

農薬・動物用医薬品評価書

オキシリニック酸

(第3版)

2013年11月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿.....	7
○ 要約.....	9
I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要.....	10
1. 用途.....	10
2. 有効成分の一般名.....	10
3. 化学名.....	10
4. 分子式.....	10
5. 分子量.....	10
6. 構造式.....	10
7. 開発の経緯.....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	12
1. 動物体内運命試験.....	12
(1) ラット.....	12
(2) ヒト.....	16
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) 水稻①.....	16
(2) 水稻②.....	17
(3) はくさい.....	18
(4) だいこん.....	19
3. 土壌中運命試験.....	19
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	19
(2) 好氣的土壌中運命試験（畑地条件）.....	19
(3) 土壌表面光分解試験.....	20
(4) 溶脱性（リーチング）試験.....	20
(5) 土壌吸着試験①.....	20
(6) 土壌吸着試験②.....	21
(7) 土壌微生物分解試験.....	21
4. 水中運命試験.....	21
(1) 加水分解試験.....	21
(2) 水中光分解試験①.....	21
(3) 水中光分解試験②.....	22

5. 土壤残留試験.....	22
6. 作物残留試験.....	23
7. 後作物残留試験.....	23
8. 家畜体内残留試験.....	24
(1) 残留試験 (散剤) (牛、豚及び鶏)	24
(2) 残留試験 (液剤) (豚及び鶏)	24
(3) 残留試験 (水産用散剤) (ハマチ、マス類、アユ、コイ及びウナギ)	25
(4) 残留試験 (水産用薬浴剤) (アユ及びウナギ)	26
(5) 残留試験 (水産用油剤及び水剤) (アユ及びニジマス)	26
(6) 残留試験 (水産用微粒子懸濁剤 (液剤)) (ブリ)	27
(7) 乳汁移行試験 (泌乳牛)	27
(8) 鶏卵移行試験 (鶏)	28
9. 一般薬理試験.....	28
10. 急性毒性試験.....	29
(1) 急性毒性試験	29
(2) 急性神経毒性試験	31
11. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	32
12. 亜急性毒性試験.....	32
(1) 30日間亜急性毒性試験 (ラット)	32
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	32
(3) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	34
(4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	35
(5) 6か月間亜急性毒性試験 (ラット)	35
(6) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	36
13. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	37
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	37
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	38
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス)	39
14. 生殖発生毒性試験.....	40
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	40
(2) 2世代繁殖試験 (ラット) : 追加試験	41
(3) 発生毒性試験 (ラット) ①	42
(4) 発生毒性試験 (ラット) ②	43
(5) 発生毒性試験 (ウサギ)	43
15. 遺伝毒性試験.....	43
16. 微生物学的影響に関する特殊試験.....	45
(1) ヒトの腸内細菌に対する50%最小発育阻止濃度 (MIC)	45
(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)	45

17. その他の試験.....	46
(1) オキシリニック酸原体のラット精巣腫瘍の発現機序検討試験.....	46
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	53
1. 毒性学的 ADI	53
2. 微生物学的 ADI	56
3. ADI の設定について	57
4. 食品健康影響評価.....	57
・別紙 1：代謝物/分解物/原体混在物略称	58
・別紙 2：検査値等略称	59
・別紙 3：作物残留試験成績	60
・別紙 4：推定摂取量	63
・別紙 5：動物用医薬品の用法・用量	64
・参照.....	66

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 1989年 2月 8日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬等基準（暫定基準）告示（参照1）
- 2006年 9月 4日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0904001号）、同接受（参照2～64、68）
- 2006年 9月 7日 第158回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 11月 20日 第6回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2007年 7月 27日 追加資料受理（参照69）
- 2007年 9月 21日 第15回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2007年 11月 9日 第31回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 12月 18日 第86回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 12月 19日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（うめ及びもも）
- 2007年 12月 25日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第1225001号）
- 2007年 12月 26日 関係書類の接受（参照100～101）
- 2008年 1月 10日 第221回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 1月 18日 第34回農薬専門調査会幹事会
- 2008年 1月 31日 第224回食品安全委員会（報告）
- 2008年 1月 31日 から2月29日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2008年 7月 23日 農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 7月 24日 第248回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照102）
- 2009年 6月 4日 残留農薬基準値告示（参照103）

－第2版関係－

- 2010年 8月 26日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいこん、さんとうさい、レタス、ねぎ、パセリ、ネクタリン及び小粒核果類）
- 2010年 9月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0909第3号）
- 2010年 9月 13日 関係書類の接受（参照104～108）
- 2010年 9月 16日 第348回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2011年 5月 13日 第72回農薬専門調査会幹事会
- 2011年 6月 28日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2011年 6月 30日 第388回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 109）

2012年 12月 28日 残留農薬基準値告示（参照 110）

—第3版関係—

2012年 10月 23日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：ピーマン及びズッキーニ）

2013年 8月 19日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0819 第 19 号）

2013年 8月 20日 関係書類の接受（参照 111～113）

2013年 8月 26日 第486回食品安全委員会（要請事項説明）

2013年 11月 11日 第493回食品安全委員会（審議）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭（委員長）

見上 彪（委員長代理）

小泉直子

長尾 拓

野村一正

畑江敬子

本間清一

(2009年6月30日まで)

見上 彪（委員長）

小泉直子（委員長代理*）

長尾 拓

野村一正

畑江敬子

廣瀬雅雄**

本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)

小泉直子（委員長）

見上 彪（委員長代理*）

長尾 拓

野村一正

畑江敬子

廣瀬雅雄

村田容常

*：2009年7月9日から

(2012年6月30日まで)

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

(2012年7月1日から)

熊谷 進（委員長）

佐藤 洋（委員長代理）

山添 康（委員長代理）

三森国敏（委員長代理）

石井克枝

上安平冽子

村田容常

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2007年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
廣瀬雅雄 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

根岸友恵
林 眞
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 眞 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清

石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子

田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2007年2月11日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙
明石 博臣
江馬 眞

小川 久美子
渋谷 淳
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
津田 修治

長尾 美奈子
中村 政幸
林 真
藤田 正一
吉田 緑

大野 泰雄

寺本 昭二

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)

渋谷 淳

中村 政幸

井上 松久 (座長代理)

嶋田 甚五郎

林 真

青木 宙

鈴木 勝士

平塚 明

明石 博臣

津田 修治

藤田 正一

江馬 眞

寺本 昭二

吉田 緑

小川 久美子

長尾 美奈子

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)

小川 久美子

戸塚 恭一

井上 松久 (座長代理)

下位 香代子

中村 政幸

青木 宙

津田 修治

林 真

今井 俊夫

寺岡 宏樹

山崎 浩史

今田 由美子

寺本 昭二

吉田 緑

江馬 眞

頭金 正博

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)

小川 久美子

戸塚 恭一

井上 松久 (座長代理)

下位 香代子

中村 政幸

青木 宙

津田 修治

能美 建彦

今井 俊夫

寺岡 宏樹

山崎 浩史

今田 由美子

寺本 昭二

吉田 緑

江馬 眞

頭金 正博

要 約

キノリン骨格を有する殺菌剤（抗菌剤）である「オキシリニック酸」（CAS No. 14698-29-4）について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（ピーマン及びきゅうり）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット及びヒト）、植物体内運命（水稻、はくさい等）、作物残留、家畜体内残留（牛、豚等）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、2世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、オキシリニック酸投与による影響は主に体重（増加抑制）、精巣（間細胞過形成：ラット）、卵巣（重量増加：ラット）、興奮性の神経症状及び行動変化（ラット）として認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

慢性毒性/発がん性併合試験では、ラットに精巣間細胞腫の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をオキシリニック酸（親化合物のみ）と設定した。

各毒性試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2世代繁殖試験の2.18 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した0.021 mg/kg 体重/日を毒性学的一日摂取許容量（ADI）と設定した。

また、微生物学的特殊試験から得られたMICcalcの0.005922 µg/mLに結腸内容物220 mL、細菌が暴露される分画に糞中排泄率の0.7、ヒト体重に60 kgを適用するVICHの算出式より、微生物学的ADIが0.031 mg/kg 体重/日と算定された。

毒性学的データから導かれるADIと微生物学的データから導かれるADIを比較すると、微生物学的データから導かれた値がより大きくなることから、オキシリニック酸の残留基準を設定するに際してのADIとしては0.021 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

1. 用途

殺菌剤（抗菌剤）

2. 有効成分の一般名

和名：オキシリニック酸（オキシリン酸）

英名：oxolinic acid（ISO名）

3. 化学名

IUPAC

和名：5-エチル-5,8-ジヒドロ-8-オキソ[1,3]ジオキサロ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸

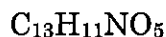
英名：5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo[1,3]dioxolo[4,5-g]quinoline-7-carboxylic acid

CAS (No. 14698-29-4)

和名：5-エチル-5,8-ジヒドロ-8-オキソ-1,3-ジオキサロ[4,5-g]キノリン-7-カルボン酸

英名：5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]quinoline-7-carboxylic acid

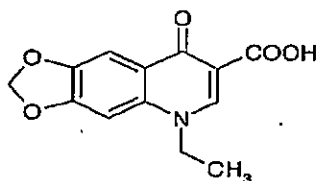
4. 分子式



5. 分子量

261.23

6. 構造式



7. 開発の経緯

オキシリニック酸は、1976年に住友化学株式会社により開発されたキノリン骨格を有する殺菌剤（抗菌剤）である。本剤は、*Erwinia* 属菌、*Pseudomonas glumae* の2種類に極めて高い抗菌性を示し、*Agrobacterium tumefaciens*, *Xanthomonas* 属菌、*Pseudomonas* 属菌、*Corynebacterium* 属菌にも抗菌性を示す。作用機序と

して、細菌の DNA gyrase のサブユニット A と結合して DNA gyrase の不活化を起こすことにより DNA の複製を阻害し、菌を死滅させることが判明している。わが国では 1989 年 2 月に種子処理剤として初回農薬登録されており、海外では韓国、インドネシア等で登録されている。今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（ピーマン及びズッキーニ）がなされている。

動物用医薬品としては、各種の細菌性疾病罹患動物に対し、予防又は治療効果を有することが確認されており（参照 70）、魚類や牛、豚、鳥類の混餌、飲水及び経口投与剤として使用されているが（参照 71）、我が国でも魚類や牛、豚、鶏などに細菌性疾病の治療を目的に使用されている（参照 72）。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1~4] は、オキシリニック酸のベンゼン環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「[phe- ^{14}C]オキシリニック酸」という。）及び *N*-エチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[eth- ^{14}C]オキシリニック酸」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からオキシリニック酸に換算した値（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）を示した。代謝物/分解物/原体混在物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移（単回投与）

Wistar ラット（一群雄各 3~4 匹）に [eth- ^{14}C]オキシリニック酸を 10 mg/kg 体重（以下 [I. (1)]において「低用量」という。）で単回胃内投与し、血中濃度推移について検討された。

血中及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。血中及び血漿中放射能は投与 2 時間後に C_{max} に達した。投与 6 時間後までは高い血中及び血漿中濃度が維持され、以後徐々に低下した。

表 1 血中及び血漿中薬物動態学的パラメータ（単回投与、 $\mu\text{g/g}$ ）

	投与 1 時間後	投与 2 時間後 (T_{max})	投与 6 時間後	投与 48 時間後	$T_{1/2}$ (hr)
血中	0.90	4.80	1.95	—	算出されず
血漿中	1.70	8.28	3.25	—	算出されず

—：検出されず

また、ddY マウス（雄及び妊娠雌）及びウズラに [eth- ^{14}C]オキシリニック酸を低用量で単回胃内（ウズラでは腺胃内）投与し、全身オートラジオグラフィによる分析が行われた。マウス及びウズラの全身的な放射能は投与 30 分~2 時間後に C_{max} に達した後減少し、投与 24 時間後には消化管内容物、胆嚢を除く諸臓器からほぼ消失した。骨には投与 24 時間後においても軽度な残留を認めた。放射能は胎児に移行し全身に分布するが、投与 24 時間後には消失した。（参照 3）

b. 血中濃度推移（反復投与）

Wistar ラット（雄、匹数不明）に [eth- ^{14}C]オキシリニック酸を低用量で 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、血中濃度推移について検討された。

投与期間中は毎日投与 2 時間後の血中放射能濃度を測定したが、単回投与試験 [I. (1) ① a.]における投与 2 時間後の濃度とほぼ同じ値で推移した。血中放射能

濃度は最終投与 24 時間後では 20 µg/g、48 時間後では検出限界未満となった。
(参照 4)

c. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. (1)④c.] における尿及び胆汁中残存放射能から、吸収率は少なくとも 44%と算出された。(参照 103)

② 体内分布

Wistar ラットに[phe-¹⁴C]オキシロニック酸を低用量又は 300 mg/kg 体重 (以下[1. (1)]において「高用量」という。) (一群雌雄各 5 匹) で単回経口投与、低用量 (一群雄各 3 匹) で 14 日間反復経口投与、[eth-¹⁴C]オキシロニック酸を低用量 (一群雄各 3~4 匹) で単回経口投与又は低用量 (一群雄 1 匹) で 5 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要組織中の残留放射能濃度は表 2 に示されている。

組織における残留放射能濃度は投与 1~2 時間後に最大になり、腎臓、肝臓、血液及び骨に比較的多く分布した。投与 48~168 時間後には骨を除くほとんどの組織で検出限界未満となった。(参照 3~6)

表 2 主要組織中の残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与条件	性別	2 時間後	最終試料採取時間 ¹⁾
[phe- ¹⁴ C] オキシロ ニック酸	10 mg/kg 体重 単回	雄	腎臓(5.75)、血漿(5.11)、肝臓(4.64)、血液(3.43)	骨(0.10)、その他検出されず
		雌	腎臓(4.04)、血漿(3.69)、肝臓(3.03)、血液(2.48)	骨(0.12)、その他検出されず
	300 mg/kg 体重 単回	雄	—	骨(4.56)、その他検出されず
		雌	—	骨(6.49)、その他検出されず
10 mg/kg 体重 14 日反復 ²⁾	雄	腎臓(4.45)、肝臓(3.32)、血漿(3.25)、頭蓋骨(3.10)、血液(2.17)	頭蓋骨(1.19)、大腿骨(0.76)、その他検出されず	
[eth- ¹⁴ C] オキシロ ニック酸	10 mg/kg 体重 単回	雄	腎臓(8.38)、血漿(8.28)、肝臓(5.98)、血液(4.80)	腎臓(0.05)、肝臓(0.03)、その他検出されず
	10 mg/kg 体重 5 日間反復 ²⁾	雄	—	骨(0.026)、肝臓(0.04)、腎臓(0.02)、その他検出されず

注) — : 測定せず

1) 最終試料採取時間は、[phe-¹⁴C]オキシロニック酸投与試験では 168 時間後、[eth-¹⁴C]オキシロニック酸投与試験では 48 時間後

2) 試料採取時間は、最終投与後の時間を示す。

③ 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (1)④a. 及び b.]で得られた尿及び糞中の代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞における主要成分は表 3 に示されている。

[phe-¹⁴C]オキシリニック酸投与群では、尿中主要成分として多量の未変化のオキシリニック酸が見いだされたが(10.9~37.5%TAR)、メチレンジオキシ部の開裂した代謝物は認められず、吸収されたオキシリニック酸は代謝を受けにくいものと考えられた。糞中には未吸収のオキシリニック酸が検出されたほかにメチレンジオキシ部が開裂し、それぞれ 6 又は 7 位の水酸基がメチル化した B 及び C が見いだされた。高用量では尿及び糞中に未変化のオキシリニック酸が低用量群より多く排泄されたが、これは吸収されないオキシリニック酸が増加したこと、吸収されたオキシリニック酸が代謝を受けにくいことが原因であると考えられた。

[eth-¹⁴C]オキシリニック酸投与群のラット体内における代謝経路は、メチレンジオキシ基の酸化及びそれに続く O-メチル化による B 及び C の生成であり、さらにそれら代謝物が抱合化されると考えられた。(参照 5~7)

表 3 尿及び糞における主要成分 (%TAR)

標識体	投与条件	試料	オキシリニック酸	代謝物
[phe- ¹⁴ C] オキシリ ニック酸	10 mg/kg 体重 単回	尿	10.9~14.0	D(2.6~4.2)、未同定化合物 UA(4.2~9.5)、 UB(0.8~1.3)、UC(0.8~1.2)
		糞	20.3~24.0	B(7.5~8.6)、C(1.3~1.6) 未同定化合物 UC(0.7)
	300 mg/kg 体重 単回	尿	12.1~14.8	D(1.7~3.2)、未同定化合物 UA(2.7~6.9)、 UC(0.8~1.5)、UB(0.8~1.1)
		糞	39.4~42.0	B(4.0~9.1)、C(1.1~1.8)、 未同定化合物 UC(0.5)
	10 mg/kg 体重 14 日反復 ¹⁾	尿	37.5	D(8.8) 未同定化合物 UA ²⁾ (32.7)、UC(3.6)
		糞	47.4	B(8.5)、C(3.0) 未同定化合物 C(1.9)
[eth- ¹⁴ C] オキシリ ニック酸 ¹⁾	10 mg/kg 体重 単回	尿	4.9	D(15.1)、F(6.6)、H(4.7) B(1.8)、C(0.7)、E(15.2)、G(43.5)

1) 代謝物量の単位は%TRR

2) 硫酸抱合体

④ 排泄

a. 単回投与

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-¹⁴C]オキシリニック酸を低用量若しくは高用量で、又は Wistar ラット（一群雄各 3 匹）若しくは ddY マウス（一群雄各 3 匹）に[eth-¹⁴C]オキシリニック酸を低用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 24 時間及び試験終了時（投与後 168 時間）の尿及び糞中排泄率は、表 4 に示されている。

いずれの標識体を投与した場合でも、主に糞中に速やかに排泄され、排泄パターンに種差及び性差はほとんど認められなかった。（参照 3、5）

表 4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	投与量	動物種/ 性別	試料	投与後 24 時間	投与後 168 時間
[phe- ¹⁴ C] オキシリ ニック酸	10 mg/kg 体重	ラット/ 雄	尿	34.1	34.2
			糞	57.7	61.4
		ラット/ 雌	尿	31.2	31.4
			糞	49.4	63.8
	300 mg/kg 体重	ラット/ 雄	尿	34.3	37.1
		ラット/ 雌	尿	32.4	36.5
[eth- ¹⁴ C] オキシリ ニック酸	10 mg/kg 体重	ラット/ 雄	尿	34	35 ¹⁾
			糞	44	55 ¹⁾
		マウス/ 雄	尿	36	37 ²⁾
			糞	47	53 ²⁾

1): 96 時間後 2): 72 時間後

b. 反復投与

Wistar ラット（一群雄各 3 匹）に[phe-¹⁴C]オキシリニック酸を低用量で 14 日間連続経口投与し、排泄試験が実施された。

最終投与後 24 及び 48 時間の尿及び糞中累積排泄率は表 5 に示されている。いずれも投与期間中の排泄率に大きな変動はなく、単回投与における排泄率と顕著な相違は認められなかった。[phe-¹⁴C]オキシリニック酸を投与した試験では、最終投与 168 時間後まで排泄率を測定したが、最終投与 48 時間後以降累積排泄率に変動は見られなかった。（参照 6）

表5 尿及び糞中累積排泄率 (%TAR)

投与条件	試料	投与期間中	最終投与後	最終投与後
			24 時間	48 時間
10 mg/kg 体重 14 日間	尿	30.1~31.1	30.2	30.3
	糞	54.9~66.6	66.4	66.8

c. 胆汁中排泄

Wistar ラット (一群雄各 5 匹) に [phe-¹⁴C] オキシリニック酸を低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁排泄は投与後 6 時間で約 5% TAR、投与後 24 時間で約 9% TAR であった。(参照 3)

(2) ヒト

① 代謝試験

ヒト (健康男子、4 名) に対して [eth-¹⁴C] オキシリニック酸の単回経口 (1.00 g) 投与試験が実施された。

血中薬物動態学的パラメータ並びに、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

血中濃度のピークは投与 4 時間後に認められ、放射活性濃度は 1.17% であった。尿及び糞中への排泄は投与後 24 時間において 42.7%、投与後 48 時間において 66.7% であった。尿中代謝物として、オキシリニック酸のグルクロン酸抱合体及び胆汁複合体、メチレンジオキシ部位が変化したオキシリニック酸のグルクロン酸抱合体及び非グルクロン酸化合物などが存在した。(参照 73)

表6 ヒトにおける単回経口投与後の薬物動態

T _{max} (hr)	C _{max} (%)	尿及び糞中排泄率(%)		尿中代謝物 (0~6 時間蓄尿中放射能)
		投与後 24 時間	投与後 48 時間	
4	1.17	42.7	66.7	オキシリニック酸のグルクロン酸抱合体・胆汁複合体・変化したオキシリニック酸から誘導されたグルクロン酸化合物・非グルクロン酸化合物

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻①

ポットに栽培された水稻 (品種: 日本晴) の出穂期~穂ぞろい期の葉又は穂に、[phe-¹⁴C] オキシリニック酸を 300 g ai/ha の用量で塗布処理し、植物体内運命試験が実施された。処理直後、7、14、28 及び 49 日後 (収穫期) に処理葉及び処理穂を採取した。さらに収穫期の稲地上部のうち、葉面処理した稲は処理葉、玄

米、もみ殻及び稲わらに、穂処理した稲は玄米ともみ殻に分画し、試料とした。水稻における放射能分布は表7に示されている。

表7 水稻における放射能分布 (%TAR)

処理方法	葉面処理			穂処理		
	処理葉			処理穂		
試料	直後	14日	49日	直後	14日	49日
放射能合計	97.4~99.7	91.5~92.3	80.6~84.8	97.2~99.3	92.3~92.8	87.8~90.6
[phe- ¹⁴ C]オキシソリニック酸	92.9~94.0	75.3~76.4	61.9~67.7	91.1~91.6	60.5~61.7	59.7~61.5
未同定代謝物 (7種)	0.9~1.0	3.2~3.6	2.8~3.1	0.8~1.2	1.3~1.5	0.9~1.0

注) 表中の数値は2連で実施した2つの試験結果を示している。

処理葉及び処理穂中の残留放射能はほとんど減少せず、処理49日後でも81~85%TAR及び88~91%TARが回収された。その大部分は未変化のオキシソリニック酸であった。

収穫後2週間風乾した稲体の処理葉、玄米、もみ殻及び稲わら中の放射能分布は表8に示されている。

葉面処理した稲体における処理葉から74.4%TARの放射能が検出されたが、玄米、もみ殻、稲わらから検出された放射能は1%TAR未満であった。また、穂処理した稲体では放射能の大部分はもみ殻に存在した。以上より、オキシソリニック酸は玄米へ移行しにくいことが明らかになった。なお、見いだされた化合物の大部分はオキシソリニック酸であった。(参照8)

表8 収穫期の稲体中の放射能分布 (%TAR)

処理方法	葉面処理				穂処理	
	処理葉	玄米	もみ殻	稲わら ¹⁾	玄米	もみ殻
放射能合計	74.4	0.14	0.03	0.34	3.7	69.0
[phe- ¹⁴ C]オキシソリニック酸	54.4	—	—	—	3.1	43.0
未同定代謝物 (7種)	4.1	—	—	—	ND	2.9

注) —: 測定せず ND: 検出されず
1) 処理葉以外

(2) 水稻②

[phe-¹⁴C]オキシソリニック酸溶液に水稻(品種: 日本晴)を浸漬した場合の移行

性試験が実施された。

水稻のもみを、[phe-¹⁴C]オキシソリニック酸を 1,900 mg/L 含む 0.1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液に暗所、25℃で 24 時間浸漬した後、培土に播種し、5 か月間栽培した。播種 2 週間後の幼苗を地上部、根部及びもみに分画し、また 5 か月後（収穫期）の稲体を地上部（地上 7 cm 以上）及び根部に分画して試料とし、放射能の分布を調べた。

浸漬したもみに付着した放射エネルギーはオキシソリニック酸換算で 1.47 μg/粒であった。播種 2~3 週間後の 2~3 葉期の幼苗では稲体中の 99%TRR がもみに存在し、地上部及び根部中の放射能はともに 1%TRR 以下であった。収穫期の稲体では、根部に 0.008~0.011 mg/kg の放射能が検出されたものの、玄米、もみ殻、稲わらに残留する放射能はいずれも検出限界未満であった。収穫時まで栽培してもオキシソリニック酸及びその代謝物は地上部に移行しないことが明らかとなった。

また培土中の放射能濃度が検出限界未満であったことから、稲体中の放射性物質が土壌へ移行する可能性はないと考えられた。（参照 9）

(3) はくさい

ポットに栽培されたはくさい（品種：耐病六十日）の第 4~5 葉期の第 4 葉に、[phe-¹⁴C]オキシソリニック酸を 330 g ai/ha の用量で塗布処理し、植物体内運命試験が実施された。処理直後の処理葉並びに処理 7、14 及び 35 日後（収穫期）の処理葉及び処理葉以外の茎葉を採取し、試料とした。

はくさいにおける放射能分布は表 9 に示されている。

表 9 はくさいにおける放射能分布 (%TAR)

試料	処理葉			処理葉以外の茎葉	
	直後	7 日	35 日	7 日	35 日
放射能合計	102~103	108~112	105~108	<0.1	0.1
[phe- ¹⁴ C] オキシソリニック酸	83.5~94.5	94.8~101	88.3~100	—	—
未同定代謝物 (2 種)	ND	0.7~1.2	0.6~1.8	—	—

ND:検出せず、—:測定せず

注) 表中の数値は 2 連で実施した 2 つの試験結果を示している

処理葉中の残留放射能分布はほとんど変化せず、処理 35 日後でもほぼ全ての処理放射能が回収された。その大部分が未変化のオキシソリニック酸であった。また、処理葉以外の茎葉部に含まれる放射能は 0.2%TAR 以下と少なく、オキシソリニック酸及びその代謝物は処理葉からその他の茎葉部へほとんど移行しないと考えられた。（参照 10）

(4) だいこん

[phe-¹⁴C]オキシリニック酸を混和した土壌（火山灰土壌：茨城）を用いて、だいこん（品種：おしん大根）における植物体内運命試験が実施された。

ポットに土壌を 30 cm 深に充填し、その上に海砂を敷いた。その上に[phe-¹⁴C]オキシリニック酸混和（1.2 mg/kg 乾土）4 日後の土壌を 20 cm の深さで充填した。土壌に [phe-¹⁴C]オキシリニック酸を混和 7 日後（ポットへの充填後 3 日目）にだいこんを播種し、63 日まで栽培した。播種 13、25 及び 63 日後にだいこんを採取し、土を水洗後、根部及び葉部に分けて試料とした。

だいこん及び土壌における放射能濃度は表 10 に示されている。

土壌中の放射能濃度は播種時及び収穫時で差は認められなかった。また、だいこんの植物体中放射能濃度は採取時期、部位にかかわらず検出限界未満であったので、土壌からだいこんへのオキシリニック酸の移行はないと考えられた。（参照 11）

表 10 だいこん及び土壌における放射能濃度

試料	茎葉部			根部			土壌	
	13 日	25 日	63 日	13 日	25 日	63 日	播種時	収穫時
放射能濃度	<0.004	<0.002	<0.009	<0.07	<0.002	<0.007	1.19	1.22

濃度：土壌中は mg/kg 乾土、植物体中は mg/kg 生重量

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]オキシリニック酸を容器内水深 1 cm の湛水状態とした洪積・壤土（茨城）及び沖積・埴壤土（高知）にそれぞれ 1 mg/kg 乾土となるように添加し、25 ± 2°C の暗条件下で 485 日間インキュベートする好氣的土壌中運命試験が実施された。

洪積・壤土及び沖積・埴壤土における 485 日後の残留放射能はそれぞれ 99.2~101% TAR 及び 98.1~103% TAR であった。オキシリニック酸の残留量は 485 日後にそれぞれ 73.3~74.7% TAR 及び 83.0~87.5% TAR であり、土壌から抽出された放射性成分の大部分を占めた。オキシリニック酸の水田土壌における推定半減期は 1 年以上と考えられた。揮散性放射性成分の大部分は ¹⁴CO₂ であり、485 日後の ¹⁴CO₂ 発生量は 0.6~1.6% TAR であった。分解物の生成量は 2.6% TAR 以下であった。2 種類の土壌におけるオキシリニック酸の分解様式に顕著な差は認められなかった。（参照 12）

(2) 好氣的土壌中運命試験（畑地条件）

[phe-¹⁴C]オキシリニック酸を容器内の洪積・壤土（茨城）及び沖積・埴壤土（高

知)にそれぞれ1 mg/kg 乾土となるように添加し、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ の暗条件下で635日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

洪積・壤土及び沖積・埴壤土における635日後の残留放射能はそれぞれ96.3~98.1% TAR 及び96.2~97.5% TAR であった。オキシリニック酸の残留量は635日後にそれぞれ70.7~71.0% TAR 及び75.2~76.1% TAR であり、土壤から抽出された放射性成分の大部分を占めた。オキシリニック酸の畑地土壤における推定半減期は1年以上と考えられた。揮散性放射性成分の大部分は $^{14}\text{CO}_2$ であり、635日後の $^{14}\text{CO}_2$ 発生量は0.8~1.1% TAR であった。分解物の生成量は2.1% TAR 以下であった。2種類の土壤におけるオキシリニック酸の分解様式に顕著な差は認められなかった。(参照13)

(3) 土壤表面光分解試験

洪積・壤土(茨城)及び沖積・埴壤土(高知)を用いてガラス板上に薄層プレート(厚さ500 μm)を作成し、 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ オキシリニック酸を5 mg/ m^2 で表面処理後、太陽光に12週間暴露して、土壤表面光分解試験が実施された。

オキシリニック酸は土壤表面において太陽光暴露条件下で徐々に分解し、12週間後には洪積・壤土及び沖積・埴壤土でそれぞれ46.1及び45.2% TAR であった。太陽光暴露下の推定半減期は洪積・壤土及び沖積・埴壤土でそれぞれ3.7及び3.2か月であった。太陽光に暴露しない対照区(暗条件下)での推定半減期は洪積・壤土及び沖積・埴壤土でそれぞれ10.8及び11.2か月であった。分解物は未同定ながら3種類確認されたが、いずれも5% TAR 以下で、経時的に増加する傾向も見られなかった。12週後の放射能回収率が86~90%であったので、一部揮散があったと考えられた。(参照14)

(4) 溶脱性(リーチング)試験

$[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ オキシリニック酸を用いた溶脱性(リーチング)試験が洪積・壤土(茨城)及び沖積・埴壤土(高知)を用いて実施された。深さ30 cmに土壤を充填した土壤カラム上に $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ オキシリニック酸を1 mg/kg 乾土混和した土壤を添加し、暗条件下で蒸留水を2.0 mL/時で2週間滴下した。

いずれの土壤カラムにおいても、大部分の放射性成分は土壤カラム上部の添加部位にとどまり、溶出された放射性成分は0.1% TAR であった。土壤中の化合物の大部分は未変化のオキシリニック酸であり、ほかに分解物は検出されなかった。土壤未抽出残渣を分画した結果、両土壤とも放射性成分の大部分はフミン及びフルボ酸画分に分布していた。(参照15)

(5) 土壤吸着試験①

4種類の国内土壤[砂壤土(愛知)、壤土(茨城)、壤土(東京)及び埴壤土(高知)]を用いた土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 126~839、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 4,360~42,800 であった。一度土壌に吸着したオキシリニック酸はほとんど土壌から脱着しなかった。(参照 16)

(6) 土壌吸着試験②

4 種類の国内土壌 [軽埴土 (宮城)、軽埴土 (茨城)、軽埴土 (高知) 及び砂壤土 (宮崎)] を用いた土壌吸着 (スクリーニング) 試験が実施された。

オキシリニック酸は土壌吸着性が強く、高次試験の実施は不可能であった。(参照 17)

(7) 土壌微生物分解試験

[phe-¹⁴C]オキシリニック酸を 3 mg/kg 含む GP (ブドウ糖・ペプトン) 培養液に畑地土壌 (茨城) の土壌・水懸濁液 (1,000 倍希釈) を添加し、25°C 暗所で培養し、さらにこの培養液を 14 日間隔で 2 次及び 3 次の植え継ぎを行い、土壌微生物分解試験が実施された。

7 日間培養の 3 次培養液中から 95% TAR 以上が回収された。3 次培養液中から未同定の分解物が 12~20% TAR 検出された。この分解物が滅菌培地から検出されなかったこと、土壌中運命試験では分解物が全く確認されなかったことから、この分解物が土壌微生物の作用により生成したと考えられた。オキシリニック酸は土壌に強く吸着し、土壌微生物の分解を受けにくい、ごく一部のオキシリニック酸は土壌微生物により分解を受けると考えられた。(参照 18)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C]オキシリニック酸を pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 1 mg/L となるように添加した後、25°C の暗条件下で 14 日間インキュベートし、加水分解試験が実施された。

オキシリニック酸の推定半減期は pH 5 及び 9 でそれぞれ 309 及び 1,940 日であった。pH 7 における推定半減期はデータのばらつきが大きく計算できなかった。4 種類の分解物が確認されたが、同定できなかった。(参照 19)

(2) 水中光分解試験①

[phe-¹⁴C]オキシリニック酸を pH 5 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 1 mg/L となるように添加した後、25°C で 7~14 日間キセノンランプ照射 (光強度: 13.8 W/m²、測定波長: 300~400 nm) し、水中光分解試験が実施された。

オキシリニック酸は暗所対照区ではほとんど分解されなかったが、光照射区の pH 5、7 及び 9 の緩衝液中ではそれぞれ 41.1% TAR (14 日後)、7.0% TAR (14

日後)及び10.5%TAR(7日後)に減少した。光照射区ではpH5で19.9%TAR(14日後)、pH7で24.1%TAR(14日後)、pH9で34.6%TAR(7日後)の揮発性成分が生じ、そのほとんどが $^{14}\text{CO}_2$ であった。

pH7及び9で2つの未同定分解物U-1及びU-3が生成し、pH7では、U-1が18.0%TAR(7日後)に、pH9.0ではU-3が11.8%TAR(3日後)に達し、その後は、それぞれ12.0%TAR(14日後)及び9.2%TAR(7日後)に減少した。

オキシロニック酸の推定半減期はpH5、7及び9でそれぞれ13.2、3.86及び2.31日と算出され、東京(北緯 35°)における春の太陽光下での推定半減期に換算すると、それぞれ22.3、6.5及び3.9日であった。(参照19)

(3) 水中光分解試験②

[phe- ^{14}C]オキシロニック酸を純水及びフミン酸水溶液(pH7)に500 $\mu\text{g/L}$ となるように添加した後、 $25\pm 1^\circ\text{C}$ で71時間及び48時間キセノンランプ照射(光強度:51 W/m^2 、測定波長:300~400nm)し、水中光分解試験が実施された。

試験終了時に、オキシロニック酸は純水及びフミン酸水溶液中でそれぞれ20及び6%TARに減少した。オキシロニック酸の推定半減期は純水中及びフミン酸水溶液中でそれぞれ31.5及び11時間と算出され、東京(北緯 35°)における春の太陽光下での推定半減期に換算すると、それぞれ8.3及び3.1日であった。光照射による主要分解物は $^{14}\text{CO}_2$ であり、純水では71時間後に20.1%TAR、フミン酸水溶液中では48時間後に19.4%TAR生成した。オキシロニック酸の純水及びフミン酸水溶液中での光分解パターンは類似し、極性分解物を経て $^{14}\text{CO}_2$ にまで分解された。フミン酸添加によりオキシロニック酸の分解は促進された。オキシロニック酸の光分解の特徴は、ラジカル生成を経て脱炭酸物の生成、それらの付加反応による2量体の生成、さらにオキシロニック酸が付加した3量体の生成を経て最終的には $^{14}\text{CO}_2$ に分解された。 $^{14}\text{CO}_2$ を除いて10%TARを超えて生成した分解物はなかった。(参照20)

5. 土壌残留試験

火山灰・壤土(茨城)、沖積・埴壤土(高知及び熊本)及び火山灰・砂壤土(鹿児島)を用い、オキシロニック酸を分析対象化合物とした土壌残留試験(圃場及び容器内)が実施された。結果は表11に示されている。(参照21)

表 11 土壌残留試験成績（推定半減期）

試験		濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期
圃場試験	畑地状態	300 g ai/ha	火山灰・壤土	250 日
			沖積・埴壤土	39 日
	水田状態	200~300 g ai/ha	火山灰・壤土	183 日
			火山灰・砂壤土	227 日
			沖積・埴壤土	91 日
容器内試験	畑地条件	1.0 mg/kg	火山灰・壤土	1 年以上
			沖積・埴壤土	1 年以上
	湛水条件	1.0 mg/kg	火山灰・壤土	1 年以上
			沖積・埴壤土	1 年以上

1) 圃場試験で 20%水和剤、容器内試験で原体を使用

6. 作物残留試験

水稻、野菜及び果実を用いて、オキシリニック酸を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されており、オキシリニック酸の最大残留値はもも（果皮）を除くと、最終散布 14 日後に収穫したうめ（果実）の 10.7 mg/kg であった。（参照 22、101、107、112）

別紙 3 の作物残留試験の分析値を用いて、オキシリニック酸を暴露評価対象物質とした国内で登録のある農産物からの推定摂取量が表 12 に示されている（別紙 4 参照）。なお、本推定摂取量の算定は、登録されている又は申請された使用方法からオキシリニック酸が最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 12 食品中より摂取されるオキシリニック酸の推定摂取量

	国民平均 (体重：53.3 kg)	小児 (1~6 歳) (体重：15.8 kg)	妊婦 (体重：55.6 kg)	高齢者 (65 歳以上) (体重：54.2 kg)
摂取量 (µg/人/日)	78.9	34.9	93.9	82.4

7. 後作物残留試験

きゅうり、キャベツ、にんじん、小麦及び大豆を用いて、オキシリニック酸を分析対象化合物とした畑地（3 倍量処理）及び水田（通常量処理）における後作物残留試験が実施された。分析は塩酸酸性メタノールで抽出した試料を精製後、

HPLC を用いて定量するものであった。

その結果、全ての作物において、オキシリニック酸の残留値は定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であった。(参照 23)

8. 家畜体内残留試験

(1) 残留試験 (散剤) (牛、豚及び鶏)

子牛、豚及び鶏を用いてオキシリニック酸 (散剤) の経口投与試験が実施され、血中及び諸臓器への移行・残留性について検討された。

投与終了後、対象動物の血清及び臓器からオキシリニック酸が定量限界 (血清 0.1 µg/mL、臓器 1 µg/g) 以下になるのに要する時間は表 13 に示されている。

牛及び豚では、最終投与 48 時間後には全ての臓器で定量限界以下となり、72 時間後には検出されなかった。鶏においては、0.05% 添加群では最終投与 24 時間後、0.1% 投与群では 48 時間後にいずれも定量限界以下になった。(参照 74~76)

表 13 最終投与後のオキシリニック酸が定量限界以下になるのに要する時間 (経口投与)

対象動物 (体重等・頭羽数)	1 回投与量 (mg/kg/日)	投与期間 (日)	定量限界以下になるのに要する時間	
			血清(時間)	臓器*(時間)
子牛 (50 kg・6)	30	10	72	48
豚 (13・32 kg・8)	50	10	48	48
	20	60	48	48
鶏 (11 日齢・30)	0.05**	28	24	24
	0.1**	28	48	48

*: 筋肉、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、脳 **: 飼料中オキシリニック酸添加率

(2) 残留試験 (液剤) (豚及び鶏)

豚及び鶏を用いてオキシリニック酸懸濁剤 (液剤) の飲水投与試験が実施され、組織残留性について検討された。

対象動物の血清及び臓器からオキシリニック酸が検出限界未満 (鶏 0.01~0.05 µg/g(mL)、豚 0.02 µg/g(mL)) となるのに要する時間は表 14 に示されている。

鶏において、最終投与直後では各臓器で残留が認められたが、最終投与 24 時間後には大半の組織で残留は検出されず速やかに減衰した。一方、脂肪及び皮膚では、最終投与 24 時間後及び 96 時間後に検出され、全ての供試個体の濃度が検出限界未満になるのは、脂肪が 48 時間後、皮膚が 120 時間後であった。豚においては、最終投与 24 時間後には 40 mg/kg 投与群では全ての臓器に残留が認められ、20 mg/kg 投与群では腎臓及び肝臓のみ全例で残留が認められた。両投与群で最終投与 72 時間後には全例検出限界未満となった。(参照 77~81)

表 14 最終投与後のオキシリニック酸が検出限界未満になるのに要する時間(飲水投与)

動物種 (月齢・頭羽数)	投与量 (mg/kg/日)	投与日数 (日)	検出限界未満になるのに要する時間	
			血清(時間)	臓器*(時間)
鶏 (3週齢・45) (27日齢・45)	10	5	24	120
	10	3	24	120
豚 (2ヶ月齢・15) (2ヶ月齢・15)	20	7	72	72
	40	7	72	72
豚 (2ヶ月齢・15) (2ヶ月齢・18)	20	7	72	72
	40	7	72	72

*: 鶏 (肝臓、腎臓、心臓、脾臓、筋胃、空回腸、大腿筋、胸筋、脂肪、皮膚)
豚 (肝臓、腎臓、小腸、筋肉、脂肪)

(3) 残留試験(水産用散剤) (ハマチ、マス類、アユ、コイ及びウナギ)

ハマチ、ヤマメ、ニジマス、アユ、コイ及びウナギを用いてオキシリニック酸製剤(散剤)の混餌投与又は強制経口投与試験が実施され、組織残留性について検討された。

対象魚類の血清及び臓器からオキシリニック酸が定量限界未満に要する時間は表 15 に示されている。

オキシリニック酸が定量限界未満になるのに要する時間は投与量が多いほど長くなる傾向が認められ、魚種によりバラツキがあった。(参照 81~88)

表 15 最終投与後のオキシリニック酸が定量限界未満になるのに要する時間(水産用散剤経口投与)

魚種	尾数	投与量 (mg/kg/日)	投与方法	投与日数(日)	定量限界未満になるのに要する時間	
					血清、血漿(時間)	臓器*(時間)
ハマチ	15	10	混餌投与	1	24 (定量限界 0.2 µg/mL)	24 (定量限界 1 µg/g)
	20	20		1	>24(定量限界 0.2 µg/mL)	24 (定量限界 1 µg/g)
	11	30		2	48 (定量限界 0.2 µg/mL)	48 (定量限界 1 µg/g)
	11	60		2	48 (定量限界 0.2 µg/mL)	24 (定量限界 1 µg/g)
	17	30	強制経口投与	2	24 (定量限界 0.35 µg/mL)	24 (定量限界 1 µg/g)
	15	30	混餌投与	3	24 (定量限界 0.35 µg/mL)	24 (定量限界 1 µg/g)
ヤマメ	10	10	混餌投与	5	NT	120 (定量限界 1.5 µg/g)
ニジマス	50	25	混餌投与	7	NT	120 (定量限界 1.5 µg/g)
アユ	40	20	混餌投与	7	NT	52 (定量限界 1 µg/g)
	40	40		7	NT	100 (定量限界 1 µg/g)
		5		1	72 (定量限界 0.2 µg/mL)	24 (定量限界 0.1 µg/g)

コイ	75	10	強制経口投与	1	72 (定量限界 0.2 µg/mL)	72 (定量限界 0.1 µg/g)
		20		1	120 (定量限界 0.2 µg/mL)	120 (定量限界 0.1 µg/g)
		40		1	144 (定量限界 0.2 µg/mL)	96 (定量限界 0.1 µg/g)
	20	10	混餌投与	7	96 (定量限界 0.1 µg/mL)	96 (定量限界 1 µg/g)
		20		7	144 (定量限界 0.1 µg/mL)	144 (定量限界 1 µg/g)
ウナギ	100	40	混餌投与	7	18 日 (定量限界 0.1 µg/mL)	18 日 (定量限界 1 µg/g)

*:ハマチ (肝臓、腎臓、脾臓、筋肉) ヤマメ (肝臓、腎臓、筋肉)
 ニジマス (肝臓、腎臓、筋肉) アユ (肝臓、腎臓、筋肉、鰓)
 コイ (肝臓、腎臓、筋肉) ウナギ (肝臓、腎臓、脾臓、筋肉、鰓)

NT: Non-Tested(測定せず)

(4) 残留試験 (水産用薬浴剤) (アユ及びウナギ)

アユ及びウナギを用いてオキシリニック酸の液剤を加えた薬浴試験が実施され、組織残留性について検討された。

対象魚類の血清及び臓器からオキシリニック酸が定量限界未満となるのに要する日数は表 16 に示されている。

アユ、ウナギともに臓器における残留濃度は肝臓が最も高く、日数の経過とともに減衰した。アユにおいては薬浴終了 10 日後、ウナギにおいては 20 日後、全組織中濃度が定量限界未満となった。(参照 89、90)

表 16 最終投与後のオキシリニック酸が定量限界未満になるのに要する日数

魚種	尾数	薬浴用液濃度 (ppm)	薬浴時間 (時間)	定量限界未満になるのに要する時間	
				血清 (日)	臓器 (日)
アユ	96	10	6	5 日 (定量限界値 0.05 µg/mL)	10 日 (定量限界値 0.05 µg/g、 腎臓のみ 0.1 µg/g)
		20	6	5 日 (定量限界値 0.05 µg/mL)	10 日 (定量限界値 0.05 µg/g、 腎臓のみ 0.1 µg/g)
ウナギ	50	10	24	15 日 (定量限界値 0.1 µg/mL、 5 尾プール材料では 0.05 µg/mL)	20 日 (定量限界値 0.05 µg/g、 腎臓及び肝臓はプール材料 として)

(5) 残留試験 (水産用油剤及び水剤) (アユ及びニジマス)

アユ及びニジマスを用いて、オキシリニック酸の油剤 (アユ・水温 18°C) 又は水剤 (ニジマス・水温 10 及び 18°C) の 5 日間混餌投与試験が実施され、組織残留性について検討された。

対象魚種の筋肉及び肝臓からオキシリニック酸が検出限界 (0.02 µg/g) 未満になるのに要する日数は表 17 に示されている。

ニジマスの 18°C 水温群では、筋肉、肝臓ともに最終投与 21 日後、10°C 水温群

では 13 日後に検出限界未満になった。

アユの肝臓については最終投与 14 日後に検出限界未満となった。(参照 91)

表 17 最終投与終了後のオキシリニック酸が検出限界未満になるのに要する日数(水産用液剤経口投与)

魚種	尾数	水温 (°C)	投与量 (mg/kg 体重/日)	投与日数 (日)	検出限界未満になるのに要する日数	
					筋肉	肝臓
アユ	269	18	20 (油剤)	5	7 日	14 日
ニジマス	102	18	20 (水剤)	5	21 日	21 日
	53	10	20 (水剤)	5	13 日	13 日

(6) 残留試験 (水産用微粒子懸濁剤 (液剤)) (ブリ)

ブリを用いてオキシリニック酸 (液剤) の強制経口投与又は混餌投与試験が実施され、組織残留性について検討された。

ブリの血清及び臓器からオキシリニック酸が検出限界 (血清 0.01µg/mL、筋肉 0.01 µg/g、肝臓 0.02 µg/g、腎臓 0.03 µg/g) 未満になるのに要する時間又は日数は表 18 に示されている。

5 日間投与試験において臓器・組織内濃度が検出限界未満になるのに要した時間は、投与量 30 mg/kg 投与群で肝臓：10 日後、腎臓：16 日後、筋肉：13 日後、20mg/kg 投与群で肝臓：5 日後、腎臓：13 日後、筋肉 3 日後であった。(参照 92、93)

表 18 ブリにおける最終投与後のオキシリニック酸が検出限界未満になるのに要する時間又は日数 (水産用微粒子懸濁剤経口投与)

ブリの 尾数	1 回投与量 (mg/kg/日)	投与方法	投与日数 (日)	検出限界未満になるのに要する時間	
				血清(時間又は日数)	臓器(時間又は日数)
110	30	強制経口投与	1	61 時間	>71 時間
55	30	混餌投与	5	3 日	16 日
55	20	混餌投与	5	5 日	13 日

(7) 乳汁移行試験 (泌乳牛)

ホルスタイン種泌乳牛 (2 頭) を用い、オキシリニック酸を 100 µg/kg 体重/日の用量で 28 日間連続混餌投与して、乳汁移行試験が実施された。

その結果、いずれの試料においてもオキシリニック酸は定量限界 (0.01 µg/g) 未満であった。(参照 24)

(8) 鶏卵移行試験 (鶏)

鶏を用い、オキシソリニック酸を 0.05 (10羽) 及び 0.1% (6羽) 添加した飼料で 30 日間連続混餌投与して、鶏卵移行試験が実施された。

鶏卵中の残留量は添加濃度増加に比例して増加した。最終投与後の鶏卵中の残留量は、両添加濃度において徐々に減少し、最終投与 6 日後には定量限界 (0.1 µg/g) 未満であるが活性のある程度になり、7 日後には活性も認められなかった。

(参照 94)

9. 一般薬理試験

マウス、ウサギ、モルモット及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 19 に示されている。(参照 25)

表 19 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 匹/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢 神経 系	一般症状 (Irwin 法)	ICR マウス	雌雄 3	0、4.9、19.5、 78.1、313、 1,250、5,000 (腹腔内)	雄：78.1 雌：19.5	雄：313 雌：78.1	雄 313 mg/kg 体重以上：雌 78.1 mg/kg 体重以上：認知 力、気分、運動性の上昇、円 背位、運動失調、緊縮生の低 下、反射亢進、自律神経系の 異常 雄 313 mg/kg 体重以上：雌 1,250 mg/kg 体重以上：常同 行動(四肢・腹をなめる、給餌 器・金床をかむなど) 雌雄 1,250 mg/kg 体重以 上：死亡例
		日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、78.1、313、 1,250、5,000 (経口)	1,250	5,000	呼吸数の増加
	ヘキソ バルビ タール 睡眠	ICR マウス	雄 10	0、4.9、19.5、 78.1、313、 1,250、5,000 (腹腔内)	78.1	313	睡眠延長作用
	脳波	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、313、 1,250、5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし
	体温	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、313、 1,250、5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし

呼吸・循環器系	呼吸・血圧・心電図	日本白色種ウサギ	雄 3	0, 313, 1,250, 5,000 (経口)	1,250	5,000	最高血圧の軽微な低下 (投与1時間後)
自律神経系	摘出輸精管	Hartleyモルモット	雄 4	10^{-7} ~ 10^{-3} g/mL (in vitro)	10^{-4} g/mL	10^3 g/mL	NAの収縮反応は増強
	消化管炭末輸送能	ICRマウス	雄 10	0, 4.9, 19.5, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (腹腔内)	78.1	313	炭末輸送能の抑制
	摘出回腸	Hartleyモルモット	雄 4	10^{-7} ~ 10^{-3} g/mL (in vitro)	10^{-5} g/mL	10^{-4} g/mL	10^{-4} g/mL: 軽度の自動運動の亢進 10^3 g/mL: 筋収縮、及びACh, His及び高カリウムイオン収縮の抑制
	横隔膜神経筋	Fischerラット	雄 4	10^{-7} ~ 10^{-3} g/mL (in vitro)	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	10^5 g/mL: 間接及び直接刺激による収縮の抑制
血液	溶血・凝固作用	日本白色種ウサギ	雄 3~4	0, 313, 1,250, 5,000 (経口)	5,000	—	投与による影響なし

—: 最小作用量は設定できなかった。

10. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

オキシリニック酸のラット及びマウスを用いた急性経口、急性経皮、急性皮下、急性腹腔内及び急性吸入試験が実施された。

各試験の結果は表 20 に示されている。(参照 26~30、95)

表 20 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口* (試験 1)	SD ラット 雌雄各 5 匹	630	570	雌雄: 自発運動増加、自咬、歩行失調、蒼白、血涙、立毛、創傷*、痲皮/硬結*、前後肢及び胸腹部の咬傷*、消化管内血様物貯留* (本試験における死亡例は自咬による失血死であった。) 500 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死亡例
経口* (試験 2)	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄: 自発運動増加、血涙、尿失禁、油状排泄物、体重増加抑制、前肢及び後肢の欠損・損傷*

経口	Wistar系ラット 雌雄各6匹	>4,000	>4,000	雌雄：興奮、自己攻撃性、食欲不振、体重減少 死亡例なし
経口	ICRマウス 雌雄各5匹	2,200	1,450	雌雄：自発運動増加、円背位、歩行失調、 自咬、創傷*、痂皮/硬結*、体重減少、胃 粘膜の出血様変化、前後肢の欠損*、胸 腹部の皮膚損傷* 800 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で死 亡例
経口	dd系マウス 雌雄各6匹	>4,000	>4,000	雌雄：食欲不振、体重減少 死亡例なし
腹腔内	Wistar系ラット 雌雄各6匹	1,123	1,414	雌雄：自己攻撃性、食欲廃絶、腸間膜に 検体付着残留、飢餓による肝臓萎縮 死亡例なし
腹腔内	dd系マウス 雌雄各6匹	2,000	≒4,000	雌雄：自発運動亢進、鎮静、食欲不振、 腸間膜に検体付着残留、脾臓の腫大 死亡例なし
皮下	Wistar系ラット 雌雄各6匹	>4,000	>4,000	雌雄：投与部位に検体残留 死亡例なし
皮下	dd系マウス 雌雄各6匹	>4,000	>4,000	雌雄：食欲不振、体重減少 死亡例なし
経皮	SDラット 雌雄各5匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	Fischerラット 雌雄各10匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄：閉眼、臭いを嗅ぐような頭部運動、 自発運動の増加、自咬、下腹部被毛汚れ *、口及び鼻周囲・前後肢の血様物付着*、 前肢の指の赤色化・損傷*、指の欠損* 1.57 mg/L 体重以上投与群の雄及び1.11 mg/L 体重以上投与群の雌で死亡例
		>2.45	>1.70	

※) 試験1において中毒症状として自咬が顕著に認められ、自咬による損傷部からの失血が死亡の原因と考えられた。そのため、試験2では自咬防止具を装着し試験を行った。その結果5,000 mg/kg 用量でも死亡は認められなかった。試験2で認められた死亡例は1匹を除き、いずれも自咬防止具を脱落した動物で認められた。(1,000 mg/kg 群の1匹の死亡例の死因は不明だが、検体投与との関連は疑わしいと考えた。)

*) 自咬による症状。

ラット及びマウスではオキシソリニック酸の高用量投与により、自咬行動を含む常同行動及び自発運動の増加が認められたが、ウサギ及びイヌでは同様の症状は発現せず、種差が認められた。自咬行動を惹起させるメカニズムとしてカテコラミン神経系、特にドーパミン神経系の関与が考えられた。各種の実験から、オキシソリニック酸投与によりラット脳内細胞間隙のドーパミンが上昇すること(参照

31)、シナプトゾームを用いた *in vitro* 試験系でドーパミンの再取り込みの阻害作用が認められること(参照 32)、また、オキシリニック酸投与によるラットの常同行動は、カテコラミン合成阻害剤、ドーパミン拮抗薬、カテコラミン枯渇剤処置により、消失又は拮抗されること等が知られている(参照 33)。これらのことから、ドーパミン再取り込み阻害作用等の作用により脳内のカテコラミン神経系を賦活化し、自発運動増加や常同行動を惹起させ、常同行動の一つとして自咬行動が発現した可能性が示唆されたが、詳細なメカニズムは不明である。

なお、オキシリニック酸はヒトの尿路感染症治療薬として米国、ヨーロッパ各国 11 か国以上で用いられてきた。ヒトの副作用として不眠・不安などの中枢神経系興奮作用が知られているが、自咬行動の発現の報告はない。ヒトの臨床用量(30 mg/kg 体重/日)は、各種試験の無毒性量の最小値である 2.18 mg/kg 体重/日(ラットを用いた 2 世代繁殖試験の無毒性量)の約 14 倍、及びその値から推定される ADI (0.021 mg/kg 体重/日)の約 1,400 倍であり、オキシリニック酸の暴露によりヒトで自咬行動が発現する可能性は低いと考えられた。

原体混在物であるイソ体、*N*-メチル体、脱エチル体、アミド体及び脱メチレン体のマウスを用いた急性経口毒性試験が実施された。

各試験の結果は表 21 に示されている。(参照 34~38)

表 21 急性毒性試験結果概要(原体混在物)

投与経路	化合物	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	イソ体	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄：自発運動減少
経口	<i>N</i> -メチル体	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口	脱エチル体	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口	アミド体	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経口	脱メチレン体	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌：失調性歩行、円背位

(2) 急性神経毒性試験

Wistar ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた単回強制経口(原体：0、6、30

及び 150 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

死亡例は認められなかった。また、一般状態、詳細な状態の観察、剖検及び病理組織学的検査(神経組織)では検体投与の影響は認められなかった。機能検査では 30 及び 150 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で投与当日のみ自発運動量増加が認められた。また、150 mg/kg 体重投与群の雄で投与後 7 日に体重増加抑制が認められた。

本試験における無毒性量は雌雄ともに 6 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 104)

1.1. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギ(雌雄)を用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 39)

Hartley モルモット(雄)を用いた皮膚感作性試験(Maximization 法)が実施された。皮膚感作性は陰性であった。(参照 40)

1.2. 亜急性毒性試験

(1) 30 日間亜急性毒性試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた強制経口(0、125、250、500、1,000 mg/kg 体重/日)投与による 30 日間亜急性毒性試験が実施された。

雌では、全投与群でクロールの高値、カリウムの低値又は低値傾向、500 mg/kg 体重/日以上投与群では総タンパクの軽度な低値及び A/G 比の高値傾向がみられた。

臓器重量では、全投与群の雌及び 250 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で副腎の絶対及び/又は比重量¹の高値が認められた。その他、主要臓器に有意な変動が散見されたが、いずれも体重低値又は増加抑制に起因する変化であると考えられた。

このことから、無毒性量は雌雄ともに 125 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 96)

(2) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)

Wistar ラット(一群雌雄各 12 匹)を用いた混餌(原体: 0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 22 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

¹体重比重量のことを比重量という(以下同じ)。

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.68	17.2	62.2	204
	雌	6.48	19.9	77.4	264

各投与群で認められた毒性所見は表 23 に示されている。

尿検査において、3,000 ppm 投与群の雄に尿 pH 低下、尿タンパク減少、尿量増加、同群雌に尿比重低下が認められた。

血液生化学検査において 3,000 ppm 投与群の雄及び 300 ppm 以上の投与群の雌に BUN の増加が認められた。

病理組織学的検査において、1,000 ppm 以上の投与群雌の卵巣が生理的退縮を示さず、妊娠黄体様所見を呈していたが、これらの動物の下垂体、子宮、副腎及び乳腺に異常は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄に体重増加抑制、TP 減少、Glob 減少等が、300 ppm 以上投与群の雌に Glu 減少等がみられたことから、無毒性量は雄で 300 ppm (17.2 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (6.48 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 41)

表 23 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 尿 pH 低下、尿タンパク減少、尿量増加 リン増加、BUN 増加 	<ul style="list-style-type: none"> 消瘦、感覚過敏 摂餌量減少、食餌効率低下 尿比重低下 ALT 増加、AST 増加、A/G 比増加、Cre 減少 卵巣絶対及び比重量増加 卵巣腫大
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量減少、食餌効率低下 TP 減少、Glob 減少、A/G 比増加 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 WBC 減少、Seg 減少 TP 減少、Alb 減少、Glob 減少 卵巣黄体存続（妊娠黄体様）
300 ppm 以上	300 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> Glu 減少、BUN 増加
100 ppm		毒性所見なし

(3) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (1群雌雄各12匹) を用いた混餌 (検体: 0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm: 平均検体摂取量は表 24 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	11.2	34.7	145	507
	雌	13.8	47.1	184	493

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

臓器重量において 1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肺比重量が増加したが、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから投与による影響とは考えられなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄において体重増加抑制、摂餌量増加、食餌効率低下及び削瘦/体型小型等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 34.7 mg/kg 体重/日、雌: 47.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

(参照 42)

表 25 90日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡例 5 匹 ・ 摂餌量低下 (第 1 週) ・ TP 減少、BUN 増加、Glu 減少 ・ 脾・下垂体比重量増加 ・ 肝細胞萎縮 (死亡例のみ)、脾髄外造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡例 3 匹 ・ 摂餌量低下 (第 1 週) ・ 肝細胞萎縮 (死亡例のみ)
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡例 1 匹 ・ 痂皮、脱毛、出血、外傷、腫脹、潰瘍 (症状及び剖検所見) ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量増加 (第 2 週以降)、食餌効率低下 ・ AST 増加 ・ 削瘦/体型小型 ・ 肝、副腎及び腎比重量増加 ・ 皮膚炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量増加 (第 2 週)、食餌効率低下 ・ Glu 減少 ・ 削瘦/体型小型 ・ 肝比重量増加

300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし
---------------	--------	--------

(4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 5 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、8、40 及び 200 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

血液生化学的検査において、Glob の減少が 40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 200 mg/kg 体重/日投与群の雌において、用量及び投与期間との相関性を示して認められた。眼検査において、200 mg/kg 体重/日投与群雌雄の全例で投与初期に角膜の白色点が認められたが、雌では全例が投与後 1 週間以内に、雄では 2 匹が 1 週間以内に、2 匹が 9 週時に消失した。雄の 1 匹では投与期間終了時にも認められたが、剖検時にこの病変は肉眼的には観察できなかった。この 1 匹の病理組織学的検査では、涙腺に単核細胞浸潤が認められた。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制が、雄で Glob 減少がみられたことから、無毒性量は雌雄とも 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 43)

表 26 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 嘔吐、眼脂、流涙、結膜充血、流涎 ・ 体重減少(投与3週まで) ・ 角膜に白色点 ・ RBC 減少、MCV 及び MCH 増加 ・ TG 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 嘔吐、眼脂、流涙、結膜充血、流涎 ・ 体重減少(投与1週まで) ・ 角膜に白色点 ・ Glob 減少、T.Chol 増加
40 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Glob 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制
8 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(5) 6か月間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,000、3,000、10,000 及び 30,000 ppm: 平均検体摂取量は表 27 参照) 投与による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。