

## 参考資料 4

### 分科会 報告品目（動物用医薬品関係）

- ・オルビフロキサシン（暫定基準の見直し＋意見聴取）・・・ 1-1 ~ 1- 57
- ・ドキシサイクリン（暫定基準の見直し） ..... 2-1 ~ 2- 38
- ・ダノフロキサシン（暫定基準の見直し） ..... 3-1 ~ 3- 74

#### 各剤について

- ・ 諒問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
  - ・ 評価書（食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ）
- と2文書がございます。

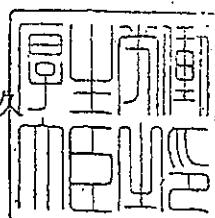


厚生労働省発食安0108第5号  
平成26年1月8日

薬事・食品衛生審議会

会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村憲久



○ 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

○ オルビプロキサシン

平成26年2月3日

## 薬事・食品衛生審議会 食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

農業・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26年1月8日付け厚生労働省発食安0108第5号をもって諮詢された、  
食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくオルビ  
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。

# オルビフロキサシン

今般の残留基準の検討については、本成分を有効成分とする製剤に関する動物用医薬品としての製造販売の承認申請がなされたことに伴う薬事法に基づく使用基準の設定について農林水産大臣から意見聴取があつたことに伴い、食品中の農薬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）の見直しを含め、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：オルビフロキサシン [Orbifloxacin]

(2) 用途：抗菌剤

オルビフロキサシンはフルオロキノロン系合成抗菌剤である。細菌のDNAジャイレスを阻害することにより殺菌的な作用を持ち、グラム陽性菌、グラム陰性菌、マイコプラズマなど広い抗菌スペクトルを有する。

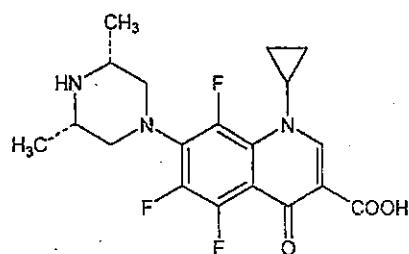
動物用医薬品として開発された抗菌剤であり、ヒト用医薬品としては使用されていない。国内では、食用動物に使用する動物用医薬品として、牛の細菌性肺炎及び大腸菌性下痢症並びに豚の胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎及び大腸菌性下痢症を適応症とする注射剤が承認されている。

(3) 化学名：

1-cyclopropyl-7-[*(3S, 5R)*-3, 5-dimethylpiperazin-1-yl]-5, 6, 8-trifluoro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid (IUPAC)

*Rel*-1-cyclopropyl-7-[*(3R, 5S)*-3, 5-dimethyl-1-piperazinyl]-5, 6, 8-trifluoro-1, 4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



分 子 式 : C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  
分 子 量 : 395.37

(5) 適用方法及び用量

医薬品、対象動物及び使用方法、休薬期間となっているものについては、今回薬事法(昭和35年法律第145号)に基づく製造販売の承認及び使用基準の改正について意見聴取がなされたものを示している。

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
オルビプ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5mg以下の量を筋肉内に注射する。	21日間 72時間(乳)
	豚	1日量として体重1kg当たり5mg以下の量を筋肉内に注射する。	14日間
オルビプロキサシンを有効成分とする豚の飲水添加剤	豚	1日1回、体重1kg当たり5mg以下の量を飲水に均一に溶かして経口投与する。	7日間

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

- ・オルビプロキサシン

② 分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出し、n-ヘキサンで脱脂した後、高速液体クロマトグラフ(FL)を用いて定量する。

定量限界: 0.02 μg/g

(2) 組織における残留

① 子豚（3頭/時点/群）にオルビフロキサシン製剤を5日間筋肉内投与（オルビフロキサシンとして5(常用量)又は10(2倍量)mg/kg 体重/day）し、残留試験が実施された。最終投与1、3、7、10及び14日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度を高速液体クロマトグラフにより測定した。

表1：子豚にオルビフロキサシンを5日間筋肉内投与した時の食用組織中のオルビフロキサシン濃度  
( $\mu\text{g/g}$ )

投与量	組織	投与後日数				
		1日	3日	7日	10日	14日
5mg/kg 体重 /day	筋肉	0.03±0.01	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	肝臓	0.06±0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	腎臓	0.16±0.07	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	小腸	0.04±0.01	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
10mg/kg 体重 /day	筋肉	0.08, 0.02, <0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	脂肪	0.02, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	肝臓	0.09±0.06	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	腎臓	0.30±0.17	0.04±0.01	0.02, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	0.05±0.03	<0.02(3)	<0.02(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。

—：測定せず

定量限界：0.02  $\mu\text{g/g}$

② 子豚（3頭/時点/群）にオルビプロキサシン製剤を5日間筋肉内投与（オルビプロキサシンとして5（常用量）又は10（2倍量）mg/kg 体重/day）し、残留試験が実施された。最終投与1、3、7及び10日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度を高速液体クロマトグラフにより測定した。

表2：子豚にオルビプロキサシンを5日間筋肉内投与した時の食用組織中のオルビプロキサシン濃度  
( $\mu\text{g/g}$ )

投与量	組織	投与後日数			
		1日	3日	7日	10日
5mg/kg 体重 /day	筋肉	0.19±0.05	0.03, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
	脂肪	0.05±0.01	0.02, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
	肝臓	0.35±0.08	<0.02(3)	<0.02(3)	—
	腎臓	1.1±0.17	0.02, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	0.21±0.05	<0.02(3)	<0.02(3)	—
10mg/kg 体重 /day	筋肉	0.22±0.05	<0.02(3)	<0.02(3)	—
	脂肪	0.07±0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	—
	肝臓	0.52±0.11	<0.02(3)	<0.02(3)	—
	腎臓	1.3±0.32	0.02±0.01	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	0.24±0.06	<0.02(3)	<0.02(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。

— : 測定せず

定量限界 : 0.02  $\mu\text{g/g}$

③ 子牛（3頭/時点/群）にオルビプロキサシン製剤を5日間筋肉内投与（オルビプロキサシンとして5（常用量）又は10（2倍量）mg/kg 体重/day）し、残留試験が実施された。最終投与1、3、7、10、14、21及び28日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度を高速液体クロマトグラフにより測定した。

表3：子牛にオルビプロキサシンを5日間筋肉内投与した時の食用組織中のオルビプロキサシン濃度  
( $\mu\text{g/g}$ )

投与量	組織	投与後日数					
		1日	3日	7日	10日	14日	28日
5mg/kg 体重 /day	筋肉	0.02, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—
	脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—	—
	肝臓	0.04±0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—
	腎臓	0.16±0.09	0.02, 0.03, <0.02	0.02, <0.02(2)	0.02±0.01	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—
10mg/kg 体重 /day	筋肉	0.04±0.01	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—
	脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—	—
	肝臓	0.08±0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—
	腎臓	0.37±0.02	0.05±0.02	0.04, <0.02(2)	<0.02, 0.03(2)	<0.02(3)	<0.02(3)
	小腸	0.07±0.03	<0.02(3)	<0.02(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。

—：測定せず

定量限界：0.02  $\mu\text{g/g}$

④ 子牛(3頭/時点/群)にオルビプロキサシン製剤を5日間筋肉内投与(オルビプロキサシンとして5(常用量)又は10(2倍量)mg/kg 体重/day)し、残留試験が実施された。最終投与1、3、7、10及び14日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度を高速液体クロマトグラフにより測定した。

表4：子牛にオルビプロキサシンを5日間筋肉内投与した時の食用組織中のオルビプロキサシン濃度( $\mu\text{g/g}$ )

投与量	組織	投与後日数				
		1日	3日	7日	10日	14日
5mg/kg 体重 /day	筋肉	<0.02, 0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	脂肪	<0.02(2), 0.06	<0.02(2), 0.07	<0.02(3)	<0.02(3)	—
	肝臓	0.04±0.01	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	腎臓	0.17±0.04	0.02, 0.04, <0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	—
	小腸	0.03±0.01	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
10mg/kg 体重 /day	筋肉	0.10±0.10	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	脂肪	<0.02, 0.05, 0.03	0.02, <0.02(2)	<0.02(3)	<0.02(3)	—
	肝臓	0.14±0.10	<0.02, 0.03, 0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	—
	腎臓	0.51±0.37	0.07±0.01	<0.02(3)	<0.02(3)	—
	小腸	0.11±0.03	0.02, <0.02, 0.03	<0.02(3)	<0.02(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。

—：測定せず

定量限界：0.02  $\mu\text{g/g}$

⑤ 牛(3頭/時点/群)にオルビプロキサシン製剤を5日間筋肉内投与(オルビプロキサシンとして5(常用量)又は10(2倍量) mg/kg 体重/day)し、乳汁中の残留試験が実施された。投与前、最終投与6時間後以降7日後まで、1日2回搾乳し、乳汁中濃度を高速液体クロマトグラフにより測定した。

表5：牛にオルビプロキサシンを5日間筋肉内投与した時の乳汁中のオルビプロキサシン濃度

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

投与後日数	投与量	
	5mg/kg 体重/day	10mg/kg 体重/day
投与前	<0.02(3)	<0.02(3)
6時間	0.71±0.11	0.97±0.24
22時間	0.07±0.03	0.24±0.01
33時間	<0.02, 0.04, 0.05	0.16±0.04
46時間	<0.02(2), 0.02	0.09±0.04
57時間	<0.02(3)	0.07±0.03
70時間	<0.02(3)	0.08, 0.06, <0.02
81時間	—	0.05, 0.04, <0.02
94時間	—	0.05, 0.04, <0.02
105時間	—	0.04, 0.03, <0.02
118時間	—	0.03(2), <0.02
129時間	—	0.03, <0.02(2)
142時間	—	<0.02(3)
153時間	—	<0.02(3)
166時間	—	—
177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。

— : 測定せず

定量限界 : 0.02  $\mu\text{g/g}$

⑥ 牛(3頭/時点/群)にオルビプロキサシン製剤を5日間筋肉内投与(オルビプロキサシンとして5(常用量)又は10(2倍量) mg/kg 体重/day)し、乳汁中の残留試験が実施された。投与前、最終投与6時間後以降7日後まで、1日2回搾乳し、乳汁中濃度を高速液体クロマトグラフにより測定した。

表6：牛にオルビプロキサシンを5日間筋肉内投与した時の乳汁中のオルビプロキサシン濃度

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

投与後日数	投与量	
	5mg/kg 体重/day	10mg/kg 体重/day
投与前	<0.02(3)	<0.02(3)
6時間	0.75±0.01	1.5±0.99
18時間	0.09±0.01	0.22±0.05
30時間	0.03±0.01	0.06±0.01
42時間	<0.02(2), 0.03	0.03±0.01
54時間	<0.02(3)	<0.02(2), 0.03
66時間	<0.02(3)	<0.02(3)
78時間	—	<0.02(3)
90時間	—	—
102時間	—	—
114時間	—	—
126時間	—	—
138時間	—	—
150時間	—	—
162時間	—	—
174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。

— : 測定せず

定量限界 : 0.02  $\mu\text{g/g}$

承認申請にあたり実施された試験

⑦ 子豚（3頭/時点/投与群、1頭/対照群）にオルビプロキサシン製剤を3日間飲水投与（オルビプロキサシンとして5（常用量）又は10（2倍量）mg/kg 体重/day、対照群には水道水を投与）し、残留試験が実施された。最終投与1、5、6、7及び8日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度を高速液体クロマトグラフにより測定した。

表7：子豚にオルビプロキサシンを3日間飲水投与した時の食用組織中のオルビプロキサシン濃度  
( $\mu\text{g/g}$ )

投与量	組織	投与後日数				
		1日	5日	6日	7日	8日
5mg/kg体重 /day	筋肉	0.06±0.03	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—	—
	肝臓	0.11±0.05	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	腎臓	0.38±0.18	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	小腸	0.06±0.03	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
10mg/kg体重 /day	筋肉	0.18±0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	脂肪	0.04±0.01	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	肝臓	0.33±0.06	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	腎臓	1.0±0.10	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	小腸	0.17±0.03	<0.02(3)	<0.02(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。

—：測定せず

定量限界：0.02  $\mu\text{g/g}$

⑧ 子豚（3頭/時点/投与群、1頭/対照群）にオルビプロキサシン製剤を3日間飲水投与（オルビプロキサシンとして0.5又は10mg/kg 体重/day）し、残留試験が実施された。最終投与1、6、7、8及び9日後（投与8日後の採材は10mg/kg 体重/day投与群のみ）に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度を高速液体クロマトグラフにより測定した。

表8：子豚にオルビプロキサシンを3日間飲水投与した時の食用組織中のオルビプロキサシン濃度  
( $\mu\text{g/g}$ )

投与量	組織	投与後日数				
		1日	6日	7日	8日	9日
5mg/kg 体重 /day	筋肉	0.27±0.40	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	脂肪	<0.02(2), 0.17	<0.02(3)	<0.02(3)		—
	肝臓	0.55±0.76	<0.02(3)	<0.02(3)		—
	腎臓	1.70±2.12	<0.02(3)	<0.02(3)		—
	小腸	0.30±0.42	<0.02(3)	<0.02(3)		—
10mg/kg 体重 /day	筋肉	0.18±0.20	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	脂肪	0.03, 0.09, <0.02	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	肝臓	0.37±0.32	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	腎臓	1.24±1.12	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—
	小腸	0.18±0.18	<0.02(3)	<0.02(3)	—	—

数値(n=3)は分析値又は平均値土標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

—：測定せず

定量限界：0.02  $\mu\text{g/g}$

### 3. ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条の規定の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたオルビプ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

最小毒性量：12.5 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) 30日間

安全係数：1000

ADI : 0.013 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、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、オルビ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

平成18年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」により、詳細な知見が得られており、この結果からVICHガイドラインに基づいて微生物学的ADIを算出することができる。

$MIC_{50}^{calc}$ <sup>\*1</sup>は0.003373 mg/mL、細菌が暴露される分画に1、結腸内容物に220 g、ヒト体重60 kgを適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$ADI(\text{mg/kg 体重/day}) = \frac{0.003373 (\text{mg/mL}) \times 220 (\text{g})}{1^{*2} \times 60 (\text{kg})} = 0.012$$

\*1：その薬剤が活性を示す菌のうち適切な属の平均 $MIC_{50}$ の90%信頼限界の下限値

\*2：経口用量として生物学的に利用可能な比率。オルビフロキサシンの経口投与における糞中回収率等に関する知見が得られないため、係数1を採用した。

### ③ ADIの設定について

otoxicological data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、オルビ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 0.012 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）においては評価されておらず、国際基準も設定されていない。

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、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

## 5. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

オルビ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オルビフロキサシンが残留していると仮定した

場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂食量に基づき試算される、1日当たり摂取するオルビフロキサシンの量の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 (%) <sup>注)</sup>
国民平均	0.6
幼小児（1～6歳）	2.4
妊婦	0.7
高齢者（65歳以上）	0.6

注) 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。

(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。

今般の承認にあたり実施された試験の結果によると、農林水産省において設定される予定の使用禁止期間内に残留量が現行基準の範囲内まで減少することから、基準を変更する必要はない。

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)

オルビプロキサシン

食品名	基準値 (案) ppm	基準値 現行 ppm	薬事法 ppm
牛の筋肉	0.02	0.02	0.02
豚の筋肉	0.02	0.02	0.02
牛の脂肪	0.02	0.02	0.02
豚の脂肪	0.02	0.02	0.02
牛の肝臓	0.02	0.02	0.02
豚の肝臓	0.02	0.02	0.02
牛の腎臓	0.02	0.02	0.02
豚の腎臓	0.02	0.02	0.02
牛の食用部分	0.02	0.02	0.02
豚の食用部分	0.02	0.02	0.02
乳	0.02	0.02	0.02

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)

オルビ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)	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	0.02	0.4*1	0.2*1	0.4*1	0.4*1
牛の脂肪	0.02				
牛の肝臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の筋肉	0.02	0.7*1	0.5*1	0.8*1	0.7*1
豚の脂肪	0.02				
豚の肝臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.02	0.0	0*2	0.0	0.0
豚の食用部分	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
乳	0.02	2.9	3.9	3.7	2.9
計		4.0	4.6	4.9	4.0
ADI 比 (%)		0.6	2.4	0.7	0.6

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とした。

\*1：筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

\*2：摂取実績がないため、推定摂取量は「0」とした。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年 4月11日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取  
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17年11月29日 残留基準告示
- 平成18年 7月18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10月21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 1月 8日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成26年 1月17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  
齊藤 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  
鶴渕 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）

オルビフロキサシン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.02
豚の筋肉	0.02
牛の脂肪	0.02
豚の脂肪	0.02
牛の肝臓	0.02
豚の肝臓	0.02
牛の腎臓	0.02
豚の腎臓	0.02
牛の食用部分 <sup>注)</sup>	0.02
豚の食用部分	0.02
乳	0.02

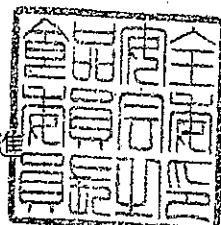
注)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第867号  
平成25年10月21日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷 進



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成17年4月11日付け厚生労働省発食安第0411002号及び平成18年7月18日付け厚生労働省発食安第0718011号をもって貴省から当委員会に意見を求められたオルビ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添のとおりです。

記

オルビフロキサシンの一日摂取許容量を 0.012 mg/kg 体重/日とする。

別添

## 動物用医薬品評価書

オルビフロキサシン

2013年10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
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 .....	4
○ 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（マウス） .....	7
(2) 薬物動態試験（ラット） .....	7
(3) 薬物動態試験（豚） .....	8
(4) 薬物動態試験（牛） .....	12
2. 残留試験 .....	13
(1) 残留試験（豚、3日間飲水投与）① .....	13
(2) 残留試験（豚、3日間飲水投与）② .....	14
(3) 残留試験（豚、5日間筋肉内投与）① .....	15
(4) 残留試験（豚、5日間筋肉内投与）② .....	16
(5) 残留試験（牛、5日間筋肉内投与）① .....	17
(6) 残留試験（牛、5日間筋肉内投与）② .....	18
(7) 残留試験（乳汁、5日間筋肉内投与）① .....	19
(8) 残留試験（乳汁、5日間筋肉内投与）② .....	20
3. 遺伝毒性試験 .....	21
(1) 遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧 .....	21
(2) 光遺伝毒性 .....	22
4. 急性毒性試験 .....	23
5. 亜急性毒性試験 .....	24
(1) 4週間亜急性毒性試験（ラット） .....	24
(2) 13週間亜急性毒性試験（ラット） .....	25
(3) 10日間亜急性毒性試験（イヌ（若齢）） .....	26

(4) 30日間亜急性毒性試験（イヌ(若齢)	27
6. 慢性毒性及び発がん性試験	27
(1) 2年間発がん性試験（ラット）	27
7. 生殖発生毒性試験	27
(1) 2世代生殖毒性試験（ラット）	27
(2) 発生毒性試験（ラット）	28
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	28
8. 微生物学的影響に関する試験	29
(1) 臨床分離菌株に対する最小発育阻止濃度（MIC）（豚由来）	29
(2) 臨床分離菌株に対するMIC（ヒト由来）①	29
(3) 臨床分離菌株に対するMIC（ヒト由来）②	29
9. その他の試験	30
(1) 光毒性試験（マウス）	30
(2) 眼粘膜一次刺激性試験（ウサギ）	31
(3) 皮膚一次刺激性試験（ウサギ）	31
10. 一般薬理試験	31
 III. 食品健康影響評価	32
1. 毒性学的影響について	32
(1) 遺伝毒性試験	32
(2) 亜急性毒性試験	33
(3) 慢性毒性及び発がん性試験	34
(4) 生殖発生毒性試験	34
(5) 光毒性	34
(6) 毒性学的ADIのエンドポイントの選択	34
2. 微生物学的影響について	34
3. 食品健康影響評価について	35
 ・ 別紙：検査値等略称	36
・ 参照	37

〈審議の経緯〉

2005年 4月 11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0411002号）、関係資料の接受

2005年 4月 14日 第90回食品安全委員会（要請事項説明）

2005年 4月 26日 第26回動物用医薬品専門調査会

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）

2006年 7月 18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0718011号）、関係資料の接受

2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）

2008年 5月 23日 第94回動物用医薬品専門調査会

2013年 6月 11日 第71回肥料・飼料等専門調査会

2013年 8月 26日 第486回食品安全委員会（報告）

2013年 8月 27日から 9月 25日まで 国民からの意見・情報の募集

2013年 10月 17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 10月 21日 第451回食品安全委員会（報告）  
同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田 雅昭（委員長）	寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾 允男（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
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畠江 敬子
本間 清一	畠江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	本間 清一

\* : 2007年2月1日から

\*\* : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長*）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理*）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理*）
畠江 敬子	畠江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 涌子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

\* : 2009年7月9日から

\* : 2011年1月13日から

\* : 2012年7月2日から

## 〈食品安全委員會動物用醫藥品專門調查會專門委員名簿〉

(2005年9月30日まで)	(2007年2月11日まで)	(2007年9月30日まで)			
三森 国敏 (座長)	三森 国敏 (座長)	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	寺本 昭二	青木 宙	津田 修治	青木 宙	寺本 昭二
明石 博臣	長尾 美奈子	明石 博臣	寺本 昭二	明石 博臣	長尾 美奈子
江馬 真	中村 政幸	江馬 真	長尾 美奈子	江馬 真	中村 政幸
大野 泰雄	林 真	大野 泰雄	中村 政幸	小川 久美子	林 真
菅野 純	藤田 正一	小川 久美子	林 真	渋谷 淳	平塚 明
鳴田 甚五郎		渋谷 淳	藤田 正一	鳴田 甚五郎	藤田 正一
鈴木 勝士		鳴田 甚五郎	吉田 緑	鈴木 勝士	吉田 緑
津田 洋幸		鈴木 勝士		津田 修治	

(2008年3月31日まで)	(2009年9月30日まで)
三森 国敏 (座長)	三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)	井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二	青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博	今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一	今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 真 中村 政幸	江馬 真 中村 政幸
小川 久美子 林 真	小川 久美子 能美 健彦
下位 香代子 山崎 浩史	下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑	津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹	寺岡 宏樹

## 〈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9月30日まで)	(2013年9月30日まで)	(2013年10月1日から)
唐木 英明（座長）	唐木 英明（座長）	津田 修治（座長*）
酒井 健夫（座長代理）	津田 修治（座長代理）	今井 俊夫（座長代理*）
青木 宙 高橋 和彦	青木 宙 高橋 和彦	荒川 宜親 戸塚 恭一
秋葉 征夫 館田 一博	秋葉 征夫 館田 一博	池 康嘉 中山 裕之
池 康嘉 津田 修治	池 康嘉 戸塚 恭一	石原 加奈子 細川 正清
今井 俊夫 戸塚 恭一	今井 俊夫 細川 正清	今田 千秋 宮島 敦子
江馬 真 細川 正清	江馬 真 宮島 敦子	桑形 麻樹子 宮本 亨
桑形 麻樹子 宮島 敦子	桑形 麻樹子 山中 典子	小林 健一 山田 雅巳
下位 香代子 元井 葵子	下位 香代子 吉田 敏則	下位 香代子 山中 典子
高木 篤也 吉田 敏則		高橋 和彦 吉田 敏則

\* : 2013年10月10日から

## 要 約

フルオロキノロン系合成抗菌剤である「オルビフロキサシン」(CAS No.113617-63-3)について、動物用医薬品製造承認申請書及びその添付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（マウス、ラット、豚及び牛）、残留（豚及び牛）、遺伝毒性、急性毒性（マウス及びラット）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット）、生殖発生毒性（ラット及びウサギ）、微生物学的影響等に関する試験成績である。

オルビフロキサシンは、各種遺伝毒性試験において *in vitro* 試験の一部で陽性結果が得られたものの、*in vivo* 試験の結果はいずれも陰性であり、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。また、*in vitro* 及び *in vivo* の光遺伝毒性試験の結果はいずれも陽性であったが、オルビフロキサシンの光遺伝毒性の発現の機序は DNA に直接作用するものではなく、生体にとって特段問題となる光遺伝毒性はないものと考えられた。

ラットを用いた 2 年間発がん性試験で発がん性はみられなかったことから、オルビフロキサシンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、一日摂取許容量 (ADI) の設定は可能であると判断した。

各種毒性試験から、イヌを用いた 30 日間亜急性毒性試験における最小毒性量 (LOAEL) 12.5 mg/kg 体重/日を ADI 設定の根拠として採用するのが適切であると判断され、毒性学的 ADI は、この LOAEL に安全係数として 1,000 (種差 10、個体差 10 並びに LOAEL を用いること、根拠とする試験の試験期間が短いこと並びに慢性毒性及び発がん性試験の知見が不足していることによる追加の 10) を適用し、0.013 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

生物学的 ADI は VICH の式により 0.012 mg/kg 体重/日と算出された。

生物学的 ADI は毒性学的 ADI よりも小さいことから、オルビフロキサシンの ADI を 0.012 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：オルビフロキサシン

英名：Orbifloxacin

### 3. 化学名

IUPAC

英名：1-cyclopropyl-7-[*(3S,5R)*-3,5-dimethylpiperazin-1-yl]-5,6,8-trifluoro-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid

CAS (No. 113617-63-3)

英名：*ref* 1-Cyclopropyl-7-[*(3R,5S)*-3,5-dimethyl-1-piperazinyl]-5,6,8-trifluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

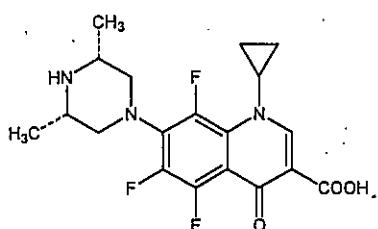
### 4. 分子式

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

### 5. 分子量

395.38

### 6. 構造式



(参照 2)

### 7. 使用目的及び使用状況等

オルビフロキサシンはキノリン骨格 6 位にフッ素を有するフルオロキノロン系合成抗菌剤である。1986 年に、キノリン骨格の 5 位及び 8 位にフッ素を導入することによって水溶性が高まること、キノリン骨格の 7 位にシス-3,5-ジメチルピペラジニル基を導入することにより強い抗菌力、広い抗菌スペクトルを有し、組織移行性が良好となるとともに安全性が高まることが判明し、オルビフロキサシンが見出された。(参照 3)

オルビフロキサシンは動物用医薬品として開発された抗菌剤であり、ヒト用医薬品と

しては使用されていない。

日本では、動物用医薬品として牛の細菌性肺炎及び大腸菌性下痢症並びに豚の胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎及び大腸菌性下痢症を適応症とする注射剤が承認されている。今回、豚の胸膜肺炎、マイコプラズマ性肺炎及び大腸菌性下痢症を適応症とする飲水添加剤の製造承認が申請された。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>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、動物用医薬品製造承認申請書及びその添付資料等を基に、オルビプロキサシンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称を別紙に示した。

### 1. 薬物動態試験

#### (1) 薬物動態試験（マウス）

マウス（系統等詳細不記載）にオルビプロキサシンを単回経口又は単回筋肉内投与（5 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。

両投与経路における薬物動態パラメータを表 1 に示した。

平均血漿中濃度は、単回経口又は単回筋肉内投与共に投与 0.5 時間後に  $C_{max}$ （それぞれ 0.785 及び 2.01 μg/mL）に達し、吸収は速やかであった。血漿中  $C_{max}$  は筋肉内投与の方が経口投与の約 2.56 倍の値を示したが、 $T_{1/2}$  は両投与経路で近似した値（それぞれ 0.756 及び 0.613 時間）であった。AUC<sub>0-24</sub> は筋肉内投与（2.52 μg · h/mL）が経口投与（1.16 μg · h/mL）の約 2.2 倍の値を示した。（参照 4）

表 1 マウスにおけるオルビプロキサシン投与後の薬物動態パラメータ

投与経路	薬物動態パラメータ			
	$T_{max}$ (時間)	$C_{max}$ (μg/mL)	$T_{1/2}$ (時間)	AUC <sub>0-24</sub> (μg · h/mL)
経口	0.5	0.785	0.756	1.16
筋肉内	0.5	2.01	0.613	2.52

#### (2) 薬物動態試験（ラット）

ラット（Wistar 系、雄、10 匹/時点/群）にオルビプロキサシンを単回経口投与（5 mg/kg 体重）又は単回筋肉内投与（5 mg/kg 体重）し、バイオアッセイにより経時的に血漿中濃度が測定された。採血は、経口投与では投与 0.5、1、2、4、6、8、10 及び 24 時間後、筋肉内投与では投与 0.25、0.5、1、2、4、6、8、10 及び 24 時間後に実施した。

単回経口投与及び単回筋肉内投与後の平均血漿中濃度を表 2 に示した。

両投与経路における血漿中濃度の推移は類似したパターンを示した。経口投与では、投与 0.5 時間後に  $C_{max}$  (2.22 μg/mL) に達し、投与 8 時間後には検出限界 (0.116 μg/mL) 未満となった。筋肉内投与でも、経口投与と同様 0.5 時間後に  $C_{max}$  (2.49 μg/mL) に達

<sup>1</sup> 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（参照 1）

し、投与 8 時間後には検出限界未満となった。(参照 3)

表 2 ラットにおけるオルビプロキサシン単回経口投与及び筋肉内投与後の平均血漿中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

投与経路	投与後時間 (時間)						
	0.25	0.5	1	2	4	6	8
経口	NT	2.22	1.40	1.17	0.296	0.120	<0.116
筋肉内	2.44	2.49	1.74	0.997	0.279	0.090	<0.116

n=5 (採血は連続して行わないよう 5 匹ずつに分け行った。)

投与量: 5 mg/kg 体重

NT: 測定せず

両投与経路におけるオルビプロキサシン投与後の薬物動態パラメータを表 3 に示した。

$T_{1/2}$  は経口投与で 1.31 時間、筋肉内投与で 1.15 時間とほとんど差がなく、 $AUC_{0-24}$  も経口投与及び筋肉内投与でそれぞれ 4.85 及び 5.14  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  で近似した値となった。

表 3 ラットにおけるオルビプロキサシン投与後の薬物動態パラメータ

投与経路	薬物動態パラメータ			
	$T_{max}$ (時間)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (時間)	$AUC_{0-24}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )
経口	測定不能*	2.22	1.31	4.85
筋肉内	0.5	2.49	1.15	5.14

n=5 投与量: 5 mg/kg 体重

\*:  $T_{max}$  は投与 0.5 時間以内に  $C_{max}$  に達していたため測定不能とした。

### (3) 薬物動態試験 (豚)

#### ① 血漿中濃度確認試験 (単回飲水投与)

子豚 (交雑種(LWD)、約 2 か月齢、6 頭/時点) にオルビプロキサシン製剤を単回飲水投与 (オルビプロキサシンとして 5.0 mg/kg 体重(常用量)) し、経時的 (投与前、投与 0.5、1、2、4、6、8、10 及び 24 時間後) に血漿中濃度が測定された。

投与後の血漿中濃度を表 4 に示した。

血漿中濃度は投与 0.5 及び 1 時間後にそれぞれ 2.80 及び 2.81  $\mu\text{g}/\text{mL}$  が認められ、その後漸減して投与 24 時間後には 0.14  $\mu\text{g}/\text{mL}$  となった。薬物動態パラメータは 6 頭の平均で  $C_{max}$  が 3.01  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $T_{max}$  が 0.75 時間、 $AUC_{0-24}$  が 18.91  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、 $T_{1/2}$  が 4 時間であった。(参照 3)

表 4 豚におけるオルビプロキサシン製剤単回飲水投与後の平均血漿中濃度

平均血漿中 濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	投与後時間 (時間)							
	0.5	1	2	4	6	8	10	24
	2.80	2.81	2.32	1.56	1.00	0.74	0.54	0.14

n=6

投与量: オルビプロキサシンとして 5.0 mg/kg 体重

## ② 血漿中濃度確認試験（3日間飲水投与）

子豚（交雑種(LWD)、約2か月齢、3頭/時点）にオルビフロキサシン製剤を3日間飲水投与（オルビフロキサシンとして5.0 mg/kg 体重/日（常用量））し、経時的（投与前、第1回投与0、3及び8時間後、第2回投与0及び8時間後、最終投与0、3、6、9、12、24及び36時間後）に血漿中濃度が測定された。

最終投与後の血漿中濃度を表5に示した。

投与期間中、血漿中濃度は三峰性の推移を示した（各回投与後濃度が一時的に上昇）。平均血漿中濃度は最終投与直後に最高濃度（1.14 µg/mL）を示した後漸減し、最終投与36時間後には1例が検出限界（0.02 µg/mL）未満、残り2例が0.02又は0.07 µg/mLとなった。

試験期間を通じて全身状態、食欲、糞便性状等一般状態に異常は認められず、投与に起因する異常も認められなかった。（参照3）

表5 豚におけるオルビフロキサシン3日間飲水投与後の平均血漿中濃度

平均血漿中 濃度 (µg/mL)	最終投与後時間（時間）						
	投与前	0	3	6	9	12	24
	0.20	1.14	0.96	0.67	0.43	0.34	0.12
n=3							

投与量：オルビフロキサシンとして5.0 mg/kg 体重

N.C.: 1例が検出限界未満、2例が0.02又は0.07 µg/mL となつたため、算出されなかつた。

## ③薬物動態試験（単回経口投与、単回及び5日間筋肉内投与）

豚（交雑種(LW)、去勢雄）にオルビフロキサシン<sup>2</sup>を単回強制経口投与（5 mg/kg 体重）、単回筋肉内投与（5 mg/kg 体重及びオルビフロキサシンとして2.5、5又は10 mg/kg 体重）及び5日間筋肉内投与（5 mg/kg 体重/日）し、バイオアッセイにより薬物動態試験が実施された。なお、尿中代謝物の検索はHPLCを用いて実施された。

採血は、経口投与では投与0.5、1、2、4、6、8、10及び24時間後に、筋肉内投与では投与0.25、0.5、1、2、4、6、8、10及び24時間後に各時点5頭に実施された。組織は単回筋肉内投与1、3及び6時間後に各時点2頭から採取された。糞及び尿は単回筋肉内投与後に代謝ケージにおいて採取された。（参照3）

### a. 血漿中濃度

単回経口投与（5 mg/kg 体重）及び単回筋肉内投与（5 mg/kg 体重）後の平均血漿中濃度を表6に示した。単回経口投与及び単回筋肉内投与では、平均血漿中濃度は投与1時間後にそれぞれ1.81及び2.77 µg/mLに達し、投与10時間後にはそれぞれ0.658及び0.495 µg/mLに低下した。経口投与及び筋肉内投与の薬物動態パラメータについては、T<sub>max</sub>はそれぞれ1.0及び0.8時間、C<sub>max</sub>はそれぞれ1.88及び2.95 µg/mL、T<sub>1/2</sub>はそれぞれ5.09及び3.53時間、並びにAUC<sub>0-24</sub>はそれぞれ17.1及び17.4 µg · h/mLであった（表7）。

<sup>2</sup> 3用量の単回筋肉内投与試験のみオルビフロキサシン製剤を使用した。

表 6 豚におけるオルビプロキサシン単回強制経口及び単回筋肉内投与後の平均血漿中濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

投与経路	投与後時間 (時間)								
	0.25	0.5	1	2	4	6	8	10	24
経口		1.28	1.81	1.77	1.60	1.22	0.816	0.658	NC*
筋肉内	1.86	2.70	2.77	2.45	1.81	1.11	0.726	0.495	<0.145

n=5 投与量: 5 mg/kg 体重

\*: 算出せず。4例が検出限界 (0.075  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 未満であった。

表 7 豚におけるオルビプロキサシン単回強制経口及び単回筋肉内投与後の薬物動態パラメータ

投与経路	薬物動態パラメータ			
	$T_{\max}$ (時間)	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (時間)	$AUC_{0-24}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )
経口投与	1.0±0.3	1.88±0.02	5.09±0.81	17.1±0.59
筋肉内投与	0.8±0.1	2.95±0.16	3.53±0.09	17.4±0.54

n=5 投与量: 5 mg/kg 体重

異なる投与量 (オルビプロキサシンとして 2.5、5 又は 10 mg/kg 体重) の単回筋肉内投与試験における薬物動態パラメータを表 8 に示した。投与量と  $C_{\max}$  及び  $AUC$  の間には一次の相関が認められた。

表 8 豚におけるオルビプロキサシンの異なる投与量の筋肉内投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	薬物動態パラメータ			
	$T_{\max}$ (時間)	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (時間)	$AUC_{0-24}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )
2.5	1.0±0.0	1.58±0.06	3.33±0.14	9.06±0.38
5	0.8±0.1	3.43±0.37	3.37±0.30	19.4±1.40
10	1.4±0.2	5.91±0.14	4.23±0.10	42.6±1.64

n=5

5 日間筋肉内投与試験における第 1 回及び第 5 回投与後の薬物動態パラメータを表 9 に示した。第 1 回及び第 5 回投与後の薬物動態パラメータにほとんど差は認められなかった。

表 9 オルビフロキサシン 5 日間筋肉内投与した豚における第 1 回及び第 5 回投与後の薬物動態パラメータ

投与回数	薬物動態パラメータ			
	T <sub>max</sub> (時間)	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	T <sub>1/2</sub> (時間)	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )
第 1 回	0.6±0.1	2.50±0.15	3.35±0.09	13.5±0.57
第 5 回	0.6±0.1	2.76±0.16	2.82±0.12	11.7±0.52

n=5

#### b. 組織中濃度

単回筋肉内投与（オルビフロキサシンとして 5 mg/kg 体重）の豚（2 頭/時点）において、血漿を含む各組織中濃度のピークは投与 1~3 時間後に認められ、腎臓（1 時間後：12.4  $\mu\text{g}/\text{g}$ ）、小腸内容物（3 時間後：8.95  $\mu\text{g}/\text{g}$ ）、肝臓（3 時間後：5.08  $\mu\text{g}/\text{g}$ ）の順に高く、心臓、肺、気管、脾臓、筋肉、皮膚、関節軟骨、鼻軟骨、鼻粘膜、扁桃腺、リンパ節及び小腸では、血漿中濃度（ピーク濃度：1 時間後 2.17  $\mu\text{g}/\text{g}$ ）とほぼ同等に認められた。なお、脳及び脂肪中濃度はそれぞれ血漿中濃度の 1/4~1/5 と低かった。また、胆汁では 4~11  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、膀胱内の尿中濃度は約 90~100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で他の部位より高い濃度で認められた。

#### c. 尿及び糞中排泄

単回筋肉内投与（5 mg/kg 体重）の豚（3 頭）において、オルビフロキサシンは投与後 72 時間の尿及び糞中からそれぞれ 71.1 及び 9.12% が回収され、総排泄量は投与量の 80.2% であった。

#### d. 尿中代謝物

単回筋肉内投与（オルビフロキサシンとして 5 mg/kg 体重）の豚（2 頭）において、投与後 0~6 時間の尿中には 2.5% のグルクロロン酸抱合体と 97.1% の未変化体が認められた。

#### ④薬物動態試験（単回筋肉内投与）

子豚（交雑種(LWD)、雄：14 日齢、雌：2 日齢、計 3 頭）に <sup>14</sup>C 標識オルビフロキサシンを単回筋肉内投与（5 mg/kg 体重、後肢大腿筋に投与）し、薬物動態試験が実施された。経時的（投与 0.25、0.5、1、2、4、8、10 及び 24 時間後）に血漿中放射活性濃度を液体シンチレーションカウンターにより測定した。また、糞及び尿を経時的（尿：投与後 0~6、6~24、24~48 及び 48~72 時間、糞：投与後 0~24、24~48 及び 48~72 時間）に採取し、尿中代謝物について TLC により分析した。（参照 3）

#### a. 血漿中濃度

平均血漿中放射活性濃度を表 10 に示した。<sup>14</sup>C 標識オルビフロキサシン投与後、血漿

中放射活性濃度は速やかに上昇した。投与 1 時間後に  $C_{max}$  (平均値 : 3.34  $\mu\text{g eq/mL}$ ) に達し、その後減少して投与 24 時間後には平均 0.12  $\mu\text{g eq/mL}$  となった。 $T_{1/2}$  は平均 5.01 時間、 $AUC_{0-24}$  は平均 24.5  $\mu\text{g eq} \cdot \text{h/mL}$  であった。

表 10 豚における  $^{14}\text{C}$  標識オルビフロキサシン単回筋肉内投与後の平均血漿中放射活性濃度

平均血漿中 濃度 ( $\mu\text{g eq/mL}$ )	投与後時間 (時間)								
	0.25	0.5	1	2	4	6	8	10	24
	2.75	3.12	3.34	2.84	2.04	1.43	1.04	0.75	0.12

n=3

投与量：オルビフロキサシンとして 5 mg/kg 体重

#### b. 組織中分布

全身オートラジオグラフィーにより、投与 1 時間後に放射活性が大部分の組織に移行したことが確認された。投与 1 時間後の組織中放射活性濃度は輸尿管尿中に最も高く、次いで胃及び小腸内容物、ブドウ膜、関節及び気管軟骨、下顎、縦膜並びにリンパ節に高く認められた。脾臓、腎臓、肝臓、筋肉、消化管粘膜、鼻粘膜、肺、気管、脾臓、心臓等に血中濃度より高く認められたが、脳及び脊髄にはほとんど認められなかった。放射活性濃度は投与 6 時間後に多くの組織中で血中濃度に対応して低下し、投与 24 時間後には主要組織中からはほとんど消失したが、膀胱尿、大腸内容物及び各リンパ節中には認められた。

#### c. 尿及び糞中排泄

投与後 24 時間に投与放射活性の約 66%が尿中に、約 5%が糞中に排泄された。投与後 72 時間の放射活性の尿及び糞中平均排泄率はそれぞれ 82.5% 及び 8.3% で合計 90.8% であった。

#### d. 尿中代謝物

投与後 0~6 及び 6~24 時間の尿のラジオクロマトグラムはほぼ同じで、平均 7.1% のグルクロン酸抱合体と平均 92.9% の未変化体が認められた。

#### ⑤ 小腸及び小腸内容物の濃度確認試験

子豚（交雑種(LWD)、約 2 か月齢、3 頭）にオルビフロキサシン製剤を 3 日間飲水投与（オルビフロキサシンとして 5 mg/kg 体重/日）し、HPLC により小腸及び小腸内容物のオルビフロキサシン濃度を測定した。最終投与 6 日後における小腸及び小腸内容物中のオルビフロキサシン濃度はいずれも検出限界 (0.02  $\mu\text{g/g}$ ) 未満であった。（参照 3）

### (4) 薬物動態試験（牛）

#### ① 血漿中濃度（単回筋肉内投与、単回皮下投与）

牛（和牛(品種不明)及びホルスタイン種）にオルビフロキサシンを単回筋肉内又は皮

下投与 (5 mg/kg 体重/日) し、血漿中濃度を測定した。

牛におけるオルビプロキサシンの薬物動態パラメータを表 11 に示した。

和牛及びホルスタイン種の血漿中濃度は、筋肉内投与ではいずれも投与約 1 時間後に  $C_{max}$  (それぞれ 2.10 及び 1.96  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) に達し、 $T_{1/2}$  はそれぞれ 2.18 及び 2.38 時間、 $AUC_{0-24}$  はいずれも 10.1  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  であった。皮下投与ではいずれの値も筋肉内投与とほぼ同じ値であった。(参照 4)

表 11 牛におけるオルビプロキサシン単回筋肉内及び皮下投与後の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	動物数	$T_{max}$ (時間)	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (時間)	$AUC_{0-24}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ )
和牛	筋肉内	6	1.0±0.1	2.10±0.09	2.18±0.10	10.1±0.51
	皮 下	3	1.2±0.4	1.90±0.03	2.08±0.10	8.77±0.72
ホルスタイン種	筋肉内	5	1.0±0.0	1.96±0.13	2.38±0.07	10.1±0.59
	皮 下	5	1.2±0.2	2.18±0.09	2.13±0.11	10.7±0.43
平均	筋肉内	11	1.0±0.1	2.04±0.08	2.27±0.07	10.1±0.37
	皮 下	8	1.2±0.2	2.08±0.08	2.11±0.07	9.95±0.49

## ②血漿中濃度 (5 日間筋肉内投与)

牛 (ホルスタイン種、6 頭) にオルビプロキサシン製剤を 5 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重/日) し、血漿中濃度を HPLC により測定した。

その結果、血漿中濃度は速やかに減衰し、各回の投与時とも投与 24 時間後には検出限界未満又は検出限界近くまで減少した。第 1 回及び第 5 回投与による  $T_{1/2}$  はそれぞれ 4.7 及び 5.0 時間であった。(参照 4)

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (豚、3 日間飲水投与) ①

子豚 (交雑種(LW)、約 2 か月齢、去勢雄、3 頭/時点/投与群、1 頭/対照群) にオルビプロキサシン製剤を 3 日間飲水投与 (オルビプロキサシンとして 5 (常用量) 又は 10 (2 倍量) mg/kg 体重/日、対照群には水道水を投与) し、残留試験が実施された。最終投与 1、5、6、7 及び 8 日後に組織中濃度を HPLC により測定した (検出限界: 0.02  $\mu\text{g}/\text{g}$ )。

組織中の平均オルビプロキサシン濃度を表 12 に示した。5 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 1 日後に脂肪以外の各組織からオルビプロキサシンが検出されたが、最終投与 5 日後以降は全ての組織において検出限界未満となった。10 mg/kg 体重/日投与群では最終投与 1 日後には全ての組織でオルビプロキサシンが検出されたものの、5 mg/kg 体重/日投与群と同様最終投与 5 日後以降は全ての組織において検出限界未満となった。(参照 3)

表 12 豚におけるオルビフロキサシン 3 日間飲水投与後の平均組織中濃度① (μg/g)

投与量 (mg/kg 体重/日)	試料	最終投与後日数 (日)				
		1	5	6	7	8
5 (常用量)	筋肉	0.06	<0.02	<0.02	—	—
	肝臓	0.11	<0.02	<0.02	—	—
	腎臓	0.38	<0.02	<0.02	—	—
	脂肪	<0.02	<0.02	—	—	—
	小腸	0.06	<0.02	<0.02	—	—
	血漿	0.04	<0.02	<0.02	—	—
10 (2倍量)	筋肉	0.18	<0.02	<0.02	—	—
	肝臓	0.33	<0.02	<0.02	—	—
	腎臓	1.00	<0.02	<0.02	—	—
	脂肪	0.04	<0.02	<0.02	—	—
	小腸	0.17	<0.02	<0.02	—	—
	血漿	0.12	<0.02	<0.02	—	—

n=3 —: 分析せず 検出限界: 0.02 μg/g

## (2) 残留試験(豚、3日間飲水投与)②

子豚(交雑種、約2か月齢、雌雄、3頭/時点/投与群、1頭/対照群)にオルビフロキサシン製剤を3日間飲水投与(オルビフロキサシンとして0、5又は10 mg/kg 体重/日)し、残留試験が実施された。最終投与1、6、7、8及び9日後(投与8日後の採材は10 mg/kg 体重/日投与群のみ)に組織中濃度をHPLCにより測定した(検出限界: 0.02 μg/g)。

結果を表13に示した。最終投与1日後には、両投与群の全ての組織からオルビフロキサシンが検出されたが、最終投与6日後にはいずれの組織においても検出限界未満となつた。(参照3)

表 13 豚におけるオルビフロキサシン 3 日間飲水投与後の平均組織中濃度② (μg/g)

投与量 (mg/kg 体重/日)	試料	最終投与後日数 (日)				
		1	6	7	8	9
5 (常用量)	血漿	0.27	<0.02	<0.02	一 一 一 一 一 一	
	肝臓	0.55	<0.02	<0.02		
	腎臓	1.70	<0.02	<0.02		
	脂肪	<0.02、<0.02、0.17*	<0.02	<0.02		
	筋肉	0.27	<0.02	<0.02		
	小腸	0.3	<0.02	<0.02		
10 (2倍量)	血漿	0.19	<0.02	<0.02	—	—
	肝臓	0.37	<0.02	<0.02	—	—
	腎臓	1.24	<0.02	<0.02	—	—
	脂肪	<0.02、0.03、0.09*	<0.02	<0.02	—	—
	筋肉	0.18	<0.02	<0.02	—	—
	小腸	0.18	<0.02	<0.02	—	—

n=3    -: 分析せず 検出限界: 0.02 μg/g

\* : 検出限界未満の試料があったため、平均値ではなく試料ごとの濃度を記載

### (3) 残留試験 (豚、5 日間筋肉内投与) ①

子豚 (交雑種(LW)、2~2.5か月齢、雌雄、3頭/時点/群) にオルビフロキサシン製剤を 5 日間筋肉内投与 (オルビフロキサシンとして 5 (常用量) 又は 10(2 倍量) mg/kg 体重/日) し、残留試験が実施された。最終投与 1、3、7、10 及び 14 日後に組織中濃度を HPLC により測定した (検出限界: 0.02 μg/g 又は mL)。

結果を表 14 に示した。5 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 3 日後に全例が検出限界未満となった。10 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 7 日後に腎臓の 1 例から検出されたが、最終投与 10 日後にはいずれの組織からも検出されなかった。(参照 4)

表 14 豚におけるオルビフロキサシン 5 日間筋肉内投与後の平均組織中濃度①

(μg/g 又は mL)

投与量 (mg/kg 体重/日)	試料	最終投与後日数 (日)				
		1	3	7	10	14
5 (常用量)	血漿	<0.02(2)、0.03*	<0.02	<0.02		
	皮膚	0.03	<0.02	<0.02		
	脂肪	<0.02	<0.02	<0.02		
	筋肉	0.03	<0.02	<0.02		
	肝臓	0.06	<0.02	<0.02		
	腎臓	0.16	<0.02	<0.02		
	小腸	0.04	<0.02	<0.02		
	投与部位筋肉	0.06	<0.02	<0.02		
10 (2倍量)	血漿	<0.02(2)、0.05*	<0.02	<0.02	—	—
	皮膚	<0.02、0.05(2)*	<0.02(2)、0.08*	<0.02	<0.02	—
	脂肪	<0.02(2)、0.02*	<0.02	<0.02	—	—
	筋肉	<0.02、0.02、0.08*	<0.02	<0.02	—	—
	肝臓	0.09	<0.02	<0.02	—	—
	腎臓	0.30	0.04	<0.02(2)、0.02*	<0.02	<0.02
	小腸	0.05	<0.02	<0.02	—	—
	投与部位筋肉	0.19	<0.02	<0.02	—	—

n=3 —: 分析せず 検出限界: 0.02 μg/g 又は mL ( ) : 例数

\*: 検出限界未満の試料があったため、平均値ではなく試料ごとの濃度を記載

## (4) 残留試験 (豚、5 日間筋肉内投与) ②

子豚 (交雑種(LWD)、1.5~2 か月齢、雌雄、3 頭/時点/群) にオルビフロキサシン製剤を 5 日間筋肉内投与 (オルビフロキサシンとして 5 (常用量) 又は 10(2 倍量) mg/kg 体重/日) し、残留試験が実施された。最終投与 1、3、7 及び 10 日後に組織中濃度を HPLC により測定した (検出限界: 0.02 μg/g 又は mL)。

結果を表 15 に示した。5 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 3 日後に筋肉、脂肪及び腎臓のそれぞれ 1 例から検出されたが、最終投与 7 日後には全例が検出限界未満となった。10 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 3 日後まで腎臓から検出されたが、最終投与 7 日後には全例が検出限界未満となった。(参照 4)

表 15 豚におけるオルビフロキサシン 5 日間筋肉内投与後の平均組織中濃度②

(μg/g 又は mL)

投与量 (mg/kg 体重/日)	試料	最終投与後日数 (日)			
		1	3	7	10
5 (常用量)	血漿	0.13	<0.02	<0.02	—
	皮膚	0.11	<0.02	<0.02	—
	脂肪	0.05	<0.02(2)、0.02*	<0.02	<0.02
	筋肉	0.19	<0.02(2)、0.03*	<0.02	<0.02
	肝臓	0.35	<0.02	<0.02	—
	腎臓	1.1	<0.02(2)、0.02*	<0.02	<0.02
	小腸	0.21	<0.02	<0.02	—
	投与部位筋肉	0.20	<0.02	<0.02	—
10 (2倍量)	血漿	0.16	<0.02	<0.02	—
	皮膚	0.13	<0.02	<0.02	—
	脂肪	0.07	<0.02	<0.02	—
	筋肉	0.22	<0.02	<0.02	—
	肝臓	0.52	<0.02	<0.02	—
	腎臓	1.3	0.02	<0.02	<0.02
	小腸	0.24	<0.02	<0.02	—
	投与部位筋肉	0.32	<0.02	<0.02	—

n=3 — : 分析せず 検出限界: 0.02 μg/g 又は mL ( ) : 例数

\*: 検出限界未満の試料があったため、平均値ではなく試料ごとの濃度を記載

## (5) 残留試験 (牛、5 日間筋肉内投与) ①

子牛 (ホルスタイン種、3~4か月齢、雌3頭/時点/群) にオルビフロキサシン製剤を5日間筋肉内投与 (オルビフロキサシンとして5(常用量)又は10(2倍量) mg/kg 体重/日) し、残留試験が実施された。最終投与1、3、7、10、14、21及び28日後に組織中濃度をHPLCにより測定した (検出限界: 0.02 μg/g 又は mL)。

結果を表16に示した。5 mg/kg 体重/日投与群では、腎臓から最終投与10日後まで、投与部位筋肉からは最終投与7日後まで検出されたが、最終投与14日後には全例が検出限界未満となった。10 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与10日後まで腎臓及び投与部位筋肉から検出されたが、最終投与14日後には全例が検出限界未満となった。(参照4)

表 16 牛におけるオルビフロキサシン 5 日間筋肉内投与後の平均組織中濃度①

(μg/g 又は mL)

投与量 (mg/kg 体重/日)	試料	最終投与後日数 (日)					
		1	3	7	10	14	21
5 (常用量)	血漿	<0.02	<0.02	—	—	—	—
	脂肪	<0.02	<0.02	—	—	—	—
	筋肉	<0.02(2)、 0.02*	<0.02	<0.02	—	—	—
	肝臓	0.04	<0.02	<0.02	—	—	—
	腎臓	0.16	<0.02、0.02、 0.03*	<0.02(2)、 0.02*	0.02	<0.02	<0.02
	小腸	0.02	<0.02	<0.02	—	—	—
	投与部位 筋肉	8.9	0.04	<0.02、0.04、 0.05*	<0.02	<0.02	—
10 (2倍量)	血漿	0.02	<0.02	<0.02	—	—	—
	脂肪	<0.02	<0.02	—	—	—	—
	筋肉	0.04	<0.02	<0.02	—	—	—
	肝臓	0.08	<0.02	<0.02	—	—	—
	腎臓	0.37	0.05	<0.02(2)、 0.04*	<0.02、 0.03(2)*	<0.02	<0.02
	小腸	0.07	<0.02	<0.02	—	—	—
	投与部位 筋肉	7.2	1.7	0.17	<0.02(2)、 0.09*	<0.02	<0.02

n=3 — : 分析せず 検出限界: 0.02 μg/g 又は mL ( ) : 例数

\*: 検出限界未満の試料があったため、平均値ではなく試料ごとの濃度を記載

## (6) 残留試験 (牛、5 日間筋肉内投与) ②

子牛（ホルスタイン種、104～116 日齢、雄 3 頭/時点/群）にオルビフロキサシン製剤を 5 日間筋肉内投与（オルビフロキサシンとして 5 (常用量) 又は 10 (2 倍量) mg/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。最終投与 1、3、7、10 及び 14 日後に組織中濃度を HPLC により測定した（検出限界: 0.02 μg/g 又は mL）。

結果を表 17 に示した。5 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 7 日後に投与部位筋肉の 1 例から検出されたが、最終投与 10 日後にはいずれの組織からも検出されなかった。

10 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与 3 日後に、血漿及び筋肉を除く組織から検出されたが、最終投与 7 日後には全例が検出限界未満となつた。（参照 4）

表 17 牛におけるオルビフロキサシン 5 日間筋肉内投与後の平均組織中濃度②  
( $\mu\text{g/g}$  又は  $\text{mL}$ )

投与量 ( $\text{mg/kg}$ 体重/日)	試料	最終投与後日数 (日)				
		1	3	7	10	14
5 (常用量)	血漿	<0.02	<0.02	—	—	—
	脂肪	<0.02(2)、0.06*	<0.02(2)、0.07*	<0.02	<0.02	—
	筋肉	<0.02、0.02(2)*	<0.02	<0.02	—	—
	肝臓	0.04	<0.02	<0.02	—	—
	腎臓	0.17	<0.02、0.02、 0.04*	<0.02	<0.02	—
	小腸	0.03	<0.02	<0.02	—	—
	投与部位 筋肉	0.65	<0.02、0.04、 0.06*	<0.02(2)、0.12*	<0.02	<0.02
10 (2倍量)	血漿	0.06	<0.02	<0.02	—	—
	脂肪	<0.02、0.03、 0.05*	<0.02(2)、0.02*	<0.02	<0.02	—
	筋肉	0.10	<0.02	<0.02	—	—
	肝臓	0.14	<0.02、0.02、 0.03*	<0.02	<0.02	—
	腎臓	0.51	0.07	<0.02	<0.02	—
	小腸	0.11	<0.02、0.02、 0.03*	<0.02	<0.02	—
	投与部位 筋肉	11	<0.02、0.11、 2.0*	<0.02	<0.02	—

n=3 — : 分析せず 検出限界 :  $0.02 \mu\text{g/g}$  又は  $\text{mL}$  ( ) : 例数

\* : 検出限界未満の試料があったため、平均値ではなく試料ごとの濃度を記載

#### (7) 残留試験 (乳汁、5 日間筋肉内投与) ①

牛 (3頭/時点/群) にオルビフロキサシン製剤を 5 日間筋肉内投与 (オルビフロキサシンとして 5 (常用量) 又は 10 (2倍量)  $\text{mg/kg}$  体重/日) し、乳汁中の残留試験が実施された。投与前、最終投与 6 時間後以降 7 日後まで、1 日 2 回搾乳し、乳汁中濃度を HPLC により測定した (検出限界 :  $0.02 \mu\text{g/g}$ )。

結果を表 18 に示した。5  $\text{mg/kg}$  体重/日投与群では、最終投与 22 時間後まで全例から検出されたが、以後急激に減少し、最終投与 57 時間後には全例が検出限界未満となつた。10  $\text{mg/kg}$  体重/日投与群では、最終投与 57 時間まで全例から検出されたが、最終投与 142 時間後には全例が検出限界未満となつた。(参照 4)

表 18 牛におけるオルビフロキサシン 5 日間筋肉内投与後の平均乳汁中濃度① (μg/g)

投与量 (mg/kg 体重/日)	投与前	最終投与後時間 (時間)						
		6	22	33	46	57	70	81
		0 日	1 日		2 日		3 日	
5	<0.02	0.71	0.07	<0.02、0.04、 0.05*	<0.02(2)、 0.02*	<0.02	<0.02	—
10	<0.02	0.97	0.24	0.16	0.09	0.07	<0.02、 0.06、0.08*	0.04、0.05*

投与量 (mg/kg 体重/日)	最終投与後時間 (時間)						
	94	105	118	129	142	153	166
	4 日		5 日		6 日		7 日
5	—	—	—	—	—	—	—
10	<0.02、0.04、 0.05*	<0.02、 0.03、0.04*	<0.02、 0.03(2)*	<0.02(2)、 0.03*	<0.02	<0.02	—

n=3 — : 分析せず 検出限界 : 0.02 μg/g ( ) : 例数

\*: 検出限界未満の試料があったため、平均値ではなく試料ごとの濃度を記載

## (8) 残留試験（乳汁、5 日間筋肉内投与）②

牛（3頭/時点/群）にオルビフロキサシン製剤を5日間筋肉内投与（オルビフロキサシンとして5（常用量）又は10（2倍量）mg/kg 体重/日）し、乳汁中の残留試験が実施された。投与前、最終投与6時間後以降7日後まで、1日2回搾乳し、乳汁中濃度をHPLCにより測定した（検出限界：0.02 μg/g）。

結果を表19に示した。5 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与54時間後には全例が検出限界未満となった。10 mg/kg 体重/日投与群では、最終投与54時間後には1例からのみ検出され、最終投与66時間後には全例が検出限界未満となった。（参照4）

表 19 牛におけるオルビフロキサシン 5 日間筋肉内投与後の平均乳汁中濃度② (μg/g)

投与量 (mg/kg 体重/日)	投与前	最終投与後時間 (時間)			
		6	18	30	42
		0 日	1 日		2 日
5	<0.02	0.75	0.09	0.03	<0.02(2)、0.03*
10	<0.02	1.5	0.22	0.06	0.03

投与量 (mg/kg 体重/日)	最終投与後時間 (時間)				
	54	66	78	90	102
	2 日	3 日		4 日	
5	<0.02	<0.02	—	—	—
10	<0.02(2)、0.03*	<0.02	<0.02	—	—

n=3 — : 分析せず 検出限界 : 0.02 μg/g ( ) : 例数

\*: 検出限界未満の試料があったため、平均値ではなく試料ごとの濃度を記載

### 3. 遺伝毒性試験

#### (1) 遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧

遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 20 及び 21 にまとめた。

(参照 3、5)

表 20 *in vitro* 試験

試験	試験対象	投与量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA98、TA100	0.008、0.016、0.032、0.063、0.125、0.25、0.5 µg/plate (±S9)、プレート法	陰性
	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0.016、0.032、0.063、0.125、0.25、0.5、1.0 µg/plate (±S9)、プレート法	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100	0.0063、0.0125、0.025、0.05、0.1 µg/plate (±S9)、IMF 法	陰性
	<i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0.032、0.063、0.125、0.25、0.5 µg/plate (±S9)、IMF 法	陰性
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 (CHL/IU) 細胞	160、320、640、1,280 µg/mL <sup>a</sup> (-S9)、直接法	陽性 (640 µg/mL)
		585、1,170、2,340、4,680 µg/mL (±S9)、代謝活性法	陰性

a : 640 µg/mL で 48 時間処理した場合に染色体の構造異常を有する細胞が軽度に増加した (陽性)。  
また、倍数性細胞の出現頻度を軽度に増加させた (疑陽性)。1,280 µg/mL では強い細胞毒性が認められ評価できなかった。

表 21 *in vivo* 試験

試験系	試験対象	投与量	結果
小核試験	マウス骨髄細胞	100、200、400 mg/kg 単回腹腔内投与 <sup>b</sup>	陰性
		100 mg/kg/日 4日間腹腔内投与 <sup>b</sup>	陰性
不定期 DNA 合成 試験	SD 雄ラット肝細胞	500、2,000 mg/kg 単回経口投与 処理時間：投与 2~3 時間 <sup>c</sup>	陰性
		500、2,000 mg/kg 単回経口投与 処理時間：投与 13~15 時間 <sup>d</sup>	陰性

<sup>b</sup> : 陽性対照としてマイトマイシン C を使用<sup>c</sup> : 陽性対照としてジメチルニトロソアミンを使用<sup>d</sup> : 陽性対照として 2-アセチルアミノフルオレンスを使用

500 mg/kg 体重/日投与群において、陰性対照群と比較して 5% 水準で有意なネットグレイン数の増加が認められたが、背景データの範囲内の変動範囲であること、用量依存性が認められないことから DNA 損傷性による結果とは断定されなかった。

上記のように実施された *in vitro* 試験で一部遺伝毒性が認められたが、*in vivo* 試験の結果はいずれも陰性であり、オルビフロキサシンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

## (2) 光遺伝毒性

光遺伝毒性に関する *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 22 に示した。(参照 6、7)

表 22 オルビフロキサシンの光遺伝毒性試験

試験	試験対象	投与量	結果
染色体異常 試験 ( <i>in vitro</i> )	チャイニーズハムスター肺由 来 (CHL/IU) 細胞	非照射群 1.0、2.0、4.0 mg/mL 光照射群 0.00094、0.0019、 0.0038、0.0075、0.015、0.030 mg/mL	陽性 <sup>a</sup>
小核試験 ( <i>in vivo</i> )	ヘアレスマウス (HR-1 系) 皮 膚細胞	0、1、3、10、30 mg/kg <sup>b</sup> 単回経口投与	陽性 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> : 非照射群の 4.0 mg/mL 投与群及び光照射群では 0.0075 mg/mL 以上投与群で構造異常を有する細胞の有意な増加が見られた。光照射によって染色体異常を 50% 誘発する濃度 (ED<sub>50</sub>) は 12 µg/mL と推定された。オルビフロキサシンの CHL/IU 細胞に対する染色体異常の誘発は、光照射により増強されることが示された。

<sup>b</sup> : 陽性対照試験 (塩酸ロメフロキサシン 25 mg/kg 投与)、陰性対照試験 (非照射群 10、30 mg/kg 投与) を同時に実施。

<sup>c</sup> : 30 mg/kg 投与群において小核出現頻度が有意に増加した。本試験の最大無作用量は 10 mg/kg と考えられた。

オルビフロキサシンを用いた *in vitro* 及び *in vivo* の光遺伝毒性試験の結果はいずれも

陽性であったが、染色体異常試験では 0.0075 mg/mL 以上投与群で、また小核試験では 30mg/kg 投与群でのみ異常が認められた。

フルオロキノロンの光遺伝毒性の主要な原因は、キノリン環 C8 位原子の活性化及び活性酸素・フリーラジカルであるとされている。

フルオロキノロンの光遺伝毒性の特性としては、キノリン環 C8 位にハロゲン基を有することにより光遺伝毒性が増強するとされ、C8 位にクロル基よりもフルオロ基を有する方が光照射による染色体異常誘発増強作用が強いことが報告されている。また、キノリン環 N1 位のシクロプロピル基が光遺伝毒性の増強に関与する可能性が推察される一方、C8 位にメトキシ基を導入することにより光毒性が減弱し、光照射による染色体異常誘発作用も減弱するという報告がある。

また、少ないながらフルオロキノロンの光発がん性に関する報告もあるが、ヒトで臨床的に使用した場合、血中濃度及び皮内濃度等から見積もっても、光発がん性の可能性は極めて小さいと結論付けられている。

オルビフロキサシンと同様キノリン環 C8 位にフルオロ基を有し、光遺伝毒性が強いと分類されるヒト用フルオロキノロンにはスバルフロキサシン及びロメフロキサシン等があり、*in vitro* 染色体異常試験及び *in vitro* 小核試験等で光遺伝毒性が確認されている。オルビフロキサシンはキノリン環 C8 位にフルオロ基を有することから光遺伝毒性を示す可能性は否定できないが、スバルフロキサシン及びロメフロキサシンにおいては、ヒトの皮膚における腫瘍やがんの発生に関する報告例はない。

また、スバルフロキサシンを用いた *in vitro* の小核試験において、スバルフロキサシンを含むフルオロキノロンによる光染色体異常はラジカルスカベンジャーにより抑制されないが、DNA トポイソメラーゼ II を不活化するアジ化ナトリウムにより抑制される。これらのフルオロキノロンの光遺伝毒性の発現の機序は活性酸素による作用ではなく、DNA 鎮切断に関与するトポイソメラーゼ II に対する作用に起因すると考えられている。オルビフロキサシンについても DNA に直接作用するものではなく、同様の機序であると推察される。現在は、遺伝毒性物質であっても DNA に直接作用しないものであれば閾値の設定は可能であると考えられている。

(参照 5、8、9)

上記の理由から、閾値の設定は可能であると考えられた。

#### 4. 急性毒性試験

マウス (ICR 系、6 週齢、雌雄各 5 四群) 及びラット (SD 系、6 週齢、雌雄各 5 四群) を用いて、経口、筋肉内及び静脈内の 3 投与経路による急性毒性試験が実施された。

結果を表 23 に示した。

マウス、ラットともに筋肉内投与による一般状態の変化はみられなかった。経口及び静脈内投与では、自発運動の減少や腹臥姿勢、振戦、間代性痙攣又は強直性痙攣など、中枢神経系への影響を示す徵候がみられたが、生存動物では投与翌日までに正常状態に回復した。死亡動物においても、ほぼ同様の変化及び死戦期呼吸、チアノーゼなどが認められた。(参照 3)

表 23 マウス及びラットにおけるオルビフロキサシンの LD<sub>50</sub>

動物種 (系統、週齢)	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	
		雄	雌
マウス (ICR 系、6 週齢)	経口	>2,000	>2,000
	筋肉内	>500	>500
	静脈内	250 (205~315)	283 (241~321)
ラット (SD 系、6 週齢)	経口	1,669 (1,324~3,696)	>2,000
		>2,000	>2,000
	筋肉内	>200	>200
		>200	>200
	静脈内	262 (223~299)	294 (263~325)
		233 (210~256)	270 (213~301)

## 5. 亜急性毒性試験

### (1) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、6 週齢、雌雄各 12 匹/群) を用いたオルビフロキサシンの 4 週間強制経口投与 (0、50、250 又は 750 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

750 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が投与開始 21 日後に死亡し、被験物質によるものと考えられたが、断定はできなかった。

体重では、750 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与開始 3 日後以降、摂餌量の低下を伴う増加抑制が認められた。

眼科的検査では異常は認められなかった。

尿検査では、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で尿タンパク質及びケトン体の増加傾向が認められ、750 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で pH の低下傾向もみられた。また、尿沈渣では各投与群の雌雄で被験物質由来と考えられる多角形板状結晶又は針状結晶が観察された。

血液学的検査では、250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌でリンパ球比率の高値と分節核球比率の低値が認められた。750 mg/kg 体重/日投与群の雄では APTT の短縮が認められ、雌では Hb 及び MCH の低値と WBC の増加が認められた。

血液生化学検査では、250 mg/kg 体重/日投与群の雄と 750 mg/kg 体重/日投与群の雌で Cl の減少が認められた。750 mg/kg 体重/日投与群の雄では、K の減少、Ca 及び P の増加、ALT 活性並びに A/G 比、Alb 比率及び  $\alpha_2$ -Glob 比率の上昇と  $\alpha_1$ -Glob 比率の低下が、雌では、Ca、Glu の増加及び BUN の減少がみられた。

剖検では、750 mg/kg 体重/日投与群の全例で盲腸の拡張が、雌雄の 1 ないし 2 例には腎臓の表面の不整、白色斑散在、肥大及び退色が認められた。250 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例でも盲腸の軽度な拡張が観察された。

臓器重量では、250 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 750 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、肝臓、脾臓、腎臓及び盲腸 (内容物除去の前後) の絶対若しくは相対重量の増加又は増

加傾向が認められ、250 mg/kg 体重/日投与群の雌でも盲腸（内容物除去前）の絶対及び相対重量の増加がみられた。また、750 mg/kg 体重/日投与群の雄で胸腺の絶対及び相対重量の減少が認められた。

病理組織学的検査では、生存動物の肝臓、胸腺、脾臓及び腎臓において、投与に起因すると思われる影響が認められた。肝臓では小葉中心帯の肝細胞肥大や小葉周辺帯における肝細胞の空胞減少が 250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄数例で認められた。胸腺では 750 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で萎縮がみられた。脾臓では 250 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で濾胞過形成がみられた。腎臓では 750 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で乳頭部における集合管上皮細胞の軽微な壊死、炎症性細胞浸潤及び尿細管拡張を伴う集合管内結晶物が認められた。750 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例には、集合管上皮細胞や乳頭部の被覆上皮細胞内に軽微な硝子滴が観察された。（参照 3）

投与群に認められた盲腸所見は、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

本試験の NOAEL は、50 mg/kg 体重/日と考えられた。

## (2) 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、6 週齢、雌雄各 12 匹/群）を用いたオルビフロキサシンの 13 週間強制経口投与（0、50、150 又は 500 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。対照群及び 500 mg/kg 体重/日投与群には雌雄各 8 匹の 4 週間休薬による回復群が設定された。

投与期間及び回復期間を通じて、全ての投与群に死亡例及び一般状態の異常は認められなかった。

体重については、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で投与 3 日後に摂餌量低下を伴う低値を示したが、その後は対照群とほぼ同様に推移した。回復期間中は対照群を上回る体重増加量を示し、摂餌量は対照群に比較して増加した。

眼科的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

尿検査では、投与群の雌雄で沈渣中に多角形板状結晶又は針状結晶が観察された。150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で尿タンパク質及びケトン体の増加傾向、150 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 500 mg/kg 体重/日投与群の雌で尿比重の高値がみられた。休薬後は 500 mg/kg 体重/日投与群で尿量の増加傾向がみられたが、多角形板状結晶及び針状結晶は観察されなかった。

血液学的検査では、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で Hb 及び Ht の減少が認められた。500 mg/kg 体重/日投与群の雄で RBC の減少、APTT の短縮、雌で Hb 及び Ht の減少、雌雄で白血球百分率のリンパ球比率の上昇及び分節核球比率の低下がみられた。休薬後、これらの変化はほぼ回復した。

血液生化学的検査では、投与群の雌雄で  $\gamma$ -Glob 比率の低下が認められ、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALP 活性の上昇又は上昇傾向、雄で Cre、Ca 及び P の増加が認められた。休薬後も ALP 活性の上昇と P の増加、 $\gamma$ -Glob 比率の低下がみられた。

剖検では、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄ほぼ全例で盲腸の拡張が認められた。また、

雄の5例では腎臓に白色斑又は軽度な肥大がみられた。

臓器重量では、投与群の雌雄で内容物除去前又は除去後の盲腸の絶対及び相対重量の増加がみられた。さらに、500 mg/kg 体重/日投与群の雄では肝臓、腎臓及び精巣の絶対及び相対重量の増加、雌では肝臓及び腎臓の相対重量の増加が認められた。肝臓の相対重量の増加は 150 mg/kg 体重/日投与群の雄にもみられた。そのほか、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で胸腺の絶対重量の減少、心臓及び肺の相対重量の増加がみられた。休薬後においても盲腸重量の増加がみられた。

病理組織学的検査では、投与に起因する影響が、胃、肝臓、脾臓及び腎臓に認められた。胃では 150 mg/kg 体重/日以上投与群の雄又は雌で腺胃の腺腔拡張が認められた。肝臓では 150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心帯肝細胞の肥大又は空胞化がみられ、500 mg/kg 体重/日投与群の雄では小葉辺縁帯肝細胞の空胞が減少した。脾臓では、150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で濾胞の過形成が増加した。また、軽微な髓外造血の亢進が 150 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で少数例にみられた。腎臓では 500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に軽度の間質性細胞浸潤が、雄にはさらに尿細管の拡張が認められた。また、尿細管の好塩基性変化が 150 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に、軽度の尿細管上皮細胞の肥大が 500 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例に認められた。回復群においてこれらの組織学的变化はいずれも回復又は回復傾向を示した。

本試験でみられた盲腸重量の増加や血液生化学的検査における  $\gamma$ -Glob 比率の低下について、被験物質の抗菌作用に関連した変化と考えられた。(参照 3)

投与群に認められた盲腸所見は、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げつ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。本試験の NOAEL は 50 mg/kg 体重/日と考えられた。

### (3) 10 日間亜急性毒性試験（イヌ(若齢)

イヌ（ビーグル種、3か月齢、雄 3 匹/群）を用いたオルビフロキサシン製剤 10 日間強制経口投与（オルビフロキサシンとして 0、5、10 又は 25 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

一般状態では、10 mg/kg 体重/日以上投与群の各 1 例で一過性の嘔吐が認められたが、重篤な影響とは考えられなかった。

体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量では、投与に起因する影響は認められなかった。

剖検では、25 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で上腕骨近位端及び大腿骨近・遠位端、1 例で大腿骨遠位端関節軟骨の一部に水疱性病変が認められたが、関節液の增量は認められなかった。

病理組織学的検査では、25 mg/kg 体重/日投与群で肉眼的に変化が認められた 2 例に関節軟骨の水疱形成が認められた。

以前に実施した 4 か月齢の動物に 25 mg/kg 体重/日の用量で 7 日間連續皮下投与した試験では関節障害はみられなかつたが、本試験では、関節障害に対する感受性がより高いと考えられる 3 か月齢の動物に 25 mg/kg 体重/日の用量で連續経口投与することにより、運動障害は伴わないのでの関節に病変が発現することが示された。(参照 5)

本試験の NOAEL は、10 mg/kg 体重/日と考えられた。

#### (4) 30 日間亜急性毒性試験（イヌ(若齢)

イヌ（ビーグル種、8～10 週齢、雌雄各 4 匹/投与群、雌雄各 2 匹/対照群）を用いたオルビフロキサシンの 30 日間経口投与（0、12.5 又は 25 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

一般状態では、投与群に関節障害が認められた。関節への影響（手根部の内転、腫脹等）は投与開始 2 週後以降にほとんどの動物でみられた。

剖検では、12.5 mg/kg 体重/日投与群では異常は認められなかつたが、25 mg/kg 体重/日投与群では複数の関節に異常を示す例が認められた。

病理組織学的検査では、関節における軟骨細胞の変性、壊死又は軟骨基質の顆粒状変性を始めとした、他のフルオロキノロン系の薬剤で誘発される変化と同様の関節障害に関連した病理組織病変が 25 mg/kg 体重/日投与群の全例と 12.5 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で認められた。（参照 5）

本試験の NOAEL は求められず、LOAEL は 12.5 mg/kg 体重/日と考えられた。

### 6. 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性試験は実施されていない。

#### (1) 2 年間発がん性試験（ラット）

ラット（SD 系、4 週齢、雌雄各 70 匹/群）を用いたオルビフロキサシンの 2 年間混餌投与（0、20、80 又は 200 mg/kg 体重/日）による発がん性試験が実施された。また、投与期間中の血漿中オルビフロキサシン濃度を調べるために雌雄各 20 匹の群が各投与群に設定された。

投与に起因する明らかな臨床症状、体重変化、血液学的及び血液生化学的所見は認められなかつた。

血漿中オルビフロキサシン濃度は、用量依存的に増加した。20 及び 80 mg/kg 体重/日投与群では試験期間を通じて濃度に性差は認められなかつたが、200 mg/kg 体重/日投与群の雄では投与開始 50 週以降から、より高い濃度が認められ、蓄積性があると考えられた。

病理組織学的検査では、200 mg/kg 体重/日投与群において、雌で軽度の肝臓門脈周囲の線維化及び胆管過形成、雄では耳介軟骨病変（auricular chondropathy）が認められた。

腫瘍性病変発生に投与による影響はみられなかつた。（参照 5）

本試験の NOAEL は 80 mg/kg 体重/日と考えられた。発がん性はみられなかつた。

### 7. 生殖発生毒性試験

#### (1) 2 世代生殖毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌雄各 30 匹/群）を用いたオルビフロキサシンの混餌投与（0、20、50 又は 150 mg/kg 体重/日）による 2 世代生殖毒性試験が実施された。被験物質の投与

は、F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>世代ともに交配前70日間及び交配開始後はそれぞれF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>児離乳（生後21日）までの期間を通して行った。

20及び50 mg/kg 体重/日では親及び児動物に関するいずれの指標にも投与の影響はみられなかった。150 mg/kg 体重/日投与群の親動物において、F<sub>1</sub>雌雄に有意な体重増加抑制が認められた。繁殖成績については、F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>世代とともに被験物質投与の影響は認められなかった。

児動物では、150 mg/kg 体重/日投与群において、死亡児数の増加（F<sub>1</sub>）、生後4日の生存率低下（F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>）及び生後4～21日の体重増加抑制（F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>）がみられた。（参照5）

以上より、本試験における NOAEL は親動物及び児動物とともに 50 mg/kg 体重/日と考えられた。

## （2）発生毒性試験（ラット）

ラット（SD系、24匹/群）にオルビフロキサシンを妊娠7～17日に強制経口投与（0、20、100又は500 mg/kg 体重/日）し、妊娠21日に帝王切開して胎児を検査した。

母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量の減少を伴う体重増加抑制がみられた。剖検では胸腺の萎縮及び盲腸の拡張がみられ、下垂体、脾臓、盲腸及び卵巣重量に有意な増加、甲状腺及び胸腺重量に有意な減少が認められた。

胎児では、500 mg/kg 体重/日投与群で、死亡吸収胎児数が有意に増加し、生存胎児に体重の減少と浮腫の発現率の増加が認められた。内臓観察では、500 mg/kg 体重/日投与群で胸腺頸部残留の発現率が上昇した。骨格観察では、骨格変異と考えられる所見が各群にみられ、100 mg/kg 体重/日以上投与群で13肋骨短小の発現率が上昇し、500 mg/kg 体重/日投与群で波状肋骨及び胸椎体分離の発現率に上昇が認められたほか、第5胸骨分節、中足骨及び仙尾椎に骨化遅延が認められた。（参照3）

投与群に認められた盲腸所見は、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。本試験における NOAEL は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児では 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性はみられなかった。

## （3）発生毒性試験（ウサギ）

ウサギ（NZW種、16匹/群）にオルビフロキサシンを妊娠6～18日に強制経口投与（0、10、30又は100 mg/kg 体重/日）し、妊娠28日に帝王切開して胎児を検査した。

母動物では、100 mg/kg 体重/日投与群で投与期間初期に排糞量及び摂餌量の減少が観察され、投与期間中の体重増加に抑制傾向がみられた。10及び30 mg/kg 体重/日投与群でも妊娠8日の摂餌量に有意な減少が認められたが、これらの投与群では一般状態や体重に変化がみられず、毒性影響とは考えられなかった。

胎児では、いずれの投与群においても生存及び発育に投与による影響は認められなかった。また、外表、内臓及び骨格の観察所見並びに奇形及び変異の発現にも投与による影響は認められなかった。（参照3）

本試験における NOAEL は、母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 100 mg/kg 体重/日

と考えられた。催奇形性は認められなかった。

### 8. 微生物学的影響に関する試験

#### (1) 臨床分離菌株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) (豚由来)

豚由来菌株 408 株に対するオルビプロキサシンの MIC を寒天平板希釈法 (*Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida*, *Escherichia coli*) 及び液体希釈法 (*Mycoplasma hyopneumoniae*) により測定した。結果を表 24 に示した。  
(参照 3)

表 24 豚由来菌に対するオルビプロキサシンの  $\text{MIC}_{50}$

菌名	株数	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	
		$\text{MIC}_{50}$	範囲
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	77	$\leq 0.0125$	$\leq 0.0125 \sim 0.78$
<i>Pasteurella multocida</i>	52	0.025	$\leq 0.0125 \sim 0.2$
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	49	0.1	0.025~0.39
<i>Escherichia coli</i>	230	0.1	0.025~3.13

#### (2) 臨床分離菌株に対する MIC (ヒト由来) ①

ヒト由来菌株 64 株に対するオルビプロキサシンの MIC を微量液体希釈法により測定した。結果を表 25 に示した。(参照 5)

表 25 ヒト由来菌に対するオルビプロキサシンの  $\text{MIC}_{50}$

菌名	株数	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	
		$\text{MIC}_{50}$	範囲
<i>Enterococcus</i> sp.	10	8	4~>128
<i>Escherichia coli</i>	10	0.13	$\leq 0.06 \sim >128$
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	9	32	0.25~>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	10	32	16~>128
<i>Clostridium</i> sp.	10	8	0.5~16
<i>Bacteroides</i> sp.	11	16	4~64
<i>Fusobacterium</i> sp.	4	16	16~32

#### (3) 臨床分離菌株に対する MIC (ヒト由来) ②

平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」(平成 18 年 9 月~平成 19 年 3 月実施)において、ヒト臨床分離菌株に対するオルビプロキサシンの約  $5 \times 10^6$  CFU/spot における MIC が調べられている (表 26)。

表 26 ヒト臨床分離菌株に対するオルビフロキサシンの MIC<sub>50</sub>

菌名	株数	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
<b>通性嫌気性菌</b>			
<i>Escherichia coli</i>	30	0.12	$\leq 0.06 > 1$
<i>Enterococcus</i> sp.	30	16	4 > 128
<b>嫌気性菌</b>			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	32	4 > 32
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	8	4-16
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	8	2-16
<i>Eubacterium</i> sp.	20	8	1-32
<i>Clostridium</i> sp.	30	16	16-32
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	4	2-8
<i>Prevotella</i> sp.	20	8	4-32
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	128	16 > 128
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	8	4-32

調査された菌種のうち、最も低い MIC<sub>50</sub> が報告されているのは *E. coli* の 0.12  $\mu\text{g/mL}$  であり、MIC<sub>calc</sub><sup>3</sup> は 3.373  $\mu\text{g/mL}$  (0.003373 mg/mL) と算出された。(参照 10)

## 9. その他の試験

### (1) 光毒性試験 (マウス)

マウス (BALB/cAnNCrlCrlj、雌、5 匹/群) にオルビフロキサシン製剤を単回強制経口投与 (0、10、30 又は 100 mg/kg 体重) し、光毒性試験が実施された。被験動物は被験物質の投与前に背部被毛を除毛され、投与後には UVA 波 (約 20 J/cm<sup>2</sup>) が照射され、経時的 (照射 4、24、48、72 又は 96 時間後) に耳介及び背部の皮膚反応、耳介厚及び一般状態を観察した。非投与対照群として各群 5 匹の触媒 (0.5 w/v% カルメロースナトリウム水溶液) 及び陽性対照物質 (塩酸ロメフロキサシン 100 mg/kg 体重) 投与群<sup>4</sup>を設けた。また、100 mg/kg 体重投与群には非照射対照群を設けた。

皮膚反応では、100 mg/kg 体重投与群において、照射 4 時間後に全例の耳介及び背部皮膚で紅斑が、照射 24 時間後には全例の背部皮膚で浮腫が認められ、陽性率が 100% となつた。その他の被験物質投与群では皮膚反応は観察されず、非照射対照群も変化は認められなかつた。

耳介厚及び一般状態の観察では、非照射対照群、非投与対照群とともに変化は認められなかつた。また、いずれの群でも体重増加の異常及び一般状態の変化は観察されなかつた。

<sup>3</sup> 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90% 信頼限界の下限値

<sup>4</sup> 陽性対照群の全ての個体で、皮膚反応における光毒性の陽性率が 100% となることが試験成立の条件とされた。

なお、陽性対照物質投与群では照射 4 時間後に全例に紅斑が認められ陽性率は 100% となつた。

以上より、本試験の条件下において 100 mg/kg 体重投与群で光毒性が認められた。(参照 5)

本試験の NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えられた。

## (2) 眼粘膜一次刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (日本白色種、4か月齢、雄、6匹) の左眼結膜囊内にオルビプロキサシン 5% 製剤 0.1 mL を単回投与し、角膜の損傷状態を検査した。また、その半数は投与 30 秒後に洗眼し、その効果も確認した。

その結果、結膜に投与 1 及び 24 時間後に発赤がみられ、腫脹を伴う例もみられたが、いずれも投与 48 時間以内に消失した。また、投与後洗眼した例では結膜に発赤はみられたが浮腫はみられず、洗眼により刺激性反応は軽減された。(参照 3)

## (3) 皮膚一次刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (日本白色種、雄、6匹) の除毛した背部皮膚にオルビプロキサシン 5% 製剤をリント布に 0.5 mL 塗り 4 時間適用した。

その結果、被験物質投与に起因する影響は全例で認められなかつた。(参照 3)

## 10. 一般薬理試験

オルビプロキサシンの一般薬理作用を表 27 に示した。(参照 3)

表 27 オルビフロキサシンの一般薬理作用

試験項目	動物種 (匹数)	投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	結果
一般状態	マウス (5)	筋肉内	100	作用なし
	イヌ (5)	筋肉内	15、30	15 mg/kg 体重：作用なし 30 mg/kg 体重：全例に投与直後から投与 3 時間後までに軽度の振戦及び投与 5 時間後まで嘔吐が発現
体温	ラット (5)	筋肉内	30、100	作用なし
	イヌ (3)	筋肉内	15、30	作用なし
血圧	イヌ (3)	筋肉内	筋肉内	作用なし
心拍数				
心電図				
アセチルコリン	モルモット (4)	添加	$3 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-4}$ (g/mL)	作用なし
ヒスタミン				作用なし
小腸炭末輸送能	マウス (5)	筋肉内	30、100	作用なし
胃液分泌	ラット (5)	筋肉内	30、100	作用なし
血小板凝集	モルモット (3)	添加	$3 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-4}$ (g/mL)	$3 \times 10^{-5}$ g/mL : コラーゲン、ADP 凝集に対して作用なし $1 \times 10^{-4}$ g/mL : ADP 凝集を軽度抑制
血液凝固	ラット (3)	添加	$3 \times 10^{-5} \sim 1 \times 10^{-4}$ (g/mL)	$3 \times 10^{-5}$ 、 $1 \times 10^{-4}$ g/mL : PT、APTT に作用なし
尿量及び尿中 電解質排泄	生食負荷 ラット (5)	添加	3~100	3、10 mg/kg 体重：作用なし 30 mg/kg 体重：尿量、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 排泄量が減少傾向 100 mg/kg 体重： $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 排泄量及び $\text{Na}^+/\text{K}^+$ 値が減少、 $\text{K}^+$ 排泄量は増加

### III. 食品健康影響評価

#### 1. 毒性学的影響について

##### (1) 遺伝毒性試験

###### ① 遺伝otoxicity

遺伝毒性試験については、*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び CHL/TU 細胞を用いた染色体異常試験が、*in vivo* 試験としてマウス骨髄細胞を用いた小

核試験及びラット肝細胞を用いた不定期DNA合成試験が実施された。*in vitro*試験の一部で陽性結果が得られたものの、*in vivo*試験の結果はいずれも陰性であり、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

## ②光遺伝毒性

光遺伝毒性については、*in vitro*及び*in vivo*試験の結果はいずれも陽性であったが、染色体異常試験では0.0075 mg/mL以上投与群で、また小核試験では30mg/kg投与群でのみ異常が認められた。

オルビフロキサシンと同様にキノリン環C8位にフルオロ基を有し、光遺伝毒性が強いと分類されるヒト用フルオロキノロン系抗菌剤であるスパルフロキサシン及びロメフロキサシンでは、*in vitro*染色体異常試験及び*in vitro*小核試験等で光遺伝毒性が確認されている。オルビフロキサシンは、キノリン環C8位にフルオロ基を有することから光遺伝毒性を示す可能性は否定できないが、スパルフロキサシン及びロメフロキサシンにおいて、ヒトの皮膚における腫瘍やがんの発生に関する報告例がないこと、また、オルビフロキサシンの光遺伝毒性の発現の機序はDNAに直接作用するものではなく、DNA鎖切断に関与するトポイソメラーゼIIに対する作用に起因すると考えられており、遺伝毒性物質であってもDNAに直接作用しないものであれば閾値の設定は可能と考えられることから、オルビフロキサシンは生体にとって特段問題となる光遺伝毒性はないものと考えられ、ADIの設定は可能であると判断した。

## (2) 亜急性毒性試験

亜急性毒性試験については、ラットの4週間及び13週間経口投与試験並びにイヌの10日間及び30日間経口投与試験が実施された。これらの試験の中で、最も低い用量において認められた毒性は、3か月齢のイヌを用いた10日間の経口投与試験でみられた関節病変であり、NOAELは10mg/kg体重/日投与群であったが、8~10週齢のイヌを用いた30日間経口投与試験においても、最小用量投与群で関節病変がみられ、LOAELは12.5mg/kg体重/日であった。

オルビフロキサシンの毒性学的ADIを設定するにあたっては、30日間の経口投与試験が、10日間の試験に比べてより若齢のイヌを用いた試験であり、試験期間も長期間であることから、この試験のLOAEL 12.5mg/kg体重/日を根拠として採用することが適切であると考えられた。

しかしながら、30日間の試験期間も、亜急性毒性試験における試験期間としては比較的短いものであり、イヌに対するキノロン剤の関節影響に関しては、サラフロキサシンにおいて、14日間の投与試験よりも13週間の投与試験で5倍程度強い毒性を示した報告<sup>5</sup>のあることを考慮する必要があると考えられた。

<sup>5</sup> イヌ（3か月齢）を用いた14日間の経口投与試験におけるNOAELが50mg/kg体重/日（参照11）であるのに対し、イヌ（幼若（immature））を用いた13週間の経口投与試験におけるNOAELが10mg/kg体重/日（参照12）という報告がある。

### (3) 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性及び発がん性試験については、ラットの 2 年間発がん性試験が実施された。雌で軽度の肝臓門脈周囲の線維化及び胆管の過形成が、雄で耳介軟骨病変がみられ、NOAEL 80 mg/kg 体重/日が得られた。発がん性はみられなかった。

### (4) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験については、ラットの 2 世代生殖毒性試験、ラット及びウサギの発生毒性試験が実施された。2 世代生殖毒性試験では、親動物で体重増加抑制が、児動物で死亡児数の増加、生後 1 及び 4 日の生存率の低下、体重増加抑制がみられ、NOAEL は親動物、児動物共に 50 mg/kg 体重/日であった。生殖毒性はみられなかった。ラットの発生毒性試験では、母動物で体重増加抑制及び臓器重量の変化が、胎児では骨格変異の発現率の上昇がみられ、NOAEL は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 20 mg/kg 体重/日であった。ウサギの発生毒性試験では、母動物で体重増加抑制傾向がみられたが、胎児には投与の影響はみられず NOAEL はそれぞれ 30 及び 100 mg/kg 体重/日であった。いずれの試験でも催奇形性はみられなかった。

### (5) 光毒性

光毒性試験として、マウスにオルビフロキサシンを単回経口投与後に UV を照射する試験が実施され、オルビフロキサシンの光毒性が確認された。最高用量投与群でのみ皮膚反応（紅斑及び浮腫）がみられ、NOAEL 30 mg/kg 体重/日が得られた。

### (6) 毒性学的 ADI のエンドポイントの選択

オルビフロキサシンは、各種遺伝毒性試験において *in vitro* 試験の一部を除き陰性であること、また、光遺伝毒性試験では陽性であったが、DNA を直接損傷する作用は有しないと考えられることから、生体にとって特段問題となるような遺伝毒性は有しないと考えられ、発がん性も認められなかった。以上より、オルビフロキサシンは、遺伝毒性発がん物質ではなく、ADI の設定は可能であると考えられた。

各種毒性試験のうち最も低い毒性影響は、3 か月齢のイヌを用いた 10 日間の経口投与試験でみられた関節病変であり、NOAEL は 10 mg/kg 体重/日投与群であったが、より若齢であり、毒性影響が大きいと考えられる 8~10 週齢のイヌを用いた 30 日間亜急性毒性試験における関節への影響による、LOAEL 12.5 mg/kg 体重/日を ADI 設定の根拠として採用するのが適切であると判断された。毒性学的 ADI は、この LOAEL に安全係数として 1,000 (種差 10、個体差 10 並びに LOAEL を用いること、根拠とする試験の試験期間が短いこと並びに慢性毒性及び発がん性試験の知見が不足していることによる追加の 10) を適用し、0.013 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

## 2. 微生物学的影響について

VICH ガイドラインに基づく新たに試算を行うに足る詳細な知見が、平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」から得られ

ており、この結果から微生物学的ADIを算出することができる。

MIC<sub>calc</sub>に0.003373 mg/mL、細菌が暴露される分画として1、結腸内容物220 g、ヒト体重60 kgを適用し、VICHの算出式により、

$$ADI = \frac{0.003373 \text{ (mg/mL)}^{*1} \times 220^{*2}}{1^{*3} \times 60^{*4}} = 0.012 \text{ mg/kg 体重/日}$$

\*1：試験薬に活性のある最も関連のある属の平均MIC<sub>50</sub>の90%信頼限界の下限値

\*2：結腸内容物(g)

\*3：経口用量として生物学的に利用可能な比率

オルビフロキサシンの経口投与における糞中回収率等に関する知見が得られないため、係数1を採用した。

\*4：ヒト体重(kg)

と算出された。

### 3. 食品健康影響評価について

オルビフロキサシンについては、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADIの設定は可能であると考えられた。

微生物学的ADI(0.012 mg/kg 体重/日)は、毒理性のADI(0.013 mg/kg 体重/日)よりも小さいことから、オルビフロキサシンのADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。

オルビフロキサシン 0.012 mg/kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

〈別紙：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ADP	アデノシン 2 リン酸
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスマニナーゼ (GPT))
APTT	活性化トロンボプラスチン時間
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
Cre	クレアチニン
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素) 量
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MCH	平均赤血球血色素量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	50%最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
UV	紫外線
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議
WBC	白血球数

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日 厚生労働省告示第499号）
2. The Merck Index, 14 th ed. 2006
3. 大日本製薬株式会社、ビクタス水溶散 25% 動物用医薬品製造承認申請書及び添付資料（未公表）
4. 大日本製薬株式会社、ビクタス、ビクタス注射液 5% 製造承認申請書添付資料概要（未公表）
5. 大日本製薬株式会社、「オルビフロキサシンを有効成分とする豚の飲水添加剤」の食品健康影響評価に係る補足資料（未公表）
6. (財)食品安全センター秦野研究所、オルビフロキサシンのチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる光染色体異常試験、2009
7. (財)食品安全センター秦野研究所、オルビフロキサシンのマウスを用いる光皮膚小核試験、2009
8. R. Snyder and C Cooper : Photogenotoxicity of Fluoroquinolones in Chinese Hamster V79 Cells: Dependency on Active Topoisomerase II. Photochemistry and Photobiology, 1999; 69(3): 288-293
9. M Kirsch-Volders, M Aardema and A Elhajouji: Concepts of threshold in mutagenesis and carcinogenesis. Mutation Research, 2000; 464: 3-11
10. 食品安全委員会、平成18年度食品安全確保総合調査：動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査、2007年
11. JECFA: Summary of Evaluation Performed , SARAFLOXACIN,1998
12. EMA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, SARAFLOXACIN, SUMMARY REPORT,2009

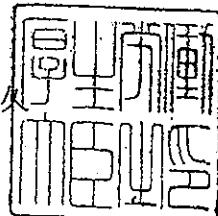


大

厚生労働省発食安0108第6号  
平成26年1月8日

薬事・食品衛生審議会  
会長 西島正弘 殿

厚生労働大臣 田村憲久



○ 質問書

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、貴会の意見を求める。

○ 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

○ ドキシサイクリン

平成26年2月3日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

農業・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26年1月8日付け厚生労働省発食安0108第6号をもって諮詢された、  
食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくドキシ  
サイクリンに係る食品規格（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。

# ドキシサイクリン

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：ドキシサイクリン [Doxycycline]

## (2) 用途：抗菌剤

ドキシサイクリンはテトラサイクリン系の抗生物質である。細菌の70Sリボソームの30Sサブユニットと結合して、t-RNAのリボソームへの結合を阻害することにより、タンパク合成を阻害して静菌作用を発揮し、広い抗菌スペクトルを持つ。

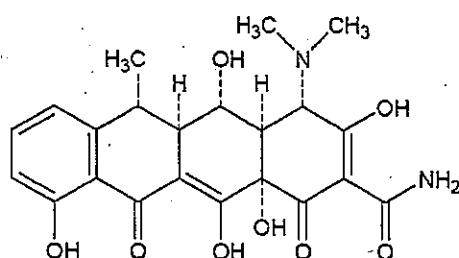
国内では、動物用医薬品として、ドキシサイクリン塩酸塩を有効成分とする豚、鶏（産卵鶏を除く。）及び魚類を対象にした飼料添加剤並びに鶏（産卵鶏を除く。）を対象とした飲水添加剤が承認されている。国内外で、ヒト及び動物用医薬品として使用されている。

## (3) 化学名：

(4*S*, 4*aR*, 5*S*, 5*aR*, 6*R*, 12*aS*) -4-dimethylamino-3, 5, 10, 12, 12*a*-pentahydroxy-6-methyl-1, 11-dioxo-1, 4, 4*a*, 5, 5*a*, 6, 11, 12*a*-octahydrotetracene-2-carboxamide  
(IUPAC)

[4*S*-(4*α*, 4*a* *α*, 5*α*, 5*a* *α*, 6*α*, 12*a* *α*)]-4-(dimethylamino)-1, 4, 4*a*, 5, 5*a*, 6, 11, 12*a*-octahydro-3, 5, 10, 12, 12*a*-pentahydroxy-6-methyl-1, 11-dioxo-2-naphthacenecarboxamide (CAS)

## (4) 構造式及び物性



分子式：C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

分子量：444.43

(5) 適用方法及び用量

ドキシサイクリ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
ドキシサイクリン塩酸塩を有効成分とする飼料添加剤	豚	飼料 1t 当たり 200 g (力価) 以下の量又は 1 日量として体重 1kg 当たり 12mg (力価) 以下の量を飼料に混じて経口投与する。	10 日間
	鶏 (産卵鶏を除く。)	飼料 1t 当たり 200 g (力価) (ふ化後 2 週間以内の鶏にあっては 100g (力価)) 以下の量又は 1 日量として体重 1kg 当たり 24mg (力価) 以下の量を飼料に混じて経口投与する。	10 日間
	すずき目魚類	1 日量として体重 1kg 当たり 50mg (力価) 以下の量を飼料に混じて経口投与する。	20 日間
ドキシサイグリン塩酸塩を有効成分とする飲水添加剤	鶏 (産卵鶏を除く。)	飲水 1L 当たり 200mg (力価) 以下の量又は 1 日量として体重 1kg 当たり 24mg (力価) 以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	10 日間

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

- ・ ドキシサイクリン

② 分析法の概要

試料から 0.1mol/L リン酸緩衝液 (pH 4.5) で抽出する。スチレン系架橋共重合体力ラムを用いて精製した後、*Bacillus cereus* ATCC 11778 を用いたバイオオートグラフィーにより定量する。

定量限界 : 0.05~0.25 μg (力価) / g

(2) 組織における残留

① 豚にドキシサイクリン塩酸塩を7日間混餌投与(200及び400ppm)し、最終投与0(2時間後)、3、5及び7日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度を微生物学的定量法により測定した。

表1: 豚にドキシサイクリン塩酸塩を7日間混餌投与した時の食用組織中のドキシサイクリン濃度  
( $\mu\text{g/g}$ )

混餌濃度 (ppm)	組織	試験 施設	投与後日数			
			0日 (2時間)	3日	5日	7日
200	筋肉	施設1	0.92±0.20	0.14±0.02	<0.05(3)	<0.05(3)
		施設2	0.44±0.32	0.14±0.02	0.05±0.01	<0.05(3)
	脂肪	施設1	0.18±0.04	0.05, <0.05(2)	<0.05(3)	<0.05(3)
		施設2	0.32±0.10	<0.05, 0.06, 0.05	<0.05(3)	<0.05(3)
	肝臓	施設1	2.43±0.58	<0.05, 0.07(2)	<0.05(3)	<0.05(3)
		施設2	1.94±0.22	0.10±0.02	0.06(2), <0.05,	<0.05(3)
	腎臓	施設1	1.31±0.18	0.08(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
		施設2	1.58±0.34	0.16±0.05	<0.05(2), 0.06	<0.05(3)
	小腸	施設1	2.47±0.64	0.12±0.01	<0.05(3)	<0.05(3)
		施設2	1.26±0.24	0.08, <0.05, 0.06	<0.05(3)	<0.05(3)
400	筋肉	施設1	1.68±0.24	0.15(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	脂肪	施設1	0.27±0.12	<0.05(2), 0.06	<0.05(3)	<0.05(3)
	肝臓	施設1	3.34±0.35	0.15±0.04	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	施設1	2.89±3.52	0.30±0.32	<0.05(2), 0.08	<0.05(3)
	小腸	施設1	3.63±0.35	0.20±0.06	<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  $\mu\text{g/g}$

② 鶏にドキシサイクリン塩酸塩を10日間飲水投与（200、500及び1,000ppm）し、最終投与0、5、7、8、9及び10日後に胸筋、皮膚、肝臓、腎臓及び心臓の残留濃度を微生物的定量法により測定した。

表2：鶏にドキシサイクリン塩酸塩を10日間飲水投与した時の食用組織中のドキシサイクリン濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

混餌濃度 (ppm)	組織	試験 施設	投与後日数					
			0 日 (2 時間)	5 日	7 日	8 日	9 日	10 日
200	筋肉	施設1	0.07, <0.05 , 0.10	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	皮膚	施設1	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	肝臓	施設1	0.11±0.06	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	施設1	0.29±0.02	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	心臓	施設1	0.09, <0.05 , 0.16	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
500	筋肉	施設1	0.12±0.06	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
		施設2	0.11±0.07	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	皮膚	施設1	0.09±0.03	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
		施設2	<0.05, 0.08 , 0.09	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	肝臓	施設1	0.23±0.09	<0.05(2) , 0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
		施設2	0.20±0.09	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	施設1	0.37±0.11	<0.05(2) , 0.09	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
		施設2	0.35±0.10	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
1000	心臓	施設1	0.22±0.10	0.06(2) , <0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
		施設2	0.21±0.08	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	筋肉	施設1	1.03±0.30	<0.05(2)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	皮膚	施設1	0.59±0.06	<0.05(3)	0.26 , <0.05(2)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	肝臓	施設1	2.02±0.54	<0.05(2) , 0.06	0.26, <0.05 , 0.27	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
1000	腎臓	施設1	5.80±2.06	0.10 , <0.05(2)	0.45, <0.05 , 0.12	<0.05(2) , 0.10	<0.05(3)	<0.05(2) , 0.06
	心臓	施設1	1.23±0.17	<0.05(3)	0.19, <0.05 , 0.06	<0.05(2) , 0.06	<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  $\mu\text{g/g}$

- ③ ハマチにドキシサイクリン塩酸塩を7日間経口投与(20 mg(力価)/kg 体重/day)し、最終投与1、3、5及び10日後に筋肉、肝臓及び腎臓の残留濃度を微生物学的定量法により測定した。

表3: ハマチにドキシサイクリン塩酸塩を7日間経口投与した時の食用組織中のドキシサイクリン濃度( $\mu\text{g/g}$ )

組織	投与後日数			
	1日	3日	5日	10日
筋肉	<0.15(3)	<0.15(3)	<0.15(3)	<0.15(3)
肝臓	1.31±0.49	<0.25(3)	<0.25(3)	<0.25(3)
腎臓*	0.51	<0.25	<0.25	<0.25

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: 筋肉0.15  $\mu\text{g/g}$ 、肝臓及び腎臓0.25  $\mu\text{g/g}$

\*: 少量のため3尾分をプールしたもの。

- ④ ハマチにドキシサイクリン塩酸塩を7日間経口投与(50 mg(力価)/kg 体重/day)し、最終投与1、3、5、7及び10日後に筋肉、肝臓及び腎臓の残留濃度を微生物学的定量法により測定した。

表4: ハマチにドキシサイクリン塩酸塩を7日間経口投与した時の食用組織中のドキシサイクリン濃度( $\mu\text{g/g}$ )

組織	投与後日数				
	1日	3日	5日	7日	10日
筋肉	0.11±0.02	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
肝臓	0.15±0.04	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
腎臓	0.23±0.03	0.08±0.02	<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  $\mu\text{g/g}$

—: 分析せず

- ⑤ ハマチにドキシサイクリン塩酸塩を7日間経口投与(100 mg(力価)/kg 体重/day)し、最終投与0(1時間)、0(3時間)、1、2、3、5、7、10、12及び15日後に筋肉、肝臓及び腎臓の残留濃度を微生物学的定量法により測定した。

表5：ハマチにドキシサイクリン塩酸塩を7日間経口投与した時の食用組織中のドキシサイクリン濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与後日数	組織		
	筋肉	肝臓	腎臓
0日(1時間)	2.21±0.50	11.69±1.19	3.55±0.64
0日(3時間)	1.92±0.28	8.53±2.11	2.72±0.29
1日	1.61±0.33	8.13±1.53	2.00±0.53
2日	1.09±0.27	7.38±2.43	1.87±0.64
3日	0.81±0.31	3.94±1.53	0.90±0.25
5日	0.38±0.28	2.12±1.78	0.59±0.36
7日	0.15±0.05	0.98±0.52	0.38±0.14
10日	0.06±0.01	0.10±0.04	0.19±0.05
12日	<0.05(5)	0.12±0.02	0.12±0.05
15日	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)

数値(n=5)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  $\mu\text{g/g}$

### 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、食品安全委員会にて意見を求めたドキシサイクリ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: 50 mg/kg 体重/day

(動物種)	ラット
(投与方法)	経口投与
(試験の種類)	亜急性毒性試験
(期間)	6か月

ドキシサイクリンについては、遺伝毒性及び発がん性に関する証拠はみられていないが、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン 及びテトラサイクリンと概ね同じ毒性プロファイルを有していることから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられる。ドキシサイクリンの各種毒性試験における無毒性量 (NOAEL) の最小値は、ラットを用いた6か月間亜急性毒性試験における 50 mg/kg 体重/日と考えた。EMEA では、ドキシサイクリンの安全性評価において、ヒト腸内細菌叢への影響についての知見を用いる方が適切とされ、毒性学的ADI は設定されておらず、当委員会としても、同様の考え方に基づき、微生物学的な影響からADI を設定することとした。

## ② 微生物学的ADIについて

平成18年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」により、詳細な知見が得られており、この結果からVICH ガイドラインに基づいて微生物学的ADI を算出することができる。

ドキシサイクリンのMIC<sub>calc</sub>\*1は0.000457 mg/mL、結腸内容物に220 g/day、微生物が利用可能な経口用量の分画（細菌が暴露される分画）に31.5%、ヒト体重60 kg を適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.000457 (\text{mg/mL}) \times 220 (\text{g})}{0.315^{*2} \times 60 (\text{kg})} = 0.0053$$

\*1：その薬剤が活性を示す菌のうち適切な属の平均MIC<sub>50</sub>の90%信頼限界の下限値

\*2：微生物が利用可能な経口用量の分画=健常ヒトで72 時間以内に糞便中に31.5 %が排泄されることによる。

## ③ ADIの設定について

毒性学的ADI は設定されていないが、微生物学的ADIは、毒性学的に最も低い無毒性量 (50 mg/kg 体重/day) と比較しても十分な安全域が得られていることから、ドキシサイクリンのADI は0.0053 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると判断した。

## 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) においては評価されておらず、国際基準も設定されていない。

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、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

ドキシサイクリンとする。

### (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ドキシサイクリンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂食量に基づき試算される、1日当たり摂取するドキシサイクリンの量の 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 (%) <sup>注)</sup>
国民平均	1.5
幼小児（1～6歳）	3.3
妊婦	1.3
高齢者（65歳以上）	1.5

注) 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。

(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)

ドキシサイクリン

食品名	基準値 (案) ppm	基準値 現行 ppm	薬事法 ppm	EU ppm
牛の筋肉		0.1		0.1
豚の筋肉	0.05	0.05	0.05	0.1
牛の脂肪		0.1		
豚の脂肪	0.05	0.05	0.05	0.3
牛の肝臓		0.3		0.3
豚の肝臓	0.05	0.05	0.05	0.3
牛の腎臓		0.6		0.6
豚の腎臓	0.05	0.05	0.05	0.6
牛の食用部分		0.3		
豚の食用部分	0.05	0.05	0.05	
鶏の筋肉	0.05	0.05	0.05	0.1
その他の家きんの筋肉		0.1		0.1
鶏の脂肪	0.05	0.05	0.05	0.3
その他の家きんの脂肪		0.3		0.3
鶏の肝臓	0.05	0.05	0.05	0.3
その他の家きんの肝臓		0.3		0.3
鶏の腎臓	0.05	0.05	0.05	0.6
その他の家きんの腎臓		0.6		0.6
鶏の食用部分	0.05	0.05	0.05	
その他の家きんの食用部分		0.3		
魚介類（すずき目魚類に限る。）	0.05	0.05	0.05	

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)

ドキシサイクリンの推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )

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 (65歳以 上) TMDI
豚の筋肉	0.05	1.8* <sup>1</sup>	1.1* <sup>1</sup>	2.0* <sup>1</sup>	1.8* <sup>1</sup>
豚の脂肪	0.05				
豚の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.05	0.0	0* <sup>2</sup>	0.0	0.0
豚の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の筋肉	0.05	1.0* <sup>1</sup>	1.0* <sup>1</sup>	0.7* <sup>1</sup>	1.0* <sup>1</sup>
鶏の脂肪	0.05				
鶏の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
鶏の腎臓	0.05	0* <sup>2</sup>	0* <sup>2</sup>	0* <sup>2</sup>	0* <sup>2</sup>
鶏の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
魚介類(すずき目魚類に 限る。)	0.05	1.5	0.7	1.0	1.5
計		4.4	2.8	3.8	4.4
ADI 比 (%)		1.5	3.3	1.3	1.5

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とした。

\*1: 筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

\*2: 摂取実績がないため、推定摂取量は「0」とした。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日 残留基準告示

平成18年12月19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24年11月 5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 1月 8日 薬事・食品衛生審議会へ諮問

平成26年 1月17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
斎藤 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
鰐渕 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）

ドキシサイクリン

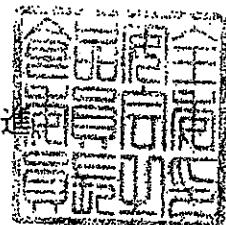
食品名	残留基準値 ppm
豚の筋肉	0.05
豚の脂肪	0.05
豚の肝臓	0.05
豚の腎臓	0.05
豚の食用部分 <sup>注)</sup>	0.05
鶏の筋肉	0.05
鶏の脂肪	0.05
鶏の肝臓	0.05
鶏の腎臓	0.05
鶏の食用部分	0.05
魚介類（すずき目魚類に限る。）	0.05

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。

府食第970号  
平成24年11月5日

厚生労働大臣  
三井辨雄 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷



### 食品健康影響評価の結果の通知について

平成18年12月18日付け厚生労働省発食安第1218010号をもって貴省から当委員会に意見を求められたドキシサイクリ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添のとおりです。

記

ドキシサイクリンの一日摂取許容量を 0.0053 mg/kg 体重/日とする。

別添

## 動物用医薬品評価書

ドキシサイクリン

2012年11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
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿	4
○ 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	5
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 (ラット)	7
(2) 薬物動態試験 (マウス、ラット及びウサギ)	7
(3) 薬物動態試験 (ウサギ)	8
(4) 薬物動態試験 (イヌ)	8
(5) 薬物動態試験 (豚①)	8
(6) 薬物動態試験 (豚②)	9
(7) 薬物動態試験 (鶏)	9
(8) 動物種による $T_{1/2}$ の比較 (マウス、ネコ、イヌ、豚、山羊、牛、羊及びヒト)	10
(9) 薬物動態試験 (牛及び豚)	10
(10) 薬物動態 (EMEA 評価書)	10
(11) 薬物動態試験 (ヒト)	11
2. 残留試験	11
(1) 残留試験 (豚)	11
(2) 残留試験 (鶏)	12
(3) 残留試験 (鶏卵)	14
(4) 残留試験 (EMEA 評価書)	14
3. 遺伝毒性試験	14
4. 急性毒性試験	14
5. 亜急性毒性及び慢性毒性試験	15

(1) 6か月間亜急性毒性試験(ラット) .....	15
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) .....	16
(3) 慢性毒性試験(ラット、イヌ及びサル) .....	16
(4) 反復投与及び慢性毒性試験(EMEA評価書) .....	16
6. 発がん性試験 .....	17
7. 生殖発生毒性試験 .....	17
(1) 発生毒性試験(マウス) .....	17
(2) 発生毒性試験(ウサギ) .....	17
(3) 発生毒性試験(マウス、ラット及びウサギ) .....	17
(4) 生殖発生毒性試験(ラット、ウサギ及びサル) .....	17
(5) 生殖発生毒性試験(EMEA評価書) .....	17
8. 微生物学的影響に関する試験 .....	18
(1) 臨床分離菌株に対するMIC .....	18
(2) <i>in vitro</i> のMICに関する試験(EMEA評価書) .....	18
 III. 食品健康影響評価 .....	19
1. EMEAの評価について .....	19
2. 毒性学的影響について .....	19
3. 微生物学的影響について .....	19
4. ADIの設定について .....	20
 ・別紙：検査値等略称 .....	21
・参照 .....	22



〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏（座長）

林 真（座長代理）

渋谷 淳

嶋田 甚五郎

鈴木 勝士

寺本 昭二

平塚 明

〈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 高橋 和彦

秋葉 征夫 館田 一博

池 康嘉 戸塚 恭一

今井 俊夫 細川 正清

江馬 真 宮島 敦子

桑形 麻樹子 山中 典子

下位 香代子 吉田 敏則

## 要 約

テトラサイクリン系の抗生物質である「ドキシサイクリン（CAS No.17086-28-1）」について、EMEA 評価書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、マウス、ウサギ、イヌ、牛、豚、鶏及びヒト）、残留試験（豚、鶏及び鶏卵）、急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ）、亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）、慢性毒性試験（ラット、イヌ及びサル）、生殖発生毒性試験（マウス、ウサギ、ラット及びサル）及び微生物学的影響に関する試験の成績である。

ドキシサイクリンは、遺伝毒性及び発がん性に関する証拠はみられないが、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリンと概ね同じ毒性プロファイルを有していることから、これらと同様に遺伝毒性発がん物質ではないと考えた。

各種毒性試験で得られた最大無毒性量（NOAEL）の最小値は、ラットの 6 か月間亜急性毒性試験における 50 mg/kg 体重/日であったが、EMEA では、ドキシサイクリンの安全性評価において、ヒト腸内細菌叢への影響についての知見を用いる方が適切とされ、毒性学的 ADI は設定されておらず、当委員会においても同様の考え方に基づき、微生物学的な影響から ADI を設定することとした。

微生物学的 ADI については、VICH の算出式に基づいて 0.0053 mg/kg 体重/日と設定した。

微生物学的 ADI の 0.0053 mg/kg 体重/日は、毒性学的に最も低い指標（50 mg/kg 体重/日）と比較しても十分な安全域が得られていることから、ドキシサイクリンの ADI は 0.0053 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断した。

## 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：ドキシサイクリン

英名：Doxycycline

### 3. 化学名

ドキシサイクリンモノハイドレート

CAS (17086-28-1)

英名：[4S-(4 $\alpha$ ,4a $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,5a $\alpha$ ,6 $\alpha$ ,12a $\alpha$ )]-4-(Dimethylamino)-

1,4,4a,5a,6,11,12a-octahydro-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-2-naphthacenecarboxamide monohydrate

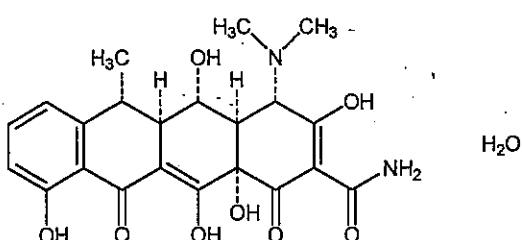
### 4. 分子式

ドキシサイクリンモノハイドレート： $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot H_2O$

### 5. 分子量

ドキシサイクリンモノハイドレート：462.45

### 6. 構造式



### 7. 使用目的及び使用状況等

ドキシサイクリンはテトラサイクリン系の抗生物質である。テトラサイクリン系の抗生物質は、土壤試料の系統的な探索によって発見された。クロルテトラサイクリン（以下「CTC」という。）及びオキシテトラサイクリン（以下「OTC」という。）はそれぞれ *Streptomyces aureofaciens* 及び *Streptomyces rimosus* によって産生される。テトラサイクリン（以下「TC」という。）は CTC から半合成的に作られる。ドキシサイクリン（以下「DOXY」という。）は、OTC 又は TC から化学的に誘導して得られた。（参照 2、3、4）

DOXY は、国内外でヒト及び動物用医薬品として使用されている。日本で

は、動物用医薬品として、塩酸 DOXY（以下「DOXY-HCl」という。）を有効成分とする豚、鶏（産卵鶏を除く。）及び魚類を対象にした飼料添加剤並びに鶏を対象とした飲水添加剤が承認されている。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>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、EMEA 評価書等をもとに、DOXY の毒性等に関する主な知見を整理した。

### 1. 薬物動態試験

#### (1) 薬物動態試験（ラット）

ラットを用いた<sup>3</sup>H-DOXY の経口投与（10 mg/kg 体重）試験が実施された。投与後 48 時間以内に尿中に約 10.8 %が、糞中に約 87.7 %が排泄された。（参照 3）

ラットを用いた<sup>3</sup>H-DOXY の静脈内投与（5 mg/kg 体重）試験が実施された。投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率はそれぞれ約 30 及び 58 %であり、投与後 72 時間ではそれぞれ約 30 及び 61 %であった。

ラットを用いた非標識 DOXY の静脈内投与（5 mg/kg 体重）試験が実施された。糞中の活性型及び非活性型 DOXY 検出には、溶媒として 100 %ギ酸を使用する等の手法を用いた。投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率はそれぞれ約 43 及び 60 %であり、ほぼ完全に回収された。（参照 3）

#### (2) 薬物動態試験（マウス、ラット及びウサギ）

マウス、ラット及びウサギを用いた DOXY-HCl の経口投与による薬物動態試験が実施され、バイオアッセイにより吸収、分布及び排泄について検討された。

血中濃度は、10 mg/kg 体重投与群で投与 1~3 時間後に C<sub>max</sub> (0.5~1.6 µg/mL) に達したが、投与 24 時間後には全く検出されなかった。

組織中濃度は、肝臓、腎臓、脾臓及び肺で投与 1~4 時間後に最高値に達し、その値は血中濃度を上回ったが、投与 24 時間後には腸及びその内容物以外からは検出されなかった。DOXY-HCl 10 mg/kg 体重投与群及び TC 50 mg/kg 体重投与群の経口投与時の組織中濃度は概ね相関していた。（参照 3）

<sup>1</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

### (3) 薬物動態試験（ウサギ）

ウサギを用いた DOXY の単回経口投与 (10 mg/kg 体重) 試験が実施された。血中濃度は、投与 1 時間後に  $C_{max}$  (0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) に達し、その後漸減し、投与 24 時間後には検出限界以下となった。(参照 3)

### (4) 薬物動態試験（イヌ）

イヌを用いた DOXY の単回経口投与 (10 及び 25 mg/kg 体重) 試験が実施された。投与後 48 時間の尿中排泄率は、10 及び 25 mg/kg 体重群でそれぞれ 2.7 及び 8.6 % であった。

イヌを用いた静脈内投与 (投与量未記載) 試験では、DOXY の尿中への排泄率は他のテトラサイクリン系抗生物質より小さく、投与後 48 時間でメタサイクリン及び 6-ジメチル CTC が 45 %、OTC が 67 % に対し、16 % であった。(参照 3)

### (5) 薬物動態試験（豚①）

豚(去勢雄、3頭)を用いた DOXY-HCl 製剤の単回強制経口投与(DOXY-HCl として 10 mg/kg 体重、100 mL の水溶液として投与) 試験が実施された。血漿中濃度並びに糞及び尿中排泄量を経時的に測定し、吸収及び排泄について検討された。血漿中濃度は投与前、投与 0.25、0.5、1、2、4、6、8、12、24 及び 48 時間後に、糞及び尿中排泄量は投与前、投与 0~6、6~12、12~24、24~48、48~72、72~96 及び 96~120 時間後に測定した。

平均血漿中濃度を表 1 に示した。

血漿中濃度は、投与 2 時間後に  $C_{max}$  (2.94  $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ ) に達し、その後徐々に減衰して投与 48 時間後には検出限界未満となった。(参照 3)

表 1 豚における DOXY-HCl の単回強制経口投与後の平均血漿中濃度 ( $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ )

投与前	投与後時間 (h)									
	0.25	0.5	1	2	4	6	8	12	24	48
<0.1	0.52	1.31	2.74	2.94	1.17	0.73	0.71	0.30	0.13*	<0.1

\* : <0.1 は 0.1 として平均値を算出した。

平均糞及び尿中排泄量をそれぞれ表 2 及び 3 に示した。

糞中には、投与後 24、48、72 及び 120 時間にそれぞれ 19.1、25.4、25.8 及び約 26 % が排泄された。尿中には、投与後 24、48、72、96 及び 120 時間にそれぞれ 3.4、3.6、3.8、3.9 及び約 4 % が排泄された。(参照 3)

表2 豚におけるDOXY-HClの単回強制経口投与後の平均糞中排泄量(mg(力価))

投与前	投与後時間 (h)							総排泄量 (mg(力 価))	排泄率* (%)
	0~6	6~12	12~24	24~48	48~72	72~96	96~120		
<0.1	0.19	1.62	40.56	14.09	0.79	0.41	<0.1	57.66	25.89

\* : 投与量に対する排泄率

表3 豚におけるDOXY-HClの単回強制経口投与後の平均尿中排泄量(mg(力価))

投与前	投与後時間 (h)							総排泄量 (mg(力 価))	排泄率* (%)
	0~6	6~12	12~24	24~48	48~72	72~96	96~120		
<0.1	3.48	3.03	1.11	0.44	0.42	0.20	0.26	8.94	4.04

\* : 投与量に対する排泄率

#### (6) 薬物動態試験（豚②）

豚（去勢雄、3頭）を用いたDOXY-HCl 製剤の単回強制経口投与（塩酸DOXYとして10 mg/kg 体重、100 mLの水溶液として投与）試験が実施され、投与2時間後の組織中濃度が調べられた。

平均組織中濃度を表4に示した。（参照3）

表4 豚におけるDOXY-HClの単回強制経口投与2時間後の平均組織中濃度  
( $\mu$ g(力価)/g 又は mL)

血漿	筋肉	肝臓	脂肪	小腸	脾臓	心臓	腎臓	肺
2.86	1.61	6.76	0.39	8.91	3.52	3.23	23.01	2.26

#### (7) 薬物動態試験（鶏）

鶏（ブロイラー、4週齢）を用いたDOXY-HClの単回強制経口投与（5及び10 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施され、経時的に組織中濃度が測定された。

各組織中のC<sub>max</sub>及びT<sub>max</sub>を表5に示した。

DOXYは気管及び肺に高濃度に分布し、多くの組織中で血中濃度以上の濃度で分布した。（参照3）

表 5 鶏における DOXY-HCl の単回投与後の各組織中最高濃度及び最高濃度到達時間

投与量 (mg/kg 体重)	C <sub>max</sub> (μg/g or mL)		T <sub>max</sub> (h)	
	5	10	5	10
血 液	0.62	1.81	4.0	4.0
肝 臓	2.37	6.05	4.0	4.0
脾 臓	1.08	2.88	4.0	4.0
肺	3.10	17.2	0.5	1.0
気 管	12.2	20.6	1.0	1.0
脾 臓	1.32	2.72	0.5	2.0
腎 臓	7.82	17.0	4.0	4.0
筋 胃	4.40	5.29	2.0	1.0
小 腸	2.39	8.08	4.0	0.5
大 腸	3.98	6.03	6.0	6.0
脂 肪	0.44	0.67	0.5	2.0
胸 筋	1.26	1.77	4.0	4.0
大胸筋	0.96	1.55	4.0	4.0

#### (8) 動物種による T<sub>1/2</sub> の比較 (マウス、ネコ、イヌ、豚、山羊、牛、羊及びヒト)

各動物種における DOXY の単回静脈内投与 (投与量未記載) 後の T<sub>1/2</sub> が比較された。

その結果、マウスが最も短く (2.8 時間)、羊が最も長かった (24.7 時間)。総じて、体重の増加に伴い T<sub>1/2</sub> は長くなる傾向であったが、豚は体重の割に T<sub>1/2</sub> は短かった。(参照 3)

#### (9) 薬物動態 (EMEA 評価書)

DOXY は、経口投与後腸管から速やかに吸収される。他のテトラサイクリン系抗生物質と比べて、半減期が長く (15~22 時間)、脂溶性が高い。様々な経路により投与された後体内に広く分布し、特に、腎臓及び肝臓並びに骨及び歯の象牙質中に多く分布する。投与量の 40 % が代謝され、大部分が糞中 (胆汁及び腸管内の分泌を経て) に、そのほとんどが微生物学的に不活性な状態で排泄された。(参照 5、6)

### (10) 薬物動態試験(ヒト)

ヒトボランティア(男性、4名)に一晩絶食後<sup>3</sup>H-DOXY-HCl製剤を経口投与(100 mg/ヒト)し、血漿中DOXY濃度並びに尿及び糞中におけるDOXY回収量を調べた。

その結果、投与72時間後までに、尿中に平均55.4%が、糞中に平均31.5%が排泄され、合計で約87%が回収された。(参照3)

ヒトにDOXYを単回経口投与(200 mg/ヒト)した結果、血中濃度は投与2時間15分又は3時間後にC<sub>max</sub>(それぞれ2.59又は2.0 μg/mL)に達し、その後漸減し、投与72時間後には0.07 μg/mLとなった。(参照3)

ヒトにDOXYを単回経口又は単回静脈内投与(いずれも200 mg/ヒト)し、血中濃度の推移を比較した。経口投与では投与3時間後に、静脈内投与では投与5分後に最高濃度(それぞれ2.0又は5.9 μg/mL)を示した。投与3時間後にはほぼ同じ血中濃度になり、その後同様の経過を示した。(参照3)

ヒトにDOXYを経口投与(投与量未記載)した結果、投与3日後には大部分が排泄又は分解された。投与後3日の糞便及び尿中に投与量の44.5%が活性型として排泄され、残りは微生物学的活性がみられない誘導体に変化した。また、糞便中に排泄された一部は、不可逆的変化又はキレート化によって微生物学的に不活化されたと報告されている。(参照3)

ヒトにDOXYを単回経口投与(200 mg/ヒト)した結果、投与後72時間に尿及び糞便中にそれぞれ39.6及び4.9%が排泄された。(参照3)

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験(豚)

豚(3頭/時点)を用いたDOXY-HCl 2% 製剤の7日間混餌投与(200及び400 ppm)による残留試験が実施された。最終投与0(2時間後)、3、5及び7日後に血清、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び小腸中残留がバイオアッセイ(検出限界: 0.05 mg/kg又は/L)により調べられた。

結果を表6に示した。

最終投与2時間後では、両投与群とも全組織で高濃度の残留が認められ、小腸、肝臓及び腎臓で高値を示した。最高値は400 ppm群の小腸(3.63 mg/kg)、最低値は200 ppm群の脂肪(0.18 mg/kg)であった。各組織における残留は、時間の経過とともに急速に減少し、最終投与7日後には両投与群の全例で検出限界未満となつた。(参照3)

表 6 豚における DOXY-HCl の 7 日間混餌投与後の平均組織中残留 (mg/kg)

混餌濃度 (ppm)	組織	試験 施設	最終投与後時間 (日)			
			0 (2 時間後)	3	5	7
200	血清	施設 1	0.61	<0.05	<0.05	<0.05
		施設 2	0.43	<0.05~0.07	<0.05	<0.05
	筋肉	施設 1	0.92	0.14	<0.05	<0.05
		施設 2	0.44	0.14	0.05	<0.05
	肝臓	施設 1	2.43	<0.05~0.07	<0.05	<0.05
		施設 2	1.94	0.10	<0.05~0.06	<0.05
	腎臓	施設 1	1.31	0.08	<0.05	<0.05
		施設 2	1.58	0.16	<0.05~0.06	<0.05
	脂肪	施設 1	0.18	<0.05~0.05	<0.05	<0.05
		施設 2	0.32	<0.05~0.06	<0.05	<0.05
	小腸	施設 1	2.47	0.12	<0.05	<0.05
		施設 2	1.26	<0.05~0.08	<0.05	<0.05
400	血清	施設 1	0.76	<0.05~0.06	<0.05	<0.05
	筋肉	施設 1	1.68	0.15	<0.05	<0.05
	肝臓	施設 1	3.34	0.15	<0.05	<0.05
	腎臓	施設 1	2.89	0.30	<0.05~0.08	<0.05
	脂肪	施設 1	0.27	<0.05~0.06	<0.05	<0.05
	小腸	施設 1	3.63	0.20	<0.05	<0.05

n=3 検出限界 : 0.05 mg/kg 又は/L

200 ppm 群は 2 施設で飼育した別試料を同一機関で分析した。

## (2) 残留試験 (鶏)

鶏(採卵鶏、120 日齢)を用いた DOXY の 10 日間飲水投与 (200、500 及び 1,000 ppm) による残留試験が実施された。最終投与 0、5、7、8、9 及び 10 日後に血清、皮膚、胸筋、心臓、肝臓及び腎臓中残留が調べられた。結果を表 7 に示した。

500 ppm 群では血液、皮膚及び胸筋は最終投与 5 日後に、心臓、肝臓及び腎臓中残留は最終投与 7 日後に全例が 0.05 mg/kg 未満となった。(参照 3)

表7 鶏におけるDOXYの10日間飲水投与後の組織中残留 (mg/kg)

飲水濃度 (mg/kg 体重/日)	組織	試験 施設	最終投与後時間 (日)					
			0	5	7	8	9	10
200ppm (10.8)	血液	施設 1	0.11~ 0.32	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	皮膚	施設 1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	胸筋	施設 1	<0.05~ 0.10	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	心臓	施設 1	<0.05~ 0.16	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	肝臓	施設 1	0.05~ 0.16	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	腎臓	施設 1	0.10~ 0.42	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
500ppm (26.7)	血液	施設 1	0.06~ 0.14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		施設 2	0.12~ 0.25	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	皮膚	施設 1	0.05~ 0.11	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		施設 2	<0.05~ 0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	胸筋	施設 1	0.06~ 0.18	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		施設 2	0.05~ 0.18	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	心臓	施設 1	0.11~ 0.29	<0.05~ 0.06	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		施設 2	0.12~ 0.28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	肝臓	施設 1	0.14~ 0.31	≤0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		施設 2	0.10~ 0.28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	腎臓	施設 1	0.26~ 0.47	<0.05~ 0.09	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		施設 2	0.29~ 0.47	<0.05~ 0.10	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
1,000 ppm (53.4)	血液	施設 1	1.34~ 2.10	<0.05	<0.05~ 0.25	<0.05	<0.05	<0.05
	皮膚	施設 1	0.54~ 0.65	<0.05	<0.05~ 0.26	<0.05	<0.05	<0.05
	胸筋	施設 1	0.72~ 1.31	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	心臓	施設 1	1.12~ 1.43	<0.05	<0.05~ 0.19	<0.05~ 0.06	<0.05	<0.05
	肝臓	施設 1	1.54~ 2.60	<0.05~ 0.06	<0.05~ 0.27	<0.05	<0.05	<0.05
	腎臓	施設 1	3.49~ 7.45	<0.05~ 0.10	<0.05~ 0.12	<0.05~ 0.10	≤0.05	<0.05~ 0.06

500 ppm 群は同一試料を 2 施設で分析した。

### (3) 残留試験（鶏卵）

産卵鶏（48週齢、14羽/群、平均産卵率54%）を用いたDOXYの7日間飲水投与（50、200及び500ppm: 8.6、29.2及び80.8mg/羽）による鶏卵中の残留試験が実施された（検出限界: 0.05mg/kg (50 ppb)）。投与期間中及び最終投与11日後までの鶏卵中残留について調べられた。

結果を表8に示した。

50ppm群では、最終投与5日後には卵黄、卵白共に検出限界未満になった。200及び500ppm群では、卵白からはそれぞれ最終投与5及び7日後以降、卵黄からはそれぞれ最終投与9及び10日後以降検出されなかった。（参照3）

表8 鶏におけるDOXYの7日間飲水投与後の平均鶏卵中残留 (mg/kg)

飲水濃度 (ppm)	投与開始後 時間 (日)		最終投与後時間 (日)						
	5	7	3	5	7	9	10	11	
卵白	50	0.37	0.48	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	—
	200	2.36	2.57	0.1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	500	2.69	3.13	0.14	0.06	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
卵黄	50	0.14	0.14	0.12	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	—
	200	0.81	0.77	0.32	0.19	0.135	<0.05	<0.05	<0.05
	500	0.85	1.25	0.53	0.35	0.26	0.05	<0.05	<0.05

n=5 検出限界: 0.05 mg/kg

### (4) 残留試験 (EMEA評価書)

牛、豚及び鶏の経口投与による残留試験及び牛の静脈内投与による残留試験が実施された。DOXYの被験動物における残留分布は概ねOTCと同様で、その濃度は腎臓で最も高く、次いで肝臓、皮膚、筋肉の順に高かった。脂肪からは検出されなかった。（参照5、6）

### 3. 遺伝毒性試験

EMEA評価書では、DOXYに遺伝毒性を示す証拠はみられていないとしている。（参照5、6）

### 4. 急性毒性試験

DOXYの急性経口毒性は低い。（参照5、6）

各動物種における様々な投与経路におけるLD<sub>50</sub>を表9に示した。（参照3、7）

表 9 各動物種における DOXY の LD<sub>50</sub> (mg/kg 体重)

動物種	雌雄	投与経路			
		経口	皮下	腹腔内	静脈内
マウス	雄	1,780	1,500	179	201
	雌	1,620	1,800	201	208
	不明	1,900	—	—	—
ラット	雄	1,420	2,510	174	191
	雌	1,250	2,592	200	191
	不明	>2,000	—	—	—
ウサギ	雄	—	—	—	80*
イヌ	雌雄	—	—	—	120*
	不明	>500	—	—	—

\* : 最小致死量

## 5. 亜急性毒性及び慢性毒性試験

### (1) 6か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 16 匹/群) を用いた DOXY-HCl の強制経口投与 (50、200、400 及び 800 mg/kg 体重/日) による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。

死亡例は全投与群でみられた。800 mg/kg 体重/日群の雄では投与開始 70 日後に全例が死亡し、400 mg/kg 体重/日群では 8 例が死亡した。

体重は、400 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少を伴う減少又は増加抑制がみられた。

尿検査において、投与開始 1 か月後、400 mg/kg 体重/日以上投与群でタンパク尿陽性の傾向がみられた以外の著しい変化はなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査において著しい変化は認められなかつた。

臓器重量は、200 及び 400 mg/kg 体重/日群で副腎重量が増加し、病理組織学的検査で皮質に病変が認められた。

ラット (Wistar 系、雌雄各 12 匹/群) を用いた TC の強制経口投与 (200、400、800 及び 1,600 mg/kg 体重/日) による 6 か月間亜急性毒性試験が実施され、上記試験結果とともに、DOXY と TC との毒性について比較、検討された。

両試験の死亡数を表 10 に示した。投与に起因する死亡は、DOXY は 400 mg/kg 体重/日群より、TC は 800 mg/kg 体重/日群より発現した。

表 10 ラットの DOXY 及び TC の 6 か月間経口投与後の死亡数

投与量 (mg/kg 体重/日)	死亡数/全被験動物			
	DOXY		TC	
	雄	雌	雄	雌
50	0/16	0/16		
200	0/16	0/16	0/12	0/12
400	8/16	6/16	0/12	0/12
800	16/16	16/16	4/12	4/12
1,600			12/12	12/12

DOXY 及び TC は高用量群 (DOXY400 及び 800 mg/kg 体重/日群、TC800 及び 1,600 mg/kg 体重/日群) でみられる所見は同様であり、副腎重量の増加が顕著であった。その病理組織学的所見では、副腎皮質束状層の肥大と脂肪滴がみられた。これらの変化が著明に認められる投与量はいずれも 400 mg/kg 体重/日であった。(参照 3)

本試験における NOAEL は、50 mg/kg 体重/日と考えられた。

#### (2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌを用いた DOXY-HCl の経口投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

その結果、投与 (250 mg/kg 体重/日) 開始 2 週間以上で胆管系の肝機能異常を示したが、投与開始 21 日後までに回復した。これは、胆汁中に異常に大量の DOXY が存在したことに起因すると考えられた。(参照 7)

#### (3) 慢性毒性試験 (ラット、イヌ及びサル)

ラット、イヌ及びサルを用いた DOXY-HCl の慢性毒性試験 (投与経路未記載) で、TC の特徴的な影響である骨、歯及び甲状腺の着色がみられた。この現象は、不可逆的なものではあったが有害なものではないと考えられた。(参照 7)

#### (4) 反復投与及び慢性毒性試験 (EMEA 評価書)

ラット、ハムスター、ミニブタ、イヌ及びサルを用いた反復投与及び慢性毒性試験がいくつか実施されており、イヌにおいて種特異的 (idiosyncratic) な肝毒性がみられた。

イヌを用いた 1 か月間の試験 (投与経路、投与量等未記載) では肝毒性がみられたが、投与を 1 年間続けても認められた肝病変の程度は進行せず、投与終了後回復がみられた。(参照 5、6)

## 6. 発がん性試験

発がん性試験は実施されていない。

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 発生毒性試験（マウス）

マウス (ICR-JCL 系、10~15 過齢、7~16 匹/群) の妊娠 7~12 日に DOXY-HCl を強制経口投与 (30、60、120 及び 240 mg/kg 体重/日) した。妊娠 18 日に開腹し、妊娠末期胎児に及ぼす影響 (生児、死亡・吸收胚及び着床痕数、生児体重並びに外表、内臓及び骨格異常) について調べられた。

120 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重の減少及び死亡、胎児で死胚率の増加及び体重の減少がみられたが、60 mg/kg 体重/日以下投与群では投与の影響はみられなかった。(参照 3)

本試験における NOAEL は 60 mg/kg 体重/日と考えられた。

### (2) 発生毒性試験（ウサギ）

ウサギ (日本白色種) の妊娠 8~16 日に DOXY-HCl を強制経口投与 (0、20 及び 100 mg/kg 体重/日) した。妊娠 29 日に開腹し、妊娠末期胎児に及ぼす影響 (着床及び死亡胎児数、生児体重並びに外表、内臓及び骨格異常) について調べられた。

母動物では、100 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量の減少がみられた以外、着床数及び死胚数ともに対照群との差はみられなかった。

胎児では、投与群で平均体重の低値がみられたが、外表、内臓及び骨格に奇形はみられなかった。(参照 3)

### (3) 発生毒性試験（マウス、ラット及びウサギ）

マウス (Swiss Webster 系)、ラット (Wistar 系) 及びウサギ (New-Zealand 種) を用いた DOXY の発生毒性試験が実施された。催奇形性は、正常分娩直前の帝王切開による胎児及び吸收胚の検査並びに正常分娩後の児動物の観察により検討された。

その結果、臨床用量の 100 倍量を投与しても、胎児奇形は全く観察されず、胎児の流産も吸収もみられなかった。対照薬 (ブルファン) 群では、一貫して奇形がみられた。(参照 8)

### (4) 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ及びサル）

ラット、ウサギ及びサルを用いた生殖発生毒性試験において、DOXY-HCl の催奇形性はみられなかった。(参照 7)

### (5) 生殖発生毒性試験

EMEA 評価書では、DOXY の生殖発生毒性を示す証拠はみられないとしている。(参照 5、6)

## 8. 微生物学的影響に関する試験

### (1) 臨床分離菌株に対する MIC

平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学影響についての調査」において、ヒト臨床分離株等に対する DOXY の約  $5 \times 10^6$  CFU/spot における MIC が調べられている（表 11）。

表 11 ヒト腸内細菌における DOXY の  $\text{MIC}_{50}$

菌名	株数	最小発育阻止濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	
		DOXY	
		$\text{MIC}_{50}$	範囲
<b>通性嫌気性菌</b>			
<i>Escherichia coli</i>	30	1	0.5~32
<i>Enterococcus</i> sp.	30	8	0.12~>16
<b>嫌気性菌</b>			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	8	0.12~32
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	0.12	0.12~>16
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	0.5	0.25~4
<i>Eubacterium</i> sp.	20	1	0.5~32
<i>Clostridium</i> sp.	30	8	0.25~32
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	0.12	$\leq 0.06$ ~4
<i>Prevotella</i> sp.	20	0.12	$\leq 0.06$ ~8
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	4	1~128
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	0.25	0.25~0.5

調査された菌種のうち、最も低い  $\text{MIC}_{50}$  が報告されているのは *Fusobacterium* sp.、*Peptococcus* sp./*Peptostreptococcus* sp. 及び *Prevotella* sp. の  $0.12 \mu\text{g/mL}$  であり、 $\text{MIC}_{\text{calc}}^2$  は  $0.457 \mu\text{g/mL}$  ( $0.000457 \text{ mg/mL}$ ) であった。（参照 9）

### (2) *in vitro* の MIC に関する試験 (EMEA 評価書)

ヒトの腸内細菌を用いた *in vitro* の MIC 試験により、DOXY の微生物学的活性を OTC と比較した結果、試験に用いたヒト腸内細菌の感受性は同程度、又は DOXY に対してわずかに高かった。（参照 5、6）

<sup>2</sup> 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均  $\text{MIC}_{50}$  の 90 % 信頼限界の下限値

### III. 食品健康影響評価

#### 1. EMEA の評価について

EMEA では、DOXY は急性経口毒性が低いこと、催奇形性及び遺伝毒性の証拠はみられないこと等から、DOXY の毒性学的なプロファイルは OTC、CTC 及び TC と概ね同様であると考えられたとしている。また、ヒト腸内細菌に対する微生物的活性を OTC と比較した結果、OTC と同程度又はやや感受性が高い程度であることから、OTC、CTC 及び TC の微生物的 ADI (0.003 mg/kg 体重/日) を DOXY にも適用可能とし、DOXY の ADI を 0.003 mg/kg 体重/日としている。

なお、EMEA の ADI は JECFA の第 45 回会合（1995 年）において設定された ADI を支持して設定されたものであり、JECFA ではその後 50 回会合（1998 年）で安全係数が見直され、ADI: 0.03 mg/kg 体重/日とされている。

（参照 5、6、10）

#### 2. 毒性学的 ADI について

DOXY については、遺伝毒性及び発がん性に関する証拠はみられていないが、OTC、CTC 及び TC と概ね同じ毒性プロファイルを有していることから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられる。DOXY の各種毒性試験における無毒性量 (NOAEL) の最小値は、ラットを用いた 6 か月間亜急性毒性試験における 50 mg/kg 体重/日と考えた。

EMEA では、DOXY の安全性評価において、ヒト腸内細菌叢への影響についての知見を用いる方が適切とされ、毒性学的 ADI は設定されておらず、当委員会としても、同様の考え方に基づき、微生物学的な影響から ADI を設定することとした。

#### 3. 微生物学的 ADI について

微生物学的影響については、平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学影響についての調査」により、詳細な知見が得られており、この結果から VICH ガイドラインに基づいて微生物学的 ADI を算出することができる。

MIC<sub>calc</sub> は 0.000457、細菌が暴露される分画に 31.5%、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算出された。

$$\text{ADI} = \frac{0.000457^1 \times 220^2}{0.815^3 \times 60^4} = 0.0053 \text{ mg/kg 体重/日}$$

1 : MIC<sub>calc</sub>

2 : ヒト結腸内容物の量

3:微生物が利用可能な経口用量の分画=健常ヒトで 72 時間以内に糞便中に 31.5 % が排泄されることによる。

4 : ヒト体重

#### 4. ADI の設定について

毒性学的 ADI は設定されていないが、微生物学的 ADI の 0.0053 mg/kg 体重/日は、毒性学的に最も低い指標 (50 mg/kg 体重/日) と比較しても十分な安全域が得られていることから、DOXY の ADI は 0.0053 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断した。

以上より、ドキシサイクリ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る。

ドキシサイクリン 0.0053 mg/kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

<別紙：検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
CFU	コロニー形成単位
C <sub>max</sub>	最高濃度
EMEA	欧州医薬品庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOAEL	最小毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	50 %発育阻止濃度
NOAEL	最大無毒性量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

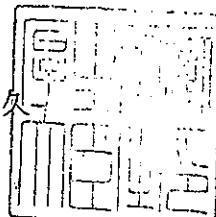
<参考>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. グッドマン・ギルマン薬理書（下）第 10 版,高折修二.福田英臣.赤池昭紀 監訳.廣川書店. 2003, p1573
3. 平成 18 年度残留基準見直しに関する資料, ドキシサイクリン.
4. 医学大辞典第 18 版,南山堂.2004,p1497
5. EMEA: COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS Doxycycline hydrate. SUMMARY REPORT(1). 1996
6. EMEA: COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS Doxycycline. SUMMARY REPORT(2). 1997
7. DELAHUNT CS, JACOBS RT et al. :Toxicology of Vibramycin. Toxi and Appl Pha 1967.10.p402
8. Cahen RL, Fave A. Absence of teratogenic effect of 6- $\alpha$ -deoxy-5-oxytetracycline. Fed Proc 31. 238, 1972
9. 食品安全委員会,平成18年度食品安全確保総合調査：動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査
10. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO FOOD ADDITIVES SERIES 36, CHLORTETRACYCLINE and TETRACYCLINE. 1995

厚生労働省発食安0217第1号  
平成26年2月17日

藥事・食品衛生審議会  
会長 西島正弘 殿

厚生労働大臣 田村憲久



## 諮詢書

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、貴会の意見を求める。

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

ダノフロキサシン

平成26年4月14日

## 薬事・食品衛生審議会 食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

農事・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26年2月17日付け厚生労働省発食安0217第1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項の規定に基づくダノ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。

# ダノフロキサシン

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

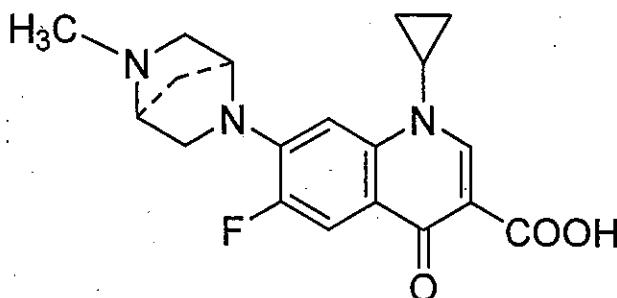
第三世代のフルオロキノロン系の合成抗菌剤であり、立体特異的に合成されたS体である。ダノフロキサシンは、細菌のDNA ジャイレースを阻害することにより作用する。

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-[ (1S, 4S)-5-methyl-2, 5-diazabicyclo[2. 2. 1]hept-2-yl]-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid (CAS)  
1-cyclopropyl-6-fluoro-7-[ (1S, 4S)-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<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>  
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】

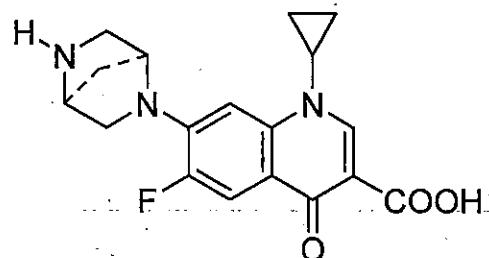
医薬品	対象動物及び使用方法	
メシル酸ダノフロキサシンを有効成分とする飲水添加剤	鶏	体重1kg当たり50mg以下の量を3日間飼料に混じて経口投与する。
メシル酸ダノフロキサシンを有効成分とする注射剤	牛 豚	体重1kg当たり1.25mg以下の量を3~5日間筋肉内又は皮下に注射する。

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



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 μg/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

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

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

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

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	0.42±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  $\mu\text{g/g}$

—: 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±0.19	0.19±0.05	1.22±0.17	0.30±0.03
24時間	0.09, <0.05, 0.05	0.06, <0.05(2)	0.15±0.07	0.10±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±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±0.06	0.08, <0.05(2)	<0.05(3)	<0.05(3)	—
		脂肪	0.08±0.02	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
		肝臓	0.97±0.14	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
		腎臓	1.4±0.15	0.05, <0.05(2)	<0.05(3)	<0.05(3)	—
		小腸	0.76±0.13	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
	3.75 mg/kg体重 /day	筋肉	2.0±0.25	<0.05, 0.09, 0.07	<0.05(3)	<0.05(3)	—
		脂肪	0.25±0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
		肝臓	2.7±0.47	0.07±0.02	<0.05(3)	<0.05(3)	—
		腎臓	4.4±0.75	0.12±0.04	<0.05(3)	<0.05(3)	—
		小腸	1.9±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±0.08	0.23±0.15	<0.05(3)	<0.05(3)	—
		腎臓	0.12±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±0.12	0.39±0.19	<0.05(3)	<0.05(3)	—
		腎臓	0.19±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±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

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

	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	0.76±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  $\mu\text{g/g}$

—: 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

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

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  $\mu\text{g/g}$

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 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±0.10	0.09±0.01	<0.05(3)	<0.05(3)	—	*
	腎臓	0.30±0.03	0.07±0.01	<0.05(3)	<0.05(3)	—	*
	小腸	0.08, <0.05, 0.09	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	*
脱メチル化体 mg/kg 体重 /day	筋肉	0.78±0.31	0.05(2), <0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
	脂肪	0.09±0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	—
	肝臓	3.9±1.55	0.27±0.02	0.08±0.02	<0.05, 0.05, 0.06	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	2.5±0.97	0.24±0.04	0.07±0.02	<0.05(2), 0.05	<0.05(3)	<0.05(3)
	小腸	1.1±0.55	0.09±0.02	<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  $\mu\text{g/g}$

—: 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、96時間及び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 体重/day	筋肉	0.14±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±0.08	0.10±0.02	<0.05(3)	<0.05(3)	—	*
	腎臓	0.54±0.05	0.07±0.01	<0.05(3)	<0.05(3)	—	*
	小腸	0.17±0.06	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	*
25 mg/kg 体重/day	筋肉	1.5±0.17	0.14±0.04	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
	脂肪	0.15±0.10	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	—
	肝臓	5.8±1.27	0.71±0.17	0.13±0.02	0.06±0.01	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	4.3±0.40	0.52±0.08	0.09±0.01	<0.05(2), 0.07	<0.05(3)	<0.05(3)
	小腸	2.3±0.55	0.18±0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
脱メチル化体 体重/day	筋肉	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	—	*
	脂肪	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	—	*
	肝臓	0.23±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±0.15	0.24±0.03	<0.05(2), 0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	—
	腎臓	0.32±0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—	—
	小腸	0.44±0.03	<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

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

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

	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

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

	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5mg/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

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

	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5.2mg/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

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

	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 MIC<sub>50</sub> 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 MIC<sub>50</sub> 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。

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

\*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 MIC<sub>50</sub>

\*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當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<sup>注1)</sup>における各食品の平均摂食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 (%) <sup>注2)</sup>
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	0.20		0.2	0.2
豚の筋肉	0.1	0.10		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	0.10		0.1	0.1
豚の脂肪	0.1	0.10		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	0.40		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	0.40		0.4	0.4
豚の腎臓	0.2	0.20		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	0.20		0.2	0.2
その他の家きんの筋肉		0.2			0.2
鶏の脂肪	0.1	0.10		0.1	0.1
その他の家きんの脂肪		0.1			0.1
鶏の肝臓	0.4	0.40		0.4	0.4
その他の家きんの肝臓		0.4			0.4
鶏の腎臓	0.4	0.40		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。

\*3: 摂取実績がないため、推定摂取量は「0」とした。

(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
斎藤 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
鶴渕 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 <sup>注)</sup>	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

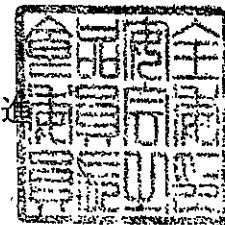
注)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第175号  
平成25年3月4日

厚生労働大臣  
田村 憲久 殿

食品安全委員会  
委員長 熊谷



食品健康影響評価の結果の通知について

平成21年3月10日付け厚生労働省発食安第0310002号をもって貴省から当委員会に意見を求められたダノ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添のとおりです。

記

ダノフロキサシンの一日摂取許容量を0.018mg/kg体重/日とする。

別添

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	畠江 敬子	畠江 敬子
畠江 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)	(2012年7月1日から)
小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)
長尾 拓	山添 康 (委員長代理)
野村 一正	三森 国敏 (委員長代理)
畠江 敬子	上安平 洋子
廣瀬 雅雄	石井 克枝
村田 容常	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 舎田 一博
秋葉 征夫 戸塚 恭一
池 康嘉 細川 正清
今井 俊夫 宮島 敏子
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  $MIC_{50}$  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

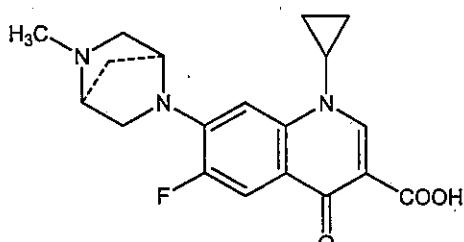
### 4. 分子式

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

### 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<sup>1</sup>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。

<sup>1</sup> 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 $18 \mu\text{g}/\text{kg}$  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<sup>2</sup>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 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$  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	$0.20 \pm 0.05$
	18	$0.21 \pm 0.04^*$
	24	$0.24 \pm 0.04^*$
	36	$0.15 \pm 0.03^*$
	48	$0.24 \pm 0.10^*$
	60	$0.22 \pm 0.05$
	72	$0.21 \pm 0.05$
最終投与後	6	$0.12 \pm 0.02^*$
	12	$<0.05$
	18	$<0.05$

n=10、ただし\*のみ n=9

検出限界 : 0.05 mg/L 又は mg/kg

<sup>2</sup> 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<sup>3</sup> ( $C_{ss}$  : 0.21 ± 0.03 mg/L) に達し、投与期間中はほぼ一定の濃度 (0.15~0.24 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 (0.39~0.47 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<sup>3</sup>H 標識ダノフロキサシン<sup>4</sup>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<sup>3</sup>H 標識ダノフロキサシン 5 日間飲水投与後の組織中濃度<sup>a</sup>

(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)

<sup>3</sup> 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。

<sup>4</sup> シクロプロパンの第 1 位の水素を<sup>3</sup>H 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<sup>3</sup>H標識されたダノフロキサシンメシル酸塩<sup>5</sup>（以下「<sup>3</sup>H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5mg/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<sup>3</sup>H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 <sup>a</sup> (mg/kg)	放射活性 排泄率 <sup>b</sup> (%)	放射活性濃度 <sup>a</sup> (mg/kg)	放射活性 排泄率 <sup>b</sup> (%)
投与開始後	0~24	40.3	54.1	34.3
	24~48	32.1	58.7	37.9
	48~72	33.4	64.3	59.5
	72~96	40.9	71.1	39.9
	96~120	46.5	64.8	38.7
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32.1~46.5mg/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7.3mg/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（5mg/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

<sup>5</sup> 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<sup>3</sup>H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±0.08	0.75±0.15
12	0.13±0.02	0.41±0.02
24	~0.06 <sup>a</sup>	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<sup>6</sup>

試料	AUC (mg · h/L 又は mg · h/kg)		T <sub>1/2</sub> (h)	kel (h <sup>-1</sup> )
	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<sub>1/2</sub> は 7 時間で、血漿 AUC<sub>0~∞</sub> 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<sub>1/2</sub> は 5.7 時間で、肺組織 AUC<sub>0~∞</sub> 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 <sup>3</sup>H 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 <sup>3</sup>H 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<sup>a</sup> (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

<sup>6</sup> 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<sub>p</sub>) 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<sub>1/2</sub> は 0.693/kel により算出した。AUC<sub>0~∞</sub> は、測定開始時点から t までの AUC<sub>0~t</sub> 値を台形法により算出し、C<sub>p</sub>/kel により t から無限までの AUC<sub>t~∞</sub> を求め、それぞれの値を合計した (AUC<sub>0~∞</sub>=AUC<sub>0~t</sub>+AUC<sub>t~∞</sub>)。

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。以降経時的に減少し、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  $^3\text{H}$  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 <sup>a</sup>	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 <sup>-1</sup> )
	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<sup>3</sup>H 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少し、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<sup>3</sup>H 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<sup>3</sup>H 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
	4 日	42±22	37±9
	5 日	41±21	45±20
最終投与後	24~36h	5±0.6	2±1

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<sup>3</sup>H 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。<sup>3</sup>H 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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	<0.05	<0.05			
	筋肉	<0.05~0.07 <sup>a</sup>	<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 <sup>a</sup>	<0.05	<0.05			
25 (5倍量)	血清	0.16	<0.05	<0.05			
	皮膚	0.36	<0.05~0.06 <sup>a</sup>	<0.05	<0.05		
	筋肉	0.78	<0.05~0.05 <sup>a</sup>	<0.05	<0.05		
	肝臓	3.9	0.27	0.08	<0.05~0.06 <sup>a</sup>	<0.05	<0.05
	腎臓	2.5	0.24	0.07	<0.05~0.05 <sup>a</sup>	<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 <sup>a</sup>	<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  $^3\text{H}$  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つた。

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 <sup>a</sup>	<0.05	<0.05	
	肝臓	0.97	<0.05	<0.05		
	腎臓	1.4	<0.05~0.05 <sup>a</sup>	<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 <sup>a</sup>	<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 <sup>a</sup>	<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 <sup>a</sup>	<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	0.28	<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 <sup>a</sup>	<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	0.89	<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<sup>3</sup>H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<sup>3</sup>H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  $^3\text{H}$  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 0.125(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	
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 <sup>a</sup>	<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 <sup>a</sup>	<0.05	<0.05			
	筋肉	*	*	<0.05	<0.05			
	肝臓	*	*	<0.05~0.06 <sup>a</sup>	<0.05	<0.05		
	腎臓	*	*	<0.05~0.06 <sup>a</sup>	<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 <sup>a</sup>	<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	
1.25 (常用量)	血清	<0.05	<0.05					
	筋肉	*	*	<0.05	<0.05			
	肝臓	*	*	<0.05~0.05 <sup>a</sup>	<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0.125（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<sup>3</sup>H 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<sub>1/2</sub> 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<sub>1/2</sub> 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 % となつた。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つた。（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）未満となつた。（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）未満となつた。

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つた。（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 <sup>a</sup>	<0.05	<0.05
	脱メチル化体	0.20	<0.05~0.05 <sup>a</sup>	<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 <sup>a</sup>	<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 <sup>3</sup>H 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も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
<i>in vitro</i> 試験			
復帰突然変異試験 <sup>a</sup>	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537	0.01~0.2 µg/plate <sup>b</sup> (-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	30~625 ng/plate (±S9)	陰性
	<i>Escherichia coli</i> WP2 /uvrA		
	<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)	陰性 陰性
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 <sup>c</sup> 陽性
<i>in vivo</i> 試験			
小核試験	ICR マウス骨髄細胞	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> TA98、TA100、TA1535、TA1537	0.001~0.5 µg/plate (+S9)	陰性
		0.01~5 µg/plate (-S9)	陰性
遺伝子突然変異試験	マウスリンゴーマ細胞 L5178Y	90~388 µg/mL (-S9)	陰性
		63~269 µg/mL (+S9 <sup>d</sup> )	陰性

不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	2.54~102 µg/mL 5.02~100 µg/mL	陽性 陽性
	ラット初代肝細胞	62.5~250 µg/mL 62.5~500 µg/mL <sup>e</sup>	陽性 陽性
<i>in vivo</i> 試験			
不定期 DNA 合成試験	Fischer 344 ラット肝細胞	250~2,000 mg/kg 体重/日 単回経口投与	陰性
小核試験	CD1 マウス骨髄細胞及び末梢血	250~1,000 mg/kg 体重/日 3 日間経口投与	陰性

d : 非誘導型げっ歯類の肝臓由来

e : 1.62 mmol/L のマグネシウムイオン (硫酸マグネシウム 6 水和物) を添加しても、同様の用量相関的な不定期 DNA 合成は阻止されなかった。

ダノフロキサシンでは、*in vitro* のヒトリンパ球を用いた染色体異常試験においてのみ陽性であった。これは培養液への硫酸マグネシウムの添加及び又は細胞洗浄により低減又は消失したことから、ダノフロキサシンによる染色体異常の出現は、ピリドンカルボン酸系薬物の一般的な特徴であるカチオンキレート作用によるものと考えられた。また、脱メチル化体では、*in vitro* のラット初代肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験 2 試験で陽性結果が得られた。しかし、ダノフロキサシン及び脱メチル化体のいずれも *in vivo* 試験では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。

#### 4. 急性毒性試験（マウス及びラット）

ダノフロキサシン及び脱メチル化体は、いずれも経口の急性毒性は低い。実験動物では、ダノフロキサシンは消化器系に軽い影響を及ぼす。ヒトでは、一部のキノロン系抗菌性物質が治療用量で胃腸障害を引き起こすと報告されているが、ダノフロキサシンは、軽度の一過性の皮膚及び眼の炎症のみが報告されている。（参照 4）

各動物種におけるメシリ酸ダノフロキサシン及び脱メチル化体のメシリ酸塩の急性毒性試験の結果を表 23 に示した。（参照 3）

表 23 メシリ酸ダノフロキサシン及び脱メチル化体のメシリ酸塩の LD<sub>50</sub>

動物種	投与経路	性別	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) <sup>a</sup>
ダノフロキサシン			
マウス (ICR 系)	経口	雌雄	>2,000
ラット (SD 系)	経口	雌雄	>2,000
マウス (ICR 系)	静脈内	雄	100~150
ラット (SD 系)	静脈内	雄	50~100

脱メチル化体			
マウス (ICR 系)	経口	雄	>2,000
マウス (ICR 系)	経口	雌	1,500~2,000
ラット (SD 系)	経口	雌雄	>2,000
マウス (ICR 系)	静脈内	雄	7.5~10
ラット (SD 系)	静脈内	雄	40~50

a : ダノフロキサシンとしての換算量

また、マウス (ICR 系) 及びラット (SD 系) を用いたメシル酸ダノフロキサシン製剤の急性毒性試験が実施されており、経口投与による LD<sub>50</sub> はいずれもダノフロキサシンとして 1,000 mg/kg 体重<sup>7</sup>より大きかった。(参照 5)

## 5. 亜急性毒性試験

### (1) 亜急性毒性試験 (ラット)

#### ① 3 週間亜急性毒性試験

ラット (SD 系、6 週齢、雌雄各 5 匹/群) を用いたメシル酸ダノフロキサシンの 3 週間 (21 日間) 経口投与 (ダノフロキサシンとして 0、100、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

その結果、いずれの群にも死亡例はみられなかった。

一般状態では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、流涎、鼻・口周囲の赤褐色汚れ、尿失禁、軟便、被毛粗剛、削瘦及び軽度の腹部膨満がみられた。

体重については、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で摂餌量減少に伴う減少がみられ、300 mg/kg 体重/日投与群の雄で軽度な増加抑制がみられた。

血液学的検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で WBC、PLT 及び網状赤血球の減少がみられた。

血液生化学的検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で TP、Glob 及び K の低下がみられ、A/G 比、BUN、AST 及び ALT の上昇がみられた。

尿検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で尿比重の上昇を伴う尿量減少がみられた。

剖検では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で脂肪の減少、生殖器の縮小等及び栄養障害に起因すると考えられる消耗性変化が観察され、300 及び 100 mg/kg 体重/日投与群では盲腸の腫大がみられた。投与群に認められた盲腸所見は、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。(参照 5)

本試験における NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。

<sup>7</sup> 投与可能な最大量

## ② 1か月間亜急性毒性試験

ラット (Long-Evans 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたメシル酸ダノフロキサシンの 1 か月間強制経口投与 (ダノフロキサシンとして 0、25、75 又は 150 mg/kg 体重/日、水溶液で投与) 試験が実施された。血液生化学的試験及び血液学的試験を、投与前並びに投与開始 11~12 日後及び 30~31 日後に実施した。

毒性徵候はみられず、体重増加量及び摂餌量に投与の影響はみられなかった。

血液生化学的試験では、ALT が 150 mg/kg 体重/日投与群の雌で有意に増加した。

臓器重量では、肝臓の絶対及び比重量が 150 mg/kg 体重/日投与群の雄で有意に減少した。

0 及び 150 mg/kg 体重/日投与群の 30 種類の組織並びに他の投与群の剖検でみられた病変部の病理組織学的検査において、投与に起因する影響はみられなかった。(参照 3)

## ③ 3か月間亜急性毒性試験 a

ラット (Long-Evans 系、雌雄各 20 匹/群) を用いたメシル酸ダノフロキサシンの 3 か月間経口投与 (ダノフロキサシンとして 0、25、75 又は 150 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。被験動物は、多世代生殖毒性試験に用いられた F<sub>1</sub> 児から選択されたもので、妊娠中 (子宮内) 及びほ乳中にダノフロキサシンに暴露されていた。対照群には脱イオン水を投与した。

投与に起因する死亡例はみられず、摂餌量及び体重増加量に投与の影響はみられなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査において、用量相關的な傾向はみられなかった。

尿検査では、用量相關的なタンパク尿の増加が雌でみられたが雄ではみられず、個々の被験動物で尿細管性腎症所見との関連がみられた。

臓器重量では、腎臓重量に投与の影響はみられなかった。75 mg/kg 体重/日以上投与群における精巣の絶対及び比重量が対照群よりも約 10 % 少なかつた。

病理組織学的検査では、主に心臓の病変が 75 mg/kg 体重/日以上投与群で発現し、多巣性心筋変性及び壊死並びに多巣性線維化が単独又は両方みられた。

尿細管性腎症が全投与群の雌でみられたため、NOAEL は得られなかった。

## ④ 3か月間亜急性毒性試験 b

NOAEL を設定するため、より低い用量の投与試験が実施された。

離乳ラット (Long-Evans 系、雌雄各 20 匹/群) を用いたメシル酸ダノフロキサシンの 3 か月間経口投与 (ダノフロキサシンとして 0、1、2.5 又は 6.25 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。被験動物は上記試験と同様、多世代生殖毒性試験に用いられた F<sub>1</sub> 児から選択されたもので、妊娠中 (子宮内) 及びほ乳中にダノフロキサシンに暴露されていた。雌雄各 20 匹の対照群には脱イオン水を投与した。

投与に起因する死亡例及び毒性徵候はみられなかった。

体重増加量、摂餌量、血液学的検査及び血液生化学的検査のパラメータに投与の影響はみられなかった。

尿検査では、6.25 mg/kg 体重/日投与群で、血尿を示した雄がわずかに増加し、また、雌 1 例で尿タンパクがわずかに増加した。腎臓に関連性のある病理学的変化がみられないことから、投与の影響ではないと考えられた。(参照 3)

本試験における NOAEL は最高用量の 6.25 mg/kg 体重/日と考えられた。

#### ⑤ 3か月間亜急性毒性試験（脱メチル化体）

ラット (Long-Evans 系、雌雄各 20 匹/群) を用いた脱メチル化体のメシル酸塩の 3 か月間経口投与 (脱メチル化体として 0、1、2.5 又は 6.25 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。被験動物は多世代生殖毒性試験に用いられた F<sub>1</sub> 児から選択されたもので、妊娠中 (子宮内) 及びほ乳中にダノフロキサシンに暴露されていた。雌雄各 20 匹の対照群には脱イオン水を投与した。

死亡率、体重増加量、摂餌量、血液学的検査及び血液生化学的検査のパラメータ、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査に投与の影響はみられなかった。(参照 3)

本試験における NOAEL は、最高用量の 6.25 mg/kg 体重/日と考えられた。

#### (2) 亜急性毒性試験 (イヌ)

##### ① 3か月間亜急性毒性試験 a

イヌ (ビーグル種、約 6 か月齢、雌雄各 4 匹/群) を用いたメシル酸ダノフロキサシンの 3 か月間経口投与 (ダノフロキサシンとして 0、5、10 又は 25 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセルで 1 日量を同量 2 分割して投与) による亜急性毒性試験が実施された。試験終了時には、全被験動物を病理学的検査に供した。

投与開始 7 日後までに、25 mg/kg 体重/日投与群の 8 例及び 10 mg/kg 体重/日投与群の 3 例において、活動低下及び関節症の徴候が観察されたが、これらの影響がみられた被験動物の大部分は投与を続行したにもかかわらず、投与開始 6 週までに回復した。

臨床症状を示した動物では、体重増加量、摂餌量、心拍数及び呼吸数が減少した。

心電図、血圧並びに眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査のパラメータに投与の影響はみられなかった。

剖検では、5 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例を除く投与群の全例で、主要関節の関節軟骨に変化が観察された。病変は、軟骨解離及び軟骨減少 (糜爛) が特徴的であり、その程度は用量相関的であった。

病理組織学的検査では、偏光で観察すると、コラーゲン線維の著明な変化等が明らかとなった。

##### ② 3か月間亜急性毒性試験 b

NOAEL を設定するため、より低い用量の投与試験が実施された。

イヌ (ビーグル種、約 5 か月齢、雌雄各 4 匹/群) を用いたメシル酸ダノフロキサシンの 91 日間経口投与 (ダノフロキサシンとして 0、1 又は 2.4 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセルで 1 日 2 回に分けて投与) による亜急性毒性試験が実施された。

毒性徴候はみられず、体重増加量、摂餌量、血液生化学的検査及び尿検査のパラメータ並びに臓器重量に投与の影響はみられなかった。

投与に起因する病理学的所見もみられなかった。(参照 3)

本試験における NOAEL は、最高用量の 2.4 mg/kg 体重/日と考えられた。

### ③ 3か月間亜急性毒性試験（脱メチル化体）a

イヌ（ビーグル種、4～6か月齢、雌雄各 3匹/群）を用いた脱メチル化体のメシル酸塩の3か月間経口投与（脱メチル化体として 0、2.5、5 又は 10 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセルで 1 日 2 回に分けて投与）による亜急性毒性試験が実施された。

体重増加量、心電図、血液生化学的検査及び血液学的検査並びに臓器重量に、注目すべき投与の影響はみられなかった。

10 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で、投与開始 65 日後に左足首関節に圧力をかけたときに、疼痛徴候を示した。2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例では、投与開始 92 日後に左側後肢上部の内側に圧力をかけたときに、疼痛徴候を示した。試験終了時には、10 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で、典型的なキノロン系抗菌性物質誘発病変が右側大腿骨頸の関節軟骨にみられた。(参照 3)

### ④ 3か月間亜急性毒性試験（脱メチル化体）b

イヌ（ビーグル種、5～6 か月齢、雌雄各 3 匹/群）を用いた脱メチル化体のメシル酸塩の3か月間経口投与（脱メチル化体として 0、0.25 又は 0.5 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセルで 1 日 2 回に分けて投与）による亜急性毒性試験を実施した。さらに、もう 1 群ダノフロキサシンを投与（10 mg/kg 体重/日）する群を設定した。

脱メチル化体投与群に毒性徴候はみられなかった。ダノフロキサシン投与群では、後肢の脱力、行動減少及び強直性歩行がみられた。

心電図、血液生化学検査及び血液学的検査のパラメータ並びに臓器重量に投与の影響はみられなかった。

病理組織学的検査では、ダノフロキサシン投与群の全例に典型的なキノロン系抗菌性物質誘発性の関節症が判明した。脱メチル化体 0.5 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で、右膝の膝蓋骨窩の関節糜爛がみられた。糜爛は関節軟骨の Zone 2 まで拡大しており、他のキノロン系抗菌性物質の投与でみられる変化と類似していた。(参照 3)

本試験における NOAEL は、0.25 mg/kg 体重/日と考えられた。

## 6. 慢性毒性及び発がん性試験

### (1) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

マウス（ICR 系、雌雄各 50 匹/群）を用いたメシル酸ダノフロキサシンの 2 年間混餌投与（0、10、50 又は 100 mg/kg 体重/日）による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

死亡率、体重、摂餌量及び血液学的検査のパラメータに、用量相関的な影響はみられなかった。100 mg/kg 体重/日投与群の雌では、他の群より体重が有意に増加した。試験終了時には、10 mg/kg 体重/日投与群の雄を除き、各群の生存率は 50 % 未満であった。

100 mg/kg 体重/日投与群の雌で、腎臓の絶対重量が有意に増加したが、被験動物の体重増加によるものと考えられた。

発がん性はみられなかった。(参照 3)

## (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

ラット (Long-Evans 系、雌雄各 50 匹/群) を用いたメシル酸ダノフロキサシンの 2 年間混餌投与 (0、10、50 又は 100 mg/kg 体重/日) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。対照群として雌雄各 2 群設けた。

一般状態の毒性徴候はみられず、生存率に投与の影響はみられなかった。試験終了時には、100 mg/kg 体重/日投与群の雌及び雌の対照群を除いて、生存率は 50 %未満であった。

体重では、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で、有意な増加抑制が偶発的にみられたが、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌では、投与開始 3~16 か月後に摂餌量増加を伴う有意な増加がみられた。投与に起因する体重変化は非常に小さいものであった。

眼科学的検査が、投与開始 12、18 及び 23 週後に実施され、対照群と 100 mg/kg 体重/日投与群との違いはみられなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、試験終了時に、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で WBC 及び好中球が有意に減少した。100 mg/kg 体重/日投与群の雌では、Hb、Ht 及びリンパ球が減少した。雄では AST 及びソルビトール脱水素酵素が有意に増加し、Glob の低下に伴う A/G 比の増加が認められた。ソルビトール脱水素酵素は、50 mg/kg 体重/日投与群の雄でも増加した。雌では血液生化学的検査の値に影響はみられなかった。

尿検査では、投与に起因する影響はみられなかった。

臓器重量では、精巣の比重量が 100 mg/kg 体重/日投与群で有意に減少した。絶対重量に有意な影響はみられなかった。

剖検では、投与群で盲腸腫大の発生率が増加したが、病理組織学的変化を伴うものではなかった(表 24)。

表 24 ラットにおけるダノフロキサシン 2 年間投与後の盲腸腫大の発現数

投与量 (mg/kg 体重/日)	盲腸腫大の発現数/被験動物数(例)	
	雄	雌
0	0/50	1/50
0	0/50	0/50
10	5/50	1/50
50	3/50	1/50
100	6/50	2/50

病理組織学的検査では、100 mg/kg 体重/日投与群で、腎乳頭浮腫の発生頻度増加、精子減少症の増加及び精巣上体の異常内容物がみられた(表 25)。

表 25 ラットにおけるダノフロキサシン 2 年間投与後の非腫瘍性病理組織学的変化  
(発生例数)

投与量 (mg/kg 体重/日)	腎乳頭浮腫		精子減少症		精巣上体の異常内容物	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	1	0	17		25	
0	0	2	16		32	
10	0	2	18		28	
50	1	2	17		29	
100	4	4	31		36	

投与群の雌で、子宮及び臍の顆粒細胞腫が発生する傾向がみられた（表 26）。顆粒細胞巣（granular cell foci）は、その大きさが小さいこと及び周囲への圧迫がないことから腫瘍と識別されたが、これらの病変の形態は本質的に同じであった。子宮及び臍における細胞巣及び腫瘍の発生を合算した場合、発生の合計数に群間の有意差はみられなかった。

表 26 雌ラットにおけるダノフロキサシン 2 年間投与後の子宮及び臍の増殖性病変  
(発生例数)

	病変	投与量 (mg/kg 体重/日)				
		0	0	10	50	100
子宮	被験動物数	48	50	50	50	50
	顆粒細胞腫	1	3	6	5	6
	顆粒細胞巣	5	6	1	1	2
臍	被験動物数	48	49	49	49	49
	顆粒細胞腫	3	2	2	3	7
	顆粒細胞巣	0	0	1	0	0
子宮+臍	顆粒細胞腫	4	5	8	8	13
	顆粒細胞巣	5	6	2	1	2
計		9	11	10	9	15

雌で下垂体腺腫の増加傾向がみられた（表 27）が、その発生率は、同じ研究室で過去に実施された 5 試験の対照群での発生率の範囲内（30/48～47/49 例）であった。

表 27 雌ラットにおけるダノフロキサシン 2 年間投与後の下垂体の増殖性病変  
(発生例数)

病変	投与量 (mg/kg 体重/日)				
	0	0	10	50	100
被験動物数	49	50	50	50	50
下垂体腺腫	32	32	39	39	40
下垂体過形成	13	11	5	6	5
24か月後の生存数	22	26	19	18	26

以上より、子宮及び腫の顆粒細胞病変及び下垂体腺腫のいずれも投与に起因する発がん性を示唆するものではないと考えられた。(参照 3)。

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代生殖毒性試験 (ラット)

ラット (Long-Evans 系、雌雄各 45 匹/群) を用いたメシル酸ダノフロキサシンの強制経口投与 (ダノフロキサシンとして 0、25、75 又は 150 mg/kg 体重/日) による 2 世代生殖毒性試験が実施された。

150 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、妊娠期間中の体重増加抑制、着床数の減少及び出生児数の減少がみられた。出生時及び哺乳期間中の児体重は有意に減少した。同様の影響は、F<sub>1</sub> の第 1 回の交配時にも観察された。この影響は F<sub>1</sub> の第 2 回目の交配時にはさらに強くなり、全投与群で妊娠率が低下した。F<sub>2b</sub> 児の全群で用量相關的な体重の減少がみられた。(参照 3)

### (2) 3 世代生殖毒性試験① (ラット)

上記 (1) の試験の 25 mg/kg 体重/日投与群の 2 か月齢の F<sub>2b</sub> 児を用いて、生殖毒性試験が実施され、メシル酸ダノフロキサシンの投与が続行された。妊娠率は 38 % で (対照群は 65 %) であった。着床後胚死亡は有意に増加し、児の体重及び生存率は低下した。

(参照 2)

### (3) 3 世代生殖毒性試験② (ラット)

ラット (Long-Evans 系、雌雄各 30 匹/群) を用いたメシル酸ダノフロキサシンの強制経口投与 (ダノフロキサシンとして 0、1、2.5、6.25 又は 150 mg/kg 体重/日) による 3 世代生殖毒性試験が実施された。対照群を 2 群設け、脱イオン水を投与した。投与は、雄では交配 9 週前から、雌では交配 2 週前から開始し (1 : 1 の交配)、妊娠、出産及び F<sub>1</sub> 児が離乳するまで継続した。これらのうち、各群の雌雄各 25 匹を無作為抽出し F<sub>2a</sub> 及び F<sub>2b</sub> の作出まで投与を継続した。同様の方法で F<sub>2b</sub> を交尾させ F<sub>3</sub> 児を得た。生後 4 日に同腹数の調整を行い、8 匹を選抜した。F<sub>2b</sub> 児の出生後の発育については、離乳時の自発運動、聴覚機能及び眼科学的パラメータにより評価した。交配に用いた F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代の全動物を剖検し、生殖器官及び主要器官 (腎臓、関節、脳、心臓及び肝臓)

の重量を測定し、病理組織学検査に供した。

親動物では、生存率、体重増加、摂餌量及び一般状態に投与に起因する影響はみられなかった。150 mg/kg 体重/日投与群では、交尾率及び妊娠率が低下し、妊娠期間が延長した。

児動物では、150 mg/kg 体重/日投与群で、同腹児数の減少、出生時体重の減少、新生児の体重増加抑制及び生後 4 日における生存児数の減少がみられた。150 mg/kg 体重/日投与群では、F<sub>1</sub> の 2 回目の交配前に試験を終了した。(参照 3)

本試験における NOAEL は 6.25 mg/kg 体重/日と考えられた。

#### (4) 3 世代生殖毒性試験 (ラット、脱メチル化体)

上記 (3) の試験と全く同じ試験デザインで、メシル酸ダノフロキサシンの代わりに脱メチル化体のメシル酸塩を用いた生殖毒性試験が実施された。

親動物の体重増加及び摂餌量、一般状態、妊娠率、妊娠期間並びに着床数及び着床後胚死亡数に投与に起因する影響はみられなかった。

児動物でも、体重増加及び生存率に投与の影響はみられなかった。

親動物には雌雄ともに肉眼的な異常は観察されなかった。(参照 3)

#### (5) 発生毒性試験 (マウス)

マウス (ICR 系、20 四/群) の妊娠 6~13 日にメシル酸ダノフロキサシンを強制経口投与 (ダノフロキサシンとして 0、50、100 又は 200 mg/kg 体重/日、水溶液で投与) した発生毒性試験が実施された。母動物は妊娠 18 日に帝王切開し胎児を検査した。別の 1 群 (10 四) に 200 mg/kg 体重/日を投与し、母動物の血漿及び羊水中のダノフロキサシン濃度を測定した。

200 mg/kg 体重/日投与群の最終投与 5 時間後の羊水中濃度は母動物の血漿中濃度と同様であったが、胎児ホモジネート中濃度は母動物の血漿中濃度の 2~3 倍であった。

試験は妊娠率が低かったため、少数の妊娠マウスを用いて試験を実施した (0、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日投与群の妊娠動物はそれぞれ 13、16、11 及び 13 例)。

母動物では、200 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が妊娠 7~10 日に立毛及び伏臥姿勢を呈し、剖検で皮膚の膿瘍がみられた。200 mg/kg 体重/日投与群で、投与期間中に体重の有意な増加抑制がみられた。

胎児では、胚吸収、胎児死亡率及び性比に影響はみられなかった。200 mg/kg 体重/日投与群で、胎児体重が雌雄ともに有意に減少し、骨化遅延の発現が増加した。(参照 3)

#### (6) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、20 四/群) の妊娠 6~15 日にメシル酸ダノフロキサシンを強制経口投与 (ダノフロキサシンとして 0、50、100 又は 200 mg/kg 体重/日、水溶液で投与) した発生毒性試験が実施された。母動物は妊娠 20 日に帝王切開し、胎児を検査した。別の 1 群 (5 四) に 200 mg/kg 体重/日を投与し、母動物の血漿及び羊水中のダノフロキサシン濃度を測定した。

200 mg/kg 体重/日投与群の最終投与 5 時間後の羊水中濃度は母動物の血漿中濃度と同様であったが、胎児ホモジネート中の濃度は母動物の血漿中濃度の約 3 倍であった。

各群で 19 から 20 匹の妊娠動物が得られた。母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群では、有意で用量相関的な体重増加抑制がみられた。

胎児では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で、胎児体重が有意に減少し、骨化遅延及び脳室拡張の発現が有意に增加了。(参照 3)

母体毒性のみられなかった 50 mg/kg 投与群で、胎児に対する影響は認められなかったことから、本試験における NOAEL は、母動物及び胎児に対して 50 mg/kg 体重/日と考えられた。

#### (7) 発生毒性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種、20 匹/群) の妊娠 6~20 日にメシル酸ダノフロキサシンを経口投与 (ダノフロキサシンとして 0、2.5、7.5 又は 15 mg/kg 体重/日、水溶液で投与) し、母動物は妊娠 28 日に帝王切開し、胎児を検査した。

不妊率が高かったために、新しい動物を異なる用量群に割り付け、対照群：32 匹、低用量 (2.5 mg/kg 体重/日) 群を 29 匹、中用量 (7.5 mg/kg 体重/日) 群を 33 匹及び高用量 (15 mg/kg 体重/日) 群を 39 匹とした。

母動物では、15 mg/kg 体重/日投与群において、摂餌量は妊娠 13~20 日に有意に減少した。11 回の投与で、摂餌量減少を伴う体重減少がみられ、その後妊娠 22~28 日の間に流産した。

同腹児数、性比、胎児体重並びに奇形及び変異の発現率に用量相関的な影響はみられなかった。(参照 3)

本試験における NOAEL は、7.5 mg/kg 体重/日と考えられた。

### 8. 光毒性について

光毒性反応がキノロン系抗菌剤の副作用として知られており、ダノフロキサシンの光毒性/光感受性効果を誘導する可能性が、その構造に基づき評価された。

光毒性及び光感受性は多くのキノロン系抗菌剤で生ずるといわれている。キノロン系抗菌剤の構造は、その活性、さらには副作用に直接関係する。光反応性とそれによる光毒性はほとんどがキノロン環の 8 位の影響を受ける。8 位は N、CF 及び CCl のような反応性の高い基を有することで、生体内での薬効を左右する。キノロン系抗菌剤における最も高い光毒性は 8 位がハロゲンに置換されたときにみられ、最も低いものは 8 位が CO-R の時にみられる。その毒性は CO-R < CCF<sub>3</sub> < CH < N < CCl ≤ CF の順に高くなる。

雌のマウス (Balb/c) を用いた、キノロン系抗菌剤の構造と毒性の関連性を調査するいくつかの研究が行われている。

シプロフロキサシン、エノキサシン、フレロキサシン、ガチフロキサシン、ロメフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン及びスバルフロキサシンを静脈内投与 (100 mg/kg 体重) し、その光毒性を比較した。投与直後に紫外線 A (21.6 J/cm<sup>2</sup>) を 4 時間照射し、投与 96 時間後に耳介の厚さの計測及び病理組織学的検査を実施した。各キノロン系抗菌剤による耳介病変の重篤度は、対照群 (溶媒投与、光毒性なし) = ガチフロキサシ

ン=オフロキサシン<シプロフロキサシン=ノルフロキサシン<エノキサシン=フレロキサシン<ロメフロキサシン=スバルフロキサシンの順に高くなつた。

構造と光毒性の関連性の観点から、8位に F 又は H 及び 1,8-ナフチリジン誘導体の置換基を有するキノロン系薬剤は、マウス耳介に光毒性を誘導したものと考えられた。これらの研究結果により、キノロン系薬剤によって誘導される光毒性は、キノロン環の 8 位の置換基に関連することが証明された。

ダノフロキサシンの光毒性/光感受性を評価する試験は実施されていないが、上述の構造と光毒性関係から、ダノフロキサシンの光毒性/光感受性誘導の可能性が評価される。ダノフロキサシンが 8 位にハロゲンを有していない事実に基づいて、光毒性は最小と考えられた。(参照 9)

## 9. 微生物学的影響に関する試験

### (1) ヒト由来臨床分離菌に対する MIC①

ヒト腸内嫌気性菌の代表的な 6 菌種 64 株 (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Bifidobacterium* 及び *Peptostreptococcus*) に対するダノフロキサシンの MIC<sub>50</sub> が調べられた。さらに、通性嫌気性菌である *Lactobacillus*, *Proteus* 及び *Escherichia coli* のデータも得られた。*Escherichia coli* ATCC 25922 及び *Enterococcus faecalis* ATCC 29242 は参考株として加えられた。求められた MIC<sub>50</sub> を表 28 に、参考株の MIC を表 29 に示した。

表 28 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 MIC<sub>50</sub>

菌種	株数	接種濃度 (CFU/mL)	MIC <sub>50</sub> (μg/mL)	
			ダノフロキサシン	脱メチル化体
<b>嫌気性菌</b>				
<i>Bacteroides fragilis</i> group	12	10 <sup>7</sup> ~10 <sup>8</sup>	4	128
<i>Fusobacterium</i> sp.	10		4	16
<i>Clostridium</i> sp.	10		0.5	0.5
<i>Eubacterium</i> sp.	10		0.5	1
<i>Bifidobacterium</i> sp.	10		2	8
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	12		0.5	2
<b>通性嫌気性菌</b>				
<i>Lactobacillus</i> sp.	14	10 <sup>6</sup>	16	>128
<i>Proteus</i> sp.	11	10 <sup>6</sup>	0.25	0.06

表 29 参照株に対するダノフロキサシン及び脱メチル化体の MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )

菌種	嫌気性培養		好気性培養	
	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
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.06	0.06	0.03	0.015
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29242	1	4	2	1

代謝物である脱メチル化体は、同じ分離菌に対してダノフロキサシンの4分の1から2分の1の活性を示した。(参照3)

## (2) ヒト由来臨床分離菌に対する MIC②

ヒト腸内嫌気性細菌叢の分離菌における  $\text{MIC}_{50}$  を調べた結果、最も小さい  $\text{MIC}_{50}$  は、*Eubacterium* sp. 及び *Peptostreptococcus* sp. の  $0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。(参照10)

## 10. 一般薬理試験

非 GLP 試験であるが、ダノフロキサシンを用いた数種類の薬理学的試験が実施されており、表30に主要な特性を示した。(参照3)

表 30 ダノフロキサシンの薬理学的試験結果

対象	用量 (mg/kg 体重/日) 及び投与方法	結果
ラット (SD 系、6 四群)	0、5、10、20 蒸留水に溶かして、経口投与	有意な利尿効果なし
イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 四群)	5 静脈内投与	2 例で血圧、心拍出量、左心室内圧、左 心室拡張末期圧の一時的な軽度の低下 心電図の波形に影響なし
ラット (SD 系、雄 3 四群)	1、10、100、1,000 経口投与	100：中枢及び末梢神経系に影響なし 1,000：流涎及び振戦
マウス (CD-1 系、雄 8 四群)	0、5、10、20 蒸留水に溶かして、経口投与 (陽性対照：硫酸モルヒネ 4 mg/kg 体重/日投与)	溶媒対照と比べ、消化管運動性が 18、 27、23 % 低下
ラット (SD 系、幽門結さつ雄 8 四群)	0、5、10、20 溶液 <sup>a</sup> を十二指腸内投与 (陽性対照：シメチジン 10 mg/kg 体重/日投与)	全投与群で胃液量の増加(用量相関的で はない) 全投与群で酸性度の増強

a : 溶媒は、一部は 0.25 % メチセルロース、他は蒸留水

## 1 1. その他

### (1) 皮膚刺激性試験（モルモット）

Buehler の閉塞パッチ法を用いた試験で、メシル酸ダノフロキサシンは、モルモットに遲延型接触性過敏症を引き起こすこととはなかった。既知の増感物質であるジニトロクロロベンゼンを使用した場合は、明らかな陽性結果が得られた。（参照 3）

### (2) 皮膚刺激性試験（ウサギ）

ウサギ (NZW 種、3 四) の健常皮膚部位及び角質層を除去した損傷皮膚部位を設け、メシル酸ダノフロキサシンの皮膚一次刺激性試験が実施された。メシル酸ダノフロキサシン（ダノフロキサシンとして 5.0 g/四）を蒸留水で湿潤させて、各部位に塗布し、ガーゼで 24 時間覆った後、皮膚反応を 6 日間観察した。

健常皮膚群では、軽度の紅斑が 2~3 日間みられたが、浮腫等はみられなかった。

損傷皮膚群では、健常皮膚に比べてわずかに強い紅斑が観察期間終了までみられたが、浮腫はみられなかった。（参照 5）

### (3) 眼刺激性試験（ウサギ）

ウサギ (NZW 種、3 四) を用いたメシル酸ダノフロキサシンの眼刺激性試験が実施され、左側結膜囊に 0.1 mL (ダノフロキサシンとして 26 mg/四) を点眼した。点眼後、眼は洗浄しなかった。軽度の結膜炎及び無色の分泌物が投与後 1 時間以内にみられたが、全ての徴候は 96 時間以内に消失した。（参照 3）

## 1 2. ヒトにおける知見

ダノフロキサシンはヒト用医薬品として承認されておらず、ヒトにおける知見は得られていない。（参照 3）

## III. 食品健康影響評価

### 1. JECFA における評価

JECFA では、毒性学的 ADI としては、約 5 か月齢のイヌを用いた 3 か月間亜急性毒性試験における関節症から得られた NOAEL 2.4 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、有効数字を一桁として 0.02 mg/kg 体重/日の ADI を設定した。

微生物学的 ADI については、ヒト消化管由来の最も感受性の高い菌 (*Eubacterium* sp., *Bifidobacterium* sp. 及び *Peptostreptococcus* sp.) の 32 株のデータから求められた平均 MIC<sub>50</sub> (1 µg/mL) を用いて、次に示す式から算出した。（参照 3）

$$\text{ADI} = \frac{1^{\text{a}} \times 220^{\text{b}}}{0.1^{\text{c}} \times 1^{\text{d}} \times 60^{\text{e}}} = 0.037 \text{ mg/kg 体重/日}$$

a : ヒト消化管における最も感受性の高い関連菌 (*Eubacterium* sp., *Bifidobacterium* sp. 及び *Peptostreptococcus* sp.) における平均 MIC<sub>50</sub>

b : ヒト結腸内容物の量 (g)

- c : 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。  
d : 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  
e : 成人体重 (kg)

JECFA では、ダノフロキサシンが好気性グラム陰性菌に抗菌活性を示すものであり、ヒト腸管細菌叢の主要構成菌にはほとんど影響を及ぼさないフルオロキノロン系の抗菌性物質であることから、ダノフロキサシンの腸内細菌叢への影響ではなく、毒性に基づいた ADI を設定することとした。結果的に毒性学的 ADI の方が微生物学的 ADI より低かった。

さらに、JECFA では、脱メチル化体を用いたイヌの 3 か月間亜急性毒性試験における関節症から得られた NOAEL 0.25 mg/kg 体重/日に注目した。薬理学的試験及び代謝試験から、ダノフロキサシンを経口投与されたイヌは全身的に代謝物である脱メチル化体に暴露されることが示された。ダノフロキサシンの約 10 倍の毒性を有する代謝物である脱メチル化体を考慮して MRL を設定しなければならないが、脱メチル化体の ADI を別に算出する必要ないと結論付けられた。(参照 3)

## 2. EMEA における評価

EMEA では、JECFA の評価を追認し、子イヌを用いた 3 か月間反復投与試験における関節症から得られた NOAEL 2.4 mg/kg 体重/日と安全係数 100 に基づき、ダノフロキサシンの毒性学的 ADI として 0.024 mg/kg 体重/日 (1.44 mg/ヒト/日) が設定され、ダノフロキサシンの ADI として採用された。EMEA では、ADI を有効数字を一桁にする必要はないと考えられた。

微生物学的 ADI については、ヒトの正常腸内細菌叢に存在する代表的な数菌種に対するダノフロキサシン及び脱メチル化体の *in vitro* の MIC データから、0.25 µg/mL (*Proteus* sp.) が最も感受性の高い菌種の MIC<sub>50</sub> であると結論付け、CVMP の公式に基づき、次のように算出されている。

$$\text{ADI} = \frac{\frac{0.25}{1^a} \times 150^b}{\frac{0.11^c}{100^d} \times 60^e} = 0.6 \text{ mg/kg 体重/日}$$

- a : 全菌種の幾何平均ではなく、最も感受性の高い菌種の MIC が使用されたことから CF1=1  
b : ヒトの 1 日当たりの糞便量 (g)  
c : 消化管の遠位部で利用可能な経口用量の分画 (豚への経口投与後の生物学的利用率が 89 %であったことに基づく)  
d : ダノフロキサシンは、糞と強固に結合することが示され (K<sub>ads</sub> 吸収定数は 540.7)、糞中に存在するダノフロキサシンの 1 %未満しか吸収されないか、又は利用可能ではないことから、消化管の遠位部で利用可能な経口用量の分画を 100 で除す。

e : 成人体重 (kg)

微生物学的 ADI は毒性学的 ADI より高値であった。(参照 4)

### 3. 毒性学的 ADI について

ダノフロキサシン及び脱メチル化体については、*in vitro* 及び *in vivo* の各種遺伝毒性試験が実施され、いずれも *in vitro* 試験の一部で陽性であったが、*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られ、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いと考えた。

報告されている各種毒性試験で得られた最小の NOAEL は、イヌを用いた 3 か月間亜急性毒性試験における関節症から得られた 2.4 mg/kg 体重/日であった。

毒性学的 ADI を設定するに当たっては、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られた。

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。

### 4. 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 MIC<sub>50</sub>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 MIC<sub>50</sub> 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。(参照 10)

$$\text{ADI} = \frac{0.5^a \times 220^b}{0.1^c \times 1^d \times 60^e} = 0.018 \text{ mg/kg 体重/日}$$

a : 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 MIC<sub>50</sub>

b : ヒト結腸内容物の量 (g)

c : 猪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。

d : 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

e : 成人体重 (kg)

## 5. ADI の設定について

ダノフロキサシンについては、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADI の設定は可能であると考えた。

微生物学的 ADI (0.018 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.024 mg/kg 体重/日) よりも小さいため、ダノフロキサシンの ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

ダノフロキサシン 0.018 mg/kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。また、残留基準を見直すに当たっては、代謝物である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。

表31 JECFA 及び EMEAにおける各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			JECFA	EMEA
マウス	2年間慢性毒性/発がん性併合	0、10、50、100 混餌	— 100 雌：体重増加 発がん性なし	— 50以上：生存率 50%未満 発がん性なし
	発生毒性	0、50、100、200 経口	100 200 母動物：体重増加抑制 200 胎児：胎児体重減少、骨化遅延 骨化遅延発現増加 催奇形性なし	100 200：母体毒性、胎児体重減少、骨化遅延 催奇形性なし
ラット	1か月間亜急性毒性	0、25、75、150 経口	— 150 雌：ALT 増加 150 雄：肝臓重量減少	2.5 雌：タンパク尿の用量相関的增加（尿細管腎症と関連性）
	3か月間亜急性毒性	0、25、75、150 経口	— 25以上雌：尿細管性腎症	—
	3か月間亜急性毒性	0、1、2.5、6.25 経口	6.25 投与の影響なし	投与の影響なし
	3か月間亜急性毒性	0、1、2.5、6.25 脱メチル化体 経口	6.25 投与の影響なし	
	2年間慢性毒性/発がん性併合	0、10、50、100 混餌	— 50以上雄：ソルビトール脱水素酵素增加 発がん性なし	— 生存率：50%未満 100 雌：血液学的検査のパラメータの低値 100 雄：AST 上昇 発がん性なし
	2世代生殖毒性	0、25、75、150 経口	— 150 母動物：体重増加抑制、着床部位数減少、出生児数減少	
	3世代生殖毒性	25 経口	— F <sub>3</sub> 世代：着床後肝死亡増加	

ラット (続き)	3 世代生殖毒性	0、1、2.5、6.25、150 経口	6.25 150 親動物：交尾率低下、妊娠率低下、妊娠期間延長 150 児動物：同腹児数減少、出生児体重減少、新生児の体重増加抑制及び生後4日生存児数減少	6.25(ダノフロキサシン及び脱メチル化体) 高用量親動物：繁殖への悪影響 高用量児動物：同腹児数の減少、体重及び生存率への影響
	3 世代生殖毒性	0、1、2.5、6.25、150 経口 脱メチル化体	— 投与の影響なし	6.25(ダノフロキサシン及び脱メチル化体) 高用量親動物：繁殖への悪影響
	発生毒性	0、50、100、200 経口	50 100 母動物：体重増加抑制 100 胎児：胎児体重減少、骨化遅延增加、脳室拡張発現增加	高用量児動物：同腹児数の減少、体重及び生存率への影響 50 100：体重増加抑制 100 以上胎児：脳室拡張、骨化遅延
ウサギ	発生毒性	0、2.5、7.5、15 経口	7.5 15 母動物：平均摂餌量及び体重の減少	7.5 15 母動物：平均摂餌量減少、流産発生率の高値 催奇形性なし
イヌ	3 か月間亜急性毒性	0、1、2.4、5、10、25 経口	2.4 >5：関節軟骨解離、軟骨減少（糜爛）	2.4 典型的なキノロン系抗菌性物質誘発病変
	3 か月間亜急性毒性	0、0.25、0.5、5、10 経口 脱メチル化体	0.25 0.5：膝蓋骨窩関節糜爛	0.25 典型的なキノロン系抗菌性物質誘発病変
毒性学的 ADI			0.02 mg/kg 体重/日	0.024 mg/kg 体重/日
毒性学的 ADI の設定根拠			NOAEL：2.4 mg/kg 体重/日 SF：100 イヌ 3 か月間亜急性毒性試験における関節軟骨解離、軟骨減少	NOAEL：2.4 mg/kg 体重/日 SF：100 イヌ 3 か月間亜急性毒性試験における関節症

微生物学的ADI	0.037 mg/kg 体重/日	0.6 mg/kg 体重/日
微生物学的ADI の設定根拠	MIC <sub>50</sub> : 1 µg/mL ヒト消化管由来の最も感受性の高い菌 ( <i>Eubacterium</i> sp., <i>Bifidobacterium</i> sp., <i>Peptostreptococcus</i> sp.) の平均 MIC <sub>50</sub> (JECFA 算出式)	MIC <sub>50</sub> : 0.25 µg/mL 最も感受性の高い菌種 ( <i>Proteus</i> sp.) の MIC <sub>50</sub> (CVMP 算出式)

〈別紙 検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT))
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
CFU	コロニー形成単位
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C <sub>max</sub>	最高濃度
C <sub>ss</sub>	定常時血中濃度
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMEA	欧州医薬品審査庁
Glob	グロブリン
GLP	医薬品安全性実施基準
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
kel	消失速度定数
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LSC	液体シンチレーション計測 (計数)
MIC	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	50 %最小発育阻止濃度
MRL	最大残留基準値
NOAEL	無毒性量
PLT	血小板
R	アルキル基
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TP	総タンパク質
WBC	白血球数

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日 厚生労働省告示第499号）
2. The Merck Index, 14th Edition, 2006
3. JECFA : Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food WHO FOOD ADDITIVES SERIES No.39, 1997
4. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS , DANOFLOXACIN , SUMMARY REPORT (2), 1997
5. ファイザー株式会社：平成20年度残留基準見直しに関する資料（非公表）
6. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS , DANOFLOXACIN(extension to pigs) , SUMMARY REPORT(2) , 1999
7. JECFA : EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD : WHO Technical Report Series 879, 1998
8. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS , DANOFLOXACIN (extension to milk), SUMMARY REPORT , 1998
9. Pfizer : Potential Phototoxicity/Photosensitivity Effects of Danofloxacin, 2006
10. 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報告  
(平成15年)