

ドキシサイクリンの食品健康影響評価について(案)

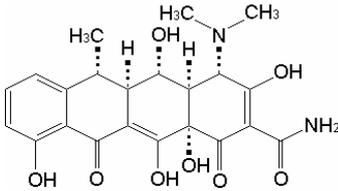
JECFA レポート(1998年)、EMEA レポート(1996、1997年)、日本薬局方、厚生労働省の畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する分科会報告及び動物用医薬品の承認時添付資料概要を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

書式変更: フォント: 12 pt

1.薬剤の概要

(1)物質名

ドキシサイクリン(Doxycycline)



(2)効能・効果

半合成テトラサイクリン誘導体(テトラサイクリン系抗生物質)。テトラサイクリン系抗生物質は広域スペクトラムを有し、グラム陽性およびグラム陰性菌、クラミジア、リケッチャ、マイコプラズマおよびスピロヘータ等に抗菌力を有する。これらの細菌のいくつかに対し、ドキシサイクリンは他のテトラサイクリン系抗生物質に比べて強い薬効を示す。薬効量は880 IU/mg 以上である。ドキシサイクリンは静菌性抗生剤に分類され、主なメカニズムは細菌体内におけるたん白質合成阻害である。

(3)その他

ドキシサイクリンを主剤とする動物用医薬品は、国内では豚、鶏(産卵鶏を除く)、魚類、EU 諸国では牛(泌乳牛を除く)、豚、鶏(産卵鶏を除く)、七面鳥、イヌおよびネコの細菌感染症の治療薬として使用されている。ヒト用医薬品としても使用されている。

ドキシサイクリンはオキシテトラサイクリン、テトラサイクリンから半合成的に製造される。テトラサイクリン系抗生剤については既に JECFA で評価がなされており、ADIはヒト腸内細菌に対する影響をもとにテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリンのグループ ADI として30 µg/kg 体重が設定されている。

2.毒性試験の概要

2-1.吸収・分布・代謝・排泄及び残留試験

経口投与後、ドキシサイクリンは腸管から速やかに吸収され、生物学的利用率は90%以上であるとされる。また、同系統の薬剤の中では半減期(15-22 時間)が長く、脂溶性が高く、尿中排泄率が低い。尿中排泄率40%程度で、糞中排泄物の多くは微生物学的に不活性とされる。吸収後は、体内の至る所に分布するが、特に腎臓、肝臓、骨および歯の象牙質では高濃度に分布する。

(EMEA SR(1) 5、日本薬局方)

1 去勢豚に塩酸ドキシサイクリン 10mg/kg 体重を単回経口投与し、48 時間までの血液、120 時間
2 までの尿及び糞が採取され、ドキシサイクリン濃度がバイオアッセイを用いて測定されている。
3 C_{max} は 2.94 μ g/mL、 T_{max} は 2 時間で 48 時間後には検出限界以下となった。24 時間までに尿中に
4 3.4%、糞中に 19.1%、120 時間まででは尿中に約 4%、糞中に約 26%が排泄された。(概要 VI)

5 去勢豚に塩酸ドキシサイクリン 10mg/kg 体重を単回経口投与し、投与 2 時間後の血漿、筋肉、
6 肝臓、脂肪、小腸、脾臓、心臓、腎臓、肺中の濃度がバイオアッセイを用いて測定されている。腎
7 臓で最も高い濃度が認められ、次いで小腸、肝臓であった。筋肉、脂肪における濃度は血漿より
8 低かった。(概要 VI)

9
10 豚に塩酸ドキシサイクリン 200 あるいは 400ppm を 7 日間混餌投与し、最終投与後 7 日までの
11 血清、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸の濃度がバイオアッセイを用いて測定されている。最終投与
12 後 2 時間では、小腸、肝臓、腎臓で高く、脂肪における濃度は血漿より低かった。いずれも 7 日
13 までには検出限界以下となった。(概要 VIII)

14
15 採卵鶏に塩酸ドキシサイクリン(10.8、26.7、53.4mg/kg 体重/日)を 10 日間飲水投与し、最終投与
16 後 10 日までの血清、皮膚、胸筋、心臓、肝臓、腎臓中の濃度が測定されている。腎臓で最も高い
17 濃度が認められたが、いずれの濃度においても 10 日までにはほぼ検出限界以下となった。

18 採卵鶏に塩酸ドキシサイクリン(50、200、500ppm)を 7 日間飲水投与し、最終投与後 11 日までの
19 鶏卵中の濃度が測定されている。いずれの濃度においても 10 日までにはほぼ検出限界以下とな
20 った。(概要 XIII)

21
22 EMEA の評価書では、ブタ、鶏、ウシへの経口投与による残留試験、ウシへの静脈内投与によ
23 る残留試験が実施されており、これらはオキシテトラサイクリンとほぼ同様の結果を示したとされて
24 いる。最も多く残留が認められたのは腎臓で、次いで肝臓、皮膚、筋肉であった。脂肪からは検出
25 されなかった。(EMEA SR(1) 8)

27 2-2.毒性試験

28 (1)急性毒性試験

29 経口投与による LD50 はマウスで 1780(雄)、1620(雌)、ラットで 1420(雄)、1250(雌)mg/kg 体重で
30 あった。皮下投与ではマウスで 1500(雄)、1800(雌)、ラットで 2510(雄)、2592(雌)mg/kg 体重、腹腔
31 内投与ではマウスで 179(雄)、201(雌)、ラットで 174(雄)、200(雌)mg/kg 体重、静脈内投与ではマ
32 ウスで 201(雄)、208(雌)、ラットで 191(雌雄)mg/kg 体重であった。静脈内投与における最小致死量
33 はウサギで 80(雄)、イヌで 120(雌雄)mg/kg 体重であった。(概要 IV)

34 EMEA では単にドキシサイクリンの急性毒性は低いとのみ記載している。(EMEA SR(1) 6)

36 (2)亜急性及び慢性毒性試験

37 【ラットを用いた 1 ヶ月間亜急性毒性試験】

38 Wistar 系ラットを用いた強制経口(0、50、200、400、800mg/kg 体重/日)投与による 1 ヶ月間亜
39 急性毒性試験が実施された。その結果、400mg 以上投与群で死亡例とたん白尿が認められた。
40 (概要 V)

【ラットを用いた 6 ヶ月間亜急性毒性試験】

Wistar 系ラットを用いた強制経口 (0、50、200、400、800mg/kg 体重/日) 投与による 6 ヶ月間亜急性毒性試験が実施された。その結果、200 と 400mg で副腎重量の高値と副腎皮質の病変が認められた。また、400mg 以上投与群で死亡例、摂餌量と体重増加量の低値が認められた。(概要 V)

この他、いくつかの亜急性毒性試験および慢性毒性試験がラット、ハムスター、ミニブタ、イヌおよびサルで実施されており、イヌ特異的に肝臓に対する影響が認められている。(EMEA SR(1) 6)

【イヌを用いた 1 ヶ月間亜急性毒性試験】

イヌに肝臓毒性の影響が認められた。NOEL は 25 mg/kg 体重であった (EMEA SR(1) 6)。

【イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験】

イヌに肝臓毒性の影響が認められたが、その程度は 1 ヶ月間の亜急性毒性試験で認められた変化と変わりはなく、休薬により回復した。(EMEA SR(1) 6)

(3)発がん性試験

発がん性試験は実施されていない。

(4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験

ICR・JCL マウスを用いた経口 (0、30、60、120、240mg/kg 体重/日; 妊娠 7~12 日) 投与による催奇形性試験においては、120mg 以上投与群で母動物及び胎児に影響が認められたが、60mg 以下の投与では影響は認められなかった。(概要 VI)

ウサギ(系統不明)を用いた経口(0、20、100mg/kg 体重/日; 9 日間)投与による催奇形性試験においては、投与群で母動物に摂餌量の低値が認められたが、着床数、死胚数に以上は認められず、胎児の体表、内臓、骨格奇形は認められなかった。(概要 VI)

EMEA では繁殖毒性および催奇形性を示す証拠はないとのみ記載している。(EMEA SR(1) 6)

(5)遺伝毒性試験

ドキシサイクリンについての直接の知見はないが、極めて類似した構造を持つテトラサイクリン、クロルテトラサイクリンについて、国内及び JECFA 等において生体にとって問題となる遺伝毒性はないと評価されている。(JECFA、厚生労働省)

EMEA では、遺伝毒性を示す証拠はないとのみ記載している。(EMEA SR(1) 6)

(6)微生物学的影響に関する特殊試験

【*in vitro* の MIC に関する試験】

ヒトの腸内細菌を用いた *in vitro* MIC 試験により、ドキシサイクリンの微生物学的活性をオキシテトラサイクリンと比較した結果、同程度あるいはドキシサイクリンの感受性の方がわずかに高い程度であるとされている。(EMEA SR(1) 7)

1
2
3 **3.食品健康影響評価について**

4 **【ADIの設定について】**

5 ドキシサイクリンはテトラサイクリン系薬剤の中では、経口投与時の吸収率が高い、半減期がや
6 や長い、尿中排泄率が低い等の特徴を有するが、毒性や抗菌スペクトルには十分な類似点が認
7 められるとされており、EMEA ではドキシサイクリンの毒性プロファイルはテトラサイクリン、クロル
8 テトラサイクリン、オキシテトラサイクリンとおおよそ同じであると結論している。

9 オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリンおよびテトラサイクリンの 3 種のテトラサイクリン
10 系抗生剤については既に厚生労働省、JECFA において評価がなされており、ヒト腸内における薬
11 剤耐性大腸菌の出現が認められない濃度をもとにグループ ADI として 30 μ g/kg 体重/日が設定さ
12 れている。ドキシサイクリンの抗菌活性はテトラサイクリンと比較して 1~4 倍強いとされるが、ヒト
13 腸内細菌叢構成細菌を対象とした *in vitro* の MIC についてドキシサイクリンの微生物学的活性を
14 オキシテトラサイクリンと比較した結果、同程度あるいはドキシサイクリンの感受性の方がわずかに
15 高い程度であったとされている。なお、この微生物学的影響に基づく ADI は毒性学的影響に
16 基づくものより小さい。

17 これらのことから、現時点におけるドキシサイクリンの評価に当たっては、同様の毒性プロファイ
18 ル、抗菌スペクトルを持つオキシテトラサイクリン(クロルテトラサイクリンおよびテトラサイクリン
19 を含む)のグループ ADI 30 μ g/kg 体重をドキシサイクリンについても適用することが適当と考えられ
20 た。

21
22 **【食品健康影響評価について】**

23 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
24 が適当と考えられる。

25
26 ドキシサイクリン 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とする。**