

(案)

動物用医薬品評価書

ドキシサイクリン

2012年9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

〈審議の経緯〉

2005 年 11 月	29 日	暫定基準告示（参照 1）
2006 年 12 月	19 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 1218010 号）、関係資料の接受
2006 年 12 月	21 日	第 172 回食品安全委員会（要請事項説明）
2007 年 2 月	28 日	第 1 回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2012 年 1 月	24 日	第 52 回肥料・飼料等専門調査会
2012 年 3 月	27 日	第 54 回肥料・飼料等専門調査会
2012 年 9 月	24 日	第 447 回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2009 年 6 月 30 日まで）	（2011 年 1 月 6 日まで）	（2012 年 6 月 30 日まで）
見上 彪（委員長）	小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
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	廣瀬 雅雄
本間 清一	村田 容常	村田 容常
* : 2007 年 2 月 1 日から	* : 2009 年 7 月 9 日から	* : 2011 年 1 月 13 日から
** : 2007 年 4 月 1 日から		

（2012 年 7 月 1 日から）

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

〈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 舘田 一博

池 康嘉 戸塚 恭一

今井 俊夫 細川 正清

江馬 眞 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、EMA 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、EMA 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、当専門調査会においても同様の考え方に基つき、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 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 α ,4a α ,5 α ,5a α ,6 α ,12a α)]-4-(Dimethylamino)-
1,4,4a,5a,6,11,12a-octahydro-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-
Methyl-1,11-dioxo-2-naphthacenecarboxamide monohydrate

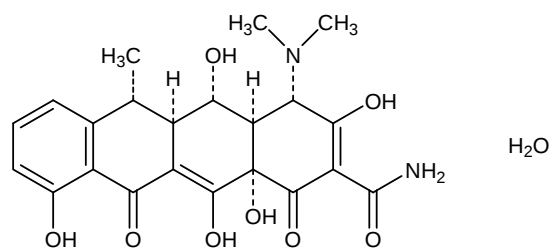
4. 分子式

ドキシサイクリンモノハイドレート：C₂₂H₂₄N₂O₈・H₂O

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、土壌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¹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、EMA 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 ³H-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 ³H-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_{max} (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)

¹ 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 $\mu\text{g/mL}$) 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 $\mu\text{g(力価)}/\text{g}$) 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
($\mu\text{g(力価)}/\text{g}$)

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
($\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$ 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_{max} 及び T_{max} 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 _{max} (µg/g or mL)		T _{max} (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
膵臓	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_{1/2} 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_{1/2} 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_{1/2} は長くなる傾向であったが、豚は体重の割に T_{1/2} は短かった。(参照 3)

(9) 薬物動態 (EMA 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 ^3H -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 $C_{\max}$ (それぞれ 2.59 又は 2.0 $\mu\text{g/mL}$) に達し、その後漸減し、投与 72 時間後には 0.07 $\mu\text{g/mL}$ 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 $\mu\text{g/mL}$) を示した。投与 3 時間後に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、不可逆的变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 (0.18mg/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った。(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
400	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
	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 500 ppm : 8.6、29.2 及び 80.8 mg/羽) による鶏卵中の残留試験が実施された (検出限界 : 0.05 mg/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。

50 ppm 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 500 ppm 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 LD₅₀を表 9 に示した。(参照 3、7)

表 9 各動物種における DOXY の LD₅₀ (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った。

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週齢、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・吸収胚及び着床痕数、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収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(ブスルファン)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

EMA 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 5×10^6 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 MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (μg/mL)	
		DOXY	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	1	0.5~32
<i>Enterococcus</i> sp.	30	8	0.12~>16
嫌気性菌			
<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	≦0.06~4
<i>Prevotella</i> sp.	20	0.12	≦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 MIC₅₀ が報告されているのは *Fusobacterium* sp.、*Peptococcus* sp./*Peptostreptococcus* sp. 及び *Prevotella* sp. の 0.12 μg/mL であり、MIC_{calc}² は 0.457 μg/mL (0.000457 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）

² 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限值

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学的活性を 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 の微生物学的 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、当専門調査会としても、同様の考え方に基つき、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_{calc} 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。

$$ADI = \frac{0.000457^1 \times 220^2}{0.315^3 \times 60^4} = 0.0053 \text{ mg/kg 体重/日}$$

1 : MIC_{calc}

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 _{max}	最高濃度
EMA	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 ₅₀	50 %発育阻止濃度
NOAEL	最大無毒性量
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	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 年度残留基準値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 Dxycline hyclate. SUMMARY REPORT(1). 1996
6. EMEA: COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS Dxycline. 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- α -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, CHLRTETRACYCLINE and TETRACYCLINE. 1995