

## ドキシサイクリン毒性試験等結果一覧(案)

物質概要

ドキシサイクリン（以下「DOXY」という。）は、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）である。テトラサイクリン系抗生物質は広域抗菌スペクトルを有し、グラム陽性及びグラム陰性菌、クラミジア、リケッチア、マイコプラズマ並びにスピロヘータ等に抗菌活性を有する。これらの細菌のいくつかに対し、DOXY は他のテトラサイクリン系抗生物質に比べて強い抗菌活性を示す。DOXY 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タンパク質合成阻害である。

使用目的及び使用状況

牛、豚、鶏、七面鳥の治療薬として使用される。塩酸 DOXY の筋注及び静注用の注射用液、水溶性の粉末又は乳中への分散剤が使用されている。

ポイント

- ・毒性試験についての詳細情報はない
- ・EMEA は DOXY の毒性は OTC、CTC および TC（以下「TC 類」という。）とほぼ同程度であると、またヒト腸内細菌に対する影響を OTC と比較した結果、同程度又はやや感受性が高い程度であることから、これらの TC 類の評価（グループ ADI 0.003 mg/kg 体重/日）を DOXY の ADI としている。
- ・JECFA の TC 類のグループ ADI は EMEA の評価時は 0.003 mg/kg 体重/日であったが、その後、JECFA では安全係数の見直しがなされており、0.03 mg/kg 体重/日となっている。
- ・EMEA では DOXY 単独の ADI を設定している。
- ・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）において、ヒト臨床分離株等に対する DOXY の MIC が調べられており、VICH ガイドラインに基づいて微生物学的 ADI の算出が可能である。

ADI

EMEA では、ヒト腸内細菌への影響の結果から、DOXY の ADI は OTC（CTC 及び TC を含む）の ADI を採用し、**0.003 mg/kg 体重**と設定された。

試験	毒性試験等 (EMEA)	(国内)
遺伝毒性	遺伝毒性は認められなかった。詳細情報なし。	資料なし
急性	DOXY の経口投与における急性毒性は低い。詳細情報なし。	LD <sub>50</sub> (mg/kg) 経口 ; マウス 1,780(雄)、1,620(雌)、 ラット 1,420(雄)、1,250(雌)

		<p>皮下；マウス 1,500(雄)、1,800(雌)、 ラット 2,510(雄)、2,592(雌)</p> <p>腹腔内；マウス 179(雄)、201(雌)、 ラット 174(雄)、200(雌)</p> <p>静脈内；マウス 201(雄)、208(雌)、 ラット 191(雌雄)</p> <p>最小致死量 (mg/kg) 静脈内；ウサギ 80(雄)、イヌ 120(雌雄)</p>
亜急性 慢性	<p>いくつかの反復毒性試験及び慢性毒性試験がラット、ハムスター、ミニブタ、イヌ及びサルで実施されており、肝臓に対する影響がイヌに特異的に認められている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>イヌ 1 ヶ月間 (投与方法・投与量等、詳細不明)</li> </ul> <p>NOAEL： 25 mg/kg 体重</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>イヌ 1 年間 (投与方法・投与量等、詳細不明)</li> </ul> <p>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> <ul style="list-style-type: none"> <li>ラット 1 ヶ月間強制経口投与 (50、200、400、800 mg/kg 体重/日) 400 mg/kg 体重/日以上投与群：死亡例、タンパク尿</li> <li>ラット 6 ヶ月間強制経口投与 (50、200、400、800 mg/kg 体重/日) 200 mg/kg 体重/日投与群：副腎重量増加、副腎皮質に病変 400 mg/kg 体重/日投与群：死亡例、摂餌量の低下を伴う体重増加量低値、副腎重量増加、副腎皮質に病変 800 mg/kg 体重/日：死亡例、摂餌量の低下を伴う体重増加量低値</li> </ul> <p>NOAEL： 50 mg/kg 体重/日</p>
発がん性	<p><del>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。</del></p>	資料なし
繁殖毒性・ 催奇形性	<p>繁殖毒性及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> <ul style="list-style-type: none"> <li>マウス強制経口投与 (30、60、120、240 mg/kg 体重/日、妊娠 7～12 日) 120 mg/kg 体重/日以上投与群：母体及び胎児に多少の影響 (詳細不明)</li> <li>ウサギ 9 日間強制経口投与 (20、100 mg/kg 体重/日) 摂餌量の減少がみられたが、着床数、死胚数に対照との差はなく、胎児体表、内臓、骨格に奇形もみられなかった。</li> </ul>
ヒト腸内細菌への影響	<p>DOXY のヒト腸内細菌への作用を OTC と比較したが、同程度あるいは</p>	<p>調査事業により求められた MIC</p> <p>MIC<sub>calc</sub>： 0.457 µg/mL</p>

	<p>わずかに感受性が高い程度であった。</p>	<p>VICH の式により算出すると</p> $ADI = \frac{0.457^1 \times 220^2}{0.30.315^3 \times 60^4} = 0.00563 \text{ mg/kg 体重/日}$ <p>1 : MIC<sub>calc</sub> = 0.457 µg/mL  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</p>
<p>その他</p>	<p>DOXY の腸管からの吸収性は良好で半減期は長い (15-22 時間)。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、骨及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。  その他、ADME 試験、残留試験。</p>	<p>ADME、残留試験</p>