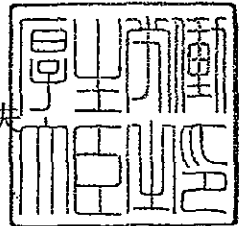


厚生労働省発食安第0717002号  
平成19年7月17日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



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

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

マルボフロキサシン



平成19年9月4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 大野 泰雄

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19年7月17日付け厚生労働省発食安第0717002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項の規定に基づくマルボ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取りまとめたので、これを報告する。



(別添)

## マルボフロキサシン

### 1. 概要

(1) 品目名：マルボフロキサシン(Marbofloxacin)

(2) 用途：牛及び豚の細菌性肺炎の治療

マルボフロキサシンはニューキノロン系合成抗菌剤であり、牛及び豚における細菌性肺炎を適応症として欧州等で用いられている。

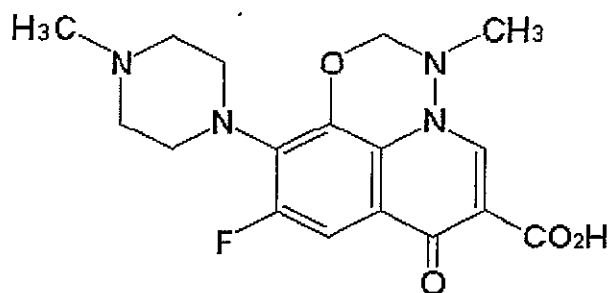
今般の残留基準設定については、農林水産省よりマルボフロキサシンを有効成分とする製剤（マルボシル2%、マルボシル10%）の申請に伴い、内閣府食品安全委員会においてマルボフロキサシンについてADI設定がなされたことによるものである。

(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-(3,2,1-ij)  
(4,1,2)-ベンゾジアジゾン-6-カルボン酸

英名：9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido-(3,2,1-ij)(4,1,2)-benzoxadiazine-6-carboxylic acid

(4) 構造式及び物性



分子式：C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

分子量：362.36

常温における性状：微黄色～微黄褐色の結晶性の粉末

融点(分解点)：約267°C

溶解性：水に溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくい。

(5) 適用方法及び用量

マルボフロキサシンの使用対象動物の主な国における、用法用量及び休薬期間を以下に

示す。

各国における、マルボフロキサシンの使用方法等

対象動物及び使用方法	使用国	休薬期間
牛 (1日1回、2 mg/kg体重/日を5日間、 静脈内又は筋肉内投与する。)	EU	4~6日
	ニュージーランド	6日
豚 (1日1回、2 mg/kg体重/日を5日間、 筋肉内投与する。)	EU	2~4日
	ニュージーランド	4日
泌乳牛 (1日1回、2 mg/kg体重/日を5日間、 静脈内又は筋肉内投与する。)	EU	24~36時間
	ニュージーランド	24時間

## 2. 対象動物における分布、代謝

### (1) ウシにおける分布、代謝試験

泌乳牛に<sup>14</sup>C標識マルボフロキサシンを2 mg/kg 体重/日で連続5日間皮下投与を行った。最終投与後8日までの血漿、排泄物、乳汁及び各組織を採取した。最高血漿中濃度到達時間 (T<sub>max</sub>) は、最終投与後0.5時間、最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) は、1.71-2.13 μg-eq/mlであり、投与後24時間では、0.01 μg-eq/mlとなった。最終投与後2、4及び8日までの尿中排泄率は、それぞれ、46.7、41.2、45.8%、糞中排泄率は、43.6、50.2、50.4%であった。乳汁中濃度は、各投与後約7.5時間で約0.2-0.4 μg-eq/mlであったが、約16時間後には約0.01-0.02 μg-eq/mlとなった。最終投与後2、4及び8日の組織中濃度は、肝臓で、それぞれ、0.10、0.02、0.01 μg-eq/g、腎臓で0.04、0.02、0.01 μg-eq/g、及び肺で0.03、0.01、0.01 μg-eq/gであった。最終投与後2日で、筋肉、腎脂肪及び大網脂肪中濃度は、定量限界 (筋肉：0.01 μg-eq/g、腎脂肪及び大網脂肪：0.03 μg-eq/g) 付近又は未満であった。組織中回収率は0.01%であった。

牛に<sup>14</sup>C標識マルボフロキサシンを2 mg/kg 体重/日で連続5日間経口及び皮下投与し、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。経口投与では、排泄物中には未変化体が、89-96%認められ、尿中には、マルボフロキサシンN-オキシドが2-3%、極性物質が2-4%及び糞中には、脱メチル化体が3%認められた。肝臓及び腎臓では、未変化体が86-93%、極性物質が5%認められた。皮下投与では、排泄物中には未変化体が90-95%認められ、尿中には、マルボフロキサシンN-オキシドが3%、極性物質が2-4%及び糞中には、脱メチル化体が2%認められた。肝臓及び腎臓では、未変化体が71-96%、極性物質が4-9%、非極性物質が4-5%認められた。

泌乳牛に<sup>14</sup>C標識マルボフロキサシンを2 mg/kg 体重/日で連続5日間皮下投与した。乳汁中には、投与後1日に未変化体が80-93%認められた。

## (2) ブタにおける分布、代謝試験

豚(雄8頭、雌8頭)に、<sup>14</sup>C標識マルボフロキサシンを2 mg/kg 体重/日で連続5日間筋肉内投与を行った。最終投与後8日までの血漿、排泄物、及び各組織を採取した。最終投与後の最高血漿中濃度到達時間( $T_{max}$ )は、最終投与後0.5-2時間、最高血漿中濃度( $C_{max}$ )は、0.92-1.42  $\mu\text{g-eq/ml}$ であり、投与後24時間及び48時間では、それぞれ、0.09-0.10、0.02  $\mu\text{g-eq/ml}$ となった。尿及び糞の総排泄率は、投与後24時間以内で71-79%であった。最終投与後4及び48時間の組織中濃度は、それぞれ、肝臓で1.27、0.09  $\mu\text{g-eq/g}$ 、腎臓で2.55、0.07  $\mu\text{g-eq/g}$ 、肺で1.20、0.03  $\mu\text{g-eq/g}$ 、筋肉で1.12、0.02  $\mu\text{g-eq/g}$ 、皮膚で0.65、0.09  $\mu\text{g-eq/g}$ 、大網脂肪で0.48、0.03  $\mu\text{g-eq/g}$ 及び腎脂肪で0.73、0.02  $\mu\text{g-eq/g}$ であった。最終投与後4及び8日の組織中濃度は、それぞれ、肝臓で0.05、0.03  $\mu\text{g-eq/g}$ 、腎臓で0.02、0.01  $\mu\text{g-eq/g}$ であった。最終投与後4日で肝臓及び腎臓以外の組織は、検出限界(肝臓、腎臓、肺及び筋肉:0.004-0.005  $\mu\text{g-eq/g}$ 、皮膚、腎脂肪及び大網脂肪:0.01  $\mu\text{g-eq/g}$ )付近又は未満となった。

豚に<sup>14</sup>C標識マルボフロキサシンを2 mg/kg 体重/日で連続5日間筋肉内投与し、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。尿中には、未変化体が83-88%、マルボフロキサシン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%及びマルボフロキサシンN-オキシドが4%認められた。肝臓及び腎臓では、未変化体が54-97%、腎脂肪及び大網脂肪では、未変化体が、それぞれ、95-96%、85-90%認められた。

## 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: マルボフロキサシン

② 分析法の概要:

蛍光検出器付き高速液体クロマトグラフ法により、各対象動物組織における残留性が検証されている。

### (2) 組織における残留

① ウシにマルボフロキサシンとして1日1回、2mg/kg 体重/日を連続5日間筋肉内投与した。最終投与後、12時間、1、2及び3日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるマルボフロキサシン濃度を表1に示す。

ウシにマルボフロキサシンとして1日1回、2mg/kg 体重/日を連続5日間筋肉内投与した。最終投与後、2、4及び8日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるマルボフロキサシン濃度を表2に示す。

(表1)

マルボフロキサシンとして、1日1回、2mg/kg 体重/日を連続5日間筋肉内投与した時の食用組織中のマルボフロキサシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
12時間	0.60±0.06	0.07±0.03	0.74±0.08	1.31±0.23	0.57±0.05
1日	0.23±0.13	0.04±0.01	0.34±0.10	0.70±0.19	0.25±0.08
2日	0.06±0.02	<0.02(3),0.04	0.08±0.03	0.15±0.06	0.05±0.02
3日	<0.02(2),0.02(2)	<0.02	<0.02,0.03(2), 0.04	0.05±0.01	<0.02(2),0.03(2)

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.02 ppm

(表2)

マルボフロキサシンとして、1日1回、2mg/kg 体重/日を連続5日間筋肉内投与した時の食用組織中のマルボフロキサシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
2	<0.025,0.052,0.065(2)	<0.025	0.099±0.071	0.133±0.054
4	0.035±0.007	<0.025	0.043±0.014	0.076±0.027
8	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025(3),0.036

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.025 ppm

② ブタにマルボフロキサシンとして1日1回、2mg/kg 体重/日を連続5日間筋肉内投与した。最終投与後、12時間、1、2及び3日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるマルボフロキサシン濃度を表1に示す。

ブタにマルボフロキサシンとして1日1回、2mg/kg 体重/日を連続5日間筋肉内投与した。最終投与後、2、3、4及び6日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるマルボフロキサシン濃度を表2に示す。



(表1)

マルボフロキサシンとして、1日1回、2mg/kg体重/日を連続5日間筋肉内投与した時の食用組織中のマルボフロキサシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
12時間	0.46±0.06	0.08±0.01	0.50±0.04	1.11±0.08	0.42±0.02
1日	0.16±0.05	<0.02,0.03(2), 0.05	0.18±0.06	0.47±0.14	0.15±0.05
2日	<0.02(3),0.02	<0.02	<0.02,0.03(3)	0.05±0.02	<0.02(3),0.02
3日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02(3),0.02	<0.02

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.02 ppm

(表2)

マルボフロキサシンとして、1日1回、2mg/kg体重/日を連続5日間筋肉内投与した時の食用組織中のマルボフロキサシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
2	0.017±0.006	0.014±0.007	0.019±0.003	0.070±0.026
3	<0.005(2),0.009, 0.012	<0.005,0.006, 0.007,0.027	<0.005,0.007, 0.014,0.019	0.034±0.018
4	<0.005	<0.005(3),0.014	<0.005(3),0.005	0.015±0.002
6	<0.005	<0.005	<0.005	0.011±0.003

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.005 ppm

- ③ 泌乳牛にマルボフロキサシンとして1日1回、2mg/kg体重/日を連続5日間筋肉内投与した。最終投与後、12、24、48、60及び72時間の乳中におけるマルボフロキサシン濃度を表1に示す。

泌乳牛にマルボフロキサシンとして1日1回、2mg/kg体重/日を連続5日間筋肉内投与した。最終投与後、12、24、48及び60時間の乳中におけるマルボフロキサシン濃度を表2に示す。

(表1)

マルボフロキサシンとして、1日1回、2mg/kg体重/日を連続5日間筋肉内投与した時の乳中のマルボフロキサシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	乳
12	0.08±0.01
24	<0.02
36	<0.02
48	<0.02
60	<0.02
72	<0.02

数値は、分析値又は、平均値±標準偏差を示す。

定量限界：0.02 ppm

(表2)

マルボフロキサシンとして、1日1回、2mg/kg体重/日を連続5日間筋肉内投与した時の乳中のマルボフロキサシン濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	乳
12	0.378±0.119
24	0.033±0.014
36	0.013±0.003
48	0.005±0.002
60	0.003±0.001

数値は、平均値±標準偏差で示す。

定量限界：0.001 ppm

#### 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2項の規定に基づき、平成18年11月6日付け厚生労働省発食安第1106002号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたマルボフロキサシンに係る食品健康影響評価について、食品安全委員会において、以下のとおり食品健康影響評価 (案) が示されている。

マルボ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。

マルボフロキサシン 0.0032 mg/kg 体重/日

#### 5. 諸外国における使用状況

##### (1) 残留基準

米国、EU、豪州、カナダ、ニュージーランドを調査したところ、EU、ニュージーランドにおいて牛、豚に使用が認められている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない (平成19年6月現在)

主な国の休薬期間は以下のとおりである。

主な国における休薬期間設定状況

主な品名	牛	豚	泌乳牛
マルボシル2%、10%	EU：4-6日 NZ：6日	EU：2-4日 NZ：4日	EU：24-36時間 NZ：24時間

NZ：ニュージーランド

## 6. 基準値案

(1) 残留の規制対象：マルボフロキサシン

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(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日当たり摂取する本剤の量（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	8.6
幼小児（1～6歳）	35.0
妊婦	10.0
高齢者（65歳以上）*	8.4

\* 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。

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

(別紙1)

マルボフロキサシン

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	EU ppm	NZ ppm
筋肉 (牛)	0.1	0.2	0.15	0.15
筋肉 (豚)	0.05	0.2	0.15	
脂肪 (牛)	0.05	0.05	0.05	0.05
脂肪 (豚)	0.05	0.05	0.05	
肝臓 (牛)	0.1	0.2	0.15	0.15
肝臓 (豚)	0.05	0.2	0.15	
腎臓 (牛)	0.15	0.2	0.15	0.15
腎臓 (豚)	0.1	0.2	0.15	
食用部分*1 (牛)	0.05	0.2		
食用部分 (豚)	0.05	0.2		
乳	0.075	0.08	0.075	0.075

\*1: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいい、牛及び豚については小腸を参考とした。

## (別紙2)

マルボフロキサシンの推定摂取量 (単位: µg/人/日)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者*4 (65歳以上) TMDI
筋肉 (牛)	0.1	1.9*1	0.9*1	1.8*1	1.9*1
脂肪 (牛)	0.05				
肝臓 (牛)	0.1	0.0	0.0	0.0*3	0.0
腎臓 (牛)	0.15	0.0	0.0	0.1	0.0
食用部分 (牛)	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
筋肉 (豚)	0.05	1.7*1	1.1*1	2.0*1	1.7*1
脂肪 (豚)	0.05				
肝臓 (豚)	0.05	0.0	0.0	0.0*3	0.0
腎臓 (豚)	0.1	0.0	0*2	0.0*3	0.0
食用部分 (豚)	0.05	0.0	0.0	0.0*3	0.0
乳	0.075	10.7	14.7	13.7	10.7
計		14.6	16.9	17.8	14.6
ADI 比 (%)		8.6	35.0	10.0	8.4

\*1: 筋肉の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

\*2: 幼小児の摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

\*3: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

\*4: 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。

(参 考)

これまでの経緯

- 平成18年11月6日 ・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成19年7月17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19年7月18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
- 平成19年8月9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について通知

●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 松久   | 北里大学副学長                           |
| ○大野 泰雄  | 国立医薬品食品衛生研究所副所長                   |
| 尾崎 博    | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授                |
| 加藤 保博   | 財団法人残留農薬研究所理事                     |
| 斉藤 貢一   | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授                  |
| 佐々木 久美子 | 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員                 |
| 志賀 正和   | 元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武   | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授            |
| 米谷 民雄   | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長                  |
| 山内 明子   | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長             |
| 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          |
| 鱒淵 英機   | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授           |

(○：部会長)

(答申案)

マルボフロキサシン

食品名	残留基準値 ppm
筋肉 (牛)	0.1
筋肉 (豚)	0.05
脂肪 (牛)	0.05
脂肪 (豚)	0.05
肝臓 (牛)	0.1
肝臓 (豚)	0.05
腎臓 (牛)	0.15
腎臓 (豚)	0.1
食用部分 <sup>注1</sup> (牛)	0.05
食用部分 (豚)	0.05
乳	0.075

注1: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

マルボ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）の設定に対して寄せられたコメントについて

- (1) 「食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月厚生省告示第370号）の一部改正（食品中の動物用医薬品マルボフロキサシンの残留基準設定）」に関する意見の募集に対して寄せられたコメント

1. 募集期間

平成19年8月10日～平成19年9月10日

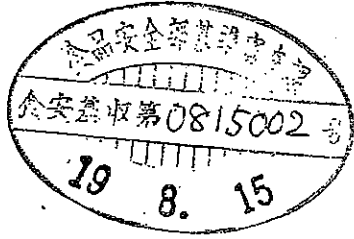
2. 現在までに寄せられた意見数

なし

- (2) WTO 通報（衛生植物検疫措置の適用に関する協定（SPS 協定）に基づく通報）に対して寄せられたコメント

通報手続中

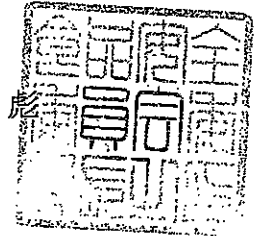




府食第767号  
平成19年8月9日

厚生労働大臣  
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会  
委員長 見上



食品健康影響評価の結果の通知について

平成18年11月6日付け厚生労働省発食安第1106002号をもって貴省から当委員会に対して求められたマルボ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は別紙のとおりです。

記

マルボフロキサシンの1日摂取許容量を0.0032 mg/kg体重/日とする。



## 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

食品安全委員会

<目次>

頁

・目次	.....	1
・審議の経緯	.....	2
・食品安全委員会委員名簿	.....	2
・食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	.....	2
・要約	.....	3
1. 薬剤の概要	.....	4
2. 毒性試験の概要	.....	4
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	.....	4
2-2. 毒性試験	.....	10
(1) 急性毒性試験	.....	10
(2) 亜急性毒性試験	.....	11
(3) 慢性毒性試験及び発がん性試験	.....	13
(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験	.....	13
(5) 遺伝毒性試験	.....	15
(6) 一般薬理試験	.....	16
(7) 微生物学的影響に関する特殊試験	.....	16
3. ヒトにおける知見について	.....	18
4. 食品健康影響評価について	.....	18
5. 参考資料	.....	21

〈審議の経緯〉

平成18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
平成18年11月 9日	第167回食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年12月15日	第65回動物用医薬品専門調査会
平成19年 2月23日	第69回動物用医薬品専門調査会
平成19年 3月13日	第71回動物用医薬品専門調査会
平成19年 6月 7日	第193回食品安全委員会（報告）
平成19年 6月 7日	
平成19年 7月 6日	国民からの意見情報の募集
平成19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
平成19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

〈食品安全委員会委員名簿〉

平成18年12月20日まで	委員長 寺田 雅昭	平成18年12月21日から	委員長 見上 彪
委員長代理 見上 彪	委員長代理* 小泉 直子		委員長代理* 小泉 直子
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		本間 清一
	*平成19年2月1日から		*平成19年2月1日から
	**平成19年4月1日から		**平成19年4月1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

平成19年2月11日まで	三森 国敏（座長）	平成19年2月12日から	三森 国敏（座長）
井上 松久（座長代理）	井上 松久（座長代理）		井上 松久（座長代理）
青木 宙 津田 修治	青木 宙 寺本 昭二		青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 寺本 昭二	明石 博臣 長尾 美奈子		明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 長尾 美奈子	江馬 眞 中村 政幸		江馬 眞 中村 政幸
大野 泰雄 中村 政幸	大野 泰雄 林 眞		大野 泰雄 林 眞
小川 久美子 林 眞	小川 久美子 平塚 明		小川 久美子 平塚 明
渋谷 淳 藤田 正一	渋谷 淳 藤田 正一		渋谷 淳 藤田 正一
嶋田 甚五郎 吉田 緑	嶋田 甚五郎 藤田 正一		嶋田 甚五郎 藤田 正一
鈴木 勝士 吉田 緑	鈴木 勝士 吉田 緑		鈴木 勝士 吉田 緑
	津田 修治		津田 修治

## 要約

グラム陰性菌及び多くのグラム陽性菌に対して有効なニューキノロン系抗菌剤である「マルボフロキサシン(Marbofloxacin)」について、食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は動物代謝・残留(ラット、イヌ、ブタ、ウシ)、急性毒性(マウス及びラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、生殖発生毒性(2世代繁殖(ラット))、催奇形性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験、微生物学的影響に関する試験等である。

遺伝毒性、繁殖への影響及び催奇形性は認められなかった。慢性毒性/発がん性試験については実施されていないが、一般にキノロン剤に発がん性は認められておらず、マルボフロキサシンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられたことから、発がん性試験を欠いていてもADIの設定は可能であると判断された。

ニューキノロン系抗菌剤はヒト臨床において利用され、特徴的な副作用として未成熟な動物における関節障害、光毒性がある。マルボフロキサシンはビーグル犬を用いた試験で関節影響に対するNOAELが得られ、光毒性については構造的に強い部類に相当しないことから、適切に管理される限り、食品を介して生体にとって問題となる毒性が生じる可能性は無視できる程度と考えられた。

各毒性試験の無毒性量の最小値はラットあるいはイヌを用いた13週間亜急性毒性試験の4mg/kg体重/日であった。毒性学的ADIはこれを根拠として、安全係数1000で除した0.004mg/kg体重/日と設定した。一方、微生物学的ADIについては、*in vitro*のMIC<sub>50</sub>の知見から0.0032mg/kg体重/日と設定した。

以上より、マルボフロキサシンの食品健康影響評価については、ADIとして0.0032mg/kg体重/日を採用した。なお、薬剤耐性菌を介した影響については別途考慮する必要があり、これについては検討中である。

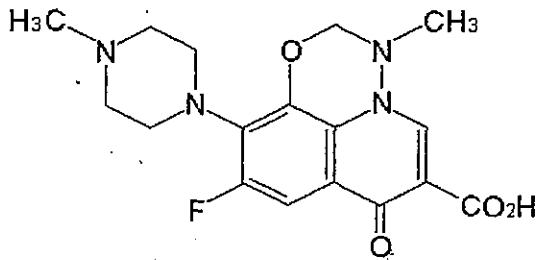
## マルボフロキサシンの食品健康影響評価について

### 1. 薬剤の概要

#### (1) 物質名

マルボフロキサシン (Marbofloxacin)

#### (2) 構造式



(3) 分子式:  $C_{17}H_{19}FN_4O_4$

(4) 分子量: 362.36

(5) 常温における性状: 微黄色～微黄褐色の結晶性の粉末

(6) 融点: 約 267°C (分解)

(7) 溶解度: 水に溶けにくく、エタノールに極めて溶けにくい。

#### (8) 効能・効果

マルボフロキサシンはニューキノロン<sup>a</sup>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<sup>b</sup>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。

#### (9) その他

マルボフロキサシンを主剤とする動物用医薬品は、国内では犬、猫の細菌性皮膚感染症を対象に使用されている。EU 諸国では犬、猫、牛、豚を対象として使用されている。ヒト用医薬品としての使用はない。

### 2. 毒性試験の概要

#### 2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

##### 【ラットにおける投与試験】

SD(CD)ラット(雌雄各 6 頭)に <sup>14</sup>C 標識マルボフロキサシン<sup>c</sup> 10mg/kg 体重を 7 日間経口投与し、最終投与後 2 時間あるいは 48 時間までの血漿、尿、糞、ケージ洗浄液が採取された。最終投与 48 時間後に各 6 頭から組織が採取された。初回投与後の  $C_{max}$  は 1.8-2.3 μg-eq/mL、 $T_{max}$  は 1-2 時間であった。24 時間後の放射活性は 0.01 μg-eq/mL まで低下した。主要な排泄経路は尿で最終

<sup>a</sup> 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。

<sup>b</sup> 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。

<sup>c</sup> 3 位炭素に標識。以下特記しない場合も同様。

投与後 24 時間までに 54-62%が排泄され、糞からは 32-40%が排泄された。組織中の分布では、腎臓及び肝臓で高かったが、最終投与後 48 時間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。<sup>(1)</sup>

#### 【イヌにおける投与試験】

4 頭のイヌ(雌雄各 2 頭)に  $^{14}\text{C}$  標識マルボフロキサシン 4mg/kg 体重を 7 日間経口投与し、最終投与後 4 時間あるいは 48 時間までの血漿、尿、糞、ケージ洗浄液が採取された。最終投与後 4 時間あるいは 48 時間に各 2 頭から組織が採取された。初回投与後の  $C_{\text{max}}$  は 1.8-3.5 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 $T_{\text{max}}$  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  $C_{\text{max}}$  は 2.8-4.1 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 $T_{\text{max}}$  は 0.5-4 時間であった。主要な排泄経路は尿で最終投与後 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。組織中の分布では、腎臓及び肝臓で高く、脂肪で低かったが、最終投与後 48 時間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。<sup>(2)</sup>

6 頭のイヌ(雌雄不明)にマルボフロキサシンを単回静脈内(2 mg/kg 体重)投与し、その後、単回経口(1、2、4 mg/kg 体重)投与を 3 期クロスオーバー試験として実施した。経口投与後、単回皮下(1、2、4 mg/kg 体重)投与を 3 期クロスオーバー試験として実施した。また、8 頭のイヌ(雌雄不明)にマルボフロキサシン 2、4、6 mg/kg 体重/日を 13 週間投与する試験を実施した。単回静脈内投与において、 $T_{1/2}$  は 12.4 時間、クリアランスは 0.10 L/h/kg、見かけの分布容積は 1.9 L/kg であった。単回経口投与において、全投与群で生物学的利用率は 100%付近であった。2 mg/kg 投与群では、 $C_{\text{max}}$  は 1.4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{\text{max}}$  は 2.5 時間であった。平均 AUC 及び  $C_{\text{max}}$  は用量相関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、 $T_{\text{max}}$  は約 1 時間と短くなった。13 週間経口投与において、平均皮膚濃度/血漿中濃度は 1.6 であった。<sup>(3)</sup>

#### 【ウシにおける投与試験】

2-10 歳のホルスタインフリーシアン種の乳牛 6 頭にマルボフロキサシンを単回静脈内(2mg/kg 体重)投与し、1 週間後に単回筋肉内(1、2、4mg/kg 体重)投与を実施した。筋肉内投与は、ラテン方格配置 3 期クロスオーバー試験として実施し、各投与期の間に 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 週間後に 6 頭<sup>d</sup>に皮下(2mg/kg 体重)投与を実施した。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。静脈内投与において  $T_{1/2}$  は 5.72 時間、AUC は 6.97 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、MRT は 3.77 時間、見かけの分布容積は 2.62 L/kg、全身クリアランスは 0.31L/h/kg、乳汁中濃度は投与後 10、24 時間でそれぞれ 0.189、0.019 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、32 時間で定量限界(0.010 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )未満となった。筋肉内投与において 1、2、4 mg/kg 投与群においてそれぞれ  $C_{\text{max}}$  は 0.59、1.47、2.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{\text{max}}$  は 0.94、0.79、0.79 時間、 $T_{1/2}$  は 7.26、7.73、8.41 時間、AUC は 3.51、7.73、14.83 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、MRT は 6.33、5.66、6.06 時間、絶対生物学的利用率は 100.75、112.85、107.17%であった。皮下投与において  $C_{\text{max}}$  は 1.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{\text{max}}$  は 0.73 時間、 $T_{1/2}$  は 5.49 時間、AUC は 7.59 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、MRT は 6.10 時間、絶対生物学的利用率は 110.95%であった。<sup>(4)</sup>

<sup>d</sup> 乳房炎をおこしていた乳牛 1 頭を別の乳牛に置き換えた。



約3週齢のモンベリエール種の反芻期開始前の子ウシ6頭(雄2、雌4)にマルボフロキサシンを単回静脈内(2mg/kg体重)投与し、1週間後に単回筋肉内(2mg/kg体重)投与し、筋肉内投与の2週間後に皮下(2mg/kg体重)投与を実施した。静脈内投与の $T_{1/2}$ は雄9.83、12.1、雌5.23~7.78時間、AUCは雄20.3、26.2、雌10.5~15.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、MRTは雄12.7、15.6、雌6.41~9.30時間、見かけの分布容積は雄1.35、1.43、雌1.53~1.71L/kg、全身クリアランスは雄0.08、0.10、雌0.14~0.20L/h/kgであった。筋肉内投与では $C_{\text{max}}$ は雄1.55、2.10、雌1.34~1.62 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{\text{max}}$ は雄0.37、0.75、雌0.66~0.90時間、 $T_{1/2}$ は雄8.63、12.5、雌7.51~9.10時間、AUCは雄15.5、24.8雌10.5~14.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、MRTは雄10.1、15.9、雌7.71~10.47時間、絶対生物学的利用率は雄の1頭で約60%となった他はほぼ100%であった。皮下投与では $C_{\text{max}}$ は雄1.20、1.34、雌1.40~1.51 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{\text{max}}$ は雄0.42、1.33、雌0.42~0.71時間、 $T_{1/2}$ は雄9.23、11.6、雌5.74~11.1時間、AUCは雄15.5、16.8雌9.36~15.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、MRTは雄11.3、11.9、雌7.09~9.96時間、絶対生物学的利用率は雄で59.2、83.1%、雌では89.1~115.4%であった。<sup>(1)</sup>

4.5-6歳の乳牛3頭(スイスブラウン種)、反芻期の子ウシ3頭(約3ヶ月齢のスイスブラウン又は赤白斑種、雌雄不明)にマルボフロキサシンを静脈内(1、2、4mg/kg体重)投与し、血漿中及び乳汁中濃度を測定した。乳牛においては、1、2、4mg/kg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 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$ 、定常状態の分布容積は1.0~1.7L/kg、全身クリアランスは3.1~5.2 $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ であった<sup>6</sup>。子ウシにおいて1、2、4mg/kg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、19.4 $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$ 、定常状態の分布容積は1.0~1.1L/kg、全身クリアランスは3.1~3.4 $\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$ であった。<sup>(10)</sup>

ホルスタインフリーシアン種の雄子ウシ3頭にマルボフロキサシンを2mg/kg体重/日を3日間静脈内投与し、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、分布容積は10.5L/kg、全身クリアランスは0.084L/kg/hであった。最終投与後4時間の組織中濃度は腎臓、肝臓、筋肉、肺、脂肪で5.3、2.7、2.7、2.3、1.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。最終投与後50時間の組織中濃度は腎臓で0.53 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり、それ以外の組織中濃度は0.3 $\mu\text{g}/\text{g}$ 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。<sup>(7)</sup>

約1ヶ月齢のモンベリエール種の反芻期開始前の子ウシ(雄2頭、雌4頭)にマルボフロキサシンを単回筋肉内(2mg/kg体重)投与し、投与後2時間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ておらず、各パラメーターは雌雄を混合して計算されている。平均血漿中濃度は1.34 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。組織中濃度は、胆汁2.52 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、滑液0.902 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、筋肉1.78 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、注射部位の筋肉93.99 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、心臓2.14 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、肝臓2.79 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、腎臓5.99 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、肺1.77 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、脳0.79 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、空腸1.69 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、第四胃1.36 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、子宮1.27 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、精巣1.71 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、脂肪1.59 $\mu\text{g}/\text{g}$ 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。<sup>(8)</sup>

<sup>6</sup> 1mg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。

ホルスタインフリーシアン種の乳牛 3 頭に  $^{14}\text{C}$  標識マルボフロキサシン 2 mg/kg 体重/日を 5 日間皮下投与し、血漿、排泄物及び組織中濃度を測定した。 $C_{\max}$  1.71-2.13  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$  を最終投与終了後 0.5 時間に示したが、24 時間には 0.01  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$  となった。初回及び最終回投与後 24 時間の AUC は 7.69-7.81<sup>f</sup>、7.24-7.45  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であった。最終投与後 2、4、8 日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。乳汁中濃度は各投与後約 7.5 時間で約 0.2-0.4  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$  であったが、約 16 時間後には約 0.01-0.02  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$  となった。乳汁中回収率は 0.13% であった。組織中濃度の最高値は最終投与後 2 日の肝臓で 0.10  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$  であったが 4、8 日には 0.03  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$  となった。最終投与後 2、4、8 日の組織中濃度は腎臓で 0.04、0.02、0.01  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、肺で 0.03、0.01、0.01  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、注射部位で 0.08、0.08、0.08  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$  であった。最終投与後 2 日で筋肉、腎脂肪及び大網脂肪中濃度は定量限界(筋肉:0.01  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、腎脂肪及び大網脂肪:0.03  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ ) 付近又は未満であった。胆汁中濃度は最終投与後 2 日で 0.04  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$  であったが、4、8 日には定量限界(0.01  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ ) 未満となった。組織中回収率は 0.01% であった。

(7)

ヘレフォード/ホルスタインフリーシアン雑種の子ウシ(雌雄各 8 頭)に  $^{14}\text{C}$  標識マルボフロキサシン 2 mg/kg 体重/日を 5 日間皮下投与し、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ておらず、各パラメーターは雌雄を混合して計算されている。初回投与後の  $C_{\max}$  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、投与後 24 時間の血漿中濃度は約 0.1-0.3  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$  となった。最終投与後の  $C_{\max}$  約 1.4-1.8  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 $T_{\max}$  は 0.5-2 時間、投与後 24 時間の血漿中濃度は約 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 4、48 時間の組織中濃度は肝臓 2.42、0.79  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、腎臓 4.27、0.39  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、肺 1.54、0.15  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、最終注射部位の筋肉<sup>g</sup> 3.06、0.17  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、最終注射部位の皮膚<sup>h</sup> 0.65、0.94  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、筋肉 1.69、0.13  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、腎脂肪 1.11、0.09  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、大網脂肪 0.82、0.06  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、胆汁 43.25、4.00  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$  であった。最終投与後 96、192 時間の組織中濃度は肝臓 0.08、0.02  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、腎臓 0.08、0.02  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、最終投与部位の皮膚 0.91、0.26  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$  であった。最終投与 96 時間の組織中濃度は肺、最終投与部位の筋肉、筋肉でそれぞれ 0.03、0.03、0.02  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$  となり、192 時間には検出限界(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  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ ) 以下であった。大網脂肪、腎脂肪は最終投与後 96 時間以降には検出限界未満となった。(10)

### 【ブタにおける投与試験】

3ヶ月齢の雌雄各 3 頭の雑種ブタ(大ヨークシャー×ベルギーランドレース×ピエトレン)にマルボフロキサシンを単回静脈内(2 mg/kg 体重)投与し、1 週間後に単回筋肉内(2、4、8 mg/kg 体重)投与を実施した。筋肉内投与は、ラテン方格配置 3 期クロスオーバー試験として実施し、各投与期の間に 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 2 週間後に 2 回目の単回静脈内(2 mg/kg 体重)投与を実施した。各投与経路において血漿中濃度を HPLC

<sup>f</sup> 3 頭中 1 頭に投与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。

<sup>g</sup> 雌雄各 6 頭のデータ。

<sup>h</sup> 雌雄各 6 頭のデータ。

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ておらず、各パラメーターは雌雄を混合して計算されている。初回及び 2 回目の静脈内投与において  $T_{1/2}$  はそれぞれ 8.24、7.77 時間、AUC は 11.688、12.302  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、MRT は 9.87、9.15 時間、見かけの分布容積は 2.11、1.95 L/kg、定常状態における分布容積は 1.77、1.64 L/kg、全身クリアランスは 0.172、0.164 L/h/kg であった。筋肉内投与において、2、4、8 mg/kg 投与群における  $C_{\text{max}}$  はそれぞれ 1.430、2.961、5.074  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{\text{max}}$  は 0.80、0.69、0.75 時間、 $T_{1/2}$  は 9.48、10.30、10.60 時間、AUC は 13.449、29.091、58.582  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、MRT は 10.99、11.57、12.45 時間、絶対生物学的利用率は 115.0、124.8、125.4% であった。バイオアッセイによる 4 mg/kg 筋肉内投与群の  $C_{\text{max}}$  は 2.615  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{\text{max}}$  は 0.69 時間、 $T_{1/2}$  は 10.15 時間、AUC は 24.940  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、MRT は 12.05 時間であった。HPLC とバイオアッセイでの  $T_{1/2}$ 、MRT、 $C_{\text{max}}$ 、 $T_{\text{max}}$ 、AUC の結果を t 検定で比較したところ、 $T_{1/2}$ 、MRT、 $T_{\text{max}}$  に有意差は認められなかった。 $C_{\text{max}}$ 、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。(11)

ランドレース種のブタ(雌雄各 8 頭)に  $^{14}\text{C}$  標識マルボフロキサシン 2 mg/kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与し、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ておらず、各パラメーターは雌雄を混合して計算されている。血漿、排泄物及び組織中濃度<sup>i</sup>を測定した。初回投与後の  $C_{\text{max}}$  1.13-1.33  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 $T_{\text{max}}$  は 0.25-1 時間、投与後 24 時間の血漿中濃度は 0.10-0.13  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$  となった。最終投与後の  $C_{\text{max}}$  0.92-1.42  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 、 $T_{\text{max}}$  は 0.5-2 時間、投与後 24 時間の血漿中濃度は 0.09-0.10  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$  となり、初回投与後と同様であった。投与後 48 時間には 0.02  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$  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 4、48 時間の組織中濃度は肝臓 1.27、0.09  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、腎臓 2.55、0.07  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、肺 1.20、0.03  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、筋肉 1.12、0.02  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、皮膚 0.65、0.09  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、大網脂肪 0.48、0.03  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、腎脂肪 0.73、0.02  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、胆汁 4.77、0.10  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、最終注射部位 1.04、0.03  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、全血 0.69、0.01  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$  及び血漿 0.67、0.01  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$  であった。最終投与後 4、8 日の組織中濃度は肝臓で 0.05、0.03  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、腎臓で 0.02、0.01  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$  であった。最終投与後 4 日以降の肝臓、腎臓以外の組織は検出限界(肝臓、腎臓、肺、筋肉、胆汁、最終注射部位、全血 : 0.004-0.005  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ 、皮膚、大網脂肪、腎脂肪 : 0.01  $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{g}$ ) 付近又は未満となった。(12)

#### 【血漿たん白質結合試験】<sup>(14)</sup>

*in vitro* でのヒト、イヌ、ネコ、乳牛、ウマ、ブタ及び反芻期開始前の子ウシの血漿におけるマルボフロキサシンのたん白質結合試験が実施されている。ヒトは 0.06-5.1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、イヌは 0.008-12.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、ネコ、乳牛、ウマ、ブタ及び反芻期開始前の子ウシは 0.05-6.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度範囲で測定された。たん白結合率は全濃度範囲で一定であり、ヒト 5.7%、イヌ 9.1%、ネコ 7.3%、乳牛 32.5%、ウマ 3.5%、ブタ 3.7%、反芻期開始前の子ウシ 26.2% であった。イヌにおいて結合率に対する 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 94.8-83.3% に低下した。(13)

<sup>i</sup> 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。

### 【子ウシ、乳牛、ブタ、イヌ、ラットにおける投与試験】

反芻期開始前の子ウシ、乳牛、ブタ、イヌ及びラットに<sup>14</sup>C 標識マルボフロキサシンを投与(子ウシ:経口、皮下、乳牛:皮下、ブタ:筋肉内、イヌ:経口、ラット:経口)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ている。雌雄による差はほとんど認められておらず、各パラメーターは雌雄を混合して計算されている。

子ウシの経口投与(雌 2、雄 1)では、排泄物中の未変化体の割合は 89-96%であり、尿中には 2-3%のマルボフロキサシン N-オキシド(以下 N-オキシド)、2-4%の極性物質、糞中には 3%の脱メチル化体が認められた。胆汁では未変化体が 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。肝臓及び腎臓では未変化体が 86-93%、極性物質が 5%であった。皮下投与では、排泄物中の未変化体の割合は 90-95%であり、尿中には 3%の N-オキシド、2-4%の極性物質、糞中には 2%の脱メチル化体が認められた。胆汁では未変化体が 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。肝臓及び腎臓では未変化体が 71-96%、極性物質が 4-9%、非極性物質が 4-5%であった。

乳牛(皮下投与、雌 3 頭)では、排泄物中の未変化体の割合は 97-99%、乳汁中では投与後 1 日に未変化体が 80-93%認められた。

ブタ(筋肉内、雌 2、雄 1)では、尿中には未変化体が 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。胆汁では未変化体が 21-38%であった。肝臓及び腎臓では未変化体が 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%であった。

イヌ(経口投与、雌雄各 1 頭)では、尿中には未変化体が 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。

ラット(経口投与、雌雄各 3 匹)では、尿中には未変化体が 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。<sup>(14)</sup>

### 【ウシにおける残留試験】

15-24 日齢のホルスタイン種雄子ウシ 16 頭にマルボフロキサシンを 2 mg/kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与し、投与後 12 時間、1、2、3 日にそれぞれ 4 頭から組織を採取し、マルボフロキサシン濃度を測定した。最終投与後 12 時間の組織の比較では腎臓、注射部位筋肉、肝臓、注射部位周辺筋肉、筋肉、小腸、脂肪の順であった。投与後 3 日の腎臓中濃度は 0.05 $\mu$ g/g であった。脂肪は投与後 2 日、腎臓以外の組織では投与後 3 日で定量限界(0.02 $\mu$ g/g)付近又は未満となった。<sup>(15)</sup>

3 週齢のホルスタイン種(雄 10 頭、雌 2 頭)にマルボフロキサシンを 2 mg/kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与し、投与後 2 日に雄 2 頭、雌 2 頭から、4 及び 8 日にそれぞれ雄 4 頭から組織を採取し、マルボフロキサシン濃度を測定した。投与後 2 日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ておらず、各パラメーターは雌雄を混合して計算されている。最終投与後 2 日の組織の比較では腎臓、肝臓、筋肉、注射部位、脂肪の順で、脂肪では定量限界(0.025 $\mu$ g/g)未満であった。最終投与後 4 日では全組織中濃度は低下しており、脂肪では定量限界未満であった。8 日には腎臓(0.028 $\mu$ g/g)以外の組織で定量限界未満となった。<sup>(16)</sup>

<sup>1</sup> プロテアーゼ分解した肝では 4-11%。

ホルスタイン種乳牛 4 頭にマルボフロキサシンを 2 mg/kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与し、最終投与後 72 時間までの乳汁を採取し、マルボフロキサシン濃度を測定した。最終投与後 12 時間では全頭から検出されたが、24 時間には全例が定量限界(0.02 $\mu$ g /g)未満となった。<sup>(17)</sup>

2.5-6 歳のモンベリエール種乳牛 8 頭にマルボフロキサシンを 2 mg/kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与した。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、マルボフロキサシン濃度を測定した。初回の乳汁中濃度は 0.378 $\mu$ g /mL であり、2 回目には 0.033 $\mu$ g /mL、5 回目には 0.003 $\mu$ g /mL となり、定量限界(0.001 $\mu$ g /mL)付近となった。<sup>(18)</sup>

#### 【ブタにおける残留試験】

2-3 ヶ月齢の大ヨークシャー系ブタ(雌雄各 8 頭)にマルボフロキサシンを 2 mg/kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与し、最終投与後 12 時間、1、2、3 日にそれぞれ雌雄各 2 頭から組織を採取し、マルボフロキサシン濃度を測定した。雌雄による差はほとんど認められておらず、各パラメーターは雌雄を混合して計算されている。最終投与後 12 時間の組織の比較では腎臓、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。最終投与後 2 日では腎臓 0.05 $\mu$ g /g、脂肪で定量限界(0.02 $\mu$ g /g)未満となり、その他の組織では定量限界付近又は未満であった。最終投与後 3 日では腎臓で定量限界付近又は未満となり、その他の組織は定量限界未満となった。<sup>(19)</sup>

5 週齢の雌雄各 8 頭の雑種ブタ(大ヨークシャー種 × ピエトレン種 × ランドレース種)にマルボフロキサシンを 2 mg/kg 体重/日を 5 日間筋肉内投与し、最終投与後 2、3、4、6 日にそれぞれ雌雄各 2 頭から組織を採取し、マルボフロキサシン濃度を測定した。雌雄による差はほとんど認められておらず、各パラメーターは雌雄を混合して計算されている。最終投与後 2 日の組織の比較では、腎臓で 0.070 $\mu$ g /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後 6 日で 0.011 $\mu$ g /g であった。その他の組織では最終投与後 3 日以降に定量限界(0.005 $\mu$ g /g)付近又は未満となり、筋肉では 4 日以降、肝臓、脂肪では 6 日に定量限界未満となった。<sup>(20)</sup>

## 2-2. 毒性試験

### (1) 急性毒性試験

経口投与による LD<sub>50</sub> は ICR 系マウスの雄で 1781 mg/kg 体重、雌で 1822 mg/kg 体重であり、死亡動物の臨床症状では、自発活動の低下、疼痛反射の消失、振戦、チアノーゼ、ストラウブの拳尾反応及び全身性又は強直性痙攣が認められた。生存動物では、全動物で自発活動の低下が認められ、一部の動物では振戦が認められたが、投与後 4 時間後には生存動物は回復傾向を示した。SD 系ラットの雄で 3772 mg/kg 体重、雌で 2720mg/kg 体重であった。皮下投与では、ICR 系マウスの雄で 1121 mg/kg 体重、雌で 972 mg/kg 体重、SD 系ラットの雄で 2094 mg/kg 体重、雌で 1837 mg/kg 体重であった。筋肉内投与では SD ラットの雌で 1000-2000mg/kg 体重、腹腔内投与では SD ラットの雌で 500-1000mg/kg 体重であった。<sup>(21)(22)(23)</sup>

また、本製剤中の不純物であるマルボフロキサシンヒドロキシカルボキシレートについて急性毒性試験が実施<sup>k</sup>されており、LD<sub>50</sub> は 2000mg/kg 体重以上であった。<sup>(24)</sup>

<sup>k</sup> マルボフロキサシンヒドロキシカルボキシレートは 2%製剤では製剤中の含有率が 1.0%を超えることから、医薬品等の不純物等に関するガイドラインに従い、実施した。

## (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】

SD 系ラット(雄 5 匹/群)を用いた経口(0、100、500、1000mg/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。試験期間中に死亡は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、500mg 以上投与群で投与後に一過性の流涎が認められた。

体重変化では、1000mg 投与群で体重増加量の低値が認められた。

摂餌量では、1000mg 投与群で低値が認められた。

眼検査<sup>1)</sup>、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。

尿検査では、1000mg 投与群で尿量の減少、pH の低値、比重の高値が認められた。

臓器重量では、投与群で盲腸の絶対・相対重量の高値、500mg 以上投与群に左右腎臓の相対重量の高値、1000mg 投与群で左甲状腺、左右副腎、左右精巣の相対重量の高値が認められた。

剖検では、全投与群に盲腸の拡張が認められた。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の病変が 1000mg 投与群の 2/5 例で認められた。

病理組織学的検査では、1000mg 投与群で関節軟骨の嚢胞状の病変(2/5 例)及び剥離(1/5 例)、前立腺上皮の萎縮(1/5 例)が認められた。

全ての投与群で盲腸重量の増加、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られたため NOAEL は 100mg/kg 体重/日と判断された。<sup>(25)</sup>

SD 系ラット(雌雄各 5 匹/群)を用いた経口(0、8、40、200、1000mg/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。試験期間中に死亡は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、1000mg 投与群で一過性の流涎が認められた。

また本試験では神経行動毒性を調べるために詳細な臨床観察、感覚反射機能検査、握力、着地開脚幅、自発運動量の測定を実施したが、いずれも異常は認められなかった。

体重変化では、1000mg 投与群雄で体重増加の抑制傾向が認められ、投与 10 日目で有意な体重低値を示した。

摂餌量では、1000mg 投与群雌で高値が認められた。

眼検査では、異常は認められなかった。

尿検査では、1000mg 投与群で雄全例及び雌 3/5 例の尿沈渣中に、大型の長方形板状結晶が認められた。また、雌に尿たん白の高値、雄でも高値傾向が認められた。

血液学的検査では、1000mg 投与群雄でプロトロンビン時間の短縮、雌に好中球比の低値及びリンパ球比の高値が認められた。

血液生化学的検査では、1000mg 投与群雌雄に ALT の高値、雄に血糖、Tcho の高値、総ビリルビン、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>の低値が認められた。1000mg 投与群雌で Tcho の高値傾向が認められた。

臓器重量では、内容物を含む盲腸において、40mg 以上投与群雄で絶対・相対重量、200mg 以上投与群雌で絶対重量、1000mg 投与群雌で相対重量に高値が認められた。内容物を除いた盲

<sup>1)</sup> 眼球、眼表面、眼底網膜電(位)図

腸において、1000mg 投与群雄で相対重量、雌で絶対・相対重量の高値が認められた。1000mg 投与群雄に精巣上体、前立腺、精嚢の絶対重量の低値及び相対重量の低値傾向が認められた。

剖検では、40mg 以上投与群雄、200mg 投与群雌に盲腸の拡張が認められた。1000mg 投与群雄で大腿骨遠位端の軟骨に片側性のびらん(1/5 例)、雌で片側性及び両側性のびらん(各 1/5 例)、片側性の水泡様病変(1/5 例)が認められた。

病理組織学的検査は実施されていない。

40mg 以上投与群で盲腸重量の増加、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られたため NOAEL は 200mg/kg 体重/日と判断された。<sup>(26)</sup>

#### 【ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験】<sup>(27)</sup>

Wistar 系ラット(雌雄各 26 匹/群)を用いた経口(0、4、50、600mg/kg 体重/日)投与における 13 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。試験後、雌雄各 6 匹/群を用いて 6 週間の回復試験を実施した。試験期間中 600mg 投与群雄に尿路閉塞による死亡率の増加が認められた。

一般的な臨床症状観察では、600mg 投与群の雄で軽度な外部生殖器の汚れ及び被毛失が認められた。

体重変化では、600mg 投与群雌雄で体重増加量の低値が認められた。

飲水量では、600mg 投与群雄で高値が認められた。

摂餌量、血液学的検査に異常は認められなかった。

尿検査では、600mg 投与群雌でケトン体の高値が認められた。

血液生化学的検査では、50mg 以上投与群雌雄に血清グロブリンの低値、600mg 投与群雌雄で Tcho、ALT の高値、雌でクレアチニンの高値が認められた。

臓器重量では、50mg 以上投与群雌雄に内容物を含む及び含まない盲腸の相対重量の高値、雄に肝臓相対重量、下垂体相対重量の高値、副性腺相対重量の低値が認められた。600mg 投与群雄に腎臓相対重量、胸腺相対重量、副腎相対重量の高値、精巣上体相対重量の低値が認められた。

剖検では、50mg 投与群の雌雄各 1 例で膝関節軟骨に粗面化、600mg 投与群雌雄のほぼ全例で膝の関節軟骨異常(変色、粗面化、びらん)が認められた。600mg 投与群雌雄に盲腸の拡張(雄 2/20 例、雌 6/20 例)が認められたが、回復期後には認められなかった。600mg 投与群雄に精巣上体の結節(2/20 例)が認められた。

病理組織学的検査では、600mg 投与群雄に腎尿細管上皮でハイデンハイン・アザン染色により赤紫色に染色されるヒアリン小滴<sup>m</sup>(4/20 例)が認められたが、回復期後には認められなかった。また、600mg 投与群雄でいずれも軽度ながら精巣管萎縮(5/20 例)、精子減少(8/20 例)、未成熟精子(11/20 例)、精子肉芽腫(2/20 例)が認められた。600mg 投与群に関節軟骨の剥離、増殖した軟骨細胞のクラスター形成、軟骨融解が認められた。

本試験における NOAEL は 4 mg/kg 体重/日であった。

#### 【イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験】

12 ヶ月齢のビーグル犬(雌雄各 4 頭/群)を用いたゼラチンカプセルによる経口(0、1、4、

<sup>m</sup> 硝子質ともいう。アミロイド変性産物の一つ。

40mg/kg 体重/日)投与における 13 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。試験期間中に死亡は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、40mg 投与群雌雄で嘔吐、流涎、運動活性の低下が認められた。雌でより程度が大きく、1 頭は途中 4 日間投与を中止した。

体重変化では、40mg 投与群雌雄に体重増加量の低値が認められた。

摂餌量、眼検査(検眼鏡)、心電図<sup>o</sup>、臨床神経学的検査<sup>o</sup>、血液学的検査に異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、40mg 投与群雌雄にアルブミンの軽度な高値、グロブリンの低値、A/G 比の高値が認められた。

尿検査では、40mg 投与群雄及び全投与群雌に尿沈渣中の無定形塩の高値傾向、全投与群雄に三リン酸塩の高値傾向、40mg 投与群雄に RBC の増加傾向、40mg 投与群雌に pH の低値、全投与群雌に円形上皮細胞の高値傾向が認められた。塩の高値は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られた。

臓器重量では、40mg 投与群雄で精巣上体、前立腺、脾臓、雌で腎臓、卵巣、脾臓の相対重量の高値が認められた。

剖検では、40mg 投与群の雌で膀胱に赤い変色(3/4 例)が認められた。また 40mg 投与群雌雄で関節軟骨のびらん(雄 2/4 例、雌 3/4 例)が認められた。

病理組織学的検査では、40mg 投与群の雄に軽度な精細管萎縮(1/4 例)、別個体で精巣上体の精子肉芽腫(1/4 例)が認められた。また 40mg 投与群雌雄各 1 例に関節軟骨の剥離、軟骨細胞の増殖によるクラスター形成が認められた。

本試験における NOAEL は 4 mg/kg 体重/日であった。<sup>(23)</sup>

3-4ヶ月齢のビーグル犬(雌雄各 2 頭/群)を用いた経口(0、1、4、6 mg/kg 体重/日)投与における 13 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。試験期間中に死亡は認められなかった。

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、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。

本試験における NOAEL は 6 mg/kg 体重/日であった。<sup>(24)</sup>

### (3)慢性毒性試験及び発がん性試験

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

### (4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験

#### 【ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験】

CD 系ラット(雌雄各 28 匹/群)を用いた混餌(0、10、70、500mg/kg 体重/日)投与による 2 世代繁殖毒性試験が実施されている。被験物質の投与は F<sub>0</sub> 世代では交配(交配 1)開始 10 週前から、F<sub>1</sub> 児離乳(生後 21 日)までの期間(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

<sup>o</sup> 試験 6 週に対照群と高用量群に実施

<sup>o</sup> 意識、行動、姿勢、歩行、協調、固有受容、痛みに対する感受性、脊髄及び脳神経反射を検査した。



再交配(交配2)を行った後、27週からは被験物質の投与を中止して500mg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F<sub>1</sub>児は生後6日まで哺育した。交配1で得られたF<sub>1</sub>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週間及び交配後はF<sub>2</sub>児離乳(生後21日)までの期間行った。試験期間中、F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>親動物に投与に関連した死亡は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、500mg投与群のF<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>雌雄で水様便、軟便、尾の汚れ、泌尿生殖器部分の湿潤/汚染が認められた。500mg投与群ではその他にF<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>雌雄で体重増加量の低値、F<sub>0</sub>雄、F<sub>1</sub>雌雄で摂餌量の低値、F<sub>0</sub>雌雄、F<sub>1</sub>雌で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、受胎率、出産率に投与の影響はみられなかったが、500mg投与群でF<sub>0</sub>(交配1)及びF<sub>1</sub>雌に着床数と産児数の低値、F<sub>1</sub>雌に子宮内胚死亡率の増加が認められた。F<sub>1</sub>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。F<sub>0</sub>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500mg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阻害が確認された。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って完全に回復した(交配3)。

哺育期間中の児動物に対しては、500mg投与群でF<sub>1</sub>哺育児死亡率の増加、F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>哺育児体重の低値、70mg以上投与群で腹当たりF<sub>2</sub>哺育児重量の低値が認められた。

臓器重量では、被験物質投与に関連した変化として、500mg投与群のF<sub>1</sub>雄で精巣、精巣上体及び精囊/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。

本試験におけるNOAELは10mg/kg体重/日であった。<sup>(30)</sup>

#### 【ラットを用いた催奇形性試験】

Fu-アルビノラット(雌36匹/群)を用いた強制経口(0、10、85、700mg/kg体重/日)投与による催奇形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。被験物質の投与は、妊娠6日から15日の間行い、20日に20~26匹/群を帝王切開、残りは分娩させて児動物が離乳するまで哺育させた。被験物質投与に関連す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、85mg以上投与群で妊娠期間中の母動物に膣からの出血性分泌物が認められた。これらの投与群では体重増加量の低値も認められた。

帝王切開群では、黄体数、着床前胚死亡率、着床数に投与の影響は認められなかったが、700mg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、骨格奇形の発生頻度に投与の影響は認められなかった。700mg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認められた。

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、700mg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。

本試験におけるNOAELは母動物で10mg/kg体重/日、胎児で85mg/kg体重/日であった。また催奇形性は認められなかった。<sup>(31)</sup>

#### 【ウサギを用いた催奇形性試験】

Swiss Hare ウサギ(雌20匹/群)を用いた強制経口(0、10、30、80mg/kg体重/日)投与による催奇形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。被験物質の投与は、妊娠6日