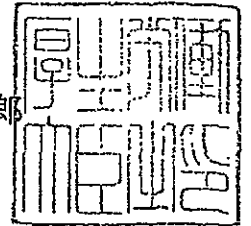


厚生労働省発食安第0830010号

平成 1 8 年 8 月 3 0 日

薬事・食品衛生審議会
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 川崎 二郎



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

食品中に残留する次の動物用医薬品の基準設定について

オフロキサシン

平成18年12月1日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 井上 達

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成18年8月30日付け厚生労働省発食安第0830010号をもって
諮問された食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定
に基づくオフロキサシンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基
準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおりまとめ
たので、これを報告する。

(別 添)

オフロキサシン

1. 概要

(1) 品目名：オフロキサシン (Ofloxacin)

(2) 用途：鶏の呼吸器性マイコプラズマ病及び大腸菌症の治療

オフロキサシンはニューキノロン剤に属し、グラム陰性菌に加え、多くのグラム陽性菌に対しても有効である。国内において鶏の呼吸器性マイコプラズマ病 (*Mycoplasma gallisepticum*) 及び大腸菌症を対象に使用されている。また、ヒト臨床において上・下気道感染症や尿路感染症の治療薬として使用されている。

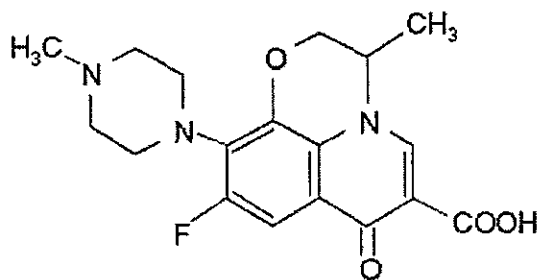
今般の残留基準設定は、オフロキサシンを有効成分とする薬剤 (オキササルジン液) が動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間 (6年) が経過したため再審査申請がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会においてオフロキサシンについて ADI 設定がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

和名：(±)-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-7H-ピリド [1,2,3-d] [1,4] ベンゾキサジン-6-カルボン酸

英名：(±)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido [1,2,3-de] [1,4] benzoxazine-6-carboxylic acid

(4) 構造式及び物性



分子式 : C₁₈H₂₀FN₃O₄

分子量 : 361.37

常温における性状 : 帯微黄白色～淡黄白色の結晶又は結晶性粉末

融点 : 260～270°C (分解)

溶解度 : 2 g/L (20°C)

蒸気圧 : nonvolatile

(5) 適用方法及び用量

飲水 1L 当たりオフロキサシンとして 50~100 mg を均一に溶かして、又は 1 日体重 1 kg 当たりオフロキサシンとして 5~10 mg を飲水に均一に溶かして鶏（産卵鶏を除く）に 3~5 日間経口投与する。使用禁止期間は 7 日間である。なお、オキササルジン液については、使用基準が設定され、要指示薬になっている。また、第一選択薬が無効の症例のみに使用することとされている。

2. 対象動物における分布、代謝

鶏にオフロキサシンを単回経口投与したときの血中濃度推移並びに主要臓器及び組織への分布を、*Bacillus subtilis* ATCC 6051 を定量菌とするバイオアッセイにより調べた。

鶏に 12.5、25、50 mg/kg 体重のオフロキサシンを単回経口投与したときの血中濃度は、投与 1~2 時間後でそれぞれ 5.8、8.5、12.9 $\mu\text{g/mL}$ と最高に達し、以後は速やかに減少して、それぞれ 8、12、24 時間後に定量限界（0.8 $\mu\text{g/mL}$ ）以下となった。

また、鶏に 25 mg/kg 体重のオフロキサシンを単回経口投与したときの各組織における分布を以下に示す。

主要臓器、組織及び血清におけるオフロキサシンの分布

部位	血清	筋肉	肝臓	腎臓	心臓	肺
最高濃度到達時間 (hr)	1	2	1	1	1	1
最高濃度 (ppm)	5.8 \pm 0.8	9.4 \pm 2.4	37.6 \pm 7.1	44.7 \pm 4.9	6.9 \pm 0.5	8.8 \pm 0.8

気道系及び血清におけるオフロキサシンの分布

部位	肺	気管	気嚢	血清
最高濃度到達時間 (hr)	1	0.5	1	1
最高濃度 (ppm)	11.4 \pm 2.0	30.2 \pm 4.3	8.1	5.7 \pm 1.0

なお、オフロキサシンは大部分が未変化体として尿中に排泄されることが実験動物において認められている。総排泄腔から尿のみを排泄するよう処置した鶏にオキササルジン液 2 mL/kg（オフロキサシンとして 100 ppm）を単回経口投与し、主要代謝物である *N*-脱メチル体のオフロキサシン未変化体に対する排泄比を求めた結果、最大で 0.44% であった。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：オフロキサシン

② 分析法の概要

酸性下励起波長 298 nm、蛍光波長 502 nm による蛍光法（定量限界 0.02 ppm）及びジアゾメタン添加により得られるメチル化体を分析対象とした検出波長 295 nm による HPLC 法（定量限界 0.05 ppm）を用いた。

(2) 組織における残留

① 鶏にオキササルジン液を 0.4% 濃度（オフロキサシンとして 200 ppm）飲水に添加し

て7日間自由摂取させた。投与後1、3、5日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、皮膚及び血清におけるオフロキサシン濃度を蛍光法により測定した結果を以下に示す。

鶏にオフロキサシンとして200 ppmの飲水を7日間自由摂取させた時の食用組織中のオフロキサシン濃度(ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	皮膚	血清
1	0.07±0.02	<0.02 (2), 0.02, 0.03, 0.04	1.0±0.1	0.12±0.06	0.09±0.03	0.06±0.02
3	<0.02 (2), 0.03 (3)	<0.02	0.04±0.00	0.05±0.01	0.05±0.00	0.03±0.01
5	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

定量限界:0.02 ppm

② 鶏にオキサリジン液を0.2%濃度又は0.4%濃度(オフロキサシンとして100 ppm又は200 ppm)飲水に添加して7日間自由摂取させた。投与後1、3、5日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、皮膚及び血清におけるオフロキサシン濃度をHPLC法により測定した結果を以下に示す。

鶏にオフロキサシンとして100 ppm又は200 ppmの飲水を7日間自由摂取させた時の食用組織中のオフロキサシン濃度(ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪		肝臓	
	100 ppm	200 ppm	100 ppm	200 ppm	100 ppm	200 ppm
1	<0.05 (3), 0.08, 0.09	<0.05 (4), 0.05	<0.05 (4), 0.05	0.11±0.02	<0.05 (2), 0.05 (2), 0.06	0.08±0.01
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
5	<0.05	—	<0.05	<0.05	<0.05	—

試験日 (投与後日数)	腎臓		皮膚		血清	
	100 ppm	200 ppm	100 ppm	200 ppm	100 ppm	200 ppm
1	<0.05	0.08±0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
3	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	—
5	—	—	—	<0.05	—	—

定量限界:0.05 ppm — : 検査実施せず

4. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、平成17年9月13日付け厚生労働省発食安第0913002号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたオフロキサシンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

オフロキサシンについては、遺伝毒性、発がん性を示さないと考えられ、ADIを設定することが可能である。

毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、幼若イヌを用いた8日間関節毒性試験におけるNOAEL 5 mg/kg 体重/日であった。この知見からADIを設定するにあたっては、種差10、個体差10の安全係数100に加え、関節毒性試験の試験期間が短いこと、及び、発がん性/慢性毒性試験の知見がないこと等を総合的に考慮して10を適用し、ADIは0.005 mg/kg 体重/日

と設定される。

一方、微生物学的影響について現時点で利用可能なものは *in vitro* の MIC₅₀ のみであった。

結腸内容物に 220 g、細菌が暴露される分画に 30% (尿中回収率より推測) 安全係数に 1、ヒト体重に 60 kg を適用すると、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.0005 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.3 \times 1 \times 60 \text{ (kg)}} = 0.006 \text{ mg/kg 体重/日}$$

となる。

毒性学的影響から導かれる ADI と微生物学的影響から導かれる ADI を比較すると、現時点においては毒性学的データから導かれた値がより小さくなり、感受性が高いと考えられることから、オフロキサシンの残留基準を設定するに際しての ADI としては、0.005 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

オフロキサシン 0.005 mg/kg 体重/日

5. 諸外国における使用状況

オキサリジン液はアジアの数カ国でも使用実績があるが、主剤であるオフロキサシンの欧州や米国における食用動物を対象とした使用はない。また、EMEA、FDA、JECFA における評価は行われていない (平成 18 年 8 月現在)。

6. 残留基準値

(1) 残留の規制対象：オフロキサシン

(2) 残留基準値(案)

残留試験成績結果を鑑み、以下のとおり残留基準値を設定する。なお、国内における使用禁止期間は 7 日である。

また、今後、食品安全委員会において薬剤耐性菌を介した影響についての評価が示された段階で、必要に応じて残留基準値を見直すこととする。

部位 (対象動物)	残留基準値(*2)	残留基準値(案)
筋肉 (鶏)	0.05	0.05
脂肪 (鶏)	0.05	0.05
肝臓 (鶏)	0.05	0.05
腎臓 (鶏)	0.05	0.05
食用部分 (鶏) (*1)	0.05	0.05

*1：筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を除く食用に供される部分をいう。

*2：平成 17 年厚生労働省告示第 499 号により設定 (平成 18 年 5 月 29 日施行)。

(3) ADI比

各食品において基準値（案）の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取するオフロキサシンの量（理論最大摂取量(TMDI)）のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	0.38
小児（1～6歳）	1.3
妊婦	0.29
高齢者（*）	0.37

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

<試算の詳細>国民平均の摂取量の試算例（体重53.3kg）

食品	基準値案 (ppm) (A)	当該食品の摂食量 (g/人/日) (B)	オフロキサシン 推定摂取量(μg/人/日) (A)×(B)
筋肉(鶏)	0.05	19.76	0.988 (*)
脂肪(鶏)	0.05		
肝臓(鶏)	0.05	0.29	0.015
腎臓(鶏)	0.05	0	0
食用部分(鶏)	0.05	0.15	0.008
計(μg/人/日)			1.01
許容一日摂取量(μg/人/日)			266.5
ADI比(%)			0.38

* 筋肉の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

(4) 本剤については、食品、添加物の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）一般規則7に残留基準が定められているが、今般、我が国における科学的評価に基づき残留基準を設定するため、一般規則7より削除し、一般規則6に新たに残留基準を定めるものとする。

答申 (案)

オフロキサシン

食品名	残留基準値 ppm
鶏の筋肉	0.05
鶏の脂肪	0.05
鶏の肝臓	0.05
鶏の腎臓	0.05
鶏の食用部分 ^(注1)	0.05

(注1) 筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓を除く食用に供される部分をいう。

(参 考)

これまでの経緯

- 平成17年 9 月13日 ・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価依頼
- 平成17年11月24日 ・食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価結果通知
- 平成18年 8 月30日 ・厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準の設定について諮問
- 平成18年 9 月 6 日 ・薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 井上 達 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
- 井上 松久 北里大学医学部微生物学教室教授
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
- 小沢 理恵子 日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長
- 加藤 保博 財団法人残留農薬研究所理事
- 志賀 正和 社団法人農林水産先端技術産業振興センター研究開発部長
- 下田 実 東京農工大学農学部獣医学科助教授
- 豊田 正武 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授
- 中澤 裕之 星薬科大学薬品分析化学教室教授
- 米谷 民雄 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 山添 康 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
- 吉池 信男 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹

(○：部会長)

「食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部改正（食品中の動物用医薬品（オフロキサシン）の残留基準設定）」について
の意見・情報の募集結果について

平成18年12月
厚生労働省医薬食品局
食品安全部基準審査課

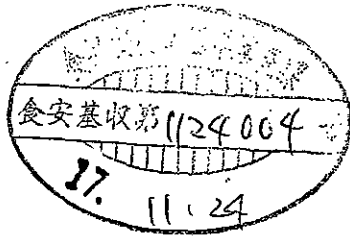
「食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部改正（食品中の動物用医薬品（オフロキサシン）の残留基準設定）」について、平成18年11月1日から12月1日まで、インターネットのホームページを通じて御意見を募集したところです。

その結果、当該案に対する御意見は寄せられませんでした。

今後、本案については、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会の答申を得て、告示の改正を行う予定です。



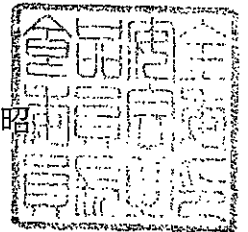
資料 4 - 1 - 3



府食第1142号
平成17年11月24日

厚生労働大臣
川崎 二郎 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成17年9月13日付け厚生労働省発食安第0913002号をもって貴省から当委員会に対して求められたオフロキサシン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をまとめたものは別紙のとおりです。

記

オフロキサシンの1日摂取許容量を0.005mg/kg体重/日と設定する。

(別紙)

動物用医薬品評価書

オフロキサシンを有効成分とする鶏の飲水添加剤(オキサ
サルジン液)の再審査に係る食品健康影響評価について

2005年11月

食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会

〈審議の経緯〉

平成16年10月29日

農林水産大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受

平成16年11月4日

第68回食品安全委員会(要望事項説明)

平成16年11月16日

第20回動物用医薬品専門調査会

平成17年6月21日

第29回動物用医薬品専門調査会

平成17年7月21日

第31回動物用医薬品専門調査会

平成17年8月29日

第32回動物用医薬品専門調査会

平成17年9月13日

厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受

平成17年9月15日

第111回食品安全委員会(要望事項説明)

平成17年9月22日

第112回食品安全委員会(報告)

平成17年9月22日-10月19日

国民からの意見情報の募集

平成17年11月22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に報告

平成17年11月24日

第121回食品安全委員会において報告内容の確認・了承
食品安全委員会委員長から農林水産大臣、厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員〉

委員長	寺田	雅昭
委員長代理	寺尾	允男
	小泉	直子
	坂本	元子
	中村	靖彦
	本間	清一
	見上	彪

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

H17. 9. 30まで

座長	三森	国敏
座長代理	井上	松久
	青木	宙
	明石	博臣
	江馬	眞
	大野	泰雄
	菅野	純
	嶋田	甚五郎
	鈴木	勝士

津田	洋幸
寺本	昭二
長尾	美奈子
中村	政幸
林	眞
藤田	正一

H17. 10. 1から

座長	三森	国敏
座長代理	井上	松久
	青木	宙
	明石	博臣
	江馬	眞
	大野	泰雄
	小川	久美子
	渋谷	淳
	嶋田	甚五郎
	鈴木	勝士

津田	修治
寺本	昭二
長尾	美奈子
中村	政幸
林	眞
藤田	正一
吉田	緑

オフロキサシンを有効成分とする鶏の飲水添加剤(オキササルジン液)の再審査に係る食品健康影響評価について

1. オキササルジン液について⁽¹⁾

オキササルジン液については、平成4年7月10日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間(6年)が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

①主剤

主剤はオフロキサシンである。

②効能・効果

適応症は鶏の呼吸器性マイコプラズマ病、大腸菌症で、有効菌種はマイコプラズマ・ガリセプチカム、大腸菌である。

③用法・用量

飲水1L当たりオフロキサシンとして50~100mgを均一に溶かして、または1日体重1kg当たりオフロキサシンとして5~10mgを飲水に均一に溶かして鶏(産卵鶏を除く)に3~5日間経口投与する。休薬期間は7日である。なお、本製剤については第一選択薬が無効の症例のみに使用することとされている。

④その他

防腐剤としてパラオキシ安息香酸エチル及びプロピルが使用されているが、これらは食品添加物としての使用歴があり、含有量もごく微量であることから、投与量と休薬期間を考慮すると影響は無視できると考えられる。

2. 再審査における安全性に関する知見等について

(1)ヒトに対する安全性について⁽²⁾

オキササルジン液は上記の通り国内では鶏の呼吸器性マイコプラズマ病、大腸菌症を対象に使用されており、アジアの数ヶ国でも使用実績があるが、主剤であるオフロキサシンの欧州や米国における食用動物を対象とした使用はない。EMEA、FDA、JECFAにおける評価は行われていない。日本においてADI及びMRLの設定はされていない。

(2)安全性に関する研究報告について⁽²⁾

調査期間中のMedlineを含むデータベース検索の結果、耐性菌に関する報告等が複数報告されている。

(3)承認後の副作用報告について⁽²⁾

鶏に対する安全性について、調査期間中に1,629,946羽の調査が実施され、鶏に対する新たな副作用は認められなかったとされている。

3. 再審査に係る評価について

1)残留基準設定に係る評価について

本製剤は鶏に飲水投与されるが、日本においてMRLの設定はなされていないことから、オフロキサシンのADI設定について別添の通り評価を実施した。オフロキサシンの残留基準設定に係る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切と考えられる。

オフロキサシン 0.005mg/kg体重/日

2)薬剤耐性菌に係る評価について

本剤の再審査に係る評価については、薬剤耐性菌を介した影響について考慮する必要がある

り、これについてはなお検討中である。

<出典>

- (1) オキサリジン液 再審査申請書(未公表)
- (2) オキサリジン液 再審査申請書添付資料:効能又は効果及び安全性についての調査資料(未公表)

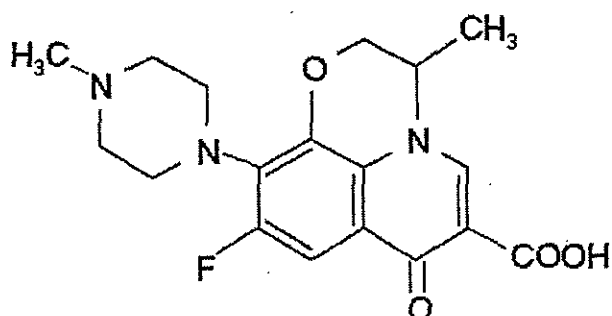
(別添)

オフロキサシンの食品健康影響評価について

1. 薬剤の概要

(1) 物質名^{(1),(2)}

オフロキサシン(Ofloxacin)



分子式 : C₁₈H₂₀FN₃O₄

分子量 : 361.37

常温における性状 : 帯微黄白色～淡黄白色の結晶または結晶性粉末

融点 : 260～270°C (分解)

溶解度 : 2 g/L (20°C)

蒸気圧 : nonvolatile

(2) 効能・効果

オフロキサシンはニューキノロン^a剤に属し、グラム陰性菌に加え、多くのグラム陽性菌に対しても有効である。作用は殺菌的であり、細菌のⅡ型トポイソメラーゼ^bである DNA ジャイレース、あるいはトポイソメラーゼⅣに作用し DNA 複製を阻害するものと考えられている⁽³⁾。オフロキサシンは2つの光学異性体のラセミ体であるが、(S)-(-)アイソマーが(R)-(+)-アイソマーと比較してより強い抗菌活性を示し、オフロキサシンが示す抗菌活性の主要をなすことが明らかになっている。現在、(S)-(-)アイソマーは単独でレボフロキサシン(Levofloxacin)として利用されている。

(3) その他

オフロキサシンを主剤とする動物用医薬品は、国内では鶏の呼吸器性マイコプラズマ病、大腸菌症を対象に使用されている。欧州、米国では食用動物に対しては使用されていない。また、オフロキサシン及びレボフロキサシンはヒト臨床において上・下気道感染症や尿路感染症の治療薬として使用されている。

^a ノルフロキサシン以降に合成された塩基性環の6位にフッ素、7位に環状塩基性基を有するキノロン薬を総称して言う。

^b 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・解離に作用する。

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

【マウスにおける単回投与試験】^{(4),(5)}

ICR 系マウス(雄 5 匹)におけるオフロキサシン(5mg/kg 体重)の単回強制経口投与において、 T_{max} は 0.5 時間以内であり、その時の C_{max} は約 1.3 μ g/ml であった。 $T_{1/2}$ (β 相)は 1.0 時間であった。⁽⁴⁾

ICR 系マウス(雄最低 8 匹/群)にオフロキサシン 40mg/kg を経口あるいは筋肉内投与し、最長 180 分までの血液を経時的に採取した。 C_{max} は経口投与で 14.5 μ g/mL、筋肉内投与で 16.8 μ g/mL、 $T_{1/2}$ (β 相)はそれぞれ 46 と 45 分、AUC は 15.1 と 23.5 μ g \cdot h/mL で生物学的利用率は 64% であった。また、24 時間までの尿から経口投与で 39.5%、筋肉内投与で 35.1% が回収された。⁽⁵⁾

【ラットにおける単回投与試験】⁽⁴⁾

Wistar 系ラット(5 匹；性別不明)におけるオフロキサシン(5mg/kg 体重)の単回強制経口投与において、 T_{max} は 0.5 時間以内であり、その時の C_{max} は約 1.7 μ g/ml であった。 $T_{1/2}$ (β 相)は 1.8 時間であった。

Wistar 系ラット(3 匹；性別不明)にオフロキサシン(10mg/kg 体重)を単回強制経口投与し、投与 0.5、1、2 時間後の血清中及び各組織中濃度が測定された。心臓、肝臓、腎臓、脾臓、筋肉、小腸のいずれにおいても血清中より高い濃度が検出されたが、特に肝臓、腎臓、小腸で高く認められた。しかしながら、いずれの器官においても経時的な減少傾向を示し、蓄積性は認められなかった。脳からはほとんど検出されなかった。

【イヌにおける単回投与試験】⁽⁶⁾

雄ビーグル犬(各 3 頭/群)におけるオフロキサシン(5、10、20mg/kg 体重)の 7 日間の反復強制経口投与において、投与初日と 7 日目の T_{max} 、 C_{max} 、 $T_{1/2}$ (β 相)に差は認められなかった。

投与初日の T_{max} は用量順に 1.7、1.0、1.7 時間、その時の C_{max} は約 3.4、6.8、12.1 μ g/mL、 $T_{1/2}$ (β 相)は 5.2、4.3、4.8 時間であった。投与 7 日目の T_{max} は用量順に 2.0、1.0、2.0 時間、その時の C_{max} は約 3.3、6.0、11.5 μ g/mL、 $T_{1/2}$ (β 相)は 5.2、4.7、4.5 時間であった。

【鶏における単回投与試験】⁽⁷⁾

ブロイラー(雄 5 羽/群)にオフロキサシン(12.5、25、50mg/kg 体重)を単回強制経口投与し、0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24 時間後の血清中薬物濃度の消長が測定されている。 T_{max} は投与量順に 1、1.6、2.4 時間であり、その時の C_{max} は 5.8、8.5、12.9 μ g/mL、 $T_{1/2}$ (β 相)は 1.73、2.47、2.58 時間であった。いずれも 24 時間後には検出限界未満(0.8ppm)となった。

雄ブロイラーにオフロキサシン 25mg/kg 体重を単回強制経口投与し、1、2、4、6、8、12、24 時間後に 5 羽ずつを用いて組織中薬物濃度の消長が測定されている。各組織の T_{max} は筋肉が 2 時間、腎臓、肝臓、脾臓、肺、心臓は 1 時間で、 C_{max} は順に 9.4、44.7、37.6、10.7、8.8、6.9 μ g/g、 $T_{1/2}$ (β 相)は順に 1.35、2.11、1.82、1.85、1.28、1.75 時間であった。いずれも 24 時間後には検出限界未満となった。

採卵用 SPF 鶏ライン S(雄 3 羽)にオフロキサシン 100mg/kg 体重を強制経口投与し、24 時間までの尿を採取した[°]。TLC では未変化体、N-脱メチル化体の 2 スポットが認められた。HPLC を用いた定量による未変化

[°] 総排泄腔から尿のみ排泄されるよう処置

体:N-脱メチル化体比は最大でも1:0.0044であった。

【ヒトボランティアにおける投与試験】^{(8), (9), (10), (11)}

6名の健常ボランティア(女性5、男性1)に200mgのオフロキサシンを12時間間隔で1日2回を3.5日間(合計7回)経口投与し、投与前及び最終投与後0.25、0.5、1、1.5、2、3、6、12、27、36時間後に血液が採取された。本試験における T_{max} は1.9時間(0.5-3.0時間)、その時の C_{max} は2.96 $\mu\text{g/mL}$ (2.17-4.01 $\mu\text{g/mL}$)、 $T_{1/2}$ (β 相)は6.6時間(6.5-7.0時間)であった。⁽⁸⁾

14名の男性健常ボランティアに400mgのオフロキサシンを12時間間隔で1日2回を3.5日間(合計7回)経口投与し、1及び7回目の投与の際に投与前及び投与後0.25、0.5、1、1.5、2、3、6、12時間後の血液を採取した。7回目についてはさらに投与後16、20、24、28及び32時間後の血液も採取した。初回投与後における T_{max} は1.5時間、その時の C_{max} は4.5 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ (β 相)は4.6時間、7回目の投与後における T_{max} は1.8時間、その時の C_{max} は6.5 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ (β 相)は6.5時間であった。⁽⁹⁾

6名の健常ボランティアに600mgのオフロキサシンを単回経口投与したときの T_{max} は1.2時間、その時の C_{max} は10.7 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ (β 相)は7時間であった。また、48時間までに80.3%が尿中に排泄された。⁽¹⁰⁾

10名の健常ボランティア(男女各5名)に100あるいは200mgのオフロキサシンを静脈内投与したときの $T_{1/2}$ (β 相)はそれぞれ約4.5、4.2時間でAUCは7.3、14.4 $\text{mg}\cdot\text{h/L}$ であった。また、24時間までに73.1、77.0%が尿中に排泄された。同じボランティアに200あるいは400mgのオフロキサシンを経口投与したときの T_{max} はそれぞれ約1.3、1.9時間、その時の C_{max} は2.19、3.51 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ (β 相)は約5.6、4.9時間で、AUCは14.6、28.0 $\text{mg}\cdot\text{h/L}$ であった。また、24時間までに73.6、73.3%が尿中に排泄された。経口及び静脈投与時のAUCの比較からオフロキサシンの生物学的利用率は極めて高いと考えられた。代謝物について、200mgを経口、静脈内投与したときの尿を分析したところ、未変化体が73.6、77.0%、脱メチル化体が3.0、3.2%、N-オキサイドが1.0、1.1%であった。その他グルクロン酸抱合体が胆汁あるいは糞中に3.9%認められたと報告されている。⁽¹¹⁾

【鶏における7日間経口投与試験】

ブロイラーに200ppmのオフロキサシン溶液を飲水投与し、1、3、5、7、10日後の血清及び皮膚、脂肪、筋肉、肝臓、腎臓中の薬物濃度が測定されている。投与終了直後の濃度は腎臓で最も高く12.9ppm、次いで肝臓10.6ppm、筋肉5.3ppm、皮膚2.4ppm、血清2.0ppm、脂肪0.6ppmであり、経時的に減衰して5日後には全て定量限界未満(0.02ppm)となった。⁽¹²⁾

ブロイラーに100あるいは200ppmのオフロキサシン溶液を飲水投与し、1、3、5、7、9日後の血清及び皮膚、脂肪、筋肉、肝臓、腎臓中の薬物濃度が測定されている。100ppm投与群の投与終了直後の濃度は肝臓で最も高く3.3ppm、次いで腎臓3.2ppm、筋肉0.88ppm、血清0.62ppm、皮膚0.29ppm、脂肪0.21ppmであり、経時的に減衰して3日後には全て定量限界未満(0.05ppm)となった。200ppm投与群の投与終了直後の濃度は肝臓で最も高く6.5ppm、次いで腎臓5.5ppm、筋肉4.8ppm、血清0.95ppm、脂肪0.54ppm、皮膚0.40ppmであり、経時的に減衰して3日後には全て定量限界未満(0.05ppm)となった。⁽¹³⁾

2-2. 毒性試験

(1) 急性毒性試験^{(14), (15), (16)}

オフロキサシンの経口投与による LD_{50} はマウス(Std:ddY系)の雌で5290 mg/kg 体重、雄で5450 mg/kg

体重、ラット(Wistar 系)の雌で 3750mg/kg 体重、雄で 3590mg/kg 体重、イヌ(ビーグル)では雌雄とも >200mg^d、リスザルの雄で 500-1000mg/kg^eであった。静脈内投与では、マウス(Std:ddy 系)の雌で 233mg/kg 体重、雄で 208mg/kg 体重、ラット(Wistar 系)の雌で 276mg/kg 体重、雄で 273mg/kg 体重、イヌ(ビーグル)では雌雄とも >70mg^fであった。皮下投与ではマウス(Std:ddy 系)では雌雄とも >10000mg/kg 体重、ラット(Wistar 系)の雌で 9000mg/kg 体重、雄で 7070mg/kg 体重であった^g。(14)

また、主要代謝物である N-脱メチル体をマウス(Slc:ddY)に静脈投与した場合の LD₅₀ は雌で 40.2mg/kg 体重、雄で 38.5mg/kg 体重で未変化体より強い急性毒性を示した。(15)

レボフロキサシンの経口投与による LD₅₀ はマウス(Std:ddY 系)の雌で 1803mg/kg 体重、雄で 1881mg/kg 体重、ラット(SD)の雌で 1507mg/kg 体重、雄で 1478mg/kg 体重、カニクイザルの雌で >250mg/kg 体重であった。(16)

(2) 亜急性毒性試験

【ラットを用いた 4 週間亜急性毒性試験】(17)

約 6 週齢の Slc:Sprague-Dawley 系ラット(雌雄各 5 匹/群)を用いた強制経口(0、30、90、270、810 mg/kg 体重/日)投与における 4 週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、試験期間中に 810mg 投与群の雌雄各 1 匹が死亡したが、剖検所見から気管内への誤投与が原因と考えられた。

一般的な臨床症状観察では、270mg 以上の投与群で流涎、軟便、尿道口周囲の汚れ及び粗毛が認められた。

体重変化では、270mg 以上投与群の雄で体重増加量が減少していた。統計学的に有意ではないが 90mg 投与群の雄でも体重増加の低値が認められた。雄の 270mg 以上投与群の最終体重は対照群と比較して低値を示した。

摂餌量では、270mg 以上投与群の雌雄で投与の初期に減少傾向が認められたが、その後差は認められなくなった。飲水量は 270mg 以上の投与群で用量相関的に増加していた。

眼検査(眼底カメラ)、聴覚検査^h、心電図検査では投与に起因した異常は認められなかった。

血液学、血液生化学的検査は投与終了時についてのみ実施されている。

血液学的検査では、雌の全ての投与群で好中球の減少が認められたが用量相関性はなかった。810mg 投与群の雄で Hb の増加と骨髄液の顆粒球/赤芽球比の低値が認められた。

血液生化学的検査では、90mg 以上投与群の雄及び 810mg 投与群の雌でビリルビンの低値が認められたが、雄では用量相関性は認められなかった。また、810mg 投与群の雌雄で無機リン酸の高値、雄で AP、Cl⁻ の高値、BUN の低値、総たん白質の低値、雌で Tcho の高値、ロイシンアミノペプチダーゼの低値が認められた。

尿検査は投与 4 週目の始めのみ実施されているが、270mg 以上投与群の雌雄で Na⁺の排泄量の用量相

^d 200, 400mg の 2 用量について実施し、死亡は認められなかったが嘔吐が観察された(1/2, 2/2)。

^e 500mg で死亡なし(0/3)、1000mg ではすべて死亡(4/4)

^f 50, 70mg で死亡なし(各 0/2)、100mg で 1 頭死亡(1/2)

^g 皮下投与では投与部位に薬剤の残留が認められ、吸収が不十分であったと考えられた。

^h ガルトン笛に対する Preyer's 反射の観察