

巣間細胞腫の発現機序を検討するため、以下の試験が実施された。

その結果、オキシリニック酸原体を投与したラットで増加した精巣間細胞腫は、本腫瘍を好発する動物種に対して、非常に高用量のオキシリニック酸原体を長期間投与したとき、精巣への直接作用ではなく、視床下部のドーパミン作動性神経系の活性化を介して LHRH 放出を促進した結果、下垂体前葉からの LH 放出を増加させ、この LH の慢性的な精巣への刺激によって生じた二次的発癌である可能性が高いと考えられた。（参照 64）

1) 雄ラットにおける血中黄体形成ホルモン (LH) 濃度に及ぼすオキシリニック酸原体投与の影響

①オキシリニック酸原体の長期混餌投与による血中 LH 濃度への影響の検討

Wistar ラット（一群雄 8 匹）を用いて混餌（原体：0、100、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与により 2 年間の毒性試験が実施された。

表 40 2 年間混餌投与試験（ラット）における平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

用量群 (ppm)		100	1,000	3,000
平均検体摂取量	雄	4.2	42.9	145

1,000 及び 3,000 ppm 投与群において体重増加抑制が認められた。摂餌量に对照群との間に有意差はなかった。

投与終了時測定した精巣及び副生殖器（精巣上体、精囊及び前立腺腹葉）の重量は、对照群との間に有意差はなかったものの、精巣の比重量が 3,000 ppm 群で増加傾向を示した。投与終了時の精巣間細胞腫の発生頻度は表 41 に示されている。

表 41 2 年間投与終了時精巣間細胞腫発生頻度

用量群 (ppm)	0	100	1,000	3,000
投与終了時生存数	5	7	8	6
精巣間細胞腫	2	1	3	3

投与開始後、4～5 週間に 1 回の頻度で無麻酔下で尾静脈から採血し、血清中 LH 及びテストステロン濃度をラジオイムノアッセイ法により測定した。对照群における血中 LH 及びテストステロン濃度は、加齢に伴って徐々に低下した。発がん性試験にて精巣間細胞腫の誘発が認められなかった用量群（100 ppm）では血中 LH 濃度は对照群とほぼ同様のレベルで推移した。一方、腫瘍が誘発された用量群（1,000 ppm）及びその 3 倍の用量群（3,000 ppm）では、軽度であるが对照群に比べ有意に高いレベルで

推移した。対照群に対する有意性は、特に投与約 45 週から 80 週において顕著であった。血中テストステロン濃度は 1,000 及び 3,000 ppm 投与群で高い傾向を示したが、統計学的有意差はなかった。

②オキシリニック酸原体投与による血中 LH 濃度上昇の可逆性の検討

Wistar ラット（一群雄 6 匹：投与開始時 41 週齢）に検体を混餌（原体：0 及び 3,000 ppm）投与により 1 カ月間投与した後、検体を含まない基礎飼料に戻し 4 週間飼育した。なお、①の試験にて、オキシリニック酸原体による血中 LH 濃度の上昇が、投与開始約 10 カ月以降に顕著であったので、高週齢の動物を用いた。

投与開始 1 カ月後及び基礎飼料に戻してから 2 及び 4 週後に無麻酔下で尾静脈から採血し、血中 LH 濃度をラジオイムノアッセイ法により測定した。

1 カ月間のオキシリニック酸原体投与により、血中 LH 濃度は有意に上昇した。その後基礎飼料を与えたところ、2 週間後には対照群のレベルに低下し、有意差はなくなった。従って、血中 LH 濃度の上昇はオキシリニック酸原体投与によるものであることが明らかとなり、その LH 上昇作用は速やかな可逆性を示すことが明らかとなった。

2) オキシリニック酸原体投与による血中 LH 濃度上昇の作用機序の検討

①血中 LH 消失率に及ぼすオキシリニック酸原体投与の影響の検討

Wistar ラット（一群雄 6 匹：投与開始時 41 週齢）に検体を混餌（原体：0 及び 3,000 ppm）投与により 1 カ月間投与した。投与終了時、麻酔下でラット LH (250 ng/kg 体重) を頸静脈より投与し、投与 1、3、6、10、20 及び 30 分後に頸静脈から採血 (0.5 mL) し、血清中 LH 濃度をラジオイムノアッセイ法で測定した。

LH 投与 10 分後までは対照群及び検体投与群ともに血中 LH 濃度は急激に減少し、その後は非常にゆるやかな減少に転じた。この血中 LH 消失率は両群間で差はなかった。

②下垂体前葉の LH 放出能に及ぼすオキシリニック酸原体投与の影響の検討

A) 去勢ラットにおける血中 LH 濃度に及ぼすオキシリニック酸原体投与の影響の検討

Wistar ラット（一群雄 6 匹：投与開始時 41 週齢または 44 週齢）に検体を混餌（原体：0 及び 3,000 ppm）投与により 1 カ月間投与した。投与終了後に、エーテル麻酔下で去勢し、去勢後 102 日間投与を継続した。また 41 週齢の雄ラットをエーテル麻酔下で去勢し、去勢後 3 週間のうち (44 週齢)、オキシリニック酸原体を 0 及び 3,000 ppm の用量で各用量群 6 匹に 1 カ月間混餌投与した。去勢の直前及び去勢後 3、7、14、

35 及び 102 日目に無麻酔下で尾静脈から採血し、LH 濃度及びテストステロン濃度をラジオイムノアッセイ法にて測定した。

対照群及びオキシリニック酸投与群ともに去勢によって血中テストステロン濃度は急激に低下した。一方、血中 LH 濃度は両群とも著しく上昇し、去勢後 14 日目ではほぼ最大値に達した。血中 LH 濃度が最大値に達していない去勢後 3 日目では、対照群に比べ、オキシリニック酸投与群で血中 LH 濃度のより高い値が認められたが、最大値に達した以降では、オキシリニック酸投与によるさらなる上昇は認められなかった。

また、すでに去勢したラットにオキシリニック酸を投与しても、血中 LH 濃度の上昇は認められなかった。

B) 高濃度 LHRH 刺激による下垂体前葉の LH 放出に及ぼすオキシリニック酸投与の影響の検討

Wistar ラット（一群雄 6 匹：投与開始時 41 週齢）に検体を混餌（原体：0 及び 3,000 ppm）投与により 2 カ月間投与した。投与終了後、無麻酔下で尾静脈から採血し、1 µg/ラットの用量で LHRH を皮下投与し、LHRH 投与 60 分後に断頭採血し、LH 濃度をラジオイムノアッセイ法で測定した。

LHRH の投与前の血中 LH 濃度は、オキシリニック酸投与群で、対照群に比べ有意に高い値を示した。高濃度の LHRH 投与により血中 LH 濃度は両群ともに著しく上昇したが、両群間で有意な差はなかった。

③ テストステロンのフィードバック抑制機序に及ぼすオキシリニック酸原体投与の影響の検討

A) 精巣のテストステロン産生能に及ぼすオキシリニック酸原体投与の影響の検討

Wistar ラット（一群雄 6 匹：投与開始時 41 週齢）に検体を混餌（原体：0 及び 3,000 ppm）投与により 2 カ月間投与した。投与終了後に、ラットを無麻酔下で断頭により採血致死させた。血清を採取し、テストステロン濃度を測定した。また、右側精巣について被膜を剥離して小片に切断し、テストステロン濃度を測定した。また、小片に切断した精巣を培養液のみ、または 100mIU/mL hCG を添加した培養液中にて、37°C (5% CO₂-95% O₂ 飽和、湿度 100%) で 6 時間培養した後、培養液中のテストステロン濃度を測定した（いずれもラジオイムノアッセイ法で測定した。）。

血中及び精巣中のテストステロン濃度はいずれにおいても、対照群とオキシリニック酸投与群との間に有意差は認められなかった。また、両群ともに精巣器官培養におけるテストステロン産生量は、培養液中に添加した hCG により増加した。hCG 非刺激下及び hCG 刺激下ともに、

テストステロン産生へのオキシリニック酸投与による影響は認められなかった。

B) オキシリニック酸原体のアンドロゲン受容体への競合結合能の検討

Wistar ラット（一群雄 5 匹：試験開始時 14 週齢）に検体を混餌（原体：0 及び 3,000 ppm）投与により 2 カ月間投与した。投与終了後に、ラットをエーテル麻酔下で去勢し、去勢後 3 日目に前立腺腹葉を摘出し、速やかに細胞質分画を取り出して使用した。オキシリニック酸原体、抗アンドロゲン剤である酢酸シプロテロン及びフルタミドのエタノール溶液を、TEDMG（20 mM Tris-HCl pH 8.0, 1 mM EDTA, 2 mM DTT, 10 mM MgCl₂, 20% glycerol）緩衝液で希釈し、[³H]-DHT のアンドロゲン受容体に対する結合の競合剤として使用した。細胞質分画の一部（0.1 mL）と、[³H]-DHT（ 3×10^{-10} M, 0.05 mL）、非標識 DHT（ $3 \times 10^{-11} \sim 3 \times 10^{-5}$ M, 0.05 mL）、オキシリニック酸原体（ $3 \times 10^{-9} \sim 3 \times 10^{-4}$ M, 0.05 mL）、フルタミド（ $3 \times 10^{-9} \sim 3 \times 10^{-4}$ M, 0.05 mL）、酢酸シプロテロン（ $3 \times 10^{-9} \sim 3 \times 10^{-5}$ M, 0.05 mL）または TEDMG 緩衝液 0.05 mL の存在下で 0～4℃で一晩インキュベートした。インキュベーション混合液中の放射活性を測定した。

非標識 DHT はアンドロゲン受容体への [³H]-DHT の結合を濃度依存的に阻害し、また、既に抗アンドロゲン活性があることが知られている酢酸シプロテロン及びフルタミドは明らかな結合能を示した。しかし、オキシリニック酸はアンドロゲン受容体への結合能を示さなかった。

3) オキシリニック酸原体投与による視床下部の LHRH 放出増加の作用機構の検討

①雄ラットの血中 LH 濃度に及ぼす L-DOPA 投与の影響の検討

A) L-DOPA の単回経口投与による影響

Wistar ラット（一群雄 6 匹：投与開始時 13 週齢）に L-DOPA を 0 または 1,000 mg/kg 体重の用量で単回経口投与した。次に、L-DOPA を 0、8、40、200 または 1,000 mg/kg 体重の用量で各用量群雄ラット 6 匹に単回投与した。投与後、2、4、8 及び 24 時間後に断頭採血し、血清中 LH 濃度をラジオイムノアッセイ法にて測定した。

L-DOPA を 1,000 mg/kg 体重の用量で単回投与した時の血中 LH 濃度は、投与 4 時間後に L-DOPA 投与群の値は対照群に比べ有意に高い値を示したが、投与 8 時間後には対照群のレベルまで戻った。この経時的変化の検討から設定した最適時間（投与 4 時間後）に断頭採血し、L-DOPA の用量反応性を検討した結果、L-DOPA 8、40 及び 200 mg/kg 体重では有意な変化は認められなかったが、1,000 mg/kg 体重では血中 LH 濃度は有意に上昇した。

B) L-DOPA の反復経口投与による影響

Wistar ラット(一群雄 8~11 匹:投与開始時 13 週齢)に L-DOPA を 0、500 または 1,000 mg/kg 体重の用量で連続 7 あるいは 14 日間反復経口投与した。最終投与 24 時間後、精巣、精巣上体、前立腺腹葉及び精嚢腺を摘出し、重量を測定した、解剖時体重も測定した。採血致死後、脳を摘出し、視床下部を分離しホモジナイズし、モノアミン(ドーパミン、ノルエピネフリン及びセロトニン)及び各々の代謝物を測定した。また、血清を分離し LH、プロラクチン及びテストステロン濃度を測定した。

L-DOPA 1,000 mg/kg 体重投与により対照群に比べ約 7%の体重増加抑制が認められた。また、同群では投与 7 及び 14 日後に前立腺重量の減少が認められた。1,000 mg/kg 体重投与群のその他の臓器重量及び 500 mg/kg 体重投与群では変化は認められなかった。

脳の視床下部におけるモノアミン測定では、ドーパミン及びその代謝物である DOPAC 及び HVA は、L-DOPA 1,000 mg/kg 体重投与群で 7 及び 14 日間投与ともに有意に増加した。500 mg/kg 体重投与群においても DOPAC 及び HVA は 14 日間投与で有意に増加し、7 日間投与でも増加傾向を示した。これらの結果はドーパミンの代謝回転率 (Turnover rate) が増加していることを示すものであった。ノルエピネフリンは 7 日間投与で 1,000 mg/kg 体重投与群のみ有意に増加したが、14 日間投与では有意な変化はなく、その代謝物も有意な変化は認められなかった。セロトニンは、その代謝物を含め有意な変化はなかった。

血中 LH 濃度は 7 及び 14 日間の L-DOPA 投与により有意に上昇した。血中テストステロン濃度は有意ではないものの上昇傾向を示し、一方、血中プロラクチン濃度は有意に低下した。

これらの結果より LH 濃度はドーパミン作動性神経を介していることが確認された。

②オキシリニック酸原体投与による血中 LH 濃度の上昇とドーパミン作動性神経系の関連の検討

A) 血中プロラクチン濃度に及ぼすオキシリニック酸原体投与の影響

Wistar ラット(一群雄 6 匹:投与開始時 41 週齢)にオキシリニック酸原体を混餌(原体:0 及び 3,000 ppm)投与により 2 カ月間投与した。投与終了後、断頭採血し、プロラクチン濃度を測定した。

その結果、オキシリニック酸投与により、プロラクチン濃度は有意に減少した。

B) オキシリニック酸原体投与による血中 LH 濃度の上昇に及ぼすドーパミン受容体阻害剤ハロペリドールの影響

Wistar ラット(一群雄 6 匹：投与開始時 41 週齢)にオキシリニック酸原体を混餌(原体：0 及び 3,000 ppm)投与により 1 カ月間投与した。投与終了後、無麻酔下で尾静脈から採血したのち、ハロペリドール(2 mg/kg 体重)を腹腔内投与した。ハロペリドール投与 4 時間後に断頭採血し、血中 LH 濃度及びプロラクチン濃度をラジオイムノアッセイ法により測定した。

対照群及びオキシリニック酸投与群ともに、ハロペリドール投与により、血中プロラクチン濃度は統計学的には有意ではないものの、約 1.5 倍に上昇した。この結果より、オキシリニック酸の血中 LH 濃度上昇作用はドーパミン作動性神経系を介していると考えられた。一方、オキシリニック酸投与による血中 LH 濃度の有意な上昇は、ハロペリドール投与により消失した。なお、ハロペリドール投与前は無麻酔下で採血したため、血中プロラクチン濃度は両群ともに高く、オキシリニック酸投与の影響は認められなかった。

C) 血中 LH 濃度に及ぼすオキシリニック酸原体及び L-DOPA の併用投与の影響

Wistar ラット(一群雄 6 匹：投与開始時 41 週齢)にオキシリニック酸原体を 3,000 ppm の用量で混餌投与により 1 カ月間投与したのち、オキシリニック酸投与継続下で L-DOPA を 500 mg/kg 体重の用量で 1 週間反復投与した。血中 LH 濃度の上昇が L-DOPA 投与と同じ機序によるものかを調べるために、オキシリニック酸投与前、L-DOPA 投与直前及び L-DOPA の反復投与 24 時間後に無麻酔下で尾静脈から採血した。さらにその後ハロペリドール(2 mg/kg 体重)を腹腔内投与し、その 4 時間後に断頭採血し、血中 LH 濃度をラジオイムノアッセイにて測定した。

その結果、オキシリニック酸の 1 カ月間投与により、血中 LH 濃度は有意に上昇した。これに加え、L-DOPA を 1 週間反復投与しても、血中の LH 濃度の更なる上昇は認められなかった。このとき、ハロペリドールを投与すると血中 LH 濃度は有意に低下した。

③視索前野におけるドーパミン作動性神経系に及ぼすオキシリニック酸原体投与の影響の検討

Wistar ラット(一群雄 7 匹：投与開始時 33 週齢)にオキシリニック酸原体を混餌(原体：0 及び 3,000 ppm)投与により 1 カ月間投与し、脳内アミンをマイクロダイアリース法を用いて測定した。

対照群の動物では、ドーパミン含量は、灌流開始後徐々に減少し、90 分以降 180 分まではほぼ一定した値を示した。ドーパミン含量がほぼ安定している灌流後 90~120 分の 30 分間の灌流液について測定した結果、ドーパミン含量は、オキシリニック酸投与群で、対照群より有意に高い値を示

し、視索前野におけるドーパミン作動性神経に作用していると考えられた。

(2) 幼若動物の関節軟骨への影響

キノロン系の抗菌剤に特徴的な関節への影響について検討したが、今回実施した試験では歩行異常や後肢のこわばりといった異常症状は確認できなかった。しかし、EUにおける本剤の評価に関する資料（EMA サマリーレポート）に、イヌを用いた試験に関する評価が記載されている。それによると、3カ月齢のビーグル犬に、本剤を100及び500 mg/kg 体重/日の用量で14日間投与した時、多動性、異常歩行及び後肢のこわばりが認められ、病理組織学的検査で、主な関節の軟骨に変化が認められた。しかし、本剤を3カ月齢のビーグル犬に0、2、10及び50 mg/kg 体重/日の用量で4週間投与した試験では、臨床症状も、体重及び摂餌量の変化も認められず、関節軟骨に肉眼的にも組織学的異常も認められなかった。従って、無毒性量は50 mg/kg 体重/日と報告されている。

今回実施したイヌを用いた試験の無毒性量とEUの評価結果を総合的に考察し、今回のイヌの亜急性及び慢性毒性試験の無毒性量において、本剤が関節に影響を与えていた可能性は殆どないものと結論した。（参照 71）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬及び動物用医薬品「オキシリニック酸」の食品健康影響評価を実施した。

1. 毒性学的 ADI

ラットを用いた動物体内運命試験において、[phe-¹⁴C]オキシリニック酸を低用量または高用量で1回経口投与すると、168時間後には31～37%が尿中に、61～65%が糞中に排泄された。10 mg/kg 体重投与群では約9% TAR が胆汁を介して排泄された。排泄パターンに性差及び投与量による差は認められなかった。組織における残留放射能濃度は投与1～2時間後で最大となり、腎臓、肝臓、血液、骨に比較的多く分布した。投与後168時間後には骨を除く殆どの組織で検出限界未満となった。

尿及び糞中における主要成分は親化合物であり、糞中では代謝物 B 及び C が確認された。反復投与における分布・代謝・排泄パターンに、単回投与試験と比較して顕著な差は認められなかった。動物体内における主要代謝経路は、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、さらにそれら代謝物が抱合化されると考えられた。

水稻、はくさい及びだいこんを用いた植物体内運命試験が実施された。いずれの作物でも検出された残留放射能の殆どは親化合物であり、代謝物を同定することはできなかった。

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。オキシリニック酸の最高値はもも（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。

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後（3倍量処理）及び水田後（通常量処理）における後作物残留試験では、全ての作物においてもオキシリニック酸は定量限界未満であった。

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量、精巣及び卵巣に認められた。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。また、今回実施した試験ではキノロン系の抗菌剤に特徴的な関節への影響は確認できなかった。EU における評価結果では、関節軟骨への影響に関する無毒性量は50 mg/kg 体重/日とされていることから、イヌの亜急性および慢性毒性試験の無毒性量において、本剤が関節に影響を与えていた可能性は殆どないものと結論した。

遺伝毒性試験では、細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験及び培養細胞 CHL を用いた *in vitro* 染色体異常試験において陽性を示した。その他の試験では陰性であった。細菌での変異原性のメカニズムは、オキシリニック酸の抗菌活性である DNA gyrase 阻害に起因した間接的なものと考えられるので、DNA と直接作用しているものではないと考えられた。また、オキシリニック酸

は哺乳動物（真核）細胞が有する DNA topoisomerase II に対しては阻害活性がほとんどないため、細菌にみられる DNA gyrase 阻害類似の機構により哺乳動物細胞で変異原性を示す可能性は低いと考えられた。染色体異常に関しては *in vivo* 試験である小核試験で陰性であったことから生体で問題となるものではないと考えられた。

原体混在物イソ体、N-メチル体、脱エチル体、アミド体及び脱メチレン体について実施した、細菌を用いた復帰突然変異試験では、全ての原体混在物が変異原性陽性を示した。原体混在物の変異原性のメカニズムはオキシリニック酸と同質のものと考えられ、また、その活性はオキシリニック酸より弱かった。

発がん性試験の結果、1,000 ppm 投与群のラットの精巣で間細胞腫が増加したことから、本剤の催腫瘍性に関する作用機序を解明するため、ラットを用いて種々のホルモン測定を主体とした試験が実施された。その結果、オキシリニック酸原体を投与したラットで増加した精巣間細胞腫は、本腫瘍を高発する動物種に対して、非常に高用量のオキシリニック酸原体を長期間投与したとき、精巣への直接作用ではなく、視床下部のドーパミン作動性神経系の活性化を介して LHRH 放出を促進した結果、下垂体前葉からの LH 放出を増加させ、この LH の慢性的な精巣への刺激によって生じた二次的発癌である可能性が高いと考えられた。

以上のメカニズム試験の結果から、ラットの精巣に認められた間細胞腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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。

各種試験結果から農産物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。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 42 に示されている。

表 42 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	30 日間 亜急性 毒性試験	雌雄：125 未満	雌雄：125	雄：AST/ALT 比の低値 雌：副腎絶対及び比重量増加
	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：17.2 雌：6.48	雄：62.2 雌：19.9	雄：体重増加抑制、TP 減少、Glob 減少等 雌：Glu 減少等
	6 カ月間 亜急性毒性試験	雄：26 未満 雌：19	雄：26 雌：67	雄：白血球数減少等 雌：体重増加抑制等

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
	2年間 慢性毒性 /発がん性 併合試験	雄：3.60 雌：13.2	雄：10.9 雌：49.1	雄：赤色眼脂、摂餌量増加等 雌：体重増加抑制、摂餌量増加、消瘦等
	2世代 繁殖試験	親動物 P雄：3.41 P雌：12.1 F ₁ 雄：— F ₁ 雌：13.8 児動物 F ₁ 雄：10.3 F ₁ 雌：12.1 F ₂ 雄：41.2 F ₂ 雌：46.9	親動物 P雄：10.3 P雌：41.8 F ₁ 雄：4.11 F ₁ 雌：46.9 児動物 F ₁ 雄：43.7 F ₁ 雌：41.8 F ₂ 雄：— F ₂ 雌：—	親動物：体重増加抑制 児動物：体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)
	2世代 繁殖 試験・ 追加試験	親及び児動物 P雄：2.18 P雌：2.44 F ₁ 雄：2.52 F ₁ 雌：2.82	親及び児動物 P雄：— P雌：— F ₁ 雄：— F ₁ 雌：—	親動物：毒性所見なし 児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験①	母動物：3 胎児：150	母動物：30 胎児：—	母動物：体重増加抑制 児動物：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
	発生毒性 試験②	母動物：250 児動物：500	母動物：500 児動物：1,000	母動物：児の食殺、哺育率低下 児動物：体重の低値 (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	雄：34.7 雌：47.1	雄：145 雌：184	雌雄：体重増加抑制、摂餌量増加、食餌効率低下、消瘦/体型小型等
	18カ月間 発がん性 試験	雄：15.2 雌：5.33	雄：59.7 雌：15.7	雄：皮膚病変、死亡率増加、体重増加抑制等 雌：体重増加抑制、食餌効率低下 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：2,000 胎児：2,000	母動物：— 胎児：—	母動物：毒性所見なし 胎児動物：毒性所見なし

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	雄：8 雌：8	雄：40 雌：40	(催奇形性は認められない) 雄：体重増加抑制、Glob 減少 雌：体重増加抑制
	1 年間 慢性毒性 試験	雄：8 雌：8	雄：40 雌：40	雄：角膜白色点 雌：角膜白色点、体重増加 抑制

ー：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

備考：最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

ラットを用いた 30 日間亜急性毒性試験における雌雄及び 6 ヶ月間亜急性毒性試験における雄で無毒性量が設定出来なかったが、より長期でかつより低用量の濃度を設定した毒性試験において無毒性量が得られていることから、ラットについての無毒性量は得られていると考えられた。

食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 2 世代繁殖試験の 2.18 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.021mg/kg 体重/日を毒性学的一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.021 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.18 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

2. 微生物学的 ADI

微生物学的影響については、現時点で利用可能なものは、*in vitro* の MIC₅₀ のみであり、VICH ガイドラインに基づく新たに試算を行うに足る詳細な知見が、平成 18 年度食品安全確保総合調査 (動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査) から得られており、この結果から国際的コンセンサスが得られている手法により微生物学的 ADI を算出することができる。国際的コンセンサスが得られている手法として、MICcalc に 0.005922 mg/mL、細菌が暴露される分画を 0.7、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60kg を適用して、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.005922 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.7 \times 60 \text{ (kg)}} = 0.03102 \text{ mg/kg 体重/日}$$

*：ヒトの代謝試験（1-（8））における尿及び糞便中への排泄率を適用

微生物学的 ADI については、EMEA においては 1998 年の評価において微生物学的 ADI は最も感受性の高かった *E.coli* の MIC₅₀ の 0.4μg/mL、結腸内容物 150mL、細菌が暴露される分面に糞中排泄率の 40%、ヒト体重に 60kg を適用する CVMP の算出式より、0.0025 mg/kg 体重/日と算出しているが、詳細なデータはなく、現時点において国際的コンセンサスが得られている VICH 算出式を採用するのが適切であると考えられる。

3. ADI の設定について

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、毒性学的データから導かれた値がより小さくなることから、オキシソ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る。

4. 食品健康影響評価

以上より、オキシソリニック酸の食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

オキシソリニック酸 0.021 mg/kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえて、暫定基準値の見直しを行う際に再確認することとする。

<別紙 1：代謝物/分解物等略称>

代謝物/分解物

略称	化学名
B	1-ethyl-7-hydroxy-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid
C	1-ethyl-6-hydroxy-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid
D	Glucuronide of 1-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo[1,3]dioxolo[4,5- <i>g</i>]quinoline-7-carboxylic acid
E	amino acid conjugate of 1-ethyl-7-hydroxy-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid
F	glucuronide of 1-ethyl-7-hydroxy-6-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid
G	conjugate of 1-ethyl-6,7-dihydroxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid
H	glucuronide of 1-ethyl-6-hydroxy-7-methoxy-4-oxo-1,4-dihydro-quinoline-3-carboxylic acid
UA	(未同定代謝物)
UB	(未同定代謝物)
UC	(未同定代謝物)
U-1	(未同定分解物)
U-3	(未同定分解物)

原体混在物

略称	化学名
イソ体	(原体混在物)
<i>N</i> -メチル体	(原体混在物)
脱エチル体	(原体混在物)
アミド体	(原体混在物)
脱エチレン体	(原体混在物)

<別紙 2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
DHT	ジヒドロテストステロン
DOPAC	3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸
Glu	グルコース (血糖)
Glob	グロブリン
hCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
His	ヒスタミン
HVA	3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル酢酸
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
L-DOPA	L-ジヒドロキシフェニルアラニン
LH	黄体形成ホルモン
LHRH	黄体形成ホルモン放出ホルモン
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
NA	ノルアドレナリン
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
Seg	分葉核好中球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数