

府 食 第 3 1 6 号
令 和 5 年 5 月 17 日

農林水産大臣
野村 哲郎 殿

食品安全委員会
委員長 山本 茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

令和4年10月5日付け4消安第3453号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたマルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤（フォーシル）に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

マルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤（フォーシル）は、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられる。

なお、本製剤の使用に当たっては、マルボフロキサシンがフルオロキノロン系抗菌性物質であることから、薬剤耐性に関する食品健康影響評価において、リスクの程度は中等度であると評価されていることに留意する必要がある。

別添

動物用医薬品評価書

マルボフロキサシンを有効成分とする
牛の注射剤
(フォーシル)

令和5年(2023年)5月

食品安全委員会

目 次

	頁
○審議の経緯.....	2
○食品安全委員会委員名簿.....	2
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	2
○要 約.....	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要.....	4
1. 主剤.....	4
2. 効能・効果.....	4
3. 用法・用量.....	4
4. 添加剤.....	4
5. 開発の経緯及び使用状況.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	5
1. 主剤及び添加剤.....	5
(1) 主剤.....	5
(2) 添加剤.....	5
2. 残留試験.....	5
(1) 残留試験（牛）.....	5
3. 対象家畜に対する安全性.....	6
(1) 牛における安全性試験.....	6
(2) 牛における臨床試験.....	7
III. 食品健康影響評価.....	8
・別紙：検査値等略称.....	9
・参照.....	10

<別添>動物用医薬品評価書「マルボフロキサシン（第2版）」

<審議の経緯>

- 2022年 10月 5日 農林水産大臣より動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価について要請（4消安第3453号）、関係書類の接受
- 2022年 10月 11日 第875回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2023年 2月 22日 第185回肥料・飼料等専門調査会
- 2023年 3月 28日 第894回食品安全委員会（報告）
- 2023年 3月 29日 から4月 27日まで国民からの意見・情報の募集
- 2023年 5月 10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
- 2023年 5月 16日 第898回食品安全委員会（報告）
- 5月 17日付けで農林水産大臣に通知

<食品安全委員会委員名簿>

（2021年7月1日から）

- 山本 茂貴（委員長）
- 浅野 哲（委員長代理 第一順位）
- 川西 徹（委員長代理 第二順位）
- 脇 昌子（委員長代理 第三順位）
- 香西 みどり
- 松永 和紀
- 吉田 充

<食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

（2022年4月1日から）

- 森田 健（座長*）
- 川本 恵子（座長代理*）
- 吉田 敏則（座長代理*）
- 赤沼 三恵 植田 富貴子
- 新井 鐘蔵 小林 健一
- 荒川 宜親 佐々木 一昭
- 井上 薫 高橋 研
- 今田 千秋 中山 裕之

*：2022年4月25日から

<第185回食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門参考人>

- 今井 俊夫（国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 動物実験施設長）
- 山田 雅巳（防衛大学校 応用科学群 応用化学科教授）
- 山中 典子（国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門 疾病対策部 病性鑑定室）

要 約

マルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤（フォーシル）について、動物用医薬品指定審査用資料等を用いて、食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤であるマルボフロキサシンは、食品安全委員会により ADI が 0.004 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に含まれる添加剤は、その使用状況、既存の評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

牛及び牛の乳における残留試験では、本製剤を投与した結果、時間の経過とともに、組織又は乳汁中濃度は漸減し、最も組織中濃度の高かった腎臓でも、投与 5 日後には定量限界あるいは定量限界未満となった。

牛の安全性試験及び臨床試験では、本製剤の牛への常用量の投与について、安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、食品安全委員会は、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

なお、本製剤の使用に当たっては、マルボフロキサシンがフルオロキノロン系抗菌性物質であることから、薬剤耐性に関する食品健康影響評価において、リスクの程度は中等度であると評価されていることに留意する必要がある。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、マルボフロキサシン (MBFX) である。本製剤 1 mL 中、MBFX160 mg を含有する。(参照 1)

2. 効能・効果

レンサ球菌、大腸菌及びクレブシエラ・ニューモニエに対する抗菌活性を持ち、第一次選択薬が無効の場合の牛の甚急性及び急性乳房炎の治療に用いられる。(参照 1)

3. 用法・用量

本製剤は、牛の体重 1 kg 当たり MBFX として 10 mg (製剤として 0.0625 mL) を単回静脈内投与する。

なお、休業期間として、牛では 3 日間、乳では 48 時間が設定されている。(参照 1)

4. 添加剤

本製剤は、溶解補助剤及び保存剤を含有する¹。(参照 1)

5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤の主剤である MBFX は、広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有するフルオロキノロン系抗菌性物質であり、作用は殺菌的で、細菌の DNA 複製に必要な酵素であるトポイソメラーゼ II (DNA ジャイレース) 又はトポイソメラーゼ IV に作用し、DNA 複製を阻害すると考えられている。我が国を含め世界的に人用医薬品としての使用はなく、主に動物用医薬品として使用されている。

国内では、MBFX を有効成分とする注射剤が、牛 (静脈内、筋肉内投与) 及び豚 (筋肉内投与) を対象に承認されている。このうち、牛の甚急性及び急性乳房炎を適応症とする既承認薬の用法及び用量は、MBFX として 2 mg/kg 体重/日を 2~3 日間静脈内投与することとなっている。

本製剤は、高用量の有効成分 (牛の体重 1 kg 当たり MBFX として 10 mg) を単回静脈内投与することから、治療に要する労力と動物への負担の軽減や、投与回数を減らすことによる耐性菌発生リスクの低減を目的として開発された。

本製剤は、欧州を始めとする世界 35 か国で販売されている。

今般、Meiji Seika ファルマ株式会社 (現: 明治アニマルヘルス株式会社) から農林水産省へ、本製剤の動物用医薬品製造販売承認申請がなされたことに伴い、同省から本製剤の承認に係る食品健康影響評価が要請された。(参照 1)

¹ 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」(平成 15 年 7 月 1 日食品安全委員会決定)に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名及びその分量を記載していない。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 主剤及び添加剤

(1) 主剤

主剤の MBFX は、フルオロキノロン系の抗菌性物質であり、食品安全委員会において、ADI として 0.004 mg/kg 体重/日と設定されている。

(2) 添加剤

本製剤の添加剤として、溶解補助剤及び保存剤が使用されている。

本溶解補助剤は、食品添加物（指定添加物）や医薬品添加物としても使用されている。JECFA では、食品添加物として「ADI を特定しない (Not Specified)」と評価されている。（参照 2、3）

本保存剤は、食品添加物（指定添加物）や医薬品添加物としても使用されている（参照 2、3）。食品安全委員会においては、既に動物用ワクチンの添加剤として評価が行われている²（参照 4）。また、動物用医薬品の添加剤としても評価実績がある。JECFA では 1980 年にグループ ADI を設定し、2002 年に欧州食品科学委員会により了承された。また、EFSA では 2019 年に食品添加物としての安全性について再評価し、ADI を設定している。このように、本保存剤には ADI が設定されているが、本製剤は牛に単回静脈内投与する動物用医薬品であることを踏まえると、継続的に投与されるものではなく、本保存剤の成分を人が投与動物由来の食品を介して過剰に摂取することはないと考えた。

以上のことから、本製剤に含まれる添加剤は、その使用状況、既存の評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

2. 残留試験

(1) 残留試験（牛）

① 牛（単回静脈内投与）

牛（ホルスタイン種、雌雄各 2 頭/時点、対照群：雌 1 頭）に本製剤を単回静脈内投与（10 mg/kg 体重/日（常用量））し、投与 1、2、3、4 及び 5 日後に各組織（筋肉（背最長筋）、脂肪、腎臓、肝臓及び小腸）を採取し、MBFX 濃度を HPLC/MS 法又は LC/MS 法により測定した。

MBFX 投与群のいずれの臓器・組織においても投与 1 日後に最高濃度（腎臓では 0.21 µg/g）を示し、投与後日数の経過に伴い低下した。脂肪では投与 2 日後、筋肉では投与 3 日後、肝臓と小腸では投与 4 日後以降、全例が LOQ（0.005 µg/g）未満となり、最も高濃度の残留がみられた腎臓では投与 5 日後で 4 例中 1 例が LOQ 相当、他は LOQ 未満となり、消失は速やかであった。対照群では、全試料が LOQ 未満であった。（参照 5）

² 動物用ワクチン製剤 1 用量を接種した直後の注射部位を人が摂取する場合を想定

② 牛（単回静脈内投与）

牛（ホルスタイン種、雌雄各 2 頭/時点、 対照群：雌 1 頭）に本製剤を単回静脈内投与（10 mg/kg 体重/日（常用量））し、投与 1、2、3、4 及び 5 日後に各種組織（筋肉（右側背最長筋）、脂肪、腎臓、肝臓及び小腸）を採取し、MBFX 濃度を HPLC/MS 法又は LC/MS 法により測定した。

MBFX 投与群では、いずれの臓器・組織においても投与 1 日後に最高濃度（腎臓では 0.68 µg/g）を示し、経時的に低下した。脂肪では、投与 2 日後で全例が LOQ（0.005 µg/g）未満となり、筋肉、肝臓及び小腸では、投与 4 日後から LOQ 未満の個体が確認され、投与 5 日後には全例が LOQ 未満となった。最も高い残留濃度がみられた腎臓では、投与 5 日後には 4 例中 1 例が LOQ 未満、他の 3 例はほぼ LOQ 値（0.006 又は 0.007 µg/g）であった。なお、対照群は、全試料が LOQ 未満であった。（参照 6）

③ 乳（単回静脈内投与）

牛（ホルスタイン種、4 頭）に本製剤を単回静脈内投与（10 mg/kg 体重/日（常用量））し、投与前並びに投与 12、24、36、48、60、72、84 及び 96 時間後に乳汁（4 頭/時点）を採取し、MBFX 濃度を LC/MS 法により測定した。

MBFX は投与 12 時間後に最も高濃度（0.49±0.19 µg/g）が検出され、その後減衰しながら投与 48 時間後まで全例で検出され、投与 72 時間後では全例が LOQ（0.005 µg/g）未満となった。なお、投与前試料は、全例が LOQ 未満であった。（参照 7）

④ 乳（単回静脈内投与）

牛（プリム・ホルスタイン種 14 頭、モンベリアード種 4 頭、交雑種 2 頭）に本製剤を単回静脈内投与（10 mg/kg 体重/日（常用量））し、投与前並びに投与 12、24、36、48、60、72、84、96 及び 108 時間後に乳汁（20 頭/時点）を採取し、MBFX 濃度を HPLC/蛍光検出法により測定した。

投与 12 時間後に最も高い濃度（1.293±0.3098 µg/mL）が全例で確認され、その後低下しながら投与 60 時間後まで推移し、投与 96 時間後には全例で LOQ 未満（0.002 µg/mL）となった。なお、投与前試料は、全例が LOQ 未満であった。（参照 8）

3. 対象家畜に対する安全性

（1）牛における安全性試験

牛（ホルスタイン種及びモンベリアード種、32～117 か月齢、体重 490～702 kg、8 頭/群）に本製剤の静脈内投与（10 mg/kg 体重/日（常用量））を 1 日 1 回 3 日間行い、安全性試験を実施した。また、3 倍量投与群（30 mg/kg 体重/日）及び対照群（生理食塩水）を設け、静脈内投与を 1 日 1 回のみ行った。

試験期間中、臨床所見等の観察、血液学的検査及び血液生化学的検査を行うとともに、乳量を確認した。

全ての群において、試験期間を通し、本製剤投与による全身状態等の異常は見られなかった。

血液生化学的検査では、一過性の高 CPK 値を示す個体が全ての群（常用量投与群：2

頭、3倍量投与群：2頭、対照群：2頭）でみられ、このうち、3倍量投与群の2頭ではMBFX投与後のCPK値が試験前の測定値と比較して有意に高値であった。これら以外の個体では、CPK値の異常はみられなかった。その他の血液学的検査及び血液生化学的検査においては、本製剤投与に関連する所見はみられなかった。

また、一日当たりの乳量は、試験期間を通し大きく変化することなく、投与群間で差異はみられなかった。

これらの結果から、報告者は、本製剤の牛への常用量あるいはその3倍量での静脈内投与について、耐容性は良好と考えられるとしている。（参照1、9）

食品安全委員会は、3倍量投与群におけるCPK値の有意な高値は、少数の個体でみられた一過性の変化であり、投与による毒性影響ではないと判断し、本製剤の常用量の3倍量を単回投与しても、牛に対する安全性に問題はないと考えた。

（2）牛における臨床試験

牛（ホルスタイン種及びジャージー種、乳房炎罹患牛、雌、24～138か月齢、400～850kg）に本製剤を単回静脈内投与（10mg/kg体重/日（常用量））する臨床試験が実施された。試験は、①第一次選択薬による治療歴がない牛³を対象としたもの（160頭（本製剤投与群111頭、対照群⁴49頭））と②第一次選択薬による治療歴がある牛⁵を対象としたもの（111頭（本製剤投与群75頭、対照群⁶36頭））が行われた。投与製剤の安全性は、有害事象内容及びその発現頻度等の解析結果から総合的に評価した。（参照1、10）

① 第一次選択薬による治療歴のない牛における臨床試験

製剤投与群の5.4%（6/111例）で乳房炎の悪化あるいは乳房炎に罹患した対象分房以外の分房の乳房炎の発症がみられたが、その発現頻度は対照群の有害事象発現頻度4.1%（2/49例）と比較して統計学的に有意な差ではなかった。このため、これら有害事象はいずれも、本製剤の投与によるものではないと考えられた。

② 第一次選択薬による治療歴のある牛における臨床試験

製剤投与群の4.0%（3/75例）で乳房炎の悪化、乳房炎に罹患した対象分房以外の分房の乳房炎の発症あるいは第四胃変位がみられたが、その発現頻度は対照群の有害事象発現頻度5.6%（2/36例）と比較して統計学的に有意な差ではなかった。このため、これらの有害事象は、いずれも本製剤の投与によるものではないと考えられた。

以上のことから、食品安全委員会は、本製剤の牛への常用量の投与について臨床上の安全性に問題はないと考えた。

³ 試験開始前14日以内に抗菌性物質製剤による乳房炎の治療歴がない症例

⁴ セファゾリンとして5mg（力価）/kgの用量で、1日1回、3日間静脈内投与

⁵ 第一次選択薬の抗菌性物質製剤による治療によっても症状の改善のない又は増悪あるいは治療後14日以内に再発した症例

⁶ エンフロキサシンとして5mg（力価）/kgの用量で、1日1回、2日間静脈内投与

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるマルボフロキサシンは、食品安全委員会により ADI が 0.004 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に含まれる添加剤は、その使用状況、既存の評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合の人への健康影響は無視できる程度と考えた。

牛及び牛の乳における残留試験では、本製剤を投与した結果、時間の経過とともに、組織又は乳汁中濃度は漸減し、最も組織中濃度の高かった腎臓でも、投与 5 日後には LOQ あるいは LOQ 未満となった。

牛の安全性試験及び臨床試験では、本製剤の牛への常用量の投与について、安全性に問題はないと考えた。

以上のことから、食品安全委員会は、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

なお、本製剤の使用に当たっては、マルボフロキサシンがフルオロキノロン系抗菌性物質であることから、薬剤耐性に関する食品健康影響評価において、リスクの程度は中等度であると評価されていることに留意する必要がある。

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
CPK	Creatine phosphokinase：クレアチンフォスフォキナーゼ
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
HPLC/MS	High Performance Liquid Chromatography / Mass Spectrometry：高速液体クロマトグラフィー/質量分析法
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC/MS	Liquid Chromatography / Mass Spectrometry：液体クロマトグラフィー/質量分析法
LOQ	Limit of Quantitation：定量限界

<参照>

1. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「フォーシル」概要書
2. 厚生労働省：食品添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）指定添加物
3. 日本医薬品添加剤協会 安全性委員会. 医薬品添加物の安全性（非臨床）に係る手引き. 一規制情報並びに Q&A一. 2016
4. 食品安全委員会 動物用ワクチンの添加剤の食品健康影響評価（令和4年2月17日現在）
5. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「フォーシル」添付資料 15-⑥<非公表>
6. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「フォーシル」添付資料 15-⑦<非公表>
7. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「フォーシル」添付資料 15-①<非公表>
8. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「フォーシル」添付資料 15-③<非公表>
9. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「フォーシル」添付資料 9-①<非公表>
10. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「フォーシル」添付資料 14-①<非公表>

別添

動物用医薬品評価書

マルボフロキサシン
(第2版)

令和5年(2023年)5月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿.....	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿.....	4
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	4
○要約.....	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯及び使用状況.....	6
II. 安全性に係る知見の概要.....	8
1. 薬物動態試験.....	8
(1) 薬物動態試験（ラット）.....	8
(2) 薬物動態試験（イヌ）.....	8
(3) 薬物動態試験（牛）.....	9
(4) 薬物動態試験（豚）.....	13
(5) その他の薬物動態試験.....	15
2. 残留試験.....	16
(1) 残留試験（牛）.....	16
(2) 残留試験（豚）.....	18
3. 遺伝毒性試験.....	19
4. 急性毒性試験.....	21
5. 亜急性毒性試験.....	21
(1) 4週間亜急性毒性試験①（ラット、MBFX、経口投与）.....	21
(2) 4週間亜急性毒性試験②（ラット、MBFX、経口投与）.....	22
(3) 13週間亜急性毒性試験（ラット、MBFX、混餌投与）.....	22
(4) 13週間亜急性毒性試験①（イヌ、MBFX、経口投与）.....	23
(5) 13週間亜急性毒性試験②（イヌ、MBFX、経口投与）.....	24
6. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	24
7. 生殖発生毒性試験.....	25
(1) 2世代繁殖毒性試験（ラット、混餌投与）.....	25
(2) 発生毒性試験（ラット、経口投与）.....	25

(3) 発生毒性試験（ウサギ、経口投与）	26
8. その他の毒性試験.....	26
(1) 光毒性	26
(2) 微生物学的影響に関する試験.....	27
9. 一般薬理試験.....	29
10. ヒトにおける知見.....	29
III. 国際機関等における評価.....	30
1. 欧州における評価.....	30
2. 米国における評価.....	30
IV. 食品健康影響評価	31
<別紙：検査値等略称>	35
<参照>	37

〈審議の経緯〉

第1版関係

- 2006年 11月 6日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
- 2006年 11月 9日 第167回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 12月 15日 第65回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 2月 23日 第69回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 3月 13日 第71回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 6月 7日 第193回食品安全委員会（報告）
- 2007年 6月 7日から7月6日 国民からの意見情報の募集
- 2007年 8月 7日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 8月 9日 第202回食品安全委員会（報告）
（同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知）
- 2007年 12月 18日 残留基準値の設定

第2版関係

- 2022年 10月 5日 農林水産大臣より動物用医薬品の製造販売承認に係る食品健康影響評価について要請（4消安第3453号）、関係書類の接受
- 2022年 12月 22日 第183回肥料・飼料等専門調査会
マルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤（フォーシル）に係る評価要請に伴い、動物用医薬品マルボフロキサシンについて審議
- 2023年 3月 28日 第894回食品安全委員会（報告）
- 2023年 3月 29日から4月27日まで国民からの意見・情報の募集
- 2023年 5月 10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
- 2023年 5月 16日 第898回食品安全委員会（報告）
5月17日付けで厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

第1版関係

(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
見上 彪（委員長代理*）	小泉 直子（委員長代理*）
小泉 直子	長尾 拓
長尾 拓	野村 一正
野村 一正	畑江 敬子
畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
本間 清一	本間 清一

* : 2009年7月9日から

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

第2版関係

(2021年7月1日から)

山本 茂貴 (委員長)
浅野 哲 (委員長代理 第一順位)
川西 徹 (委員長代理 第二順位)
脇 昌子 (委員長代理 第三順位)
香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

第1版関係

(2007年2月11日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 津田 修治
明石 博臣 寺本 昭二
江馬 眞 長尾 美奈子
大野 泰雄 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 藤田 正一
嶋田 甚五郎 吉田 緑
鈴木 勝士

(2007年2月12日から)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 平塚 明
嶋田 甚五郎 藤田 正一
鈴木 勝士 吉田 緑
津田 修治

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

第2版関係

(2022年4月1日から)

森田 健 (座長*)
川本 恵子 (座長代理*)
吉田 敏則 (座長代理*)
赤沼 三恵 植田 富貴子
新井 鐘蔵 小林 健一
荒川 宜親 佐々木 一昭
井上 薫 高橋 研
今田 千秋 中山 裕之

* : 2022年4月25日から

〈第183回食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門参考人〉

今井 俊夫 (国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 動物実験施設長)
山田 雅巳 (防衛大学校 応用科学群 応用化学科教授)
山中 典子 (国立研究開発法人 農業・食品産業技術総合研究機構 動物衛生研究部門 疾病対策部 病性鑑定室)

要 約

フルオロキノロン系抗菌性物質である「マルボフロキサシン (MBFX)」(CAS No. 115550-35-1) について、動物用医薬品の製造販売承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。第2版への改定に当たっては、「マルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤 (フォーシル)」の製造販売承認申請に伴い、牛を用いた薬物動態試験及び残留試験の成績が新たに提出された。

牛及び牛の乳における残留試験では、10 mg/kg 体重/日の MBFX を投与した結果、時間の経過とともに、組織又は乳汁中濃度は漸減し、最も組織中濃度の高かった腎臓でも、投与5日後には定量限界あるいは定量限界未満となった。

遺伝毒性試験については、*in vitro* の細菌、酵母及び哺乳類細胞を用いた試験の一部で陽性であったが、それ以外の *in vitro* 及び全ての *in vivo* の試験結果が陰性であったこと並びに MBFX の作用機序を踏まえ、MBFX には生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えた。

MBFX を被験物質とした慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、一般的にフルオロキノロン系抗菌性物質に発がん性は認められておらず、MBFX には生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられたことから、ADI の設定は可能であると考えた。

ラット及びイヌを用いた亜急性毒性試験において、一般状態、血液学的及び血液生化学的検査値、関節軟骨の異常等がみられ、最小の NOAEL は 4 mg/kg 体重/日であった。

ラットを用いた2世代繁殖毒性試験において、高用量 (500 mg/kg 体重) 投与群の雄に受精能障害が認められるとともに、雌では受胎率の低下、妊娠動物の着床数及び産児数の低下並びに子宮内胚死亡率の増加が認められたため、NOAEL は親動物で 70 mg/kg 体重/日、児動物で 10 mg/kg 体重/日と考えた。雄の受精能は休薬により回復した。

ラット及びウサギにおける発生毒性試験では、催奇形性は認められなかった。

フルオロキノロン剤の光毒性について多くの報告がなされているが、MBFX はその構造から光毒性や光遺伝毒性が弱い部類に分類されており、また、適切に管理される限り、通常食品中の MBFX の残留はごく微量であることから、食品を介して生体にとって問題となる光遺伝毒性が生じる可能性は無視できる程度と考えた。

各種毒性試験において毒性影響が認められた試験の最小の NOAEL は 4 mg/kg 体重/日であり、毒性学的 ADI は 0.004 mg/kg 体重/日と設定された。一方、微生物学的 ADI は 0.0072 mg/kg 体重/日であった。双方を比較すると、毒性学的 ADI の値がより小さく、感受性が高いと考えられる。

以上より、MBFX の ADI を 0.004 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

動物用医薬品

(参照 56)

2. 有効成分の一般名

和名：マルボフロキサシン

英名：Marbofloxacin

(参照 56)

3. 化学名

マルボフロキサシン

IUPAC

英名：7-fluoro-2-methyl-6-(4-methylpiperazin-1-yl)-10-oxo-4-oxa-1,2-diazatricyclo[7.3.1.0^{5,13}]trideca-5(13),6,8,11-tetraene-11-carboxylic acid

CAS (115550-35-1)

英名：Marbofloxacin

(参照 56、57)

4. 分子式

$C_{17}H_{19}FN_4O_4$

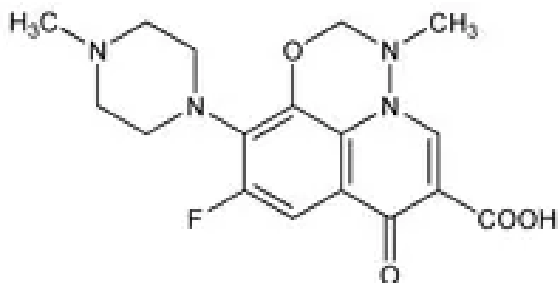
(参照 58)

5. 分子量

362.36

(参照 58)

6. 構造式



(参照 58)

7. 開発の経緯及び使用状況

マルボフロキサシン (MBFX) は、広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有するフルオロキノロン系抗菌性物質であり、作用は殺菌的で、細菌の DNA 複製に必要な酵素である

トポイソメラーゼⅡ¹ (DNA ジャイレース) 又はトポイソメラーゼⅣに作用し、DNA 複製を阻害すると考えられている。

我が国を含め世界的に人用医薬品としての使用はないが、動物用医薬品として牛の細菌性肺炎、甚急性及び急性乳房炎、豚の胸膜肺炎並びにイヌ、ネコの細菌性皮膚感染症の治療に使用されている。国内では、2004年にイヌ、ネコを対象とした錠剤（ゼナキル錠 25、50、100）が、2010年に牛、豚を対象とした注射剤（マルボシル 2%、マルボシル 10%）が、それぞれ承認されている。（参照 59、60）

MBFX については、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値²が設定されていたが、2007年の食品安全委員会の評価を受け、厚生労働省は同年残留基準値の改正を行った。（参照 61）

今般、Meiji Seika ファルマ株式会社（現：明治アニマルヘルス株式会社）から農林水産省へ、マルボフロキサシンを有効成分とする牛の注射剤（フォーシル）の動物用医薬品製造販売承認申請がなされたことに伴い、同省から本製剤の承認に係る食品健康影響評価が要請された。（参照 56）

¹ トポイソメラーゼ：DNA 鎖に一時的な切れ目を導入し、閉環 DNA の超らせんの程度の調節や連環状二量体の形成・解除に作用する。

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

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EFSA 及び EMEA (EMA) の評価書並びにマルボシル 2%、マルボシル 10%及びフォーシルの製造販売承認のための審査用資料等を基に、その科学的知見を第 2 版として整理した。(参照 56、62、63)

略称及び検査値等の略称を別紙に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 6 匹) に ^{14}C 標識 MBFX³ を 7 日間経口投与 (10 mg/kg 体重) し、血中濃度を測定する試験が実施された。最終投与 2 時間あるいは 48 時間後までの血漿、尿、糞、ケージ洗浄液を採取し、最終投与 48 時間後に各 6 頭から組織を採取した。

初回投与後の C_{\max} は 1.8~2.3 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 T_{\max} は 1~2 時間であった。24 時間後の放射活性は 0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ まで低下した。主要な排泄経路は尿であり、最終投与 24 時間後までに 54~62%が排泄され、糞からは 32~40%が排泄された。組織中の分布は、腎臓及び肝臓で高かったが、最終投与 48 時間後までにいずれの組織においても 0.4 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 以下まで低下した。(参照 1)

(2) 薬物動態試験 (イヌ)

① イヌ (経口投与)

イヌ (品種不明、雌雄各 2 頭) に ^{14}C 標識 MBFX を 7 日間経口投与 (4 mg/kg 体重) し、最終投与 4 時間あるいは 48 時間後までの血漿、尿、糞、ケージ洗浄液を採取、最終投与 4 時間あるいは 48 時間後に各 2 頭から組織を採取した。

初回投与後の C_{\max} は 1.8~3.5 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 T_{\max} は 1~6 時間であった。24 時間後の血漿中濃度は 0.3~0.7 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ まで低下した。最終投与後の C_{\max} は 2.8~4.1 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 T_{\max} は 0.5~4 時間であった。主要な排泄経路は尿であり、最終投与後 48 時間までに 61~62%が排泄され、糞からは 32~35%が排泄された。組織中の分布は、腎臓及び肝臓で高く、脂肪で低かったが、最終投与 48 時間後までにいずれの組織においても 0.6 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 以下まで低下した。(参照 2)

② イヌ (静脈内、経口、皮下投与)

イヌ (品種不明、雌雄不明、6 頭) に MBFX を単回静脈内投与 (2 mg/kg 体重) し、その後、単回経口投与 (1、2、4 mg/kg 体重) を 3 期クロスオーバー試験⁴として実施した。経口投与後、単回皮下投与 (1、2、4 mg/kg 体重) を 3 期クロスオーバー試験として実施した。

単回静脈内投与において、 $T_{1/2}$ は 12.4 時間、CL は 0.10 L/時間/kg、Vd は 1.9 L/kg であった。単回経口投与において、全投与群で BA は 100%付近であった。2 mg/kg 投与群では、 C_{\max} は 1.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 T_{\max} は 2.5 時間であった。平均 AUC 及び C_{\max} は用量相関

³ 3 位炭素に標識。以下特記しない場合も同様。

⁴ 同一の被験対象に各投与量を順番に投与し、各投与後で評価を行った。

的な直線関係を示した。投与量の40%が尿中に未変化体として排泄された。単回皮下投与における動態は経口投与と同様であったが、 T_{max} は約1時間と短くなった。

また、イヌ（品種不明、雌雄不明、8頭）にMBFXを13週間経口投与（2、4、6 mg/kg 体重/日）する試験を実施した。平均皮膚濃度/血漿中濃度は1.6であった。（参照3）

（3）薬物動態試験（牛）

① 牛（静脈内、筋肉内、皮下投与）

牛（ホルスタイン・フリーシアン種、泌乳牛、2～10歳、6頭）にMBFXを単回静脈内投与（2 mg/kg 体重）し、1週間後に単回筋肉内投与（1、2、4 mg/kg 体重）する試験を実施した。筋肉内投与は、ラテン方格配置3期クロスオーバー試験⁵として実施し、各投与期に1週間あけ、各期とも2頭に各用量を投与した。さらに最終の筋肉内投与から1週間後⁶に皮下投与（2 mg/kg 体重）を実施した。静脈内投与では投与後30時間までの血漿中濃度、48時間までの乳汁中濃度、筋肉内及び皮下投与では投与後48時間までの血漿中濃度を測定した。

結果を表1に示した。

静脈内投与において、乳汁中濃度は投与後10、24時間でそれぞれ0.189、0.019 µg/mLであり、32時間でLOQ（0.010 µg/mL）未満となった。（参照4）

表1 牛へのMBFX投与時の薬物動態に係る各種パラメーター

項目	静脈投与	筋肉投与			皮下投与
投与量 (mg/kg 体重)	2	1	2	4	2
C_{max} (µg/mL)	ND	0.59	1.47	2.56	1.15
T_{max} (h)	ND	0.94	0.79	0.79	0.73
$T_{1/2}$ (h)	5.72	7.26	7.73	8.41	5.49
AUC (µg · h/mL)	6.97	3.51	7.73	14.83	7.59
MRT (h)	3.77	6.33	5.66	6.06	6.10
Vd (L/kg)	2.62	ND	ND	ND	ND
CL_{tot} (L/h/kg)	0.31	ND	ND	ND	ND
BA (%)	ND	100.75	112.85	107.17	110.95

ND：データなし

② 牛（静脈内、筋肉内、皮下投与）

牛（モンベリアード種、約3週齢（反芻開始前）、6頭（雄2頭、雌4頭））にMBFXを単回静脈内投与（2 mg/kg 体重）し、1週間後に単回筋肉内投与（2 mg/kg 体重）、その2週間後に皮下投与（2 mg/kg 体重）する試験を実施した。

結果を表2に示した。（参照5）

⁵ 同一の被験対象に各投与量の投与順を3通り設定して投与し、各投与後に評価を行った。

⁶ 乳房炎を呈した乳牛1頭を別の乳牛に置き換えた。

表2 牛への MBFX 投与時の薬物動態に係る各種パラメーター

項目	静脈内投与		筋肉内投与		皮下投与	
	雄(2)	雌(4)	雄(2)	雌(4)	雄(2)	雌(4)
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	ND	ND	1.55, 2.10	1.34~1.62	1.20, 1.34	1.40~1.51
T _{max} (h)	ND	ND	0.37, 0.75	0.66~0.90	0.42, 1.33	0.42~0.71
T _{1/2} (h)	9.83, 12.1	5.23~7.78	8.63, 12.5	7.51~9.10	9.23, 11.6	5.74~11.1
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	20.3, 26.2	10.5~15.1	15.5, 24.8	10.5~14.9	15.5, 16.8	9.36~15.2
MRT (h)	12.7, 15.6	6.41~9.30	10.1, 15.9	7.71~ 10.47	11.3, 11.9	7.09~9.96
Vd (L/kg)	1.35, 1.43	1.53~1.71	ND	ND	ND	ND
CL _{tot} (L/h/kg)	0.80, 0.10	0.14~0.20	ND	ND	ND	ND
BA (%)	ND	ND	60 ^b , 100	100 ^b	59.2, 83.1	89.1~ 115.4

a : 使用動物数、b : 概算% (約)、ND : データなし

③ 牛及び子牛 (静脈内投与)

牛 (ブラウンスイス種、泌乳牛、4.5~6 歳、3 頭) 又は子牛 (ブラウンスイス種 2 頭、赤白斑牛 1 頭、雌雄不明、約 3 か月齢) に MBFX を静脈内投与 (1、2、4 mg/kg 体重) し、血漿中及び乳汁中濃度を測定した。

牛においては、各投与群でそれぞれ T_{1/2} は 5.0、4.0、4.1 時間、AUC は 4.7、10.9、12.8 mg · h/L、Vd_{ss} は 1.0~1.7 L/kg、CL_{tot} は 3.1~5.2 mL/min/kg であった⁷。

子牛において各投与群でそれぞれ T_{1/2} は 4.4、4.3、4.2 時間、AUC は 5.0、10.9、19.4mg · h/L、Vd_{ss} は 1.0~1.1L/kg、CL_{tot} は 3.1~3.4mL/min/kg であった。(参照 6)

④ 牛 (静脈内投与)

牛 (ホルスタイン・フリーシアン種、2~3 週齢、雄 3 頭) に MBFX を 3 日間静脈内投与 (2 mg/kg 体重/日) し、血漿、排泄物及び組織中濃度を測定した。

T_{1/2} は 10.5 時間、Vd は 10.5 L/kg、CL_{tot} は 0.084 L/kg/h であった。最終投与 4 時間後の組織中 MBFX 濃度は、腎臓、肝臓、筋肉、肺、脂肪で 5.3、2.7、2.7、2.3、1.2 $\mu\text{g/g}$ であった。最終投与 50 時間後の組織中濃度は腎臓で 0.53 $\mu\text{g/g}$ であり、それ以外の組織中濃度は 0.3 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。未変化体の尿及び糞中排泄率はそれぞれ 63~65%、6.2~9.7% であり、総排泄率は 69.4~74.9% であった。(参照 7)

⑤ 牛 (筋肉内投与)

⁷ 1 mg 投与群では 24 時間時点で定量下限未満となったため、分布容積、クリアランスは求められなかった。

牛（モンベリアード種、約1か月齢（反芻開始前）、6頭（雄2頭、雌4頭））にMBFXを単回筋肉内投与（2 mg/kg 体重）し、投与2時間後の血漿及び組織中濃度を測定した。雌雄による差はほとんど認められず、各パラメーターは雌雄を混合して算出された。

平均血漿中濃度は1.34 µg/mLであった。組織中濃度は、胆汁 2.52 µg/mL、滑液 0.902 µg/mL、筋肉 1.78 µg/g、注射部位の筋肉 93.99 µg/g、心臓 2.14 µg/g、肝臓 2.79 µg/g、腎臓 5.99 µg/g、肺 1.77 µg/g、脳 0.79 µg/g、空腸 1.69 µg/g、第四胃 1.36 µg/g、子宮 1.27 µg/g、精巣 1.71 µg/g、脂肪 1.59 µg/g であった。組織中濃度/血漿中濃度は、滑液 0.674、脳 0.59、子宮 0.99、精巣 1.16、第四胃 1.01、脂肪 1.17、空腸 1.25、肺 1.32、筋肉 1.33、心臓 1.59、胆汁 1.90、肝臓 2.09、腎臓 4.49、注射部位の筋肉 71.81 であった。（参照 8）

⑥ 牛（皮下投与）

牛（ホルスタイン・フリーシアン種、泌乳牛、体重約 500 kg、3頭）に¹⁴C 標識 MBFX を5日間皮下投与（2 mg/kg 体重/日）し、血漿、排泄物及び組織中濃度を測定した。

血中濃度は、最終投与終了 0.5 時間後に C_{max} 1.71~2.13 µg-eq/mL、24 時間後には 0.01 µg-eq/mL となった。初回及び最終回投与 24 時間後の AUC は 7.69~7.81⁸、7.24~7.45 µg-eq·h/mL であった。最終投与 2、4、8 日後までの尿中排泄率はそれぞれ 46.74、41.16、45.77%、糞中排泄率は 43.57、50.22、50.44% であった。

乳汁中濃度は、投与約 7.5 時間後で約 0.2~0.4 µg-eq/g、約 16 時間後には約 0.01~0.02 µg-eq/g となった。乳汁中回収率は 0.13% であった。

最終投与後の組織中濃度を表 3 に示した。

最終投与 2 日後で筋肉、腎脂肪及び大網脂肪中濃度は LOQ 付近又は LOQ 未満であった。胆汁中濃度は、最終投与 2 日後で 0.04 µg-eq/g であったが、4、8 日後には LOQ（0.01 µg-eq/g）未満となった。組織中回収率は 0.01% であった。（参照 9、55）

表 3 牛への¹⁴C 標識 MBFX 皮下投与後の組織中濃度（µg-eq/g）

組織	最終投与後日数		
	2	4	8
肝臓	0.10	0.03	0.03
腎臓	0.04	0.02	0.01
肺	0.03	0.01	0.01
注射部位	0.08	0.08	0.08
筋肉	LOQ	ND	ND
腎脂肪	LOQ	ND	ND
大網脂肪	LOQ	ND	ND
胆汁	0.04	LOQ	LOQ

LOQ（筋肉、胆汁：0.01 µg-eq/g、腎脂肪、大網脂肪：0.03 µg-eq/g）

ND：データなし

⁸ 3頭中1頭について、投与したMBFXの一部が血管内に注入された可能性があることから、この1頭については除外した。

⑦ 牛（皮下投与）

牛（ヘレフォード/ホルスタイン・フリーシアン交雑種、48～65 kg、雌雄各 8 頭）に ^{14}C 標識 MBFX を 5 日間皮下投与（2 mg/kg 体重/日）し、雌雄各 2 頭から血漿、雌 2 頭、雄 1 頭から排泄物、投与 4、48、96、192 時間後に雌雄各 2 頭から組織を採取し、放射活性を測定した。雌雄による差はほとんど認められず、各パラメーターは雌雄を混合して算出された。

初回投与後の C_{max} は約 1.4～1.6 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 T_{max} は 0.25～1 時間、 $T_{1/2}$ は約 12 時間、投与 24 時間後の血漿中濃度は約 0.1～0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ となった。最終投与後の C_{max} は約 1.4～1.8 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 T_{max} は 0.5～2 時間、投与 24 時間後の血漿中濃度は約 0.3 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ となり、初回投与後と同様であった。総放射活性濃度の 88～96% が回収された。尿及び糞中排泄率はそれぞれ 72～81%、5～13% で、各投与の 24 時間以内に各投与量の 80～90% が消失した。

最終投与後の組織中濃度を表 4 に示した。

大部分の組織において最終投与 96、192 時間後に LOQ 付近又は LOQ 未満となった。（参照 10）

表 4 牛への ^{14}C 標識 MBFX 皮下投与後の組織中濃度 ($\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$)

組織	最終投与後の時間 (h)			
	4	48	96	192
肝臓	2.42	0.79	0.08	0.02
腎臓	4.27	0.39	0.08	0.02
肺	1.54	0.15	0.03	LOQ
筋肉（最終注射部位） ⁹	3.06	0.17	0.03	LOQ
筋肉	1.69	0.13	0.02	LOQ
皮膚（最終注射部位） ¹⁰	0.65	0.94	0.91	0.26
腎脂肪	1.11	0.09	LOQ	LOQ
大網脂肪	0.82	0.06	LOQ	LOQ
胆汁	43.25	4.00	ND	ND

LOQ（肝臓、腎臓、肺、最終投与部位の筋肉、最終投与部位の皮膚、筋肉、胆汁：0.01 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、腎脂肪、大網脂肪：0.03 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ ）

ND：データなし

⑧ 牛（静脈内、筋肉内投与）

牛（ホルスタイン 7 頭、エアシャー種 1 頭、モンベリアード種 1 頭、交雑種 1 頭、泌乳牛、約 2 歳 11 か月齢～10 歳 6 か月齢、体重 469～855 kg）に MBFX（16% 溶液）を

⁹ 雌雄各 6 頭のデータ。

¹⁰ 雌雄各 6 頭のデータ。

クロスオーバー¹¹で単回静脈内又は筋肉内投与（10 mg/kg 体重/日）した¹²。

血液及び乳は投与 96 時間後まで採取し、蛍光検出 HPLC 法で試料中の MBFX を測定した（LOQ : 0.002 µg/mL）。

血漿中及び乳中の測定値から得られた薬物動態に係る各種パラメーターを表 5 に示した。

いずれの投与方法においても MBFX の血液から乳汁への移行は迅速であり、両投与方法での血漿中及び乳中 AUC_{inf} の値は極めて類似していた。MBFX の対象菌種への効果は、同程度と考えられる。しかしながら、乳中 C_{max} は、静脈内投与後に比べ、筋肉内投与後の方が低かった。（参照 64）

表 5 牛における MBFX 投与後の薬物動態に係る各種パラメーター

項目	静脈内投与		筋肉内投与	
	血漿中	乳中	血漿中	乳中
C ₀ (µg/mL)	32.48±10.49	ND	ND	ND
C _{max} (µg/mL)	ND	5.292±1.607	8.201±1.989	4.127±0.7140
T _{max} (h)	ND	2.20±1.03	0.73±0.14	2.80±1.03
T _{1/2K01} (h)	ND	0.78±0.42	0.22±0.06	1.30±0.61
T _{1/2K10} (h)	1.23±0.35	2.65±0.33	2.98±0.50	2.73±0.31
T _{1/2λz} (h)	13.61±2.17	12.02±2.36	11.94±1.05	11.70±1.59
AUC _{inf} (µg · h/mL)	48.30±4.510	34.92±6.285	43.66±4.256	34.51±4.148
MRT _{inf} (h)	4.03±0.59	5.80±0.96	5.36±0.56	6.84±0.86
Vd _{ss} (L/kg)	0.8367±0.09927	ND	ND	ND
CL (L/h/kg)	0.2092±0.02107	ND	ND	ND
BA (%)	ND	ND	90.74±8.33	ND

LOQ : 0.002 µg/mL

ND : データなし

(4) 薬物動態試験 (豚)

① 豚 (静脈内、筋肉内投与)

豚 (大ヨークシャー×ベルギーランドレース×ピエトレン交雑種、3 か月齢、体重 16 ~22 kg、雌雄各 3 頭) に MBFX を単回静脈内投与 (2 mg/kg 体重) し、1 週間後に単回筋肉内投与 (2、4、8 mg/kg 体重) を実施した。筋肉内投与は、ラテン方格配置 3 期クロスオーバー試験¹³として実施し、各投与期のために 1 週間あけ、2 頭に各用量 (2、4、8 mg/kg 体重) を投与した。

¹¹ 同一の被験対象に静脈内投与及び筋肉内投与を順番に実施し、各投与後に評価を行った。

¹² 各投与方法での投与の間は、最低 6 日間あけた。

¹³ 同一の被験対象に各投与量の投与順を 3 通り設定して投与し、各投与後に評価を行った。

さらに筋肉内投与から2週間後に2回目の単回静脈内投与(2 mg/kg 体重)を実施した。各投与経路における血漿中濃度をHPLCで測定した。また、4 mg/kg 筋肉内投与群のみバイオアッセイでも測定した。雌雄による差はほとんど認められず、各パラメーターは雌雄を混合して算出された。

結果を表6に示した。

HPLCとバイオアッセイでの $T_{1/2}$ 、MRT、 C_{max} 、 T_{max} 、AUCの結果をt検定で比較したところ、 $T_{1/2}$ 、MRT、 T_{max} に有意差は認められなかった。 C_{max} 、AUCは最大5%レベルまで有意差を示し、HPLC値の方が高値であった。(参照11)

表6 豚におけるMBFX投与後の薬物動態に係る各種パラメーター

項目	静脈内投与 (2 mg/kg 体重)		筋肉内投与 (mg/kg 体重)			
	1回目	2回目	2	4	4	8
投与条件	1回目	2回目	2	4	4	8
測定条件	HPLC	HPLC	HPLC	HPLC	バイオアッセイ	HPLC
動物数(頭)	6	6	2	2	2	2
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	ND	ND	1.430	2.961	2.615	5.074
T_{max} (h)	ND	ND	0.80	0.69	0.69	0.75
$T_{1/2}$ (h)	8.24	7.77	9.48	10.30	10.15	10.60
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	11.688	12.302	13.449	29.091	24.940	58.582
MRT (h)	9.87	9.15	10.99	11.57	12.05	12.45
Vd (L/kg)	2.11	1.95	ND	ND	ND	ND
Vd _{ss} (L/kg)	1.77	1.64	ND	ND	ND	ND
CL _{tot} (L/h/kg)	0.172	0.164	ND	ND	ND	ND
BA (%)	ND	ND	115.0	124.8	ND	125.4

ND: データなし

② 豚(筋肉内投与)

豚(ランドレース種、体重約20 kg、雌雄各8頭)に ^{14}C 標識MBFXを5日間筋肉内投与(2 mg/kg 体重/日)し、雌雄各2頭から血漿、雌2頭、雄1頭から排泄物、4、48、96、192時間後に雌雄各2頭から組織を採取し放射活性を測定した。雌雄による差はほとんど認められず、各パラメーターは雌雄を混合して算出された。血漿、排泄物及び組織中濃度¹⁴を測定した。初回投与後の C_{max} は1.13~1.33 $\mu\text{g-eq/mL}$ 、 T_{max} は0.25~1時間、投与24時間後の血漿中濃度は0.10~0.13 $\mu\text{g-eq/mL}$ となった。最終投与後の C_{max} は0.92~1.42 $\mu\text{g-eq/mL}$ 、 T_{max} は0.5~2時間、投与24時間後の血漿中濃度は0.09~0.10 $\mu\text{g-eq/mL}$ となり、初回投与後と同様であった。投与48時間後には血漿中濃度は0.02 $\mu\text{g-eq/mL}$ となった。総放射活性濃度の84~92%が回収された。尿及び糞中排

¹⁴ 血漿は雌雄各2頭、排泄物は雄1頭、雌2頭、組織中濃度は雌雄各8頭のデータ

泄率はそれぞれ 51～60%、27～29%で、各投与の 24 時間以内に各投与量の 71～79% が消失した。

最終投与後の組織中濃度を表 7 に示した。

最終投与 96 時間後以降の肝臓、腎臓以外の組織中濃度は LOD 付近又は LOD 未満となった。(参照 12)

表 7 豚への ¹⁴C 標識 MBFX 投与後の組織中濃度 (μg-eq/g 又は μg-eq/mL)

組織	最終投与後の時間 (h)			
	4	48	96	192
肝臓	1.27	0.09	0.05	0.03
腎臓	2.55	0.07	0.02	0.01
肺	1.20	0.03	LOD	LOD
筋肉	1.12	0.02	LOD	LOD
皮膚	0.65	0.09	LOD	LOD
大網脂肪	0.48	0.03	LOD	LOD
腎脂肪	0.73	0.02	LOD	LOD
胆汁	4.77	0.10	LOD	LOD
最終注射部位	1.04	0.03	LOD	LOD
全血	0.69	0.01	LOD	LOD
血漿	0.67	0.01	LOD	LOD

LOD (肝臓、腎臓、肺、筋肉、胆汁、最終注射部位、全血 : 0.004～0.005 μg-eq/g ; 皮膚、大網脂肪、腎脂肪 : 0.01 μg-eq/g)

(5) その他の薬物動態試験

① 各種動物における薬物動態試験 (ラット、イヌ、子牛、牛、豚)

ラット、イヌ、反芻開始前の子牛、牛及び豚に ¹⁴C 標識 MBFX を投与 (ラット : 経口、イヌ : 経口、子牛 : 経口、皮下、牛 : 皮下、豚 : 筋肉内) し、排泄物中あるいは組織中の未変化体、代謝物の存在比が検討された。雌雄による差はほとんど認められず、各パラメーターは雌雄を混合して算出された。

ラット (経口投与、雌雄各 3 匹) では、尿中に未変化体が 70～81%、極性物質 (主要なものは抱合体) が 16～25%、糞中には、未変化体が 80～96%、極性物質が 1～3%、脱メチル化体が 11%認められた。

イヌ (経口投与、雌雄各 1 頭) では、尿中に未変化体が 76～83%、N-オキシドが 11～14%、極性物質が 4～6%、糞中には未変化体が 85～97%、N-オキシドが 5%、極性物質が 5%認められた。

子牛の経口投与 (雌 2 頭、雄 1 頭) においては、排泄物中の未変化体の割合は 89～96%であり、尿中に 2～3%のマルボフロキサシン N-オキシド (以下「N-オキシド」という。) 及び 2～4%の極性物質、糞中に 3%の脱メチル化体が認められた。胆汁には、未変化体が 13～17%、極性物質 (主要なものは抱合体) が 73～78%、N-オキシドが 3～

4%認められた。肝臓及び腎臓には、未変化体が 86～93%及び極性物質が 5%認められた。皮下投与については、排泄物中の未変化体の割合は 90～95%であり、尿中に 3%の N-オキシド及び 2～4%の極性物質、糞中に 2%の脱メチル化体が認められた。胆汁には、未変化体が 17～18%、極性物質（主要なものは抱合体）が 68～74%、N-オキシドが 5～8%認められた。肝臓及び腎臓には、未変化体が 71～96%、極性物質が 4～9%¹⁵、非極性物質が 4～5%認められた。

牛（皮下投与、泌乳牛 3 頭）においては、排泄物中の未変化体の割合は 97～99%、乳汁中に投与 1 日後に未変化体が 80～93%認められた。

豚（筋肉内、雌 2 頭、雄 1 頭）においては、尿中に未変化体が 83～88%、N-オキシドが 2～5%、極性物質が 5～10%、糞中には未変化体が 93～98%、N-オキシドが 4%認められた。胆汁には、未変化体が 21～38%認められた。肝臓及び腎臓には、未変化体が 54～97%、最終投与部位、腎脂肪、大網脂肪における未変化体の割合はそれぞれ 95～99%、95～96%、85～90%認められた。（参照 14）

② 血漿たん白質結合試験（ヒト、牛、子牛、馬、豚、イヌ、ネコ）

in vitro でのヒト、牛、反芻開始前の子牛、馬、豚、イヌ、ネコの血漿における MBFX のたん白質結合試験が実施された。

ヒトは 0.06～5.1 µg/mL、牛、反芻開始前の子牛、馬、豚、ネコは 0.05～6.0 µg/mL、イヌは 0.008～12.7 µg/mL の濃度範囲で測定された。MBFX のたん白質結合率は全濃度範囲で一定であり、ヒト 5.7%、牛 32.5%、反芻開始前の子牛 26.2%、馬 3.5%、豚 3.7%、イヌ 9.1%、ネコ 7.3%であった。イヌにおいてたん白質結合率に対する pH の影響について試験したところ、pH7.0 から pH7.6 に増加することにより遊離型の割合が 94.8% から 83.3%に低下した。（参照 13）

2. 残留試験

(1) 残留試験（牛）

① 牛（筋肉内投与）

牛（ホルスタイン種、雄、15～24 日齢、4 頭/時点）に MBFX を 5 日間筋肉内投与（2 mg/kg 体重/日）し、投与 12 時間、1、2、3 日後に組織を採取し、MBFX 濃度を測定した。

最終投与 12 時間後の組織中濃度は、腎臓、注射部位筋肉（半膜様筋）、肝臓、注射部位周辺筋肉、筋肉（背最長筋）、小腸、脂肪の順に高い値であった。投与 3 日後の腎臓の濃度は 0.05 µg/g であった。脂肪は投与 2 日後、腎臓以外の組織では投与 3 日後で LOQ（0.02 µg/g）付近又は未満となった。（参照 15）

② 牛（筋肉内投与）

牛（ホルスタイン種、3 週齢、雄 10 頭、雌 2 頭）に MBFX を 5 日間筋肉内投与（2 mg/kg 体重/日）し、投与 2 日後に雄 2 頭、雌 2 頭から、4 及び 8 日後にそれぞれ雄 4 頭

¹⁵ プロテアーゼ分解した肝では 4～11%

から組織を採取し、MBFX 濃度を HPLC 法により測定した。

投与 2 日後の組織中濃度において雌雄による差はほとんど認められず、各パラメーターは雌雄を混合して算出した。最終投与 2 日後の組織中濃度は、腎臓、肝臓、筋肉（後四分体）、注射部位（頸部筋肉）、脂肪の順で、脂肪では LOQ (0.025 µg/g) 未満であった。最終投与 4 日後では全組織中濃度は低下しており、脂肪では LOQ 未満であった。8 日後には腎臓 (0.028 µg/g) 以外の組織で LOQ 未満となった。（参照 16）

③ 牛（単回静脈内投与）

牛（ホルスタイン種、雌雄各 2 頭/時点、 対照群：雌 1 頭）に MBFX を単回静脈内投与（10 mg/kg 体重/日）し、投与 1、2、3、4 及び 5 日後に各組織（筋肉（背最長筋）、脂肪、腎臓、肝臓及び小腸）を採取し、MBFX 濃度を HPLC/MS 法又は LC/MS 法により測定した。

MBFX 投与群のいずれの臓器・組織においても投与 1 日後に最高濃度（腎臓では 0.21 µg/g）を示し、投与後日数の経過に伴い低下した。脂肪では投与 2 日後、筋肉では投与 3 日後、肝臓と小腸では投与 4 日後以降、全例が LOQ (0.005 µg/g) 未満となり、最も高濃度の残留がみられた腎臓では投与 5 日後で 4 例中 1 例が LOQ 相当、他は LOQ 未満となり、消失は速やかであった。対照群では、全試料が LOQ 未満であった。（参照 65）

④ 牛（単回静脈内投与）

牛（ホルスタイン種、雌雄各 2 頭/時点、 対照群：雌 1 頭）に MBFX を単回静脈内投与（10 mg/kg 体重/日）し、投与 1、2、3、4 及び 5 日後に各種組織（筋肉（右側背最長筋）、脂肪、腎臓、肝臓及び小腸）を採取し、MBFX 濃度を HPLC/MS 法又は LC/MS 法により測定した。

MBFX 投与群では、いずれの臓器・組織においても投与 1 日後に最高濃度（腎臓では 0.68 µg/g）を示し、経時的に低下した。脂肪では、投与 2 日後で全例が LOQ (0.005 µg/g) 未満となり、筋肉、肝臓及び小腸では、投与 4 日後から LOQ 未満の個体が確認され、投与 5 日後には全例が LOQ 未満となった。最も高い残留濃度がみられた腎臓では、投与 5 日後には 4 例中 1 例が LOQ 未満、他の 3 例はほぼ LOQ 値 (0.006 又は 0.007 µg/g) であった。なお、対照群は、全試料が LOQ 未満であった。（参照 66）

⑤ 乳（筋肉内投与）

牛（ホルスタイン種、泌乳牛、4 頭）に MBFX を 5 日間筋肉内投与（2 mg/kg 体重/日）し、最終投与 72 時間後までの乳汁を採取し、MBFX 濃度を HPLC 法により測定した。

最終投与後 12 時間では全頭から検出されたが、24 時間には全例が LOQ (0.02 µg/g) 未満となった。（参照 17）

⑥ 乳（筋肉内投与）

牛（モンベリアード種、泌乳牛、年齢 2.5～6 歳、8 頭）に MBFX を 5 日間筋肉内投与（2 mg/kg 体重/日）した。最終投与日の夕方を 1 回目とし、以降朝夕 1 日 2 回のペー

スで5回まで乳汁を採取し、MBFX濃度をHPLC法により測定した。

初回の乳汁中濃度は0.378 µg/mLであり、2回目には0.033 µg/mL、5回目には0.003 µg/mLとなり、LOQ (0.001 µg/mL) 付近となった。(参照 18)

⑦ 乳 (単回静脈内投与)

牛 (ホルスタイン種、4頭) にMBFX (16%溶液) を単回静脈内投与 (10 mg/kg 体重/日) し、投与前並びに投与12、24、36、48、60、72、84及び96時間後に乳汁 (4頭/時点) を採取し、MBFX濃度をLC/MS法により測定した。

MBFXは投与12時間後に最も高い濃度 (0.49±0.19 µg/g) が検出され、その後減衰しながら投与48時間後まで全例で検出され、投与72時間後では全例がLOQ (0.005 µg/g) 未満となった。なお、投与前試料は、全例がLOQ未満であった。(参照 67)

⑧ 乳 (単回静脈内投与)

牛 (プリム・ホルスタイン種14頭、モンベリアード種4頭、交雑種2頭) にMBFX (16%溶液) を単回静脈内投与 (10 mg/kg 体重/日) し、投与前並びに投与12、24、36、48、60、72、84、96及び108時間後に乳汁 (20頭/時点) を採取し、MBFX濃度をHPLC/蛍光検出法により測定した。

投与12時間後に最も高い濃度 (1.293±0.3098 µg/mL) が全例で確認され、その後低下しながら投与60時間後まで推移し、投与96時間後には全例でLOQ未満 (0.002 µg/mL) となった。なお、投与前試料は、全例がLOQ未満であった。(参照 68)

(2) 残留試験 (豚)

① 豚 (筋肉内投与)

豚 (大ヨークシャー系、2~3か月齢、雌雄各8頭) にMBFXを5日間筋肉内投与 (2 mg/kg 体重/日) し、最終投与12時間、1、2、3日後にそれぞれ雌雄各2頭から組織を採取し、MBFX濃度を測定した。

雌雄による差はほとんど認められず、各パラメーターは雌雄を混合して算出した。最終投与12時間後の組織中濃度は、腎臓、肝臓、注射部位筋肉、筋肉、注射部位周辺筋肉、小腸、脂肪の順であった。最終投与2日後では、腎臓0.05 µg/g、脂肪でLOQ (0.02 µg/g) 未満となり、その他の組織ではLOQ付近又は未満であった。最終投与3日後では腎臓でLOQ付近又は未満となり、その他の組織ではLOQ未満となった。(参照 19)

② 豚 (筋肉内投与)

豚 (大ヨークシャー種×ピエトレン種×ランドレース種交雑種、5週齢、雌雄各8頭) にMBFXを5日間筋肉内投与 (2 mg/kg 体重/日) し、最終投与2、3、4、6日後にそれぞれ雌雄各2頭から組織を採取し、MBFX濃度をHPLC法により測定した。雌雄による差はほとんど認められず、各パラメーターは雌雄を混合して算出した。

最終投与2日後の組織中濃度は、腎臓で0.070 µg/gであり、以下、注射部位の筋肉、肝臓、筋肉、脂肪の順であった。腎臓中濃度は、最終投与6日後で0.011 µg/gであった。その他の組織では、最終投与3日後以降にLOQ (0.005 µg/g) 付近又は未満となり、筋

肉では4日後以降、肝臓、脂肪では6日後にLOQ未満となった。(参照20)

3. 遺伝毒性試験

MBFXの遺伝毒性試験結果を表8に示した。

表8 MBFXの遺伝毒性試験結果

試験		対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA97、TA98、 TA100、TA102、 TA1535、TA1537、 TA1538	プレート法： 3.16～500 ng/plate (±S9) ^a プレインキュベーション法： 1～100 ng/plate (±S9) ^b プレート法 (TA102のみ)： 12.5～1,000 ng/plate (-S9) ^c	陽性 (TA102)	参照 33
	変異原性試験 (遺伝子変換試験・復帰突然変異試験・体細胞組換え試験)	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D7	3.33～333 µg/mL (±S9) ^d	陽性	参照 34
	染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	500～2,000 µg/mL (±S9)；2時間処理、処理後22時間培養 ^e 600～1,800 µg/mL (±S9)；3時間処理、処理後22時間培養 ^e 125～500 µg/mL (-S9)；48時間処理、処理後24時間培養	陰性	参照 37
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79) (<i>HPRT</i> 遺伝子)	100～1,000 µg/mL (-S9)；16時間処理 500～1,500 µg/mL (-S9)；3時間又は5時間処理 ^f 200～2,400 µg/mL (+S9)；5時間処理 ^h	不明瞭 (-S9) ^g 陽性 (+S9) ⁱ	参照 35
	不定期DNA合成試験	ラット初代培養肝細胞	100～1,200 µg/mL；18時間処理 ^j	陰性	参照 36
<i>in vivo</i>	不定期DNA合成試験	雄ラット	800、2,000 mg/kg 体重 単回強制経口投与；投与2～4時間後又は12～14時間後に肝細胞採取	陰性	参照 38
	小核試験	雌雄マウス(骨髄細胞)	500、1,000 mg/kg 体重 単回強制経口投与；500 mg/kg 体重は投与24時間後に、1,000 mg/kg 体重は投与24、48、72時間後に骨髄標本作製	陰性	参照 39

±S9：活性代謝系存在下及び非存在下

- a : 菌株により異なるが、100 ng/plate 以上で菌株に対する生育阻害
- b : 100 ng/plate で菌株に対する生育阻害
- c : 異なる 3 ロットの試験、100 又は 400 ng/plate 以上で菌株に対する生育阻害
- d : 333 µg/mL で毒性影響
- e : -S9 で 1,800 µg/mL 以上、+S9 で 250 µg/mL 以上で細胞毒性
- f : 1,000 µg/mL (16 時間処理) で細胞生存率 41~64%、1,500 µg/mL (3 時間処理) では 85%、1,500 µg/mL (5 時間処理) では 59%
- g : *HPRT* 突然変異の増加が認められるものの、用量相関性、再現性なし
- h : 1,600 µg/mL (5 時間処理) で細胞生存率 70~97%、2,400 µg/mL (5 時間処理) で 33%
- i : 1,600 µg/mL で陽性
- j : 500 µg/mL 以上で細胞の形態変化。1,200 µg/mL は形態が正常な細胞を十分に得るための最高濃度。

上記のように MBFX について、*in vitro* では細菌復帰突然変異試験、酵母変異原性試験及び細胞遺伝子突然変異試験で陽性であった。一方で、*in vitro* の染色体異常試験及び不定期 DNA 合成試験並びに *in vivo* の投与可能な上限量まで投与した肝不定期 DNA 合成試験及び骨髓小核試験において陰性であった。復帰突然変異試験では TA102 株のみ陽性結果が認められたが、同株は他のキノロン系抗菌薬においても陽性結果を示すことが報告されている。TA102 株は活性酸素種に感受性を示すとされ、MBFX 等の強い抗菌活性によって細菌がストレスを受け、産生誘導された活性酸素種により陽性を示したと思われる (参照 69)。また、MBFX はトポイソメラーゼ II に作用し、DNA 複製を阻害すると考えられている。キノロン系抗菌薬はその作用機序から高濃度で哺乳動物細胞のトポイソメラーゼ II を阻害することから、MBFX による酵母や哺乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験での陽性結果は、直接的な DNA との反応ではなく酵素の阻害に起因するもので、活性酸素種の産生も含め、閾値を有すると考えられる。したがって、MBFX の作用機序及び哺乳類のトポイソメラーゼ II に対する感受性が細菌よりも極めて低いことを考慮すると、MBFX が生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性は低いと考えられる。

以上の結果から、食品安全委員会は、MBFX には生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えた。

4. 急性毒性試験

各動物種における急性毒性試験の結果を表9に示した。(参照 21~24)

表9 各動物種におけるMBFXのLD₅₀

動物種	投与物質	性別(系統)	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス	MBFX	雄(ICR)	経口	1,781
		雌(ICR)		1,822
		雄(ICR)	皮下	1,121
		雌(ICR)		972
ラット		雄(SD)	経口	3,772
		雌(SD)		2,720
		雄(SD)	皮下	2,094
		雌(SD)		1,837
		雌(SD)	筋肉内	1,000~2,000
		雌(SD)	腹腔内	500~1,000

5. 亜急性毒性試験

(1) 4週間亜急性毒性試験①(ラット、MBFX、経口投与)

ラット(SD系、5週齢、雄5匹/群)にMBFXを4週間経口投与(0、100、500、1,000 mg/kg 体重/日)し、亜急性毒性試験が実施された。

一般状態、体重及び摂餌量の検査、血液学的及び血液生化学的検査、尿検査、解剖及び病理組織学的検査並びに眼検査が実施された。

毒性所見を表10に示した。

試験期間を通し死亡例はみられなかった。また、眼検査¹⁶、血液学的検査及び血液生化学的検査では、異常は認められなかった。(参考 25、55)

食品安全委員会は、500 mg/kg 体重/日以上でみられた一般状態及び腎の相対重量への影響から、本試験におけるNOAELを100 mg/kg 体重/日と判断した。なお、全ての投与群で盲腸重量の増加及び盲腸の拡張が認められたが、この盲腸の所見は抗菌活性に由来する腸内細菌叢の変動の二次的影響と考えた。

表10 ラットの4週間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重)	主要な毒性所見 (雌雄とも)
1,000	体重増加量の低値、摂餌量の低値、尿量の減少、尿pHの低値、尿比重の高値、臓器相対重量の高値(左甲状腺、副腎、精巣)、大腿骨遠位端の膝関節軟骨表面に水疱、陥凹部窩又は白色化(2/5例)、関節軟骨の嚢胞状病変(2/5例)及び剥離(1/5例)、前立腺上皮の萎縮(1/5例)
≥500	一過性の流涎、腎相対重量の高値
100	毒性所見なし

¹⁶ 眼球、眼表面、眼底網膜電(位)図

(2) 4 週間亜急性毒性試験② (ラット、MBFX、経口投与)

ラット (SD 系、5 週齢、雌雄各 5 匹/群) に MBFX を 4 週間経口投与 (0、8、40、200、1,000 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

一般状態、体重及び摂餌量の検査、血液学的及び血液生化学的検査、尿検査、病理解剖学的検査、眼検査並びに神経行動毒性検査¹⁷が実施されたが、病理組織学的検査は実施されなかった。

毒性所見を表 11 に示した。

試験期間を通し、いずれの投与群においても死亡例は認められず、眼検査及び神経行動毒性検査では異常はみられなかった。(参考 26、55)

食品安全委員会は、1,000 mg/kg 体重/日でみられた一般状態、病理解剖所見並びに血液学的及び血液生化学的検査値から、本試験における NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と判断した。なお、40 mg/kg 体重/日以上投与群で盲腸重量の増加及び盲腸の拡張が認められたが、この盲腸の所見は抗菌活性に由来する腸内細菌叢の変動の二次的影響と考えた。

表 11 ラットの 4 週間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重)	主要な毒性所見	
	雄	雌
1,000	一過性の流涎、体重増加の抑制傾向及び投与 10 日目で体重低値、尿沈査中の結晶析出(5/5 例)、尿タンパク質高値傾向、プロトロンビン時間短縮、ALT、血糖及び Tcho の高値、総ビリルビン、K ⁺ 及び Cl ⁻ の低値、大腿骨遠位端軟骨の片側性びらん (1/5 例)	一過性の流涎、摂餌量の高値、尿沈査中の結晶析出(3/5 例)、尿タンパク質高値、好中球比低値及びリンパ球比高値、ALT の高値、Tcho の高値傾向、大腿骨遠位端軟骨の片側性・両側性のびらん (各 1/5 例) 及び片側性水疱様病変 (1/5 例)
≤200	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、MBFX、混餌投与)

ラット (Wistar 系、日齢不明、体重 (雄 : 160 g、雌 : 130 g)、雌雄各 26 匹/群) に MBFX を 13 週間混餌投与 (0、4、50、600 mg/kg 体重/日) して亜急性毒性試験を実施し、その後、雌雄各 6 匹/群を用いて 6 週間の回復期が設けられた。

一般状態、体重及び摂餌量の検査、血液学的及び血液生化学的検査、尿検査並びに病理解剖及び病理組織学的検査が実施された。

毒性所見を表 12 に示した。(参考 27、55)

食品安全委員会は、50 mg/kg 体重/日以上でみられた血液生化学検査値、臓器重量への影響及び病理解剖所見から、本試験における NOAEL を 4 mg/kg 体重/日と判断した。なお、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で盲腸の相対重量の増加及び盲腸の拡張が認

¹⁷ 詳細な臨床観察、感覚反射機能検査、握力、着地開脚幅、自発運動量を測定

められたが、この盲腸の所見は抗菌活性に由来する腸内細菌叢の変動の二次的影響と考えた。

表 12 ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重)	主要な毒性所見	
	雄	雌
600	死亡率増加 (尿路閉塞)、軽度の外部生殖器の汚れ・被毛失、体重増加量の低値、飲水量高値、Tcho 及び ALT の高値、膝の関節軟骨異常 (変色、粗面化、びらん)、精巣上体の結節 (2/20 例)、臓器相対重量の高値 (腎臓、胸腺、副腎)、精巣上体相対重量の低値、腎尿細管上皮のヒアリン小滴 ¹⁸ (回復期後には消失) (4/20 例)、軽度の精細管萎縮 (5/20 例)、精子減少 (8/20 例)、未成熟精子 (11/20 例) 及び精子肉芽腫 (2/20 例)、関節軟骨剥離、増殖した軟骨細胞のクラスター形成、軟骨融解	体重増加量の低値、尿ケトン体の高値、Tcho、ALT 及びクレアチニンの高値、膝の関節軟骨異常 (変色、粗面化、びらん)、関節軟骨剥離、増殖した軟骨細胞のクラスター形成、軟骨融解
≥50	血清グロブリンの低値、臓器相対重量の高値 (肝臓、下垂体)、副性腺相対重量の低値、膝関節軟骨粗面化 (1/26 例)	血清グロブリンの低値、膝関節軟骨粗面化 (1/26 例)
4	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 13 週間亜急性毒性試験① (イヌ、MBFX、経口投与)

イヌ (ビーグル種、12 か月齢、体重 (雌: 8 kg、雄: 10 kg)、雌雄各 4 頭/群) に MBFX (ゼラチンカプセル入り) を 13 週間経口投与 (0、1、4、40 mg/kg 体重/日) する亜急性毒性試験が実施された。

一般状態、体重及び摂餌量の検査、血液学的及び血液生化学的検査、尿検査、病理解剖及び病理組織学的検査、眼検査、心電図検査¹⁹並びに臨床神経学的検査²⁰が実施された。

毒性所見を表 13 に示した。

試験期間を通し死亡例はなく、摂餌量、眼検査 (検眼鏡)、心電図、臨床神経学的検査及び血液学的検査に異常は認められなかった。(参考 28、55)

食品安全委員会は、40 mg/kg 体重/日でみられた一般状態、血液学的及び血液生化学

¹⁸ 硝子滴ともいう。

¹⁹ 試験開始 6 週目に対照群及び高用量群について測定

²⁰ 意識、行動、姿勢、歩行、協調、固有受容 (身体の位置、動き等に関する情報をもたらす感覚受容器によって支援される、協調的な神経学的及び生理学的反応)、痛みに対する感受性、脊髄及び脳神経反射を検査

的検査値並びに病理解剖所見への影響から、本試験における NOAEL を 4 mg/kg 体重/日と判断した。なお、尿検査では、40 mg/kg 体重/日投与群の雄及び全投与群の雌で尿沈渣中の無定形塩の高値傾向、全投与群の雄で三リン酸塩の高値傾向、全投与群の雌で円形上皮細胞の高値傾向がみられたが、薬剤の尿中排泄を反映したもので、毒性影響ではないと考えた。

表 13 イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重)	主要な毒性所見	
	雄	雌
40	嘔吐、流涎、運動活性の低下、体重増加量の低値、血中アルブミンの軽度高値、血中グロブリンの低値、A/G 比の高値、赤血球増加傾向、臓器相対重量の高値（精巣上体、前立腺、脾臓）、精細管の軽度萎縮（1/4 例）、精巣上体の精子肉芽腫（1/4 例）、関節軟骨のびらん（2/4 例）、関節軟骨の剥離及び軟骨細胞増殖によるクラスター形成（1/4 例）	嘔吐、流涎、運動活性の低下 ^a 、体重増加量の低値、血中アルブミンの軽度高値、血中グロブリン値の低値、A/G 比の高値、尿 pH の低値、臓器相対重量の高値（腎臓、卵巣、脾臓）、膀胱の赤変色（3/4 例）、関節軟骨びらん（3/4 例）、関節軟骨の剥離及び軟骨細胞増殖によるクラスター形成（1/4 例）
≤4	毒性所見なし	毒性所見なし

a : 40 mg/kg 体重/日を投与した雌 1 頭で、嘔吐、流涎、運動活性の低下の影響から、途中 4 日間投与を中止

(5) 13 週間亜急性毒性試験②（イヌ、MBFX、経口投与）

イヌ（ビーグル種、3～4 か月齢、体重（雌：4.9 kg、雄：5.4 kg）、雌雄各 2 頭/群）に MBFX（錠剤）を 13 週間経口投与（0、2、4、6 mg/kg 体重/日）する亜急性毒性試験が実施された。

試験期間を通し死亡例はなく、いずれの投与群においても一般的な臨床症状観察、体重変化、摂餌量、飲水量、直腸体温、心電図、眼検査（視覚反射）、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において異常は認められなかった。関節軟骨についても異常は認められなかった。（参考 29）

食品安全委員会は、本試験における NOAEL を 6 mg/kg 体重/日と判断した。

6. 慢性毒性試験及び発がん性試験

MBFX を被験物質とした慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

フルオロキノロン系の抗菌性物質であるエンフロキサシンやジフロキサシンのげっ歯類を用いた発がん性試験はいずれも陰性である。また、MBFX と構造が極めて類似したレボフロキサシンを雄ラットに投与した発がんプロモーション試験では、プロモーション作用は認められず、比較的長いヒト臨床における使用歴において、腫瘍の発生といった副作用は知られていない。（参照 43）

7. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖毒性試験（ラット、混餌投与）

ラット（CD系、6週齢、雌雄各28匹/群）にMBFXを混餌投与（0、10、70、500 mg/kg 体重/日）する2世代繁殖毒性試験が実施された。

被験物質の投与はP世代では交配（交配1）開始10週間前から、F₁児離乳（生後21日）までの期間（計19～21週間）行った。ただし、対照群と500 mg投与群の雄についてはその後も試験を継続し、生殖能に対する影響を確認するため新たに設けた無処置雌との再交配（交配2）を行った後、投与開始27週目からは被験物質の投与を中止して500 mg投与群の雄にも基礎飼料のみを10週間（回復期間）与えた後に、別の無処置雌とさらに交配（交配3）した。交配2、3で得られたF₁児は生後6日まで哺育した。交配1で得られたF₁児の中から離乳後雌雄各24匹/群を選抜し、被験物質の投与を交配開始前13週間及び交配後F₂児離乳（生後21日）までの期間行った。

試験期間中、P、F₁親動物に投与に関連した死亡例はみられなかった。一般的な臨床症状観察では、500 mg投与群のP、F₁雌雄で水様便、軟便、尾の汚れ、泌尿生殖器部分の湿潤/汚染がみられた。500 mg投与群ではその他にP及びF₁雌雄で体重増加量の低値、P雄及びF₁雌雄での摂餌量の低値並びにP雌雄及びF₁雌での飲水量の高値が認められた。

親動物の生殖能に関しては、発情周期、交尾率、同居から交尾までの所要日数及び出産率に投与の影響はみられなかったが、500 mg投与群でP（交配1）及びF₁雌に着床数及び産児数の減少並びにF₁雌に受胎率の低下及び子宮内胚死亡率の増加が認められた。F₁親動物では雌雄の性成熟遅延と雌の妊娠期間延長も認められた。P世代の交配2において、交尾率に影響がみられなかったにもかかわらず、500 mg投与群の雄と交配した無処置雌に妊娠が全く成立せず、同投与群雄の受精能障害が確認された。この雄の受精能に対する影響は、10週間の回復期間を設けることにより完全に回復した（交配3）。

哺育期間中の児動物に対しては、500 mg投与群でF₁哺育児死亡率の増加並びにF₁及びF₂哺育児体重の低値並びに70 mg以上の投与群で腹当たりのF₂哺育児の総重量の低値がみられた。

臓器重量では、被験物質投与に関連した変化として、500 mg投与群のF₁雄で精巣、精巣上体及び精嚢/前立腺重量の低値が認められた。剖検では、投与に関連した異常は認められなかった。（参照30、55）

以上の結果から、食品安全委員会は、本試験におけるNOAELは親動物で70 mg/kg 体重/日、児動物で10 mg/kg 体重/日と判断した。

(2) 発生毒性試験（ラット、経口投与）

ラット（Fu-アルビノ系、雌36匹/群）にMBFXを妊娠6～15日の間、経口投与（0、10、85、700 mg/kg 体重/日）する発生毒性試験が実施された。妊娠20日に各群20～26匹を帝王切開、残りは分娩させて児動物が離乳するまで哺育した。

被験物質投与に関連する母動物の死亡例はなかったが、一般的な臨床症状観察では、85 mg以上投与群の母動物に膈からの出血性分泌物がみられ、これらの投与群では体重

増加量の低値もみられた。

帝王切開群では、黄体数、着床前胚死亡率及び着床数に投与の影響は認められなかったが、700 mg 投与群で胚吸収率の高値、生存胎児数及び胎児体重の低値が認められた。胎児の外表、内臓及び骨格奇形の発生頻度に投与の影響は認められなかった。700 mg 投与群では胸椎椎体二分、第 13 肋骨の欠失/痕跡化などの骨格変異増加及び骨化遅延がみられた。

哺育群では、妊娠期間や出産率に投与の影響は認められなかったが、700 mg 投与群で産児数の低下、哺育児死亡率の増加、離乳率の低下及び哺育児体重の低値がみられた。また催奇形性は認められなかった。(参照 31、55)

以上の結果から、食品安全委員会は、本試験における NOAEL は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 85 mg/kg 体重/日と判断した。また、催奇形性は認められなかった。

(3) 発生毒性試験 (ウサギ、経口投与)

ウサギ (Swiss Hare、20 匹/群) の妊娠 6~18 日に MBFX を経口投与 (0、10、30、80 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。妊娠 29 日に帝王切開した。

被験物質投与による母動物の死亡は認められなかった。一般的な臨床症状観察では、30 mg 以上投与群で排糞量減少や排便がない状態がみられ、80 mg 投与群では流産がみられた。妊娠期間中の体重増加量は 30 mg 以上投与群で低下した。

黄体数、着床数、同腹児数、胚吸収率、胎児性比、胎児体重、胎児頭殿長及び産児の 24 時間生存率に投与の影響は認められなかった。

胎児の外表、内臓及び骨格異常の発生頻度に投与の影響は認められなかった。80 mg 投与群では胸骨分節の未骨化が増加した。

また催奇形性は認められなかった。(参照 32、55)

以上の結果から、食品安全委員会は、本試験における NOAEL は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 30 mg/kg 体重/日と判断した。また、催奇形性は認められなかった。

8. その他の毒性試験

(1) 光毒性

1990 年代後半からフルオロキノロン剤について光毒性や光遺伝毒性があることが報告されている。そのメカニズムについては、光照射によって活性化された分子の DNA との直接作用、光照射によって生じた活性酸素やフリーラジカルの生成による DNA への二次的傷害が提案されている。フルオロキノロン剤の光毒性や光遺伝毒性の程度については、構造的に 6 位及び 8 位にハロゲン置換基を有するフルオロキノロン剤が明らかに強い光毒性を示すこと、8 位にメトキシ基を有する場合、光毒性は著しく減弱すること (参照 48)、1 位の置換基の種類によっては光毒性が減弱することが報告されている。

(参照 49、50)

MBFX は 1 位と 8 位で環構造を有し、構造的に光毒性や光遺伝毒性が弱い部類に分類されるオフロキサシンに類似している。オフロキサシンあるいはその光学異性体であ

るレボフロキサシンについて、*in vivo* 光遺伝毒性については報告がなく、*in vitro* ではチャイニーズハムスター肺由来 V79 培養細胞を用いたコメットアッセイ（参照 51）及び小核試験（参照 52）で UV 照射²¹による光遺伝毒性の増強が認められたが、他のフルオロキノロン剤との比較では相対的に弱いものであった。また、UV 照射後のマウスの耳介炎症を指標とした試験（参照 48）においては、光毒性は比較的弱いこと、レボフロキサシンのヒトボランティアの UV 照射後皮膚紅斑を指標とした試験においては、1 日 3 回（100 mg/回）の投与で影響は認められなかったこと（参照 53）、市販後調査において、強い光毒性が認められた例は 1/1,800,000 であったことが報告されている（参照 54）。

（2）微生物学的影響に関する試験

① 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）

ヒト臨床分離株等に対する MBFX の 10^5 CFU/spot における MIC が報告されている。調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Escherichia coli* の 0.03 µg/mL であった。（参照 41）

表 14 ヒト臨床分離株等に対する MBFX の MIC 値

菌名	株数	最小阻止濃度（µg/mL）	
		MIC ₅₀	範囲
偏性嫌気性菌			
<i>Bacteroides fragilis</i> 群	51	2	0.5-≥32
<i>Fusobacterium</i> spp.	10	0.5	0.12-8
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	18	0.5	0.06-2
<i>Eubacterium</i>	11	0.25	0.06-4
<i>Clostridium</i> spp.	10	0.5	0.25-4
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10	1	0.5-1
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	10	0.03	0.03-16
<i>Proteus</i> spp. ^a	13	0.06	0.01-16
<i>Lactobacillus</i> spp.	13	16	1-≥32
<i>Enterococcus</i> spp.	10	2	1-≥32

a : *Morganella morganii* 属を含む。

② 胃腸環境を模した状況下での最小発育阻止濃度（MIC）

MBFX を肉又は牛乳に加え、胃の環境を模した状況下（pH 約 3+ペプシン）で 1 時間培養後、腸の環境を模した状況下（pH 約 7+パンクレアチン+システイン+胆汁酸）で 3 時間培養した。この溶液にヒト臨床分離株を加え、35°C で 18 時間培養したときの MIC を測定し、従来の寒天法 MIC と比較した。

²¹ フルオロキノロンは、基本的に 290~340 nm の波長の UV を吸収する。両試験の UV 照射量は 1.25~37.5 kJ/m²

MBFX の MIC は、胃腸環境を模した状況下で試験したとき、従来の寒天法 MIC と比べて高くなった。胃腸環境を模した状況下で最も感受性の高かったのは *Escherichia coli* (幾何学平均 MIC : 0.536 µg/mL) であった。(参照 42)

表 15 *in vitro* の胃腸環境を模した状況下における臨床分離株等に対する MBFX の MIC 値

菌名	株数	幾何学平均最小阻止濃度 (µg/mL)		
		寒天 MIC	肉 MIC	牛乳 MIC ^a
偏性嫌気性菌				
<i>Bacteroides fragilis</i>	3	0.630	4.00	—
<i>Fusobacterium</i> spp.	3	0.794	2.52	—
<i>Eubacterium</i>	5	0.379	1.74	—
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	4	0.354	1.68	—
<i>Clostridium</i> spp.	3	1.587	8.00	—
<i>Bifidobacterium</i> spp.	3	0.397	2.52	—
通性嫌気性菌				
<i>Escherichia coli</i>	10	0.056	1.0	0.536
<i>Proteus</i> spp.	7	0.120	0.74	—
<i>Enterococcus</i> spp.	3	0.122	0.79	—

a : 牛乳については溶液に *Escherichia coli* のみ加えて試験を行った。

9. 一般薬理試験

MBFX の中枢神経系への影響を検討するため各試験を実施したが、いずれの試験においても悪影響はみられなかった。

表 16 MBFX の一般薬理試験結果

試験項目	動物種	投与経路	MBFX 用量	試験成績	参照
一般症状 (Irwin の 多次元観察 法 ²²)	マウス	経口	30、100、300、 500、1,000 mg/kg (フェンブフェン ^a 100 mg/kg を前投与 後 30 分後に投与)	300 mg/kg 以上：自発運動 の低下 1,000 mg/kg：痙攣 CD ₅₀ (50%間代性痙攣誘発 量)：674 mg/kg	参照 40
自発運動	ラット	経口 ^b	8、40、200、1,000 mg/kg 体重	異常なし ^c	参照 26
脳波 (EEG)	ネコ	経口	フェンブフェン 10 mg/kg を前投与後 20 分後に、3 mg/kg を 15 分間隔で投与	異常なし ^d	参照 40

a：非ステロイド性抗炎症薬のピフェニル酢酸のプロドラッグ。フルオロキノロン剤との併用で痙攣を誘発する。

b：28 日間亜急性試験と併用

c：投与開始 23 日後に測定

d：累積投与量は 51 mg/kg に到達

10. ヒトにおける知見

MBFX のヒト臨床における使用歴はないが、同系統に属するキノロン類あるいはフルオロキノロン類の抗菌性物質は広くヒト臨床において利用されている。

臨床で認められた副作用で最も一般的なものは消化器系への影響で、悪心、嘔吐等であるが、下痢や抗菌性物質に起因する大腸炎は稀であるとされている。その他、中枢神経系に関連するものとして頭痛やめまい、消炎薬との併用で痙攣、アレルギー反応に関連するものとして発疹があるとされる。この系統の薬剤による副作用に特徴的なものとして、特に未成熟な動物における関節痛や関節膨張等の関節障害、一部では光毒性に由来する光過敏症がある。(参照 43)

²² 被験物質をマウスに各用量投与し、発現した行動変化、神経症状、自律神経症状、中毒症状等を多角的に観察・分析し、定められた手法で系統的に記入、解析する方法

Ⅲ. 国際機関等における評価

1. 欧州における評価

EMEA では、1996 年に牛及び豚の肺炎、乳房炎及び子宮炎の治療薬として、2 mg/kg 体重/日を 5 日間投与するフルオロキノロン剤について評価している。イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験の NOEL から、毒性学的 ADI (0~0.04 mg/kg 体重) を、ヒト腸内細菌の MIC 値から CVMP の計算式により、微生物学的 ADI (4.5 µg/kg 体重 (270 µg/ヒト)) を算出している。ADI として微生物学的 ADI の値を採用している。

また、牛及び豚の同剤の MRL は、脂肪では 50 µg/kg、牛乳では 75 µg/kg、筋肉、肝臓及び腎臓では 150 µg/kg としている。(参照 62、63、70)

なお EMA は、2006 年に「家畜に対するフルオロキノロン系抗菌性物質の使用が、動物の病原体及び食品由来人獣共通感染症の病原体の薬剤耐性を選択し、人及び動物におけるこれらの細菌由来の感染症治療に悪影響を及ぼす可能性がある」として、今後ともフルオロキノロン系抗菌性物質の使用状況 (量) について、動物種ごとの調査活動を提案している。(参照 71、72)

2. 米国における評価

FDA では、MBFX の錠剤についてイヌ及びネコへの適用が認められているが、家畜への投与は認められていない。なお、他のフルオロキノロン系抗菌性物質の家畜への適用が認められていたものの、当該承認は 2005 年に薬剤耐性菌対策の観点から取り消された。(参照 73~75)

IV. 食品健康影響評価

マルボフロキサシン (MBFX) は、フルオロキノロン系抗菌性物質であり、細菌の DNA 複製に必要な酵素であるトポイソメラーゼ II (DNA ジャイレース) 又はトポイソメラーゼ IV に作用し、DNA 複製を阻害することから殺菌作用を有すると考えられている。

牛及び牛の乳における残留試験では、10 mg/kg 体重/日の MBFX を投与した結果、時間の経過とともに、組織又は乳汁中濃度は漸減し、最も組織中濃度の高かった腎臓でも、投与 5 日後には LOQ あるいは LOQ 未満となった。

遺伝毒性試験については、*in vitro* の細菌、酵母及び哺乳類細胞を用いた試験の一部で陽性であったが、それ以外の *in vitro* 及び全ての *in vivo* の試験結果が陰性であったこと並びに MBFX の作用機序を踏まえ、MBFX には生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えた。

MBFX を被験物質とした慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、フルオロキノロン系の抗菌性物質であるエンロフロキサシンやジフロキサシンのげっ歯類を用いた発がん性試験はいずれも陰性であった。また、MBFX と構造が極めて類似したレボフロキサシンを雄ラットに投与した発がんプロモーション試験では、プロモーション作用は認められず、比較的長いヒト臨床使用歴において、腫瘍の発生といった副作用は知られていない。一般的にフルオロキノロン系抗菌性物質に発がん性は認められておらず、MBFX には生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられることから、ADI の設定は可能であると判断した。

ラット及びイヌを用いた亜急性毒性試験において、一般状態、血液学的及び血液生化学的検査値、関節軟骨の異常等がみられ、最小の NOAEL は 4 mg/kg 体重/日であった。

ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験において、高用量 (500 mg/kg 体重) 投与群の雄に受精能障害が認められるとともに、雌では受胎率の低下、妊娠動物の着床数及び産児数の低下並びに子宮内胚死亡率の増加が認められたため、NOAEL は親動物で 70 mg/kg 体重/日、児動物で 10 mg/kg 体重/日とした。雄の受精能は休薬により回復した。

また、ラット及びウサギにおける発生毒性試験では、催奇形性は認められなかった。

フルオロキノロン剤の光毒性について多くの報告がなされているが、MBFX はその構造から光毒性や光遺伝毒性が弱い部類に分類されており、また、適切に管理される限り、通常食品中の MBFX の残留はごく微量であることから、食品を介して生体にとって問題となる光遺伝毒性が生じる可能性は無視できる程度と考えられる。

1. 毒性学的 ADI について

毒性学的影響について、各種毒性試験において毒性影響が認められた試験の最小の NOAEL は、ラット又はイヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験における 4 mg/kg 体重/日で

あった。毒性学的 ADI は、当該 NOAEL (4 mg/kg 体重/日) に安全係数として、種差 10、個体差 10 に慢性毒性試験及び発がん性データを欠くことに関して追加の 10 の安全係数 1,000 を考慮し、0.004 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

微生物学的影響について、現時点で利用可能な知見は *in vitro* の MIC₅₀ のみであった。この結果から、MIC_{calc} に 0.260 µg/mL²³、結腸内容物に 500 mL/日、経口摂取されたうち細菌が暴露される割合に 30%²⁴、ヒト体重に 60 kg を適用し、VICH の計算式を用いて微生物学的 ADI を算出した²⁵。

$$\begin{aligned} \text{ADI (mg/kg 体重/日)} &= \frac{0.000260 \text{ (mg/mL)} \times 500 \text{ (mL/日)}}{0.3 \times 60 \text{ (kg)}} \\ &= 0.0072 \end{aligned}$$

3. ADI の設定について

MBFX は、遺伝毒性を示さないと考えられることから、ADI を設定することが可能である。

毒性学的 ADI は 0.004 mg/kg 体重/日と設定された。一方、微生物学的 ADI は 0.0072 mg/kg 体重/日であった。

双方を比較すると、毒性学的 ADI の値がより小さく、感受性が高いと考えられる。このため、MBFX の残留基準を設定するに際しての ADI としては、0.004 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

以上より、MBFX 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。

マルボフロキサシン 0.004 mg/kg 体重/日

²³ MBFX が活性を示す代表的な細菌に対する各 MIC₅₀ から算出した平均 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限値

²⁴ ラット、イヌの知見及び構造が MBFX と類似するオフロキサシンのヒトへの投与試験の知見から推測

²⁵ 2019 年に VICH の微生物学的 ADI の計算式の係数が変わり、結腸内容物の容量が 220 g/日から 500 mL/日に変更された。(参照 76)

表 各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量 (無作用量) (mg/kg 体重/日)	
			EMA (EMEA) ^a	食品安全委員会
ラット	4週間亜急性毒性試験	0、100、500、1,000		100 相対腎重量高値、流涎
	4週間亜急性毒性試験	0、8、40、200、1,000		200 流涎、尿沈査結晶析出、骨端軟骨病変、血液学的及び血液生化学的影響 (ALT 高値等)
	13週間亜急性毒性試験	0、4、50、600	4 雄精巣、精巣上体重量減少、精細管萎縮、精子減少、精子肉芽腫、関節炎	4 血清グロブリンの低値、膝関節軟骨粗面化
	2世代繁殖毒性試験	0、10、70、500	10 着床率、産児数及び哺乳児重量減少、哺乳児死亡率増加	親動物：70 P及びF ₁ 雌 (着床数、産児数減少)、F ₁ 雌雄 (性成熟遅延)、F ₁ 雌 (受胎率低下、子宮内胚死亡率増加、妊娠期間延長)、P及びF ₁ 雄 (受精能障害) 児動物：10 F ₂ 哺育児重量低値
	発生毒性試験 (6～15日投与)	0、10、85、700	親動物：10 毒性影響 児動物：85 一腹生存胎児数、胎児重量減少	親動物：10 膺出血性分泌物、体重増加量低値 児動物：85 胎児重量低値、骨格変異及び骨化遅延頻度増加 催奇形性なし

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量 (無作用量) (mg/kg 体重/日)	
			EMA (EMEA) ^a	食品安全委員会
ウサギ	発生毒性試験 (6~18 日投与)	0、10、30、80	親動物：10 毒性影響 児動物：30 骨化遅延頻度増加 催奇形性なし	親動物：10 排便障害、体重相加量低下 児動物：30 胸骨分節未骨化 催奇形性なし
イヌ	13 週間亜急性毒性試験	0、1、4、40	4 関節軟骨の影響、精細管萎縮、精子肉芽腫	4 嘔吐、流涎、運動量低下、血中アルブミン高値、病理所見 (軟骨びらん、精巣上体重量増加等)
	13 週間亜急性毒性試験	0、2、4、6	6 (最高用量)	6 (最高用量)
毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)			0~0.04 NOEL : 4 安全係数 : 100	0.004 NOAEL : 4 安全係数 : 1,000
毒性学的 ADI 設定根拠資料			イヌ 13 週間亜急性毒性試験	ラット及びイヌ 13 週間亜急性毒性試験
微生物学的 ADI			0.0045 (CVMP の計算式)	0.0072 (VICH の計算式)
ADI (mg/kg 体重/日)			0.0045	0.004

a : EMEA の評価書では、NOEL として記載されている。

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
A/G	Albumin/globulin：アルブミン/グロブリン
ALT	Alanine aminotransferase：アラニンアミノ基転移酵素
AUC	Area Under the blood concentration time Curve：血中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area Under the blood concentration time Curve extrapolated to infinity：無限大時間まで外挿した血中濃度-時間曲線下面積
BA	Bioavailability：バイオアベイラビリティ
C _{max}	Maximum plasma concentration：最大血中薬物濃度
CL	Clearance：クリアランス
CL _{tot}	Total Clearance：全身クリアランス
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use：動物用医薬品委員会
EEG	ElectroEncephaloGraphy：脳波
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products：欧州医薬品審査庁（2004年にEMAに改称）
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
HPLC	High Performance Liquid Chromatography：高速液体クロマトグラフ
HPLC/MS	High Performance Liquid Chromatography/Mass Spectrometry：高速液体クロマトグラフ/質量分析法
LC/MS	Liquid Chromatography/Mass Spectrometry：液体クロマトグラフ/質量分析法
LD ₅₀	Lethal Dose 50：半数致死量
LOD	Limit of Detection：検出限界
LOQ	Limit of Quantitation：定量限界
MRL	Maximum Residue Limit：最大残留基準値
MIC	Minimum Inhibitory Concentration：最小発育阻止濃度
MRT	Mean Residence Time：平均滞留時間
MRT _{inf}	Mean Residence Time extrapolated to infinity：無限大時間まで外挿した平均滞留時間
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level：無毒性量
NOEL	No-Observed-Effect Level：無作用量
Tcho	Total cholesterol：総コレステロール

$T_{1/2}$	Elimination half-life : 消失半減期
$T_{1/2K01}$	Absorption half-time : 吸収半減期
$T_{1/2K10}$	Elimination half-time from the central compartment : 中心コンパートメントからの消失半減期
$T_{1/2\lambda z}$	Elimination half-time calculated with linear regression of the last time points : 線形回帰モデルに基づき算出された消失半減期
T_{max}	Time-to-maximum concentration : 最高血中濃度到達時間
UV	Ultraviolet : 紫外線
Vd	Volume of Distribution : 見かけ上の分布容積
V_{dss}	Distribution volume under the steady-state 定常状態の分布容積
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products : 動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力

<参照>

1. THE ABSORPTION,DISTRIBUTION,METABOLISM AND EXCRETION OF [14C]-Ro 09-1168 FOLLOWING MULTIPLE ORAL ADMINISTRATION TO RATS IRI Project No.152569 INVERESK RESEARCH INTERNATINAL Report No.9341
2. THE ABSORPTION,DISTRIBUTION,METABOLISM AND EXCRETION OF [14C]-Ro 09-1168 FOLLOWING MULTIPLE ORAL ADMINISTRATION TO DOGS IRI Project No.152574 INVERESK RESEARCH INTERNATINAL Report No.9158
3. M. Schneider et al(1996) : Pharmacokinetics of marbofloxacin in dogs after oral and parenteral administration
4. Pharmacokinetic evaluation of Ro 09-1168 in dairy cows after IV, IM, SC administrations. Vetoquinol Report Q201P2B1/Q, 17.04.1992
5. Pharmacokinetic evaluation of Ro 09-1168 in pre-ruminating calves after IV, IM, SC administrations.Vetoquinol Report Q201P2B2/Q, 17.04.1992
6. Pharmacokinetic of Ro 09-1168, a new fluoroquinolone carboxylic acid derivative, in dairy cows and in ruminating calves.Preliminary results.Roche report No.B-155'664, 30.03.1990
7. Three-day repeated dose trial with Ro 09-1168 in pre-ruminating calves: Plasma disposition, excretion and tissue residues following i.v. administration.Roche report No.B-158'202, 19.09.1991
8. Tissue distribution study of RO 09-1168 in preruminating calves following I.M. administration.Vetoquinol Report Q201PaO1/R, 17.09.1992
9. Metabolism and residue kinetics of [14C]-Ro 09-1168 following subcutaneous administration to lactating cows.IRI Project No 152595, IRI Report No.9228, 16.07.1993
10. Metabolism and residue kinetics of [14C]-Ro 09-1168 following subcutaneous administration to pre-ruminant calves.IRI Project No 152527, IRI Report No. 9090, 15.06.1993
11. Pharmacokinetic evaluation of Ro 09-1168 in pigs after IV and IM administrations.Vetoquinol Report 1205P3E1/R, 06.07.1993
12. Metabolism and residue kinetics of [14C]- Ro 09-1168 following intramuscular administration to pigs.IRI Project No 153379, IRI Report No. 9716, 03.11.1993
13. In vitro protein binding of the veterinary fluoroquinolone Ro 09-1168 in plasma of man, cat,cow, dog, horse, pig andpre-ruminating calf.Roche report No.B-158'750, 30.04.1991
14. Radioprofiling of selected tissue and excreta samples following administration of [14C]-Ro 09-1168 to lactating cows, pre-ruminant calves, pigs, dogs and rats.IRI Project No 153337, IRI Report No. 9812, 24.02.1994
15. ME4129 の牛における残留試験 (財) 畜産生物科学安全研究所, 試験番号 04-127,

2004年12月10日

16. Evaluation of tissue residues of marbofloxacin in calves after IM administration. Vetoquinol Report 1205P9O2/R, 06.01.1994
17. ME4129 の搾乳牛における乳汁中残留試験 (財) 畜産生物科学安全研究所, 試験番号 04-126, 2004年12月10日
18. Evaluation of milk residues of marbofloxacin in lactating cows after repeated intramuscular administrations of a 10% solution (V1205) at a dose-rate of 2mg/kg/day for 5 days. Vetoquinol Report 1205P8B2, 30.01.1997
19. ME4129 の豚における残留試験 (財) 畜産生物科学安全研究所, 試験番号 04-128, 2004年12月10日
20. Evaluation of local tolerance and tissue residues of marbofloxacin in pigs after intramuscular administrations of a 2% solution, at a dose rate of 2mg/kg/day for 5 days. Vetoquinol Report 1212P9E1/R, 14.09.1995
21. Acute toxicity study of Ro 09-1168/002 in mice and rats. Roche report No.J-145' 869, 05.11.1990 Amendment page 18, 09.05.1991
22. ME4129 のラットを用いる筋肉内投与による急性毒性試験 (財) 畜産生物科学安全研究所, 試験番号 05-148, 2005年11月30日
23. ME4129 のラットを用いる腹腔内投与による急性毒性試験 (財) 畜産生物科学安全研究所, 試験番号 05-149, 2005年11月30日
24. ME4129 不純物のラットを用いる急性経口毒性試験 (財) 畜産生物科学安全研究所, 試験番号 04-091, 2004年12月28日
25. 4-week comparative oral toxicity study of Ro 09-1168 with ofloxacin in male rats. Roche report No.J-145' 803, 15.06.90 Amendment page 13, 09.05.1991
26. ME4129 のラットを用いる 28 日間反復経口投与による亜急性毒性試験 (財) 畜産生物科学安全研究所, 試験番号 04-090, 2004年9月30日
27. 13-week oral tolerance study with the veterinary quinolone Ro 09-1168/604 as a feed admix in rats. Roche report No.B-100'646, 03.01.1994
28. Three-month oral tolerance study with the veterinary quinolone Ro 09-1168/604 in dogs. Roche report No.B-100'644, 27.04.1992
29. 13-week toxicity study by oral route (tablets) in young beagle dogs. CIT/Study No. 9756 TCC/V1203/Vetoquinol, 06.10.1993
30. A dietary two-generation reproduction toxicity study in the rat with the fluoroquinolone Ro 09-1168/604. Roche report No.B-161'853, 17.12.1993
31. Embryotoxicity and teratogenicity study in the rat with oral (gavage) administration of the veterinary fluoroquinolone Ro 09-1168/604. Segment II study with postnatal evaluation. Roche report No.B-154' 966, 17.02.1993
32. Embryotoxicity and teratogenicity study in the rabbit with oral (gavage) administration of the veterinary fluoroquinolone Ro 09-1168/604. Segment II study. Roche report No.B-154' 964, 08.02.1993
33. Mutagenicity evaluation of the fluoro-quinolone Ro 09-1168/000 with the Ames

- test.Roche report No.B-116'838, 30.03.1990
34. Mutagenicity evaluation of Ro 09-1168/000 (fluoroquinolone for veterinary medicine use) with *Saccharomyces cerevisiae* D7.Roche report No.B-153'824, 03.04.1990
 35. Gene mutation assay in cultured mammalian cells with the fluoroquinolone Ro 09-1168/000 (V79/HPRT Test).Roche report No.B-154'900, 09.01.1991
 36. Unscheduled DNA synthesis (UDS) assay with the new fluoroquinolone Ro 09-1168/000 using primary cultures of rat hepatocytes.Roche report No.B-154'905, 15.06.1990
 37. Chromosome analysis in human peripheral blood lymphocytes treated in vitro with the fluoroquinolone Ro 09-1168/000 in absence and in presence of a metabolic activation system. Roche report No.B-154'836, 17.06.1991
 38. Marbofloxacin: Measurement of unscheduled DNA synthesis in rat liver using an in vivo/in vitro procedure.Corning Hazleton, 1449/1-1052, 14.12.1995
 39. Micronucleus test in the mouse bone marrow in vivo after oral administration of the antibiotic Ro 09-1168/000.Roche report No.B-154'828, 20.02.1990
 40. Effects of a new quinolone antibacterial, Ro 09-1168, on behavior and electroencephalogram of mice and cats.Roche report No.J-145'811, 13.06.1990
 41. Pr.L.Dubreuil(1994) : Antibacterial activity of a fluoroquinolone against bacteria isolated from human gut flora:MARUBOFLOXACINE or RO 09-1168 Microbiology Department Faculty of Pharmacy
 42. Marbofloxacin : MICs against human gastrointestinal bacteria determined under simulated gastrointestinal conditions
 43. グッドマンギルマン薬理学 (第 10 版)
 44. E.Gocke(1991) : Mechanism of quinolone mutagenicity in bacteria.,Mutation Research, 248,135-143
 45. S. W. Mamber et al(1993) : Activity of quinolones in the Ames Salmonella TA102 mutagenicity test and other bacteria genotoxicity assay, Antimicrobial Agents and Chemotherapy,37(2),213-217
 46. R. Gupta(1990) : Tests for the genotoxicity of m-AMSA,etoposide,teniposide and ellipticine in *Neurospora crassa*.,Mutation Research,240,47-58
 47. 前川健郎ら(1993) :キノロン系合成抗菌薬の染色体異常誘発性、変異原性試験, 2, 154-161
 48. K Marutani et al (1993) : Reduced Phototoxicity of a Fluoroquinolone Antibacterial Agent with a Methoxy Group at the 8 Position in Mice Irradiated with Long-Wavelength UV Light ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY,Oct.1993,p2217-2223
 49. N Hayashi et al(2004) : New Findings on the Structure-Phototoxicity Relationship and Photostability of Fluoroquinolones with Various Substituents at Position 1 ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY,May.2004,p799-803

50. N Hayashi (2005) : New Findings on the Structure-Phototoxicity Relationship and Photostability of Fluoroquinolones YAKUGAKUZASSHI 125(3)255-261(2005)
51. Zhang T et al (2004) : Compare two methods of measuring DNA damage induced by photogenotoxicity of fluoroquinolones Acta Pharmacol Sin 2004 Feb;25(2):171-175
52. Ronald et al(1999) : Photogenotoxicity of Fluoroquinolones in Chinese Hamster V79 Cells : Dependency on Active Topoisomerase II Photochemistry and Photobiology,1999,69(3):288-293
53. Scheife RT et al(1993) : PHOTSENSITIZING POTENTIAL OF OFLOXACIN PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS vol.32 , No.6, june 1993
54. Yagawa K (2001) : Latest Industry Information on the Safety Profile of Levofloxacin in Japan Chemotherapy 2001;47(suppl 3):38-43
55. 明治製菓株式会社：動物用医薬品指定審査用資料 マルボシル 10%概要書
56. Meiji Seika ファルマ株式会社：動物用薬品指定審査用資料 申請書
57. Pubchem :
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Marbofloxacin#section=Names-and-Identifiers>
58. Merck Index online :
<https://www.rsc.org/Merck-Index/searchresults?searchterm=115550-35-1>
59. Meiji Seika ファルマ株式会社：動物用薬品指定審査用資料 概要書
60. 動物用医薬品等データベース :
<https://www.vm.nval.go.jp>
61. 厚生労働省「食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件」(平成19年12月28日付け厚生労働省告示第433号)
62. EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS MARBOFLOXACIN SUMMARY REPORT (1). 1996.
63. EMEA. COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS MARBOFLOXACIN SUMMARY REPORT (2), 1999
64. Meiji Seika ファルマ株式会社：動物用医薬品指定審査用資料 資料12-①<非公表>
65. Meiji Seika ファルマ株式会社：動物用医薬品指定審査用資料 資料15-⑥<非公表>
66. Meiji Seika ファルマ株式会社：動物用医薬品指定審査用資料 資料15-⑦<非公表>
67. Meiji Seika ファルマ株式会社：動物用医薬品指定審査用資料 資料15-①<非公表>
68. Meiji Seika ファルマ株式会社：動物用医薬品指定審査用資料 資料15-③<非公表>
69. Kohanski, M. A. et al., Mol Cell, 37, 311(2010): Sublethal antibiotic treatment leads to multidrug resistance via radical-induced mutagenesis.
70. EC. REGULATIONS, COMMISSION REGULATION (EU) No 37/2010, 2009. on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin.
71. EMEA. Public statement on the use of (fluoro) quinolones in food-producing animals in the European Union: Development of resistance and impact on human and

animal health. 2007

72. EFSA, Report for 2020 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in live animals and animal products. /sp.efsa.2022.EN-7143, 2022
73. Federal Register, 66, 172, 2001, 46369, Oral Dosage Form New Animal Drugs; Marbofloxacin Tablets
74. Federal Register /Vol. 70, No. 146 /Monday, August 1, 2005 /Notices 44105. Enrofloxacin for Poultry; Final Decision on Withdrawal of New Animal Drug Application Following Formal Evidentiary Public Hearing; Availability.
75. FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY ORIGINAL ABBREVIATED NEW ANIMAL DRUG APPLICATION, ANADA 200-586. Marboquin™ (marbofloxacin) Tablets. Dogs and Cats, 2020
76. 農林水産省「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律関係事務の取扱いについて」2019、VICH GL36R2