

# 農薬評価書

# オキシシン銅

2013年4月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) ラット①.....	7
(2) ラット②.....	8
(3) ラット③.....	10
(4) イヌ.....	11
2. 植物体内運命試験.....	12
(1) みかん.....	12
(2) りんご.....	12
(3) レタス.....	13
3. 土壌中運命試験.....	13
(1) 土壌中運命試験.....	13
(2) 土壌吸着試験.....	13
4. 水中運命試験.....	14
(1) 水中光分解試験.....	14
5. 土壌残留試験.....	14
6. 作物残留試験.....	15
7. 一般薬理試験.....	15
8. 急性毒性試験.....	17
9. 眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	18
10. 亜急性毒性試験.....	18
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット①).....	18

(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット②)	19
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス①)	19
(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス②)	20
(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	21
(6) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)	21
(7) 90日亜急性毒性試験(マウス③)〈参考資料〉	22
1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験	22
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	22
(2) 2年間慢性毒性試験(イヌ)	23
(3) 2年間慢性毒性試験(ラット)〈参考資料〉	24
(4) 18か月間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	24
(5) 2年間発がん性試験(ラット)	25
(6) 18か月間発がん性試験(マウス)	25
1 2. 生殖発生毒性試験	26
(1) 2世代繁殖試験(ラット①)	26
(2) 2世代繁殖試験(ラット②)	27
(3) 発生毒性試験(ラット①)	27
(4) 発生毒性試験(ウサギ①)	28
(5) 発生毒性試験(ウサギ②)	28
(6) 発生毒性試験(ラット②)〈参考資料〉	28
1 3. 遺伝毒性試験	28
Ⅲ. 食品健康影響評価	30
・別紙1:代謝物/分解物略称	34
・別紙2:検査値等略称	35
・別紙3:作物残留試験成績	36
・参照	55

### <審議の経緯>

- 1964年 7月 9日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2012年 7月 13日 農林水産省から厚生労働省へ適用拡大に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：だいこん、かぼちゃ等）
- 2012年 8月 21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0821第5号）、関係書類の接受（参照2～4）
- 2012年 8月 27日 第444回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 11月 1日 第22回農薬専門調査会評価第四部会
- 2013年 2月 28日 第91回農薬専門調査会幹事会
- 2013年 3月 11日 第466回食品安全委員会（報告）
- 2013年 3月 12日 から4月10日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2013年 4月 17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
- 2013年 4月 22日 第472回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

### <食品安全委員会委員名簿>

（2012年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  
上安平浏子  
村田容常

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2012年4月1日から）

#### ・幹事会

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

#### ・評価第一部会

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

#### ・評価第二部会

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有	八田稔久
浅野 哲	田村廣人	増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	代田眞理子	森田 健
長野嘉介 (座長代理)	玉井郁巳	山手丈至
川口博明	根本信雄	與語靖洋

<第91回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾	林 真
------	-----

## 要 約

有機銅系殺菌剤である「オキシシン銅」(CAS No.10380-28-6)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。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ウサギ及びイヌ)、植物体内運命(りんご、レタス等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(マウス)、発がん性(ラット及びマウス)、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、オキシシン銅投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び消化器(嘔吐、軟便、下痢等)に認められた。

神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量のうち、最小値がイヌを用いた1年間慢性毒性試験及び90日間亜急性毒性試験の1 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0.01 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：オキシシン銅

英名：oxine Cu (ISO 名)

### 3. 化学名

IUPAC

和名：ビス (キノリン-8-オレート-*O,N*) コッパー

英名：bis(quinolin-8-olato-*O,N*)copper

CAS (No. 10380-28-6)

和名：ビス (8-キノリナート-*N<sup>1</sup>,O<sup>8</sup>*) コッパー

英名：bis(8-quinolinato-*N<sup>1</sup>,O<sup>8</sup>*)copper

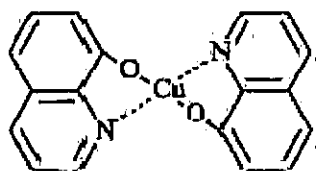
### 4. 分子式

$C_{18}H_{12}CuN_2O_2$

### 5. 分子量

351.83

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

オキシシン銅は、農業用としては 1946 年に Gamma Chemical 社が農産物用容器・包装に使用して、かび、リンゴの黒星病の防除に実用化された。主に病害菌の呼吸における脱水素酵素阻害作用により抗菌活性を示すものと考えられている。国内においては、1964 年に初回農薬登録された。今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請（だいこん、かぼちゃ等）がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。海外では韓国、台湾で登録されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、オキシシン銅のフェニル基炭素を  $^{14}\text{C}$  で均一に標識したもの（以下「 $^{14}\text{C}$  オキシシン銅」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）からオキシシン銅に換算した値 (mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ) を示した。代謝物/分解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

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

臓器内分布試験 [1. (1) ②a] で得られた投与後 96 時間における体内濃度推移から、血中及び血漿中放射能濃度は 4 時間後付近で最大となり、以後速やかに減少し、96 時間後には検出限界未満となった。（参照 2）

##### b. 吸収率

尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ③a] で得られた投与後 96 時間における尿中放射能から推定した吸収率は少なくとも 45.8% であった。（参照 2）

#### ② 分布

##### a. 分布-1

SD ラット（一群雄 3 匹）に  $^{14}\text{C}$  オキシシン銅を 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 96 時間まで臓器及び組織中放射能濃度を測定して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 1 に示されている。

下垂体、肝臓では減衰が緩やかであったが、いずれの臓器及び組織の残留放射能濃度も投与 96 時間後には検出限界未満となり、臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。肝臓、腎臓、膀胱及びその他の臓器について分布率が計算されたが、いずれの測定時間においても 0.36% TAR 以下であった。（参照 2）

表 1 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

投与 4 時間後 <sup>a</sup>	膀胱(11.1)、腎臓(4.17)、血漿(0.918)、肝臓(0.630)、全血(0.552)
投与 24 時間後	膀胱(0.591)、腎臓(0.385)、肝臓(0.302)、下垂体(0.240)、視神経(0.116)、甲状腺(0.080)、坐骨神経(0.077)、骨髄(0.065)、脂肪(0.062)、副腎(0.029)、脾臓(0.028)、肺(0.023)、眼球(0.018)、胸腺(0.018)、心臓(0.015)、脾臓(0.015)、脊髄(0.012)、筋肉(0.011)、血漿(0.011)

a: 血中・血漿中濃度のピーク付近



## b. 分布-2

SD ラット（一群雄及び妊娠雌各 2 匹）に  $^{14}\text{C}$  オキシシン銅を 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、雄は投与 4 及び 24 時間後、妊娠雌は 4 及び 10 時間後に全身オートラジオグラフィーにより体内分布が検討された。

雄では投与 4 時間後に膀胱及び腸内で高い放射能がみられ、組織中では腎臓で僅かに認められたのみであった。投与 24 時間後には、胃及び腸内で僅かに認められたのみであった。

妊娠雌では、投与 4 時間後に子宮及び胎盤で僅かに放射能が認められたが、胎児には放射能が認められなかった。その他の組織の分布パターンは雄の場合と同様であった。（参照 2）

## ③ 排泄

### a. 尿及び糞中排泄

SD ラット（一群雄 4 匹）に、 $^{14}\text{C}$  オキシシン銅を 10 mg/kg 体重で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

単回経口投与したオキシシン銅は投与後 24 時間までに 83%TAR 以上が尿及び糞中へ排泄された。（参照 2）

表 2 投与後 96 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

	投与後 24 時間	投与後 96 時間
尿	44.2	45.8
糞	39.7	41.6

### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄 3 匹）に、 $^{14}\text{C}$  オキシシン銅を 10mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁中排泄は 24 時間まで増加し、投与後 48 時間において 8.83%TAR であった。（参照 2）

表 3 投与後 48 時間の胆汁中排泄率 (%TAR)

	投与後 2 時間	投与後 24 時間	投与後 48 時間
胆汁	0.98	8.52	8.83

## (2) ラット②

### ① 吸収

#### a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雄 3 匹）に  $^{14}\text{C}$  オキシシン銅を 10 mg/kg 体重で単回経口投

与して、血中濃度推移について検討された。

血中薬物動態学的パラメータは表 4 に示されている。血中濃度は投与後 30 分に  $C_{max}$  (0.49  $\mu\text{g/ml}$ ) に達し、以後速やかに減少し、4 時間後には検出限界以下になった。半減期は 1.14 時間であった。(参照 2)

表 4 血中薬物動態学的パラメータ

$T_{max}$ (hr)	0.5
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	0.49
$T_{1/2}$ (hr)	1.14

## b. 吸収率

胆汁中排泄試験[1. (2) ③b.]で得られた投与後 48 時間における尿及び胆汁中への排泄率の合計から推定した経口投与後 48 時間の吸収率は少なくとも 85.4% と算出された。(参照 2)

## ② 分布

### a. 分布-1

Wistar ラット (一群雄各 3 匹) に  $^{14}\text{C}$  オキシシン銅を 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 0.5、12 及び 72 時間に臓器及び組織中放射能濃度を測定して体内分布試験が実施された。また、妊娠 19 日の雌についても同様に投与し、全血、血漿、胎盤、総胎児、子宮及び卵巣中の放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 5 に示されている。

投与 72 時間後には、いずれの臓器組織も検出限界以下であった。(参照 2)

表 5 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 ( $\mu\text{g/g}$ )

性別	投与 0.5 時間後	投与 12 時間後
雄	胃(12.3)、腎臓(5.39)、血漿(0.856)、全血(0.558)、肝臓(0.348)、肺(0.212)、脾臓(0.148)、心臓(0.116)	腎臓(0.332)、血漿(0.073)、全血(0.046)、肺(0.043)、肝臓(0.037)、胃(0.025)、心臓(0.016)、脾臓(0.016)
妊娠雌	血漿(1.37)、全血(0.948)、子宮(0.536)、卵巣(0.209)、胎盤(0.191)	血漿(0.222)、全血(0.142)、子宮(0.074)、胎盤(0.033)、卵巣(0.026)

### b. 分布-2

Wistar ラット (一群雄及び妊娠 19 日の雌各 2 匹) に  $^{14}\text{C}$  オキシシン銅を 10 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与 0.5 及び 12 時間後に全身オートラジオグラフィにより体内分布が検討された。

雄では投与後 0.5 時間で消化管内容物及び腎臓に高い放射能が見られ、次いで血液、肝臓、肺、心臓、大動脈及び皮膚で高かった。中枢神経系、精巣及び眼球にはほとんど認められなかった。投与 12 時間後には、ほとんどの組織で放射活

性が減少し、腸管内容物、包皮腺、腎臓、肝臓、肺及び血液に僅かに認められたのみであった。

妊娠雌では、投与 0.5 時間後に母体血液で最も高い放射能が見られ、次いで子宮、胎盤及び胎児の骨組織に放射能が認められた。投与 12 時間後には子宮、卵巣及び胎盤の放射能はさらに減少し、胎児の骨組織への分布は消失した。その他の組織の分布は雄と同様であった。(参照 2)

### ③ 排泄

#### a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット (一群雄 4 匹) に、<sup>14</sup>C オキシシン銅を 10 mg/kg 体重で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

単回経口投与されたオキシシン銅は投与後 24 時間までに 98.3%TAR 以上が尿及び糞中へ排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。(参照 2)

表 6 投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

	投与後 24 時間	投与後 72 時間
尿	72.5	73.1
糞	25.8	25.9

#### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット (一群雄 3 匹) に、<sup>14</sup>C オキシシン銅を 10 mg/kg 体重で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 7 に示されている。

主要排泄経路は尿中であつた。(参照 2)

表 7 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

	投与後 24 時間	投与後 48 時間
胆汁	5.16	5.45
尿	64.5	79.9
糞	3.83	4.07

### (3) ラット③

ラット 2 年間慢性毒性試験 [11. (3)] で得られた臓器中の銅含有濃度は表 8 に示されている。(参照 2)

表 8 2年間慢性毒性試験（ラット）における臓器中の銅含有濃度

検査時期	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)	5	20	100	500	2,000	5	20	100	500
52週	脳	—	—	120	113	109	—	—	117	145	113
	脾臓	—	—	78	86	144	—	—	101	80	110
	腎臓	—	—	107	125	181	—	—	173	127	117
	肝臓	—	—	115	89	363	—	—	106	124	473
102週	脳	126	110	119	146	142	110	72	76	98	116
	脾臓	119	116	99	171	119	81	58	75	58	62
	腎臓	121	198	136	175	281	180	106	154	198	267
	肝臓	121	114	257	119	1,590	129	120	114	129	409

表中の数値は対照群値を 100 とした時の値

—：計測せず

(4) イヌ

イヌ 2年間慢性毒性試験 [11. (2)] で得られた臓器中の銅含有濃度は表 9 に示されている。(参照 2)

表 9 2年間慢性毒性試験（イヌ）における臓器中の銅含有濃度

検査時期	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)	10	40	200	1,000	3,000#	10	40	200	1,000
52週	脳	24	32	64	121	242	25	39	24	63	157
	脾臓	108	106	134	121	3,620	79	73	87	170	687
	腎臓	77	73	157	91	2,580	41	94	122	215	3,310
	肝臓	114	176	418	152	6,110	172	103	290	205	10,200
104週	脳	118	80	84	161	257	132	181	188	210	87
	脾臓	112	123	96	171	987	71	66	199	71	280
	腎臓	139	184	214	303	3,790	65	140	226	193	51
	肝臓	156	247	238	671	8,600	161	478	287	898	7,440

表中の数値は対照群値を 100 とした時の値

#：104週生存動物は 1 例

## 2. 植物体内運命試験

### (1) みかん

みかん（品種不明）果実又は葉面を、<sup>14</sup>C オキシシン銅 500 ppm 溶液に 5 分間浸漬し、12 時間明（8,000 Lx）・12 時間暗、温度 28±2 °C、湿度 50～60%に置き、浸漬した果実及び葉を含む枝を一定時間ごとに採取して、植物体内運命試験が実施された。

果実では、浸漬後 3 時間で果皮表面に弱い放射能が認められ、24 時間では果皮表面及び果皮内部に放射能が認められたが、果肉には活性が認められなかった。葉では、3 及び 24 時間ともに浸漬した葉に放射能が認められたが、他の葉には移行しなかった。（参照 2）

### (2) りんご

りんご（品種：姫國光）の葉面及び果実に、<sup>14</sup>C オキシシン銅を葉又は果実当たり 70.7 µg の用量で塗布し、処理 1、2 及び 4 週後に、葉面処理区では処理葉、非処理葉各 1 枚及び非処理果実 1 個を、果実処理区では処理果実、非処理果実各 1 個及び非処理葉 1 枚をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

残留放射能濃度は表 10 に示されている。

葉面処理では放射能の大部分は処理葉のメタノール洗浄液中に認められ、処理葉内部への放射能の移行は経時的に増加した。果実処理では放射能のほとんどが処理果実のメタノール洗浄液中に認められ、内部への移行は僅かであった。いずれの処理区でも、非処理葉、非処理果実への移行は僅かであった。処理果実のオートラジオグラムでは、放射能は果皮表面に存在し、内部への移行は認められなかった。メタノール洗浄液の HPLC 分析の結果、葉面処理及び果実処理ともに、検出される大半が未変化のオキシシン銅又は代謝物 B であった。（参照 2）

表 10 処理 4 週後のりんごの葉及び果実における残留放射能濃度

葉面 処理 区	試料	処理葉 内部	処理葉の メタノール洗浄液	メタノール洗浄液 中のオキシシン銅 <sup>a</sup>	非処理葉	非処理果 実
		mg/kg	16.4	—	96.8%TRR	0.02
	%TAR	6.82	91.5	<0.01		ND
果実 処理 区	試料	処理果 実内部	処理果実の メタノール洗浄液	メタノール洗浄液 中のオキシシン銅 <sup>a</sup>	非処理果実	非処理葉
	mg/kg	<0.01	—	97.4%TRR	—	0.02
	%TAR	0.30	102		ND	trace

a：8-ヒドロキシキノリンとして検出された、オキシシン銅と代謝物 B の総和

—：報告書に記載なし

ND：検出されず

trace：若干の放射能が検出された。

### (3) レタス

レタス(品種:サクラメント)8~10葉期の外葉3枚に<sup>14</sup>C オキシシン銅を141 µg/株の用量で塗布し、処理1及び7日後に処理葉、非処理葉、根部を採取した。また、8~10葉期のレタスを栽培しているワグネルポットの土壌表面に、<sup>14</sup>C オキシシン銅2.83 mgを含む土壌を重層し、処理1及び7日後にレタス根部及び葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

葉面処理では85%TAR以上が処理葉のメタノール洗浄液中で検出された。根部及び非処理葉部から検出された放射能は0.15%TAR以下であった。オートラジオグラムでは処理部位以外への移行は認められなかった。処理葉面のメタノール洗浄液の分析の結果、未変化のオキシシン銅又は代謝物Bのみが検出された。土壌処理では、処理7日後に少量の放射能が根部及び葉部で検出されたが、いずれも0.1%TAR以下であった。オートラジオグラムでは根部に僅かな移行が認められたが葉部では全く認められなかった。(参照2)

## 3. 土壌中運命試験

### (1) 土壌中運命試験

#### ① 好氣的土壌運命試験①

洪積土(滋賀)及び火山灰土(神奈川)の土壌水分を最大容水量の60%に調整した後、<sup>14</sup>C オキシシン銅を10 mg/kg 乾土となるように処理し、好氣的条件下、28°Cの暗所でインキュベートし、処理2、5、10、15、20、25及び30日後にCO<sub>2</sub>を採取して土壌中運命試験が実施された。

洪積土及び火山灰土中において発生したCO<sub>2</sub>は、処理2日後でそれぞれ2.01%TAR及び1.24%TARであり、30日後ではそれぞれ5.32%TAR及び4.32%TARであった。(参照2)

#### ② 好氣的土壌運命試験②

軽埴土(静岡)及び埴壤土(茨城)の土壌水分を最大容水量の60%に調整した後、<sup>14</sup>C オキシシン銅を6 mg/kg 乾土となるように処理し、好氣的条件下、30°Cの暗所でインキュベートし、処理0、7、14、28、56及び128日後に試料を採取して土壌中運命試験が実施された。なお、土壌微生物の影響を検討するために、埴壤土(茨城)については滅菌土壌でも試験が実施された。

オキシシン銅は土壌中でCO<sub>2</sub>まで分解され、処理128日後の軽埴土で19.4%TAR、埴壤土で15.3%TARの<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>が検出された。一方、滅菌埴壤土では<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は検出されず、オキシシン銅の分解は土壌微生物の影響によると考えられた。処理56日後の試料のTLC分析の結果、分解物Bのみが同定された。(参照2)

### (2) 土壌吸着試験

オキシシン銅を用いて、4種類の畑地土壌[埴壤土(福島、熊本)、砂質埴壤土

(愛知)、軽埴土(和歌山) ]における土壌吸着試験が実施された。

試験の結果、水相に残存するオキシシン銅は検出限界濃度(0.004 µg/mL)レベルであり、4時間振とう後の土壌相の物質収支は70~80%であった。オキシシン銅は、土壌の吸着性が強いいため、Freundlichの吸着係数を求めることができなかった。(参照2)

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 水中光分解試験

滅菌蒸留水(pH 5.8)、滅菌自然水(大阪地下水、pH6.9)に<sup>14</sup>Cオキシシン銅を0.50 mg/Lとなるように添加し、25±2°Cで6日間キセノンランプ(光強度: 535 W/m<sup>2</sup>、波長: 290 nm以下をカット)を照射して水中光分解試験が実施された。

オキシシン銅は蒸留水中及び自然水中で経時的に減少し、照射6日後にそれぞれ62.0%TAR及び55.7%TAR認められた。酢酸エチル抽出画分のほとんどが未変化のオキシシン銅であり、水画分には多数の未同定分解物が生成したものの、10%TARを超える代謝物はなかった。暗所対照中では、分解はほとんどみられなかった。

オキシシン銅の蒸留水及び自然水中での推定半減期はそれぞれ9.2日及び7.9日、北緯35° 4~6月の自然太陽光下における半減期はそれぞれ50日及び43日と算出された。(参照2)

#### 5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土(神奈川)、洪積土・埴壤土(長野)、火山灰風積土・砂壤土(群馬)、洪積土・埴壤土(滋賀)及び沖積土・埴壤土(静岡)を用いて、オキシシン銅を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。推定半減期は表11に示されている。(参照2)

表11 土壌残留試験成績

試験	濃度 <sup>1)</sup>	土壌	推定半減期(日)
圃場 試験	6,000 g ai/ha (4回)	火山灰土・埴壤土	3~17
	1,500 g ai/ha (8回)	火山灰風積土・砂壤土	
	3,330 g ai/ha (6回)	洪積土・埴壤土	2~8
	3,500 g ai/ha (8~9回)		
容器内 試験	80 mg/kg	火山灰土・埴壤土	12~26
	1 mg/kg	火山灰風積土・砂壤土	

	80 mg/kg	洪積土・埴壤土	3
	1 mg/kg	沖積土・埴壤土	12

1) 圃場試験では水和剤、容器内試験では純品を使用

## 6. 作物残留試験

国内において、野菜、果物等を用い、オキシシン銅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 に示されている。オキシシン銅の最大残留値は、最終散布 42 日後に収穫した温州みかん（果皮）で認められた 36.0 mg/kg であった。（参照 2）

## 7. 一般薬理試験

オキシシン銅のラット、マウス、ウサギ、モルモット、イヌ、ネコ及びヒト（血液）を用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 12 に示されている。（参照 2）

表 12 一般薬理試験

試験項目	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	一般状態 [Irwin 法]	Wistar ラット	雄 4 0、100、300、 1,000 (経口) <sup>2)</sup>	300	1,000	歩行異常、立毛、 眼球突出、散瞳、 下痢
	ヘキソ バルビタール 睡眠時間	ICR マウス	雌雄 5 0、100、300、 1,000 (経口) <sup>2)</sup>	1,000	—	投与による 影響なし
	脳波	日本 白色種 ウサギ	雄 3 0、 1,000(経口) <sup>1)</sup> +30(静注) <sup>1)</sup>	経口：1,000 静注：—	経口：— 静注：30	経口：影響なし 静注：低振幅化を 示し死亡
			雄 3 0、 1,000(皮下) <sup>1)</sup> 、 1,000(腹腔内) <sup>1)</sup> +1,500(腹腔内) <sup>1)</sup>	—	皮下：1,000 腹腔内： 1,000+1,500	皮下：低振幅化、 徐波化 腹腔内：低振幅化、 徐波化
体温		雄 3 0、1、5(静注) <sup>1)</sup>	5	—	影響なし	
循環器系	呼吸・血 圧・心電 図・心拍数 (麻醉下)	日本 白色種 ウサギ	雄 3 0、100、300、 1,000(皮下) <sup>1)</sup>	300	1,000	呼吸振幅・心拍数 減少、血圧低下



試験項目	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
血圧・心拍数・血流量・呼吸数・呼吸量・心電図(麻酔下)	ビーグル犬	雌 3	0、100、300、1,000(十二指腸内) <sup>2)</sup>	1,000	—	影響なし
自律神経系	摘出子宮	Wistarラット	雌 1 5×10 <sup>-4</sup> ~10 <sup>-3</sup> g/mL <sup>1)</sup> (マグヌス管内)	10 <sup>-3</sup> g/mL	—	影響なし
	摘出回腸	Hartleyモルモット	雄 1 2.5×10 <sup>-4</sup> ~10 <sup>-3</sup> g/mL <sup>1)</sup> (マグヌス管内)	10 <sup>-3</sup> g/mL	—	影響なし
	収縮期血圧・頸動脈閉塞・瞬膜反射(麻酔下)	ネコ	雌 3 0、100、300、1,000(十二指腸内) <sup>1)</sup>	1,000	—	影響なし
知覚・運動系	傾斜板	Wistarラット	雄雌 5 0、100、300、1,000(経口) <sup>2)</sup>	100	300	落下角度の低下
	回転棒	ICRマウス	雄 10	1,000	—	影響なし
	前脛骨筋収縮	日本白色種ウサギ	雄 3 0、1,000(経口) <sup>1)</sup> +10(静注) <sup>1)</sup> +40(静注) <sup>1)</sup>	経口：1,000 静注：10+40	—	影響なし
消化器系	小腸輸送能	SDラット	雄 6 0、10、30、100、300、1,000(皮下) <sup>1)</sup>	300	1,000	炭末輸送能低下
		ICRマウス	雄 10 0、100、300、1,000(経口) <sup>2)</sup>	1,000	—	影響なし
	胃液分泌(胃液量・胃液のH <sup>+</sup> ・Na <sup>+</sup> ・K <sup>+</sup> ・Cl <sup>-</sup> ・ペプシン活性)(幽門結紮)	Wistarラット	雄 8 0、100、300、1,000(十二指腸) <sup>2)</sup>	100	300	H <sup>+</sup> 濃度の低下

試験項目		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
泌尿器系	尿量・ Na <sup>+</sup> ・K <sup>+</sup> ・ Cl <sup>-</sup> ・タン パク	Wistar ラット	雄 10	0、100、300、 1,000(経口) <sup>2)</sup>	—	100	100 mg/kg 体重以上で尿量低下、タンパク排泄量増加 300 mg/kg 体重以上で Na <sup>+</sup> ・Cl <sup>-</sup> 低下、K <sup>+</sup> 低下傾向
		血液凝固	Wistar ラット		雄 10	1,000	—
血液系	溶血 ( <i>in vitro</i> )	ウサギ	—	10 <sup>-6</sup> ~10 <sup>-3</sup> g/mL	10 <sup>-3</sup> g/mL	—	影響なし
		ヒト	—	0.03、0.1、0.3、 1.0 mg/mL	—	0.03 mg/mL	軽度の溶血

1) : 溶媒 ; 1% CMC 水溶液

2) : 溶媒 ; 0.5% CMC 水溶液

— : 最小作用量又は最大無作用量は設定できなかった。

## 8. 急性毒性試験

オキシシン銅原体のラット、マウス及びウサギを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 13 に示されている。(参照 2)

表 13 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹 <sup>a</sup>	4,700	3,900	自発運動低下、立毛及び下痢、軽度の腸内出血 死亡例で検体の胃内停滞、腸重積及び胸腺の点状出血 雌雄 : 3,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 <sup>b</sup>	585	500	自発運動減少、横臥、伏臥、体温低下、流涙、鼻汁、眼瞼下垂、眼瞼閉鎖、立毛、下痢及び軟便 死亡例で腺胃粘膜の局所的及びび慢性赤色調変化 雄 : 500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌 : 417 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹 <sup>c</sup>	>6,000	>6,000	(生死のみ 7 日間観察) 雄 : 4,190 mg/kg 体重以上で死亡例 雌 : 3,000 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹 <sup>b</sup>	1,490	2,720	自発運動減少、横臥、伏臥、体温低下、鼻汁、眼瞼下垂、眼瞼閉鎖、立毛、下痢及び軟便 死亡例で腺胃粘膜の局所的及びび慢性の赤色調変化

				雄：1,365 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,050 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 <sup>c</sup>	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	ウサギ(系統不明) 5 匹 <sup>d</sup>	>2,000		症状及び死亡例なし
腹腔内	アルビノラット (系統不明) 雌雄各 5 匹 <sup>e</sup>	22.0	21.9	呼吸困難、活動低下、軟便、円背位、粗毛、チアノーゼ、尿による体毛の汚れ、腹腔内に多量の水様液貯留、消化管と腹壁の発赤、胃に接した部分に検体残留、投与部位腹腔の腹膜炎、腹膜癒着 雄：死亡例なし 雌：17.8 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹 <sup>f</sup>	LC <sub>50</sub> (mg/L)		眼刺激、呼吸困難、鼻汁の増加、流涎、尿失禁、歩行困難、暴露後 1 週の体重及び摂餌量の減少、肺うっ血、肺気腫及び胸水 雄：0.95 mg/L 以上で死亡例 雌：0.69 mg/L 以上で死亡例
		0.82		
	SD ラット 雌雄各 5 匹 <sup>f</sup>	>0.94	>0.94	流涙、あえぎ呼吸、ラ氏音、鼻からの分泌物、振戦、角膜の異常、体重減少、閉眼 雌：0.94 mg/L で死亡例

a：1%トラガントゴム水溶液に懸濁

b：0.25%CMC 水溶液に懸濁

c：水懸濁液

d：原体塗布

e：蒸留水に懸濁

f：ダスト、4 時間全身暴露

## 9. 眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

アルビノウサギ(系統不明)を用いた眼刺激性試験が実施され、軽度の刺激性が認められた。(参照 2)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization 法)が実施され、皮膚感作性は陰性であると判断された。(参照 2)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット①)

SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体：0、100、500 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（ラット①）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	500	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6	31	138
	雌	7	36	148

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量である 2,000 ppm（雄：138 mg/kg 体重/日、雌：148 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

**(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット②）**

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、20、100、500 及び 2,500 mg/kg 体重/日、週 6 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 15 に示されている。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制傾向が認められたため、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット②）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・激しい下痢を伴い全例死亡</li> <li>・肝脂肪変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・激しい下痢を伴い全例死亡</li> </ul>
500mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制傾向</li> <li>・下痢</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制傾向</li> <li>・死亡 5 例（2 例は肺炎、3 例は原因不明）</li> </ul>
100mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注：本試験では所見の統計学的検定が実施されていない。

**(3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス①）**

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（マウス①）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	500	2,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14	71	274
	雌	18	87	329

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓及び脾臓へモジデリン沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄: 14 mg/kg 体重/日、雌: 18 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 17 90 日間亜急性毒性試験 (マウス①) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	・脾絶対及び比重量 <sup>1</sup> 増加 ・唾液腺粘液腺萎縮 <sup>§ §</sup>	・体重増加抑制 ・脾絶対及び比重量増加 ・顎下腺絶対及び比重量増加 ・A/G 比低下
500 ppm 以上	・副腎絶対及び比 <sup>§</sup> 重量低下 ・肝臓及び脾臓へモジデリン沈着	・肝臓及び脾臓へモジデリン沈着
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 500 ppm では有意差が認められなかったが、投与の影響とした。

§ § : 統計学的検定は実施されていないが投与の影響とした。(本試験では病理組織学的検査の結果について統計処理が実施されていない。)

#### (4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス②)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、300、1,000、3,000 及び 6,000 ppm: 平均検体摂取量は表 18 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性毒性試験 (マウス②) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		300	1,000	3,000	6,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	50	148	438	979
	雌	67	200	578	1,070

各投与群で認められた毒性所見は表 19 に示されている。

本試験において、6,000 ppm 投与群雄で腎絶対及び比重量低下が、3,000 ppm 以上投与群雌で PLT 増加が認められたので、無毒性量は雄で 3,000 ppm (438 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (200 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2)

表 19 90 日間亜急性毒性試験 (マウス②) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	・腎絶対及び比重量低下	
3,000 ppm 以上	3,000 ppm 以下毒性所見なし	・PLT 増加
1,000 ppm 以下		毒性所見なし

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という。以下同じ。

#### (5) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各4匹）を用いた強制経口（0、1、5及び50 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20に示されている。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で軟便等が認められたので、無毒性量は雌雄とも1 mg/kg 体重/日と考えられた。（参照2）

表20 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
50 mg/kg 体重/日	・胃粘膜下織の出血 <sup>§</sup> ・十二指腸粘膜下織の充血 <sup>§</sup>	
5 mg/kg 体重/日以上	・嘔吐 <sup>§</sup> ・軟便 <sup>§</sup>	・嘔吐 <sup>§</sup> ・胃粘膜下織の出血 ・軟便 <sup>§</sup>
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的検定は実施されていないが投与の影響とした。

#### (6) 28日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000及び5,000 ppm：平均検体摂取量は表21参照）投与による28日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表21 28日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		200	1,000	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	17.7	89.2	448
	雌	18.0	89.2	451

各投与群で認められた毒性所見は表22に示されている。

神経機能検査の結果、雄で後肢握力、自発運動量、総運動量に有意な低下が認められたが、用量相関性はなく病理組織学的変化も伴わないことから、毒性学的意義は小さいと考えられた。

5,000 ppm 投与群雌雄で下痢等が認められたので、無毒性量は1,000 ppm（雄：89.2 mg/kg 体重/日、雌：89.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照2）

表 22 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下痢<sup>§</sup></li> <li>・背弯姿勢<sup>§</sup></li> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便<sup>§</sup></li> <li>・下痢<sup>§</sup></li> </ul>
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的検定は実施されていないが投与の影響とした。

(7) 90 日間亜急性毒性試験（マウス③）〈参考資料〉<sup>2</sup>

ddy マウス（一群雌雄各 18～21 匹）を用いた混餌（0、40、200、1,000 及び 5,000 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス③）の平均検体摂取量

投与群 (mg/kg 体重/日)		40	200	1,000	5,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	38.3	188	950	4,600
	雌	37.6	195	930	4,630

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において認められた、Seg 比率増加を伴う WBC 増加、肝臓の所見は、感染症によるものと考えられた。（参照 2）

表 24 90 日間亜急性毒性試験（マウス③）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便<sup>§</sup>、下痢<sup>§</sup></li> <li>・体重増加抑制<sup>§</sup></li> <li>・RBC、Ht、Hb、Lym 減少</li> <li>・WBC、Seg 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・肝細胞変性<sup>§</sup></li> <li>・肝臓細胞浸潤<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便<sup>§</sup>、下痢<sup>§</sup></li> <li>・体重増加抑制<sup>§</sup></li> </ul>
1,000 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的検定は実施されていないが投与の影響とした。

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、5 及び 25 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢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 25 に示されている。

本試験において 5 mg/kg 体重/日以上投与群雌雄で嘔吐、軟便が認められたの

<sup>2</sup> 本試験は、感染症の影響が認められたと報告されていることから参考資料とした。

で、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 25 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下痢<sup>§</sup></li> <li>・TP 低下</li> <li>・Bil 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・下痢<sup>§</sup></li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・Alb 減少</li> </ul>
5 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便<sup>§</sup></li> <li>・嘔吐</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・軟便<sup>§</sup></li> <li>・嘔吐</li> </ul>
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計学的検定は実施されていないが投与の影響とした。

## (2) 2 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (最終と殺群 : 一群雌雄各 3 匹、中間と殺群 : 一群雌雄各 1 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、10、40、200、1,000 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 26 参照) 投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 26 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		10	40	200	1,000	3,000*
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.3	1.4	6	35	96
	雌	0.3	1.1	7	30	103

\* : 摂食忌避が認められたため、1,000~4,000 ppm の間で濃度を変化させた。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群雄で $\alpha_1$ Glob 及び $\beta$ Glob 増加が、同投与群雌で TP 低下が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄 : 6 mg/kg 体重/日、雌 : 7 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2)

表 27 2 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・切迫と殺 2 例 (85 週、96 週)</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・ALT、AST 増加</li> <li>・るい瘦、歯肉蒼白化</li> <li>・TP 及び Alb 低下</li> <li>・肝細胞色素沈着</li> <li>・肝クッパー細胞色素沈着</li> <li>・リンパ節浮腫</li> <li>・リンパ節髓洞拡張</li> <li>・胃、小腸及び大腸粘膜下浮腫</li> <li>・脾臓浮腫</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡 1 例、切迫と殺 1 例 (いずれも 66 週)</li> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・AST 増加</li> <li>・るい瘦、歯肉蒼白化</li> <li>・<math>\alpha_1</math>Glob 増加<sup>§</sup></li> <li>・肺胞泡沫状マクロファージ</li> <li>・肝クッパー細胞色素沈着</li> <li>・肝細胞色素沈着</li> <li>・肝細胞壊死</li> <li>・肝類洞拡張</li> <li>・間質性腎炎</li> <li>・リンパ節マクロファージ色素沈着</li> </ul>



		<ul style="list-style-type: none"> <li>リンパ節浮腫、髄洞拡張</li> <li>胃、小腸及び大腸粘膜下浮腫</li> <li>脾臓浮腫</li> </ul>
1,000 ppm 以上	・ $\alpha_1$ Glob <sup>§</sup> 及び $\beta$ Glob 増加	・TP 低下
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 体重、摂餌量、病理所見については、統計学的検定が実施されていない。

§ : 1 生存例の値

### (3) 2年間慢性毒性試験 (ラット) <参考資料><sup>3</sup>

SD ラット (主群: 一群雌雄各 25 匹、中間と殺群: 一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (原体: 0、5、20、100、500 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 28 2 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		5	20	100	500	2,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.2	0.9	5	23	93
	雌	0.3	1.2	6	29	117

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。(参照 2)

表 29 2 年間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seg 減少</li> <li>肝臓、腎臓、脾臓及び小腸絨毛ヘモジデリン沈着<sup>§</sup></li> <li><math>\alpha_2</math>Glob 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝臓、腎臓及び小腸絨毛ヘモジデリン沈着<sup>§</sup></li> </ul>
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 統計学的検定は実施されていないが投与の影響とした。

### (4) 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

B6C3F<sub>1</sub> マウス (発がん群: 一群雌雄各 50 匹、6 か月及び 12 か月中間と殺群: 一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、50、300 及び 1,800 ppm: 平均検体摂取量は表 30 参照) 投与による 18 か月間慢性毒性/発がん性試験併合試験が実施された。

表 30 18 か月間慢性毒性/発がん性試験併合試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		50	300	1,800
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.13	50.3	300
	雌	10.2	61.1	361

<sup>3</sup> 本試験は、感染症の影響が認められると報告されていることから参考資料とした。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において 1,800 ppm 投与群雌雄で小腸粘膜上皮の増生等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 50.3 mg/kg 体重/日、雌: 61.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

表 31 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量低下</li> <li>・ 小腸腺腔拡張</li> <li>・ 小腸粘膜上皮の増生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 小腸粘膜上皮の増生</li> <li>・ 骨線維化</li> </ul>
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (5) 2 年間発がん性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、200 及び 2,000 ppm: 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 32 2 年月間発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		20	200	2,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.0	9.7	96.0
	雌	1.3	12.5	125

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

2,000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 9.7 mg/kg 体重/日、雌: 12.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

表 33 2 年間発がん性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 肝慢性炎症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 肝慢性炎症</li> </ul>
200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (6) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (最終と殺群: 一群雌雄各 50 匹、中間と殺群: 対照群及び最高用量群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、100、400、1,500 及び 6,000 ppm: 平均検体摂取量は表 34 参照) 投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 34 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		100	400	1,500	6,000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	14.5	57.2	208	856
	雌	16.1	66.2	246	1,050

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

6,000 ppm 投与群雄で胃潰瘍化等が、1,500 ppm 投与群雌で Hb、Ht 低下等が認められたので、無毒性量は雄 1,500 ppm (208 mg/kg 体重/日)、雌 400 ppm (66.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

表 35 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb、Ht、WBC 減少</li> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ 脾リンパ組織過形成</li> <li>・ 胃角化亢進、潰瘍化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 増加</li> <li>・ 腎絶対及び比重量増加</li> <li>・ 子宮頸粘液分泌減少</li> <li>・ 脾髄外造血亢進</li> <li>・ 胃上皮過形成</li> </ul>
1,500 ppm 以上	1,500 ppm 以下毒性所見なし	
400 ppm 以下		
		毒性所見なし

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット①）

SD ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100 及び 500 ppm、平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 36 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)			20	100	500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.59	6.49	33.2
		雌	1.54	7.73	38.2
	F <sub>1</sub> 世代	雄	1.44	6.84	34.4
		雌	1.62	8.07	39.9

本試験において、親動物では検体投与の影響が認められなかった。500 ppm 投与群の F<sub>2</sub> 児動物で胃壁肥厚が認められたので、無毒性量は親動物で本試験の最高用量である 500 ppm (P 雄：33.2 mg/kg 体重/日、P 雌：38.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：34.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：39.9 mg/kg 体重/日)、児動物で 100 ppm (P 雄：6.49 mg/kg 体重/日、P 雌：7.73 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：6.84 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：8.07 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認めら

れなかった。(参照 2)

## (2) 2 世代繁殖試験 (ラット②)

SD ラット(一群雌雄各 25 匹)を用いた混餌(原体:0、100、400 及び 1,600 ppm、平均検体摂取量は表 37 参照)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 37 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	400	1,600	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	7.9	30.5	128
		雌	10.0	41.5	164
	F <sub>1</sub> 世代	雄	8.1	32.9	132
		雌	9.4	38.9	150

本試験において、親動物には検体投与の影響が認められず、1,600 ppm 投与群の F<sub>2</sub> 児動物で体重増加抑制及び眼瞼開裂遅延が認められたことから、本試験の無毒性量は親動物で本試験の最高用量である 1,600 ppm (P 雄: 128 mg/kg 体重/日、P 雌: 164 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 132 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 150 mg/kg 体重/日)、児動物で 400 ppm (P 雄: 30.5 mg/kg 体重/日、P 雌: 41.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄: 32.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌: 38.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2)

## (3) 発生毒性試験 (ラット①)

SD 系ラット(一群雌 24 匹)の妊娠 6~15 日に強制経口(原体: 0、10、50 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒: CMC 水溶液)投与して、発生毒性試験が実施された。

150 mg/kg 体重/日投与群母動物において、妊娠 8 及び 9 日に状態悪化によりそれぞれ 1 例が切迫と殺され、切迫と殺例では活動性減少、円背位、毛づくろい消失、立毛、削瘦、軟便、水様便、流涎過多、呼吸困難、眼瞼下垂、口及び鼻周囲の褐色汚れ、嗜眠及び低体温が認められ、同群の生存動物でも妊娠 8 日目に摂餌量低下を伴う体重増加抑制が認められた。剖検により胃拡張、胃黄色液貯留、腺胃部粘膜白色顆粒付着、食道粘膜潰瘍、盲腸出血、暗赤色液体貯留、小腸拡張、黄緑色液貯留が認められた。

胎児動物の検査では、50 mg/kg 体重/日以上投与群において前肢指骨の骨化がみられる胎児数が増加したが(それぞれ 43.1%、45.6%)、背景データ(9.4~51.0%)の範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

本試験の無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量である 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)