

(案)

動物用医薬品・飼料添加物評価書

(薬物動態、残留試験)

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

2012年1月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 目次

	頁
〈審議の経緯〉 .....	3
〈食品安全委員会委員名簿〉 .....	3
〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉 .....	3
要 約 .....	4
I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要 .....	5
1. 用途 .....	5
2. 有効成分の一般名 .....	5
3. 化学名 .....	5
4. 分子式 .....	5
5. 分子量 .....	6
6. 構造式 .....	6
7. 使用目的及び使用状況等 .....	6
II. 安全性に係る知見の概要 .....	7
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄） .....	7
（1）薬物動態試験（マウス、OTC） .....	7
（2）薬物動態試験（マウス、CTC） .....	7
（3）薬物動態試験（ラット、TC） .....	7
（4）薬物動態試験（ラット、CTC） .....	8
（5）薬物動態試験（ラット及びモルモット、CTC） .....	10
（6）薬物動態試験（ラット及びイヌ、TC） .....	10
（7）薬物動態試験（ラット及びイヌ、CTC） .....	10
（8）薬物動態試験（ウサギ、OTC） .....	11
（9）薬物動態試験（ウサギ、CTC） .....	11
（10）薬物動態試験（イヌ、OTC） .....	11
（11）薬物動態試験（イヌ、TC） .....	11
（12）薬物動態試験（イヌ、CTC） .....	12
（13）薬物動態試験（牛、OTC） .....	12
（14）薬物動態試験（牛、CTC） .....	14
（15）薬物動態試験（豚、OTC） .....	14
（16）薬物動態試験（豚、TC） .....	16
（17）薬物動態試験（豚、CTC） .....	16
<del>（18）薬物動態試験（鶏、OTC） .....</del>	<del>16</del>
<del>（19）</del> （18）薬物動態試験（鶏、CTC） .....	16
<del>（20）</del> （19）薬物動態試験（魚類、OTC） .....	17
<del>（21）</del> （20）薬物動態試験（魚類、CTC） .....	19
<del>（22）</del> （21） <u>骨と歯の相互関係骨と歯に対する影響</u> .....	19

(2322) ヒトにおける知見 .....	20
2. 残留試験 .....	22
(1) 残留試験 (牛、OTC) .....	22
(2) 残留試験 (乳汁、OTC) .....	25
(3) 残留試験 (牛、TC) .....	25
(4) 残留試験 (牛、CTC) .....	25
(5) 残留試験 (乳汁、CTC) .....	27
(6) 残留試験 (豚、OTC) .....	28
(7) 残留試験 (豚、TC) .....	30
(8) 残留試験 (豚、CTC) .....	30
(9) 残留試験 (羊、CTC) .....	31
<del>    (10) 残留試験 (鶏、OTC) .....</del>	<del>32</del>
<del>    (11) 残留試験 (卵、OTC) .....</del>	<del>32</del>
(10) 残留試験 (鶏、TC) .....	32
(11) 残留試験 (鶏、CTC) .....	32
(12) 残留試験 (卵、CTC) .....	35
(13) 残留試験 (七面鳥、CTC) .....	37
(14) 残留試験 (えび、OTC) .....	37

D R A F T

1 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）

2011年 11月 15日 厚生労働大臣より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13号）

2012年 1月 10日 関係資料の接受

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

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

（2011年1月7日から）

小泉 直子（委員長）

熊谷 進（委員長代理\*）

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

\*：2011年1月13日から

4

5 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

（2011年10月1日から）

唐木 英明（座長）\*

津田 修治（座長代理）\*

青木 宙 舘田 一博

秋葉 征夫 戸塚 恭一

池 康嘉 細川 正清

今井 俊夫 宮島 敦子

江馬 眞 山中 典子

桑形 麻樹子 吉田 敏則

下位 香代子

高橋 和彦

\*：2011年11月2日から

6

7

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14

## 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、各種評価書等（JECFA レポート、EMEA レポート等）を用いて食品健康影響評価を実施した。

[以下、調査会終了後作成。]

DRRAFT

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39

# I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

## 1. 用途

抗菌剤

## 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 [THE MERCK INDEX]

オキシテトラサイクリン：

CAS(79-57-2)

英名：[4S-(4 $\alpha$ ,4a $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,5a $\alpha$ ,6 $\beta$ ,12a $\alpha$ )]-4-(Dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-2-naphthacenicarboxamide

クロルテトラサイクリン：

CAS(57-62-5)

英名：[4S-(4 $\alpha$ ,4a $\alpha$ ,5a $\alpha$ ,6 $\beta$ ,12a $\alpha$ )]-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-naphthacenicarboxamide

テトラサイクリン：

CAS(60-54-8)

英名：[4S-(4 $\alpha$ ,4a $\alpha$ ,5a $\alpha$ ,6 $\beta$ ,12a $\alpha$ )]-4-(Dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,6,10,12,12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-2-naphthacenicarboxamide

## 4. 分子式 [THE MERCK INDEX]

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： $C_{22}H_{24}N_2O_8$

1 5. 分子量 [THE MERCK INDEX]

2 オキシテトラサイクリン : 460.43

3 クロルテトラサイクリン : 478.89

4 テトラサイクリン : 444.43

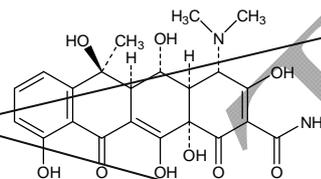
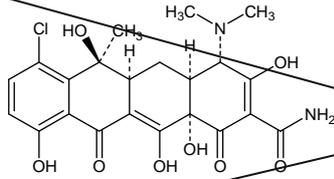
5

6 6. 構造式 [THE MERCK INDEX]

7 オキシテトラサイクリン :

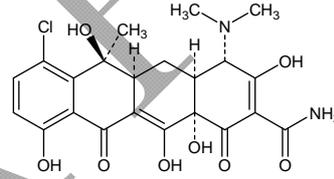
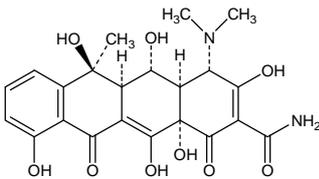
クロルテトラサイクリン :

8



9

10 テトラサイクリン :



11

12 7. 使用目的及び使用状況等

13 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  
14 (以下「CTC」という。)及びテトラサイクリン (以下「TC」という。)は、  
15 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  
16 それぞれ *Streptomyces rimosus* 及び *Streptomyces aureofaciens* によって産  
17 生される (参照 1: [薬理書下 p1573])。TC は CTC の脱クロル体であり (参照  
18 2: [CTC抄録 1])、CTC から半合成的に作られる。(参照 1: [薬理書下 p1573]) OTC、  
19 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歴使用経  
20 験を有する。(参照 3: [FAS36,41])

21 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

1 (以下「OTC-HCl」という。)、塩酸 CTC (以下「CTC-HCl」という。)等の  
2 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  
3 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  
4 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  
5 及び TC 塩酸塩 (以下「TC-HCl」という。)の外用剤、経口投与剤等が使用  
6 されている。

7 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>が設定されている。

## 8 9 II. 安全性に係る知見の概要

10 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  
11 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  
12 見を整理した。

### 13 14 1. 薬物動態試験 (吸収、分布、代謝、排泄)

#### 15 (1) 薬物動態試験 (マウス、OTC)

16 マウスを用いた <sup>14</sup>C-OTC-HCl の単回経口投与 (47.6 mg/kg 体重) 試験が  
17 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  
18 わずか 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、  
19 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  
20 4: [FAS27 2.1.1.1] )

#### 21 22 (2) 薬物動態試験 (マウス、CTC)

23 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  
24 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  
25 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  
26 24 時間後には、肝臓で 7.5 mg/kg (最高値の 1/16) を示した他はいずれの組  
27 織中濃度も 1 mg/kg 以下であった。(参照 2:p13[CTC 申請時抄録 p10]、参照  
28 5:p160[CTC 再評価申請時概要 p24])

#### 29 30 (3) 薬物動態試験 (ラット、TC)

##### 31 ① 経口投与試験

32 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  
33 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  
34 を測定した。

35 血漿中濃度は、投与 2 時間後に C<sub>max</sub> (3.6 mg/L) に達し、投与 6 時間後  
36 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  
37 高値を示した (表 1)。(参照 3: [FAS36 2.1.1.1]、参照 6: [FAO TC p228] )

38  

---

<sup>1</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

1 表1 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

2  
3 ② 静脈内投与試験

4 ラット (4 匹 : 2 匹は胆管を結紮) を用いた  $^3\text{H}$ -TC の単回静脈内投与 (15  
5 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  
6 性を測定した。

7 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 %  
8 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  
9 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  
10 回収された。ごくわずか (平均 2.5 %) のみが腸管内から回収された。

11 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  
12 加は観察されなかった。(参照 3:FAS36 2.1.1.1、参照 6:FAO TC p231~232)

13  
14 ラット (SD 系、雄) を用いた  $^3\text{H}$ -7-TC-HCl (純度 98 %) の静脈内投与 (10  
15 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  
16 われた。胆汁中に排泄された TC-HCl の消化管内吸収を *in situ* 腸管標本を用  
17 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、  
18 腸肝循環が示唆された。(参照 3:[FAS36 2.1.1.1、参照 6:FAO TC p232])

19  
20 (4) 薬物動態試験 (ラット、CTC)

21 ① 経口投与試験

22 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  
23 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。 $T_{1/2}$   
24 は 6~8 時間であった。(参照 5:p160 [CTC 再評価申請時概要 p24])

25  
26 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  
27 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  
28 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  
29 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  
30 た。(参照 2:p13[CTC 申請時抄録 p10]、参照 5:p160[CTC 再評価申請時概要 p24])

1 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  
 2 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  
 3 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、  
 4 どの時点においても肝臓及び腎臓で最も高かった。肝臓では投与 2 時間後に、  
 5 腎臓では投与 1 時間後に最高値に達した（表 2）。（参照 3: FAS36 2.1.1.2、参照  
 6 7: FAOCTCp253、262] ）

8 表 2 ラットにおける CTC を単回経口投与後の組織中濃度 (mg/kg 又は/L)

	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

9  
 10 ラットを用いた <sup>14</sup>C-CTC の経口投与（60 mg/kg 体重）試験が実施され、  
 11 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  
 12 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  
 13 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  
 14 3: [FAS36 2.1.1.2] ）

15  
 16 ラットを用いた <sup>14</sup>C-CTC の経口投与（用量未記載）試験が実施された。糞  
 17 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  
 18 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  
 19 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  
 20 占め TC 及び未同定物はわずかであった。（参照 2: [CTC 申請時抄録 p10、参照  
 21 5:p160-1[CTC 再評価申請時概要 p24-25] ）

## 22 ② 静脈内投与試験

23  
 24 ラット（2匹は胆管を結紮）を用いた <sup>14</sup>C-CTC の単回静脈内投与（15 mg/kg  
 25 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  
 26 定した。

27 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 %  
 28 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  
 29 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  
 30 回収された。ごくわずか（平均 5 %）のみが腸管内から回収された。（参照 3:  
 31 [FAS36 2.1.1.2] ）

1  
2 **③ 腹腔内投与試験**

3 ラットを用いた  $^{14}\text{C}$ -CTC の腹腔内投与 (30 mg/kg 体重) 試験が実施され  
4 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  
5 与後 24~72 時間に 7 %が尿中に、40 %が糞中に排泄された。(参照 3:[FAS36  
6 2.1.1.2])  
7

8 **(5) 薬物動態試験 (ラット及びモルモット、CTC)**

9 ラット(雌)及びモルモット(雌)を用いた CTC の経口投与 (6~800 mg/kg  
10 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。  
11 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  
12 かった。血清中 CTC 濃度は、クエン酸等の ~~アジューバント~~補助剤とともに投与  
13 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、  
14 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 3: [FAS36  
15 2.1.1.2])  
16

17 **(6) 薬物動態試験 (ラット及びイヌ、TC)**

18 **① 静脈内投与試験**

19 ラット (2 匹) 及びイヌ (1 匹) を用いた  $^3\text{H}$ -TC の単回静脈内投与 (それ  
20 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  
21 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。  
22 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  
23 及び 9 %が回収された。(参照 3:[FAS36 2.1.1.1、参照 6:FAO TC p137] )  
24

25 **② 腹腔内投与試験**

26 ラットを用いた  $^{14}\text{C}$ -TC の単回腹腔内投与 (60 mg/kg 体重) 試験及びイヌ  
27 を用いた  $^3\text{H}$ -TC の単回経口投与 (25 mg/kg 体重) 試験が実施された。ラッ  
28 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  
29 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、  
30 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  
31 は TC の未変化体のみがみられた。(参照 3: [FAS36 2.1.4.1])  
32

33 **(7) 薬物動態試験 (ラット及びイヌ、CTC)**

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

37 投与及び排泄経路に関わらず、抗菌活性の回収率は放射活性の回収率より  
38 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  
39 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、

1 バイオアッセイで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  
2 あるか、アルカリ処理による分解物であるのかは明らかではなかった。一部  
3 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 3: [FAS36 2.1.4.2] ）

## 6 (8) 薬物動態試験（ウサギ、OTC）

### 7 ① 経口投与試験

8 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）  
9 試験が実施され、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、  
10 分布濃度は消化管内容物＞肺＞胆汁＞脾臓＞尿及び皮膚＞心臓及び脳＞腎臓  
11 ＞肝臓＞血液であった。（参照 8:p404 [農薬抄録 p114] ）

## 13 (9) 薬物動態試験（ウサギ、CTC）

14 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  
15 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  
16 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、  
17 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  
18 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。  
19 筋肉からは検出されなかった（検出限界：37.5 µg/kg）。（参照 3: [FAS36  
20 2.1.1.2] ）

## 22 (10) 薬物動態試験（イヌ、OTC）

23 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  
24 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  
25 施され、血漿中 OTC 濃度を蛍光検出法により測定した。

26 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  
27 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。  
28 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  
29 の投与後にやや高い濃度に達した。（参照 4: [FAS27 2.1.1.2] ）

## 31 (11) 薬物動態試験（イヌ、TC）

### 32 ① 経口投与試験

33 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  
34 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  
35 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。  
36 （参照 3: [FAS36 2.1.1.1] ）

### 37 ② 静脈内投与試験

38 イヌ（ビーグル種、2匹）を用いた  $^3\text{H}$ -TC-HCl の静脈内投与（TCとして  
39

1 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  
2 TC の体内分布について調べた。

3 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  
4 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  
5 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 3: [FAS36  
6 2.1.1.1] )

7  
8 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。  
9 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  
10 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  
11 後 72 時間までに投与量の 58 %が尿中に排泄された。(参照 3: [FAS36 2.1.1.1] )

## 12 (1 2) 薬物動態試験 (イヌ、CTC)

### 13 ① 経口投与試験

14 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)  
15 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)  
16 に達し、投与 24 時間後には平均 0.21 mg/mL に低下した。(参照 3: [FAS36  
17 2.1.1.2] )

### 18 ② 静脈内投与試験

19 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  
20 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、  
21 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  
22 3: [FAS36 2.1.1.2] )

23  
24 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  
25 体重) 試験が実施された。投与 4 時間後では肝臓中の放射活性は肝臓 (30  
26 mg/kg) > 腎臓 (25 mg/kg) > 回腸 (15 mg/kg) > 十二指腸 (12 mg/kg) >  
27 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  
28 内容物及び胆汁中にみられた。皮下脂肪を除いて、すべての組織及び体液中  
29 に放射活性が認められた。(参照 3: [FAS36 2.1.1.2])

## 30 (1 3) 薬物動態試験 (牛、OTC)

### 31 ① 静脈内投与試験

32 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  
33 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  
34 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  
35 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  
36 不明)。3 週齢の子牛の  $V_d$  は 2.48 L/kg であり、乳牛の 2~3 倍高かった。3  
37  
38  
39

1 及び12週齢の子牛の  $T_{1/2}$  はそれぞれ  $13.5 \pm 3.6$  及び  $8.8 \pm 0.52$  時間であった。  
2 投与量及び泌乳状態は、乳牛において  $V_d$  及び  $T_{1/2}$  に影響を及ぼさなかった。  
3 (参照 4: [FAS27 2.1.1.4] )

4  
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  
6 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  
7 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、  
8 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  
9 齢子牛で、 $11.2 \pm 1.7$ 、 $6.4 \pm 1.3$  及び  $6.3 \pm 0.7$  時間と日齢が進むにつれ短くな  
10 った。(参照 4: [FAS27 2.1.1.4] )

## 11 ② 静脈内及び筋肉内投与試験

12 乳牛を用いた 3 つの異なる 10 % OTC 製剤の静脈内及び筋肉内投与 (約 5  
13 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。

14  $V_d$  は  $1.00 \pm 0.18$  L/kg であり、製剤による違いはみられなかった。筋肉内  
15 投与では、投与 7 時間後に血漿  $C_{max}$  ( $2.28 \pm 0.15$  mg/L) に達した。 $T_{1/2}$  は  
16  $9.02 \pm 0.88$  時間であった。OTC の大部分は腎臓から排泄され (85~86 %)、  
17 胆汁排泄はごくわずか (2 %) であった。(参照 4: [FAS27 2.1.1.4] )

## 18 ③ 筋肉内投与試験

19 乳牛 (5 頭) を用いた 5 つの異なる 20 % OTC 製剤の単回筋肉内投与 (10  
20 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  
21 ニンの腎クリアランスを測定した (検出限界 (バイオアッセイ):  $0.05$  mg/L)。

22 血漿中濃度は投与 5~10 時間後に  $C_{max}$  (製剤により  $4.6 \sim 6.8$  mg/L) に達し  
23 した。血漿中濃度は  $0.5$  mg/L を超える濃度が製剤により 48~72 時間持続した。  
24 平均腎クリアランスは  $0.062$  L/kg 体重/h であった。投与後 72 時間に、尿か  
25 ら投与量の 61.7~88 % が回収された。(参照 4: [FAS27 2.1.1.4] )

26  
27 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  
28 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  
29 清及び尿は、投与前、投与 1、3、6、24、48、72、96、120、240 及び 360  
30 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、  
31 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。

32 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  
33 に低下し、投与 360 時間後には検出限界未満 ( $<0.10$  mg/L) となった。

34 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、  
35 腎臓 ( $17.1$  g/kg) で、次いで肝臓 ( $9.86$  mg/kg) であり、他の組織は  $1.00 \sim 2.53$   
36 mg/kg であった。

37 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  
38  
39

1 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  
2 後でも検出可能 (0.09±0.04 mg/L) であった。(参照 11:p461~ [OTC 残留基準  
3 見直しに関する資料 1] )

4  
5 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  
6 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  
7 漿 : 1.67±0.66 mg/L、乳汁 : 1.38±0.46 mg/L) に達した。T<sub>1/2</sub> は 7.99±2.20  
8 時間であった。(参照 4: [FAS27 2.1.1.4] )

#### 9 10 (14) 薬物動態試験 (牛、CTC)

##### 11 ① 経口及び筋肉内投与試験

12 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。  
13 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、  
14 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、  
15 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  
16 中から高濃度の CTC が検出され、経口投与における主要排泄経路は糞中であ  
17 ると考えられた。

18 また、筋肉内投与の場合の主要排泄経路は、尿及び胆汁であることが確認  
19 された。(参照 5:p163 [CTC 再評価申請時概要 p27] )

##### 20 21 ② 投与試験 (投与経路未記載)

22 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。  
23 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  
24 検出されなかった。(参照 5:p163 [CTC 再評価申請時概要 p27] )

25  
26 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  
27 施された。70 mg/頭群では肝臓及び腎臓からわずかに CTC が検出され、筋肉  
28 及び脂肪からは検出されなかった。350 mg/頭群では、筋肉、肝臓及び腎臓か  
29 ら検出された。(参照 5:p163 [CTC 再評価申請時概要 p27] )

#### 30 31 (15) 薬物動態試験 (豚、OTC)

##### 32 ① 経口投与試験

33 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  
34 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、  
35 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  
36 濃度 (441 µg/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  
37 された。血漿中 C<sub>max</sub> (6.3 mg/L : 4.2~8.7 mg/L の範囲) は投与 3 時間後にみ  
38 られた。(参照 4: [FAS27 2.1.1.3] )

1 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  
2 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  $C_{max}$   
3 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)。  
4 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  
5 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  
6 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  
7 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  
8 投与でそれぞれ 9.0 及び 3.7 %であった。(参照 4: [FAS27 2.1.1.3] )

## 9 10 ② 静脈内投与試験

11 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。  
12  $V_d$  は  $1.62 \pm 0.83$  L/kg であり、 $T_{1/2}$  は 11.6~17.2 時間で、全身クリアランス  
13 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  
14 の 42~62 %が回収された。(参照 4: [FAS27 2.1.1.3] )

## 15 16 ③ 筋肉内投与試験

17 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  
18 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、  
19 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  
20 mg/L)。

21 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  
22 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  
23 で投与量の 69 %が尿中から回収された。

24 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  
25 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  
26 た総量は同様であった。投与後 3 日に総量の 60~75 %が尿中に排泄された。  
27 (参照 4: [FAS27 2.1.1.3] )

28  
29 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  
30 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、  
31 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  
32 前、投与 1、3、6、24、48、72、96 及び 120 時間後、並びに 10、15 及び  
33 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。

34 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  
35 与 1 時間後の平均値は  $3.91 \pm 1.01$  mg/L であった。その後、徐々に低下し、  
36 投与 120 時間後でも検出可能 (平均  $0.15 \pm 0.06$  mg/L) であった。

37 組織中濃度では、投与 24 及び 120 時間後の被験動物の血清中濃度を 1 と  
38 したときの各組織中濃度の分布比は、腎臓 > 肝臓 > 筋肉 > 小腸 > 大腸 > 肺 >  
39 心臓 > 脂肪であった。特に、腎臓は両時点において血清の約 10 倍の濃度を示

1 し、次いで肝臓が約 2 倍を示した。

2 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  
3 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  
4 mg/L）未満になったのは投与 20 日後であった。（参照 11:p483 [OTC 残留基準  
5 見直しに関する資料 2] ）

#### 6 7 (16) 薬物動態試験（豚、TC）

8 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  
9 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。

10 静脈内投与（11 mg/kg 体重）試験では、投与後の TC の血漿中動態は、3  
11 指数方程式（tri-exponential equation）で示された。TC は速やかに分布し  
12 た後比較的ゆるやかに消失し、 $T_{1/2}$  は 16 時間であった。（参照 3: [FAS36 2.1.1.1]、  
13 参照 6: [FAO TCp139-140] ）

#### 14 15 (17) 薬物動態試験（豚、CTC）

16 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  
17 実施された。50 ppm 群では、投与開始 1 及び 2 週間後には血中から検出さ  
18 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  
19 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）、  
20 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 5:p162  
21 [CTC 再評価申請時概要 p26] ）

#### 22 23 ~~(18) 薬物動態試験（鶏、OTC）~~

#### 24 25 ~~(19-18) 薬物動態試験（鶏、CTC）~~

##### 26 ① 経口投与試験

27 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、  
28 経時的に体内分布を調べた。CTC は投与 10 分後には血中から検出され、投  
29 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  
30 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  
31 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  
32 全組織から消失した。（参照 2:p13 [CTC 申請時抄録 p10、参照 5:p161-162 CTC 再評価  
33 申請時概要 p25~26] ）

##### 34 35 ② 混餌投与試験

36 鶏（8 週齢）を用いた CTC の 1 週間混餌投与（20、60、200、600、2,000  
37 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  
38 群で血中から検出された（600 ppm : 0.02 mg/L）。（参照 5:p161 [CTC 再評価申  
39 請時概要 p25] ）

1  
2 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  
3 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  
4 日後には検出されなかった。（参照 5:p161 [CTC 再評価申請時概要 p25] ）

5  
6 鶏を用いた CTC の 12 週間混餌投与（50、100、150 及び 200 ppm）試験  
7 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  
8 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  
9 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  
10 は、肝臓：0.054~0.184 mg/kg 及び筋肉：0.038~0.109 mg/kg であったが、  
11 最終投与 1 日後にはいずれも消失した。（参照 5:p162 [CTC 再評価申請時概  
12 要 p26] ）

## 13 14 (2-0-19) 薬物動態試験（魚類、OTC）

### 15 ①えびの経口投与試験

16 えび（ウシえび、体重 30~40 g、10 尾/時点）を用いた OTC の単回経口投  
17 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、  
18 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  
19 界：0.01 mg/kg）。

20 その結果、OTC は吸収されにくく、組織中濃度は投与 8 時間後に C<sub>max</sub>（11  
21 及び 22 mg/kg 体重群でそれぞれ 0.74 及び 0.97 mg/kg）に達した（表 3）。（参  
22 照 12: [TRS864 p39、参照 13:p578[FAO OTC p126、128] ）

23  
24 表 3 えびにおける OTC 投与後の組織中濃度（mg/kg）

投与量 (mg/kg 体重)	投与後時間 (h)						
	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

25 ND：不検出 検出限界：0.01 mg/kg

### 26 27 ②ぶりの混餌投与試験

28 ぶりをを用いた OTC-Q 及び OTC-HCl の混餌投与（それぞれ 50 mg/kg 体重  
29 /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  
30 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）  
31 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、

1 筋肉 0.05 mg/kg)。

2 結果を表 4 に示した。(参照 9:p441-442 [OTC-Q 抄録 p13~14] )

3  
4 表 4 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

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

6  
7 ③ ひらめの経口投与試験

8 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  
9 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  
10 的（投与前、投与 3、6、24、48、72、96 及び 120 時間後）に血清中 OTC  
11 濃度を測定した（検出限界：0.05 mg/L）。

12 結果を表 5 に示した。(参照 9:p442 [OTC-Q 抄録 p14] )

13  
14 表 5 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

15 検出限界未満<0.05 mg/L は 0.05 として計算。

16  
17 ④ とらふぐの経口投与試験

18 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  
19 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  
20 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  
21 り測定した（検出限界：0.01 mg/kg 又は/L）。

22 結果を表 6 に示した。(参照 14:p590 [OTC-HCl 抄録 p6、参照 15:p597-OTC-HCl  
23 資料 4] )

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34

表 6 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

### (2-1-2-0) 薬物動態試験 (魚類、CTC)

#### ① はまちの経口投与試験

はまちを用いた 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<sub>max</sub> に達し、その後減少して第 2 回投与直前にはわずかし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 5:p163 [CTC 再評価申請時概要 p27])

#### ② 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<sub>max</sub> (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 5:p163-164 [CTC 再評価申請時概要 p27~28])

(2-2-2-1) 骨と歯の相互関係骨と歯に対する影響 → 事務局より：本試験は評価書に記載する必要があるでしょうか？

#### 専門委員コメント

テトラサイクリン系は骨や歯に沈着し、有害作用を起こすことが知られているので (歯牙黄染など)、記載したほうが良いと思います。

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 を注射 (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

1 て調べた。その結果、増殖及び肥大域における軟骨細胞の変性が観察された。  
2 軟骨細胞はわずかな基質小胞が表面を覆う短い過程突起を有していた。肥大  
3 軟骨及び~~骨化~~石灰化軟骨では基質小胞は対照群に比べて少なく、集合して  
4 石灰小球を形成する能力が阻害された。骨 (ashed bone) 中には石灰小球を  
5 含むミネラルはほとんどみられなかった。(参照 4: [FAS27 2.1.3] )

6  
7 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。軟骨細胞の表  
8 面には基質小胞は乏しく、骨形成像が短縮されていた。細胞増殖帯及び石灰  
9 沈着帯における基質小胞は対照に比して少なく、石灰小球の集合と石灰化に  
10 異常が見られた。成熟骨には、ミネラルを含む石灰小球はほとんどみられな  
11 かった。(上の文章黄色マーカー部)

12  
13 OTC、CTC 及び TC (以下「TC 類」という。) (0.1~50 mg/kg 体重) を非  
14 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  
15 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  
16 蛍光を発した。用量相関性はみられなかった。骨以外の誘導された組織の蛍  
17 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  
18 の観察期間中を通じて持続した。(参照 3: [FAS36 2.1.2] )

19  
20 ラット (Sherman 系、雄) を用いた<sup>3</sup>H-TC 又は <sup>14</sup>C-CTC の単回経口投与  
21 (いずれも 250 mg/kg 体重) 試験が実施された。

22 大腿骨中の放射活性は、<sup>3</sup>H-TC 投与群で、投与 4 及び 24 時間後並びに 4  
23 週間後においてそれぞれ 9.6、1.9 及び 0.4 mg/kg であった。<sup>14</sup>C-CTC 投与群の  
24 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  
25 mg/kg であった。

26 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  
27 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  
28 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  
29 体重) 後よりはるかに高値を示した。(参照 3: [FAS36 2.1.2] )

## 30 31 (2-3-2-2) ヒトにおける知見

### 32 ① 薬物動態 (OTC)

33 OTC はヒトの消化管からの吸収は不完全であり、経口投与では約 60 %が  
34 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  
35 口投与では投与後 2.5 時間以内に C<sub>max</sub> に達する。ヒトにおける OTC の 7 日  
36 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  
37 の吸収は、キレート化及び pH の上昇により、乳製品、アルミニウムヒドロ  
38 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  
39 剤で阻害される。(参照 4: [FAS27 2.1.1.5] )

1  
2 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、  
3 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  
4 中濃度及び排泄並びに糞中排泄について検討された。

5 結果を表 7 に示した。（参照 8: [農薬抄録 p109~110、p112~113] ）

6  
7 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 <sub>max</sub> (h)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (mg/L)	総排泄量 (mg)	濃度* (mg/kg)
0.5	2~6	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

8 \*：投与後の糞中 OTC-HCl 濃度。採取時未記載。

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

13 0.25 g/ヒト/回群では、投与開始 9 時間後（第 2 回投与 3 時間後）に、0.5 g/  
14 ヒト/回群では投与開始 15 時間後（第 3 回投与 3 時間後）に C<sub>max</sub> を示した。  
15 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  
16 13 時間後（第 3 回投与 1 時間後）に C<sub>max</sub> を示した。（参照 8: [農薬抄録 p111] ）

## 17 18 ② 薬物動態（TC）

19 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  
20 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、  
21 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  
22 ~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 3:  
23 [FAS36 2.1.3] ）

## 24 25 ③ 薬物動態（OTC、CTC 及び TC）

26 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  
27 収された。TC 及び OTC では、60~80 %が吸収された。（参照 3: [FAS36 2.1.3] ）

28  
29 TC 類は、様々な結合率（TC：24~65 %、CTC：47 %）で血漿タンパクと  
30 結合して体内循環する。TC 類は母乳中にも認められ、その濃度は血漿中濃度  
31 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  
32 25~75 %の濃度がみられた。CTC 及び TC の血漿中 T<sub>1/2</sub> はそれぞれ 8~10  
33 及び 5.5 時間であると報告されている。（参照 3: [FAS36 2.1.3] ）

1  
2 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  
3 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 3: [FAS36  
4 2.1.3] )

## 5 6 2. 残留試験

7 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どの  
8 時点においても最高濃度を示し、これらの組織では CTC の残留が最後まで認め  
9 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  
10 肪中残留は筋肉中残留よりかなり低い値であった。(参照 12: [TRS864] )

### 11 12 (1) 残留試験 (牛、OTC)

#### 13 ① 14 日間混餌投与試験

14 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  
15 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  
16 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  
17 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、  
18 血漿-0.04 mg/kg、定量限界: 全試料とも 0.25 mg/kg)。

19 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  
20 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  
21 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  
22 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  
23 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 16: [NRA1998  
24 p7] )

#### 25 26 ②

#### 27 28 ③

#### 29 30 ④

#### 31 32 ⑤② 単回筋肉内投与試験 (i)

33 牛 (ホルスタイン種、雌 15 頭) を用いた OTC 製剤 (1 mL 中 OTC を 200  
34 mg(力価)含有) の単回筋肉内投与 (OTC として 20 及び 40 mg/kg 体重) 試  
35 験が実施された。20 mg/kg 体重群 (8 頭) は、投与 1、5、10、15、20、25、  
36 30 及び 35 日後に、40 mg/kg 体重群 (5 頭) は、投与 1、25、30、35 及び  
37 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  
38 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  
39 出限界: 0.05 mg/kg)。

40 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

\*: バイオアッセイにより測定

—: 分析せず

☐: 採材せず

検出限界: 0.05 µg/g

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

\*: バイオアッセイにより測定

—: 分析せず

☐: 採材せず

検出限界: 0.05 µg/g

20 mg/kg 体重群では、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 (9.80 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 体重群では、投与 1 日後の組織中濃度は 20 mg/kg 体重群より高く、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) 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め全例が検出限界未満となった。(参照 11:p501 [OTC 残留基準見直しに関する資料 3] )

### ⑥③ 単回筋肉内投与試験 (ii)

牛 (ホルスタイン種、3 ヶ月齢、雌 6 頭) を用いた OTC 製剤 (1 mL 中 OTC を 200 mg(力価)含有) 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 (検出限界: 0.01 mg/kg)。

結果を表 10 及び 11 に示した。

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

\* : HPLC により測定 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	
	1	2	3	4	5	6
動物番号						
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

\* : HPLC により測定 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<sub>max</sub> 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

1 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  
2 例) は検出限界未満であった。(参照 11:p529 [OTC 残留基準見直しに関する資料  
3 6] )

## 4 5 (2) 残留試験 (乳汁、OTC)

6 泌乳牛 (ホルスタイン種、3 頭/群) を用いた OTC 製剤 (1 mL 中に OTC  
7 を 200 mg(力価)を含有) の単回筋肉内投与 (20 及び 40 mg/kg 体重) 試験が  
8 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 体重群  
9 では投与 18 日後まで) に乳汁中残留性について検討した。

10 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  
11 低下し、20 mg/kg 体重群では投与 11 日後に、40 mg/kg 体重群では投与  
12 15 日後に全例が検出限界 (0.05 mg/L) 未満になった。(参照 11:p551 [OTC  
13 残留基準見直しに関する資料 5] )

## 14 15 (3) 残留試験 (牛、TC)

### 16 ① 14 日間飲水投与試験

17 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。  
18 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  
19 であった。(参照 12: [TRS864] )

### 20 21 ② 子宮内投与試験

22 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  
23 度は <0.10 mg/kg であった。(参照 12: [TRS864] )

## 24 25 (4) 残留試験 (牛、CTC)

### 26 ① 7 日間混餌投与試験

27 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  
28 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  
29 た。(参照 12: [TRS864] )

### 30 31 ② 28 日間混餌投与試験

32 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  
33 及び 350 mg/頭/日) 試験が、単独又はジエチルスチルベステロールと併用で  
34 実施され、CTC の残留性について検討した。

35 その結果、70 mg/頭/日群では、最終投与直後の肝臓及び腎臓から一部に  
36 0.03~0.04 µmg/kg が検出されたのみであった。350 mg/頭/日群では、最終投  
37 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  
38 出されたが、他の組織では検出限界以下であった。(参照 2:p12 [CTC 抄録 p9] )

### 39 ③ 61 日間混餌投与試験

1 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  
2 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  
3 残留性について検討した。

4 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  
5 腎臓から検出されたが、最終投与 10 日後では、腎臓からのみに検出された  
6 (0.05 µmg/kg)。(参照 2:p12 [CTC 抄録 p9] )

#### 8 ④ 23 週間混餌投与試験

9 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  
10 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  
11 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  
12 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  
13 イにより残留について調べた (検出限界：0.025 mg(力価)/kg)。

14 結果を表 12 に示した。

15 表 12 子牛における CTC の 23 週間筋肉内投与後の組織中残留  
16 (mg(力価)/L 又は/kg)  
17

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

18 検出限界：0.025 mg(力価)/L 又は/kg

1  
2 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>肝  
3 臓>腸管>筋肉>血漿>脂肪の順に多かった。50 ppm 群では、最終投与 9  
4 日後に全組織が検出限界未満となった。150 ppm 群では腎臓を除いて、500  
5 ppm 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  
6 出限界未満となった。(参照 2:p39 [⑨CTC の牛における残留試験] )  
7

#### 8 ⑤ 混餌投与試験 (投与期間未記載)

9 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  
10 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  
11 であった。(参照 12: [TRS864] )  
12

#### 13 ⑥ 2~10 日間経口及び飲水投与試験

14 子牛を用いた CTC の 2~10 日間可溶化ボラス又は飲水投与 (22 ppm)  
15 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  
16 及び 0.27 mg/kg であった(表 13)(参照 12: [TRS864、参照 7:p273[FAO CTC p53] ) )  
17

18 表 13 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

19 \* : 22 ppm の割合で 10 日間投与  
20

#### 21 ⑦ 皮下投与試験

22 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  
23 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  
24 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  
25 量限界 : 0.075 mg/kg)。

26 最終投与 16 日までに、筋肉及び腎臓中濃度はそれぞれ<0.1 及び<0.4 mg/kg  
27 となった。投与部位の残留は、バラツキはあったが、一貫して減少した。(参  
28 照 16: [NRA1998 p8])  
29

### 30 (5) 残留試験 (乳汁、CTC)

#### 31 ① 単回子宮内投与試験

32 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  
33 3 日後の乳汁中濃度は<0.05 mg/L であった。(参照 12: [TRS864] )

1  
2 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  
3 84 時間後の乳汁中濃度は<0.15 mg/L であった。(参照 12: [TRS864] )  
4

#### 5 ② 5 日間乳房内投与試験

6 泌乳牛を用いた CTC の 5 日間乳房内投与(426 mg/日)試験が実施された。  
7 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 12:  
8 [TRS864] )  
9

#### 10 ③ 3 日間投与試験

11 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  
12 体重/日、投与経路未記載) 試験が実施された結果、血液及び乳汁の両方から  
13 CTC が検出された。(参照 5:p169、210[CTC 再評価時概要 p63⑦-4] )  
14

#### 15 ④ 2 週間投与試験

16 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/  
17 日、投与経路未記載) 試験が実施された。  
18

19 0.22 mg/kg 体重/日群では、血中及び乳汁中に CTC は認められなかった。  
20 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  
21 が、最終投与 48 時間後には乳汁中の CTC は消失した。(参照 5:p169、209 [CTC  
22 再評価時概要 p63⑦-3] )  
23

#### 24 ⑤ 投与試験 (期間未記載)

25 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)  
26 試験が実施された。その結果、200 及び 300 mg/頭/日群では乳汁中に CTC は  
27 みられず、400 mg/頭/日群では一部の被験動物の乳汁中から検出された。ま  
28 た、500 mg/頭/日群では 0.05 mg/L が、600 mg/頭/日群では 0.06 mg/L まで  
29 の量が乳汁中に移行していた。(参照 5:p169、211[CTC 再評価時概要 p63]⑦-8 )  
30

#### 31 (6) 残留試験 (豚、OTC)

32 ①

33  
34 ②

35  
36 ③

37  
38 ④  
39

⑤① 単回筋肉内投与試験

豚 (LW 種、雌雄、35 頭) を用いた OTC 製剤 (1 mL 中 OTC を 200 mg(力価)含有) 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 14 及び 15 に示した。

表 14 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 15 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

1 20 mg/kg 体重群では、投与 1 日後の組織中濃度は、投与部位筋肉が最も高  
2 く (318 mg/kg)、次いで腎臓 (9.97 mg/kg) > 肝臓 > 筋肉 > 大腸 > 心臓 > 小  
3 腸 > 脂肪であった。特に脂肪は低濃度 (0.30 mg/kg) であった。投与 5 日後  
4 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  
5 界未満となった。

6 40 mg/kg 体重群では、投与 1 日後の投与部位筋肉が特に高く (2,858 mg/kg)、  
7 次いで腎臓 (16.14 mg/kg) > 肝臓 > 大腸 > 筋肉 > 心臓 > 小腸 > 脂肪であった。  
8 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。

9 (参照 11:p513- [OTC 残留基準見直しに関する資料 4] )

#### 10 11 (7) 残留試験 (豚、TC)

12 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  
13 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  
14 であった。(参照 12: [TRS864,p37] )

#### 15 16 (8) 残留試験 (豚、CTC)

##### 17 ① 7 日間混餌投与試験

18 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、  
19 腎臓中濃度はそれぞれ 1.3 mg/kg 及び 2.7 mg/kg あったが、最終投与 3 日後  
20 以降は 10 %以下まで残留レベルが低下し、3 日後の肝臓、腎臓中濃度はそれ  
21 ぞれ 0.11 及び 0.15 mg/kg、5 日後にはそれぞれ 0.08 及び 0.11 mg/kg となっ  
22 た。(参照 12: [TRS864、参照 7:p272FAO CTC p52] )

##### 23 24 ② 3 週間混餌投与試験

25 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  
26 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  
27 開始 1 週後より血清中に CTC が検出されたが、50 ppm 群では投与開始 3 週  
28 後に初めて検出された。また、最終投与 2 日後には、1,000 ppm 群を除き血  
29 清中に残留は認められなかった。(参照 5:p167-8 [CTC 再評価申請時概要  
30 p61~62] )

##### 31 32 ③ 1 ヶ月間混餌投与試験

33 子豚 (ランドレース又は YL 種、3 頭/時点) を用いた CTC の 1 ヶ月間混餌  
34 投与 (110、220 及び 550 ppm) 試験が実施され、最終投与 0、5、10 及び  
35 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  
36 測定した。

37 110 ppm 群では、最終投与 5 日後に残留はみられなかった。220 ppm 群で  
38 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  
39 10 日後以降は検出されなかった。550 ppm 群では、最終投与 15 日後に全組

1 織が検出限界（0.05 mg/kg 又は L）以下であった。（参照 5:p168、206 [CTC  
2 再評価申請時概要 p62] ）  
3

#### 4 ④ 31 日間混餌投与試験

5 子豚（15 頭/群）を用いた CTC の 31 日間混餌投与（110 ppm）試験が単  
6 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  
7 され、組織中の残留について検討された。

8 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  
9 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  
10 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  
11 れぞれ 0.07~0.09 及び 0.11~0.16 µg/g の残留が認められた。（参照 2:p11、p59  
12 [CTC 抄録 p8、⑤ CTC 含有飼料で飼育された家畜の可食部位からの CTC の残留の消失] ）  
13

#### 14 ⑤ 60 日間混餌投与試験

15 子豚（LH 種、5 頭/時点）を用いた CTC-HCl の 60 日間混餌投与（200 ppm）  
16 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  
17 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  
18 3/5 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 2:p77  
19 [⑥ 肉豚に対する CTC-HCl の残留調査試験] ）  
20

#### 21 ⑥ 98 日間豚餌投与試験

22 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  
23 投与 5、7 及び 10 日後の残留について検討された。筋肉及び脂肪は、最終投  
24 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  
25 後にも微量が検出された。（参照 5:p168 [CTC 再評価申請時概要 p62] ）  
26

#### 27 ⑦ 5 日間飲水投与試験

28 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  
29 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  
30 照 12:[TRS864]、参照 7:p270[FAO CTC p50]）  
31

#### 32 (9) 残留試験（羊、CTC）

33 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  
34 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  
35 れ 0.33、0.11、0.027 及び <0.025 mg/kg であった。最終投与 4 日後には、こ  
36 れらの組織から CTC の残留は検出されなかった。（参照 12: [TRS864、参照 7:p277  
37 (FAO CTC p57) ] ）  
38

1 ~~(10) 残留試験 (鶏、OTC)~~

2 ①

4 ②

6 ③

8 ④

10 ⑤

12 ⑥

14 ~~(11) 残留試験 (卵、OTC)~~

16 ①

18 ②

20 ~~(1210) 残留試験 (鶏、TC)~~

21 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  
22 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  
23 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  
24 <0.06 mg/kg に低下した。(参照 12: [TRS864] )

26 ~~(1311) 残留試験 (鶏、CTC)~~

27 ① 5 日間混餌投与試験

28 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、  
29 1,600 及び 2,000 ppm) 試験が実施され、最終投与 1、3 及び 6 日後の組織 (筋  
30 肉、肝臓、腎臓及び脂肪) 中濃度を測定した (検出限界 : 0.025 mg/kg)。

31 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。  
32 筋肉、肝臓及び脂肪からは、800 ppm 群ではそれぞれ最終投与 3、6 及び 1  
33 日後以降検出されず、1,200 ppm 以上投与群では 1,600 ppm 群の肝臓を除き、  
34 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  
35 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  
36 められた。(参照 2:p89 [⑧可食部からの CTC の消失] )

37  
38 ② 6 日間混餌投与試験

39 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、

1 肝臓及び筋肉中の CTC 濃度を測定した。その結果、100 ppm 群では、最終  
2 投与 0 日後でも検出されず、200 及び 1,000 ppm 群では、最終投与 2 日後に  
3 消失した。(参照 5:p165 [再評価申請時概要 p59] )  
4

### 5 ③ 7 日間混餌投与試験

6 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  
7 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 1/5 例  
8 に検出されたが、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。  
9 (参照 5:p166[再評価申請時概要 p60] )  
10

### 11 ④ 1 週間混餌投与試験

12 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、  
13 血清中の CTC 濃度を測定した。600~6,000 ppm 群では CTC が検出されたが、  
14 20、60 及び 200 ppm 群ではいずれの検体からも検出されなかった。(参照  
15 5:p165[再評価申請時概要 p59] )  
16

### 17 ⑤ 3 週間混餌投与試験

18 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、  
19 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  
20 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。  
21 (参照 2:p12[CTC 抄録 p9] )  
22

### 23 ⑥ 8 週間混餌投与試験

24 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)  
25 試験が単独又はテレフタル酸と併用 (CTC は 55 ppm のみ) して実施され、  
26 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。  
27 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 2:p12 [CTC  
28 抄録 p9] )  
29

30 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  
31 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  
32 及び肝臓中の残留について検討した。CTC は、20 ppm 群では検出されな  
33 かった。500 ppm 群では最終投与 0 日後のみ、1,000 ppm 群では、最終投与 0  
34 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。  
35 (参照 2:p12 [CTC 抄録 p9、⑦抗生物質の畜産物内残留に関する研究、参照 5:p165 再評  
36 価申請時概要 p59] )  
37  
38  
39

1 ⑦ 60 日間混餌投与試験

2 鶏（ハバード種、雛、雌 40 羽/投与群）を用いた CTC の 60 日間混餌投与  
3 (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  
4 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  
5 ッセイにより測定した（検出限界：0.025 mg/kg）。

6 各組織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  
7 られたのは腎臓で、次いで消化管＞肝臓＞筋肉＞血漿＞脂肪の順であった。  
8 55 ppm 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  
9 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  
10 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  
11 び 550 ppm 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  
12 検出限界未満となった。（参照 2:p101 [CTC 抄録⑩CTC の鶏における残留試験]）

13  
14 ⑧ 8～10 週間混餌投与試験

15 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  
16 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  
17 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 5:p165  
18 [再評価申請時概要 p59]）

19  
20 ⑨ 11 週間混餌投与試験

21 鶏を用いた CTC の 11 週間混餌投与（50 及び 100 ppm）後、血清中の CTC  
22 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  
23 には残留は認められなかった。（参照 5:p165 [再評価申請時概要 p59]）

24  
25 ⑩ 12 週間混餌投与試験

26 鶏（雛）を用いた CTC の 12 週間混餌投与（50、100、150 及び 200 ppm）  
27 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  
28 検討した。

29 50 ppm 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  
30 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  
31 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  
32 5:p166 [再評価申請時概要 p60]）

33  
34 ⑪ 継続的混餌投与試験（投与期間未記載）

35 鶏を用いた CTC の継続的（投与期間未記載）な混餌投与（200 ppm）試験  
36 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  
37 0.3 及び 0.05 mg/kg であった。（参照 12: [TRS864、p36]）

1 ⑫ 3日間飲水及び混餌投与試験

2 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  
3 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  
4 はそれぞれ 0.5 及び 0.09 mg/kg であった。(参照 12: [TRS864] )

5  
6 (14-12) 残留試験 (卵、CTC)

7 ① 7日間混餌投与試験

8 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  
9 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。

10 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  
11 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 5:p167、  
12 190 [再評価申請時概要 p61、⑦-18] )

13  
14 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  
15 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  
16 イオアッセイにより検討した。

17 20 ppm 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。  
18 500 ppm 群では、投与開始 3 日後から最終投与 1 日後まで、1,000 ppm 群で  
19 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  
20 5:p167、186 [再評価申請時概要 p61、⑦-14] )

21  
22 ② 12~14日間混餌投与試験

23 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  
24 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  
25 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  
26 ても CTC の移行はみられなかった。(参照 5:p167、191 [再評価申請時概要 p61、  
27 ⑦-19] )

28  
29 ③ 2週間混餌投与試験

30 産卵鶏 (21ヶ月齢、16羽/群) を用いた CTC 及びテレフタル酸 (TPA) の  
31 2週間混餌投与 (CTC 単独: 440 及び 550、CTC+TPA: 440+3,000 ppm) 試  
32 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  
33 卵中の CTC 量をバイオアッセイにより検討した。

34 CTC 単独 440 ppm 群では CTC は検出されなかった。CTC 単独 550 ppm  
35 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  
36 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。

37 (参照 5:p166、184 [再評価申請時概要 p60、⑦-12] )

1 ④ 20日間混餌投与試験

2 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  
3 の他、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  
4 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  
5 後に移行が認められた。(参照 5:p167、178 [再評価申請時概要 p61、⑦-6] )

6  
7 ⑤ 3週間混餌投与試験

8 産卵鶏を用いた CTC の 3 週間混餌投与 (3、10、50、100、200、2,000、  
9 10,000 及び 20,000 ppm) 試験が実施され、投与開始から投与後に 1 週毎に  
10 採卵し、CTC の残留性について検討した。

11 3~100 ppm 群では、全期間検出されなかった。200~20,000 ppm 群では投  
12 与期間中すべて卵中への移行が認められたが、最終投与 1 週後に 200 ppm 群  
13 で、最終投与 2 週後に 2,000 及び 10,000 ppm 群で、最終投与 4 週間後に 20,000  
14 ppm 群で CTC が消失した。(参照 5:p166、173 [再評価申請時概要 p60~61、⑦-1] )

15  
16 ⑥ 45日間混餌投与試験

17 産卵鶏 (14 ヶ月齢、20 羽/群) を用いた CTC の 45 日間混餌投与 (220、  
18 440 及び 880 ppm) 試験が実施された。飼料はテレフタル酸 (TPA) を 3,000  
19 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  
20 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。

21 その結果、880 ppm 群でのみ CTC が検出され、投与開始 30 及び 45 日後  
22 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  
23 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  
24 はいずれの投与群からも検出されなかった。(参照 5:p166、184 [再評価申請時  
25 概要 p60、⑦-12] )

26  
27 ⑦ 97日間混餌投与試験

28 産卵鶏 (140 日齢、6 羽/群) を用いた CTC の 97 日間混餌投与 (0、50、  
29 150 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  
30 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)。

31 50 ppm 群では、投与 43 日後まで CTC が検出されなかったが、それ以降  
32 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  
33 が検出された。50 ppm 群では最終投与 1 日後に 100 ppm 群では最終投与 2  
34 日後に、150 及び 200 ppm では最終投与 3 日後に消失した。(参照 5:p167、  
35 187 [再評価申請時概要 p61、⑦-16] )

36  
37 ⑧ 連続混餌投与試験 (投与期間未記載)

38 産卵鶏に CTC を連続混餌投与 (125、250、500、750 及び 1,000 ppm、投  
39 与期間不記載) して、卵中移行量について検討した。125 及び 250 ppm 群で

1 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  
2 認められた。(参照 5:p166 [再評価申請時概要 p60] )

#### 3 4 ⑨ 7 日間以上混餌及び飲水投与試験

5 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  
6 卵中濃度は<0.05 mg/kg であったが、同じ期間以上混餌投与 (600 ppm) し  
7 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 12:  
8 [TRS864] )

#### 9 10 (4-5-1-3) 残留試験 (七面鳥、CTC)

##### 11 ① 混餌投与試験 (投与期間未記載)

12 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  
13 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  
14 照 12: [TRS864] )

##### 15 16 ② 3 日間飲水投与試験

17 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  
18 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  
19 った。(参照 12: [TRS864] )

#### 20 21 (4-6-1-4) 残留試験 (魚類、OTC、CTC)

##### 22 ① はまちの混餌投与試験

23 はまち (体重約 600 g) を用いた CTC の 3 日間混餌投与 (80 mg/kg 体重/  
24 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、  
25 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  
26 り検討した。

27 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  
28 与 72 時間後には消失した。テレフタル酸 (800 mg/kg 体重/日) を併用した  
29 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  
30 照 5:p169、219 [CTC-HCl 抄録 p63、⑦-10] )

##### 31 32 ② えびの混餌投与試験

33 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  
34 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  
35 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 :  
36 0.01 mg/kg)。

37 投与開始 5 日間の 2,500 及び 5,000 ppm 群における OTC の筋肉中濃度は、  
38 魚肉飼料群でそれぞれ 3~17 及び 12~40 mg/kg であったのに対し、ペレット  
39 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

1 投与 1 日後に観察され、2,500 ppm 群では、魚肉飼料及びペレット群でそれ  
2 ぞれ 1.2 及び 0.45 mg/kg であり、5,000 ppm 群ではそれぞれ 20.0 及び 0.75  
3 mg/kg であった。

4 筋肉中残留は、魚肉飼料及びペレット群では最終投与それぞれ 10 及び 3  
5 日後まで検出された。魚肉飼料で混餌投与されたエビにおける OTC の半減期  
6 は 1.2 日であった。(参照 12:[TRS864]、参照 13:p579、581[FAO OTC127,129])

### 8 ③ ぶりの混餌投与試験

9 ぶりをを用いた OTC-HCl の 7 日間混餌投与 (100 及び 200 mg/kg 体重/日)  
10 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、  
11 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  
12 ついて調べた (検出限界 : 0.05 µg/g)。

13 100 mg/kg 体重/日群では最終投与 15 日後に、200 mg/kg 体重/日群では最  
14 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。  
15 (参照 9:p436 [OTC-Q 抄録 p8] )

16  
17 ぶりをを用いた OTC-Q の 7 日間混餌投与 (50 mg/kg 体重/日) 試験が実施さ  
18 れ、投与最終投与 4 時間後、並びに、5、10、15、20、25、28、30 及び 35  
19 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  
20 出限界 : 0.05 µg/g)。

21 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  
22 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 9:p436  
23 [OTC-Q 抄録 p8] )

### 24 ④ ひらめの混餌投与試験

25 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  
26 施され、投与最終投与 2、9、18、27 及び 36 日後に、筋肉中の OTC の残留  
27 について調べた (検出限界 : 0.05 mg/kg)。

28 最終投与 27 日後には 1/5 例のみに 0.06 mg/kg が検出されたのみで、4/5  
29 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  
30 られなかった。(参照 9:p437[OTC-Q 抄録 p9] )

### 31 ⑤ ウナギの混餌投与試験及び薬浴試験

32  
33 ウナギ(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  
34 体重/日) 試験が実施され、最終投与 1 日後から 10 日後までの血液、筋肉、  
35 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。

36  
37 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  
38 与 3 日後には、各組織から消失した。(参照 5:p169、222 [CTC-HCl 抄録 p63、  
39 ⑦-22] )

1  
2 CTC 溶液 (30 ppm) でウナギ (体重約 130 g、4 尾/時点) を 5 日間薬浴さ  
3 せた後、薬浴終了 1 日後から 10 日後までの筋肉、肝臓及び腎臓中の濃度をバ  
4 イオアッセイにより測定した。

5 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  
6 浴終了 3 日後まで残留が認められたが、薬浴終了 4 日後には消失した。(参照  
7 5:p169、223 [CTC-HCl 抄録 p63、⑦-23] )

#### 8 9 ⑥ アユの混餌投与試験

10 アユ (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  
11 体重/日) 試験が実施され、最終投与 24 時間 (1 日) 後から 7 日後までの血  
12 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。  
13 各組織の試料は 3 尾分ずつプールして測定した。

14 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  
15 全例が検出限界以下となった。(参照 5:p169、221 [CTC-HCl 抄録 p63、⑦-21] )

#### 16 17 ⑦ ギンザケの混餌投与試験

18 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  
19 (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  
20 6°C。最終投与 1、4、8、14 及び 19 日後に皮/魚肉を HPLC (検出限界 :  
21 0.005mg/kg、定量限界 : 0.018 mg/kg) により分析した。OTC は最終投与 1  
22 日後の 0.21~2.0 mg/kg から最終投与 19 日後には <0.02~0.06 mg/kg に減少し、  
23 終末  $T_{1/2}$  は 4.9 日であった。(参照 17:[TRS911]、参照 18:p640[FAO OTC p62])

#### 24 25 ⑧ ウォールアイの混餌投与試験

26 ウォールアイ (平均体重 59 g) を用いた OTC の 10 日間混餌投与 (2,000  
27 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°C。  
28 最終投与 1、2、3、7、9、11 及び 14 日後に皮/魚肉を HPLC (検出限界 : 0.007  
29 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  
30 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  $T_{1/2}$   
31 は 10.5 日であった。平均魚肉中濃度は、休薬 14 日後の暫定 MRL (0.2 mg/kg)  
32 の 1.5 倍以上であった。(参照 17:[TRS911]、参照 18:p640[FAO OTC p62]、参照  
33 19:[APVMAp4])

#### 34 35 ⑨ カワカマスの混餌投与試験

36 2 群のカワカマス (9 ヶ月齢、平均体重 110 及び 120 g) を用いた OTC 製  
37 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  
38 (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  
39 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°Cで、皮/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<sub>1/2</sub> 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<sub>1/2</sub> は 6.7 日であった。（参照 17:[TRS911]、参照 18:p640[FAO OTC p62]、参照 19:[APVMAp4]）

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°C 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<sub>1/2</sub> は 3.3 日であった。（参照 19:[APVMAp4]）

#### ⑩ 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 µg/g）。

結果を表 16 に示した。

表 16 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 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 µg/g

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 14:p593 [OTC-HCl 抄録 p9、OTC-HCl 資料 7]）

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 17 に示した。

1 表 17 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  
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

3 検出限界 : 0.01 mg/kg

4  
5 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  
6 満となった。(参照 14:p593 [OTC-HCl 抄録 p9、OTC-HCl 資料 8] )

7

D R A F T

1  
2

<別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
Cmax	最高濃度
EMA	欧州医薬品庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MRL	最大残留基準値
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
Vd	分布容積

3  
4

DRAFT

- 1  
2 <参照>  
3 1. 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,  
4 赤池昭紀,2002  
5 2. クロルテトラサイクリンについての試験成績等の抄録  
6 ・クロルテトラサイクリン含有飼料で飼育された家畜の可食部位からのクロ  
7 ルテトラサイクリンの残留の消失  
8 ・肉豚に対する塩酸クロルテトラサイクリンの残留調査試験  
9 ・可食部からのクロルテトラサイクリンの消失 II.鶏と七面鳥  
10 ・クロルテトラサイクリンの牛における残留試験  
11 ・クロールテトラサイクリンとスピラマイシンの鶏体内の残留量ならびに  
12 その消失について  
13 3. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in  
14 food, WHO FOOD ADDITIVES SERIES 36, 1995  
15 4. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in  
16 food, WHO FOOD ADDITIVES SERIES 27, 1990  
17 5. 再評価申請時の添付資料概要（クロルテトラサイクリン）  
18 6. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives: Residues of some  
19 veterinary drugs in foods and animals. 41/8 , Tetracycline,1996  
20 7. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Residues of some  
21 veterinary drugs in foods and animals . 41/8 . Chlortetracycline.1996  
22 8. 農薬抄録（オキシテトラサイクリン）  
23 9. 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  
24 験成績等の抄録（抜粋）  
25 10. 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  
26 クリンの試験成績等の抄録（抜粋）  
27 ・牛にオキシテトラサイクリンを飼料添加投与した場合の組織内残留-2  
28 ・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豚  
29 による残留試験II分析試験  
30 11. 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）  
31 資料  
32 ・ PC-3001 の牛における血中・尿中及び組織内濃度  
33 ・ PC-3001 の豚における血中・尿中及び組織内濃度  
34 ・ PC-3001 の牛における組織内残留性  
35 ・ PC-3001 の豚における組織内残留性  
36 ・ PC-3001 の牛における乳汁残留性  
37 ・ 牛におけるテラマイシン・LA 注射液の残留性試験  
38 12. JECFA; EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES  
39 IN FOOD. WHO Technical Report Series, No.864,Oxytetracycline,1996

- 1 13. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Residues of some  
2 veterinary drugs in foods and animals. 41/8,Oxytetracycline.1996  
3 14. 塩酸オキシテトラサイクリン製剤の概要,2005  
4 15. 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  
5 16. NRA;RESIDUE EVALUATION SECTION. EVALUATION REPORT,  
6 Oxytetracycline. 1998  
7 17. JECFA; EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES  
8 IN FOOD. WHO Technical Report Series, No.911,Oxytetracycline,2002  
9 18. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Residues of some  
10 veterinary drugs in foods and animals . 41/14, Oxytetracycline  
11 (Addendum).1996  
12 19. APVMA: Application for an emergency use permit to allow the use of the  
13 registered product, CCD OTC( Oxytetracycline Hydrochloride Water  
14 Soluble Powder)(P52863),in medicated feed for finish, to treat an  
15 outbreak of endemic disease caused by *Streptococcus iniae*.  
16 Permit9909.2007  
17 20. 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  
18 シテトラサイクリン/テトラサイクリンの審議結果,1998  
19 21. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in  
20 food, WHO  
21 FOOD ADDITIVES SERIES 41, 1998  
22