資料１－２

動物用医薬品、飼料添加物及び農薬評価書

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（第３版）

２０１６年１０月

食品安全委員会

目　次

頁
○　審議の経緯 6
○　食品安全委員会委員名簿 7
○　食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 7
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 7
○　要　約 11

Ⅰ．　評価対象動物用医薬品、飼料添加物及び農薬の概要 13
１．用途 13
２．有効成分の一般名 13
３．化学名 13
４．分子式 13
５．分子量 14
６．構造式 14
７．使用目的及び使用状況等 14

Ⅱ．　安全性に係る知見の概要 15
１．薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄） 15
（１）薬物動態試験（OTC） 15
① 薬物動態試験（マウス） 15
② 薬物動態試験（ウサギ） 15
③ 薬物動態試験（イヌ） 15
④ 薬物動態試験（牛） 15
⑤ 薬物動態試験（豚） 17
⑥ 薬物動態試験（鶏） 18
⑦ 薬物動態試験（魚介類） 18
（２）薬物動態試験（CTC） 20
① 薬物動態試験（マウス） 20
② 薬物動態試験（ラット） 20
③ 薬物動態試験（ラット及びモルモット） 22
④ 薬物動態試験（ラット及びイヌ） 22
⑤ 薬物動態試験（ウサギ） 22
⑥ 薬物動態試験（イヌ） 22
⑦ 薬物動態試験（牛） 23
⑧ 薬物動態試験（豚） 23
⑨ 薬物動態試験（鶏） 23
⑩ 薬物動態試験（魚類） 24
（３）薬物動態試験（TC） 24
① 薬物動態試験（ラット） 24

② 薬物動態試験（ラット及びイヌ）....................25
③ 薬物動態試験（イヌ）....................26
④ 薬物動態試験（豚）....................26
（４）骨への分布....................26
（５）ヒトにおける知見....................27
① 薬物動態（OTC）....................27
② 薬物動態（TC）....................28
③ 薬物動態（OTC、CTC 及び TC）....................28
（６）植物体内運命試験....................28
①植物体内移行（OTC）....................28
②植物体内残留（OTC）....................28
③葉面からの吸収（OTC）....................29
④トマトによる吸収（OTC）....................29
（７）土壌中運命試験....................29
①土壌中における挙動（OTC）....................29
②土壌中における移動性、安定性及び生物活性（OTC）....................30
③土壌吸着性試験（OTC）....................30
（８）水中運命試験（OTC）....................30
２．残留試験....................30
（１）残留試験（OTC）....................31
① 残留試験（牛）....................31
② 残留試験（乳汁）....................34
③ 残留試験（豚）....................34
④ 残留試験（鶏）....................36
⑤ 残留試験（卵）....................37
⑥ 残留試験（魚介類、OTC、CTC）....................38
（２）残留試験（CTC）....................41
① 残留試験（牛）....................41
② 残留試験（乳汁）....................44
③ 残留試験（豚）....................44
④ 残留試験（羊）....................46
⑤ 残留試験（鶏）....................46
⑥ 残留試験（卵）....................48
⑦ 残留試験（七面鳥）....................50
（３）残留試験（TC）....................50
① 残留試験（牛）....................50
② 残留試験（豚）....................50
③ 残留試験（鶏）....................51
（４）土壌残留試験....................51
（５）作物残留試験....................51

①　作物残留試験 51
②　推定摂取量 51
３．遺伝毒性試験 52
４．急性毒性試験 55
（１）マウス及びラットにおける急性毒性試験 55
５．亜急性毒性試験 56
（１）亜急性毒性試験（OTC） 56
① 90 日間亜急性毒性試験（マウス） 56
② 13 週間亜急性毒性試験（マウス） 57
③ 3 か月間亜急性毒性試験（ラット） 57
④ 13 週間亜急性毒性試験（ラット） 58
（２）亜急性毒性試験（CTC） 58
① 6 週間亜急性毒性試験（マウス） 58
② 12 週間亜急性毒性試験（マウス） 59
③ 14 週間亜急性毒性試験（マウス） 59
④ 30 日間亜急性毒性試験（ラット） 59
⑤ 12 週間亜急性毒性試験（ラット） 59
⑥ 3 か月間亜急性毒性試験（ラット） 59
⑦ 14 週間亜急性毒性試験（ラット） 60
⑧ 6 か月間亜急性毒性試験（ラット） 60
⑨ 31 日間亜急性毒性試験（イヌ） 60
⑩ 9～15 週間亜急性毒性試験（イヌ） 60
⑪ 98 又は 121 日間亜急性毒性試験（イヌ） 60
⑫ 12 週間亜急性毒性試験（マウス、ラット及びイヌ） 61
（参考１）30 及び 90 日間亜急性毒性試験（マウス及びラット） 61
（参考２）28 日間亜急性毒性試験（ラット） 61
（参考３）6 週間亜急性毒性試験（ウサギ） 61
（参考４）亜急性毒性試験（モルモット） 61
（３）亜急性毒性試験（TC） 62
① 6 週間亜急性毒性試験（マウス） 62
② 13 週間亜急性毒性試験（マウス） 62
③ 13 週間亜急性毒性試験（ラット） 62
④ 3 か月間亜急性毒性試験（イヌ） 62
⑤ 98 日間亜急性毒性試験（イヌ） 62
６．慢性毒性及び発がん性試験 63
（１）慢性毒性/発がん性試験（OTC） 63
① 24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス） 63
② 103 週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス） 63
③ 24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット①） 63
④ 24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット②） 64

⑤ 103 週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 64
⑥ 12 か月間慢性毒性試験（イヌ①） 65
⑦ 12 か月間慢性毒性試験（イヌ②） 65
（２）慢性毒性/発がん性試験（CTC） 66
① 12 か月間慢性毒性試験（マウス） 66
② 52 週間慢性毒性試験（ラット） 66
③ 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 67
④ 54 週間慢性毒性試験（イヌ） 67
（３）慢性毒性/発がん性試験（TC） 68
① 103 週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス） 68
② 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 68
③ 24 か月間慢性毒性試験（イヌ） 68
７．生殖発生毒性試験............................69
（１）生殖発生毒性試験（OTC） 69
① 生殖発生毒性試験（マウス①） 69
② 生殖発生毒性試験（マウス②） 69
③ 生殖発生毒性試験（マウス③） 69
④ 2 世代生殖毒性試験（ラット①） 70
⑤ 2 世代生殖毒性試験（ラット②） 70
⑥ 発生毒性試験（ラット①） 71
⑦ 発生毒性試験（ラット②） 71
⑧ 発生毒性試験（ラット③） 71
⑨ 発生毒性試験（ラット④） 71
（２）生殖毒性試験（CTC） 72
① 生殖毒性試験（マウス） 72
② 2 世代生殖毒性試験（ラット） 72
③ 生殖毒性試験（ラット①） 72
④ 生殖毒性試験（ラット②） 72
（３）生殖発生毒性試験（TC） 72
① 生殖発生毒性試験（ラット） 72
② 発生毒性試験（ラット） 73
③ 発生毒性試験（ラット、投与経路未記載） 73
（参考１）発生毒性試験（マウス、テトラサイクリン系抗生物質） 73
８．その他の試験 73
（１）眼刺激性及び感作性試験............................73
（２）皮膚刺激性及び感作性試験............................73
（３）心臓血管系への影響............................74
（４）肝毒性に関する試験............................74
（５）腎毒性に関する試験............................74
（６）骨への影響に関する試験............................75

（７）その他の薬理試験..75
９．ヒトにおける知見..76
（１）投与後の影響..76
① OTC..76
② TC..76
③ TC 類..77
（２）過敏性..78
１０．微生物学的影響に関する試験..78
（１）*In vitro* 試験..78
① 動物由来菌における MIC..78
② ヒト由来臨床分離菌における MIC..79
③ 連続フローのケモスタットシステムを用いた試験..80
④ OTC と他抗菌性物質併用の影響..82
⑤ OTC の *E. coli* の耐性獲得に対する影響..82
（２）*In vivo* 試験..82
① マウスを用いた投与試験..82
② ラットを用いた投与試験..83
③ イヌを用いた投与試験..83
④ 七面鳥を用いた投与試験..83
（３）ヒトの知見..83
① 健康なヒトへの投与試験..83
② 治療における投与の影響..85
③ 酵素及び腸内細菌叢の生化学的パラメータに対する影響..85

Ⅲ．　食品健康影響評価..86
１．国際機関及び日本における評価..86
（１）JECFA における評価..86
（２）EMEA における評価..87
（３）日本における評価..87
２．毒性学的 ADI について..87
３．微生物学的 ADI について..88
４．ADI の設定及び暴露評価対象物質について..88
５．急性参照用量（ARfD）の設定について..89

・別紙 1：検査値等略称..96
・別紙 2：作物残留試験成績..97
・別紙 3：推定摂取量..106
・参照..107

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

1957 年　9 月　28 日	農薬初回登録（オキシテトラサイクリン）
2005 年　11 月　29 日	暫定基準告示（参照 1）
2011 年　11 月　15 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 1115 第 7 号及び第 13 号）
2012 年　1 月　10 日	関係資料の接受（参照 2～28）
2012 年　1 月　12 日	第 414 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012 年　1 月　24 日	第 52 回肥料・飼料等専門調査会
2012 年　2 月　21 日	追加資料受理（参照 29）
2012 年　2 月　21 日	第 53 回肥料・飼料等専門調査会
2012 年　3 月　27 日	第 54 回肥料・飼料等専門調査会
2012 年　7 月　24 日	第 84 回農薬専門調査会幹事会
2012 年　9 月　10 日	第 446 回食品安全委員会（報告）
2012 年　9 月　11 日	から 10 月 10 日まで　国民からの意見・情報の募集
2012 年　10 月　30 日	肥料・飼料等専門調査会座長及び農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012 年　11 月　5 日	第 452 回食品安全委員会（報告） 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣に通知（参照 30）

－第 2 版関係－

2013 年　7 月　1 日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（オキシテトラサイクリンの適用拡大：おうとう）
2013 年　8 月　19 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0819 第 23 号）
2013 年　8 月　20 日	関係書類の接受（参照 31～33）
2013 年　8 月　26 日	第 486 回食品安全委員会（要請事項説明）
2013 年　11 月　11 日	第 493 回食品安全委員会（審議） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 34）
2015 年　2 月　20 日	残留農薬基準告示（参照 35）

－第 3 版関係－

2015 年　11 月　24 日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（オキシテトラサイクリンの適用拡大：トマト、ブロッコリー）
2016 年　5 月　10 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価につい

て要請（厚生労働省発生食 0510 第 10 号）

2016年 5月 11日	関係書類の接受（参照 36～38）	
2016年 5月 17日	第 606 回食品安全委員会（要請事項説明）	
2016年 6月 24日	第 55 回農薬専門調査会評価第一部会	
2016年 8月 26日	第 139 回農薬専門調査会幹事会	
2016年 9月 6日	第 621 回食品安全委員会（報告）	
2016年 9月 7日	から 10 月 6 日まで　国民からの意見・情報の募集	
2016年 10月 19日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告	
2016年 10月 25日	第 627 回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）	

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2012 年 6 月 30 日まで）	（2015 年 6 月 30 日まで）	（2015 年 7 月 1 日から）
小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）	佐藤　洋（委員長）
熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）	山添　康（委員長代理）
長尾　拓	山添　康（委員長代理）	熊谷　進
野村一正	三森国敏（委員長代理）	吉田　緑
畑江敬子	石井克枝	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平洌子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

*：2011 年 1 月 13 日から

＜食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿＞

（2013 年 9 月 30 日まで）

唐木 英明（座長）

津田 修治（座長代理）

青木 宙	高橋 和彦
秋葉 征夫	舘田 一博
池　康嘉	戸塚 恭一
今井 俊夫	細川 正清
江馬 眞	宮島 敦子
桑形 麻樹子	山中 典子
下位 香代子	吉田 敏則

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012 年 3 月 31 日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明

林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

*：2011 年 3 月 1 日まで
**：2011 年 3 月 1 日から
***：2011 年 6 月 23 日から

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田　清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田　緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗　忍

・評価第二部会

吉田　緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉　啓介	根岸友惠	本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野　敦	永田　清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野　哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄

長野嘉介（座長代理*; 座長**）	代田眞理子	森田　健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上　薫**		

*：2013 年 9 月 30 日まで

**：2013 年 10 月 1 日から

（2016 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林　　真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野　哲	永田　清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田　緑*

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林　　真	堀本政夫
相磯成敏	平塚　明	山崎浩史
浅野　哲	福井義浩	若栗　忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友惠	吉田　充
桑形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野　敦	永田　清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田　健
井上　薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

*：2015 年 6 月 30 日まで

**：2015 年 9 月 30 日まで

（2016 年 4 月 1 日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林　　真
浅野　哲	清家伸康	本間正充
小野　敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野　哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚　明（座長代理）	佐藤　洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田　健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林　　真	若栗　忍

・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野　敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友惠	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	髙橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田　充

＜第 84 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	林　　真

＜第 55 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿＞

赤池昭紀	藤本成明

＜第 139 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

赤池昭紀	永田　清	松本清司
上路雅子		

要　約

テトラサイクリン系の抗生物質である「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」について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（トマト、ブロッコリー等）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、薬物動態試験（マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、牛、豚、鶏、魚介類及びヒト）、植物体内運命試験（小麦、トマト等）、残留試験（牛、乳汁、豚、羊、鶏、卵及び七面鳥）、作物残留試験、遺伝毒性試験、急性毒性試験、亜急性毒性試験（マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌ）、慢性毒性試験及び発がん性試験（マウス、ラット及びイヌ）、生殖発生毒性試験（マウス、ラット）、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

遺伝毒性試験並びに慢性毒性及び発がん性試験から、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は遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、一日摂取許容量（ADI）を設定することは可能であると考えられた。

各種毒性試験において投与の影響がみられた用量のうち最も低いものは、ラットを用いたオキシテトラサイクリンの発生毒性試験における胎児の前肢の骨化低下及び胚吸収増加がみられた 48 mg/kg 体重/日であり、また、各種毒性試験で得られた最大無毒性量（NOAEL）のうち最も小さいものはラットを用いたオキシテトラサイクリンの 2 世代生殖毒性試験の 18 mg/kg 体重/日であった。

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抗菌活性は同様であり、JECFA、EMEA 及び過去の日本での評価において、安全性評価には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 ADI を設定することとした。

微生物学的影響については、健康なヒトボランティアへのオキシテトラサイクリンの投与試験において、糞中細菌叢の組成及びオキシテトラサイクリン感受性に及ぼす影響を指標とした NOAEL 2 mg/ヒト/日が得られた。この試験で個体差がほとんどみられていないこと及びケモスタットシステムを用いた試験において 0.025 mg/kg 体重/日及び 0.25 mg/kg 体重/日相当で影響がみられなかったことから、安全係数を適用する必要はないと判断し、NOAEL 2 mg/ヒト/日（0.03 mg/kg 体重/日）を基に、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微生物学的 ADI は、0.03 mg/kg 体重/日と設定するのが適当であると考えられた。この微生物学的 ADI の 0.03 mg/kg 体重/日は、各種毒性試験結果のうち投与の影響がみられた最も低い用量及び最も小さい NOAEL のいずれに対しても十分な安全域が得られていると考えられた。

以上から、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（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単独又は和として）を設定した。

オキシテトラサイクリンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ヒトボランティアの腸内細菌叢に対する影響

試験の無毒性量 2 mg/ヒト/日（0.03 mg/kg 体重/日）であったことから、これを根拠として、0.03 mg/kg 体重をオキシテトラサイクリンの急性参照用量（ARfD）と設定した。安全係数については、ADI の設定と同様な考え方に基づき、適用する必要はないと判断した。

また、各種試験結果から、オキシテトラサイクリンの農産物中における暴露評価対象物質をオキシテトラサイクリン（親化合物のみ）と設定した。

Ⅰ．評価対象動物用医薬品、飼料添加物及び農薬の概要

１．用途

抗菌剤

オキシテトラサイクリン（動物用医薬品、飼料添加物、農薬）

クロルテトラサイクリン（動物用医薬品、飼料添加物）

テトラサイクリン（動物用医薬品）

２．有効成分の一般名

和名：オキシテトラサイクリン

英名：Oxytetracycline

和名：クロルテトラサイクリン

英名：Chlortetracycline

和名：テトラサイクリン

英名：Tetracycline

３．化学名

オキシテトラサイクリン：

CAS(79-57-2)

英名：[4S-(4α,4aα,5α,5aα,6β,12aα)]-4-(Dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-2-naphthacenecarboxamide

クロルテトラサイクリン：

CAS(57-62-5)

英名：[4S-(4α,4aα,5aα,6β,12aα)]-7-Chloro-4-dimethylamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-2-naphthacenecarboxamide

テトラサイクリン：

CAS(60-54-8)

英名：[4S-(4α,4aα,5aα,6β,12aα)]-4-(Dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-2-naphthacenecarboxamide

４．分子式

オキシテトラサイクリン：$C_{22}H_{24}N_2O_9$

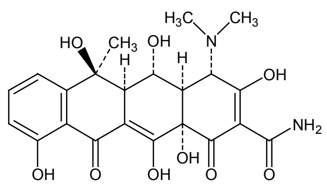
クロルテトラサイクリン：$C_{22}H_{23}ClN_2O_8$
テトラサイクリン：$C_{22}H_{24}N_2O_8$

５．分子量

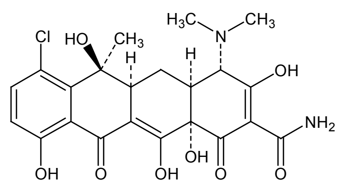
オキシテトラサイクリン：460.43
クロルテトラサイクリン：478.89
テトラサイクリン：444.43

６．構造式

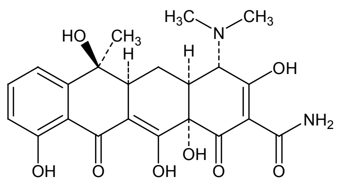
オキシテトラサイクリン：



クロルテトラサイクリン：



テトラサイクリン：



７．使用目的及び使用状況等

オキシテトラサイクリン（以下「OTC」という。）、クロルテトラサイクリン（以下「CTC」という。）及びテトラサイクリン（以下「TC」という。）は、テトラサイクリン系の広域スペクトラム抗生物質である。OTC 及び CTC はそれぞれ *Streptomyces rimosus* 及び *Streptomyces aureofaciens* によって産生される。TC は CTC の脱クロル体であり、CTC から半合成的に作られる。OTC、CTC 及び TC は世界各国でヒト用及び動物用医薬品として長い使用経験を有する。（参照 2、3、4）

日本では、動物用医薬品としては、牛、豚、鶏、魚類等を対象に塩酸 OTC（以下「OTC-HCl」という。）、塩酸 CTC（以下「CTC-HCl」という。）等の飼料添加剤、注射剤等が承認されており、飼料添加物としてはアルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリン（以下「OTC-Q」という。）及び CTC が指定されている。また、ヒト用医薬品として、OTC-HCl 及び塩酸 TC（以下「TC-HCl」という。）

の外用剤、経口投与剤等が使用されている。

農薬としては、OTC がグラム陽性及び陰性菌、マイコプラズマなど広範囲に抗菌作用を示すことが明らかとされ、日本において 1957 年に初回登録されている。

今回、OTC について、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：トマト及びブロッコリー）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA レポート、EMEA レポート及び飼料添加物の指定時の試験成績等の抄録等をもとに、OTC、CTC 及び TC の毒性等に関する主な知見を整理した。

検査値等略称は別紙 1 に記載した。

１．薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）

（１）薬物動態試験（OTC）

① 薬物動態試験（マウス）

マウスを用いた ^{14}C-OTC-HCl の単回経口投与（47.6 mg/kg 体重）試験が実施された。投与 2 時間後に投与量の 72 %が大腸でみられ、吸収されたのは僅か 5 %であった。その大部分（3.6 %）は尿中に排泄された。肝臓では、投与 1 及び 2 時間後に投与量のそれぞれ 1.9 及び 1.1 %が回収された。（参照 5）

② 薬物動態試験（ウサギ）

ウサギ（6 匹）を用いた OTC-HCl の単回強制経口投与（500 mg/kg 体重）試験が実施され、投与 4 時間後の体内分布について検討した。被験物質は体内に広く分布し、分布濃度は消化管内容物で最も高く、次いで肺、胆汁、脾臓、尿及び皮膚、心臓及び脳、腎臓、肝臓、血液の順に高かった。（参照 6、16）

③ 薬物動態試験（イヌ）

イヌを用いた OTC の単回経口投与（10、50 及び 100 mg/kg 体重）試験及び 2 回経口投与（10 及び 50 mg/kg 体重/回、12 時間間隔で投与）試験が実施され、血漿中 OTC 濃度を蛍光検出法により測定した。

単回経口投与では、血漿中濃度は投与 2 時間後に C_{max} に達し、10、50 及び 100 mg/kg 体重の投与量でそれぞれ 0.88、1.01 及び 2.51 mg/L であった。これらの濃度は 12 時間後にはその約 60 %に低下した。2 回投与では、2 回目の投与後にやや高い濃度に達した。（参照 5）

④ 薬物動態試験（牛）

a. 静脈内投与試験

週齢及び泌乳状態の異なる牛を用いた OTC の静脈内投与試験が実施された。子牛（3、12 及び 14 週齢）に OTC をそれぞれ 7.54、6.88 及び 17.00 mg/kg 体重を、乳牛（泌乳

及び乾乳）にそれぞれ 3.32 及び 7.94 mg/kg 体重を静脈内投与し、採血を行いバイオアッセイにより OTC 濃度を測定した（検出限界不明）。3 週齢の子牛の Vd は 2.48 L/kg であり、乳牛の 2～3 倍高かった。3 及び 12 週齢の子牛の $T_{1/2}$ はそれぞれ 13.5±3.6 及び 8.8±0.52 時間であった。投与量及び泌乳状態は、乳牛において Vd 及び $T_{1/2}$ に影響を及ぼさなかった。（参照 5）

子牛（1～42 日齢及び 250 日齢）を用いた OTC の静脈内投与（10 mg/kg 体重/回）試験が実施された。投与は、試験期間の第 1、2、4 及び 6 週の 2 日目に実施し、採血して OTC 濃度を測定した（検出限界不明）。OTC の消失は、新生子牛の方が有意に遅かった。$T_{1/2}$ は、新生子牛、42 日齢子牛及び 250 日齢子牛で、11.2±1.7、6.4±1.3 及び 6.3±0.7 時間と日齢が進むにつれ短くなった。（参照 5）

b. 静脈内及び筋肉内投与試験

乳牛を用いた三つの異なる 10 % OTC 製剤の静脈内及び筋肉内投与（約 5 mg/kg 体重）試験が実施された。経時的に血液及び尿を採取した。

Vd は 1.00±0.18 L/kg であり、製剤による違いはみられなかった。筋肉内投与では、投与 7 時間後に血漿 C_{max}（2.28±0.15 mg/L）に達した。$T_{1/2}$ は 9.02±0.88 時間であった。OTC の大部分は尿中に排泄され（85～86 %）、胆汁排泄はごく僅か（2 %）であった。（参照 5）

c. 筋肉内投与試験

乳牛（5 頭）を用いた五つの異なる 20 %OTC 製剤の単回筋肉内投与（10 mg/kg 体重）試験が実施され、OTC の血漿中濃度並びに OTC 及びクレアチニンの腎クリアランスをバイオアッセイにより測定した（検出限界：0.05 mg/L）。

血漿中濃度は投与 5～10 時間後に C_{max}（製剤により 4.6～6.8 mg/L）に達した。血漿中濃度は製剤により 0.5 mg/L を超える濃度が 48～72 時間持続した。平均腎クリアランスは 0.062 L/kg/h であった。投与後 72 時間に、尿から投与量の 61.7～88 %が回収された。（参照 5）

乳牛（ホルスタイン種、雌 5 頭/投与群、1 頭/対照群）を用いた 20 % OTC 製剤の単回筋肉内投与（OTC として 20 mg/kg 体重）試験が実施された。血清及び尿は、投与前、投与 1、3、6、24、48、72、96、120、240 及び 360 時間後に、組織（心臓、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、小腸及び大腸）は投与 1、5、10 及び 15 日後に採取し、各試料中濃度をバイオアッセイにより測定した。

血清中濃度は、投与 3 時間後に C_{max}（平均 3.67 mg/L）に達し、その後徐々に低下し、投与 360 時間後には検出限界（0.10 mg/L）未満となった。

組織中濃度は、投与 1 日後に最高濃度を示した。最も高濃度であったのは、腎臓（17.1 mg/kg）で、次いで肝臓（9.86 mg/kg）であり、他の組織は 1.00～2.53 mg/kg であった。

尿中濃度は、投与 1～6 時間後に漸増し、投与 6 時間後には最高濃度（平均 265.5(147.0

～400.0）mg/L）に達したが、個体差が大きく、投与 360 時間後でも検出可能（0.09±0.04 mg/L）であった。（参照 6）

乳牛（ジャージー種、5 頭）を用いた OTC の単回筋肉内投与試験が実施された。血漿及び乳汁中濃度は、それぞれ投与 6 及び 12 時間後に最高濃度（血漿：1.67±0.66 mg/L、乳汁：1.38±0.46 mg/L）に達した。$T_{1/2}$ は 7.99±2.20 時間であった。（参照 5）

⑤ 薬物動態試験（豚）

a. 経口投与試験

豚（ヨークシャー種、21 頭）を用いた OTC-HCl の単回経口投与（50 mg/kg 体重）試験が実施された。OTC は、腎臓に最も多くみられ、肝臓、肺、副腎、心臓、胆汁、脂肪、リンパ節、脾臓、甲状腺及び尿中に分布した。最高残留濃度（441 mg/L）は投与 3 時間後の尿中にみられ、投与 48 時間後にも検出された。血漿中 C_{max}（6.3 mg/L：4.2~8.7 mg/L の範囲）は投与 3 時間後にみられた。（参照 5）

離乳子豚を用いた OTC の単回強制経口投与（20 mg/kg 体重）試験及び 3 日間混餌投与（400 ppm）試験が実施された。強制経口投与による血漿中 C_{max} は混餌投与による場合の 6 倍であった（強制経口：1.27 mg/L、混餌：0.2 mg/L）。強制経口投与では、血漿中濃度は投与 3±2 時間後に C_{max} に達したが、混餌投与では投与開始から投与終了までの 30 時間以上にわたり定常状態（0.2 mg/L）を示した。最終投与後 48 時間以内に血漿中 OTC 濃度は検出限界（0.06 mg/L）未満となった。OTC の推定生物学的利用率は低く、強制経口及び混餌投与でそれぞれ 9.0 及び 3.7 %であった。（参照 5）

b. 静脈内投与試験

豚を用いた OTC の単回静脈内投与（20 mg/kg 体重）試験が実施された。Vd は 1.62±0.83 L/kg であり、$T_{1/2}$ は 11.6～17.2 時間で、全身クリアランスは 0.249 L/kg 体重/h と推定された。投与後 72 時間以内に尿中からは投与量の 42～62 %が回収された。（参照 5）

c. 筋肉内投与試験

豚（6 及び 4 頭）を用いた異なる剤型（長時間作用型及び標準型）の OTC の単回筋肉内投与（20 mg/kg 体重）試験が実施された。血液及び尿を採取し、蛍光分光分析により OTC 濃度を測定した（検出限界：血漿 0.1 mg/L、尿 0.2 mg/L）。

標準型の分布は緩慢で、投与 4 時間後に C_{max}（609 mg/L）に達した。投与量の約 60 %が投与後 24 時間で尿中に排泄され、投与後 1 週間以内に合計で投与量の 69 %が尿中から回収された。

長時間作用型では、投与後の最初の吸収はより速やかで、投与後 1 時間以内に C_{max} に達した。排泄の比率は標準型より低かったが、尿中から回収された総量は標準型と同

程度であった。投与後 3 日に総量の 60〜75 %が尿中に排泄された。（参照 5）

子豚（LW 種、雌 12 頭及び雄 6 頭）を用いた 20 % OTC 製剤の単回筋肉内投与（20 mg/kg 体重）試験が実施された。血液は投与前、投与 1、3、6、24、48、72、96 及び 120 時間後に、組織は投与 24 及び 120 時間後に、尿は投与前、投与 1、3、6、24、48、72、96 及び 120 時間後並びに 10、15 及び 20 日後に採取し、各試料中濃度をバイオアッセイにより測定した。

血中濃度は、投与 1 時間後（個体別では 1〜6 時間後）に C_{max} に達し、投与 1 時間後の平均値は 3.91±1.01 mg/L であった。その後、徐々に低下したが、投与 120 時間後でも検出可能（平均 0.15±0.06 mg/L）であった。

組織中濃度では、投与 24 及び 120 時間後の被験動物の各組織中濃度の分布は、腎臓で最も高く、次いで肝臓、筋肉、小腸、大腸、肺、心臓、脂肪の順に高かった。特に、腎臓は両時点において血清の約 10 倍の濃度を示し、次いで肝臓が約 2 倍を示した。

尿中濃度は、投与 6 時間後に最高濃度（平均 265.4（115〜540）mg/L）を示したが、個体差が大きかった。投与 48 時間後以降急減したが、検出限界（0.10 mg/L）未満になったのは投与 20 日後であった。（参照 6）

⑥ 薬物動態試験（鶏）

鶏（雛）を用いた OTC の混餌投与（200 及び 1,000 ppm、通常カルシウム飼料及び低カルシウム飼料）試験が実施された。200 ppm 投与群において通常カルシウム及び低カルシウム飼料では、血中濃度はそれぞれ 0.11 及び 0.21 mg/L、肺中濃度はそれぞれ 0.25 及び 0.23 mg/kg であった。通常カルシウム飼料の 1,000 ppm 投与群では、血中濃度が 0.51 mg/L、肺中濃度が 0.56 mg/kg であった。（参照 7、8）

⑦ 薬物動態試験（魚介類）

a. えびの経口投与試験

えび（うしえび、体重 30〜40 g、10 尾/時点）を用いた OTC の単回経口投与（11 及び 22 mg/kg 体重）試験が実施された。水温を 28〜30℃に維持し、投与 0.5 時間〜10 日後の間のえびを採取して HPLC により測定した（検出限界：0.01 mg/kg）。

その結果、OTC は吸収されにくく、組織中濃度は投与 8 時間後で C_{max}（11 及び 22 mg/kg 体重投与群でそれぞれ 0.74 及び 0.97 mg/kg）に達した（表 1）。（参照 9、10）

表 1　えびにおける OTC 投与後の組織中濃度（mg/kg）

投与量	投与後時間（h）						
(mg/kg 体重)	0.5	1	2	4	8	12	24
11	0.09	0.21	0.39	0.62	0.74	0.68	0.36
22	0.10	0.26	0.52	0.82	0.97	0.90	0.55

投与量 (mg/kg 体重)	投与後時間（h）						
	30	48	54	72	96	120	144
11	0.25	0.08	0.20	ND	ND	ND	ND
22	0.41	0.18	0.20	ND	ND	ND	ND

ND：不検出　検出限界：0.01 mg/kg

b. ぶりの混餌投与試験

ぶりを用いた OTC-Q 及び OTC-HCl の混餌投与（それぞれ 50 mg/kg 体重/日）試験が実施された。投与は 1 日 1 回、2 日間実施し、第 1 回投与 3 時間後、第 2 回投与 3、6、9 及び 24 時間後の組織（血漿、筋肉、肝臓及び腎臓）中 OTC 濃度を測定した（検出限界：血漿 0.05 mg/L、肝臓及び腎臓 0.2 mg/kg、筋肉 0.05 mg/kg）。

結果を表 2 に示した。（参照 7）

表 2　ぶりにおける OTC 投与後の組織中濃度　　　　　　　　(mg/kg 又は/L)

組織	投与物質	投与後時間（h）				
		第 1 回	第 2 回			
		3	3	6	9	24
血漿	OTC-Q	0.08	0.13	0.15	0.11	<0.10
	OTC-HCl	0.08	0.14	0.16	0.12	<0.10
肝臓	OTC-Q	0.37	0.40	0.57	0.48	0.18
	OTC-HCl	0.29	0.46	0.67	0.47	0.17
腎臓	OTC-Q	0.40	0.32	0.23	<0.20	<0.20
	OTC-HCl	0.32	0.33	0.18	0.25	0.1
筋肉	OTC-Q	0.10	0.15	0.10	0.09	0.07
	OTC-HCl	0.05	0.15	0.13	0.12	0.09

検出限界：血漿 0.05 mg/L、肝臓及び腎臓 0.2 mg/kg、筋肉 0.05 mg/kg

c. ひらめの経口投与試験

ひらめを用いた OTC-Q 及び OTC-HCl の単回強制経口投与（それぞれ 50 mg/kg 体重、モイストペレット溶液に混合して投与）試験が実施され、経時的（投与前、投与 3、6、24、48、72、96 及び 120 時間後）に血清中 OTC 濃度を測定した（検出限界：0.05 mg/L）。

結果を表 3 に示した。（参照 7）

表 3　ひらめにおける OTC 投与後の血清中濃度（mg/L）

投与物質	投与後時間（h）						
	3	6	24	48	72	96	120
OTC-Q	0.09	0.13	0.19	0.09	0.056	0.05	0.05
OTC-HCl	0.16	0.23	0.29	0.10	0.07	0.06	0.05

検出限界未満<0.05 mg/L は 0.05 として計算。

d. とらふぐの経口投与試験

とらふぐ（3 尾/時点）を用いた OTC-HCl の単回強制経口投与（50 mg(力価)/kg 体重）試験が実施され、経時的（投与前、投与 1、3、6、24、48 及び 72 時間後）に組織（血漿、筋肉、肝臓及び腎臓）中 OTC 濃度を HPLC により測定した（検出限界：0.01 mg/kg 又は/L）。

結果を表 4 に示した。（参照 11、12）

表 4　とらふぐにおける OTC 投与後の組織中濃度　　(mg(力価)/kg 又は/L)

組織	投与前	投与後時間（h）					
		1	3	6	24	48	72
血漿	N.C.	0.22	0.35	0.42	0.26	0.15	0.24
筋肉	N.C.	0.18	0.09	0.17	0.18	0.15	0.14
肝臓	N.C.	0.22	0.45	1.29	0.60	0.58	0.31
腎臓	<0.01	0.42	0.21	0.53	0.26	0.21	0.20

血漿、筋肉及び肝臓は 3 尾の平均値。腎臓は 3 尾プール値。
検出限界：0.01 mg/kg 又は/L
N.C.：計算せず

（２）薬物動態試験（CTC）

① 薬物動態試験（マウス）

マウスを用いた CTC の経口投与（100 mg/kg 体重）試験が実施された。血中及び組織中濃度は投与 3 時間後に最高値を示し、肝臓及び肺で高値（いずれも 120 mg/kg）であった。血中では、投与 16 時間後以降検出されず、投与 24 時間後には、肝臓で 7.5 mg/kg（最高値の 1/16）を示したほかはいずれの組織中濃度も 1 mg/kg 以下であった。（参照 3、13）

② 薬物動態試験（ラット）

a. 経口投与試験

ラットを用いた CTC の経口投与（25 mg/匹）試験が実施された。血中濃度は投与 1 時間後に C_{max}（1.8 mg/L）に達し、その後徐々に消失した。$T_{1/2}$ は 6～8 時間であった。（参照 13）

ラットを用いた CTC の経口投与（100 mg/kg 体重）試験が実施された。血中濃度は投与 0.5 時間後に C_{max}（1.10 mg/L）に達し、投与 12 時間後にはその 6.4 %に減少した。組織（筋肉、肺、肝臓、腎臓及び脾臓）中濃度は、投与 0.5～2 時間後に最高値に達し、投与 12 時間後においても検出可能であった。（参照 3、13）

ラット (6 匹/群) を用いた CTC の単回経口投与 (75 mg/kg 体重) 試験が実施された。血漿中濃度は、投与 1 時間後に 2.1 mg/L に達し、投与 6 時間後には 0.8 mg/L に低下した。投与 1、2、3、4 及び 6 時間後の組織中濃度は、どの時点においても肝臓及び腎臓で高かった。肝臓では投与 2 時間後に、腎臓では投与 1 時間後に最高値に達した (表 5)。（参照 4、14）

表 5　ラットにおける CTC を単回経口投与後の組織中濃度　　(mg/kg)

	投与後時間（h）				
	1	2	3	4	6
血漿	2.1	1.1	0.8	0.7	0.8
肺	5.2	3.8	2.3	2.2	2.1
脳	0.11	0.09	0.02	0.03	0.03
肝臓	16.2	21.4	15.2	10.0	5.3
腎臓	21.8	20.1	14.8	11.2	8.7

ラットを用いた ^{14}C-CTC の経口投与（60 mg/kg 体重）試験が実施され、投与後 24、48 及び 72 時間の尿及び糞中の放射活性を測定した。放射活性は主に糞中にみられた。投与後 72 時間に 92 %が回収され、その大部分は投与後 24 時間に排泄された。尿中からは約 5 %の放射活性が回収された。（参照 4）

ラットを用いた ^{14}C-CTC の経口投与（用量未記載）試験が実施された。糞及び尿における回収率は、放射化学的には 97.0 %であったが、バイオアッセイでは 70.3 %であった。投与後 24 時間の糞及び尿をペーパークロマトグラフィで調べた結果、CTC 及び不活化された 4-epi-CTC が大部分（90 %）を占め TC 及び未同定物は僅かであった。（参照 3、13）

b. 静脈内投与試験

ラット（2 匹は胆管を結紮）を用いた ^{14}C-CTC の単回静脈内投与（15 mg/kg 体重）試験が実施され、投与 24 時間後に、尿、胆汁及び腸管の放射活性を測定した。

非結紮群では、総放射活性の 75 及び 79 %が回収され、尿中に 35 及び 37 %が、糞中に 44 及び 38 %が排泄された。結紮群では、総放射活性の 47 及び 63 %が回収され、尿中からは 66 及び 43 %が、胆汁中からは 22 及び 51 %が回収された。ごく僅か (平均 5 %) のみが腸管内から回収された。（参照 4）

c. 腹腔内投与試験

ラットを用いた ^{14}C-CTC の腹腔内投与（30 mg/kg 体重）試験が実施された。投与後 24 時間に放射活性の 33 %が尿中に、5 %が糞中に排泄された。投与後 24～72 時間に 7 %

が尿中に、40 %が糞中に排泄された。（参照 4）

③ 薬物動態試験（ラット及びモルモット）

ラット（雌）及びモルモット（雄）を用いた CTC の経口投与（6～800 mg/kg 体重）試験が実施された。血清中濃度に用量相関性の増加はみられなかった。モルモットに同用量を 9 日間投与したところ、血清中濃度は単回投与より高かった。血清中 CTC 濃度は、クエン酸等の補助剤とともに投与することにより上昇した。この影響は 200 mg/kg 体重/日の用量まで観察され、投与 1 時間後まで顕著であり、少なくとも 8 時間持続した。（参照 4）

④ 薬物動態試験（ラット及びイヌ）

ラット（Wistar 系、雄 6 匹/群）及びイヌ（ビーグル種、雄 2 匹/群）を用いた ^{14}C-CTC の経口（60 mg/kg 体重）、腹腔内（30 mg/kg 体重）及び静脈内投与（15～60 mg/kg 体重）試験が実施された。

投与及び排泄経路にかかわらず、抗菌活性の回収率は放射活性の回収率より有意に低かった。推定される主要代謝物は 4-epi-CTC で、ラットの尿中放射活性の 23～35 %、イヌの尿中放射活性の 31～60 %を占めた。この代謝物は、バイオアッセイでは活性が全く認められなかった。この代謝物は真の代謝物であるか、アルカリ処理により生じた分解物であるのかは明らかではなかった。一部の被験動物の尿及び糞中に少量（5～10 %）の iso-CTC がみられた。（参照 4）

⑤ 薬物動態試験（ウサギ）

ウサギ（カリフォルニアン種、雌雄、10 匹）を用いた工業用 CTC 又は CTC-HCl の単回経口投与（20 mg/kg 体重）試験が実施された。平均血清中濃度は、投与 3 時間後に 2.3 mg/L で、投与 12 時間後までに 0.09 mg/L に、投与 24 時間後までに 0.08 mg/L に低下した。組織中濃度は、投与 24 時間後の肝臓で最高値（1.53 mg/kg）を示し、高い順に腎臓、肺及び心臓と続いた。筋肉からは検出されなかった（検出限界：37.5 μg/kg）。（参照 4）

⑥ 薬物動態試験（イヌ）

a. 経口投与試験

イヌ（ビーグル種、4 匹）を用いた CTC の単回経口投与（25 mg/kg 体重）試験が実施された。血清中濃度は、投与 2 時間後に C_{max}（0.40～1.9 mg/L）に達し、投与 24 時間後には平均 0.21 mg/L に低下した。（参照 4）

b. 静脈内投与試験

イヌ（ビーグル種）を用いた CTC の単回静脈内投与（10 mg/kg 体重）試験が実施された。血清中濃度は、投与 1 時間後に 6.6 mg/L を示し、投与 8、24 及び 48 時間後には

それぞれ 2.4、0.29 及び 0.06 mg/L に低下した。（参照 4）

イヌ（ビーグル種、雌 2 匹）を用いた ^{14}C-CTC の単回静脈内投与（10 mg/kg 体重）試験が実施された。投与 4 時間後では組織中の放射活性は、肝臓（30 mg/kg）で最も高く、次いで腎臓（25 mg/kg）、回腸（15 mg/kg）、十二指腸（12 mg/kg）、心臓（10 mg/kg）の順に高かった。回収された放射活性の大部分は、尿、腸内容物及び胆汁中にみられた。皮下脂肪を除いて、全ての組織及び体液中に放射活性が認められた。（参照 4）

⑦ 薬物動態試験（牛）

a. 経口及び筋肉内投与試験

子牛を用いた CTC の 2 週間経口投与（50～90 mg/頭）試験が実施された。最終投与後、血中には CTC が認められたが、組織（肝臓、腎臓、脾臓、胸腺、甲状腺、副腎、脳下垂体及び筋肉）中では肝臓及び腎臓で認められたのみで、他の組織からは検出されなかった。胃内容物、小腸内容物、胆汁、尿及び糞中から高濃度の CTC が検出され、経口投与では主に糞中に排泄されると考えられた。

また、筋肉内投与の場合は、主に尿及び胆汁に排泄されることが確認された。（参照 13）

b. 投与試験（投与経路未記載）

牛を用いた CTC の 61 日間投与（11 mg/kg 体重/日）試験が実施された。最終投与当日の筋肉、肝臓及び腎臓からは CTC が検出されたが、脂肪からは検出されなかった。（参照 13）

牛を用いた CTC の投与（70 及び 350 mg/頭、投与期間未記載）試験が実施された。70 mg/頭投与群では肝臓及び腎臓から僅かに CTC が検出され、筋肉及び脂肪からは検出されなかった。350 mg/頭投与群では、筋肉、肝臓及び腎臓から検出された。（参照 13）

⑧ 薬物動態試験（豚）

子豚を用いた CTC の 3 週間混餌投与（50、200 及び 1,000 ppm）試験が実施された。50 ppm 投与群では、投与開始 1 及び 2 週間後には血中から検出されなかったが、投与開始 3 週間後には検出された（0.05 mg/L）。200 及び 1,000 ppm 投与群では、投与開始 1 週から検出され（それぞれ 0.098 及び 0.15 mg/L）、投与期間が長くなるにつれ血中濃度は増加の傾向を示した。（参照 13）

⑨ 薬物動態試験（鶏）

a. 経口投与試験

鶏を用いた CTC の強制単回経口投与（100 mg/kg 体重）試験が実施された。CTC は投与 10 分後には血中から検出され、投与 2 時間後に C_{max}（1.92 mg/L）に達した。以後、

血中濃度は経時的に減少し、投与 24 時間後には消失した。各組織中濃度はいずれも投与 1～2 時間後に最高値を示し、脳を除く各組織に分布した。投与 24 時間後には胆汁を除き全組織から消失した。（参照 3、13）

b. 混餌投与試験

鶏（8 週齢）を用いた CTC の 1 週間混餌投与（20、60、200、600、2,000 及び 6,000 ppm）試験が実施された。その結果、CTC は 600 ppm 以上投与群で血中から検出された（600 ppm：0.02 mg/L）。（参照 13）

鶏を用いた CTC の 11 週間混餌投与（50、100 及び 200 ppm）試験が実施された。最終投与後の血中濃度は 0.014～0.061 mg/L であったが、最終投与 1 日後には検出されなかった。（参照 13）

鶏を用いた CTC の 12 週間混餌投与（50、100、150 及び 200 ppm）試験が実施された。投与終了時の血中濃度は、それぞれ 0.034、0.048、0.062 及び 0.075 mg/L で、投与量の増加に伴い血中濃度が高くなったが、最終投与 1 日後にはいずれの投与群からも検出されなかった。投与終了時の組織中濃度は、肝臓：0.054～0.184 mg/kg 及び筋肉：0.038～0.109 mg/kg であったが、最終投与 1 日後にはいずれも消失した。（参照 13）

⑩ 薬物動態試験（魚類）

a. ぶりの経口投与試験

ぶりを用いた CTC の 3 日間強制経口投与（20 及び 50 mg/kg 体重/日）試験が実施された。第 1 回投与 3 時間後に血中濃度は C_{max} に達し、その後減少して第 2 回投与直前には僅かしか検出されなかった。第 2 及び 3 回投与後の血中濃度は第 1 回投与後の値を上回らなかった。

混餌投与した場合には、投与 2～8 時間後にはほぼ同様の血中濃度を示し、強制経口投与時同様、第 3 回投与後の値は第 1 回投与後の値を上回らなかった。（参照 13）

b. にじますの経口投与試験

にじますを用いた CTC の強制経口投与（50 mg/kg 体重）試験が実施された。血中濃度は、水温 15℃において投与 3 時間後に C_{max}（0.92 mg/L）に達し、徐々に消失した。水温 7℃では、5 日間投与すると、投与回数が増加するにつれ血中濃度は高くなった。（参照 13）

（３）薬物動態試験（TC）

① 薬物動態試験（ラット）

a. 経口投与試験

絶食ラットを用いた TC-HCl の単回強制経口投与（TC として 75 mg/kg 体重）試験

が実施され、投与 1、2、3、4 及び 6 時間後に血漿及び組織中濃度を測定した。
血漿中濃度は、投与 2 時間後に C_{max}（3.6 mg/L）に達し、投与 6 時間後には 0.5 mg/L に低下した。組織中濃度は、投与 2 時間後に肝臓及び腎臓で最高値を示した（表 6）。（参照 4、15）

表 6　ラットにおける TC の単回経口投与後の組織中濃度　（mg/kg 又は/L）

組織	投与後時間（h）				
	1	2	3	4	6
血漿	3.1	3.6	2.1	2.2	0.5
肺	3.7	4.0	1.7	1.5	1.2
脳	0.12	0.13	0.02	0.01	0.01
肝臓	8.5	10.1	4.0	3.0	2.5
腎臓	11.0	12.8	8.7	4.5	2.6

b. 静脈内投与試験

ラット（4 匹：2 匹は胆管を結紮）を用いた ^{3}H-TC の単回静脈内投与（15 mg/kg 体重）試験が実施され、投与 24 時間後に、尿、胆汁及び腸管の放射活性を測定した。
非結紮群では、総放射活性の 85 及び 92 %が回収され、尿中に 67 及び 72 %が、糞中に 18 及び 20 %が排泄された。結紮群では、総放射活性の 70 及び 85 %が回収され、尿中からは 68 及び 88 %が、胆汁中からは 30 及び 9 %が回収された。ごく僅か（平均 2.5 %）のみが腸管内から回収された。
尿管を結紮して同様の投与試験を実施したところ、糞中への TC の排泄増加は観察されなかった。（参照 4、15）

ラット（SD 系、雄）を用いた ^{3}H-7-TC-HCl（純度 98 %）の静脈内投与（10 mg/kg 体重）試験が実施された。投与は、5 分以上かけて、大腿静脈内に行われた。胆汁中に排泄された TC-HCl の消化管からの吸収を *in situ* 腸管標本を用いて評価した結果、胆汁排泄された TC の約 73 %が腸管腔内で再吸収されたことより、腸肝循環が示唆された。（参照 4、15）

② 薬物動態試験（ラット及びイヌ）

a. 静脈内投与試験

ラット（2 匹）及びイヌ（1 匹）を用いた ^{3}H-TC の単回静脈内投与（それぞれ 15 及び 4 mg/kg 体重）試験が実施された。ラットでは、投与後 72 時間以内に尿及び糞中からそれぞれ総放射活性の 69.2 及び 19.5 %が回収された。イヌでは、投与後 168 時間以内に尿及び糞中からそれぞれ総放射活性の 71 及び 9 %が回収された。（参照 4、15）

b. 腹腔内及び経口投与試験

ラットを用いた ^{14}C-TC の単回腹腔内投与（60 mg/kg 体重）試験及びイヌを用いた ^{3}H-TC の単回経口投与（25 mg/kg 体重）試験が実施された。ラットでは投与放射活性の約 90 %が尿及び糞中に排泄された。残りの放射活性の大部分はキレート化された TC として被験動物の骨と結合した。ラットでは、このキレート体を除いて TC の化学的変化はみられなかった。イヌの尿中では TC の未変化体のみがみられた。（参照 4）

③ 薬物動態試験（イヌ）

a. 経口投与試験

イヌ（ビーグル種）を用いた TC の単回経口投与（25 mg/kg 体重）試験が実施された。血清中濃度は投与 2 時間後の 3 mg/L から投与 24 時間後には 0.27 mg/L に低下した。尿中には投与後 72 時間以内に投与量の 10 %が排泄された。（参照 4）

b. 静脈内投与試験

イヌ（ビーグル種、2 匹）を用いた ^{3}H-TC-HCl の静脈内投与（TC として 10 mg/kg 体重）試験が実施され、投与 4 時間後の各組織中の放射活性により TC の体内分布について調べた。

最も高い放射活性がみられた組織は肝臓及び腎臓で、それぞれ平均 15 及び 43 mg/kg であった。回収された TC の活性の大部分は尿、消化管内容及び胆汁中にみられた。皮下脂肪に放射活性は測定されなかった。（参照 4）

イヌを用いた TC の単回静脈内投与（10 mg/kg 体重）試験が実施された。バイオアッセイ（検出限界：0.05～0.1 mg/L）により測定した平均血清中濃度は、投与 24 及び 48 時間後にそれぞれ 10.6 及び 0.14 mg/L であった。投与後 72 時間までに投与量の 58 %が尿中に排泄された。（参照 4）

④ 薬物動態試験（豚）

豚（雌）を用いた TC-HCl の経口（絶食時）及び静脈内投与（11 及び 22 mg/kg 体重）試験の結果、生物学的利用率は、AUC から 23 %と算出された。

静脈内投与（11 mg/kg 体重）試験では、投与後の TC の血漿中からの消失は、3 相を示した。TC は速やかに分布した後比較的ゆるやかに消失し、終末相の $T_{1/2}$ は 16 時間であった。（参照 4、15）

（４）骨への分布

OTC、CTC 及び TC（0.1～50 mg/kg 体重）を非経口投与されたマウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌの組織を UV により検査した結果、脳以外の全組織は投与 30 分後以内に鮮やかな黄金色の蛍光を発した。用量相関性はみられなかった。骨以外の組織の蛍光は、単回投与後 6 時間以内に消失した。しかし、骨の蛍光は投与後 10 週間の

観察期間中を通じて持続した。（参照 4）

ラット（Sherman 系、雄）を用いた ^{3}H-TC 又は ^{14}C-CTC の単回経口投与（いずれも 250 mg/kg 体重）試験が実施された。

大腿骨中の放射活性は、^{3}H-TC 投与群で、投与 4 及び 24 時間後並びに 4 週後においてそれぞれ 9.6、1.9 及び 0.4 mg/kg であった。^{14}C-CTC 投与群の骨中放射活性は、投与 4 時間及び 4 週間後においてそれぞれ平均 12 及び 2.3 mg/kg であった。

0.5～1,000 ppm の CTC を含む飼料を生涯摂取させた場合、大腿骨中の放射活性の最大値は 570 mg/kg であった。TC の腹腔内投与（10～150 mg/kg 体重）では、大腿骨中の放射活性には用量相関性がみられ、経口投与（250 mg/kg 体重）後よりはるかに高値を示した。（参照 4）

（５）ヒトにおける知見

① 薬物動態（OTC）

OTC は、経口投与ではヒトの消化管から約 60 %が吸収される。血漿中濃度は、単回経口投与では投与後 2～4 時間以内、反復経口投与では投与後 2.5 時間以内に C_{max} に達する。ヒトにおける OTC の 7 日間経口投与（500 mg/ヒト）試験では、Vd が 4.07 L/kg と考えられた。OTC の吸収は、乳製品、アルミニウムヒドロキシゲル、重炭酸ナトリウム、カルシウム及びマグネシウム塩並びに鉄剤によるキレート化及び pH の上昇により阻害される。（参照 5）

ヒト（5 人）に OTC-HCl を単回経口投与（0.5、1.0 及び 2.0 g/ヒト）し、経時的（投与 2、4、6 及び 24 時間後）な血中濃度、投与後 24 時間までの尿中濃度及び排泄量並びに糞中排泄濃度について検討された。

結果を表 7 に示した。（参照 16）

表 7　ヒトにおける OTC-HCl の単回投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (g/ヒト)	血液	尿			糞
	T_{max} (h)	T_{max} (h)	C_{max} (mg/L)	総排泄量 (mg)	濃度* (mg/kg)
0.5	2~4	3	140	約 100	約 600
1.0	6	3	300	200 弱	約 600
2.0	4~6	3	400	約 200	約 1,000

*：投与後の糞中 OTC-HCl 濃度。採取時未記載。

ヒト（3 人）に OTC-HCl を 6 時間毎に 4 回連続経口投与（0.25、0.5 及び 1.0 g/ヒト/回）し、経時的（投与開始 7、9、12、13、15、18 及び 19 時間後）に血中濃度が測定された。

0.25 g/ヒト/回投与群では、投与開始 9 時間後（第 2 回投与 3 時間後）に、0.5 g/ヒト/

回投与群では投与開始15時間後（第3回投与3時間後）にC_{max}を示した。また、1.0 g/ヒト/回群では、投与開始7時間後（第2回投与1時間後）及び13時間後（第3回投与1時間後）にC_{max}を示した。（参照16）

② 薬物動態（TC）

6時間毎にTCを経口投与（250～500 mg/ヒト）した場合、血漿中濃度は1～5 mg/Lの範囲であった。TCの静脈内投与（250～500 mg/ヒト）では、血漿中濃度は、投与0.5時間後に15～20 mg/Lで、投与1～2時間後には4～10 mg/Lに低下し、投与12時間後でも1～3 mg/Lが存在した。（参照4）

③ 薬物動態（OTC、CTC及びTC）

ヒトにおいて、空腹時には経口投与された治療用量のCTCの約30 %が吸収された。TC及びOTCでは、60～80 %が吸収された。（参照4）

CTC及びTCは、様々な結合率（CTC : 47 %、TC : 24～65 %）で血漿タンパクと結合して体内循環する。TC類[1]は母乳中にも認められ、その濃度は血漿中濃度の60 %以上であった。TC類は胎盤を通過し、胎児中では母体の血中濃度の25～75 %の濃度がみられた。CTC及びTCの血漿中$T_{1/2}$はそれぞれ8～10及び5.5時間であると報告されている。（参照4）

TC 類の吸収は、乳製品、重炭酸ナトリウム、水酸化アルミニウム及び鉄剤によるキレート化及び胃液のpH上昇のために阻害される。（参照4）

（６）植物体内運命試験

①植物体内移行（OTC）

小麦、エンドウ、クローバー、トウモロコシ及びきゅうりの水耕液又は苗床用砂からOTC-HCl を吸収させ、根、茎及び葉の搾汁液又は浸出液を試料とし、生物検定法による抗生物質活性の有無を測定し、植物体内移行について検討された。

OTC-HCl は小麦、エンドウ、クローバー及びトウモロコシにおいて根からの吸収並びに茎及び葉への移行が認められたが、きゅうりにおいては葉への移行は認められなかった。（参照16）

②植物体内残留（OTC）

15区画で栽培されたトマトの3区画ごとに以下の①～⑤の濃度に希釈したOTC・ストレプトマイシン混合剤（OTC : 1.5%、ストレプトマイシン : 15%）を1週間に1回

[1] JECFAのレポート（参照4、9及び23）においてTCs又はtetracyclinesと記載されている場合は、本評価書ではTC類と表記している。

又は2回、計7週間散布し、最終散布の1週間、2週間及び3週間後にトマトを採取して、生物検定法（*Bacillus cereus* var. *mycoides*）により残留性が検討された。

散布濃度：
①ストレプトマイシン 500 ppm 、OTC50 ppm：2回/週
②ストレプトマイシン 500 ppm 、OTC50 ppm：1回/週
③ストレプトマイシン 200 ppm 、OTC20 ppm：2回/週
④ストレプトマイシン 200 ppm 、OTC20 ppm：1回/週
⑤対照区（非散布）

全ての試験区において、最終散布の1週間及び2週間後にOTC濃度は0.016～0.046 ppmとなり、3週間後には検出されなかった。対照区と差は認められなかった。対照区においても抗生物活性が認められたのは、未熟トマトが自然に有する抗 *Bacillus cereus* var. *mycoides* 活性物質によると考えられた。（参照16）

③葉面からの吸収（OTC）
軽量土壌で温室栽培（室温26℃）により全体の1/3程度に成長したインゲン豆の対葉の一方に500 ppmの濃度のOTCを、もう一方に1%グリセロールを添加した500 ppmの濃度のOTCを散布し、散布24時間後に葉を採取し、生物検定法（*Bacillus subtiris* Cohn *emed.* Prazmowski.又は *Micrococcus pyogenes* var. *aureus* Zopf.）により、葉中の残留濃度が測定された。
OTCは、単独及びグリセロール1%添加散布時のいずれにおいても葉中から検出されず、インゲン豆の葉面からのOTCの吸収は認められなかった。（参照16）

④トマトによる吸収（OTC）
草丈約10 cmのトマト(品種：ポンテローザ)をOTC-HCl50 ppm含む水耕液100 mLに浸し、処理 2、4、6、8 及び 10 日後に根部を除いた茎葉を採取し、生物学的検定法（*Bacillus mycoides*）により、残留濃度が測定された。
OTC-HCl処理2、4、6、8及び10日後のいずれにおいてもOTCは検出されず、トマトの根から吸収されないと考えられた。（参照16）

（６）②の植物体内残留（OTC）試験について、対照区においてもOTCが検出されており試験条件に疑問があるため、食品安全委員会は、本試験結果を評価の参考程度に用いるものとした。

（７）土壌中運命試験
①土壌中における挙動（OTC）
4種類の異なる粒径組成成分の土壌にOTCを37.5 mg/kg土壌の用量で添加し、吸着

性及び土壌中の移動性が検討された。

OTC は粘土、有機物に吸着性を示した。土壌における浸透は 10 cm 以内であり、土壌中の横移動はないと考えられた。（参照 16）

②土壌中における移動性、安定性及び生物活性（OTC）

試験管内の軽砂質土に 2、10、50、200 及び 1,000 μg/mL の OTC を灌注若しくは圃場の軽砂質土に 100 及び 500 μg/mL の OTC を灌注し、それぞれ灌注 1.5 時間後又は 3 日後の土壌中の移動性が検討された。また、ポット内の軽砂質埴土に 500 μg/g 土壌となるように OTC を混合後、70%水分量となるように灌水し、灌水後 1、2、4、15 及び 22 日での安定性が検討された。

試験管内土壌においては、灌注 1.5 時間後に OTC は深さ 0～0.5 cm で検出されたが、5 cm 以上の深さでは検出されなかった。圃場においては、灌注 3 日後に OTC は深さ 1 cm で検出されたが、5 cm では検出されなかった。

OTC の添加後 10 日目までに急速に抗生物活性が低下し、添加 22 日後において抗生物活性が残存するが、OTC は土壌中で速やかに分解されて消失すると考えられた。（参照 16）

③土壌吸着性試験（OTC）

OTC-Q（純度：OTC として 53.1%）を用いて 4 種類の土壌［沖積土（宮城及び新潟）、火山灰土（茨城）及び水積土（宮崎）］における土壌吸着試験が実施された。

オキシテトラサイクリンは土壌への吸着が強く、沖積土（宮城及び新潟）については高吸着性のため土壌吸着性は測定できなかった。

火山灰土（茨城）及び水積土（宮崎）のフロインドリッヒ吸着係数（$K^{ads}{}_{F}$）はそれぞれ 173 及び 272、有機炭素含有率で補正したフロインドリッヒ吸着係数（$K^{ads}{}_{F}{}^{oc}$）は、7,690 及び 18,100 であった。（参照 16）

（８）水中運命試験（OTC）

オキシテトラサイクリンの加水分解半減期は pH4 で 13.4、pH7 で 3.32 及び pH9 で 5.77 日であった。水中光分解半減期は 19.4 分（自然光換算 43.8 分）であり、水中できわめて速やかに分解すると考えられた。（参照 16）

２．残留試験

腎臓及び肝臓中 CTC 濃度は、全動物種で最終投与直後及び休薬期間中の全時点において最高濃度を示し、これらの組織では CTC の残留が最後まで認められた。休薬期間中の筋肉中残留は腎臓及び肝臓中残留の 10 %未満であり、脂肪中残留は筋肉中残留よりかなり低い値であった。（参照 9）

（１）残留試験（OTC）

① 残留試験（牛）

a. 14 日間混餌投与試験

子牛（ヘレフォード種/ホルスタイン種、雌雄、5 頭/時点）を用いた OTC の 14 日間混餌投与（500 ppm：OTC として 5～13 mg/kg 体重/日）試験が実施された。最終投与 3、5、7 及び 10 日後の肝臓、腎臓、筋肉、腎臓脂肪及び血漿中の OTC 濃度を HPLC により測定した（検出限界：各組織-0.2 mg/kg、血漿-0.04 mg/kg、定量限界：全試料とも 0.25 mg/kg）。

腎臓中濃度は、最終投与 5、7 及び 10 日後にそれぞれ 0.4、0.5 及び 0.45 mg/kg であり、最終投与 10 日後にも残留が認められた。他の組織中残留濃度は腎臓より大幅に低かった。肝臓では、最終投与 7 日後に 0.27 mg/kg を示した 1 例を除き、最終投与 5 日後には残留が認められなかった。筋肉及び腎臓脂肪では、最終投与 5 日後以降残留はみられなかった。（参照 17）

b. 21 日間混餌投与試験

牛（ホルスタイン種、5 か月齢、3 頭）を用いた OTC の 21 日間混餌投与（975 ppm：22.04 mg/kg 体重 /日）試験が実施された結果、最終投与 5 日後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪のいずれにおいても OTC は検出されなかった（検出限界：0.125～0.25 mg/kg）。（参照 7、8）

c. 60 日間混餌投与試験

牛（去勢雄）を用いた OTC の 60 日間混餌投与（71 及び 357 ppm：0.4 及び 2 g/頭/日）試験が実施された。その結果、最終投与日のいずれの組織（肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、心臓、舌及び胃壁）からも OTC は検出されなかった（検出限界：0.1～0.15 mg/kg）。（参照 7）

d. 6 か月間混餌投与試験

子牛を用いた OTC-Q の 6 か月間混餌投与（50、150 及び 500 ppm）試験が実施された。投与中の中間時点、最終投与 0、3、5 及び 7 日後の血清、筋肉、肝臓、腎臓、小腸及び脂肪中の OTC-Q 濃度を測定した（検出限界：0.05 mg/kg）。

50 ppm 投与群では、最終投与 0 日後の腎臓に僅かに残留が認められたのみで、他の組織からは検出されなかった。150 ppm 投与群では、血清で最終投与 0 日後に、肝臓、腎臓及び小腸で最終投与 3 日後まで OTC-Q が検出されたが、最終投与 5 日後以降は検出されなかった。500 ppm（10 倍量）投与群では、筋肉で最終投与 0 日後に、血清、肝臓及び小腸で最終投与 3 日後まで、腎臓で最終投与 5 日後まで OTC-Q が僅かに検出されたが、最終投与 7 日後以降に残留は認められなかった。（参照 7、8）

e. **単回筋肉内投与試験（ｉ）**

牛（ホルスタイン種、雌 15 頭）を用いた 20 %OTC 製剤の単回筋肉内投与（OTC として 20 及び 40 mg/kg 体重）試験が実施された。20 mg/kg 体重投与群（8 頭）は、投与 1、5、10、15、20、25、30 及び 35 日後に、40 mg/kg 体重投与群（5 頭）は、投与 1、25、30、35 及び 40 日後に主要組織（心臓、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、小腸、大腸及び投与部位筋肉 3 カ所）を採取し、バイオアッセイにより残留性について検討した（検出限界：0.05 mg/kg）。

結果を表 8 及び 9 に示した。

表 8　牛における OTC 20 mg/kg 体重を単回筋肉内投与後の組織中濃度（mg/kg）

組織		投与後時間（日）							
		1	5	10	15	20	25	30	35
心臓		24.5	0.40	0.20	0.12	<0.05	<0.05	—	—
肝臓		9.86	1.00	0.74	0.20	<0.05	<0.05	—	—
腎臓		17.1	2.16	1.34	0.35	0.09	<0.05	<0.05	—
筋肉		2.28	0.58	0.35	0.23	<0.05	<0.05	—	—
脂肪		1.00	0.63	0.50	0.30	0.07	<0.05	<0.05	—
小腸		2.53	0.32	0.30	0.06	0.05	<0.05	<0.05	—
大腸		1.63	0.38	0.25	0.20	<0.05	<0.05	—	—
投与部位	中心					6.25	<0.05	<0.05	<0.05
	近位					0.08	<0.05	<0.05	<0.05
	遠位					0.05	<0.05	<0.05	<0.05

—：分析せず　　⍁：採材せず　　検出限界：0.05 mg/kg

表 9　牛における OTC 40 mg/kg 体重を単回筋肉内投与後の組織中濃度（mg/kg）

組織	投与後時間（日）				
	1	25	30	35	40
心臓	3.86	0.05	<0.05	<0.05	—
肝臓	13.6	0.05	<0.05	<0.05	—
腎臓	22.7	0.14	0.05	<0.05	<0.05
筋肉	3.30	<0.05	<0.05	<0.05	—
脂肪	0.70	0.07	<0.05	<0.05	—
小腸	2.21	0.07	<0.05	<0.05	—

大腸		1.74	<0.05	<0.05	—	—
投与部位	中心	⧄	6.25	<0.05	<0.05	<0.05
	近位	⧄	0.07	<0.05	<0.05	<0.05
	遠位	⧄	0.08	<0.05	<0.05	<0.05

—：分析せず　　⧄：採材せず　　検出限界：0.05 mg/kg

20 mg/kg 体重投与群では、投与 1 日後の組織中濃度が最も高く、特に腎臓（17.1 mg/kg）及び肝臓（9.86 mg/kg）が高かった。投与 5 日後以降急速に低下し、投与 20 日後には腎臓、脂肪及び小腸（それぞれ 0.09、0.07 及び 0.05 mg/kg）でのみ検出され、最終投与 25 日以降は投与部位筋肉も含め全例が検出限界未満となった。

40 mg/kg 体重投与群では、投与 1 日後の組織中濃度は 20 mg/kg 体重投与群より高く、特に腎臓（22.7 mg/kg）次いで肝臓（13.6 mg/kg）が高かった。しかし、最終投与 25 日後には腎臓（0.14 mg/kg）、脂肪及び小腸（0.07 mg/kg）並びに心臓、肝臓及び筋肉（0.05 mg/kg）では痕跡程度が検出され、大腸は検出限界未満となった。投与部位筋肉は中心部が各組織より高値（6.25 mg/kg）を示した。投与 30 日後には腎臓（0.05 mg/kg）でのみ検出され、投与 35 日後には投与部位筋肉を含む全例が検出限界未満となった。（参照 6）

f. 単回筋肉内投与試験（ⅱ）

牛（ホルスタイン種、3 か月齢、雌 6 頭）を用いた 20 %OTC 製剤の単回筋肉内投与（OTC として 20 mg/kg 体重）試験が実施された。投与前、投与 1、3 及び 6 時間後の血清並びに 29、30 及び 35 日後の血清及び筋肉中の OTC 濃度を HPLC により測定した。

結果を表 10 及び 11 に示した（検出限界：0.01 mg/kg）。

表 10　牛における OTC 20 mg/kg 体重を単回筋肉内投与 1～6 時間後の平均血清中濃度 (mg/kg)

	投与後時間（h）			
	投与前	1	3	6
平均血清中濃度	<0.01	3.07	3.77	3.29

検出限界：0.01 mg/kg

表 11　牛における OTC 20 mg/kg 体重を単回筋肉内投与 29~30 日後の組織中濃度* (mg/kg)

	投与後時間（日）					
	29		30		35	
動物番号	1	2	3	4	5	6
血清	0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01

投与部位筋肉	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
投与部位周囲筋肉	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	<0.01

検出限界：0.01 mg/kg

投与後は全例から OTC が検出され、投与 1、3 及び 6 時間後の平均血清中濃度はそれぞれ 3.07、3.77 及び 3.29 mg/kg であった。また、投与 1、3 及び 6 時間後に血清 C_{max} を示したのはそれぞれ 3、2 及び 1 頭であった。投与 29 及び 30 日後には全例から OTC が 0.01 mg/kg 検出されたが、投与 35 日後には投与部位筋肉（2/2 例）及び投与部位周囲筋肉の一部（1/2 例）から OTC が 0.01 mg/kg 検出され、血清（2/2 例）及び投与部位周辺筋肉の一部（1/2 例）は検出限界未満であった。（参照 6）

② 残留試験（乳汁）

泌乳牛（ホルスタイン種、3 頭/群）を用いた 20 %OTC 製剤の単回筋肉内投与（20 及び 40 mg/kg 体重）試験が実施され、経時的（投与 0 及び 12 時間並びに 1～20 日後、20 mg/kg 体重投与群では投与 18 日後まで）に乳汁中残留性について検討した。

両投与群ともに投与 12 時間後に最も高い乳汁中濃度を示した。その後、徐々に低下し、20 mg/kg 体重投与群では投与 11 日後に、40 mg/kg 体重投与群では投与 15 日後に全例が検出限界（0.05 mg/L）未満になった。（参照 6）

③ 残留試験（豚）

a. 7 日間混餌投与試験

豚（6 頭）を用いた OTC の 7 日間混餌投与（1,000 ppm）試験が実施され、最終投与 0、3、5、7 及び 10 日後の肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸中の OTC の残留についてバイオアッセイにより調べた（検出限界：0.05 mg/kg）。その結果、肝臓、脂肪及び小腸では最終投与 3 日後以降、筋肉では最終投与 5 日後以降 OTC の残留は認められなかった。腎臓では、最終投与 7 日後に検出限界まで減少し、最終投与 10 日後には残留は認められなかった。（参照 7）

b. 21 日間混餌投与試験

子豚（3～4 か月齢、3 頭/時点）を用いた OTC の 21 日間混餌投与（165 ppm）試験が実施された（検出限界：0.125 mg/kg）。最終投与 4、5、6 及び 7 日後において、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪のいずれの組織においても OTC の残留は認められなかった。（参照 7、8）

豚（雌、3 頭/時点）を用いた OTC の 21 日間混餌投与（220 ppm）試験が実施され、最終投与 0、1、2、4、7 及び 14 日後の肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び心臓中の OTC の残留について調べた（検出限界：0.25 mg/kg）。その結果、最終投与 1 日後以降は、いずれの組織においても OTC の残留は認められなかった。（参照 7）

豚（雌、3 頭/時点）を用いた OTC の 21 日間混餌投与（550 ppm）試験が実施され、最終投与 1、3、5、9 及び 16 日後の肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び心臓中の OTC の残留について調べた（検出限界：0.25 mg/kg）。その結果、最終投与 3 日後以降は、いずれの組織においても OTC の残留は認められなかった（検出限界：0.25 mg/kg）。（参照 7）

c. 30 日間混餌投与試験

子豚（3 頭/時点）を用いた OTC-Q の 30 日間混餌投与（100、300 及び 1,000 ppm）試験が実施された。投与期間中の中間時点並びに最終投与 0、3、5 及び 7 日後の血清、筋肉、肝臓、腎臓、小腸及び脂肪中の OTC-Q 濃度を測定した（検出限界：0.05 mg/kg）。

100 ppm 投与群では、最終投与 3 日後に腎臓で僅かに OTC-Q が検出されたのみで他の組織からは検出されなかった。腎臓も最終投与 5 日後には残留は認められなかった。300 ppm 投与群では、腎臓を除く組織では最終投与 3 日後以降残留は認められず、最終投与 7 日後には腎臓を含む全組織で OTC-Q の残留は認められなかった。1,000 ppm（約 14 倍量）投与群では、脂肪で最終投与 0 日後まで、血清及び小腸では最終投与 3 日後まで、筋肉では最終投与 5 日後まで OTC-Q が僅かに検出されたが、その後は認められなかった。腎臓では、最終投与 7 日後でも残留が認められ、肝臓では最終投与 7 日後まで僅かに認められた（1/3 例）。（参照 7、8）

d. 単回筋肉内投与試験

豚（LW 種、雌雄、35 頭）を用いた 20 %OTC 製剤の単回筋肉内投与（OTC として 20 及び 40 mg/kg 体重）試験が実施された。20 mg/kg 体重投与群（3 頭/時点）は、投与 1、5、10、15、20、25 及び 30 日後に、40 mg/kg 体重投与群（2 頭/時点）は、投与 1、15、20、25、30 及び 35 日後に主要組織（心臓、肺、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、小腸、大腸及び投与部位筋肉）を採取し、バイオアッセイにより残留性について検討した（検出限界：0.05 mg/kg）。

結果を表 12 及び 13 に示した。

表 12　豚における OTC 20 mg/kg 体重を単回筋肉内投与後の平均組織中濃度（mg/kg）

組織	投与後時間（日）						
	1	5	10	15	20	25	30
心臓	1.26	0.29	0.10	<0.05	<0.05	—	—
肝臓	2.17	0.38	0.06	<0.05	<0.05	—	—
腎臓	9.97	1.80	0.29	0.10	0.08	<0.05	<0.05
筋肉	1.43	0.29	0.11	0.05	<0.05	<0.05	—
脂肪	0.30	0.11	0.06	<0.05	<0.05	—	—

小腸	1.02	0.36	0.26	0.13	<0.05	<0.05	―
大腸	1.53	0.26	0.09	0.06	<0.05	<0.05	―
注射部位	318	7.43	2.60	1.21	0.05	<0.05	<0.05

n=3　－：分析せず　平均値の算出は<0.05 を 0.05 として計算した。

表 13　豚における OTC 40 mg/kg 体重を単回筋肉内投与後の平均組織中濃度（mg/kg）

組織	投与後時間（日）					
	1	15	20	25	30	35
心臓	1.97	0.08	<0.05	<0.05	―	―
肝臓	4.08	0.07	0.06	0.05	<0.05	<0.05
腎臓	16.14	0.21	0.11	0.09	<0.05	<0.05
筋肉	2.03	0.07	0.06	0.06	<0.05	<0.05
脂肪	0.99	<0.05	<0.05	―	―	―
小腸	1.59	<0.05	<0.05	―	―	―
大腸	3.07	<0.05	<0.05	<0.05	―	―
投与部位	2,858	44.00	2.54	0.16	<0.05	<0.05

n=2　－：分析せず

20 mg/kg 体重投与群では、投与 1 日後の組織中濃度は、投与部位筋肉が最も高く（318 mg/kg）、次いで腎臓（9.97 mg/kg）、肝臓、大腸、筋肉、心臓、小腸、脂肪の順に高かった。特に脂肪は低濃度（0.30 mg/kg）であった。投与 5 日後には急減し、投与 25 日後には、投与部位筋肉及び腎臓も含め全組織が検出限界未満となった。

40 mg/kg 体重投与群では、投与 1 日後の投与部位筋肉が特に高く（2,858 mg/kg）、次いで腎臓（16.14 mg/kg）、肝臓、大腸、筋肉、心臓、小腸、脂肪の順に高かった。その後、各組織とも減少し、投与 30 日後には全組織が検出限界未満となった。（参照 6）

④ 残留試験（鶏）

a. 10 日間混餌投与試験

鶏（ブロイラー、10 週齢、6 羽/時点）を用いた OTC の 10 日間混餌投与（220 ppm、低カルシウム飼料に添加）試験が実施され、最終投与 0、1、2、3 及び 4 日後に主要組織（肝臓、腎臓、筋肉、心臓、筋胃及び皮膚）中の残留について検討した。その結果、最終投与 2 日後以降はいずれの組織においても OTC の残留は認められなかった（検出限界：0.1～0.15 mg/kg）。（参照 7）

b. 3 週間混餌投与試験

産卵鶏（48 羽）を用いた OTC の 3 週間混餌投与（220 ppm）試験が実施され、最終投与 0、1、2、3、4、5、7 及び 14 日後に主要組織（肝臓、腎臓、筋肉、心臓及び皮膚/脂肪）中の残留について検討した。その結果、最終投与 4 日後以降はいずれの組織にお

いても OTC の残留は認められなかった（検出限界：0.15～0.25 mg/kg）。（参照 7）

c. 30 日間混餌投与試験

鶏（ブロイラー、3 羽/時点）を用いた OTC-Q の 30 日間混餌投与（55、165 及び 550 ppm）試験が実施された。投与中の中間時点、最終投与 0、3、5 及び 7 日後の血清、筋肉、肝臓、腎臓、小腸及び脂肪中の OTC-Q 濃度をバイオアッセイにより測定した（検出限界：0.05 mg/kg）。

55 ppm 投与群では、最終投与 3 日後以降、全例で OTC-Q の残留は認められなかった。165 ppm 投与群では、最終投与 3 日後に肝臓、腎臓及び小腸で僅かに検出されたのみで、最終投与 7 日後以降は腎臓の 1/3 例で検出限界値が認められた以外全ての組織で OTC-Q の残留は認められなかった。550 ppm 投与群では、最終投与 5 日後に筋肉、肝臓、腎臓及び小腸で僅かに検出されたが、最終投与 7 日後には肝臓、腎臓及び小腸にそれぞれ 1 例ずつ検出限界値が認められた以外残留は認められなかった。（参照 7）

d. 8～10 週間混餌投与試験

鶏（ブロイラー、雛、15 羽/群）を用いた OTC の 8～10 週間混餌投与（102 及び 500 ppm）試験が実施された。最終投与 12 時間後の肝臓、腎臓、胸筋、筋胃及び血液中において OTC の残留は認められなかった。（参照 7）

e. 10 週間混餌投与試験

鶏（ブロイラー、雛、雌雄各 3 羽）を用いた OTC の 10 週間混餌投与（8.16 ppm）試験が実施された。最終投与 0 日後の肝臓、股筋及び筋胃のいずれの組織においても OTC の残留は認められなかった。（参照 7）

f. 連続混餌投与試験（投与期間未記載）

鶏を用いた OTC の連続混餌投与（5.5、55、110、220、551、1,103、2,756 及び 5,513 ppm、投与期間未記載）試験が実施され、最終投与 0、1、2、3、5 及び 7 日後の組織（肝臓、腎臓、筋肉、心臓、大腸及び肺）中の残留について検討した（検出限界：0.08～0.1 mg/kg）。

5.5 及び 55 ppm 投与群では最終投与 0 日後以降、110～551 ppm 投与群では最終投与 1 日後以降及び 1,103 ppm 投与群では最終投与 3 日後以降、いずれも OTC の残留は認められなかった。2,756 及び 5,513 ppm 投与群では、最終投与 5 日後以降は残留が認められなかった。（参照 7、8）

⑤ 残留試験（卵）

a. 7 日間混餌投与試験

産卵鶏を用いた OTC 製剤の 7 日間混餌投与（OTC として 100、200 及び 400 ppm）試験が実施された。投与開始 4 日後並びに最終投与 0、1、2、4 及び 7 日後に各群より

4 個ずつ採卵し、卵黄 2 個をあわせて 1 検体として OTC 濃度を測定した。また、最終投与 0、4 及び 7 日後においては卵白についても OTC 濃度を測定した（検出限界：0.05 mg/kg）。

100 ppm 投与群では、最終投与 0 日後の卵黄 1 検体から 0.05 mg/kg の OTC が検出されたのみで、他の卵黄及び卵白に残留はみられなかった。200 ppm 投与群では、最終投与 2 日後まで卵黄に OTC が検出されたが、卵白には残留は認められなかった。400 ppm 投与群では、最終投与 4 日後まで卵黄に検出されたが、卵白では最終投与 0 日後の 2/4 個に残留が認められたのみであった。（参照 7）

b. 7 日間飲水投与試験

産卵鶏を用いた OTC 製剤の 7 日間飲水投与（OTC として 10、20 及び 40 mg(力価)/kg 体重/日）試験が実施された。投与開始 4 日後並びに最終投与 0、1、2、4 及び 7 日後に各群より 6 個ずつ採卵し、卵黄 2 個をあわせて 1 検体とし、1 検体につき 2 回 OTC 濃度を測定した。また、最終投与 0、4 及び 7 日後においては卵白についても OTC 濃度を測定した（検出限界：0.05 mg/kg）。

10 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、卵黄及び卵白のいずれの検体からも OTC は検出されなかった。20 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、卵黄から最終投与 1 日後に OTC が検出されたが、それ以降は検出されず、いずれの卵白にも残留は認められなかった。40 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、卵黄は最終投与 4 日後まで、卵白は最終投与 0 日後にのみ OTC が検出された。（参照 7）

⑥ 残留試験（魚介類、OTC、CTC）

a. ぶりの混餌投与試験

ぶりを用いた OTC-HCl の 7 日間混餌投与（100 及び 200 mg/kg 体重/日）試験が実施され、投与開始 4 日後並びに最終投与 0、3、5、7、10、15、20、25 及び 30 日後に、血漿、筋肉、肝臓、腎臓及び腸管における OTC の残留について調べた（検出限界：0.05 mg/kg）。

100 mg/kg 体重/日投与群では最終投与 15 日後に、200 mg/kg 体重/日投与群では最終投与 20 日後に、いずれの組織からも OTC の残留が認められなくなった。（参照 7）

ぶりを用いた OTC-Q の 7 日間混餌投与（50 mg/kg 体重/日）試験が実施され、最終投与 4 時間後並びに 5、10、15、20、25、28、30 及び 35 日後に、血漿、筋肉、肝臓及び腎臓における OTC の残留について調べた（検出限界：0.05 mg/kg）。

血漿では最終投与 10 日後に、肝臓では最終投与 15 日後に、筋肉及び腎臓では最終投与 20 日後に OTC 濃度は検出限界以下になった。（参照 7）

ぶり（体重約 600 g）を用いた CTC の 3 日間混餌投与（80 mg/kg 体重/日）試験が実施され、最終投与 5、15、24、48、72 及び 120 時間後の血液、筋肉（赤身及び白身）、

肝臓及び脾臓中の残留についてバイオアッセイにより検討した。

最終投与 48 時間後には筋肉（白身）及び肝臓中から検出されたが、最終投与 72 時間後には消失した。テレフタル酸（TPA）（800 mg/kg 体重/日）を併用した場合、肝臓中の残留時間が延長し、最終投与 120 時間後にも検出された。（参照 13）

b. えびの混餌投与試験

うしえび（体重 30～40 g、6 尾/群/時点）を用いた OTC の 5 日間混餌投与（2,500 及び 5,000 ppm；ペレット又は魚肉飼料）による残留試験が実施された。筋肉中濃度は投与開始 20 日後まで 1 日 2 回、HPLC により調べた（検出限界：0.01 mg/kg）。

投与開始後 5 日間の 2,500 及び 5,000 ppm 投与群における OTC の筋肉中濃度は、魚肉飼料投与群でそれぞれ 3～17 及び 12～40 mg/kg であったのに対し、ペレット投与群ではそれぞれ 0.2～1.5 及び 1～3 mg/kg であった。平均最高残留濃度は最終投与 1 日後に観察され、2,500 ppm 投与群では、魚肉飼料及びペレット投与群でそれぞれ 1.2 及び 0.45 mg/kg であり、5,000 ppm 投与群ではそれぞれ 20.0 及び 0.75 mg/kg であった。

筋肉中残留は、魚肉飼料及びペレット投与群では最終投与それぞれ 10 及び 3 日後まで検出された。魚肉飼料で混餌投与されたえびにおける OTC の半減期は 1.2 日であった。（参照 9、10）

c. ひらめの混餌投与試験

ひらめを用いた OTC-Q の 7 日間混餌投与（100 mg/kg 体重/日）試験が実施され、最終投与 2、9、18、27 及び 36 日後に、筋肉中の OTC の残留について調べた（検出限界：0.05 mg/kg）。

最終投与 27 日後には 1/5 例に 0.06 mg/kg が検出されたのみで、4/5 例は検出限界以下であった。最終投与 36 日後には全例で OTC の残留は認められなかった。（参照 7）

d. うなぎの混餌投与試験及び薬浴試験

うなぎ（体重約 130 g、5 尾/時点）を用いた CTC の 7 日間混餌投与（50 mg/kg 体重/日）試験が実施され、最終投与 1～10 日後の血液、筋肉、腎臓、肝臓及び脾臓中の残留についてバイオアッセイにより検討した。

その結果、最終投与 2 日後の 1/5 例の肝臓に残留が認められたが、最終投与 3 日後には、各組織から消失した。（参照 13）

CTC 溶液（30 ppm）でうなぎ（体重約 130 g、4 尾/時点）を 5 日間薬浴させた後、薬浴終了 1～10 日後の筋肉、肝臓及び腎臓中の濃度をバイオアッセイにより測定した。

筋肉及び腎臓では薬浴終了 24 時間後には検出されなかったが、肝臓では薬浴終了 3 日後まで残留が認められ、薬浴終了 4 日後には消失した。（参照 13）

e. あゆの混餌投与試験

あゆ（体重約 60 g、6 尾/時点）を用いた CTC の 7 日間混餌投与（50 mg/kg 体重/日）試験が実施され、最終投与 24 時間（1 日）～7 日後の血液、肝臓、腎臓及び筋肉中の残留についてバイオアッセイにより検討した。各組織の試料は 3 尾分ずつプールして測定した。

その結果、最終投与 5 日後まで残留が認められたが、最終投与 6 日後には全例が検出限界以下となった。（参照 13）

f. ギンザケの混餌投与試験

ギンザケの幼魚（体重 13～62 g）を用いた OTC 製剤の 10 日間混餌投与（7,900 ppm : 79 mg/kg 体重/日）による残留試験が実施された。平均水温は 6℃。最終投与 1、4、8、14 及び 19 日後に皮付き魚肉を HPLC（検出限界 : 0.005 mg/kg、定量限界 : 0.018 mg/kg）により分析した。OTC は最終投与 1 日後の 0.21～2.0 mg/kg から最終投与 19 日後には 0.02 未満～0.06 mg/kg に減少し、終末 $T_{1/2}$ は 4.9 日であった。（参照 18、19）

g. ウォールアイの混餌投与試験

ウォールアイ（平均体重 59 g）を用いた OTC-Q の 10 日間混餌投与（2,000 ppm : 82 mg/kg 体重/日）による残留試験が実施された。平均水温は 18℃。最終投与 1、2、3、7、9、11 及び 14 日後に皮付き魚肉を HPLC（検出限界 : 0.007 mg/kg、定量限界 : 0.024 mg/kg）により分析した。平均残留濃度は最終投与 1 日後の 0.72 mg/kg から最終投与 14 日後には 0.30 mg/kg に減少し、終末 $T_{1/2}$ は 10.5 日であった。（参照 18、19、20）

h. カワカマスの混餌投与試験

2 群のカワカマス（9 か月齢、平均体重 110 及び 120 g）を用いた OTC-Q 製剤の 10 日間混餌投与による残留試験が実施された。1 群にはサケ用飼料（2,700 ppm、66 mg/kg 体重/日）を投与し、もう 1 群にはゆっくり沈むウォールアイ用飼料（3,300 ppm、87 mg/kg 体重/日）を投与した。平均水温は 14℃。皮付き魚肉を HPLC（検出限界 : 6.5 μg/kg、定量限界 : 24.0 μg/kg）により分析した。サケ用飼料投与群の魚肉中の OTC の平均残留濃度は最終投与 11 日後の 0.20 mg/kg から最終投与 20 日後の 0.07 mg/kg に減少し、終末 $T_{1/2}$ は 5.9 日であった。ゆっくり沈むウォールアイ用飼料投与群の魚肉中濃度は最終投与 11 日後の 0.31 mg/kg から最終投与 20 日後の 0.13 mg/kg に減少し、終末 $T_{1/2}$ は 6.7 日であった。（参照 18、19、20）

カワカマス（平均体重 52.7 g、4～5 尾/時点）を用いた OTC の 10 日間混餌投与（103 mg/kg 体重/日）による残留試験が実施され、最終投与 1、2、4 及び 8 日後に魚肉（皮を除く）中の残留について検討した。平均水温は 13.8±0.1℃であった。最終投与 8 日後の魚肉中 OTC 濃度はほぼ 0.4 mg/kg で、1 コンパートメントモデルを用いた $T_{1/2}$ は 3.3 日であった。（参照 20）

i. とらふぐの混餌投与試験

とらふぐ（平均体重 938 g、5 尾/時点）を用いた OTC 製剤の 7 日間混餌投与（100 mg(力価)/kg 体重/日）試験が実施され、最終投与 9、18、27、36 及び 45 日後の筋肉及び肝臓中濃度を HPLC により測定した（検出限界：0.01 mg/kg）。

結果を表 14 に示した。

表 14　とらふぐにおける OTC 製剤の 7 日間混餌投与後の平均組織中残留①

(mg(力価)/kg)

組織	最終投与後時間（日）				
	9	18	27	36	45
筋肉	0.47	0.12	<0.01~0.04	<0.01~0.05	<0.01
肝臓	0.67	0.19	0.03	<0.01~0.06	<0.01

検出限界：0.01 mg/kg

筋肉及び肝臓ともに最終投与 45 日後には全例の組織中濃度が検出限界未満となった。（参照 11）

とらふぐ（平均体重 238 g、5 尾/時点）を用いた OTC 製剤の 7 日間経口投与（100 mg(力価)/kg 体重/日）試験が実施され、最終投与 9、18、27、36 及び 45 日後に筋肉及び肝臓中濃度を HPLC により測定した（検出限界：0.01 mg/kg）。

結果を表 15 に示した。

表 15　とらふぐにおける OTC 製剤の 7 日間経口投与後の平均組織中残留②

(mg(力価)/kg)

組織	最終投与後時間（日）				
	9	18	27	36	45
筋肉	0.05	0.02	<0.01	<0.01	<0.01
肝臓	0.06	<0.01~0.03	<0.01	<0.01	<0.01

検出限界：0.01 mg/kg

筋肉及び肝臓ともに最終投与 27 日後には全例の組織中濃度が検出限界未満となった。（参照 11）

（２）残留試験（CTC）

① 残留試験（牛）

a. 7 日間混餌投与試験

子牛を用いた CTC の 7 日間混餌投与（20 ppm）試験が実施された。最終投与 15 日

後の腎臓及び肝臓中濃度は、それぞれ 0.12 及び 0.04 mg/kg であった。（参照 9）

b. 28 日間混餌投与試験

牛（ヘレフォード種、去勢雄 12 頭）を用いた CTC の 28 日間混餌投与（70 及び 350 mg/頭/日）試験が実施され、CTC の残留性について検討した。

その結果、70 mg/頭/日投与群では、最終投与直後の肝臓及び腎臓から一部に 0.03～0.04 mg/kg が検出されたのみであった。350 mg/頭/日投与群では、最終投与直後の筋肉、肝臓及び腎臓並びに最終投与 2 日後の肝臓及び腎臓から検出されたが、他の組織では検出限界以下であった。（参照 3）

c. 61 日間混餌投与試験

牛（ホルスタイン種、雌 12 頭）を用いた CTC の 61 日間混餌投与（11 mg/kg 体重/日：摂餌量を 9 kg/頭/日とすると 530 ppm）試験が実施され、CTC の残留性について検討した。

その結果、CTC の残留は、最終投与直後では脂肪を除き、筋肉、肝臓及び腎臓から検出されたが、最終投与 10 日後では、腎臓のみから検出された（0.05 mg/kg）。（参照 3）

d. 23 週間混餌投与試験

子牛（約 2 週齢、雄、6 頭/投与群、2 頭/対照群）を用いた CTC 製剤の 23 週間混餌投与（CTC として 0、50、150 及び 500 ppm：0、1.5、4.2 及び 13.3 mg(力価)/kg 体重/日）試験が実施された。最終投与 4～5 時間並びに 1、3、6 及び 9 日後に血漿、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び腸管を採取しバイオアッセイにより残留について調べた（検出限界：0.025 mg(力価)/kg）。

結果を表 16 に示した。

表 16　子牛における CTC の 23 週間混餌投与後の組織中残留（mg(力価)/L 又は/kg）

投与量 (ppm)	組織	最終投与後時間（日）				
		4~5h	1	3	6	9
50	血漿	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	肝臓	0.142	0.062	<0.025	<0.025	<0.025
	腎臓	0.249	0.131	0.056	0.025	<0.025
	筋肉	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	脂肪	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	腸管	0.120	0.056	<0.025	<0.025	<0.025
150	血漿	0.064	0.037	<0.025	<0.025	<0.025
	肝臓	0.420	0.185	0.027	<0.025	<0.025
	腎臓	0.571	0.379	0.059	0.059	0.037

	筋肉	0.060	0.047	<0.025	<0.025	<0.025
	脂肪	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	腸管	0.239	0.102	<0.025	<0.025	<0.025
500	血漿	0.129	0.067	<0.025	<0.025	<0.025
	肝臓	1.038	0.517	0.137	0.093	0.079
	腎臓	1.536	0.734	0.412	0.329	0.164
	筋肉	0.149	0.076	0.027	<0.025	<0.025
	脂肪	0.073	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	腸管	1.040	0.212	0.044	<0.025	<0.025

検出限界：0.025 mg(力価)/L 又は/kg

各組織中の残留量はほぼ投与量に比例して増加した。残留量は、腎臓で最も高く、次いで肝臓、腸管、筋肉、血漿、脂肪の順に高かった。50 ppm 投与群では、最終投与 9 日後に全組織が検出限界未満となった。150 ppm 投与群では腎臓を除いて、500 ppm 投与群では腎臓及び肝臓を除いて、最終投与 6 日後には他の組織の残留は検出限界未満となった。（参照 3）

e. 混餌投与試験（投与期間未記載）

牛を用いた CTC の混餌投与（22 ppm、投与期間未記載）試験が実施された。最終投与 5 日後の腎臓及び肝臓中濃度は、それぞれ 0.20 及び 0.10 mg/kg であった。（参照 9）

f. 10 日間経口投与試験

子牛を用いた CTC の 10 日間経口投与（22 mg/kg 体重）試験が実施された。最終投与 7 日後の腎臓及び肝臓中濃度は、それぞれ 0.45 及び 0.27 mg/kg であった（表 17）（参照 9、14）

表 17　子牛における CTC の経口投与後の組織中残留（mg/kg）

組織	最終投与後時間（日）			
	0	3	7	10
筋肉	1.26	0.47	0.14	0.03
肝臓	3.22	1.39	0.27	0.09
腎臓	4.57	1.26	0.45	0.15
脂肪	0.49	0.15	0.04	<LOD~0.03

g. 皮下投与試験

子牛（雌雄2頭/時点/投与群、2頭/対照群）を用いたOTC製剤の単回皮下投与（20 mg/kg 体重）試験が実施され、投与 4、10、16、22、28 及び 35 日後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中残留をバイオアッセイにより測定した（定量限界：0.075 mg/kg）。

最終投与16日後までに、筋肉及び腎臓中濃度はそれぞれ0.1 mg/kg未満及び0.4 mg/kg未満となった。投与部位の残留は、ばらつきはあったが、一貫して減少した。（参照 17）

② 残留試験（乳汁）

a. 単回子宮内投与試験

泌乳牛を用いた CTC の単回子宮内投与（2 g/頭）試験が実施された。投与 3 日後の乳汁中濃度は 0.05 mg/L 未満であった。（参照 9）

泌乳牛を用いた CTC の単回子宮内投与（3 g/頭）試験が実施された。投与 84 時間後の乳汁中濃度は 0.15 mg/L 未満であった。（参照 9）

b. 5 日間乳房内投与試験

泌乳牛を用いた CTC の 5 日間乳房内投与（426 mg/頭/日）試験が実施された。最終投与 4.5 日後の平均乳汁中濃度は、0.07 mg/L であった。（参照 9）

c. 3 日間混餌投与試験

泌乳牛（16 頭）を用いた CTC の 3 日間混餌投与（2.2、4.4 及び 8.8 mg/kg 体重/日）試験が実施された結果、血液及び乳汁の両方から CTC が検出された。（参照 13）

d. 2 週間混餌投与試験

泌乳牛を用いた CTC の 2 週間混餌投与（0.22、1.1 及び 2.2 mg/kg 体重/日）試験が実施された。

0.22 mg/kg 体重/日投与群では、血中及び乳汁中に CTC は認められなかった。1.1 mg/kg 体重/日以上投与群では投与期間中に乳汁中への移行が認められたが、最終投与 48 時間後には乳汁中の CTC は消失した。（参照 13）

e. 経口投与試験（期間未記載）

泌乳牛 8 頭を用いた CTC の経口投与（200～600 mg/頭/日、期間未記載）試験が実施された。その結果、200 及び 300 mg/頭/日投与群では乳汁中に CTC はみられず、400 mg/頭/日投与群では一部の被験動物の乳汁中から検出された。また、500 mg/頭/日投与群では 0.05 mg/L が、600 mg/頭/日投与群では 0.06 mg/L までの量が乳汁中に移行していた。（参照 13）

③ 残留試験（豚）

a. 7 日間混餌投与試験

豚に CTC を 7 日間混餌投与（400 ppm）した。最終投与 0 日後では肝臓及び腎臓中濃度はそれぞれ 1.3 及び 2.7 mg/kg であったが、最終投与 3 日後以降は 10 %以下まで残留レベルが低下し、最終投与 3 日後の肝臓及び腎臓中濃度はそれぞれ 0.11 及び 0.15

mg/kg、最終投与 5 日後にはそれぞれ 0.08 及び 0.11 mg/kg となった。（参照 9、14）

b. 3 週間混餌投与試験

子豚を用いた CTC の 3 週間混餌投与（50、200 及び 1,000 ppm）試験が実施され、血清中の CTC 濃度を測定した。200 ppm 以上投与群では、投与開始 1 週後より血清中に CTC が検出されたが、50 ppm 投与群では投与開始 3 週後に初めて検出された。また、最終投与 2 日後には、1,000 ppm 投与群を除き血清中に残留は認められなかった。（参照 13）

c. 1 か月間混餌投与試験

子豚（ランドレース又は YL 種、3 頭/時点）を用いた CTC の 1 か月間混餌投与（110、220 及び 550 ppm）試験が実施され、最終投与 0、5、10 及び 15 日後の組織（血漿、筋肉、肝臓及び腎臓）中残留をバイオアッセイにより測定した。

110 ppm 投与群では、最終投与 5 日後に残留はみられなかった。220 ppm 投与群では、最終投与 5 日後に肝臓及び腎臓の一部に残留が認められたが、最終投与 10 日後以降は検出されなかった。550 ppm 投与群では、最終投与 15 日後に全組織が検出限界（0.05 mg/kg 又は/L）以下であった。（参照 13）

d. 31 日間混餌投与試験

子豚（15 頭/群）を用いた CTC の 31 日間混餌投与（110 ppm）試験が単独又はスルファメサジン、スルファメサジン及びペニシリンと併用して実施され、組織中の残留について検討された。

筋肉及び脂肪では、最終投与 0 日後に微量の残留が認められたが、最終投与 3 日後には検出限界以下になった。肝臓及び腎臓では、無投薬対照群からも抗菌活性が検出され結果の信頼性は十分ではないが、最終投与 7 日後でそれぞれ 0.07～0.09 及び 0.11～0.16 mg/kg の残留が認められた。（参照 3）

e. 60 日間混餌投与試験

子豚（LH 種、5 頭/時点）を用いた CTC-HCl の 60 日間混餌投与（200 ppm）試験が実施され、最終投与 5 及び 7 日後の主要組織（血清、筋肉、肝臓及び腎臓）中の残留について検討された。その結果、CTC は最終投与直後の血清 5 例中 3 例から検出されたのみで、他の組織からは検出されなかった。（参照 3）

f. 98 日間混餌投与試験

子豚を用いた CTC の 98 日間混餌投与（100 ppm）試験が実施され、最終投与 5、7 及び 10 日後の残留について検討された。筋肉及び脂肪では、最終投与 5 日後には CTC が検出されなかったが、肝臓及び腎臓では最終投与 10 日後にも微量が検出された。（参照 13）

g. 5 日間飲水投与試験

豚を用いた CTC の 5 日間飲水投与（198 ppm）試験が実施された。最終投与 2 日後に腎臓及び肝臓中濃度はそれぞれ 0.31 及び 0.05 mg/kg であった。（参照 9、14）

④ 残留試験（羊）

限定的ではあるが、羊を用いた CTC の 42 日間混餌投与（50 ppm）試験が実施された。最終投与直後では、腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪中濃度はそれぞれ 0.33、0.11、0.027 及び 0.025 mg/kg 未満であった。最終投与 4 日後には、これらの組織から CTC の残留は検出されなかった。（参照 9、14）

⑤ 残留試験（鶏）

a. 5 日間混餌投与試験

鶏（10 週齢、5 羽/時点）を用いた CTC の 5 日間混餌投与（0、800、1,200、1,600 及び 2,000 ppm）試験が実施され、最終投与 0、1、3 及び 6 日後の組織（筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪）中の濃度を測定した（検出限界：0.025 mg/kg）。

腎臓を除いた組織では、最終投与数日後で全例が検出限界未満となった。筋肉、肝臓及び脂肪からは、800 ppm 投与群ではそれぞれ最終投与 3、6 及び 1 日後以降検出されず、1,200 ppm 以上投与群では 1,600 ppm 投与群の肝臓を除き、最終投与 6 日後にはいずれの組織にも残留はみられなかった。腎臓では、混餌濃度に比例して残留量も増加し、全投与群で最終投与 6 日後にも残留が認められた。（参照 3）

b. 6 日間混餌投与試験

鶏を用いた CTC の 6 日間混餌投与（100～1,000 ppm）試験が実施され、肝臓及び筋肉中の CTC 濃度を測定した。その結果、100 ppm 投与群では、最終投与 0 日後でも検出されず、200 及び 1,000 ppm 投与群では、最終投与 2 日後に消失した。（参照 13）

c. 7 日間混餌投与試験

鶏を用いた CTC の 7 日間混餌投与（8,000 ppm）試験が実施され、最終投与 1、2、3 及び 5 日後の肝臓中濃度を測定した。最終投与 3 日後では 5 例中 1 例で検出されたが、最終投与 5 日後にはいずれの検体からも検出されなかった。（参照 13）

d. 1 週間混餌投与試験

鶏を用いた CTC の 1 週間混餌投与（20～6,000 ppm）試験が実施された後、血清中の CTC 濃度を測定した。600 ppm～6,000 ppm 投与群では CTC が検出されたが、20、60 及び 200 ppm 投与群ではいずれの検体からも検出されなかった。（参照 13）

e. 3 週間混餌投与試験

鶏（初生雛）を用いた CTC の 3 週間混餌投与（220 ppm）試験が実施され、CTC の残留について検討された。筋肉及び肝臓では最終投与 5 日後以降は検出限界以下であったが、腎臓では最終投与 7 日後に 0.09 mg/kg が検出された。（参照 3）

f. 8 週間混餌投与試験

鶏（ブロイラー、雛）を用いた CTC の 8 週間混餌投与（55 及び 110 ppm）試験が単独又は TPA と併用（CTC は 55 ppm のみ）して実施され、最終投与 12、24 及び 48 時間後の肝臓及び胸筋肉中の残留について検討した。その結果、いずれの検体からも CTC は検出されなかった。（参照 3）

鶏（ブロイラー、雛）を用いた CTC の 8 週間混餌投与（20、500 及び 1,000 ppm）試験が実施され、最終投与 0、1、2、3、5 及び 7 日後の血液、胸筋肉及び肝臓中の残留について検討した。CTC は、20 ppm 投与群では検出されなかった。500 ppm 投与群では最終投与 0 日後のみ、1,000 ppm 投与群では、最終投与 0 日後の血液及び胸筋肉並びに最終投与 2 日後までの肝臓からのみ検出された。（参照 3、13）

g. 60 日間混餌投与試験

鶏（ブロイラー、雛、雌 40 羽/投与群）を用いた CTC の 60 日間混餌投与（0、55、165 及び 550 ppm）試験が実施され、最終投与 0、1、2、4 及び 7 日後の組織（血漿、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び消化管）中濃度をバイオアッセイにより測定した（検出限界：0.025 mg/kg）。

各組織中の残留量は混餌濃度に比例して増加した。最も高濃度の残留が認められたのは腎臓で、次いで消化管、肝臓、筋肉、血漿、脂肪の順に高かった。55 ppm 投与群では、最終投与 0 日後において血漿、筋肉及び脂肪に残留は認められず、腎臓、肝臓及び消化管のみに CTC が検出されたが、肝臓及び消化管は最終投与 1 日後に、腎臓は最終投与 4 日後に検出限界未満となった。165 及び 550 ppm 投与群では、それぞれ最終投与 2 及び 4 日後に腎臓を除いて全例が検出限界未満となった。（参照 3）

h. 8～10 週間混餌投与試験

鶏を用いた CTC の 8～10 週間混餌投与（220 及び 440 ppm）試験が実施され、最終投与 12 時間後の組織（胸筋肉、肝臓、腎臓、筋胃及び血液）中の残留について調べた結果、いずれの検体からも検出されなかった。（参照 13）

i. 11 週間混餌投与試験

鶏に CTC を 11 週間混餌投与（50 及び 100 ppm）後、血清中の CTC 濃度を測定した。最終投与 0 日後では CTC が検出されたが、最終投与 1 日後には残留は認められなかった。（参照 13）

j. 12 週間混餌投与試験

鶏（雛）を用いた CTC の 12 週間混餌投与（50、100、150 及び 200 ppm）試験が実施され、組織（腎臓、肝臓、可食組織及び血液）中の残留について検討した。

50 ppm 投与群では、最終投与 1 日後にいずれの組織においても残留は認められなかった。100 ppm 以上投与群では、最終投与 3 日後にいずれの群でも腎臓のみに残留が認められたが、他の組織からは検出されなかった。（参照 13）

k. 連続混餌投与試験（投与期間未記載）

鶏を用いた CTC の連続混餌投与（200 ppm、投与期間未記載）試験が実施された。その結果、最終投与 1 日後に腎臓及び肝臓中濃度はそれぞれ 0.3 及び 0.05 mg/kg であった。（参照 9）

l. 3 日間飲水及び混餌投与試験

鶏（ブロイラー）を用いた CTC の 3 日間飲水（528 ppm）及び混餌投与（200 ppm）試験が実施された。その結果、最終投与 2 日後に腎臓及び肝臓中濃度はそれぞれ 0.5 及び 0.09 mg/kg であった。（参照 9）

⑥ 残留試験（卵）

a. 7 日間混餌投与試験

産卵鶏（35 羽）を用いた CTC の 7 日間混餌投与（8,000 ppm）試験が実施され、投与開始から最終投与 7 日後まで毎日卵中 CTC 濃度を測定した。

その結果、投与開始 1 日後より CTC の卵中への移行が認められたが、卵白では最終投与 3 日後に、卵黄では最終投与 6 日後に消失した。（参照 13）

産卵鶏（8 羽/群）を用いた CTC-HCl の 7 日間混餌投与（0、20、500 及び 1,000 ppm）試験が実施され、最終投与 14 日後まで卵中の CTC 含有量をバイオアッセイにより検討した。

20 ppm 投与群では、いずれの時点においても CTC の移行はみられなかった。500 ppm 投与群では、投与開始 3 日後から最終投与 1 日後まで、1,000 ppm 投与群では、投与開始 2 日後から最終投与 5 日後まで卵中に移行がみられた。（参照 13）

b. 12～14 日間混餌投与試験

産卵鶏（白色レグホン、10 羽/群）を用いた CTC-HCl の混餌投与（110 及び 440 ppm）試験が実施され、投与開始 12～14 日後までの卵中の CTC 含有量をバイオアッセイにより検討した結果、いずれの群のいずれの時点においても CTC の移行はみられなかった。（参照 13）

c. 2 週間混餌投与試験

産卵鶏（21 か月齢、16 羽/群）を用いた CTC 及び TPA の 2 週間混餌投与（CTC 単独：440 及び 550、CTC+TPA：440+3,000 ppm）試験が実施され、投与開始 7 及び 14 日後並びに最終投与 1 及び 3 日後の全卵中の CTC 量をバイオアッセイにより検討した。

CTC 単独 440 ppm 投与群では CTC は検出されなかった。CTC 単独 550 ppm 投与群及び TPA 併用群では、投与開始 7 及び 14 日後並びに最終投与 1 日後に CTC が検出されたが、最終投与 3 日後にはいずれの群からも検出されなかった。（参照 13）

d. 20 日間混餌投与試験

産卵鶏に CTC を 20 日間混餌投与（45 mg/羽/日）した結果、卵黄及び卵白のほか、卵殻にも CTC の移行が認められた。投与量が 2 mg/羽/日の場合は、投与開始 5、10 及び 15 日後の卵黄及び卵白からは検出されず、投与開始 20 日後に移行が認められた。（参照 13）

e. 3 週間混餌投与試験

産卵鶏を用いた CTC の 3 週間混餌投与（3、10、50、100、200、2,000、10,000 及び 20,000 ppm）試験が実施され、投与開始後、1 週毎に採卵し、CTC の残留性について検討した。

3～100 ppm 投与群では、全期間中において検出されなかった。200～20,000 ppm 投与群では投与期間中全て卵中への移行が認められたが、最終投与 1 週後に 200 ppm 投与群で、最終投与 2 週後に 2,000 ppm 及び 10,000 ppm 投与群で、最終投与 4 週間後に 20,000 ppm 投与群で CTC が消失した。（参照 13）

f. 45 日間混餌投与試験

産卵鶏（14 か月齢、20 羽/群）を用いた CTC の 45 日間混餌投与（220、440 及び 880 ppm）試験が実施された。飼料は TPA を 3,000 ppm 添加されたものが用いられた。投与開始 30、35 及び 45 日後及び最終投与 5 日後の CTC の卵中移行についてバイオアッセイにより検討した。

その結果、880 ppm 投与群でのみ CTC が検出され、投与開始 30 及び 45 日後の移行量は、卵黄でそれぞれ 0.11 及び 0.09 mg/kg、卵白で 0.08 及び 0.09 mg/kg 並びに全卵で 0.09 及び 0.10 mg/kg であったが、最終投与 5 日後ではいずれの投与群からも検出されなかった。（参照 13）

g. 97 日間混餌投与試験

産卵鶏（140 日齢、6 羽/群）を用いた CTC の 97 日間混餌投与（0、50、150 及び 200 ppm）試験が実施され、投与開始 3 週後から投与終了日までは隔日、最終投与後は毎日卵中の CTC 量を測定した（検出限界：0.02 mg/kg）。

50 ppm 投与群では、投与 43 日後まで CTC は検出されなかったが、それ以降は検出

限界付近の残留が認められた。100 ppm 以上投与群では大部分に CTC が検出された。50 ppm 投与群では最終投与 1 日後に 100 ppm 投与群では最終投与 2 日後に、150 ppm 及び 200 ppm 投与群では最終投与 3 日後に消失した。（参照 13）

h. 連続混餌投与試験（投与期間未記載）

産卵鶏に CTC を連続混餌投与（125、250、500、750 及び 1,000 ppm、投与期間未記載）して、卵中移行量について検討した。125 及び 250 ppm 投与群では CTC は検出されなかったが、500 ppm 以上投与群では、卵中への移行が認められた。（参照 13）

i. 7 日間以上混餌及び飲水投与試験

産卵鶏に CTC を 7 日間飲水投与（120 ppm）したところ、最終投与直後の卵中濃度は 0.05 mg/kg 未満であったが、同じ期間以上混餌投与（600 ppm）した場合、最終投与 1 日後の卵中濃度は 0.19 mg/kg であった。（参照 9）

⑦ 残留試験（七面鳥）

a. 混餌投与試験（投与期間未記載）

七面鳥を用いた CTC の混餌投与（600 ppm）試験が実施された。最終投与 4 日後の平均腎臓及び肝臓中濃度はそれぞれ 0.4 及び 0.1 mg/kg であった。（参照 9）

b. 3 日間飲水投与試験

七面鳥を用いた CTC の 3 日間飲水投与（528 ppm）試験が実施された。最終投与 4 日後の平均腎臓及び肝臓中濃度はそれぞれ 0.4 及び 0.1 mg/kg であった。（参照 9）

（３）残留試験（TC）

① 残留試験（牛）

a. 14 日間飲水投与試験

牛を用いた TC の 14 日間飲水投与（24 mg/kg 体重/日）試験が実施された。最終投与 10 日後の平均腎臓及び肝臓中濃度は、それぞれ 0.4 及び 0.17 mg/kg であった。（参照 9）

b. 子宮内投与試験

泌乳牛に TC を子宮内投与（3 g/頭）した場合、投与 84 時間後の乳汁中濃度は 0.10 mg/kg 未満であった。（参照 9）

② 残留試験（豚）

豚を用いた CTC の 14 日間飲水投与（24 mg/kg 体重/日）試験が実施された。最終投与 4 日後の平均腎臓及び肝臓中濃度は、それぞれ 0.2 及び 0.1 mg/kg であった。（参照 9）

③ 残留試験（鶏）

鶏を用いた TC の 5 日間飲水投与（620 ppm）試験が実施された。最終投与 24 時間後の平均腎臓及び肝臓中濃度は、それぞれ 1.4 及び 0.2 mg/kg であった。最終投与 4 日後の全卵中残留は 0.27 mg/kg で、最終投与 10 日後には 0.06 mg/kg 未満に低下した。（参照 9）

（４）土壌残留試験

沖積土・壌土（千葉）、火山灰土・埴壌土（栃木）、洪積土・壌土（愛知）及び火山灰土・砂壌土（群馬）を用いて OTC を分析対象とした容器内試験並びに火山灰土・壌土（茨城）及び洪積土・砂壌土（愛媛）を用いて OTC を分析対象としたほ場試験が実施された。結果は表 18 に示されている。（参照 16）

表 18　土壌残留試験成績

試験		濃度	土壌	推定半減期（日）
				OTC
容器内試験	水田状態	180、360 mg/kg	沖積土・壌土	14
	水田状態	200、400 mg/kg	火山灰土・埴壌土	14
	畑地状態	500 mg/kg	洪積土・壌土	8～10
	畑地状態	500 mg/kg	火山灰土・砂壌土	7
ほ場試験	畑地	453 g ai/ha[1)]	火山灰土・壌土	14
	畑地	453 g ai/ha[1)]	洪積土・砂壌土	12

1)水和剤

（５）作物残留試験

① 作物残留試験

国内において、果実、野菜等を用いて OTC を分析対象とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 2 に示されている。OTC の最大残留値は、最終散布 21 日後に収穫したもも（果皮）の 0.12 mg/kg であった。また、OTC の可食部における最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫したトマト（果実）の 0.10 mg/kg であった。（参照 16、28、32、33、37、38）

② 推定摂取量

別紙 2 の作物残留試験の分析値を用いて、OTC を暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 19 に示されている（別紙 3）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法から OTC が最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留

農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 19　食品中から摂取される OTC の推定摂取量

	国民平均 （体重：55.1 kg）	小児（1～6 歳） （体重：16.5 kg）	妊婦 （体重：58.5 kg）	高齢者(65 歳以上) （体重：56.1 kg）
摂取量 （μg/人/日）	4.67	2.65	4.47	5.15

３．遺伝毒性試験

OTC、CTC 及び TC の遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 20、21 及び 22 に示した。（参照 5、7、16、21）

表 20　OTC の遺伝毒性試験結果

	試験	対象	用量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* H17、M45	2、10、20、100、200、500、1,000、2,000 mg/disk	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100	1 μg/plate (±S9)	陰性
		S.typhimurium TA1535、TA1537、TA98、TA100	0~1 μg/plate (±S9)	陰性
		S.typhimurium TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100 *Escherichia coli* WP2*hcr*	0.05、0.1、0.5、10、50、100 mg/plate (±S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y/$TK^{+/-}$細胞	12.5~800 μg/mL(-S9) 毒性あり>400 μg/mL 25~400 μg/mL(+S9) 毒性あり≧200 μg/mL	陰性(-S9) 陽性(+S9)[1)]
	染色体異常試験	CHO 細胞	80~200 μg/mL(-S9) 700~900 μg/mL(+S9)	陰性
		V79 細胞	3.75、7.5、15、30、60 μg/mL (-S9)	陰性

			7.81、15.63、31.25、62.5、125 μg/mL (±S9)	陰性
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞	60、70、80 μg/mL(-S9) 400、500、700 μg/mL(+S9)	陰性
in vivo	小核試験	マウス	50、250、500 mg/kg 体重 解剖 30h、6h 前に各半量ずつ 2 回強制経口投与	陽性 2)
		マウス（ICR 系、7 週齢、雄 5 匹/群）骨髄細胞	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 単回強制経口投与	陰性
	宿主経由試験	マウス *S.typhimurium* G46	100 mg/kg 体重	陰性

1)：+S9 下で細胞毒性が生じる濃度においてのみ変異がみられた。
2)：小核増加に用量相関性はなかった。

表 21　CTC の遺伝毒性試験結果.

	試験	対象	用量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*S.typhimurium* TA100、TA98、TA1535、TA1337、TA1538 *E. coli* WP-2uvrA-	0.1~15 μg/plate 毒性あり>1.0 μg/plate (±S9)	陰性
		S.typhimurium TA100、TA98、TA1535、TA1537 *E. coli* WP-2uvrA-	~10 μg/plate 毒性あり (±S9)	陰性
	HGPRT 試験	CHO 細胞	20~100 μg/mL(+S9) 25~125 μg/mL(-S9) 最高用量で毒性あり	陰性
	不定期 DNA 合成試験	ラット肝由来細胞	25~75 μg/mL	陰性
in vivo	染色体異常試験	ラット	500、2,500、5,000 mg/kg 体重	陰性
		ヤハズエンドウ レンズマメ	1 %水溶液 1 %水溶液	陰性 陰性 1)

1)：不確実な結果

表 22　TC の遺伝毒性試験結果

	試験	対象	用量	結果
in vitro	Ames 試験	*S.typhimurium* TA100、TA98、TA1535、TA1537	0~10 μg/plate 毒性あり≧3 μg/plate (±S9)	陰性
	前進突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y/$TK^{+/-}$細胞	25~300 μg/mL(-S9) 毒性あり≧ 200 μg/mL 10~120 μg/mL(+S9) 20~120 μg/mL(+S9)	陰性 陰性 弱陽性
	姉妹染色分体交換試験	CHO 細胞	・5~49.9 μg/mL(-S9) 毒性あり≧ 40.2 μg/mL ・302~600 μg/mL(+S9) 毒性あり： 600 μg/mL	陰性 陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	10 μg/mL	不確実な結果
		CHO 細胞	39.9~400 μg/mL(-S9) 毒性あり： 400 μg/mL 1,000~2,750 μg/mL (+S9)	陰性 陰性
	遺伝子突然変異試験	C3H マウス由来 FM3A 細胞	10~100 μg/mL	陽性
in vivo	染色体異常試験	タマネギ	12~20 μg/mL	陽性
	SLRL 試験	キイロショウジョウバエ	注射：5,000~5,300 ppm 混餌：9,005 ppm	陰性 陰性

OTC では、*in vitro* の前進突然変異試験（+S9）で細胞毒性が生じる濃度においてのみ陽性の結果が得られた。*in vivo* の小核試験では、報告された二つの試験のうち、一方の試験で陽性結果が得られているが、用量依存性は認められず、他方のより高用量を投与した試験では陰性の結果であった。

TC では、*in vitro* の哺乳動物細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び *in vivo* の植物における染色体異常試験で陽性の結果が得られているが、いずれも TC がリボソームと結合することで起こるタンパク質合成阻害によるものと考えられた。

CTC は、いずれの試験においても陰性であった。

以上のことから、OTC、CTC 及び TC は生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

４．急性毒性試験

（１）マウス及びラットにおける急性毒性試験

マウス及びラットにおける OTC、CTC 及び TC の LD_{50} を表 23、24 及び 25 にまとめた。（参照 3、4、5、7、13、16、22）

表 23　マウス及びラットにおける OTC の LD_{50}

動物種	雌雄	投与経路	投与物質	LD_{50} (mg/kg 体重)
マウス	雌雄	p.o.	OTC	>5,200*
	雌雄		OTC-HCl	7,200*
	雌雄		OTC-HCl	3,600~4,400*
	雌雄		OTC-Q	>9,000*[a]
	雌雄	i.v.	OTC-HCl	154（雄）、189（雌）*
	雌雄		OTC-HCl	192*
	雌雄	s.c.	OTC-HCl	243~330*
			OTC-Q	3,670(雄)、4,100(雌)
	雌雄	i.p.	OTC-Q	279（雄）、234（雌）
ラット	雌雄	p.o.	OTC-Q	9,000[b]
	雌雄	i.v.	OTC-HCl	280*
	雌雄	s.c.	OTC-Q	5,890（雄）、6,300（雌）
	雌雄	i.p.	OTC-Q	518（雄）、302（雌）
		d.	OTC－Q	>5,000
ラット	雌雄	吸入	OTC-Q	LC_{50}(g/m^3)
				>2.19

*：OTC 換算値、p.o.：経口投与、i.v.：静脈内投与、s.c.：皮下投与、i.p.：腹腔内投与、d.：経皮投与

[a]：投与量：9,000 mg/kg 体重、9,000 mg/kg 体重投与群において自発運動量減少、流涎、下痢、歩行失調、間代性痙攣（投与直後～投与 6 時間後）

[b]：投与量：5,208（雌のみ）、6,250、7,500 及び 9,000 mg/kg 体重、5,208 mg/kg 体重以上：自発運動量減少（投与直後～投与 8 時間後）、6,250 mg/kg 体重以上：自発運動量減少、流涎、下痢、歩行失調、間代性痙攣後死亡

表 24　マウス及びラットにおける CTC の LD_{50}

動物種	雌雄	投与経路	投与物質	LD_{50} (mg/kg 体重)
マウス	雌雄	p.o.	CTC	>10,000
	n.s.		CTC	>1,500
	雌雄		CTC-HCl	>3,000
	雌		CTC-HCl	2,150

	雌雄		CTC-HCl	3,350(雄)、4,200(雌)
	雌雄	s.c.	CTC-HCl	5,500(雄)、8,200(雌)
	雌	i.v.	CTC-HC	93
	雌雄	i.p.	CTC-HCl	128（雄）、168（雌）
ラット	雌雄	p.o.	CTC	>10,000
	雌雄		CTC-HCl	>3,000
	雌		CTC-HCl	>4,000
	n.s.		CTC-HCl	10,300(成獣)、 5,500(<2 日齢)
	雌		Ca-CTC	>10,000
	雌雄	i.v.	CTC-HCl	160
	n.s.		CTC 製剤	118
	n.s.	i.p.	CTC-HCl	335

p.o.：経口投与、i.v.：静脈内投与、s.c.：皮下投与、i.p.：腹腔内投与、n.s.：特定せず

表 25　マウス及びラットにおける TC の LD_{50}

動物種	雌雄	投与経路	投与物質	LD_{50} (mg/kg 体重)
マウス	n.s.	p.o.	TC	2,550
	n.s.		TC	>3,000
	n.s.		TC	808(42 日齢)、300(3 日齢)
	n.s.	i.v.	TC	157
	n.s.	i.p.	TC	330
ラット	雄	p.o.	TC-HCl	>4,000
	n.s.		TC	>3,000
	n.s.		TC	807(49 日齢)、360(3 日齢)
	n.s.		TC-HCl	6,443(成獣)、 3,827(<2 日齢)
	n.s.	i.v.	TC	128

p.o.：経口投与、i.v.：静脈内投与、i.p.：腹腔内投与、n.s.：特定せず

５．亜急性毒性試験

（１）亜急性毒性試験（OTC）

① 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

マウス（ICR 系、雌雄各 12 匹/群）を用いた OTC-Q（純度：50.5 %）の混餌投与（0、80、400、2,000、10,000、50,000 及び 100,000 ppm）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

一般状態は、50,000 ppm 以上投与群で著しい自発運動の低下及び衰弱がみられ、

50,000 ppm 投与群で 22/24 例（雄：12、雌：10）が、100,000 ppm 投与群で全例が死亡した。

体重は、10,000 ppm 投与群で僅かな増加抑制がみられた。50,000 ppm 投与群では初期に減少し、回復の徴候がみられたが、その後は増加抑制がみられた。

摂餌量については、100,000 ppm 投与群では忌避によりほとんど摂餌しなかった。50,000 ppm 投与群では、初期にはほとんど摂餌しなかったが、投与開始 5 週以降回復した。

血液学的検査では、50,000 ppm 投与群の雌で対照群に比べて Hb が僅かに低く、WBC 及び PLT が多かった。

血液生化学的検査では、雌にエーテル麻酔の影響と考えられる血糖値の変動がみられたのみであった。

剖検では、途中死亡例の胃内に内容物はほとんどなく、皮下及び腹腔内脂肪が減少していた。最終投与後の剖検では、50,000 ppm 投与群で削痩が著しく、皮下及び腹腔内脂肪がほとんど消耗していた以外の注目すべき所見はみられなかった。

臓器重量では、10,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓重量が対照群に比べ減少した。50,000 ppm 投与群の雌では、心臓、肺、肝臓、腎臓及び脳の比重量が増加したが、体重減少によるものと考えられた。

病理組織学的検査では、投与に起因する影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は、2,000 ppm（雄 : 173.5 mg/kg 体重/日、雌 : 225.4 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 16）

② 13 週間亜急性毒性試験（マウス）

マウス（B6C3F1 系、雌雄各 10 匹/群）を用いた OTC-HCl の混餌投与（0、3,100、6,300、12,500、25,000 及び 50,000 ppm（雄 : 392、741、1,845、3,821 及び 8,300 mg/kg 体重/日、雌：459、845、1,850、3,860 及び 7,990 mg/kg 体重/日））による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

投与に起因した死亡はみられず、摂餌量、剖検及び病理組織学的検査に投与に起因する影響はみられなかった。

体重は、25,000 ppm 以上投与群で、3～15 %減少した。

OTC は、50,000 ppm 投与群の雌の骨中にのみ、蛍光分析により検出された。（参照 5）

③ 3 か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌雄各 12 匹/群）を用いた OTC-Q（純度 : 50.5 %）の混餌投与（0、80、400、2,000、10,000、50,000 及び 100,000 ppm）による 3 か月間亜急性毒性試験が実施された。

一般状態では、100,000 ppm 投与群で著しく自発運動が低下し、全例が死亡した。

体重は、10,000 ppm 投与群の雄で投与開始 3～4 週に僅かな増加抑制がみられたが、

50,000 ppm 投与群では投与期間を通じて増加抑制がみられた。

摂餌量は、100,000 ppm 投与群ではほとんど摂取されなかった。50,000 ppm 投与群では、初期にはほとんど摂取されなかったが、投与開始 4 週以降からは体重当たりの 1 日平均摂餌量は多くなり試験終了時まで持続した。

血液学的検査では、50,000 ppm 投与群で Hb 及び Ht の低下、PLT の増加傾向がみられた。

血液生化学的検査では、いずれの検査項目も正常範囲内の変動であった。

剖検では、途中死亡例の胃内に内容物はほとんどなく、皮下及び腹腔内脂肪が減少していた。最終投与後の剖検で、盲腸の膨大が、10,000 ppm 投与群で僅かに、また、50,000 ppm 投与群で顕著に認められたが、この盲腸所見は、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

臓器重量では、50,000 ppm 投与群の多くの臓器で絶対重量の減少がみられたが、比重量では差がないか又は増加がみられ、体重増加抑制によるものと考えられた。

病理組織学的検査では、50,000 ppm 投与群の盲腸に著変は認められず、他に投与に起因する影響はみられなかった。

以上より、本試験における NOAEL は 10,000 ppm（雄：871.6 mg/kg 体重/日、雌：460.1 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 16）

④ 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（F344/N 系、雌雄各 10 匹/群）を用いた OTC-HCl の混餌投与（0、3,100、6,300、12,500、25,000 及び 50,000 ppm（雄：198、394、778、1,576 及び 3,352 mg/kg 体重/日、雌：210、431、854、1,780 及び 3,494 mg/kg 体重/日））による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

投与に起因した死亡はみられず、摂餌量、体重及び剖検所見に投与に起因する影響はみられなかった。

病理組織学的検査では、全投与群の雄で僅かな肝臓の小葉中心性脂肪変性がみられたが、用量相関性は認められなかった。なお、対照群の結果は提出されていなかった。骨中の OTC 濃度は雌雄で検出され、用量相関的に増加した。骨中 OTC 濃度は、12,500 ppm 以上投与群の雌で有意に増加し、雄では 50,000 ppm 投与群のみが有意に増加した。（参照 5）

（２）亜急性毒性試験（CTC）

① 6 週間亜急性毒性試験（マウス）

マウス（雄 10 匹/群）を用いた CTC の強制経口投与（0、20 及び 100 mg/kg 体重/日、5 日/週投与）による 6 週間亜急性毒性試験が実施された。

100 mg/kg 体重/日投与群の血液学的検査で、有意な変化はみられなかった。両投与群で成長促進が観察された。（参照 4）

② 12 週間亜急性毒性試験（マウス）

マウス（系統未記載、雄 20 匹/群）を用いた CTC の強制経口投与（0、40 及び 200 mg/kg 体重/日）による 12 週間亜急性毒性試験が実施された。

一般状態、死亡率、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査及び病理学的検査に投与による影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 200 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 3）

③ 14 週間亜急性毒性試験（マウス）

マウス（系統未記載、雄 20 匹/群）を用いた CTC の経口投与（0、40 及び 100 mg/kg 体重/日、5 日/週投与）による 14 週間亜急性毒性試験が実施された。試験開始 4 週以降、最高用量を 200 mg/kg 体重/日（100 mg/kg 体重の 2 回/日投与）とした。

死亡率、一般状態、体重、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査において投与による影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 200 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 4）

④ 30 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、雌雄各 10 匹/群）を用いた菌糸体 CTC（純度：10.9 %）及び結晶 CTC の混餌投与（菌糸体：40,000、80,000 及び 160,000 ppm、結晶：9,300 ppm）による 30 日間亜急性毒性試験が実施された。

その結果、菌糸体 CTC の 80,000 ppm 以上投与群の雄で肝臓の脂肪変性がみられた。

本試験における菌糸体 CTC の NOAEL は 40,000 ppm（CTC として 4,351.2 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 3）

⑤ 12 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（系統未記載、雄 20 匹/群）を用いた CTC の強制経口投与（0、10、40 及び 200 mg/kg 体重/日）による 12 週間亜急性毒性試験が実施され、各種検査が行われたが投与による影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 200 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 3）

⑥ 3 か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（系統未記載、20 匹/群）を用いた CTC の経口投与（0、150 及び 300 mg/kg 体重/日）による 3 か月間亜急性毒性試験が実施された。

体重は、両投与群とも対照群より高値を示した。試験終了時の血液学的検査に投与による影響はみられなかった。（参照 4）

⑦ 14 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（系統未記載、雄 20 匹/群）を用いた CTC の強制経口投与（0、10、40 及び 100 mg/kg 体重/日、5 日/週投与）による 14 週間亜急性毒性試験が実施された。試験開始 4 週以降、最高用量を 200 mg/kg 体重/日（100 mg/kg 体重の 2 回/日投与）とした。

死亡率、一般状態、体重増加量、Hb、血圧、剖検所見及び病理組織学的検査所見に投与による影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 200 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 4）

⑧ 6 か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（系統未記載）を用いた CTC の強制経口投与（0、0.1、1.0、10 及び 50 mg/kg 体重/日）による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。

一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量及び病理学的検査に投与による影響は認められなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 50 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 3）

⑨ 31 日間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌを用いた CTC の経口投与による 31 日間亜急性毒性試験が実施された。最初の 17 日間は 100 mg/kg 体重/日を 1 日に 1 回投与、続いて 14 日間は 1 日に 2 回投与（100 mg/kg 体重/日）した。

その結果、一般状態、成長率、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査において投与による影響はみられなかった。（参照 4）

⑩ 9～15 週間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（10 匹）を用いた CTC の経口投与（100 mg/kg 体重/日、2 回/日、5 日/週、カプセル投与）による 9～15 週間亜急性毒性試験が実施された。

一般状態、体重、血液学的検査、血液凝固時間、肝機能検査（BSP クリアランス）、腎機能検査（PSP クリアランス）、尿検査、剖検及び病理組織学的検査において投与による影響はみられなかった。（参照 4）

⑪ 98 又は 121 日間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（雑種、2～5 歳、10 匹）を用いた CTC の経口投与（250 mg/kg 体重/日、6 日/週、カプセル投与）による 98 日間亜急性毒性試験が実施された。また、別のイヌ（4 匹）を用いて、同量を 2 週間投与後に 3 週間休薬することの繰り返しによる投与方法で計 121 日間投与試験が実施された。

試験期間中、98 日間連続投与群の 5 例が死亡した。これらの動物では、持続的な体重

減少、無関心及び摂餌低下がみられた。
血液学的検査では、Hb、RBC、顆粒球及び WBC が僅かに減少した。
病理学的変化として、衰弱、脂肪肝、腎臓の脂肪過多、骨髄の枯渇並びに脾臓、リンパ節及び骨格筋の萎縮等がみられた。（参照 4）

⑫ 12 週間亜急性毒性試験（マウス、ラット及びイヌ）
マウス、ラット及びイヌを用いた経口投与（0、100 及び 200 mg/kg 体重/日）による 12 週間亜急性毒性試験が実施された。
投与期間中、一般状態、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、血圧並びに肝及び腎機能検査において対照群との差はみられなかった。（参照 13）

（参考１）30 及び 90 日間亜急性毒性試験（マウス及びラット）
マウス及びラットを用いて加熱処理した CTC の経口投与（0、0.2 及び 2.0 mg/kg 体重/日）による 30 及び 90 日間亜急性毒性試験が実施された。
成長、血液学的検査及び病理組織学的検査において対照群との差はみられなかった。（参照 13）

（参考２）28 日間亜急性毒性試験（ラット）
ラット（Sherman 系、雌雄各 6 匹/群）を用いた CTC の混餌投与（0、20,000 及び 50,000 ppm：0、2,000 及び 5,000 mg/kg 体重/日）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。
5,000 mg/kg 体重/日投与群で有意な体重増加抑制がみられた。その他の項目については検討されなかった。（参照 4）

（参考３）6 週間亜急性毒性試験（ウサギ）
ウサギを用いた CTC の混餌投与（11、22 及び 44 ppm）による 6 週間亜急性毒性試験が実施された。
その結果、44 ppm 投与群で、小腸及び盲腸の比重量の有意な減少以外の異常は認められなかった。（参照 13）

（参考４）亜急性毒性試験（モルモット）
モルモットを用いた CTC の混餌投与（100 ppm）による亜急性毒性試験が実施された。投与開始 2 日後から体重減少がみられ、投与開始 10 日後までに 9 例中 6 例が死亡した。残りの 3 例中 2 例も投与開始 5～6 週後に死亡した。（参照 13）

モルモットを用いた CTC の 9 週間投与（0、0.3 及び 0.5 mg/匹、投与経路未記載）試験が実施された。投与群では、体重が有意に重く、脛骨が長く、心臓及び脾臓重量が減少したが組織学的検査では、対照群との差はみられなかった。（参照 13）

（３）亜急性毒性試験（TC）

① 6 週間亜急性毒性試験（マウス）

マウス（雄 10 匹/群）を用いた TC-HCl の強制経口投与（0、20 及び 100 mg/kg 体重/日、5 日/週投与）による 6 週間亜急性毒性試験が実施された。動物には、被験物質 4～6 %を含む 2 %デンプン溶液を投与した。

最終投与後に 100 mg/kg 体重/日投与群において血液学的検査を実施した結果、有意な変化はみられなかった。投与群では、成長速度の増加がみられた。（参照 4）

② 13 週間亜急性毒性試験（マウス）

マウス（B6C3F1 系、6～7 週齢、雌雄 10～15 匹/群）を用いた TC-HCl の混餌投与（0、3,100、6,300、12,500、25,000 及び 50,000 ppm：0、470、950、1,800、3,700 及び 7,500 mg/kg 体重/日）による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

死亡例はみられなかった。

体重については、50,000 ppm 投与群で最終平均体重が僅かに（雄：16 %、雌：6 %）減少した。

骨中 TC 濃度は、TC-HCl の用量増加に伴い増加した。（参照 4）

③ 13 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（F344/N 系、7～8 週齢、雌雄 10～15 匹/群）を用いた TC-HCl の混餌投与（0、3,100、6,300、12,500、25,000 及び 50,000 ppm：0、155、315、625、1,250 及び 2,500 mg/kg 体重/日）による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

死亡例はみられなかった。

25,000 ppm 以上投与群の雄に肝臓の細胞質空胞化がみられた。25,000 ppm 以上投与群の雌雄では骨髄萎縮がみられた。

骨中 TC 濃度は、TC-HCl の用量増加に伴い増加した。（参照 4）

④ 3 か月間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（雑種、4 匹/群）を用いた TC の経口投与（20 及び 200 mg/kg 体重/日、5 日/週、2 回/日投与）による 3 か月間亜急性毒性試験が実施された。体重、肝機能（BSP クリアランス）、腎機能（PSP クリアランス）、血液凝固時間、非タンパク態窒素、血糖値及び血球数に投与による影響はみられなかった。（参照 4）

⑤ 98 日間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（雑種、4～8 匹/群）を用いた TC の経口投与（0 及び 250 mg/kg 体重/日、6 日/週、カプセル投与）による 98 日間亜急性毒性試験が実施された。

死亡例はみられなかった。

血液学的検査及び病理学的検査における変化は認められなかった。（参照 4）

６．慢性毒性及び発がん性試験

（１）慢性毒性/発がん性試験（OTC）

① 24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

マウス（ICR 系、5 週齢、雌雄各 67 匹/投与群、雌雄各 102 匹/対照群）を用いた OTC-Q（純度：56 %）の混餌投与（0、80、312.5、1,250、5,000 及び 20,000 ppm）による 24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。試験期間中、投与開始 6、12 及び 18 か月後にそれぞれ 5、5 及び 10 匹/群を病理検査に供した。

一般状態、死亡率及び摂餌量に投与による影響は認められなかった。

体重は、20,000 ppm 投与群の雄に軽度の増加抑制が認められた以外、投与に起因する変化はみられなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、腎及び肝機能検査に投与に起因する影響はみられなかった。

剖検では、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で、投与開始 6 か月後に盲腸の膨大が認められたが、その後は目立たなくなり、試験終了時には 20,000 ppm 投与群の雌雄でやや目立つ程度であった。

臓器重量では、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で盲腸重量が対照群より重かった。

病理組織学的検査では、盲腸を含む他の組織にも投与に起因した非腫瘍性変化及び腫瘍性変化は認められなかった。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄に認められた盲腸所見は、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。本試験における NOAEL は 5,000 ppm（雄： 601.6 mg/kg 体重/日、雌：631.6 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性はないと考えられた。（参照 16）

② 103 週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

マウス（B6C3F1 系、雌雄各 50 匹/群）を用いた OTC-HCl（純度：98.8 %）の混餌投与（0、6,300 及び 12,500 ppm）による 103 週間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。一般状態、死亡率、体重、摂餌量、剖検及び病理組織学的検査について検討した。

その結果、12,500 ppm 投与群で平均体重が投与開始半年後の時点のみ対照群に比べ 5～9 %の低値を示した。

雌雄ともに腫瘍発生率の有意な増加はみられなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 12,500 ppm（1,372 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性はみられなかった。（参照 5）

③ 24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット①）

ラット（Osborne-Mendel 系、雄 100～180 匹/群）を用いた OTC-HCl の混餌投与（0、100、1,000 及び 3,000 ppm）による 24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

被験動物数は、0、100、1,000 及び 3,000 ppm 投与群でそれぞれ 180、100、130 及び 100 匹であった。一般状態、死亡率、体重、摂餌量、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査について検討した。

投与開始 24 か月後の死亡率は、対照及び投与量順にそれぞれ 43、23、23 及び 13 % であった。

体重は、対照群より投与群の方が増加量が多かった。

体重及び血液学的検査に投与の影響はみられなかった。

剖検では、腎臓の退色が対照及び投与量順にそれぞれ 4、7、16 及び 16 %にみられた。また、投与群の甲状腺に極めて軽度～中等度の褐色の色素沈着がみられたが、用量相関性はなかった。

腫瘍発生率の増加はみられなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 3,000 ppm（150 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性はみられなかった。（参照 5）

④ 24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット②）

ラット（SD 系、5 週齢、雌雄各 57 匹/投与群、雌雄各 100 匹/対照群）を用いた OTC-Q（純度：56 %）の混餌投与（0、80、312.5、1,250、5,000 及び 20,000 ppm）による 24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。試験期間中、投与開始 6、12 及び 18 か月後にそれぞれ 5、5 及び 10 匹/群を病理検査に供した。

一般状態、死亡率及び摂餌量に投与による影響は認められなかった。

体重は、20,000 ppm 投与群の雄に軽度の増加抑制が認められた以外、投与に起因する変化はみられなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、腎及び肝機能検査に投与に起因する影響はみられなかった。

剖検では、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で、投与開始 6 か月後に盲腸の膨大が認められたが、その後は 20,000 ppm 投与群の雌雄でやや目立つ程度であった。

臓器重量でも、5,000 ppm 以上投与群の雌雄で内容物を含む盲腸重量が対照群より増加したが、大きな差はみられなかった。

病理組織学的検査では、盲腸を含む他の組織にも投与に起因した非腫瘍性変化、腫瘍性変化はともにみられなかった。

本試験において、5,000 ppm 以上投与群の雌雄に認められた盲腸所見は、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類等の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

本試験における NOAEL は 5,000 ppm（雌雄それぞれ 283.6 及び 246.5 mg/kg 体重/日）と考えられた。発がん性はないと考えられた。（参照 16）

⑤ 103 週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

ラット（F344/N 系、雌雄各 50 匹/群）を用いた OTC-HCl（純度：98.8 %）の混餌投

与（0、25,000 及び 50,000 ppm）による 103 週間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。一般状態、死亡率、体重、摂餌量、剖検及び病理組織学的検査について検討した。

その結果、50,000 ppm 投与群の雄で平均体重が投与開始後 1 年間は対照群に比べ 5～8 %の低値を示した。

病理組織学的検査では、雄の副腎で良性の褐色細胞腫が用量依存的に増加した（表 26）が、対照群の生存率が低いためこの発生数の増加は意義のあるものとは考えられなかった。また、50,000 ppm 投与群の雌で下垂体腺腫の発生率が増加した（表 27）。しかし、下垂体過形成の発生数は対照群より少なかった。

これらのことから、発がん性はないと考えられた。（参照 5）

表 26　雄ラットにおける副腎の病変の発生例数（例）

	投与量（ppm）		
	0	25,000	50,000
副腎髄質過形成	7/50	14/50	9/50
良性褐色細胞腫	10/50	18/50	25/50
悪性褐色細胞腫	2/50	1/50	0/50

表 27　雌ラットにおける下垂体の病変の発生例数（例）

	投与量（ppm）		
	0	25,000	50,000
過形成	16/50	10/50	11/50
腺腫	19/50	17/50	30/50
腺癌	2/50	7/50	3/50

⑥ 12 か月間慢性毒性試験（イヌ①）

イヌ（雑種、雌雄各 2 匹/群）を用いた OTC-HCl の混餌投与（0、5,000 及び 10,000 ppm）による 12 か月間慢性毒性試験が実施された。一般状態、死亡率、体重、摂餌量、血液学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査について検討した。

その結果、10,000 ppm 投与群の雄で、精細管の精上皮変性が観察された以外に、投与に起因する影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は、5,000 ppm（125 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 5）

⑦ 12 か月間慢性毒性試験（イヌ②）

イヌ（雑種各 2 匹/群）を用いた OTC-Q の混餌投与（0、2,000、5,000 及び 10,000 ppm）による 12 か月間慢性毒性試験が実施された。

死亡は、5,000 ppm 以上投与群でみられた。5,000 ppm 投与群の 4 例は、投与開始 3

又は5か月後に死亡又は切迫と殺した。10,000 ppm 投与群では、1例が投与開始3か月後に死亡した時点で残りの3例への投与を中止し試験を終了した。

一般状態は、5,000 ppm 以上投与群で食欲不振がみられた。

体重は、5,000 ppm 以上投与群で摂餌量減少（10,000 ppm 投与群で顕著）に伴い減少した。

血液学的検査では、5,000 ppm 以上投与群に軽度の WBC 減少がみられたが、高度の衰弱によるものと考えられた。

剖検では、5,000 ppm 投与群の雌1例で胃腸管の出血がみられ、10,000 ppm 投与群の1例では、腸管の充血及び出血がみられた。

臓器重量及び病理組織学的検査では、投与に起因する影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は、2,000 ppm（雌雄それぞれ 52.5 及び 51.4 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 16）

（参考）24か月間慢性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種及び雑種各4匹/群）を用いた OTC-HCl の混餌投与（0、1,000、3,000 及び 10,000 ppm）による24か月間慢性毒性試験が実施された。投与開始12か月後に各犬種1匹/群を中間と殺した。一般状態、死亡率、体重、摂餌量、血液学的検査、ALP、BSP クリアランス、BUN、臓器重量、剖検、病理組織学的検査及び精液検査について検討した。

投与開始12及び24か月後に各1例が死亡したが、それぞれイヌ糸状虫症及び胃腸炎によるものであった。

全ての投与群で投与に起因する影響はみられなかった。

精巣及び精巣上体の萎縮が、対照群で投与群より高頻度にみられた。

本試験における NOAEL は、最高用量である 10,000 ppm（250 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 5）

（２）慢性毒性/発がん性試験（CTC）

① 12か月間慢性毒性試験（マウス）

乳がん高発生系マウス（SHN 系、34匹/群）を用いた CTC（純度：55 %）の飲水投与（0 及び 11 ppm）による12か月間発がん性試験が実施された結果、乳がん発生率（投与群：65 %、対照群：75 %）に投与による影響はみられなかった。（参照 3）

② 52週間慢性毒性試験（ラット）

ラット（系統不明、40匹）を用いた CTC の混餌投与（0、10,000 及び 50,000 ppm：0、1,000 及び 5,000 mg/kg 体重/日）による52週間慢性毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群では、体重の有意な変化はみられず、毒性徴候も観察されなかった。

5,000 mg/kg 体重/日投与群では、10例が投与開始10週までに死亡した。体重は、対

照群と比較して 33 %低値を示し、病理組織学的検査では、全組織が黄色化を呈した。(参照 4)

③ 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

ラット（Sherman 系、雌雄各 20 匹/群）を用いた CTC（食品添加物グレードのものを再結晶して使用）の混餌投与（0、1、5、20、100、500、2,000、10,000 及び 50,000 ppm）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

死亡率は、500 ppm 以上投与群で対照群を下回っていた。

一般状態では、50,000 ppm 投与群で胃腸障害と考えられる腹部膨満が初期にみられた。

体重は、50,000 ppm 投与群の雌雄全例が対照群に比べて有意な低値を示した。

血液学的検査では、50,000 ppm 投与群の雌雄で WBC の低値がみられた。

剖検では、50,000 ppm 投与群の雄で精巣の両側性の萎縮がみられた。

病理組織学的検査では、50,000 ppm 投与群で脾臓のリンパ濾胞中心部に変性細網細胞が、雄に肝細胞の脂肪変性並びに萎縮精巣における精細管の変性及び無精子症がみられた。また、下垂体、乳腺、肺、甲状腺の順で腫瘍の発生がみられたが、対照群にも共通にみられ、加齢に伴う自然発生腫瘍であると考えられた。

本試験における NOAEL は、10,000 ppm（696 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 3)

④ 54 週間慢性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種及びバセンジー種、9～12 か月齢、雌雄各 2 匹/群）を用いた CTC-HCl の経口投与（10 及び 100 mg/kg 体重/日、カプセル投与）による 54 週間慢性毒性試験が実施された。また、別のイヌ（ビーグル種：雌 1 匹、バセンジー種：雄 2 匹及び雌 1 匹）には 50 mg/kg 体重/日を投与した。対照群は設けなかった。血液学的検査、臨床化学的検査、尿検査、糞スメア、剖検、臓器重量、病理組織学的検査及び最終投与後の組織中残留について検討した。

一般状態では、投与に起因する胃腸障害（嘔吐、下痢、食欲不振及び肛門腺腫脹）が全投与群で試験期間前半に、特にバセンジー種で観察された。

投与 4 時間後の平均血中濃度（1 年以上の試験期間中実施された各群 12～14 回の結果から算定）は、10、50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 0.34、0.58 及び 0.94 mg/L であった。

臓器重量では、100 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で、甲状腺重量が高値を示したが、形状及び外観は正常であった。

剖検では、100 mg/kg 体重/日投与群で骨の僅かな黄色化がみられ、各群 2 例に慢性胃炎がみられた。

組織中濃度は、骨で最も高く、次いで腎臓、肝臓の順に高く、脳、心臓及び脾臓からは検出されなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 100 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 4）

（３）慢性毒性/発がん性試験（TC）

① 103 週間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

マウス（B6C3F1 系、雌雄各 50 匹/群）を用いた TC-HCl（純度：91 %）の混餌投与（0、12,500 及び 25,000 ppm（雄;0、1,500 及び 3,000 mg/kg 体重/日、雌;0、1,500 及び 3,500 mg/kg 体重/日））による 103 週間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。一般状態、体重、摂餌量、剖検及び病理組織学的検査について検討した。

生存率は、雄で上昇し、0、12,500 及び 25,000 ppm 投与群でそれぞれ 31/50、43/50 及び 43/50 例であった。雌では変化がなかった（37/50、35/50 及び 38/50 例）。

体重では、平均体重が両投与群で雌雄とも対照群に比べて僅かに低値を示したが、摂餌量に差はみられなかった。

腫瘍発生率は、雌雄ともに有意差はみられなかった。投与群の雌では、肝細胞腺腫又は肝細胞がんの発生はみられなかった（0、12,500 及び 25,000 ppm 投与群でそれぞれ 10/49、0/48 及び 0/50 例）。

発がん性はみられなかった。（参照 4）

② 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

離乳ラット（Osborne-Mendel 系、雄 100～180 匹/群）を用いた TC-HCl の混餌投与（0、100、1,000 及び 3,000 ppm：0、5、50 及び 150 mg/kg 体重/日）による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。試験期間中、各群 10 匹を短期間の間隔でと殺した。と殺又は瀕死の被験動物は剖検及び病理組織学的検査に供した。

一般状態、体重、摂餌量及び血液学的検査に投与に起因する影響はみられなかった。投与開始 18～19 か月後には、投与群の全例で対照群と比べ、より活発であり体重増加も速やかであった。

死亡率は、投与群の方が対照群に比べて低かった。

病理組織学的検査では、3,000 ppm 投与群で長骨及び頭蓋冠の黄色化がみられた。

腫瘍発生率の増加はみられなかった。（参照 4）

③ 24 か月間慢性毒性試験（イヌ）

イヌ（雑種及びビーグル種、雄、各犬種 4 匹/群）を用いた TC の混餌投与（1,000、3,000 及び 10,000 ppm：25、75 及び 250 mg/kg 体重/日）による 24 か月間慢性毒性試験が実施された。投与開始 12 か月後に各群雑種及びビーグル種各 1 匹を中間と殺し、病理組織学的検査に供した。

一般状態、死亡率、体重、摂餌量、血液学的検査、ALP、BSP クリアランス、尿素窒素、精巣及び精巣上体の重量、剖検、精子の濃度及び運動性並びに精液の性状に投与の影響は認められなかった。

全投与群で骨組織に黄色の着色がみられ、その着色度には用量相関性がみられた。また、甲状腺に用量依存的な黒褐色の色素沈着がみられ、甲状腺の病理組織学的検査では、投与群のほとんどの被験動物に濾胞上皮細胞質内顆粒がみられた。これは、TC 又はその代謝物の沈着により生じたと考えられた。病理組織学的変化は観察されなかった。(参照 4)

7．生殖発生毒性試験

（１）生殖発生毒性試験（OTC）

① 生殖発生毒性試験（マウス①）

妊娠マウス（CD1 系、42 匹/群）に OTC-HCl を妊娠 6～15 日に経口投与（0、1,325、1,670 及び 2,100 mg/kg 体重/日、コーン油とともに投与）し、妊娠 17 日に供試した。

死亡例は、各群それぞれ 0/42、1/42、3/41 及び 3/39 例であった。

母動物では、妊娠子宮重量及び肝臓の絶対重量が 2,100 mg/kg 体重/日投与群で減少した。体重には対照群との有意差はみられなかった。

繁殖成績（着床数、流産数、死亡/生存胎児数、胎児体重）に投与に起因する影響はみられなかった。また、胎児の外表、内臓及び骨格異常も対照群と同様であった。

本試験における母体毒性の NOAEL は、1,670 mg/kg 体重/日と考えられた。発生毒性はみられなかった。（参照 5）

② 生殖発生毒性試験（マウス②）

妊娠マウス（ICR 系）に OTC-HCl（純度：99.6 %）を妊娠 6～15 日にコーン油に懸濁して投与（1,325、1,670 及び 2,100 mg/kg 体重/日）した。妊娠 17 日に帝王切開し、着床数並びに生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。生存胎児については、性別、体重並びに外表、内臓及び骨格異常について調べた。

親動物では、用量相関的な死亡率の増加（1,325 mg/kg 体重/日投与群：2.4 %、1,670 mg/kg 体重/日投与群：3.7 %、2,100 mg/kg 体重/日投与群：7.7 %）がみられたが、体重増加及び胎児着床数に対照群との差はみられなかった。

胎児では、いずれの検査項目においても投与に起因する影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は、親動物では設定できず、LOAEL が 1,325 mg/kg 体重/日、胎児における NOAEL は最高用量である 2,100 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性はみられなかった。（参照 16）

③ 生殖発生毒性試験（マウス③）

妊娠マウス（CD1 系）に OTC-HCl を妊娠 6～15 日に強制経口投与（0、1,350、1,670 及び 2,100 mg/kg 体重/日）した。

その結果、投与による影響は認められず、本試験における母体毒性及び発生毒性の NOAEL は最高用量である 2,100 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照 21）

④ 2 世代生殖毒性試験（ラット①）

ラット（Wistar 系）を用いた OTC-HCl の混餌投与（0 及び 360 ppm）による 2 世代生殖毒性試験が実施された。被験動物（雌 30 匹及び雄 10 匹）は離乳時（23 日齢）に投与を開始し、120 日齢時に 1 回目の交配を行った。2 回目の交配は 1 回目出産児の離乳 1 か月後に実施された。2 回目出産児の雌雄各 1 匹を交配させ、次世代の繁殖及び授乳への影響を観察した。

その結果、繁殖成績（同腹児数、一腹の重量及び児体重並びに生存/死亡胎児の割合）に第 1 及び 2 世代の有意差はみられなかった。また、両世代の生後 3～21 日の児動物は対照群に比べ体重が増加した。

本試験における NOAEL は、唯一の投与量である 360 ppm（18 mg/kg 体重/日）と考えられた。生殖毒性はみられなかった。（参照 5）

⑤ 2 世代生殖毒性試験（ラット②）

ラット（SD 系、雌雄各 35 匹/群）を用いた OTC-Q（純度：53 %）の混餌投与（0、2,000 及び 20,000 ppm）による 2 世代生殖毒性試験が実施された。被験物質は、P 世代は投与開始から F_1 児離乳時まで、F_1 世代は離乳時から F_2 児離乳時までの各 13 週間投与した。F_0 及び F_{1b} の各群 5 匹を妊娠 21 日に帝王切開し、胎児について調べた。残りは自然分娩させ、出産状況、新生児数、死産児数、外表異常等について調べた。

親動物（F_0、F_{1b} 及び F_{2b}）では、投与期間を通じて一般状態に変化はみられず、死亡及び流産もみられなかった。また、剖検でも著変は認められなかった。第 1 及び第 2 回交配時における妊娠率及び交尾率は、対照群と差が認められず、親動物の繁殖成績に投与の影響は無いと考えられた。

妊娠末期胎児（F_{1a} 及び F_{2a}）では、死亡が各群で 4～12 例みられたが、投与量との関連はみられなかった。F_{1a}（F_0 の胎児）の 20,000 ppm 投与群及び F_{2a}（F_{1a} の胎児）では、体重が対照群より僅かに軽かった。F_{2a} に奇形が散見されたが、自然発生率の範囲内であった。骨格異常、化骨進行度及び骨格変異の発生頻度に投与量との関連はみられなかった。

自然分娩による児動物（F_{1b} 及び F_{2b}）では、F_{2b} の 20,000 ppm 投与群で出生時体重が僅かに低かったが、体重増加率に差はみられなかった。離乳期（生後 3 週）までの哺育率は、F_{1b} で 2,000 ppm 投与群が 84.6 %及び 20,000 ppm 投与群が 89.4 %並びに F_{2b} で 20,000 ppm 投与群が 44.7 %であり、それぞれ対照群（100 及び 66.7 %）より低かった。F_{2b} で生後 6 週の生存率が 20,000 ppm 投与群（66.7 %）で対照群（90.8 %）より低かった。出生児の外表分化、聴覚、行動、剖検所見、性機能の発育及び骨格に異常はみられなかった。

本試験における NOAEL は、親動物では 20,000 ppm、児動物では 2,000 ppm と考えられた。（参照 16）

⑥ 発生毒性試験（ラット①）

妊娠ラット（SD 系）に OTC を妊娠 1～20 日に混餌投与（0、250、1,000 及び 2,000 ppm）し、0.7 μCi の ^{45}Ca 及び 20 μg の Ca を含む 1.0 mL の溶液として 1 日 2 回胃挿管により投与して、妊娠 21 日に帝王切開した。母動物及び児の大腿骨を焼却し放射性 Ca を測定した。

摂餌量、体重、同腹児数及び胎児体重に投与に起因する影響はみられなかった。全胎児とも出産時に生存しており外表異常はみられなかった。母動物及び胎児ともに骨中の放射性 Ca の取り込みは、用量依存的に増加した。（参照 5）

⑦ 発生毒性試験（ラット②）

妊娠ラット（Wistar 系）に OTC を妊娠 1～21 日に経口投与（0、48、240 及び 480 mg/kg 体重/日）し、妊娠 21 日に胎児の骨格異常をアリザリンレッド染色により検査した。

全投与群において、対照群と比べて、胎児の前肢の骨化が低下し、胚吸収が増加した。この影響は 480 mg/kg 体重/日投与群でより高頻度に観察された。（参照 5）

⑧ 発生毒性試験（ラット③）

妊娠ラット（CD 系、36 匹/群）に OTC-HCl を妊娠 6～15 日に強制経口投与（0、1,200、1,350 及び 1,500 mg/kg 体重/日、コーン油とともに投与）し、妊娠 20 日に全被験動物を検査した。

死亡率は、0、1,200、1,350 及び 1,500 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 0、5.6、15.2 及び 24.2 %で用量依存的に増加した。

母動物では、投与群で呼吸困難及び被毛粗剛の頻度が増加した。体重の増加抑制がみられ、肝臓の絶対重量が全投与群で有意に減少した。

胎児では、体重が全投与群で有意に減少した。催奇形性はみられなかった。（参照 5、21）

⑨ 発生毒性試験（ラット④）

妊娠ラット（SD 系、F_0：5 匹/群、F_{1b}：10 匹/群）に OTC-Q（純度：53%）を妊娠 0～21 日に混餌投与（0、2,000 及び 20,000 ppm）した。妊娠 21 日に帝王切開し、着床数、生存及び死亡胎児数並びに吸収胚数を調べ、生存胎児については、性別、体重並びに外表、内臓及び骨格異常について検査した。

親動物では、いずれの検査項目についても投与の影響はみられなかった。

胎児では、体重が F_0 胎児の 20,000 ppm 投与群及び F_{1b} 胎児の両投与群で僅かに軽かった。F_{1b} 胎児に対照群を含む全群で胸椎体分離及び胸椎体変形が 1～2 例みられたが、自然発生的なものと考えられた。

本試験における NOAEL は、親動物で 20,000 ppm、胎児では NOAEL は設定できず LOAEL 2,000 ppm と考えられた。催奇形性はみられなかった。（参照 16）

（２）生殖毒性試験（CTC）

① 生殖毒性試験（マウス）

マウスに 4 産にわたり CTC を混餌投与（0 及び 175 ppm：0 及び 25 mg/kg 体重/日）した。その結果、同腹児数、生後 4 週の児の生存率及び平均体重は対照群と比べて有意差はみられなかった。（参照 4）

② 2 世代生殖毒性試験（ラット）

ラット（Sherman 系、21 日齢前後、雄 5 匹及び雌 15 匹/群）を用いた混餌投与（0 及び 10,000 ppm：0 及び 500 mg/kg 体重/日）による CTC の 2 世代生殖毒性試験が実施された。親動物（F_0）は 100 日齢前後で交配させた。同腹児（F_1）は 8～9 匹に減らし、離乳後は親世代と同様に給餌した。10,000 ppm 投与群では F_1 の雌 21 匹及び雄 7 匹を用いて交配させ、対照群ではそれよりやや多い被験動物を用いて交配させた。一般状態、体重、摂餌量、受胎率、繁殖成績及び児の成長率について検討した。

投与群の親動物（F_0 及び F_1）の雄では、体重が対照群に比べてやや低値を示したが、それ以外の毒性及び生殖影響は認められなかった。

生殖毒性はみられなかった。（参照 4）

③ 生殖毒性試験（ラット①）

ラットに 2 産にわたり CTC を混餌投与（0 及び 45 ppm：0 及び 2 mg/kg 体重/日）した。その結果、同腹児数、生後 4 週の生存率及び平均体重は対照群と比べて有意差はみられなかった。（参照 4）

④ 生殖毒性試験（ラット②）

ラット（Sherman 系）に 3 世代にわたり CTC を混餌投与（0 及び 10,000 ppm）した。その結果、受胎数、同腹児数、生産児数、離乳児数及び体重は対照群と比べて有意差はみられなかった。（参照 3）

（３）生殖発生毒性試験（TC）

① 生殖発生毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、雌雄）に TC-HCl を交配 3 日前から混餌投与（0 及び 500 ppm：0 及び 25 mg/kg 体重/日）した。妊娠ラット（15～20 匹/群）には、妊娠期間を通じて被験物質の投与を継続した。妊娠 21 日に一部の被験動物を帝王切開し、残りの被験動物は自然分娩させた。

胚吸収率、妊娠率、児の死亡率、同腹児数及び児体重に投与による有意な影響はみられなかった。外表、骨格及び内臓検査では、帝王切開群で水尿管（14 %；対照 0.8 %）及び分裂腰椎（3 %；対照 0 %）の発生が増加したが、自然分娩群では、水尿管の発生は対照群及び投与群でそれぞれ 15 及び 12 %であった。（参照 4）

② 発生毒性試験（ラット）

妊娠ラット（Wistar 系）に TC（0、54、270 及び 540 mg/kg 体重/日）又は TC-HCl（0、40、200 及び 400 mg/kg 体重/日）を妊娠 1～21 日に経口投与した。妊娠 21 日における胎児の骨格異常について調べた。

高用量投与群の胎児で、前肢の骨化遅延がより頻発したが、後肢にはみられず、骨格及び内臓検査では不可逆的な構造変化はみられなかった。

催奇形性はみられなかった。（参照 4）

③ 発生毒性試験（ラット、投与経路未記載）

妊娠ラット（Wistar 系、16 匹/群）に TC-HCL を投与（0 及び 150～200 mg/匹/日）して発生毒性試験が実施された。Group I では妊娠 1～18 日に、Group II では分娩後 1～28 日に被験物質を投与した。妊娠 20 日には、Group I の投与群及び対照群の各 3 匹を帝王切開した。残りは自然分娩させ、児の成長について調べた。

妊娠期間、体長及び体重に投与の影響はみられず、奇形も観察されなかった。Group II では、投与群で生後 28 日の脚の長さが対照群に比べて 15 %短かった。児の骨格の UV 試験では、典型的な TC に起因する蛍光がみられ、TC が骨に吸収されることが示唆された。（参照 4）

（参考１）発生毒性試験（マウス、テトラサイクリン系抗生物質）

マウス胚の尺骨原基を用い、テトラサイクリン系抗生物質の発生毒性について検討された。Ca 沈着した骨の長さ、総 Ca 量及び放射性 Ca 取り込み量を判定基準とすると、CTC 及び OTC は TC、メタサイクリン、ジメチルテトラサイクリンより、これらに与える影響は少なかった。（参照 3）

８．その他の試験

（１）眼刺激性及び感作性試験

ウサギを用いて CTC を腹腔内、筋肉内又は皮下投与した場合、あるいは眼に直接滴下した場合、局所刺激性が生じた。1 %溶液により生じた眼刺激性は軽微で、投与 48 時間以内に完全に回復した。（参照 4）

（２）皮膚刺激性及び感作性試験

ラット（SD 系、9 週齢、雌雄各 10 匹）を用いた OTC-Q の皮膚刺激性試験が実施された。被験物質（OTC として 5,000 mg/kg 体重）を被験動物の背部皮膚に塗布し、投与 24 時間後の投与局所の変化を肉眼的に調べ、塗布 8 日後まで観察した。

投与群の投与局所の皮膚は、塗布 24 時間後及びその後も対照群と差はみられず、発赤、腫脹、浮腫等の変化も認められなかった。また、諸臓器にも変化はみられなかった。（参照 7）

モルモット（ハートレー系、6 週齢、20 匹/感作群、10 匹/非感作群）を用いた OTC-HCl の皮膚感作性試験が Maximization Test 法により実施された（24 日間観察）。感作群は、被験物質の 0.5 %水溶液 0.1 mL を皮内感作（感作 0 日）した後、感作 7 日後に 25 %水溶液 0.2 mL を 48 時間閉塞貼付して皮膚感作した。非感作群は、注射用水を用いて同様の感作試験を実施した。感作 21 日後に被験物質の 25 %水溶液 0.1 mL を 24 時間閉塞貼付して惹起し、惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に紅斑及び浮腫の形成について観察した。

感作群では、惹起貼付除去 24 及び 48 時間後のいずれの観察でも、散在性又は斑状～中等度びまん性の紅斑が全例で認められた。非感作群では全例で皮膚反応はみられなかった。（参照 16）

（３）心臓血管系への影響

麻酔処理したウサギ（雄、6 匹）に 0.5 mL の生理食塩水に溶解した TC-HCl を静脈内投与（1、2 及び 5 mg/kg 体重）した。投与は、3、10、20 及び 60 秒の時間をかけて実施された。投与 1～3 分後に、投与量及び投与速度に依存的な心拍数の低下（正常値：270～300 拍/分から 100 拍/分以下）がみられた。動脈血圧に対する影響はみられなかった。

5 mg/kg 体重投与群では、呼吸は抑制され、呼吸停止又は 1～2 分間にわたるゆっくりとした浅い呼吸がみられた。（参照 4）

イヌに CTC を静脈内投与（50 mg/kg 体重）しても、心電図上に明白な変動はみられなかった。（参照 3）

イヌ及びネコにおける CTC の静脈内投与（20～100 mg/kg 体重）は、エピネフリン、アセチルコリン及びヒスタミンの血管運動及び心臓に対する迷走神経刺激作用に影響を及ぼさなかった。（参照 3）

（４）肝毒性に関する試験

TC-HCl（0.25 mM 以上）は *in vitro* でマウス又はヒトの肝臓ミトコンドリアの TCA サイクルの活性及び脂肪酸のβ酸化を可逆的に阻害した。マウスに TC-HCl を腹腔内投与（1 mmol/kg 体重）した後、トレーサーとして[U-^{14}C]パルミチン酸を経口投与したところ、肝臓中 TG が増加し、病理組織学的検査では微小空胞変性がみられた。

ラットの肝細胞を用いて TG 及びタンパク質の合成及び分泌に対する TC の影響について調べた。TC は ^{14}C-TG 分泌を濃度依存的に阻害したが、TG 及びタンパク質の合成には影響を及ぼさなかった。（参照 4）

（５）腎毒性に関する試験

ラット（Wistar 系）に TC を単回静脈内投与（150 mg/kg 体重、尾静脈より投与）し

た。複数回の試験を実施したが、腎臓における局所貧血はみられなかった。（参照 4）

（６）骨への影響に関する試験

ラット（15 日齢、15 匹/投与群、5 匹/対照群）に 72 時間の間に 12 時間毎に 6 回 OTC-HCl を注射（100 mg/kg 体重/日、投与経路不明）した。被験動物を最終投与 4 時間後に安楽死させ、脛骨をはずして骨端板を透過又は走査顕微鏡により検査し、OTC-HCl の基質小胞の産生及び骨端軟骨の初期石灰化に及ぼす影響について調べた。その結果、投与群では細胞増殖帯及び細胞成熟帯の軟骨細胞に変性が観察された。軟骨細胞は表面の基質小胞に乏しく、短い突起を有していた。細胞成熟帯及び石灰沈着帯における基質小胞は対照群に比して少なく、石灰小球の集合と石灰化に異常がみられた。骨化した組織には、ミネラルを含む石灰小球はほとんどみられなかった。（参照 5）

（７）その他の薬理試験

①CTC

CTC の酸性及びアルカリ性溶液をイヌに静脈内投与した。10 mg/kg 体重の投与では血圧及び呼吸に影響を及ぼさなかった。酸性溶液では、30～40 mg/kg 体重の投与で血色素尿症を呈するが、アルカリ性溶液では、100 mg/kg 体重の投与でも耐過した。

ネコにおける CTC の静脈内投与（20 mg/kg 体重）試験では、一過性の血圧の下降が認められたが回復は早く、呼吸にも影響を及ぼさなかった。（参照 3）

②OTC

OTC のラット、イヌ等を用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 28 に示されている。（参照 16）

表 28　一般薬理試験概要（OTC）

試験の種類		動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
呼吸器/循環器	血圧、呼吸	イヌ	1	100 (10～12 mg/kg 体重/分、25 mg/kg 体重/分で連続静脈内投与)	100 (10～12 mg/kg 体重/分)	100 (25 mg/kg 体重/分)	一過性血圧降下 注入終了後に回復
		ネコ	1	100 (10～12 mg/kg 体重/分、25 mg/kg 体重/分で連続静脈内投与)	100 (10～12 mg/kg 体重/分)	100 (25 mg/kg 体重/分)	一過性血圧降下 注入終了後に回復
		イヌ	2	128、192、224、230(8 mg/kg 体重/	192	224	血圧下降、呼吸興奮、不整、停止

				分で連続静脈内投与)			224 mg/kg 体重以上で死亡例
腎機能	アルブミン排泄	ラット	10	35、70、140、 280 (連続 5 日間皮下投与)	280	―	尿中アルブミン量への影響なし
	利尿作用	ラット	20	200、400 (皮下)	―	200	利尿作用が認められた。
平滑筋	腸管	ウサギ	／	0.1、0.2 (*in vitro*)	0.2	―	影響なし
	子宮		／	0.1、0.2 (*in vitro*)	0.2	―	影響なし
	腸管	モルモット	／	0.1、0.2 (*in vitro*)	―	0.1	自動運動の軽度亢進
	子宮		／	0.1、0.2 (*in vitro*)	―	0.1	自動運動の軽度亢進
血糖	血糖値	イヌ	／	80、160 (単回静脈内投与)	160	―	影響なし
結膜	結膜嚢	ウサギ	／	0.025、0.5、1(%) (点眼)	0.025%	0.5%	軽度の刺激

／：使用動物数不明、－：最大無作用量及び最小作用量は設定できなかった。

９．ヒトにおける知見

ヒトの治療において、TC-HCl は成人では通常 250 又は 500 mg/ヒトの用量で 6 時間おきに経口投与するよう、米国国民医薬品集（US National Formulary）及び英国薬局方（British Pharmacopoeia）に規定されている。CTC は、カプセル投与（50、100、250 mg/ヒト）及び注射による投与（100、200、500 mg/ヒト）が認められている。（参照 4）

（１）投与後の影響

① OTC

ヒトの OTC の使用による多様な毒性及び刺激作用が報告されている。OTC は胃腸障害（上腹部の熱感及び苦痛、腹部不快感、吐き気、嘔吐及び下痢）を引き起こす可能性がある。静脈内投与では、静脈血栓症を発現することがある。長期投与では、末梢血に変化（白血球増加、異型リンパ球、顆粒球における毒性顆粒の形成、血小板減少性紫斑病の発現）がみられる場合がある。光毒性反応が起こる可能性があり、しばしば爪甲離床症及び爪の色素沈着を伴う。肝障害及び血液凝固不全も起こる。7 歳以下の子どもで歯の褐色化が起こる場合がある。母親が妊娠中に OTC 投与治療を受けた幼児に歯の褐色化が進む可能性もある。胎児や子どもの骨に OTC が沈着し、骨の成長が低下することがあるが OTC への暴露期間が短いと容易に回復する。（参照 5）

② TC

高用量の TC 製剤をヒトが治療で使用した場合、骨及び歯の変色が生じることが知ら

れている。子どもが長期又は短期の治療を受けた場合、黄色又は褐色にエナメル質が変色する。投与期間より抗生物質の投与総量が重要である。この影響のリスクは、新生児及び最初の歯が生える前の乳児に製剤が投与される場合に最も高くなる。しかし、歯の石灰化が進む 2 か月～8 歳齢の子どもに製剤が投与された場合、永久歯の色素沈着が発現する。この影響の初期の特徴は黄色蛍光色の歯への着色である。

TC は、重篤な慢性尋常性座瘡の治療に低用量（100 mg/ヒト/日）で経口投与される。TC 類治療で通常生じる合併症は僅かな胃腸障害である。（参照 4）

③ TC 類

TC 類の使用によるヒトに対するさまざまな有害影響が報告されている。TC 類は刺激性物質で、静脈内投与すると血栓性静脈炎を起こす。筋肉内投与では疼痛が激しく推奨できない。経口投与では、上腹部の熱感、腹部不快感、吐き気及び嘔吐を引き起こすことがある。

妊婦に対する TC 類を用いた治療によりその子どもに歯の変色が生じる可能性があり、子どもへの暴露は授乳期間中にも生じる。

TC 類は妊娠期間及び小児期間中は骨に沈着する。これらの物質を幼児が投与された場合、腓骨を測定することにより骨の成長が 40 %低下することが示された。この影響は投与期間が短い場合速やかな回復が可能である。

全ての TC 類は光毒性を生じる可能性があり、皮膚が直射日光にさらされると軽度から重篤な皮膚反応を呈する。

TC 類の非経口的な反復投与後、特徴的な肝臓への影響として脂肪蓄積がみられた。TC 類は腎臓障害を有する患者において、尿毒症を悪化させる可能性がある。理由は明らかではないが、妊婦では、肝臓障害に対する感受性が増すと考えられる。

TC 類はほとんどアレルギー反応を起こさない。TC 類に対する過敏症として粘膜組織でアレルギー症状を呈したと報告された。中枢神経系の副作用、血中細胞への影響についての報告はまれである。TC 類を用いた長期にわたる治療により末梢血に変化が生じることもあり、白血球増多、異型リンパ球、顆粒球における中毒性顆粒の形成及び血小板減少性紫斑病が観察された。

TC 類は治療に用いられた場合、乳幼児に頭蓋内圧及び泉門膨隆の緊張（偽脳腫瘍）を高める可能性がある。若年層では頭痛、吐き気、嘔吐及び複視を訴える。（参照 4）

（２）過敏性

4 歳女児及び 6 歳男児で、それぞれ耳炎及び尿路感染症の OTC を用いた治療後に感作性が観察された。

パッチテストで OTC による湿疹状接触アレルギーの発現が 3 人の被験者で認められた。対照群は全て陰性であった。

3 %OTC 感作群として 10 名及び陰性対照として 31 名の被験者にパッチテストが実施され、感作群では、7/10 例に強い反応が、2/10 例に弱い反応がみられた。対照群の 30/31 例及び感作群の 1/10 例で反応はみられなかった。（参照 5）

１０．微生物学的影響に関する試験

（１）*In vitro* 試験

① 動物由来菌における MIC

動物由来の異なる菌種に対する TC の MIC を表 29 に示した。

表 29　TC の動物由来細菌に対する平均 MIC

菌種	MIC（μg/mL）
Escherichia coli	12.5（3.1~500）
Proteus mirabilis	>100（50~>100）
Enterobacter	25（6.3~50）

（　）：範囲

TC、CTC 及び OTC の MIC（0.1～100 μg/mL）が *Staphylococcus* sp.、*Proteus* sp. 及び *E. coli* を含む多くの臨床分離菌について報告されている。このデータから、3 種の TC 類のさまざまな微生物に対する抗菌活性は極めて類似していることが示された。

3 種の動物由来細菌（*Mannheimia haemolytica*、*Pasteurella.multocida* 及び *Bordetella bronchiseptica*）から分離された 34 株について、CTC の抗菌活性を OTC とともに調べた。MIC の幾何平均は、CTC で 0.32 μg/mL、OTC で 0.52 μg/mL であった。*E. coli*（1 株のみ）では、CTC で 4.8 μg/mL、OTC で 2.8 μg/mL であった。

in vitro 試験で、*S.aureus* の MIC は、CTC で 0.19 μg/mL、TC で 0.21 μg/mL、OTC で 0.55 μg/mL であった。

in vitro 試験で、動物又はヒト由来の *E. coli* の MIC_{50} は、CTC で 2 μg/mL、OTC で 4 μg/mL であった。*Enterococcus faecalis* 及び *E.faecium* の MIC は、CTC に対する値が OTC の 2 倍高い感受性を示した。（参照 4）

② ヒト由来臨床分離菌における MIC

健康なヒトの糞便から分離された菌種（10 菌株/種）の範囲で TC と OTC の抗菌活性が比較された。MIC を求める際の TC 及び OTC の濃度は 0.06～32 μg/mL で、細菌濃度は 10^7 CFU/mL であった。結果を表 30 に示した。ほとんどの菌種の感受性は、TC 及び OTC に対して同様であったが、TC は、*Bifidobacterium* sp.、*Eubacterium* sp.（p＜0.05）及び *Fusobacterium* sp.（p＜0.1）に対しては OTC より低い濃度で活性を示し、*Streptococcus* sp.（p＜0.05）に対しては OTC より高い濃度で活性を示した。試験に用いた全菌種を考慮した MIC の幾何平均は、TC では 3.2 μg/mL、OTC では 3.8 μg/mL であった。（参照 4）

表 30　ヒト由来菌に対する TC 及び OTC の MIC　　　　(μg/mL)

菌種	TC		OTC	
	MIC_{50}	幾何平均	MIC_{50}	幾何平均
Escherichia coli	>32	>32	>32	>32
Bifidobacterium sp.	16	8.6	>32	>17.1
Bacteroides fragilis	4	2.5	4	2.5
Eubacterium sp.	2*	1.6	4	2.6
Clostridium sp.	0.062	0.2	0.25	0.2
Streptococcus sp.	16	>19.7	8	>13.9
Fusobacterium sp.	0.125	0.1	0.25	0.2
Lactobacillus sp.	2*	1.9	2	2.3
Proteus sp.	>32	>32	>32	>32
Peptostreptococcus sp.	2	3.2	4	4.0

* : MIC_{50}=MIC_{90}

ヒト結腸において最も数の多い 50 菌種の各 4 菌株を用いて、嫌気性菌に対して米国臨床検査標準化委員会（NCCLS : National Committee for Clinical Laboratory Standards）で推奨されている方法により、MIC が求められた。試験は嫌気下、pH6.0、6.5 及び 7.0、接種濃度 10^5 及び 10^7 細胞/スポットで実施した。供試菌には、30 年以上の間に健康なヒトから分離された菌が含まれた。

Bacteroides 属では長年にわたり耐性化が進んでいることが判明した。TC に対する MIC が 0.5 μg/mL 未満の株が 1933～1969 年に分離され、MIC が 1 μg/mL を超える株が 1970 年に分離された。数年前に分離された菌株の感受性は、今日分離された菌株の感受性とは大きく異なるため、これらの結果を近年分離された菌株と直ちに比較することはできない。

ヒトボランティアの糞便から分離された細菌について、NCCLS の方法で MIC が測定

された。好気性及び嫌気性菌は TC に感受性であり、50 %以上の菌株が break-point 値（8 μg/mL）以下の濃度で阻害された。ブレインハートインフュージョン寒天培地及び腸球菌培地から分離された多くの好気性菌（*Enterococcus* 及び *E. coli*）の平均 MIC_{50} は 1 μg/mL であった。McConkey 培地で好気的に分離された少数例の *E. coli* 菌株では、平均 MIC_{50} は 8 μg/mL であったが、MIC_{90} はより高い値（64 μg/mL）を示した。嫌気性菌では、血液添加ブレインハートインフュージョン培地及び Schaedler 培地のいずれにおいても平均 MIC_{50} は 1 μg/mL であった。グラム陽性嫌気性菌はグラム陰性菌より TC に対し感受性が高かった。本試験で得られた結果は Richez（1994 年）によって得られたもの（表 28）と非常に類似していた。（参照 23）

③ 連続フローのケモスタットシステムを用いた試験

TC の影響については、連続フローのケモスタットのモデルシステムによる一連の研究が実施されている。

連続フローのシングルチャンバーケモスタットにプールした健康なヒトボランティアの糞便を接種し、ヒト結腸を模倣した条件下で培養した。チャンバーで使用された培地には、多岐にわたる胆汁、L-システイン、塩類、ヘミン、ビタミン類及び Tween 80 が添加された栄養成分（カゼイン、ペプトン及び植物性炭水化物）が含まれていた。対照のケモスタット（薬剤なし）の培地のロットは試験ケモスタットの培地を変えるときに同時に変えた。糞便の接種後、定常状態に達するまで（通常 2 週間）培養し、培養液の顕微鏡学的一般性状、細胞の脂肪酸、通性大腸菌及び腸球菌を含む正常細菌叢の対象細菌数等の腸内細菌の性状等について調べた。

定常状態に達すると、各ケモスタットに TC が添加（0、0.15、1.5 及び 15 mg/mL）された。これらの用量は 0、0.025、0.25 及び 2.5 mg/kg 体重の ADI 値に相当し、1 g の糞便又は結腸内容に TC が約 100 μg 存在すると推定される。ケモスタットの細菌数は通常の結腸の状態を模倣したものである。

試料採取は、TC 添加前（試験開始 17～24 日）及び添加中（試験開始 25～33 日）に実施された。（参照 23）

a. 定着抵抗性（colonization resistance）に対する TC 類の影響

抵抗性に及ぼす TC 類の影響については、連続フローのケモスタットシステムによる試験が実施されている。

ケモスタットに糞便を接種し定常状態に達した後、TC を添加（0、0.15、1.5 及び 15 mg/L、試験開始 25～33 日）した。試験開始 33、34 及び 35 日後に各ケモスタットに *Clostridium difficile* VPI 10463 の生菌 10^7 個を接種し、外来微生物の定着を阻害する細菌叢の能力について調べた。試料は試験開始 34～42 日に採取した。対照試料は TC の添加前及び添加中に採取し、細菌数及び毒性価の背景データとした。試料は新たな芽胞を選択するためにあらかじめエタノールで洗浄するか又は洗浄せずに、選択培地（D-cycloserine, cefotoxin, and fructose agar : CCFA）を用いて *C.difficile* の培養を行

った。CCFA 培地では、エタノールで洗浄しない場合、他の *Clostoridium* sp.と、少なくとも 1 種の *Enterococcus* sp.が増殖した。*C.difficile* の toxin A の濃度も測定した。糞便を接種していない陽性対照のケモスタットに *C. difficile* VPI 10463 を接種し、糞便を接種しないケモスタットで *C. difficile* が定着可能であることが示された。このケモスタットでは、最初の 72 時間は菌数が減少したが、*C. difficile* がケモスタットの環境に適応すると（接種約 6 日後）、菌数は 10^5～10^6 個/mL に増加した。

試験に用いたケモスタットでは、陽性対照と異なり *C. difficile* は定着せず、接種初期において toxin A の産生もみられなかった。これらは、CCFA 培地における *C. difficile* の培養により確認されたものではなかった。なぜならば、CCFA 培地における菌数が、*C. difficile* 非接種・糞便接種ケモスタットと、*C. difficile* 接種・糞便非接種の対照ケモスタットで、しばしば同様か、それ以上であったためである。このバックグラウンドを構成する菌種は同定されていない。

以上の内容をまとめると、定着抵抗性を欠く陽性対照ケモスタット（糞便非接種）において、*C. difficile* は定着した。さらに、糞便接種ケモスタットに TC を添加（0、0.15、1.5 及び 15 mg/L）しても、*C. difficile* が定着するレベルまで、定常状態の細菌叢の定着抵抗性を減じることはなかった。（参照 23）

b. TC の耐性菌選択試験

対照のケモスタットと TC（0.15、1.5 及び 15 mg/L）を添加したケモスタットにおける腸球菌、*E. coli* 及び *Bacteroides fragilis* の TC 耐性株数を比較した。まず、TC に対する耐性の背景値がケモスタットに接種した糞便で調べられた。分離された TC 耐性株の割合を表 31 に示した。

表 31　糞便中細菌の TC に対する耐性の背景値

TC (mg/L)	耐性の割合（%）	
	E. coli	腸球菌
4	3	ND
8	3	91
16	3	92
32	ND	91
64	ND	91

ND：設定せず

E. coli の耐性株数の増加は、背景値（8 mg/L で 3 %）と比較して求められた。20～300 コロニーが存在する McConkey 寒天培地から得られた *E. coli* を TC（4、8 又は 16 mg/L）を含む寒天に接種した。培養 16 及び 24 時間後、マスタープレート上の細菌数と TC を含むプレートの細菌数とを比較した。TC の最高添加量（15 mg/L）において、耐性 *E. coli* の割合は添加開始 24 時間後までに 20 %未満から 50 %超に増加し、添加開

始 48 時間後には 60 %超に達した。添加を継続したにもかかわらず、その後耐性 *E. coli* の割合は減少し始め、添加開始 6 日後には 35 %にまで減少した。非添加対照ケモスタットでは、耐性株の割合は 5 %を超えることはなかった。TC を 0.15 及び 1.5 mg/L 添加したケモスタットでは、結果にばらつきがみられた。腸球菌及び *B. fragilis* の耐性にはほとんど影響はみられず、おそらくこれらの細菌の高い耐性率（60～100 %）によるものと考えられた。さらに、これらの細菌の耐性は試験開始時から非常に高く（ケモスタットに接種した糞便中の腸球菌の 91 %が TC に耐性）、TC を添加しても計測可能な影響はみられなかった。ケモスタットにおける *B. fragilis* の TC 耐性は最低でも 50 %を超え、ほとんどは 90 %に近い値であった。（参照 23）

④ OTC と他抗菌性物質併用の影響

Staphylococcus aureus ATCC 9144 を 30 ppb の OTC に 14 日間暴露した後 OTC の MIC を測定したが、抗菌性物質に暴露されていない細菌と同様であった。このことから 30 ppb は *in vitro* で耐性菌を選択するのに十分ではないと考えられた。OTC を低濃度の他の抗菌性物質（フラジオマイシン、エリスロマイシン、スルファメタジン及び/又はジヒドロストレプトマイシン）と併用した場合、MIC は上昇した。*S. aureus* ATCC 9144 及び *Enterobacter cloacae* B520 と低用量の抗菌性物質を 14 日間培養した結果、同様な結果が得られている。これらの結果から、抗菌性物質との併用により、細菌の感受性が低下する可能性があることが判明した。（参照 23）

⑤ OTC の *E. coli* の耐性獲得に対する影響

低濃度の抗生物質が *E. coli* の株間における耐性の接合伝達に及ぼす影響について、レシピエント（受容菌）及びドナー（供与菌）を接種した容器に OTC を添加（0.01、0.1 及び 1.0 μg/L）して調べた結果、耐性プラスミドの伝達頻度は増加しなかった。しかし、OTC 濃度が 0.01 μg/L では、耐性プラスミドの伝達頻度は減少した。同様の試験において、鶏糞由来の *E. coli* CS-1 及びヒト腸内細菌の *E. cloacae* B520 を用いて耐性の進行について調べた。いずれの菌も 0.1～5 μg/L の濃度の CTC 及び OTC に対して感受性が低下した。他の抗菌性物質（ストレプトマイシン、タイロシン、スルファメタジン、バシトラシン、ヴァージニアマイシン、フラボマイシン及びモネンシン）では 1.0 μg/L の濃度で感受性の変化はみられなかった。しかし、耐性の測定に用いた菌株及び方法により大きなばらつきがみられた。（参照 23）

（２）*In vivo* 試験

① マウスを用いた投与試験

無菌マウスに *E. coli* K-12 株の 3 つのクローンが導入され、菌は増殖して安定集団を形成した。その後、OTC を飲水投与したところ、感受性菌優勢な状態が維持された。このマウスモデルにおける最小選択濃度は 8～12 μg/mL であった。これらの OTC 濃度は感受性株を用いた MIC（0.5 μg/mL）より高かった。

同じ菌株を用いた *in vitro* 試験では、OTC の最小選択濃度は 0.05 μg/mL で、MIC の 1/10 であった。（参照 5）

マウスにおける *S.aureus* に対する *in vivo* 活性を調べた結果、ED_{50} は OTC、CTC 及び TC でそれぞれ 5.8、7.6 及び 7.2 mg/kg 体重であった。（参照 4）

無菌マウスにヒト細菌叢を移植した試験では、CTC の飲水投与（0.5 μg/mL）で耐性 *E. coli* が増加した。

無菌マウスに 2 つの同質遺伝子系統の *E. coli*（片方は R プラスミドを有する）を移植し、TC を 10〜15 日間飲水投与した。TC の最低濃度は 6.5 μg/mL であり、この場合糞中濃度は 0.5 μg/g となった。この値はプラスミドを有しない株の MIC の 1/2 であった。この濃度では、腸内の感受性株を死滅させることはなかったが、このモデルには障壁効果に関与する優勢な嫌気性細菌叢は含まれていなかった。

無菌マウスに子豚由来の糞中細菌叢を移植し、CTC を飲水投与（20 μg/mL）した。その結果、CTC 耐性の乳糖発酵性細菌の出現が増加した。（参照 23）

② ラットを用いた投与試験

成熟ラット（9 匹/投与群、3 匹/対照群）を用いた OTC の混餌投与による漸増投与試験が実施された。0 及び 10 ppm で 6 週間混餌投与後、混餌濃度を 50 ppm に上げてさらに 2 週間投与した。

その結果、投与群の糞中に OTC 耐性菌の出現はみられなかった。（参照 5）

③ イヌを用いた投与試験

成熟イヌ（ビーグル種、5 匹/群）を用いた OTC の 44 日間混餌投与（0、2 及び 10 ppm）試験が実施された。試験期間中の糞を比較プレート計数により調べた結果、10 ppm 投与群で耐性菌への変化がみられた。2 ppm（50 μg/kg 体重/日）群に影響はみられなかった。（参照 5）

④ 七面鳥を用いた投与試験

七面鳥を用いた OTC の 18 週間混餌投与（0、50 及び 100 ppm）試験が実施された。投与開始 8、16 及び 18 週後に血液及び肝臓から菌を分離し、8 種の抗菌性物質に対する耐性について調べた。抗菌性物質に対する耐性は、OTC 濃度の上昇に伴い増加した。（参照 5）

（３）ヒトの知見

① 健康なヒトへの投与試験

健康な成人ボランティアにより低用量の OTC の糞中細菌叢に対する生態学的影響に

ついて検討された。30 名の被験者では週に 1 回、4 週連続で、腸内細菌（Enterobacteriaceae）総数及び OTC 耐性腸内細菌について調べられた。別の 14 名のボランティアでは、OTC の 7 日間経口投与試験（2(6 名)、20(6 名)及び 2,000 mg/ヒト/日(2 名)、2 回/日投与）が実施された。糞中 OTC 濃度、総嫌気性菌数並びに主要嫌気性菌の形態学的及び生理学的特徴が報告された。投与前、投与開始 7 日後及び最終投与 7 日後に、これらの主要嫌気性菌の MIC が測定され、総菌数及び OTC 耐性腸内細菌数が調べられた。

その結果、2,000 mg/ ヒト/日投与で主要嫌気性菌及び OTC 感受性腸内細菌が効果的に減少し、その間に OTC 耐性腸内細菌の著しい増殖が観察され、酵母が定着した。

20 mg/ヒト/日投与では、主要嫌気性菌叢の組成に影響は及ぼさず、外来性の細菌の定着は観察されなかった。しかし、OTC 感受性腸内細菌が排除されなかった場合、大部分の OTC 感受性嫌気性菌は消失した。このことから、この用量の OTC が消化管内で生態学的影響を及ぼすことが示唆された。

2 mg/ヒト/日投与では、糞中細菌叢の組成及び OTC 感受性に変化はみられなかった。

本試験における NOAEL は 2 mg/ヒト/日と考えられた。（参照 5、23）

上記試験において、投与前及び投与開始 7 日後の TC 感受性及び TC 耐性腸内細菌数における個人差の検定が Wilcoxon test の序列法を用いて行われた。その結果、各投与群とも有意な個人差はみられなかった。（参照 24）

ボランティアに TC を 4 日間投与（0、50 及び 1,000 mg/ヒト/日）した。その結果、高用量では *E. coli* の腸管からの除去量が増加したが、低用量では増加しなかったことから、50 mg/ヒト/日の TC ではヒト腸内細菌叢の定着障壁を撹乱させないと考えられた。

健常なヒトに OTC を 5 日間経口投与（1 g/ヒト/日）した結果、おそらく腸内細菌叢の代謝により生成されたと考えられる胆汁酸のけん化性抱合体の糞便中濃度が減少した。また、コレステロールからコプロスタノール及びコプロスタノンへの細菌による変換が減少し、糞便中の中性ステロール量が減少し、糞便中のエストロゲン複合物の排泄が増加した。

上記と同用量の TC では、*E. coli* の TC 耐性株数が増加した。

TC 類の最小有効量（1 g/ヒト/日）では、8～10 日間の経口投与で好気性又は嫌気性菌量に最小限の影響が認められるのみであった。TC は、この量を分けて投与されると、まれに軽度の副作用（吐き気、下痢及び嘔吐）を起こすことがあるが、投与を中止すると消失する。（参照 23）

② 治療における投与の影響

TC 類を用いた治療により、特に糖尿病や抵抗性が低下している患者では、これらの薬剤に感受性のない細菌、酵母及び真菌の感染速度が速くなる。（参照 4）

TC を用いた治療後にヒトにおいて耐性 *E. coli* が出現すると報告されているが、耐性菌は最終投与後に時間の経過とともに減少した。

初期の試験で、OTC を 6 か月間投与（10 mg/ヒト/日）されたヒトで耐性大腸菌及び酵母が増加したが、この影響は一過性のもので、耐性の腸内細菌は投与前にも存在していた。

尋常性痤瘡の治療のため TC を長期にわたり投与（100 mg/ヒト/日）された場合、腸内細菌叢の耐性パターンが変化し、伝達性 R 因子細菌を有するヒトの割合及び多剤耐性菌株数が増加した。（参照 23）

③ 酵素及び腸内細菌叢の生化学的パラメータに対する影響

TC 類は高濃度で腸に到達し、投与 48 時間以内に腸内細菌叢を攪乱させる。腸内細菌叢の攪乱は、治療用量又はそれ以下の用量でもおこる。耐性菌を誘導し、代謝活性及び腸内細菌叢の定着抵抗性（定着障壁）を変化させて病原性菌、日和見感染菌及び耐性菌の異常増殖を招き、明らかな悪性影響は伴わないが、腸内細菌叢のバランスを変化させる。

TC 類は、同様の抗菌活性を有する広域抗菌性物質と考えられている。これらの薬剤は本来グラム陽性菌に高い抗菌活性を有しているが、多くの細菌が TC 類に対し耐性となった。TC 類に耐性の嫌気性菌も出現している。TC 類の静菌作用は、細菌のタンパク質合成阻害によるものである。リボソームの 30S サブユニットに結合し、アミノアシル-tRNA のリボソーム受容体への結合を妨げる。TC 類のタンパク質合成及び細胞増殖に対する阻害作用は、投与を中止すると通常回復する。TC は他の TC 類より選択的に耐性を獲得すると考えられるが、TC 類のどれか一つに耐性を獲得した細菌は、しばしば他の TC 類にも耐性となる。

ヒトボランティアに治療用量の OTC を投与した結果、腸内細菌叢の代謝に変化がみられた。投与により、腸内細菌叢による生化学的過程における糞便中性ステロールのエステル化及び置換が著しく減少した。治療用量の OTC の投与で、男性では抱合型エストロゲンの糞便中濃度が上昇するが、これは腸内細菌叢で生成される β-グルクロニダーゼの加水分解作用が低下することに起因すると考えられた。避妊薬であるエチニルエストラジオールを服用している女性が TC を投与されると、エストロゲンの腸内吸収が減少することにより、エストロゲンの平均半減期が著しく短くなり、エチニルエストラジ

オールの糞便中への排泄が増加した。TC を投与すると、腸内細菌叢の β-グルクロニダーゼ活性が低下し、そのためにエストロゲンの代謝が変化した。健康なボランティアに治療用量の TC を投与し、続いて潰瘍性大腸炎の治療薬であるサリチルアゾスルファピリジン（SASP）を投与した結果、SASP の代謝に変化が生じた。TC を投与しない場合、被験者は糞便中に SASP の分解産物を排泄し、投与した場合は SASP の未変化体を排泄し、細菌のアゾリダクターゼの活性低下がみられた。また、通常腸内で代謝される強心配糖体であるジゴキシンの代謝にも、抗菌性物質が腸内細菌叢に作用することにより変化が生じることが判明した。腸内細菌叢、主に嫌気性菌 *Eubacterium lentum* の代謝活性は、ラクトン環の還元及び配糖体部分の加水分解と関連している。TC を用いた治療により、ジゴキシンの還元物質の尿中排泄は減少し、その結果、ジゴキシンの血清中濃度が上昇し、ジギタリスの毒性が発現する可能性がある。

下痢及び重複感染は、TC 類を用いた治療を制限する一般的な副作用である。TC 類は、多くの好気性及び嫌気性大腸菌群並びにグラム陽性芽胞菌の増殖を阻害する。糞便性大腸菌群数が減少すると、TC 耐性菌（特に酵母及び腸球菌）、*Proteus* 及び *Pseudomonas* が異常増殖し、重複感染が発生する可能性がある。TC を用いた治療により生じた重複感染のうち、抗菌性物質による下痢及び *Clostridium difficile* の異常増殖により生じたサイトトキシンによる偽膜性腸炎がヒトにとって最も重要である。胃腸障害の発生は用量相関的に増加する。通常、投与を中止して数日以内に正常な腸内細菌叢が修復される。（参照 23）

Ⅲ．食品健康影響評価

１．国際機関及び日本における評価

（１）JECFA における評価

JECFA では、第 12 回会合（1968 年）で OTC、CTC 及び TC がグループとして評価され、暫定的な ADI（0～0.15 mg/kg 体重/日）が設定された。第 36 回会合（1990 年）で OTC が再評価され、ヒトボランティアの試験における腸内細菌叢に及ぼす影響から得られた NOAEL（2 mg/ヒト/日）に安全係数 10 を適用し ADI（0～0.003 mg/kg 体重/日）が設定された。その後第 45 回会合（1995 年）で、OTC、CTC 及び TC の抗菌活性が同様であることを考慮し、OTC、CTC 及び TC の ADI として 0～0.003 mg/kg 体重/日（単独又は和として）が設定された。（参照 25）

第 50 回会議（1998 年）では、ケモスタットシステムを用いた試験の結果、TC を添加後の *E. coli* の耐性に対する影響は、ヒト腸内細菌叢に対する影響の報告所見と一致しており、耐性菌の選択はヒト腸内細菌への影響を評価するための非常に感受性の高いエンドポイントであること、及びその影響においてはほとんど個体差がみられないことから、安全係数は不要であると判断された。その結果、ADI が見直され、ヒトボランティアの試験で得られた NOAEL（2 mg/ヒト/日）に基づき、OTC、CTC 及び TC の ADI として 0～0.03 mg/kg 体重/日（単独又は和として）が設定されている。（参照 23）

（２）EMEA における評価

EMEA では、OTC、CTC 及び TC の抗菌活性が同様であることを考慮し、JECFA（第 45 回会合；1995 年）の評価を支持し、OTC、CTC 及び TC のグループ ADI として 0～0.003 mg/kg 体重/日が設定されている（1995 年）。（参照 26）

（３）日本における評価

日本では、OTC、CTC 及び TC について 1999 年に厚生省（当時）の食品衛生調査会において評価されている。

OTC、CTC 及び TC の毒性学的試験における最も小さい指標は、OTC の Wistar 系ラットを用いた多世代生殖試験における NOAEL 18 mg/kg 体重/日としているが毒性学的 ADI は設定していない。

OTC、CTC 及び TC の抗菌活性は同様であり、安全性について最も重要な知見は、ヒト腸内常在細菌叢に与える影響についての知見であり、耐性腸内細菌の選択が最も感受性が高い評価指標であると考えられるとし、OTC をヒトに投与した試験で得られた NOAEL 0.03 mg/kg 体重/日に基づき ADI を設定している。また、同試験における 0.03 mg/kg 体重/日投与群のデータからは個体間での差異はほとんど無視できると判断でき、ケモスタットシステムを用いた試験において 0.25 mg/kg 体重/日相当の添加量においても耐性菌の選択がなかったため、安全係数の適用は必要ないと判断している。

以上のことから、OTC、CTC 及び TC の単独又はグループとしての ADI を 0.03 mg/kg 体重/日としている。（参照 27）

２．毒性学的 ADI について

遺伝毒性試験では、OTC の *in vitro* の前進突然変異試験（+S9）で細胞毒性が生じる濃度においてのみ陽性の結果が得られた。*in vivo* の小核試験では報告された 2 試験のうち 1 試験で陽性結果が得られているが、用量依存性は認められず、一方のより高用量を投与した試験では陰性であった。TC については *in vitro* の遺伝子突然変異試験及び *in vivo* の染色体異常試験で陽性結果が得られているが、TC がリボソームと結合することで起こるタンパク質合成阻害によるものと考えられた。CTC については、遺伝毒性試験はいずれも陰性であった。したがって、OTC、CTC 及び TC は生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

慢性毒性/発がん性試験では、ラットを用いた OTC の 103 週間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄の副腎で良性褐色細胞腫の用量依存的な発生がみられたが、対照群の生存率も低かったため、発生数の増加は意義のあるものとは考えられなかったこと及び雌の最高用量投与群で下垂体腺腫の発生率が増加したが下垂体過形成の発生は対照群より少なかったことから、OTC に発がん性はないと考えられた。また、TC 及び CTC に発がん性は認められなかった。

したがって、OTC、CTC 及び TC は遺伝毒性発がん物質ではないと考えられること

から、ADI を設定することが可能であると考えられた。

各種毒性試験において、投与の影響がみられた最も低い用量は、ラットを用いた OTC の発生毒性試験における胎児の前肢の骨化低下及び胚吸収増加がみられた 48 mg/kg 体重/日であり、最も小さい NOAEL はラットを用いた OTC の 2 世代生殖毒性試験の NOAEL 18 mg/kg 体重/日であった。

JECFA、EMEA 及び過去の日本での評価において、OTC、CTC 及び TC の安全性評価には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。

３．微生物学的 ADI について

微生物学的影響については、ヒトボランティアへの OTC の投与試験において、糞中細菌叢の組成及び OTC 感受性に及ぼす影響を指標とした NOAEL（2 mg/ヒト/日）が得られた。

TC のケモスタットシステムを用いた試験（用量：0.025、0.25 及び 2.5 mg/kg 体重/日相当）の結果、2.5 mg/kg 体重/日相当の添加では *E. coli* の耐性菌の数が僅かに増加し、添加開始 24 時間以内に 20 %未満から 50 %超に増加し、添加開始 48 時間後には 60 %を超えた。この割合は添加が継続していたにもかかわらず、添加開始 6 日後までに 35 %にまで減少した。非添加対照ケモスタットでは、耐性菌の割合は 5 %を超えることはなかった。0.025 及び 0.25 mg/kg 体重/日相当の添加で影響はみられなかった。

OTC、CTC 及び TC の抗菌活性は、ほぼ同様と考えられることから、上記のヒトボランティアへの OTC の投与試験の NOAEL を基に微生物学的 ADI を設定することができると考えられた。この試験において個体差がほとんどみられていないこと及びケモスタットシステムを用いた試験において 0.025 及び 0.25 mg/kg 体重/日相当の添加で影響はみられなかったことから、JECFA 及び過去の日本での評価と同様に、本委員会としても、安全係数を適用する必要はないと判断された。したがって、微生物学的 ADI は、ヒトボランティアへの OTC の投与試験から得られた NOAEL 2 mg/ヒト/日（0.03 mg/kg 体重/日）を基に、0.03 mg/kg 体重/日と設定するのが適当であると考えられた。

４．ADI の設定及び暴露評価対象物質について

微生物学的 ADI の 0.03 mg/kg 体重/日は、各種毒性試験において、投与の影響がみられた最も低い用量の 48 mg/kg 体重/日及び最も小さい NOAEL である 18 mg/kg 体重/日のいずれに対しても十分な安全域が得られていると考えられることから、OTC、CTC 及び TC の ADI として微生物学的 ADI の 0.03 mg/kg 体重/日を採用することが適当であると判断された。

以上より、OTC、CTC 及び TC の食品健康影響評価については、ADI として次の値を設定することが適当であると考えられる。

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	0.03 mg/kg 体重/日

（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単独又は和として）

オキシテトラサイクリンの農産物中における暴露評価対象物質をオキシテトラサイクリン（親化合物のみ）と設定した。

5．急性参照用量（ARfD）の設定について

OTC は農薬として使用されることから ARfD の設定について検討された。OTC の単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 33 に示されている。単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ヒトボランティアの腸内細菌叢に対する影響試験の無毒性量 2 mg/ヒト/日（0.03 mg/kg 体重/日）であったことから、これを根拠として、0.03 mg/kg 体重を OTC の ARfD と設定した。安全係数については、ADI の設定と同様の考え方に基づき、適用する必要はないと判断した。

＜参考＞

＜EPA、2006 年＞

cRfD	0.0005 mg/kg 体重/日
（cRfD 設定根拠資料）	細菌耐性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	44 日間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	0.05 mg/kg 体重/日
（不確実係数）	100
aRfD	設定の必要なし

（参照 39）

表 32　JECFA における各種試験の無毒性量等の比較

○　オキシテトラサイクリン：OTC

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）等
マウス	13 週間亜急性毒性試験	0、3,100、6,300、12,500、25,000、50,000 ppm（雄：392、741、1,845、3,821、8,300 雌：459、845、1,850、3,860、7,990） （OTC-HCl・混餌）	ー 25,000 ppm 以上投与群で 3~15 %の体重減少 50,000 ppm 投与群：雌のみに骨中 OTC 検出
	103 週間慢性毒性/発がん性併合試験	0、6,300、12,500 ppm （OTC-HCl・混餌）	1,372（12,500 ppm） 12,500 ppm 投与群：投与開始半年後のみ体重低値 発がん性なし
	生殖発生毒性試験	0、1,325、1,670、2,100 （OTC-HCl・経口）	1,670（母体毒性） 妊娠子宮重量、肝臓重量の減少 発生毒性なし
ラット	13 週間亜急性毒性試験	0、3,100、6,300、12,500、25,000、50,000 ppm（雄：198、394、778、1,576、3,352、雌：210、431、854、1,780、3,494） （OTC-HCl・混餌）	ー 全投与群：肝臓の小葉中心性脂肪変性、骨中 OTC 濃度の用量依存的増加
	24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験	0、100、1,000、3,000 ppm （OTC-HCl・混餌）	150（3,000 ppm） 毒性影響なし 発がん性なし
	103 週間慢性毒性/発がん性併合試験	0、25,000、50,000 ppm （OTC-HCl・混餌）	ー 50,000 ppm 投与群雄：投与開始 1 年間体重低値（5～8 %） 発がん性なし
	2 世代生殖毒性試験	0、360 ppm （OTC-HCl・混餌）	18（360 ppm） 毒性影響なし 生殖毒性なし
	発生毒性試験	0、250、1,000、2,000 ppm （OTC・混餌）	ー 毒性影響なし
		0、48、240、480 （OTC・経口）	ー 胎児前肢骨化低下、胚吸収増加

		0、1,200、1,350、1,500 （OTC-HCl・経口）	― 母動物：用量依存的な死亡率増加、呼吸困難、被毛粗剛、体重増加抑制、肝重量減少 胎児：体重減少 催奇形性なし
イヌ	12 か月間慢性毒性試験	0、5,000、10,000 ppm （OTC-HCl・混餌）	125（5,000 ppm） 精細管の精上皮変性
	24 か月間慢性毒性試験	0、1,000、3,000、10,000 ppm （OTC-HCl・混餌）	250（10,000 ppm） 毒性影響なし
毒性学的 ADI		設定なし	
毒性学的 ADI の設定根拠		NOAEL：18 mg/kg 体重/日以上（ラット 2 世代生殖毒性試験）が得られたが、ヒト腸内細菌に対する影響を安全性評価に用いる方が適切と考えられた。	
微生物学的 ADI		0.03 mg/kg 体重/日	
微生物学的 ADI の設定根拠		ヒトボランティアの腸内細菌叢に対する OTC の影響（2 mg/ヒト/日の用量で、糞中細菌叢の組成及び OTC 感受性に変化なし。）	
ADI		OTC、CTC 及び TC の ADI として 0.03 mg/kg 体重/日（単独又は和として）	

○　クロルテトラサイクリン：CTC

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）等
マウス	6 週間亜急性毒性試験	0、20、100 （CTC・経口）	― 血液学的検査に変化なし
	3 か月間亜急性毒性試験	0、20、100 （CTC・投与経路不明）	― 毒性徴候、血液学的検査に変化なし
	14 週間亜急性毒性試験	0、40、100（試験開始 4 週以降最高用量が 200） （CTC・経口）	200 毒性影響なし
	生殖毒性試験	0、175 ppm（0、25） （CTC・混餌）	― 有意な影響なし
ラット	28 日間亜急性毒性試験	0、20,000、50,000 ppm （0、2,000、5,000 ） （CTC・混餌）	― 5,000：体重増加抑制

	3 か月間亜急性毒性試験	0、150、300 （CTC・経口）	ー 血液学的検査に変化なし
	14 週間亜急性毒性試験	0、10、40、100 （試験開始 4 週以降最高用量が 200） （CTC・経口）	200 毒性影響なし
	52 週間慢性毒性試験	0、10,000、50,000 ppm（0、1,000、5,000） （CTC・混餌）	ー 死亡例、体重低値、全組織の黄色化
	慢性毒性/発がん性併合試験、（投与期間不明）	0、1、5、20、100、500、2,000、10,000、50,000 ppm（0、0.07、0.35、1.3、7、34、130、700、5,200） （CTC・混餌）	700（10,000 ppm） 死亡例、胃腸障害の徴候、体重増加抑制、WBC の減少、脾臓リンパ濾胞の黄色色素沈着、肺の単球浸潤、精巣萎縮、肝臓の脂肪浸潤 発がん性なし
	生殖毒性試験	0、45 ppm（0、2） （CTC・混餌）	ー 有意な影響なし
	2 世代生殖毒性試験	0、10,000 ppm（0、500） （CTC・混餌）	ー 親動物：雄；やや体重低値のみ 生殖毒性なし
イヌ	31 日間亜急性毒性試験	100(投与開始 1~17 日)、200(投与開始 18~31 日） （CTC・経口）	ー 毒性影響なし
	14 週間亜急性毒性試験	0、10、50、100 （CTC・投与経路不明）	ー 毒性影響なし
	9~15 週間亜急性毒性試験	100 （CTC・経口）	ー 毒性影響なし
	98 又は 121 日間亜急性毒性試験	98 日間：250 121 日間：250（2 週間投与＋3 週間休薬の繰り返し） （CTC・経口）	ー 98 日間投与群：死亡例、体重減少、無関心、摂餌量低下 Hb、RBC、顆粒球、総白血球の減少 脂肪肝、骨髄の枯渇等
	54 週間慢性毒性試験	10、100 （CTC-HCl・経口）	100 投与群：試験期間前半の胃腸障害 100：骨の僅かな黄色化、慢性胃炎
毒性学的 ADI		設定なし	

毒性学的 ADI の設定根拠	NOAEL：100 mg/kg 体重/日以上（イヌ 54 週間慢性毒性試験）が得られたが、ヒト腸内細菌に対する影響を安全性評価に用いる方が適切であり、十分な安全域があると考えられた。
微生物学的 ADI	0.03 mg/kg 体重/日
微生物学的 ADI の設定根拠	ヒトボランティアの腸内細菌叢に対する OTC の影響（2 mg/ヒト/日の用量で、糞中細菌叢の組成及び OTC 感受性に変化なし。） TC、CTC、OTC の抗菌活性が同様である
ADI	OTC、CTC 及び TC の ADI として 0.03 mg/kg 体重/日（単独又は和として）

○ テトラサイクリン：TC

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重/日）	NOAEL（mg/kg 体重/日）等
マウス	6 週間亜急性毒性試験	0、20、100 （TC-HCl・経口）	－ 血液学的検査に変化なし
	13 週間亜急性毒性試験	0、3,100、6,300、12,500、25,000、50,000 ppm（0、470、950、1,800、3,700、7,500） （TC-HCl・混餌）	－ 50,000 ppm 投与群で僅かな最終体重減少 骨中 TC 濃度の用量依存的増加
	103 週間慢性毒性/発がん性併合試験	0、12,500、25,000 ppm（雄：0、1,500、3,000、雌：0、1,500、3,500） （TC-HCl・混餌）	－ 毒性影響なし 発がん性なし
ラット	13 週間亜急性毒性試験	0、3,100、6,300、12,500、25,000、50,000 ppm（0、155、315、625、1,250、2,500） （TC-HCl・混餌）	－ 25,000 ppm 以上投与群：雄；肝臓の細胞質空胞変性、雌雄；骨髄萎縮 骨中 TC 濃度の用量依存的増加
	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、100、1,000、3,000 ppm（0、5、50、150 ） （TC-HCl・混餌）	－ 毒性影響なし 3,000 ppm 投与群：長骨及び頭蓋冠の黄色化 発がん性なし（腫瘍発生率の増加なし）

	発生毒性試験	0、150~200 mg/匹/日 （TC-HCl・投与経路不明） GroupⅠ:妊娠 1~18 日に投与 GroupⅡ：分娩後 1~28 日に投与	ー 毒性影響なし GroupⅡ：生後 28 日の脚の長さが短い 児の骨格：TC に起因する蛍光
		0、54、270、540（TC・経口） 0、40、200、400（TC-HCl・経口）	ー 高用量投与群：前肢の骨化遅延 催奇形性なし
	発生毒性試験	0、500 ppm（0、25 ） （TC-HCl・混餌）	ー 帝王切開群：水尿管、分裂腰椎
イヌ	98 日間亜急性毒性試験	0、250 （TC・経口）	ー 毒性影響なし
	3 か月間亜急性毒性試験	20、200 （TC・経口）	ー 毒性影響なし
	24 か月間慢性毒性試験	1,000、3,000、10,000 ppm （25、75、250） （TC・混餌）	ー 毒性影響なし 投与群：骨組織の着色（黄色）
毒性学的 ADI		設定なし	
毒性学的 ADI の設定根拠			
微生物学的 ADI		0.03 mg/kg 体重/日	
微生物学的 ADI の設定根拠		ヒトボランティアの腸内細菌叢に対する OTC の影響（2 mg/ヒト/日の用量で､糞中細菌叢の組成及び OTC 感受性に変化なし。） TC、CTC、OTC の抗菌活性が同様である	
ADI		OTC、CTC 及び TC の ADI として 0.03 mg/kg 体重/日（単独又は和として）	

表 33　オキシテトラサイクリンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント[1)] （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）
ラット	急性毒性試験	雄：6,250、7,500、9,000 雌：5,208、6,250、7,500、9,000	－ 自発運動量減少等（投与直後～投与 8 時間後）
マウス	急性毒性試験	雌雄：9,000	－ 自発運動量減少等（投与直後～投与 6 時間後）
ヒト	腸内細菌叢に対する影響試験	2、20、2,000 （mg/ヒト/日）	0.03（2 mg/ヒト/日） OTC 感受性嫌気性細菌叢の消失による消化管内での影響
ARfD			NOAEL：0.03 ARfD：0.03
ARfD 設定根拠資料			ヒトボランティアの腸内細菌叢に対する影響試験

ARfD：急性参照用量　NOAEL：無毒性量
－：無毒性量は設定できなかった。
1) 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

＜別紙1：検査値等略称＞

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリフォスファターゼ
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
BSP	ブロモスルフォフタレイン（Bromosulfophthalein）
BUN	血中尿素窒素
CFU	コロニー形成単位
CHL 細胞	チャイニーズハムスター肺由来細胞
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C_{max}	最高濃度
ED_{50}	半数有効濃度（Effective Dose）
EMEA	欧州医薬品庁
Hb	ヘモグロビン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD_{50}	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC_{50}	50 %発育阻止濃度
MIC_{90}	90 %発育阻止濃度
NOAEL	最大無毒性量
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PSP	フェノールスルフォンフタレイン（Phenolsulfonphthalein）
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TG	中性脂肪
Vd	分布容積
WBC	白血球数

＜別紙２：作物残留試験成績＞

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲[#] [玄米] 1976 年度	1	30	3	46	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			6	25	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	30	3	32	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			6	25	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稲[#] [わら] 1976 年度	1	30	3	46	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			6	25	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	30	3	32	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			6	25	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
水稲[#] [玄米] 1976 年度	1	30	3	52			<0.05	<0.05
			6	52			<0.05	<0.05
	1	30	3	64			<0.05	<0.05
			5	54			<0.05	<0.05
水稲[#] [わら] 1976 年度	1	30	3	52			<0.05	<0.05
			6	52			<0.05	<0.05
	1	30	3	64			<0.05	<0.05
			5	54			<0.05	<0.05
ばれいしょ (露地) [塊茎] 1974 年度	1	15	8[a]	23	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	30	8[a]	23	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ばれいしょ (露地) [塊茎] 1977 年度	1	1.5 又は 3.75 mg/L 種いも浸 漬(15 分間)	1	161	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
				161	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	1		1	103	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
				103	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
ばれいしょ (露地) [塊茎] 1979 年度	1	8.25～37.2	4	21	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025
	1		8[a]	21	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025
ばれいしょ (露地) [塊茎] 1991 年度	1	30x1+45x 4	5	7	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				14	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				21	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	1	45	5	7	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				14	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				21	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
ばれいしょ (露地) [塊茎] 2002 年度	1	42.5mg/L 種いも浸 漬(5～10 秒)＋255	6	14	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05
				21	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05
				28	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05
	1		6	14	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05
				21	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05
				28	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
ばれいしょ (露地) [塊茎] 2005年度	1	18～22.5、31.5	5	3	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				7	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				14	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				21	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	1		5	3	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				7	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				14	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
				21	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
こんにゃくいも [可食部] 1974年度	1	52.5	1	27[a]			<0.02	<0.02
	1	27	1	31			<0.02	<0.02
こんにゃくいも (露地) [可食部] 1980年度	1	0.6 mg/L 種いも浸漬(1時間)	1	163	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	1		1	152	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
だいこん (露地) [根部] 1995年度	1	340	3	15	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				22	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	453	3	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
だいこん (露地) [葉部] 1995年度	1	340	3	15	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				22	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	453	3	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
はくさい [可食部] 1973年度	1	15、22.5	2	7[a]			<0.01	<0.01
			4	7[a]			<0.01	<0.01
	1	18、27、30	2	7[a]			<0.01	<0.01
				10[a]			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
			4	7[a]			<0.01	<0.01
				14			<0.01	<0.01
キャベツ (露地) [葉茎] 1998年度	1	15	2	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1		2	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
キャベツ (露地) [葉球] 2011 年度	1	503	2	7	0.01	0.01		
				14	<0.01	<0.01		
				21	<0.01	<0.01		
				28	<0.01	<0.01		
	1	340	2	7	0.05	0.05		
				14	0.01	0.01		
				21	0.02	0.02		
				28	<0.01	<0.01		
ブロッコリー (露地) [花蕾] 2011 年度	1	502	2	7[a]	0.06	0.06	0.04	0.04
				14	0.01	0.01	<0.01	<0.01
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	354	2	7[a]	0.54	0.54	0.29	0.29
				14	0.05	0.04	0.03	0.03
				21	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				28	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
レタス (露地) [茎葉] 1997 年度	1	11.3	2	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1		2	14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
たまねぎ [可食部] 1974 年度	1	22.5	6[a]	12	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
たまねぎ (露地) [鱗茎] 1991 年度	1	15～27	3	12	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
			6[a]	12	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
たまねぎ (露地) [鱗茎] 1991 年度	1	30x1+45x 1+60x3	5	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	60	5	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
にんにく (露地) [鱗茎] 1993 年度	1	37.5	3	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	45	3	7	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				14	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
トマト (施設) [果実] 2011 年度	1	510	2	7	0.06	0.06	0.05	0.05
				14	0.05	0.04	0.05	0.04
				21	0.02	0.02	0.04	0.04
				28	0.03	0.02	0.01	0.01

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
トマト (施設) [果実] 2011 年度	1	478	2	7	0.10	0.10	0.10	0.10
				14	0.05	0.05	0.03	0.03
				21	0.03	0.03	0.02	0.02
				28	0.03	0.03	0.02	0.02
きゅうり (露地) [可食部] 1982 年度	1	1.13mg/L 種子浸漬 (2 時間)	1	66	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	1		1	69	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
みかん# [果肉] 1973 年度	1	75	3	87			<0.01	<0.01
				112			<0.01	<0.01
				129			<0.01	<0.01
			4	26			<0.01	<0.01
				54			<0.01	<0.01
				71			<0.01	<0.01
	1	90	3	90			<0.01	<0.01
				108			<0.01	<0.01
				118			<0.01	<0.01
			4	30			<0.01	<0.01
				48			<0.01	<0.01
				58			<0.01	<0.01
みかん# [ジュース] 1973 年度	1	75	3	87			<0.01	<0.01
			4	26			<0.01	<0.01
	1	90	4	30			<0.01	<0.01
みかん (露地) [果肉] 2009 年度	1	1,190	2	28[a]	<0.01	<0.01		
				35[a]	<0.01	<0.01		
				43[a]	<0.01	<0.01		
				49[a]	<0.01	<0.01		
				57[a]	<0.01	<0.01		
	1	1,060	2	28[a]	<0.01	<0.01		
				35[a]	<0.01	<0.01		
				42[a]	<0.01	<0.01		
				49[a]	<0.01	<0.01		
				56[a]	<0.01	<0.01		

<table>
<tr><th rowspan="3">作物名
(栽培形態)
[分析部位]
実施年度</th><th rowspan="3">試験
ほ場
数</th><th rowspan="3">使用量
(g ai/ha)</th><th rowspan="3">回数
(回)</th><th rowspan="3">PHI
(日)</th><th colspan="4">残留値(mg/kg)</th></tr>
<tr><th colspan="2">公的分析機関</th><th colspan="2">社内分析機関</th></tr>
<tr><th>最高値</th><th>平均値</th><th>最高値</th><th>平均値</th></tr>
<tr><td rowspan="10">みかん
(露地)
[果肉]
2009 年度</td><td rowspan="5">1</td><td rowspan="5">1,190</td><td rowspan="5">2</td><td>28[a]</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td rowspan="5"></td><td rowspan="5"></td></tr>
<tr><td>35[a]</td><td><0.01</td><td><0.01</td></tr>
<tr><td>43[a]</td><td><0.01</td><td><0.01</td></tr>
<tr><td>49[a]</td><td><0.01</td><td><0.01</td></tr>
<tr><td>57[a]</td><td><0.01</td><td><0.01</td></tr>
<tr><td rowspan="5">1</td><td rowspan="5">1,060</td><td rowspan="5">2</td><td>28[a]</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td rowspan="5"></td><td rowspan="5"></td></tr>
<tr><td>35[a]</td><td><0.01</td><td><0.01</td></tr>
<tr><td>42[a]</td><td><0.01</td><td><0.01</td></tr>
<tr><td>49[a]</td><td><0.01</td><td><0.01</td></tr>
<tr><td>56[a]</td><td><0.01</td><td><0.01</td></tr>
<tr><td rowspan="6">なつみかん#
(露地)
[果肉]
1989 年度</td><td rowspan="3">1</td><td rowspan="6">75</td><td rowspan="3">5</td><td>22</td><td><0.03</td><td><0.03</td><td><0.03</td><td><0.03</td></tr>
<tr><td>32</td><td><0.03</td><td><0.03</td><td><0.03</td><td><0.03</td></tr>
<tr><td>48</td><td><0.03</td><td><0.03</td><td><0.03</td><td><0.03</td></tr>
<tr><td rowspan="3">1</td><td rowspan="3">5</td><td>20</td><td><0.03</td><td><0.03</td><td><0.03</td><td><0.03</td></tr>
<tr><td>29</td><td><0.03</td><td><0.03</td><td><0.03</td><td><0.03</td></tr>
<tr><td>45</td><td><0.03</td><td><0.03</td><td><0.03</td><td><0.03</td></tr>
<tr><td rowspan="6">なつみかん#
(露地)
[果皮]
1989 年度</td><td rowspan="3">1</td><td rowspan="6">75</td><td rowspan="3">5</td><td>22</td><td><0.05</td><td><0.05</td><td><0.05</td><td><0.05</td></tr>
<tr><td>32</td><td><0.05</td><td><0.05</td><td><0.05</td><td><0.05</td></tr>
<tr><td>48</td><td><0.05</td><td><0.05</td><td><0.05</td><td><0.05</td></tr>
<tr><td rowspan="3">1</td><td rowspan="3">5</td><td>20</td><td><0.05</td><td><0.05</td><td><0.05</td><td><0.05</td></tr>
<tr><td>29</td><td><0.05</td><td><0.05</td><td><0.05</td><td><0.05</td></tr>
<tr><td>45</td><td><0.05</td><td><0.05</td><td><0.05</td><td><0.05</td></tr>
<tr><td rowspan="10">なつみかん
(露地)
[果実全体]
2009 年度</td><td rowspan="5">1</td><td rowspan="5">1,190</td><td rowspan="5">2</td><td>28[a]</td><td>0.03</td><td>0.03</td><td rowspan="5"></td><td rowspan="5"></td></tr>
<tr><td>35</td><td>0.02</td><td>0.02</td></tr>
<tr><td>42</td><td><0.01</td><td><0.01</td></tr>
<tr><td>49</td><td>0.01</td><td>0.01</td></tr>
<tr><td>56</td><td><0.01</td><td><0.01</td></tr>
<tr><td rowspan="5">1</td><td rowspan="5">1,020</td><td rowspan="5">2</td><td>28[a]</td><td><0.01</td><td><0.01</td><td rowspan="5"></td><td rowspan="5"></td></tr>
<tr><td>35</td><td><0.01</td><td><0.01</td></tr>
<tr><td>42</td><td><0.01</td><td><0.01</td></tr>
<tr><td>49</td><td><0.01</td><td><0.01</td></tr>
<tr><td>56</td><td><0.01</td><td><0.01</td></tr>
<tr><td rowspan="5">なつみかん
(露地)
[果実全体]
2009 年度</td><td rowspan="5">1</td><td rowspan="5">1,190</td><td rowspan="5">2</td><td>28[a]</td><td>0.03</td><td>0.03</td><td rowspan="5"></td><td rowspan="5"></td></tr>
<tr><td>35</td><td>0.01</td><td>0.01</td></tr>
<tr><td>42</td><td><0.01</td><td><0.01</td></tr>
<tr><td>49</td><td><0.01</td><td><0.01</td></tr>
<tr><td>56</td><td><0.01</td><td><0.01</td></tr>
</table>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
なつみかん (露地) [果実全体] 2009 年度	1	1,020	2	28[a]	<0.01	<0.01		
				35	<0.01	<0.01		
				42	<0.01	<0.01		
				49	<0.01	<0.01		
				56	<0.01	<0.01		
すだち (露地) [果実全体] 2008 年度	1	850	4[a]	7[a]	0.03	0.03		
				14[a]	0.02	0.02		
				21[a]	<0.01	<0.01		
				28[a]	0.02	0.02		
かぼす (露地) [果実全体] 2008 年度	1	1,050	4[a]	7[a]	0.04	0.04		
				14[a]	0.02	0.02		
				21[a]	0.02	0.02		
				28[a]	0.02	0.02		
りんご (露地無袋) [果実] 1997 年度	1	60	3	60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				75	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	75	3	60	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				75	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
なし (露地無袋) [果実] 1997 年度	1	60	3	60[a]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				75	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1		3	60[a]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				75	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
もも (無袋) [果肉] (実施年不明)	1	45、60	3[a]	60			<0.04	<0.04
			5[a]	60			<0.04	<0.04
			3[a]	64			<0.04	<0.04
			5[a]	64			<0.04	<0.04
	1	120	5[a]	8[a]			<0.04	<0.04
			10[a]	8[a]			<0.04	<0.04
			5[a]	17[a]			<0.04	<0.04
			10[a]	17[a]			<0.04	<0.04
もも (無袋) [果皮] (実施年不明)	1	45、60	3[a]	60			<0.04	<0.04
			5[a]	60			<0.04	<0.04
			3[a]	64			<0.04	<0.04
			5[a]	64			<0.04	<0.04
	1	120	5[a]	8[a]			<0.04	<0.04
			10[a]	8[a]			<0.04	<0.04
			5[a]	17[a]			<0.04	<0.04
			10[a]	17[a]			<0.04	<0.04
もも	1	453	5	14[a]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(露地無袋) [果肉] 1983年度				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	453～670	5	14[a]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
もも (露地無袋) [果皮] 1983年度	1	453	5	14[a]	0.05	0.05	0.06	0.06
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	453～670	5	14[a]	0.34	0.34	0.37	0.36
				21	0.12	0.12	0.11	0.11
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
ネクタリン (露地) [果実] 2003年度	1	453	5	13[a]	0.09	0.09		
				20[a]	0.05	0.05		
				28	<0.05	<0.05		
				35	<0.05	<0.05		
	1	567	5	14[a]	0.08	0.08		
				21[a]	0.06	0.06		
				27[a]	<0.05	<0.05		
				34	<0.05	<0.05		
あんず (露地) [果実] 2010年	1	369	2	14	0.03	0.03		
				21	0.02	0.02		
				28	0.01	0.01		
				35	<0.01	<0.01		
	1	340	2	14	0.01	0.01		
				21	0.01	0.01		
				28	0.04	0.04		
				35	0.02	0.02		
スモモ (露地) [果皮・果肉] 1991年度	1	453	3	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			3	21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
ウメ (露地無袋) [可食部] 1980年度	1	75	2	14[a]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			4	14[a]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	45	2	14[a]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			4	14[a]	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
ウメ (露地) [果実] 1999年度	1	510	5[a]	7[a]	0.18	0.18	0.21	0.20
				14[a]	0.09	0.08	0.11	0.10
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1		5[a]	7[a]	0.11	0.10	0.13	0.13
				14[a]	<0.05	<0.05	0.06	0.06
				21	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
				28	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
おうとう	1	549	2	7	0.03	0.03		

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
(施設) [果実] 2010年度				14	0.01	0.01		
				21	<0.01	<0.01		
				28	<0.01	<0.01		
	1	549	2	7	0.01	0.01		
				14	0.02	0.02		
				21	<0.01	<0.01		
				28	<0.01	<0.01		
キウイフルーツ (露地無袋) [果肉] 1986年度	1	60	3	169	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
	1	45	6	33	<0.03	<0.03	<0.03	<0.03
キウイフルーツ (露地無袋) [果皮] 1986年度	1	60	3	169	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
	1	45	6	33	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
みかんの皮# [果皮] 1973年度	1	75	3	87			<0.02	<0.02
				112			<0.02	<0.02
				129			<0.02	<0.02
			4	26			<0.02	<0.02
				54			<0.02	<0.02
				71			<0.02	<0.02
	1	90	3	90			<0.02	<0.02
				108			<0.02	<0.02
				118			<0.02	<0.02
			4	30			<0.02	<0.02
				48			<0.02	<0.02
				58			<0.02	<0.02
みかんの皮 (露地) [果皮] 2009年度	1	1,190	2	28[a]	0.04	0.04		
				35[a]	<0.01	<0.01		
				43[a]	0.01	0.01		
				49[a]	0.02	0.02		
				57[a]	<0.01	<0.01		
みかんの皮 (露地)	1	1,060	2	28[a]	0.02	0.02		
				35[a]	0.02	0.02		

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
[果皮] 2009 年度				42[a]	<0.01	<0.01		
				49[a]	0.01	0.01		
				56[a]	<0.01	<0.01		
みかんの皮 (露地) [果皮] 2009 年度	1	1,190	2	28[a]	0.03	0.02	／	／
				35[a]	0.01	0.01		
				43[a]	0.01	0.01		
				49[a]	0.02	0.02		
				57[a]	0.02	0.02		
	1	1,060	2	28[a]	0.05	0.04	／	／
				35[a]	0.02	0.02		
				42[a]	0.02	0.02		
				49[a]	0.02	0.02		
				56[a]	0.01	0.01		

[#]：登録又は申請されていない作物による試験成績は、作物名に[#]を付した。
[a]：使用回数及び使用時期（PHI）が登録又は申請された使用法から逸脱している作物は回数又は PHI に[a]を付した。
／：該当せず。

＜別紙3：推定摂取量＞

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児（1～6歳） (体重：16.5kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
キャベツ	0.05	24.1	1.21	11.6	0.58	19.0	0.95	23.8	1.19
ブロッコリー	0.04	5.2	0.21	3.3	0.13	5.5	0.22	5.7	0.23
トマト	0.10	32.1	3.21	19.0	1.90	32.0	3.20	36.6	3.66
なつみかんの果実全体	0.02	1.3	0.03	0.7	0.01	4.8	0.10	2.1	0.04
あんず	0.04	0.2	0.01	0.1	0.00	0.1	0.00	0.4	0.02
おうとう	0.03	0.4	0.01	0.7	0.02	0.1	0.00	0.3	0.01
合計			4.67		2.65		4.47		5.15

注）・残留値は、登録又は申請されている使用時期・使用回数による各試験区の平均値のうち最大値を用いた（参照　別紙2）。
・「ff」：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照40）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
・「摂取量」：残留値及び農産物摂取量から求めたOTCの推定摂取量（μg/人/日）
・ばれいしょ、こんにゃくいも、だいこん、はくさい、レタス、たまねぎ、にんにく、きゅうり、りんご、日本なし、もも、ネクタリン、すもも、うめ及びキウィーは全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算に用いなかった。

＜参照＞

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 廣川書店：グッドマン・ギルマン薬理書（下）第 10 版,高折修二,福田英臣,赤池昭紀,2002
3. クロルテトラサイクリンについての試験成績等の抄録
4. JECFA： Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO FOOD ADDITIVES SERIES 36, CHLORTETRACYCLINE and TETRACYCLINE. 1995
5. JECFA： Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO FOOD ADDITIVES SERIES 27, OXYTETRACYCLINE. 1990
6. 平成 19 年度残留基準見直しに関する資料（オキシテトラサイクリン）
7. アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリンの試験成績等の抄録（抜粋）
8. 飼料添加物アルキルトリメチルアンモニウムカルシウムオキシテトラサイクリンの試験成績等の抄録（抜粋）
9. JECFA; EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD. WHO Technical Report Series, No.864, Oxytetracycline, 1996
10. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Residues of some veterinary drugs in foods and animals. 41/8, Oxytetracycline. 1996
11. 塩酸オキシテトラサイクリン製剤の概要,2005
12. トラフグにおける塩酸オキシテトラサイクリン製剤の吸収等試験
13. 再評価申請時の添付資料概要（クロルテトラサイクリン）
14. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Residues of some veterinary drugs in foods and animals . 41/8 . Chlortetracycline.1996
15. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives： Residues of some veterinary drugs in foods and animals. 41/8 , Tetracycline,1996
16. 農薬抄録（オキシテトラサイクリン）
17. NRA;RESIDUE EVALUATION SECTION. EVALUATION REPORT, Oxytetracycline. 1998
18. JECFA; EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD. WHO Technical Report Series, No.911,Oxytetracycline,2002
19. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Residues of some veterinary drugs in foods and animals. 41/14, Oxytetracycline (Addendum).1996
20. APVMA： Application for an emergency use permit to allow the use of the registered product, CCD OTC (Oxytetracycline Hydrochloride Water Soluble Powder)(P52863),in medicated feed for finish, to treat an outbreak of endemic disease caused by Streptococcus iniae. Permit9909.2007

21. EPA, R.E.D. FACTS, Hydroxytetracycline Monohydrochloride and Oxytetracycline Calcium, U.S.A. Enviromental Protection Agency,1993
22. Bacharach AL, Clarak BJ et al. Comparative toxicity studies on ten antibiotics in current use. J Pharm Pharmacol, 11, 737-741.
23. JECFA： Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO FOOD ADDITIVES SERIES 41, 1998
24. Tancrede C.,Barakat R. Ecological impact of low doses of oxytetracycline on human intestinal microflora. Adv.Med.Vet.,1985. 161. (5) p457-463
25. JECFA; EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD. WHO Technical Report Series, No.888, Tetracyclines.1999
26. EMEA： COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE Oxytetracycline, Tetoracycline, Chlortetracycline. SUMMARY REPORT(3). 1995
27. 食品衛生調査会乳肉水産食品・毒性合同部会,クロルテトラサイクリン/オキシテトラサイクリン/テトラサイクリンの審議結果, 1998
28. 食品健康影響評価について（平成 23 年 11 月 15 日付け厚生労働省発食安 1115 第 7 及び 13 号)
29. オキシテトラサイクリンの作物残留試験成績：ファイザー株式会社、2009、2010 年、未公表
30. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 11 月 5 日付け府食第 969 号)
31. 食品健康影響評価について（平成 25 年 8 月 19 日付け厚生労働省発食安 0819 第 23 号)
32. 農薬抄録オキシテトラサイクリン（殺菌剤）（平成 25 年 5 月 30 日改訂）：ゾエティス・ジャパン株式会社、一部公表予定
33. オキシテトラサイクリン作物残留性試験成績（おうとう）：ゾエティス・ジャパン株式会社、未公表
34. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 11 月 11 日付け府食 917 号)
35. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 27 年厚生労働省告示第 30 号)
36. 食品健康影響評価について（平成 28 年 5 月 10 日付け厚生労働省発生食 0510 第 10 号)
37. 農薬抄録オキシテトラサイクリン（殺菌剤）（平成 26 年 11 月 27 日改訂）：ゾエティス・ジャパン株式会社、一部公表予定
38. 作物残留試験結果　オキシテトラサイクリン（トマト及びブロッコリー）：ゾエティス・ジャパン株式会社、未公表
39. US EPA：Report of the Food Quality Protection Act（FQPA）Tolerance Reassessment Progress and Risk Management Decision（TRED）for Oxytetracycline., 2006

40. 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物医薬品部会資料、2014 年 2 月 10 日）