



府食第 543 号
平成 23 年 6 月 30 日

厚生労働大臣
細川 律夫 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 22 年 9 月 9 日付け厚生労働省発食安 0909 第 3 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたオキシロニック酸に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

オキシロニック酸の一日摂取許容量を 0.021 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬・動物用医薬品評価書

オキシリニック酸

(第2版)

2011年6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) 水稲①	16
(2) 水稲②	17
(3) はくさい	18
(4) だいこん	18
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. 土壌残留試験	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	32
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)	37
(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) オキソ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	54
1. 毒性学的 ADI	54
2. 微生物学的 ADI	58
3. ADI の設定について	58
4. 食品健康影響評価	58
▪ 別紙 1：代謝物/分解物等略称	59
▪ 別紙 2：検査値等略称	60
▪ 別紙 3：作物残留試験成績	61
▪ 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、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2008年2月29日まで 国民からの御意見・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）
- 2009年 6月 4日 残留農薬基準値告示（参照102）

—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、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103～107）
- 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）

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)
寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）
見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）
小泉直子	長尾 拓	長尾 拓
長尾 拓	野村一正	野村一正
野村一正	畑江敬子	畑江敬子
畑江敬子	廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄
本間清一	本間清一	村田容常

*：2007年2月1日から *：2009年7月9日から
**：2007年4月1日から

(2011年1月7日から)
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

<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）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑

小澤正吾
小林裕子

成瀬一郎
布柴達男

若栗 忍

(2008年3月31日まで)

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

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
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

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
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠

根本信雄
平塚 明
藤本成明
細川正清
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

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏

佐々木有
代田眞理子
高木篤也

平塚 明
福井義浩
藤本成明

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

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
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

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)	小川 久美子	長尾 美奈子
井上 松久 (座長代理)	渋谷 淳	中村 政幸
青木 宙	嶋田 甚五郎	林 真
明石 博臣	鈴木 勝士	藤田 正一
江馬 眞	津田 修治	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)	下井 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 浩志
今田 由美子	寺本 昭二	吉田 緑
江馬 眞	頭金 正博	

(2008年4月1日から)

三森 国敏 (座長)	小川 久美子	戸塚 恭一
------------	--------	-------

井上 松久 (座長代理) 下井 香代子
青木 宙 津田 修治
今井 俊夫 寺岡 宏樹
今田 由美子 寺本 昭二
江馬 眞 頭金 正博

中村 政幸
能美 建彦
山崎 浩志
吉田 緑

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。また、今回新たに提出された急性神経毒性試験、90日間亜急性神経毒性試験等を用いて、追加評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット）、植物体内運命（水稻、はくさい及びだいこん）、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）、遺伝毒性等の試験成績である。

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（増加抑制）、精巢（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、ラットに精巢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面に糞中排泄率の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

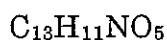
英名：5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo[1,3]dioxolo[4,5-g]quinoline-7-carboxylic acid

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

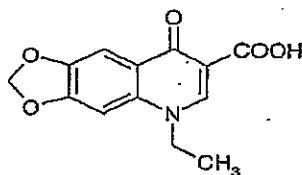
4. 分子式



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（だいこん、さんとうさい等）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）、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 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フェニル環の炭素を均一に ^{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) 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 [1.(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 (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}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 [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 44%以上と算出された。(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)
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)④. a. 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 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-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)

代謝物量の単位は尿又は糞中の放射能残留量に対する割合、%TRR 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(投与量に対する割合、%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
			糞	48.7	63.7
ラット /雌		尿	32.4	36.5	
		糞	20.6	64.5	
[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 24時間	最終投与後 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（1.00g）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 73）

表 6 ヒトにおける単回経口投与後の薬物動態

T _{max} (時間)	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	オキシリン酸のグルクロン酸化合物 ・胆汁複合体・変化したオキシリン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 水稲における放射能分布 (%TAR)

処理方法 試料	葉面処理			穂処理		
	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- 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、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 試料	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) 水稲②

[phe-¹⁴C]オキシソリニック酸溶液に水稲(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-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水稲のもみを暗所、25°C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 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。

浸漬したもみに付着した放射エネルギーはオキシリニック酸換算で 1.47 $\mu\text{g}/\text{粒}$ 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、 $[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ オキシリニック酸を 330 $\text{g ai}/\text{ha}$ 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
$[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ 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

$[\text{phe-}^{14}\text{C}]$ 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）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]オキシロニック酸混和（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-¹⁴C]オキシロニック酸を混和 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ロ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]オキシロ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。オキシロ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。オキシロ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ロ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]オキシロ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 $^{14}\text{CO}_2$ 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 13)

(3) 土壌表面光分解試験

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、[phe- ^{14}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、土壌表面光分解試験が実施された。

オキシリニック酸は土壌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

[phe- ^{14}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 に土壌を充填した土壌カラム上に [phe- ^{14}C]オキシリニック酸を乾土当たり 1 mg/kg 混和した土壌を添加し、暗条件下で蒸留水を 2.0 $\text{mL}/\text{時}$ で 2 週間滴下した。

いずれの土壌カラムにおいても、大部分の放射性成分は土壌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。土壌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、他に分解物は検出されなかった。土壌未抽出残渣を分画した結果、両土壌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) 土壌吸着試験①

4 種類の国内土壌[砂壤土(愛知)、壤土(茨城)、壤土(東京)及び埴壤土(高知)]を用いた土壌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)及び砂埴土(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。

オキシロ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]オキシロニック酸を 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℃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。オキシロ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、ごく一部のオキシロ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]オキシロニック酸を 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℃の暗条件下で14日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

オキシロ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]オキシロニック酸を 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℃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) する、水中光分解試験が実施された。

オキシロ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 pH 5 で 19.9% TAR (14日後)、pH 7 で 24.1% TAR (14日後)、pH 9 で 34.6% TAR

(7日後)の揮発性成分が生じ、その殆どが $^{14}\text{CO}_2$ であった。

pH 7及び9で2つの未同定分解物 U-1及びU-3が生成し、pH 7では、U-1が18.0%TAR(7日後)に、pH 9.0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pH 5、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(pH 7)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:300~400 nm)する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)