

## オキシテトラサイクリン/クロルテトラサイクリン/テトラサイクリン毒性試験等結果一覧 (案)

## 物質概要

オキシテトラサイクリン (以下「OTC」という。)、クロルテトラサイクリン (以下「CTC」という。) 及びテトラサイクリン (以下「TC」という。) は、テトラサイクリン系の広域スペクトラム抗生物質である。OTC 及び CTC はそれぞれ *Streptomyces rimosus* 及び *Streptomyces aureofaciens* によって産生される。TC は CTC の脱クロル体であり、CTC から半合成的に作られる。

## 使用目的及び使用状況

OTC、CTC 及び TC は世界各国でヒト用及び動物用医薬品として長い使用経験を有する。

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

## ポイント

- JECFA では、OTC、CTC 及び TC (以下「TC 類」という。) について 1995 年に評価を行い、グループ ADI として 0.003 mg/kg 体重/日を設定したが、1998 年に安全係数の見直しを行い、0.03 mg/kg 体重/日としている。
- EMEA は、TC 類 について 1995 年に評価を行い、当時の JECFA の評価を参考にグループ ADI として 0.003 mg/kg 体重/日を設定しており、その後見直しは行っていない。
- 国内 (厚生省) においても、JECFA と同様に TC 類のグループ ADI として 0.03 mg/kg 体重/日を設定している。

## ADI

JECFA では、1995 年の第 45 回会議において、TC 類 3 薬剤の ADI について、いずれも抗菌活性が同等であることから、グループ ADI として設定することとした。EMEA 及び日本も TC 類の ADI についてはグループ ADI を採用している。

JECFA 及び日本では、TC 類 のグループ ADI を 0.03 mg/kg 体重/日 と設定している。

EMEA では、TC 類のグループ ADI を 0.003 mg/kg 体重/日 と設定している。

試験	動物種	投与経路	用量	結果等
薬物動態 (吸収、排泄)	マウス (OTC)	経口	<sup>14</sup> C-OTC-HCl : 47.6mg/kg 体重	・投与 2 時間後に投与量の 72 %が大腸で見られ、吸収されたのは 5 %、その大部分 (3.6 %) は尿中に排泄。(参照 4:FAS27

				2.1.1.1)
ラット (CTC)	経口	<sup>14</sup> C-CTC : 60mg/kg 体重		・放射活性は主に糞中にみられ、投与後72時間に糞中から92%が回収、その大部分は投与後24時間に排泄。尿中からは約5%の放射活性が回収。(参照3:FAS36 2.1.1.2)
ラット、イヌ (TC)	静脈内	<sup>3</sup> H-TC : ラット ; 15 mg/kg 体重、イヌ ; 4 mg/kg 体重		ラット:投与後72時間以内に総放射活性の69.2% (尿)、19.5% (糞) が回収。 イヌ:投与後168時間以内に総放射活性の71% (尿)、9% (糞) が回収。(参照3:FAS36 2.1.1.1)

遺伝毒性	OTC (参照4:FAS 27 2.2.7)				
		試験	対象	用量	結果
	<i>in vitro</i>	Ames 試験	<i>S.typhimurium</i> TA1535, A1537 TA1538, TA98, TA100	1 µg/plate (±S9)	陰性 (1980)
			<i>S.typhimurium</i> TA1535, TA1 37, A98, TA100	0~1 µg/plate (±S9)	陰性 (1987)
		マウスリンフォ マ前進突然変異 試験	L5178/TK+/-細胞	12.5~800 µg/mL 25~400 µg/mL (±S9)	陰性 <sup>1)</sup> (1987)
		染色体異常試験	CHO 細胞	80~200 µg/mL(-S9) 700~900 µg/mL(+S9)	陰性 (1987)
		姉妹染色分体交 換試験	CHO 細胞	60、70、80 µg/mL(-S9) 400、500 µg/mL(+S9)	陰性 (1987)
	<i>in vivo</i>	小核試験	マウス	50、250、500 mg/kg 体重、24h 間隔 2 回投 与	陰性 <sup>2)</sup> (1983)
		宿主経由試験	マウス <i>S.typhimurium</i> G46	100 mg/kg 体重	陰性 (1983)
	1) : +S9 下で細胞毒性が生じる濃度においてのみ変異がみられた。 2) : 小核増加に用量相関性はなかった。				
CTC (参照3:FAS 36 2.2.6)					
	試験	対象	用量	結果	
<i>in vitro</i>	Ames 試験	<i>S.typhimurium</i> TA100, TA98,	0.1~15 µg/plate 毒性量 : >1.0 µg/plate	陰性 (1989)	

		TA1535, TA1337, TA1538 <i>E. coli</i> WP-2uvrA-	(±S9)	
		<i>S.typhimurium</i> TA100, TA98, TA1535, TA1537 <i>E. coli</i> WP 2uvrA-	~10 µg/plate(毒性あり) (±S9)	陰性 (1989)
	HGPRT 試験	CHO 細胞	+S9 : 20~100 µg/mL -S9: 25~125 µg/mL (最高用量で毒性あり)	陰性 (1988)
	UDS 試験	ラット肝細胞	25~75 µg/mL	陰性 (1988)
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	ラット	500、2,500、5,000 mg/kg 体重	陰性 (1988)
		ヤハズエンドウ <i>Lens esculentes</i>	1%水溶液 1%水溶液	陰性 陰性(不 確実な 結果) (1988)

TC

(参照 3:FAS 36 2.2.6)

	試験	対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	Ames 試験	<i>S.typhimurium</i> TA100, A98,TA1535, TA1537	0~10 µg/plate(±S9) 毒性量 : >3 µg/plate	陰性 (1989)
	マウスリンフォ マ試験	L5178Y/TK <sup>+</sup> 細胞	• 25~300 µg/mL(-S9) 毒性量 : > 200 µg/mL • 10~120 µg/mL(+S9) • 20~120 µg mL(+S9)	陰性 陰性 弱陽性 (1989)
	姉妹染色分体交換 試験	CHO 細胞	• 5~49.9 µg/mL(-S9) 毒性量 : > 40.2 µg/mL • 302~600 µg/mL(+S9) 毒性量 : 600 µg/mL	陰性 陰性 (1989)
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	10 µg/mL	不確実 な結果 (1977)
CHO 細胞		• 39.9~400 µg/mL(-S9) 毒性量 : 400 µg/mL • 1,000~2,750 µg/mL (+S9)	陰性 陰性 (1989)	

	遺伝子突然変異試験	C3H マウス由来 FM3A 細胞	10~100 µg/mL	陽性 <sup>1)</sup> (1976)
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	タマネギ	12~20 µg/mL	陽性 <sup>1)</sup> (1976)
	SLRL 試験	キイロショウジョウバエ	注射 : 5,000~5,300 ppm 混餌 : 9,005 ppm	陰性 陰性 (1989)

1) : タンパク質合成阻害によるもの

急性

OTC の LD<sub>50</sub> (参照 4:FAS27 2.2.1)

動物種	雌雄	投与経路	投 物質	LD <sub>50</sub> * (mg/kg 体重)
マウス	雌雄	p.o.	OTC	>5,200
	雌雄		OTC-HCl	7,200
	雌雄		OTC-HCl	3,600~4,400
	雌雄		OTC-HCl	154~189
	雌雄	i.v.	OTC-HCl	192
ラット	雌雄	i.v.	OTC-HCl	280

\* : OTC 換算値、p.o. : 経口投与、i.v. : 静脈内投与

CTC の LD<sub>50</sub> (参照 3:FAS36 2.2.1)

動物種	雌雄	投与経路	投与物質	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
マウス	雌雄	p.o.	CTC-HCl	>3,000
	雌		CTC-HCl	2,150
	雌雄		CTC-HCl	3,350(雄)、4,200(雌)
	雌雄	s.c.	CTC-HCl	5,500(雄)、8,200(雌)
	雌	i.v.	CTC-HC	93
ラット	雌雄	p.o.	CTC-HCl	>3,000
	雌		CTC-HCl	>4,000
	n.s.		CTC-HCl	10,300(成獣)、5,500(<2 日齢)
	雌		Ca-CTC	>10,000
	雌雄	i.v.	CTC-HCl	160

s.c. : 皮下投与、n.s. : 特定せず

TC の LD<sub>50</sub> (参照 3:FAS36 2.2.1)

動物種	雌雄	投与経路	投与物質	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)
-----	----	------	------	--------------------------------

	マウス	n.s.	p.o.	TC	2,550
		n.s.		TC	>3,000
		n.s.		TC	808(42 日齢)、300(3 日齢)
		n.s.	i.v.	TC	157
	ラット	雄	p.o.	TC-HCl	>4,000
		n.s.		TC	>3,000
		n.s.		TC	807(49 日齢)、360(3 日齢)
		n.s.		TC-HCl	6,443(成獣)、3,827(<2 日齢)
n.s.	i.v.	TC	128		

亜急性	動物種	投与経路	用量	結果等
OTC	マウス (B6C3F1)	混餌 (13 週間)	OTC-HCl : 0、 3,100、6,300、 12,500、25,000、 50,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>25,000、50,000 ppm 群 : 体重減少 (3~15%)</li> <li>50,000 ppm 群雌 : 骨中 OTC 濃度測定可能 (蛍光分析) (1987、参照 4:FAS27 2.2.2.1)</li> </ul>
	ラット (F344/N)	混餌 (13 週間)	OTC-HCl : 0、 3,100、6,300、 12,500、25,000、 50,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与群雄 : 肝臓にわずかな細葉周辺性脂肪変性 (用量依存性なし。対照群のデータなし)</li> <li>雌雄ともに用量依存的な骨中 OTC 濃度増加 : 12,500 ppm 以上投与群雌、50,000 ppm 群雄で有意に増加。 (1987、参照 4:FAS27 2.2.2.2)</li> </ul>
CTC	マウス	経口 (14 週間) 5d/w 投与	CTC : 0、40、100 mg/kg 体重/日 (投与 4w 以降、 100→200 mg/kg 体 重/日)	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡率、一般状態、体重増加量、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査所見に明らかな投与の影響なし。 NOAEL : 200 mg/kg 体重/日 (最高用量) (1948、参照 3:FAS36 2.2.2.1)</li> </ul>
	ラット	強制経口 (14 週間) 5d/w 投与	CTC : 0、10、40、 100 mg/kg 体重/日 (投与 4w 以降、 100→200 mg/kg 体 重/日)	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡率、一般状態、体重増加量、Hb、血圧、剖検及び病理組織学的検査所見に明らかな投与の影響なし。 NOAEL : 200 mg/kg 体重/日 (最高用量) (1948、参照 3:FAS36 2.2.2.1)</li> </ul>
TC	マウス (B6C3F1)	混餌 (13 週間)	TC-HCl : 470、950、 1,800、3,700、7,500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡例なし</li> <li>7,500 mg/kg 体重/日群 : 最終平均体重のわずかな減少</li> <li>骨中 TC 濃度の投与量増加に伴う増加 (1989、参照 3:FAS36 2.2.2.1)</li> </ul>
	ラット (F344/N)	混餌 (13 週間)	TC-HCl : 155、315、 625、1,250、2,500	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡例なし。</li> <li>1,250 mg/kg 体重/日以上投与群 : 肝臓</li> </ul>

			mg/kg 体重/日	の細胞質空胞変性 (雄)、骨髄萎縮 (雌雄) ・骨中 TC 濃度の投与量増加に伴う増加 (1989、参照 3:FAS36 2.2.2.1)
慢性	動物種	投与経路	用量	結果等
OTC	イヌ	混餌 (12 ヶ月)	OTC-HCl : 0、 5,000、10,000 ppm	・10,000 ppm 投与群雄：精巣細管の生殖上皮変性 NOAEL : 125 mg/kg 体重/日 (1964、参照 4:FAS27 2.2.2.3)
		混餌 (12 ヶ月)	OTC-アンモニウム塩 : 2,000、5,000、 10,000 ppm	・5,000 ppm 以上投与群で体重の減少がみられた。 NOAEL : 2,000 ppm (雄 52.41.4、雌 52.5 mg/kg 体重/日) (1964、参照 8:農薬抄録)
		混餌 (24 ヶ月)	OTC-HCl : 0、 1,000、3,000、 10,000 ppm	・投与の影響なし NOAEL : 250 mg/kg 体重/日(最高用量) (1964、参照 4:FAS27 2.2.2.3)
CTC	イヌ	強制経口 (54 週間)	CTC-HCl : 10、50、 100 mg/kg 体重/日	・胃腸障害 (嘔吐、下痢、食欲不振、肛門腺腫脹) : 特に投与期間前半 ・100 mg/kg 体重/日群 : 骨のわずかな黄色干化、慢性胃炎 ・組織中濃度 : 骨 > 腎臓 > 肝臓 NOAEL : 100 mg/kg 体重/日(最高用量) ・厚生省ではデータの信頼性などから NOEL 設定試験から除外した。(1957、参照 3:FAS36 2.2.2.2)
TC	イヌ	混餌 (24 ヶ月間)	TC-HCl : 25、75、 250 mg/kg 体重/日	・一般状態、死亡率、体重、血液学的検査等に投与の影響なし。 ・全投与群に用量依存的な骨組織の黄色着色 ・全投与群に用量依存的な甲状腺の黒褐色色素沈着 ・投与群のほとんどの被験動物 : 甲状腺の濾胞上皮細胞質内顆粒 ・病理組織学的変化なし。 (1964、参照 3:FAS36 2.2.2.2)
発がん性	動物種	投与経路	用量	結果等
OTC	ラット	混餌 (24 ヶ月間)	OTC-HCl : 0、100、 1,000、3,000 ppm	・死亡率 : それぞれ 43、23、23、13 % ・体重増加量 : 投与群 > 対照群 ・灰白腎 (剖検) : それぞれ 4、7、16、16 %

				<ul style="list-style-type: none"> <li>腫瘍発生率の増加なし</li> </ul> NOAEL : 150 mg/kg 体重/日(最高用量) (1964、参照 4:FAS 27 2.2.3.2)
CTC	ラット	混餌 (52 週間)	CTC : 1,000、5,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>5,000 mg/kg 投与群 ; 投与開始 10w 以内に 10 例死亡。体重が対照群より 33 %低値。組織の黄色化。</li> </ul> (1956、参照 3:FAS36 2.2.3.2)
		混餌 (期間不明)	CTC:0、0.07、0.35、 1.3、7、34、130、 700、5,200 mg/kg 体重/日	5,200 mg/kg 体重/日 (雄) : 投与開始 12w までに雄 8 例死亡。精巣萎縮、肝臓の 脂肪浸潤。 5,200 mg/kg 体重/日 (雌雄) : 腹部膨満、 鼻、口の痂皮形成、流涎等の胃腸障害。 体重増加抑制、WBC 減少。脾リンパ 小節の黄色色素沈着、肺の単球浸潤。 <ul style="list-style-type: none"> <li>腫瘍発生率の増加なし。</li> </ul> NOAEL : 700 mg/kg 体重/日 (1961、参照 3:FAS36 2.2.3.2)
TC	マウス (B6C3F1)	混餌 (103 週間)	TC-HCl : 雄 ; 0、1,500、3,000 mg/kg 体重/日 雌 ; 0、1,500、3,500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>雄の生存率増加</li> <li>平均体重 : 投与群が対照群よりわずかに低値</li> <li>腫瘍発生率の増加なし</li> <li>投与群雌で肝細胞腺種、肝細胞がんの発生なし。(1991、参照 3:FAS36 2.2.3.1)</li> </ul>
	ラット (F344/N)	混餌 (103 週間)	TC-HCl : 雄 ; 440、910 mg/kg 体重/日 雌 ; 510、1,060 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>生存率 : 投与群&gt;対照群</li> <li>体重、摂餌量に影響なし。</li> <li>雄の肝臓 : 好塩基性化、明細胞化</li> <li>腫瘍発生率の増加なし。</li> </ul> (1991、参照 3:FAS36 2.2.3.1)
生殖発生 毒性	動物種	投与経路	用量	結果等
OTC	ラット	混餌 (2 世代繁殖)	OTC-HCl : 0、360 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>F0、F1 世代の同腹児数、生存・死亡 胎児数等繁殖への影響なし。</li> </ul> <b>NOAEL:18 mg/kg 体重/日</b> (唯一の用量) (1954、参照 4:FAS27 2.2.4.1)
CTC	マウス	混餌 (4 産にわたって 投与)	CTC : 25 mg/kg 体 重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>同腹児数、生後 4w 齢の生存率及び平 均体重に有意差なし。</li> </ul> (1956、参照 3:FAS36 2.2.4.1)
	ラット	混餌 (2 産にわたって 投与)	CTC : 2 mg/kg 体重 /日	<ul style="list-style-type: none"> <li>同腹児数、生後 4w 齢の生存率及び平 均体重に有意差なし。</li> </ul> (1956、参照 3:FAS36 2.2.4.1)

TC		混餌 (2 世代)	CTC : 500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>雄の体重が対照群に比べてやや低値。</li> <li>その他の毒性徴候、繁殖への影響なし。 (1964、参照 3:FAS36 2.2.4.1)</li> </ul>
	ラット	経口 (妊娠 1~18 日 、出産後 1~28 日)	TC-HCl : 0、 150~200 mg/匹/日 G1 ; 妊娠 1~18 日、 G2 ; 分娩後 1~28 日投与	<ul style="list-style-type: none"> <li>妊娠期間、児の体長、体重に投与の影響はなく、奇形も認められなかった。</li> <li>G2 ; 28 日齢児の脚の長さが対照群と比べて 15 %短かった。</li> <li>UV 試験で児の骨に TC が吸収されていることが示唆された。 (1963、参照 3:FAS36 2.2.5.1)</li> </ul>
		混餌 (交配 3 日前~ 妊娠期間)	TC-HCl : 25 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>吸収率、妊娠率、児死亡率、同腹児数、同腹児体量に有意な影響なし。</li> <li>水尿管症、分裂腰椎の発生増加。 (1965、参照 3:FAS36 2.2.5.1)</li> </ul>
CTC/TC	ラット/ ウサギ	静脈内 (妊娠 10 ~20 日)	CTC/TC : 10 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>新生児体重のばらつき、催奇形性は認められなかった。 (1964、参照 3:FAS36 2.2.5.1)</li> </ul>

微生物学的知見

OTC	ヒト	経口 (7 日間)	OTC : 0.03、0.3、 30 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>30 mg/kg 投与群 ; 優勢嫌気性菌、OTC 感受性腸内細菌の減少、OTC 耐性腸内細菌の顕著な増加、イースト菌の定着がみられた。</li> <li>0.3 mg/kg 投与群 ; 優勢嫌気性菌叢への影響はなく、外来菌の定着もなかった。OTC 感受性腸内細菌が排除されなかった場合、大部分の OTC 感受性嫌気性菌は消失した。このことから、投与による腸内細菌叢への影響とされた。</li> </ul> <p><b>腸内細菌叢に対する NOAEL ; 0.03 mg/kg 体重/日</b> (1987、参照 4:FAS 27 2.3.3.)</p>
OTC/CTC	動物由来菌 3 種 34 株 <i>Pasteurella hemolytica</i> 、 <i>P.multocida</i> 、 <i>Bordetella bronchiseptica</i>			MIC (幾何平均) <ul style="list-style-type: none"> <li>OTC ; 0.52 µg/mL</li> <li>CTC ; 0.32 µg/mL (参照 3:FAS 36 2.2.7.1.)</li> </ul>
	動物又はヒト由来の <i>E.coli</i>			MIC50 : OTC ; 4 µg/mL、CTC ; 2 µg/mL (参照 3:FAS 36 2.2.7.1.)
OTC/TC	ヒト由来菌に対する OTC 及び TC の MIC			
	菌種		OTC	TC

		MIC <sub>50</sub>	幾何平均	MIC <sub>50</sub>	幾何平均
	<i>Escherichia coli</i>	>32	>32	>32	>32
	<i>Bifidobacterium</i> sp.	>32	>17.1	16	8.6
	<i>Bacteroides fragilis</i>	4	2.5	4	2.5
	<i>Eubacterium</i> sp.	4	2.6	2	1.6
	<i>Clostridium</i> sp.	0.25	0.2	0.062	0.2
	<i>Streptococcus</i> sp.	8	>13.9	16	>19.7
	<i>Fusobacterium</i> sp.	0.25	0.2	0.125	0.1
	<i>Lactobacillus</i> sp.	2	2.3	2*	1.9
	<i>Proteus</i> sp.	>32	>32	>32	>32
	<i>Peptostreptococcus</i> sp.	4	4.0	2	3.2

\* : MIC<sub>50</sub>=MIC<sub>90</sub>

・ TC と OTC の抗菌活性を比較すると、  
*Bifidobacterium* sp.、*Eubacterium* sp.、*Fusobacterium* sp. : TC>OTC  
*Streptococcus* sp. : OTC>TC

・ MIC (幾何平均) : OTC ; 3.8 µg/mL 、 TC ; 3.2 µg/mL (参照 3:FAS 36 2.2.7.1.)

TC	健康なヒト便を接種してヒト結腸に似せた条件下とした連続細菌培養系(ケモスタット) 試験	TC : 0、0.025、0.25、2.5 mg/kg 体重/日 添加	<u>2.5 mg/kg 体重/日添加群</u> ・ 耐性 <i>E.coli</i> 菌数のわずかな増加 ・ 添加 24 時間後以内に耐性菌の割合が、20 %以下→50 %以上に増加 ・ 添加 48 時間後に 60 %以上→添加 6 日後に約 35 %に低下 <u>0.025、0.25 mg/kg 体重/日添加群</u> ・ 耐性菌選択への影響なし <u>対照群 (無添加)</u> ・ 耐性菌の割合は 0.5 %未満 (参照 21:FAS 41 3.)
----	---	-------------------------------------	---

ADI の設定	機関	ADI	設定根拠等
	JECFA	TC 類のグループ ADI 0~0.03 mg/kg 体重/日	・ ヒトの腸内細菌における耐性菌出現の影響による NOAEL 0.03 mg/kg 体重/日。 ・ 腸内細菌の耐性菌選択は、腸内細菌叢に対する影響で最も感受性の高い指標であり、この影響に関してほとんど個体差がみられないことから、安全係数は必要ないとした。 ・ 毒性学的試験における最も小さい指標は、CTC のイヌを用いた慢性毒性試験の NOAEL 100mg/kg 体重/日。 ・ MRL は TC 類の合計

	EMEA	TC 類のグループ ADI 0.003mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ヒトの腸内細菌における耐性菌出現の影響による NOAEL 0.03 mg/kg 体重/日に、個体差の安全係数 10 を適用。</li> <li>• 毒性学的試験における最も小さい NOAEL は、OTC : 125、CTC :100、TC : 250 mg/kg 体重/日</li> <li>• MRL は個別に設定</li> </ul>
	日本 (厚生省)	TC 類のグループ ADI 0.03 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ヒトの腸内細菌における耐性菌出現の影響による NOAEL 0.03 mg/kg 体重/日</li> <li>• 腸内細菌叢に対する影響で最も感受性が高い指標である腸内耐性菌の選択については、個体間での差異はほとんど無視できる。</li> <li>• ケモスタット試験において 0.25 mg/kg 体重/日でも耐性菌の選択がなかったことから、安全係数の適用は必要ない。</li> <li>• 毒性学的試験における最も小さい指標は、OTC のラットを用いた <a href="#">生殖発生毒性</a>試験の NOAEL 18mg/kg 体重/日。</li> <li>• MRL は TC 類の合計</li> </ul>

1