

動物用医薬品評価書

ダノフロキサシン

2013年3月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	4
○ 要 約	5
 I. 評価対象動物用医薬品の概要	 6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況等	6
 II. 安全性に係る知見の概要	 7
1. 薬物動態試験	7
(1) 薬物動態試験（鶏、豚及び牛）	7
(2) 代謝試験（ラット、イヌ、鶏、豚及び牛）	14
2. 残留試験	16
(1) 残留試験（鶏）	16
(2) 残留試験（豚）	18
(3) 残留試験（牛）	22
(4) 残留試験（牛・乳汁）	25
3. 遺伝毒性試験	27
4. 急性毒性試験（マウス及びラット）	29
5. 亜急性毒性試験	30
(1) 亜急性毒性試験（ラット）	30
(2) 亜急性毒性試験（イヌ）	32
6. 慢性毒性及び発がん性試験	33
(1) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）	33
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	34
7. 生殖発生毒性試験	36
(1) 2世代生殖毒性試験（ラット）	36
(2) 3世代生殖毒性試験①（ラット）	36
(3) 3世代生殖毒性試験②（ラット）	36
(4) 3世代生殖毒性試験（ラット、脱メチル化体）	37
(5) 発生毒性試験（マウス）	37

(6) 発生毒性試験 (ラット)	37
(7) 発生毒性試験 (ウサギ)	38
8. 光毒性について	38
9. 微生物学的影響に関する試験	39
(1) ヒト由来臨床分離菌に対する MIC①	39
(2) ヒト由来臨床分離菌に対する MIC②	40
10. 一般薬理試験	40
11. その他	41
(1) 皮膚刺激性試験 (モルモット)	41
(2) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)	41
(3) 眼刺激性試験 (ウサギ)	41
12. ヒトにおける知見	41
III. 食品健康影響評価	41
1. JECFA における評価	41
2. EMEA における評価	42
3. 毒性学的 ADI について	43
4. 微生物学的 ADI について	43
5. ADI の設定について	44
・ JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較	45
・ 別紙 検査値等略称	48
・ 参照	49

〈審議の経緯〉

- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣から残留基準改正に係る食品健康影響評価について
要請（厚生労働省発食安第 0701022 号）
- 2003年 7月 3日 関係資料の接受
- 2003年 7月 9日 第 2 回食品安全委員会（審議）
- 2003年 7月 18日 第 3 回食品安全委員会（要請事項説明、審議）
- 2003年 7月 24日 第 4 回食品安全委員会（審議）
（同日付厚生労働大臣へ通知、府食第 30 号）
- 2003年 11月 26日 残留基準告示（平成 16 年 6 月 1 日施行）
- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照 1）
- 2009年 3月 10日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請（厚生労働省発食安第 0310002 号）、関係資料の接受
（食品安全基本法第 24 第 2 項：暫定基準の見直しに係る評価要請）
- 2009年 3月 12日 第 277 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 7月 31日 第 57 回肥料・飼料等専門調査会
- 2013年 1月 21日 第 460 回食品安全委員会（報告）
- 2013年 1月 22日 から 2 月 20 日まで 国民からの御意見・情報の募集
- 2013年 2月 27日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2013年 3月 4日 第 465 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〉

(2006 年 12 月 20 日まで)	(2009 年 6 月 30 日まで)	(2011 年 1 月 6 日まで)
寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）	小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理）	小泉 直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）
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	村田 容常

* : 2007 年 2 月 1 日から

* : 2009 年 7 月 9 日から

** : 2007 年 4 月 1 日から

(2012年6月30日まで)

小泉 直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
上安平 冽子
石井 克枝
村田 容常

* : 2011年1月13日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011年10月1日から)

唐木 英明 (座長)
津田 修治 (座長代理)
青木 宙 舘田 一博
秋葉 征夫 戸塚 恭一
池 康嘉 細川 正清
今井 俊夫 宮島 敦子
江馬 眞 山中 典子
桑形 麻樹子 吉田 敏則
下位 香代子
高橋 和彦

要 約

第三世代のフルオロキノロン系合成抗菌剤であるダノフロキサシン (CAS No. 112398-08-0) について、JECFA 及び EMEA の評価書、動物用医薬品承認申請時資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態試験 (ラット、イヌ、鶏、豚及び牛)、残留試験 (鶏、豚及び牛)、遺伝毒性試験、急性毒性試験 (マウス及びラット)、亜急性毒性試験 (ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性試験 (マウス及びラット)、生殖発生毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

ダノフロキサシンは、各種遺伝毒性試験において、一部の *in vitro* 試験で陽性であったが、*in vivo* 試験では全て陰性であったことから、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えた。また、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、発がん性が認められていないことから、ダノフロキサシンは遺伝毒性発がん物質ではなく、一日摂取許容量 (ADI) を設定することが可能であると考えた。

各種毒性試験で得られたダノフロキサシンの最小の無毒性量 (NOAEL) は、イヌを用いた 3 か月間亜急性毒性試験から得られた 2.4 mg/kg 体重/日であった。

この NOAEL に安全係数 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用して 0.024 mg/kg 体重/日を毒性学的 ADI として設定することが適切であると考えた。

ダノフロキサシンの代謝物であるダノフロキサシン脱メチル化体の最小の NOAEL は 0.25 mg/kg 体重/日で、ダノフロキサシンより低い値であったが、薬物動態試験及び代謝試験の結果から、ダノフロキサシンの経口投与を受けた場合、その主な代謝物である脱メチル化体にも同時に暴露されており、脱メチル化体について別に ADI を設定する必要はないものと考えた。

一方、微生物学的 ADI については、*in vitro* 試験の MIC データにおけるヒト腸内嫌気性菌の最小の MIC₅₀ から、0.018 mg/kg 体重/日と算出された。

微生物学的 ADI は、毒性学的 ADI よりも小さいため、ダノフロキサシンの ADI を 0.018 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ダノフロキサシン

英名：Danofloxacin

3. 化学名

CAS No.112398-08-0

英名：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

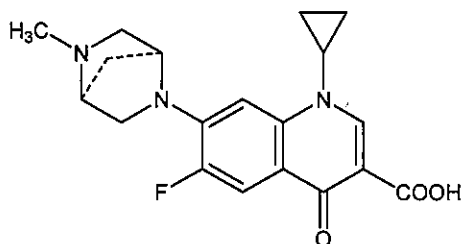
4. 分子式

$C_{19}H_{20}FN_3O_3$

5. 分子量

357.38

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

ダノフロキサシンは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。(参照 3) ダノフロキサシンは、細菌の DNA ジャイレース¹を阻害することにより作用する。しかし、該当するほ乳動物の酵素を著しく阻害するものではない。(参照 4)

ダノフロキサシンは、海外で動物用医薬品としてメシル酸塩が、牛、豚及び鶏の呼吸器病の治療に使用されている。

¹ トポイソメラーゼとも呼ばれ、DNA のトポグラフィの維持に関与する。

日本では、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。

ダノフロキサシンについては、2003年に薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品部会残留動物用医薬品調査会で審議され、ADIとして18 µg/kg 体重/日が設定されている。さらに、2005年にポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値²が設定されている。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA及びEMEAの評価書、動物用医薬品承認申請時資料等を基に、ダノフロキサシンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称は別紙に記載した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（鶏、豚及び牛）

① 鶏

a. 吸収及び分布試験（飲水投与）

鶏（肉用鶏、18日齢、雄10羽/時点）を用いたメシル酸ダノフロキサシンの3日間飲水投与（ダノフロキサシンとして5 mg/kg 体重/日）試験が実施された。投与前、投与開始12、18、24、36、48、60及び72時間後並びに最終投与6、12及び18時間後に、血漿及び肺組織中ダノフロキサシン濃度をHPLC（蛍光検出）により測定した。

結果を表1に示した。

表1 鶏におけるダノフロキサシン3日間飲水投与後の血漿及び肺組織中濃度

試料採取時点 (h)		血漿中濃度 (mg/L)	肺組織中濃度 (mg/kg)
投与前		0	0
投与開始後	12	0.20±0.05	0.45±0.06
	18	0.21±0.04 *	0.47±0.06
	24	0.24±0.04 *	0.47±0.06
	36	0.15±0.03 *	0.47±0.09
	48	0.24±0.10 *	0.39±0.12
	60	0.22±0.05	0.39±0.08
	72	0.21±0.05	0.40±0.07
最終投与後	6	0.12±0.02*	0.13±0.03
	12	<0.05	0.05±0.12
	18	<0.05	<0.05

n=10、ただし*のみn=9

検出限界：0.05 mg/L 又は mg/kg

² 平成17年 厚生労働省告示第499号によって定められた残留基準値

血漿中のダノフロキサシンの濃度は、投与開始 12 時間後には定常状態³ (C_{ss} : 0.21 ± 0.03 mg/L) に達し、投与期間中はほぼ一定の濃度 ($0.15 \sim 0.24$ mg/L) を示した。最終投与後には血漿中濃度は漸減し、最終投与 12 時間後には検出限界 (0.05 mg/L) 未満となった。これらの結果から、血漿 $T_{1/2}$ は約 7.4 時間と算出された。また、ダノフロキサシンの代謝物であるダノフロキサシン脱メチル化体 (以下「脱メチル化体」という。) の血漿中濃度は、いずれの時点においても検出限界未満であった。

肺組織中濃度も投与開始 12 時間後には定常状態 (C_{ss} : 0.43 ± 0.07 mg/kg) に達し、投与期間中はほぼ一定の濃度 ($0.39 \sim 0.47$ mg/kg) を示した。最終投与後の $T_{1/2}$ は約 5.8 時間で、最終投与 18 時間後には検出限界 (0.05 mg/kg) 未満となった。肺組織中 C_{ss} は血漿中 C_{ss} の約 2 倍であった。(参照 5)

b. 分布及び代謝試験 (飲水投与)

鶏 (肉用鶏、22 日齢、雌雄各 12 羽) を用いた ³H 標識ダノフロキサシン⁴ の 5 日間飲水投与 (5 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。最終投与 6、12、24 及び 48 時間後の可食部組織中放射活性 (ダノフロキサシン濃度に換算) を測定した。

組織中濃度を表 2 に示した。

表 2 鶏における ³H 標識ダノフロキサシン 5 日間飲水投与後の組織中濃度^a
(mg eq/kg)

試料	最終投与後時間 (h)			
	6	12	24	48
肝臓	0.612 ± 0.134	0.298 ± 0.086	0.103 ± 0.023	0.056 ± 0.025
腎臓	0.406 ± 0.138	0.134 ± 0.034	0.051 ± 0.013	0.020 ± 0.004
筋肉	0.099 ± 0.037	0.033 ± 0.010	0.011 ± 0.002	0.003 ± 0.001
皮膚 (脂肪付)	0.054 ± 0.018	0.046 ± 0.020	0.029 ± 0.010	0.011 ± 0.001

a : ダノフロキサシン濃度に換算

n=6 (最終投与 48 時間後のみ 1 羽斃死により n=5)

最終投与 6 時間後の肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚 (皮下脂肪付) 中濃度は、それぞれ 0.612 、 0.406 、 0.099 及び 0.054 mg eq/kg であった。以降経時的に減衰し、最終投与 48 時間後にはそれぞれ 0.056 、 0.020 、 0.003 及び 0.011 mg eq/kg であった。

可食部組織中最も高い放射活性のみられた肝臓について、最終投与 6 時間後の放射活性構成比を調べた結果、約 76 % が未変化体であり、他に代謝物として脱メチル化体が約 14 % 検出された。(参照 5)

³ 投与開始 12~72 時間後の平均値を用いて、この平均値及び標準偏差を算出した。

⁴ シクロプロパンの第 1 位の水素を ³H 標識した。

c. 排泄試験（飲水投与）

鶏（肉用鶏、22 日齢、雌雄各 12 羽）を用いた ^3H 標識されたダノフロキサシンメシル酸塩⁵（以下「 ^3H 標識メシル酸ダノフロキサシン」という。）の 5 日間飲水投与（ダノフロキサシンとして 5 mg/kg 体重/日）試験が実施された。排泄物を投与開始から最終投与 48 時間後まで 24 時間毎に採取し、排泄物中の放射活性（ダノフロキサシン濃度に換算）を測定した。

排泄物中の放射活性及び排泄率を表 3 に示した。

表 3 鶏における ^3H 標識メシル酸ダノフロキサシン 5 日間飲水投与後の排泄物中の放射活性及び排泄率

採取時点 (h)		雄		雌	
		放射活性濃度 ^a (mg/kg)	放射活性 排泄率 ^b (%)	放射活性濃度 ^a (mg/kg)	放射活性 排泄率 ^b (%)
投与開始後	0～24	40.3	54.1	34.3	52.7
	24～48	32.1	58.7	37.9	84.8
	48～72	33.4	64.3	59.5	124.0
	72～96	40.9	71.1	39.9	83.5
	96～120	46.5	64.8	38.7	64.1
最終投与後	0～24	19.2	—	21.0	—
	24～48	7.3	—	5.8	—

a : 24 時間毎の排泄物中の放射活性濃度（ダノフロキサシン濃度に換算）

b : 1 日当たりの平均投与放射活性に対する放射活性排泄率

n=12

放射活性は、雄では投与期間中は 32.1～46.5 mg/kg で推移し、最終投与後 0～24 時間及び最終投与後 24～48 時間ではそれぞれ 19.2 及び 7.3 mg/kg に低下した。雌においても雄と同様に推移した。

投与期間中の 24 時間毎の放射活性の排泄率を 5 日間の 1 日当たりの平均投与量を用いて算出した（表 3）。投与開始後 1（0～24 時間）及び 2 日（24～48 時間）では、排泄率は漸増する傾向を示し、投与開始 3 日後以降の 1 日当たりの平均排泄率は、雄では 66.7 % 及び雌では 90.5 % であった。（参照 5）

② 豚

a. 吸収試験（静脈内・筋肉内・経口投与）

豚を用いたダノフロキサシンの薬物動態試験では、単回静脈内、筋肉内及び経口投与（5 mg/kg 体重）のいずれの投与経路でもダノフロキサシンは血漿中から速やかに検出

⁵ ダノフロキサシンメシル酸塩のシクロプロパンの第 1 位の水素を ^3H 標識した。

された。経口投与では、血漿中濃度は投与 3 時間後に $C_{\max}$ (0.42 mg/L) に達した。生物学的利用率は、経口投与では 89 % と推定された。(参照 3)

b. 吸収試験 (筋肉内投与、筋肉内投与と静脈内投与のクロスオーバー試験)

豚におけるいくつかの薬物動態試験が 2.5 % ダノフロキサシン製剤を用いて実施された。

ダノフロキサシンの 3 日間筋肉内投与 (1.25 mg/kg 体重/日) 後、平均血漿中濃度は、初回及び第 3 回投与 0.6±0.4 時間後に $C_{\max}$ (0.6±0.5 mg/L) に達した。初回及び第 3 回投与の薬物動態パラメータに統計学的差はみられなかった。豚を用いたダノフロキサシンの筋肉内投与又は静脈内投与 (1.25 mg/kg 体重) のクロスオーバー試験では、 AUC_{0-8} の比較から筋肉内投与における生物学的利用率はほぼ 100 % であることが示唆された。(参照 6)

c. 吸収及び分布試験 (筋肉内投与)

豚 (6 頭/時点) を用いたメシル酸ダノフロキサシン製剤の単回筋肉内投与 (ダノフロキサシンとして 1.25 mg/kg 体重) 試験が実施された。投与 1、2、4、8、12 及び 24 時間後の、血漿及び肺組織中ダノフロキサシン濃度を HPLC (蛍光検出) により測定した。

血漿及び肺組織中濃度を表 4 に、薬物動態パラメータを表 5 に示した。

表 4 豚におけるメシル酸ダノフロキサシン製剤単回筋肉内投与後の血漿及び肺組織中濃度

投与後時間 (h)	血漿中濃度 (mg/L)	肺組織中濃度 (mg/kg)
1	0.40±0.10	1.68±0.30
2	0.38±0.08	1.54±0.09
4	0.36±0.07	1.18±0.24
8	0.21±0.03	0.75±0.15
12	0.13±0.02	0.41±0.02
24	~0.06 ^a	0.11±0.01

a: 6 例中 4 例は、0.05、0.05、0.06 及び 0.06 µg/mL、2 例は <0.05 µg/mL
n=6 検出限界: 0.05 mg/L 又は mg/kg

表 5 豚におけるメシル酸ダノフロキサシン単回筋肉内投与後の薬物動態パラメータ⁶

試料	AUC (mg・h/L 又は mg・h/kg)		T _{1/2} (h)	kel (h ⁻¹)
	0~t	0~∞		
血漿	3.2	4.6	7.0	0.10
肺組織	14.5	14.7	5.7	0.12

血漿中濃度は、投与 1 時間後には 0.40 mg/L で、それ以降減少し、投与 24 時間後には検出限界 (0.05 mg/L) 未満となった。血漿 T_{1/2} は 7 時間で、血漿 AUC_{0~∞} は 4.6 mg・h/L であった。

肺組織中濃度は、投与 1 時間後には 1.68 mg/kg で、それ以降減少し、投与 24 時間後には 0.11 mg/kg となった。肺組織 T_{1/2} は 5.7 時間で、肺組織 AUC_{0~∞} は 14.7 mg・h/kg で血漿の 3.2 倍であった。(参照 5)

d. 分布及び排泄試験 (筋肉内投与)

豚 (3 頭/時点) を用いた ³H 標識メシル酸ダノフロキサシン (塩基として 2.5 %水溶液) の 5 日間筋肉内投与 (1.25 mg/kg 体重/日) 試験が実施され、最終投与 12、24、48 及び 168 時間後に血漿及び組織中放射活性 (ダノフロキサシン濃度に換算) を測定した。また、投与開始 3、4 及び 5 日並びに最終投与後 24~48 時間及び 48~72 時間の糞及び尿中の放射活性を測定した。

血漿及び組織中濃度を表 6 に、糞及び尿中排泄率を表 7 に示した。

表 6 豚における ³H 標識メシル酸ダノフロキサシン 5 日間筋肉内投与後の血漿及び組織中濃度^a (mg eq/L 又は mg eq/kg)

試料	最終投与後時間 (h)			
	12	24	48	168
血漿	0.084±0.006	0.039±0.003	0.018±0.004	<0.015
肝臓	0.987±0.031	0.617±0.184	0.408±0.073	0.178±0.142
腎臓	0.883±0.093	0.333±0.078	0.107±0.037	0.005±0.001
筋肉	0.339±0.024	0.118±0.007	0.036±0.011	<0.002
脂肪	0.073±0.045	0.041±0.033	0.017±0.008	<0.004

a: ダノフロキサシン濃度に換算 n=3

⁶ 血漿中又は肺組織中濃度の測定開始 2 時間後から、検出可能な最小濃度 (C_p) に到達する時点 (t) まで、時間・対数濃度最小二乗法により外挿し、消失速度常数 (kel) を求めた。T_{1/2} は 0.693/kel により算出した。AUC_{0~∞} は、測定開始時点から t までの AUC_{0~t} 値を台形法により算出し、C_p/kel により t から無限までの AUC_{t~∞} を求め、それぞれの値を合計した (AUC_{0~∞} = AUC_{0~t} + AUC_{t~∞})。

最終投与 12 時間後の血漿中放射活性は 0.084 mg eq/L で、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中濃度は、それぞれ 0.987、0.883、0.339 及び 0.073 mg eq/kg であった。以降経時的に減小し、最終投与 48 時間後には血漿中濃度は 0.018 mg eq/L となり、組織中濃度は肝臓で最も高かった (0.408 mg eq/kg)。最終投与 168 時間後には、肝臓 (0.178 mg eq/kg) 及び腎臓 (0.005 mg eq/kg) を除き、血漿その他の組織中濃度は、それぞれ検出限界 (血漿 : 0.015 mg eq/L、筋肉 : 0.002 mg eq/kg、脂肪 : 0.004 mg eq/kg) 未満となった。最終投与 12 時間後の胆汁中濃度は 1.7 mg/kg で、最終投与 48 時間後には 0.21 mg/kg に減少した。

表 7 豚における ^3H 標識メシル酸ダノフロキサシン 5 日間筋肉内投与後の糞及び尿中排泄率

試料採取日/時間		1 日投与量に対する排泄率 (%)		
		糞	尿	糞+尿
投与開始	3 日	21±4	60±8	81
	4 日	24±7	53±15	77
	5 日	17±5	58±13	75
最終投与後	24~48h	20±3	10±2	30
	48~72h	6±3	3±0.6	9

n=3

また、投与開始 3、4 及び 5 日後の 1 日当たりの放射活性の排泄率は、1 日投与量の 75~81 % (糞 : 17~24 %、尿 : 53~60 %) であった。最終投与後 48~72 時間の排泄率は 9 % (糞 : 6 %、尿 : 3 %) に低下した。(参照 3、5)

③ 牛

a. 吸収試験 (静脈内・皮下・筋肉内投与のクロスオーバー試験)

子牛 (雌雄、12 頭) を用いた 2.5 %ダノフロキサシン製剤の単回静脈内投与、5 回反復皮下投与及び 5 回反復筋肉内投与 (1.25 mg/kg 体重/日) のクロスオーバー試験による薬物動態試験が実施された。

吸収は速やかで、血漿中濃度は単回皮下及び筋肉内投与約 1 時間後に $C_{\max}$ (それぞれ 0.37 及び 0.47 mg/L) に達し、生物学的利用率はほぼ 100 %であった。AUC の値から、筋肉内及び皮下投与後のレベルは、単回、3 回及び 5 回投与後において生物学的に同等であると考えられた。(参照 3)

b. 吸収及び分布試験 (筋肉内投与)

牛 (6 頭/時点) を用いたメシル酸ダノフロキサシン製剤の単回筋肉内投与 (ダノフロキサシンとして 1.25 mg/kg 体重) 試験が実施された。投与 1、2、4、8、12 及び 24 時間後に、血漿及び肺組織中ダノフロキサシン濃度を HPLC (蛍光検出) により測定した。

血漿及び肺組織中濃度を表 8 に、薬物動態パラメータを表 9 に示した。

血漿中濃度は、投与 1 時間後には 0.35 mg/L で、それ以降減少し、投与 12 時間後には検出限界 (0.05 mg/L) 未満となった。血漿 $T_{1/2}$ は 3.4 時間で、血漿 $AUC_{0-\infty}$ は 2.0 mg · h/L であった。

肺組織中濃度は、投与 1 時間後には 1.44 mg/kg で、それ以降減少し、投与 24 時間後には検出限界 (0.05 mg/kg) 未満となった。肺組織 $T_{1/2}$ は 4.4 時間で、肺組織 $AUC_{0-\infty}$ は 7.4 mg · h/kg で血漿の 3.7 倍であった。(参照 5)

表 8 牛におけるメシル酸ダノフロキサシン製剤単回筋肉内投与後の血漿及び肺組織中濃度

投与後時間 (h)	血漿中濃度 (mg/L)	肺組織中濃度 (mg/kg)
1	0.35±0.04	1.44±0.34
2	0.31±0.05	0.95±0.08
4	0.20±0.03	0.65±0.10
8	0.08±0.02	0.29±0.03
12	~0.07 ^a	0.13±0.04
24	<0.05	<0.05

a : 6 例中 1 例は 0.07 mg/L、5 例は <0.05 mg/L

n=6 検出限界 : 0.05 mg/L 又は mg/kg

表 9 牛におけるメシル酸ダノフロキサシン製剤単回筋肉内投与後薬物動態パラメータ

試料	AUC (mg · h/L 又は mg · h/kg)		$T_{1/2}$ (h)	kel (h ⁻¹)
	0~t	0~∞		
血漿	1.6	2.0	3.4	0.21
肺組織	6.2	7.4	4.4	0.16

c. 分布及び排泄試験 (筋肉内投与)

牛 (3 頭/時点) を用いた ³H 標識メシル酸ダノフロキサシン (塩基として 2.5 % 水溶液) の 5 日間筋肉内投与 (1.25 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。最終投与 12、24 及び 36 時間後の血漿及び組織中放射活性を測定し、ダノフロキサシン濃度として示した。また、投与開始 3、4、5 日及び最終投与後 24~36 時間の糞及び尿中の放射活性を測定した。

血漿及び組織中濃度を表 10 に、糞及び尿中放射活性排泄率を表 11 に示した。

最終投与 12 時間後の血漿中濃度は 0.05 mg eq/L で、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中濃度は、それぞれ 0.892、0.467、0.113 及び 0.012 mg eq/kg であった。それ以降速やかに減小し、最終投与 36 時間後には最も濃度の高い肝臓で 0.218 mg eq/kg となり、血漿中濃度は検出限界 (0.015 mg eq/L) 未満となった。

また、投与開始 3、4 及び 5 日の 1 日当たりの放射活性の排泄率は、1 日投与量の 79~86 % (糞 : 41~42 %、尿 : 37~45 %) であった。最終投与後 24~36 時間の 1 日当たりの放射活性の排泄率は 7 % (糞 : 5 %、尿 : 2 %) に低下した。(参照 5)

表 10 牛における ^3H 標識メシル酸ダノフロキサシン 5 日間筋肉内投与後の血漿及び組織中濃度 (mg eq/L 又は mg eq/kg)

試料	最終投与後時間 (h)		
	12	24	36
血漿	0.050±0.013	0.020±0.006	<0.015
肝臓	0.892±0.211	0.499±0.127	0.218±0.060
腎臓	0.467±0.077	0.226±0.184	0.057±0.008
筋肉	0.113±0.014	0.034±0.019	0.012±0.002
脂肪	0.012±0.001	0.012±0.011	0.007±0.004

n=3

表 11 牛における ^3H 標識メシル酸ダノフロキサシン 5 日間筋肉内投与後の糞及び尿中における放射活性排泄率

試料採取日/時間		1 日投与量に対する排泄率 (%)		
		糞	尿	糞+尿
投与開始	3 日	41±11	38±9	79
	4 日	42±22	37±9	79
	5 日	41±21	45±20	86
最終投与後	24~36h	5±0.6	2±1	7

n=3

d. 排泄試験 (筋肉内投与)

子牛 (去勢雄 5 頭及び雌 4 頭) を用いた ^3H 標識メシル酸ダノフロキサシン (2.5 % 水溶液) の 5 日間筋肉内投与 (1.25 mg/kg 体重) による薬物動態試験が実施され、排泄パターンについて検討された。

排泄物中のダノフロキサシン関連物質合計濃度は、投与開始 3 日後までに定常状態に達した。尿及び糞中にはほぼ同量が排泄された。未変化体は、糞中排泄物の約 48 %、尿中排泄物の約 89 % を占めた。脱メチル化体は、尿中排泄物の 12 % であったが、糞中排泄物では微量のため測定できなかった。(参照 3)

(2) 代謝試験 (ラット、イヌ、鶏、豚及び牛)

実験動物 (ラット及びイヌ) 及び対象動物 (鶏、豚及び牛) におけるダノフロキサシンの代謝が検討された。 ^3H 標識ダノフロキサシンをラット及びイヌでは 5 日間経口投与 (それぞれ 6.25 及び 2.4 mg/kg 体重/日) し、鶏では 5 日間飲水投与 (5 mg/kg 体重/日) し、豚及び牛では 5 日間筋肉内投与 (いずれも 1.25 mg/kg 体重/日) した。それぞれの動物について糞及び尿の放射活性をラジオ HPLC により測定した。また、ラットでは最終投与 3 時間後、豚及び牛では最終投与 12 時間後の肝臓中放射活性をラジオ HPLC により測定した。

各動物種における排泄物及び肝臓中代謝物を表 12 に示した。(参照 5)

表 12 各動物種における排泄物及び肝臓中代謝物

動物種	投与量 (mg/kg 体重/日) 投与方法	排泄物 (構成比 %)		肝臓 (構成比 %)
		尿	糞	
ラット	6.25 5 日間経口投与	・未変化体 (86) ・脱メチル化体 (6) ・ダノフロキサシン ・N-オキシド (5) ・ダノフロキサシン- - β-グルクロニド (2)	・未変化体 (85) ・脱メチル化体 (4)	・未変化体 (69) ・脱メチル化体 (15)
イヌ ^a	2.4 5 日間経口投与	・未変化体 (51) ・脱メチル化体 (11) ・ダノフロキサシン ・N-オキシド (26) ・ダノフロキサシン- - β-グルクロニド (痕跡程度)	・未変化体 (74) ・脱メチル化体 (8)	
鶏	5 5 日間飲水投与	・未変化体 (雄 : 75、雌 : 74) ・脱メチル化体 (雄 : 5、雌 : 7)		
豚	1.25 5 日間筋肉内投与	・未変化体 (79) ・脱メチル化体 (3) ・ダノフロキサシン ・N-オキシド (12) ・ダノフロキサシン- - β-グルクロニド (3)	・未変化体 (77) ・脱メチル化体 (6)	・未変化体 (63) ・脱メチル化体 (26)
牛	1.25 5 日間筋肉内投与	・未変化体 (74) ・脱メチル化体 (10) ・ダノフロキサシン ・N-オキシド (2) ・ダノフロキサシン- - β-グルクロニド (2)	・未変化体 (66) ・脱メチル化体 (6)	・未変化体 (27) ・脱メチル化体 (43)

a : 雄の値

2. 残留試験

(1) 残留試験 (鶏)

① 3日間飲水投与試験 a

鶏 (肉用鶏、5週齢、雌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0、5(常用量)又は25(5倍量)mg/kg 体重/日) し、血清及び組織中におけるダノフロキサシン及びその代謝物である脱メチル化体の残留についてHPLCにより測定した。

血清及び組織中の平均ダノフロキサシン濃度及び平均脱メチル化体濃度を表13及び14に示した。

ダノフロキサシンは、常用量投与群では最終投与48時間後に、5倍量投与群では最終投与96時間後に全例が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満となった。

脱メチル化体は、常用量投与群では最終投与12時間後の肝臓のみで検出され、最終投与24時間後には全例が検出限界未満となった。5倍量投与群では、最終投与12時間後の肝臓、腎臓及び小腸並びに最終投与24時間後の肝臓から検出されたが、最終投与48時間後には全例が検出限界未満となった。(参照5)

表13 鶏におけるメシル酸ダノフロキサシン製剤3日間飲水投与後の血清及び組織中の平均ダノフロキサシン濃度 (mg/kg)

投与量 (mg/kg 体重/日)	試料	最終投与後時間 (h)					
		12	24	48	72	96	120
5 (常用量)	血清	<0.05	<0.05				*
	皮膚	<0.05~0.06 ^a	<0.05	<0.05			
	筋肉	<0.05~0.07 ^a	<0.05	<0.05			
	肝臓	0.37	0.09	<0.05	<0.05		
	腎臓	0.30	0.07	<0.05	<0.05		
	脂肪	<0.05	<0.05				
	筋胃	0.14	<0.05	<0.05			
	小腸	<0.05~0.09 ^a	<0.05	<0.05			
25 (5倍量)	血清	0.16	<0.05	<0.05			
	皮膚	0.36	<0.05~0.06 ^a	<0.05	<0.05		
	筋肉	0.78	<0.05~0.05 ^a	<0.05	<0.05		
	肝臓	3.9	0.27	0.08	<0.05~0.06 ^a	<0.05	<0.05
	腎臓	2.5	0.24	0.07	<0.05~0.05 ^a	<0.05	<0.05
	脂肪	0.09	<0.05	<0.05			
	筋胃	0.65	0.08	<0.05	<0.05		
	小腸	1.1	0.09	<0.05~0.05 ^a	<0.05	<0.05	

a: 測定値の一部が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満 *: 採材せず □: 分析せず
n=6 ただし、各試料は分析時に2羽分を混合して1分析試料とした。

表 14 鶏におけるメシル酸ダノフロキサシン製剤 3 日間飲水投与後の血清及び組織中の平均脱メチル化体濃度 (mg/kg)

投与量 (mg/kg 体重/日)	試料	最終投与後時間 (h)					
		12	24	48	72	96	120
5 (常用量)	血清	<0.05	<0.05				*
	皮膚	<0.05	<0.05				
	筋肉	<0.05	<0.05				
	肝臓	0.22	<0.05	<0.05			
	腎臓	<0.05	<0.05				
	脂肪	<0.05	<0.05				
	筋胃	<0.05	<0.05				
	小腸	<0.05	<0.05				
25 (5 倍量)	血清	<0.05	<0.05				
	皮膚	<0.05	<0.05				
	筋肉	<0.05	<0.05				
	肝臓	1.5	0.07	<0.05	<0.05		
	腎臓	0.19	<0.05	<0.05			
	脂肪	<0.05	<0.05				
	筋胃	<0.05	<0.05				
	小腸	0.14	<0.05	<0.05			

* : 採材せず □ : 分析せず

n=6 ただし、各試料は分析時に 2 羽分を混合して 1 分析試料とした。 検出限界 : 0.05 mg/kg

② 3 日間飲水投与試験 b

鶏 (肉用鶏、40 日齢、雌 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 0、5(常用量)又は 25(5 倍量)mg/kg 体重/日) し、血清及び組織中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 HPLC により測定した。

その結果、ダノフロキサシンは、常用量投与群では最終投与 48 時間後に、5 倍量投与群では最終投与 96 時間後に全例が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満となった。

脱メチル化体は、常用量投与群では最終投与 12 時間後に肝臓及び腎臓で検出されたが、それぞれ投与 48 及び 24 時間後に全例が検出限界未満となった。5 倍量投与群では、肝臓、腎臓、小腸、脂肪及び筋胃で検出されたが、肝臓は最終投与 72 時間後に、その他の組織は最終投与 24 時間後に全例が検出限界未満となった。(参照 5)

③ 3 日間飲水投与試験 c

鶏 (3 週齢、30 羽) に非標識メシル酸ダノフロキサシン (可溶性粉末) を 3 日間飲水投与 (ダノフロキサシンとして 5 mg/kg 体重/日) し、最終投与 6、12、18、24 及び 36

時間後の組織中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 HPLC により測定した。

ダノフロキサシン及び脱メチル化体は投与休止後に組織中から速やかに消失した。最終投与 6 時間後において、肝臓ではダノフロキサシン (0.157~0.319 mg/kg) 及び脱メチル化体 (0.035~0.193 mg/kg) の両方に常に最高濃度が認められた。他の組織には肝臓より低濃度のダノフロキサシンがみられ、脱メチル化体は肝臓のみにみられた。筋肉、腎臓及び脂肪中のダノフロキサシン濃度は、最終投与 36 時間後には 0.025 mg/kg 未満に低下した。筋肉では、ダノフロキサシンの最高濃度が最終投与 6 時間後の 1 例で 0.091 mg/kg であったが、最終投与 18 時間後までに検出限界 (0.025 mg/kg) 未満となった。皮膚/脂肪中ダノフロキサシン濃度は、最終投与 6 時間後に 0.061~0.235 mg/kg であったが、最終投与 36 時間後までに、0.025 未満~0.041 mg/kg に低下した。肝臓のダノフロキサシン及び脱メチル化体の濃度はともに速やかに低下し、最終投与 36 時間後には、ダノフロキサシンは 0.041 mg/kg で、脱メチル化体は 0.01 mg/kg 未満であった。(参照 7)

④ 5 日間飲水投与試験

鶏 (3 週齢、23 羽) に ³H 標識メシル酸ダノフロキサシンを 5 日間飲水投与 (ダノフロキサシンとして 5.0 mg/kg 体重/日) し、最終投与 6、12、24 及び 48 時間後に可食部組織中の総残留を測定した。

総残留の最高濃度は最終投与 6 時間後にみられ、肝臓 (0.457~0.850 mg/kg) 及び腎臓 (0.291~0.641 mg/kg) からは常に検出された。肝臓、腎臓及び筋肉における消失半減期は同様であり (9~11 時間)、皮膚/脂肪ではわずかに長かった (18 時間)。いずれの時点においても、プールした肝ホモジネートでは、ダノフロキサシンの残留が最も多く (総残留の 47~61 %)、脱メチル化体が主要代謝物であった (総残留の 13~20 %)。(参照 7)

(2) 残留試験 (豚)

① 3 日間筋肉内投与試験 a

子豚 (LW 種、2~3 か月齢、去勢雄 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 0、1.25 (常用量) 又は 3.75 (3 倍量) mg/kg 体重/日) し、血清及び組織中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 HPLC により測定した。

血清及び組織中の平均ダノフロキサシン濃度及び脱メチル化体濃度を表 15 及び 16 に示した。

ダノフロキサシンは、最終投与 2 時間後には両投与群ともに全例から検出されたが、最終投与 1 日後には常用量投与群では筋肉及び腎臓の各 1 例並びに注射部位筋肉 1 例を除いて検出限界 (0.05 mg/kg) 未満となり、3 倍量投与群では血清及び脂肪が検出限界未満となった。また、最終投与 22 日後には両投与群ともに全例が検出限界未満となった。

脱メチル化体は、両投与群ともに最終投与 2 時間後の肝臓、腎臓及び注射部位筋肉並びに最終投与 1 日後の肝臓から検出されたが、他はいずれも検出限界未満であった。(参照 5)

表 15 豚におけるメシル酸ダノフロキサシン製剤 3 日間筋肉内投与後の血清及び組織中の平均ダノフロキサシン濃度 (mg/kg)

投与量 (mg/kg 体重/日)	試料	最終投与後 (日)				
		2 時間	1	22	23	25
1.25 (常用量)	血清	0.19	<0.05	<0.05		
	筋肉	0.67	<0.05~0.08 ^a	<0.05	<0.05	
	肝臓	0.97	<0.05	<0.05		
	腎臓	1.4	<0.05~0.05 ^a	<0.05	<0.05	
	脂肪	0.08	<0.05	<0.05		
	小腸	0.76	<0.05	<0.05		
	注射部位 筋肉	2.2	<0.05~0.09 ^a	<0.05	<0.05	
3.75 (3 倍量)	血清	0.54	<0.05	<0.05		
	筋肉	2.0	<0.05~0.09 ^a	<0.05	<0.05	
	肝臓	2.7	0.07	<0.05	<0.05	
	腎臓	4.4	0.12	<0.05	<0.05	
	脂肪	0.25	<0.05	<0.05		
	小腸	1.9	<0.05~0.08 ^a	<0.05	<0.05	
	注射部位 筋肉	7.0	0.07	<0.05	<0.05	

a : 測定値の一部が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満 □ : 分析せず n=3

表 16 豚におけるダノフロキサシン製剤 3 日間筋肉内投与後の血清及び組織中の平均脱メチル化体濃度 (mg/kg)

投与量 (mg/kg 体重/日)	試料	最終投与後 (日)				
		2 時間	1	22	23	25
1.25 (常用量)	血清	<0.05	<0.05			
	筋肉	<0.05	<0.05			
	肝臓	0.28	0.23	<0.05	<0.05	
	腎臓	0.12	<0.05	<0.05		
	脂肪	<0.05	<0.05			
	小腸	<0.05	<0.05			
	注射部位 筋肉	<0.05~0.08 ^a	<0.05	<0.05		
3.75 (3 倍量)	血清	<0.05	<0.05			
	筋肉	<0.05	<0.05			
	肝臓	0.51	0.39	<0.05	<0.05	
	腎臓	0.19	<0.05	<0.05		
	脂肪	<0.05	<0.05			
	小腸	<0.05	<0.05			
	注射部位 筋肉	0.18	<0.05	<0.05		

a : 測定値の一部が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満 □ : 分析せず n=3

② 3 日間筋肉内投与試験 b

子豚 (LW 種、72~83 日齢、去勢雄 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 0、1.25(常用量)又は 3.75(3 倍量)mg/kg 体重/日) し、血清及び組織中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 HPLC により測定した。

その結果、ダノフロキサシン及び脱メチル化体は、最終投与 22 日後には両投与群ともに全例が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満となった。(参照 5)

③ 3 日間筋肉内投与試験 c

子豚 (LWD 種、2 か月齢、雌 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/日) し、投与前、最終投与 1 及び 3 時間後の血清及び最終投与 22 又は 23 日後の肝臓における脱メチル化体の残留について HPLC により測定した。

脱メチル化体は、血清及び肝臓ともにいずれの時点においても検出限界 (0.05 mg/kg) 未満であった。(参照 5)

④ 3日間筋肉内投与試験 d

豚（4頭/時点）に非標識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/日）し、最終投与2、6、10、14及び18日後の筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び注射部位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HPLCにより測定した。

いずれの組織においても、ダノフロキサシン残留は速やかに消失したため、最終投与2日後には非常に低濃度（0.040 mg/kg 未満）しか存在しておらず、最終投与6日後にはいずれの組織からも検出されなかった。脱メチル化体は最終投与2日後に肝臓にみられ（0.408～1.065 mg/kg）、その後減少したが、最終投与18日後でも検出された（0.034～0.147 mg/kg）。（参照7）

⑤ 3日間筋肉内投与試験 e

豚（4頭/時点）を用いてダノフロキサシンの3日間筋肉内投与（1.25 mg/kg 体重/日）試験が実施され、最終投与2、6、10、14及び18日後における組織中残留についてHPLC（蛍光検出）により測定した。

脱メチル化体は肝臓のみにみられ、最終投与2日後の平均0.622 mg/kg から最終投与6日後には0.211 mg/kg に、最終投与18日後には0.079 mg/kg に減少した。肝臓中ダノフロキサシンの平均残留は最終投与2日後には0.027 mg/kg で、その後のいずれの測定時点でも検出されなかった（0.010 mg/kg 未満）。腎臓中ダノフロキサシンの平均残留は最終投与2日後の平均0.036 mg/kg から最終投与6日後には0.0055 mg/kg に減少し、その後の測定時点では検出されなかった（0.005 mg/kg 未満）。最終投与2日後の筋肉、脂肪及び注射部位におけるダノフロキサシンの平均残留はそれぞれ0.015、0.005 未満及び0.017 mg/kg であり、他の組織ではいずれの時点においても検出されなかった（0.005 又は0.010 mg/kg 未満）。（参照6）

⑤ 3日間筋肉内投与試験 f

豚（3頭/時点）に³H 標識ダノフロキサシンを3日間筋肉内投与（1.25 mg/kg 体重/日）し、最終投与6、10、14及び18日後の肝臓中残留について調べられた。

最終投与6、10及び14日後の平均肝臓中総残留はそれぞれ0.136、0.084及び0.035 mg/kg であり、いずれの時点における残留もほぼ100%が脱メチル化体であった。最終投与18日後の平均肝臓中総残留は0.004 mg/kg であり、少量のため特定はできなかった。（参照6）

⑥ 5日間筋肉内投与試験 a

豚（3頭/時点）を用いて³H 標識ダノフロキサシンの5日間筋肉内投与（1.25 mg/kg 体重/日）試験が実施され、最終投与12、24、48及び168時間（7日）後の組織中残留について検討された。

平均総残留は、肝臓、腎臓、脂肪及び筋肉において、最終投与12時間後のそれぞれ0.988、0.833、0.074及び0.339 mg/kg から最終投与48時間後にはそれぞれ0.408、0.106、0.017及び0.036 mg/kg まで減少した。5回目の注射部位における総残留は、最終投与

12 時間後には 0.287 mg/kg、最終投与 48 時間後には 0.030 mg/kg であった。最終投与 7 日後において平均総残留は、肝臓で 0.177 mg/kg、腎臓で 0.005 mg/kg であり、その他の組織では検出されなかった (0.002 又は 0.004 mg/kg 未満)。肝臓試料の加水分解後の結合・非抽出残留は最終投与 12 時間から 7 日後までの肝臓中総残留の約 14 % を占めた。(参照 6)

肝臓中残留は、最終投与 12 時間後において、44 % が脱メチル化体であり、46 % がダノフロキサシンであった。最終投与 24 時間後では、58 % が脱メチル化体であり、26 % がダノフロキサシンであった。最終投与 48 時間後では、85 % が脱メチル化体であり、17 % がダノフロキサシンであった。最終投与 7 日後では、100 % が脱メチル化体であった。(参照 6)

⑦ 5 日間筋肉内投与試験 b

豚 (4 頭/時点) に ^3H 標識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/日) し、最終投与 12、24、48 及び 168 時間後の、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び注射部位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 HPLC により測定した。

最高値は、最終投与 12 時間後の肝臓 (0.960~1.021 mg/kg) 及び腎臓 (0.824~0.991 mg/kg) でみられ、これらの組織は最終投与 168 時間後まで最高量を維持した。放射活性の $T_{1/2}$ は、筋肉、脂肪及び注射部位で 22~24 時間、腎臓で 41 時間及び肝臓で 72 時間であった。

プールしていた肝臓のダノフロキサシン及び脱メチル化体の含有量を HPLC により測定した。最終投与 12 時間後に両物質は同量存在したが、最終投与 48 時間後以降は脱メチル化体が総残留に対して最高割合 (約 90 %) を占めた。(参照 7)

(3) 残留試験 (牛)

① 3 日間筋肉内投与試験 a

子牛 (ホルスタイン種、3~4 か月齢、雄 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 0、1.25 (常用量) 又は 3.75 (3 倍量) mg/kg 体重/日) し、血清及び組織中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 HPLC により測定した。

血清及び組織中の平均ダノフロキサシン濃度及び平均脱メチル化体濃度を表 17 及び 18 に示した。

ダノフロキサシンは、常用量投与群では、最終投与 6 時間後の血清及び最終投与 24 時間後の腎臓 1 例から検出された以外は、残留はみられなかった。3 倍量投与群では、最終投与 6 及び 12 時間後の血清、最終投与 24 時間後の同一個体 1 例の肝臓及び腎臓並びに注射部位筋肉 2 例から検出されたが、最終投与 48 時間後以降は全例が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満となった。

脱メチル化体は、両投与群ともに最終投与 24 時間後の肝臓のみ残留が認められ、肝臓が代謝器官であることが示された。(参照 5)

表 17 牛におけるメシル酸ダノフロキサシン製剤 3 日間筋肉内投与後の血清及び組織中の平均ダノフロキサシン濃度 (mg/kg)

投与量 (mg/kg 体重/日)	試料	最終投与後時間 (h)							
		6	12	24	48	72	96	120	
1.25 (常用量)	血清	0.06	<0.05	<0.05					*
	筋肉	*	*	<0.05	<0.05				
	肝臓	*	*	<0.05	<0.05				
	腎臓	*	*	<0.05~0.06 ^a	<0.05	<0.05			
	脂肪	*	*	<0.05	<0.05				
	小腸	*	*	<0.05	<0.05				
	注射部位 筋肉	*	*	<0.05	<0.05				
3.75 (3 倍量)	血清	0.21	<0.05~0.07 ^a	<0.05	<0.05				
	筋肉	*	*	<0.05	<0.05				
	肝臓	*	*	<0.05~0.06 ^a	<0.05	<0.05			
	腎臓	*	*	<0.05~0.06 ^a	<0.05	<0.05			
	脂肪	*	*	<0.05	<0.05				
	小腸	*	*	<0.05	<0.05				
	注射部位 筋肉	*	*	<0.05~0.07 ^a	<0.05	<0.05			

a : 測定値の一部が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満 * : 採材せず □ : 分析せず n=3

表 18 牛におけるメシル酸ダノフロキサシン製剤 3 日間筋肉内投与後の血清及び組織中の平均脱メチル化体濃度 (mg/kg)

投与量 (mg/kg 体 重/日)	試料	最終投与後時間 (h)							
		6	12	24	48	72	96	120	
1.25 (常用量)	血清	<0.05	<0.05						*
	筋肉	*	*	<0.05	<0.05				
	肝臓	*	*	<0.05~0.05 ^a	<0.05	<0.05			
	腎臓	*	*	<0.05	<0.05				
	脂肪	*	*	<0.05	<0.05				
	小腸	*	*	<0.05	<0.05				
	注射部位 筋肉	*	*	<0.05	<0.05				

3.75 (3 倍量)	血清	<0.05	<0.05					
	筋肉	*	*	<0.05	<0.05			
	肝臓	*	*	0.10	<0.05	<0.05		
	腎臓	*	*	<0.05	<0.05			
	脂肪	*	*	<0.05	<0.05			
	小腸	*	*	<0.05	<0.05			
	注射部位 筋肉	*	*	<0.05	<0.05			

a : 測定値の一部が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満 * : 採材せず □ : 分析せず n=3

② 3 日間筋肉内投与試験 b

子牛 (ホルスタイン種、3~4 か月齢、雄 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 0、1.25 (常用量) 又は 3.75 (3 倍量) mg/kg 体重/日) し、血清及び組織中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 HPLC により測定した。

その結果、ダノフロキサシンは、両投与群ともに最終投与 48 時間後には注射部位筋肉を除き全例が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満となった。注射部位筋肉は、両投与群ともに最終投与後 2 時間後には全例で高濃度に検出されたが、以後急速に減少し、常用量投与群では最終投与 72 時間後に、3 倍量投与群では最終投与 96 時間後に、全例が検出限界未満となった。

脱メチル化体は、両投与群ともに最終投与 2 時間後に全例から検出され、最終投与 24 時間後に 3 倍量投与群の肝臓で残留がみられたが、最終投与 48 時間後以降は全例が検出限界未満となり、メシル酸ダノフロキサシン製剤は、投与後迅速に吸収され、肝臓で代謝されることが示唆された。(参照 5)

③ 3 日間筋肉内投与試験 c

子牛 (3 か月齢、3 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 1.25 mg/kg 体重/日) し、最終投与 96 時間後の注射部位筋肉中のダノフロキサシン及び脱メチル化体の残留について HPLC により測定した。

その結果、全例がダノフロキサシン及び脱メチル化体ともに検出限界 (0.05 mg/kg) 未満であった。(参照 5)

④ 3 日間筋肉内投与試験 d

子牛 (ホルスタイン種、3 か月齢、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/日) し、最終投与 5 及び 6 日後の注射部位筋肉におけるダノフロキサシンの残留について検討した。

その結果、いずれの時点においても注射部位筋肉にダノフロキサシンの残留はみられなかった。(参照 5)

⑤ 5日間筋肉内投与試験 a

成牛に ^3H 標識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/日、1 日 1 回投与）し、最終投与 12、24、36、48、60 及び 72 時間後の可食組織中のダノフロキサシン及び脱メチル化体の総残留量について検討された。

放射活性測定による総残留の最高濃度は肝臓でみられた。肝臓では最終投与 12 時間後の残留濃度 1 mg/kg は、最終投与 72 時間後には約 0.2 mg/kg まで減少し、 $T_{1/2}$ は約 26 時間であった。他の組織において、総残留は更に速やかに減少し、 $T_{1/2}$ は腎臓、筋肉及び注射部位でそれぞれ 14、17 及び 11 時間であった。肝臓のダノフロキサシン及び脱メチル化体の分析から、未変化体は放射活性の 21~32 % を占めるが、代謝物の占める割合は徐々に低下し、最終投与 12 時間後の 41 % が最終投与 72 時間後には 14 % となった。最終投与 48 時間後には、注射部位筋肉の総残留濃度は他の筋肉と同様となった。（参照 7）

⑥ 5日間筋肉内投与試験 b

牛（6 頭/時点）に非標識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/日）し、最終投与 12、36、60、84 及び 120 時間後の筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び注射部位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、HPLC により測定した。

ダノフロキサシンの残留の減少は総残留の減少と同様であった。最終投与 5 日（120 時間）後、ダノフロキサシンは肝臓でのみ測定され（0.013 mg/kg）、脱メチル化体は全組織中で定量限界（0.01 mg/kg）未満となった。（参照 7）

（4）残留試験（牛・乳汁）

① 3日間筋肉内投与試験 a

泌乳牛（ホルスタイン種、3~8 歳、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/日）し、乳汁及び血清中のダノフロキサシン及び脱メチル化体の残留について、HPLC により測定した。乳汁は、最終投与 12 時間後から 120 時間後まで 12 時間毎に、血清は投与前、最終投与 6、12、24、36、48 及び 60 時間後に採取した。

乳汁中及び血清中の平均ダノフロキサシン及び脱メチル化体濃度を表 19 及び 20 に示した。

乳汁では、両投与群ともにダノフロキサシン及び脱メチル化体は最終投与 36 時間後に全例が検出限界（0.05 mg/kg）未満となった。

血清では、両投与群ともにダノフロキサシンが最終投与 24 時間後に検出限界未満となり、脱メチル化体はいずれの時点でも検出されなかった。（参照 5）

表 19 泌乳牛におけるメシル酸ダノフロキサシン製剤 3 日間筋肉内投与後の乳汁中平均ダノフロキサシン及び脱メチル化体 (mg/kg)

投与量 (mg/kg 体重/日)	対象物質	最終投与後時間 (h)			
		12	24	36	48
2.5	ダノフロキサシン	0.42	<0.05~0.08 ^a	<0.05	<0.05
	脱メチル化体	0.20	<0.05~0.05 ^a	<0.05	<0.05
5.0 (2 倍量)	ダノフロキサシン	0.68	0.06	<0.05	<0.05
	脱メチル化体	0.32	<0.05	<0.05	

a : 測定値の一部が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満 □ : 分析せず n=3

表 20 泌乳牛におけるメシル酸ダノフロキサシン製剤 3 日間筋肉内投与後の血清中平均ダノフロキサシン及び脱メチル化体 (mg/kg)

投与量 (mg/kg 体重/日)	対象物質	最終投与後時間 (h)			
		6	12	24	36
2.5	ダノフロキサシン	0.17	<0.05~0.06 ^a	<0.05	<0.05
	脱メチル化体	<0.05	<0.05		
5.0 (2 倍量)	ダノフロキサシン	0.35	0.10	<0.05	<0.05
	脱メチル化体	<0.05	<0.05		

a : 測定値の一部が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満 □ : 分析せず n=3

② 3 日間筋肉内投与試験 b

泌乳牛 (ホルスタイン種、5~6 歳、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/日) し、乳汁及び血清中のダノフロキサシン及び脱メチル化体の残留について、HPLC により測定した。乳汁は、最終投与 12 時間後から 120 時間後まで 12 時間毎に、血清は投与前、最終投与 6、12、24、36、48 及び 60 時間後に採取した。

その結果、乳汁では、両投与群ともにダノフロキサシン及び脱メチル化体は最終投与 36 時間後に全例が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満となった。

血清では、ダノフロキサシンが 2 倍量投与群の最終投与 24 時間後の 1 例から検出されたが、最終投与 6 時間後には全例が検出限界未満となり、脱メチル化体はいずれの時点でも検出されなかった。(参照 5)

③ 5 日間筋肉内投与試験 a

泌乳牛 8 頭 (泌乳初期牛及び泌乳後期牛各 4 頭) を用いた ³H 標識ダノフロキサシンを 5 日間筋肉内投与 (1.25 mg/kg 体重/日) し、乳汁中の総残留について LSC により測定した。牛は 1 日 2 回搾乳した。

乳汁中総残留の平均値は、各投与後最初の搾乳時に最高値（平均 1.028～1.195 mg eq/kg）に達した。総残留は速やかに減少し、各投与後 2 回目の搾乳時には 0.124～0.190 mg eq/kg になった。大部分の試料では、最終投与 72 時間後には検出されなかった。

乳汁中のダノフロキサシン及び脱メチル化体が HPLC（蛍光検出）を用いて同時に測定された（定量限界：0.012 mg/kg）。ダノフロキサシン及び脱メチル化体のいずれの残留も各投与後最初の搾乳時に最高値（それぞれ 0.685～0.947 mg/kg 及び 0.150～0.207 mg/kg）に達した。ダノフロキサシン及び脱メチル化体のいずれの濃度も、速やかに減少し各投与後 2 回目の搾乳時にはそれぞれ 0.042～0.082 mg/kg 及び 0.041～0.053 mg/kg になった。5 回目の投与（最終投与）24 時間後の平均残留は、ダノフロキサシンが 0.042 mg/kg、脱メチル化体が 0.042 mg/kg であった。最終投与 48 時間後の残留は、ダノフロキサシン及び脱メチル化体のいずれも大部分が定量限界未満となった。（参照 8）

本試験では、各投与 8 時間後の乳汁中の残留は、ダノフロキサシンが総残留の 67～79 %、脱メチル化体が総残留の 14～19 % を占めた。各投与 24 時間後の乳汁中の残留では、ダノフロキサシンとしての残留は約 35 % に減少した。脱メチル化体はこれらの時点で同様の割合を占めた。最終投与 24 及び 32 時間後では、ダノフロキサシンは総残留の約 34 % を占めた。（参照 8）

④ 5 日間筋肉内投与試験 b

泌乳牛 8 頭（泌乳初期牛及び泌乳後期牛各 4 頭）に 2.5 %ダノフロキサシン製剤を 5 日間筋肉内投与（1.25 mg/kg 体重/日）し、乳汁中のダノフロキサシン及び脱メチル化体について HPLC（蛍光検出）により同時に測定した（定量限界：0.015 mg/kg）。牛は 1 日 2 回搾乳した。

ダノフロキサシン及び脱メチル化体のいずれの残留も各投与後最初の搾乳時に最高値（それぞれ 0.727～1.042 mg/kg 及び 0.211～0.256 mg/kg）に達した。ダノフロキサシン及び脱メチル化体のいずれの平均濃度も、速やかに減少し各投与後 2 回目の搾乳時にはそれぞれ 0.044～0.083 mg/kg 及び 0.04～0.055 mg/kg になった。5 回目の投与（最終投与）24 時間後の平均残留は、ダノフロキサシンが 0.055 mg/kg、脱メチル化体が 0.046 mg/kg であった。最終投与 48 時間後の残留は、ダノフロキサシン及び脱メチル化体のいずれも全例が定量限界未満となった。（参照 8）

3. 遺伝毒性試験

ダノフロキサシン及び脱メチル化体の遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 21 及び 22 にまとめた。（参照 3、5、7）

表 21 ダノフロキサシンを用いた遺伝毒性試験

試験	対象	用量	結果
in vitro 試験			
復帰突然変異試験 ^a	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537	0.01~0.2 µg/plate ^b (−S9) 0.001~0.1 µg/plate (+S9) 0.0005~0.2 µg/plate (+S9)	陰性 陰性 陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2 /uvrA	30~625 ng/plate (±S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100	312.5~5,000 µg/plate (±S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	CHO 細胞 <i>hprt</i>	141~1,070 µg/mL (−S9) 465~2,500 µg/mL (+S9)
染色体異常試験	ヒトリンパ球	25~70 µg/mL (−S9) 200~600 µg/mL (+S9)	陽性 ^c 陽性
in vivo 試験			
小核試験	ICR マウス骨髓細胞	1,000 mg/kg 体重 経口投与	陰性

a: 同じ細菌株を、ダノフロキサシンを腹腔内投与 (5、50 又は 100 mg/kg 体重/日) したマウスから採取した尿と培養したが、遺伝毒性は示さなかった。

b: 高用量では、試験菌株に毒性を示した。

c: 異常細胞 (染色分体切断) が有意に増加した。染色体異常誘発がキレート化によるものかどうか確認するために S9 非存在下で硫酸マグネシウム 400 µg/mL を添加して試験を繰り返したが、異常細胞の増加は観察されなかった。S9 存在下では、被験物質を除去するための追加の洗浄及び硫酸マグネシウムの添加により染色体異常誘発性が低減された。

表 22 脱メチル化体を用いた遺伝毒性試験

試験	対象	用量	結果
<i>in vitro</i> 試験			
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i>	0.001~0.5 µg/plate (+S9)	陰性
	TA98、TA100、TA1535、TA1537	0.01~5 µg/plate (−S9)	陰性
遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y	90~388 µg/mL (−S9)	陰性
		63~269 µg/mL (+S9 ^d)	陰性