

（案）

動物用医薬品評価書

サラフロキサシン

2016年12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
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験	7
(1) マウス	7
(2) ラット	7
(3) ウサギ	8
(4) イヌ	8
(5) 鶏及び七面鳥	10
(6) さけ	11
(7) ヒト	11
(8) 代謝	12
2. 残留試験	17
(1) 鶏	17
(2) 七面鳥	20
(3) さけ	23
3. 遺伝毒性試験	23
4. 急性毒性試験	27
5. 亜急性毒性試験	28
(1) 15日間亜急性毒性試験(マウス) <参考資料>	28
(2) 3か月間亜急性毒性試験(マウス) <参考資料>	28
(3) 2週間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料>	28
(4) 14~15日間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料>	29
(5) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	29
(6) 2週間亜急性毒性試験(イヌ) ① <参考資料>	31
(7) 2週間亜急性毒性試験(イヌ) ② <参考資料>	31

1	(8) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①	32
2	(9) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②	33
3	6. 慢性毒性及び発がん性試験	34
4	(1) 78 週間発がん性試験 (マウス)	34
5	(2) 52 週間慢性毒性及び 104 週間発がん性試験 (ラット)	35
6	7. 生殖発生毒性試験	37
7	(1) 3 世代生殖毒性試験 (ラット)	37
8	(2) 発生毒性試験 (ラット)	38
9	(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	39
10	8. ヒトにおける知見	40
11	(1) 単回経口投与試験 (ヒト)	40
12	(2) 7 日間経口投与試験 (ヒト) ①	41
13	(3) 7 日間経口投与安全性試験 (ヒト)②	41
14	9. 微生物学的影響に関する試験	41
15	(1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最少発育阻止濃度 (MIC)	41
16	(2) ヒト臨床分離菌に対する最少発育阻止濃度 (MIC)	42
17	(3) サラフロキサシンに対する代謝物の MIC	44
18	(4) <i>in vitro</i> の胃腸管モデルにおける大腸菌、 <i>Bacteroides fragilis</i> 及び	
19	<i>Bifidobacterium</i> spp.に対するサラフロキサシンの影響	44
20		
21	III. 国際機関における評価	47
22	1. JECFA における評価	47
23	2. EMEA における評価	47
24	3. FDA における評価	48
25		
26	IV. 食品健康影響評価	49
27	1. 毒性学的 ADI について	50
28	2. 微生物学的 ADI について	50
29	3. ADI の設定について	50
30		
31	・ 表 33 JECFA における各種試験の無作用量等の比較	51
32	・ 別紙 1 : 検査値等略称	53
33	・ 参照	54
34		
35		

1 <審議の経緯>

- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から残留基準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0701022号)
- 2003年 7月 9日 第2回食品安全委員会(審議)
- 2003年 7月 18日 第3回食品安全委員会(要請事項説明、審議)
- 2003年 7月 24日 第4回食品安全委員会(審議)
(同日付で厚生労働大臣に通知)
- 2003年 11月 26日 残留基準告示
- 2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照1) **[厚労告示]**
- 2012年 7月 18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0718第15号)、関係資料の接受
- 2012年 7月 23日 第440回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2016年 12月 12日 第117回肥料・飼料等専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

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

* : 2012年7月2日から

4

5 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

(2016年10月1日から)

今井 俊夫 (座長)
山中 典子 (座長代理)
荒川 宜親 菅井 基行
今田 千秋 高橋 和彦
植田 富貴子 戸塚 恭一
川本 恵子 中山 裕之
桑形 麻樹子 宮島 敦子
小林 健一 宮本 亨
佐々木 一昭 山田 雅巳
下位 香代子 吉田 敏則

6

7 <第117回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿>

8 唐木 英明

要 約

1
2
3
4
5
6
7
8

抗生物質である「サラフロキサシン」(CAS No.98105-99-8) について、JECFA の評
価書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 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 抗生物質

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：サラフロキサシン

7 英名：Sarafloxacin

8

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：6-fluoro-1-(4-fluorophenyl)-4-oxo-7-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxylic
12 acid

13

14 CAS (No. 98105-99-8)

15 英名：6-Fluoro-1-(4-fluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-
16 quinolinecarboxylic acid (参照 2) [Merck Index]

17

18 4. 分子式

19 $C_{20}H_{17}F_2N_3O_3$ (参照 2) [Merck Index]

20

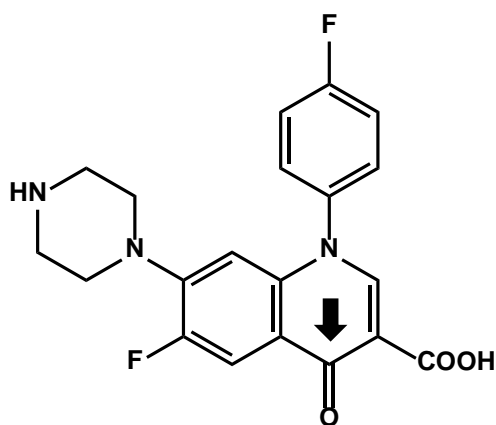
21 5. 分子量

22 385.37 (参照 2) [Merck Index]

23

24 6. 構造式

25



26

矢印：放射性同位元素の標識部

27 位

28

(参照 2、3) [Merck Index] [FNP 41/11

29 p107]

30

31

1 (参考)

2 ・サラフロキサシン塩酸塩 (別名 : Abbott 56620)

3 1. 一般名

4 和名 : サラフロキサシン塩酸塩

5 英名 : Sarafloxacin hydrochloride

6

7 2. 化学名

8 IUPAC

9 英名 : 6-fluoro-1-(4-fluorophenyl)-4-oxo-7-piperazin-1-ylquinoline-3-carboxylic
10 acid ; hydrochloride

11

12 CAS (No. 91296-87-6) (参照 2) [Merck Index]

13

14 3. 分子式

15 $C_{20}H_{17}F_2N_3O_3 \cdot HCl$ (参照 2) [Merck Index]

16

17 4. 分子量

18 421.83 (参照 2) [Merck Index]

19

20 7. 使用目的及び使用状況

21 サラフロキサシンは、フルオロキノロン系合成抗菌剤であり、細菌のトポイソメラー
22 ゼ II である DNA ジャイレーズを阻害して作用する。また、サラフロキサシンは、フ
23 ルオロキノロン系合成抗菌剤の一つであるジフロキサシンの N-脱メチル化体であり、
24 ジフロキサシン投与後の動物体内に代謝物としてみられる。(参照 4、5) [FAS 41 p1]
25 [ジフロキサシン評価書]

26 海外では、家禽の大腸菌症及びサルモネラ感染症並びに魚のフルンケル症、ビブリオ
27 症及びレッドマウス症に使用されていた。(参照 4、6) [FAS 41 p1]、[EMEA 1996]、
28 現在、FDA 及び EMA では動物薬としての承認はない。

29 日本では、動物用医薬品及びヒト用医薬品として承認されていない。

30 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。(参照 1)
31 [厚労告示]

32

33

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 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書では、JECFA の評価書等を基に、サラフロキサシンの毒性に関する主な知
3 見を整理した。

4

5 1. 薬物動態試験

6 (1) マウス

7 マウス (系統不明、雌 12 匹/群) に ¹⁴C 標識サラフロキサシンを単回強制経口又は
8 静脈内投与し、薬物動態試験を実施した。投与群は、経口投与 2 群 (10 又は 100
9 mg/kg 体重) 及び静脈内投与 1 群 (10 mg/kg 体重) の 3 群であった。尿及び糞を投
10 与後 3 日間、毎日採取した。

11 経口投与群の投与後 24 時間の尿から評価した未変化体の吸収率を表 1 に示した。
12 各投与群の投与後 3 日間の尿又は糞中回収率を表 2 に示した。

13 経口又は静脈内投与後 24 時間以内に、ほぼ全ての放射活性が排泄された。(参照
14 3、4) [FNP 41/11 p.108] [FAS 41 p.1]

15

16

17 表 1 マウスにおける ¹⁴C 標識サラフロキサシン単回強制経
口投与後の吸収率 (%)

投与量 (mg/kg)	吸収率
10	48 (27~73)
100	34 (29~38)

18 n=12

19

20 表 2 マウスにおける ¹⁴C 標識サラフロキサシン単回強制経口又は静脈
21 内投与後 3 日間の尿又は糞における放射活性回収率 (%)^a

投与経路	投与量 (mg/kg)	尿	糞
強制経口	10	25	80
	100	18	74
静脈内	10	49	44

22 n=12

23 a : 投与量に対する割合

24

25 (2) ラット

26 ラット (SD 系、雌雄各 18 匹/群) にサラフロキサシンを単回静脈内投与 (20 mg/kg
27 体重)、単回経口投与 (20、75、275 又は 1,000 mg/kg 体重)、又は 14 日間反復経口
28 投与 (1,000 mg/kg 体重) し、薬物動態試験を実施した。血液の採取は、単回経口投
29 与では投与前及び投与 24 時間後まで経時的に採取し、反復経口投与では投与 1 及び
30 14 日目に採取した。投与後の血中及び尿中濃度を HPLC で測定した。

31 薬物動態パラメーターを表 3 に示した。

32 静脈内投与群の AUC_{0-∞}とを同一用量の単回経口投与群の AUC_{0-∞}との比較から、
33 バイオアベイラビリティは約 12%であった。AUC と用量の相関性は 275 mg/kg 体

1 重の用量までみられた。(参照 3、4) [FNP 41/11 p.108] [FAS 41 p.2]

2
3 表 3 ラットにおけるサラフロキサシン単回静脈内並びに単回及び反復経口投与後の薬
4 物動態パラメーター 宮島専門委員修文

投与経路	投与量 (mg/kg)	C _{max} (mg/L)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	Vd (L/kg)	Ka (h ⁻¹)	Ke (h ⁻¹)	CL _{app} (mL/min/kg)
静脈内	20	—	—	2.0	5.3	—	0.3	30
単回経口	20	0.3	1.0	3.0	60	3.0	0.3	270
	75	0.6	2.0	2.0	70	1.0	0.4	470
	275	0.9	2.0	7.0	250	2.0	0.1	420
	1,000	2.0	1.0	6.0	400	2.0	0.1	820
反復経口	1,000	8.0	2.0	6.0	110	1.0	0.1	200

5 n=18 — : 算出せず

6
7 ラット (SD 系、性別及び匹数不明) に ¹⁴C 標識サラフロキサシンを経口投与 (10
8 mg/kg 体重) した。投与後 3 日間以内に、投与量の約 37%が尿から、約 52%が糞か
9 ら回収された。(参照 4) [FAS 41 p.2]

11 (3) ウサギ

12 ウサギ (ニュージーランドホワイト種、3 か月齢、雌 3 羽/群) に ¹⁴C 標識サラフ
13 ロキサシンを 2 群に単回強制経口投与 (10 mg/kg 体重) し、1 群に単回静脈内投与
14 (10 mg/kg 体重) し、薬物動態試験を実施した。経口投与群の 1 群から血液を採取
15 し、経口投与群の残り 1 群及び静脈内投与群から尿及び糞を投与後 5 日間採取した。

16 経口投与後 5 日間で投与量の約 11%が尿から、約 79%が糞便から回収された。

17 静脈内投与後の尿中排泄から、経口投与後の吸収率は約 16%であることが示され
18 た。(参照 3、4) [FNP 41/11 p.109] [FAS 41 p.2]

20 (4) イヌ

21 イヌ (種、齢及び性不明、14 匹/群) に ¹⁴C 標識サラフロキサシンを 90 日間反復
22 経口投与 (5、25 又は 125 mg/kg 体重/日、カプセル投与) し、薬物動態試験を実施
23 した。投与 1 か月後に、各群 6 匹から血漿及び脳脊髄液を採取した。残りの動物に
24 は 90 日間投与した。

25 投与後の T_{1/2} 及び AUC を表 4 に示した。

26 T_{max} について、5 及び 25 mg/kg 体重/日投与群では 3 時間の例数が多く、125 mg/kg
27 体重/日投与群の多くは 6 時間であった。したがって、125 mg/kg 体重/日投与群の中
28 には、真の T_{1/2} が過大評価され、AUC が過小評価された可能性があった。

29 AUC を投与量で標準化した場合、5、25 又は 125 mg/kg 体重/日の投与量当たり
30 の AUC は、それぞれ約 2、1 又は 1 µg·h/mL であり、投与量の増加とともに、AUC
31 が減少する傾向がみられることから、投与量が増加すると吸収効率が減少すること
32 が示唆された。

1 以上から、イヌにおけるサラフロキサシンの体内動態は、用量と投与期間に非依存
 2 性であるが、用量が高くなると吸収効率は低くなることが示された。(参照 3、4)
 3 [FNP 41/11 p.109] [FAS 41 p.2]

4
 5 表 4 イヌにおける ¹⁴C 標識サラフロキサシン 90 日間反復投与中
 6 の血漿中消失半減期 (h) 及び血漿中薬物濃度時間曲線下面
 7 積 (µg·h/mL)

パラメーター	投与量 (mg/kg 体重)	採取時点 (投与回数)		
		2	24	79
T _{1/2} (h) ^a	5	5	6	6
	25	5	5	6
	125	5	6	6
AUC (µg·h/mL)	5	9	9	10
	25	30	31	30
	125	104	108	106
脳脊髄液中濃度の 血中濃度 に対する 比率 ^b	5	0.2		
	25	0.2		
	125	0.2		

8 n=14

9 a : 投与 1、3、6 及び 24 時間後に試料を採取

10 b : 投与 24 時間後の試料

11
 12 イヌ (ビーグル種、成犬、雄 4 匹) に ¹⁴C 標識サラフロキサシンを単回経口投与
 13 (10 mg/kg 体重/日) し、体内分布を調べた。

14 投与 2、6 及び 24 時間後の組織、血液、胆汁及び尿中総放射活性濃度を表 5 に示
 15 した。(参照 3、4) [FNP 41/11 p.109] [FAS 41 p.2]

表 5 イヌにおける ¹⁴C 標識サラフロキサシン単回経口投与後の組織、血液、胆汁及び尿中濃度 (µg eq/g 又は µg eq/mL)

組織等	投与後時間 (h)		
	2	6	24
肝臓	14	12	2
腎臓	16	14	1
肺	6	5	1
脳	0.4	0.7	0.3
脂肪 ^a	0.6	0.5	0.6
筋肉 ^a	5	6	1
骨 ^b	3	3	2
網膜/ブドウ膜	15	43	45
血液	3	3	0.4
胆汁	154	454	420
尿	89	412	188

n=4

a : 筋肉又は脂肪はそれぞれ体重の 46 又は 10%として計算した。

b : 骨髄を含む肋骨。

イヌ (種不明、成犬、雌 6 匹) にサラフロキサシンを単回経口投与 (200 mg(19.6 mg/kg 体重/日相当²⁾) し、バイオアベイラビリティを検討した。投与剤形は、懸濁液、溶液又はカプセルであった。

懸濁液、溶液又はカプセルの AUC_{0~32} はそれぞれ 27、52 又は 23 µg·h/mL であった。懸濁液の AUC は溶液の AUC の約半分であったが、より低い用量 (10 mg/kg 体重) を用いた別の試験では、これらの剤形の AUC は等しかったという報告がある。また、溶液として 10 mg/kg 体重の用量で経口投与した際のバイオアベイラビリティは、58~70%だったという報告がある。(参照 3、4) [FNP 41/11 p.109] [FAS 41 p.2]

イヌ(品種、性別及び匹数不明)に ¹⁴C 標識サラフロキサシンを経口又は静脈内投与 (10 mg/kg 体重) した。吸収は、AUC に基づくと 73%、分布容の比較に基づくと 89%と推定された。投与量のうち約 54%は尿から、約 27%は糞から回収された。静脈内投与の約 30%も糞に排泄されたことから、胆汁分泌がサラフロキサシンの体内動態の要因であることが示唆された。(参照 4) [FAS 41 p.3]

(5) 鶏及び七面鳥

鶏及び七面鳥に ¹⁴C 標識サラフロキサシン塩酸塩を 5 日間強制経口投与 (4 回/日)

² 参照 4 では、20 mg/kg 体重相当と記載されている。

1 した。投与後 6 時間以内に、投与量の 79～89%が排泄された。(参照 3) [FNP 41/11
2 p.110]

3 4 (6) さけ

5 大西洋さけ (年齢及び匹数不明) に放射標識サラフロキサシン塩酸塩を混餌投与
6 (0.7 又は 9.5 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

7 薬剤の排泄は速やかで、主に腎臓から尿に排泄された。血漿中濃度の T_{max} は、単
8 回投与では 6～24 時間、反復投与では 103.5 時間であり、これらの時間は溶媒及び
9 温度の影響を受けた。経口投与時のバイオアベイラビリティは投与量の 4～24%であ
10 った。(参照 7、8) [EMEA 1997 p.1 の 3] [EMEA 1998 p.1 の 3]

11
12 大西洋さけ (年齢及び匹数不明) に ^{14}C 標識サラフロキサシン塩酸塩を単回経口投
13 与 (9.5 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。分布について、全身オートラジ
14 オグラフィー又は LSC により測定した。

15 全身オートラジオグラフィーの結果では、水温 11～13 °C で飼育したさけの腸に、最
16 大放射活性がみられた。

17 LSC の結果では、肝臓、腎臓、皮膚及び筋肉の総放射活性濃度は、投与 12 時間後で
18 はそれぞれ 304、222、158 及び 124 ng eq/g であったが、投与 7 日後ではそれぞれ 25、
19 82、57 及び 22 ng eq/g に低下した。腸の残留濃度は定量しなかった。

20 上述の試験と同様に、水温 6～8 °C で飼育したさけに ^{14}C 標識サラフロキサシン塩
21 酸塩を単回経口投与 (9.7 mg/kg 体重) した試験において、全身オートラジオグラフィー
22 の結果では腸に最大放射活性がみられた。LSC の結果では、肝臓、腎臓、皮膚及び
23 筋肉の総放射活性濃度は、投与 12 時間後ではそれぞれ 679、192、166 及び 239 ng
24 eq/g から、投与 7 日後ではそれぞれ 94、80、18 及び 12 ng eq/g に減少した。(参照 7)

25 [EMEA 1997 p.1 の 4]

26 27 (7) ヒト

28 ヒト (年齢、性別及び人数不明) にサラフロキサシンを経口投与 ([II. 1. (4) 、表
29 4] と同一ロットのカプセル) した。

30 用量が 1.3 mg/kg 体重の場合には尿回収率は 24%、10.4 mg/kg 体重/日の場合に
31 は 10%であった

32 ヒトにおいては尿排泄がサラフロキサシンの主要な消失経路であることから、ヒ
33 トの尿中サラフロキサシンの回収率は吸収率のおおよその推定値と考えられ、~~ヒト~~
34 ~~においては尿排泄がサラフロキサシンの主要な消失経路であることから、~~ヒトにお
35 けるサラフロキサシンの経口投与後の吸収率は、イヌに比較してかなり低いことが
36 示された。(参照 4) [FAS 41 p.3]

37
38 健常なヒト (男性、20～39 歳、22 名) に、サラフロキサシンを単回経口投与 (100、
39 200、400 又は 800 mg) し、薬物動態試験を実施した。投与後の血液及び尿を採取
40 した。

1 薬物動態パラメーターを表 6 に示した。
 2 血漿中濃度は投与 12 時間後には終末相となる二相性の減少を示した。
 3 用量で標準化した C_{max} と AUC の減少から、用量の増加に従って、吸収効率が約
 4 3 の係数で減少することが示された。

5 主な消失経路は未変化体の腎排泄であり、100、200、400 又は 800 mg 投与群に
 6 おける未変化体の尿中回収率はそれぞれ、19、14、10 又は 7%だった。

7 吸収率は、100 mg 投与群では約 27~34%であったが、800 mg 投与群では 11~
 8 13%に減少した。(参照 3、4) [FNP 41/11 p.110] [FAS 41 p.3]

10 表 6 ヒトにおけるサラフロキサシン単回経口投与後の薬物動態パラメーター

投与量 (mg)	T_{max} (h)	C_{max}		AUC (標準化、ng· h/mL/(mg/kg 体重))	$T_{1/2}$ (h)	CL_{renal} (mL/min)
		測定値 (ng/mL)	標準化 (ng/mL/(mg/kg 体重))			
100	1.5~4	140	106	860	9	280
200		180	62	570	9	290
400		240	44	410	10	290
800		350	34	350	11	260

11
 12 (8) 代謝

13 ①マウス及びウサギ

14 上述したマウス ([II. 1. (1)]) 又はウサギ ([II. 1. (3)]) を用いた試験における ^{14}C
 15 標識サラフロキサシンの経口又は静脈内投与後の排泄物中の代謝物について、検討
 16 した。

17 マウスの結果を表 7 に、ウサギの結果を表 8 に示した。

18 両動物種において、排泄物中の主要成分は未変化体であり、投与量の 80%以上に
 19 相当した。その他に、投与量の 1~10%に相当するサラフロキサシングルクロン酸抱
 20 合体 (以下「グルクロン酸抱合体)、投与量の 1%未満の N-アセチル-サラフロキサ
 21 シン (以下「N-アセチル体)、3'-オキソ-サラフロキサシン (以下「3'-オキソ体) 及
 22 び 2 種類の未知の成分がみられた。(参照 3、4) [FNP 41/11 p.110] [FAS 41 p.4]

1 表 7 マウスにおける ¹⁴C 標識サラフロキサシン経口又は静脈内投与後の排泄物中の代
2 謝物の割合 (%) 宮島専門委員修文

	経口投与				静脈内投与	
	10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
	尿	糞	尿	糞	尿	糞
サラフロキサシン	15	79	11	71	32	43
グルクロン酸抱合体 ^a	6	ND	5	0.5	9	ND
N-アセチル体 ^b	0.2	0.1	0.1	ND	1	<0.1
不明	0.3	0.2	0.4	1	1	ND
不明	0.1	0.1	ND	ND	0.3	0.2
合計	21.6	79.4	16.5	72.5	43.3	43.2
	101		89		86.5	

3 ND: 検出されず

4 a: サラフロキサシニングルクロン酸抱合体

5 b: N-アセチル-サラフロキサシン

7 表 8 ウサギにおける ¹⁴C 標識サラフロキサシン経口又は静脈内
8 投与後の排泄物中代謝物の割合 (%) 宮島専門委員修文

	経口投与		静脈内投与	
	尿	糞	尿	糞
サラフロキサシン	9	76	61	24
グルクロン酸抱合体 ^a	0.8	ND	3	ND
N-アセチル体 ^b	0.3	ND	3	ND
3'-オキソ体 ^c	0.2	<0.1	2	0.2
不明	0.3	ND	2	ND
不明	<0.1	ND	0.2	ND
合計	10.6	76	71.2	24.2
	86.6		95.4	

9 ND: 検出されず

10 a: サラフロキサシニングルクロン酸抱合体

11 b: N-アセチル-サラフロキサシン

12 c: 3'-オキソ-サラフロキサシン

13 **【事務局より】**

ウサギの表における合計の数値は、参照 2 には記載されていませんが、事務局で計算して合計値を追記しました。

14 **②イヌ**

15 上述の[II. 1. (4)]において、イヌに¹⁴C標識サラフロキサシンを経口投与 (10 mg/kg
16 体重) した結果、総投与量のうち約79%は尿及び糞中に未変化体として排泄された。
17 胆汁には、未変化体とグルクロン酸抱合体は、同比率で検出された。(参照4) **[FAS**

41 p.4]

③マウス、ラット及びイヌ

マウス、ラット又はイヌに ¹⁴C 標識サラフロキサシンを投与し、代謝試験を実施した。

マウス及びラットには経口投与し、イヌには経口、静脈内又は十二指腸内投与した。

投与後の排泄物中回収率を表 9 に、排泄物中代謝物の組成を表 10 に示した。

ラットに ¹⁴C 標識サラフロキサシンを単回経口投与 (10 mg/kg 体重) した場合、排泄物中放射活性のほとんど (99~100%) が未変化体であった。排泄物中未変化体は、投与量の 86%であった。少量の N-アセチル体及び 3'-オキソ体が尿及び糞にみられた。

イヌに ¹⁴C 標識サラフロキサシンを経口投与 (10 mg/kg 体重) した場合、投与量の 60%の放射活性が尿にみられ、糞には 31%であった。尿又は糞中の放射活性の 91 又は 83%が未変化体であった。投与量の 79%が未変化体として排泄され、他の代謝物は同定されなかった。

別の試験において、イヌに静脈内又は十二指腸内投与 (10 mg/kg 体重) した場合、それぞれ投与量の 13、5%の放射活性が投与 6 時間後の胆汁にみられた。胆汁中放射活性の約半分が未変化体であり、残りはグルクロン酸抱合体であった。

マウスに ¹⁴C 標識サラフロキサシンを単回経口投与 (100 mg/kg 体重) した場合、尿に未変化体及びグルクロン酸抱合体が、それぞれ投与量の 11、5%検出された。N-アセチル体も微量代謝物として存在していた。投与したサラフロキサシンは、主に糞にみられ、投与量の 71%であった。マウスにおいては、用量が 100 mg/kg 体重で投与した際の代謝は、10 mg/kg 体重の投与と同様であった。(参照 9) [NADA 141-017 p.43~44]

表 9 マウス、ラット又はイヌにおける ¹⁴C 標識サラフロキサシン経口投与後の排泄物又は胆汁中回収率 (%) a 宮島専門委員修文

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	尿糞	糞尿	胆汁
マウス	経口	100	>16^b 71	71 >16^b	
ラット	経口	10	37^b 52	52^b 37	
イヌ	経口	10	60^b 31	31^b 60	
	静脈内	10			13 ^c
	十二指腸内	10			5 ^c

a : 総投与量に対する割合

b : 少なくとも未変化体(11%)とグルクロン酸抱合体(5%)回収されている。

c : 投与後 6 時間の回収率

【宮島専門委員コメント】

表 9 は、他の表及び本文の順番に合わせて、尿、糞の順にしてはいかがでしょうか

か。

1
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

表 10 マウス、ラット又はイヌにおける ¹⁴C 標識サラフロキサシンを投与後のに排泄物又は胆汁から回収された代謝物等の組成

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	試料	代謝物等
マウス	経口	100	尿	未変化体：11% ^a グルクロン酸抱合体：5% ^a N-アセチル体：少量
ラット	経口	10	糞及び尿	未変化体：86% ^a (排泄物中の放射活性の99～100%に相当) N-アセチル体及び3'-オキソ化合物：少量
イヌ	経口	10	糞及び尿	未変化体：79% ^a (糞の総放射活性の83%及び尿の総放射活性の91%の合計) 他の代謝物なし
	静脈内 十二指腸内	10	胆汁	未変化体及びグルクロン酸抱合体：それぞれ約半分 ^b

a：投与量に対する割合
b：胆汁中の総放射活性に対する割合

対象動物又は実験動物において、サラフロキサシンの投与後に一次代謝はほとんど生じず、主要な代謝物は、試験した動物の全ての種で未変化体の抱合体であった。鶏では代謝物はほとんどみられず、七面鳥ではグルクロン酸抱合体及び N-硫酸スルファミン酸 グルクロン酸抱合体であった。マウス及びイヌではグルクロン酸抱合体がみられた。実験動物では N-硫酸スルファミン酸 グルクロン酸抱合体は検出できず、七面鳥でだけ抱合体として少量認められ、未変化体と同様の毒性作用を持つと考えられた。(参照9) [NADA 141-017 p.44]

④鶏及び七面鳥

鶏(種不明、雌雄各3羽)又は七面鳥(種不明、雌雄各3羽)に¹⁴C 標識サラフロキサシン塩酸塩を5日間強制経口投与(鶏：3.34±0.26 mg/kg 体重/日、七面鳥：6.9 mg/kg 体重/日)した。最終投与6時間後の肝臓を採取し、性別ごとにプールした。

鶏又は七面鳥の肝臓中代謝物を表11に示した。

本試験で用いた抽出法によって、鶏の雄では肝臓の残留物の85%が、雌では87%が抽出された。七面鳥では、肝臓の残留物の83%が抽出された。

肝臓における代謝物のプロファイルは、両動物種ともに雌雄で同様であった。(参照3) [FNP 41/11 p.111]

1 表 11 鶏又は七面鳥における ¹⁴C 標識サラフロキサシン塩酸塩 5 日間強制経口投与後の
 2 肝臓中代謝物の割合 (%) a 宮島専門委員修文

代謝物	鶏		七面鳥	
	雄	雌	雄	雌
サラフロキサシン	69	65	20	21
N-硫酸抱合体^bサラフロキサシン スルファミン酸	8	13	7	6
グルクロン酸抱合体 ^c	8	13	20	25
N-硫酸スルファミン酸 グルクロン酸抱合体 ^d	8	13	30	16
その他 (4)	8	9	6	15

3 a : 肝臓の総放射活性に対する割合

4 ~~b : サラフロキサシン N-硫酸抱合体~~

5 ~~cb : サラフロキサシングルクロン酸抱合体~~

6 ~~de : サラフロキサシン N-硫酸スルファミン酸~~グルクロン酸抱合体

7

8 家禽³の肝臓における主な代謝経路は、ピペラジン環の N 位における ~~N-硫酸ス~~
 9 ~~ルファミン酸~~抱合体の生成又はカルボキシル基とグルクロン酸抱合体の生成のい
 10 れか又は両方である。微量で未知の代謝物は、酸又は塩基による加水分解によって未
 11 変化体であるサラフロキサシンを生じるため、これらの代謝物も抱合体であった。鶏
 12 より七面鳥の肝臓に抱合体が多く存在した。(参照 3) [FNP 41/11 p.111]

13

14 ⑤さけ、ます及びなまず

15 水温 14~16°C で飼育したさけ、ます及び ~~アメリカナマズ~~ ~~あめりかなまず~~ に ¹⁴C 標
 16 識サラフロキサシンを投与 (10 mg/kg 体重) した。さけ及びますには塩酸塩を投与
 17 し、~~アメリカナマズ~~ ~~あめりかなまず~~ にはラクトビオン酸塩を投与した。さけ及びます
 18 では皮膚と筋肉を、~~アメリカナマズ~~ ~~あめりかなまず~~ では筋肉を分析した。

19 HPLC による測定では、未変化体が抽出可能な分画の中で唯一検出できる残留物
 20 質であった。

21 さけ及びますの試験では、投与 18 時間後の皮膚付き筋肉での総放射活性残留濃度
 22 は、200~1,330 ng eq/g³であった。これらの組織における放射標識残留物質のうち約
 23 25%は、抽出困難であり、この結合残留物質の性質は特定されなかった。これらの試
 24 験に基づき、マーカー残留物質は未変化体であり、マーカー残留物質は総残留物質の
 25 75%に過ぎないことを考~~慮~~すべきとした。(参照 7) [EMEA 1997 p.1 の 5]

26

27 ⑥ヒト

28 ヒト (年齢及び性別不明、5 又は 6 名/群) にサラフロキサシンを単回経口投与 (100
 29 又は 200mg : 6 名/群、400 又は 800 mg : 5 名/群) し、薬物動態試験を実施し、代
 30 謝について検討した。

31 サラフロキサシンの代謝には、主にピペラジニル置換基の酸化的分解が関わって

³ サラフロキサシン塩酸塩当量

1 いるようであり、最初 3'-オキソ体~~(M3)~~が生成する。次に、酸化反応によってエチ
2 レンジアミン置換基を有するキノロン~~(M5)~~が生成し、更さらに酸化されてアミノ
3 キノロン~~(M4)~~となる。エチレンジアミン置換基を有するキノロンの血漿中濃度プ
4 ロファイルは未変化体と類似しているが、その AUC は一貫してサラフロキサシンの
5 AUC の約 6%であった。血漿及び尿中アミノキノロン濃度は、エチレンジアミン置
6 換基を有するキノロン濃度に比較して低かった。蛍光強度が弱いため、3'-オキソ体
7 は血漿に検出されなかった。

8 尿にみられたサラフロキサシン関連の成分のうち、主なものは未変化体であり、尿
9 中総代謝物の 75~80%を占めていた。未変化体の次に主な代謝物は、暫定的にエチ
10 レンジアミン置換基を有するキノロンとした代謝物であった。その濃度は、サラフロ
11 キサシン濃度の 1/3~1/4 であった。未変化体と代謝物を合わせた尿中総回収率は低
12 く、用量依存的であり、用量が 100 mg から 800mg まで増加するにつれ、総回収率
13 は 24%から 10%に変化した。その減少の程度は、用量で標準化した AUC における
14 減少と同様であった。エチレンジアミン置換基を有するキノロン及びアミノキノ
15 ロン並びにそれらの抱合体を合計しても、尿中総代謝物の 7%未満であった。(参照 3、
16 4) [FNP 41/11 p.110] [FAS 41 p.4]

18 2. 残留試験

19 (1) 鶏

20 鶏（肉用種、3 週齢、6 羽/時点）に ¹⁴C 標識サラフロキサシン塩酸塩を 5 日間反
21 復強制経口投与（0.54 mg/kg 体重/回、4 回/日）し、残留試験を実施した。一日当
22 たりの総投与量は 2.2 mg/羽（3.4 mg/kg 体重）/日であり、これは野外での用量

23 （飲水投与、20 ppm）の 85%に相当した。最終投与 6、18、36 又は 72 時間後に
24 白筋⁴、赤筋⁵、肝臓、脂肪付き皮膚及び~~脂肪及び腎臓~~を採取し、放射活性濃度を
25 測定した。

26 結果を表 12 に示した。

27 残留放射活性濃度は肝臓で最も高く、また最も長く残留していた。最終投与 18
28 時間後には肝臓及び脂肪付き皮膚にのみ残留がみられ、最終投与 72 時間後にはど
29 の組織にも残留はみられなかった。(参照 3、10) [FNP 41/11 p111~112] [TRS
30 888 p.40]

4 胸部筋肉と考えられる。参照 3 及び 10 では、「light muscle」と記載されている。

5 大腿部筋肉と考えられる。参照 3 及び 10 では、「dark muscle」と記載されている。

1 表 12 鶏における ¹⁴C 標識サラフロキサシン塩酸塩 5 日間反復投与後の
2 組織中残留濃度 (ng eq/g) ^{a, b}

組織	最終投与後時間 (h)			
	6	18	36	72
白筋	35 ± 8	<LOD	<LOD	<LOD
赤筋	28 ± 8	<LOD	<LOD	<LOD
肝臓	322 ± 92	70 ± 75	21 ± 4	<LOD
脂肪付き皮膚	29 ± 7	<LOD (4) ~48	<LOD	<LOD
脂肪	22 ± 21	<LOD	<LOD	<LOD
腎臓	— ^b	— ^b	— ^b	— ^b

3 n=6 平均 ± 標準偏差 LOD : 検出限界
 4 検出限界 (投与 6 時間後) : 白筋 5 ng/g、赤筋 6 ng/g、肝臓 4 ng/g、脂肪 6 ng/g、脂
 5 肪付き皮膚 5 ng/g
 6 検出限界 (投与 18、36 及び 72 時間後) : 白筋 22 ng/g、赤筋 22 ng/g、肝臓 15
 7 ng/g、脂肪 22 ng/g、脂肪付き皮膚 21 ng/g
 8 a : 塩酸塩としての濃度
 9 b : 平均 ± 標準偏差で示した。ただし、検出限界未満の例を含む場合は、範囲で示した。括弧
 10 内の数値は n 数。
 11 b : 測定せず
 12

【事務局より】

「light Muscle」を白筋、「dark muscle」を赤筋と訳しました。ご確認をお願いいたします。

【山中専門委員コメント】

確かに和訳としては赤筋、白筋ですが、解剖学用語としてもあまり常用はされません。これは、ニワトリの可食部の残留を検討する際に、white meat である胸肉と、dark meat であるもも肉のそれぞれを分析したものと考えられます。そこで、表はそのまま、脚注にその旨注釈してはどうでしょうか。

【植田専門委員修文】

本文中では「測定した」と書いてあるのに、表では「測定せず」は矛盾します。

【事務局より】

参照 10 では、腎臓に関する記載自体ないことから、腎臓に関する記載は削除しました。

14 鶏 (肉用種、体重 1.84~2.54 kg、雌雄各 3 羽/時点) にサラフロキサシンを 119
 15 時間飲水投与 (15.5 ~18.0 ppm(2.7 mg/kg 体重/日相当)) した。最終投与 0、26、
 16 96 及び 122 時間後に、筋肉、肝臓、肺、皮膚、脂肪及び腎臓を採取し、組織中サ
 17 ラフロキサシン濃度を HPLC で測定した。
 18

1 結果を表 13 に示した。⁶

2 最終投与 0 時間後における雄の筋肉、肝臓及び腎臓中の残留濃度は、雌よりも高
3 かったが、有意な差はみられなかった。

4 最終投与 0 時間後では、残留濃度は肝臓及び腎臓で高かったが、その後急速に減
5 少したことから、未変化体は総残留物の中ではマイナーな成分であることが示され
6 た。例えば、表 12 では、肝臓中残留濃度は最終投与 18 時間後で 70 ng eq/g であ
7 り、最終投与 36 時間後では 21 ng eq/g であったが、本試験における最終投与体薬
8 開始 26 時間後の肝臓中残留濃度は 6.2 ng/g であり、70 ng eq/g の 20%未満だっ
9 た。代謝試験 ([II. 1. (8) ④]の表 11) では、サラフロキサシンは最終投与 6 時間後
10 の肝臓における総残留の 65~69%であった。腎臓については同様なデータはなかつ
11 たが、最終投与体薬開始 26 時間後の腎臓において未変化体は総残留のうちの微量
12 であると考えられる。

13 未変化体は、皮膚で長く残留したが、残留濃度は低く (<13 ng/g)、この濃度は
14 放射標識物質を用いた残留試験における分析方法の感度 (21 ng/g) を下回っていた
15 ことから、放射標識物質を用いた残留試験 (表 12) において残留物がみられなかつ
16 たこととは矛盾しなかった。(参照 3、10) [FNP 41/11 p.113] [TRS 888 p.41]

17
18 表 13 鶏におけるサラフロキサシン 119 時間飲水投与後の組織中残留濃度
19 (ng/g) a. 宮島専門委員修文

組織	最終投与体薬開始後時間 (h)			
	0	26	96	122
筋肉	36 ± 16	<LOD	<LOD	— ^{ba}
肝臓	483 ± 250	6.2 ± 0.9	<LOD (5)、 <LOQ (1)	— ^{ba}
皮膚	44 ± 13	19 ± 4.3	7.8 ± 2.5	8.7 ± 2.8
脂肪	<LOD	<LOD	<LOD	— ^{ba}
腎臓	229±160 ± 160	<LOD (4)、 <LOQ (2)	<LOD (5)、 <LOQ (1)	— ^{ba}

20 n=6 平均 ± 標準偏差 LOD : 検出限界 (2.5 ng/g) LOQ : 定量限界 (5 ng/g)

21 a : 平均 ± 標準偏差で示した。ただし、検出限界未満又は定量限界未満の例を含む場合は、
22 範囲で示した。括弧内の数値は n 数。

23 ^{ba} : 測定せず

24
25 鶏 (肉用種、3 週齢、雌雄各 22 羽) に ¹⁴C 標識サラフロキサシン塩酸塩 (20 又は
26 40 ppm) を 5 日間経口投与し、残留試験を実施した。

27 40 ppm 投与群の最終投与 6 時間後の組織中残留濃度を表 14 に示した。

28 また、20 ppm 投与群の最終投与 6 時間後の肝臓における代謝物濃度等を表 15 に
29 示した。肝臓の総放射活性に対する各物質の割合は、未変化体が 67%、酸に不安定
30 な抱合体が 11%、未同定物質が 9%、非抽出物が約 15%だった。(参照 9) [NADA141-
31 017 p42~43]

⁶ 参照 3 の数値を示した。

表 14 鶏における ^{14}C 標識サラフロキサシン塩酸塩 5 日間経口投与後の組織中残留濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)

組織	残留濃度 ^{a, b}
筋肉	0.0537 ± 0.0125
脂肪付き皮膚	0.0586 ± 0.0177
肝臓	0.6980 ± 0.224

n=12 平均 ± 標準偏差
a : 塩酸塩としての濃度
b : 最終投与 6 時間後の残留濃度

表 15 鶏における ^{14}C 標識サラフロキサシン塩酸塩 5 日間経口投与後の肝臓中総放射活性に対する代謝物の割合 (%) 及び残留濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)^{a, b}

代謝物	雄		雌	
	TRR (%)	$\mu\text{g eq/g}$	TRR(%)	$\mu\text{g eq/g}$
サラフロキサシン塩酸塩	69.1	0.235	64.7	0.285
サラフロキサシン抱合体 (酸不安定)	7.75	0.027	13.3	0.059
未同定物質	8.48	0.029	9.03	0.040
非抽出物	17.0	0.058	12.5	0.055
合計	102.3	0.348	99.6	0.438

a : 塩酸塩としての濃度
b : 最終投与 6 時間後の残留濃度

(2) 七面鳥

七面鳥 (種不明、体重 2.7~3.7 kg、6 羽/時点) に ^{14}C 標識サラフロキサシン塩酸塩を 5 日間反復強制経口投与 (4.25 mg(1.75 mg/kg 体重)/回、4 回/日) し、残留試験を実施した。一日当たりの総投与量は 21 mg/羽 (およそ 7 mg/kg 体重/日) であり、この投与量は、野外において同様な年齢の七面鳥に対する用量である 4 mg/kg 体重/日 (飲水投与、30 ppm) より高用量であった。最終投与 6、18、36 又は 72 時間後に白筋⁷、赤筋⁸、肝臓、脂肪付き皮膚~~及び~~脂肪~~及び~~腎臓を採取し、放射活性濃度を測定した。

結果を表 16 に示した。⁹

残留放射活性濃度は肝臓で最も高く、また最も長く残留していた。最終投与 36 時間後には肝臓及び脂肪付き皮膚にのみ残留がみられ、最終投与 72 時間後にも肝臓の 6 例及び脂肪付き皮膚の 5 例に残留がみられた。(参照 3、10) [FNP 41/11 p.112] [TRS 888 p.41]

⁷ 胸部筋肉と考えられる。参照 3 及び 10 では、「light muscle」と記載されている。

⁸ 大腿部筋肉と考えられる。参照 3 及び 10 では、「dark muscle」と記載されている。

⁹ 表 16 には、参照 3 の数値を示した。

表 16 七面鳥における ^{14}C 標識塩酸サラフロキサシン塩酸塩 5 日間強制経口投与後の組織中残留濃度 (ng eq/g) ^{a, b}

組織	最終投与後時間 (h)			
	6	18	36	72
白筋	12 ± 3	<LOD	<LOD	<LOD
赤筋	12 ± 4	<LOD	<LOD	<LOD
肝臓	388 ± 175	87 ± 20	60 ± 11	35 ± 6
脂肪付き皮膚	28 ± 5	<LOD(1) ~ 28	<LOD(3) ~ 26	<LOD(1) ~ 28
脂肪	52 ± 56	<LOD(4) ~ 33	<LOD	<LOD
腎臓	— ^b	— ^b	— ^b	— ^b

n=6 平均 ± 標準偏差 LOD : 検出限界

検出限界 (投与 6 時間後) : 白筋 3 ng/g、赤筋 3 ng/g、肝臓 3 ng/g、脂肪 6 ng/g、脂肪付き皮膚 4 ng/g

検出限界 (投与 18、36 及び 72 時間後) : 白筋 13 ng/g、赤筋 12 ng/g、肝臓 15 ng/g、脂肪 25 ng/g、脂肪付き皮膚 16 ng/g

a : 塩酸塩としての濃度

b : 平均 ± 標準偏差で示した。ただし、検出限界未満の例を含む場合は、範囲で示した。括弧内の数値は n 数。

b : 測定せず

【植田専門委員修文】

本文中では「測定した」と書いてあるのに、表では「測定せず」は矛盾します。

【事務局より】

参照 10 では、腎臓に関する記載自体ないことから、腎臓に関する記載は削除しました。

七面鳥 (種不明、体重 6.0~8.7 kg、6 羽/時点) にサラフロキサシンを 5 日間飲水投与 (21.1~28.5 mg/L(2.88 mg/kg 体重/日相当)) した。最終投与 0、24 及び 120 時間後に、筋肉、肝臓、皮膚、脂肪及び腎臓を採取し、組織中サラフロキサシン濃度を HPLC で測定した。宮島専門委員修文

結果を表 17 に示した。

未変化体濃度は、最終投与 0 時間後の皮膚で最も高かった。肝臓において、未変化体濃度は総残留濃度と比較して低かったことから、未変化体は総残留物のうち約 20% を占める微量成分であることが示された。腎臓については同様なデータはなかったが、腎臓において未変化体は総残留のうちの微量と考えられる。

皮膚の未変化体濃度は、放射活性物質を用いた残留試験と同様に、皮膚に長く残留した。皮膚及び筋肉では、未変化体が主な残留成分であることが示唆された。

(参照 3) [FNP 41/11 p.113]

表 17 七面鳥におけるサラフロキサシン 5 日間飲水投与後の
組織中残留濃度 (ng/g) ^a

組織	最終投与体薬開始後時間 (h)		
	0	24	120
筋肉	<LOQ~5.9 ^a	<LOD	<LOD
肝臓	34 ± 16	<LOQ~7.8 ^a	<LOD
皮膚	44 ± 13	19 ± 4.3	7.8 ± 2.5
脂肪	<LOD	<LOD	<LOD
腎臓	12 ± 5	<LOD	<LOD

n=6 平均 ± 標準偏差

LOD : 検出限界 (2.5 ng/g) LOQ : 定量限界 (5 ng/g)

^a : 平均 ± 標準偏差で示した。ただし、検出限界未満又は定量限界未満の例を含む場合は、範囲で示した。^a : 定量限界未満の例数は不明。

七面鳥 (種不明、8~12 週齢、雌雄各 23 羽) に ¹⁴C 標識サラフロキサシン塩酸塩 ¹⁰ を 5 日間経口投与 (30 又は 60 ppm) し、残留試験を実施した。

60 ppm 投与群の最終投与 6 時間後の組織中残留濃度を表 18 に示した。

また、20 ppm 投与群の最終投与 6 時間後の肝臓における代謝物濃度等を表 19 に示した。

~~サラフロキサシンは~~、七面鳥の体内では、サラフロキサシンの多くがかなり抱合体となった。肝臓の総放射活性に対する代謝物等の割合の平均は、未変化体が約 21%、~~サラフロキサシン~~グルクロン酸抱合体が 25%、~~サラフロキサシン~~スルファミン酸 N-硫酸グルクロン酸抱合体が 16%、~~サラフロキサシン~~スルファミン酸塩 N-硫酸抱合体が 6%であった。その他の 4 種類の微量代謝物は 10%であった。これらの代謝物は、酸又は塩基性加水分解によりサラフロキサシンに変換されたことから、抱合体と考えられた。(参照 9) [NADA141-017 p42~43]

表 18 七面鳥における ⁴C 標識サラフロキサシン塩酸塩 5
日間経口投与後の組織中残留濃度 (µg eq/g) ^{a, b}

組織	残留濃度 ^{a, b}
筋肉	0.0459 ± 0.0495
脂肪付き皮膚	0.0665 ± 0.0585
肝臓	1.0574 ± 0.4953

n=12 平均 ± 標準偏差

^a : 塩酸塩としての濃度

^b : 最終投与 6 時間後の残留濃度

¹⁰ 放射標識した部位は、代謝を受けない部位であった。

1 表 19 七面鳥における ¹⁴C 標識サラフロキサシン塩酸塩 5 日間経口投与後の肝臓中代謝
 2 物の総放射活性に対する割合 (%) 及び残留濃度 (µg eq/g) ^{a, b}

代謝物	雄		雌	
	TRR (%)	残留濃度 (µg eq/g)	TRR (%)	残留濃度 (µg eq/g)
サラフロキサシン塩酸塩	20.4	0.07	20.9	0.13
N-硫酸抱合体 ^c サラフロキサシン ンスルファミン酸塩	6.8	0.02	6.1	0.04
サラフロキサシングルクロン 酸抱合体 ^d	20.4	0.06	25.1	0.16
サラフロキサシンスルファミ ン酸-N-硫酸 グルクロン酸抱合 体 ^e	29.8	0.09	16.0	0.10
その他の 4 種類の微量代謝物	6.2	0.02	15.2	0.09
非抽出物	18.2	0.06	16.0	0.10
合計	101.8	0.32	99.3	0.62

3 a: 塩酸塩としての濃度

4 b: 最終投与 6 時間後の残留濃度

5 c: ~~サラフロキサシン N-硫酸抱合体~~

6 d: ~~サラフロキサシングルクロン酸抱合体~~

7 e: ~~サラフロキサシン N-硫酸グルクロン酸抱合体~~

8

9 (3) さけ

10 大西洋さけ (年齢、匹数不明、5 又は 15 °C で飼育) にサラフロキサシン塩酸塩を
 11 5 日間投与 (10 mg/kg 体重) し、残留試験が実施された。

12 最終投与 75 度日後の筋肉及び皮膚の残留濃度は、定量限界 (50 ng/g) 未満であつた。
 13 最終投与 83 度日 (5.5 日間) 後には、15°C で飼育したさけの筋肉中残留濃度は
 14 定量限界未満であつたが、5°C で飼育したさけの筋肉中残留濃度は最大 166 ng/g で
 15 あつた。最終投与 83 度日 (5.5 日間) 後の皮膚における残留濃度は、15 °C のさけで
 16 50~54 ng/g よりも低く、5 °C のさけでは 50 ng/g より低かつた。

17 ますを用いた残留試験には、サラフロキサシンラクトビオン酸塩がサラフロキサ
 18 シン塩酸塩よりバイオアベイラビリティが高いとされているため、ラクトビオン酸
 19 塩を用いた。したがって、残留濃度は塩酸塩投与より高くなることが予想された。筋
 20 肉及び皮膚の残留濃度は、投与 60 度日後では検出限界 (6.7 ng/g) 未満であつた。

21 (参照 7) [EMEA 1997 p.1 の 6]

22

23 3. 遺伝毒性試験

24 サラ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 20
 25 に示した。(参照 4、9) [FAS41 p.9] [NADA 141-017 p.38~41]

26

27

28

29

表 20 サラフロキサシンの遺伝毒性試験 山田専門委員修文

試験	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (<i>hprt</i> 遺伝子座)	サラフロキサシン塩酸塩 100~1,000 µg/mL (±S9)	4, 9 ^a [FAS41 p.9] [NADA141-017 p.40~41]
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (<i>hprt</i> 遺伝子座)	サラフロキサシン塩酸塩 50, 100, 200, 400, 600, 800, 1,000 µg/mL (±S9)	9 [NADA141-017 p.40~41]
	不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	ラット初代培養肝細胞	サラフロキサシン塩酸塩 1~500 µg/mL	4, 9 [FAS41 p.9] [NADA141-017 p.38~39]
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣細胞	サラフロキサシン塩酸塩 120 ~ 2,000 µg/mL (+S9) 50 ~ 800 µg/mL (-S9)	4, 9 ^c [FAS41 p.9] [NADA141-017 p.39~40]
in vivo	不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞	サラフロキサシン塩酸塩 250~2,500 mg/kg 経口投与 (3 匹/群) ^{db}	4 [FAS41 p.9]
in vivo	小核試験	マウス骨髄細胞 (2,000 及び 4,000 mg/kg 体重: 雌雄各 5 匹, 8,000 mg/kg 体重: 雌雄各 15 匹)	サラフロキサシン塩酸塩 2,000, 4,000, 8,000 mg/kg 体重 経口投与 2,000 及び 4,000 mg/kg 体重: 投与 24 時間後に観察 8,000 mg/kg 体重: 投与 24, 48, 72 時間後に観察	4 [FAS41 p.9]

2 a: 参照 9 では、用量は 50~1,000 µg/mL と記載されている。

3 ba: 250 µg/mL では生育阻害がみられ、100 µg/mL では僅かにみられた。

4 c: 参照 9 では、用量は+S9 下で 120~1,590 µg/mL、-S9 下で 49.8~797 µg/mL と記載されている。

5 db: 溶媒及び用量の選択根拠に関する記載はない。

6

7 上述の試験の他に、参考資料であるが、*in vitro* の復帰突然変異試験及び *in vivo* のマ

1 ~~ウスを用いた小核試験において、陰性であったとの報告¹¹がある。(参照 11)~~
2 ~~[ZHONGGUO NONGYE KEXUE]~~

4 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、サラフロキサシンの遺伝毒性について、以
5 下のように、判断した。

6 *in vitro* の遺伝子突然変異試験、不定期 DNA 合成試験及び染色体異常試験で陽性であ
7 ったが、本剤はフルオロキノロン系合成抗菌剤であり、他のフルオロキノロン系合成抗菌
8 剤と同様に (参照 13、14)、これらの試験結果は DNA への直接傷害ではなく、トポイソ
9 メラーゼ II 阻害作用に起因すると考えられた。また、~~*in vitro*/in vivo~~ 試験では、~~不定期~~
10 定期 DNA 合成試験及び~~*in vivo*~~ の小核試験で~~は~~陰性であり、また参考資料 (中国語の論文
11 で詳細な情報は不明、参照 11) であるが、*in vitro* の復帰突然変異試験 (*Salmonella*
12 *typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA102; 0.05~1 µg/plate; ±S9) 並びに及び~~*in*~~
13 *vivo* の小核試験 (骨髄細胞) 及び優性致死試験では陰性との報告があった。山田・下位
14 専門委員修文

15 以上のことから、サラフロキサシンに生体にとって~~特段~~問題となる遺伝毒性はないと
16 考えられた。山田専門委員修文

【事務局より】

(1) *in vitro* の遺伝子突然変異試験、*in vitro/in vivo* の不定期 DNA 合成試験及び *in vivo* の小核試験において、参照 4 の「6. Reference」に記載されている資料から、被験物質がサラフロキサシン塩酸塩と判断し、表 20 に記載しました。

【下位専門委員コメント】

確認しました。

(2) 参照 11 について、サラフロキサシンの Ames 試験及び *in vivo* の小核試験に関する論文と思われませんが、本論文は中国語であり、英語で記載されている要約と表だけから情報が得られないことから、参考資料扱いにしました。
この取り扱いでよいかご検討お願いいたします。

【山田専門委員コメント】

扱いはこれでよいですが、脚注では参照 10 になっていました。

表から菌株と用量、±S9mix 条件で試験していること、復帰変異株数、陰性であることがわかるので、表に記載した上で、脚注を付けて「中国語の論文であり、要約と表のみが英語であり、詳細な情報が不明である」と書いてはいかがでしょうか。

また、本参照資料には、優性致死試験も記載されています。

~~¹¹ 参照 10 は、中国語の論文であり、要約と表のみが英語であり、詳細な情報が不明であることから、参考資料とした。~~

【下位専門委員コメント】

論文の中で表として記載があるのは、復帰突然変異試験と優性致死試験の結果で、小核試験については文中での説明だけです。優性致死試験では、1stで500 mg/kgで有意差がついていますが、2ndからは有意差がありません。試験方法の詳細がよくわかりません。また、小核試験は、要旨にMNPCEとあり、また、中国語ではありますが、方法のところに骨髄とありましたので、骨髄中の多染性赤血球を観察したものと思われる。試験方法など不明瞭なことが多々ありますので、表20に記載せず、文中での記載の方がいいように思います。今回の参考文献では微生物を用いた復帰突然変異試験の結果がなく、本論文の結果のみになりますので、これについては明確に記載する方がいいと思います。本文を加筆修正しました。

【山田専門委員コメント】

中国語の論文を本文に戻し、Ames試験については分かる範囲で条件を書いておくことに賛成します。

- (3) 参照4 (JECFA 評価書) と参照9 (FDA 評価書) に記載されたCHO細胞を用いた *in vitro* の遺伝子突然変異試験について、それぞれに記載されている当該試験の試験名や著者名等から、同一の試験のように見受けられますが、用量が異なっています。これらの試験は、表20で記載をまとめてよいかご検討お願いいたします。

【山田専門委員コメント】

微妙なところですが、この二つの参考文献に掲載されていて、同一試験のように見受けられるのは、染色体異常試験もだと思えます。名前がHemalatha M と H Murli ですが、どちらかが間違っているか、姓名の区別がされていないかだと思えます。

CAもHPRTもFort Dodge Animal Health Hollandという会社がWHOに提出した未公表データで、試験は受託会社のHazletonが実施しています。

HPRTを別に書くのであれば、染色体異常試験とUDSも分けるべきです。

【下位専門委員コメント】

in vitro の遺伝子突然変異試験についてまとめる方がいいと思います。

なお、参考文献を見る限り、FASおよびNADAにおいて、*in vitro* の遺伝子突然変異試験も染色体異常試験も同一の報告からの記載と思えますが、用量の表記が少しずつ異なっているのは？です。本評価書案の表20に記載されたのはFASのTable 7からですが、原文を確認できないためどちらかに合わせて表記するしかないかと思われます。

【事務局より】

参照4と9のCHO細胞を用いた *in vitro* の遺伝子突然変異試験について、試験報

告者名、報告書番号等が同一のようですので、記載をまとめました。

1

【山田専門委員コメント】

(1) 表 20 の *in vitro/in vivo* の不定期 DNA 合成試験について

元の評価書の記載どおりですが、肝細胞を使うところを *vitro* とはとらえませんが、UDS の場合、投与を動物にするのが *vivo* の試験です。

参考：OECD テストガイドラインでも *vivo* の扱いです。

<http://www.nihs.go.jp/hse/chem-info/oecd/tgj/tg486j.pdf>

(2) まとめの文章における「他のフルオロキノロン系合成抗菌剤と同様に」の記載について

これに根拠となる資料を提示しなくて説得できるでしょうか？評価書を付けるべきと思います。

【下位専門委員コメント】

トポイソメラーゼ II 阻害作用を有する物質に関して根拠を示すために過去の評価書案など参考文献を記載するのは私も必要と思います。トポイソメラーゼ II 阻害剤は抗がん治療に際して二次性白血病を誘発することがあることが報告されていますが、本剤は *in vivo* 小核試験においては陰性であり、また、直接 DNA に作用しないと考えられるため上述のまとめの文でいいと思います。

【事務局より】

(1) *in vivo* 試験に修正しました。

(2) 参照資料として、「マルボフロキサシン」と「ノルフロキサシン」の評価書を追記しました。

2

3 4. 急性毒性試験

4 マウス及びラットにおけるサラフロキサシンの急性毒性試験の結果を表 21 に示した。

5 (参照 4) [FAS41 p.5]

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

表 21 マウス及びラットにおけるサラフロキサシン経口投与による急性毒性試験 植田専門委員修文

動物種	剤形	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス(雄)	懸濁液	18,000
	懸濁液	> 8,000
	カプセル	> 8,000
	懸濁液	> 8,000
	懸濁液	>5,000
	懸濁液	>5,000
ラット (雄)	懸濁液	>8,000

5. 亜急性毒性試験

(1) 15 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料>¹² 非 GLP

マウス (CD1 系、4~5 週齢、雌雄各 5 匹/群) にサラフロキサシン塩酸塩を 15 日間混餌投与 (5,000、10,000、25,000 又は 50,000 mg/kg 飼料(サラフロキサシンとして 1,250、2,500、6,250 又は 12,500 mg/kg 体重/日相当)) し、亜急性毒性試験が実施された。

2,500 mg/kg 体重/日以下投与群には、明らかな毒性徴候及び死亡例はみられなかった。6,250 mg/kg 体重/日以上群には、摂餌量及び体重増加量の低下がみられた。

(参照 4) [FAS41 p.5, 2.2.2 Mice] (Weltman, 1989)

【事務局より】

参照 4 (JECFA 評価書[FAS 41]) の本文には、各毒性試験で投与した薬物がサラフロキサシンか又はその塩酸塩かは記載していませんが、参照 4 の p18 の「6. Referencse」の資料名に「Abbott-56620」と記載していましたので、「Abbott-56620」は塩酸塩であること (参照 2 Merck Index に記載) から、塩酸塩を投与した旨を記載しました。

(2) 3 か月間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料>¹³ GLP 不明

マウス (CD1 系、6 週齢、雌雄各 50 匹/群) にサラフロキサシン塩酸塩を 3 か月間混餌投与 (0、20,000 又は 50,000 mg/kg 飼料) し、亜急性毒性試験が実施された。

20,000 mg/kg 飼料以上投与群で死亡例がみられた。(参照 9) [NADA141-017 p.30 ~31]

(3) 2 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>¹⁴ 非 GLP

ラット (CD 系、4~5 週齢、雌雄各 5 匹/群) にサラフロキサシン塩酸塩を 2 週間混餌投与 (サラフロキサシンとして 1,000、5,000、10,000 又は 50,000 mg/kg 飼料

¹² 血液学的検査、病理組織学的検査等を実施していないことから、参考資料とした。

¹³ 試験における動物の被験物質の摂取量が不明であることから、参考資料とした。

¹⁴ 血液学的検査、病理組織学的検査等を実施していないことから、参考資料とした。

1 (15、480、850 又は 3,000 mg/kg 体重/日相当) を 2 週間混餌投与し、亜急性毒性試
2 験が実施された。対照群には、薬物を添加していない飼料を給餌した。

3 850 mg/kg 体重/日以下投与群には、明らかな毒性徴候及び死亡例はみられなかつ
4 た。3,000 mg/kg 体重/日投与群には、脱毛、削瘦、脱水、摂餌量及び体重増加の低
5 下がみられた。(参照 4) [FAS41 p.5, 2.2.2 Rats] (Weltman, 1988)

7 (4) 14~15 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>¹⁵ 非 GLP

8 ラット(CD 系、6 週齢、雌雄各 4 匹/群)にサラフロキサシンを 14 又は 15 日間強制
9 経口投与 (20、50、125、275、650 又は 1,500 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験
10 が実施された。対照群には、溶媒である 0.2%ヒドロキシプロピルメチルセルロース
11 を投与した。本試験は、用量設定試験として実施された。

12 650 mg/kg 体重/日以下投与群には、明らかな毒性徴候及び死亡例はみられなかつ
13 た。1,500 mg/kg 体重/日投与群でみられた唯一の異常所見は、糞の淡明色化であつ
14 た。(参照 4) [FAS41 p.5, 2.2.2 Rats] (Fort & Buratto, 1984) 吉田専門委員修文

15 【吉田専門委員コメント】

「糞の淡色化」の記載については、あるいは「淡明化」でしょうか。
いずれにしても、あまり使わない所見のように思います。胆汁からのウロビリノーゲンの排泄が少ないため糞の固有色が薄くなっていると思われます。

16 (5) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) GLP

17 ラット(SD、約 6 週齢、雌雄各 25 匹/群)にサラフロキサシン塩酸塩を 90 日間強制
18 経口投与 (サラフロキサシンとして 20、75、280¹⁶又は 1,000 mg/kg 体重/日) し、
19 亜急性毒性試験が実施された。対照群には、0.2%ヒドロキシプロピルメチルセルロ
20 ースを投与した。投与開始 1 か月及び 90 日後に、各群雌雄各 10 匹を検査し、残り
21 の動物は 30 日間の回復期間後に検査した。

22 毒性所見を表 22 に示した。

23 試験期間中に、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 3 例が死亡したが、2 例は投与時
24 のアクシデントによるものであった。残り 1 例は投与による影響であったが、幾つ
25 かの組織に自己融解がみられたことから、死亡の原因を特定できなかった。

26 盲腸の拡張肥大が、投与開始 1 か月後の 75 mg/kg 体重/日以上投与群並びに 90 日
27 後の 75 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 280 mg/kg 体重/日群以上投与群の雌にみ
28 られたが、組織学顕微鏡的变化はみられなかった。回復期間後には、盲腸の拡張肥大
29 はみられなかった。吉田・中山専門委員修文

30 投与 90 日後の剖検時における耳介の腫脹の発生頻度は、対照群、20、75、280 及
31 び 1,000 mg/kg 体重/日群でそれぞれ 0、2、1、1、3 例であった。本所見は、投与開
32 始 30 日後の検査においては、投与群及び対照群にみられなかった。投与 90 日後の
33

¹⁵ 試験に用いた動物数が少ないことから、参考資料とした。

¹⁶ 参照 8 では、275 mg/kg 体重/日と記載されている。

1 剖検時の発生頻度と投与量の明らかな用量相関性はなく、この所見は投与に起因す
2 るものと結論付けられなかった。吉田専門委員修文

3 JECFA は、75 mg/kg 体重/日以上投与群で盲腸の拡張腫大がみられたことから、
4 本試験における NOEL を 20 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 4、9、10) [FAS41
5 p.5~6, 2.2.2 Rats] [NADA141-017 p.33] [TRS888 p.34] 中山専門委員修文

6 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、75 mg/kg 体重/日以上投与群において
7 みられた盲腸の拡張腫大は、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化
8 であり、げっ歯類の盲腸の特性を考慮すると毒性学的に乏しい変化と判断した。
9 1,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡例及び耳介軟骨炎がみられたことから、本試験に
10 おける NOAEL を 280 mg/kg 体重/日投与群と判断した。

11
12 表 22 ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
1,000	小結節性の軟骨性増殖及び単核球の浸潤を伴う耳介軟骨炎(雌 3 例)、死亡(雄 1 例)
280 以下	所見なし

13 【事務局より】

(1) 投与 1 か月後にみられた盲腸の所見について、参照 4 では「the intermediate and high doses」と記載されています。これを評価書案の本文では「75 mg/kg 体重/日以上投与群」としましたが、この解釈でよいかご確認お願いいたします。

【吉田専門委員コメント】

了解しました。

(2) 以下の訳のご確認をお願いいたします。

「nodular cartilagenous proliferation」→ 小結節性の軟骨性増殖

「a cellular infiltrate of predominantly mononuclear cells」→ 単核球の浸潤

【吉田専門委員コメント】

(1) 了解しました。

(2) 単核球の浸潤 → 単核細胞の浸潤

【中山専門委員コメント】

(1) 結節性軟骨増殖

(2) 単核球を主とする細胞浸潤

【吉田緑委員コメント】

(1) 小結節性の増殖軟骨

【吉田専門委員コメント】

「投与 90 日後の剖検時の発生頻度と投与量の明らかな用量相関性はなく、この所見は投与に起因するものと結論付けられなかった。」との記載について、結論の耳介軟骨炎に関係していると思いますので、最高用量は投与の影響ではないかと思います。

【事務局より】

上述の文章は削除したほうがよいかご検討お願いいたします。

1
2 (6) 2 週間亜急性毒性試験 (イヌ) ①<参考資料>¹⁷ 非 GLP

3 イヌ(ビーグル種、年齢不明、雌雄各 2 頭/群)にサラフロキサシン塩酸塩を 2 週間
4 経口投与 (サラフロキサシンとして 8、20、50、125、300 又は 800 mg/kg 体重/日、
5 ゼラチンカプセル投与) し、亜急性毒性試験が実施された。対照群には、ゼラチンカ
6 プセルのみ投与した。本試験は、用量設定試験として実施された。

7 125 mg/kg 体重/日以下投与群において、流涙及び嘔吐がみられた。また、125 mg/kg
8 体重/日投与群で、肝臓に組織学的な肝毒性の徴候エビデンスがみられた。 [山中専門
9 委員修文]

10 300 mg/kg 体重/日投与群では、嘔吐、流涎、流涙、活動の低下、脱水がみられた。
11 また、血清中 ALT、AST 及び ALP の増加、胆嚢のグルクロン酸抱合体の胆汁性堆
12 積物、肝小葉中心性壊死がみられた。

13 800 mg/kg 体重/日投与群では、雌 1 例が死亡し、肝臓に中等度の空胞変性がみら
14 れた。本投与群の他の所見として、投与開始 7~8 日後から投与終了まで、雌雄に耐
15 荷重時の両前肢の橈骨手根骨関節の角度の平坦化がみられた。病組織学的検査では、
16 関節に病変はみられなかった。また、摂餌量及び体重増加量の減少、血清中 ALT の
17 増加、胆嚢のグルクロン酸抱合体の胆汁性堆積物もみられた。(参照 4、10) [FAS41
18 p.6, 2.2.2 Dogs] [TRS 888 p.34] [山中専門委員修文]

19
20
21
22
23
24
25
【事務局より】

参照 4 (JECFA 評価書[FAS 41]) の本文には、各毒性試験で投与した薬物がサラフ
ロキサシンか又はその塩酸塩かは記載していませんが、参照 4 の p18 の「6. Referencse」
の資料名に「Abbott-56620」と記載していましたので、「Abbott-56620」は塩酸塩である
こと (参照 2 Merck Index に記載) から、塩酸塩を投与した旨を記載しました。

20
21 (7) 2 週間亜急性毒性試験 (イヌ) ②<参考資料>¹⁸ 非 GLP

22 イヌ (ビーグル種、3 か月齢、雌雄各 1 頭/群) にサラフロキサシン塩酸塩を 2 週
23 間経口投与 (サラフロキサシンとして 2、20、50、125 又は 300 mg/kg 体重/日、ゼ
24 ラチンカプセル投与) し、亜急性毒性試験が実施された。対照群には、ゼラチンカプ
25 セルのみ投与した。なお、本試験は、用量設定試験として実施された。

¹⁷ 試験に用いた動物数が少ないことから、参考資料とした。

¹⁸ 試験に用いた動物数が少ないことから、参考資料とした。

1 300 mg/kg 体重/日投与群では、雄 1 例が瀕死状態 となったためであったことから、
2 8 日目に検査した。また、本投与群では、摂餌量及び体重増加量の減少がみられた。

3 125 mg/kg 体重/日以上投与群において、嘔吐及び両橈骨手根骨関節の角度の平坦
4 化がみられた。

5 300 mg/kg 体重/日群では、病理組織学的検査で関節軟骨に中程度から 重度に の小
6 胞 関節症性変化 がみられた。これらの病変は、近位及び遠位の大腿骨端並びに上腕骨
7 及び脛骨の近位部表面にみられた。高用量群の雌には、投与 8 日目に痙攣様状態が
8 みられた。 中山専門委員修文

9 JECFA は、関節症に基づき、本試験における NOEL を 50 mg/kg 体重/日と判断
10 した。(参照 4、10) [FAS41 p.6、p.15] [TRS 888 p.34]

11 **【事務局より】**

参照 4 (JECFA 評価書[FAS 41]) の本文には、各毒性試験で投与した薬物がサラフ
ロキサシンか又はその塩酸塩かは記載していませんが、参照 4 の p18 の「6. Referencse」
の資料名に「Abbott-56620」と記載していましたので、「Abbott-56620」は塩酸塩である
こと (参照 2 Merck Index に記載) から、塩酸塩を投与した旨を記載しました。

12
13 **(8) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ① GLP**

14 イヌ (ビーグル種、9~14 か月齢、雌雄各 7 頭/群) にサラフロキサシン塩酸塩を
15 90 日間経口投与 (サラフロキサシンとして 5、25 又は 125 mg/kg 体重/日、ゼラチ
16 ンカプセル投与) し、亜急性毒性試験を実施した。対照群には、ゼラチンカプセルの
17 み投与した。投与開始 30 日後に、各群雌雄各 3 頭を中間検査として剖検した。

18 毒性所見を表 23 に示した。

19 投与 90 日後の検査では、投与期間中の投与群及び対照群に、餌をこぼしている例
20 が多くみられ、25 mg/kg 体重/日以上投与群においてより多かった。しかしながら、
21 0 日目と 91 日目間の体重増加量について、有意な違いはみられなかった。

22 投与 30 日後の中間検査では、投与群の雄において体重増加量が用量依存的に低下
23 していたが、餌をこぼしている例が多く、摂餌量の評価が困難であったことから、体
24 重増加量の減少が摂餌量の減少によるのか又は投与による影響かは判断できなかつ
25 たら。平均血清中グロブリン濃度は、全投与群の雄雌において対照群よりも減少し、雄
26 では統計的に有意であった。しかし、雌雄ともに用量依存性はみられず、また、この
27 動物種における正常範囲を下回るほどの濃度ではなかった。しかし、グロブリン濃度
28 の減少は、他の抗菌薬を使用した動物においてもおけるグロブリン濃度の減少は、他
29 にも報告されており、常在細菌叢微生物の減少後に免疫系への刺激が減少すること
30 によるとされている。したがって、本所見は、投与による影響と考えられた。

31 JECFA は、25 mg/kg 体重/日以上投与群の平均血清グロブリン濃度の減少に基づ
32 き、NOEL を 5 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 4、10) [FAS41 p.6~7、p.16] [TRS
33 888 p.34~35]

34 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、25 mg/kg 体重/日投与群において血清
35 グロブリン濃度の減少がみられたことから、本試験における NOAEL を 5 mg/kg 体

1 重/日と判断した。

2
3 表 23 イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
125	血清中グロブリン濃度の低下 (雌雄)
25	血清中グロブリン濃度の低下 (雌)
5 以下	所見なし

4
5 **【事務局より】**

参照 4 (JECFA 評価書[FAS 41]) の本文には、各毒性試験で投与した薬物がサラフロキサシンか又はその塩酸塩かは記載していませんが、参照 4 の p18 の「6. Reference」の資料名に「Abbott-56620」と記載してましたので、「Abbott-56620」は塩酸塩であること (参照 2 Merck Index に記載) から、塩酸塩を投与した旨を記載しました。

6 (9) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ② GLP

7 イヌ (ビーグル種、4 か月齢、雌雄各 4 又は 6 頭/群) にサラフロキサシン塩酸塩
8 を 90 日間経口投与 (サラフロキサシンとして 0、10、50 又は 200 mg/kg 体重/日、
9 ゼラチンカプセル投与) し、亜急性毒性試験が実施された。0 及び 200 mg/kg 体重/
10 日投与群は雌雄各 6 頭、10 及び 50 mg/kg 体重/日投与群は雌雄各 4 頭を用いた。な
11 お、投与開始 2 週間は、サラフロキサシン塩酸塩としての実重量で投与していた。
12 そのため、投与開始 2 週間における投与量は、予定量の 80%である 8、40 及び 160
13 mg/kg 体重/日であり、残りの投与期間は予定のとおり投与した。

14 毒性所見を表 24 に示した。

15 血清グロブリンの減少は、消化管内の細菌叢へのサラフロキサシンの影響による
16 と考えられた。

17 JECFA は、40 mg/kg 体重/日以上投与群で血清中グロブリンの減少、顔面の腫大
18 及び紅斑に基づき、NOEL を 8 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 4、9、10) [FAS41
19 p.7, p.16] [NADA141-017 p.33~34] [TRS888 p.35]

20 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、40 mg/kg 体重/日投与群において耳介
21 及び鼻口部の紅斑並びに平均血清グロブリン濃度の有意な減少がみられを認めたと
22 ことから、本試験における NOAEL を 8 mg/kg 体重/日と判断した。

1 表 24 イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/ 日)	毒性所見
200 (160)	<ul style="list-style-type: none"> ・全身の紅斑 (雄 1 例) ・眼、眼瞼及び耳介周囲の腫脹 (雌雄各 2 頭、投与開始 3 週間)、眼漏発生頻度の増加 (雌) ・血清中グロブリン濃度の低下 (雄)
50 (40)以上	<ul style="list-style-type: none"> ・耳介及び鼻口部の紅斑 ・平均血清グロブリン濃度の減少 (雌)
10 (8)	所見なし

2

【事務局より】

本試験の NOAEL は 10 mg/kg 体重/日ではなく、最初の投与量を考慮した 8 mg/kg 体重/日としました。

3

4 6. 慢性毒性及び発がん性試験

5 (1) 78 週間発がん性試験 (マウス) GLP

6 マウス (CD1 系、日齢不明、雌雄各 60 匹/群) にサラフロキサシン塩酸塩を混餌
7 投与 (1,000、5,000 又は 20,000 mg/kg 飼料(サラフロキサシンとして 150、750 又
8 は 3,000 mg/kg 体重/日相当¹⁹⁾) し、発がん性試験が実施された。また、血液学的検
9 査のために、各群に雌雄各 10 匹を追加し、52 週目に検査した。発がん性試験は、死
10 亡率が高かったため 78 週で終了した。

11 毒性所見を表 25 に示した。

12 全投与群の雌雄において、盲腸の拡張がみられ、750 mg/kg 体重/日以上投与群の
13 雌雄に盲腸捻転もみられた。この影響は、盲腸内細菌叢に対する被験物質の大量投与
14 の作用によるものであった。

15 JECFA は、発がん性はみられなかったと判断した。(参照 4、9、10) [FAS41 p.7～
16 8] [NADA141-017 p.35～36] [TRS 888 p.35]

17 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、全投与群でみられた盲腸の拡張及び捻
18 転は、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類の盲腸
19 の特性を考慮すると毒性学的に乏しい変化と判断した。750 mg/kg 体重/日投与群に
20 いて死亡例及び腎毒性がみられたことから、本試験における NOAEL を 150
21 mg/kg 体重/日と判断した。発がん性はないと判断した。

22

23

24

25

26

¹⁹ 参照 8 では、用量は 150、830 又は 3,300 mg/kg 体重/日と記載している。

1 表 25 マウスを用いた 78 週間発がん性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
3,000	・胆嚢結石及び尿路結石 (雄)
750 以上	・死亡率の増加(生存率：3,000(雄 23%、雌 28%)、750(雄 45%、雌 40%))、死亡例では腹部膨満、糞の量及び水分の増加 ・尿細管の拡張を伴った上皮細胞の空胞化及び慢性間質性腎炎 (雌)
150	所見なし

2

【事務局より】

参照 4 (JECFA 評価書[FAS 41]) の本文には、各毒性試験で投与した薬物がサラフロキサシンか又はその塩酸塩かは記載していませんが、参照 4 の p18 の「6. Reference」の資料名に「Abbott-56620」と記載していただきましたので、「Abbott-56620」は塩酸塩であること (参照 2 Merck Index に記載) から、塩酸塩を投与した旨を記載しました。

3

4 (2) 52 週間慢性毒性及び 104 週間発がん性試験 (ラット) GLP

5 ラット (SD ~~系~~、日齢不明) にサラフロキサシン塩酸塩を混餌投与 (1,000、10,000
6 又は 25,000 mg/kg 飼料) し、慢性毒性及び発がん性試験が実施された。

7 本試験は、慢性毒性試験相と発がん性試験相に分けて実施された。また、対照群と
8 して雌雄同数の 2 群を両試験相に設定した。~~また、投与約 52 又は 103 週間後の血~~
9 ~~漿中薬物濃度の分析のために、予備投与群 (雌雄各 10 匹/群) を 5 群設定した。~~

10

11 慢性毒性試験相では、ラット (雌雄各 20 匹/群) にサラフロキサシン塩酸塩を 52
12 週間混餌投与 (1,000、10,000 又は 25,000 mg/kg 飼料(サラフロキサシンとして 61、
13 670 又は 1,700 mg/kg 体重/日相当)) した。

14 毒性所見を表 26 に示した。

15 670 mg/kg 体重/日以上投与群でみられた尿細管腎症は、タンパク質円柱を伴う尿
16 細管拡大、単核細胞浸潤及び好塩基萎縮性尿細管を伴う限局性線維化症といった特
17 徴をもつ慢性進行性腎症とは異なっていた。他には、腎盂骨盤のミネラル沈着、嚢胞
18 及び硬化性糸球体が尿細管慢性進行性腎症にみられた。吉田専門委員修文

19 670 mg/kg 体重/日以上投与群の多くの動物にみられた盲腸の拡張については、病
20 理組織学的変化はみられなかったことから、盲腸内細菌叢に対する被験物質の大量
21 投与による局所的影響と考えられた。

22 JECFA は、慢性毒性試験相における NOEL を 61 mg/kg 体重/日とした。

23 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、670 mg/kg 体重/日以上投与群の多く
24 の動物にみられた盲腸の拡張は、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う
25 変化であり、げっ歯類の盲腸の特性を考慮すると毒性学的に乏しい変化と判断した。
26 670 mg/kg 体重/日以上投与群に尿細管腎症、総タンパク質及びグロブリン濃度の減
27 少等がみられたことから、本試験相における NOAEL を 61 mg/kg 体重/日と判断し
28 た。[FAS41 p.8, p.16] [NADA 141-017 p.34~35] [TRS 888 p.35~36]

1
2 表 26 ラットを用いた 52 週間慢性毒性及び 104 週間発がん性試験の慢性毒性試験相に
3 における毒性所見 吉田専門委員修文

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
1,700	<ul style="list-style-type: none"> ・平均体重増加量の減少 ・BUN 及び CRE 濃度の上昇 (雌雄) ・腎臓の絶対及び相対重量の増加 (雌)、下垂体の相対重量の増加 (雌)、下垂体の腫大 (雌、6 例)
670 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・血中総タンパク質及びグロブリンの減少(雌雄) ・尿細管腎症 (1,700 : 雌 10 例、670 : 雌 1 例) (集合管での好塩基性性増加に関連した糸状性結晶物質の存在、皮質及び髓質の尿細管拡張、重篤な場合：間質性炎症性浸潤、線維化症、限局性尿細管壊死、尿細管のアポトーシス又は有糸分裂)、糸球体硬化及び局所性肉芽腫性炎症)
61	所見なし

4

【事務局より】
 各投与群の雄において、対照群と比較して、血中グロブリン濃度の有意な減少を伴った総タンパク質の有意な減少がみられたとの記載が参照 4 の本文中にあります。JECFA では毒性所見として捉えていないようです。
 本専門調査会判断としても 61 mg/kg 体重/日投与群の雄における血中総タンパク質及びグロブリンの減少を毒性所見としなくてよいかご検討お願いいたします。

【山中専門委員コメント】
 イヌの 90 日間亜急性毒性試験 2 試験では同様の変化を毒性としており、最初の試験を毒性学的 ADI の根拠としていることを考えると、ラットでの変化を無視することはできませんが、670mg/kg 群には記述があることを考え合わせると、統計学的に有意だが生物学的に有意でない変動であったと考えられます。

【吉田専門委員コメント】
 イヌでは投与の影響としていますが。

5

【吉田専門委員コメント】
 「他には、腎盂骨盤のミネラル沈着、嚢胞及び硬化性糸球体が慢性進行性腎症にみられた。」の文章について、今回の所見であるなら、「慢性進行性腎症」を「尿細管腎症」に修正してください。

【事務局より】
 参照 4 では、「other changes seen in chronic progressive nephropathy were mineralization of the pelvis,…」と記載されています。この「慢性進行性腎症」を今回

の所見の尿細管腎症とみなして、修正しました。

発がん性試験相では、ラット（雌雄各 65 匹/群）にサラフロキサシン塩酸塩を 104 週間混餌投与（1,000、10,000 又は 25,000 mg/kg 飼料（サラフロキサシンとして 54、580 又は 1,500 mg/kg 体重/日相当）²⁰）した。

毒性所見を表 27 に示した。

全投与群の雌雄に盲腸の拡張がみられたが、病理組織学的変化はみられず、また発がん性もみられなかった。

JECFA は、本試験では発がん性はみられなかったと判断した。（参照 4、9、10）
[FAS41 p.8, p.16] [NADA 141-017 p.36~37] [TRS 888 p.35~36]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、全投与群にみられた盲腸の拡張は、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類の盲腸の特性を考慮すると毒性学的に乏しい変化と判断した。580 mg/kg 体重/日以上投与群において尿細管腎症等がみられたことから、本試験相における NOAEL は 54 mg/kg 体重/日と判断した。本試験相では、発がん性はないと判断した。

表 27 ラットを用いた 52 週間慢性毒性及び 104 週間発がん性試験の発がん性試験相における毒性所見 吉田専門委員修文

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
1,500	・ 体重増加量の減少 (雌) ・ 尿細管腎症 (雌雄) ・ 腎臓の絶対及び相対的 ²⁰ 重量の増加 (雌雄)
580	・ 尿細管 ²⁰ 腎症 (雌雄) ・ 腎臓の相対的 ²⁰ 重量の増加 (雌)
54	所見なし

7. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代生殖毒性試験 (ラット) GLP

ラット (SD 系、約 70 日齢、雄雌各 30 匹/群/世代) にサラフロキサシン塩酸塩を交配 70 日前から強制経口投与 (サラフロキサシンとして 75、275 又は 1,000 mg/kg 体重/日) し、3 世代生殖毒性試験を実施した。対照群には、0.2% ヒドロキシプロピルメチルセルロースを投与した。各世代で 2 回分娩させた。離乳児動物のうち次世代の試験に選択しなかった動物は剖検した。

3 世代全ての 275 mg/kg 体重/日以上投与群の親動物で、~~サラフロキサシンの糞中排泄による~~軟便及び又は白色様糞が観察された。桑形専門委員修文

275 mg/kg 体重/日以上投与群の F₀ 母動物において、肝臓の絶対及び相対的²⁰重量が、対照群と比較して有意に減少した。肝臓の相対的²⁰重量の有意な減少は、275 mg/kg 体重/日以上投与群の F₁ 親動物及び F₂ 雄動物にみられた。1,000 mg/kg 体重/日投与

²⁰ 参照 8 では、54、586 又は 1,541 mg/kg 体重/日と記載されている。

1 群の F₂ (第3世代)の母動物において、肝臓の相対的~~的~~重量は減少した。肝臓重量の減
2 少は3世代全てにみられ、用量依存的であったため、275 mg/kg 体重/日以上~~の~~投与
3 により生じると考えられた。

4 JECFA は、275 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に肝臓重量の減少がみられたこ
5 とから、本試験における親動物に対する NOEL を 75 mg/kg 体重/日と判断した。

6 (参照 4、9、10) [FAS41 p.9, p.16] [NADA 141-017 p.37~38] [TRS 888 p.36~37]

7 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、275 mg/kg 体重/日以上投与群の親動
8 物において、肝臓の絶対又は相対的~~的~~重量の減少がみられたことから、本試験における
9 親動物に対する NOAEL を 75 mg/kg 体重/日と判断した。児動物については、1,000
10 mg/kg 体重/日まで影響がみられなかったことから、本試験における児動物に対する
11 NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。生殖~~関連観察項目~~~~パラメーター~~にも影
12 響がみられなかったことから、~~繁殖~~生殖能に対する NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と
13 判断した。桑形専門委員修文

14
【小林専門委員コメント】

- (1) "F₀ (第1世代)"の母動物とするのか"F₀"とするのか、表記の統一をしてくだ
さい。
(2) (肝重量の減少における用量依存性について) 生データがないので、どの程度減
少したかは不明ですが、投与による影響と取ればこのままの表記で結構です。

【事務局より】

- (1) 「F₀」に統一しました。

15
16 (2) 発生毒性試験 (ラット) GLP

17 ラット (SD 系、20 匹/群) にサラフロキサシン塩酸塩を妊娠 6~15 日に強制経口
18 投与(サラフロキサシンとして 20、75、280 又は 1,000 mg/kg 体重/日)した。対照群
19 には、投与期間中 0.2%ヒドロキシプロピルメチルセルロースを 10mL 投与した。妊
20 娠 20 日に帝王切開した。母動物は、~~一般状態臨床症状~~、体重、摂餌量、着床数及び
21 死亡胚の割合 (nonviable implant) について調べた。胎児~~については~~、体重、性比、
22 外表、内臓及び骨格について検査した。桑形専門委員修文

23 母動物に毒性学的影響はみられず、催奇形性もみられなかった。

24 本試験で用いた用量について、次のように考察された。II. 1. (2)のラットの薬物
25 動態におけるサラフロキサシンのバイオアベイラビリティを調べる試験において、
26 サラフロキサシンを単回経口投与 (20 mg/kg 体重/日) した場合のバイオアベイラビ
27 リティは、約 12%であったが吸収された。75、275 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与に
28 における吸収に関して同様の計算を用いると、それぞれ約 6.5、7 及び 4%となり、本
29 試験における 50 倍の用量範囲は、大凡約 16 倍(2.3~37 mg/kg 体重/日)になる。本
30 試験では母動物に毒性影響はみられなかったが、本試験の最高用量は、サラフロキサ
31 シンがラットに対する催奇形性を有しないと結論することに対して十分に高用量で

1 あると考えられた。小林専門委員修文

2 JECFA は、本試験のいずれの用量においても母動物に対する毒性及び催奇形性は
3 みられなかったとした。(参照 4、9、10) [FAS41 p.9~10, p.16] [NADA 141-017 p.37]
4 [TRS 888 p.37]

5 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、1,000 mg/kg 体重/日投与群の親動物
6 及び胎児における影響がみられなかったことから、本試験における母動物及び胎児
7 に対する NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性はみられなかった。
8

【桑形専門委員コメント】

薬物動態に関する記載は削除してもいいのではないかと考えます。

【小林専門委員コメント】

薬物動態の記載全般に関しては、薬物動態の詳しい先生のご意見をお願いいたします。

「同様の計算」については、資料を見ても、何をもって計算しているかが見出せませんでした。したがって、「それぞれ約 6.5、7 及び 4% となり」の解釈も不明です。

9
10 (3) 発生毒性試験 (ウサギ) GLP 不明

11 ウサギ (ニュージーランドホワイト種、18 匹/群) にサラフロキサシン塩酸塩を妊
12 娠 6~18 日に強制経口投与(サラフロキサシンとして 15、35 又は 75 mg/kg 体重/日)
13 し、発生毒性試験が実施された。対照群には、0.5%メチルセルロース水溶液 2mL を
14 投与した。

15 母動物については、一般~~症~~状態、生存数、黄体数、生存及び死亡胎児、早期及び後
16 期吸収胚胎児数並びに着床の総数及び分布を調べた。胎児については、妊娠 29 日に
17 帝王切開摘出し、体重、性比並びに外表、内臓及び骨格検査を実施した。桑形・小林
18 専門委員修文

19 14 匹の母動物が妊娠 21 日~29 日に流産した (15、35 及び 75 mg/kg 体重/日投
20 与群でそれぞれ 3、4、7 例)。これらの流産は、投与による母動物毒性の二次的影響
21 と考えられた。妊娠 6 日に、75 mg/kg 体重/日投与群の全例及び 35 mg/kg 体重/日
22 以下投与群の多くの母動物で、投与に関連した排便及び排尿の減少がみられた。軟便
23 が、15、35 及び 75 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 2、4、10 例にみられた。下痢
24 は、15、35 及び 75 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1、1 及び 4 例みられた。桑形・
25 小林専門委員修文

26 体重については、15 mg/kg 体重/日投与群では投与の後半最終 6 日間と投与終了
27 後 6 日間において、対照群と比較して、僅かに体重増加量が低値を示した。35
28 mg/kg 体重/日投与群では、投与期間中及び投与終了後 6 日間において、体重が減少
29 した。75 mg/kg 体重/日投与群では妊娠期間中を通して低値を示しの体重の減少は、
30 重度であった。桑形専門委員修文

31 胎児体重の低値が 35 mg/kg 体重/日以上投与群にみられた。外表検査では、75
32 mg/kg 体重/日投与群の同腹の胎児 6 例に、前肢及び後肢の屈曲手根骨及び足根骨の

1 弯曲がみられた。内臓検査では、75 mg/kg 体重/日投与群の同腹の胎児 5 例に水頭症
2 がみられた。また、骨格検査では、75 mg/kg 体重/日投与群の同腹の胎児 6 例に軟骨
3 形態骨格異常がみられた。35 mg/kg 体重/日投与群では、2 腹において~~奇形 3 例~~（外
4 表異常 2 例及び骨格異常 1 例）がみられた。15 mg/kg 体重/日投与群では、異常を示
5 した奇形の胎児数及び腹数は、対照群と差はなか同等であった。~~投与の影響を受けな~~
6 ~~かったパラメータは、平均黄体数、着床数、一腹当たりの生存胎児数及び着床後死~~
7 ~~亡胚・胎児数には投与による影響はなか~~であった。~~また、35 及び 75 mg/kg 体重/日~~
8 ~~投与群に、平均胎児体重の用量依存的な減少がみられた。~~桑形・小林専門委員修文

9 JECFA は、催奇形性及び胎児毒性に対する NOEL を 15 mg/kg 体重/日、母動物
10 に対する NOEL を設定しなかった。催奇形性については、母動物に対する毒性の二
11 次的影響であり、サラフロキサシンの直接的影響ではないと考えた。(参照 4) [FAS41
12 p.10, p16~17]

13 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、全投与群の母動物に流産がみられたこ
14 とから、本試験における母動物に対する NOAEL を設定しなかった。胎児について
15 は、35 mg/kg 体重/日 以上投与群において~~外表及び骨格異常並びに~~胎児体重の減少が
16 みられたことから、本試験における胎児及び催奇形性に対する NOAEL を 15 mg/kg
17 体重/日と判断した。また、胎児観察において観察された形態学的変化は母動物毒性
18 に起因した二次的変化と考えられ、催奇形性なしと判断した。桑形専門委員修文

19
20
21
22
【事務局より】

参照 4 (JECFA 評価書[FAS 41]) の本文には、各毒性試験で投与した薬物がサラフ
ロキサシンか又はその塩酸塩かは記載していませんが、参照 4 の p18 の「6. Reference」
の資料名に「Abbott-56620」と記載していましたので、「Abbott-56620」は塩酸塩であ
ること (参照 2 Merck Index に記載) から、塩酸塩を投与した旨を記載しました。

【小林専門委員コメント】

結構です。

23
24 8. ヒトにおける知見
25

【事務局より】

以下の 3 試験についても、参照 4 (JECFA 評価書[FAS 41]) の本文には、各毒性試
験で投与した薬物がサラフロキサシンか又はその塩酸塩かは記載していませんが、参
照 4 の p18 の「6. Reference」の資料名に「Abbott-56620」と記載していましたので、
「Abbott-56620」は塩酸塩であること (参照 2 Merck Index に記載) から、塩酸塩
を投与した旨を記載しました。

23
24 (1) 単回経口投与試験 (ヒト) 非 GLP

25 健常なヒト (男性、5 又は 6 名/群) にサラフロキサシン塩酸塩を単回経口投与(サ

1 ラフロキサシンとして 100、200、400 又は 800 mg/ヒト)し、安全性について検討さ
2 れた。

3 最も頻繁にみられた有害事象 (adverse events) は、めまい及び無力症であったが、
4 その発生頻度は用量依存性でなかった。100 mg 投与群では、情緒不安定、嗜眠 (傾
5 眠) 及びしゃっくり~~吃逆~~のみがみられた。(参照 4) [FAS41 p.15] (Tolman, 1986)

6 山中専門委員修文

8 (2) 7日間経口投与試験 (ヒト) ① 非 GLP

9 健常なヒト (成人、男性、6 名/群) にサラフロキサシン塩酸塩を 7 日間経口投与
10 (サラフロキサシンとして 100 又は 200 mg/ヒト/回を 1 日 2 回) し、安全性につい
11 て検討された。胃へのばく暴露を最大にするため、懸濁液として投与した。

12 投与群には、無力症、血管拡張、不安、眩暈及び神経過敏がみられたが、対照群に
13 はみられなかった。投与群及びプラセボ群の両群に、嗜眠が最も頻繁にみられた有害
14 事象であった。血液学的、血液生化学的、血液凝固系又は尿検査のパラメーターに有
15 意な変化はみられず、身体的、眼科学的又は神経学的検査並びに心電図又は脳波にも
16 変化はみられなかった。(参照 4) [FAS41 p.15] (Tolman, 1986)

18 (3) 7日間経口投与安全性試験 (ヒト) ② 非 GLP

19 健常なヒト(男性、6 名/群)にサラフロキサシン塩酸塩を 7 日間経口投与 (サラフロ
20 キサシンとして 100 mg/ヒト(6 又は 12 時間毎)又は 200 mg/ヒト(12 時間後毎))し、
21 安全性について検討された。

22 最も頻繁に報告された有害事象は、無力症 (8 件、20%) 及び眩暈 (6 件、15%)
23 であった。プラセボ群で最も頻繁に報告された有害事象は、無力症 (6 件、17%) 及
24 び嗜眠 (4 件、11%) であった。(参照 4) [FAS41 p.15] (Tolman, 1988)

26 9. 微生物学的影響に関する試験

27 (1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最少発育阻止濃度 (MIC)

28 平成 26 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影響についての
29 調査」において、ヒトの腸内細菌叢分離菌に対するサラフロキサシンの MIC が調べ
30 られたている。

31 結果を表 28 に示した。調査された菌種のうち最も低い MIC₅₀ は、大腸菌の ≤0.06
32 µg/mL であった。本調査の結果から、MIC_{calc} は 1.23 µg/mL (0.00123 mg/mL) と
33 算出された。(参照 12) [H26 年度調査事業]

1

表 28 サラフロキサシンのヒト腸内細菌叢由来株に対する MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (μg/mL)	
		MIC ₅₀	範囲
<i>Escherichia coli</i>	30	≤0.06	≤0.06~64
<i>Enterococcus</i> spp.	30	2	0.12~8
<i>Bacteroides</i> spp.	30	4	2~64
<i>Fusobacterium</i> spp.	25	2	2~8
<i>Bifidobacterium</i> spp.	30	4	1~128
<i>Eubacterium</i> spp.	15	2	1~32
<i>Clostridium</i> spp.	30	0.5	0.12~16
<i>Prevotella</i> spp.	30	8	2~16
<i>Lactobacillus</i> spp.	30	16	1~128
<i>Propionibacterium</i> spp.	30	4	1~8
<i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	20	64	32~64

2

3

(2) ヒト臨床分離菌に対する最少発育阻止濃度 (MIC)

4

ヒトの臨床分離菌の 735 菌株に対するサラフロキサシンの MIC を表 29 に示した。(参照 4) [FAS41 p.10~12]

5

6

7

表 29 サラフロキサシンのヒト臨床分離菌に対する MIC

菌名	株数	MIC (μg/mL)	
		MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i>	70	0.25	0.25
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	43	0.25	0.5
<i>Staphylococcus</i> spp.	12	0.25	0.5
<i>Streptococcus pyogenes</i> (group A)	13	0.5	2
<i>Streptococcus agalactiae</i> (group B)	13	1	2
<i>Streptococcus</i> (group C)	3	0.5	1
<i>Streptococcus</i> (group D; <i>enterococcus</i>)	58	2	4
<i>Streptococcus</i> (group G)	5	0.5	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	1	2
<i>Corynebacterium</i> spp.	10	2	16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	53	0.25	1
<i>Pseudomonas</i> spp.	3	0.125	0.5
<i>Pseudomonas cepacia</i>	1	2	2
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	7	1	4
<i>Acinetobacter anitratus</i>	8	0.5	0.5
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	1	16	16
<i>Acinetobacter</i> spp.	5	0.125	0.125
<i>Aeromonas hydrophila</i>	2	<0.031	<0.031
<i>Cedecea davisae</i>	1	0.062	0.062
<i>Chromobacterium</i> spp.	1	0.25	0.25
<u>Miscellaneous</u> gram-negative bacteria	1	0.062	0.062
<i>Escherichia coli</i> ^a	140	<0.031	0.062

<i>Enterobacter aerogenes</i> ^a	10	0.062	0.125
<i>Enterobacter cloacae</i> ^a	18	<0.031	0.5
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	0.062	0.062
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	34	0.062	0.125
<i>Klebsiella oxytoca</i>	4	<0.031	4
<i>Klebsiella rhinoscleromatis</i>	2	<0.031	<0.031
<i>Citrobacter freundii</i>	6	<0.031	0.5
<i>Citrobacter diversus</i>	2	<0.031	<0.031
<i>Citrobacter</i> spp.	7	0.062	4
<i>Proteus mirabilis</i>	43	0.25	0.5
<i>Morganella morganii</i>	12	0.062	0.25
<i>Providencia rettgeri</i>	7	0.125	0.25
<i>Providencia stuartii</i>	13	0.062	0.25
<i>Providencia</i> spp.	5	0.25	0.5
<i>Serratia marcescens</i>	1	0.25	0.5
<i>Serratia liquefaciens</i>	3	0.25	0.25
<i>Shigella flexneri</i>	4	<0.031	0.062
<i>Shigella dysenteriae</i>	1	<0.031	<0.031
<i>Shigella boydii</i>	1	0.5	0.5
<i>Shigella sonnei</i>	3	<0.31	<0.31
<i>Salmonella</i> T typhimurium	5	<0.031	<0.031
<i>Salmonella</i> C holeraesuis	1	0.62	0.062
<i>Salmonella</i> A arizonae	2	<0.031	<0.031
<i>Salmonella</i> spp.	10	<0.031	0.062
<i>Yersinia enterocolitica</i>	2	<0.031	<0.031
<i>Hafnia alvei</i>	4	<0.031	0.125
<i>Haemophilus influenzae</i>	21	0.125	0.125
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	8	<0.015	0.5
<i>Campylobacter fetus</i>	4	2	4
<i>Legionella</i> spp.	3	0.25	0.25
<i>Bacteroides fragilis</i> ^a	17	2	8
<i>Bacteroides disiens</i> ^a	1	4	4
<i>Bacteroides melaninogenicus</i> ^a	1	2	2
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ^a	4	4	8
<i>Bacteroides vulgatus</i> ^a	1	8	8
<i>Bacteroides</i> spp. ^a	2	4	16
<i>Clostridium difficile</i>	1	8	8
<i>Clostridium perfringens</i> ^a	8	0.5	1
<i>Fusobacterium</i> spp. ^a	1	2	2
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ^a	3	0.125	1
<i>Peptococcus</i> spp. ^a	2	0.5	1
<i>Propionibacterium</i> spp. ^a	1	2	2
<i>Veillonella</i> spp.	1	4	4

1 a: ヒト腸内細菌叢の構成細菌の可能性

1
2 (3) サラフロキサシンに対する代謝物の MIC

3 サラフロキサシンの4種の代謝物、N-アセチル体、N-フォルミルサラフロキサシ
4 ン、3'-オキソ体及び~~スルファミン酸~~N-硫酸抱合体の微生物学的活性について、
5 *Staphylococcus* spp.、*Micrococcus* spp.、大腸菌、*Klebsiella pneumoniae*、*Providencia*
6 *stuartii*、*Pseudomonas* spp.、*Acinetobacter calcoaceticus*及び*Lactobacillus casei*を用いて
7 MICを測定した。代謝物のMIC₅₀は、試験に用いた菌種により異なったが、概して大
8 腸菌に対するサラフロキサシンのMIC₅₀より有意に高かった。そのため、代謝物は微
9 生物学的に親化合物よりも活性は低かった。(参照4) [FAS41 p.10] (Dr Stephan
10 Schutte, Global project and Registration Manager, Fort Dodge Animal Health
11 Holland,私信, 1998)

12
13 **【事務局より】**

JECFA の評価書をみると、代謝物の MIC に関する記載の基となる資料は、私信
(personal communication) のようです。代謝物の MIC について、評価書案に記載す
ることによりかご検討お願いいたします。

14 (4) *in vitro* の胃腸管モデルにおける大腸菌、*Bacteroides fragilis* 及び *Bifidobacterium*
15 spp.に対するサラフロキサシンの影響

16 *in vitro*の胃腸管モデルを用いて、ヒト由来の大腸菌5菌種に対するサラフロキサ
17 シンの影響を調べた。大腸菌株は、National Collection of Type Cultures (英国) 及
18 びAbbott Laboratories (米国) から入手した。大腸菌株は、NCTC 8603、8761、
19 8783、9437及びATCC 25922であった。

20 試験に用いたモデルは、食品中のサラフロキサシンが摂取された後に、消化管内で
21 分解され、及びタンパク質に結合されることによって不活性化される可能性を考
22 慮してシミュレートするように設計された。試験は、サラフロキサシンとを調理し
23 た肉を含むクックドミート培地にサラフロキサシンを加えと培養後、その混合物を
24 次いで人工胃液を加え、更に及び胆汁を含む人工腸液を加えて保温の存在下と同様
25 の状況で培養した。その後、この混合物に各供試菌株を接種し、と培養してから、こ
26 の培養物中の供試菌の生残を調べ、生残が確認できた場合には同菌10株を分離し、
27 MICの試験に供試した。培養後の菌について、MICを測定した。用量設定試験の結
28 果に基づき、本モデルに用いたサラフロキサシンの添加濃度は、0.025~0.4 µg/mL
29 に設定していたが、その後のHPLCによる分析で0.25~4 µg/mLであったことが判明
30 した。 山中専門委員修文

31 最高濃度 (4 µg/mL) で生残存した菌はなかった。各菌株の生残存が確認されみら
32 れた濃度及びその濃度で生残存していた菌株のMICを表30に示した。

1 表30 *in vitro*の胃腸管モデルにおける生存大腸菌に対するの生存サラフロキサシンの
 2 MIC濃度及び生残が確認された濃度 (µg/mL) MIC₅₀

大腸菌株	親株に対するMIC (µg/mL)		本試験における培養後に分離した10株に対するMIC ₅₀ (µg/mL)		本試験モデルで生残が確認された分離株が得られた濃度 (µg/mL)
	好気性	嫌気性	サラフロキサシンなし ^a	サラフロキサシンありなし	
NCTC 8603	0.0625	0.0625	0.0625	0.0313	0.7
NCTC 8761	0.5	0.25	1	0.5	1
NCTC 8783	0.125	0.125	0.0625	0.125	1
NCTC 9434	0.125	0.125	0.0625	0.0625	1
ATCC 25922	0.0625	0.0625	0.0625	0.125	0.25

3 ^a: 1菌株のみ試験した。

4
 5 ヒト由来の *Bacteroides fragilis* 5株及び *Bifidobacterium* spp. 5株に対するサラフ
 6 ロキサシンの影響について、上述の胃腸管モデルによって調べた。

7 *B.acteroides fragilis*について、サラフロキサシン濃度を2~16 µg/mLで試験を実
 8 施して得られた菌株のMIC及び生残が確認されたサラフロキサシンの最高濃度を
 9 表31に示した。NCTC 9343、NCTC 9344及びNCTC 11625は、≤16 µg/mLで生残存
 10 した。NCTC 8560及びNCTC 10581は、8 µg/mLで生残存した。全ての株は、サラ
 11 フロキサシン非存在下で良く生育した。

12 *Bifidobacterium* spp.については、サラフロキサシンの毒性作用を観察できるような
 13 用量を選び、生残存菌に選択圧を与えた。培養後生残存していた菌株のMIC及び生
 14 存が確認されたサラフロキサシンの最高濃度を表32に示した。*B. adolenscentis*、*B.*
 15 *infantis*、*B. breve*及び*B. longum*は≤16 µg/mLで生存した。*B. angulatum*は、濃度
 16 <8 µg/mLで生残存したが、生残存率は接種菌液の約0.01%であった。

17 分離株の感受性が同程度である理由として、サラフロキサシン濃度が>8 µg/mLの
 18 場合には本試験モデルにおける飽和によると考えられた。

20 表31 *in vitro*の胃腸管モデルにおける生残 *Bacteroides fragilis*に対するの生存
 21 サラフロキサシンのMIC濃度及び生残が確認された濃度 (µg/mL) MIC₅₀

菌株	親株に対するMIC (µg/mL)	本試験における培養後に分離した10株に対するMIC ₅₀ (µg/mL)		本試験モデルで生残が確認された分離株が得られた濃度 (µg/mL)
		サラフロキサシンなし ^a	サラフロキサシンあり	
NCTC 8560	4	4	4	8
NCTC 9343	8	2	4	16
NCTC 9344	4	4	4	16
NCTC 10581	4	2	4	8
ATCC 11625	4	4	2	16

22 ^a: 1菌株のみ試験した。

1 表32 *in vitro*の胃腸管モデルにおける生存*Bifidobacterium* spp.に対するの
 2 生存サラフロキサシンのMIC濃度及び生残が確認された濃度 (µg/mL)
 3 MIC₅₀

菌株	親株に対する MIC (µg/mL)	本試験モデルで培養後に分離し た10株に対するMIC ₅₀ (µg/mL)		本試験モデル で生残が確認 された分離株 が得られた濃 度 (µg/mL)
		サラフロキサシ ンなし ^a	サラフロキサ シンあり	
<i>B. adolenscentis</i>	8	8	8	16
<i>B. infantis</i>	8	8	8	16
<i>B. angulatum</i>	8	8	8	4、8 ^b
<i>B. breve</i>	16	16	16	16
<i>B. longum</i>	>16	>16	>16	16

4 a : 1菌株のみ試験した。
 5 b : 4及び8 µg/mLで、各5株ずつ分離された。

6
 7 上述の試験結果から、サラフロキサシンは、偏性嫌気性菌の*B.acteroides fragilis*
 8 及び*Bifidobacterium* spp.より通性嫌気性菌である大腸菌に対して、より活性が強い
 9 ことが示された。本試験モデルにおいて菌がブイヨン培地より高濃度のサラフロキ
 10 サシン存在下で生残したことから、本試験モデルにおいてはサラフロキサシンの
 11 一部が分解又はタンパク質への結合によって不活化し、菌への暴露が小さくなるこ
 12 とが示唆された。利用不能の係数 (unavailability factor) は、大腸菌で3~12、
 13 *B.acteroides fragilis*で2~4及び*Bifidobacterium* spp.では基本的に1であった。(参照4)
 14 [FAS41 p.13~14] (McConville, 1992b)

15
 16

1 Ⅲ. 国際機関における評価

2 1. JECFA における評価

3 1998 年に、サラフロキサシンを評価した。

4 毒性学的 ADI は設定せず、微生物学的影響から ADI を設定した。。

5 微生物学的影響については、ヒト臨床分離菌株の MIC から、サラフロキサシン
6 に最も感受性のある菌は大腸菌と *Enterobacter cloacae* であったが、これらの菌は
7 腸内細菌叢の約 1% 程度であることから、腸内細菌叢に対しては最低限の影響しか
8 ないと考えた。利用可能なデータでは、ヒト腸内細菌叢への影響について十分な評
9 価はできないが、ヒト腸内の嫌気性菌に関して公表されている報告書では、
10 *Clostridium perfringens* と *Peptostreptococcus spp.* が最も感受性のある菌であっ
11 た。サラフロキサシンの最も低い MIC₅₀ は、*Peptostreptococcus spp.* における
12 0.125 µg/mL であった。試験では 10 株以上を調べるのが好ましいが、今回は 3
13 株のデータしかないため、これらのデータは限定的であると考えられたが、ADI の
14 算定は可能と判断した。

15 以下の式から、ADI を 0.3 µg/kg 体重/日と設定した。この ADI は、イヌを用い
16 た 90 日間亜急性毒性試験で得られた、最も低い NOEL 5 mg/kg 体重/日と比較する
17 と、17,000 倍の安全マージンがあった。(参照 4) [FAS41 p.17~18]

18

$$\text{ADI} = \frac{0.125 (\mu\text{g/g})^a \times 220 \text{ g}^b}{0.7^c \times 2^d \times 60} = 0.33 \mu\text{g/kg 体重/日}$$

19 a : 最も感受性が高かった *Peptostreptococcus spp.* (3 株) の MIC₅₀

20 b : 糞便量

21 c : 微生物が利用可能な経口用量の分画 (ヒトにサラフロキサシン 100 mg を経口投与した時に
22 約 70% が吸収されなかったことから、0.7 とした。)

23 d : 安全係数 (ヒト腸内細菌叢の構成菌に関する MIC データが限定的であるため、2 とした。)

24

25 2. EMEA における評価

26 1996 年に、サラフロキサシンを評価した。

27 毒性学的 ADI については、イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験における NOEL
28 10 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用して、100 µg/kg 体重/日と設定した。

29 微生物学的 ADI については、以下の式から、0.4 µg/kg 体重/日と設定した。ま
30 た、4 種類のサラフロキサシン代謝物の抗菌活性は、未変化体より小さいことが示
31 された。

32

$$\text{ADI} = \frac{0.031^a \times 5^b}{1^c} (\mu\text{g/mL}) \times 150 (\text{mL})^d = 0.4 \mu\text{g/kg 体重/日}$$
$$0.9^e \times 60 (\text{kg})^f$$

33 a : 最も感受性の高い菌に関する MIC₅₀ の幾何平均データがなかったことから、大腸菌を含め
34 た多くの菌から得られた MIC₅₀ のうちより低い MIC₅₀ として、0.031 を選択した。

- 1 b: 係数 1 (*in vitro* の胃腸管モデルの結果から、*in vitro* とヒト腸管の間の差異として、少な
2 くとも最大 5 倍の係数があることが示唆されたことから、5 を適用した。)
- 3 c: 係数 2 (耐性に関する問題のエビデンスはなく、調べた菌株も多いことから、1 を適用し
4 た。)
- 5 d: 糞便量
- 6 e: 微生物が利用可能な経口用量の分画 (ヒトの試験において、サラフロキサシンのバイオアベ
7 イラビリティが低いことから、0.9 とした。)
- 8 f: ヒト体重

9

10 微生物学的 ADI が毒性学的 ADI より小さいことから、サラフロキサシンの ADI
11 を 0.4 µg/kg 体重/日と設定した。(参照 6) [EMEA 1996 p.2]

12

13 3. FDA における評価

14 1995 年に、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における NOEL 10 mg/kg 体重/
15 日 (サラフロキサシン塩酸塩として) に安全係数 1,000 を適用し、水和物であることを
16 を考慮して、ADI をサラフロキサシン塩酸塩として 8.75 µg/kg 体重/日と設定した。
17 (参照 9) [NADA 141-017 p.41~42]

18

1 IV. 食品健康影響評価

2 薬物動態試験において、マウス及びウサギに ^{14}C 放射標識サラフロキサシンを単回経
3 口投与 (10 mg/kg 体重) し、投与後の吸収率を尿中排泄から推定すると、ラットで 48%、
4 ウサギで約 16%であった。ラットに非放射標識サラフロキサシン (20 mg/kg 体重) を経
5 口投与した後のバイオアベイラビリティは約 12%であった。~~イヌ及びヒトにおいて、サ~~
6 ~~ラフロキサシンの経口投与時の吸収率は、用量が増大するにつれ、吸収率は低下した。~~

7 また、マウス、及びラット及びイヌに ^{14}C 放射標識サラフロキサシンをでは、経口投与
8 した後の尿又は糞からの回収率は、マウスで >16 及び 71%、ラットで 37 及び 52%、イ
9 ヌで 60 及び 31%であった。主な排泄経路は糞であったが、イヌでは尿であった。また、
10 これらの動物の排泄物には中の未変化体が主にみられ、その他に代謝物として、N-アセ
11 チル体、3'-オキソ体又はグルクロン酸抱合体等がみられた。 山中専門委員修文

12 鶏又は七面鳥に ^{14}C 放射標識サラフロキサシンを 5 日間経口投与し、最終投与 6 時間
13 後の肝臓では、鶏では未変化体が主であったが、七面鳥では未変化体と同程度のグルクロ
14 ン酸抱合体及び N-硫酸グルクロン酸抱合体がみられた。また、最終投与後 6 時間で投与
15 量の 79~89%が排泄された。

16 ヒトにサラフロキサシンを単回経口投与 (100~800 mg) した際の血漿中濃度の推移
17 は、二相性を示し、終末相の $T_{1/2}$ は 9~11 時間であり、 CL_{app} は 260~290 mL/min であ
18 った。また、体内の代謝は、主にピペラジニル置換基の酸化的分解が関わっているよう
19 であり、最初 3'-オキソ体が生成され、その後の酸化によってエチレンジアミン基を有する
20 キノロン、更にアミノキノロンが生成された。

21 残留試験では、鶏に ^{14}C 放射標識サラフロキサシンを 5 日間反復経口投与 (3.4 mg/kg
22 体重/日) し、最終投与 6 時間後の組織において肝臓が最も高い残留濃度 (322 ng eq/g)
23 を示したが、その後速やかに減衰した。最終投与 72 時間後には全組織の残留濃度が検出
24 限界 (15~22 ng/g) 未満となった。又は七面鳥でも同様の傾向であったが、最終投与 72
25 時間後には肝臓及び脂肪付き皮膚に僅かに残留がみられた。

26 さけにサラフロキサシン塩酸塩を 5 日間投与 (10 mg/kg 体重/日) し、最終投与 5.5 日
27 後の筋肉中残留濃度は、 15°C で飼育したさけでは定量限界 (50 ng/g) 未満であったが、
28 5°C で飼育したさけでは最大 166 ng/g がみられた。~~への経口投与後の肝臓に高い残留濃~~
29 ~~度がみられた。~~

30 遺伝毒性については、*in vitro* の遺伝子突然変異試験、不定期 DNA 合成試験及び染色
31 体異常試験で陽性であったが、これらの試験結果は DNA への直接傷害ではなく、トポイ
32 ソメラーゼ II 阻害作用に起因すると考えられた。また、*in vitro/in vivo* 試験では、~~の~~
33 不定期 DNA 合成試験及び~~*in vivo* の小核試験では陰性であり、~~また参考資料であるが、*in*
34 *vitro* の復帰突然変異試験並びに及び*in vivo* の小核試験及び優性致死試験では陰性との
35 報告があったことから、サラフロキサシンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性は
36 ないと考えられ、ADI の設定は可能であると考えられた。

37 毒性試験において主にみられた影響は、腎臓 (尿細管腎症：ラット)、血液生化学的検
38 査項目 (グロブリン濃度の減少：ラット及びイヌ)、関節 (関節症：イヌ)、耳介 (腫脹：
39 イヌ) であった。~~イヌを用いた亜急性毒性試験で関節への影響、マウス又はラットを用い~~
40 ~~た慢性毒性及び発がん性試験で腎臓への影響がみられたが、発がん性はみられなかった。~~

1 生殖発生毒性試験において、繁殖毒性及び催奇形性はみられなかった。ラットを用いた
2 3世代生殖毒性試験では親動物の生殖パラメーターに影響はみられなかったが、ウサギを
3 用いた発生毒性試験で催奇形性がみられた。

4 5 1. 毒性学的 ADI について

6 各種毒性試験において最も低い用量でみられた影響は、イヌを用いた 90 日間亜急性
7 毒性試験の 25 mg/kg 体重/日投与群でみられた血清グロブリン濃度の減少であり、
8 NOAEL は 5 mg/kg 体重/日であった。

9 毒性学的 ADI は、この NOAEL (5 mg/kg 体重/日) に安全係数として 100 を適用
10 し、0.05 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられた。

11 12 2. 微生物学的 ADI について

13 平成 26 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
14 調査」により、詳細な知見が得られており、この結果から VICH ガイドラインに基づ
15 いて微生物学的 ADI を算出することができる。

16 サラフロキサシンの MIC_{calc} は 0.00123 mg/mL、結腸内容物は 220 g/日、微生物が
17 利用可能な経口用量の分画 (細菌が暴露される分画) は 0.7、ヒト体重は 60 kg を適用
18 し、VICH の算出式により、以下のとおり算定された。

$$19 \text{ 微生物学的 ADI} = \frac{0.00123 \text{ (mg/mL)}^1 \times 220 \text{ (g)}^2}{0.7^3 \times 60 \text{ (kg)}^4} = 0.0064 \text{ mg/kg 体重/日}$$

20 1): MIC_{calc}: 薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限值

21 2): 結腸内容物の量 (g)

22 3): 微生物が利用可能な経口用量の分画 (ヒトの経口投与試験における吸収率から、「0.7」を適用)

23 4): ヒトの体重 (kg)

24 25 3. ADI の設定について

26 微生物学的 ADI が毒性学的 ADI よりも小さいことから、サラフロキサシンの ADI
27 として、0.0064 mg/kg 体重/日と設定するのが適当と判断された。

28 以上から、サラフロキサシンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を
29 採用することが適当と考えられる。

30
31 サラフロキサシン 0.0064 mg/kg 体重/日

32
33 暴露量については、当該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
34 こととする。

表 33 JECFA における各種試験の無作用量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無作用量 (mg/kg 体重/日)
マウス	15 日間亜急性毒性	1,250、2,500、6,250、 12,500	— <u>(記載なし)</u> 6,250 以上：摂餌量及び体重増加抑制
	78 週間発がん性	150、750、3,000	— <u>(記載なし)</u> 発がん性なし
ラット	2 週間亜急性毒性	15、480、850、3,000	— <u>(記載なし)</u> 3000：脱毛、るい瘦、脱水、摂餌量及び体重増加の抑制
	14～15 日間亜急性毒性	20、50、125、275、650、 1,500	— <u>(記載なし)</u> 1,500：糞の淡色化
	90 日間亜急性毒性	20、75、280、1,000	20 1,000：死亡(1 例) 75 以上：盲腸の肥大
	52 週間慢性毒性	0、61、670、1,700	61 腎毒性、体重増加の減少
	発がん性試験	0、54、580、1,500	発がん性なし 発がん性兆候は認めず
	52 週間慢性毒性及び 104 週間発がん性	慢性毒性：61、670、1,700 発がん性：54、580、1,500	61 (慢性毒性) 慢性毒性： 61 1,700：体重増加量の減少、BUN 及び CRE の上昇、腎臓の絶対及び相対重 量の増加、下垂体腫大及び相対重量 の増加 670 以上：尿細管腎症、血中総タンパ ク質及グロブリンの減少 発がん性： — (記載なし) 1,500：体重増加量の増加、腎臓の絶 対重量の増加 580 以上：尿細管腎症、腎臓の相対重 量の増加 発がん性なし
	3 世代生殖毒性	75、275、1,000	親動物：75：親動物 275 以上：肝重量の低下 児動物：— (最高用量まで影響なし) 繁殖能に影響なし
発生毒性	20、75、280、1,000	母動物及び催奇形性：— (最高用量ま で影響なし) 異常所見なし 催奇形性なし	
ウサギ	発生毒性	15、35、75	母動物： — (全投与群で毒性所見がみ られたため、設定しなかった) 胎児及び催奇形性：15 母動物

			75：下痢 35以上：体重減少 15以上：流産 胎児 75：外表、内臓及び骨格異常、体重減少 35：外表及び骨格異常、体重減少
イヌ	2週間亜急性毒性	8、20、50、125、300、800	－（記載なし） 800：死亡(1例)、肝臓の空胞変性、関節の角度の平坦化、摂餌量及び体重増加量の減少、血清中ALTの増加 300：嘔吐、流涙、流涎、活動低下、脱水、血清中ALT、AST及びALPの増加、肝小葉中心性壊死 125：嘔吐、流涙
	2週間亜急性毒性	2、20、50、125、300	50 300：瀕死状態(1例)、摂餌量及び体重増加量の減少、小胞関節症性変化 125以上：嘔吐及び関節の角度の平坦化
	90日間亜急性毒性	5、25又は125	5 25以上：平均血清グロブリン濃度の減少
	90日間亜急性毒性	10、50又は200 (最初の2週間は8、40、160に相当)	8 160：全身の紅斑、眼眼瞼及び耳介周囲の腫脹、眼漏の頻度増加 40以上：耳介及び鼻口部の紅斑、血清中グロブリン濃度の減少
毒性学的 ADI			－
微生物学的 ADI			0.3 µg/kg 体重/日
ADI			0.3 µg/kg 体重/日

1
2
3

1 <別紙 1：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
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)中薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	血中最高濃度
CL	全身クリアランス
CL _{app}	みかけのクリアランス
CL _{renal}	腎クリアランス
EM(E)A	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品局
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
<u>LSC</u>	<u>液体シンチレーションカウンター</u> 宮島専門委員修文
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
<u>TRR</u>	<u>総残留放射活性</u>
Vd	分布容積

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
3 （平成 17 年 11 月 29 日厚生労働省告示第 499 号） [\[厚労告示\]](#)
- 4 2. The Merck Index, 15th Edition [\[Merck Index\]](#)
- 5 3. FAO: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and
6 Nutrition Paper 41/11. 1999 [\[FNP 41/11\]](#)
- 7 4. JECFA: Sarafloxacin. WHO Food Additives Series 41. 1998 [\[FAS 41\]](#)
- 8 5. 食品安全委員会：塩酸ジフロキサシンを有効成分とする製造用原体（塩酸ジフロキサ
9 シン）及び豚の飲水添加剤（ベテキノン可溶散 25%）の再審査に係る食品健康影響
10 評価について。 2007 年 7 月 [\[ジフロキサシン評価書\]](#)
- 11 6. EMEA: Sarafloxacin, Summary report. 1996 [\[EMEA 1996\]](#)
- 12 7. EMEA: Sarafloxacin (salmonidae), Summary report (1). 1997 [\[EMEA 1997\]](#)
- 13 8. EMEA: Sarafloxacin (salmonidae), Summary report (2). 1997 [\[EMEA 1998\]](#)
- 14 9. FDA: Sarafloxacin Water Soluble Powder (Sarafloxacin Hydrochloride). Freedom
15 of Information Summary, NADA 141-017, 1995 [\[NADA 141-017\]](#)
- 16 10. WHO: Evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Technical
17 Report Series 888, 1999 [\[TRS 888\]](#)
- 18 11. Shen J, Shen C, Xiao X, Li J, Liu J, Zhang S et al.; Studies on mutagenicity and
19 teratogenicity of sarafloxacin. ZHONGGUO NONGYE KEXUE 2001 34 (2): 210-
20 215 [\[ZHONGGUO NONGYE KEXUE\]](#)
- 21 12. 食品安全委員会：平成 26 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
22 影響についての調査」 [\[H26 年度調査事業\]](#)
- 23 13. [食品安全委員会：動物用医薬品評価書「マルボフロキサシンに係る食品健康影響評価
24 について」 2007 年 8 月](#)
- 25 14. [食品安全委員会：動物用医薬品評価書「ノルフロキサシン」 2014 年 1 月](#)
- 26