

ドキシサイクリン毒性試験等結果一覧

物質名:ドキシサイクリン

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。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。

対象、用量・用法

泌乳牛および産卵鶏を除く、牛、豚、鶏、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る。塩酸ドキシサイクリンは筋注および静注用の注射用液、水溶性の粉末あるいは乳中への分散剤、またイヌおよびネコ用の錠剤やカプセルとして市販されている。薬効量は 880 IU/mg 以上である。

ポイント

- ・毒性試験についての詳細情報はない
- ・EMEA はドキシサイクリンの毒性は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とほぼ同程度であるとし、またヒト腸内細菌に対する影響をオキシテトラサイクリンと比較した結果、同程度あるいはやや感受性が高い程度であることから、これらのテトラサイクリン類の評価をドキシサイクリンの安全性評価の指標として使用している。
- ・テトラサイクリン類3種のグループ ADI は EMEA の評価時は 3 μ g/kg 体重/日であったが、その後 JECFA 及び国内でも見直しがなされており、30 μ g/kg 体重/日となっているため、評価方針を採用するとすればこちらの値を採用するべきではないか。
- ・EMEA はドキシサイクリン単独の ADI を設定しているが、テトラサイクリン類の評価を用いるとするならば、グループ ADI とする必要はないか。

A D I

ヒト腸内細菌への影響の結果から、ドキシサイクリンのADIは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を含む)のADIを採用し、**0.003 mg/kg 体重**と設定された。

| | 毒性試験等(EMEA) | (国内) |
|------|----------------------------------|--|
| 【急性】 | ドキシサイクリンの経口投与における急性毒性は低い。詳細情報なし。 | LD ₅₀ 経口; マウス 1780(雄)、1620(雌)、ラット 1420(雄)、1250(雌) 皮下; マウス 1500(雄)、1800(雌)、ラット 2510(雄)、2592(雌) 腹腔内; マウス 179(雄)、201(雌)、ラット 174(雄)、200(雌) 静脈内; マウス 201(雄)、208(雌)、ラット 191(雌雄) 最小致死量 静脈内; ウサギ 80(雄)、イヌ 120(雌雄) |

| | | |
|-------------------------------------|--|--|
| <p>【亜急性】 【慢性】</p> | <p>いくつかの反復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、肝臓に対する影響がイヌ特異的に認められている。</p> <p>・イヌ1ヶ月間(投与方法・投与量等、詳細不明) 肝臓毒性が認められた。なお、肝臓への影響はイヌ特有の変化であった。 NOEL 25 mg/kg 体重</p> <p>・イヌ1年間(投与方法・投与量等、詳細不明) 上記1ヶ月の試験で認められた肝臓病変の程度は、1年間の反復投与試験で進行することはなく、休薬により回復性が認められた。</p> | <p>【亜急性】</p> <p>・ラット1ヶ月間 強制経口(50、200、400、800mg/kg 体重/日) 50-200: ー 400-800: たん白尿、死亡例</p> <p>・ラット6ヶ月間 強制経口(50、200、400、800mg/kg 体重/日) 50: ー 200: 副腎重量増加、副腎皮質に病変 400: 死亡例、飼料摂取量、体重増加量低値、副腎重量増加、副腎皮質に病変 800: 死亡例、飼料摂取量、体重増加量低値 NOAEL50mg/kg 体重/日</p> |
| <p>【発がん性】</p> | <p>遺伝毒性がないことから発がん性試験は実施していない。</p> | |
| <p>【繁殖毒性・催奇形性】</p> | <p>繁殖毒性および催奇形性は認められなかった。詳細情報なし。</p> | <p>【催奇形性】</p> <p>・マウス 強制経口(30,60,120,240mg/kg 体重/日)(妊娠7-12日) 30-60: ー 120-240: 母胎及び胎児に多少の影響(詳細無し)</p> <p>・ウサギ 強制経口(20、100 mg/kg 体重/日)(9日間) 20-100: 摂餌量減少 着床数、死胚数、体表、内臓、骨格奇形無し</p> |
| <p>【遺伝毒性】</p> | <p>遺伝毒性は認められなかった。詳細情報なし。</p> | |
| <p>【ヒト腸内細菌への影響】</p> | <p>ドキシサイクリンのヒト腸内細菌への作用をオキシテトラサイクリンと比較したが、同程度あるいはわずかに感受性が高い程度であった。</p> | |
| <p>【その他】</p> | <p>ドキシサイクリンの腸管からの吸収性は良好で半減期は15-22時間以上、他のテトラサイクリン系薬剤に比べて脂溶性が高い。また、投与後は様々な臓器・組織に分布し、中でも腎臓、肝臓、骨および歯の象牙質には高濃度に分布する。吸収後は最大40%まで代謝され、主に糞中に大部分が微生物学的に不活性の形で排泄される。</p> <p>その他、ADME 試験、残留試験。</p> | <p>ADME、残留試験</p> |