

(案)

動物用医薬品評価書

ダノフロキサシン

2012年7月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

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	15
2. 残留試験	16
(1) 残留試験(鶏)	16
(2) 残留試験(豚)	19
(3) 残留試験(牛)	23
(4) 残留試験(牛・乳汁)	26
3. 遺伝毒性試験	28
4. 急性毒性試験	30
5. 亜急性毒性試験	31
(1) 亜急性毒性試験(ラット)	31
(2) 亜急性毒性試験(ウサギ)	33
(3) 亜急性毒性試験(イヌ)	33
6. 慢性毒性及び発がん性試験	34
(1) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	34
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	35
7. 生殖発生毒性試験	37
(1) 2世代生殖毒性試験(ラット)	37
(2) 3世代生殖毒性試験①(ラット)	37
(3) 3世代生殖毒性試験②(ラット)	37
(4) 3世代生殖毒性試験(ラット、脱メチル化体)	38

(5) 発生毒性試験 (マウス)	38
(6) 発生毒性試験 (ラット)	39
(7) 発生毒性試験 (ウサギ)	39
8. 光毒性について	40
9. 微生物学的影響に関する試験	40
(1) ヒト由来臨床分離菌に対する MIC①	40
(2) ヒト由来臨床分離菌に対する MIC②	41
10. 一般薬理試験	41
11. その他	42
(1) 皮膚刺激性試験 (モルモット)	42
(2) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)	42
(3) 眼刺激性試験 (ウサギ)	42
12. ヒトにおける知見	43
III. 食品健康影響評価	43
1. JECFA の評価について	43
2. EMEA の評価について	43
3. 毒性学的 ADI について	44
4. 微生物学的 ADI について	45
5. ADI の設定について	45
・ 表 31 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較	46
・ 別紙 検査値等略称	49
・ 参照	50

1 <審議の経緯>

- 2003年 7月 1日 厚生労働大臣より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 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請（厚生労働省発食安第0310001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

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)
寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）	小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理）	小泉 直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）
小泉 直子	長尾 拓	長尾 拓
長尾 拓	野村 一正	野村 一正
野村 一正	畑江 敬子	畑江 敬子
畑江 敬子	廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄
本間 清一	本間 清一	村田 容常

* : 2007年2月1日から

* : 2009年7月9日から

** : 2007年4月1日から

5

(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）
畑江 敬子	上安平 冽子
廣瀬 雅雄	石井 克枝
村田 容常	村田 容常

* : 2011年1月13日から

1 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

(2011年10月1日から)

唐木 英明 (座長)

津田 修治 (座長代理)

青木 宙 舘田 一博

秋葉 征夫 戸塚 恭一

池 康嘉 細川 正清

今井 俊夫 宮島 敦子

江馬 眞 山中 典子

桑形 麻樹子 吉田 敏則

下位 香代子

高橋 和彦

2

3

DRAFT

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 112398-08-0）について、JECFA レポート、EMA レポート、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。

[以下、調査会終了後作成。]

DRAFT

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 抗菌剤

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：ダノフロキサシン

7 英名：Danofloxacin

9 3. 化学名

10 CAS (112398-08-0)

11 英名：1-Cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-7-[(1S,4S)-5-methyl-2,5-diazabicyclo
12 [2.2.1]hept-2-yl]-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid

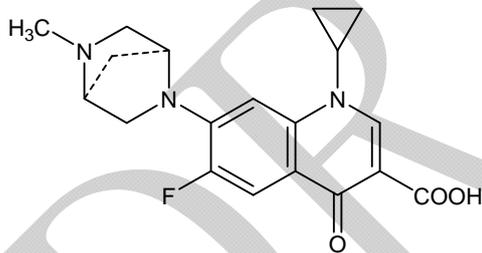
14 4. 分子式

15 $C_{19}H_{20}FN_3O_3$

17 5. 分子量

18 357.38

20 6. 構造式



(参照 2)

21

22 7. 使用目的及び使用状況等

23 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
24 に合成された S (左旋性) 体である。(参照 3 [FAS39 1]) ダノフロキサシンは、細菌の
25 DNA ジャイレース¹を阻害することにより作用する。しかし、該当する哺乳動物の酵素
26 を著しく阻害するものではない。(参照 4 [EMA 2-1 1997 年])

27 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
28 器病の治療に使用される。

¹ トポイソメラーゼとも呼ばれ、DNA のトポグラフィの維持に関与する。

1 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
2 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
3 剤が承認されている。※[動薬検データベース]

4 ダノフロキサシンについては、2003年（平成15年）に薬事・食品衛生審議会食品衛
5 生分科会乳肉水産食品部会残留動物用医薬品調査会で審議され ADI として 18 µg/kg 体
6 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
7 値²が設定されている。

8 9 II. 安全性に係る知見の概要

10 本評価書では、JECFA レポート、EMA レポート、動物用医薬品承認申請時資料等
11 をもとに、ダノフロキサシンの毒性に関する主な知見を整理した。

12 検査値等略称は別紙に記載した。

13 14 1. 薬物動態試験

15 (1) 薬物動態試験（鶏、豚及び牛）

16 ① 鶏

17 a. 吸収及び分布試験（飲水投与）

18 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
19 水投与（ダノフロキサシンとして5 mg/kg 体重/日）試験が実施された。投与前、投
20 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
21 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。

22 結果を表1に示した。

23
24 表1 鶏におけるダノフロキサシンを3日間飲水投与後の血漿及び肺組織中濃度

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

² 平成17年度厚生労働省告示第499号によって新たに定められた残留基準値

1 n=10、ただし*のみ n=9 検出限界：0.05 mg/L 又は kg

2
3 血漿中のダノフロキサシンの濃度は、投与開始 12 時間後には定常状態³ (C_{ss} : 0.21
4 ±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
5 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
6 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
7 サシンノ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
8 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。

9 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、
10 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
11 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}
12 は血漿中 C_{ss} の約 2 倍であった。(参照 5 [ファイザー概要 p49~51])

14 b. 分布及び代謝試験 (飲水投与)

15 鶏 (肉用鶏、22 日齢、雌雄各 12 羽) を用いた ³H-ダノフロキサシン⁴の 5 日間飲水投
16 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
17 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、~~ダノフロキサシン濃度~~
18 ~~として示した。~~

19 組織中濃度を表 2 に示した。

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

組織試料	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

22 * : ~~ダノフロキサシン濃度~~に換算

23 n=6 (最終投与 48h 後のみ 1 羽斃死により n=5)

24
25 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、
26 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
27 にはそれぞれ 0.056、0.020、0.003 及び 0.011 mg eq/kg であった。

28 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
29 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
30 14 % 検出された。(参照 5 [ファイザー概要 p51~53])

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

4 シクロプロパンの第 1 位の水素を ³H 標識した。

1
2 c. 排泄試験（飲水投与）

3 鶏（肉用鶏、22日齢、雌雄各12羽）を用いた³H-メシル酸ダノフロキサシンの5日
4 間飲水投与（ダノフロキサシンとして5 mg/kg 体重/日）試験が実施された。排泄物
5 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
6 フロキサシン濃度に換算）を測定した。

7 排泄物中の放射活性及び排泄率を表3に示した。

8
9 表3 鶏における³H-メシル酸ダノフロキサシンを5日間飲水投与後の排泄物中の放
10 射活性及び排泄率

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

11 * : 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）

12 ** : 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

13 n=12

14
15 放射活性は、雄では投与期間中は32.1~46.5 mg/kgで推移し、最終投与後0~24時
16 間及び最終投与後24~48時間ではそれぞれ19.2及び7.3 mg/kgに低下した。雌におい
17 ても雄と同様に推移した。

18 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
19 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
20 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
21 66.7%及び雌では90.5%であった。（参照5 [ファイザー概要 p53]）

22
23 ② 豚

24 a. 吸収試験（静脈内・筋肉内・経口投与）

25 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
26 （5 mg/kg 体重）のいずれの投与経路でもダノフロキサシンは血漿中から速やかに検出
27 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
28 物学的利用率は、~~筋肉内投与では76%~~、経口投与では89%と推定された。（参照3 [FAS39
29 2.1.1]）

1 **専門委員コメント**

2 **筋肉内投与において a の BA が 76%であるのに対し b では 100%となっている。経口投与**
3 **の結果と合わせて考えると b の方が正しいと思うので、a の方の BA を削除してはいかがで**
4 **しょうか。**

6 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）

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

9 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、
10 初回及び第 3 回投与 0.6±0.4 時間後に C_{max}（0.6±0.5 mg/mL）に達した。初回及び第
11 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
12 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、
13 AUC₀₋₈ 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
14 された。（参照 6[EMA4-2 1999 年]）

16 c. 吸収及び分布試験（筋肉内投与）

17 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
18 キサシンとして 1.25 mg/kg 体重）試験がを実施されした。投与 1、2、4、8、12 及び
19 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
20 定した。

21 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。

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

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

25 * : 6 例中 4 例は、0.05、0.05、0.06 及び 0.06 µg/mL であり、その他は<0.05 µg/mL であった。
26 n=6 検出限界 : 0.05 mg/L 又は kg

27 表 5 豚におけるメシル酸ダノフロキサシンの単回筋肉内投与後の薬物動態パラメー
28

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

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

肺組織中濃度は、投与1時間後には1.68 mg/kgで、以降減少し、投与24時間後には0.11 mg/kgとなった。この時の肺組織 T_{1/2}は5.7時間で、肺組織 AUC_{0~∞}は14.7 mg・h/Lで血漿の3.2倍であった。(参照5 [ファイザー概要 p59~60])

d. 分布及び排泄試験(筋肉内投与)

豚(3頭/時点)を用いた³H-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)試験が実施されし、最終投与12、24、48及び168時間後の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、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24~48時間、48~72時間の糞及び尿中の放射活性を測定した。

血漿及び組織中濃度を表6に、糞及び尿中排泄率を表7に示した。

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

血漿及び組織試料	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

*:ダノフロキサシン濃度に換算
n=3

⁵ 血漿中又は肺組織中濃度の測定開始2時間後から、検出可能な最小濃度(C_p)に到達する時点(t)まで、時間・対数濃度最小二乗法により外挿し、消失速度常数(kel)を求めた。T_{1/2}は0.693/kelにより算出した。AUC_{0~∞}は、測定開始時点からtまでのAUC_{0~t}値を台形法により算出し、C_p/kelによりtから無限までのAUC_{t~∞}を求め、それぞれの値を合計した(AUC_{0~∞}=AUC_{0~t}+AUC_{t~∞})。

最終投与 12 時間後の血漿中放射活性は 0.084 mg eq/ L で、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中濃度は、それぞれ 0.987、0.883、0.339 及び 0.073 mg eq/kg であった。以降経時的に減衰し、最終投与 48 時間後には血漿中濃度は 0.018 µmg eq/mL 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、血漿及び他の組織中濃度は、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。

表 7 豚における ³H-メシル酸ダノフロキサシンの 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 5 [ファイザー概要 p61~65])

e. 排泄試験(筋肉内投与)

豚 (去勢雄及び雌各 6 頭) を用いた ³H-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た。

投与期間の最終 2 日間における平均糞中濃度は 7~8 mg/kg で、平均尿中濃度は 14~18 mg/kg であった。この同じ期間における尿及び糞からの放射活性の回収率は、1 日投与量の 75~81 % を占めた。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。(参照 3 [FAS 39 2.1.1])

専門委員コメント

例えば、上記の d. 分布及び排泄試験(筋肉内投与) および e. 排泄試験(筋肉内投与) の試験について、d. 分布及び排泄試験はファイザー社自身の資料、e. 排泄試験は JEC 出典を確認するとファイザー社が WHO に出した報告を JECFA がまとめたのですが、一連の試験であることが推測されます。事務局の方が苦労してまとめられていることは十分承知していますが、評価書としてまとめるにあたり、例えば実験番号の確認などにより、同じ実験であれば、まとめることができると良いのですが。もちろん判断ができないものについては別記載しかないとします。

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に達成されるレベルは、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 [FAS 39 2.1.1]）

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、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。この時の血漿 $T_{1/2}$ 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、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。この時の肺組織 $T_{1/2}$ 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 [ファイザー概要 p57~58, 60]）

表8 牛におけるメシル酸ダノフロキサシン製剤の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*	0.13±0.04
24	<0.05	<0.05

* : 6例中1例は0.07 mg/Lであり、その他は<0.05 mg/Lであった。

n=6 検出限界 : 0.05 mg/L 又は kg

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

試料	AUC (mg・h/L 又は kg)		$T_{1/2}$ (h)	Kel (h ⁻¹)
	0~t	0~∞		
血漿	1.6	2.0	3.4	0.21

肺組織	6.2	7.4	4.4	0.16
-----	-----	-----	-----	------

1
2 **c. 分布及び排泄試験（筋肉内投与）**

3 牛（3頭/時点）を用いた ³H-メシル酸ダノフロキサシン（塩基として 2.5 %水溶液）
4 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
5 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。
6 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
7 した。

8 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。

9 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
10 度は、それぞれ 0.892、0.467、0.113 及び 0.012 mg eq/kg であった。以降速やかに減衰
11 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
12 は検出限界（0.015 mg eq/L）未満となった。

13 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
14 ～86 %（糞：41～42 %、尿：37～45 %）であった。最終投与後 24～36 時間の 1 日当
15 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 [ファイザー概
16 要 p61、64]）

17
18 表 10 牛における ³H-メシル酸ダノフロキサシンの 5 日間筋肉内投与後の血漿及び組
19 織中濃度（mg eq/L 又は kg）

血漿及び組織試料	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

20 n=3

21
22 表 11 牛における ³H-メシル酸ダノフロキサシンの 5 日間筋肉内投与後の糞及び尿中
23 における放射活性排泄率

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

24 n=3

1 d. 排泄試験（筋肉内投与）

2 子牛（去勢雄 5 頭及び雌 4 頭）を用いた ³H-メシル酸ダノフロキサシン（2.5 %水溶液）
3 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し、排泄パター
4 ーンについて検討されし。

5 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
6 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
7 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
8 泄物では微量のため測定できなかつた。（参照 3 [FAS 39 2.1.1]）

9
10 (2) 代謝試験

11 ① 代謝試験（ラット、イヌ、鶏、豚及び牛）

12 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
13 ンの代謝が検討されし。³H-ダノフロキサシンをラット及びイヌでは 5 日間経口投
14 与（それぞれ 6.25 及び 2.4 mg/kg 体重/日）、鶏では 5 日間飲水投与（5 mg/kg 体重/日）、
15 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
16 について糞及び尿、並びに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
17 間後の肝臓中放射活性をラジオ HPLC により分析測定した。

18 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。

19
20 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
		尿	糞	
ラット	6.25 5 日間経口投与	<ul style="list-style-type: none"> ・未変化体 (86) ・脱メチル化体 (6) ・ダノフロキサシン -N-オキサイド (5) ・ダノフロキサシン- β-グルクロニド (2) 	<ul style="list-style-type: none"> ・未変化体 (85) ・脱メチル化体 (4) 	<ul style="list-style-type: none"> ・未変化体 (69) ・脱メチル化体 (15)
イヌ*	2.4 5 日間経口投与	<ul style="list-style-type: none"> ・未変化体 (51) ・脱メチル化体 (11) ・ダノフロキサシン -N-オキサイド (26) ・ダノフロキサシン- β-グルクロニド (痕跡程度) 	<ul style="list-style-type: none"> ・未変化体 (74) ・脱メチル化体 (8) 	/
鶏	5 5 日間飲水投与	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・未変化体 (79) ・脱メチル化体 (3) ・ダノフロキサシン-N-オキサイド (12) ・ダノフロキサシン-β-グルクロニド (3) 	<ul style="list-style-type: none"> ・未変化体 (77) ・脱メチル化体 (6) 	<ul style="list-style-type: none"> ・未変化体 (63) ・脱メチル化体 (26)
牛	1.25 5日間筋肉内投与	<ul style="list-style-type: none"> ・未変化体 (74) ・脱メチル化体 (10) ・ダノフロキサシン-N-オキサイド (2) ・ダノフロキサシン-β-グルクロニド (2) 	<ul style="list-style-type: none"> ・未変化体 (66) ・脱メチル化体 (6) 	<ul style="list-style-type: none"> ・未変化体 (27) ・脱メチル化体 (43)

*: 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)及び25(5倍量)mg/kg体重/日(5倍量)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により検討測定した。

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 [ファイザー概要 p69~74、残留に関する試験1])

表13 鶏におけるメシル酸ダノフロキサシン製剤の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	血清	<0.05	<0.05				*

(常用量)	皮膚	<0.05, 0.05, 0.06	<0.05	<0.05			
	筋肉	<0.05, 0.06, 0.07	<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, 0.08, 0.09	<0.05	<0.05			
25 (5倍量)	血清	0.16	<0.05	<0.05			
	皮膚	0.36	<0.05, 0.05, 0.06	<0.05	<0.05		
	筋肉	0.78	<0.05, 0.05, 0.05	<0.05	<0.05		
	肝臓	3.9	0.27	0.08	<0.05, 0.05, 0.06	<0.05	<0.05
	腎臓	2.5	0.24	0.07	<0.05, 0.05, 0.05	<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, 0.05	<0.05	<0.05	

1 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。

2 * : 採材せず □ : 分析せず 検出限界 : 0.05 mg/kg

3

4 表 14 鶏におけるメシル酸ダノフロキサシン製剤の3日間飲水投与後の血清及び組織
5 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			

1 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。

2 * : 採材せず □ : 分析せず 検出限界 : 0.05 mg/kg

3 ② 3 日間飲水投与試験 b

4 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
5 投与 (ダノフロキサシンとして 0、5(常用量)及び 25 (5 倍量)mg/kg 体重/日 (5 倍量) し、
6 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
7 により検討測定した。

8
9 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
10 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。

11 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
12 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、
13 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
14 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 [ファイザー概要
15 p75~79、残留に関する試験 2])

16 ③ 3 日間飲水投与試験 c

17 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
18 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
19 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
20 により検討測定した。

21
22 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
23 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
24 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
25 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、
26 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
27 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
28 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。
29 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
30 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 0.010 mg/kg 未満であった。(参照 7 [TRS 879 Residue data p23])

④ 5 日間飲水投与試験

鶏 (3 週齢、23 羽) に ³H-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 [TRS 879 Residue data p23])

(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)及び 3.75(3 倍量) mg/kg 体重/日 (~~3 倍量~~)) 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 検討測定 した。

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

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

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

(参照 5 [ファイザー概要 p92~97、残留に関する試験 6])

表 15 豚におけるメシル酸ダノフロキサシン製剤の 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/ (日)				
		<u>2h-時間</u>	1	22	23	25
1.25	血清	0.19	<0.05	<0.05		

(常用量)	筋肉	0.67	0.08, <0.05, <0.05	<0.05	<0.05	
	肝臓	0.97	<0.05	<0.05		
	腎臓	1.4	0.05, <0.05, <0.05	<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	0.09, 0.06, <0.05	<0.05	<0.05	
3.75 (3倍量)	血清	0.54	<0.05	<0.05		
	筋肉	2.0	0.09, 0.07, <0.05	<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	0.08, 0.06, <0.05	<0.05	<0.05	
	注射部位 筋肉	7.0	0.07	<0.05	<0.05	

1 n=3 □: 分析せず 検出限界: 0.05 mg/kg

2

3 表 16 豚におけるダノフロキサシン製剤の3日間筋肉内投与後の血清及び組織中の平
4 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/ (日)				
		2 時間 ^h	1	22	23	25
1.25 (常用量)	血清	<0.05	<0.05			
	筋肉	<0.05	<0.05			
	肝臓	0.28	0.23	<0.05	<0.05	
	腎臓	0.12	<0.05	<0.05		
	脂肪	<0.05	<0.05			
	小腸	<0.05	<0.05			
	注射部位 筋肉	<0.05, 0.08, 0.06	<0.05	<0.05		
3.75 (3倍量)	血清	<0.05	<0.05			
	筋肉	<0.05	<0.05			
	肝臓	0.51	0.39	<0.05	<0.05	
	腎臓	0.19	<0.05	<0.05		
	脂肪	<0.05	<0.05			

	小腸	<0.05	<0.05			
	注射部位 筋肉	0.18	<0.05	<0.05		

n=3 □ : 分析せず 検出限界 : 0.05 mg/kg

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) 及び 3.75 (3 倍量) mg/kg 体重/日 (3 倍量)) 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 検討測定 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 [ファイザー概要 p98~102、残留に関する試験 7])

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 時間後の血清並びに最終投与 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 検討測定 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 [ファイザー概要 残留に関する試験 9])

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 検討測定 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 続いたが、最終投与 18 日後でも検出された (0.034~0.147 mg/kg)。(参照 7 [TRS 879 Residue data])

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 日間後における組織中残留について HPLC (蛍光検出) により 検討測定 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

1 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、
2 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、
3 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
4 及び0.017 mg/kg であり、他の組織ではその後のいずれの時点においても検出されなかつ
5 った (0.005 又は0.010 mg/kg 未満)。(参照6 [EMA 4-12 1999年])
6

7 ⑤ 3日間筋肉内投与試験 e

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

10 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
11 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
12 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つ
13 った。(参照6 [EMA 4-11 1999年])
14

15 ⑥ 5日間筋肉内投与試験 a

16 豚 (3頭/時点) を用いて³H-ダノフロキサシンの5日間筋肉内投与 (1.25 mg/kg 体重
17 /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
18 いて調べ検討した。

19 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
20 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、
21 0.017及び0.036 mg/kg に減少した。5回目の注射部位における総残留は、最終投与12
22 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
23 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
24 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
25 結合・非抽出残留は最終投与12時間～7日後まで肝臓中総残留の約14%を占めた。(参
26 照6 [EMA 4-9 1999年])

27 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
28 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%
29 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、
30 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つ
31 った。(参照6 [EMA 4-10 1999年])
32

33 ⑦ 5日間筋肉内投与試験 b

34 豚 (4頭/時点) に³H-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
35 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、
36 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
37 いて、HPLCにより調べ測定した。

38 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
39 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 [TRS 879 Residue data])

(3) 残留試験 (牛)

① 3 日間筋肉内投与試験 a

子牛 (ホルスタイン種、3～4 か月齢、雄 3 頭/時点) にメシル酸ダノフロキサシン製剤を 3 日間筋肉内投与 (ダノフロキサシンとして 0、1.25 (常用量) 及び 3.75 (3 倍量) mg/kg 体重/日 (3 倍量)) 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 により検討測定した。

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 例から検出された他、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 [ファイザー概要 p81～86、103～108、残留に関する試験 3])

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

投与量 (mg/kg 体重/日)	試料	最終投与後時間 (h)						
		6	12	24	48	72	96	120
1.25 (常用量)	血清	0.06	<0.05	<0.05				
	筋肉	*	*	<0.05	<0.05			
	肝臓	*	*	<0.05	<0.05			
	腎臓	*	*	<0.05, <0.05, 0.06	<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	0.07, <0.05, 0.07	<0.05	<0.05			

	筋肉	*	*	<0.05	<0.05			
	肝臓	*	*	<0.05, <0.05, 0.06	<0.05	<0.05		
	腎臓	*	*	<0.05, <0.05, 0.06	<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, 0.07	<0.05	<0.05		

n=3 * : 採材せず □ : 分析せず 検出限界 : 0.05 mg/kg

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

投与量 (mg/kg 体重/日)	試料	最終投与後時間 (h)						
		6	12	24	48	72	96	120
1.25 (常用量)	血清	<0.05	<0.05					
	筋肉	*	*	<0.05	<0.05			
	肝臓	*	*	<0.05, <0.05, 0.05	<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			

n=3 * : 採材せず □ : 分析せず 検出限界 : 0.05 mg/kg

② 3日間筋肉内投与試験 b

子牛 (ホルスタイン種、3~4 か月齢、雄 3 頭/時点) にメシル酸ダノフロキサシン製剤を3日間筋肉内投与(ダノフロキサシンとして0、1.25(常用量)及び3.75(3倍量) mg/kg 体重/日 (3倍量) 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により検討測定した。

1 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
2 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
3 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
4 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
5 界未満となった。

6 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
7 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
8 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
9 代謝されることが示唆された。(参照 5 [ファイザー概要 p87~91、109~113、残留に関する試験
10 4])

11 ③ 3 日間筋肉内投与試験 c

12 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
13 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
14 ノフロキサシン及び脱メチル化体の残留について HPLC により検討測定した。

15 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)
16 未満であった。(参照 5 [ファイザー概要 残留に関する試験 5])

17 ④ 3 日間筋肉内投与試験 d

18 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
19 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
20 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。

21 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
22 なかった。(参照 5 [ファイザー概要 p114、残留に関する試験 8])

23 ⑤ 5 日間筋肉内投与試験 a

24 成牛に ³H-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
25 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
26 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した。

27 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
28 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 にまで減少し、 $T_{1/2}$ は
29 約 26 時間であった。他の組織において、総残留はさらに速やかに減少し、 $T_{1/2}$ は腎臓、
30 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
31 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
32 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 % に
33 なった。最終投与 48 時間後には、注射部位の総残留濃度は他の筋肉と同様であった。(参
34 照 7 [TRS 879 Residue data])

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により検討測定した。

ダノフロキサシンの残留の減少は総残留の減少と同様であった。最終投与5日（120時間）後、ダノフロキサシンは肝臓でのみ測定され（0.013 mg/kg）、脱メチル化体は全組織中で定量限界（0.01 mg/kg）未満となった。（参照7 [TRS 879 Residue data]）

(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）及び5.0 mg/kg（2倍量）体重/日（2倍量））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により検討測定した。乳汁は、最終投与12時間後から120時間後まで12時間毎に、血清は投与前、最終投与6、12、24、36、48及び60時間後に採取した。

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

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

血清では、両投与群ともにダノフロキサシンが最終投与24時間後に検出限界未満となり、脱メチル化体はいずれの時点でも検出されなかった。（参照5 [ファイザー概要 p115～117、残留に関する試験10]）

表19 泌乳牛におけるメシル酸ダノフロキサシン製剤の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 （常用最高量）	ダノフロキサシン	0.42	0.08, <0.05, <0.05	<0.05	<0.05
	脱メチル化体	0.20	0.05, <0.05, <0.05	<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	

n=3

☐：分析せず

検出限界：0.05 mg/kg

1 表 20 泌乳牛におけるメシル酸ダノフロキサシン製剤の3日間筋肉内投与後の血清中
 2 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 (常用最高量)	ダノフロキサシン	0.17	0.06, 0.06, <0.05	<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		

3 n=3 □: 分析せず 検出限界: 0.05 mg/kg

4
5 ② 3日間筋肉内投与試験 b

6 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
 7 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)及び 5.0 mg/kg(2倍量)体重/
 8 日(2倍量)) 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、
 9 HPLC により検討測定した。乳汁は、最終投与 12 時間後から 120 時間後まで 12 時間
 10 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。

11 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
 12 36 時間後に全例が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満となった。

13 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
 14 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
 15 でも検出されなかった。(参照 5 [ファイザー概要 p117~120、残留に関する試験 11])

16
17 ③ 5日間筋肉内投与試験 a

18 泌乳牛 8 頭 (泌乳初期牛及び泌乳後期牛各 4 頭) を用いた ³H-ダノフロキサシンのを
 19 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
 20 されした。牛は 1 日 2 回搾乳されした。

21 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
 22 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
 23 mg eq/kg になった。大部分の試料では、最終投与 72 時間後に総残留は検出されなかつ
 24 た。

25 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
 26 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
 27 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
 28 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
 29 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
 30 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
 31 が 0.042 mg /kg、脱メチル化体が 0.042 µg /kg であった。最終投与 48 時間後の残留は、

1 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
2 [EMA 5-4 1998 年])

3 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～
4 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
5 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
6 で同様の割合を占めた。最終投与 24 及び 32 時間後では、ダノフロキサシンは総残留の
7 約 34 %を占めた。(参照 8 [EMA 5-5 1998 年])

8 9 ④ 5 日間筋肉内投与試験 b

10 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~~の~~
11 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
12 体について HPLC (蛍光検出) により同時に測定~~され~~した (定量限界 : 0.015 mg/kg)。
13 牛は 1 日 2 回搾乳~~され~~した。

14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 体のいずれも全例が定量限界未満となった (0.012 mg/kg)。(参照 8 [EMA 5-6 1998 年])

21 22 3. 遺伝毒性試験

23 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
24 を表 21 及び 22 にまとめた。(参照 3 [FAS39 2.2.4]、5 [ファイザー概要 p39～40]、7[TRS 879
25 Toxicological data])

26
27 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 ^a	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537	0.01～0.2 µg/plate ^b (–S9) 0.001～0.1 µg/plate (+S9) 0.0005～0.2 µg/plate (+S9)	陰性 陰性 陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2 /uvrA	30～625 ng/plate (±S9)	陰性
	誘発突然変異頻 度 (IMF) 試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100	312.5～5,000 µg/plate (±S9)

遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 ^c	51~287 µg/mL (-S9)	陰性
	L5178Y/tk+/-	16~215 µg/mL (+S9)	陰性
	CHO 細胞 <i>hprt</i>	141~1,070 µg/mL (-S9) 465~2,500 µg/mL (+S9)	陰性 陰性
不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞 ^c	50~400 µg/mL	陰性
染色体異常試験	ヒトリンパ球	25~70 µg/mL (-S9)	陽性 ^d
		200~600 µg/mL (+S9)	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 が をダノフロキサシンを腹腔内投与 (5、50 及び 100 mg/kg 体重/日) された した マウスから採取 された した 尿 を用いて と培養されたが、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: 単独には複製されなかった。~~

~~cd: 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。~~

専門委員コメント1

表 2 1 の脚注 c の意味がよくわかりません。評価結果に重大な影響はないと思います
が、必要ならば原著を見る必要があるかと思ひます。(negative のデータに関してです
から、削除した方が良くと思ひます。)

専門委員コメント2

原文では、not replicated independently となっていますが、原著を見ることができ
なかったもので、どう訳すのがいいか？ 結果に対してはこの訳は問題ではないと思
ひますが。

表 22 脱メチル化体を用いた遺伝毒性試験

試験	対象	用量	結果
<i>in vitro</i> 試験			
復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i>	0.001~0.5 µg/plate (+S9)	陰性
	TA98、TA100、TA1535、 TA1537	0.01~5 µg/plate (-S9)	陰性
遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞	90~388 µg/mL (-S9)	陰性
	L5178Y	63~269 µg/mL (+S9 ^e)	陰性
不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	2.54~102 µg/mL	陽性
		5.02~100 µg/mL	陽性
	ラット初代肝細胞	62.5~250 µg/mL	陽性
		62.5~500 µg/mL ^f	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

e: 非誘導型げっ歯類の肝臓由来

f: 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、同様の用量相関依存的な不定期 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特段問題となるような遺伝毒性はないと考えられた。

4. 急性毒性試験

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、他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、非常に軽度の一過性の皮膚及び眼の炎症を引き起こすのみが報告されている。(参照 4 [EMA 2-5 1997 年])

各動物種におけるメシル酸ダノフロキサシン及び脱メチル化体のメシル酸塩の急性毒性試験の結果を表 23 に示した。(参照 3 [FAS39 2.2.1])

表 23 メシル酸ダノフロキサシン及び脱メチル化体のメシル酸塩の LD₅₀

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重) *
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
------------	-----	---	-------

*: 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 LD₅₀ はいずれもダノフロキサシンとして 1,000 mg/kg 体重⁶より大きかった。(参照 5 [ファイザー概要 p43～44])

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 及び 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、**腸潤軟**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 ~~ALP~~TP、Glob 及び K の低下、並びに 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、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**膨腫**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 [ファイザー概要 p33、34])

本試験における NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。

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 及び 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が、投与前、投与開始 11～12 日後及び 30～31 日後に実施された。

毒性徴候はみられず、体重増加量及び摂餌量に投与の影響はみられなかった。

⁶ 投与可能な最大量

1 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。
2 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
3 した。

4 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
5 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
6 [FAS 39 2.2.2])

8 ③ 3 か月間亜急性毒性試験

9 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
10 か月間経口投与 (ダノフロキサシンとして 0、25、75 及び 150 mg/kg 体重/日) による
11 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 F₁
12 児から選択されたもので、妊娠中 (子宮内) 及び哺乳中にダノフロキサシンに暴露され
13 ていた。対照群には脱イオン水を投与した。

14 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悪性影響はみられなかつ
15 た。

16 血液学的検査及び血液生化学的検査において、用量相関的な傾向はみられなかった。
17 尿検査では、用量依存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
18 の被験動物で尿細管性腎症所見との関連がみられた。

19 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
20 群における精巣の絶対及び比重量が対照群よりも約 10 % 少なかった。

21 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
22 発巣性心筋変性及び壊死、並びに多発巣性線維症化が単独又は両方みられた。

23 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。

24 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。

25 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
26 の 3 か月間経口投与 (ダノフロキサシンとして 0、1、2.5 及び 6.25 mg/kg 体重/日) に
27 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
28 用いられた F₁ 児から選択されたもので、妊娠中 (子宮内) 及び哺乳中にダノフロキサシ
29 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。

30 投与に起因する死亡例及び毒性徴候はみられなかった。

31 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
32 はみられなかった。

33 尿検査では、6.25 mg/kg 体重/日投与群の雄で血尿が、また、雌 1 例でタンパク尿が
34 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
35 響ではないと考えられた。(参照 3 [FAS 39 2.2.2])

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

37 専門委員コメント

38 雄の血尿は何例にみられたのでしょうか

39
40

④ 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、及び 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 F₁ 児から選択されたもので、妊娠中（子宮内）及び哺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 [FAS 39 2.2.2]）

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（ウサギ）~~

~~ウサギ（ニュージーランドホワイト種、雌 3 匹/群）を用いたメシル酸ダノフロキサシンの混餌投与（ダノフロキサシンとして 0、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日、水溶液で投与）試験が実施された。著しい摂餌量の低下を伴う体重減少により、25、50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群ではそれぞれ 12、7 及び 4 回投与後には投与を中止した。各群の被験動物に非添加飼料をさらに 5～8 日間投与後に剖検した結果、用量依存的な盲腸の拡張がみられた。（参照 3 [FAS 39 2.2.2]）~~

~~(3.2) 亜急性毒性試験（イヌ）~~

① 3か月間亜急性毒性試験

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 及び 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 日までに、25 mg/kg 体重/日投与群の 8 例、10 mg/kg 体重/日投与群の 3 例において、活動低下及び関節痛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、その程度は用量依存的であった。

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

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 及び 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。

1 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
2 タ、並びに臓器重量に影響はみられなかった。

3 投与に起因する病理学的所見もみられなかった。(参照 3 [FAS 39 2.2.2])

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

6 ② 3 か月間亜急性毒性試験 (脱メチル化体)

7 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
8 塩の 3 か月間経口投与 (脱メチル化体として 0、2.5、5 及び 10 mg/kg 体重/日、ゼラチ
9 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。

10 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
11 すべき影響はみられなかった。

12 10 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で、投与開始 65 日に左足首関節に圧力をかけたとき
13 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 日に左側
14 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
15 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導発病変が右側大腿骨顆の
16 関節軟骨にみられた。(参照 3 [FAS 39 2.2.2])

17
18 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
19 塩の 3 か月間経口投与 (脱メチル化体として 0、0.25 及び 0.5 mg/kg 体重/日、ゼラチ
20 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。さらに、
21 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。

22 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
23 肢の脱力、行動減少及び強直性歩行がみられた。

24 心電図、血液生化学検査及び血液学的検査のパラメータ、及び臓器重量に投与に起因
25 する影響はみられなかった。

26 病理学的検査では、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
27 誘導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
28 の膝蓋骨窩の関節糜爛がみられた。

29 病理組織学的検査では、糜爛は関節軟骨の Zone 2 まで拡大しており、他のキノロン
30 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 [FAS 39 2.2.2])

31 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)

34 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
35 投与 (0、10、50 及び 100 mg/kg 体重/日) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施
36 された。
37

38 死亡率、体重、摂餌量及び血液学的検査のパラメータに、用量依存的な影響はみられ
39 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
40 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。

1 100 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
2 重増加によるものと考えられた。

3 発がん性はみられなかった。(参照 3 [FAS 39 2.2.3])

5 (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

6 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
7 年間混餌投与 (0、10、50 及び 100 mg/kg 体重/日) による慢性毒性/発がん性併合試験
8 が実施された。対照群は雌雄各 2 群設けた。

9 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
10 には、100 mg/kg 体重/日投与群の雌及び雄の対照群を除いて、生存率は 50 %未満であ
11 った。

12 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、
13 50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌では、投与開始 3~16 か月に摂餌量増加を伴う有意な
14 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。

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

17 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
18 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
19 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、
20 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
21 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。

22 尿検査では、投与に起因する影響はみられなかった。

23 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
24 量に有意な影響はみられなかった。

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

28 表 24 ラットにおけるダノフロキサシンを 2 年間投与後の盲腸**拡大腫大**の発現数

投与量 (mg/kg 体重/日)	盲腸 拡大腫大 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

29
30 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
31 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)

1 表 25 ラットにおけるダノフロキサシンを2年間投与後の非腫瘍性病理解剖学的変化
 2 (例)

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	

3
 4 投与群の雌で、子宮及び膣の顆粒細胞腫が発生する傾向がみられた(表 26)が、多重
 5 比較補正すると有意な傾向とは考えられなかった。顆粒細胞巢 (granular cell foci) は、
 6 その大きさが小さいこと及び圧迫する隣接した組織がないことから腫瘍と識別された
 7 が、これらの病変の形態は本質的に同じであった。子宮及び膣において細胞癌巢及び腫
 8 瘍の発生を合算した場合、発生合計数に群間の有意な傾向はみられなかった。

9
 10 表 26 雌ラットにおけるダノフロキサシンを2年間投与後の子宮及び膣の増殖性病変
 11 (例)

子宮 or 膣	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
	顆粒細胞巢	5	6	1	1	2
膣	被験動物数	48	49	49	49	49
	顆粒細胞腫	3	2	2	3	7
	顆粒細胞巢	0	0	1	0	0
子宮+膣	顆粒細胞腫	4	5	8	8	13
	顆粒細胞巢	5	6	2	1	2
計		9	11	10	9	15

12
 13 雌で下垂体腺腫の有意な発生傾向がみられた(表 27)が、多重比較補正すると有意な
 14 傾向とは考えられなかった。さらに、下垂体腺腫の発生率は、同じ研究室で過去に実施
 15 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。

16
 17 表 27 雌ラットにおけるダノフロキサシンを2年間投与後の下垂体の増殖性病変(例)

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、子宮及び膣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 [FAS 39 2.2.3])

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 及び 150 mg/kg 体重/日) による 2 世代生殖毒性試験が GLP 下で実施された。

150 mg/kg 体重/日投与群の母動物では、他の投与群に比べて、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、F₁ の第 1 回の交配時にも観察された。この影響は F₁ の第 2 回目~~の~~交配時にさらに強くなり、増強され、全投与群で妊娠率が低下した。F_{2b} 児の全群例で用量相関的な体重の低値がみられた。(参照 3 [FAS 39 2.2.5.1])

(2) 3 世代生殖毒性試験① (ラット)

上記(1)の試験の~~で得られた~~25 mg/kg 体重/日投与群の 2 か月齢の F_{2b} 児を用いて、~~たメシル酸ダノフロキサシンの~~生殖毒性試験が GLP 下で 2 か月齢時に実施され、メシル酸ダノフロキサシンの投与が続行された。F₃ 世代~~作出の交配後の~~妊娠率は~~わずか~~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 [FAS 39 2.2.5.1])

(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 及び 150 mg/kg 体重/日) による 3 世代生殖毒性試験が GLP 下で実施された。対照群は 2 群設け、脱イオン水を投与した。投与は、雄では~~交配同居~~9 週前から、雌では~~交配同居~~2 週前から開始し (1:1 の交配)、妊娠、出産及び F₁ 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_{2a} 及び F_{2b} の作出まで投与を継続した。同様の方法で F_{2b} を交尾させ F₃ 児を~~が得られた~~。生後 4 日に同腹数の調整を行い~~の~~児から 8 匹を選択した。F_{2b} 児の~~産出生~~後の発育達については、離乳時の~~に~~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 F₀、F₁ 及び F₂ 世代の全~~被験動物を~~剖検し、生殖器官及び主要な標的器官 (腎臓、関節、脳、心臓及び肝臓) の重量を測定~~を実施して~~、病理組織学検査に供した。

親動物では、生存率、体重増加量、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~~(同居した雌の膣内に精子及び紅潮~~

1 ~~又は膣栓を認めたもの、並びに交尾の徴候がなくても出産したものの割合~~及び妊娠率
2 が低下し、妊娠期間が延長した。

3 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
4 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/
5 日投与群では、F₁の 2 回目の交配前に試験を終了した。(参照 3 [FAS 39 2.2.5.1])

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

7 8 (4) 3 世代生殖毒性試験 (ラット、脱メチル化体)

9 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
10 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。

11 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
12 胚死亡数に投与に起因する影響はみられなかった。

13 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。

14 親動物は雌雄ともに肉眼的な異常は観察されなかった。(参照 3 [FAS 39 2.2.5.1])

15 16 (5) 発生毒性試験 (マウス)

17 ~~妊娠したと考えられる~~マウス (ICR 系、20 匹/群) の妊娠 6~13 日にメシル酸ダノフ
18 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 及び 200 mg/kg 体重
19 /日、水溶液で投与) して GLP 下で発生毒性試験が実施された。母動物は妊娠 18
20 日に帝王切開し安楽死させ、胎児を検査した。別のもう 1 群 (10 匹) に 200 mg/kg
21 体重/日投与群を投与設定し、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
22 た。

23 200 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
24 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。

25 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が実施された非
26 妊娠動物の出現率は高く、(0、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日投与群の妊娠動物はそ
27 れぞれ 13、16、11 及び 13 例) であった。

28 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
29 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
30 有意な増加抑制がみられた。

31 胎児では、胚吸収、胎児死亡率及び性比に、重要な影響はみられなかった。200 mg/kg
32 体重/日投与群で、平均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。

33 (参照 3 [FAS 39 2.2.5.2])

34 ~~本試験における NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。~~

35 ~~催奇形性はみられなかった。~~

36 37 専門委員コメント

38 妊娠率低く、少数動物の試験となっており信頼性が低いと思われますので、結論 (本
39 試験以下の文章) は削除した方がよろしいかと思います

1
2 (6) 発生毒性試験 (ラット)

3 ~~妊娠したと考えられる~~ラット (SD 系、20 匹/群) の妊娠 6~15 日にメシル酸ダノフロ
4 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 及び 200 mg/kg 体重/
5 日、水溶液で投与) して GLP 下で発生毒性試験が実施された。母動物は妊娠 20 日に
6 帝王切開し、安楽死させた。胎児を検査した。別にもうの 1 群 (5 匹) ~~に~~200 mg/kg
7 体重/日投与群を設定投与し、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
8 た。

9 200 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
10 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。

11 各群で 19-20 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
12 は、有意で用量相関的な体重増加抑制がみられた。

13 胎児では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で、平均胎児体重が有意に減少し、骨化遅延
14 及び脳室拡張の発現が有意に増加した。(参照 3 [FAS 39 2.2.5.2])

15 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。
16 また、母動物及び胎児毒性がみられた 100 mg/kg 以上の群では骨化遅延や脳室拡張の
17 発現率に有意差がみられたが、50 mg/kg 投与群では催奇形性はなかった。

18
19 専門委員コメント

20 母動物や胎児に影響が見られた用量では内臓および骨格に影響がみられたが、それ以
21 下の用量では胎児に形態異常はみられていないことを記載したらいかがでしょうか？
22 文案「母および胎児毒性がみられた 100 mg/kg 以上の群では骨化遅延や脳室拡張の発現
23 率に有意差がみられたが、50 mg/kg 投与群では催奇形性はなかった。」

24
25 (7) 発生毒性試験 (ウサギ)

26 ~~妊娠したと考えられる~~ウサギ (ニュージーランドホワイト種、20 匹/群) の妊娠 6~
27 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 及
28 び 15 mg/kg 体重/日、水溶液で投与) して GLP 下で発生毒性試験が実施された。母動
29 物は妊娠 28 日に帝王切開し安楽死させ、胎児を検査した。

30 不妊非妊娠動物の出現率が高かったために、新しい被験動物を異なる用量群に割り付
31 け、対照群 : 32 匹、低用量 (2.5 mg/kg 体重/日) 群 : 29 匹、中用量 (7.5 mg/kg 体重/
32 日) 群 : 33 匹及び高用量 (15 mg/kg 体重/日) 群 : 39 匹とした。

33 母動物では、15 mg/kg 体重/日投与群において、平均摂餌量は妊娠 13~20 日に有意に
34 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
35 の間に流産した。

36 胎児は、15 mg/kg 体重/日投与群で生存可能であった。同腹児数、性比、胎児体重、
37 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 [FAS 39
38 2.2.5])

39 本試験における NOAEL は、7.5 mg/kg 体重/日と考えられた。

40 催奇形性はみられなかった。

1 2 専門委員コメント

3 15 mg/kg 投与群では胎児は生存していたという記載（残すのであれば、生存率）と催
4 奇形性なしは残してもいいと思います。

7 8. 光毒性について

8 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
9 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。

10 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
11 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
12 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
13 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
14 い光毒性は8位がハロゲンに置換されたときに見られ、最も低いものは8位がCORの時
15 にみられる。その毒性はCOR < CCF₃ < CH < N < CCl ≤ CFの順に高くなる。

16 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
17 くつかの研究が行われている。

18 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
19 サシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン及びスパフロキサシンを静脈内投与 (100
20 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/cm²) を4時間照
21 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
22 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
23 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
24 サシン < ロメフロキサシン = スパフロキサシンの順に高くなった。

25 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
26 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
27 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
28 換基に関連することが証明された。

29 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
30 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
31 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
32 た。(参照 9 Pfizer 資料)

34 9. 微生物学的影響に関する試験

35 (1) ヒト由来臨床分離菌に対する MIC₅₀

36 ヒト腸内嫌気性菌の代表的な6菌種64株 (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*,
37 *Eubacterium*, *Bifidobacterium* 及び *Peptostreptococcus*) に対するダノフロキサシン
38 の MIC₅₀ が調べられた。さらに、通性嫌気性菌である *Lactobacillus*, *Proteus* 及び
39 *Escherichia coli* のデータも得られた。*Escherichia coli* ATCC 25922 及び *Enterococcus*
40 *faecalis* ATCC 29242 は参照株として加えられた。求められた MIC₅₀ を表 28 及び 29 に

1 示した。

2

3 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 MIC₅₀

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

4

5 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 MIC₅₀ (µg/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

6

7 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 1/4~1/2 の活
8 性を示した。(参照 3 [FAS 39 2.2.8])

9

10 (2) ヒト由来臨床分離菌に対する MIC②

11 ヒト腸内嫌気性細菌叢の分離菌における MIC₅₀ を調べた結果、最も小さい MIC₅₀ は、
12 *Eubacterium* sp. 及び *Peptostreptococcus* sp. の 0.5 µg/mL であった。(参照 10 [H15 薬食
13 審資料])

14

15 10. 一般薬理試験

16 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的試験が実施され
17 ており、表 30 に主要な特性を示した。(参照 3 [FAS 39 2.2.7])

18

1 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匹/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匹/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匹/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匹/群)	0、5、10、20 蒸留水に溶かして、経口投与。 陽性対照：4 (硫酸モルヒネ)	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匹/群)	0、5、10、20 メチルセルロース溶液 ^a で、 十二指腸内投与。 陽性対照：10 (シメチジン)	全投与群で胃液量の増加(用量依存的ではない)。全投与群で酸性度の増強。

2 ^a：溶媒は、一部は0.25%メチルセルロース、他は蒸留水と報告されている。

3

4 1 1. その他

5 (1) 皮膚刺激性試験 (モルモット)

6 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
7 に遅延型接触性過敏症を引き起こすことはなかった。既知の増感物質であるジニトロク
8 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 [FAS39 2.2.6])

9

10 (2) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

11 ウサギ (ニュージーランドホワイト種、3匹) の健常皮膚部位及び角質層を除去した
12 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を実施した。メ
13 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/匹) を蒸留水で湿潤させて、
14 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。

15 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。

16 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、
17 浮腫はみられなかった。(参照 5 [ファイザー概要 p40])

18

19 (3) 眼刺激性試験 (ウサギ)

20 ウサギ (ニュージーランドホワイト種、3匹) を用いたメシル酸ダノフロキサシンの
21 眼刺激性試験が実施され、左側結膜嚢に0.1 mL (ダノフロキサシンとして 26 mg/匹)
22 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
23 時間以内にみられたが、すべての徴候は96時間以内に消失した。(参照 3 [FAS 39 2.2.1])

24

12. 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 [FAS 39 2.3])

III. 食品健康影響評価

1. JECFA の評価について

JECFA では、毒性学的 ADI としては、子約 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 0.02mg/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 MIC₅₀ (1 µg/mL) を用いて、次に示す式から算出した。(参照 3 [FAS 39 3])

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

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 MIC₅₀。

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はないと結論付けられた。(参照 3 [FAS 39 4])

2. EMEA の評価について

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

1 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
2 必要はないと考えられた。

3 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
4 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
5 (*Proteus sp.*) が最も感受性の高い菌種の MIC₅₀ であると結論付け、CVMP の公式に
6 基づき、次のように算出されている。

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

8
9 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。

10 b : ヒトの 1 日当たりの糞便量 (g)。

11 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
12 たことに基づく)。

13 ed : 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_{ads} 吸収定数は 540.7)、糞中に存在
14 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
15 の遠位部で利用可能な経口用量の分画を 100 で徐す。

16 de : 成人体重 (kg)。

17
18 微生物学的 ADI は毒性学的 ADI より高値であった。(参照 4 [EMEA 2-1、2-15 1997 年])

20 3. 毒性学的 ADI について

21 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
22 試験が実施され、*in vitro* 試験の一部で陽性であったが、いずれも *in vivo* 試験では陰性
23 であった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、
24 ダノフロキサシンは遺伝毒性発がん性物質ではないと考えられた。

25 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
26 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/日であった。

27 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
28 個体差 10) を適用して 0.024 mg/kg 体重/日の毒性学的 ADI を設定することが適切であ
29 ると考えられた。

30 脱メチル化体の NOAEL を 0.25 mg/kg 体重/日としたが、薬物動態試験および及び代
31 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
32 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
33 要はないものとする。

1 4. 微生物学的 ADI について

2 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
3 ダノフロキサシン及び脱メチル化体の MIC₅₀ のみである。

4 *in vitro* MIC データにおいて、嫌気性菌の最小の MIC₅₀ は、*Eubacterium* sp.及び
5 *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
6 た。(参照 10[H15 薬食審資料])
7

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

8

9 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*
10 sp.) の MIC₅₀。

11 b: ヒト結腸内容物の量 (g)。

12 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
13 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
14 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。

15 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。

16 e: 成人体重 (kg)。
17

18 5. ADI の設定について

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

21 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)
22 よりも小さく、毒性学的影響についても担保していると考えられることから、ダノフロ
23 キサシンの食品影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えら
24 れる。

25

26 ダノフロキサシン 0.018 mg/kg 体重/日
27

28 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
29 とする。また、残留基準を見直すにあたっては、代謝物であるダノフロキサシン脱メチ
30 ル化体の毒性がダノフロキサシンの 10 倍であること及び組織残留性も高いことを考慮
31 する必要がある。
32

1

2 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：タンパク尿の用量依 存的増加（尿細管腎症と 関連性） — 投与の影響なし
	3 か月間亜急性毒性	0、25、75、150 経口	— <u>25 以上雌：尿細管性腎症</u> <u>75 以上：精巣重量減少、</u> <u>多発性心筋変性及び壊死、</u> <u>多発性線維症</u>	
	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	
	3 か月間亜急性毒性	0、1、2.5、6.25 経口 脱メチル化体	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 脱水素酵素増加 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 ₃ 世代：着床後胚死亡増 加	

	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 脱メイルダノフロキサシン) 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 脱メイルダノフロキサシン)
	発生毒性	0、50、100、200 経口	50 100 母動物：体重増加抑制 100 胎児： 平均 胎児体重減少、 骨化遅延増加、脳室拡張発 現増加	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 50 100：体重増加抑制 100 以上胎児：脳室拡張後 水頭症、骨化遅延 催奇形性あり
ウサギ	亜急性毒性	0、25、50、100 混餌	— 25 以上：摂餌量低下による 体重減少。盲腸拡大。 (5回以降投与中止。)	
	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

1

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 ₅₀ : 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 ₅₀ (JECFA 算出式)	MIC ₅₀ : 0.25 µg/mL 最も感受性の高い菌種 (<i>Proteus</i> sp.) の MIC ₅₀ (CVMP 算出式)

2

3

1
2

〈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	血漿薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
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 _{max}	最高濃度
C _{ss}	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
EMA	欧州医薬品庁
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
K _{el}	消失速度定数
LD ₅₀	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 ₅₀	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 _{1/2}	消失半減期
TP	総タンパク質
WBC	白血球数

3
4

1 <参照>

- 2 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
3 成 17 年 11 月 29 日 厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. The Merck Index, 14th Edition, 2004
- 5 3. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food WHO
6 FOOD ADDITIVES SERIES No.39, 1997
- 7 4. EMEA :COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ,
8 DANOFLOXACIN , SUMMARY REPORT (2), 1997
- 9 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）
- 10 6. EMEA :COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ,
11 DANOFLOXACIN(extension to pigs) , SUMMARY REPORT(2) , 1999
- 12 7. JECFA: EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN
13 FOOD: WHO Technical Report Series 879, 1998
- 14 8. EMEA :COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS ,
15 DANOFLOXACIN (extension to milk), SUMMARY REPORT , 1998
- 16 9. Pfizer : Potential Phototoxicity/Photosensitivity Effects of Danofloxacin, 2006
- 17 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
18 (H15)
- 19