

平成30年4月25日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

肥料・飼料等専門調査会 座長 今井 俊夫

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成24年8月21日付け厚生労働省発食安0821第14号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたサラフロキサシンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別添

動物用医薬品評価書

サラフロキサシン

2018年4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	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	7
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) マウス	8
(2) ラット	8
(3) ウサギ	9
(4) イヌ	9
(5) 鶏及び七面鳥	11
(6) さけ	12
(7) ヒト	12
(8) 代謝	13
2. 残留試験	18
(1) 鶏	18
(2) 七面鳥	20
(3) さけ	23
3. 遺伝毒性試験	23
4. 急性毒性試験	25
5. 亜急性毒性試験	25
(1) 15日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞	25
(2) 3か月間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料＞	25
(3) 2週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞	25
(4) 14～15日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞	26
(5) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	26
(6) 2週間亜急性毒性試験（イヌ）①＜参考資料＞	27
(7) 2週間亜急性毒性試験（イヌ）②＜参考資料＞	27

(8) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①.....	28
(9) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②.....	29
6. 慢性毒性及び発がん性試験.....	30
(1) 78 週間発がん性試験 (マウス)	30
(2) 52 週間慢性毒性及び 104 週間発がん性試験 (ラット)	30
7. 生殖発生毒性試験.....	32
(1) 3 世代生殖毒性試験 (ラット)	32
(2) 発生毒性試験 (ラット)	33
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	33
8. ヒトにおける知見.....	34
(1) 単回経口投与試験 (ヒト)	34
(2) 7 日間経口投与試験 (ヒト) ①.....	34
(3) 7 日間経口投与試験 (ヒト) ②.....	34
9. 微生物学的影響に関する試験.....	35
(1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)	35
(2) ヒト臨床分離菌に対する MIC	35
(3) サラフロキサシンに対する代謝物の MIC	37
(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 <i>Bifidobacterium</i> spp.に対するサラフロキサシンの影響	38
III. 国際機関等における評価.....	40
1. JECFA における評価.....	40
2. EMEA における評価.....	40
3. FDA における評価.....	41
IV. 食品健康影響評価.....	42
1. 毒性学的 ADI について.....	42
2. 微生物学的 ADI について.....	42
3. ADI の設定について.....	43
・ 表 33 JECFA、EMEA、FDA 及び食品安全委員会における無毒性量等の比較..	44
・ 別紙 1 : 代謝物等略称.....	46
・ 別紙 2 : 検査値等略称.....	47
・ 参照.....	48

〈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)
- 2012年 8月 21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0821第14号)、関係資料の接受
- 2012年 8月 27日 第444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
- 2018年 3月 20日 第689回食品安全委員会(報告)
- 2018年 3月 22日から4月20日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2018年 4月 25日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

〈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	

(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)
小泉 直子(委員長)	熊谷 進(委員長*)	佐藤 洋(委員長)
熊谷 進(委員長代理*)	佐藤 洋(委員長代理*)	山添 康(委員長代理)
長尾 拓	山添 康(委員長代理*)	熊谷 進
野村 一正	三森 国敏(委員長代理*)	吉田 緑
畑江 敬子	石井 克枝	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平 冽子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	村田 容常
*: 2011年1月13日から	*: 2012年7月2日から	

(2017年1月7日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
吉田 緑
山本 茂貴
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2017年9月30日まで)

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

(2017年10月1日から)

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

* : 2017年10月25日から

〈第117回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明 (公益財団法人食の安全・安心財団理事長)

要 約

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 及び FDA の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態(マウス、ラット、ウサギ、イヌ、鶏、七面鳥、さけ、ます、なまず及びヒト)、残留(鶏、七面鳥及びさけ)、遺伝毒性、急性毒性(マウス及びラット)、亜急性毒性(マウス、ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性(マウス及びラット)、生殖発生毒性(ラット及びウサギ)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

薬物動態試験において、サラフロキサシンの経口投与後の吸収率は、ヒトを含めて動物種によって異なるが、イヌで高い傾向がみられ、また、用量が大きくなると、吸収率は低くなる傾向がみられた。経口投与後のマウス、ラット及びウサギの排泄物にみられた関連物質は、主に未変化体として検出されたほか、代謝物としてグルクロン酸抱合体、N-アセチル体又は3'-オキノ体が検出された。また、経口投与後のサラフロキサシン関連物質は、吸収されなかった未変化体も含め、尿より糞便に多く検出された。

残留試験において、鶏及び七面鳥では、最終投与後の組織中濃度は肝臓で最大であったが、最終投与 72~約 120 時間後には残留濃度は微量、定量限界未満等に減少した。さけでは、水温によって筋肉への残留性が異なる傾向がみられ、低温で飼育した場合により残留した。

遺伝毒性について、サラフロキサシンに生体にはとって特段問題となる遺伝毒性はなく、一日摂取許容量(ADI)の設定は可能であると考えた。

毒性試験において主にみられた影響は、腎毒性(間質性腎炎(マウス)及び尿細管腎症(ラット))、血液生化学的検査値の変動(血中グロブリン濃度の減少(ラット及びイヌ))、皮膚の紅斑及び眼瞼・耳介周囲の腫脹(イヌ)であった。発がん性はみられなかった。

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。

毒性学的 ADI は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験で得られた NOAEL 5 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、0.05 mg/kg 体重/日と設定した。

微生物学的 ADI は、0.0064 mg/kg 体重/日と算出した。

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 を 0.0064 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗生物質

2. 有効成分の一般名

和名：サラフロキサシン

英名：Sarafloxacin

3. 化学名

IUPAC

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

CAS (No. 98105-99-8)

英名：6-Fluoro-1-(4-fluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid (参照 2)

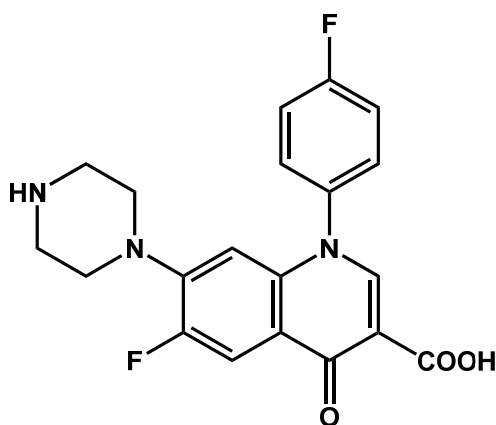
4. 分子式

$C_{20}H_{17}F_2N_3O_3$ (参照 2)

5. 分子量

385.37 (参照 2)

6. 構造式



(参照 2、3)

(参考)

- ・サラフロキサシン塩酸塩 (別名 : Abbott 56620)

1. 一般名

和名 : サラフロキサシン塩酸塩

英名 : Sarafloxacin hydrochloride

2. 化学名

IUPAC

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

CAS (No. 91296-87-6) (参照 2)

3. 分子式

$C_{20}H_{17}F_2N_3O_3 \cdot HCl$ (参照 2)

4. 分子量

421.83 (参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

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ゼ II である DNA ジャイレースを阻害して作用する。また、サラフロキサシンは、フ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、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)

海外では、家禽¹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、ビブリオ症及びレッドマウス症に使用されていた(参照 4、6)。現在、FDA 及び EMA では動物用医薬品として承認されていない。

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。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値²が設定されている。(参照 1)

¹ 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

² 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)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA 及び FDA 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見を整理した。

1. 薬物動態試験

(1) マウス

マウス（系統不明、雌 12 匹/群）に ^{14}C 標識サラフロキサシンを単回強制経口又は静脈内投与し、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 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。尿及び糞を投与後 3 日間、毎日採取した。

経口投与群の投与後 24 時間にわたり採取した尿を用いて推定した未変化体の吸収率を表 1 に示した。

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。

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 3、4）

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

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

n=12

a : 投与後 24 時間の尿を用いて推定した吸収率

表 2 マウスにおける ^{14}C 標識サラフロキサシン単回強制経口又は静脈内投与後 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

n=12

a : 投与量に対する割合

(2) ラット

ラット (SD 系、雌雄各 18 匹/群) にサラフロキサシン³を単回静脈内投与 (20 mg/kg 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

³ 参照 3 及び 4 に引用されている報告書のタイトルから、投与物質はサラフロキサシン塩酸塩又はラクトビオン酸塩と推察される。

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。

薬物動態パラメーターを表 3 に示した。

静脈内投与群の $AUC_{0\sim\infty}$ と同一用量の単回経口投与群の $AUC_{0\sim\infty}$ の比較から、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 体重の用量までみられた。(参照 3、4)

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物動態パラメーター

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	/	3.0	0.3	/
	75	0.6	2.0	2.0		1.0	0.4	
	275	0.9	2.0	7.0		2.0	0.1	
	1,000	2.0	1.0	6.0		2.0	0.1	
反復経口	1,000	8.0	2.0	6.0	/	1.0	0.1	/

n=4 — : 算出せず

ラット (SD 系、性別及び匹数不明) に ^{14}C 標識サラフロキサシンを経口投与 (10 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% が糞から回収された。(参照 4)

(3) ウサギ

ウサギ (ニュージーランドホワイト種、3 か月齢、雌 3 匹/群) に ^{14}C 標識サラフロキサシンを 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 (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。

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。

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た。(参照 3、4)

(4) イヌ

イヌ (種、齢及び性別不明、14 匹/群) にサラフロキサシンを 90 日間反復経口投与 (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した。投与開始 1 か月後に各群 6 匹から血漿及び脳脊髄液を採取し、残りの動物には 90 日間投与した。

投与後の $T_{1/2}$ 及び AUC を表 4 に示した。

$T_{1/2}$ は、投与量及び反復投与期間の長さに関係なくほぼ同じであった。一方、AUC は同一の投与量では投与期間による増加はみられなかったが、投与量を増加すると、

その増加比率に比べて AUC は低い増加比率を示し、投与量が増加すると吸収効率が減少することが示唆された。(参照 3、4)

表 4 イヌにおける ^{14}C 標識サラフロキサシン 90 日間反復投与中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積 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)

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 ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	5	9	9	10
	25	30	31	30
	125	104	108	106
脳脊髄液中濃度の血漿中濃度に対する比率 ^b	5	0.2		
	25	0.2		
	125	0.2		

n=14

a : 投与 1、3、6 及び 24 時間後に試料を採取

b : 投与 24 時間後の試料

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

投与 2、6 及び 24 時間後の血液、組織、胆汁及び尿中総放射活性濃度を表 5 に示した。(参照 3、4)

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血液、組織、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
血液	3	3	0.4
肝臓	14	12	2
腎臓	16	14	1
筋肉 ^a	5	6	1
脂肪 ^a	0.6	0.5	0.6
肺	6	5	1
脳	0.4	0.7	0.3
骨 ^b	3	3	2
網膜/ブドウ膜	15	43	45
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⁴））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）

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73%、分布容の比較に基づく89%と推定された。投与量のうち約54%が尿から、約27%が糞から回収された。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）

（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）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）

⁴ 参照4では、20 mg/kg 体重相当と記載されている。

(6) さけ

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

薬物の排泄は速やかで、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%であった。(参照7、8)

大西洋さけ(尾数不明)に¹⁴C標識サラフロキサシン塩酸塩を単回経口投与(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、全身オートラジオグラフィ又はLSCにより測定した。

全身オートラジオグラフィの結果では、水温11~13℃で飼育したさけの腸に、最大放射活性がみられた。

LSCの結果では、肝臓、腎臓、皮膚及び筋肉の総放射活性濃度は、投与12時間後ではそれぞれ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、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。

上述の試験と同様に、水温6~8℃で飼育したさけに¹⁴C標識サラフロキサシン塩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、皮膚及び筋肉の総放射活性濃度は、投与12時間後のそれぞれ679、192、166及び239 ng eq/gから、投与7日後ではそれぞれ94、80、18及び12 ng eq/gに低下した。(参照7)

(7) ヒト

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

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

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、ヒトにお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示された。(参照4)

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、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した。

薬物動態パラメーターを表6に示した。

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。

用量で標準化した C_{max} 及び AUC の減少から、用量の増加に従って、吸収効率が約3の係数で減少することが示された。

主な消失経路は腎排泄であり、100、200、400 又は 800 mg 投与群の尿における未変化体としての回収率は、投与量のそれぞれ 19、14、10 又は 7%であった。

尿中排泄率から推定した吸収率は、100 mg 投与群では約 27~34%であったが、800 mg 投与群では 11~13%に変化した。(参照 3、4)

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

(8) 代謝

① マウス及びウサギ

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 ¹⁴C 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関連物質について検討した。

マウスの結果を表 7 に、ウサギの結果を表 8 に示した。

両動物種において、排泄物に検出された関連物質のうち最も多かった関連物質は未変化体であり、投与量の 80%以上に相当した。そのほかに、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合体 (以下「グルクロン酸抱合体」という。)、投与量の 1%未満の N-アセチル-サラフロキサシン (以下「N-アセチル体」という。)、3'-オキソ-サラフロキサシン (以下「3'-オキソ体」という。) 及び 2 種類の未知の成分がみられた。(参照 3、4)

表 7 マウスにおける ^{14}C 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関連物質の割合 (%)

関連物質	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	

ND：検出されず

a：サラフロキサシングルクロン酸抱合体

b：N-アセチル-サラフロキサシン

表 8 ウサギにおける ^{14}C 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関連物質の割合 (%)

	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	0.8	ND	3	ND
N-アセチル体	0.3	ND	3	ND
3'-オキソ体	0.2	<0.1	2	0.2
不明	0.3	ND	2	ND
不明	<0.1	ND	0.2	ND
合計 ^a	10.6	76	71.2	24.2
	86.6		95.4	

ND：検出されず

a：参照 4 のデータから算出した数値

② イヌ

上述の[II. 1. (4)]において、イヌに ^{14}C 標識サラフロキサシンを経口投与 (10 mg/kg 体重) した結果、投与量のうち約79%が尿及び糞に未変化体として検出された。胆汁では、未変化体とグルクロン酸抱合体が、同比率で検出された。(参照4)

③ マウス、ラット及びイヌ

マウス、ラット又はイヌに ^{14}C 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。

投与後の排泄物中放射活性の回収率を表 9 に、排泄物中関連物質の組成を表 10 に示した。

マウスに ^{14}C 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検出され、それぞれ投与量の 11 及び 5% に相当した。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、糞ではサラフロキサシンとして検出され、投与量の 71% に相当した。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。

ラットに ^{14}C 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%) が未変化体として検出され、投与量の 86% に相当した。少量の N-アセチル体及び 3'-オキシ体が尿及び糞にみられた。

イヌに ^{14}C 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。尿又は糞中放射活性の 91 又は 83% が未変化体として検出された。投与量の 79% が未変化体として排泄物に検出され、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 及び 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、残りはグルクロン酸抱合体として検出された。(参照 9)

表 9 マウス、ラット又はイヌにおける ^{14}C 標識サラフロキサシン経口投与後の排泄物又は胆汁中放射活性回収率 (%) ^a

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	尿	糞	胆汁
マウス	経口	100	>16 ^b	71	
ラット	経口	10	37	52	
イヌ	経口	10	60	31	
	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%)が回収されている

c : 投与後 6 時間の回収率

表 10 マウス、ラット又はイヌにおける ^{14}C 標識サラフロキサシン投与後の排泄物又は胆汁から回収された関連物質の組成

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	尿及び糞	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'-オキノ体：少量
イヌ	経口	10	尿及び糞	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

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 ^{14}C 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関連物質を表 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）

表 11 鶏又は七面鳥における ^{14}C 標識サラフロキサシン塩酸塩 5 日間強制経口投与後の肝臓中関連物質の割合 (%) ^a

関連物質	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	8	13	7	6
グルクロン酸抱合体	8	13	20	25
N-硫酸グルクロン酸抱合体	8	13	30	16
その他 (4)	8	9	6	15

a：肝臓の総放射活性に対する割合

家禽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ず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。鶏より七面鳥の肝臓に抱合体が多く存在した。(参照 3)

対象動物又は実験動物で、サラフロキサシンの投与後に一次代謝はほとんどみられず、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みられ、未変化体と同様の毒性作用を持つと考えられた。(参照 9)

⑤ さけ、ます及びなまず

水温 14~16°Cで飼育したさけ、ます及びなまず(アメリカナマズ)に¹⁴C 標識サラフロキサシン塩酸塩又はラクトビオン酸塩を投与(10 mg/kg 体重)した。さけ及びなまずには塩酸塩を、アメリカナマズにはラクトビオン酸塩を投与した。さけ及びなまずでは皮膚及び筋肉を、アメリカナマズでは筋肉を分析した。

HPLC による測定では、抽出可能な分画の中で唯一検出できる残留物質は未変化体であった。

さけ及びなまずの試験では、投与 18 時間後の皮膚付き筋肉での総放射活性残留濃度は 200~1,330 ng eq/g⁵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 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 75%に過ぎないことを考慮すべきとされた。(参照 7)

⑥ ヒト

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 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、代謝について検討した。

サラフロキサシンの代謝には、ピペラジニル置換基の酸化的分解が関わっており、最初 3'-オキソ体が生成する。次に、酸化反応によってエチレンジアミン置換基を有するキノロンが生成し、更に酸化されてアミノキノロンとなる。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 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'-オキソ体は血漿に検出されなかった。

尿にみられたサラフロキサシン関連の成分のうち、抱合体も含めて尿に検出されるものとしては未変化体が多く、尿で検出された総関連物質の 75~80%を占めてい

⁵ サラフロキサシン塩酸塩当量

た。未変化体の次に主な代謝物は、暫定的に 3'-オキシ体として同定された代謝物であった。その濃度は、サラフロキサシン濃度の 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、4)

2. 残留試験

(1) 鶏

① 強制経口投与試験

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（飲水投与、20 ppm）の 85%に相当した。最終投与 6、18、36 又は 72 時間後に肝臓、白筋⁶、赤筋⁷、脂肪付き皮膚及び脂肪を採取し、放射活性濃度を測定した。

結果を表 12 に示した。

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 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 時間後にはどの組織にも残留はみられなかった。(参照 3、10)

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
肝臓	322 ± 92	70 ± 75	21 ± 4	<LOD (6)
白筋	35 ± 8	<LOD (6)	<LOD (6)	<LOD (6)
赤筋	28 ± 8	<LOD (6)	<LOD (6)	<LOD (6)
脂肪	22 ± 21	<LOD (6)	<LOD (6)	<LOD (6)
脂肪付き皮膚	29 ± 7	<LOD (4)~48	<LOD (6)	<LOD (6)

n=6 LOD : 検出限界

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、脂肪付き皮膚 5 ng/g

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 ng/g、脂肪 22 ng/g、脂肪付き皮膚 21 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。

⁶ 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。

⁷ 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。

② 飲水投与試験

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 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、96 及び 122 時間後に、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び皮膚を採取し、組織中サラフロキサシン濃度を HPLC で測定した。

結果を表 13 に示した。⁸

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

最終投与 0 時間後では、未変化体の残留濃度は肝臓及び腎臓で高かったが、その後急速に減少した。肝臓では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た。例えば表 12 では、肝臓中総残留濃度は最終投与 18 時間後で 70 ng eq/g であり、最終投与 36 時間後で 21 ng eq/g であったが、本試験における最終投与 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 時間後の肝臓における総残留の 65～69%であった。

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ったこととは矛盾しなかった。（参照 3、10）

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（ng/g）^a

組織	最終投与後時間 (h)			
	0	26	96	122
肝臓	483 ± 250	6.2 ± 0.9	<LOD (5)、<LOQ (1)	— ^b
腎臓	229 ± 160	<LOD (4)、<LOQ (2)	<LOD (5)、<LOQ (1)	— ^b
筋肉	36 ± 16	<LOD (6)	<LOD (6)	— ^b
脂肪	<LOD (6)	<LOD (6)	<LOD (6)	— ^b
皮膚	44 ± 13	19 ± 4.3	7.8 ± 2.5	8.7 ± 2.8

n=6 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。括弧内の数値は n 数。

b：測定せず

③ 経口投与試験

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⁹（20 又は 40 ppm）を 5 日間経口投与し、残留試験を実施した。

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。

また、20 ppm 投与群の最終投与 6 時間後の肝臓における関連物質濃度等を表

⁸ 参照 3 の数値を示した。

⁹ 放射標識した部位は、代謝を受けない部位であった。

15 に示した。

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)

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}
肝臓	0.6980 ± 0.224
筋肉	0.0537 ± 0.0125
脂肪付き皮膚	0.0586 ± 0.0177

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関連物質の割合 (%) 及び残留濃度 ($\mu\text{g eq/g}$) ^{a, b}

関連物質	雄		雌	
	TRR (%)	残留濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)	TRR (%)	残留濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)
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

① 強制経口投与試験

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 (約 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 及び 72 時間後に、肝臓、白筋¹⁰、赤筋¹¹、脂肪及び脂肪付き皮膚を採取し、放射活性濃度を測定した。

結果を表 16 に示した。¹²

¹⁰ 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。

¹¹ 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。

¹² 表 16 には、参照 3 の数値を示した。

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でのみ残留がみられ、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)

表 16 七面鳥における ^{14}C 標識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
肝臓	388 ± 175	87 ± 20	60 ± 11	35 ± 6
白筋	12 ± 3	<LOD (6)	<LOD (6)	<LOD (6)
赤筋	12 ± 4	<LOD (6)	<LOD (6)	<LOD (6)
脂肪	52 ± 56	<LOD(4) ~33	<LOD (6)	<LOD (6)
脂肪付き皮膚	28 ± 5	<LOD(1) ~28	<LOD(3) ~26	<LOD(1) ~28

n=6 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。

② 飲水投与試験

七面鳥（種不明、体重 6~8.7 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、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び皮膚を採取し、組織中サラフロキサシン濃度を HPLC で測定した。

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。皮膚及び筋肉においては、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)

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	最終投与後時間 (h)		
	0	24	120
肝臓	34 ± 16	<LOQ~7.8	<LOD
腎臓	12 ± 5	<LOD	<LOD
筋肉	<LOQ~5.9	<LOD	<LOD
脂肪	<LOD	<LOD	<LOD
皮膚	44 ± 13	19 ± 4.3	<LOQ~11.1

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。

③ 経口投与試験

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 ¹³ 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関連物質濃度等を表 19 に示した。

七面鳥の体内では、サラフロキサシンの多くが抱合体となった。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%、グルクロン酸抱合体が 25%、N-硫酸グルクロン酸抱合体が 16%、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)

表 18 七面鳥における ¹⁴C 標識サラフロキサシン塩酸塩 5 日間経口投与後の組織中残留濃度 (µg eq/g) ^{a, b}

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

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

¹³ 放射標識した部位は、代謝を受けない部位であった。

表 19 七面鳥における ^{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関連物質の総放射活性に対する割合 (%) 及び残留濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)^{a, b}

代謝物	雄		雌	
	TRR (%)	残留濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)	TRR (%)	残留濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)
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	6.8	0.02	6.1	0.04
グルクロン酸抱合体 ^d	20.4	0.06	25.1	0.16
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

a: 塩酸塩としての濃度

b: 最終投与 6 時間後の残留濃度

(3) さけ

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

最終投与 83 度日 (5.5 日間) 後¹⁴には、15°C で飼育したさけの筋肉中残留濃度は定量限界 (50 ng/g) 未満であったが、5°C で飼育したさけの筋肉中残留濃度は最大 166 ng/g であった。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 のさけで定量限界 (50 ng/g) 未満~54 ng/g の範囲であり、5 °C のさけでは定量限界未満であった。

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) 未満であった。

(参照 7)

3. 遺伝毒性試験

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 に示した。

¹⁴ 参照 7 に「83 degree days (5.5 days)」と記載があることから、飼育水温が 15 又は 5°C のいずれの試験においても、採材時点は最終投与 5.5 日後と判断した。

表 20 サラフロキサシンの遺伝毒性試験

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 ^a ~1,000 µg/mL (±S9)	陽性 (+S9)	4、9
	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	陽性 ^b	4、9
	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 ^c µg/mL (+S9) 50~800 ^c µg/mL (-S9)	陽性 陰性	4、9
<i>in vivo</i>	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) ^d	陰性	4
	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	陰性	4

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

b : 生育阻害が 250 µg/mL でみられ、100 µg/mL では僅かにみられた。

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。

d : 溶媒及び用量の選択根拠に関する記載はない。

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、以下のよう、判断した。

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剤と同様に (参照 11、12)、これらの試験結果は DNA への直接傷害ではなく、トポイソメラーゼ II 阻害作用に起因すると考えられた。また、*in vivo* 試験では、不定期 DNA 合成試験及び小核試験で陰性であり、また参考資料 (詳細な情報は不明、参照 13) であるが、*in vitro* の復帰突然変異試験 (*Salmonella typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA102;

0.05～1 µg/plate; ±S9) 並びに *in 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。

以上のことから、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ないと考えた。

4. 急性毒性試験

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。(参照 4)

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

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¹⁵>

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)

(2) 3 か月間亜急性毒性試験 (マウス)<参考資料¹⁶>

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)

(3) 2 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料¹⁷>

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

¹⁵ 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。

¹⁶ 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。

¹⁷ 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。

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（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。

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った。3,000 mg/kg 体重/日投与群には、脱毛、削瘦、脱水並びに摂餌量及び体重増加の低下がみられた。（参照4）

（4）14～15日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料¹⁸＞

ラット（CD系、6週齢、雌雄各4匹/群）にサラフロキサシン塩酸塩を14又は15日間強制経口投与（サラフロキサシンとして20、50、125、275、650又は1,500 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。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を投与した。本試験は、用量設定試験として実施された。

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った。1,500 mg/kg 体重/日投与群でみられた唯一の異常所見は、糞の淡明化であった。（参照4）

（5）90日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（SD系、約6週齢、雌雄各25匹/群）にサラフロキサシン塩酸塩を90日間強制経口投与（サラフロキサシンとして20、75、280¹⁹又は1,000 mg/kg 体重/日）し、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、残りの動物は30日間の回復期間後に検査した。

毒性所見を表22に示した。

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。

盲腸の拡張が投与開始1か月後の75 mg/kg 体重/日以上投与群並びに90日後の75 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び280 mg/kg 体重/日以上投与群の雌にみられたが、組織学的変化はみられなかった。回復期間後には、盲腸の拡張はみられなかった。

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及び1,000 mg/kg 体重/日群でそれぞれ0、2、1、1及び3例であった。本所見は、投与開始30日後の検査においては、対照群及び投与群のいずれでもみられなかった。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。

JECFAは、75 mg/kg 体重/日以上投与群で盲腸の拡張がみられたことから、本試験におけるNOELを20 mg/kg 体重/日と判断した。

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。

¹⁹ 参照9では、275 mg/kg 体重/日と記載されている。

EMEA は、75 mg/kg 体重/日以上投与群で盲腸の拡張がみられたことから、本試験における NOEL を 20 mg/kg 体重/日と判断した。

FDA は、1,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡例がみられたことから、本試験における NOEL を 275 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 4、6、9、10)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、75 mg/kg 体重/日以上投与群で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。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、本試験における NOAEL を 280 mg/kg 体重/日と判断した。

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	結節性増殖軟骨及び単核球を主とする細胞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

(6) 2 週間亜急性毒性試験 (イヌ) ①<参考資料²⁰>

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、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。

125 mg/kg 体重/日以下投与群では、流涙及び嘔吐がみられた。

125 mg/kg 体重/日投与群では、肝臓に組織学的な肝毒性の徴候がみられた。

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

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。病理組織学的検査では、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 の増加並びに胆嚢で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)

(7) 2 週間亜急性毒性試験 (イヌ) ②<参考資料²¹>

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。

²⁰ 試験に用いた動物数が少ないことから、参考資料とした。

²¹ 試験に用いた動物数が少ないことから、参考資料とした。

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、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。

125 mg/kg 体重/日以上投与群では、嘔吐及び両橈骨手根骨関節の角度の平坦化がみられた。

300 mg/kg 体重/日投与群では、病理組織学的検査で関節軟骨に中程度から重度に小胞がみられた。これらの病変は、近位及び遠位の大腿骨端並びに上腕骨及び脛骨の近位部表面にみられた。高用量群の雌では、投与 8 日目に痙攣様状態がみられた。

JECFA は、関節症に基づき、本試験における NOEL を 50 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 4、10)

(8) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①

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 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。

毒性所見を表 23 に示した。

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が多くみられ、25 mg/kg 体重/日以上投与群ではより多かった。しかしながら、0 日目及び 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。

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、体重増加量の減少が摂餌量の減少によるものか又は投与による影響によるものかは判断できなかった。血清中グロブリン濃度は、全投与群の雌雄において対照群よりも低下し、雄において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、血清中グロブリン濃度の減少は、他の抗菌薬を使用した動物においても報告されており、常在細菌叢の微生物の減少後に免疫系への刺激が減少すること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。

JECFA は、25 mg/kg 体重/日以上投与群の血清グロブリン濃度の低下に基づき、NOEL を 5 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 4、10)

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グロブリン濃度の低下がみられたことから、本試験における NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と判断した。

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	所見なし

(9) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②

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を 90 日間経口投与 (サラフロキサシンとして 10、50 又は 200 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル投与) し、亜急性毒性試験が実施された。対照群及び 200 mg/kg 体重/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。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 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。

毒性所見を表 24 に示した。

血清中グロブリン濃度の低下は、消化管内の細菌叢へのサラフロキサシンの影響によると考えられた。

JECFA は、40 mg/kg 体重/日以上投与群での血清中グロブリン濃度の低下並びに顔面の腫大及び紅斑に基づき、NOEL を 8 mg/kg 体重/日と判断した。

EMA は、本試験における NOEL を 10 mg/kg 体重/日と判断した。

FDA は、本試験における NOEL をサラフロキサシン塩酸塩として 8.75 mg/kg 体重/日²²と判断した。(参照 4、6、9、10)

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及び鼻口部の紅斑並びに血清中グロブリン濃度の有意な低下がみられたことから、本試験における NOAEL を 8 mg/kg 体重/日と判断した。

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 ・血清中グロブリン濃度の低下 (雌)
10 (8)	所見なし

²² 参照 9 では、NOEL である 10 mg/kg 体重/日から水和物を考慮して算出された。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 78 週間発がん性試験 (マウス)

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 又は 3,000 mg/kg 体重/日相当²³)) し、発がん性試験が実施された。また、血液学的検査のために、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、死亡率が高かったため 78 週で終了した。

毒性所見を表 25 に示した。

全投与群の雌雄に盲腸の拡張がみられ、750 mg/kg 体重/日以上投与群の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の作用によるものであった。

JECFA は、本試験における NOEL を 150 mg/kg 体重/日とし、発がん性はないと判断した。

FDA は、本試験における NOEL を 150 mg/kg 体重/日とし、発がん性はないと判断した。(参照 4、9、10)

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/日投与群で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 mg/kg 体重/日と判断した。発がん性はないと判断した。

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) 52 週間慢性毒性及び 104 週間発がん性試験 (ラット)

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 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。

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、対照群として雌雄同数の 2 群を両試験相に設定した。

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 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、

²³ 参照 9 では、150、830 又は 3,300 mg/kg 体重/日と記載している。

670 又は 1,700 mg/kg 体重/日相当²⁴⁾ した。

毒性所見を表 26 に示した。

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細管拡大、単核細胞浸潤及び萎縮性尿細管を伴う限局性線維化といった特徴をもつ慢性進行性腎症とは異なっていた。

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投与による局所的影響と考えられた。

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

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。670 mg/kg 体重/日以上投与群に尿細管腎症、血中総タンパク質の減少及びグロブリン濃度の低下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/日と判断した。

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おける毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
1,700	・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	・血中総タンパク質の減少及びグロブリン濃度の低下(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増加に関連した糸状性結晶物質の存在、皮質及び髄質の尿細管拡張、重篤な場合 : 間質性炎症性浸潤、線維化、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
61	所見なし

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)²⁵⁾ 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ないと判断した。

FDA は、慢性毒性試験相及び発がん性試験相における NOEL を 54 mg/kg 体重/

²⁴ 参照 9 では、約 54、586 又は 1,541 mg/kg 体重/日と記載している。

²⁵ 参照 9 では、約 54、586 又は 1,541 mg/kg 体重/日と記載されている。

日、発がん性はないと判断した。(参照 4、9、10)

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/日以上投与群で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。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

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
1,500	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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重量の増加 (雌雄)
580	<ul style="list-style-type: none"> ・ 尿細管腎症 (雌雄) ・ 腎臓の相対重量の増加 (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)

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、軟便及び/又は白色様糞が観察された。

275 mg/kg 体重/日以上投与群の F₀ 母動物で、肝臓の絶対及び相対重量が、対照群と比較して有意に減少した。肝臓の相対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 雄動物でみられた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の F₂ 母動物で、肝臓の相対重量は減少した。肝臓重量の減少は 3 世代全てにみられ、用量依存性であったため、275 mg/kg 体重/日以上の投与により生じると考えられた。

JECFA は、275 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓重量の減少がみられたことから、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。

FDA は、275 mg/kg 体重/日以上投与群で肝重量の減少がみられたことから、親動物における NOEL を 75 mg/kg 体重/日と判断した。(参照 4、9、10)

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物で、肝臓の絶対又は相対重量の減少がみられたことから、本試験における親動物に対する NOAEL を 75 mg/kg 体重/日と判断した。児動物については、1,000 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 NOAEL を最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。生殖関連観察項目にも

影響がみられなかったことから、繁殖能に対する NOAEL を最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

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。妊娠 20 日に帝王切開した。母動物は、一般状態、体重、摂餌量、着床数及び死亡胚の割合 (nonviable implant) について調べた。胎児は、体重、性比、外表、内臓及び骨格について検査した。

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。

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みられなかったとした。

FDA は、被験物質の投与による毒性影響はみられなかったことから、本試験における NOEL を 1,000 mg/kg 体重/日と判断し、催奇形性はみられなかったとした。

(参照 4、9、10)

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に対する NOAEL を最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性はみられなかった。

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

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)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 2 mL を投与した。

母動物については、一般状態、生存数、黄体数、生存及び死亡胎児、早期及び後期吸収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 日に帝王切開し、体重、性比並びに外表、内臓及び骨格検査を実施した。

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/日投与群でそれぞれ 3、4 及び 7 例)。妊娠 6 日に 75 mg/kg 体重/日投与群の全例及び 35 mg/kg 体重/日以下投与群の多くの母動物で、排便及び排尿の減少がみられた。軟便が、15、35 及び 75 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 2、4 及び 10 例にみられた。下痢が、15、35 及び 75 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1、1 及び 4 例にみられた。体重については、15 mg/kg 体重/日投与群では投与の後半 6 日間と投与終了後 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 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、75 mg/kg 体重/日投与群では妊娠期間を通して低値を示した。

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 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 例に水頭症がみられた。骨格検査では、75 mg/kg 体重/日投与群の同腹の胎児 6 例に軟骨形態異常がみられた。35 mg/kg 体重/日投与群では、2 腹において外表異常 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、異常を示した胎児数及び腹数は、対照群と差はなかった。黄体数、着床数、一腹当たりの生存胎児数及び着床後死亡胚・胎児数には投与による影響はなかった。

JECFA は、催奇形性及び胎児毒性に対する NOEL を 15 mg/kg 体重/日と判断し、母動物に対する NOEL は設定できなかった。催奇形性については、母動物に対する毒性の二次的影響であり、サラフロキサシンの直接的影響ではないと考えた。

EMA は、胎児毒性に対する NOEL を 15 mg/kg 体重/日、催奇形性に対する NOEL を 35 mg/kg 体重/日と判断した。催奇形性については、母動物に対する毒性の二次的影響と考えた。(参照 4、6)

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。胎児については、35 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重の減少がみられたことから、本試験における胎児に対する NOAEL を 15 mg/kg 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に起因した二次的変化と考え、催奇形性はないと判断した。

8. ヒトにおける知見

(1) 単回経口投与試験 (ヒト)

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

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、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 (傾眠) 及びしゃっくりがみられた。(参照 4)

(2) 7日間経口投与試験 (ヒト) ①

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 (サラフロキサシンとして 100 又は 200 mg/人/回を 1 日 2 回) し、安全性について検討された。胃へのばく露を最大にするため、懸濁液として投与した。

投与群には、無力症、血管拡張、不安、めまい及び神経過敏がみられたが、プラセボ群にはみられなかった。投与群及びプラセボ群の両群に、最も頻繁にみられた有害事象は嗜眠であった。血液学的、血液生化学的、血液凝固系及び尿検査のパラメータに有意な変化はみられず、理学的、眼科学的及び神経学的検査並びに心電図及び脳波にも変化はみられなかった。(参照 4)

(3) 7日間経口投与試験 (ヒト) ②

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

キサシンとして 100 mg/人(6 又は 12 時間毎)又は 200 mg/人(12 時間毎) し、安全性について検討された。

最も頻繁にみられた有害事象は、無力症 (8 件、20%) 及びめまい (6 件、15%) であった。プラセボ群で最も頻繁にみられた有害事象は、無力症 (6 件、17%) 及び嗜眠 (4 件、11%) であった。(参照 4)

9. 微生物学的影響に関する試験

(1) ヒト腸内細菌叢分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

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 が調べられた。

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 $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ であった。本調査の結果から、MIC_{calc} は $1.23 \mu\text{g/mL}$ (0.00123 mg/mL) と算出された。(参照 14)

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 ($\mu\text{g/mL}$)	
		MIC ₅₀	範囲
<i>Escherichia coli</i>	30	≤ 0.06	$\leq 0.06 \sim 64$
<i>Enterococcus</i> spp.	30	2	0.12 \sim 8
<i>Bacteroides</i> spp.	30	4	2 \sim 64
<i>Fusobacterium</i> spp.	25	2	2 \sim 8
<i>Bifidobacterium</i> spp.	30	4	1 \sim 128
<i>Eubacterium</i> spp.	15	2	1 \sim 32
<i>Clostridium</i> spp.	30	0.5	0.12 \sim 16
<i>Prevotella</i> spp.	30	8	2 \sim 16
<i>Lactobacillus</i> spp.	30	16	1 \sim 128
<i>Propionibacterium</i> spp.	30	4	1 \sim 8
<i>Peptococcus</i> spp./ <i>Peptostreptococcus</i> spp.	20	64	32 \sim 64

(2) ヒト臨床分離菌に対する MIC

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)

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 xylooxidans</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
Miscellaneous 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> Typhimurium	5	<0.031	<0.031
<i>Salmonella</i> Choleraesuis	1	0.62	0.062
<i>Salmonella</i> 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

a : ヒト腸内細菌叢の構成細菌の可能性

(3) サラフロキサシンに対する代謝物の MIC

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ン、3'-オキシ体及びN-硫酸抱合体の微生物学的活性について、*Staphylococcus* spp.、*Micrococcus* spp.、大腸菌、*Klebsiella pneumoniae*、*Providencia stuartii*、*Pseudomonas* spp.、*Acinetobacter calcoaceticus*及び*Lactobacillus casei*を用いて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、代謝物は微生物学的に親化合物よりも活性は低かった。(参照4)

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

*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シンの影響を調べた。大腸菌株は、National Collection of Type Cultures (英国) 及びAbbott Laboratories (米国) から入手した。大腸菌株は、NCTC 8603、8761、8783 及び9437並びにATCC 25922であった。

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、消化管内で分解され、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慮して設計された。試験は、クックドミート培地にサラフロキサシンを加え、次いで人工胃液を加え、更に胆汁を含む人工腸液を加えて保温した。この混合物に各供試菌株を接種し、培養してから、こ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、MICの試験に供試した。サラフロキサシンの添加濃度は、0.025～0.4 µg/mLに設定したが、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した。

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

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

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	
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

a : 1菌株のみ試験した。

ヒト由来の*Bacteroides fragilis* 5株及び*Bifidobacterium* spp. 5株に対するサラフ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。

*B. 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表31に示した。

NCTC 9343、9344及び11625は、≤16 µg/mLで生残した。NCTC 8560及び10581は、8 µg/mLで生残した。全ての株は、サラフロキサシン非存在下で良く生育した。

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用量を選び、生残菌に選択圧を与えた。

培養後生残していた菌株のMIC及び生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. infantis*、*B. breve*及び*B. longum*は $\leq 16 \mu\text{g/mL}$ で生存した。*B. angulatum*は濃度 $< 8 \mu\text{g/mL}$ で生残したが、生残率は接種菌液の約0.01%であった。

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 $> 8 \mu\text{g/mL}$ の場合には本試験モデルにおける飽和が考えられた。

表31 *in vitro*の胃腸管モデルにおける生残*Bacteroides fragilis*に対するサラフロキサシンのMIC及び生残が確認された濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

菌株	親株に対するMIC ($\mu\text{g/mL}$)	本試験における培養後に分離した10株に対するMIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)		本試験モデルで生残が確認された濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
		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

a : 1菌株のみ試験した。

表32 *in vitro*の胃腸管モデルにおける生残*Bifidobacterium* spp.に対するサラフロキサシンのMIC及び生残が確認された濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

菌株	親株に対するMIC ($\mu\text{g/mL}$)	本試験モデルで培養後に分離した10株に対するMIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)		本試験モデルで生残が確認された濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
		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

a : 1菌株のみ試験した。

b : 4及び8 $\mu\text{g/mL}$ で、各5株ずつ分離された。

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. fragilis*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とが示唆された。利用不能の係数 (unavailability factor) は、大腸菌で3~12、*B. fragilis*で2~4及び*Bifidobacterium* spp.では基本的に1であった。(参照4)

Ⅲ. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

1998年に、サラフロキサシンを評価した。

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。

微生物学的影響については、ヒト臨床分離菌株の MIC から、サラフロキサシンに最も感受性のある菌は大腸菌及び *Enterobacter cloacae* であったが、これらの菌は腸内細菌叢の約 1% 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、*Clostridium perfringens* 及び *Peptostreptococcus* spp. が最も感受性のある菌であった。サラフロキサシンの最も低い MIC₅₀ は、*Peptostreptococcus* spp. における 0.125 µg/mL であった。試験では 10 株以上を調べることが好ましいが、今回は 3 株のデータしかないので、これらのデータは限定的であると考えられたが、ADI の算定は可能と判断した。

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/日と比較すると、17,000 倍の安全マージンがあった。(参照 4)

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

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

b : 糞便量 (g)

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約 70% が吸収されなかったことから、0.7 とした。)

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ことから、2 とした。)

e : ヒト体重 (kg)

2. EMEA における評価

1996年に、サラフロキサシンを評価した。

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 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。

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された。

$$\text{ADI} = \frac{\frac{0.031^a \times 5^b}{1^c} \times 15^d}{0.9^e \times 60^f} = 0.4 \text{ } \mu\text{g/kg 体重/日}$$

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 µg/mL を選択した。

- b : 係数 5 (*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。)
- c : 係数 1 (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 を適用した。)
- d : 糞便量 (mL)
- 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イラビリティが低いことから、0.9 とした。)
- f : ヒト体重 (kg)

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 を 0.4 µg/kg 体重/日と設定した。(参照 6)

3. FDA における評価

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/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。(参照 9)

IV. 食品健康影響評価

薬物動態試験において、サラフロキサシンの経口投与後の吸収率は、ヒトを含めて動物種で様々であったが、イヌで高い傾向がみられ、また、用量が大きくなると、吸収率は低くなる傾向がみられた。経口投与後のマウス、ラット及びウサギの排泄物にみられた関連物質は、主に未変化体として検出されたほかに、代謝物としてグルクロン酸抱合体、N-アセチル体又は3'-オキソ体が検出された。また、経口投与後のサラフロキサシン関連物質は、吸収されなかった未変化体も含め、尿より糞便に多く検出された。

残留試験において、鶏及び七面鳥では、最終投与後の組織中濃度は肝臓で最大であったが、最終投与 72～約 120 時間後には残留濃度は微量、定量限界未満等に減少した。さけでは、水温によって筋肉への残留性が異なる傾向がみられ、より低温で飼育した場合に残留した。

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 合成試験及び染色体異常試験において陽性であったが、これらの試験結果は DNA への直接傷害ではなく、トポイソメラーゼ II 阻害作用に起因すると考えた。また、*in vivo* 試験のうち、不定期 DNA 合成試験及び小核試験において陰性であり、また参考資料であるが、*in vitro* の復帰突然変異試験並びに *in vivo* の小核試験及び優性致死試験において陰性の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ないと考えられ、ADI の設定は可能であると考えた。

毒性試験において主にみられた影響は、腎毒性（間質性腎炎(マウス)及び尿細管腎症(ラット))、血液生化学的検査値の変動（血中グロブリン濃度の減少(ラット及びイヌ)）並びに皮膚の紅斑及び眼瞼・耳介周囲の腫脹（イヌ）であった。発がん性はみられなかった。

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。

1. 毒性学的 ADI について

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低下であり、NOAEL は 5 mg/kg 体重/日であった。

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。

2. 微生物学的 ADI について

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調査」から得られた MIC_{calc} 0.00123 mg/mL を用いて VICH の算出式により微生物学的 ADI を 0.0064 mg/kg 体重/日と算出した。

$$\text{微生物学的 ADI} = \frac{0.00123 \text{ a} \times 220 \text{ b}}{0.7 \text{ c} \times 60 \text{ d}} = 0.0064 \text{ mg/kg 体重/日}$$

- a : 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
- b : 結腸内容物の量 (g)
- c : 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)
- d : ヒト体重 (kg)

3. ADI の設定について

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 として、0.0064 mg/kg 体重/日と設定するのが適当と判断した。

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 として次の値を採用することが適当と考えられる。

ADI 0.0064 mg/kg 体重/日

ばく露量については、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こととする。

表 33 JECFA、EMEA、FDA 及び食品安全委員会における無毒性量等の比較

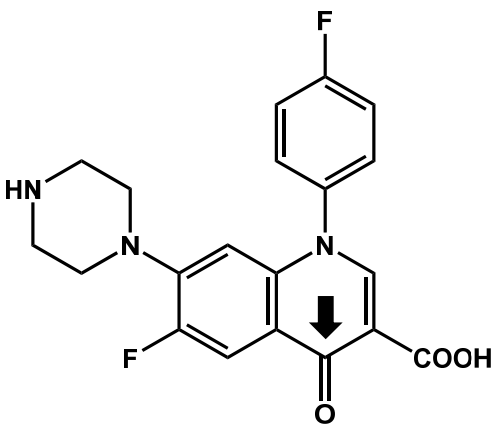
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日) ^a			
			JECFA	EMEA	FDA	食品安全委員会肥料・飼料 等専門調査会
マウス	78 週間発 がん性	150、750、3,000	150 死亡率の増加、腎毒性 発がん性なし	/	150 死亡率の増加、腎症 発がん性なし	150 死亡率増加、腎毒性 発がん性なし
ラット	90 日間亜 急性毒性	20、75、280、1,000	20 盲腸の拡張	20 盲腸の拡張	275 ^b 死亡	280 死亡(1 例)、結節性増殖 軟骨及び耳介軟骨炎
	52 週間慢 性毒性及び 104 週間/発 がん性	慢性毒性試験相： 61、670、1,700 発がん性試験相： 54、580、1,500	慢性毒性試験相：61 尿細管腎症、血中総タン パク質及グロブリンの 減少 発がん性試験相：－(記 載なし) 尿細管腎症、腎臓の相対 重量の増加 発がん性なし	/	慢性毒性試験相及び発 がん性試験相：54 ^b 腎症 発がん性なし	慢性毒性試験相：61 尿細管腎症、血中総タン パク質及グロブリンの 減少 発がん性試験相：54 尿細管腎症、腎の相対重 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 肝重量の減少 児動物：－(記載なし、最 高用量まで影響なし) 繁殖能に影響なし	/	親動物：75 肝重量の減少 児動物：－(記載なし、最 高用量まで影響なし)	親動物：75 肝臓の絶対重量及び相 対重量の低下 児動物：1,000 繁殖能：1,000
	発生毒性	20、75、280、1,000	母動物：－(記載なし、最 高用量まで影響なし) 催奇形性なし	－(記載なし、最高用量 まで影響なし)	1,000 催奇形性なし	母動物：1,000 胎児：1,000 催奇形性なし

ウサギ	発生毒性	15、35、75	母動物：－(設定できず) 全投与群で毒性所見(流産等) 胎児及び催奇形性：15 外表及び骨格異常(母動物に対する二次的影響)、体重減少	胎児：15 催奇形性：35(母動物に対する二次的影響)		母動物：－ 全投与群で流産 胎児：15 体重の減少 催奇形性なし
イヌ	2週間亜急性毒性②	2、20、50、125、300	50 嘔吐及び関節の角度の平坦化			－
	90日間亜急性毒性①	5、25又は125	5 血清中グロブリン濃度の低下			5 血清中グロブリン濃度の低下
	90日間亜急性毒性②	10、50又は200 (最初の2週間は8、40、160に相当)	8 耳介及び鼻口部の紅斑、血清中グロブリン濃度の低下	10	8.75 ^b 皮膚の紅斑	8 耳介及び鼻口部の紅斑、血清中グロブリン濃度の低下
毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)		－	0.1	0.00875	0.05	
毒性学的 ADI の設定根拠		－	90日間亜急性毒性試験②(イヌ)	90日間亜急性毒性試験②(イヌ)	90日間亜急性毒性試験①(イヌ)	
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)		0.00033	0.0004	－	0.0064	
微生物学的 ADI の設定根拠		ヒト腸内細菌叢分離菌から得られた MIC ₅₀ ：0.125 µg/mL	ヒト腸内細菌叢分離菌から得られた MIC ₅₀ ：0.031 µg/mL	－	ヒト腸内細菌叢分離菌から得られた MIC _{calc} ：1.23 µg/mL	
ADI (mg/kg 体重/日)		0.0003	0.0004	0.00875	0.0064	

a：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記載した。

b：参照9に記載されている用量

〈別紙 1：代謝物等略称〉

名称	構造式
N-アセチル体	N-アセチルサラフロキサシン
3'-オキソ体	3'-オキソサラフロキサシン
グルクロン酸抱合体	サラフロキサシングルクロン酸抱合体
N-硫酸グルクロン酸抱合体	サラフロキサシン-N-硫酸グルクロン酸抱合体
(参考) 14C 標識サラフロキサシン	 <p>矢印：放射性同位元素の標識部（参照 3）</p>

〈別紙 2：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
K _a	吸収速度定数
K _e	消失速度定数
LD ₅₀	半数致死量
LSC	液体シンチレーションカウンター
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
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
TRR	総残留放射活性
V _d	分布容積

〈参照〉

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（平成 17 年 11 月 29 日厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 15th Edition
3. JECFA: Sarafloxacin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41/11. 1999
4. JECFA: Sarafloxacin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series 41. 1998
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評価について。2007 年 7 月
6. EMEA: Sarafloxacin. Summary Report. 1996
7. EMEA: Sarafloxacin (salmonidae). Summary Report (1). 1997
8. EMEA: Sarafloxacin (salmonidae). Summary Report (2). 1998
9. FDA: Sarafloxacin Water Soluble Powder (Sarafloxacin Hydrochloride). Freedom of Information Summary, NADA 141-017, 1995
10. JECFA: Sarafloxacin. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Technical Report Series 888, 1999
11. 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について」 2007 年 8 月
12. 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
13. Shen J, Shen C, Xiao X, Li J, Liu J, Zhang S et al.: Studies on mutagenicity and teratogenicity of sarafloxacin. ZHONGGUO NONGYE KEXUE 2001 34 (2): 210-215
14. 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影響についての調査」

サラフロキサシンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 30 年 3 月 22 日～平成 30 年 4 月 20 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1 件
4. 頂いた意見・情報及び肥料・飼料等専門調査会の回答

	頂いた意見・情報（概要）	肥料・飼料等専門調査会の回答
1	○動物用医薬品評価での「人間（ヒト）」に対しての実験を廃止する政策の提案について。	本評価書に記載したヒトにおける知見は、今回、動物用医薬品としての評価を行うために実施されたものではありません。なお、ヒト用医薬品の開発の過程で、ヒトにおける知見を得るために試験が行われることがあると承知しています。

サラフロキサシンに係る評価書の変更点

修正箇所※	食品安全委員会 第 695 回会合資料 (変更後)	食品安全委員会 第 689 回会合資料 (変更前)
5 頁 14 行目	また、経口投与後のサラフロキサシン関連物質は、 <u>吸収されなかった未変化体も含め</u> 、尿より糞便に多く検出された。	また、経口投与後に <u>吸収されなかった未変化体も含めた</u> サラフロキサシン関連物質は、尿より糞便に多く検出された。
42 頁 6 行目	また、経口投与後のサラフロキサシン関連物質は、 <u>吸収されなかった未変化体も含め</u> 、尿より糞便に多く検出された。	また、経口投与後に <u>吸収されなかった未変化体も含めた</u> サラフロキサシン関連物質は、尿より糞便に多く検出された。

※修正箇所は、第 695 回会合資料における頁