

ハザード概要シート (案) (テトラサイクリン)

1. ハザード等の概況

テトラサイクリン系の抗生物質であり、グラム陽性菌・陰性菌の発育阻止、牛・豚の細菌性下痢症阻止に適用される。我が国では、飼料安全法に基づく規格基準の規定により飼料には「含んではならない」とされている。食品における残留は中華人民共和国産の鶏肉、豚肉、さば、えび、鰻等で確認されたことがある。食品衛生法の規定により食品におけるMRL(最大残留基準値(または、残留基準値):各農産物、食品中に残留することが許される、農薬、動物用医薬品、飼料添加物などの最大濃度)が設定されており、輸入時の検査においてMRLを超える残留が検出された場合には、廃棄、積み戻し等を指示される。

2. 人に対する健康影響

(国内外の中毒事例、中毒症状、治療法、予後・後遺症 等)

[国内外の中毒事例]

食品を介した食中毒等の知見は確認できなかったが、人用医薬品として使用された場合の副作用として、経口投与によるスイート症候群(発熱と血液中に好中球の増加を伴って急に発症する、隆起性の紅斑が特徴)が起こる例が報告されている。まれに低用量の経口投与で急性肝障害を起こすことがある。また副作用として過敏症症候群、血清病様反応、単一臓器不全、光過敏症の報告がある。

[中毒症状]

食品を介した食中毒等の知見は確認できなかったが、人用医薬品として使用された場合の副作用として、経口投与による過敏症症候群、血清病様反応、単一臓器不全は当該物質による治療4週間以内に発症している。

[治療法]

該当データ無し。

[予後・後遺症]

該当データ無し。

3. 汚染防止・リスク低減方法

該当データ無し。

4. リスク評価状況

(1)国内

(評価結果、提言等、耐容摂取量等(急性参照用量含む)等)

薬事・食品衛生審議会において、ADI(一日摂取許容量)が0.030 mg/kg 体重/日と設定されている。(ただし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のグループADIとして)

ハザード概要シート(案)(テトラサイクリン)

(2)国際機関及び諸外国

(評価結果、提言等、耐容摂取量等(急性参照用量含む)等)

JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) 及び EMEA (欧州医薬品審査庁) は、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のグループ ADI として、0.03 mg/kg 体重/日と設定している。

5. リスク管理状況

(1)国内

(規格・基準設定状況、その他のリスク管理措置)

食品における残留基準値(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の和として)は、

乳: 0.1ppm

牛、豚、羊、鶏、あひる、七面鳥の筋肉: 0.2ppm

牛、豚、羊、鶏、あひる、七面鳥の肝臓: 0.6ppm

牛、豚、羊、鶏、あひる、七面鳥の腎臓: 1.2ppm

鶏卵: 0.4ppm

と設定されており、上記以外の食品に残留してはならない。

(2)国際機関及び諸外国

(規格・基準設定状況、その他のリスク管理措置)

CODEX により MRL (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の和) として、

牛、豚、羊、家禽の筋肉: 200 µg/kg、肝臓: 600 µg/kg、腎臓: 1200 µg/kg

牛、羊の乳: 100 µg/kg

鶏卵: 400 µg/kg

魚、ウシエビなど全種の筋肉: 200 µg/kg

が JECFA の勧告を踏まえ、設定されている。

EMEA により MRL (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の和) として、

全食料生産種の

腎臓: 600 µg/kg

肝臓: 300 µg/kg

筋肉: 100 µg/kg

乳: 100 µg/kg

卵: 200 µg/kg

が設定されている。

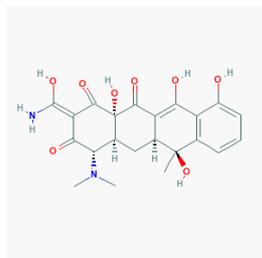
6. 参考情報

ハザード概要シート (案) (テトラサイクリン)

(1)分子式等

分子式 : $C_{22}H_{24}N_2O_8$

構造式 :



物質名 (IUPAC)¹ :

(4S)-4β-(ジメチルアミノ)-1,4,4aβ,5,5aβ,6,11,12a-オクタヒドロ-3,6α,10,12,12aβ-ペンタヒドロキシ-6β-メチル-1,11-ジオキソ-2-ナフタセンカルボアミド [(2Z,4S,4aS,5aS,6S,12aS)-2-[amino(hydroxy)methylidene]-4-(dimethylamino)-6,10,11,12a-tetrahydroxy-6-methyl-4,4a,5,5a-tetrahydrotetracene-1,3,12-trione]

CAS番号 : 60-54-8

(2)その他

(リスク管理機関等における有用情報等)

該当データ無し。

¹ カタカナ表記と英語表記は異なる文献を引用しているため記載が異なっている。

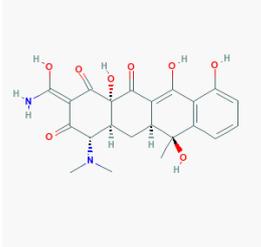
情報整理シート(テトラサイクリン)

| 調査項目 | | 概要 | | 引用文献 | |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| aハザードの名称/別名 | | テトラサイクリン Tetracycline | | 2-7-1 | |
| b食品中の物質の名称/別名(ハザードが「食品そのものの状態」を指す場合に記入。(例:ハザードが「ジャガイモ」の場合に食品中の物質として「ソラニン」を記入。)) | | 該当データ無し | | | |
| cハザード等の概況(国内/諸外国) | 用途等や汚染実態 | ①用途(登録・指定を含む使用実態等)や産生実態等(貝毒やシガテラ毒の場合は原因となる有毒渦鞭毛藻に関する事柄を含む) | | 2-7-2 2-7-7 | |
| | | ②調製・加工・調理による影響(特に調理等の処理によるリスクの低減や増加等) | | 該当データ無し | |
| | 汚染実態 | ハザード等による汚染経路、汚染条件等 | ③生産段階 | 該当データ無し | |
| | | | ④加工・流通段階 | 該当データ無し | |
| | | ハザード等に汚染される可能性がある農畜水産物/食品の生産実態 | ⑤農畜水産物/食品の種類 | 鶏肉、豚肉、さば、えび、鰻等 | 2-7-3 2-7-4 |
| | | | ⑥国内外の生産実態、海外からの輸入実態 | 飼料安全法に基づく規格基準の規定により飼料には「含んではならない」とされている 食品衛生法の規定により食品における MRL が設定されており、輸入時の検査において MRL を超える残留が検出された場合には、廃棄、積み戻し等を指示 輸入食品等の食品衛生法違反事例 (平成 19 年 10 月) ・養殖活車えび(中華人民共和国産) ・天然活車えび(中華人民共和国産) (平成 22 年 4 月~9 月) ・鶏肉、豚肉、さば、えび、鰻等(中華人民共和国産) | 2-7-4 2-7-5 |
| | ⑦注目されるようになった経緯(事故や事件があった場合に記入。) | | 該当データ無し | | |
| dヒトに対する健康影響 | ①中毒事例(国内/諸外国) | | 経口投与でスイート症候群が起こる例が報告されている。副作用として過敏症候群、血清病様反応、単一臓器不全が報告されている。まれに低用量の経口投与で急性肝障害を起こすことがある。光過敏症の報告あり。 | 2-7-9 2-7-10 2-7-11 2-7-12 | |
| | ②中毒症状(摂取から発症までの時間・期間を含む) | | 過敏症候群、血清病様反応、単一臓器不全は治療 4 週間以内に発症している。 | 2-7-10 | |
| | ③治療法 | | 該当データ無し | | |
| | ④予後・後遺症 | | 該当データ無し | | |
| e汚染防止・リスク低減方法 | | 該当データ無し | | | |
| fリスク評価状況(国内/国際機関/諸外国)の | ①評価結果(最終結果または途中経過を記入。) | | 該当データ無し | | |
| | ②提言等 | | 該当データ無し | | |
| | 耐容摂取量等 | ③耐容摂取量、摂取許容量及び急性参照用量 | | オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びピテトラサイクリンのグループ ADI として、 国内 : 0.030mg/kg 体重/日 JECFA・EMEA : 0.03mg/kg 体重/日 | 2-7-2 2-7-6 2-7-13 |
| | | ④耐容摂取量、摂取許容量及び急性参照用量の根拠 | | 該当データ無し | |
| | | ⑤安全係数 | | 該当データ無し | |
| | 暴露評価 | ⑥推定一日摂取量 | | 該当データ無し | |
| | | ⑦推定方法 | | 該当データ無し | |
| | | ⑧MOE(Margin of exposure) | | 該当データ無し | |
| | 毒体 | ⑨経口摂取における吸収及び | | 該当データ無し | |

情報整理シート(テトラサイクリン)

| | | | | | |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------|--|
| | 性 評 価 | 内 動 態 | 吸収率 | | |
| | | | ⑩分布 | 該当データ無し | |
| | | | ⑪代謝(半減期) | 該当データ無し | |
| | | | ⑫排出(排泄) | 該当データ無し | |
| | | | ⑬毒性学上重要な化合物 | 該当データ無し | |
| | 毒 性 | ⑭急性毒性 | LD50 : マウス (経口) 808mg/kg 体重 ラット 807mg/kg 体重 | 2-7-7 | |
| | | ⑮眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感受性試験 | 該当データ無し | | |
| | | ⑯亜急性毒性 | 該当データ無し | | |
| | | ⑰慢性毒性 | 該当データ無し | | |
| | | ⑱発がん性 | 該当データ無し | | |
| ⑲生殖発生毒性 | | 該当データ無し | | | |
| ⑳微生物学的影響 | テトラサイクリン系抗生物質の毒性評価試験結果 ・ヒトにテトラサイクリン系抗生物質 1-2 g/日投与後、腸内細菌叢に副作用発生 ・ヒトにテトラサイクリン 100 mg/日及びオキシテトラサイクリン 10 mg/日投与後、耐性菌出現 ・ヒトにテトラサイクリン 50 mg/日投与後では障壁効果に影響なし ・ヒトにオキシテトラサイクリン 2g/日×7日間投与後、耐性腸内細菌出現増加、酵母菌によるコロニー形成により腸内細菌叢のバランスに乱れ ・in vitro : 0.025、0.25、2.5 mg/kg BW/日投与した結果、テトラサイクリン 2.5 mg/kg BW/日投与により、耐性大腸菌が増加 | 2-7-6 | | | |
| | ㉑その他 | 該当データ無し | | | |
| gリスク 管理状 況(国 内/国 際機関 /諸外 国) | ①規格・基準設定状況(基準値等) | 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の和として、 乳 : 0.1ppm 牛、豚、羊、鶏、あひる、七面鳥の筋肉 : 0.2ppm 牛、豚、羊、鶏、あひる、七面鳥の肝臓 : 0.6ppm 牛、豚、羊、鶏、あひる、七面鳥の腎臓 : 1.2ppm 鶏卵 : 0.4ppm 上記以外の食品に残留してはならない JECFA : MRL (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の和として) 牛、豚、羊、家禽の筋肉 : 200 µg/kg、肝臓 : 600 µg/kg、腎臓 : 1200 µg/kg 牛、羊の乳 : 100 µg/kg 鶏卵 : 400 µg/kg 魚、ウシエビなど全種の筋肉 : 200 µg/kg EMEA : MRL (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の和として) 全食料生産種の 腎臓 : 600 µg/kg 肝臓 : 300 µg/kg 筋肉 : 100 µg/kg 乳 : 100 µg/kg 卵 : 200 µg/kg | 2-7-6 2-7-7 2-7-13 | | |
| | | ②その他のリスク管理措置 | 該当データ無し | | |

情報整理シート(テトラサイクリン)

| | | | | |
|-----------|--------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| h参考 情報 | 分子式等 (複数の関連物質がある場合は代表的なものについて記入のこと) | ①分子式/構造式 |  C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₈ | 2-7-1 |
| | | ②分子量 | 444. 434560 g/mol | 2-7-1 |
| | | ③物質名(IUPAC) | (4S)-4β-(ジメチルアミノ)-1, 4, 4aβ, 5, 5aβ, 6, 11, 12a-オクタヒドロ-3, 6α, 10, 12, 12aβ-ペンタヒドロキシ-6β-メチル-1, 11-ジオキソ-2-ナフタセンカルボアミド [(2Z, 4S, 4aS, 5aS, 6S, 12aS)-2-[amino(hydroxy)methylidene]-4-(dimethylamino)-6, 10, 11, 12a-tetrahydroxy-6-methyl-4, 4a, 5, 5a-tetrahydrotetracene-1, 3, 12-trione] ※カタカナ表記と英語表記は異なる文献を引用しているため記載が異なっている。 | 2-7-1 2-7-14 |
| | ④CAS名/CAS番号 | 60-54-8 | 2-7-2 | |
| | 物理化学 的性状(複数の関連物質がある場合は、代表的なものについて記入のこと) | ⑤性状 | 淡黄色の結晶性粉末 | 2-7-7 |
| | | ⑥融点(°C) | 170~175°C | 2-7-7 |
| | | ⑦沸点(°C) | 該当データ無し | |
| | | ⑧比重 | 該当データ無し | |
| | | ⑨溶解度 | メタノールに溶けやすい。塩酸塩は水に可溶。水溶液中では不安定。 | 2-7-7 |
| | ⑩検査・分析法 | | オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びピテトラサイクリン試験法：蛍光検出器付き高速液体クロマトグラフを用いた定性、定量試験法 | 2-7-8 |
| 備考 | ⑪出典・参照文献(総説) | 該当データ無し | | |
| | ⑫その他(リスク管理機関における情報等) | 該当データ無し | | |

注1) 各項目に該当する情報が無い場合は、「該当なし」「該当データ無し」等と記載した。

注2) 各項目名については、ハザード等の特性に合わせた適切な文言へ変更した。

引用文献

2-7-2. 国立医薬品食品衛生研究所 農薬等ADI関連情報データベース

http://fcsi.nihs.go.jp/dsifc/servlet/SearchApp?key=1047&appkind=pestressearch&searchkind=detail_page&searchcondition=id

2-7-3. 厚生労働省 <http://www.mhlw.go.jp/topics/yunyu/kensa/2010/dl/01b.pdf>

2-7-4. 厚生労働省医薬食品局食品安全部 平成 22 年度 輸入食品監視指導計画監視結果中間報告 平成 22 年 12 月
http://www.mhlw.go.jp/topics/yunyu/tyukan/dl/h22_tyukan.pdf

2-7-5. 厚生労働省 平成 19 年 10 月 <http://www.mhlw.go.jp/topics/yunyu/1-4/2007/10.html>

2-7-6 Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Fiftieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 888 1999 http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_888.pdf

2-7-7. 横浜市衛生研究所 動物用医薬品データシート:テトラサイクリン(TC)

<http://www.city.yokohama.lg.jp/kenko/eiken/food-inf/data/anim-med/tc.html>

2-7-8. 厚生労働省 食品に残留する農薬、飼料添加物又は動物用医薬品の成分である物質の試験法

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/zanryu3/2-038.html>

2-7-9. Khan Durani B, Jappe U. Drug-induced Sweet's syndrome in acne caused by different tetracyclines: case report and

情報整理シート(テトラサイクリン)

review of the literature. The British journal of dermatology Sep;147(3):558-62 2002

2-7-10. Shapiro LE, Knowles SR, Shear NH. Comparative safety of tetracycline, minocycline, and doxycycline Archives of dermatology Oct;133(10):1224-30 1997

2-7-11. Björnsson E, Lindberg J, Olsson R. Liver reactions to oral low-dose tetracyclines Scandinavian journal of gastroenterology Apr;32(4):390-5. 1997

2-7-12. Wainwright NJ, Collins P, Ferguson J. Photosensitivity associated with antibacterial agents. Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience Dec;9(6):437-40 1993

2-7-13. CVMP OXYTETRACYCLINE, TETRACYCLINE, CHLORTETRACYCLINE SUMMARY REPORT (3) 1995

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015378.pdf

2-7-14. 日化辞 Web JST の有機化合物辞書 DB「日本化学物質辞書」検索サービス 化学構造検索、名称検索

http://nikkajwebjst.go.jp/nikkaji_web/pages/top.jsp

※平成 22 年度食品安全確保総合調査「輸入食品等の摂取等による健康影響に係る緊急時に対応するために実施する各種ハザード(微生物・ウイルスを除く。)に関する文献調査報告書」より抜粋 (株式会社三菱総合研究所作成)

(参考)

内閣府食品安全委員会事務局
平成 22 年度食品安全確保総合調査報告書

輸入食品等の摂取等による健康影響に 係る緊急時に対応するために実施する 各種ハザード(微生物・ウイルスを除く。) に関する文献調査 報告書

平成 23 年 3 月

MRI 株式会社三菱総合研究所

I. 調査の概要

1. 調査目的

現在、食品安全委員会は、緊急事態等（注1）の発生時に把握している科学的知見をハザード概要シート（注2）に取りまとめ、国民に向けて情報提供を行っている。

一方、国民からはより迅速な情報提供を求められているが、現状においては、ハザード概要シートをゼロから作成しているため、その完成までに多くの時間を要している。

そのため、今後、緊急事態等の発生時の一層迅速な情報提供に資することを目的として、輸入食品、添加物、器具又は容器包装等（以下「輸入食品等」という。）の摂取等による健康影響に係る緊急事態等の発生の原因となることが将来的に懸念されるハザード（微生物・ウイルスを除く。）について、当該ハザードの特徴、人の健康への影響、関連食品等に関する文献を収集し、データ等を情報整理シート（注3）にまとめるとともに、あらかじめハザード概要シート（案）を作成した。

（注1）緊急事態等

食品の摂取を通じて、国民の生命又は健康に重大な被害が生じ、又は生ずるおそれがある場合であって、食品の安全性を確保するために緊急の対応を要するとき（食品安全関係府省緊急時対応基本要綱（平成16年4月15日関係府省申し合せ）の第1項に規定）。

（注2）ハザード概要シート

緊急事態等の発生時に、食品安全委員会が把握している科学的知見を取りまとめ、いち早く国民に向けて分かりやすく情報提供することを目的とするものであり、物質の科学的性質等の情報を日本工業規格A列4番（以下「A4サイズ」という。）1～2枚程度にとりまとめたもの。具体的な記載事項は、用途や使用状況等の概要、毒性の程度、国内外での評価状況、分子式等。

（注3）情報整理シート

各ハザードについて、その概要とハザード概要シートを作成する際に使用した引用文献を整理したもの。

2. 調査項目

2.1 調査対象ハザードの選定

農薬、動物用医薬品、食品添加物の各分野については厚生労働省が毎年公表している「輸入食品監視指導計画に基づく監視指導結果」の過去3か年度（平成19年度、平成20年度、平成21年度）の検査内容別の違反事例から、自然毒（植物性自然毒）については厚

※平成22年度食品安全確保総合調査「輸入食品等の摂取等による健康影響に係る緊急時に対応するために実施する各種ハザード(微生物・ウイルスを除く。)に関する文献調査報告書」より抜粋 (株式会社三菱総合研究所作成)

生労働省が毎年公表している「食中毒統計」の過去3か年次(平成19年次、平成20年次、平成21年次)の食中毒発生事件事例から、調査対象ハザードを選定した。選定したハザード数を以下に示す。

| 分野 | 対象 | 選定数 |
|-----------------|------------------------------------------------------------------|-----|
| 農薬 | 残留農薬に係る違反事例 | 30 |
| 動物用医薬品 | 残留動物用医薬品に係る違反事例 | 13 |
| 食品添加物 | 指定外食品添加物の含有に係る違反事例 | 20 |
| 自然毒 (植物性自然毒) | 食中毒発生事例のうち原因物質が自然毒 - 植物性自然毒できのこに関する事件事例 (ツキヨダケ、ドクササコ等) | 16 |
| | 食中毒発生事例のうち原因物質が自然毒 - 植物性自然毒で高等植物に関する事件事例 (アジサイ、トリカブト等) | 10 |
| 自然毒 (動物性自然毒) | 下痢性貝毒、麻痺性貝毒、記憶喪失性貝毒、神経性貝毒、アザスピロ酸、フグ毒、シガテラ毒、パリトキシン及び関連毒、テトラミン | 9 |
| かび毒 | オクラトキシンA、ステリグマトシスチン、パツリン、ゼアラレノン、T-2 トキシン、HT-2 トキシン、フモニシン | 7 |
| 汚染物質 | 水銀(総水銀、メチル水銀)、鉛、有機スズ化合物、ダイオキシン類(注4)、ヒ素、フタル酸エステル、臭素系難燃剤、カルバミン酸エチル | 9 |

(注4) ダイオキシン類

ダイオキシン類対策特別措置法(平成11年7月16日法律第105号、最終改正:平成22年5月19日法律第34号)第2条に規定のダイオキシン類のことで、ポリ塩化ジベンゾフラン、ポリ塩化ジベンゾパラジオキシン、コプラナーポリ塩化ビフェニルをいう。

2.2 専門家の選定

ハザードの各分野(農薬、動物用医薬品、食品添加物、自然毒、かび毒、汚染物質)に関する有識者であって調査対象ハザードに係るリスク評価及びリスク管理に関する調査・研究等に関わった経験を有する専門家を各分野それぞれ2名以上選定した。

2.3 ハザード概要シート(案)等の作成

ハザード概要シート(案)等の作成を行った。それに合わせて以下を実施した。

※平成 22 年度食品安全確保総合調査「輸入食品等の摂取等による健康影響に係る緊急時に対応するために実施する各種ハザード(微生物・ウイルスを除く。)に関する文献調査報告書」より抜粋 (株式会社三菱総合研究所作成)

(1) 文献の収集

情報整理シートに記載すべきデータが記載されている国内外の文献等の収集を行った。

(2) 関連データの抽出・整理

収集した文献から情報整理シートの項目に関連する記述・データを抽出し、主要な文献ごとに要約を作成した。

(3) 情報整理シートの作成

要約したデータ等を、情報整理シートの該当項目に簡潔に記載し、各専門家による確認を受けた。

(4) データベースの作成

収集した文献について、データベースにとりまとめた。

(5) 概要の作成

特に①ハザード等の概況とヒトに対する健康影響、②汚染防止・リスク低減方法、③リスク評価状況④リスク管理状況について要約を記載し、各専門家による確認を受けた。

(6) ハザード概要シート(案)の作成

抽出、要約したデータからハザード概要シートの原案を作成し、各専門家による確認を受けた。

なお、ハザード概要シートは、国民に対する情報提供を目的とするものであるため、原案作成に当たっては、平易な言葉を用い、また国民が得たいと考える情報を正確に提供できるように工夫して作成するよう特に留意した。

調査方法についての詳細は、下記 URL を御参照ください。

http://www.fsc.go.jp/sonota/h22mri_houkoku.pdf