

オゼックス細粒小児用 15%

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.7 毒性試験概要表

富山化学工業株式会社

【目次】

2.6.6 毒性試験の概要文	
1. まとめ	3
1.1 毒性試験プログラム	3
1.2 各試験のまとめ	3
2. 幼若動物における単回投与毒性試験	11
2.1 幼若ラット単回投与毒性試験	11
3. 幼若動物における反復投与毒性試験	11
3.1 幼若ラット反復投与毒性試験	11
3.1.1 幼若ラット1ヵ月間反復経口投与毒性試験	11
3.2 幼若イヌ反復投与毒性試験	12
3.2.1 幼若イヌ1週間反復経口投与毒性試験(用量設定試験)	12
3.2.2 幼若イヌ1ヵ月間反復経口投与毒性試験	13
4. 遺伝毒性試験	14
5. がん原性試験	14
6. 生殖発生毒性試験	14
7. 局所刺激性試験	15
8. その他の毒性試験	15
8.1 血糖及び血中インスリン濃度に及ぼす影響	15
9. 考察及び結論	15
9.1 幼若動物における毒性について	15
9.2 臨床使用における安全性	16
9.2.1 関節に対する影響	17
9.2.2 中枢神経系に対する影響	18
9.2.3 消化管に対する影響	18
9.2.4 血糖(膵臓)に対する影響	19
9.2.5 心血管系に対する影響	19
9.2.6 腎臓に対する影響	19
9.2.7 肝臓に対する影響	20
9.2.8 精巣に対する影響	20
9.2.9 光毒性	21
10. 参考文献	22
2.6.7 毒性試験概要表	
1. 毒性試験：一覧表	23
2. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表	24
3. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス成績の一覧表	25
4. 毒性試験：被験物質(ロット毎)一覧	26
5. 幼若動物における単回投与毒性試験	27
6. 幼若動物における反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験	28
7. 幼若動物における反復投与毒性試験：重要な試験	29
8. その他の毒性試験	34

略号表は「2.1目次」のあとに添付した。

2.6.6 毒性試験の概要文

1. まとめ

1.1 毒性試験プログラム

毒性試験プログラムを表 2.6.6-1 に示す。

トスフロキサシントシル酸塩水和物の小児用製剤（細粒剤）を開発するにあたり，幼若動物に対する安全性を評価する必要があると判断し，幼若ラットを用いた単回投与毒性試験並びに幼若ラット及び幼若イヌを用いた 1 ヶ月間反復投与毒性試験を実施した。また，フルオロキノロン系抗菌薬のなかには血糖に影響を及ぼすものがあることから，イヌを用いて血糖及び血中インスリン濃度に及ぼす影響を検討した。

各毒性試験は，「医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準に関する省令」[平成 9 年 (1997 年) 3 月 26 日，厚生省令第 21 号] を遵守し，「医薬品の製造（輸入）承認申請に必要な毒性試験のガイドラインについて」[平成元年 (1989 年) 9 月 11 日，薬審 1 第 24 号]，「単回及び反復投与毒性試験ガイドラインの改正について」[平成 5 年 (1993 年) 8 月 10 日，薬新薬第 88 号]，「反復投与毒性試験に係るガイドラインの一部改正について」[平成 11 年 (1999 年) 4 月 5 日，医薬審第 655 号] 及び「トキシコキネティクス（毒性試験における全身暴露の評価）に関するガイダンスについて」[平成 8 年 (1996 年) 7 月 2 日，薬審第 443 号] に準拠して実施した。また，複数場所試験は，「OECD Principles of Good Laboratory Practice」(as revised in 1997) を準用して実施した。

なお，T-3262 錠申請時に，単回投与毒性試験，反復投与毒性試験，遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験，抗原性試験，光毒性及び光アレルギー性試験，細胞毒性試験並びにその他の毒性試験（幼若動物を用いた関節毒性試験，肝・腎毒性試験及び眼毒性試験）が実施されている。これらの試験の概要を表 2.6.6-2 に示す。

表 2.6.6-1 トスフロキサシントシル酸塩水和物の毒性試験プログラム

試験の種類及び投与期間	投与経路	動物種	GLP 適合
単回投与毒性試験	経口	幼若ラット (7 日齢)	適
反復投与毒性試験			
1 ヶ月	経口	幼若ラット (7 日齢)	適
1 ヶ月	経口	幼若イヌ (3 週齢)	適
その他の毒性試験			
血糖及び血中インスリン濃度に及ぼす影響	経口	イヌ (8~9 ヶ月齢)	適

1.2 各試験のまとめ

1) 幼若動物における単回投与毒性試験

幼若ラット (7 日齢) を用いて，トスフロキサシントシル酸塩水和物の単回経口投与毒性試験を実施した。また，6 週齢のラットにも同様に投与し，週齢による単回投与毒性の違いを検討した。その結果，幼若ラット及び 6 週齢ラットともに，概略の致死量は 7140 mg/kg を上回る量であった。

2) 幼若動物における反復投与毒性試験

幼若ラット (7 日齢) 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (投与量: 300, 1000 及び 3000 mg/kg) では，3000 mg/kg の雄 1 例に投与 14 日 (初回投与日を投与 0 日とする) から自発運動の低下がみられ，投与 16 日に同例を死後発見した。剖検では，胃及び盲腸に黄白色物質，消化管内に

ガスの貯留が、病理組織学的検査では肺に軽度のヘマトイジン結晶がみられたが、その他に異常はみられなかった。生存例には、3000 mg/kg で一過性の体重増加抑制が、1000 mg/kg 以上で腎臓の尿細管腔に結晶がみられた。なお、300 mg/kg 以上で血清中 Na の減少、盲腸腔の拡張並びに盲腸重量及び体重比の増加が、1000 mg/kg 以上で血清中 Cl の減少が、3000 mg/kg ではリン脂質及び総コレステロールの増加がみられたが、いずれも本剤の抗菌活性に起因にした腸内細菌叢の変化によるものと考えられ、毒性変化とは判断しなかった。その他に、被験物質投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。また、1 ヶ月間の回復性試験では、いずれの検査項目にも異常はみられなかった。本試験の無毒性量は 300 mg/kg であった。

幼若イヌ (3 週齢) 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (投与量:150、300 及び 600 mg/kg) では、300 mg/kg 以上に体重増加抑制及び食欲の低下を示す例 (300 mg/kg の雌 2/3 例及び 600 mg/kg の雌雄各 1/4 例) がみられた。これらの動物には 300 mg/kg 以上で、肝臓重量の低値、胸骨及び大腿骨骨髓に骨髓細胞の減少、大腿骨に海綿骨の化骨遅延及び肝細胞の萎縮/グリコーゲン野の減少がみられ、600 mg/kg では、総コレステロール及び BUN の増加、血糖の減少並びに白脾髄及び胸腺にリンパ球の減少がみられたが、いずれも体重増加抑制及び食欲の低下に起因した変化と考えられた。600 mg/kg の雌 1 例には嘔吐が高頻度に見られた。その他に、被験物質投与に起因すると考えられる毒性変化はみられなかった。1 ヶ月間の回復性試験では、いずれの検査項目にも異常はみられなかった。本試験の無毒性量は 150 mg/kg であった。

3) 血糖値及び血中インスリン濃度に及ぼす影響

イヌ (8~9 ヶ月齢) にトスフロキサシントシル酸塩水和物を単回経口投与し、血糖及び血清中インスリン濃度を経時的に測定した。その結果、100 及び 600 mg/kg で血糖及び血清中インスリン濃度推移に影響はみられなかった。

2.6.6 毒性試験の概要文

表 2.6.6-2 トスフロキサシントシル酸塩水和物の毒性試験成績概要[T-3262 錠承認時](1)

試験の種類	動物種	投与経路	投与量(mg/kg)又は処理濃度 ^{a)}	成績(mg/kg)
単回投与毒性試験	マウス (6週齢)	経口	6000	LD ₅₀ :雄 > 6000, 雌 > 6000
		静脈内	98 ~ 300	LD ₅₀ :雄 196, 雌 247
		腹腔内	6000	LD ₅₀ :雄 > 6000, 雌 > 6000
		皮下	6000	LD ₅₀ :雄 > 6000, 雌 > 6000
	ラット (6週齢)	経口	6000	LD ₅₀ :雄 > 6000, 雌 > 6000
		静脈内	98 ~ 300	LD ₅₀ :雄 270, 雌 > 300
腹腔内		6000	LD ₅₀ :雄 > 6000, 雌 > 6000	
皮下	6000	LD ₅₀ :雄 > 6000, 雌 > 6000		
イヌ (11ヵ月齢)	経口	1800, 3000	LD ₅₀ :雌 > 3000	
代謝物 (T-3262A) の 単回投与毒性試験	ラット (6週齢)	静脈内	雄:280 ~ 496 雌:373 ~ 496	LD ₅₀ :雄 370, 雌 446
代謝物 (T-3262B) の 単回投与毒性試験	ラット (6週齢)	静脈内	雄:223 ~ 326 雌:245 ~ 394	LD ₅₀ :雄 291, 雌 324
反復投与毒性試験 1ヵ月間	ラット (6週齢)	経口	300, 1000, 3000	<u>無毒性量</u> :300 300:摂水量増加, 盲腸腔拡張, 盲腸重量及び体重比の増加, 軟便 1000:腎尿細管腔内に結晶, 尿細管拡張, 尿細管上皮の空胞変性, 壊死, 脱落, 間質の細胞浸潤, 再生上皮 3000:A/G 比増加
	イヌ (12ヵ月齢前後)	経口	70, 200, 600	<u>無毒性量</u> : < 70 70:嘔吐, 流涎, AST 増加, A/G 比増加, 糞中に被験物質 200:精巣の精子低形成/精子数減少, 乳腺の腺管増生 600:尿細管拡張, 集合管腔結晶析出, 大動脈カルシウム沈着, 腹水

a): トスフロキサシントシル酸塩水和物として示す。

2.6.6 毒性試験の概要文

表 2.6.6-2 トスフロキサシントシル酸塩水和物の毒性試験成績概要[T-3262 錠承認時](2)

試験の種類	動物種	投与経路	投与量(mg/kg)又は処理濃度 ^{a)}	成績(mg/kg)
反復投与毒性試験 6ヵ月間	ラット (6週齢)	経口	80, 400, 2000	無毒性量: 80 80: 盲腸腔拡張, 盲腸重量及び体重比の増加 400: 軟便, A/G 比増加, β -及び γ -グロブリン比の減少, 腎尿細管腔内に結晶, 間質細胞浸潤(皮質), 腎尿細管上皮の変性・壊死, 尿細管拡張 2000: 腎臓に円柱 関節への影響: なし
6ヵ月間	イヌ (14ヵ月齢前後)	経口	25, 100, 400	無毒性量: 100 100: 糞中に被験物質 400: 軽度体重減少, 総蛋白, 総コレステロール, トリグリセライド及びリン脂質減少 関節への影響: なし
2週間	ラット (6週齢)	静脈内	50	50: 好中球比減少, リンパ球比増加, 血清蛋白の β 及び γ -グロブリン分画の減少, 心臓, 精嚢重量の減少, 盲腸重量の増加, 腎尿細管の軽度拡張
代謝物 (T-3262A) の1ヵ月間反復投与毒性試験	ラット (6週齢)	静脈内	1, 2, 4	無毒性量: 4 特記すべき所見なし
代謝物 (T-3262B) の1ヵ月間反復投与毒性試験	ラット (6週齢)	静脈内	1, 2, 4	無毒性量: 4 特記すべき所見なし
遺伝毒性試験 復帰突然変異試験 (プレインキュベーション法, 代謝活性化あり及びなし)	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	In vitro	0.000298 ~ 0.610 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 代謝物 (T-3262A): 0.00477 ~ 19.5 $\mu\text{g}/\text{plate}$ 代謝物 (T-3262B): 0.000596 ~ 4.88 $\mu\text{g}/\text{plate}$	陰性
復帰突然変異試験 (誘発変異頻度試験, 代謝活性化あり及びなし)	<i>S. typhimurium</i> <i>E. coli</i>	In vitro	0.000298 ~ 0.0381 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 代謝物 (T-3262A): 0.00238 ~ 1.22 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 代謝物 (T-3262B): 0.00119 ~ 0.305 $\mu\text{g}/\text{mL}$	陰性

a) : トスフロキサシントシル酸塩水和物として示す。

2.6.6 毒性試験の概要文

表 2.6.6-2 トスフロキサシントシル酸塩水和物の毒性試験成績概要[T-3262 錠承認時](3)

試験の種類	動物種	投与経路	投与量(mg/kg)又は処理濃度 ^{a)}	成績(mg/kg)
遺伝毒性試験 体細胞組換え, 遺伝子変換及び復帰突然変異試験	<i>S. cerevisiae</i>	<i>In vitro</i>	0.610 ~ 19.5 µg/mL 代謝物 (T-3262A): 9.77 ~ 313 µg/mL 代謝物 (T-3262B): 4.88 ~ 156 µg/mL	陰性
染色体異常試験	V79 細胞	<i>In vitro</i>	代謝活性化なし (24 時間処理): 4.5 ~ 36.0 µg/mL, 代謝活性化なし (48 時間処理): 2.25 ~ 18.0 µg/mL 代謝活性化あり: 4.5 ~ 36.0 µg/mL	陰性
姉妹染色分体交換試験	V79 細胞	<i>In vitro</i>	4.5, 9.0, 18.0 µg/mL	陰性
小核試験	マウス	経口	1 回投与: 200, 1000, 5000 5 回投与: 100, 500, 2500	陰性
染色体異常試験	マウス	経口	1 回投与: 200, 1000, 5000 5 回投与: 100, 500, 2500	陰性
宿主経路試験	マウス (宿主) <i>S. typhimurium</i>	経口	0.00313 ~ 0.05	陰性
生殖発生毒性試験 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Seg. I)	ラット	経口	80, 500, 3000	無毒性量 一般毒性: < 80 生殖能: 3000 胎児: 3000 <u>一般毒性学的影響</u> 80: 摂餌量減少, 肝臓重量減少 500: 摂水量増加, 軟便 3000: 盲腸腔拡張 <u>生殖能に対する影響</u> : 特記すべき所見なし <u>胎児に対する影響</u> : 特記すべき所見なし

a): トスフロキサシントシル酸塩水和物として示す。

2.6.6 毒性試験の概要文

表 2.6.6-2 トスフロキサシントシル酸塩水和物の毒性試験成績概要 [T-3262 錠承認時] (4)

試験の種類	動物種	投与経路	投与量(mg/kg)又は処理濃度 ^{a)}	成績(mg/kg)
生殖発生毒性試験 器官形成期投与試験 (Seg. II)	ラット	経口	80, 500, 3000	無毒性量 母動物: < 80 分娩・哺育: 3000 胎児: 80 出生児: 500 <u>一般毒性学的影響</u> 80: 摂餌量減少 500: 摂水量増加, 軟便 <u>胎児に対する影響</u> 500: 冠状動脈口過剰 3000: 13 肋骨短小 <u>出生児に対する影響</u> 3000: 13 肋骨短小 (4 日齢)
	ラット (追加試験)	経口	2000, 3000	<u>胎児に対する影響</u> 2000: 13 肋骨短小の増加
	ウサギ (日本 白色種)	経口	5, 10, 20	無毒性量 母動物: 5 胎児: 10 <u>母動物に対する影響</u> 10: 死亡及び流産例の増加 傾向 20: 心臓重量増加 <u>胎児に対する影響</u> 20: 胎児死亡率の増加
	ウサギ (ニュー ジーランド白色 種)	経口	5, 10, 20	無毒性量 母動物: < 5 胎児: 5 <u>母動物に対する影響</u> 5: 体重, 摂餌量, 摂水量の 減少, 流産及び死亡動物数 の増加 10: 肺及び肝臓重量の増加 20: 肺重量の増加, 心臓, 脾 臓重量の減少 <u>胎児に対する影響</u> 10: 胎児死亡率の増加, 冠 状動脈口過剰の発生数増加
	サル	経口	250, 1000	無毒性量 母動物: 1000 胎児: 1000

a): トスフロキサシントシル酸塩水和物として示す。

2.6.6 毒性試験の概要文

表 2.6.6-2 トスフロキサシントシル酸塩水和物の毒性試験成績概要[T-3262 錠承認時](5)

試験の種類	動物種	投与経路	投与量(mg/kg)又は処理濃度 ^{a)}	成績(mg/kg)
生殖発生毒性試験 周産期及び授乳期投与試験 (Seg. III)	ラット	経口	80, 500, 3000	無毒性量 一般毒性: < 80 分娩・哺育: 3000 出生児: < 80 一般毒性学的影響 80: 摂餌量減少, 摂水量増加, 軟便, 盲腸腔拡張 出生児に対する影響 80: 脛骨の変形 (4日齢時)
抗原性試験 試験管内直接抗グロブリン試験	ヒトO型血液	<i>In vitro</i>	2.5, 5 mg/mL	陰性
血清抗体価測定	ラット	経口	300, 1000, 3000 (1ヵ月間投与後及び1ヵ月間休薬後)	陰性
	イヌ	経口	70, 200, 600 (1ヵ月間投与後, 600の1ヵ月間休薬後)	陰性
能動全身性アナフィラキシー反応試験	モルモット	経口 皮下	100 (6回感作) 2 (+Freundの完全アジュバント(FCA)) (2回感作)	陰性
免疫原性試験	ウサギ	経口 皮下	100 (6回感作) 2 (+FCA) (2回感作)	陰性
IgE抗体産生能試験	マウス	腹腔内	10, 100 (2回感作)	陰性
光毒性及び光アレルギー性試験 光毒性試験	モルモット	経口	1000 (7日間投与)	陰性
		塗布	1%軟膏 (4時間閉鎖パッチ)	陰性
光アレルギー性試験	モルモット	経口	250, 500, 1000 (隔日で5回感作)	500: 陽性 対照薬の OFLX 及び NA は 250 で陽性
		塗布	1%軟膏 (隔日で5回感作)	陰性

a) : トスフロキサシントシル酸塩水和物として示す。

2.6.6 毒性試験の概要文

表 2.6.6-2 トスフロキサシントシル酸塩水和物の毒性試験成績概要 [T-3262 錠承認時] (6)

試験の種類	動物種	投与経路	投与量(mg/kg)又は処理濃度 ^{a)}	成績(mg/kg)
細胞毒性試験				
2時間培養実験	V79細胞	<i>In vitro</i>	40 µg/mL	細胞毒性なし
48時間培養実験 細胞増殖50% 抑制濃度(IC ₅₀)	V79細胞	<i>In vitro</i>	2.5 ~ 40 µg/mL	IC ₅₀ : 12 µg/mL
形態変化及び 生死の観察	V79細胞	<i>In vitro</i>	4, 20, 40 µg/mL	40 µg/mL で細胞質の萎縮及び分裂像の減少 (ただし, 細胞は生存)
細胞への影響の 回復性	V79細胞	<i>In vitro</i>	32 µg/mL	被験物質除去後に形態及び細胞増殖は回復
その他の毒性試験				
10日間関節毒性試験	幼若ラット (4週齢)	経口	20, 100, 500	500: 関節毒性なし
2週間関節毒性試験	幼若イヌ (3ヵ月齢前後)	経口	50, 500	50: 1/4 例の上腕骨近位端関節軟骨に微小水疱 (左右各1ヵ所) 500: 3/4 例の上腕骨近位端関節軟骨に微小水疱又はびらん
10日間腎毒性試験	マウス	経口	50, 200, 800	200: 尿細管拡張, 間質細胞浸潤, 硝子様円柱, 尿細管上皮空胞変性, 尿細管腔に結晶 800: BUN, CRE の増加, 腎重量の増加
10日間肝・腎毒性試験	ウサギ	経口	50, 200	50: 尿細管拡張, 集合管腔に結晶, 肝細胞の脂肪変性
10日間腎毒性試験	ウサギ	経口	T-3262: 200 セファロチン (CET): 2000 (静脈内投与) セファレキシン (CEX): 500	T-3262: 体重, 摂餌量, 摂水量の減少, CRE 増加, 腎重量減少, 尿細管拡張, 尿細管腔に結晶 CET: 死亡 (1/5 例), 体重, 摂餌量, 摂水量の減少, CRE 増加, 尿細管拡張, 尿細管上皮の壊死 CEX: 体重, 摂餌量, 摂水量の減少, BUN, CRE 増加, 腎重量減少, 尿細管拡張, 尿細管上皮の水腫変性, 間質細胞浸潤, 尿細管腔カルシウム沈着

a) : トスフロキサシントシル酸塩水和物として示す。

表 2.6.6-2 トスフロキサシントシル酸塩水和物の毒性試験成績概要[T-3262 錠承認時] (7)

試験の種類	動物種	投与経路	投与量(mg/kg)又は処理濃度 ^{a)}	成績(mg/kg)
その他の毒性試験 塩化第二水銀、プロマイシンアミノクレオシド、カスガマイシン誘発腎障害ラットに対する影響	ラット	経口	1000 (2回又は6回投与)	いずれのモデルに対しても、腎障害を増強しなかった
28日間眼毒性試験	イヌ	経口	600	600:異常なし

a): トスフロキサシントシル酸塩水和物として示す。

2. 幼若動物における単回投与毒性試験

2.1 幼若ラット単回投与毒性試験

添付資料 S12 (4.2.3.1.1)

幼若 SD ラット (7 日齢) に、トスフロキサシントシル酸塩水和物を 3570 mg/kg (投与容量 15 mL/kg) 及び 7140 mg/kg (投与容量 30 mL/kg) の用量で単回経口投与した。各群の動物数は雌雄各 5 例とし、観察期間は 2 週間とした。また、6 週齢の SD ラットにも同様に投与し、週齢による単回投与毒性の違いを比較した。

投与量設定の根拠: 技術的に投与可能な最大量 (7140 mg/kg, 遊離塩基として 4856 mg/kg) を高用量に設定し、その 1/2 量 (3570 mg/kg, 遊離塩基として 2428 mg/kg) を低用量とした。

試験成績: 7 日齢及び 6 週齢ラットのいずれの投与量にも死亡例はみられず、一般状態観察、体重測定及び剖検時肉眼観察でも異常はみられなかった。また、7140 mg/kg については、四肢の関節 (肩、肘、股及び膝) の肉眼観察を行ったが、異常はみられなかった。概略の致死量は、7 日齢及び 6 週齢ラットともに 7140 mg/kg を上回る量であった (概要表 2.6.7.5, 試験番号 T66)。

3. 幼若動物における反復投与毒性試験

3.1 幼若ラット反復投与毒性試験

3.1.1 幼若ラット 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験

添付資料 S13 (4.2.3.2.1)

幼若 SD ラット (7 日齢) に、トスフロキサシントシル酸塩水和物を 300, 1000 及び 3000 mg/kg の用量で毎日 1 回 1 ヶ月間反復経口投与した。各群の動物数は雌雄各 10 例とした。さらに、対照群及び 3000 mg/kg には 1 ヶ月間の回復性試験群 (雌雄各 5 例) を設けた。動物は、21 日齢で離乳 (投与 14 日, 初回投与日を投与 0 日とする) するまで、親動物と同ケージで飼育した。なお、対照群の雄 2 例及び雌 2 例, 300 mg/kg の雄 3 例及び雌 5 例は投与過誤のため、評価には含めなかった。

投与量設定の根拠: T-3262 錠承認申請時に実施したラット (6 週齢) 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験の投与量と同様に、技術的に反復投与可能な最大量である 3000 mg/kg (遊離塩基

として 2040 mg/kg) を高用量とし、以下、公比約 3 で 1000 及び 300 mg/kg (遊離塩基としてそれぞれ 680 及び 204 mg/kg) を設定した。

試験成績：3000 mg/kg の雄 1 例に投与 14 日から自発運動の低下がみられ、投与 16 日に同例を死後発見した。剖検では、胃及び盲腸に黄白色物質、消化管内にガスの貯留が、病理組織学的検査では肺に軽度のヘマトイジン結晶がみられたが、その他に異常はみられなかった。

生存例では、300 mg/kg の雌雄に盲腸腔の拡張並びに盲腸重量及び盲腸重量体重比の増加が、雄に血清中 Na の減少がみられた。

1000 mg/kg では、雌雄に盲腸腔の拡張並びに盲腸重量及び盲腸重量体重比の増加が、雄に血清中 Na 及び Cl の減少がみられた。また、雌雄に腎尿細管腔の結晶 (ごく軽度又は軽度) がみられた。

3000 mg/kg では、雌雄に体重増加抑制がみられたが、一過性の変化であり、投与期間終了時の体重に対照群との差はみられなかった。また、雌雄に盲腸腔の拡張、盲腸重量及び盲腸重量体重比の増加、血清中 Na 又は Cl の減少並びにリン脂質及び総コレステロールの増加がみられた。病理組織学的検査では、雌雄に腎尿細管腔の結晶 (ごく軽度又は軽度) がみられた。

血清中 Na 及び Cl の減少、リン脂質及び総コレステロールの増加、盲腸腔の拡張並びに盲腸重量及び盲腸重量体重比の増加は、本剤の抗菌活性に起因した腸内細菌叢の変化が原因と考えられ^{1, 2)}、毒性変化ではないと判断した。

四肢関節 (肩、肘、股及び膝) の肉眼観察ではいずれの投与量でも異常はみられなかった。

1 ヶ月間の回復性試験では、いずれの検査項目にも異常はみられなかった。

無毒性量及びその根拠：1000 mg/kg 以上で腎尿細管腔に結晶がみられたことから、本試験の無毒性量は 300 mg/kg であった (概要表 2.6.7.7A, 試験番号 T67)。

3.2 幼若イヌ反復投与毒性試験

3.2.1 幼若イヌ 1 週間反復経口投与毒性試験 (用量設定試験)

添付資料 S14 (4.2.3.2.2)

幼若イヌ 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験の投与量設定の参考とするため、幼若ビーグル犬 (3 週齢) にトスフロキサシントシル酸塩水和物を 30, 100 及び 300 mg/kg の用量で毎日 1 回 1 週間反復経口投与した。また、比較対照薬として、ノルフロキサシンの 68 及び 204 mg/kg 並びにシプロフロキサシン塩酸塩一水和物の 79 及び 237 mg/kg を同様に投与した。各群の動物数は雄 1 例とした。

投与量設定の根拠：T-3262 錠承認申請時に実施した幼若イヌ (3 ヶ月齢前後) 2 週間反復経口投与関節毒性試験では、50 及び 500 mg/kg で関節軟骨障害がみられた。また、イヌ (12 ヶ月齢前後) 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験では、70 mg/kg で AST の増加、600 mg/kg で腎集合管に結晶がみられた。これらの結果を参考に、幼若イヌで毒性が発現すると考えられた 300 mg/kg (遊離塩基として 204 mg/kg) を高用量とし、以下、公比約 3 で 100 及び 30 mg/kg (遊離塩基としてそれぞれ 68 及び 20 mg/kg) を設定した。比較対照薬の投与量は、遊離塩基換算量でトスフロキサシントシル酸塩水和物の高用量及び中間用量と同量となるように、ノルフロキサシンでそれぞれ 68 及び 204 mg/kg、シプロフロキサシン塩酸塩一水和物でそれぞれ 79 及び 237 mg/kg を設定した。

試験成績：トスフロキサシントシル酸塩水和物では、いずれの投与量でも投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。

ノルフロキサシンでは、204 mg/kg で嘔吐、間代性痙攣及び流涎がみられ、投与 1 日 (投与

開始日を投与 0 日と起算) に死亡した。剖検では、咽頭、喉頭及び気管に白色泡沫液の貯留がみられた。68 mg/kg では、投与に起因すると考えられる変化はみられなかった。

シプロフロキサシン塩酸塩一水和物では、237 mg/kg で嘔吐、体重減少及び血清中 Cl の減少がみられ、79 mg/kg で体重減少がみられた。

トキシコキネティクスでは、血漿中トスフロキサシン濃度及びノルフロキサシン濃度は、投与量の増加に伴い増加したが、血漿中シプロフロキサシン濃度と投与量との関連は明らかではなかった。また、同投与量での血漿中濃度を比較したとき、ノルフロキサシン及びシプロフロキサシン濃度は、トスフロキサシン濃度に比べ高値を示した (概要表 2.6.7.6, 試験番号 063-008)。

3.2.2 幼若イヌ 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験

添付資料 S15 (4.2.3.2.3)

幼若ビーグル犬 (3 週齢) に、トスフロキサシントシル酸塩水和物を 150, 300 及び 600 mg/kg の用量で毎日 1 回 1 ヶ月間反復経口投与した。各群の動物数は雌雄各 3 例とした。さらに、対照群及びトスフロキサシントシル酸塩水和物の 600 mg/kg には、1 ヶ月間の回復性試験群 (雌雄各群 1 例) を設けた。また、比較対照薬として、ノルフロキサシンの 51 及び 102 mg/kg 並びにシプロフロキサシン塩酸塩一水和物の 59 及び 119 mg/kg を同様に投与した (雄のみ各群 3 例)。

投与量設定の根拠: トスフロキサシントシル酸塩水和物の投与量は、幼若イヌ 1 週間反復経口投与毒性試験 (2.6.6.3.2.1 参照) の結果、300 mg/kg でも明らかな毒性変化がみられなかったことから、これの 2 倍量である 600 mg/kg (遊離塩基として 408 mg/kg) を高用量に設定し、以下、公比 2 で 300 及び 150 mg/kg (遊離塩基としてそれぞれ 204 及び 102 mg/kg) を設定した。比較対照薬の投与量は、幼若イヌ 1 週間反復経口投与毒性試験 (2.6.6.3.2.1 参照) の結果、ノルフロキサシンの 204 mg/kg では死亡が、シプロフロキサシン塩酸塩一水和物の 237 mg/kg (遊離塩基として 204 mg/kg) では体重減少がみられたことから、それぞれの高用量を、1 ヶ月間の反復投与が可能と考えられた 102 及び 119 mg/kg (遊離塩基として 102 mg/kg) とし、低用量をこれらの 1/2 量である 51 及び 59 mg/kg (遊離塩基として 51 mg/kg) とした。

試験成績: トスフロキサシントシル酸塩水和物では、いずれの投与量にも死亡例はみられなかった。

150 mg/kg では各検査項目に異常はみられなかった。

300 mg/kg では、雌 2 例に体重増加抑制及び食欲の低下がみられた。これらの動物には、血糖の減少あるいは総コレステロールの増加、肝臓重量の低値がみられ、病理組織学的検査で、胸骨及び大腿骨骨髄に骨髄細胞の減少 (ごく軽度)、大腿骨に海綿骨の化骨遅延 (ごく軽度) あるいは肝細胞の萎縮/グリコーゲン野の減少 (ごく軽度) がみられた。

600 mg/kg では、雌 1 例に嘔吐が高頻度にみられ、別の雌雄各 1 例には、体重増加抑制及び食欲の低下がみられた。体重増加抑制及び食欲低下がみられた動物のうち、雄 1 例には総コレステロールの増加及び肝臓重量の低値が、雌 1 例には血糖の減少及び BUN の増加がみられ、また、病理組織学的検査では、胸骨及び大腿骨骨髄に骨髄細胞の減少 (ごく軽度)、大腿骨の海綿骨に化骨遅延 (ごく軽度)、肝臓に肝細胞の萎縮/グリコーゲン野の減少 (ごく軽度又は軽度) あるいは白脾髄及び胸腺にリンパ球の減少 (ごく軽度) がみられた。

四肢関節 (肩、肘、手根、股、膝及び足根) の肉眼観察ではいずれの投与量でも異常はみられなかった。

1 ヶ月間の回復性試験では、いずれの検査項目にも異常はみられなかった。

ノルフロキサシンでは、いずれの投与量にも死亡例はみられなかった。

51 mg/kg では、各検査項目に異常はみられなかった。

102 mg/kg の 2 例に体重増加抑制及び食欲の低下がみられた。これらの動物には総コレステロールの増加、血糖の減少又は無機リンの減少あるいは胸腺重量の低値がみられ、病理組織学的検査では、胸骨及び大腿骨骨髄に骨髄細胞の減少（ごく軽度又は中等度）、大腿骨の海綿骨に化骨遅延（ごく軽度）、肝臓に肝細胞の萎縮/グリコーゲン野の減少（ごく軽度）及び白脾髄又は胸腺にリンパ球の減少（ごく軽度又は軽度）がみられた。

シプロフロキサシン塩酸塩一水和物では、いずれの群にも死亡例はみられなかった。

59 mg/kg の 1 例に体重増加抑制及び食欲の低下がみられた。本例には、総コレステロールの増加並びに血糖及び無機リンの減少並びに胸腺重量の低値がみられた。病理組織学的検査では、胸骨及び大腿骨骨髄に骨髄細胞の減少（ごく軽度）、大腿骨に海綿骨の化骨遅延（ごく軽度）及び胸腺にリンパ球の減少（軽度）がみられた。

119 mg/kg では、1 例に嘔吐が高頻度に見られ、本例を含む 2 例に体重増加抑制及び食欲の低下がみられた。これらの動物のうち、1 例には AST 及び ALT の増加がみられ、別の 1 例には、肝臓重量の低値、病理組織学的検査で胸骨及び大腿骨骨髄に骨髄細胞の減少（ごく軽度又は軽度）、大腿骨及び胸骨の海綿骨に化骨遅延（ごく軽度）、肝臓に肝細胞の萎縮/グリコーゲン野の減少（ごく軽度）並びに白脾髄及び胸腺にリンパ球の減少（ごく軽度）がみられた。

トスフロキサシントシル酸塩水和物の 150、300 及び 600 mg/kg における 28 回投与時の C_{max} は、雄でそれぞれ 1030、2390 及び 2910 ng/mL、雌でそれぞれ 1330、3150 及び 2720 ng/mL であった。また AUC_{0-t} は雄でそれぞれ 12280、28968 及び 35518 ng·hr/mL、雌でそれぞれ 15012、31148 及び 34385 ng·hr/mL であった。

ノルフロキサシンの 51 及び 102 mg/kg における 28 回投与時の C_{max} はそれぞれ 2040 及び 12500 ng/mL、 AUC_{0-t} はそれぞれ 28129 及び 110503 ng·hr/mL であった。

シプロフロキサシン塩酸塩一水和物の 59 及び 119 mg/kg における 28 回投与時の C_{max} はそれぞれ 5040 及び 12300 ng/mL、 AUC_{0-t} は、それぞれ 56787 及び 116053 ng·hr/mL であった。

無毒性量及びその根拠：トスフロキサシントシル酸塩水和物の 300 mg/kg 以上で体重増加抑制及び食欲の低下がみられたことから、本試験の無毒性量は 150 mg/kg であった（概要表 2.6.7.7B、試験番号 063-012）。

4. 遺伝毒性試験

該当資料なし

5. がん原性試験

該当資料なし

6. 生殖発生毒性試験

該当資料なし

7. 局所刺激性試験

該当資料なし

8. その他の毒性試験

8.1 血糖及び血中インスリン濃度に及ぼす影響

添付資料 S16 (4.2.3.7.7.1)

ビーグル犬 (8~9 ヶ月齢) に、トスフロキサシントシル酸塩水和物を 100 及び 600 mg/kg の用量で単回経口投与し、血糖及び血清中インスリン濃度を経時的 (投与前、投与後 1, 2, 4, 6, 8 及び 12 時間) に測定した。陽性対照薬にはトルブタミド (1000 mg/body) を用いた。各群の動物数は雄 8 例とした。

投与量設定の根拠： T-3262 錠承認申請時に実施したイヌ (12 ヶ月齢前後) 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験では、600 mg/kg で、糞中に被験物質の排泄が連日認められたことから、600 mg/kg を上回る量を投与しても曝露が大きく増加することはないと考えられた。したがって、600 mg/kg (遊離塩基として 408 mg/kg) を高用量に設定し、その 1/6 量である 100 mg/kg (遊離塩基として 68 mg/kg) を低用量とした。

トルブタミドの投与量は、イヌに 2.5~100 mg/kg を単回経口投与した場合、血糖低下がみられること¹⁾から、1000 mg/body (約 100 mg/kg) を設定した。

試験成績： トスフロキサシントシル酸塩水和物では、100 及び 600 mg/kg のいずれにも、血糖値及び血清中インスリン濃度推移に異常はみられなかった。陽性対照薬であるトルブタミド (1000 mg/body) では、投与後 1 時間に血清中インスリン濃度の増加が、また、投与後 1 時間から 12 時間に血糖値の減少がみられた (概要表 2.6.7.8A, 試験番号 T69)。

9. 考察及び結論

9.1 幼若動物における毒性について

トスフロキサシントシル酸塩水和物の幼若動物に対する安全性を評価するため、幼若ラット (7 日齢) 単回経口投与毒性試験並びに幼若ラット (7 日齢) 及び幼若イヌ (3 週齢) 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験を実施した。

単回経口投与毒性試験では、幼若ラット及び 6 週齢ラットともに各投与量で一般状態、体重及び剖検時肉眼観察で異常はみられず、概略の致死量は 7140 mg/kg を上回る量であった。

幼若ラット 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験では、3000 mg/kg の雄 1 例に投与 14 日より自発運動の低下がみられ、投与 16 日に同例を死後発見した。剖検では、胃及び盲腸に黄白色物質、消化管内にガスの貯留が、病理組織学的検査では肺に軽度のヘマトイジン結晶がみられたが、その他に異常はみられなかった。3000 mg/kg の生存例には体重増加抑制がみられたが、一過性の変化であり、投与期間終了時の体重に対照群との差はみられなかった。1000 mg/kg 以上で腎臓の尿細管腔に結晶がみられたが、同様の変化は T-3262 錠承認申請時に実施したラット (6 週齢) 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験でも 1000 mg/kg 以上で観察されている。上記以外に、本剤投与に起因する毒性変化はみられなかった。

幼若イヌ 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験では、600 mg/kg の雌 1/4 例で嘔吐が高頻度にみられ、300 mg/kg の雌 2/3 例及び 600 mg/kg の雌雄各 1/4 例に体重増加抑制及び食欲の低下がみ

¹⁾ ジアベン錠 250mg, ジアベン錠 500mg添付文書. 2000 年 8 月改訂 (第 2 版)

られた。体重増加抑制及び食欲の低下がみられた動物には、血液生化学的検査で総コレステロールの増加、血糖の減少及び BUN の増加、器官重量測定で肝臓重量の低値、病理組織学的検査で胸骨及び大腿骨骨髓に骨髓細胞の減少、大腿骨の海綿骨に化骨遅延、肝臓に肝細胞の萎縮/グリコーゲン野の減少あるいは白脾髄及び胸腺にリンパ球の減少がみられたが、いずれも体重増加抑制及び食欲の低下に起因した二次的变化と考えられた。

幼若イヌ 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験でみられた変化のうち、嘔吐は、T-3262 錠承認申請時に実施したイヌ (12 ヶ月齢前後) 1 ヶ月間反復投与毒性試験でも、70 mg/kg 以上でみられている。また、体重増加抑制及び食欲低下とこれに関連した二次的な変化は、イヌ (12 ヶ月齢前後) 1 ヶ月試験ではみられなかったが、同様の変化はノルフロキサシン及びシプロフロキサシン塩酸塩一水和物でもみられ、本剤に特異的な変化ではなかった。その他に毒性変化はみられなかった。なお、イヌ (12 ヶ月齢前後) 1 ヶ月試験では、600 mg/kg で腎集合管の結晶析出がみられたが、幼若イヌの 1 ヶ月試験では腎臓に影響はみられなかった。

以上のことから、幼若動物で毒性の増強及び特異的な毒性の発現はないものと考えられた。

表 2.6.6-3 に、幼若イヌ 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験及び小児臨床試験 (2.7.2 参照) の薬物動態学的パラメータを示した。

幼若イヌの 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験における無毒性量 (150 mg/kg) での C_{max} 及び AUC を、小児に T-3262 細粒剤をトスフロキサシンとして 4 及び 6 mg/kg の用量で経口投与した時と比較すると、 C_{max} はそれぞれ 1.1~1.4 倍及び 0.7~0.9 倍、AUC はそれぞれ 0.8~1.0 倍及び 0.5~0.6 倍であった。また、毒性発現量である 300 及び 600 mg/kg (小児 C_{max} の 1.6~3.3 倍、AUC の 1.2~2.3 倍) では、嘔吐の発現頻度の増加あるいは体重増加抑制及び食欲の低下とこれに関連した二次的な変化が一部の動物でみられたものの、その他に本剤投与に起因する毒性変化はみられなかった。

表 2.6.6-3 幼若イヌ 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験及び小児臨床試験における経口投与時の薬物動態学的パラメータの比較

動物種	投与量 (mg/kg)	C_{max}	AUC ^{b)}	小児 4mg/kg 投与時 に対する比	小児 6mg/kg 投与時 に対する比
幼若イヌ	150 (102) ^{a)}	M 1.03	M 12.28	C_{max} : 1.1~1.4 AUC : 0.8~1.0	C_{max} : 0.7~0.9 AUC : 0.5~0.6
		F 1.33	F 15.01		
	300 (204) ^{a)}	M 2.39	M 28.97	C_{max} : 2.5~3.3 AUC : 1.9~2.1	C_{max} : 1.6~2.1 AUC : 1.2
		F 3.15	F 31.15		
	600 (408) ^{a)}	M 2.91	M 35.52	C_{max} : 2.8~3.0 AUC : 2.3	C_{max} : 1.8~2.0 AUC : 1.4
		F 2.72	F 34.39		
ヒト(小児)	4 ^{a)}	0.96	15.16		
	6 ^{a)}	1.48	25.02		

C_{max} : $\mu\text{g}/\text{mL}$. AUC : $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$.

a) : 遊離塩基換算量 .

b) : 幼若イヌは AUC₀₋₂₄ を、小児は 1 日 2 日投与時の AUC (AUC₀₋₁₂ より算出) を示す .

9.2 臨床使用における安全性

フルオロキノロン系抗菌薬は、幼若動物において関節毒性を誘発することから臨床使用での安全性について考察した。また、中枢神経系、消化管、血糖 (膵臓)、心血管系、腎臓、肝

臓及び精巣への影響並びに光毒性^{2, 3, 4, ii, iii, iv, v})についても考察した。

9.2.1 関節に対する影響

幼若ラット (7 日齢) の単回及び 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験では、肩、肘、股及び膝の各関節の肉眼観察を、幼若イヌ (3 週齢) 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験では、肩、肘、手根部、股、膝及び足根部の各関節の肉眼観察及び病理組織学的検査を行ったが、いずれも異常はみられなかった。なお、本剤の関節に対する影響は、T-3262 錠承認申請時に、幼若ラット (4 週齢) を用いた 10 日間関節毒性試験並びに幼若イヌ (3 ヶ月齢前後) を用いた 2 週間関節毒性試験でも評価されている。その結果、幼若ラット (4 週齢) には最高用量の 500 mg/kg でも関節に異常はみられなかった。幼若イヌ (3 ヶ月齢前後) では、50 mg/kg の 1/4 例及び 500 mg/kg の 3/4 例に肩関節軟骨の障害 (軽度の水疱又はびらん) が観察された。一方、ノルフロキサシン^{5, 6)}及びシプロフロキサシン⁶⁾を幼若イヌ (2~4 ヶ月齢) に 50 mg/kg の用量で 1 週間反復経口投与することにより、ノルフロキサシンでは 2/3 及び 4/6 例に、シプロフロキサシンでは 6/6 例に関節軟骨障害 (肩、肘、手根、股あるいは膝関節に水疱又はびらん) がみられたことが報告されており、関節軟骨障害の発現頻度はトスフロキサシントシル酸塩水和物に比べ高かった (表 2.6.6-4)。トスフロキサシン、ノルフロキサシン及びシプロフロキサシンの 50 mg/kg 投与時の C_{max} (初回投与時) はそれぞれ 2.62~6.1, 3.52~4.19 及び 3.93~5.64 $\mu\text{g/mL}$, AUC_{0-inf} (初回投与時) はそれぞれ 35.5~58.3, 24.2~25.0 及び 24.9~40.8 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、同程度の曝露であった。これらの結果より、トスフロキサシントシル酸塩水和物の関節毒性は、ノルフロキサシン及びシプロフロキサシンに比べ弱いと考えられた。

トスフロキサシントシル酸塩水和物の関節毒性発現時 (50 mg/kg 投与時) の曝露を、小児に T-3262 細粒剤をトスフロキサシンとして 4 及び 6 mg/kg の用量で経口投与した時の C_{max} (それぞれ 0.96 及び 1.48 $\mu\text{g/mL}$) 及び AUC (1 日 2 回投与で、それぞれ 15.16 及び 25.02 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) と比較すると、 C_{max} はそれぞれ 2.7~6.4 倍及び 1.8~4.1 倍、AUC はそれぞれ 2.3~3.8 倍及び 1.4~2.3 倍であり、このとき幼若イヌで観察された関節軟骨障害は、1 例の肩関節にのみ微小な水疱を認める程度の軽度の変化であった。また、フルオロキノロン系抗菌薬の関節毒性には種差があり、特に 3 ヶ月齢前後の幼若イヌで感受性が高いことが知られて^{1, 4)} おり、本剤についても、ラット及び月齢の異なるイヌを用いた毒性試験では、より高い用量を長期間投与しても関節毒性は認められなかった。

以上、本剤の臨床使用において関節障害に注意を払う必要はあるものの、重篤な関節毒性が発現する可能性は低いものと考えられた。

ii 製造承認申請資料概要 . シプロキサ注 (シプロフロキサシン) に関する資料 . p.156-281.

iii 製造承認申請資料概要 . ガチフロキサシン及びガチフロ錠 100mg に関する資料 . 二 . 毒性 . p.166-233 . 2002 .

iv 製造承認申請資料概要 . アベロックス錠 400 mg に関する資料 . 二 . 急性毒性, 亜急性毒性, 慢性毒性, 催奇形性, その他の毒性に関する資料 . p.二 1-二 95 . 2005 .

v 製造承認申請資料概要 . プルリフロキサシンの概要 . 二 . 急性毒性, 亜急性毒性, 慢性毒性, 催奇形性その他の毒性に関する資料 . p.113-158 . 2002 .

表 2.6.6-4 トスフロキサシントシル酸塩水和物，ノルフロキサシン及び塩酸シプロフロキサシンの幼若イヌにおける関節毒性の比較

薬剤名	トスフロキサシントシル酸塩水和物	ノルフロキサシン ⁵⁾	ノルフロキサシン ⁶⁾	塩酸シプロフロキサシン ⁶⁾
投与量 (mg/kg)	50	50	50	50 ^{a)}
投与期間	2 週間	1 週間	1 週間	1 週間
使用動物	ビーグル犬 3 カ月齢前後 体重 4.3 ~ 5.5 kg	ビーグル犬 3 ~ 4 カ月齢 体重 5.1 ~ 6.1 kg	ビーグル犬 2 ~ 3 カ月齢 体重 4.8 ~ 6.6 kg	ビーグル犬 2 ~ 3 カ月齢 体重 4.8 ~ 6.6 kg
動物数	4 (M3, F1)	3 (M3)	6 (M3, F3)	6 (M3, F3)
関節軟骨障害発現例数	1/4	2/3	4/6	6/6
部位別発現例数				
肩関節	1	0	4	6
肘関節	0	2	2	5
手根関節	0	0	0	3
股関節	0	1	3	6
膝関節	0	2	2	6
足根関節	0	0	0	0
トキシコキネティクス 初回投与時				
C _{max} (µg/mL)	M 2.62±1.38 F 6.1	データなし	M 3.52±2.05 F 4.19±2.59	M 5.64±2.06 F 3.93±1.12
AUC _{0-inf} (µg·hr/mL)	M 35.5±27.1 F 58.3	データなし	M 24.2±14.8 F 25.0±16.1	M 40.8±11.8 F 24.9±9.9
反復投与時 ^{b)}				
C _{max} (µg/mL)	M 3.92±4.78 F 4.9	M 5.11±1.66	M 2.04±1.04 F 1.72±1.10	M 4.25±2.79 F 6.24±1.55
AUC _{0-inf} (µg·hr/mL)	M 45.5±48.2 F 27.2	M 26.2±4.3	M 11.9±3.7 F 13.1±8.8	M 25.9±9.2 F 45.4±13.9

M: 雄, F: 雌.

a): シプロフロキサシン換算.

b): トスフロキサシントシル酸塩水和物については 2 週間投与時, ノルフロキサシン及び塩酸シプロフロキサシンについては 6 日間投与時の結果を示す.

9.2.2 中枢神経系に対する影響

幼若ラット (7 日齢) 及び幼若イヌ (3 週齢) 1 カ月間反復経口投与毒性試験では, 痙攣等の重篤な中枢神経症状はみられなかった。幼若イヌでは, 600 mg/kg の雌 1 例に嘔吐の発現頻度の増加がみられたが, T-3262 錠承認申請時に実施したイヌ (12 カ月齢前後) 1 カ月間反復経口投与試験でも, 70 mg/kg 以上で嘔吐がみられており, 幼若動物で中枢神経系に対する影響に増強はないと考えられた。なお, フルオロキノロン系抗菌薬でみられる, 悪心・嘔吐などの消化器症状は, 中枢神経系を介した作用及び消化管刺激作用の両方に基づくと考えられている⁷⁾。したがって, 本剤でみられた嘔吐の発現には, 消化管に対する作用が関与する可能性も考えられた。

T-3262 錠承認申請時に実施した一般薬理試験では, 経口投与により中枢神経系への作用は認められなかった。また, 本剤の脳室内投与による痙攣誘発作用及び GABA 受容体結合阻害作用も他のフルオロキノロン系抗菌薬に比べて弱かった。以上のことから, 本剤の臨床使用において重篤な中枢神経系症状が発現する可能性は低いと考えられた。

9.2.3 消化管に対する影響

幼若ラット (7 日齢) 1 カ月間反復経口投与毒性試験では, 300 mg/kg 以上で盲腸腔の拡張並びに盲腸重量及び盲腸重量体重比の増加が観察されたが, 下痢, 軟便はみられなかった。

また、幼若イヌ（3週齢）1ヵ月間反復経口投与毒性試験（最高用量 600 mg/kg）では、消化管の肉眼的変化及び下痢、軟便はみられなかった。T-3262 錠承認申請時に実施したラット（6週齢）1ヵ月間反復経口投与試験では 300 mg/kg 以上で、6ヵ月間反復経口投与毒性試験では 80 mg/kg 以上で、盲腸腔の拡張、盲腸重量及び盲腸重量体重比の増加あるいは軟便がみられている。このように、幼若動物で下痢、軟便の発現に増強はみられなかった。また、これらの変化は休薬により速やかに回復し、盲腸を含む消化管の病理組織学的検査でも異常はみられなかった。

幼若ラット及び6週齢ラットの反復投与試験で観察された盲腸腔の拡張、盲腸重量の増加及び軟便の発現は、本剤の抗菌活性に起因にした腸内細菌叢の変化によるものと考えられ、同様の変化は他のフルオロキノロン系抗菌薬でも報告されている^{1,2)}。以上のことから、臨床使用において本剤の抗菌活性に起因した下痢、軟便の発現に注意を払う必要はあるものの、重篤な消化管障害が発現する可能性は低いと考えられた。

9.2.4 血糖（膵臓）に対する影響

フルオロキノロン系抗菌薬のなかには、臨床使用で血糖値異常を誘発するものが知られている⁸⁾。また、ガチフロキサシン⁹⁾及びロメフロキサシン¹⁰⁾は、ラット及びイヌの反復経口投与毒性試験で、膵β細胞の空胞変性を誘発したことが報告されている。ラット膵β細胞を用いた*in vitro*の検討¹¹⁾では、トスフロキサシンは 10 µmol/L でインスリン分泌を刺激し、また、同様の作用は、他のフルオロキノロン系抗菌薬（エノキサシン、ロメフロキサシン及びスパルフロキサシン）でもみられることが報告されている。しかし、幼若ラット（7日齢）1ヵ月間反復経口投与毒性試験並びにT-3262 錠承認申請時に実施したラット（6週齢）及びイヌ（12～14ヵ月齢）の1ヵ月及び6ヵ月間反復経口投与毒性試験では、いずれも血糖及び膵臓の病理組織学的検査に異常はみられなかった。また、幼若イヌ（3週齢）1ヵ月間反復経口投与毒性試験では、高用量（600 mg/kg）の1例に血糖値の減少がみられたが、体重増加抑制及び食欲の低下に伴う二次的变化と考えられた。さらに、イヌへの 600 mg/kg までの単回経口投与で血糖及び血清中インスリン濃度に影響はみられなかった。このように、本剤は膵β細胞に対してインスリン分泌刺激作用を有することが示唆されており、臨床使用において低血糖の発現に注意を払う必要があるものの、幼若動物を含むラット及びイヌの毒性試験では、低血糖の発現及びインスリンへの影響はみられていないことから、重篤な血糖異常が発現する可能性は低いと考えられた。

9.2.5 心血管系に対する影響

幼若イヌ（3週齢）1ヵ月間反復経口投与毒性試験並びにT-3262 錠承認申請時に実施したイヌ（12～14ヵ月齢）の1ヵ月及び6ヵ月間反復経口投与毒性試験では、心電図検査で異常は認められず、心血管系の病理学的な異常もみられなかった。また、安全性薬理試験では、覚醒イヌへの 100 mg/kg までの経口投与で血圧、心拍数及び心電図パラメータに影響はみられなかった（2.6.2.4.1.1 参照）。また、hERG電流に及ぼす影響の検討では、溶解最大濃度である 20 µmol/L（トスフロキサシンとして 8.1 µg/mL）でも約5%のわずかな抑制であった。以上のことから、本剤の心電図QT間隔に及ぼす影響は軽度であり、本剤の臨床使用で重篤な心血管系に対する影響が発現する可能性は低いものと考えられた。

9.2.6 腎臓に対する影響

幼若ラット（7日齢）1ヵ月間反復経口投与毒性試験では、1000 mg/kg 以上で腎尿細管腔に

結晶がみられたが、いずれもごく軽度又は軽度の変化であり、休薬により回復することが確認された。幼若イヌ（3週齢）1ヵ月間反復経口投与毒性試験では、腎臓に影響はみられなかった。T-3262錠承認申請時に実施したラット（6週齢）1ヵ月間反復経口投与毒性試験では1000 mg/kg以上で腎尿細管腔に結晶が、また、イヌ（12ヵ月齢前後）1ヵ月間反復経口投与試験では600 mg/kgで腎集合管腔に結晶がみられたことから、幼若動物で腎臓に対する影響に増強は無いと考えられた。

腎組織中に結晶がみられたイヌ（12ヵ月齢前後）1ヵ月間反復経口投与毒性試験における600 mg/kg投与時の C_{max} は5.43 µg/mLであり、小児にT-3262細粒剤をトスフロキサシンとして4及び6 mg/kgを経口投与したときの C_{max} （それぞれ0.96及び1.48 µg/mL、2.7.2参照）の3.7～5.6倍であった。

以上のことから、臨床使用において重篤な腎障害が発現する可能性は低いと考えられた。

9.2.7 肝臓に対する影響

幼若動物を用いた試験では、ラット（7日齢）及びイヌ（3週齢）のいずれにも肝臓への影響はみられなかった。T-3262錠承認申請時に実施したイヌ（12ヵ月齢前後）における1ヵ月間反復経口投与毒性試験で、ASTの増加が70 mg/kg以上で観察されたが、LDH、ALT及びBilの変化はみられず、肝臓の病理組織学的変化もみられなかった。また、イヌ（14ヵ月齢前後）6ヵ月間反復経口投与毒性試験では高用量の400 mg/kgでも、肝臓に対する影響はみられなかった。このように、これまで実施した毒性試験では、明らかな肝障害を示す変化はみられなかった。

以上のことから、臨床使用において重篤な肝障害が発現する可能性は低いと考えられた。

9.2.8 精巣に対する影響

幼若ラット（7日齢）及び幼若イヌ（3週齢）1ヵ月間反復経口投与毒性試験では、いずれも精巣、精巣上体及び副生殖腺（ラットでは精囊及び前立腺、イヌでは前立腺）の肉眼観察、器官重量及び病理組織学的検査に異常はみられなかった。

ラットの精巣では、精子の発達は生後6～7日に始まり、最初の精子形成は生後45～46日にみられると報告されている¹²⁾。したがって、幼若ラット（7日齢）1ヵ月間反復経口投与毒性試験では、投与期間が精巣の発達時期とほぼ一致しており、精巣の発達に対する影響は適切に評価されていると考えられた。

一方、イヌの精巣では、精母細胞及び精子細胞はそれぞれ生後20週及び22週に出現し、精子形成は26週からみられるとの報告がある¹³⁾。幼若イヌ（3週齢）1ヵ月間反復経口投与毒性試験においても、投与期間終了時（7週齢）及び回復期間終了時（11週齢）ともに精子形成は始まっておらず、精細管は精祖細胞とセルトリ細胞のみで構成される未成熟な状態であった。しかし、これらの細胞に病理組織学的変化はみられておらず、精祖細胞とセルトリ細胞に異常がなければ、その後の精子形成に影響はないものと考えられた。

なお、T-3262錠申請時に実施した、イヌ（12ヵ月齢前後）1ヵ月間反復経口投与毒性試験では、投与終了時（13ヵ月齢前後）、200及び600 mg/kgのそれぞれ1/4例（25%）の精巣に多核巨細胞の出現、精子数の減少あるいは低形成が、精巣上体に変性精子細胞及び多核巨細胞の出現あるいは精子数の減少がみられた。しかし、同様の変化は自然発生することが知られており、12～13ヵ月齢のイヌの精巣において、精子の低形成が38%の頻度で発現したとの報告がある¹⁴⁾こと、また、本剤のイヌ（14ヵ月齢前後）6ヵ月間反復投与毒性試験（最高用量：400 mg/kg）並びにラット（6週齢）1ヵ月及び6ヵ月間反復経口投与毒性試験（最高用量：そ

れぞれ 3000 及び 2000 mg/kg) では、精巣及び精巣上体に異常はみられなかったことから、自然発生性の変化である可能性が高いと考えられた。

以上のように、幼若動物では精巣への影響はみられず、小児において精巣毒性のリスクの増強はないものと考えられた。

9.2.9 光毒性

T-3262 錠承認申請時に実施したモルモット光毒性試験の結果は陰性であった。また、モルモットにおける光アレルギー性試験では、皮膚を 1%軟膏で感作した場合は陰性であったが、経口投与による感作では 500 mg/kg 以上で皮膚の紅斑が観察された。オフロキサシンでも、経口投与感作では 250 mg/kg で皮膚の紅斑が観察されており、本剤の経口投与時の光アレルギー性は他のキノロン薬に比べ特に強いものではなかった。

本剤の光遺伝毒性については、既知の文献¹⁵⁾より知見が得られている。トスフロキサシンは 100 µg/mL で UV-A 照射によるプラスミド DNA 切断活性を示したが、その活性は他のフルオロキノロン系抗菌薬 (エノキサシン、スパルフロキサシン、ロメフロキサシン、シプロフロキサシン、オフロキサシン及びノルフロキサシン) より弱かった。以上のことから、本剤の光発がんの危険性は他のフルオロキノロン系抗菌薬に比べ低いと考えられた。

10. 参考文献

- 1) 小野寺 威. 3.2 キノロン剤. 福田英臣, 秋元 健, 坂口 孝 編 毒性試験講座 15 医薬品 地人書館 1990: 35-42.
- 2) Takayama S, Hirohashi M, Kato M and Shimada H. Toxicity of quinolone antimicrobial agents. *J Toxicol Environ Health* 1995; 45: 1-45.
- 3) Ball P. Adverse reactions and interactions of fluoroquinolones. *Clin Invest Med* 1989; 12: 28-34.
- 4) Stahlmann R, Lode H. Safety overview. The quinolones (3rd edition). Edited by Andriole VT (ed.). San Diego: Academic Press; 2000. p.397-453.
- 5) Machida M, Kusajima H, Aijima H, Maeda A, Ishida R, Uchida H. Toxicokinetic study of norfloxacin-induced arthropathy in juvenile animals. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1990 15;105(3): 403-12.
- 6) Nagai A, Miyazaki M, Morita T, Furubo S, Kizawa K, Fukumoto H *et al.* Comparative articular toxicity of garenoxacin, a novel quinolone antimicrobial agent, in juvenile beagle dogs. *J Toxicol Sci.* 2002; 27(3): 219-28.
- 7) Domagala JM. Review. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 685-706.
- 8) 坂本 光男, 柴 孝也 .3. 安全性と副作用 .ニューキノロン剤の臨床応用 .小林 宏行 編 . 東京 : 医薬ジャーナル ; 2001 . p.156-76.
- 9) 笠井 正博, 鳥屋部 保, 益本 吉廣, 佐藤 裕和, 棚瀬 裕文, 今井 繁 . Gatifloxacinのイヌにおける 26 週間反復経口投与毒性試験 . 薬理と治療 . 1998; 26 (10):39-58.
- 10) 野村 岳之, 渡辺 満利, 河上 喜之, 平田 真理子, 鈴木 修三, 柳田 知司 . NY-198 のラット 13 週間経口投与亜急性毒性試験 . *Chemotherapy.* 1988; 36 (S-2): 343-69.
- 11) Maeda N, Tamagawa T, Niki I, Miura H, Ozawa K, Watanabe G *et al.* Increase in insulin release from rat pancreatic islets by quinolone antibiotics. *Br J Pharmacol.* 1996; 117: 372-76.
- 12) Russell LD. Normal development of the testis. *Pathology of the aging rat Vol.1.* Mohr U, Dungworth DL, Capen CC (ed.). Washington, D.C.: ILSI press 1992: p.395-405.
- 13) Kawakami E, Tsutsui T, Ogasa A. Histological observations of the reproductive organs of the male dog from birth to sexual maturity. *J Vet Med Sci.* 1991;53(2):241-8.
- 14) Rehm S. Spontaneous testicular lesions in purpose-bred beagle dogs. *Toxicol Pathol.* 2000; 28(6): 782-7.
- 15) Yamamoto T, Tsurumaki Y, Takei M, Hosaka M, Oomori Y. *In vitro* method for prediction of the phototoxic potentials of fluoroquinolones. *Toxicol In Vitro* 2001; 15: 721-7.

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7 毒性試験概要表

1. 毒性試験

一覧表

被験物質：トスフロキサシントシル酸塩水和物

試験の種類	動物種/系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所	
								Section	Index
単回投与毒性試験	幼若 SD ラット	強制経口	単回	7140(4856), 3570(2428)	適	富山化学工業	T66	4.2.3.1.1	S12
反復投与毒性試験	幼若 SD ラット	強制経口	1 ヶ月間	<u>300(204)</u> , 1000(680), 3000(2040)	適	富山化学工業	T67	4.2.3.2.1	S13
	幼若ビーグル犬	強制経口	1 週間	30(20), 100(68), <u>300(204)</u>	不適	■■■■■	■■063-008	4.2.3.2.2	S14
	幼若ビーグル犬	強制経口	1 ヶ月間	<u>150(102)</u> , 300(204), 600(408)	適	■■■■■	■■063-012	4.2.3.2.3	S15
血糖値及び血中インスリン濃度に及ぼす影響	ビーグル犬	強制経口	単回	100(68), 600(408)	適	富山化学工業	T69	4.2.3.7.7.1	S16

投与量の()は遊離塩基換算量を示す。
投与量の下線は無毒性量を示す。

2. トキシコキネティクス

トキシコキネティクス試験の一覧表

被験物質：トスフロキサシントシル酸塩水和物

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	試験番号	記載箇所	
						Section	Index
反復投与毒性試験	幼若ビーグル犬	強制経口 (カプセル)	30(20), 100(68), 300(204)	不適	■■■■063-008	4.2.3.2.2	S14
	幼若ビーグル犬	強制経口 (カプセル)	150(102), 300(204), 600(408)	適	■■■■063-012	4.2.3.2.3	S15

投与量の()は遊離塩基換算量を示す。

3. トキシコキネティクス

トキシコキネティクス成績の一覧表

被験物質：トスフロキサシントシル酸塩水和物

幼若イヌ (3 週齢) 1 ヶ月間反復経口投与毒性試験における定常状態での未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-24}

投与経路	1 日投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)		AUC_{0-24} (ng·hr/mL)	
		雄	雌	雄	雌
経口	150 (102)	1030	1330	12280	15012
	300 (204)	2390	3150	28968	31148
	600 (408)	2910	2720	35518	34385

投与量の()は遊離塩基換算量を示す。

4. 毒性試験:被験物質(ロット毎)一覧

使用したロット

被験物質:トスフロキサシントシル酸塩水和物

ロット番号	含量 (%)	試験項目				試験番号	試験の種類
規格							
						T66	幼若ラット単回経口投与毒性試験
						T67	幼若ラット1ヵ月間反復経口投与毒性試験
						063-008	幼若イヌ1週間反復経口投与毒性試験
						063-012	幼若イヌ1ヵ月間反復経口投与毒性試験
						T69	イヌにおける血糖及び血中インスリン濃度に及ぼす影響

a)-

5. 幼若動物における単回投与毒性試験

被験物質: トスフロキサシントシル酸塩水和物

動物種/系統	投与方法 (媒体/投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び一群の動物数	最大非致死量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	特記すべき所見	試験番号
幼若SDラット	強制経口 (5%アラビアゴム水溶液/懸濁液)	0, 3570 (2428), 7140 (4856)	7日齢ラット: 5M 5F 6週齢ラット: 5M 5F	7日齢ラット: M:7140 F: 7140 6週齢ラット: M:7140 F: 7140	7日齢ラット: >7140 6週齢ラット: >7140	なし	T66

投与量の()は遊離塩基換算量を示す。

7日齢及び6週齢ラットの7140 mg/kgの四肢関節(肩, 肘, 股及び膝)の肉眼観察を行ったが, 異常はみられなかった。

2.6.7 毒性試験概要表

6. 幼若動物における反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：トスフロキサシントシル酸塩水和物

動物種/系統	投与方法 (媒体/投与形態)	投与 期間	投与量 (mg/kg/日)	性別・ 動物数/群	特記すべき所見	試験番号																																							
幼若 ビーグル犬 (3週齢)	経口 (Gelatin カプセル)	1週間	T-3262 0, 30 (20), 100 (68), 300 (204) NFLX 68, 204 CPF ^a 79 (68), 237 (204)	1M	T-3262 なし NFLX 204：死亡 (投与 1 日 ^b)、嘔吐、間代性痙攣、流涎、白色泡沫 液の貯留 (咽頭、喉頭及び気管) CPF ^a 79：体重減少 237：嘔吐、体重減少、血清中 Cl の減少 血漿中薬物濃度 (投与 1 週時)： <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">被験物質 / 対照物質</th> <th rowspan="2">投与量 (mg/kg/日)</th> <th colspan="3">血漿中濃度 (ng/mL)</th> </tr> <tr> <th>2 時間</th> <th>4 時間</th> <th>8 時間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">T-3262</td> <td>30 (20)</td> <td>152</td> <td>180</td> <td>160</td> </tr> <tr> <td>100 (68)</td> <td>361</td> <td>829</td> <td>556</td> </tr> <tr> <td>300 (204)</td> <td>698</td> <td>1310</td> <td>2110</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">NFLX</td> <td>68</td> <td>59.4</td> <td>320</td> <td>3870</td> </tr> <tr> <td>204</td> <td>BLQ</td> <td>1170</td> <td>12300</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">CPF^a</td> <td>79 (68)</td> <td>8280</td> <td>11200</td> <td>8300</td> </tr> <tr> <td>237 (204)</td> <td>71.0</td> <td>1910</td> <td>15400</td> </tr> </tbody> </table> BLQ：定量限界 (50 ng/mL) 未満	被験物質 / 対照物質	投与量 (mg/kg/日)	血漿中濃度 (ng/mL)			2 時間	4 時間	8 時間	T-3262	30 (20)	152	180	160	100 (68)	361	829	556	300 (204)	698	1310	2110	NFLX	68	59.4	320	3870	204	BLQ	1170	12300	CPF ^a	79 (68)	8280	11200	8300	237 (204)	71.0	1910	15400	063-008
被験物質 / 対照物質	投与量 (mg/kg/日)	血漿中濃度 (ng/mL)																																											
		2 時間	4 時間	8 時間																																									
T-3262	30 (20)	152	180	160																																									
	100 (68)	361	829	556																																									
	300 (204)	698	1310	2110																																									
NFLX	68	59.4	320	3870																																									
	204	BLQ	1170	12300																																									
CPF ^a	79 (68)	8280	11200	8300																																									
	237 (204)	71.0	1910	15400																																									

投与量の()は遊離塩基換算量を示す。

a - シプロフロキサシン塩酸塩一水和物を投与した。

b - 投与初日を投与 0 日と起算した。

7. 幼若動物における反復投与毒性試験：重要な試験

7A 幼若動物における反復投与毒性試験

報告書の題名： トシル酸トスフロキサシンの幼若ラットにおける1ヵ月間反復経口投与毒性試験及び回復性試験

動物種/系統： ラット/Crl:CD(SD)

投与期間： 1ヵ月間

被験物質：トスフロキサシントシル酸塩水和物

投与開始週齢： 7日齢

休薬期間： 1ヵ月間

試験番号： T67

初回投与年月日： 20██年██月██日

投与方法： 強制経口

CTDにおける記載箇所： Section 4.2.3.2.1 (S13)

媒体/投与形態： 5%アラビアゴム水溶液/懸濁液

GLP適用： 適

特記事項：なし

無毒性量： 300 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		300 (204)		1000 (680)		3000 (2040)	
動物数 ^a	M:13	F:13	M:7	F:5	M:10	F:10	M:15	F:15
特記すべき所見								
死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	1 ^c	0
体重 (% ^b)	145 g	133 g	6	1	1	-3	-3 ^d	0 ^d
一般状態	-	-	-	-	-	-	-	-
眼科的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査								
リン脂質 (mg/dL)	188	155	200	173	191	167	214*	180*
総コレステロール (mg/dL)	121	97	131	107	123	105	143*	116*
Na (mEq/L)	145.5	142.2	141.5**	141.1	140.4**	141.2	139.8**	142.2
Cl (mEq/L)	101.6	101.3	101.2	100.2	99.5**	99.8	98.9**	99.6*
尿検査 (発現例数)								
TFLX 結晶 (尿沈渣)	0	0	0	0	6	4	7	10
器官重量 (% ^b)								
盲腸重量	2.78 g	2.56 g	+96**	+98**	+128**	+139**	+151**	+146**
盲腸重量体重比	2.083%	1.950%	+90**	+99**	+128**	+150**	+159**	+149**

投与量の()は遊離塩基換算量を示す。 - 特記すべき所見なし N.T. 検査未実施。

Bartlett's test 後，等分散の場合は Dunnett's test，不等分散の場合は Steel's test；* - p < 0.05, ** - p < 0.01.

a - 投与過誤例 (対照群の雄2例及び雌2例，300 mg/kg 群の雄3例及び雌5例)を除く。

b - 投与期間終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく(%ではない)。

c - 投与14日から自発運動の低下がみられ，投与16日に同例を死後発見した。剖検で胃及び盲腸に黄白色物質，消化管内にガスの貯留が，病理組織学的検査で肺に軽度のヘマトイジン結晶がみられた。

d - 3000 mg/kg の雄には投与10及び14日に，雌には投与14日に体重増加抑制がみられたが，投与期間終了時の体重には対照群との差はみられなかった。

2.6.7 毒性試験概要表

7A 幼若動物における反復投与毒性試験

試験番号: T67 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		300 (204)		1000 (680)		3000 (2040)	
	M:13	F:13	M:7	F:5	M:10	F:10	M:15	F:15
動物数 ^a								
剖検所見 (例数)								
盲腸腔拡張	0	0	7	4	9	10	10	10
四肢関節観察 ^e								
病理組織学的検査 (例数 ^f)								
腎臓：尿細管腔に結晶	0	0	0	0	3 [+]	3 [±, +]	6 [±, +]	8 [±, +]
回復性の評価								
評価動物数	5	5	0	0	0	0	5	5
回復性	-	-	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	-	-

投与量の()は遊離塩基換算量を示す。 - 特記すべき所見なし。 N.T. 検査未実施。

a - 投与過誤例 (対照群の雄 2 例及び雌 2 例, 300 mg/kg 群の雄 3 例及び雌 5 例) を除く。

e - 肩関節, 肘関節, 股関節及び膝関節の肉眼的観察を実施した。

f - []に变化の程度 (± ごく軽度, + 軽度) を示す。

2.6.7 毒性試験概要表

7B 幼若動物における反復投与毒性試験

報告書の題名: トシル酸トスフロキサシンの幼若イヌにおける1ヵ月間反復経口投与毒性試験及び1ヵ月間回復性試験
 動物種/系統: ビーグル犬 投与期間: 1ヵ月間 被験物質: トスフロキサシントシル酸塩水和物
 投与開始週齢: 3週齢 休薬期間: 1ヵ月間 試験番号: 063-012
 初回投与年月日: 2011年11月11日 投与方法: 強制経口 CTDにおける記載箇所: Section 4.2.3.2.3 (S15)
 媒体/投与形態: Gelatin カプセル GLP 適用: 適
 特記事項: 比較対照物質として、NFLX 及び CFX を用いた。
 無毒性量: 150 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		T-3262						NFLX		CPFX ^a	
			150 (102)		300 (204)		600 (408)		51	102	59 (51)	119 (102)
動物数	M:4	F:4	M:3	F:3	M:3	F:3	M:4	F:4	M:3	M:3	M:3	M:3
トキシコキネティクス (投与 28 日)												
C _{max} (ng/mL)	N.T.	N.T.	1030	1330	2390	3150	2910	2720	2040	12500	5040	12300
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	N.T.	N.T.	12280	15012	28968	31148	35518	34385	28129	110503	56787	116053
特記すべき所見												
死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (% ^b)	2.790 kg	2.735 kg	+11	-9	+7	-29	-5	-12	+5	-37*	-17	-34
体重増加抑制 (例数)	0	0	0	0	0	2	1	1	0	2	1	2
一般状態(例数)												
嘔吐(頻度の増加)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
食欲状態 ^c (例数)												
食欲低下	0	0	0	0	0	2	1	1	0	2	1	2

投与量の()は遊離塩基換算量を示す。

- 特記すべき所見なし。 N.T. 検査未実施。

Bartlett's test 後, 等分散の場合は Dunnett's test, 不等分散の場合は Miller's test; * - p < 0.05, ** - p < 0.01.

a - シプロフロキサシン塩酸塩一水和物を投与した。

b - 投与期間終了時。対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を%で示す。統計学的有意差は実測値に基づく(%ではない)。

c - 動物は投与期間終了までは日中個別飼育し, 夜間は母動物と同一ケージで飼育した。食欲状態の確認は個別飼育時に行った。回復期間中は終日個別飼育した。

2.6.7 毒性試験概要表

7B 幼若動物における反復投与毒性試験

試験番号: 063-012 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		T-3262						NFLX		CPFX ^a	
			150 (102)		300 (204)		600 (408)		51	102	59 (51)	119 (102)
動物数	M:4	F:4	M:3	F:3	M:3	F:3	M:4	F:4	M:3	M:3	M:3	M:3
眼科的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
心電図検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
血液生化学的検査												
AST (IU/L) ^d	24.8	27.5	26.7	26.3	25.7	20.0*	25.5	27.3	22.0	21.7	21.3	29.7
ALT (IU/L) ^d	50.5	38.3	41.0	32.3	40.0	32.0	36.5	34.5	32.0*	46.7	32.3	47.3
総コレステロール (mg/dL) ^e	183.0	178.0	169.0	162.0	188.3	228.7	204.8	180.8	182.0	246.7*	210.7	206.7
血糖 (mg/dL) ^f	125.0	120.0	128.0	122.3	127.3	113.0	117.0	108.0	131.3	109.3	108.7	115.7
BUN (mg/dL) ^g	7.08	6.73	7.10	6.87	6.87	8.70	6.68	12.00	5.90	13.53	7.47	7.10
無機リン (mg/dL) ^h	9.543	9.928	9.767	9.273	9.223	8.823*	9.650	9.673	9.643	8.630	8.630	8.967
尿検査 (定性検査)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
器官重量 ⁱ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
剖検所見	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

投与量の()は遊離塩基換算量を示す。

- 特記すべき所見なし。 N.T. 検査未実施。

Bartlett's test 後, 等分散の場合は Dunnett's test, 不等分散の場合は Miller's test; * - p < 0.05.

a - シプロフロキサシン塩酸塩一水和物を投与した。

d - AST 及び ALT の増加が CPFX 119 mg/kg の 1 例にみられた。

e - 総コレステロールの増加が T-3262 300 mg/kg の雌 1 例, 600 mg/kg の雄 1 例, NFLX 102 mg/kg の 1 例及び CPFX 59 mg/kg の 1 例にみられた。

f - 血糖の減少が T-3262 300 mg/kg の雌 1 例, 600 mg/kg の雌 1 例, NFLX 102 mg/kg の 1 例及び CPFX 59 mg/kg の 1 例にみられた。

g - BUN の増加が T-3262 600 mg/kg の雌 1 例にみられた。

h - 無機リンの減少が NFLX 102 mg/kg の 1 例及び CPFX 59 mg/kg の 1 例にみられた。

i - T-3262 300 及び 600 mg/kg で肝臓重量の低値, NFLX 102 mg/kg で胸腺重量の低値, CPFX 59 mg/kg で胸腺重量の低値, 119 mg/kg で肝臓重量の低値を示した例がみられたが, いずれの変化も体重増加抑制及び食欲低下に起因した二次的变化と考えられた。

7B 幼若動物における反復投与毒性試験

試験番号: 063-012 (続き)

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)		T-3262						NFLX		CPFX ^a	
			150 (102)		300 (204)		600 (408)		51	102	59 (51)	119 (102)
動物数	M:4	F:4	M:3	F:3	M:3	F:3	M:4	F:4	M:3	M:3	M:3	M:3
病理組織学的検査 (例数 ^j)												
検査数	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
骨髄 (胸骨, 大腿骨):												
骨髄細胞減少	0	0	0	0	0	1 [±]	1 [±]	1 [±]	0	2 [±, 2+]	1 [±]	1 [±, +]
骨 (大腿骨):												
海綿骨化骨遅延	0	0	0	0	0	1 [±]	1 [±]	1 [±]	0	2 [±]	1 [±]	1 [±]
骨 (胸骨):												
海綿骨化骨遅延	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 [±]
肝臓:												
肝細胞萎縮/グリコーゲン野の減少	0	0	0	0	0	2 [±]	1 [+]	1 [±]	0	2 [±]	0	1 [±]
脾臓:												
白脾髄リンパ球の減少	0	0	0	0	0	0	0	1 [±]	0	2 [±, +]	0	1 [±]
胸腺: リンパ球減少	0	0	0	0	0	0	0	1 [±]	0	1 [±]	1 [+]	1 [±]
四肢関節観察 ^k	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
回復性の評価												
評価動物数	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
回復性	-	-	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	-	-	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.

投与量の()は遊離塩基換算量を示す。

- 特記すべき所見なし。 N.T. 検査未実施。

a - シプロフロキサシン塩酸塩一水和物を投与した。

j - []に変化の程度 (± ごく軽度, + 軽度, 2+ 中等度) を示す。

k - 肩関節, 肘関節, 手根関節, 股関節, 膝関節, 足根関節の肉眼的観察及び病理組織学的検査を実施した。

8. その他の毒性試験

8A 血糖及び血中インスリン濃度に及ぼす影響

報告書の題名: トスフロキサシントシル酸塩水和物のイヌにおける単回経口投与による血糖及び血中インスリン濃度への影響

動物種/系統: ビーグル犬

投与期間: 1回

被験物質: トスフロキサシントシル酸塩水和物

投与開始週齢: 8~9ヵ月齢

投与方法: 強制経口

試験番号: T69

初回投与年月日: 20██年██月██日

媒体/投与形態: Gelatin カプセル

CTDにおける記載箇所: Section 4.2.3.7.7.1 (S16)

特記事項: 陽性対照物質として、血糖降下剤であるトルブタミドを用いた。

GLP 適用: 適

投与量	0 mg/kg (対照)	T-3262		トルブタミド	
		100 (68) mg/kg/日	600 (408) mg/kg/日	1000 mg/body/日	
動物数	M:8	M:8	M:8	M:8	
血糖値 (mg/dL) ^a					
投与前	94 ± 11 [8]	88 ± 9 [8]	90 ± 6 [8]	92 ± 9 [8]	
投与後 1 時間	99 ± 6 [8]	93 ± 5 [8]	92 ± 4 * [8]	49 ± 10 ^{##} [8]	
投与後 2 時間	94 ± 7 [8]	93 ± 6 [7] ^b	90 ± 7 [8]	54 ± 4 ^{##} [8]	
投与後 4 時間	92 ± 6 [8]	91 ± 8 [7] ^b	90 ± 6 [7] ^b	57 ± 7 ^{##} [8]	
投与後 6 時間	92 ± 8 [8]	92 ± 7 [7] ^b	90 ± 8 [7] ^b	63 ± 12 ^{##} [8]	
投与後 8 時間	91 ± 7 [8]	91 ± 6 [7] ^b	89 ± 10 [7] ^b	55 ± 9 ^{##} [8]	
投与後 12 時間	84 ± 7 [8]	86 ± 5 [7] ^b	89 ± 8 [7] ^b	57 ± 10 ^{##} [8]	
血清中インスリン濃度 (pg/mL) ^a					
投与前	655 ± 353 [8]	587 ± 367 [8]	672 ± 542 [8]	774 ± 694 [8]	
投与後 1 時間	597 ± 367 [8]	659 ± 305 [8]	824 ± 737 [8]	1226 ± 658 [#] [8]	
投与後 2 時間	631 ± 389 [8]	611 ± 283 [7] ^b	629 ± 397 [8]	859 ± 805 [8]	
投与後 4 時間	549 ± 356 [8]	562 ± 356 [7] ^b	723 ± 505 [7] ^b	664 ± 558 [8]	
投与後 6 時間	657 ± 459 [8]	593 ± 382 [7] ^b	737 ± 526 [7] ^b	607 ± 514 [8]	
投与後 8 時間	454 ± 255 [8]	606 ± 482 [7] ^b	689 ± 609 [7] ^b	580 ± 358 [8]	
投与後 12 時間	530 ± 293 [8]	550 ± 386 [7] ^b	742 ± 732 [7] ^b	604 ± 401 [8]	

投与量の()は遊離塩基換算量を示す。

Bartlett's test 後, 等分散の場合は Dunnett's test, 不等分散の場合は Steel's test ; * - p < 0.05.

F-test 後等分散の場合は Student's t-test, 不等分散の場合は Aspi-Welch's test ; # - p < 0.05, ## - p < 0.01.

a -平均値 ± 標準偏差を示す。[]内は動物数を示す。

b -T-3262 100 mg/kg/日の 1 例及び 600 mg/kg/日の 1 例には投与後に嘔吐がみられたため、嘔吐発現後の検査値は評価に含めなかった。