

(案)

農薬・動物用医薬品評価書

オキシリニック酸

2008 年 1 月 31 日

食品安全委員会農薬専門調査会  
食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

# 目 次

|                                 | 頁  |
|---------------------------------|----|
| ○審議の経緯 .....                    | 4  |
| ○食品安全委員会委員名簿 .....              | 4  |
| ○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 .....     | 4  |
| ○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 ..... | 6  |
| ○要 約 .....                      | 7  |
| <br>I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要 .....  | 8  |
| 1. 用途 .....                     | 8  |
| 2. 有効成分の一般名 .....               | 8  |
| 3. 化学名 .....                    | 8  |
| 4. 分子式 .....                    | 8  |
| 5. 分子量 .....                    | 8  |
| 6. 構造式 .....                    | 8  |
| 7. 開発の経緯 .....                  | 8  |
| <br>II. 安全性に係る試験の概要 .....       | 10 |
| 1. 動物体内運命試験 .....               | 10 |
| (1) 血中濃度推移 (単回投与) .....         | 10 |
| (2) 血中濃度推移 (反復投与) .....         | 10 |
| (3) 排泄 (単回投与) .....             | 11 |
| (4) 排泄 (反復投与) .....             | 11 |
| (5) 胆汁排泄 .....                  | 12 |
| (6) 体内分布 .....                  | 12 |
| (7) 代謝物同定・定量 .....              | 13 |
| (8) 代謝試験 (ヒト) .....             | 14 |
| 2. 植物体内運命試験 .....               | 14 |
| (1) 水稻① .....                   | 14 |
| (2) 水稻② .....                   | 15 |
| (3) はくさい .....                  | 16 |
| (4) だいこん .....                  | 16 |
| 3. 土壌中運命試験 .....                | 17 |
| (1) 好氣的湛水土壌中運命試験 .....          | 17 |
| (2) 好氣的土壌中運命試験 (畑地条件) .....     | 17 |
| (3) 土壌表面光分解試験 .....             | 18 |
| (4) 溶脱性 (リーチング) 試験 .....        | 18 |
| (5) 土壌吸着試験① .....               | 18 |

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| (6) 土壤吸着試験②.....                        | 18 |
| (7) 土壤微生物分解試験.....                      | 19 |
| 4. 水中運命試験.....                          | 19 |
| (1) 加水分解試験.....                         | 19 |
| (2) 水中光分解試験①.....                       | 19 |
| (3) 水中光分解試験②.....                       | 20 |
| 5. 土壤残留試験.....                          | 20 |
| 6. 作物残留試験.....                          | 21 |
| 7. 後作物残留試験.....                         | 21 |
| 8. 家畜体内残留試験.....                        | 22 |
| (1) 残留試験(散剤)(牛、豚及び鶏).....               | 22 |
| (2) 残留試験(液剤)(豚、鶏).....                  | 22 |
| (3) 残留試験(水産用散剤)(ハマチ、マス類、アユ、コイ、ウナギ)..... | 23 |
| (4) 残留試験(水産用薬浴剤)(アユ、ウナギ).....           | 24 |
| (5) 残留試験(水産用油剤及び水剤)(アユ、ニジマス).....       | 24 |
| (6) 残留性試験(水産用微粒子懸濁剤(液剤))(ブリ).....       | 25 |
| (7) 乳汁移行試験(泌乳牛).....                    | 25 |
| (8) 鶏卵移行試験(鶏).....                      | 25 |
| 9. 一般薬理試験.....                          | 26 |
| 10. 急性毒性試験.....                         | 27 |
| 11. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....           | 29 |
| 12. 亜急性毒性試験.....                        | 30 |
| (1) 30日間亜急性毒性試験(ラット).....               | 30 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....               | 30 |
| (3) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....               | 31 |
| (4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ).....                | 32 |
| (5) 6カ月間亜急性毒性試験(ラット).....               | 33 |
| 13. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....                 | 34 |
| (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....                  | 34 |
| (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....          | 34 |
| (3) 18カ月間発がん性試験(マウス).....               | 36 |
| 14. 生殖発生毒性試験.....                       | 37 |
| (1) 2世代繁殖試験(ラット).....                   | 37 |
| (2) 2世代繁殖試験(ラット):追加試験.....              | 38 |
| (3) 発生毒性試験(ラット)①.....                   | 39 |
| (4) 発生毒性試験(ラット)②.....                   | 40 |
| (5) 発生毒性試験(ウサギ).....                    | 40 |
| 15. 遺伝毒性試験.....                         | 40 |
| 16. 微生物学的影響に関する特殊試験.....                | 42 |

|                                         |    |
|-----------------------------------------|----|
| (1) ヒトの腸内細菌に対する 50%最小発育阻止濃度 (MIC) ..... | 42 |
| (2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) .....       | 43 |
| 17. その他の試験 .....                        | 43 |
| (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 .....   | 43 |
| (2) 幼若動物の関節軟骨への影響 .....                 | 50 |
| Ⅲ. 食品健康影響評価 .....                       | 51 |
| 1. 毒性学的 ADI .....                       | 51 |
| 2. 微生物学的 ADI .....                      | 54 |
| 3. ADI の設定について .....                    | 55 |
| 4. 食品健康影響評価 .....                       | 55 |
| ＜別紙 1：代謝物/分解物等略称＞ .....                 | 56 |
| ＜別紙 2：検査値等略称＞ .....                     | 57 |
| ＜別紙 3：作物残留試験成績＞ .....                   | 58 |
| ＜別紙 4：推定摂取量＞ .....                      | 60 |
| ＜別紙 5：動物用医薬品の用法・用量＞ .....               | 61 |
| ＜参照＞ .....                              | 63 |

### <審議の経緯>

- 1989年 2月 8日 初回農薬登録  
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）  
2006年 9月 4日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 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）（参照 69）  
2006年 11月 20日 第 6 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 70）  
2007年 7月 27日 追加資料受理（参照 71）  
2007年 9月 21日 第 15 回農薬専門調査会総合評価第二部会（参照 72）  
2007年 11月 9日 第 31 回農薬専門調査会幹事会（参照 73）  
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 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大申請に係る連絡  
及び基準設定依頼（うめ、もも）  
2007年 12月 25日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評  
価について要請（厚生労働省発食安第 1225001 号）  
2007年 12月 26日 関係書類の接受（参照 104～105）  
2008年 1月 10日 第 221 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 106）  
2008年 1月 18日 第 34 回農薬専門調査会幹事会（参照 107）  
2008年 1月 31日 第 224 回食品安全委員会（報告）

### <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

（2006年 12月 21日から）

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

### <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）   | 泉 啓介 | 大澤貫寿 |
| 廣瀬雅雄（座長代理） | 上路雅子 | 太田敏博 |
| 赤池昭紀       | 臼井健二 | 大谷 浩 |
| 石井康雄       | 江馬 眞 | 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  
根岸友惠  
林 真  
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 1 日から)

鈴木勝士 (座長)  
林 真 (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  
根岸友惠  
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

〈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   |        | 津田 修治  |
| 明石 博臣  |        | 寺本 昭二  |
| 江馬 眞   |        | 長尾 美奈子 |
| 大野 泰雄  |        | 中村 政幸  |
| 小川 久美子 |        | 林 真    |
| 渋谷 淳   |        | 藤田 正一  |
| 嶋田 甚五郎 |        | 吉田 緑   |
| 鈴木 勝士  |        |        |

(2007年9月30日まで)

|        |        |        |
|--------|--------|--------|
| 三森 国敏  | (座長)   |        |
| 井上 松久  | (座長代理) |        |
| 青木 宙   |        | 寺本 昭二  |
| 明石 博臣  |        | 長尾 美奈子 |
| 江馬 眞   |        | 中村 政幸  |
| 小川 久美子 |        | 林 真    |
| 渋谷 淳   |        | 平塚 明   |
| 嶋田 甚五郎 |        | 藤田 正一  |
| 鈴木 勝士  |        | 吉田 緑   |
| 津田 修治  |        |        |

(2007年10月1日から)

|        |        |       |
|--------|--------|-------|
| 三森 国敏  | (座長)   |       |
| 井上 松久  | (座長代理) |       |
| 青木 宙   |        | 寺本 昭二 |
| 今井 俊夫  |        | 頭金 正博 |
| 今田 由美子 |        | 戸塚 恭一 |
| 江馬 眞   |        | 中村 政幸 |
| 小川 久美子 |        | 林 真   |
| 下位 香代子 |        | 山崎 浩史 |
| 津田 修治  |        | 吉田 緑  |
| 寺岡 宏樹  |        |       |

## 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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（水稻、はくさい及びだいこん）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、後作物残留、家畜体内残留（牛、豚、鶏、ハマチ、ヤマメ、ニジマス、アユ、コイ、ウナギ及びブリ）、急性毒性（ラット及びマウス）、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）、遺伝毒性試験等である。

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量、卵巣及び精巣に認められた。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メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各毒性試験で得られた無毒性量の最小値は、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220mL、細菌が暴露される分画に糞中排泄率の0.7、ヒト体重に60kgを適用するVICHの算出式より、微生物学的ADIが0.031mg/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0.021mg/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]ジオキソロ[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-ジオキソロ[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

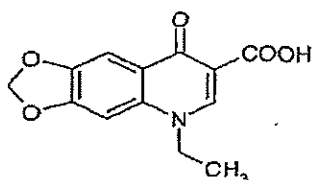
### 4. 分子式

$C_{13}H_{11}NO_5$

### 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。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定

基準値が設定されている。また、農薬取締法に基づく適用拡大申請（うめ、もも）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、予防あるいは治療効果を有することが確認されており（参照 74）、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 75）、わが国でも魚類や牛、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 76）。

## 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フェニル環の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[phe- $^{14}\text{C}$ ]オキシリニック酸）及び *N*-エチル基の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[eth- $^{14}\text{C}$ ]オキシリニック酸）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オキシリニック酸に換算した。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）血中濃度推移（単回投与）

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

血中及び血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。血中及び血漿中放射能は投与 2 時間後に最高濃度（ $C_{\max}$ ）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 血中及び血漿中放射能濃度推移（単回投与、 $\mu\text{g/g}$ ）

|     | 投与 1 時間後 | 投与 2 時間後<br>( $T_{\max}$ ) | 投与 6 時間後 | 投与 48 時間後 | $T_{1/2}$ (時間) |
|-----|----------|----------------------------|----------|-----------|----------------|
| 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- $^{14}\text{C}$ ]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（ARG）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の残留を認めた。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）

#### （2）血中濃度推移（反復投与）

Wistar ラット（雄、匹数不明）に [eth- $^{14}\text{C}$ ]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[1. (1)]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  $\mu\text{g/g}$ 、48 時間後では検出限界未満となった。（参照 4）

### (3) 排泄 (単回投与)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) に[phe-<sup>14</sup>C]オキシリニック酸を低用量または 300 mg/kg 体重 (高用量) で、Wistar ラット (一群雄各 3 匹) 及び ddY マウス (一群雄各 3 匹) に[eth-<sup>14</sup>C]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 24 時間後及び試験終了時 (投与 168 時間後) の尿及び糞中排泄率は、表 2 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 2 尿及び糞中排泄率 (投与量に対する割合、%TAR)

| 標識体                                    | 投与量 | 動物種<br>/性別 | 試料 | 投与 24 時間後 | 投与 168 時間後       |
|----------------------------------------|-----|------------|----|-----------|------------------|
| [phe- <sup>14</sup> C]<br>オキシリ<br>ニック酸 | 低用量 | ラット<br>/雄  | 尿  | 34.1      | 34.2             |
|                                        |     |            | 糞  | 57.7      | 61.4             |
|                                        |     | ラット<br>/雌  | 尿  | 31.2      | 31.4             |
|                                        |     |            | 糞  | 49.4      | 63.8             |
|                                        | 高用量 | ラット<br>/雄  | 尿  | 34.3      | 37.1             |
|                                        |     |            | 糞  | 48.7      | 63.7             |
|                                        |     | ラット<br>/雌  | 尿  | 32.4      | 36.5             |
|                                        |     |            | 糞  | 20.6      | 64.5             |
| [eth- <sup>14</sup> C]<br>オキシリ<br>ニック酸 | 低用量 | ラット<br>/雄  | 尿  | 34        | 35 <sup>1)</sup> |
|                                        |     |            | 糞  | 44        | 55 <sup>1)</sup> |
|                                        |     | マウス<br>/雄  | 尿  | 36        | 37 <sup>2)</sup> |
|                                        |     |            | 糞  | 47        | 53 <sup>2)</sup> |

1) : 96 時間後 2) : 72 時間後

### (4) 排泄 (反復投与)

Wistar ラット (一群雄各 3 匹) に[phe-<sup>14</sup>C]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 3 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-<sup>14</sup>C]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 3 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<br>24 時間 | 最終投与後<br>48 時間 |
|--------------|----|-----------|----------------|----------------|
| 低用量<br>14 日間 | 尿  | 30.1~31.1 | 30.2           | 30.3           |
|              | 糞  | 54.9~66.6 | 66.4           | 66.8           |

#### （５）胆汁排泄

Wistar ラット（一群雄各 5 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]オキシリニック酸を低用量で単回経口投与し、胆汁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）

#### （６）体内分布

Wistar ラットに[phe-<sup>14</sup>C]オキシリニック酸を低用量または高用量（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-<sup>14</sup>C]オキシリニック酸を低用量（一群雄各 3~4 匹）で単回経口投与または低用量（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 4 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、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 4 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 <sup>1)</sup>       |
|----------------------------------------|-----------------------------|----|-----------------------------------------------|------------------------------|
| [phe- <sup>14</sup> C]<br>オキシリ<br>ニック酸 | 低用量<br>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             |
|                                        | 高用量<br>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             |
|                                        | 低用量<br>14 日反復 <sup>2)</sup> | 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- <sup>14</sup> C]<br>オキシリ<br>ニック酸 | 低用量<br>単回                  | 雄 | 腎臓(8.38)、血漿(8.28)、<br>肝臓(5.98)、血液(4.80) | 腎臓(0.05)、肝臓(0.03)、その他検出<br>されず          |
|                                        | 低用量<br>5日間反復 <sup>2)</sup> | 雄 | —                                       | 骨(0.026)、肝臓(0.04)、腎臓(0.02)、<br>その他検出されず |

注) — : 測定せず

1) 最終試料採取時間は、[phe-<sup>14</sup>C]オキシリニック酸投与試験では 168 時間後、[eth-<sup>14</sup>C]オキシリ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。

## (7) 代謝物同定・定量

排泄試験[1. (3) 及び(4)]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。

尿及び糞における代謝物は表 5 に示されている。

[phe-<sup>14</sup>C]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体が見いだされたが (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、吸収された親化合物は代謝を受けにくいものと考えられた。糞中には未吸収の未変化体が検出された他にメチレンジオキシ部が開裂し、それぞれ 6 もしくは 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、糞中に未変化体が低用量群より多く排泄されたが、これは吸収されない未変化体が増加したこと、吸収された未変化体が代謝を受けにくいことが原因であると考えられた。

[eth-<sup>14</sup>C]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 5 尿及び糞における代謝物 (%TAR)

| 標識体                                    | 投与条件                        | 試料 | オキシリニック酸  | 代謝物                                                       |
|----------------------------------------|-----------------------------|----|-----------|-----------------------------------------------------------|
| [phe- <sup>14</sup> C]<br>オキシリ<br>ニック酸 | 低用量<br>単回                   | 尿  | 10.9~14.0 | D(2.6~4.2)、未同定化合物 UA(4.2~9.5)、<br>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)<br>未同定化合物 UC(0.7)                   |
|                                        | 高用量<br>単回                   | 尿  | 12.1~14.8 | D(1.7~3.2)、未同定化合物 UA(2.7~6.9)、<br>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)、<br>未同定化合物 UC(0.5)                  |
|                                        | 低用量<br>14 日反復 <sup>1)</sup> | 尿  | 37.5      | D(8.8)<br>未同定化合物 UA <sup>2)</sup> (32.7)、UC(3.6)          |
|                                        |                             | 糞  | 47.4      | B(8.5)、C(3.0)<br>未同定化合物 C(1.9)                            |

|                                                      |           |   |     |                                                        |
|------------------------------------------------------|-----------|---|-----|--------------------------------------------------------|
| [eth- <sup>14</sup> C]<br>オキシリ<br>ニック酸 <sup>1)</sup> | 低用量<br>単回 | 尿 | 4.9 | D(15.1)、F(6.6)、H(4.7)<br>B(1.8)、C(0.7)、E(15.2)、G(43.5) |
|------------------------------------------------------|-----------|---|-----|--------------------------------------------------------|

1) 代謝物量の単位は尿または糞中の放射能残留量に対する割合、%TRR

2) 硫酸抱合体

## (8) 代謝試験 (ヒト)

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

血中濃度、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。尿中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と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 77)

表 6 ヒトにおける単回経口投与後の薬物動態

| T <sub>max</sub><br>(時間) | C <sub>max</sub><br>(%) | 尿及び糞中排泄率(%) |           | 尿中代謝物<br>(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      | オキシリン酸のグルクロン酸化合物<br>・胆汁複合体・変化したオキシリ<br>ン酸から誘導されたグルクロン酸化<br>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～穂ぞろい期の葉あるいは穂に、[phe-<sup>14</sup>C]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 日及び 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、粃殻、稲わらに、穂処理した稲は玄米と粃殻に分画し、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 |      |      |
|-------|------|------|------|-----|------|------|
| 試料    | 処理葉  |      |      | 処理穂 |      |      |
| 処理後日数 | 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- <sup>14</sup> 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<br>(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殆ど減少せず、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、粃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、粃殻、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粃殻に存在した。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 |      |
|---------------------------------|------|------|------|-------------------|-----|------|
| 試料                              | 処理葉  | 玄米   | 粃殻   | 稲わら <sup>1)</sup> | 玄米  | 粃殻   |
| 放射能合計                           | 74.4 | 0.14 | 0.03 | 0.34              | 3.7 | 69.0 |
| [phe- <sup>14</sup> C]オキシソリニック酸 | 54.4 | —    | —    | —                 | 3.1 | 43.0 |
| 未同定代謝物<br>(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-<sup>14</sup>C]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。

[phe-<sup>14</sup>C]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水稻の籾を暗所、25℃で24時間浸漬した後、培土に播種し、5カ月間栽培した。播種2週間後の幼苗を地上部、根部及び籾に分画し、また5カ月後(収穫期)の稲体を地上部(地上7cm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。

浸漬した籾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は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総残留放射能(TRR)



の 99%が籾に存在し、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、籾殻、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-<sup>14</sup>C]オキシリニック酸を 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。処理直後の処理葉及び処理 7、14、35 日後(収穫期)の処理葉及びそれ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- <sup>14</sup> C] オキシリニック酸 | 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殆ど変化せず、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殆ど移行しないと考えられた。(参照 10)

### (4) だいこん

[phe-<sup>14</sup>C]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)中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-<sup>14</sup>C]オキシリニック酸混和(乾土あたり 1.2 mg/kg) 4 日後の土壌を 20 cm の深さで充填した。土壌に [phe-<sup>14</sup>C]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、根部と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と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-<sup>14</sup>C]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・埴壌土（高知）にそれぞれ乾土当たり 1 mg/kg となるように添加し、25±2℃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・埴壌土における 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、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 CO<sub>2</sub> であり、485 日後の CO<sub>2</sub> 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-<sup>14</sup>C]オキシリニック酸を容器内の洪積・壤土（茨城）及び沖積・埴壌土（高知）にそれぞれ乾土当たり 1 mg/kg となるように添加し、25±2℃の暗条件下で 635 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・埴壌土における 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、75.2~76.1% 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畑地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