

ダノフロキサシン (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ダノフロキサシン [Danofloxacin]

(2) 用途：抗菌剤

第三世代のフルオロキノロン系の合成抗菌剤であり、立体特異的に合成されたS体である。ダノフロキサシンは、細菌のDNA ジャイレースを阻害することにより作用する。

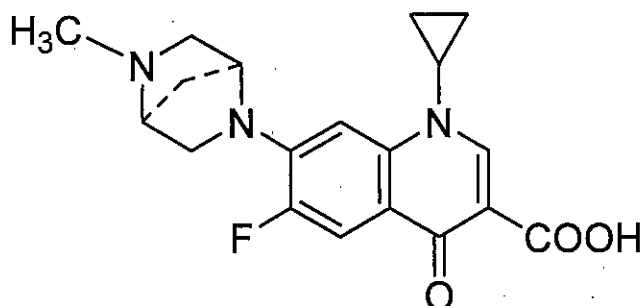
国内では、動物用医薬品として、メシル酸ダノフロキサシンを有効成分とする牛の細菌及びマイコプラズマ性肺炎並びに豚の細菌性肺炎を適応症とした筋肉内投与の注射剤が承認されている。また、海外では、牛、豚及び鶏の呼吸器病の治療に使用されている。

(3) 化学名：

1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-[(1*S*,4*S*)-5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-yl]-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (CAS)

1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[(1*S*,4*S*)-5-methyl-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid (IUPAC)

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{19}H_{20}FN_3O_3$
分子 量 : 357.38

(5) 適用方法及び用量

【国内】

ダノフロキサシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
メシル酸ダノフロキサシンを有効成分とする注射剤	牛	1 日量として体重 1kg 当たり 2.5mg 以下の量を 3 日間筋肉内に注射する。	6 日間 48 時間（乳）
	豚	1 日量として体重 1kg 当たり 2.5mg 以下の量を 3 日間筋肉内に注射する。	25 日間

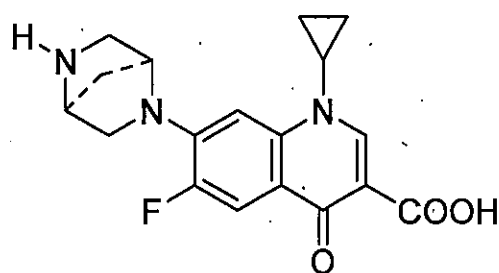
【海外】

医薬品	対象動物及び使用方法	
メシル酸ダノフロキサシンを有効成分とする飲水添加剤	鶏	体重 1kg 当たり 50mg 以下の量を 3 日間飼料に混じて経口投与する。
メシル酸ダノフロキサシンを有効成分とする注射剤	牛	体重 1kg 当たり 1.25mg 以下の量を 3～5 日間筋肉内又は皮下に注射する。
	豚	

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

- ① 分析対象の化合物
- ・ダノフロキサシン
 - ・脱メチル化体



脱メチル化体

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・0.1 mol/Lリン酸緩衝液（pH12）（3:1）混液で抽出し、アセトニトリル／ヘキサン分配した後、高速液体クロマトグラフ（FL）を用いて定量する。

又は、試料からメタノール・0.15mol/L 過塩素酸含有 0.15mol/L リン酸緩衝液（1:1）混液で抽出した後、加熱加水分解し、高速液体クロマトグラフ（FL）を用いて定量する。

定量限界：0.01～0.05 $\mu\text{g/g}$

(2) 残留試験結果

① 子牛 (3 頭/時点) にメシル酸ダノフロキサシン製剤を3 日間筋肉内投与 (ダノフロキサシンとして1.25 (常用量) 又は3.75 (3 倍量) mg/kg体重/day) し、最終投与24、48、72、96及び120時間後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるダノフロキサシン及び脱メチル化体の残留濃度について高速液体クロマトグラフ (FL) により測定した。

表1: 子牛にダノフロキサシンを3日間筋肉内投与後の食用組織中のダノフロキサシン及び脱メチル化体濃度

	投与量	組織	最終投与後時間				
			24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	120 時間
ダノフロキサシン	1.25 mg/kg体重/day	筋肉	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	*
		脂肪	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	*
		肝臓	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	*
		腎臓	<0.05 (2), 0.06	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	*
		小腸	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	*
	3.75 mg/kg体重/day	筋肉	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—
		脂肪	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—
		肝臓	<0.05 (2), 0.06	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—
		腎臓	<0.05 (2), 0.06	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—
		小腸	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—
脱メチル化体	1.25 mg/kg体重/day	筋肉	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	*
		脂肪	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	*
		肝臓	<0.05 (2), 0.05	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	*
		腎臓	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	*
		小腸	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	*
	3.75 mg/kg体重/day	筋肉	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—
		脂肪	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—
		肝臓	0.10±0.03	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—
		腎臓	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—
		小腸	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—

数値 (n=3) 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: 0.05 $\mu\text{g/g}$

—: 測定せず

*: 採取せず

- ② 子牛 (3 頭/時点) にメシル酸ダノフロキサシン製剤を3 日間筋肉内投与 (ダノフロキサシンとして1.25(常用量)又は3.75(3 倍量)mg/kg体重/day) し、最終投与2、24、48、72及び96時間後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるダノフロキサシン及び脱メチル化体の残留濃度について高速液体クロマトグラフ(FL)により測定した。

表2: 子牛にダノフロキサシンを3日間筋肉内投与後の食用組織中のダノフロキサシン及び脱メチル化体濃度

($\mu\text{g/g}$)

	投与量	組織	最終投与後時間				
			2 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間
ダ ノ フ ロ キ サ シ ン	1.25 mg/kg体 重/day	筋肉	0.52±0.07	<0.05(3)	<0.05(3)	—	*
		脂肪	0.15±0.09	<0.05(3)	<0.05(3)	—	*
		肝臓	1.4±0.26	<0.05(3)	<0.05(3)	—	*
		腎臓	2.4±0.36	<0.05(3)	<0.05(3)	—	*
		小腸	0.94±0.16	<0.05(3)	<0.05(3)	—	*
	3.75 mg/kg体 重/day	筋肉	2.3±0.12	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
		脂肪	0.39±0.15	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
		肝臓	4.0±0.17	0.06, 0.05, <0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	—
		腎臓	8.9±1.85	0.08±0.01	<0.05(3)	<0.05(3)	—
		小腸	2.5±0.12	0.09, 0.07, <0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	—
脱 メ チ ル 化 体	1.25 mg/kg体 重/day	筋肉	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	*
		脂肪	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	*
		肝臓	0.81±0.16	<0.05(3)	<0.05(3)	—	*
		腎臓	0.27±0.03	<0.05(3)	<0.05(3)	—	*
		小腸	0.05(2), <0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	—	*
	3.75 mg/kg体 重/day	筋肉	<0.05(2), 0.16	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
		脂肪	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	—
		肝臓	1.9±0.31	0.13±0.04	<0.05(3)	<0.05(3)	—
		腎臓	0.74±0.11	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
		小腸	0.15±0.01	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—

数値(n=3)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: 0.05 $\mu\text{g/g}$

—: 測定せず

*: 採取せず

- ③ 泌乳牛（3 頭/群）にメシル酸ダノフロキサシン製剤を3日間筋肉内投与（ダノフロキサシンとして2.5(常用最高量)又は5.0(2 倍量)mg/kg 体重/day）し、投与前、最終投与12、24、36、48、60、72、84、96、108及び120時間後に乳中のダノフロキサシン及び脱メチル化体の残留濃度について、高速液体クロマトグラフ (FL) により測定した。

表3: 泌乳牛にダノフロキサシンを3日間筋肉内投与後の乳中のダノフロキサシン及び脱メチル化体濃度

(μg/g)

最終投与後 時間	2.5 mg/kg 体重/day		5.0 mg/kg 体重/day	
	ダノフロキサシン	脱メチル化体	ダノフロキサシン	脱メチル化体
投与前	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)
12時間	0.42±0.26	0.20±0.10	0.68±0.04	0.32±0.06
24時間	<0.05 (2), 0.08	<0.05 (2), 0.05	0.06±0.02	<0.05 (3)
36時間	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)
48時間	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—
60時間	—	—	—	—
72時間	—	—	—	—
84時間	—	—	—	—
96時間	—	—	—	—
108時間	—	—	—	—
120時間	—	—	—	—

数値 (n=3) 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：0.05 μg/g

—：測定せず

- ④ 泌乳牛 (3 頭/群) にメシル酸ダノフロキサシン製剤を3日間筋肉内投与 (ダノフロキサシンとして2.5 (常用最高量) 又は5.0 mg/kg (2 倍量) 体重/day) し、最終投与12、24、36、48、60、72、84、96、108及び120時間後に乳中のダノフロキサシン及び脱メチル化体の残留濃度について、高速液体クロマトグラフ (FL) により測定した。

表4: 泌乳牛にダノフロキサシンを3日間筋肉内投与後の乳中のダノフロキサシン及び脱メチル化体濃度

($\mu\text{g/g}$)

最終投与後 時間	2.5 mg/kg 体重/day		5.0 mg/kg 体重/day	
	ダノフロキサシン	脱メチル化体	ダノフロキサシン	脱メチル化体
投与前	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)
12時間	0.61 $\pm$ 0.19	0.19 $\pm$ 0.05	1.22 $\pm$ 0.17	0.30 $\pm$ 0.03
24時間	0.09, <0.05, 0.05	0.06, <0.05 (2)	0.15 $\pm$ 0.07	0.10 $\pm$ 0.02
36時間	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)
48時間	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)
60時間	—	—	—	—
72時間	—	—	—	—
84時間	—	—	—	—
96時間	—	—	—	—
108時間	—	—	—	—
120時間	—	—	—	—

数値 (n=3) は分析値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界 : 0.05 $\mu\text{g/g}$

— : 測定せず

- ⑤ 子豚（3 頭/時点）にメシル酸ダノフロキサシン製剤を3日間筋肉内投与（ダノフロキサシンとして1.25(常用量)又は3.75 (3 倍量)mg/kg 体重/day) し、最終投与2時間、1、22、23及び25日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるダノフロキサシン及び脱メチル化体の残留濃度について高速液体クロマトグラフ (FL) により測定した。

表5: 子豚にダノフロキサシンを3日間筋肉内投与後の食用組織中のダノフロキサシン及び脱メチル化体濃度

($\mu\text{g/g}$)

	投与量	組織	最終投与後日数				
			2 時間	1 日	22 日	23 日	25 日
ダ ノ フ ロ キ サ シ ン	1.25 mg/kg体重 /day	筋肉	0.67 $\pm$ 0.06	0.08, <0.05 (2)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—
		脂肪	0.08 $\pm$ 0.02	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—
		肝臓	0.97 $\pm$ 0.14	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—
		腎臓	1.4 $\pm$ 0.15	0.05, <0.05 (2)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—
		小腸	0.76 $\pm$ 0.13	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—
	3.75 mg/kg体重 /day	筋肉	2.0 $\pm$ 0.25	<0.05, 0.09, 0.07	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—
		脂肪	0.25 $\pm$ 0.05	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—
		肝臓	2.7 $\pm$ 0.47	0.07 $\pm$ 0.02	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—
		腎臓	4.4 $\pm$ 0.75	0.12 $\pm$ 0.04	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—
		小腸	1.9 $\pm$ 0.25	0.08, 0.06, <0.05	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—
脱 メ チ ル 化 体	1.25 mg/kg体重 /day	筋肉	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—
		脂肪	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—
		肝臓	0.28 $\pm$ 0.08	0.23 $\pm$ 0.15	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—
		腎臓	0.12 $\pm$ 0.05	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—
		小腸	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—
	3.75 mg/kg体重 /day	筋肉	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—
		脂肪	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—
		肝臓	0.51 $\pm$ 0.12	0.39 $\pm$ 0.19	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—
		腎臓	0.19 $\pm$ 0.01	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—
		小腸	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—

数値 (n=3) は分析値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界 : 0.05 $\mu\text{g/g}$

— : 測定せず

- ⑥ 子豚（3 頭/時点）にメシル酸ダノフロキサシン製剤を3日間筋肉内投与（ダノフロキサシンとして1.25(常用量)又は3.75(3 倍量)mg/kg 体重/day) し、最終投与2時間、1、22、23及び25日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるダノフロキサシン及び脱メチル化体の残留濃度について高速液体クロマトグラフ(FL)により測定した。

表6: 子豚にダノフロキサシンを3日間筋肉内投与後の食用組織中のダノフロキサシン及び脱メチル化体濃度

	投与量	組織	最終投与後日数				
			2 時間	1 日	22 日	23 日	25 日
ダノフロキサシン	1.25 mg/kg体重 /day	筋肉	0.76±0.06	<0.05(3)	<0.05(3)	—	<0.05(3)
		脂肪	0.12±0.03	<0.05(3)	<0.05(3)	—	<0.05(3)
		肝臓	1.2±0.06	<0.05(3)	<0.05(3)	—	<0.05(3)
		腎臓	1.8(3)	0.06±0.01	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
		小腸	0.78±0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	—	<0.05(3)
	3.75 mg/kg体重 /day	筋肉	2.0±0.20	0.06±0.02	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
		脂肪	0.38±0.06	<0.05(3)	<0.05(3)	—	<0.05(3)
		肝臓	2.8±0.29	0.12±0.02	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
		腎臓	4.9±0.92	0.19±0.06	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
		小腸	2.2±0.06	0.07±0.02	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
脱メチル化体	1.25 mg/kg体重 /day	筋肉	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	—	<0.05(3)
		脂肪	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	—	<0.05(3)
		肝臓	0.15±0.03	0.13±0.04	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
		腎臓	0.07±0.02	<0.05(3)	<0.05(3)	—	<0.05(3)
		小腸	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	—	<0.05(3)
	3.75 mg/kg体重 /day	筋肉	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	—	<0.05(3)
		脂肪	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	—	<0.05(3)
		肝臓	0.49±0.07	0.26±0.13	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
		腎臓	0.24±0.08	<0.05(3)	<0.05(3)	—	<0.05(3)
		小腸	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	—	<0.05(3)

数値(n=3)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：0.05 µg/g

—：測定せず

- ⑦ 子豚（2 頭）にメシル酸ダノフロキサシン製剤を3 日間筋肉内投与（ダノフロキサシンとして5 mg/kg 体重/day）し、最終投与22 及び23 日後の肝臓における脱メチル化体の残留濃度について高速液体クロマトグラフ (FL) により測定した。

表7: 子豚にダノフロキサシンを3日間筋肉内投与後の食用組織中の脱メチル化体濃度

(μ g/g)

組織	最終投与後日数	
	22 日	23 日
肝臓	<0.05	<0.05

定量限界 : 0.05 μ g/g

- ⑧ 鶏 (6羽/時点) にメシル酸ダノフロキサシン製剤を3日間飲水投与 (ダノフロキサシンとして5(常用量)又は25(5倍量)mg/kg 体重/day) し、最終投与12、24、48、72、96及び120時間後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるダノフロキサシン及び脱メチル化体の残留濃度について高速液体クロマトグラフ (FL) により測定した。

表8: 鶏にダノフロキサシンを3日間飲水投与後の食用組織中のダノフロキサシン及び脱メチル化体濃度

($\mu\text{g/g}$)

	投与量	組織	最終投与後時間					
			12 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	120 時間
ダノフロキサシン	5 mg/kg 体重 /day	筋肉	0.07, <0.05, 0.06	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	*
		脂肪	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—	*
		肝臓	0.37 $\pm$ 0.10	0.09 $\pm$ 0.01	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	*
		腎臓	0.30 $\pm$ 0.03	0.07 $\pm$ 0.01	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	*
		小腸	0.08, <0.05, 0.09	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	*
	25 mg/kg 体重 /day	筋肉	0.78 $\pm$ 0.31	0.05 (2), <0.05	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—
		脂肪	0.09 $\pm$ 0.05	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—
		肝臓	3.9 $\pm$ 1.55	0.27 $\pm$ 0.02	0.08 $\pm$ 0.02	<0.05, 0.05, 0.06	<0.05 (3)	<0.05 (3)
		腎臓	2.5 $\pm$ 0.97	0.24 $\pm$ 0.04	0.07 $\pm$ 0.02	<0.05 (2), 0.05	<0.05 (3)	<0.05 (3)
		小腸	1.1 $\pm$ 0.55	0.09 $\pm$ 0.02	<0.05 (3)	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—
脱メチル化体	5 mg/kg 体重 /day	筋肉	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—	*
		脂肪	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—	*
		肝臓	0.22 $\pm$ 0.08	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	*
		腎臓	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—	*
		小腸	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—	*
	25 mg/kg 体重 /day	筋肉	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—	—
		脂肪	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—	—
		肝臓	1.5 $\pm$ 0.25	0.07 $\pm$ 0.02	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—
		腎臓	0.19 $\pm$ 0.06	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—
		小腸	0.14 $\pm$ 0.05	<0.05 (3)	<0.05 (3)	—	—	—

数値 (n=3) は分析値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界: 0.05 $\mu\text{g/g}$

—: 測定せず

*: 採取せず

- ⑨ 鶏 (6 羽/時点) にメシル酸ダノフロキサシン製剤を3 日間飲水投与 (ダノフロキサシンとして5(常用量)又は25(5 倍量)mg/kg 体重/day) し、最終投与12、24、48、72 及び96時間後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるダノフロキサシン及び脱メチル化体の残留濃度について高速液体クロマトグラフ (FL) により測定した。

表9: 鶏にダノフロキサシンを3日間飲水投与後の食用組織中のダノフロキサシン及び脱メチル化体濃度

($\mu\text{g/g}$)

	投与量	組織	最終投与後時間					
			12 時間	24 時間	48 時間	72 時間	96 時間	120 時間
ダ ノ フ ロ キ サ シ ン	5 mg/kg 体重 /day	筋肉	0.14 $\pm$ 0.03	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	*
		脂肪	0.05, <0.05(2)	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	*
		肝臓	0.61 $\pm$ 0.08	0.10 $\pm$ 0.02	<0.05(3)	<0.05(3)	—	*
		腎臓	0.54 $\pm$ 0.05	0.07 $\pm$ 0.01	<0.05(3)	<0.05(3)	—	*
		小腸	0.17 $\pm$ 0.06	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	*
	25 mg/kg体 重/day	筋肉	1.5 $\pm$ 0.17	0.14 $\pm$ 0.04	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
		脂肪	0.15 $\pm$ 0.10	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	—
		肝臓	5.8 $\pm$ 1.27	0.71 $\pm$ 0.17	0.13 $\pm$ 0.02	0.06 $\pm$ 0.01	<0.05(3)	<0.05(3)
		腎臓	4.3 $\pm$ 0.40	0.52 $\pm$ 0.08	0.09 $\pm$ 0.01	<0.05(2), 0.07	<0.05(3)	<0.05(3)
		小腸	2.3 $\pm$ 0.55	0.18 $\pm$ 0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
脱 メ チ ル 化 体	5 mg/kg 体重 /day	筋肉	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	—	*
		脂肪	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	—	*
		肝臓	0.23 $\pm$ 0.11	<0.05(2), 0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	—	*
		腎臓	0.05(2), <0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	*
		小腸	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	—	*
	25 mg/kg体 重/day	筋肉	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	—	—
		脂肪	<0.05(2), 0.11	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	—
		肝臓	1.5 $\pm$ 0.15	0.24 $\pm$ 0.03	<0.05(2), 0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	—
		腎臓	0.32 $\pm$ 0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	—
		小腸	0.44 $\pm$ 0.03	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	—

数値 (n=3) は分析値又は平均値 $\pm$ 標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界 : 0.05 $\mu\text{g/g}$

— : 測定せず

* : 採取せず

- ⑩ 牛 (6 頭/時点) にメシル酸ダノフロキサシンを5 日間筋肉内投与 (ダノフロキサシンとして1.25 mg/kg 体重/day) し、最終投与12、36、60、84 及び120 時間後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるダノフロキサシン及び脱メチル化体の残留について酸加水分解後に高速液体クロマトグラフ (FL) により測定した。

表10: 牛にダノフロキサシンを5日間筋肉内投与後の食用組織中のダノフロキサシン及び脱メチル化体濃度

($\mu\text{g/kg}$)

	組織	最終投与後時間				
		12 時間	36 時間	60 時間	84 時間	120 時間
ダノフロキサシン	筋肉	121	24	<10	<10	<10
	脂肪	90	<13	<13	<13	<13
	肝臓	372	67	30	22	13
	腎臓	426	32	22	13	5
脱メチル化体	筋肉	18	<10	<10	<10	<10
	脂肪	<5	<5	<5	<13	<13
	肝臓	498	59	59	12	<10
	腎臓	96	<10	<10	<5	<5

- ⑪ 豚 (4 頭/時点) にメシル酸ダノフロキサシンを3 日間筋肉内投与 (ダノフロキサシンとして1.25 mg/kg 体重/day) し、最終投与2、6、10、14 及び18 日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるダノフロキサシン及び脱メチル化体の組織中残留について酸加水分解後に高速液体クロマトグラフ (FL) により測定した。

表11: 豚にダノフロキサシンを3日間筋肉内投与後の食用組織中のダノフロキサシン及び脱メチル化体濃度

($\mu\text{g/kg}$)

	組織	最終投与後日数				
		2 日	6 日	10 日	14 日	18 日
ダノフロキサシン	筋肉	15	<10	<10	<10	<10
	脂肪	<5	<5	<5	<5	<5
	肝臓	27	<10	<10	<10	<10
	腎臓	36	<5	<5	<5	<5
脱メチル化体	筋肉	<10	<10	<10	<10	<10
	脂肪	<5	<5	<5	<5	<5
	肝臓	622	221	184	156	79
	腎臓	<10	<5	<5	<5	<5

- ⑫ 鶏（3 週齢、6羽/時点）にメシル酸ダノフロキサシンを3 日間経口投与（ダノフロキサシンとして5 mg/kg 体重/day）し、最終投与6、12、18、24 及び36時間後の筋肉、皮膚/脂肪及び肝臓におけるダノフロキサシン及び脱メチル化体の残留について酸加水分解後に高速液体クロマトグラフ（FL）により測定した。

表12: 鶏にダノフロキサシンを3日間筋肉内投与後の食用組織中のダノフロキサシン及び脱メチル化体濃度

(μ g/kg)

	組織	最終投与後時間				
		6 時間	12 時間	18 時間	24 時間	36 時間
ダノフロキサシン	筋肉	63	31	<25	<25	<25
	皮膚/脂肪	134	85	56	<25	<25
	肝臓	221	150	98	98	41
脱メチル化体	筋肉	<25	<25	<25	<25	<25
	皮膚/脂肪	<25	<25	<25	<25	<25
	肝臓	68	22	28	34	<10

- ⑬ 鶏（30 日齢、6羽/時点）にメシル酸ダノフロキサシンを3 日間経口投与（ダノフロキサシンとして5.2 mg/kg 体重/day）又は5 日間経口投与（ダノフロキサシンとして5.1mg/kg 体重/day）し、最終投与0、24、48及び72時間後の筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓におけるダノフロキサシン及び脱メチル化体の残留について酸加水分解後に高速液体クロマトグラフ（FL）により測定した。

表13: 鶏にダノフロキサシンを3日間又は5日間筋肉内投与後の食用組織中のダノフロキサシン及び脱メチル化体濃度

(μ g/kg)

	組織	最終投与後時間			
		0 時間	24 時間	48 時間	72 時間
ダノフロキサシン	筋肉	96	11	<10	<10
	皮膚/脂肪	52	12	<10	<10
	肝臓	952	231	38	<10
	腎臓	773	100	16	<10
脱メチル化体	筋肉	<10	<10	<10	<10
	皮膚/脂肪	<10	<10	<10	<10
	肝臓	195	29	<10	<10
	腎臓	62	<10	<10	<10

3. ADI の評価

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、食品安全委員会あて意見を求めたダノ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。

① 毒性学的ADIについて

無毒性量：2.4 mg/kg 体重/day
(動物種) イヌ
(投与方法) 経口投与
(試験の種類) 亜急性毒性試験
(期間) 3 か月
安全係数：100
ADI : 0.024 mg/kg 体重/day

なお、評価に供された遺伝毒性試験において *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験をはじめ *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、ダノフロキサシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

② 微生物学的ADIについて

微生物学的ADI の設定に関して、利用可能なデータはヒト腸内の代表的菌種に対するダノフロキサシン及び脱メチル化体のMIC₅₀のみである。*in vitro* 試験のMIC データにおいて、ヒト腸内嫌気性菌の最小のMIC₅₀ は、*Eubacterium* sp. 及び *Peptostreptococcus* sp. の0.5 μg/mL であり、この値を用いて微生物学的ADI を算出した。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.5^{*1} (\mu\text{g/mL}) \times 220 (\text{g})^{*2}}{0.1^{*3} \times 1^{*4} \times 60 (\text{kg})^{*5}} = 0.018$$

*1: ヒト消化管内優性細菌叢で最も感受性の高い菌属 (*Eubacterium* sp. 及び *Peptostreptococcus* sp.) のMIC₅₀

*2: ヒト結腸内容物の量 (g)

*3: 豚を用いた経口投与試験 (5 mg/kg 体重) で約90 %が吸収されたことに基づき、利用可能な腸内細菌叢の経口分画は約10 %とされた。ダノフロキサシンは牛の糞と強く結合するという所見が得られていることから、この値を用いることの信頼性は高いとみなされる。

*4: 十分な関連菌のデータが得られていることから、安全係数は1

*5: 成人体重 (kg)

③ ADIの設定について

毒性学的データから導かれる ADIと微生物学的データから導かれるADIを比較すると、微生物学的データから導かれた値がより小さくなることから、ダノ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 0.018 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると考えられる。

4. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において評価されており、ADI が設定されている。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国、カナダ及び EU において基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ダノフロキサシンとする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までダノフロキサシンが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査結果^{注1)}における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取するダノフロキサシン相当量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注2)}
国民平均	5.5
幼小児 (1～6 歳)	15.1
妊婦	7.9
高齢者 (65 歳以上)	4.0

注1) 平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書より

注2) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

なお、暴露評価において、食品中に残留するダノフロキサシン由来の総残留に占めるダノフロキサシン、脱メチル化体及びそれ以外の残留物の割合は、JECFAの評価を踏まえて次のとおりとした。また、食品安全委員会において、残留基準を見直すに当たっては、ダノフロキサシン脱メチル化体の毒性がダノフロキサシンの10倍であることを考慮する必要があるとされたことを踏まえ、ダノフロキサシン由来の残留物のうち、脱メチル化体はダノフロキサシンの10倍の毒性であるとし、またそれ以外の残留物についてはダノフロキサシンと同程度の毒性を持つと仮定してダノフロキサシン相当量の推定を行った。

暴露評価に用いたダノフロキサシン総残留に占める各残留物の割合 (%)

	残留物	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
牛	親化合物	100	100	25	50
	脱メチル化体	0	0	25	0
	その他	0	0	50	50
豚	親化合物	40	100	10	25
	脱メチル化体	0	0	90	0
	その他	60	0	0	75
鶏	親化合物	90	100	50	100
	脱メチル化体	0	0	15	0
	その他	10	0	35	0

- (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。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項 1 に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

(別紙1)

ダノフロキサシン

食品名	基準値 (案) ppm	基準値 現行 ppm	薬事法 ppm	国際基準 ppm	EU ppm
牛の筋肉	0.2	0.2		0.2	0.2
豚の筋肉	0.1	0.1		0.1	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物 の筋肉		0.2			0.2
牛の脂肪	0.1	0.1		0.1	0.1
豚の脂肪	0.1	0.1		0.1	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物 の脂肪		0.1			0.1
牛の肝臓	0.4	0.4		0.4	0.4
豚の肝臓	0.05	0.05		0.05	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物 の肝臓		0.4			0.4
牛の腎臓	0.4	0.4		0.4	0.4
豚の腎臓	0.2	0.2		0.2	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物 の腎臓		0.4			0.4
牛の食用部分	0.4	0.4			
豚の食用部分	0.2	0.05			
その他の陸棲哺乳類に属する動物 の食用部分		0.4			
乳	0.05	0.05	0.05		0.03
鶏の筋肉	0.2	0.2		0.2	0.2
その他の家きんの筋肉		0.2			0.2
鶏の脂肪	0.1	0.1		0.1	0.1
その他の家きんの脂肪		0.1			0.1
鶏の肝臓	0.4	0.4		0.4	0.4
その他の家きんの肝臓		0.4			0.4
鶏の腎臓	0.4	0.4		0.4	0.4
その他の家きんの腎臓		0.4			0.4
鶏の食用部分	0.4	0.4			

食品名	基準値 (案) ppm	基準値 現行 ppm	薬事法 ppm	国際基準 ppm	EU ppm
その他の家きんの食用部分		0.4			
魚介類（さけ目魚類に限る。）		0.1			0.1
魚介類（うなぎ目魚類に限る。）		0.1			0.1
魚介類（すずき目魚類に限る。）		0.1			0.1
魚介類（その他の魚類に限る。）		0.1			0.1
魚介類（貝類に限る。）		0.1			0.1
魚介類（甲殻類に限る。）		0.1			0.1
その他の魚介類		0.1			0.1

平成 17 年 11 月 29 日厚生労働省告示 499 号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(別紙2)

ダノフロキサシンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価 に用いた ダノフロ キサシン 相当量 (ppm) *1	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6 歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65 歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.2	0.2	8.6*2	5.4*2	11.7*2	5.5*2
牛の脂肪	0.1	0.1				
牛の肝臓	0.4	5.2	0.5	0.0	7.3	0.0
牛の腎臓	0.4	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.4	5.2	2.6	0.0	17.7	2.1
豚の筋肉	0.1	0.25	10.5*2	8.4*2	10.8*2	7.7*2
豚の脂肪	0.1	0.1				
豚の肝臓	0.05	4.55	0.5	2.3	0.0	0.5
豚の腎臓	0.2	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.2	4.55	2.7	1.4	0.5	1.8
乳	0.05	0.05	13.2	16.6	18.2	10.8
鶏の筋肉	0.2	0.22	10.5*2	7.6*2	11.1*2	7.8*2
鶏の脂肪	0.1	0.1				
鶏の肝臓	0.4	1.88	1.3	0.9	0.0	1.5
鶏の腎臓	0.4	0.4	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.4	1.88	3.6	2.3	5.5	2.6
計			54.2	44.9	82.9	40.5
ADI 比 (%)			5.5	15.1	7.9	4.0

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

高齢者及び妊婦については摂取量データの一部がないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*1: ダノフロキサシン相当量とは、食品中に残留するダノフロキサシン由来の残留物の全てがダノフロキサシンと仮定した場合の量。

*2: 筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

(参考)

これまでの経緯

平成15年11月26日 残留基準告示
平成17年11月29日 暫定基準告示
平成21年 3月10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25年 3月 4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について通知
平成26年 2月17日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年 3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

● 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]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申（案）

ダノフロキサシン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.2
豚の筋肉	0.1
牛の脂肪	0.1
豚の脂肪	0.1
牛の肝臓	0.4
豚の肝臓	0.05
牛の腎臓	0.4
豚の腎臓	0.2
牛の食用部分 ^{注)}	0.4
豚の食用部分	0.2
乳	0.05
鶏の筋肉	0.2
鶏の脂肪	0.1
鶏の肝臓	0.4
鶏の腎臓	0.4
鶏の食用部分	0.4

注)「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。

