

## 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、血中ならびに諸臓器への移行・残留性について検討されている。

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 mg/L、臓器 1 mg/kg）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 78~80）

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 (50kg・6)	30	10	72	48
豚 (13-32kg・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、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 mg/kg(L)、豚 0.02 mg/kg(L)）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 40mg/kg 投与群では全ての臓器に残留が認められ、20mg/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 81~84）

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、ウナギ）

ハマチ、ヤマメ、ニジマス、アユ、コイ、ウナギを用いてオキシリニック酸製剤（散剤）の混餌投与また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 85~92）

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 0.2mg/L)	24 (定量限界 1mg/kg)
	20	20		1	>24 (定量限界 0.2mg/L)	24 (定量限界 1mg/kg)
	11	30		2	48 (定量限界 0.2mg/L)	48 (定量限界 1mg/kg)
	11	60		2	48 (定量限界 0.2mg/L)	24 (定量限界 1mg/kg)
	17	30	強制経口投与	2	24 (定量限界 0.35mg/L)	24 (定量限界 1mg/kg)
	15	30	混餌投与	3	24 (定量限界 0.35mg/L)	24 (定量限界 1mg/kg)
ヤマメ	10	10	混餌投与	5	NT	120 (定量限界 1.5mg/kg)
ニジマス	50	25	混餌投与	7	NT	120 (定量限界 1.5g/kg)
アユ	40	20	混餌投与	7	NT	52 (定量限界 1mg/kg)
	40	40		7	NT	100 (定量限界 1mg/kg)
コイ	75	5	強制経口投与	1	72 (定量限界 0.2mg/L)	24 (定量限界 0.1mg/kg)
		10		1	72 (定量限界 0.2mg/L)	72 (定量限界 0.1mg/kg)
		20		1	120 (定量限界 0.2mg/L)	120 (定量限界 0.1mg/kg)

		40		1	144 (定量限界 0.2mg/L)	96 (定量限界 0.1mg/kg)
	20	10	混餌投与	7	96 (定量限界 0.1mg/L)	96 (定量限界 1mg/kg)
	20	20		7	144 (定量限界 0.1mg/L)	144 (定量限界 1mg/kg)
ウナギ	100	40	混餌投与	7	18日 (定量限界 0.1mg/L)	18日 (定量限界 1mg/kg)

\* : 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、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 93、94)

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 0.05mg/L)	10 日 (定量限界値 0.05mg/kg、腎臓のみ 0.1mg/kg)
		20	6	5 日 (定量限界値 0.05mg/L)	10 日 (定量限界値 0.05mg/kg、腎臓のみ 0.1mg/kg)
ウナギ	50	10	24	15 日 (定量限界値 0.1mg/L、5 尾プール材料では 0.05mg/L)	20 日 (定量限界値 0.05mg/kg、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、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℃) または水剤 (ニジマス・水温 10 及び 18℃) 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 (0.02mg/kg) 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℃水温群では、筋肉、肝臓ともに最終投与 21 日後、10℃水温群では 13 日後に検出限界未満になった。

アユの筋肉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 95)

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) 残留性試験 (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) の強制経口投与また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未満 (血清 0.01mg/L、筋肉 0.01mg/kg、肝臓 0.02 mg/kg、腎臓 0.03 mg/kg) 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 30mg/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 96、97)

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なるのに要する時間または日数  
(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(時間または日数)	臓器(時間または日数)
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未満 (<0.01 mg/kg) であった。(参照 24)

#### (8) 鶏卵移行試験 (鶏)

鶏を用い、オキシリニック酸を 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 (0.1µg/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 98)

## 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)	無作用量 (mg/kg 体重)	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、緊張性 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
		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 ( <i>in vitro</i> )	$10^{-4}$ g/mL	$10^{-3}$ g/mL	NAの収縮反応増強
	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 ( <i>in vitro</i> )	$10^{-5}$ 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 ( <i>in vitro</i> )	$10^{-6}$ 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

## 10. 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、99)

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 <sub>50</sub> (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*、痂皮/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。)
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

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*
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
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
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
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
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
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状なし
吸入	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	LC <sub>50</sub> (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*
		>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

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、消失また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 カ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 <sub>50</sub> (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	症状なし
経口	脱エチル体	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状なし
経口	アミド体	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状なし
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

#### 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。

血液生化学的検査では、全投与群の雄で AST/ALT 比の低値がみられた。なお、雌雄ともに 500 mg/kg 体重/日投与群までの用量で AST の低値がみられたが、用量依存性はなく、1,000 mg/kg 体重/日投与群では有意差はみられなかった。また、雌では、全投与群でクロールの高値、カリウムの低値あるいは低値傾向、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/あるいは比重量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、いずれも体重低値あるい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、無毒性量は雌雄共に 125 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 100)

### (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。

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が、腎障害を示唆するものとは考えられなかった。

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が、病理組織学的検査において腎障害を示唆する変化は認められず、重篤なものとは考え難かった。

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

<sup>1</sup>体重比重量のことを比重量という (以下同じ)。

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"> <li>・ 死亡例 5 匹</li> <li>・ 摂餌量低下 (第 1 週)</li> <li>・ TP 減少、BUN 増加、Glu 減少</li> <li>・ 脾・下垂体比重量増加</li> <li>・ 肝細胞萎縮 (死亡例のみ)、脾髄外造血亢進</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡例 3 匹</li> <li>・ 摂餌量低下 (第 1 週)</li> <li>・ 肝細胞萎縮 (死亡例のみ)</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡例 1 匹</li> <li>・ 痂皮、脱毛、出血、外傷、腫脹、潰瘍 (症状及び剖検所見)</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量増加 (第 2 週以降)、食餌効率低下</li> <li>・ AST 増加</li> <li>・ 削瘦/体型小型</li> <li>・ 肝、副腎及び腎比重量増加</li> <li>・ 皮膚炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 摂餌量増加 (第 2 週)、食餌効率低下</li> <li>・ Glu 減少</li> <li>・ 削瘦/体型小型</li> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>
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/日以上以上の投与群の雄及び 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。しかし他の検査において Glob の減少を招くと考えられる異常はなかった。これらの変化の原因として体重増加抑制による低栄養を考慮する必要があるが、その場合は通常 Alb も同様にあるいは Alb の方がより顕著に減少するはずであり、本試験で認められた Glob の減少の生物学的意義は不明であった。AST、ALT、Cre の減少については病理組織学的検査において肝障害を示唆する所見が認められず、低栄養による二次的変化と考えられた。

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

(5) 6カ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カ月間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 6カ月間亜急性毒性試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	3,000 ppm	10,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	26	78	277	813
	雌	19	67	245	696

一般的な臨床症状観察では、3,000 ppm以上投与群で指を噛む、ケージ内徘徊等の自己攻撃性を示す神経様症状の他、立毛や脱毛が認められた。

体重変化及び摂餌量では、臨床症状に関連性のある変動を示し、3,000 ppm以上投与群の雌雄で用量依存性のある体重低値あるいは増加抑制、摂餌量の低値がいずれも投与後1週間に顕著に認められた。これらの変化に回復性はみられたものの、投与3ヶ月目以降には同様の変動が認められた。

摂水量では、3,000 ppm以上投与群で摂水量の高値がみられ、日間変動が顕著であった。

尿検査では異常は認められなかった。

血液学的検査では、1,000 ppm 以上投与群<sup>2</sup>の雄で白血球数の低値がみられ、白血球百分率では好中球の減少傾向が認められた。

血液生化学的検査では、1,000 及び 10,000 ppm 投与群の雄及び 3,000 ppm 以上投与群の雌でカリウムの低値、10,000 ppm 以上投与群の雄でナトリウムの軽度な高値が認められた。

このことから、無毒性量は雄で 1,000 ppm (26 mg/kg 体重/日) 未満、雌で 1,000 ppm (19 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 101)

### 1.3. 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 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 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 28 に示されている。

眼検査において 200 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹及び雌 2 匹、40 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 匹の角膜に白色点が認められた。これらの動物のうち、200 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹を除く他の 4 匹の病変は、投与期間中に消失した。200 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 匹の角膜の白色点は、剖検時にも観察され、病理組織学的には角膜上皮の限局性肥厚及び限局性角膜線維化であった。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に角膜白色点が、雌に体重増加抑制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 44)

表 28 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
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重減少及び体重増加抑制</li> <li>・ 角膜白色点 (1 匹)</li> <li>・ 尿比重の増加</li> <li>・ RBC 減少、MCH 増加、MCHC 増加</li> <li>・ Alb 減少、TG 減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重減少</li> <li>・ 角膜白色点 (2 匹)</li> </ul>
40 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 角膜白色点 (1 匹)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 角膜白色点 (1 匹)</li> </ul>
8 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

#### (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar ラット [一群雌雄各 90 匹: 主群一群雌雄各 50 匹、衛星群一群雌

<sup>2</sup> 3%投与群の雄の各値は、生存例が 2 例のため平均値でのみ評価 (他の項目についても同様)。