

平成26年2月3日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成26年1月8日付け厚生労働省発食安0108第6号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくドキシサイクリンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

ドキシサイクリン

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ドキシサイクリン [Doxycycline]

(2) 用途：抗菌剤

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。細菌の70Sリボゾームの30Sサブユニットと結合して、t-RNAのリボゾームへの結合を阻害することにより、タンパク合成を阻害して静菌作用を発揮し、広い抗菌スペクトルを持つ。

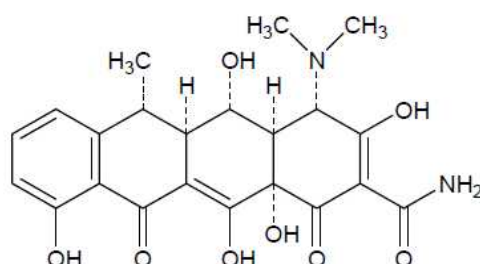
国内では、動物用医薬品として、ドキシサイクリン塩酸塩を有効成分とする豚、鶏（産卵鶏を除く。）及び魚類を対象にした飼料添加剤並びに鶏（産卵鶏を除く。）を対象とした飲水添加剤が承認されている。国内外で、ヒト及び動物用医薬品として使用されている。

(3) 化学名：

(4*S*, 4*aR*, 5*S*, 5*aR*, 6*R*, 12*aS*)-4-dimethylamino-3, 5, 10, 12, 12*a*-pentahydroxy-6-methyl-1, 11-dioxo-1, 4, 4*a*, 5, 5*a*, 6, 11, 12*a*-octahydro-tetracene-2-carboxamide (IUPAC)

[4*S*-(4*α*, 4*aα*, 5*α*, 5*aα*, 6*α*, 12*aα*)]-4-(dimethylamino)-1, 4, 4*a*, 5, 5*a*, 6, 11, 12*a*-octahydro-3, 5, 10, 12, 12*a*-pentahydroxy-6-methyl-1, 11-dioxo-2-naphthacenecarboxamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式：C₂₂H₂₄N₂O₈

分子量：444.43

(5) 適用方法及び用量

ドキシサイクリンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
ドキシサイクリン塩酸塩を有効成分とする飼料添加剤	豚	飼料 1t 当たり 200 g (力価) 以下の量又は 1 日量として体重 1kg 当たり 12mg (力価) 以下の量を飼料に混じて経口投与する。	10 日間
	鶏 (産卵鶏を除く。)	飼料 1t 当たり 200 g (力価) (ふ化後 2 週間以内の鶏にあつては 100g (力価)) 以下の量又は 1 日量として体重 1kg 当たり 24mg (力価) 以下の量を飼料に混じて経口投与する。	10 日間
	すずき目魚類	1 日量として体重 1kg 当たり 50mg(力価) 以下の量を飼料に混じて経口投与する。	20 日間
ドキシサイクリン塩酸塩を有効成分とする飲水添加剤	鶏 (産卵鶏を除く。)	飲水 1L 当たり 200mg (力価) 以下の量又は 1 日量として体重 1kg 当たり 24mg (力価) 以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	10 日間

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ドキシサイクリン

② 分析法の概要

試料から 0.1mol/Lリン酸緩衝液 (pH 4.5) で抽出する。スチレン系架橋共重合体カラムを用いて精製した後、*Bacillus cereus* ATCC 11778を用いたバイオオートグラフィーにより定量する。

定量限界 : 0.05~0.25 μ g (力価) / g

(2) 組織における残留

- ① 豚にドキシサイクリン塩酸塩を7日間混餌投与（200及び400ppm）し、最終投与0（2時間後）、3、5及び7日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度を微生物学的定量法により測定した。

表1: 豚にドキシサイクリン塩酸塩を7日間混餌投与した時の食用組織中のドキシサイクリン濃度 ($\mu\text{g/g}$)

混餌濃度 (ppm)	組織	試験 施設	投与後日数			
			0日 (2時間)	3日	5日	7日
200	筋肉	施設1	0.92±0.20	0.14±0.02	<0.05(3)	<0.05(3)
		施設2	0.44±0.32	0.14±0.02	0.05±0.01	<0.05(3)
	脂肪	施設1	0.18±0.04	0.05, <0.05(2)	<0.05(3)	<0.05(3)
		施設2	0.32±0.10	<0.05, 0.06, 0.05	<0.05(3)	<0.05(3)
	肝臓	施設1	2.43±0.58	<0.05, 0.07(2)	<0.05(3)	<0.05(3)
		施設2	1.94±0.22	0.10±0.02	0.06(2), <0.05,	<0.05(3)
	腎臓	施設1	1.31±0.18	0.08(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
		施設2	1.58±0.34	0.16±0.05	<0.05(2), 0.06	<0.05(3)
	小腸	施設1	2.47±0.64	0.12±0.01	<0.05(3)	<0.05(3)
		施設2	1.26±0.24	0.08, <0.05, 0.06	<0.05(3)	<0.05(3)
400	筋肉	施設1	1.68±0.24	0.15(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	脂肪	施設1	0.27±0.12	<0.05(2), 0.06	<0.05(3)	<0.05(3)
	肝臓	施設1	3.34±0.35	0.15±0.04	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	施設1	2.89±3.52	0.30±0.32	<0.05(2), 0.08	<0.05(3)
	小腸	施設1	3.63±0.35	0.20±0.06	<0.05(3)	<0.05(3)

数値(n=3)は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.05 $\mu\text{g/g}$

② 鶏にドキシサイクリン塩酸塩を10日間飲水投与（200、500及び1,000ppm）し、最終投与0、5、7、8、9及び10日後に胸筋、皮膚、肝臓、腎臓及び心臓の残留濃度を微生物学的定量法により測定した。

表2: 鶏にドキシサイクリン塩酸塩を10日間飲水投与した時の食用組織中のドキシサイクリン濃度 ($\mu\text{g/g}$)

混餌濃度 (ppm)	組織	試験 施設	投与後日数					
			0日 (2時間)	5日	7日	8日	9日	10日
200	筋肉	施設1	0.07, <0.05 , 0.10	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	皮膚	施設1	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	肝臓	施設1	0.11 \pm 0.06	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	施設1	0.29 \pm 0.02	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	心臓	施設1	0.09, <0.05 , 0.16	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
500	筋肉	施設1	0.12 \pm 0.06	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
		施設2	0.11 \pm 0.07	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	皮膚	施設1	0.09 \pm 0.03	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
		施設2	<0.05, 0.08 , 0.09	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	肝臓	施設1	0.23 \pm 0.09	<0.05(2) , 0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
		施設2	0.20 \pm 0.09	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	施設1	0.37 \pm 0.11	<0.05(2) , 0.09	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
		施設2	0.35 \pm 0.10	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
心臓	施設1	0.22 \pm 0.10	0.06(2) , <0.05	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	
	施設2	0.21 \pm 0.08	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	
1000	筋肉	施設1	1.03 \pm 0.30	<0.05(2)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	皮膚	施設1	0.59 \pm 0.06	<0.05(3)	0.26 , <0.05(2)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	肝臓	施設1	2.02 \pm 0.54	<0.05(2) , 0.06	0.26, <0.05 , 0.27	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
	腎臓	施設1	5.80 \pm 2.06	0.10 , <0.05(2)	0.45, <0.05 , 0.12	<0.05(2) , 0.10	<0.05(3)	<0.05(2) , 0.06
	心臓	施設1	1.23 \pm 0.17	<0.05(3)	0.19, <0.05 , 0.06	<0.05(2) , 0.06	<0.05(3)	<0.05(3)

数値(n=3)は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.05 $\mu\text{g/g}$

- ③ ハマチにドキシサイクリン塩酸塩を7日間経口投与(20 mg(力価)/kg 体重/day)し、最終投与1、3、5及び10 日後に筋肉、肝臓及び腎臓の残留濃度を微生物学的定量法により測定した。

表3: ハマチにドキシサイクリン塩酸塩を7日間経口投与した時の食用組織中のドキシサイクリン濃度 ($\mu\text{g/g}$)

組織	投与後日数			
	1日	3日	5日	10日
筋肉	<0.15(3)	<0.15(3)	<0.15(3)	<0.15(3)
肝臓	1.31±0.49	<0.25(3)	<0.25(3)	<0.25(3)
腎臓*	0.51	<0.25	<0.25	<0.25

数値(n=3)は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉0.15 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓及び腎臓0.25 $\mu\text{g/g}$

*：少量のため3尾分をプールしたもの。

- ④ ハマチにドキシサイクリン塩酸塩を7日間経口投与(50 mg(力価)/kg 体重/day)し、最終投与1、3、5、7及び10日後に筋肉、肝臓及び腎臓の残留濃度を微生物学的定量法により測定した。

表4: ハマチにドキシサイクリン塩酸塩を7日間経口投与した時の食用組織中のドキシサイクリン濃度 ($\mu\text{g/g}$)

組織	投与後日数				
	1日	3日	5日	7日	10日
筋肉	0.11±0.02	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
肝臓	0.15±0.04	<0.05(3)	<0.05(3)	—	—
腎臓	0.23±0.03	0.08±0.02	<0.05(3)	<0.05(3)	—

数値(n=3)は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.05 $\mu\text{g/g}$

—：分析せず

- ⑤ ハマチにドキシサイクリン塩酸塩を7日間経口投与(100 mg(力価)/kg 体重/day)し、最終投与0(1時間)、0(3時間)、1、2、3、5、7、10、12及び15日後に筋肉、肝臓及び腎臓の残留濃度を微生物学的定量法により測定した。

表5: ハマチにドキシサイクリン塩酸塩を7日間経口投与した時の食用組織中のドキシサイクリン濃度 ($\mu\text{g/g}$)

投与後日数	組織		
	筋肉	肝臓	腎臓
0日(1時間)	2.21 \pm 0.50	11.69 \pm 1.19	3.55 \pm 0.64
0日(3時間)	1.92 \pm 0.28	8.53 \pm 2.11	2.72 \pm 0.29
1日	1.61 \pm 0.33	8.13 \pm 1.53	2.00 \pm 0.53
2日	1.09 \pm 0.27	7.38 \pm 2.43	1.87 \pm 0.64
3日	0.81 \pm 0.31	3.94 \pm 1.53	0.90 \pm 0.25
5日	0.38 \pm 0.28	2.12 \pm 1.78	0.59 \pm 0.36
7日	0.15 \pm 0.05	0.98 \pm 0.52	0.38 \pm 0.14
10日	0.06 \pm 0.01	0.10 \pm 0.04	0.19 \pm 0.05
12日	<0.05(5)	0.12 \pm 0.02	0.12 \pm 0.05
15日	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)

数値(n=5)は分析値又は平均値 \pm 標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界: 0.05 $\mu\text{g/g}$

3. ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたドキシサイクリンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

① 毒性学的ADIについて

無毒性量: 50 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 経口投与

(試験の種類) 亜急性毒性試験

(期間) 6か月

ドキシサイクリンについては、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、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、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられる。ドキシサイクリン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、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、当委員会としても、同様の考え方に基づき、微生物学的な影響からADIを設定することとした。

② 微生物学的ADIについて

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。

ドキシサイクリンのMIC_{calc}*¹は0.000457 mg/mL、結腸内容物に220 g/day、微生物が利用可能な経口用量の分画（細菌が暴露される分画）に31.5%、ヒト体重60 kgを適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.000457 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.315^{*2} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.0053$$

*1：その薬剤が活性を示す菌のうち適切な属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值

*2：微生物が利用可能な経口用量の分画＝健康ヒトで72時間以内に糞便中に31.5%が排泄されることによる。

③ 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は、毒性学的に最も低い無毒性量（50 mg/kg 体重/day）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/dayと設定することが適当であると判断した。

4. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）においては評価されておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、EUにおいて基準値が設定されている。

5. 基準値案

（1）残留の規制対象

ドキシサイクリンとする。

（2）基準値案

別紙1のとおりである。

（3）暴露評価

各食品について基準値案の上限までドキシサイクリンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取するドキシサイクリンの量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	1.5
幼小児 (1~6 歳)	3.3
妊婦	1.3
高齢者 (65 歳以上)	1.5

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項 1 に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

(別紙1)

ドキシサイクリン

食品名	基準値 (案) ppm	基準値 現行 ppm	薬事法 ppm	EU ppm
牛の筋肉		0.1		0.1
豚の筋肉	0.05	0.05	0.05	0.1
牛の脂肪		0.1		
豚の脂肪	0.05	0.05	0.05	0.3
牛の肝臓		0.3		0.3
豚の肝臓	0.05	0.05	0.05	0.3
牛の腎臓		0.6		0.6
豚の腎臓	0.05	0.05	0.05	0.6
牛の食用部分		0.3		
豚の食用部分	0.05	0.05	0.05	
鶏の筋肉	0.05	0.05	0.05	0.1
その他の家きんの筋肉		0.1		0.1
鶏の脂肪	0.05	0.05	0.05	0.3
その他の家きんの脂肪		0.3		0.3
鶏の肝臓	0.05	0.05	0.05	0.3
その他の家きんの肝臓		0.3		0.3
鶏の腎臓	0.05	0.05	0.05	0.6
その他の家きんの腎臓		0.6		0.6
鶏の食用部分	0.05	0.05	0.05	
その他の家きんの食用部分		0.3		
魚介類 (すずき目魚類に限る。)	0.05	0.05	0.05	

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(別紙 2)

ドキシサイクリンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
豚の筋肉	0.05	1.8 ^{*1}	1.1 ^{*1}	2.0 ^{*1}	1.8 ^{*1}
豚の脂肪	0.05				
豚の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.05	0.0	0 ^{*2}	0.0	0.0
豚の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の筋肉	0.05	1.0 ^{*1}	1.0 ^{*1}	0.7 ^{*1}	1.0 ^{*1}
鶏の脂肪	0.05				
鶏の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
鶏の腎臓	0.05	0 ^{*2}	0 ^{*2}	0 ^{*2}	0 ^{*2}
鶏の食用部分	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
魚介類 (すずき目魚類に限る。)	0.05	1.5	0.7	1.0	1.5
計		4.4	2.8	3.8	4.4
ADI 比 (%)		1.5	3.3	1.3	1.5

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

高齢者及び妊婦については摂取量データの一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。

*1: 筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

*2: 摂取実績がないため、推定摂取量は「0」とした。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示
平成18年12月19日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成24年11月 5日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成26年 1月 8日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年 1月17日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|-----------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| 延東 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所名誉所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授 |
| 鱒淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)