

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

② ラットにおける慢性経口毒性試験

(資料 No. 5)

試験機関

報告書作成年 1977 年

検体の純度：オキシテトラサイクリンとして

供試動物：Sprague Dawley 系ラット

1 群雌雄各 57 匹 (対照群雌雄各 100 匹)、

開始時週齢は 5 週齢

投与後 6、12 ヶ月時に各群 5 匹および 18 ヶ月時に各群 10 匹を中間屠殺した。

投与期間：24 ヶ月 (1974 年 7 月～1976 年)

投与方法：検体を粉末飼料に、0 (対照群)、80、312.5、1250、5000、20000 ppm の投与量で混入した後ペレット状に固形化し、24 ヶ月間にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び試験結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

全試験期間を通じて検体投与に伴う異常所見は認められなかった。  
試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	80	312.5	1250	5000	20000
死亡率 (%)	雄	48.2	40.5	46.3	42.9	31.0	31.0
	雌	30.6	38.1	40.5	35.7	31.0	23.8

体重変化；投与開始から毎週 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

24 ヶ月摂食 20000 ppm 投与群雄に認められた軽度の体重増加抑制以外、  
検体投与に伴う変化はなかった。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂取量を週 2 回測定し、食餌効率も算定した。

摂取量は 20000 ppm 投与群では対照群よりわずかながら増加する傾向が  
みられた。食餌効率は全期間対照群と投与群で大差は認められず、雄、  
雌とも試験終了まで正常に推移した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量\*は以下のとおりであった。

\*：申請者が検体濃度と摂餌量から算出した

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

投与量 (ppm)		80	312.5	1250	5000	20000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.9	15.4	60.5	246.5	1030.2
	雌	4.4	18.0	70.5	283.6	1195.6

血液学的検査；投与6ヵ月、12ヵ月および18ヵ月時に1群雌雄各5匹、24ヵ月時に1群雌雄各20匹を対象として、大腿静脈よりヘパリン処理注射器にて採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す(申請者自らが作成した)。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		80	312.5	1250	5000	20000	80	312.5	1250	5000	20000
検査項目	検査時期(月)										
ヘモグロビン量	12		106.9 <sup>↑</sup>		111.8 <sup>○</sup>	104.9 <sup>↑</sup>					94.6 <sup>↓</sup>
	24	90.5 <sup>↓</sup>		89.1 <sup>↓</sup>							
ヘマトクリット値	6			104.8 <sup>↑</sup>							
	12			103.3 <sup>↑</sup>	105.6 <sup>○</sup>						
	24	90.5 <sup>↓</sup>		88.6 <sup>○</sup>							
赤血球数	12			106.7 <sup>↑</sup>	109.0 <sup>↑</sup>						
	24			91.7 <sup>↓</sup>							
白血球数	6										69.4 <sup>○</sup>
	12										77.5 <sup>↓</sup>
	18	67.4 <sup>↓</sup>			72.8 <sup>↓</sup>						
	24				76.9 <sup>↓</sup>						
血小板数	6						117.2 <sup>↑</sup>				
	12										89.1 <sup>↓</sup>
	18			159.7 <sup>↑</sup>	132.9 <sup>↑</sup>						68.9 <sup>○</sup>
	24			129.8 <sup>↑</sup>							

Student-t 検定 ↓:P<0.05 ↑:P<0.01 ○:P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数値を表したもの。

80 および 2000 ppm 群の各 1/20 例の白血球数が対照群の平均値より高かったが、これを除く 19/20 例は対照群を近似していた。この異常値を示した例は骨髓性幼若細胞が増加しており、病理学的には白血病と診断された。その他の検査項目では、いずれの検査時における各検査項目は対照群と各投与群との間に差はなく、検体投与に関連する異常は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

SGOT、SGPT、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、ALP、総ビリルビン、BUN、血糖、総コレステロール、カリウム、ナトリウムおよび塩素

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す(申請者自らが作成した)。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		80	312.5	1250	5000	20000	80	312.5	1250	5000	20000
検査項目	検査時期(月)										
血糖	6			79.6↓							
	24							81.7○	87.4↓	86.6↓	83.8○
BUN	12			84.6↓					85.7↓		85.7↓
	18								75.0↓	76.9↓	76.9↓
	24						83.1↓			81.7○	83.1↓
ALP	6										124.4↑
SGOT	6			121.2↑					117.9○		
	18			85.3↓							
	24			75.3↓		74.9↓					
SGPT	6					78.6↓					
	24							68.6↓	65.5↓		60.4○
総ビリルビン	24		200.0○	200.0○	200.0↑	200.0↑		200.0○	200.0↑	200.0○	200.0○
総蛋白	6					87.5○	94.4↓	95.8↓	93.0↓	94.4↓	84.5○
	12					87.5○					
	18				95.1○	96.7↓	92.8↓	92.8↓	91.3○		89.9↓
アルブミン	6					91.3↓		96.1↓			88.2○
	12					95.3↓					108.7↑
グロブリン	6		94.4↓		88.9↓	77.8○	90.0↓			80.0↓	75.0○
	12				81.0↓	66.7○					84.2↓
	18	88.9↓		94.4↓	83.3○	88.9	81.0○	85.7↓	81.0○	90.5↓	76.2○
	24									95.2↓	90.5↓
A/G比	6		108.3↑		108.3↑	116.07○				116.0↑	116.0↑
	12				128.6○	138.1○		125.1↑			129.2○
	18	121.7○	113.0↑	113.0↑	121.7○	117.4↑	117.4↑			113.0↑	126.1↑
	24					114.3↑				109.1↑	113.6↑
総コレステロール	6										69.6↓
	12					70.1↓					
	24						85.1↓			82.2↓	83.9↓
カリウム	6			106.3↑	95.8↓						
	12							95.9↓			
	18						93.9↓		93.9↓		95.9○
	24						107.3○	112.2○		107.3↑	112.2○
ナトリウム	6										102.1↑
	12						102.2↓	101.8↑	101.8↑		
	18	97.4↓									
	24	102.3↑						102.1○			
塩素	6										104.4↑
	12						104.2○	102.3↑			
	18	102.7↑									
	24		98.1↓	98.0↓	97.2○	97.2○					98.1↓

Student-t 検定 ↓:P<0.05 ↑↓:P<0.01 ○○:P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数値を表したものの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

検査した項目の中、特に総蛋白量、アルブミン、グロブリンで時に対照群と有意の差がみられる場合があったが、正常範囲内のもので、投与継続中に対照群と差がみられなくなり、検体投与に関連する異常は認められなかった。また、その他の項目では対照群と差が認められなかった。

尿検査；1カ月に1回（計24回）全生存動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

外観（色調、混濁の有無）、蛋白、糖、比重、pH、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣

いずれの検査項目も雄雌とも対照群と投与群との間に特に差は認められず、検体投与に関連した変化は認められなかった。

腎機能および肝機能検査；投与6カ月、12カ月、18カ月時に原則として1群雌雄各5匹、24カ月時に1群雌雄各20匹を対象として、PSP試験およびICG試験を行い、腎機能および肝機能を検査した。

いずれの検査時においても対照群と投与群ともに正常であり、検体投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量；投与6カ月、12カ月、18カ月時雌雄各5匹、24カ月時に1群雌雄各20匹を対象として、以下の臓器の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、肺、胸腺、甲状腺、下垂体、精巣、卵巣および盲腸

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を下表に示す（申請者自らが作成した）。

性別		雄					雌				
投与量	(ppm)	80	312.5	1250	5000	20000	80	312.5	1250	5000	20000
臓器 (絶対重量)	検査時期(月)										
心臓	24	107.31							108.4↑		
肺	18			74.1↓	82.6↓	79.4↓					
	24		85.5↓		82.7↓						
肝臓	6	88.4↓		91.7↓	90.9↓	80.2○					
腎臓	6						88.2↓				
胸腺	18		181.9↑			164.6↑					
副腎	6	78.0↓							84.3↓	117.9↑	
	24			113.9↓							
甲状腺	6		76.7↓								
	18						152.5↑		150.8↑		
	24	83.8↓	80.3↓							113.8↑	
脳	12								96.1↓		
	18						106.6↑				
	24						105.1↑				
精巣:右	24		88.5↓								
卵巣:右	12									72.4↓	
卵巣:左	24						135.71				
盲腸	6				168.4○	256.3○		65.0↓			184.4↑
	12					200.5↑				139.8↑	182.9↑
	18									132.8↑	230.8○
	24				128.3↑	198.8○			114.2↑	134.0○	186.6○

Student-t 検定 1↓:P<0.05 ↑↓:P<0.01 ○○:P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の数値を表したもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

性別		雄					雌				
投与量	(ppm)	80	312.5	1250	5000	20000	80	312.5	1250	5000	20000
臓器 (相対重量)	検査時期(月)										
心臓	12								88.3↓		
	18					97.0↓					
肺	6						120.1↑				
	18			68.6○	78.5↓	77.7↓					
	24		81.9↓		80.3↓						
肝臓	6					88.0○					95.8↓
	24										91.7↓
腎臓	6										108.8↓
	24		90.6↓								
脾臓	12										114.8↓
	18		160.7↓								
胸腺	18		110.5↓								
副腎	6	82.0↓	76.5↓	79.7↓							
	18			86.7↓							
	24		77.0↓						77.7↓		
甲状腺	18						163.6○	158.2↓	152.7↑		
脳	6	107.0↓					115.0↓				
下垂体	12	65.5↓									
	18			77.8○	77.8○	77.8↓					
精巣:右	6					113.5↑					
	24		84.7○								
精巣:左	6					111.6○					
卵巣:左	24						133.3↓	137.2↓			
盲腸	6				176.4○	280.3○		69.7↓			199.4↑
	12					222.0↑				135.9↓	195.8↑
	18										231.8○
	24				122.1↓	191.3○				130.8↑	184.1○

Student-t 検定 ↓:P<0.05 ↓↓:P<0.01 ○○:P<0.001

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の数値を表したもの。

対照群と投与群で大きな差は認められなかった。

5000 ppm 以上の投与群雌雄で内容物を含めた盲腸重量が対照群より増加したが、大きな差はなく、他の臓器にも変化が認められなかった。相対重量では対照群と投与群でほとんど差はなく、検体投与との関連は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与 6 カ月、12 カ月時および 18 カ月時に 1 群雌雄各 5 匹、24 カ月時に 1 群雌雄各 20 匹および途中死亡動物について剖検を行った。

5000 ppm および 20000 ppm 投与群の雌雄で 6 カ月屠殺時に盲腸の膨大が認められたが、それ以降では 20000 ppm 投与群の雌雄でやや目立つ程度であり、用量に関連した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

病理組織学的検査；投与6ヵ月、12ヵ月時および18ヵ月時に20000 ppm 投与群は雌雄各5匹、その他の群は雌雄各3匹、24ヵ月時に雌雄各20匹および途中死亡動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、肺、胸腺、甲状腺、下垂体、精巣、卵巣、盲腸、膵臓、胃、大腸、小腸、腸間膜リンパ節、胸骨、大腿骨の骨髄および剖検で異常を認めた肉眼的病変部

〔非腫瘍性病変〕

高用量群で盲腸の膨大する傾向がみられたが、病理組織学的には変化が認められなかった。それ以外には、検体投与と直接関連する変化は認められなかった。

主要臓器の組織所見を表1および表2に示した。

表1 雄の主要臓器組織所見

検査時期 (月)		6					12					18					24								
投与量*		0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
検査動物数		3	3	3	3	3	5	3	3	3	3	3	5	3	3	3	3	3	5	20	20	20	20	20	20
臓器	所見																								
肺	著変なし																								
	肺炎																								
心臓	著変なし	2	1	3	3	3	4	3	2	3	3	2	3	1	1	1	2	2	3	9	4	7	7	9	10
	限局性線維化	1	2				1	1				1	2	1	2	1	1	1	1	11	16	11	12	9	10
肝臓	著変なし	2	1	1	2	1	2	3	3	3	3	3	5		1	3	3	3	5	1	6	5	4	9	5
	脂肪沈着																			8	6	6	5	4	3
	細胞浸潤	1	2	2		1	3							1						14	6	5	3	3	4
腎臓	著変なし	2	3	3		3	2	3	3	3	3	3	5	2	3	2	3	2	4	14	13	12	12	12	15
	慢性腎盂腎炎														1		1	1	1	6	7	8	8	7	5
脾臓	著変なし	3	3	3	3	3	5	3	3	3	3	3	5	2	2	2	2	1	4	1	2	3	2	4	1
	血鉄素沈着																			13	5	10	5	4	1
	髄外造血													1						1	14	13	9	11	16

\*投与量 0: 80 ppm、1: 80 ppm、2: 312.5 ppm、3: 1250 ppm、4: 5000 ppm、5: 20000 ppm、発生頻度について統計学的解析は行っていない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

表2 雌の主要臓器組織所見

検査時期 (月)		6					12					18					24								
投与量*		0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5
検査動物数		3	3	3	3	3	5	3	3	3	3	3	5	3	3	3	3	3	5	20	20	20	20	20	20
臓器	所見													3											
肺	著変なし	3	3	3	3	3	5	2	1	3			1	2	2	2	3	2	4	19	18	19	18	17	20
	肺炎							1			3	3	4	1				1	1						
心臓	著変なし	2	3	3	3	3	4	3	3	3	1	3	5	2	3	2	3		5	16	15	11	12	8	15
	限局性線維化	1					1				2			1				3	2	5	6	8	7	4	
肝臓	著変なし			2	1	1	1	2	3	3	2	2	5	1	3	3	1	3	3	2	1	6	3	7	9
	脂肪沈着													1			1		2	8	16	5	9	8	3
	細胞浸潤	2	2	1	2	2	4							2			2			7		4	5	5	2
腎臓	著変なし	2	3	2	3	3	4	3	3	3	3	3	5	3	3	2		2	4	16	16	18	16	15	17
	慢性腎盂腎炎																	1	1	2	2	1	2	2	2
脾臓	著変なし	3	3	3	3	3	5	3	3	3	3	3	5		3			2	5						
	血鉄素沈着													2		2				17	19	15	12	12	3
	髓外造血													1		1				17	17	19	19	19	20

\*投与量 0: 80 ppm、1: 80 ppm、2: 312.5 ppm、3: 1250 ppm、4: 5000 ppm、5: 20000 ppm、  
発生頻度について統計学的解析は行っていない。

〔腫瘍性病変〕

検体投与に関連した腫瘍性病変は認められなかった。  
腫瘍性病変の出現率を表3に示した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

表 3 腫瘍病変一覧

臓器	所見	雄						雌						
		投与群 (ppm)						投与群 (ppm)						
		0	80	312.5	1250	5000	20000	0	80	312.5	1250	5000	20000	
肝臓	肝細胞癌					1.8	1.8							1.8
腎臓	腎芽腫								1.8		3.5			
	脂肪腫							1.0						
	明細胞腺腫		1.8											
脾臓	血管腫			1.8										
胸腺	リンパ性胸腺腫						1.8							
	上皮性胸腺腫							1.8						
胃	扁平上皮癌	1.0					1.8							
小腸	腺腫性ポリープ	1.0												
	腺癌	1.0				1.8							1.8	
膀胱	乳頭腫												1.8	
膵臓	ラ氏島腺腫	4.0	3.5	12.3	10.5	14.0	12.3	4.0	8.8	8.8	5.3	5.3		
	外分泌腺腫瘍	1.0			1.8									
下垂体	腺腫	22.0	21.1	38.6	28.1	21.1	21.1	25.0	36.8	36.8	35.1	35.1	28.1	
甲状腺	腺腫	1.0					1.8	1.0	1.8		1.8		1.8	
	腺癌				1.8	1.8					1.8			
	髄様癌	1.0		7.0	1.8	3.5	3.5	2.0		10.5	5.3	8.8	6.3	
副腎	髄質腺腫	3.0	1.8	3.5	3.5	7.0	1.8	1.0		1.8		1.8		
	皮質腺腫	2.0						1.0	1.8		1.8			
精巣	間細胞腺腫	10.0	1.5	5.3	1.8	3.5	5.3							
子宮	平滑筋腫							1.0				1.8		
	腺癌										1.8			
大脳	星芽細胞腫		1.8											
	乏突起膠細胞腫										1.8			
乳腺	線維腺腫			1.8				10.0	10.5	5.3	8.8	12.3	8.8	
	巨大線維腺腫	1.0							3.5		3.5		3.5	
	腺癌	1.0												
	未分化癌							1.0						
リンパ系	白血病	6.0	3.5	1.8	1.8	1.8	5.3	4.0	3.5	5.3	5.3	1.8	2.5	
	リンパ肉腫							1.0						
皮膚・皮下織	脂肪腫	1.0		1.8	1.8						1.8	1.8	1.8	
	線維腫		1.8		1.8	1.8	1.8							
	線維肉腫	2.0				1.8		2.0			1.8			
	扁平上皮癌						1.8	1.0			3.5	1.8	1.8	

出現率について統計学的解析は行っていない。

以上の結果から、ラットに対する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24ヵ月間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、20000 ppm群で軽度体重増加抑制がみられたことから、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無毒性量は5000 ppm (雄 246.5 mg/kg/day、雌 283.6 mg/kg/day) であると判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

③ イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験

(資料 No. 29)

試験機関

報告書作成年 1964年

試験動物：イヌ（雑種）、1群雄雌各2頭

開始時週齢不明（比較的若い）

試験期間：12ヵ月（1956年～1959年）

投与方法：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を0（対照群）、0.2%（2000 ppm）、0.5%（5000 ppm）、1.0%（10000 ppm）の濃度で飼料に混入し、12ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に2回調製した。

試験項目及び試験結果：

一般症状及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

2000 ppm 群の4例は、いずれも健康で12ヵ月間生存した。5000 ppm および10000 ppm 群では食欲不振と体重減少が認められた。5000 ppm 群の4例は投与3ないし5ヵ月後に死亡または切迫屠殺した。10000 ppm 群で食欲不振、体重減少がより早く発現し飼料の一部または全部を残した。1例が3ヵ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。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	2000	5000	10000
死亡率 (%)	雄	0	0	50	0
	雌	0	0	50	50

体重変化；投与開始後から月1回全ての生存動物の体重を測定した。

2000 ppm 群では体重の減少は認められなかった。5000 ppm および10000 ppm 群では、体重減少が認められた。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を1日1回測定した。

5000 ppm および10000 ppm 群では食欲不振が認められた。10000 ppm 群では特に不調でしばしば飼料の一部または全部を残した。

検体摂取量；投与期間\*中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		2000	5000	10000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	51.4	83.8	98.0
	雌	52.5	91.0	84.0

\*各試験群の投与期間： 2000 ppm 群 12ヵ月、  
5000 ppm 群 3.3～5.3ヵ月、  
10000 ppm 群 3ヵ月

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

血液学的検査；試験開始前（3回）、投与2週間、1、3、6、12ヶ月時に血液を採取して、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、および白血球百分率

5000 ppm 群および 10000 ppm 群のイヌでは、軽度の白血球減少以外には特に変化はみられなかった。これは明らかに高度の衰弱によるものであった。試験が進むにつれて対照群を含む全ての群で白血球数が減少する傾向がみられた。動物は比較的若く、この変化は成熟に伴うものと考えられた。

臓器重量；途中死亡、切迫屠殺および試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定した。

心臓、肺、脾臓、肝臓および腎臓

対照群と各投与群とも正常範囲内であった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

2000 ppm 群のイヌでは、肺の表面に点状および斑状の出血が認められた。この群では4例中3例のフィラリアがみられた。したがって、この肺病変は犬糸状虫の幼虫による障害を示すものと思われる。雄2例の腎臓には、ピンク色の髄質と暗褐色の皮膚が認められた。雌1例では子宮が充血しており、生殖器には数個の肉芽腫性の塊があった。このイヌの腸管粘膜は全域にわたり充血していた。5000 ppm 群では、雌1例の胃腸管に出血が認められた以外には、特記すべき所見はなかった。10000 ppm 群の1例には、剖検で腸管に充血ないし出血が認められた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

リンパ節、膀胱、結腸、小腸、胃（胃底部および幽門部）、胆のう、肝臓、肺、心臓、腎臓、脾臓、副腎、膀胱、唾液腺。前立腺、精巣（両側）、子宮、卵巣、骨格筋、脳（4カ所）、甲状腺、上皮小体、下垂体、骨、骨髄。

5000 ppm 群の組織は本質的に正常であったが、4例全例の肺に、軽度ないし中程度の充血がみられた。これらの動物は死亡あるいは瀕死の状態で屠殺したが、肺病変は極度の衰弱によるものと思われた。1例では心外膜の数カ所に肥厚がみられ、他の雄1例では、精巣変性と精子形成不全が認められ、精細管には壊死組織片または異常成長した精上皮細胞が含まれていた。また、10000 ppm 群の1例にも精巣病変らしい例が認められた。これらの所見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投与と関連のない変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

以上の結果から、イヌに対する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12ヵ月間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、10000 ppm および 5000 ppm 群で体重増加抑制がみられたことから、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無毒性量は 2000 ppm (雄:51.4 mg/kg/day、雌:52.5 mg/kg/day) であると判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

(7) 繁殖毒性及び催奇形性

① ラットにおける2世代繁殖試験

(資料 No. 6)

試験機関

報告書作成年 1979年

検体の純度：オキシテトラサイクリンとして

供試動物：Sprague Dawley系ラット1群雄35匹、雌35匹、投与開始時5週齢

投与期間：P世代；投与開始からF<sub>1</sub>児離乳時までの13週間、

F<sub>1</sub>世代；離乳時からF<sub>2</sub>児離乳時までの13週間、

(1973年12月～1975年3月)

投与方法：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0、2000および20000 ppm含有した飼料を自由に摂食させた。投与量は3ヵ月亜急性毒性試験(資料No.3)の成績において50000 ppmで体重の増加抑制等が認められたが1000 ppmは無毒性量であったことを参考にして設定した。

交配・調整・選抜および観察・検査項目：概要を次頁の表にまとめた。

一般状態及び死亡率；全動物の全検査期間に一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認；交配は♂♀1対1で同居させ、翌日膣栓および精子により交尾を確認した。妊娠の確認は膣栓および精子が認められたものを妊娠とみなし、この日を妊娠0日とした。

繁殖性に関する指標；交尾および妊娠に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{交尾率} = \text{交尾確認数} / \text{交尾数} \times 100$$

$$\text{妊娠率} = \text{妊娠数} / \text{交尾確認数} \times 100$$

肉眼的病理検査：生存胎児の外形(口腔内を含む)異常の有無を観察後、約1/3の胎児をBouin液で固定し、頭部および内臓を観察した。残りの約1/3の胎児については、95%アルコールで固定後、alizarin red S染色骨格標本作製し、骨格異常、化骨進行度、骨格変異を観察した。

外表分化：出生児について生後3週齢の離乳時まで、眼瞼開裂、耳介開展、被毛状態、切歯萌出を観察した。

行動：出生児について生後3週齢の離乳時に、行動観察し、Preyert耳介反射により聴覚を確認した。

性機能：出生児について生後6週齢で屠殺し、外形および内臓を肉眼的に調べた。

また、雄については顕微鏡で精子の有無および運動状態を、雌については膣開口、子宮および卵巣の発育状態を観察した。

骨格観察：超軟X線により、骨格異常の有無を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

世代	期間 (週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成 (3 ヶ月間)	雌雄 1 対 1 で交配。交配は膣栓または膣垢の精子で確認 (妊娠 0 日)	体重、飼料摂取量、検体摂取量を週 1 回測定
	交配 (15 時間)		交配状況の確認
	妊娠 (3 週間)		体重、飼料摂取量、検体摂取量を 3 日ごと測定
	出産 -----		出産状況の確認 新生児数、死産児数、外表異常、性別、 および同腹生存児体重測定。
F <sub>1</sub>	哺乳 (3 週間)	継代用の各群雌雄 35 匹ずつ 10 腹から無作為に選抜。	出生後 1 週間毎体重測定 出生から離乳までに分化状態、聴覚および行動異常の検査 継代用以外の児動物を屠殺
	離乳 -----		発育状況の観察 性成熟の観察
	育成 (10 週間)		交配状況の観察 精子検査
	交配 (15 時間)		体重、飼料摂取量、検体摂取量を 3 日ごと測定 生存および死亡胎児数の確認 生存胎児は体重測定、外形検査実施
F <sub>2</sub>	妊娠 (3 週間)	5 匹を妊娠 21 日目で屠殺	出産状況の確認 新生児数、死産児数、外表異常、性別、 および同腹生存児体重測定。
	出産 -----	継代用の各群雌雄 35 匹ずつ 10 腹から無作為に選抜。	出生後 1 週間毎体重測定 出生から離乳までに分化状態、聴覚および行動異常の検査 継代用以外の児動物を屠殺
	哺乳 (3 週間)		離乳後 10 週目に屠殺し、外形および内臓の肉眼病理検査
	離乳 -----		
育成 (10 週間)			

結果：概要を次頁の表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

結果の概要

世 代		親 : F <sub>0</sub> 児 : F <sub>1a</sub> , F <sub>1b</sub>			親 (F <sub>1b</sub> ) 児 : F <sub>2a</sub> , F <sub>2b</sub>			親 (F <sub>2b</sub> ) 児 : F <sub>3a</sub> , F <sub>3b</sub>			
投 与 量 (ppm)		対照群	2000	20000	対照群	2000	20000	対照群	2000	20000	
動 物 数	雄	35	35	35	35	34	35	89	97	48	
	雌	35	35	35	35	34	35				
親 動 物	一般症状	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	
	死亡率	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	体 重	雄		正常	正常		正常	正常	正常	正常	正常
		雌		正常	正常		正常	正常			
	肉眼的病理	雄		正常	正常		正常	正常	正常	正常	正常
		雌		正常	正常		正常	正常			
	妊 娠 率 (%)	a	76.7	96.6	87.1	79.3	93.1	96.3			
		b	85.7	96.3	96.0	90.9	100.0	95.8			
		a	88.2	82.5	91.2	82.5	85.3	81.8			
		b	91.3	96.4	92.6	95.7	92.6	92.3			
児 動 物	着 床 数	a b	67	81	68	136	148	161			
	新 生 児 数	a b	63	78	66	136	148	161			
	生 児 産 指 数	a b	94.0	96.3	97.1	100.0	100.0	100.0			
	同 腹 生 存 児 数	a b	12.6	15.6	13.2	13.6	14.8	16.1			
	21 日 後 生 存 指 数	a b	100.0	84.6*	89.4*	72.1	71.6	44.7**			
	1 日 後 体 重	a b	6.42	5.86	6.04	6.29	6.74	6.01			
	21 日 後 体 重	a b	41.99	35.93	34.26	46.78	46.62	33.47*			
	外 表 分 化、 聴 覚、行 動	a b	正常	正常	正常	正常	正常	正常			
	臨 床 観 察	a b	正常	正常	正常	正常	正常	正常			
	肉 眼 的 病 理 <sup>1)</sup>	a b	正常	正常	正常	正常	正常	正常			

(注)  $\chi^2$ 検定 \*: $P < 0.01$  \*\*: $P < 0.001$

a: 第1産目, b: 第2産目

1) 肉眼的病理: 生後13週でと殺して剖検した。

親動物 (F<sub>0</sub>, F<sub>1b</sub>) に及ぼす影響

試験期間を通じて、初代 (F<sub>0</sub>) および2代目 (F<sub>1b</sub>) の投与群には一般症状に著変はみられず、死亡、流産はみられなかった。

剖検所見にも著変は認められなかった。

体重は、雌雄とも F<sub>0</sub> で対照群と投与群との間に差は認められなかった。F<sub>1b</sub> で 2000 ppm 群で対照群と差はなく、20000 ppm 群では投与開始時にすでに対照群より体重が低かったが、体重増加率には差はみられなかった。

飼料摂取量 (体重 100 g 当り) は、雌雄とも F<sub>0</sub> で対照群と投与群との間に差は認められなかった。F<sub>1b</sub> で 20000 ppm 群で全期間を通じて対照群よりも多かったが、これは対照群よりも体重が低かったことによる。

検体摂取量 (体重 100 g 当り) は、雌雄とも体重増加に伴い、わずかに減少する傾向がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

F<sub>0</sub> および F<sub>1b</sub> とも、第 1 回および第 2 回の交配時での妊娠率および交尾率は、対照群と投与群との間に差はなかったことから、親動物の交配能力および繁殖能力では、検体による影響はないと考えられる。

#### 妊娠末期胎児 (F<sub>1a</sub>、F<sub>2a</sub>) に及ぼす影響

胎児死亡は、各群で 4~12 例みられたが、投与量との関連はみとめられなかった。

体重は、F<sub>0</sub> の胎児 (F<sub>1a</sub>) の 2000 ppm 群では対照群と差がなかったが、F<sub>0</sub> の胎児 (F<sub>1a</sub>) の 20000 ppm 群および F<sub>1a</sub> の胎児 (F<sub>2a</sub>) では対照群よりわずかに軽かった。

奇形は、F<sub>1a</sub> ではみられなかった。F<sub>2a</sub> では対照群および投与群で散見されたが、いずれも自然発生率の範囲内であった。

骨格異常、化骨進行度、骨格変異の発生頻度に対照群と投与群でわずかな差がみられたものもあったが、その発生頻度に投与量との関連性は認められなかった。

#### 自然分娩による新生児 (F<sub>1b</sub>、F<sub>2b</sub>) の生後発育に及ぼす影響

体重は、F<sub>0</sub> から生まれた新生児 (F<sub>1b</sub>) では 2000 ppm 群、20000 ppm 群とも生後 6 週間を通じて対照群と差はみられなかった。F<sub>1b</sub> から生まれた新生児 (F<sub>2b</sub>) では 2000 ppm 群では生後 13 週間を通じて対照群と差はみられなかったが、20000 ppm 群では出世時の体重がわずかに低かったもののその後の体重増加率には対照群と差はみられなかった。

生後 3 週までの哺育率は、F<sub>1b</sub> の 2000 ppm 群 (84.6%)、20000 ppm 群 (89.4%)、および F<sub>2b</sub> の 20000 ppm 群 (44.7%) では、それぞれ対照群 (100%、66.7%) より低かった<sup>註)</sup>。生後 6 週齢の生存率は、F<sub>2b</sub> の 20000 ppm 群 (66.7%) で対照群 (90.8%) より低かったが、その他の群では差はなかった。

(申請者註：F<sub>1b</sub> の生後 3 週の哺育率は 2000 および 20000 ppm 群で対照群と比べて統計学的に差がみられたが、その程度は軽度であり、また、用量依存性もないことから、偶発的な変化であり、毒性学的な意義はない考える。)

出生時の外形観察では、F<sub>2b</sub> の対照群で曲尾が 1 例みられたが、その他に奇形は認められなかった。生後 3 齢の離乳時の外表分化、聴覚、行動には、異常はみられなかった。

F<sub>1b</sub> は生後 6 週に、F<sub>2b</sub> は生後 13 週にそれぞれ剖検したが、外表および胸腹部諸器官に奇形はみられず、性機能の発育は正常で骨格異常も観察されなかった。

以上の結果から、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を 2 世代にわたって飼料中に混入して投与した場合、親動物ではいずれの観察項目も対照群と比べて差は認められなかった。児動物では F<sub>2b</sub> の 20000 ppm 群で生後 3 週の哺育率、体重が対照群に比べて差がみられた。繁殖能に対しては何ら影響がみられなかった。したがって、無毒性量は親動物では 20000 ppm、児動物では 2000 ppm であると判断される。



② ラットにおける催奇形性試験

(資料 No. 6)

試験機関

報告書作成年 1976年

検体の純度：オキシテトラサイクリンとして

供試動物：Sprague-Dawley系妊娠ラット（25週齢以上）

F<sub>0</sub>：1群5匹、F<sub>1b</sub>：1群10匹

投与期間：妊娠期間21日間

投与方法：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を繁殖用粉末飼料に混合調整し妊娠0日から妊娠21日までの22日間、0、2000、20000 ppm 混餌投与した。

なお、対照群には繁殖用粉末飼料を同様に投与した。

観察・検査項目：

親動物；一般状態、妊娠状態および生死を毎日観察し、毎週1回体重を測定した。妊娠21日目に帝王切開し、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児；性別、体重および外表異常の観察を行った。

各同腹児群の70%の胎児については骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

結果：概要を次ページの表に示した。

F<sub>1b</sub>の胎児の2000 ppm群、F<sub>0</sub>およびF<sub>1b</sub>の胎児の2000 ppmおよび20000 ppmの両投与群では生存胎児平均体重が対照群よりわずかに軽かった。

奇形はF<sub>0</sub>の胎児にはみられなかった。F<sub>1b</sub>の胎児には対照群に胸椎体分離1例および胸椎体変形が2例、2000 ppm群には胸椎体変形が1例、20000 ppm群に胸椎体分離1例および胸椎体変形が1例認められたが、すべて自然発生的なものであった。

以上の結果から、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投与による親ラットへの影響はみられず、無毒性量は20000 ppmであった。F<sub>1b</sub>胎児の骨格奇形が認められたが、自然発生したものと考えられ、催奇形性はないものと判断された。20000 ppmではF<sub>0</sub>およびF<sub>1b</sub>、2000 ppmではF<sub>1b</sub>で体重低下がみられ、F<sub>0</sub>の無毒性量は2000 ppm、F<sub>1b</sub>の無毒性量は2000 ppm未満であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

結果の概要

投与量 ppm		対 照 群		2000		20000	
親 世 代		F <sub>0</sub>	F <sub>1b</sub>	F <sub>0</sub>	F <sub>1b</sub>	F <sub>0</sub>	F <sub>1b</sub>
1 群 当 り の 動 物 数		5	10	5	10	5	10
親	一 般 症 状	正常	正常	正常	正常	正常	正常
	死 亡 率	0	0	0	0	0	0
	体 重 変 化	正常	正常	正常	正常	正常	正常
	妊 娠 率 ( 数 )	100(5)	100(10)	100(5)	100(10)	100(5)	100(10)
動 物 着 床 所 見	検 査 親 動 物 数	5	10	5	10	5	10
	黄 体 数	—	—	—	—	—	—
	総 着 床 数	72	143	61	149	67	131
	生 存 胎 児 数 ( 率 )	65 (90.3)	131 (91.6)	57 (93.4)	139 (93.3)	63 (94.0)	125 (95.4)
	吸 収 胚 数 ( 率 )	7 (9.7)	12 (8.4)	4 (9.6)	10 (6.7)	4 (6.0)	6 (4.6)
	流 産 児 数 ( 率 )	0	0	0	0	0	0
胎 児 動 物	体 重 (g)	5.57	5.58	5.67	5.31**	5.29**	5.29**
	外 表 異 常	0/65	0/131	0/57	0/139	0/63	0/125
	骨 格 異 常	0/46	3/91	0/39	1/96	0/44	2/86
	1) 胸 椎 体 分 離	0/46	1/91	0/39	0/96	0/44	1/86
	2) 胸 椎 体 変 形	0/46	2/91	0/39	1/96	0/44	1/86
内 臓 異 常	0/19	0/40	0/18	0/43	0/19	0/39	

(注)  $\chi^2$ 検定 \* : P<0.01 \*\* : P<0.001

— : 黄体数については観察せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

③マウスにおける催奇形性試験

(資料 No. 19)

試験機関

報告書作成年 1986年

検体の純度：オキシテトラサイクリン塩酸塩 %  
供試動物：ICR系妊娠マウス（25週齢以上）1群20匹  
投与期間：妊娠期間10日間  
投与方法：オキシテトラサイクリン塩酸塩をコーン油に懸濁し、1325 mg/kg、1670 mg/kg  
および2100 mg/kgの用量で妊娠6日目から15日までの10日間、毎日1回  
投与した。なお、対照群にはコーン油を同様に投与した。

観察・検査項目：

親動物；一般状態、妊娠状態および生死を毎日観察し、妊娠0日目、6日目  
から15日目および17日目に体重を測定した。妊娠17日目に帝王  
切開し、着床数、生存および死亡・吸収胎児数を検査した。  
生存胎児；性別、体重、外表異常、内臓奇形および骨格異常の観察を行った。  
各同腹児群の70%の胎児については骨格標本作製し、骨格異常  
の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査し  
た。

結果：概要を次頁の表に示した。

親動物の死亡率は1325 mg/kg投与群では2.4%、1670 mg/kg投与群では3.7%およ  
び、2100 mg/kg投与群では7.7%に用量に相関した死亡率の増加が認められた。し  
かし、親動物の対照群と投与群で体重増加は差がなかった。胎児着床数は対照群と  
差がなかった。

生存胎児の外表異常および骨格異常検査において対照群と投与群との間に統計的有  
意差はなく、自然発生の範囲内にあるものと考えられる。

以上の結果からオキシテトラサイクリンを妊娠マウスに投与したときの親動物における  
無毒性量は1325 mg/kg/日以下であった。また、最高投与量2100 mg/kg/日でも胎児に対  
して催奇形性を及ぼさないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

結果の概要

投 与 群 (mg/kg/日)		対照	1325	1670	2100
1 群 当 り の 動 物 数		42	42	41	39
親 動	一 般 症 状	正常	正常	正常	正常
	死 亡 率	0	2.4	7.3	7.7
	体 重 変 化 (妊娠 6~15 日) g	11.9	12.6	11.2	11.2
	妊 娠 率 (数)	88 (37)	90 (37)	90 (34)	86 (31)
着 床 所 見	黄 体 数	—	—	—	—
	着 床 数	12.5	12.8	12.3	11.9
	生 存 胎 児 数	11.3	10.6	11.1	10.7
	吸 収 胚 率	9.6	16.8	15.0	15.6
胎 児 動 物	体 重 (g)	0.95*	0.93	0.92	0.89
	性 比 (雄/腹)	49.2	51.2	51.9	50.2
	外 表 異 常	1/417	4/392	4/355	2/309
	変 異	0	1	1	0
	奇 形	1	3	3	2
	骨 格 異 常				
	化 骨 遅 延	5	5	2	0
	変 異	1	1	0	0
	奇 形	2	1	0	2
内 臓 異 常	1	1	0	0	

— : 黄体数については観察せず

\*: Jonckheere の検定、P<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

(8) 変異原性

① 細菌を用いる復帰変異性試験

(資料 No. 7)

試験機関

報告書作成年 1978 年

検体の純度：アルキルトリメチルアンモニウムオキシテトラサイクリンとして %

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* ( ) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* ( ) を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。

用量設定根拠：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

試験結果：結果を次表に示した。

検体	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	S-9 Mix	復帰変異 (colony数/plate)					
			base-change型			frameshift型		
対照 (DMSO)		-	22	20	133	10	7	27
			30	19	132	10	14	16
第4級アンモニウムオキシテトラサイクリン	0.05	-	26	27	168	9	17	19
			34	18	164	5	12	12
	0.1	-	27	16	174	4	18	18
			19	8	131	3	9	12
	0.5	-	17	14	134	5	9	25
			26	18	144	8	6	17
	1	-	18	21	133	6	5	23
			20	12	130	7	9	13
	5	-	24	12	54	6	6	5
23			14	43	5	5	6	
10	-	4	6	0	0	0	0	
		3	9	0	0	0	0	
50	-	0	0	*	0	0	0	
		0	0	*	0	0	0	
100	-	*	*	*	*	*	*	
		*	*	*	*	*	*	
対照 (DMSO)		+	18	15	101	3	14	25
			26	20	118	6	13	26
第4級アンモニウムオキシテトラサイクリン	0.05	+	30	14	100	4	8	15
			45	19	104	9	9	12
	0.1	+	30	15	108	10	16	17
			28	12	86	7	13	15
	0.5	+	43	17	112	6	14	20
			28	11	89	4	5	11
	1	+	34	15	116	11	14	14
			25	13	87	12	12	12
	5	+	17	11	56	4	1	4
23			13	65	2	3	12	
10	+	9	17	10	0	0	1	
		14	7	11	5	1	0	
50	+	0	0	0	0	0	0	
		1	0	0	0	0	0	
100	+	0	0	0	0	0	0	
		0	0	0	0	0	0	
2-amino-anthracene	10	-	25	9	201	15	12	38
			19	7	179	21	27	30
	10	+	100	388	>3000	520	>3000	>3000
			109	392	>3000	535	>3000	>3000
陽性対照		-	1,860a	632b	1,160c	>10000d	>3000e	170f
			1,200	576	1,096	>10000	>3000	164

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は S-9 Mix の有無にかかわらず、いずれの変異株においても対照群と比べ、復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いた AF-2、 $\beta$ -propiolactone、9-aminoacridine および 2-nitrofluorene では、対照と比較して著明な復帰変異コロニーの数の増加を示した。

以上の結果から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は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

② チャイニーズハムスターV79細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 No. 18)

試験機関

報告書作成年 1991年

検体の純度：オキシテトラサイクリンとして

試験方法：チャイニーズハムスターの継代培養した肺由来のV79細胞を用い、代謝活性化および非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。

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(OTC-Q)は直接培地に溶解あるいは懸濁して用いた。観察は1濃度あたり100個の分裂中期像について行い、試験は2回行った。

用量設定根拠：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

試験結果：結果を次表に示した。

検体	濃度 μg/mL	処理時間 (時間)	観察 細胞数	S-9Mix の添加	染色体異常を有する細胞数						染色体 異常 出現率 (%)	倍数性 細胞 (%)	判定
					ギャ ブ	切断	交換	リン 形成	断片 化	その 他			
OTC-Q	60	24	100	無	1	0	1	0	0	0	1	3	陰性
		48	100	無	0	0	0	0	0	0	0	4	
	30	24	100	無	0	1	0	0	0	2	2	2	陰性
		48	100	無	2	0	0	0	0	0	0	1	
	15	24	100	無	1	0	0	0	0	1	1	2	陰性
		48	100	無	0	0	0	0	0	0	0	3	
	7.5	24	100	無	2	0	0	0	0	2	2	4	陰性
		48	100	無	0	0	0	0	0	0	0	3	
	3.75	24	100	無	0	0	0	0	0	0	0	2	陰性
		48	100	無	1	1	1	0	0	0	2	2	
陰性対照 (培地のみ)	0	24	100	無	1	0	1	0	0	0	1	0	陰性
		48	100	無	0	0	0	0	0	1	1	1	
陽性対照 (MMC)	0.05	24	100	無	17	16	23	0	0	0	23	2	陽性
		48	100	無	27	23	13	0	1	7	29	5	
OTC-Q	125	24	100	無	0	0	0	0	0	0	0	4	陰性
		48	100	有	1	0	0	0	0	0	0	4	
	62.5	24	100	無	0	0	0	0	0	0	0	2	陰性
		48	100	有	1	0	0	0	0	0	0	4	
	31.25	24	100	無	1	1	0	0	0	0	1	1	陰性
		48	100	有	1	0	0	0	0	0	2	2	
	15.63	24	100	無	0	0	0	0	0	0	0	1	陰性
		48	100	有	0	0	0	0	0	1	1	1	
	7.81	24	100	無	0	0	0	0	0	0	0	4	陰性
		48	100	有	4	1	0	0	0	0	1	3	
対照 (培地のみ)	0	24	100	無	0	0	0	0	0	0	0	2	陰性
		48	100	有	1	0	0	0	0	0	0	2	
陽性対照 (BP)	20	24	100	無	0	0	0	0	0	0	0	2	陽性
		48	100	有	4	2	13	0	0	2	17	1	

MMC:Mitomycin C

BP:Benzo(a)pyrene

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は代謝活性化の有無にかかわらず、全ての処理群で染色体異常を示す分裂中期細胞数の増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いた Benzo(a)pyrene および Mitomycin C では染色体異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加を示した。

以上の結果から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は代謝活性化を含む本試験条件下において染色体異常誘発性は有しないものと判断された。



③ マウスを用いた小核試験

(資料 No. 30)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2003 年

被験物質：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

検体の純度：オキシテトラサイクリンとして

試験動物：ICR 系 (7 週齢、体重 雄 29.2~34.3 g) 1 群雄 5 匹

試験方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウムに溶解し 500、1000 および 2000 mg/kg 投与レベルで強制的に 1 回投与した。なお、対照群にマイトマイシン C を同様に投与した。

投与 24 および 48 時間後に動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髓を採取してスライドグラス上にメタノール固定後、3%ギムザ液で染色し骨髓標本を製作した。

陽性対照群は、24 時間後に動物を屠殺した。

各標本について、細胞毒性を調べるために 1000 個の赤血球を観察し、全赤血球に対する多染性赤血球の割合を算出した後、引き続き 1000 個の多染赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球を計数した。

用量設定根拠：

結果：骨髓標本の観察結果を表に示した。

投与後 48 時間までに全ての用量群において死亡は認められなかった。

いずれの用量群においても全例に一般状態の異常は認められなかった。

各用量群はいずれの標本採取時間においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対象群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。陽性対照であるマイトマイシン C では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

観察結果：

採取時間 (hr)	検体	投与量 (mg/kg)	性	観察動物数	MNPCE % (平均値±SD)	PCE/(PCE+NCE)% (平均値±SD)
24	陰性対照 (0.5%CMC-Na)	0	♂	5	0.24±0.11	56.1±9.0
	検体	500	♂	5	0.21±0.12	52.0±6.1
		1000	♂	5	0.19±0.14	56.6±8.1
		2000	♂	5	0.14±0.11	53.2±8.7
	陽性対照 (マイトマイシン C)	10	♂	5	5.41±1.84 *	48.6±6.7
48	陰性対照 (0.5%CMC-Na)	0	♂	5	0.17±0.16	53.9±1.8
	検体	2000	♂	5	0.24±0.13	59.7±7.4

$\chi^2$ 検定：\*：P≤0.001、値は平均値

PCE：多染性赤血球、NCE：正染性赤血球数、

MNPCE：多染性赤血球 1000 個のうち、小核を有する多染性赤血球

結論：以上の結果から本試験条件下において、検体は骨髓多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

(9) 生体機能影響

① オキシテトラサイクリンの薬理試験

(資料 No. 11)

試験機関

報告書作成年 1950年

1) イヌ及びネコの循環器系及び呼吸器系に及ぼす影響

供試薬物： オキシテトラサイクリンナトリウムまたはオキシテトラサイクリン塩酸塩

検体の純度： オキシテトラサイクリン

供試動物： イヌ、ネコ

投与方法： 静脈内連続投与

結果： 供試動物（犬および猫）の静脈に毎分 10~12 mg/kg あるいは毎分 25 mg/kg の割合で 100 mg/kg 連続投与した場合、10~12 mg/kg では血圧に変化が認められなかった。25mg/kg 群では血圧の低下が一過性にみられたが、投与完了後元に回復した。呼吸には影響はなかった。

供試動物	投与量 (mg/kg) <sup>a)b)</sup>		100 (速度 10~12 mg/kg/分)	100 (速度 25 mg/kg/分)
	イヌ ネコ	徴候	血圧	作用なし
呼吸			—	—

結果： イヌに毎分 8 mg/kg の速度で 128、192 mg/kg 投与では血圧・呼吸に変化がなく、それ以上では変化が激しくなり死亡した。

供試動物	投与量 (mg/kg) <sup>b)</sup>		128	192	224	230
	イヌ (2匹)	徴候	血圧	作用なし	作用なし	血圧下降 (死亡)
呼吸			作用なし	作用なし	呼吸興奮、 不整、 停止(死亡)	呼吸興奮、 不整、 停止(死亡)

2) ラットの腎機能に及ぼす影響

供試薬物： オキシテトラサイクリン塩酸塩

検体の純度： オキシテトラサイクリン

供試動物： ラット、1群 10匹

投与方法： 5日間連続皮下投与

結果： いずれの投与量でも 5日間の投与で尿中アルブミン量に変化がなかった。

投与量 (mg/kg)	35	70	140	280
尿中アルブミン量	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし

供試動物： ラット、1群 20匹

投与方法： 皮下投与

結果： 200、400 mg/kg の皮下投与で水利尿作用は対照群と比べ長く続

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

き、排泄総量も 89~104%上回った。

投与量 (mg/kg) <sup>b)</sup>	200	400
尿 量	増 加 (89%)	増 加 (104%)

3) ウサギ及びモルモットの摘出平滑筋に及ぼす影響 (MAGNUS 法)

供試薬物: オキシテトラサイクリン塩酸塩またはオキシテトラサイクリンナトリウム

検体の純度: オキシテトラサイクリン

供試動物: ウサギ、モルモット

結 果: ウサギの腸管および子宮自動運動に対し、0.1~0.2 mg/mL を適用しても影響はみられなかった。

モルモットでは 0.1 mg/mL 以下で作用はなく、0.2~0.4 mg/mL で軽度な自動運動亢進を進めた。

供試動物	投与量 (mg/mL) <sup>a)b)</sup>	0.1 以下	0.1	0.2
ウサギ	腸管自動運動	—	作用なし	作用なし
	子宮自動運動	—	作用なし	作用なし
モルモット	腸管自動運動	作用なし	軽度亢進	軽度亢進
	子宮自動運動	作用なし	軽度亢進	軽度亢進

4) 犬の血糖値に及ぼす影響

供試薬物: オキシテトラサイクリンナトリウム

検体の純度: オキシテトラサイクリン

供試動物: イヌ

投与方法: 静脈内投与

結 果: 80~160 mg/kg の 1 回静脈内投与後経時的に血糖値を測定したが、血糖値に影響はみられなかった。

投与量 (mg/kg) <sup>a)</sup>	80	160
血 糖 値	作用なし	作用なし

5) ウサギの結膜囊に及ぼす影響

供試薬物: オキシテトラサイクリン塩基、オキシテトラサイクリンナトリウムまたはオキシテトラサイクリン塩酸塩

検体の純度: オキシテトラサイクリン

供試動物: ウサギ

投与方法: 点眼投与

結 果: 0.5、1%の点眼投与で軽度の刺激性を認めた。

供試薬物	濃 度 (%)		
	0.025	0.5	1
オキシテトラサイクリン塩基	な し	—	—
オキシテトラサイクリンナトリウム	—	軽度の刺激性	軽度の刺激性
オキシテトラサイクリン塩酸塩	—	軽度の刺激性	軽度の刺激性
(溶液の pH によるものと考えられる)			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用 量 (mg/kg)	結果の概要
循環器/呼吸器 (イヌ)	静脈内 連続 (注射用 蒸留水)	100 10~12 mg/kg/分 25 mg/kg/分	1匹	100 (25)	100 (10~12)	一過性血圧降下 注入終了後には回復
循環器/呼吸器 (ネコ)	静脈内 連続 (注射用 蒸留水)	100 10~12 Mg/kg/分 25 mg/kg/分	1匹	100 (25)	100 (10~12)	一過性血圧降下 注入終了後には回復
循環器/呼吸器 (イヌ)	静脈内 連続 (注射用 蒸留水)	128 192 224 230 8mg/kg/分	2匹	224	192	224, 230mgで血圧降下(死亡) 呼吸興奮、不整、停止(死亡)
腎機能 (ラット)	5日間 連続皮下 (注射用 蒸留水)	35 70 140 280	10匹	-	280	尿中アルブミン量への影響は 認められなかった。
腎機能/尿排泄 (ラット)	皮下 (注射用 蒸留水)	200 400	20匹	200	-	200mg/kg以上で利尿作用が 認められた。
平滑筋 (ウサギ腸管)	<i>in vitro</i>	0.1 0.2		-	0.2	影響が認められなかった。
(ウサギ子宮)		0.1 0.2		-	0.2	
(モルモット 腸管)	タイロ ード液	0.1 0.2		0.1	<0.2	軽度の自動運動亢進を認めた。
(モルモット 子宮)		0.1 0.2		0.1	<0.2	
血糖値 (イヌ)	静脈内 (注射用 蒸留水)	80 160		-	160	影響が認められなかった。
結膜嚢への影響 (ウサギ)	点眼 (注射用 蒸留水)	0.025% 0.5% 1%		0.5%	0.025%	0.5、1%の点眼投与で軽度の刺激性 が認められた。(溶液のpHによる ものと考えられる)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

## 製 剤

### (1) 急性毒性

#### ① マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 22)

試 験 機 関

[GLP 対応]

報告書作成年 1991 年

検体の純度：オキシテトラサイクリン 17.0% 水和剤

供 試 動 物：ICR系マウス、8週齢、体重：雄 28.6~34.7g 雌 24.3~26.6g

1群雌雄各5匹

観 察 期 間：14日間

投 与 方 法：17%オキシテトラサイクリン水和剤を精製水に溶解して経口投与した。

観 察 ・ 検 査 項 目：中毒症状および死亡を14日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投 与 方 法	経 口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	♂、♀共に >5000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時期	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量	5000
死亡例の認められなかった最 高投与量	5000

中毒症状は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

② ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 23)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年

1991 年

検体の純度：オキシテトラサイクリン 17.0% 水和剤

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット、8 週齢、体重：雄 247~266 g 雌 154~172 g  
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：17%オキシテトラサイクリン水和剤を精製水に溶解して経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状および死亡を 14 日間観察した。死亡動物および試験終了時の  
全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	♂、♀共に >5000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時期	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量	5000
死亡例の認められなかった最 高投与量	5000

中毒症状は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

③ ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No. 24)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年

1991 年

検体の純度：オキシテトラサイクリン 17.0% 水和剤

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット、9 週齢、体重：雄 302~313 g 雌 200~210 g  
1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

投与方法：17%オキシテトラサイクリン水和剤を精製水に溶解して背部に 24 時間塗布した。

観察・検査項目：中毒症状および死亡を 14 日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	♂、♀共に>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時期	中毒症状なし
毒性徴候の認められなかった 最高投与量	2000
死亡例の認められなかった最 高投与量	2000

中毒症状は認められなかった。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、投与部位の皮膚に刺激性変化およびその他の異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 26)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1991 年

検体の純度：オキシテトラサイクリン 17.0% 水和剤

供試動物：日本白色種ウサギ、14 週齢 体重：雄 2.92~3.20 kg 1 群 6 匹

観察期間：3 日間

投与方法：検体 0.5 g を適量の注射用蒸留水で湿らせ、刈毛した動物の背中 of 皮膚 (2.5 cm 四方) に適用し、半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は注射用蒸留水を用いて拭き取った。

観察項目：暴露終了後 30 分、60 分、24 時間、48 時間および 72 時間に適用部分の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高評点	暴露後時間				
		30 分	60 分	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑・痂皮	0	0	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	0	0	0
合計	0	0	0	0	0	0

暴露後いずれの時期にも紅斑、痂皮、浮腫などの刺激的变化は認められなかった。

以上結果から、オキシテトラサイクリン 17.0% 水和剤はウサギの皮膚に対して刺激性は認められなかった。



② ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 25)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1991 年

検体の純度：オキシテトラサイクリン 17.0% 水和剤

供試動物：日本白色種ウサギ、15 週齢、体重：雄 2.98~3.49 kg

洗眼群 3 匹、非洗眼群 6 匹

観察期間：3 日間

投与方法：検体 0.1g 左眼に投与し、3 匹は 2~3 分後に洗眼した。

6 匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用後、1、24、48、72 時間、に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し Draizes 法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目			最高 評点	適用後時間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
洗眼群 (3 匹平均)	角膜	程度	0	0	0	0	0
	混濁	面積	0	0	0	0	0
	虹彩		0	0	0	0	0
	結膜	発赤	1	1	0	0	0
		浮腫	1	1	0	0	0
	合計*		2	2	0	0	0
非洗眼群 (6 匹平均)	角膜	程度	0	0	0.17	0	0
	混濁	面積	0	0	0	0	0
	虹彩		0	0	0.17	0	0
	結膜	発赤	1	1	1	0.33	0
		浮腫	1	1	0.67	0.17	0
	合計*		2	2	2.01	0.5	0

\* Draizes 法による評価点

角膜および虹彩の刺激性変化は洗眼群では認められなかった。非洗眼群では角膜の軽度な混濁と虹彩の充血が適用後 24 時間に認められたが適用後 48 時間には消失した。結膜の刺激性変化は洗眼群、非洗眼群ともに軽度の発赤が適用後 1 時間より認められたが、これらの変化は洗眼群では適用後 24 時間目、非洗眼群では適用後 48~72 時間目までには消失した。

以上結果から、オキシテトラサイクリン 17.0% 水和剤はウサギの眼に対して刺激性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 27)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 1991 年

検体の純度：オキシテトラサイクリン 17.0% 水和剤

供試動物：Hartley 系モルモット、14 週齢 体重：雌 317.3~372.8 g

1 群 20 匹 (このうち 10 匹は誘発のみ) 3 群

観察期間：2 日間

試験操作：Maximization Test 法

投与量設定根拠：本製剤が使用時に 1500~3000 倍に水で希釈されて用いられることを考慮し、約 1500 倍希釈濃度に相当する 0.07% を薬物濃度とした。

感作：肩部を刈毛し、検体の 0.07% マイコシールド溶液を 0.1 mL 皮内接種した。  
その 1 週間後、0.07% マイコシールド溶液 0.2 mL を 48 時間閉塞貼付した。

惹起：最終感作の 2 週間後に刈毛した腹側部に検体の 0.07% マイコシールド溶液 0.1 mL を、陽性対照には 0.1% DNCB あるいは溶媒 0.1 mL を 24 時間閉塞貼付した。

観察項目：惹起 24 時間および 48 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無を肉眼的に観察した。

結果：各観察時間における感作変化が認められる動物数を下表に示す。

群	感 作      惹 起		供 試 動 物 数	感作反応動物数							陽性率			
				24 時間後				48 時間後						
				皮膚反応評点				皮膚反応評点					計	
				0	1	2	3	計	0	1	2	3		計
										24 時間	48 時間			
検体	0.07% 検体	0.07% 検体	10	10	0	0	0	10	10	0	0	0	0	
	溶媒	0.07% 検体	10	10	0	0	0	10	10	0	0	0	0	
陽性	0.1% DNCB	0.1% DNCB	10	0	0	6	4	10	0	0	2	8	100	100
対照	溶媒	0.1% DNCB	10	10	0	0	0	10	10	0	0	0	0	0

検体処理群においていずれの観察時点においても皮膚局所反応は認められなかった。  
一方、陽性対照群においては全動物に明瞭な紅斑および浮腫が認められた。

以上結果から、オキシテトラサイクリン 17.0% 水和剤の皮膚感作性は陰性であると判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表> (代謝分解物はない。)

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
15	動物における動態、分布、排泄	ヒト ウサギ	オキシテトラサイクリン塩酸塩経口投与によるヒトの体内動態およびウサギの体内分布	経口単回投与時の血中濃度は投与後 2~6 時間で最高値を示した。0.5g、1.0g、2.0g 投与時の尿中の最高濃度は、それぞれ 140µg/mL (投与後 3 時間)、300µg/mL (投与後 3 時間)、400µg/mL (投与後 3 時間) であった。また、尿中総排泄量は、0.5g、1.0g、2.0g 投与時でそれぞれ約 100mg、200mg 弱、約 200mg であった。0.5g、1.0g、2.0g 投与時の糞中濃度は、それぞれ約 600µg/mg、約 600µg/mg 弱、約 1000µg/mg であった。 各臓器への分布濃度は、高い順に消化管内容物、肺、胆汁、脾臓、尿および皮膚、心臓および脳、腎臓、肝臓、血液であった。	1950 年	109
16	動物における吸収、分布	マウス	<sup>14</sup> C ラベル化オキシテトラサイクリン塩酸塩の吸収および主要臓器における体内分布	オキシテトラサイクリン塩酸塩は十二指腸および小腸で吸収されることが示唆された。また、吸収後、肝臓に蓄積する傾向がみられた。投与 2 時間後の時点でオキシテトラサイクリン塩酸塩は投与量の約 5%しか吸収されていないが、測定出来なかったものも吸収されたとすれば総吸収量は投与量の 15~25%であると考えられる。	1957-1958 年	115
17	植物体内運命					
17-1	植物における吸収、分布	小麦 エンドウ クローバー トウモロコシ キュウリ	オキシテトラサイクリン塩酸塩を用いた高等植物内への吸収および体内移行	小麦、エンドウ、クローバー、トウモロコシにおいてオキシテトラサイクリン塩酸塩の吸収が見られ、根、茎、葉への移行が認められた。	1955 年	116
17-2	植物における残留	トマト	オキシテトラサイクリンの残留	散布 1 週間後および 2 週間後においてオキシテトラサイクリンの残留が認められたが、対照群と比較して顕著な差はなかった。散布後 3 週間ではオキシテトラサイクリンの検出量は検出限界以下であった。	1956 年	119
17-3	植物における吸収	インゲンマメ	オキシテトラサイクリン散布時の葉面吸収におけるグリセロール添加の効果	オキシテトラサイクリンは単剤使用時およびグリセロール 1% 添加時のいずれにおいてもインゲンマメの葉面からの顕著な吸収は認められず、グリセロール 1% 添加による吸収促進効果は認められなかった。	1956 年	121
17-4	植物における吸収	トマト	オキシテトラサイクリン塩酸塩の根からの吸収	オキシテトラサイクリン塩酸塩はトマトの根から吸収されなかった。	1956 年	123

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
17-5	植物における吸収	ウキクサ	オキシテトラサイクリンの根からの吸収	オキシテトラサイクリンはウキクサの根から吸収され、ウキクサの成長に影響を及ぼした。	1960年	124
17-6	植物における吸収、分布	オレンジ	オキシテトラサイクリン塩酸塩の根茎への樹幹注入、土壌灌注あるいは樹幹注入+土壌灌注時の根からの吸収および分布	土壌灌注されたオキシテトラサイクリン塩酸塩はオレンジの根から吸収され、根に分布した。樹幹注入されたオキシテトラサイクリン塩酸塩は各枝に分布した。樹幹注入および土壌灌注されたオキシテトラサイクリン塩酸塩は、樹体および根に分布した。	1982年	125
21	土壌中運命					
21-1	土壌への吸着性、土壌中の移動性	St. Lucie Fain Sand, Pomelo Fine Sand, Astatula Fine Sand, Organic muck	オキシテトラサイクリン塩酸塩の砂、微砂、粘土、有機物に対する吸着性および土壌中の移動性	オキシテトラサイクリン塩酸塩は粘土、有機物に対し吸着性を有する。オキシテトラサイクリン塩酸塩は10cm以上の深さから検出されず、また、灌注領域以外からも検出されなかったことから、土壌における浸透は10cm以内であり、土壌中の横移動はないと考えられる。	1977年	127
21-2	土壌中の移動性、安定性	軽砂質土、軽砂質粘土、砂壤土、壤土、粘土、有機物土壌	オキシテトラサイクリンの土壌中の移動性、安定性	試験管内の土壌において、オキシテトラサイクリンは深さ0~0.5cmで検出されたが、5cmより深い土壌中では検出されなかった。圃場の土壌において、オキシテトラサイクリンは深さ1cmで検出されたが、5cmでは検出されなかった。土壌中のオキシテトラサイクリンは添加後10日目までに急速に活性が低下した。また、添加後30日以内には分解するものと考えられた。	1961年	127
21-3	土壌中の分解	鶏糞、ローム状褐色土	テトラサイクリンの微生物分解	テトラサイクリンは土壌微生物により分解が促進された。鶏糞と土壌の混合物中では、3週間後にテトラサイクリンは完全に分解された。	1977年	128
性状 -10	土壌吸着性試験	日本植物防疫協会 土壌試料 No. 14 および No. 20	オキシテトラサイクリンの土壌吸着	土壌 No14 KadsF 173 (25°C) KadsFoc 7690 (25°C) 土壌 No20 KadsF 272 (25°C) KadsFoc 18100 (25°C) (土壌 No. 2 および No. 3 については、高吸着性のため測定不能)	GLP	129

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試 動植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁
性状 -25	生物濃縮性 試験	コイ	コイにおける オキシテトラ サイクリンの 濃縮性	(オキシテトラサイクリンとして) BCF <sub>ss</sub> =3.5 (試験濃度 0.020mg/L) BCF <sub>ss</sub> =0.2 (試験濃度 0.20mg/L)	2010年 GLP	131

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

1. 動物体内運命試験に関する試験

- ①オキシテトラサイクリン塩酸塩のヒト、ウサギにおける吸収、排泄、分布、代謝試験  
(資料 No. 15)

試験機関

報告書作成年 1973 年

オキシテトラサイクリン塩酸塩 (テラマイシン)、クロルテトラサイクリンおよびクロラムフェニコールの経口投与による単回または 4 回連続投与でのヒト血中濃度、尿中濃度、尿中排泄量、糞中濃度を測定した。また、ウサギを用いて体内分布を調べた。

供試動物：ヒトおよびウサギ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

ヒト；

1) ヒトにおける単回投与時の血中濃度

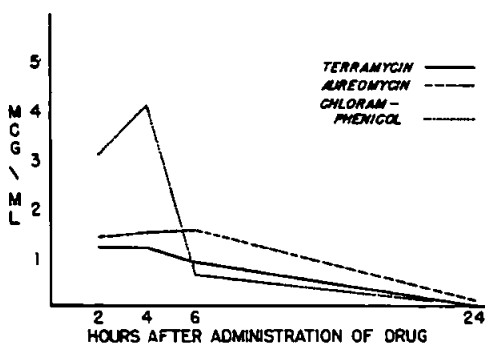
試験方法：

オキシテトラサイクリン塩酸塩、クロルテトラサイクリンおよびクロラムフェニコールの0.5 g、1.0 g、2.0 gを各5人の被験者に単回経口投与し、投与後2、4、6、24時間の血中濃度を測定した。

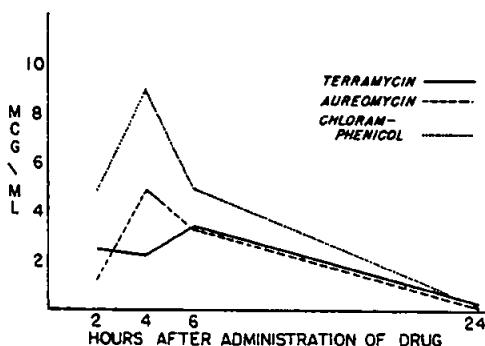
結果：

オキシテトラサイクリン塩酸塩0.5g単回経口投与時の血中濃度は投与後2~4時間が最も高く、1.0g投与時は投与後6時間、2.0g投与時は投与後4~6時間が最も高かった。

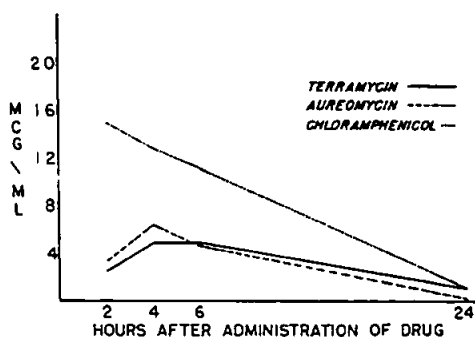
AVERAGE SERUM LEVELS FOLLOWING ONE 0.5GM. DOSE OF TERRAMYCIN, AUREOMYCIN OR CHLORAMPHENICOL.



AVERAGE SERUM LEVELS FOLLOWING ONE 1.0 GM. DOSE OF TERRAMYCIN, AUREOMYCIN OR CHLORAMPHENICOL



AVERAGE SERUM LEVELS FOLLOWING ONE 2.0 GM. DOSE OF TERRAMYCIN, AUREOMYCIN OR CHLORAMPHENICOL



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

2) ヒトにおける4回連続投与時の血中濃度

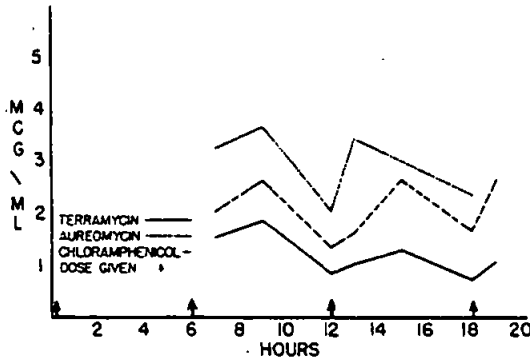
試験方法：

オキシテトラサイクリン塩酸塩、クロルテトラサイクリンおよびクロラムフェニコールの0.25 g、0.5 g、1.0 gを各3人の被験者に6時間毎4回連続投与し、投与開始後7、9、12、13、15、18、19時間の血中濃度を測定した。

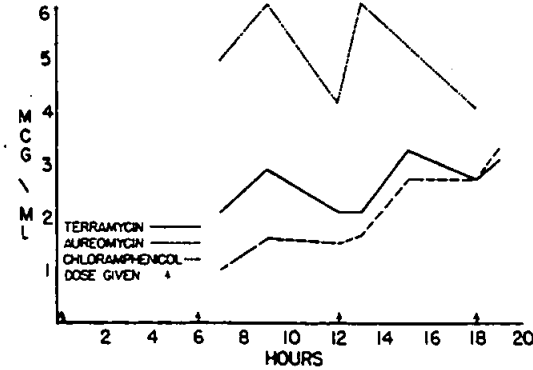
結果：

オキシテトラサイクリン塩酸塩0.25 gおよび0.5 g投与時の血中濃度は、投与後9時間(2回目投与後3時間)および15時間(3回目投与後3時間)で極大値を示した。1.0 g投与時は投与後7時間(2回目投与後1時間)および13時間(3回目投与後1時間)で極大値を示した。

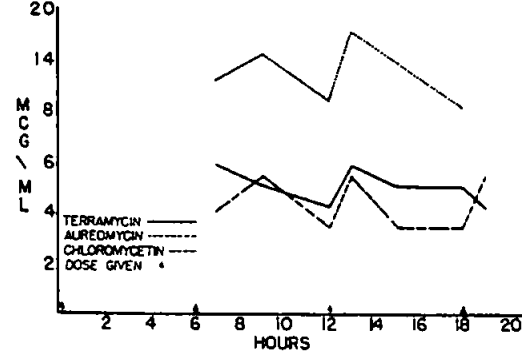
AVERAGE SERUM LEVELS FOLLOWING ORAL ADMINISTRATION OF FOUR 0.25 GM. DOSES OF TERRAMYCIN, AUREOMYCIN OR CHLORAMPHENICOL.



AVERAGE SERUM LEVELS FOLLOWING ORAL ADMINISTRATION OF FOUR 0.50 GRAM DOSES OF TERRAMYCIN, AUREOMYCIN OR CHLORAMPHENICOL.



AVERAGE SERUM LEVELS AFTER ORAL ADMINISTRATION OF FOUR 1.0 GM. DOSES OF TERRAMYCIN, AUREOMYCIN OR CHLORAMPHENICOL.





本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

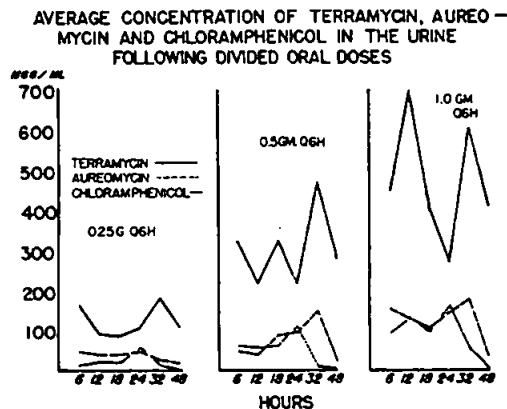
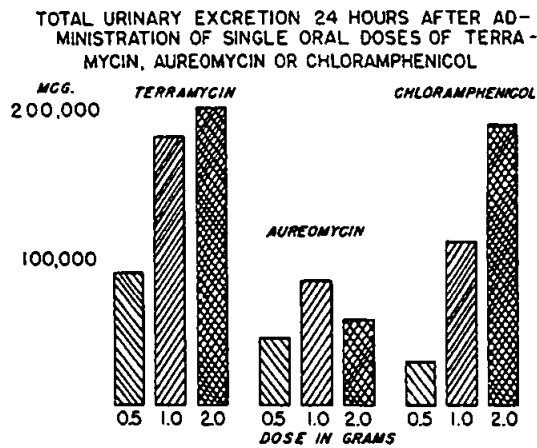
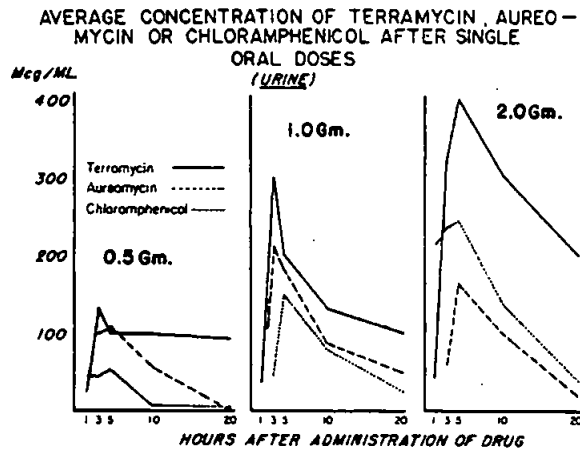
### 3) ヒトにおける尿中排泄

試験方法：

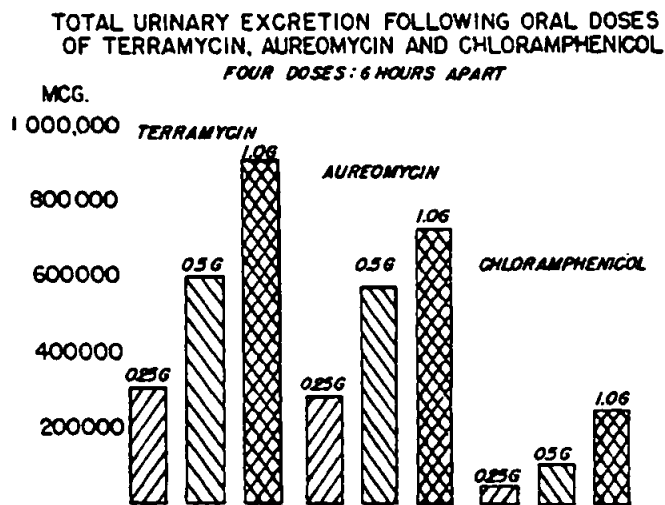
オキシテトラサイクリン塩酸塩、クロルテトラサイクリンおよびクロラムフェニコールの0.5 g、1.0 g、2.0 gを各5人の被験者に単回経口投与し、投与後24時間までの尿中濃度および尿中排泄量を測定した。

結果：

オキシテトラサイクリン塩酸塩0.5 g、1.0 g、2.0 g投与時の尿中の最高濃度は、それぞれ140  $\mu$ g/mL (投与後3時間)、300  $\mu$ g/mL (投与後3時間)、400  $\mu$ g/mL (投与後3時間)であった。また、尿中総排泄量は、0.5 g、1.0 g、2.0 g投与時でそれぞれ約100 mg、200 mg弱、約200 mgであった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。



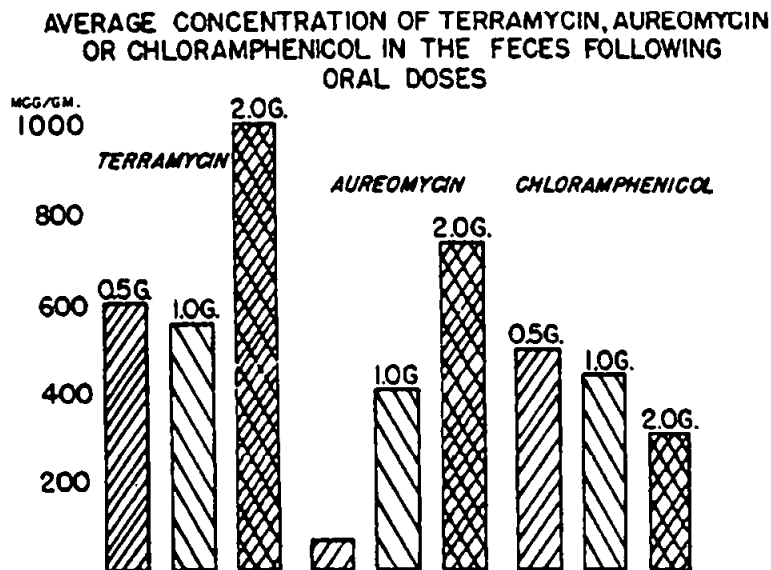
4) ヒトにおける糞中排泄

試験方法：

オキシテトラサイクリン塩酸塩、クロルテトラサイクリンおよびクロラムフェニコールの0.5 g、1.0 g、2.0 gを各5人の被験者に単回経口投与し、糞中濃度を測定した。

結果：

オキシテトラサイクリン塩酸塩0.5 g、1.0 g、2.0 g投与時の糞中濃度は、それぞれ約600 μg/g、約600 μg/g弱、約1000 μg/gであった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

5) ウサギにおける体内分布；

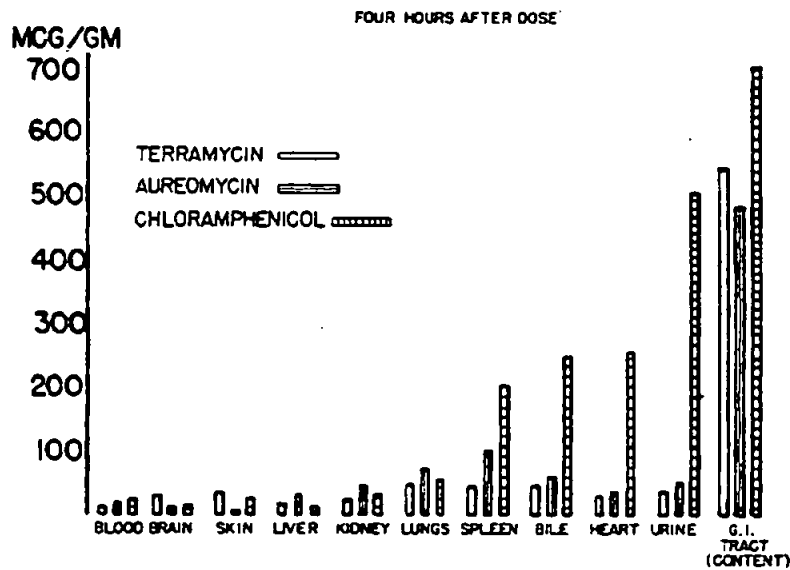
試験方法：

ウサギ6匹にオキシテトラサイクリン塩酸塩、クロルテトラサイクリンおよびクロラムフェニコールの0.5 g/kgを胃ゾンデを用いて単回強制投与し4時間後の体内分布を調査した。血液、脳、皮膚、肝臓、腎臓、肺、脾臓、胆汁、心臓、尿、消化管内容物中への分布を調査した。

結果：

オキシテトラサイクリン塩酸塩0.5 g/kg単回経口投与の結果、ウサギの体内に広く分布していた。各臓器への分布濃度は、高い順に消化管内容物、肺、胆汁、脾臓、尿および皮膚、心臓および脳、腎臓、肝臓、血液であった。

TERRAMYCIN, AUREOMYCIN, CHLORAMPHENICOL:  
DISTRIBUTION IN RABBITS. DOSE 0.5G/KG. ORAL.



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

②オキシテトラサイクリン塩酸塩のマウスにおける代謝試験

(資料 No. 16)

試験機関

報告書作成年 1955年

供試標識化合物：<sup>14</sup>Cでラベルしたオキシテトラサイクリン塩酸塩 (OTC・HCL)

供試動物：C-57BL系マウス 体重：雄 21g

試験方法：<sup>14</sup>Cでラベルした OTC・HCL を蒸留水に溶かし、21 g 体重のマウス 1 匹当たり 1 mg (200 μL) を経口投与した。投与 1 時間後および 2 時間後に屠殺、各臓器を取出して放射能を測定し体内分布を調査した。

結果：結果を 1 表に示した。

表 1 <sup>14</sup>Cでラベルしたオキシテトラサイクリン塩酸塩の雄マウス組織内分布

	投与後 1 時間		投与後 2 時間	
	組織内濃度 (μg/g)	総投与量に対 する構成比%	組織内濃度 (μg/g)	総投与量に対 する構成比%
Internal Organ				
血液	30	0.16	<1	<0.004
肝臓	55	1.9	41	1.1
心臓	14	0.05	27	0.09
肺	<1	<0.004	<1	0.004
筋肉(頸部)	<1	<0.006	<1	0.005
脳	<1	<0.009	<1	0.009
呼吸炭酸ガス	20	0.09	測定せず	測定せず
腎臓	25	0.20	〃	〃
脾臓	測定せず	測定せず	<1	0.002
尿	〃	〃	3030	3.6
小計		2.419		4.814
External Organ				
食道	33	0.011	—	—
胃	2660	17.9	908	1.75
十二指腸	268	1.20	205	4.4
小腸	309	5.70	199	4.7
大腸	2200	48.0	8980	72.0
小計		72.811		82.85
検出総数		75.23		87.66
未検出総数		24.77		12.34
		100.00		100.00

投与 1 時間後に投与量の 75%、2 時間後に 87% が検出された。残量は測定しなかった屠体の残りの部分にあると思われる。十二指腸、小腸における検出量が小さいのは、この部位から急速に吸収されることを示していると考えられる。肝臓にオキシテトラサイクリンが蓄積する傾向がみられた。投与 2 時間後の時点で OTC・HCL は投与量の約 5% しか吸収されていないが、測定出来なかったものも吸収されたとすれば総吸収量は投与量の 15~25% であると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

## 2. 植物体内運命に関する試験

オキシテトラサイクリンの植物代謝試験

(資料 No. 17)

(資料 No. 17-1)

### 1) 高等植物内における動態

試験機関：

報告書作成年：1955年

供試化合物：オキシテトラサイクリン塩酸塩（テラマイシン）

供試植物：コムギ、エンドウ、クローバー、トウモロコシ、キュウリ

試験方法：

コムギ、エンドウ、クローバー、トウモロコシ、キュウリにおけるオキシテトラサイクリン塩酸塩の吸収および植物体内移行を調査した。

オキシテトラサイクリン塩酸塩は、水耕液あるいは苗床用砂から根を介して吸収させた。サンプルは、該当部位の搾汁液あるいは浸出液とし、生物検定法により抗生物活性の有無を確認した。なお、他の抗生物質についても同様の調査を行った。

結果：

各種高等植物におけるオキシテトラサイクリン塩酸塩および他の抗生物質の吸収および植物体内移行について、表1に示した。

オキシテトラサイクリン塩酸塩は、コムギ、エンドウ、クローバー、トウモロコシでは、根からの吸収および茎および葉への移行が認められたが、キュウリにおいては葉への移行は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

表1 各種高等植物における抗生物質の吸収および植物体内移行（抗生物活性あり：+，なし：-）

抗生物質	植物	抗生物活性		
		根	茎	葉
テラマイシン (オキシテトラサイクリン塩酸塩)	コムギ	+	+	+
	エンドウ	+	+	+
	クローバー	+	+	+
	トウモロコシ	+	+	+
	キュウリ			-
クロロテトラサイクリン	アオイマメ	+	+	+
	コムギ	+	+	+
	エンドウ	+	+	+
	クローバー	+	+	+
	トウモロコシ	+	+	+
	キュウリ			-
クロラムフェニコール	キュウリ		+	+
	トマト		+	+
	キャベツ			+
	レタス			+
	コムギ			+
	ソラマメ		+	+
グラミシジン	コムギ	+	-	-
	エンドウ	+	-	-
	クローバー	+	-	-
	トウモロコシ	+	-	-
グリセオフルビン	レタス		+	+
	エンバク		+	
	コムギ			+
	トマト	+		+
	キャベツ			+
	コムギ			+
	ソラマメ	+		+
マイセチン	コムギ	+	-	-
	エンドウ	+	+	+
	クローバー	+	+	+
	トウモロコシ	+	-	-
ネオマイシン	コムギ	+	-	-
	エンドウ	+	-	-
	クローバー	+	-	-
	トウモロコシ	+	-	-
	キュウリ			-

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

抗生物質	植物	抗生物活性		
		根	茎	葉
ペニシリン	クレソン			+
	コムギ	+	+	+
	エンドウ	+	+	+
	クローバー	+	+	+
	トウモロコシ	+	+	+
	綿	+	+	+
ピオシアニン	コムギ	+	-	-
	エンドウ	+	-	-
	クローバー	+	-	-
	トウモロコシ	+	-	-
ストレプトマイシン	ダイズ			+
	クレソン			+
	コムギ	+	+	+
	エンドウ	+	+	+
	クローバー	+	+	+
	トウモロコシ	+	+	+
	綿	+	+	+
	インゲン			+
	キュウリ		+	+
	トマト			+
	レタス			+
	キャベツ			+
	コムギ			+
	ソラマメ			-
スプチリン	コムギ	+	-	-
	エンドウ	-	-	-
	クローバー	-	-	-
	トウモロコシ	+	-	-

空欄：データなし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

(資料 No. 17-2)

2) トマトにおける微量のストレプトマイシン、オキシテトラサイクリンの評価

試験機関：

報告書作成年：1956年

供試化合物：オキシテトラサイクリン・ストレプトマイシン混合剤

供試植物：トマト

試験方法：

15区画(1区画あたり14株)のトマトから各3区画ずつに下記1~5の濃度のオキシテトラサイクリン・ストレプトマイシン混合剤

を散布した。散布は、1週間に1回あるいは2回、計7週間行った。最終散布から1週間後、2週間後および3週間後に、各区画から1株ずつ、計3株分のトマトをすべて採取し、その中からランダムに選んだ4個のトマト(非洗浄)を用いてトマトにおける残留を生物検定法により調査した。

薬剤散布以降、トマトの最終採取日までの雨天日は計10日間であった。

散布濃度：

1. ストレプトマイシン 500ppm オキシテトラサイクリン 50ppm ; 2回/week
2. ストレプトマイシン 500ppm オキシテトラサイクリン 50ppm ; 1回/week
3. ストレプトマイシン 200ppm オキシテトラサイクリン 20ppm ; 2回/week
4. ストレプトマイシン 200ppm オキシテトラサイクリン 20ppm ; 1回/week
5. 対照群 (非散布)

分析方法：

トマトのホモジネート 100 g に、50 mL の蒸留水を添加し、1 g のフィルターエイド (Super-Cel: Johns Mansville Corporation, New York) を加えた後、ろ過し、残渣を 50 mL の蒸留水で洗浄・ろ過する。得られたろ液を水酸化ナトリウム水溶液で pH7.0 に調整し、凍結乾燥させる。

ストレプトマイシンの分析：凍結乾燥物に 10 mL の蒸留水を加え、水浴で 2 分間加温した後、氷浴で冷却し、20 mL のメタノールを加える。さらに 5 分間氷浴で冷却し、遠心分離する。上澄のストレプトマイシン濃度を生物検定法 (*Bacillus subtilis*) で測定する。分析結果は、3 回繰り返した分析値の平均とした。

オキシテトラサイクリンの分析：凍結乾燥物に 20 mL のリン酸緩衝液 (pH4.5) を加え、遠心分離する。上澄のオキシテトラサイクリン濃度を生物検定法 (*Bacillus cereus var. mycoides*) で測定する。分析結果は、3 回繰り返した分析値の平均とした。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

結果：

トマトにおけるオキシテトラサイクリン・ストレプトマイシン混合剤散布後のオキシテトラサイクリンおよびストレプトマイシン濃度をそれぞれ表1および表2に示す。

最終散布1週間後および2週間後においてオキシテトラサイクリンの抗生物活性が認められた。これは、未熟トマトが自然に有する抗 *Bacillus cereus* var. *mycoides* 活性物質による影響で、対照群においても同様の結果が得られており、対照群と比較して顕著な差はなかった。最終散布3週間後では、オキシテトラサイクリンは検出されなかった。

ストレプトマイシンは、最終散布1週間後および2週間後のいずれにおいても検出されなかった。

表1 オキシテトラサイクリン・ストレプトマイシン混合剤散布後のオキシテトラサイクリン濃度

処理区	オキシテトラサイクリン濃度 (ppm)		
	1週間後	2週間後	3週間後
1	0.016	0.017	<0.006
2	0.022	0.031	<0.006
3	0.032	0.038	<0.006
4	0.023	0.046	<0.006
5	0.033	0.022	<0.006

表2 オキシテトラサイクリン・ストレプトマイシン混合剤散布後のストレプトマイシン濃度

処理区	ストレプトマイシン濃度 (ppm)	
	1週間後	2週間後
1	<0.09	<0.09
2	<0.09	<0.09
3	<0.09	<0.09
4	<0.09	<0.09
5	<0.09	<0.09

(資料 No. 17-3)

3) 葉や花へのグリセロール添加は の吸収を増大させる

試験機関：

報告書作成年：1956年

供試化合物：オキシテトラサイクリン

供試植物：インゲンマメ

(先端の3葉が全体の1/3程度に成長したもの)

試験方法：

各4株のインゲンマメの対葉の一方にオキシテトラサイクリン500ppmを散布し、もう一方の対葉にオキシテトラサイクリン500ppmに1%のグリセロールを添加した液を散布した。散布は1株につき4~6枚ずつ行った。24時間後に葉を採取し、オキシテトラサイクリンの葉面からの吸収について生物検定法により調査した。なお、他の抗生物質についても同様に調査を行った。

栽培条件：

用土：軽量土壌

温度：26℃(温室栽培)

分析方法：

採取した葉を流水で30秒間水洗した後、ビーカーに移し、水中で攪拌しながら15分間洗浄し、洗液を捨てる。新たに水を加え、水を捨てる操作を5回繰り返す。葉に付いた水分を拭き取り、24時間凍結させる。溶解後、その搾汁液0.1mLをディスクにしみ込ませ、生物検定法(

)によりオキシテトラサイクリン濃度を測定した。他の抗生物質についても同様の操作を行った。

結果：

オキシテトラサイクリンおよび他の抗生物質の葉中濃度を表1に示した。

表1 抗生物質の葉中濃度

抗生物質	葉中濃度 (ppm)	
	単独散布	グリセロール 1%添加散布
オキシテトラサイクリン	<6	<6

オキシテトラサイクリンは、単独およびグリセロール1%添加散布時のいずれにおいても葉中から検出されず、インゲンマメの葉面からの吸収は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

は、単独散布では葉中から検出されず、葉面からの吸収は認められなかった。一方、グリセロール1%添加散布時の葉中濃度はそれぞれ49ppm、27ppmおよび55ppmであり、グリセロール添加による葉面からの吸収の増大が認められた。

は、単独散布時およびグリセロール1%添加散布時で葉内濃度はほぼ同程度であり、グリセロール添加による葉面からの吸収への影響はほとんどなかった。

は、オキシテトラサイクリンと同様、単独散布およびグリセロール1%添加散布時のいずれにおいても葉中から検出されず、葉面からの吸収は認められなかった。

(資料 No. 17-4)

4) 作物による抗菌性物質の吸収

試験機関：

報告書作成年：1956年

供試化合物：オキシテトラサイクリン塩酸塩（テラマイシン）

供試植物：トマト（ボンデローザ種）

試験方法：

各3株のトマトの根部をオキシテトラサイクリン塩酸塩 50ppm 水耕液 100 mL に浸し、処理後 2、4、6、8 および 10 日に茎葉中のオキシテトラサイクリンの力価を測定して、トマトに吸収されたオキシテトラサイクリン量を調査した。栽培は室温条件下で行い、水耕液は 2 日ごとにオキシテトラサイクリン塩酸塩 50ppm を含む水耕液と交換した。

トマトは、用砂に播種育成し、草丈約 10 cm になったところで根の用砂を洗い流したものを供試した。なお、他の抗生物質についても同様の調査を行った。

分析方法：

測定は、根部を除いた残りを乳鉢ですり砕き、その搾汁液の遠心上澄を用いて生物検定法のカップ法により行った。

\* および の生物検定には、を用いた。

結果：

トマトに吸収された抗菌性物質量を表 1 に示した。

オキシテトラサイクリン塩酸塩は、処理後 2、4、6、8 および 10 日のいずれにおいてもトマトの茎葉中にオキシテトラサイクリンとして検出されず、トマトの根から吸収されないことが示唆された。

オーレオマイシン塩酸塩も、処理後いずれの時点においてもトマトの茎葉中に検出されず、トマトの根から吸収されないことが示唆された。

一方、およびクロラムフェニコールは、処理後 2 日目以降、トマトの根からの吸収が認められた。

表 1 トマトに吸収された抗菌性物質量

	抗菌性物質量 (mg/g tissue)				
	2 日後	4 日後	6 日後	8 日後	10 日後
オキシテトラサイクリン塩酸塩	<10	<10	<10	<10	<10

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

(資料 No. 17-5)

5) ある植物系への生長におけるテトラサイクリン系抗生物質とその分解物、誘導体および合成類縁物質の影響

試験機関：

報告書作成年：1960年

供試化合物：オキシテトラサイクリン

供試植物：ウキクサ (*Lemna minor*)

試験方法：

ウキクサの滅菌培地にオキシテトラサイクリンを 1ppm、5ppm、10ppm および 20ppm 添加し、3週間後および8週間後におけるウキクサの湿重量を測定して、ウキクサの生長に及ぼす影響を調査した。他の抗生物質についても同様の調査を行った。

栽培条件：

照明：連続照明

温度：22.5°C

連数：5連

結果：

オキシテトラサイクリンおよび他の抗生物質のウキクサの生長に及ぼす影響を表 1 に示した。

3週間後におけるオキシテトラサイクリンのウキクサに対する影響として、1ppm 添加群で変化無し、5ppm 添加群で 10%の生長促進、10 および 20ppm 添加群でそれぞれ 40 および 75%の生長阻害が認められた。8週間後においては、1、5 および 10ppm 添加群でそれぞれ 40、350 および 80%の生長促進、20ppm 添加群で 60%の生長阻害が認められた。

8週間後において顕著な生長促進作用が認められたのは、オキシテトラサイクリンの分解物がウキクサに対し、オキシテトラサイクリンよりも強い成長促進作用を有しているためと考えられた。

テトラサイクリンおよびクロロテトラサイクリンは、3週間後、いずれの添加群においてもウキクサに対する生長阻害が認められた。クロロテトラサイクリンは、8週間後において 1ppm 添加群で生長促進が認められたが、5、10 および 20ppm 添加群では生長阻害が認められた。

表 1 ウキクサの生長に及ぼす影響

抗生物質	試験期間 (週)	対照群との比較：湿重量 (%)			
		1ppm	5ppm	10ppm	20ppm
オキシテトラサイクリン	3	0	+10	-40	-75
テトラサイクリン	3	-8	-60	-75	-80
クロロテトラサイクリン	3	-10	-80	-85	-90
オキシテトラサイクリン	8	+40	+350	+80	-60
クロロテトラサイクリン	8	+190	-50	-94	-96

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

(資料 No. 17-6)

6) 柑橘(類)の胴枯れ病におけるオキシテトラサイクリン塩酸塩およびベンズイミダゾールの効果

試験機関：

報告書作成年：1982年

供試化合物：オキシテトラサイクリン塩酸塩(テラマイシン)

供試植物：オレンジ (*Citrus sinensis* (L.) Osb.)  
(ラフレモン (*Citrus jambhiri* Lush) を台木として接木したもの)

試験方法：

軽度の胴枯れ病症状を示すオレンジ各6本ずつを、樹幹注入群、土壌灌注群、樹幹注入+土壌灌注群および対照群の4群に分けた。樹幹注入群、土壌灌注群、樹幹注入+土壌灌注群に下記の条件でオキシテトラサイクリン塩酸塩を樹幹注入あるいは土壌灌注してオレンジの根および樹体への吸収および分布を生物検定法により調査した。

樹幹注入群	処理方法	樹幹注入	樹幹注入
	処理時期	1980/4 ~5/14	1980/10/20 ~11/5
	処理量 (範囲)	平均 23.6 g/本 (11.0-45.0 g/本)	平均 15.3 g/本 (4.0-30.0 g/本)

土壌灌注群	処理方法	土壌灌注	土壌灌注	土壌灌注
	処理時期	1980/4/18	1980/7/25	1980/11/14
	処理量	約 0.4 kg/本	約 0.4 kg/本	約 0.4 kg/本

樹幹注入+土壌灌注群	処理方法	土壌灌注	樹幹注入	土壌灌注	樹幹注入	土壌灌注
	処理時期	1980/4/18	1980/4 ~5/14	1980/7/25	1980/10/20 ~11/5	1980/11/14
	処理量 (範囲)	約 0.4 kg/本	平均 28.5 g/本 (6.3-62.5 g/本)	約 0.4 kg/本	平均 18.8 g/本 (10.0-26.3 g/本)	約 0.4 kg/本

分析方法：

枝サンプル：地上1~2.5mに位置する4本の枝から直径3~5mmの木片を各1片ずつ計4片採取する。それらのうちの3片を約4mm長に裁断し、試料とした。

根サンプル：幹の周囲50cm~2.5mかつ、深さ5~20cmの場所にある根の4箇所から直径2~6mmの木片を各1片ずつ計4片採取する。樹皮および形成層を取り除き、それらのうちの3片を約4mm長に裁断し、試料とした。

試料を培地に直接置き、22~26℃で24時間インキュベーションした後、生物検定法(*Bacillus cereus* var. *mycoides*)により抗菌活性を測定した。

結果：

樹体中の抗菌活性および根中の抗菌活性測定結果をそれぞれ図1および図2に示した。  
 樹幹注入されたオキシテトラサイクリン塩酸塩は樹体に分布していたが、根への分布は樹体への分布に比べて少なかった。

土壌灌注されたオキシテトラサイクリン塩酸塩は根から吸収され、根に分布していたが、樹体への分布は樹幹注入に比べて少なかった。

樹幹注入および土壌灌注されたオキシテトラサイクリン塩酸塩は樹体および根に分布していた。

図1 樹体中の抗菌活性

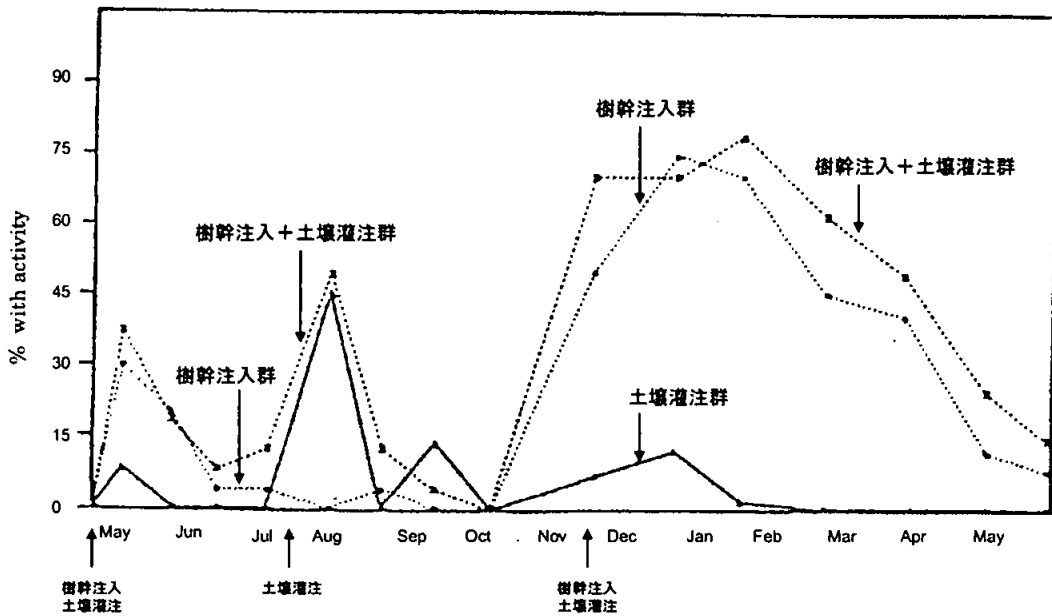
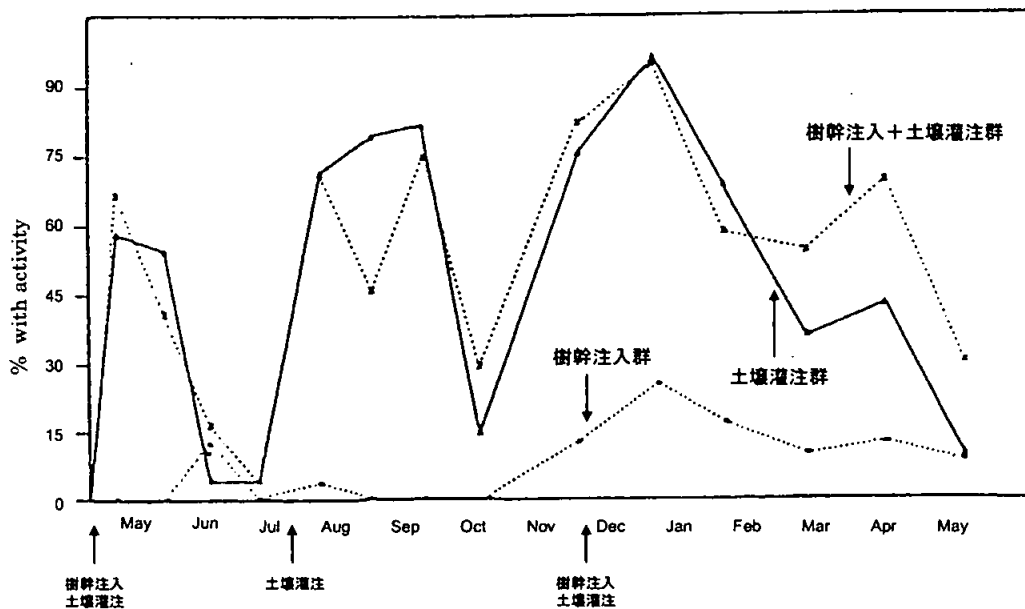


図2 根中の抗菌活性



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

### 3. 土壌中運命に関する試験

オキシテトラサイクリンの土壌における運命

(資料 No. 21)

(資料 No. 21-1)

#### 1) フロリダの土壌中におけるオキシテトラサイクリン塩酸塩の性質

試験機関：

報告書作成年：1977年

試験方法：

4種類の粒径組成成分の異なる土壌に対して12.5  $\mu\text{g/mL}$ のオキシテトラサイクリンを土壌2g当たり6mL添加し、砂、微砂、粘土、有機物に対する吸着性および土壌中の移動性を土壌表面から0~15cmの深さにおいて調査した。分析には生物検定法を用いた。

結果：

オキシテトラサイクリンは粘土、有機物に対して吸着性を有していた。

オキシテトラサイクリンは10cm以上の深さから検出されず、また、灌注領域以外からも検出されなかったことから、土壌における浸透は10cm以内であり、土壌中の横移動はないと考えられた。

(資料 No. 21-2)

#### 2) 土壌中におけるオキシテトラサイクリンの活性 (土壌中におけるオキシテトラサイクリンの移動性、安定性、生物活性)

試験機関：

報告書作成年：1961年

試験方法：

試験管内の軽砂質土に2、10、50、200および1000  $\mu\text{g/mL}$ のオキシテトラサイクリンを灌注し、灌注後1.5時間での土壌中の移動性および圃場の軽砂質土に100および500  $\mu\text{g/mL}$ のオキシテトラサイクリンを灌注し、灌注後3日目での土壌中の移動性を調査した。ポット内の軽砂質土に500  $\mu\text{g/土壌g}$ のオキシテトラサイクリンを混合後、70%の水分量となるように灌水し、灌水後1、2、4、15、22日での安定性を調査した。分析には生物検定法を用いた。

結果：

灌注後1.5時間の試験管内の土壌において、オキシテトラサイクリンは深さ0~0.5cmで検出されたが、5cmより深い土壌中では検出されなかった。灌注後3日の圃場の土壌において、オキシテトラサイクリンは深さ1cmで検出されたが、5cmでは検出されなかった。

土壌にオキシテトラサイクリンを500  $\mu\text{g/土壌g}$ 添加すると、添加後10日目までに急速に活性が低下した。添加後22日においても活性は残存していたが、30日以内には分解するものと考えられた。他の報告では200  $\mu\text{g/土壌g}$ のオキシテトラサイクリンを土壌



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

に添加した場合、添加6時間後の残留がわずか $2.9\mu\text{g}$ であったとの報告もあり、オキソテトラサイクリンは土壤中で比較的速やかに分解されて消失するものと考えられる。

(資料 No. 21-3)

### 3) 鶏糞中と鶏糞混入土壤中におけるテトラサイクリンの微生物分解

試験機関:

報告書作成年: 1977年

試験方法:

鶏糞にテトラサイクリン10 ppm緩衝液を浸潤させたものおよび鶏糞に滅菌していないローム状褐色土を混合したものにテトラサイクリン10 ppm緩衝液を浸潤させたものについて、20℃の条件下、浸潤直後、1、1.5、2、3、4、5、6、7、10 および12日後（その後については2~3週間おき）におけるテトラサイクリンの分解性について調査した。分析には生物検定法を用いた。

結果:

鶏糞中のテトラサイクリンは、好気性条件下および嫌気性条件下のいずれにおいてもその分解は非常に緩徐であり、12週間後においても添加量の約1/3が未分解であった。一方、鶏糞と土壌の1:3混合物中では、1週間後に残留量は3%以下であった。3週間後には完全に分解され、鶏糞に土壌を添加することで分解が促進されることが明らかとなった。この分解の促進は、テトラサイクリンを分解する土壌細菌が加わったことによるものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

4. 水中運命に関する試験成績  
試験成績の省略

5. 土壌吸着性試験

(資料 No. 性状-10)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年2002年

供試化合物：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  
(純度53.1% (オキシテトラサイクリンとして))

供試土壌：

土壌試料 No.	No. 2	No. 3	No. 14	No. 20	
採取場所	植調古川 試験地	植調新潟 第一試験地	日植防牛久 研究所圃場内	日植防宮崎 試験場内	
土性	砂含量 (%)	14.0	24.4	26.2	86.0
	シルト含量 (%)	44.1	44.5	50.9	7.1
	粘土含量 (%)	41.9	31.1	22.9	6.9
粘土鉱物の種類	モンモリロナイト、 カオリン鉱物	モンモリロナイト、 カオリン鉱物	アロフェン、 パーミキュライト	アロフェン、 ハロイナイト	
土壌含水率 (%)	-	-	10.9	2.41	
pH(水)	5.2	5.3	6.8	5.9	
pH(0.01M CaCl <sub>2</sub> )	-	-	6.5	5.4	
陽イオン交換容量 (me/100g)	27.7	21.5	21.4	9.7	
リン酸吸収係数	830	790	2300	1030	
有機炭素含有率 (%)	2.97	1.65	2.25	1.5	
成因	沖積	沖積	火山灰	水積	
該当する OECD 土壌タイプ	4	該当なし	3	5	

試験方法：

試験濃度：

吸着速度試験 約15 mg/L

吸着等温試験 約15 mg/L、約10 mg/L、約5 mg/L、約3 mg/L、約1.5 mg/L

試験温度：25±1℃

試験期間：6時間 (土壌資料No. 14)、72時間 (土壌資料No. 20)

光条件：遮光条件下

試験容器：50mL共栓付きガラス製円沈管

土壌/溶液比：1/100 (w/vol) (土壌への吸着率が20%以上となると予測された土壌/溶液比とした)

試験液の調製方法：土壌試料0.5 gに0.01 mol/L塩化カルシウム溶液45mLを添加し、試験温度で16時間振とうし、150mg/Lの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0.01 mol/L塩化カルシウム溶液5mL

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

を加えた。

分析方法：高速液体クロマトグラフィー

結果：

オキシテトラサイクリンは土壌への吸着が著しく、土壌No. 2およびNo. 3については、高吸着性のため測定不能であった。したがって、比較的吸着力の弱い土壌試料No. 14およびNo. 20についてのみ土壌吸着率および吸着係数を算出した。

#### 吸着試験結果

土壌試料 No.	No. 14	No. 20
平衡化時間(時間)	6	72
分配係数 Kd	128	185
有機炭素含有率で補正した吸着係数 Koc	5680	12300
フロインドリッヒ吸着係数 $K^{ads}_f$	173	272
フロインドリッヒ指数 1/n	0.731	0.547
有機炭素含有率で補正した フロインドリッヒ吸着係数 $K^{ads}_{foc}$	7690	18100
物質収支(%)*	41.9	58.3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

6. 生物濃縮性試験  
魚類濃縮性試験

(資料 No. 性状-25)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年 2010 年

被験物質：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原体  
(純度504.2 $\mu$ g(力価)/mg (オキシテトラサイクリンとして))

供試生物：コイ (学名 *Cyprinus carpio*)

一群各50匹

体長：6.5 $\pm$ 0.2 cm (平均 $\pm$ 標準偏差(n=20))

体重：3.2 $\pm$ 0.1 g (平均 $\pm$ 標準偏差(n=20))

方法：

換水条件：流水式

暴露期間：8日間 (取込期間)

水/オクタノール分配係数から予測されるBCFは1未満であり、BCFが1000を超えないと予測されるため、排泄期間は設定しなかった。

試験濃度区：0.020、0.20 mg/L区 (オキシテトラサイクリンとして)

(助剤として*N,N*-ジメチルホルムアミド0.1 mL/Lを含む)

対照区：無処理対照区 (被験物質無添加区)、

助剤対照区 (*N,N*-ジメチルホルムアミド0.1 mL/L添加区)

水温：22 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C

連数：1連/試験区

試験液量：約100 L/水槽

試験液流量：約500 L/日/水槽

環境条件：曝気なし、pH調整なし、照明-16時間明期・8時間暗期、給餌-毎日・供試魚体重の約2%

試験液の調製：

活性炭により脱塩素した水道水を曝気し、希釈水とした。

被験物質を所定量秤量して2000 mg/Lおよび200 mg/L (オキシテトラサイクリンとして)の*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (試験原液) を調製した。これらの試験原液を希釈水と約1：10000となるように混合・攪拌し、試験水槽に流入させたものを試験液とした。

無処理対照区は希釈水のみを試験水槽に流入させたものを試験液とした。

助剤対照区は*N,N*-ジメチルホルムアミドと希釈水とを約1：10000となるように混合・攪拌し、試験水槽に流入させたものを試験液とした。

観察および測定：

水質：試験濃度区および対照区共に溶存酸素濃度、pH、水温、流量を測定した。

(溶存酸素濃度およびpH測定：暴露開始前1日、取込期間0, 1, 2, 4, 6, 8日)

(水温測定：暴露開始前1日、取込期間毎日)

(流量：暴露開始前2, 1日、取込期間毎日)

試験液中の被験物質濃度：試験濃度区および対照区共に試料量100 mLとしてHPLCで測定。2連で実施し、その平均を各測定時間の試験液中被験物質濃度とした。

(測定：暴露開始前1日、取込期間0, 1, 2, 4, 6, 8日)

魚体中の被験物質濃度：試験濃度区および対照区共に、供試魚4尾以上を採取し、1試料の重さが3gを確保するよう1尾または2尾を1試料としてHPLCで測定。4連で実施し、その平均を各測定時間の魚体中被験物質濃度とした。

(測定：取込期間0, 1, 2, 4, 6, 8日)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

魚体中の脂質含量：試験濃度区および対照区共に供試魚1尾を採取して、抽出した脂質重量から、その含量（%）を算出した。

（測定：取込期間0, 1, 2, 4, 6, 8日）

観察：試験濃度区および対照区共に、取込期間の毎日、供試個体の生死および症状（異常個体の有無）を観察した。

結果：

(1) 魚体中の被験物質濃度（平均）（オキシテトラサイクリンとして）

試験区 (mg/L)	取込期間					
	0日	1日	2日	4日	6日	8日
0.020	<0.034	<0.034	<0.034	0.038	<0.034	<0.034
0.20	<0.034	0.035	0.036	0.037	0.037	0.038

単位：mg/kg 定量限界：0.034 mg/kg

取込期間0日（暴露開始前）の魚体中被験物質濃度は、定量限界未満（<0.034 mg/kg）であった。取込期間1～8日では、0.020 mg/L区では平均値で<0.034～0.038 mg/kg、0.20 mg/L区では平均値で0.035～0.038 mg/kgの範囲で推移した。

なお、無処理対照区および助剤対照区は実験期間を通して定量限界未満（<0.034 mg/kg）であった。

(2) 試験液中の被験物質濃度（平均）（オキシテトラサイクリンとして）

試験区 (mg/L)	暴露前	取込期間						平均濃度±SD
	1日	0日	1日	2日	4日	6日	8日	
0.020	0.008	0.008	0.010	0.010	0.010	0.010	0.009	0.009±0.001
0.20	0.17	0.16	0.16	0.16	0.16	0.15	0.16	0.16±0.006

単位：mg/L 定量限界：0.005 mg/L

実験期間中の0.020 mg/L区の被験物質濃度は0.009±0.001 mg/L（平均±標準偏差）で、平均濃度範囲は0.008～0.010 mg/Lであった。

実験期間中の0.20 mg/L区の被験物質濃度は0.16±0.006 mg/L（平均±標準偏差）で、平均濃度範囲は0.15～0.17 mg/Lであった。

実験期間中の被験物質濃度の変動は各試験濃度区共に平均値の±20%以内であった。

なお、無処理対照区および助剤対照区は実験期間を通して定量限界未満（<0.005 mg/L）であった。

(3) 濃縮係数：BCF<sub>ss</sub>

試験区 (mg/L)	定常状態期間	魚体中濃度 (C <sub>f</sub> ) (mg/kg)	水中濃度 (C <sub>w</sub> ) (mg/L)	濃縮係数 (BCF <sub>ss</sub> ) *
0.020	2～6日	0.035	0.010	3.5
0.20	4～8日	0.037	0.16	0.2

\* 定常状態と判断され、求めた濃縮係数のうちの最大値

0.020 mg/L区の各測定時間における濃縮係数は3.9以下であった。BCF<sub>ss</sub>は、取込期間2～6日の定常状態期間において最大値を示し、その値は3.5であった。

0.20 mg/L区の各測定時間における濃縮係数は全ての測定時間で0.2であった。BCF<sub>ss</sub>は、取込期間4～8日の定常状態期間において最大値を示し、その値は0.2であった。

排泄期間を設定しなかったため、動的生物濃縮係数 (BCF<sub>k</sub>) は求めなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

(4) 観察

全ての試験濃度区および対照区において、実験期間中の死亡および異常個体は認められなかった。

(5) 脂質含量

魚体中脂質含量 (平均±標準偏差, %) は下記に示すとおりであった。

無処理対照区	: 1.9±0.2
助剤対照区	: 1.6±0.6
0.020 mg/L区	: 1.6±0.2
0.20 mg/L区	: 1.9±0.6

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。

#### 代謝分解のまとめ

オキシテトラサイクリンの動物、植物、土壌、水中における代謝、分解、残留の要約は下記のとおりである。

**動物**：マウスに経口投与されたオキシテトラサイクリンは、速やかに吸収され、体内に広く分布する。その吸収は投与量の15～25%であると考えられる。投与後2時間で72%が大腸から、4%が尿中から未変化体で回収された。経口投与されたオキシテトラサイクリンは速やかに吸収・排泄された。

**植物**：オキシテトラサイクリンは小麦、エンドウ、クローバー、トウモロコシ、キュウリの植物体内に吸収された。トマトに散布されたオキシテトラサイクリンはトマト植物体内に吸収され、散布後3週間で検出限界以下となった。トマトの根からはオキシテトラサイクリンは吸収されなかった。

**土壌**：オキシテトラサイクリンの土壌 No. 14 における  $K^{ads}Foc$  は 7690 (25℃)、土壌 No. 20 における  $K^{ads}Foc$  は 18100 (25℃) であり、粘土質および有機物と強く吸着し、移動性に乏しい。オキシテトラサイクリンは土壌中では 10 日間程度で急速に活性が低下し、更に 30 日以内に分解される。また、土壌中の微生物により分解が促進されると考えられる。

**水中**：オキシテトラサイクリンの加水分解半減期は pH4 で 13.4 日、pH7 で 3.32 日、pH9 で 5.77 日、また、水中光分解性では半減期 19.4 分（自然光換算 43.8 分）と水中で極めて早く分解される。

以上の結果からオキシテトラサイクリンはヒトをも含めた自然環境中に長期残留することは極めて少ないものと判断する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はゾエティス・ジャパン株式会社にある。
