05	—	—	—
	皮膚	0.28±0.03	—	—	—
	筋肉	0.84±0.11	0.08±0.01	—	—
	脂肪	0.14±0.04	—	—	—
	肝臓	13.67±0.67	2.00±0.44	—、—、0.07	—
	腎臓	2.51±0.20	0.23±0.03	—	—
	小腸	10.24±2.20	0.55±0.27	—	—

20 —：検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満 □：実施せず n=3

21 平均値±標準偏差

1 表 16 鶏におけるノルフロキサシン製剤 3 日間飲水投与後の血清及び組織中の
2 代謝物 A の濃度① (µg/g 又は µg/mL)

群	試料	最終投与後経過日数 (日)		
		4 時間	1	3
常用量	血清	—	—	
	皮膚	—	—	
	筋肉	—	—	
	脂肪	—	—	
	肝臓	—	—	—
	腎臓	—	—	—
	小腸	—	—	—
2 倍量	血清	—	—	
	皮膚	—	—	
	筋肉	—	—	
	脂肪	—	—	
	肝臓	—、0.06、0.07	—	—
	腎臓	—	—	—
	小腸	0.06±0.03	—	—

3 — : 検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満 □ : 実施せず n=3
4 平均値±標準偏差

5
6 (4) 残留試験 (鶏) ②

7 鶏 (肉用鶏(チャンキー)、45 日齢、雌雄各 3 羽/時点/群) にノルフロキサシン製剤を 3
8 日間飲水投与 (ノルフロキサシンとして 20(常用量)又は 40(2 倍量)mg/kg 体重/日) し、
9 残留試験が実施された。最終投与 4 時間並びに 1、3、5 及び 7 日後に血清及び組織にお
10 けるノルフロキサシン及びその代謝物 A の濃度を HPLC により測定した。なお、雌雄
11 各 1 羽計 2 羽分の試料を合わせ、1 分析試料とした。

12 ノルフロキサシン及び代謝物 A の血清及び組織中濃度をそれぞれ表 17 及び 18 に示し
13 た。

14 ノルフロキサシンは、最終投与 4 時間後に両投与群のいずれの組織からも検出された
15 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 日後に全例が検
16 出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満となった。

17 代謝物 A は、最終投与 4 時間後に常用量投与群の肝臓、並びに 2 倍量投与群の肝臓、
18 腎臓及び小腸で検出されたが、最終投与 1 日後には両投与群の全例が検出限界 (0.02 µg/g
19 又は µg/mL) 未満となった。(参照 18) [インフェック 10%液補足資料 XⅢ. 残留性に関する試
20 験 : 添付資料 XⅢ-3~XⅢ-5 (p427~487)]

1 表 17 鶏におけるノルフロキサシン製剤 3 日間飲水投与後の血清及び組織中
 2 ノルフロキサシン濃度② (µg/g 又は µg/mL)

群	試料	最終投与後経過日数 (日)			
		4 時間	1	3	5
常用量	血清	0.13±0.04	—	—	
	皮膚	0.11±0.01	—	—	
	筋肉	0.56±0.14	—	—	
	脂肪	—、—、0.03	—	—	
	肝臓	6.60±1.07	0.28±0.08	—	—
	腎臓	1.36±0.45	0.06±0.04	—	—
	小腸	3.65±2.77	—	—	
2 倍量	血清	0.33±0.09	—	—	
	皮膚	0.19±0.03	—	—	
	筋肉	1.09±0.08	—	—	
	脂肪	0.06±0.03	—	—	
	肝臓	14.15±1.31	0.50±0.17	—、—、0.05	—
	腎臓	3.26±1.17	0.10±0.02	—	—
	小腸	9.77±3.86	0.07±0.03	—	—

3 — : 検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満 □ : 実施せず n=3
 4 平均值±標準偏差

5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

1 表 18 鶏におけるノルフロキサシン製剤 3 日間飲水投与後の血清及び組織中の
2 代謝物 A の濃度② (µg/g 又は µg/mL)

群	試料	最終投与後経過日数 (日)		
		4 時間	1	3
常用量	血清	—	—	
	皮膚	—	—	
	筋肉	—	—	
	脂肪	—	—	
	肝臓	—、—、0.04	—	—
	腎臓	—	—	—
	小腸	—	—	—
2 倍量	血清	—	—	
	皮膚	—	—	
	筋肉	—	—	
	脂肪	—	—	
	肝臓	0.05±0.01	—	—
	腎臓	—、0.03、0.04	—	—
	小腸	0.04±0.02	—	—

3 — : 検出限界 (0.02 µg/g 又は µg/mL) 未満 □ : 実施せず n=3
4 平均値±標準偏差

5 3. 遺伝毒性試験

6 (1) 遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧

7 ノルフロキサシンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 19
8 及び 20 にまとめた。(参照 19、20、21、22) [インフェック 2%散補足資料 IV. 毒性試験 : 参
9 考資料IV-8-1~IV-10 (p491~524)]

10 表 19 *in vitro* 試験
11
12

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験 (参照 19) [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 (±S9)	陰性
復帰突然変異試験 (参照 20) [参考資料IV-8-2]	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100	0.001、0.005、0.01、0.05 µg/plate (±S9)	陰性
DNA 修復試験 (参照 19) [参考資	<i>Bacillus subtilis</i> H-17(Rec+)	62.5、125、250 µg/mL	弱陽性 ¹⁾

料IV-8-1]	M-45(Rec-)		
染色体異常試験 (参照 19) [参考資料IV-8-1]	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL 細胞)	50、100、200 µg/mL (±S9)	陰性
姉妹染色分体交換誘発試験 (参照 19) [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 (Don 細胞)	0、5、10、25、50 µg/mL	陰性

1 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。(陽性コントロールとして実施されたナリジクス酸 (500、1,000 µg/mL) では、その差は 10mm であった。)

4

5 表 20 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
優性致死試験 (参照 21) [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 21) [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 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 22) [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

6

7 (2) *In vitro* コメットアッセイ及び小核試験におけるキノロン系抗菌剤の遺伝毒性

8 8 種の抗菌性物質 (ナリジクス酸、ピペミド酸、オキシリニック酸、ピロミド酸、エ
9 ノキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン及びシプロフロキサシン) の遺伝毒性
10 を pH13 以上の *in vitro* 単細胞のアルカリゲル電気泳動分析 (コメットアッセイ) によ
11 り検討した。

12 ヒトリンパ腫由来細胞である WTK-1 細胞 (~~mutant~~ p53 変異細胞) を 8 種の抗菌性
13 物質で 62.5~1,000 µg/mL の用量により 2、4 又は 20 時間処理した。

14 ノルフロキサシン及びシプロフロキサシン処理では、投与 4 及び 20 時間後に、用量
15 依存性の有意な DNA 損傷の増加がみられたが、この損傷は回復可能なものであった。
16 一方、その他 6 種の抗菌性物質処理では DNA の損傷はみられなかった。

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

1 *in vitro* の小核試験において、WTK-1 細胞に 4 種の抗菌性物質（ナリジクス酸、ピペ
2 ミド酸、ノルフロキサシン及びシプロフロキサシン）を 15.63～125 µg/mL の用量で 20
3 時間処理した。ノルフロキサシン処理では細胞中の小核に明らかな増加がみられたが、
4 他の 3 種の抗菌性物質処理では細胞に全く変化はみられなかった

5 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 一本鎖切断を
6 誘導すること、ノルフロキサシンが誘導する DNA 一本鎖切断は染色体異常を引き起
7 すことが示唆された。（参照 48）[Mutation Research. 603(2), p135-144 (p1011~1032)]

8
9 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遺伝毒性が
10 が認められた。また、ノルフロキサシンにより処理した WTK-1 細胞に対するにおいて
11 DNA 損傷の増加がみられたが、この損傷は回復可能なものであった。さらに、*in vitro*
12 の小核試験において、WTK-1 細胞中の小核に明らかな増加がみられ、ノルフロキサ
13 シンは染色体異常を引き起こすことが示唆された。しかしながら、この作用は、~~イニシ~~
14 ~~エーション~~活性によるものではないことが確認されている。他のキノロン系化合物のよ
15 うに DNA トポイソメラーゼ II を阻害して DNA 鎖切断をひき起こし、小核を誘発した
16 ものと考えられている。

17 従ってノルフロキサシンは DNA に直接作用するものではないと推察され、また、そ
18 の他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果はがいずれも陰性であり、~~ノルフロキサシンは生~~
19 ~~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あることから、閾値の設定
20 は可能であると考えられる。

21 4. 急性毒性試験

22 (1) 急性毒性試験（マウス及びラット）

23 マウス（ddY 系、雌雄各 10 匹/群）及びラット（Wistar 系、雌雄各 10 匹/群）を用い
24 てノルフロキサシンの経口、皮下、筋肉内及び静脈内投与による急性毒性試験を実施し
25 た。経口及び皮下投与試験では投与後 10 日間、筋肉内及び静脈内投与試験では投与後 7
26 日間にわたり一般状態、死亡例数及び体重について観察し、全動物を剖検に供した。

27 各投与経路における LD₅₀ を表 21 に示した。

28
29
30 表 21 マウス及びラットのノルフロキサシンの LD₅₀ (mg/kg 体重)

動物種	投与経路	雄	雌
マウス	経口	>4,000	>4,000
	皮下	>1,500	>1,500
	筋肉内	470	480
	静脈内	220	237
ラット	経口	>4,000	>4,000
	皮下	>1,500	>1,500
	筋肉内	>500	>500
	静脈内	270	245

1
2 経口及び皮下投与では、一過性の体重減少がみられたのみで死亡例及び毒性徴候は認められなかった。筋肉内投与では、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。静脈内投与では、投与直後に呼吸麻痺及び四肢の強直性痙攣を呈して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が認められた以外に著変は認められなかった。

3
4
5
6
7
8 (参照 23) [インフェック 10 %液補足資料 IV. 毒性試験：参考資料IV-1 (p527～545)]

9
10 (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)

11 マウス (ddY 系、雌雄各 10 匹/群) 及びラット (Wistar 系、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 及び代謝物 G の経口投与による急性毒性試験を実施した。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 体重を単回強制経口投与した。投与後 7 日間にわたり一般状態、死亡例数及び体重について観察し、全動物を剖検に供した。

12
13
14
15
16
17 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影響は認められなかった。

18 経口投与によるノルフロキサシン代謝物の LD₅₀ を表 22 に示した。(参照 24) [インフェック 10 %液補足資料 IV. 毒性試験：参考資料IV-2 (p549～554)]

19
20
21 表 22 ノルフロキサシン代謝物の LD₅₀ (mg/kg 体重)

動物種	代謝物	雄	雌
マウス (経口)	代謝物 A	>2,000	>2,000
	代謝物 B	>4,000	>4,000
	代謝物 C	>4,000	>4,000
	代謝物 D	>2,000	>2,000
	代謝物 E	>2,000	>2,000
	代謝物 G	>4,000	>4,000
ラット (経口)	代謝物 A	>2,000	>2,000
	代謝物 B	>4,000	>4,000
	代謝物 C	>4,000	>4,000
	代謝物 D	>2,000	>2,000
	代謝物 E	>2,000	>2,000
	代謝物 G	>4,000	>4,000

22
23 5. 亜急性毒性試験

24 (1) 1 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

25 ラット (Wistar 系、6 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたノルフロキサシンの 1 か月間
26 強制経口投与 (0、250、500 又は 1,000 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施

1 された。

2 試験期間中、投与に関連する死亡例はなかった。一般状態、体重、摂餌量、飲水量、
3 血液学的検査、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する影
4 響は認められなかった。

5 尿検査では、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌において K⁺の増加あるいは増加傾向
6 及び尿量の減少あるいは減少傾向が認められた。~~500 mg/kg 体重/日以上投与群の雌にお~~
7 ~~いて K⁺の増加が、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌において尿量の減少が認められた。~~

8 剖検では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 3 例に盲腸の肥大がみられたが、組織学的
9 所見において異常はみられなかった。

10 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認められなかった。

11 (参照 23) [インフェック 10 %液補足資料 IV. 毒性試験：参考資料IV-1 (p527~545)]

12 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、本剤の腸内細菌叢への
13 影響に伴う二次的変化であると考えられ、NOAEL は最高用量である 1,000 mg/kg 体重
14 /日と考えられた。

15

16 〈専門委員コメント〉

17 下痢にともない腸管での K の排泄が促進されて、血液中の K が減少することがあるよ
18 うですが、尿中の K の排泄が増加することとは関連しないように思います。尿量の減少
19 は下痢に伴ってみられますが、今回の盲腸膨満は例数も少なく、下痢までおこしておら
20 ず、脱水といえる所見もなさそうです。尿量の減少に伴い K だけ濃縮されるのも考え難
21 いと思いますので、事実のみを記載するほうが適切かと思えます。腎毒性はないような
22 ので、これらの変化で NOAEL を下げるかどうか議論が必要です。

23

24 〈専門委員コメント〉

25 「尿検査では 250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌において K⁺の増加あるいは増加傾向が、
26 尿量の減少あるいは減少傾向が認められた。」

27 全投与群で明らかな変化がみられ、顕著な用量反応性がある変化ではないことを示す
28 ため、このような記載で如何でしょうか。評価としては事務局案通り、本剤の腸内細菌
29 叢への影響に伴う二次的変化でよいと思えます。

30

31 (2) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

32 ラット (Wistar 系、7 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたノルフロキサシンの 6 か月間
33 強制経口投与 (0、125、250 又は 500 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施さ
34 れた。

35 試験期間中、投与に関連する死亡例はなかった。

36 体重では、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に増加抑制傾向が認められたが、統計学
37 的に有意ではなかった。

38 一般状態、摂餌量、飲水量、血液生化学的検査及び肝臓・腎臓の酵素活性において投
39 与に起因する影響は認められなかった。

40 血液学的検査では、検査項目のいくつかに変化が散見されたが、用量依存性もなく、

1 投与経過に伴う変動差の増大も認められなかった。

2 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尿濃縮による
3 ~~と考えられる及び~~ K⁺の増加がみられたが、血清電解質に異常をもたらすほどの影響では
4 ~~なかった。~~

5

6 〈専門委員コメント〉

7 この考察が適切かどうか不明なので、事実のみの記載としてはどうでしょうか。上記
8 のとおり盲腸所見との関連性もはっきりしません。

9

10 臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

11 また、走査電子顕微鏡の検査から聴覚障害を惹起するような蝸牛管の病変も認められ
12 なかった。(参照 25) [インフェック 10 %液補足資料 IV. 毒性試験: 参考資料IV-3 (p557~576)]

13 本試験においてみられた尿中電解質の変化は、ノルフロキサシンの腸内細菌叢への影
14 響に伴う二次的变化であると考えられ、NOAEL は最高用量である 500 mg/kg 体重/日
15 と考えられた。

16

17 (3) 7日間及び99日間亜急性毒性試験 (イヌ、幼若)

18 イヌ (ビーグル種又は雑種、3~5 か月齢、2~3 匹/群) を用いたノルフロキサシン製
19 剤の7日間強制経口投与 (ノルフロキサシンとして 0、30、60、100、250 又は 500 mg/kg
20 体重/日) 試験及び99日間強制経口投与⁴ (ノルフロキサシンとして 200 mg/kg 体重/日)
21 試験において観察された関節障害に関する毒性所見は以下のとおりであった。なお、投
22 与に起因するその他の一般的な毒性学的所見は認められなかった。

23 行動観察では、高用量投与群では投与開始2日以降に運動量減少、手根部の屈曲、足
24 蹠全体を床面に付けた姿勢等の行動観察上の関節障害がみられた。500 mg/kg 体重/日投
25 与群で重度の障害が、250 mg/kg 体重/日投与群で中等度~重度の障害がみられた。100
26 mg/kg 体重/日投与群では後肢立ち反応と手根部の屈曲度に軽度~重度の障害がみられ
27 るにとどまった。30 及び 60 mg/kg 体重/日投与群では障害はみられなかった。99 日間
28 投与では、手根部の中等度の屈曲異常がみられたが、投与開始 6~8 週後以降には回復
29 する傾向があった。

30 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められた。
31 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糸屑状の浮遊物がみ
32 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かったが、肩、肘、手根、股、
33 膝及び足根関節にその存在が認められ、投与の影響によるものと考えられた。滑液の異
34 常については、統計処理はされていないが用量依存的な影響がみられた。しかし、99 日
35 間投与の 200 mg/kg 体重/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
36 mg/kg 体重/日投与群では異常は認められなかった。

37 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た。比較的
38 低用量群では内容液を満した水疱 (blister) が多く、高用量群側では水疱及び表面の

⁴ 日曜日を除く毎日投与。

1 一部が破れ内容液の流出した破裂水疱 (ruptured blister) が多く混在していた。99 日
2 間投与の 200 mg/kg 体重/日投与群では、以上の損傷に加えて水疱表面全体が剥げ落ち、
3 びらん (erosion) が認められた。これらの損傷は、環堆後頭、環軸、肩、肘、前腕手根、
4 副手根骨、中手指節、指節間、股、膝、足根腿、距踵、距踵中心、踵第四、中足趾節及
5 び趾節間関節でみられた。100 mg/kg 体重/日投与群ではごく限られた関節に認められた
6 が、250 mg/kg 体重/日投与群では広範囲の関節に、500 mg/kg 体重/日投与群では検査
7 したほぼ全て関節に異常がみられた。99 日間投与の 200 mg/kg 体重/日投与群でも広範
8 囲に異常がみられ、7 日間投与の 250 mg/kg 体重/日投与群より損傷関節数は幾分多かつ
9 た。

10 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が認められ
11 た。1) 水疱部分で表面軟骨層の肥厚及び軟骨層中間部の空隙形成。2) 空隙周囲の軟骨
12 基質は正常部位より密度が粗く、軟骨細胞の減少、軟骨小腔がやや拡大。3) 軟骨層中
13 間部の空隙が広い水疱では、空隙周囲壁で膠原繊維の密度の増加。4) 破裂水疱では、
14 関節軟骨と海綿骨の境界部の化骨化が進行。5) びらん部位では、軟骨層が肥厚し軟骨
15 細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及び滑膜には、異
16 常は認められなかった。(参照 46) [インフェック 2% 散補足資料 IV. 毒性試験 : 参考資料 IV-12
17 (p981~997)]

18 本試験の NOAEL は、60 mg/kg 体重/日と考えられた。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 81 週間慢性毒性/発がん性併合試験⁵ (ラット)

22 ラット (Fischer344 系、5 週齢、50 匹/群) を用いたノルフロキサシンの 81 週間混餌
23 投与 (0、500 又は 2,000 ppm) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。最終
24 投与後 3 か月間 (12~14 週間) の休薬期間を設けた。

25 試験期間中を通じて、一般状態、生存率及び体重に投与の影響はみられなかった。

26 摂餌量は、投与期間中わずかな変動はみられたが、用量依存的な差はみられず、休薬
27 期間における増加もみられなかった。体重及び摂餌量から算出したノルフロキサシン摂
28 取量は、500 ppm 投与群の雌雄でそれぞれ 23~35 及び 18~30 mg/kg 体重/日、2,000
29 ppm 投与群の雌雄でそれぞれ 90~140 及び 70~120 mg/kg 体重/日であった。

30 血液学的検査では、投与の影響はみられなかった。

31 血液生化学的検査では、両投与群の雌雄で Cre 及び BUN の低値、雄で A/G 比、AST
32 の低値、並びに雌で TG の低値がみられた。両投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌で
33 LDH の低値、2,000 ppm 投与群の雌雄で ALP の低値、雌で Glu の高値及び T.Bil の低
34 値がみられた。

〈専門委員コメント〉

37 Cre、BUN、AST、LDH、ALP、T. Bil の低値は、用量との関連性はあるものの、いずれも

⁵ Fischer 344 ラットの生存日数は雌雄それぞれ 675 及び 725 日、無菌的な飼育における 100 週齢における生
存率は雌雄それぞれ 60.8 及び 53.8%であるという報告があることから、投与期間を 19 か月、休薬期間を 3
か月とし最終検査を 98~100 週齢時に実施するため、本試験における投与期間が設定された。

1 毒性学的意義の乏しい変化です。

2

3 臓器重量に投与の影響はみられなかった。

4 剖検では、対照群を含む各群において皮膚及び皮下組織の腫瘍（7～29%）、乳腺の肥
5 厚（2～22%）、下垂体の出血（11～23%）、肝臓の黄変（5～19%）、精巣の腫瘍（86～
6 89%）、子宮の腫瘍（7～17%）等がみられた。

7

8 〈専門委員コメント〉

9 下垂体の出血は、背景的にみられるうっ血あるいはうっ血を伴った腫瘍のことだと思
10 います。子宮の出血性腫瘍も一般的な用語ではないので、単に腫瘍でもよいかもしれま
11 せん。

12

13 病理組織学的検査では、雄の肝臓に用量依存的に病変がみられた。~~500 ppm 投与群で~~
14 ~~胆管増生~~、両投与群で局所的脂肪化及び 2,000 ppm 投与群で水腫様変化がみられたが、
15 血液生化学検査結果に影響を与えない程度の軽度なものであり、老齢化と長期間投与が
16 重なった影響と考えられた。また、腫瘍性病変として、下垂体の前葉腺腫、精巣間質細
17 胞腫等の発生が対照群を含む各群に高頻度にみられたが、いずれの群でも背景データの
18 範囲内の発生頻度であった。（参照 5）〔補足資料 1（p579～610）〕

19

20 〈専門委員コメント〉

21 嫌色素性腺腫は前葉腺腫でもよいかと思います。

22

23 本試験において、投与群の雄の肝臓に用量依存的な肝臓の変化がみられたことから、
24 NOAEL は設定されず、LOAEL は 500 ppm（18～30 mg/kg 体重/日）と考えられた。
25 発がん性については投与期間が短く、投与用量も投与可能最大量より低いと考えられる
26 が、本試験条件下では発がん性を示唆する結果はみられなかった。

27

28 事務局：本評価書における最小のエンドポイントになります。飼料摂取量は変動があり、18 mg/kg
29 体重/日が最小値と考えられます。

30

31 〈専門委員コメント〉

32 3 カ月の休薬後に最終解剖されているようですので、発がん性試験の結果としては限
33 定的です。

34

35 〈専門委員コメント〉

36 各週齢において摂餌量と体重が変動するため、計算で求められる投与量が変化します。
37 報告書では代表ポイントとして投与開始 4 週と 20 週の値が示されています。

38

39 （2）13 か月間慢性毒性試験（イヌ）

40 イヌ（ビーグル種、6 か月齢、雌雄各 4 匹/群）を用いたノルフロキサシンの 13 か月

1 間強制経口投与（0、25、50 又は 100(200) mg/kg 体重/日、6 日/週投与）による慢性毒
2 性試験が実施された。なお、最高用量投与群では、投与開始後 10 か月間は 100 mg/kg
3 体重/日を、続く 3 か月間は 200 mg/kg 体重/日を投与した。

4 試験期間中に死亡例はみられなかった。

5 一般状態では、各投与群に帯白色便の排泄が、25 mg/kg 体重/日投与群では雌の 2 例
6 にごくまれに、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に時々、100(200) mg/kg 体重/日投与群の
7 雌雄全例に高頻度にみられたが、未吸収のノルフロキサシン自体の排泄によるものと考
8 えられた。

9 体重は、各投与群で増加促進傾向がみられた。

10 血液学的検査、血液生化学的検査、BSP 試験、肝薬物代謝酵素、尿検査、心電図検査
11 及び、眼科的検査及び臓器重量において投与に起因する影響はみられなかった。

12 ~~臓器重量では、50 mg/kg 体重/日投与群の雌で卵巣及び子宮の絶対及び相対重量がと
13 もに増加したが用量依存性がなく、また、これらの重量については個体差が大きいこと
14 が知られている。~~

15 剖検及び病理組織学的検査では、50 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例に甲状腺腫が、
16 100(200) mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に小腸のうっ血、膀胱結石、精巣の変性褐色化
17 （及び精細管の壊死）、並びに精巣上体の委縮がみられたが、いずれも偶発的なもので
18 投与に起因するものではないと考えられた。（参照 27）〔補足資料 3（p613～649）〕

19 本試験において、いずれの検査項目においても投与に起因する影響はみられず、
20 NOAEL は最高用量である 100(200) mg/kg 体重/日と考えられた。

21 22 〈専門委員コメント〉

23 精巣の変性は「褐色変性」と剖検でとられています。色調の変化なので褐色化とし
24 てはどうでしょうか。組織学的に精細管の壊死があったようです。

25 26 (3) キノロン系抗菌剤の肝細胞イニシエーションアッセイ（ラット）〈参考データ〉

27 *in vivo*におけるキノロン系抗菌性物質（ナリジクス酸、ピペミド酸、ノルフロキサシ
28 ン及びシプロフロキサシン）のイニシエーション活性の有無を明らかにするため *in vivo*
29 肝細胞イニシエーションアッセイを実施した。

30 ラット（Fischer344 系、7 週齢、雄）に 4 種の抗菌性物質を単回経口投与（0、750、
31 1,500 又は 3,000 mg/kg 体重/日）した。その後、14 日間基礎食を与え、投与 15 日から
32 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、実験開始 19 日に四塩化
33 炭素を強制経口投与（0.8 mL/kg 体重）した。実験開始 34 日に肝臓の GST-P（グルタ
34 チオン S-トランスフェラーゼ プラセンタルフォーム）陽性細胞巢の単位面積あたり
35 の数と面積を計測した。

36 その結果、1,500 mg/kg 体重/日以上投与群で GST-P 陽性細胞巢の数及び面積が有意
37 に増加し、ノルフロキサシンがラットにおいて肝細胞イニシエーション活性を有するこ
38 とが示された。その他の 3 種の抗菌性物質では GST-P 陽性細胞巢は増加しなかった。（参
39 照 49）〔Toxicology, 222(3), (p1035～1051)〕

1 (4) ノルフロキサシンのイニシエーション活性による肝細胞腫瘍誘発試験 (ラット)

2 <参考データ>

3 *in vivo* におけるノルフロキサシンのイニシエーション活性により肝細胞腫瘍が誘発
4 されるか否かを明らかにするため、2/3 部分肝切除したラット (Fischer344 系、雄、7
5 週齢) にノルフロキサシンを 3 週間経口投与 (0、750 又は 1,500 mg/kg 体重/日) し、
6 最終投与 2 週間後からプロモーション処置としてフェノバルビタールを 51 週間飲水投与
7 した。

8 フェノバルビタール投与開始 17、34 又は 51 週後のラット肝臓を 5 mm 間隔で細切し
9 て肉眼的に腫瘍の有無を観察した。また、肝臓各葉における GST-P 陽性細胞巢の数と
10 面積を計測した。

11 肉眼的に観察可能な腫瘍の発生率及び GST-P 陽性細胞巢の数及び面積に対するノル
12 フロキサシン投与の影響は認められなかった。

13 これらの結果から、ノルフロキサシンの *in vivo* における肝細胞イニシエーション活
14 性による腫瘍の発生は極めて弱いことが示唆された認められなかった。(参照 50)

15 [Toxicology, 231(2-3) (p1055~1074)]

16
17 <専門委員コメント>

18 直訳ですと事務局案のようになりますが、極めて弱いながらイニシエーション活性を
19 示す結果ではないので、認められなかったとするのが妥当と思います。

20
21 (5) 長期投与による眼球の組織学的検討 (サル) <参考データ>

22 サル(カニクイザル雄、3頭)にノルフロキサシンを 52 週間経口投与 (30 又は 40 mg/kg
23 体重/日) し、右眼のみ 0.3% ノルフロキサシン点眼液を 1 滴 1 日 3 回点眼し、眼底観察、
24 蛍光眼底造影及び摘出眼球の観察を実施した。

25 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する影響
26 は認められなかった。また、点眼薬が直接接触する角膜及び結膜上皮細胞への影響を結
27 膜上皮細胞中に存在する杯細胞数及び増殖細胞核抗原を発現した角膜上皮基底細胞数
28 により検討したが、投与に起因する影響は認められなかった。(参照 28) [インフェック 10%
29 液補足資料 追加参考資料 6 (p653~p657)]

30
31 7. 生殖発生毒性試験

32 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期投与試験
33 が行われている。

34
35 (1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (第 I 節) (マウス)

36 マウス (ICR 系、雄 : 6 週齢、雌 : 12 週齢、雌雄各 20 匹/群) を用いたノルフロキサ
37 シンの強制経口投与 (0、125、250 又は 500 mg/kg 体重/日) による妊娠前及び妊娠初
38 期投与試験が実施された。被験物質は、雄には交配 61 日前から交配期間中を通じ、雌
39 には交配 15 日前から交配期間を通じし妊娠 6 日まで投与されした。雄は交配終了後、
40 雌は妊娠 18 日に剖検した。

1 親動物では、死亡例は認められず、一般状態、体重等に投与の影響は認められなかつ
2 た。

3 交配期間、交尾率、妊娠率、黄体数及び着床数に対照群との間に有意差は認められず、
4 排卵、受精、着床過程に投与に起因する影響は認められなかった。500 mg/kg 体重/日投
5 与群の雌胎児を除いた各投与群の胎盤重量に対照群との有意差が認められたが、用量依
6 存性は認められず、生存胎児体重にも影響は認められなかった。

7 胎児の外表奇形として、500 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂（2例）が認められ、内臓
8 奇形として250及び500 mg/kg 体重/日投与群に水腎症（各1例）、500 mg/kg 体重/日
9 投与群に水頭症と水腎症の合併症（1例）が認められた。また、骨格異常として、125
10 及び500 mg/kg 体重/日投与群に波状肋骨（各1及び2例）、500 mg/kg 体重/日投与群に
11 肩甲骨の屈曲（1例）が認められたが、これらの発現頻度は低く、対照群との間に有意
12 差は認められなかった。骨格変異では、250 mg/kg 体重/日投与群で第5胸骨夾分節の化
13 骨遅延、500 mg/kg 体重/日投与群で胸骨分節不対称の発現頻度が有意に上昇し、また、
14 500 mg/kg 体重/日投与群で、骨化仙尾椎の化骨数が僅かであるが有意に多かったが、
15 用量依存性は認められなかった。（参照 29）[インフェック 10 %液補足資料 IV. 毒性試験：参
16 考資料IV-4（p661～669）]

17 本試験において、親動物には投与に起因する影響は認められなかったが、500 mg/kg
18 体重/日投与群で骨格変異の発現頻度が上昇したことから、本試験における NOAEL は
19 親動物に対して最高用量である 500 mg/kg 体重/日、胎児に対して 250 mg/kg 体重/日と
20 考えられた。

21

22 〈専門委員コメント〉

23 胸骨の骨化は個体によってばらつきがやすく、胸骨不対象も良く観察される所見で
24 す。本試験では、胸骨の有意な骨化遅延は250 mg/kg 投与群のみで用量依存性はありま
25 せん。腹単位による評価になっていないことから、骨化不対象の発現頻度が顕著に高く
26 なっている印象を受けますが、体軸のゆがみを示唆する所見が他に認められていません。
27 また、胎児体重低下といった発育遅延が認められず、他の領域の骨化状態には差がみら
28 れないことから、これらの変化は被験物質投与による影響ではないと考えられます。
29 500mg/kg 投与群にみられた骨化仙尾椎数の有意な増加は僅かであり、この変化は毒性で
30 はないと考えます。したがって、胎児に対する NOAEL も 500 mg/kg と考えます。

31

32 (2) 器官形成期投与試験（第Ⅱ節）（マウス）

33 マウス（ICR系、31匹/群）の妊娠6～15日にノルフロキサシンを強制経口投与（0、
34 125、250又は500 mg/kg 体重/日）し、器官形成期投与試験が実施された。各群21匹
35 の母動物を妊娠18日に剖検し、胎児への影響について観察した。残りの各群10匹の妊
36 娠動物は自然分娩させ、出生児（F₁）の発育を観察し、性成熟、行動、機能および学習
37 能力についても評価した。さらに、F₁の生後10～11週に同一群内の雌雄を交配させ、
38 妊娠の確認されたF₁雌の2/3は妊娠14日に剖検し、残り1/3のF₁雌は自然分娩させ、
39 出生児（F₂）についても観察した。

40 母動物では、死亡例は認められず、投与の影響は認められなかった。

1 胎児では、125 mg/kg 体重/日以上の投与群の雄の胎児体重の低下がみられた。125 及
2 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、用量依存性は
3 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いずれも背景データの範
4 囲内での変化であった。着床数、吸収胚数、死亡・生存胎児数及び性比には影響は認め
5 られなかった。外表奇形として 125 mg/kg 体重/日投与群に外脳症と臍ヘルニアの合併
6 症（1 例）、250 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
7 （1 例）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、用量依存性
8 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。内臓奇形異常はいずれの群
9 にも認められなかった。骨格奇形異常としては、500 mg/kg 体重/日投与群に波状肋骨（1
10 例）が認められた。骨格変異として 250 mg/kg 体重/日投与群の 14 肋骨の発現頻度の有
11 意な上昇及び 500 mg/kg 体重/日投与群の仙尾椎の有意な化骨数減少が認められたが、
12 用量依存性はなかった。

13 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）が認められた
14 が、発現頻度は低く、対照群との間に有意差はなく、用量依存性も認められなかったこ
15 とから、偶発的な発現と考えられた。F₂ 児には外表奇形は認められなかった。500 mg/kg
16 体重/日投与群における F₁ 雌児の出生時体重及び 5 週齢の体重が有意に低かったが、
17 その他の哺育期間中および育成期間中の測定ポイントでは体重値に対照群と比較して
18 差はなかった。~~その他の F₁ 児の~~発育分化、機能、行動及び学習能力、生繁殖成績、F₂
19 児の発育分化には投与によると考えられる悪影響はみられなかった。（参照 30）〔インフ
20 ェック 10 %液補足資料 IV. 毒性試験：参考資料 IV-5（p673~692）〕

21 本試験において、母動物には投与に起因する影響は認められなかったことから、母動
22 物に対する NOAEL は最高用量である 500 mg/kg 体重/日と考えられた。500 mg/kg 体
23 重/日投与群で F₁ 雌児の生後の低体重がみられたことから、次世代児動物に対する
24 NOAEL は 250 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

25 26 〈専門委員コメント〉

27 F₁ 雌出生児体重の有意な低値が、出生時、生後 4 週に観察されていますが、その減少
28 は僅かでありその他の測定ポイントでは低値はみられていません。また、生後 4 週で解
29 剖された雌出生児の体重は対照群と差はなく（参照 30、Tables 4, 6.）、発育分化、性
30 成熟等には影響がないことから、被験物質投与により雌出生児体重に影響はないと考
31 えます。次世代に対する NOAEL は 500mg/kg と考えます。

32 33 (3) 周産期及び授乳期投与試験（第Ⅲ節）（マウス）

34 マウス（ICR 系、21 匹/群）に妊娠 15 日から分娩 21 日後までにわたりノルフロキサ
35 シンを強制経口投与（0、125、250 又は 500 mg/kg 体重/日）し、周産期及び授乳期投
36 与試験が実施された。自然分娩により得られた F₁ 児は生後 13 週に同一群内の F₁ 雌雄
37 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、残りの 1/4 の F₁ 雌は
38 ~~F₂~~を自然分娩させ、出生 F₂ 児（F₂）の発育分化についても検査した。

39 母動物では、死亡例は認められず、投与の影響は認められなかった。

40 出生児では、外表奇形として F₁ 児及び F₂ 世代の出生時の新生児観察において 125

1 mg/kg 体重/日投与群のみに曲尾 (各 2 例) が認められたが、発現率も高くなく用量依存
2 性はなかったことから感受期を過ぎた後の投与であることから、偶発的な発現と考えら
3 れた。F₁ 及び F₂ 児の体重、器官重量、骨格所見、行動検査において投与群と対照群と
4 の間に有意差のある所見がみられたが、関連する指標の変化、用量依存性並びに F₁ 及び
5 F₂ 世代に共通した変化ではないの間の変化の整合性がみられないことから、投与に起因
6 する影響とは考えられなかった。(参照 31) [インフェック 10 %液補足資料 IV. 毒性試験：参
7 考資料IV-7 (p695~711)]

8 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影響は認められなかったこ
9 とから、母動物及び次々世代に対する NOAEL はいずれも最高用量である 500 mg/kg
10 体重/日と考えられた。

11 12 (4) 器官形成期投与試験 (ウサギ)

13 ウサギ (日本白色種、12~13 匹/群) の妊娠 6~18 日にノルフロキサシンを強制経口
14 投与 (0、25、50 又は 100 mg/kg 体重/日) し、器官形成期投与試験が実施された。母
15 動物を妊娠 29 日に剖検し、胎児を検査した。

16 母動物では、100 mg/kg 体重/日投与群で顕著な体温降下及び下痢等が認められ、摂餌
17 量及び飲水量の低下に伴う体重増加抑制が認められた。また、100 mg/kg 体重/日投与群
18 では胸腺の絶対及び相対重量の減少が認められた。

19 胎児については、100 mg/kg 体重/日投与群において胎児死亡数の増加が認められた。
20 また、100 mg/kg 体重/日投与群に外表奇形として水頭症 (1 例)、内臓異常奇形として
21 片側副腎欠損 (1 例) が認められたが、発現頻度は低く、対照群との間に有意差も認め
22 られなかったことから、投与による影響ではないと考えられた。(参照 32) [インフェック
23 10 %液補足資料 IV. 毒性試験：参考資料IV-6 (p715~739)]

24 本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群において母動物では摂餌量及び飲水量の低
25 下を伴う体重増加抑制及び胸腺重量の変化が認められ、胎児では死亡数の増加が認めら
26 れたことから、母動物及び胎児に対する NOAEL はともに 50 mg/kg 体重/日と考えられ
27 た。催奇形性は認められなかった。

28
29 事務局：本評価書における NOAEL の最小値になります。

30 31 8. 光毒性について

32 ノルフロキサシンについて、光毒性試験に関する直接のデータは得られていない。

33 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
34 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
35 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傷害が
36 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
37 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
38 ことが報告されている。(参考 33、34) [S Esposito, et al. (1987) Durg Exptl Clin Res、林則
39 博 (2005) 薬学雑誌 (p743~757)]

40 8 位の置換基が水素であるノルフロキサシンについては、軽度の光毒性が確認されてお

1 り、光毒性の無作用濃度は、300 mg/kg 以上とされているが、この値は、光毒性が最も
2 弱いとされる 8 位の置換基がカルボニル基 (COR) のオフロキサシン及び 8 位の置換
3 基が同じ水素であるシプロフロキサシンと同様の値である。(参考 35) [Domagala, J. M.
4 (1994) J Antimicrob. Chemother (p761~804)]

5 また、ヒトの皮膚における光毒性の発現の可能性の程度として、ロメフロキサシン、
6 フレロキサシン>スパルフロキサシン>エノキサシン>ペフロキサシン>シプロフロ
7 キサシン、グレハフロキサシン>ノルフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシ
8 ン及びトロバフロキサシン、モルモットの耳腫脹光毒性手法におけるフルオロキノロン
9 の光毒性の程度として、エノキサシン>ロメフロキサシン>オフロキサシン>トスフロ
10 キサシン>ノルフロキサシン、シプロフロキサシンという報告がある。(参照 36、37)

11 [Benjamin A. Lipsk (1999) Clinical Infections Diseaser, Horio T(1994) J. Dermatol. sci. (p807~850)]

12 以上のことから、少なくともノルフロキサシンについてはフルオロキノロン剤の中で
13 は光毒性/光遺伝毒性は弱い部類に分類される。

14 9. 微生物学的影響に関する試験

15 (1) 臨床分離菌株に対する MIC

16 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についての
17 調査」において、ヒト臨床分離菌株に対するノルフロキサシンの約 5×10^6 CFU/spot にお
18 ける MIC が調べられている。(表 23) (参照 12) [平成 18 年度食品安全確保総合調査 (p853~
19 874)]

20 表 23 ヒト腸内細菌におけるノルフロキサシンの MIC₅₀

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

23 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 sp.* の 4
24

1 $\mu\text{g/mL}$ であり、 $\text{MIC}_{\text{calc}}^6$ は $3.775 \mu\text{g/mL}$ (0.003775 mg/mL) と算出された。

2

3 (2) 経口投与時のマウス糞便中細菌叢に及ぼす影響

4 マウス (ddY 系、雄、5 週齢) にノルフロキサシンを 1 日 1 回 10 日間経口投与 (12.5、
5 25、50、100 又は 200 mg/kg 体重/日)、1 日 2 回 10 日間経口投与 (100 又は 200 mg/kg
6 体重/日) 又は 1 日 3 回 10 日間経口投与 (150 mg/kg 体重/日) し、糞便中の菌の同定、
7 生菌数の測定及び盲腸重量の測定を実施した。

8 一般状態では、投与に起因する影響は認められなかった。

9 糞便中細菌叢の変化は、1 日 1 回投与の 50 mg/kg 体重/日以上投与群で
10 *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 1 日 3 回投
11 与群の細菌叢の変化は、1 日 1 回投与群と同様の *enterobacteriaceae* の減少が認められた。
12 1 日の投与回数に関係なく 25 mg/kg 体重/日以上投与群で、投与 2~3 日後に
13 *enterobacteriaceae* は消失したが、最終投与 11 日後には検出され、正常レベルまで戻った
14 のは最終投与 11~20 日後であった。12.5 mg/kg 体重/日投与群では投与 3 日後から減少
15 したものの、最終投与 1 日後には正常レベルまで回復した。

16 いずれの投与群でも、*lactobacilli*、*bacteroidaceae*、*streptococci*、*staphylococci* 群の菌数
17 は変動しなかった。*pseudomonas* 及び *yeast* は投与前から最終投与後まで検出されなかつ
18 た。

19 50 mg/kg 体重/日投与群の投与前及び最終投与 20 日後の菌数測定時に検出されたコロ
20 ニーを任意に 10 個取り出し *species* の検索及び MIC を測定したが、*species* にほとんど
21 変化はなく、耐性菌は出現しなかった。

22 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、重量及び水分含有につ
23 いて調べたが、投与に起因する影響は認められなかった。(参照 39) [インフェック 2%散補
24 足資料 IV. 毒性試験：参考資料IV-14 (p877~884)]

25

26 10. 抗原性試験

27 (1) アレルギー誘発試験 (モルモット)

28 モルモット (Hartley 種、雄、10 匹/群) に 0.8%ノルフロキサシン溶液を剃毛した背
29 部皮膚に 1 日 1 回 7 日間滴下 (ノルフロキサシンとして 2 又は 4 mg/匹) して感作させ
30 た。8 日間の休薬後、0.4%ノルフロキサシン溶液を 1 回滴下 (ノルフロキサシンとして
31 0.2 mg/匹) し、滴下 24 時間後に観察を行った。さらに、同一個体を用い、同条件で 2
32 回目の試験を行った。その結果、いずれの試験においてもノルフロキサシンは遅延型ア
33 レルギーを起こさなかった。(参照 40) [インフェック 2%散補足資料 IV. 毒性試験：参考資料
34 IV-11 (p887~896)]

35

36 (2) アナフィラキシー誘発試験 (モルモット)

37 モルモット (Hartley 種、雄、10 匹/群) をノルフロキサシン単独投与 (50 mg/kg 体
38 重) 又はノルフロキサシンとフロイントの完全アジュバント (FREUND's complete

6 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC_{50} の 90%信頼限界の下限值

1 adjuvant : FCA) の等容量混液投与 (ノルフロキサシンとして 0、5 又は 50 mg/kg 体
2 重) により表 24 の要領に従い感作 (皮内投与) させた。ノルフロキサシン単独投与で
3 は最終投与 7 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
4 に 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無を観察
5 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は認められなかつ
6 た。(参照 40) [インフェック 2%散補足資料 IV. 毒性試験 : 参考資料IV-11 (p887~896)]

7
8 表 24 モルモットを用いたノルフロキサシンのアナフィラキシー誘発試験における
9 感作及び誘発方法

投与内容	感作方法 (投与経路)	誘発方法 (投与経路)
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) 計 6 回感作、投与量 : いずれも 50 mg/kg 体重/回	最終投与 7 日後 (耳静脈内) 10 mg
ノルフロキサシン+FCA	7 日間で 3 回 (足蹠皮内及び腹 側部皮内に分割投与) 投与量 : ノルフロキサシンとして 5 又は 50 mg/kg 体重/回	最終投与 10 日後 (耳静脈内) 10 mg

10
11 (3) 抗体産生試験 (ウサギ)

12 ウサギ (日本白色種、雄、6 匹/群) を用いてノルフロキサシンと牛血清γ-グロブリン
13 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ルブミン (以下、HSA
14 結合体) のそれぞれ 1 mL を等容量の FCA と混合し、2 mL を足蹠及び腹側部皮内に分
15 割注入し、その 2 週間後も同様に分割注入して感作させた。最終投与 10 日後の血清と
16 HSA 結合体との反応を観察した結果、定量沈降反応、沈降反応阻止試験及び寒天内沈降
17 反応のいずれも陰性の結果で抗体の産生は認められなかった。

18 また、得られた血清の 10 倍希釈液を [II. 10. (1)] 及び [II. 10. (2)] の
19 試験で用いたモル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
20 シー様反応は認められなかった。(参照 40) [インフェック 2%散補足資料 IV. 毒性試験 : 参考
21 資料IV-11 (p887~896)]

22
23 11. 一般薬理試験

24 (1) ノルフロキサシンの一般薬理作用

25 ノルフロキサシンの中枢神経系、末梢神経系、臓器運動、呼吸循環器系等に対する薬
26 理作用について検討された。結果を表 25 にまとめた。(参照 3、41、42) [インフェック
27 10 %液再審査申請書 参考資料②「インフェック 10%液の概要(薬理試験)」表VIII-8-1~3・表VIII-9-1~2、補
28 足資料VIII-8、補足資料VIII-9 (p19~27、p899~937)]

1

2 表 25 ノルフロキサシンの一般薬理試験結果

試験項目	動物種 (投与経路)	検査方法	投与量 (mg/kg 体重)	結果 (投与量の単位省略)	
一般状態	マウス (経口)	IRWIN 法	30、100、300、 1,000、2,000	30~300：変化なし 1,000、2,000：自発運動低下、 探索運動のわずかな低下	
	ラット (経口)	IRWIN 法	30、100、 300、1,000	変化なし	
中 枢 神 経 系	鎮痛作用	マウス (経口)	圧刺激法、酢酸ラ イジング法	100、1,000	作用なし
	抗痙攣作用	マウス (経口)	ベンチレンテトラ ゾール、ストリキ ニーネの静脈内投 与及び電気刺激	100、1,000	抗痙攣作用なし
	体温	ラット (経口)	正常直腸温	100、1,000	正常直腸温：影響なし
		ウサギ (経口)	TTG-2 号を静脈内 投与による発熱直 腸温	100、1,000	発熱直腸温：影響なし
	自発運動量	マウス (経口)	ANIMEX 運動量 測定装置	100、1,000	抑制傾向
	協調運動	マウス (経口)	回転棒法	100、1,000	作用なし
	筋弛緩作用	マウス (経口)	傾斜板法、懸垂法	100、1,000	作用なし
	麻酔増強作用	マウス (経口)	チオペンタールナ トリウムを静脈内 投与	100、1,000	睡眠時間に影響なし
	レセルピン作 用に及ぼす影 響	マウス (経口)	レセルピンの静脈 内投与による体温 下降、眼瞼下垂を 指標	100、300、 1,000	1,000 で体温下降を弱く抑制

3

1

	脳波	ウサギ (静脈内)	筋弛緩剤非動化、 人口呼吸下で大脳 皮質運動野、海馬、 扁桃核から自発脳 波を誘導	10、20	急性実験：自発脳波、音刺激に よる脳波覚醒反応に影響なし
			無拘束下で大脳皮 質運動野、海馬、 扁桃核から自発脳 波を誘導	10、30	慢性電極植え込み実験：行動、 自発脳波パターン、音刺激によ る脳波覚醒反応に影響なし
	脊髄反射	ウサギ (静脈内)	低位脊髄標本、筋 弛緩剤非動化、人 工呼吸下で試験	3、10	単シナプス、多シナプス反射電 位に対しほとんど影響なし
	条件回避反応	ラット (経口)	Pole climbing 法	100、1,000	条件回避反応、反応潜時に影響 なし
末梢 神経 系	各種トランス ミッターに及 ぼす影響	モルモット 摘出回腸及 び摘出気管 筋、ラット輸 精管	タイロッド液中に 懸垂、各種ラン スミッターによる 反応に対する拮抗 作用を観察	$10^{-5} \sim 3 \times 10^{-4}$ g/mL	10^{-5} ：影響なし 10^{-4} 以上：ノルアドレナリンの 低濃度による反応を抑制、高濃 度による収縮反応を増強 3×10^{-4} ：抗コリン作用、抗ヒス タミン作用、抗セロトニン作用、 抗アドレナリンβ作用なし
	摘出子宮自動 運動	非妊娠及 び妊娠ラ ットの摘 出子宮	ロック・リンガー 液中に懸垂、自動 運動を観察	$3 \times 10^{-5} \sim 10^{-4}$ g/mL	3×10^{-5} 以下：影響なし 10^{-4} ：非妊娠及び妊娠子宮筋の自 発運動、静止単位に影響せず、 収縮高をやや抑制
	摘出腸管自動 運動	ウサギ摘 出回腸	タイロッド液中に 懸垂、自動運動を 観察	$10^{-4} \sim 3 \times 10^{-4}$ g/mL	10^{-4} ：影響なし 3×10^{-4} ：軽度の振幅増大、静止 単位の上昇
	瞬膜収縮	ネコ (静脈内)	ウレタン麻酔、筋 弛緩剤非動化、人 工呼吸下で実験	1、3、10	1、3：筋前線維刺激による瞬膜 収縮を2~5%抑制 10：筋前及び筋後線維刺激によ る瞬膜収縮を25及び10%抑制
	神経 - 骨格筋 伝達	ウサギ (静脈内)	ウレタン麻酔下、 総腓骨神経の電気 刺激による前脛骨 筋のれん縮反応	1、3、10	作用なし

2

1

臓器運動	胃・小腸運動	ウサギ (静脈内)	ウレタン麻酔下、 胃幽門部及び空腸 の内圧変化をバル ーン法で測定	1、10	影響なし
	膀胱運動	ウサギ (静脈内)	ウレタン麻酔下、 膀胱内圧を測定	1、3、10	影響なし
	子宮運動	ウサギ (静脈内)	エストラジオール 前処置、ウレタン 麻酔下で、腹窓法 により子宮体部の 運動を張力として 測定	1、3、10	影響なし
	腸管輸送能	マウス (経口)	小腸の炭末移動率 を測定	100、1,000	作用なし
呼吸・循環系	摘出心臓運動 及び冠流量	モルモット (冠状動脈 への直接注 入)	LANGENDORFF 法	10、100、 1,000 µg	10、100：弱い作用 1,000：冠流量の10%増加、心拍 数の7%減少、心収縮力の45% 減少
	摘出耳介血管 液量	ウサギ (耳介動脈 への直接注 入)	摘出耳介動脈から ロック・リンガー 液で灌流	100、300、 1,000 µg	100：影響なし 1,000：弱い流量減少に続く流量 の弱い増加
	血圧	ラット (経口)	大腿動脈カニュー レから無麻酔、無 拘束下で測定	100、1,000 µg	影響なし
	各種薬物との 相互作用	ラット (静脈内)	ウレタン麻酔下で 血圧反応を指標に 検討	20	血圧反応（一過性上昇に続く下 降）は、アトロピン、プロプラ ノロール、フェントラミンによ って影響されず、ジフェンヒド ラミンによって抑制 ノルアドレナリン、イソプロテ レノール、アセチルコリン、ヒ スタミンの血圧反応に影響せず

2

1

	呼吸・血圧・心電図	ウサギ (静脈内)	ウレタン麻酔下における急性試験	3、10、30	血圧：3及び10で一過性の弱い下降 30で持続的に20 mmHg 下降 心拍数・心電図：影響なし 呼吸数：30で15~18%増加
	呼吸・血圧・心電図・後肢血液量	イヌ (静脈内) 5 mg/kg 体重 /分の速度で 注射	ペントバルビタール麻酔下における急性試験	1、10	血圧：1投与直後に平均42 mmHg 下降 10では平均58 mmHg 下降 心電図・心拍数・呼吸数：著大な血圧降下を呈した個体で心拍数の減少とR波の振幅低下及び一過性の窒息様状態の後、呼吸数が増加、血圧の回復とともに元のレベルに回復 後肢血流量：300~2,000 µg の大腿動脈内投与で血液量増加
	呼吸・血圧・心電図・後肢血液量	イヌ (静脈内) 180 mg/イヌ/ 分の速度で 注射	ペントバルビタール麻酔下、経口投与後の血中濃度推移を模倣して、静脈内持続注入により試験	3	雑種：1/8例で30 mmHg、5/8例で3~13 mmHgの血圧下降 2/8例で10~20 mmHgの血圧上昇 ビーグル種：2/3例で10~20 mmHgの血圧下降 1/3例で10 mmHgの血圧上昇 心拍数、心電図に影響なし
その他	抗炎症作用	ラット (経口)	デキストラン又はカラゲニンによる足蹠浮腫	100、1,000	抗浮腫作用なし
	ストレス潰瘍	ラット (経口)	TAKAGI and OKABEの方法	50、200	潰瘍の抑制傾向
	胃液分泌	ラット (皮下)	24時間絶食、胃幽門結紮法	50、200	50：胃液量、遊離酸度、総酸度の抑制傾向 200：上記を有意に抑制
	胆汁分泌	ラット (経口)	18時間絶食、総胆管からの分泌量測定	100、1,000	影響なし

2

1

血糖値	ラット (経口)	18時間絶食、グルコース負荷後血糖値を測定	100、1,000	影響なし
血液凝固	ラット (経口)	8日間連続投与した動物の血液についてカルシウム再加凝固時間を測定	100、1,000	影響なし
尿・電解質	ラット (経口)	24時間絶食、絶水0.2%食塩水負荷、24時間尿について測定	100、1,000	100：影響なし 1,000：尿排泄量の30%減少 N ⁺ 排泄量の減少傾向及びK ⁺ 排泄量の45%増加

2

3 (2) ノルフロキサシン代謝物の一般薬理作用

4 ① イヌの呼吸及び循環系に及ぼす影響

5 イヌ（雑種、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
6 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又は代謝物
7 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。

8 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、投与15分後には回
9 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
10 代謝物においては、測定したいずれのパラメータについてもほとんど影響は認められな
11 かった。（参照3、43）〔インフェック10%液補足資料 参考資料②「インフェック10%液の概要（薬理試
12 験）」、添付資料Ⅷ-10（p27～29、p941～951）〕

13

14 ② ラットの尿排泄に及ぼす影響

15 ラット（SD系、6週齢、雄、5匹/群）にノルフロキサシンの代謝物（代謝物A、代
16 謝物B、代謝物C、代謝物D、代謝物E又は代謝物G）を尾静脈内に投与した。さらに
17 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
18 検討した。

19 代謝物A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
20 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
21 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
22 られた。他の代謝物では、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
23 響は認められなかった。（参照3、43）〔インフェック10%液補足資料 参考資料②「インフェック
24 10%液の概要（薬理試験）」、添付資料Ⅷ-10（p27～29、p941～951）〕

25

26 ③ ウサギの自発脳波に及ぼす影響

27 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
28 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又は代謝物B）を

1 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。
2 ノルフロキサシン代謝物投与に起因する行動上の変化、自発脳波及び音刺激による脳
3 波覚醒反応の変化は認められなかった。(参照 3、44) [インフェック 10 %液補足資料 参考
4 資料②「インフェック 10%液の概要(薬理試験)」、添付資料Ⅷ-11 (p27~29、p955~963)]

5

6 12. ヒトへの影響

7 フルオロキノロン系抗菌性物質の中枢興奮作用が非ステロイド性抗炎症鎮痛剤の併
8 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。このうちノルフロキサシ
9 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 (300 mg/日) とフェンブ
10 フェンの 1 日 3 回経口服用 (600 mg/日) していた 61 歳女性が服用 3 日後に意識消失を
11 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誘発性も
13 検討されており、マウス腹腔内投与における間代性痙攣の 80%出現に必要なノルフロキ
14 サシン単独の投与量は 1,500 mg/kg 体重であるのに対し、ビフェニル酢酸併用で 105
15 mg/kg 体重であった。

16 そのメカニズムは、フルオロキノロン系抗菌性物質が、痙攣誘発の主な機構である中
17 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 レセプターへの
18 結合を阻害し、GABA 応答が抑制され、さらに、その抑制作用を非ステロイド性抗炎症
19 鎮痛剤が増強することが考えられている。しかし、この痙攣は GABA アゴニストで抑
20 制困難であり、*in vivo*での痙攣誘発性と *in vivo*実験での GABA_A レセプター遮断活性
21 とは乖離する場合もあることから別のメカニズム機構も考えられている。(参照 45) [イ
22 ンフェック 10%液補足資料 追加参考資料 7: 臨床医のための薬の相互作用とそのマネジメント (p967~
23 978)]

24

25 13. その他

26 (1) 動物細胞に対する毒性

27 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
28 *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示す濃度
29 を比較した。(参照 47) [インフェック 2%散補足資料 IV. 毒性試験: 参考資料IV-13 (p1001~1007)]

30 ① 抗菌力の測定

31 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%増殖阻止濃度は
32 0.06 µg/mL、MIC₅₀ は 0.1 µg/mL であり、*S.aureus* の 50%増殖阻止濃度は 0.25 µg/mL、
33 MIC₅₀ は 0.78 µg/mL であった。

34 ② 細胞毒性の測定

35 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 細胞にノ
36 ルフロキサシン free base (1.56、3.13、6.25、12.5、25、50 又は 100 µg/mL) を添加・
37 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さず、100 µg/mL
38 添加でも 20%程度の増殖抑制を示すに過ぎなかった。HeLa 細胞に対しても 100 µg/mL
39 添加で 10%程度の増殖抑制を示すにとどまった。

40 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に不適當

1 であることから、ノルフロキサシン塩酸塩と同様に検討した。その結果、CHO 細胞に
2 対して 10 µg/mL 添加で 20%、100 µg/mL 添加で約 40%の増殖抑制を示した。

3 マウス神経芽細胞腫 N-18 (Neuroblastoma 18) 細胞にはノルフロキサシン塩酸塩 (ノ
4 ルフロキサシンとして 0.001、0.01、0.1、1、10 又は 100 µg/mL) を添加・培養し、細
5 胞毒性を測定した。0.1 µg/mL 添加で約 10%、1 µg/mL 添加で約 30%、10 µg/mL 添加
6 で約 60%の神経芽細胞増殖阻止力を示し、100 µg/mL 添加では完全に細胞を死滅させた。
7 また、1~10 µg/mL 添加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
8 線維の伸長も短いようであった。

9 以上の結果から、ノルフロキサシンは細菌に高い選択毒性を示し、マウス神経芽細胞
10 腫由来細胞にも強い細胞毒性を示すことが判明した。ノルフロキサシンは脳脊髄腔に移
11 行すれば副作用が心配されるが、血液脳関門を通過しにくい性質であり、脳内にほとん
12 ど移行しないため、経口投与剤として使用される限り重い神経症状の懸念はないと考え
13 られた。

14 III. 食品健康影響評価

15 1. 毒性学的影響について

16 (1) 遺伝毒性試験

17 遺伝毒性試験では、*in vitro* 試験 6 試験 (*S. typhimurium* 及び *E. coli* を用いた復帰
18 突然変異試験、*B. subtilis* を用いた DNA 修復試験、CHL 細胞を用いた染色体異常試験、
19 培養ヒト末梢血液細胞及び Don 細胞を用いた姉妹染色分体交換誘発試験) 及び *in vivo*
20 試験 4 試験 (マウスを用いた優性致死試験、チャイニーズハムスター及びラットを用い
21 た染色体異常試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験) が実施され、た。 DNA 修復試
22 験において、弱い陽性結果が得られたが、*in vivo* 試験では全て陰性であった。り、ノル
23 フロキサシンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

24 また、ノルフロキサシンにより処理した WTK-1 細胞に対するおいて DNA 損傷の増
25 加がみられたが、この損傷は回復可能なものであった。さらに、*in vitro* の小核試験に
26 おいて、WTK-1 細胞中の小核にの明らかな増加がみられ、ノルフロキサシンは染色体
27 異常を引き起こすことが示唆された。しかしながら、この作用は、他のキノロン系化合
28 物のように DNA トポイソメラーゼ II を阻害して DNA 鎖切断をひき起こし、小核を誘
29 発したものと考えられている。

30 従ってノルフロキサシンは DNA に直接作用するものではないと推察され、また、そ
31 の他の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果はがいずれも陰性であることから、閾値の設定は
32 可能であると考えられる。

33 (2) 急性毒性試験

34
35 マウス及びラットを用いたノルフロキサシン及びノルフロキサシンの代謝物の単回経
36 口投与後の毒性は低かった。ノルフロキサシンの経口 LD₅₀ は 4,000 mg/kg 体重超であ
37 り、ノルフロキサシンの代謝物の経口 LD₅₀ はいずれも 2,000 mg/kg 体重超であった。
38
39

1 (3) 亜急性毒性試験等

2 ラットを用いた1か月間及び6か月間亜急性毒性試験が実施されている。どちらの試
3 験においても、ノルフロキサシン投与による腸内細菌叢への影響に伴う二次的変化がみ
4 られたのみで、得られたNOAELはそれぞれ最高用量である1,000及び500 mg/kg体
5 重/日であった。

6 また、イヌの関節に及ぼす影響が7及び99日間投与試験により調べられており、関
7 節軟骨表面の損傷を伴う種々の病理学的変化により60 mg/kg体重/日のNOAELが設定
8 された。

9

10 (4) 慢性毒性及び発がん性毒性試験等

11 慢性毒性試験及び発がん性試験については、ラットの81週間慢性毒性/発がん性併合
12 試験及びイヌの13か月間慢性毒性試験が実施された。ラットの試験においては、投与
13 群の雄の肝臓に対する影響から、LOAELとして18～30 mg/kg体重/日が得られた。イ
14 ヌの試験においては投与による影響はみられなかった。本試験条件下では発がん性を示
15 唆する結果はみられなかった。

16 また、ラット肝臓を用いた*in vivo*の肝細胞イニシエーションアッセイが実施され、
17 ノルフロキサシンがラットにおいて高用量を投与した場合にイニシエーション活性を
18 有することが示された。しかし、ノルフロキサシンを3週間経口投与した後に51週間
19 のプロモーション処置をして、イニシエーション活性により肝細胞腫瘍が誘発されるか
20 否かの確認試験を実施した結果、*in vivo*における肝細胞イニシエーション活性による
21 腫瘍の発生は極めて弱いことが示唆され認められなかった。

22

23 (5) 生殖発生毒性試験

24 マウスを用いた三節試験及びウサギを用いた器官形成期投与試験が実施されている。
25 マウスの三節試験においては、いずれの試験においても親動物への影響はみられず、催
26 奇形性もみられなかった。骨格変異の発現頻度増加、低体重等の児動物への影響から、
27 親動物では最高用量である500 mg/kg体重/日、児動物では250 mg/kg体重/日のNOAEL
28 が得られた。ウサギの器官形成期投与試験では、母動物及び胎児ともに50 mg/kg体重/
29 日のNOAELが設定された。

30

31 (6) 光毒性について

32 ノルフロキサシンについて、光毒性試験に関する直接のデータは得られていないが、
33 8位の置換基が水素であるという構造的な知見、ヒトの皮膚における光毒性の発現の可
34 能性の程度に関する知見等から、フルオロキノロン剤の中では光毒性/光遺伝毒性は弱
35 い部類に分類されるものと考えられる。

36

37 (7) 毒性学的ADIについて

38 ノルフロキサシンは、遺伝毒性試験の*in vitro*試験の一部で弱い染色体異常を示す陽
39 性結果が得られたものの、DNAに直接作用するものではないと考えられ、*in vivo*試験
40 では全て陰性であったことから、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと閾値

1 の設定は可能であると考えられた。また、慢性毒性及び発がん性毒性試験においても発
 2 がん性を示唆する病変はみられておらず、ラットを用いた *in vivo* の肝細胞イニシエー
 3 ションアッセイ及びその確認試験の結果においても、イニシエーション活性は認められ
 4 なかつ極めて弱いと考えられた。これらのことから、ノルフロキサシンは遺伝毒性発が
 5 ん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断した。

6 各種毒性試験でみられた、最も低い毒性影響は、ラットの 81 週間慢性毒性/発がん性
 7 併合試験における肝臓への影響への LOAEL 18 mg/kg 体重/日であり、毒性学的 ADI
 8 については、安全係数として 1,000 (種差 10、個体差 10 並びに LOAEL を用いること、
 9 ~~発がん性試験がラットのみであること及び生殖発生毒性試験の知見が不足しているこ~~
 10 ~~とによる追加の 10)~~ を適用し、0.018 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考
 11 えられた。

12 13 2. 微生物学的影響について

14 微生物学的影響については、平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質
 15 の微生物学的影響についての調査」により詳細な知見が得られており、この結果から
 16 VICH ガイドラインに基づいて微生物学的 ADI を算出することができる。

17 MIC_{calc} に 0.003775 mg/mL、細菌が暴露される分画として 1、結腸内容物 220 g、ヒ
 18 ト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算定された。

$$19 \text{ ADI} = \frac{0.003775 \text{ (mg/mL)}^a \times 220^b}{1^c \times 60^d} = 0.014 \text{ mg/kg 体重/日}$$

20 a : 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

21 b : 結腸内容物(g)

22 c : 経口用量として生物学的に利用可能な比率

23 得られたデータのなかで、最も大きい値はラットの 3 週間連続経口投与による排泄試験にお
 24 ける尿中排泄率約 4.1 %であった。

$$25 \text{ 係数} = 1 - 4.1 = 95.9 \div 100 \%$$

26 *d : ヒト体重 (kg)

27 28 3. ADI の設定について

29 微生物学的 ADI (0.014 mg/kg 体重/日) は毒性学的 ADI (0.018 mg/kg 体重/日) よ
 30 り小さいことから、ノルフロキサシンの ADI として次の値を採用することが適当と判断
 31 した。

32
 33 ノルフロキサシン 0.014 mg/kg 体重/日

34
 35 暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認すること
 36 とする。

1 〈別紙1：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
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

1 〈別紙2：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ 〔=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)〕
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
BSP 試験	ブロモスルホフタレイン試験
BUN	血中尿素窒素
CFU	コロニー形成単位
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C _{max}	血（清）中最高濃度
Cre	クレアチニン
Glu	グルコース（血糖）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小作用量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MS	質量分析法
NOAEL	無毒性量
T _{1/2}	消失半減期
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフィー
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 <参照>

- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平
3 成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. The Merck Index, 14th Edition, 2006
- 5 3. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 10%液 動物用医薬品再審査申請書参考資料、
6 インフェック 10%液の概要（未公表）
- 7 4. 村山 哲、平井 敬二、伊藤 明、阿部 泰夫、入倉 勉: 各種動物における AM-715 の
8 Bioassay による体内動態に関する研究. CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 98-104
- 9 5. 永津 芳雄、遠藤 恭平、入倉 勉: ¹⁴C 標識 AM-715 による体内動態に関する研究.
10 CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 105-118
- 11 6. 永津 芳雄、遠藤 恭平、入倉 勉: ¹⁴C 標識 AM-715 による代謝に関する研究.
12 CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 119-127
- 13 7. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 2%散 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、
14 X-4 ¹⁴C-AM-715 とヒト血清アルブミンとの結合率について（未公表）
- 15 8. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 2%散 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、
16 X-5 豚によるノルフロキサシン製剤の吸収性試験（未公表）
- 17 9. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 2%散 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、
18 X-6 豚における EV146 の経時的体内分布（未公表）
- 19 10. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 2%散 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、
20 X-7 豚における EV146 の糞・尿中排泄試験（未公表）
- 21 11. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 10%液 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、
22 X-6 鶏における EV143 の吸収排泄試験（未公表）
- 23 12. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 10%液 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、
24 X-5 鶏における EV143 の経時的体内分布（未公表）
- 25 13. 三井 幸彦、大久保 秀夫、小室 正勝: Norfloxacin の有色動物における眼内動態.
26 CHEMOTHERAPY, 1994; 42(4): 413-419
- 27 14. 内山 尚孝、花見 正幸、畑 俊輔、岡崎 啓幸: ノルフロキサシン (NFLX) をサルに長
28 期投与した場合の眼内動態. あたらしい眼科, 1993; 10(10): 1692-1696
- 29 15. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 2%散 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、
30 XIII-2 EV146 の豚による残留性試験（未公表）
- 31 16. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 2%散 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、
32 XIII-3~5 EV146 の豚による残留性試験（その 2）（未公表）
- 33 17. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 10%液 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、
34 XIII-2 EV143 の鶏による残留試験（その 1）（未公表）
- 35 18. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 10%液 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、
36 XIII-3~5 EV143 の鶏による残留試験（その 2）（未公表）
- 37 19. 入倉 勉、細見 次郎: AM-715 の *in vitro* 変異原性試験. CHEMOTHERAPY, 1981; 29
38 S-4: 938-945
- 39 20. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 2%散 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、
40 IV-8-2 AM-715 の *in vitro* 変異原性試験（未公表）

- 1 21. 入倉 勉、鈴木 博、杉本 勉: AM-715 の哺乳動物における突然変異原性試験.
2 CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 932-937
- 3 22. 鈴木 博、阿部 泰夫、入倉 勉: AM-715 のマウスにおける小核試験. 基礎と臨床, 1982;
4 16 (6): 3045-3048
- 5 23. 入倉 勉、相島 博、土屋 剛、杉本 勉、棚瀬 裕文: AM-715 の毒性学的試験第一報—
6 マウスおよびラットにおける急性毒性ならびにラットにおける亜急性毒性試験—.
7 CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 766-784
- 8 24. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 2%散 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、
9 IV-2 AM-715 代謝物のマウスおよびラットにおける急性毒性試験 (未公表)
- 10 25. 入倉 勉、杉本 勉、相島 博、土屋 剛: AM-715 の毒性学的研究 第4報 ラットにおけ
11 る慢性毒性試験. CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 829-847
- 12 26. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 10%液及び2%散 動物用医薬品再審査申請書
13 補足資料、AM-715 のラットにおける長期毒性試験 (未公表)
- 14 27. 杉本 勉、今井 繁、池田 岳雄、棚瀬 裕文、神田 和実: AM-715 の毒性学的研究 第5
15 報 イヌにおける慢性毒性試験. CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 849-885
- 16 28. 村田 敏規、大西 克尚、岡崎 啓幸、三井 幸彦、牧 栄二: ノルフロキサシンを長期投
17 与したサルの眼球の組織学的検討. あたらしい眼科, 1993; 10(11): 1862-1867
- 18 29. 入倉 勉、鈴木 博、杉本 勉: AM-715 のマウスにおける生殖試験 (第1報) 妊娠前お
19 よび妊娠初期投与試験. CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 886-894
- 20 30. 入倉 勉、鈴木 博、杉本 勉: AM-715 のマウスにおける生殖試験 (第2報) 胎仔の器
21 官形成期投与試験. CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 895-914
- 22 31. 入倉 勉、鈴木 博、杉本 勉: AM-715 のマウスにおける生殖試験 第3報 周産期およ
23 び授乳期投与試験. CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 915-931
- 24 32. 有賀 光久、倉田 和子、宮崎 譲、加納 正敏、中川 博司: 1-Ethyl-6-fluoro-
25 1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid のウサギにおける器官
26 形成期投与試験. 基礎と臨床, 1982; 16 (2): 667-675
- 27 33. Esposito S, Barba D, Galante D, Gaeta G B and Laghezza O: Intestinal microflora
28 changes induced by ciprofloxacin and treatment of portal-systemic encephalopathy
29 (PSE). *Drugs Exp Clin Res.* 1987; 13(10): 641-646
- 30 34. 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.
31 薬学雑誌, 2005; 125(3): 255-261
- 32 35. Domagala J M: Structure-activity and structure-side-effect relationships for the
33 quinolone antibacterials. *J Antimicrob. Chemother.* 1994; 33: 685-706
- 34 36. Benjamin A Lipsky and Catherine A Beker: Fluoroquinolone Toxicity Profiles: A
35 Review Focusing on Newer Agents. *Clinical Infections Diseases*, 1999; 28: 352-364
- 36 37. Horio T, Miyauchi H, Asada Y, Aoki Y and Harada M: Phototoxicity and
37 photoallergenicity of quinolones in guinea pigs. *J.Dermatol.sci*, 1994; 7(2): 130-135
- 38 38. 食品安全委員会、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
39 影響についての調査、2007 年
- 40 39. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 2%散 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、

- 1 IV-14 AM-715 経口投与時のマウス糞便菌叢に及ぼす影響 (未公表)
- 2 40. 入倉 勉、神田 和実、野本 恭之、杉本 勉: AM-715 の抗原性試験. CHEMOTHERAPY,
3 1981; 29 S-4: 957-964
- 4 41. 大久保 秀夫、瀬川 満、平山 隆士、西納 啓吾: あたらしい合成抗菌薬
5 1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid の
6 一般薬理作用 (I) 中枢神経系、末梢神経系に対する作用. CHEMOTHERAPY, 1981;
7 29 S-4: 965-984
- 8 42. 大久保 秀夫、瀬川 満、平山 隆士、西納 啓吾: あたらしい合成抗菌薬
9 1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid の
10 一般薬理作用 (II) 呼吸・循環系に対する作用. CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4:
11 985-1001
- 12 43. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 10%液 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、
13 VIII-10 AM-715 代謝物の一般薬理試験 (未公表)
- 14 44. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 10%液 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、
15 VIII-11 AM-715 代謝物の一般薬理試験 ウサギの時発脳波におよぼす影響 (未公表)
- 16 45. 伊賀 立二、澤田 康文: 臨床医のための薬の相互作用とそのマネジメント. 南山堂,
17 1996; 185-194
- 18 46. 株式会社科学飼料研究所. インフェック 2%散 動物用医薬品再審査申請書 添付資料、
19 IV-12 AM-715 の幼弱犬関節に及ぼす影響 (未公表)
- 20 47. 横田 健、関口 玲子: AM-715 とナリジクス酸およびピペミド酸との動物細胞に対する
21 毒性の比較. CHEMOTHERAPY, 1981; 29 S-4: 49-55
- 22 48. Tadashi Itoh, Kunitoshi Mitsumori: Genotoxic potential of quinolone antimicrobial
23 in the in vitro comet assay and micronucleus test. Mutation Research, 2006; 603:
24 135-144
- 25 49. Tadashi Itoh, Mitsuyoshi Moto, Miwa Takahashi, Kunitoshi Mitsumori: Liver
26 initiation activity of norfloxacin but not nalidixic acid, pipemidic acid, and
27 ciprofloxacin on in vivo short-term liver initiation assay in rats. Toxicology, 2006;
28 222(3): 240-246
- 29 50. Tadashi Itoh, Mitsuyoshi Moto, Yuichi Kuroiwa, Kunitoshi Mitsumori: The
30 initiation activity of norfloxacin does not result in the induction of hepatocellular
31 tumors in rats. Toxicology, 2007; 231(2-3): 234-242