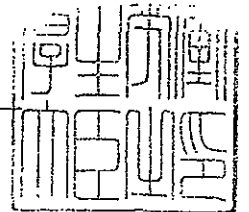


厚生労働省発食安第0303006号
平成 2 0 年 3 月 3 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和 2 2 年法律第 2 3 3 号）第 1 1 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬及び動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

エトキサゾール

平成 20 年 7 月 16 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 20 年 3 月 3 日厚生労働省発食安第 0303006 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくエトキサゾールに係る食品規格（食品中の農薬及び動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

エトキサゾール

1. 品目名：エトキサゾール (Etoxazole)

2. 用途：殺虫・殺ダニ剤

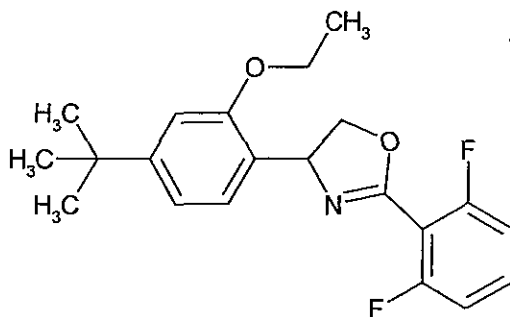
オキサゾリン環を有する殺虫・殺ダニ剤である。キチン生合成阻害により、脱皮不全となり作用すると考えられている。

3. 化学名：

(*RS*)-5-*tert*-butyl-2-[2-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl]phenetole (IUPAC)

2-(2,6-difluorophenyl)-4-[4-(1,1-dimethylethyl)-2-ethoxyphenyl]-4,5-dihydrooxazole (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式 $C_{21}H_{23}F_2NO_2$
分子量 359.4
水溶解度 $7.04 \times 10^{-5} \text{g/L}$ (20°C)
分配係数 $\log_{10} P_{ow} = 5.52$ (20°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

(1) 本薬の適用病害虫の範囲及び使用方法は以下のとおり。

①10%エトキサゾール水和剤

| 作物名 | 適用病害虫名 | 希釈倍率 | 使用液量 | 使用時期 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | エトキサゾールを含む農薬の使用回数 | |
|------------------|---------|------------|----------------------|----------|----------|------|-------------------|----|
| かんきつ (みかんを除く) | ミカンダニ | 2000～3000倍 | 200～ 700L /10a | 収穫14日前まで | 2回以内 | 散布 | 2回以内 | |
| | ミカンサビダニ | 2000倍 | | | | | | |
| みかん | ミカンダニ | 2000～3000倍 | | 収穫前日まで | | | | |
| | ミカンサビダニ | 2000倍 | | | | | | |
| りんご | リンゴハダニ | 2000～3000倍 | | 収穫14日前まで | | | | |
| | ナミハダニ | | | | | | | |
| なし | ハダニ類 | | | 収穫7日前まで | 1回 | | 1回 | |
| もも | モモサビダニ | | | | 2回以内 | | 2回以内 | |
| ぶどう | ハダニ類 | | | | 収穫14日前まで | | 1回 | 1回 |
| びわ | ミカンハダニ | | | | | | | |
| ネクタリン | ハダニ類 | 2000倍 | | | | | | |
| すもも | | | | | | | | |
| マンゴー | | | | | | | | |
| おうとう | | | | | | | | |
| いちじく | | | | | | | | |
| ホップ | | | | | | | | |
| きゅうり | | | | | | | | |
| すいか | | | | | | | | |
| メロン | | | | | | | | |
| とうがん | | | | | | | | |
| なす | | | | | | | | |
| いちご | | | | | | | | |
| あずき | | | 100～ 300L /10a | 収穫7日前まで | 2回以内 | 2回以内 | | |
| 茶 | カンザワハダニ | 1000～3000倍 | 200～ 400L /10a | 摘採14日前まで | 1回 | 1回 | | |

②7.5%エトキサゾールくん煙剤

| 適用場所 | 作物名 | 適用病虫害名 | 使用量 | 燻煙時間 | 使用時期 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | エトキサゾールを含む農薬の総使用回数 |
|--------------------|-----|--------|--|-------------------|--------|---------|------|--------------------|
| 温室、ビニールハウス等密閉できる場所 | いちご | ハダニ類 | くん煙室容積 100m ³ (床面積 50m ² ×高さ2m) 当たり使用量10g | 通常 10～15 時間 | 収穫前日まで | 1回 | くん煙 | 1回 |

③5%エトキサゾール・7.5%フェンプロパトリン水和剤

| 作物名 | 適用雑草名 | 希釈倍率 | 使用液量 | 使用時期 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | エトキサゾールを含む農薬の総使用回数 | フェンプロパトリンを含む農薬の総使用回数 |
|------|---|----------------|----------------------|----------|---------|----------------------|--------------------|----------------------|
| かんきつ | ミカンハダニ カメムシ類 チャノキイロアザミウマ | 1000～ 1500倍 | 200～ 700L /10a | 収穫21日前まで | 2回以内 | 散布 | 2回以内 | 4回以内 |
| | ミカンサビダニ | 1000倍 | | 収穫14日前まで | | | | |
| りんご | モモシンクイガ | 1500倍 | | | | | | |
| | リンゴハダニ ナミハダニ | 1000倍 | | | | | | |
| なし | シンクイムシ類 | 1000～ 1500倍 | 1000倍 | 収穫14日前まで | 2回以内 | 散布 | 2回以内 | 2回以内 |
| | ハダニ類 | 1000倍 | | | | | | |
| すいか | アブラムシ類 | 1500倍 | 150～ 350L /10a | 収穫前日まで | 2回以内 | 散布 | 2回以内 | 4回以内 |
| なす | ハダニ類 | 1000倍 | 200～ 400L /10a | 摘採21日前まで | | | | 1回 |
| 茶 | カンザワハダニ チャノキイロアザミウマ チャノコカクモンハマキ チャノミドリヒメヨコバイ チャノホソガ | | | | 1000倍 | 200～ 400L /10a | 摘採21日前まで | |

(2) 動物用医薬品としての使用方法

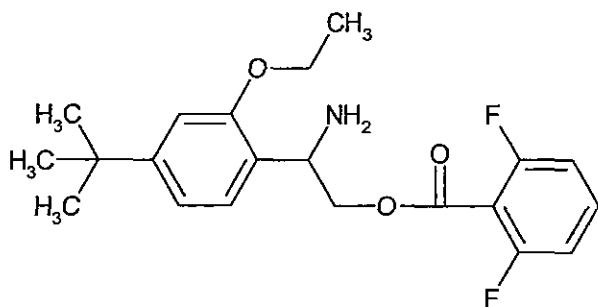
| 対象動物、使用方法 | | 使用国 | 休薬期間 |
|-----------|-------------------------------------|-----|-----------|
| 牛 | 1 mg/kg 体重を単回背中線に沿って滴下 (搾乳牛を除く。) | 日本 | 最終投与後 7 日 |

6. 作物残留試験

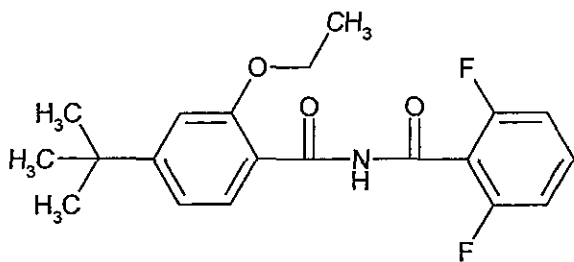
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ エトキサゾール
- ・ 2-アミノ-2-(4-*tert*-ブチル-2-エトキシフェニル) エチル 2,6-ジフルオロベンゾエート (アミノエステル)
- ・ *N*-(2,6-ジフルオロベンゾイル)-4-*tert*-ブチル-2-エトキシベンズアミド(ジベンズアミド)



アミノエステル



ジベンズアミド

② 分析法の概要

エトキサゾール及びジベンズアミド

試料をアセトンで抽出し、多孔性ケイソウ土カラム、シリカゲルミニカラム及びフロリジルミニカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (NPD^{注)}) を用いて定量する。

注) NPD : Nitrogen Phosphorus Detector (窒素リン検出器)

アミノエステル

試料を塩酸酸性下アセトンで抽出し、加水分解を行った後、多孔性ケイソウ土カラムで精製する。無水トリフルオロ酢酸を加えて TFA 化し、C₁₈ミニカラム、フロリジルミニカラム及びシリカゲルミニカラムで精製した後、ガスクロマトグラフ (NPD) を用いて定量する。

定量限界 各成分 : 0.01~0.05 ppm

なお、アミノエステル及びジベンズアミドについては、エトキサゾールに換算した値を示している。また、総エトキサゾールについてはエトキサゾール及びアミノエステルの和をエトキサゾールに換算した値を示している。

(2) 作物残留試験結果

代謝物について特に記載がないものについては、分析が実施されていない。

①みかん

みかん(果肉)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後21~45日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.02、0.02 ppm

アミノエステル：0.02、0.02 ppm

ジベンズアミド：<0.01、0.01 ppm

みかん(果皮)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後21~45日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：2.09、1.14 ppm

アミノエステル：1.75、1.15 ppm

ジベンズアミド：0.06、0.13 ppm

みかん(果肉)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(500, 600L/10a)したところ、散布後1~21日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.04、0.17 ppm

みかん(果皮)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(500, 600L/10a)したところ、散布後1~21日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：1.46、3.79 ppm

みかん(果肉)を用いた作物残留試験(2例)において、5%水和剤の1,000倍希釈液を計2回散布(500, 800L/10a)したところ、散布後21~46日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、800L/10a散布された試験は適用範囲内で行われていない。

エトキサゾール：<0.01、<0.01 ppm

アミノエステル：<0.01、<0.01 ppm

ジベンズアミド：<0.01、<0.01 ppm

みかん(果皮)を用いた作物残留試験(2例)において、5%水和剤の1,000倍希釈液を計2回散布(500, 80L/10a)したところ、散布後21~46日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、80L/10a散布された試験は適用範囲内で行われていない。

エトキサゾール : 0.52、0.38 ppm

アミノエステル : 0.18、0.19 ppm

ジベンズアミド : 0.03、0.07 ppm

②なつみかん

なつみかん(果肉)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後21~45日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール : 0.01、0.02 ppm

アミノエステル : <0.01、<0.01 ppm

ジベンズアミド : <0.01、<0.01 ppm

なつみかん(果皮)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を2回散布(500L/10a)したところ、散布後21~45日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール : 0.33、0.40 ppm

アミノエステル : 0.39、0.25 ppm

ジベンズアミド : 0.02、0.02 ppm

なつみかん(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を1~2回散布(500L/10a)したところ、散布後14~42日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール : 0.10、0.10 ppm

なつみかん(果肉)を用いた作物残留試験(2例)において、5%水和剤の1,000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後21~45日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール : 0.01、<0.01 ppm

アミノエステル : <0.01、<0.01 ppm

ジベンズアミド : <0.01、<0.01 ppm

なつみかん(果皮)を用いた作物残留試験(2例)において、5%水和剤の1,000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後21~45日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール : 0.62、0.40 ppm

アミノエステル : 0.27、0.13 ppm

ジベンズアミド : 0.05、0.04 ppm

なつみかん(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、5%水和剤の1,000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後21~45日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.16、0.11 ppm

アミノエステル：0.08、0.04 ppm

ジベンズアミド：0.02、0.01 ppm

③ゆず

ゆず(果実)を用いた作物残留試験(1例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後21~45日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.12 ppm

アミノエステル：0.02 ppm

ジベンズアミド：0.02 ppm

ゆず(果実)を用いた作物残留試験(1例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後14~21日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.10 ppm

ゆず(果実)を用いた作物残留試験(1例)において、5%水和剤の1,000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後21~45日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.06 ppm

アミノエステル：0.08 ppm

ジベンズアミド：0.03 ppm

④すだち

すだち(果実)を用いた作物残留試験(1例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後21~45日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.08 ppm

アミノエステル：0.01 ppm

ジベンズアミド：0.01 ppm

すだち(果実)を用いた作物残留試験(1例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後14~21日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.22 ppm

すだち(果実)を用いた作物残留試験(1例)において、5%水和剤の1,000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後21~45日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.05 ppm

アミノエステル：0.01 ppm

ジベンズアミド：0.04 ppm

⑤りんご

りんご(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後13^{註2)}~30日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.11、0.04 ppm

アミノエステル：0.05、0.02 ppm

ジベンズアミド：<0.01、<0.01 ppm

りんご(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、5%水和剤の1,000倍希釈液を計2回散布(625, 500L/10a)したところ、散布後13^{註2)}~28日の最大残留量は以下のとおりであった。

総エトキサゾール：0.02、0.10 ppm

ジベンズアミド：<0.01、<0.01 ppm

⑥なし

なし(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後14~30日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.12、0.10 ppm

アミノエステル：0.03、0.04 ppm

ジベンズアミド：0.02、0.06 ppm

なし(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、5%水和剤の1,000倍希釈液を計2回散布(450, 500L/10a)したところ、散布後14~30日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

エトキサゾール：0.07、0.03 ppm

アミノエステル：0.02、0.02 ppm

ジベンズアミド：0.03、0.02 ppm

⑦もも

もも(果肉)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(500L/10a)したところ、散布後7~21日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：<0.01、<0.01 ppm
アミノエステル：<0.01、<0.01 ppm
ジベンズアミド：<0.01、<0.01 ppm

⑧おうとう

おうとう(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2000倍希釈液を1回散布(500L/10a)したところ、散布後14~30日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.18、0.10 ppm
アミノエステル：0.17、0.10 ppm
ジベンズアミド：0.03、0.02 ppm

⑨きゅうり

きゅうり(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を1回散布(200L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.07、0.10 ppm
アミノエステル：0.01、0.01 ppm
ジベンズアミド：0.02、0.01 ppm

⑩なす

なす(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を1回散布(200L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.11、0.14 ppm
アミノエステル：0.01、0.02 ppm
ジベンズアミド：0.01、0.02 ppm

なす(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、5%水和剤の1,500倍希釈液を1回散布(200L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.01、0.07 ppm
アミノエステル：0.01、0.02 ppm
ジベンズアミド：0.01、<0.01 ppm

⑪すいか

すいか(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を1回散布(200L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.02、0.01 ppm

アミノエステル：0.01、<0.01 ppm
ジベンズアミド：<0.01、<0.01 ppm

すいか(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、5%水和剤を1,000倍希釈したものを2回散布(250L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量は以下のとおりであった。

総エトキサゾール：0.03、<0.01 ppm
ジベンズアミド：<0.01、<0.01 ppm

⑫メロン

メロン(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(200L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：<0.01、<0.01 ppm
アミノエステル：<0.01、<0.01 ppm
ジベンズアミド：<0.01、<0.01 ppm

⑬いちご

いちご(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を1回散布(200L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.08、0.18 ppm
アミノエステル：0.06、0.11 ppm
ジベンズアミド：<0.01、<0.01 ppm

いちご(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、7.5%くん煙剤で1回くん煙(20g/200m³)したところ、くん煙後1~7日の最大残留量は以下のとおりであった。

総エトキサゾール：0.07、0.11 ppm
ジベンズアミド：<0.01、<0.01 ppm

⑭茶

茶(荒茶)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の1,000倍希釈液を1回散布(400L/10a)したところ、散布後14~21日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：2.61、5.98 ppm
アミノエステル：1.03、1.24 ppm
ジベンズアミド：0.06、0.08 ppm

茶(浸出液)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の1,000倍希釈液を1回散布(400L/10a)したところ、散布後14~21日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.04、0.06 ppm
アミノエステル：0.02、0.02 ppm
ジベンズアミド：<0.02、<0.02 ppm

茶(荒茶)を用いた作物残留試験(2例)において、5%水和剤の500倍希釈液を計2回散布(400L/10a)したところ、散布後21日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

エトキサゾール：0.82、0.78 ppm
アミノエステル：0.42、0.42 ppm
ジベンズアミド：0.04、0.04 ppm

茶(浸出液)を用いた作物残留試験(2例)において、5%水和剤の500倍希釈液を2回散布(400L/10a)したところ、散布後21日の最大残留量は以下のとおりであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

エトキサゾール：<0.02、<0.02 ppm
アミノエステル：<0.02、<0.02 ppm
ジベンズアミド：<0.02、<0.02 ppm

⑮びわ

びわ(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(600L/10a)したところ、散布後7~21日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：<0.01、<0.01 ppm
アミノエステル：<0.01、<0.01 ppm
ジベンズアミド：<0.01、<0.01 ppm

⑯あずき

あずき(乾燥子実)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(200L/10a)したところ、散布後7~21日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：<0.01、0.06 ppm
アミノエステル：<0.01、0.02 ppm
ジベンズアミド：<0.01、0.01 ppm

⑰ホップ

ホップ(乾花)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を1回散布(700L/10a)したところ、散布後7~22日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：3.94、6.51 ppm

アミノエステル：0.91、1.98 ppm

ジベンズアミド：0.14、0.24 ppm

⑱ぶどう

ぶどう(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を1回散布(350L/10a)したところ、散布後7~21日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.03、0.17 ppm

アミノエステル：0.09、0.10 ppm

ジベンズアミド：<0.01、0.01 ppm

⑲いちじく

いちじく(果実)を用いた作物残留試験(1例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を1回散布(400L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量は以下のとおりであった。

総エトキサゾール：0.12 ppm

ジベンズアミド：<0.01 ppm

いちじく(果実)を用いた作物残留試験(1例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を1回散布(350L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量は以下のとおりであった。

総エトキサゾール：0.12 ppm

⑳すもも

すもも(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(300, 400L/10a)したところ、散布後7~21日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.18、0.03 ppm

㉑ネクタリン

ネクタリン(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(400, 500L/10a)したところ、散布後7~21日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.18、0.14 ppm

㉒マンゴー

マンゴー(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(400L/10a)したところ、散布後7~21日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.10、0.03 ppm

㊸とうがん

とうがん(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、10%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(300L/10a)したところ、散布後1~7日の最大残留量は以下のとおりであった。

エトキサゾール：0.04、0.02 ppm

これらの試験結果の概要については、別紙1-1、海外で実施された作物残留試験成績の結果の概要については、別紙1-2を参照。

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大使用条件下の作物残留試験)を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

(参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

注2) 経過日数13日の試験については、本来最大使用条件下として定められた14日の試験成績の誤差範囲内とみなし、当該試験成績を残留基準値の検討を行う際の参考としている。

注3) 適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

7. 乳牛における残留試験

乳牛に対して飼料中濃度としてエトキサゾール0、1、3、10 ppmに相当する量を含むゼラチンカプセルを28日間にわたり摂食させ、最終投与後1日における牛乳、筋肉、脂肪中のエトキサゾール含量を、腎臓中のエトキサゾール、代謝物1含量を、肝臓中のエトキサゾール、代謝物1及び代謝物20をそれぞれ測定した(検出限界：エトキサゾール0.005 ppm、代謝物0.01 ppm)。

その結果、代謝物については代謝物1が10 ppm投与群の腎臓において0.069 ppm認められた以外はいずれも定量限界未満であった。

エトキサゾールの各部位での結果は表を参照。

上記の結果に関連して、オーストラリアでは、乳牛における最大理論的飼料由来負荷(MTDB^㉞)は0.23 ppmと評価している。

表. 組織中のエトキサゾールの残留(ppm)

| | 筋肉 | 脂肪 | 肝臓 | 腎臓 | 乳 |
|--------|--------|-------|--------|--------|---------------|
| 1 ppm | <0.005 | 0.011 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| 3 ppm | <0.005 | 0.026 | 0.006 | <0.005 | <0.005 |
| 10 ppm | <0.005 | 0.082 | 0.017 | <0.005 | 0.0061-0.0093 |

注) 最大理論的飼料由来負荷 (Maximum Theoretical Dietary Burden: MTD B) : 飼料として用いられる全ての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。

(参考: Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

8. 産卵鶏における残留試験

産卵鶏における移行性試験は実施されていないが、別途代謝試験が実施されている。異なる2種類の部位を¹⁴Cで標識したエトキサゾールを飼料中濃度として11 ppm又は12 ppmに相当する量を含むゼラチンカプセルを産卵鶏に対して5日間投与し、筋肉、脂肪、肝臓及び鶏卵中に含まれるエトキサゾール及び各代謝物の同定を行った(定量限界: 0.001 ppm)。

エトキサゾールは、組織中放射中濃度として筋肉中では50.7~82.7%TRR (0.008~0.065 ppm)、脂肪では89.9~92.1%TRR (0.55~0.69 ppm)、肝臓では3.0~3.2%TRR (0.057~0.078 ppm)、卵黄では55.9~62.0%TRR (0.10~0.11 ppm)、卵白では22.5%TRR (0.003 ppm)を占めていた。

上記の結果に関連して、オーストラリアではMTDBを0.043 ppmと評価している。

9. 動物用医薬品の対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

- ・ エトキサゾール

②分析法の概要

ガスクロマトグラフ法により、対象動物各組織における残留性が検証されている。

(2) 組織における残留

- ① ウシにエトキサゾールとして1 mg/kg体重(常用量)を単回背中線に沿って滴下した。最終投与後7日の筋肉(投与部位直下)、大腿筋、皮下脂肪及び腎周囲脂肪におけるエトキサゾール濃度を以下に示す。

エトキサゾールとして1 mg/kg体重を単回経皮投与した時の食用組織中のエトキサゾール濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 (投与部位直下) | 大腿筋 | 皮下脂肪 | 腎周囲脂肪 |
|----------------|----------------|-------|-------|-------|
| 7 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

数値は、分析値を示す。

検出限界: 0.05 ppm

- ② ウシにエトキサゾールとして 1 mg/kg 体重（常用量）を単回背中線に沿って滴下した。最終投与後 1、3 及び 7 日の血漿中におけるエトキサゾール濃度を以下に示す。

エトキサゾールとして 1 mg/kg 体重を単回経皮投与した時の血漿中のエトキサゾール濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 血漿 |
|----------------|-------|
| 1 | <0.05 |
| 3 | <0.05 |
| 7 | <0.05 |

数値は、分析値を示す。

検出限界：0.05ppm

試験結果の詳細については、別紙 1-3 を参照。

10. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 15 年 8 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0805006 号及び第 24 条第 2 項の規定に基づき、平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305008 号により食品安全委員会あて意見を求めたエトキサゾールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：4.01 mg/kg 体重/day（発がん性は認められなかった）

（動物種） ラット

（投与方法） 混餌

（試験の種類） 慢性毒性／発がん性併合試験

（期間） 2 年間

安全係数：100

ADI：0.04 mg/kg 体重/day

11. 諸外国における状況

JMPR における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国においておうとう、ホップ等に、オーストラリアにおいてりんご、綿実等に、基準が設定されている。

1.2. 基準値案

(1) 残留の規制対象

エトキサゾール本体のみ

作物残留試験において、エトキサゾール、アミノエステル及びジベンズアミドの分析が行われており、アミノエステルについては、エトキサゾールと比較して同程度以上の残留が認められるが、前回の基準設定の際にエトキサゾール本体のみとしたこと及び急性毒性試験及び遺伝毒性試験において生体にとって特段問題は認められないこと、ジベンズアミドについては、エトキサゾールと比較して十分に低い残留であることから、アミノエステル及びジベンズアミドを農産物の規制対象として含めないこととした。動物移行性試験において一部代謝物の残留が認められているものの、代謝物の残留量が低いことから畜産物についてもエトキサゾールのみを規制対象とすることとした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてエトキサゾールのみを設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のエトキサゾールが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量(TMDI)）のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下におこなった。

| | TMDI / ADI (%) ^{注)} |
|-------------|------------------------------|
| 国民平均 | 4.4 |
| 幼小児 (1~6歳) | 10.9 |
| 妊婦 | 4.2 |
| 高齢者 (65歳以上) | 4.9 |

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

エトキサゾール作物残留試験一覧表

| 農作物 | 試験圃場数 | 試験条件 | | | | 最大残留量 (ppm) 【エトキサゾール/アミノエステル/ジベンズアミド】 |
|---------------|-------|----------|--------------------------|----|--|--|
| | | 剤型 | 使用量・使用方法 | 回数 | 経過日数 | |
| みかん (果肉) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 500L/10a | 2回 | 21, 30, 45日 | 圃場A:0.02*/0.02**/<0.01* (*2回、21日 **2回、30日) 圃場B:0.02**/0.02*/0.01** (*2回、21日 **2回、30日) |
| みかん (果皮) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 500L/10a | 2回 | 21, 30, 45日 | 圃場A:2.09*/1.75*/0.06** (*2回、30日 **2回、45日) 圃場B:1.14*/1.15*/0.13** (*2回、21日 **2回、30日) |
| みかん (果肉) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 500, 600L/10a | 2回 | <u>1</u> , 3, 7, 10, 17日 1, 3, 7, 14, 21日 | 圃場A:0.04/-/- 圃場B:0.17/-/- |
| みかん (果皮) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 500, 600L/10a | 2回 | <u>1</u> , 3, 7, 10, 17日 1, 3, 7, 14, 21日 | 圃場A:1.46/-/- 圃場B:3.79/-/- |
| みかん (果肉) | 2 | 5%水和剤 | 1000倍散布 500, 800L/10a | 2回 | <u>21</u> , 30, 45日 21, 31, 46日 | 圃場A:<0.01/<0.01/<0.01 圃場B:0.02/<0.01/<0.01 (2回、21日) (#) |
| みかん (果皮) | 2 | 5%水和剤 | 1000倍散布 500, 800L/10a | 2回 | <u>21</u> , 30, 45日 21, 31, 46日 | 圃場A:0.52/0.18/0.03 圃場B:0.38/0.19/0.07 (2回、21日) (#) |
| なつみかん (果肉) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 500L/10a | 2回 | 21, 30, 45日 | 圃場A:<0.01/<0.01/<0.01 (2回、21日) 圃場B:<0.01/<0.01/<0.01 (2回、21日) |
| なつみかん (果皮) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 500L/10a | 2回 | 21, 30, 45日 | 圃場A:0.33*/0.39**/0.02** (*2回、21日 **2回、45日) 圃場B:0.40**/0.25*/0.02** (*2回、21日 **2回、30日) |
| なつみかん (果実) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 500L/10a | 2回 | 14, 21, 28, 42日 | 圃場A:0.10/-/- 圃場B:0.10/-/- |
| なつみかん (果肉) | 2 | 5%水和剤 | 1000倍散布 500L/10a | 2回 | <u>21</u> , 30, 45日 | 圃場A:0.01/<0.01/<0.01 圃場B:<0.01/<0.01/<0.01 |
| なつみかん (果皮) | 2 | 5%水和剤 | 1000倍散布 500L/10a | 2回 | <u>21</u> , 30, 45日 | 圃場A:0.62/0.27/0.05 圃場B:0.40/0.13*/0.04 (*2回、30日) |
| なつみかん (果実) | 2 | 5%水和剤 | 1000倍散布 500L/10a | 2回 | <u>21</u> , 30, 45日 | 圃場A:0.16/0.08/0.02* (*2回、30日) 圃場B:0.11/0.04*/0.01** (*2回、30日 **2回、45日) |

| 農作物 | 試験圃場数 | 試験条件 | | | | 最大残留量 (ppm) 【エトキサゾール/アミノエステル/ジベンズアミド】 |
|--------------|-------|----------|--------------------------|----|-------------------------------------|---|
| | | 剤型 | 使用量・使用方法 | 回数 | 経過日数 | |
| ゆず (果実) | 1 | 10%フロアブル | 2000倍散布 500L/10a | 2回 | 21, 30, 45日 | 圃場A:0.12/0.02*/0.02* (*2回、45日) |
| ゆず (果実) | 1 | 10%フロアブル | 2000倍散布 500L/10a | 2回 | 14, 21日 | 圃場A:0.10/-/- |
| ゆず (果実) | 1 | 5%水和剤 | 1000倍散布 500L/10a | 2回 | 21, 30, 45日 | 圃場A:0.06/0.08/0.03 |
| すだち (果実) | 1 | 10%フロアブル | 2000倍散布 500L/10a | 2回 | 21, 30, 45日 | 圃場A:0.08/0.01/0.01 (2回、21日) |
| すだち (果実) | 1 | 10%フロアブル | 2000倍散布 500L/10a | 2回 | 14, 21日 | 圃場A:0.22/-/- |
| すだち (果実) | 1 | 5%水和剤 | 1000倍散布 500L/10a | 2回 | 21, 30, 45日 | 圃場A:0.05/0.01*/0.04 (*2回、30日) |
| りんご (果実) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 500L/10a | 2回 | 14, 21, 30日 ----- 13, 20, 30日 | 圃場A:0.11/0.05/<0.01 圃場B:0.04/0.02/<0.01 (2回、13日) |
| りんご (果実) | 2 | 5%水和剤 | 1000倍散布 625, 500L/10a | 2回 | 13, 20, 28日 ----- 14, 21, 28日 | 圃場A:0.02/<0.01 (2回、13日) (※) 圃場B:0.10/<0.01 (※) |
| なし (果実) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 500L/10a | 2回 | 14, 21, 30日 | 圃場A:0.12/0.03*/0.02 (*2回、21日) 圃場B:0.10/0.04*/0.06* (*2回、21日) |
| なし (果実) | 2 | 5%水和剤 | 1000倍散布 500, 450L/10a | 2回 | 14, 21, 30日 | 圃場A:0.07/0.02/0.03 圃場B:0.03/0.02/0.02 |
| もも (果肉) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 500L/10a | 2回 | 7, 14, 21日 | 圃場A:<0.01/<0.01/<0.01 圃場B:<0.01/<0.01/<0.01 |
| おうとう (果実) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 500L/10a | 2回 | 14, 21, 30日 ----- 14, 21, 29日 | 圃場A:0.18/0.17*/0.03 (*2回、21日) 圃場B:0.10/0.10/0.02 |
| きゅうり (果実) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 200L/10a | 1回 | 1, 3, 7日 | 圃場A:0.07/0.01/0.02 圃場B:0.10*/0.01/0.01 (*1回、3日) |

| 農作物 | 試験圃場数 | 試験条件 | | | | 最大残留量 (ppm) 【エトキサゾール/アミノエステル/ジベンズアミド】 |
|---------------|-------|----------|---------------------------|----|------------|--|
| | | 剤型 | 使用量・使用方法 | 回数 | 経過日数 | |
| なす (果実) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 200L/10a | 1回 | 1, 3, 7日 | 圃場A:0.11/0.01/<0.01 圃場B:0.14/0.02*/0.02 (*1回、7日) |
| なす (果実) | 2 | 5%水和剤 | 1500倍散布 200L/10a | 1回 | 1, 3, 7日 | 圃場A:0.01/0.01/<0.01 圃場B:0.07/0.02/<0.01 |
| すいか (果実) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 200L/10a | 2回 | 1, 3, 7日 | 圃場A:0.02**/0.01*/<0.01 (*2回、3日 **2回、7日) 圃場B:0.01/<0.01/<0.01 |
| すいか (果実) | 2 | 5%水和剤 | 1000倍散布 250L/10a | 2回 | 1, 3, 7日 | 圃場A:0.03/<0.01 (2回、7日) (※) 圃場B:<0.01/<0.01 (※) |
| メロン (果実) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 200L/10a | 2回 | 1, 3, 7日 | 圃場A:<0.01/<0.01/<0.01 圃場B:<0.01/<0.01/<0.01 |
| いちご (果実) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 200L/10a | 1回 | 1, 3, 7日 | 圃場A:0.08/0.06/<0.01 圃場B:0.18*/0.11*/<0.01 (*1回、3日) |
| いちご (果実) | 2 | 7.5%くん煙剤 | 20g/200m ³ くん煙 | 1回 | 1, 3, 7日 | 圃場A:0.07/<0.01 (※) 圃場B:0.11/<0.01 (※) |
| 茶 (あら茶) | 2 | 10%フロアブル | 1000倍散布 400L/10a | 1回 | 14, 21日 | 圃場A:2.61/1.03/0.06 圃場B:5.98/1.24/0.08 |
| 茶 (浸出液) | 2 | 10%フロアブル | 1000倍散布 400L/10a | 1回 | 14, 21日 | 圃場A:0.04/0.02*/<0.02 (*1回、21日) 圃場B:0.06/0.02/<0.02 |
| 茶 (あら茶) | 2 | 5%水和剤 | 500倍散布 400L/10a | 2回 | 21日 | 圃場A:0.82/0.42/0.04 (2回、21日) (#) 圃場B:0.78/0.42/0.04 (2回、21日) (#) |
| 茶 (浸出液) | 2 | 5%水和剤 | 500倍散布 400L/10a | 2回 | 21日 | 圃場A:<0.02/<0.02/<0.02 (2回、21日) (#) 圃場B:<0.02/<0.02/<0.02 (2回、21日) (#) |
| びわ (果実) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 600L/10a | 2回 | 7, 14, 21日 | 圃場A:<0.01/<0.01/<0.01 圃場B:<0.01/<0.01/<0.01 |
| あずき (乾燥子実) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 200L/10a | 2回 | 7, 14, 21日 | 圃場A:<0.01/<0.01/<0.01 圃場B:0.06/0.02/0.01 |

| 農作物 | 試験圃 場数 | 試験条件 | | | | 最大残留量 (ppm) 【エトキサゾール/アミノエステル/ジベンズアミド】 |
|---------------|-----------|----------|--------------------------|----|----------------------------------|--|
| | | 剤型 | 使用量・使用方法 | 回数 | 経過日数 | |
| ホップ (乾花) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 700L/10a | 1回 | <u>7</u> , 14, 21日 8, 15, 22日 | 圃場A: 3.94/0.91*/0.14 (*1回、14日) 圃場B: 6.51/1.98/0.24 |
| ぶどう (果実) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 350L/10a | 1回 | <u>7</u> , 14, 21日 | 圃場A: 0.03/0.09/<0.01 (1回、14日) 圃場B: 0.17/0.10*/0.01* (*1回、14日) |
| いちじく (果実) | 1 | 10%フロアブル | 2000倍散布 400L/10a | 1回 | <u>1</u> , 3, 7日 | 圃場A: 0.12/<0.01 (※) |
| いちじく (果実) | 1 | 10%フロアブル | 2000倍散布 350L/10a | 1回 | <u>1</u> , 3, 7日 | 圃場A: 0.12/-- (※) |
| すもも (果実) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 300, 400L/10a | 2回 | <u>7</u> , 14, 21日 | 圃場A: 0.18/--/-- 圃場B: 0.03/--/-- |
| ネクタリン (果実) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 400, 500L/10a | 2回 | <u>7</u> , 14, 21日 | 圃場A: 0.18/--/-- 圃場B: 0.14/--/-- |
| マンゴー (果実) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 400L/10a | 2回 | <u>7</u> , 14, 21日 | 圃場A: 0.10/--/-- 圃場B: 0.03/--/-- |
| とうがん (果実) | 2 | 10%フロアブル | 2000倍散布 300L/10a | 2回 | <u>1</u> , 3, 7日 | 圃場A: 0.04/--/-- (2回、3日) 圃場B: 0.02/--/-- |

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

最大残留量の項に (※) の記載のあるものについては総エトキサゾール/ジベンズアミドの残留量を記載している。

最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

エトキサゾール海外作物残留試験一覧表

| 農作物 | 試験圃場 | 試験条件 | | | | 最大残留量 (ppm) |
|---------------|------|----------|------------------|----|--|--|
| | | 剤型 | 使用量・使用方法 | 回数 | 経過日数 | |
| 綿実 (種子) | 5 | 11%水和剤 | 38.5 g ai/ha | 1回 | 21, 28, 35日 | 圃場A:0.03 (1回、35日) 圃場B:<0.01 圃場C:0.07 (1回、28日) 圃場D:0.10 (1回、28日) 圃場E:0.02 |
| 綿実 (種子) | 2 | 11%水和剤 | 77 g ai/ha | 1回 | 21, 28, 35日 | 圃場A:0.03 (1回、35日) (#) 圃場B:0.03 (1回、21日) (#) |
| 綿実 (くず) | 3 | 11%水和剤 | 38.5 g ai/ha | 1回 | 21, 28, 35日 | 圃場A:0.25 (1回、35日) 圃場B:0.40 (1回、28日) 圃場C:3.3 (1回、35日) |
| もも (果実) | 1 | 11%水和剤 | 3.85g ai/100L 散布 | 2回 | 21, 28日 | 圃場A:0.05 (2回、21日) (#) |
| もも (果実) | 1 | 16%乳剤 | 4g ai/100L 散布 | 2回 | 21, 28日 | 圃場A:0.04 (2回、21日) (#) |
| もも (果実) | 1 | 11%水和剤 | 3.85g ai/100L 散布 | 2回 | 28, 42, 56日 | 圃場A:<0.01 (2回、28日) (#) |
| もも (果実) | 2 | 11%水和剤 | 3.85g ai/100L 散布 | 2回 | 7日 | 圃場A:<0.01 (2回、7日) (#) 圃場B:0.010 (2回、7日) (#) |
| ネクタリン (果実) | 1 | 11%水和剤 | 3.85g ai/100L 散布 | 2回 | 21, 28日 | 圃場A:<0.01 (1回、21日) (#) |
| ネクタリン (果実) | 1 | 16%乳剤 | 4g ai/100L 散布 | 2回 | 21, 28日 | 圃場A:<0.01 (1回、21日) (#) |
| ネクタリン (果実) | 1 | 11%水和剤 | 3.85g ai/100L 散布 | 2回 | 28, 42, 56日 | 圃場A:<0.01 (2回、28日) (#) |
| ネクタリン (果実) | 2 | 11%水和剤 | 3.85g ai/100L 散布 | 2回 | 7日 | 圃場A:0.124 (2回、7日) (#) 圃場B:0.010 (2回、7日) (#) |
| アーモンド (外皮) | 5 | 72%顆粒水和剤 | 61g ai/A 散布 | 2回 | 28日 ----- 28, 35日 ----- 28日 | 圃場A:1.48 (2回、28日) (#) 圃場B:0.16 (2回、28日) (#) 圃場C:0.16 (2回、28日) (#) 圃場D:0.32 (2回、28日) (#) 圃場E:0.14 (2回、28日) (#) |
| アーモンド (外皮) | 1 | 72%顆粒水和剤 | 122g ai/A 散布 | 2回 | 28日 | 圃場A:0.46 (2回、28日) (#) |
| アーモンド (果実) | 5 | 72%顆粒水和剤 | 61g ai/A 散布 | 2回 | 28日 ----- 28, 35日 ----- 28日 | 圃場A:<0.005 (2回、28日) (#) 圃場B:<0.005 (2回、28日) (#) 圃場C:<0.005 (2回、28日) (#) 圃場D:<0.005 (2回、28日) (#) 圃場E:0.005 (2回、28日) (#) |
| アーモンド (果実) | 1 | 72%顆粒水和剤 | 122g ai/A 散布 | 2回 | 28日 | 圃場A:<0.005 (2回、28日) (#) |
| おうとう (果実) | 13 | 72%顆粒水和剤 | 0.135 lbs/A 散布 | 2回 | 6日 ----- 7日 ----- 7, 10, 14日 ----- 8日 ----- 7日 ----- 6日 ----- 8, 10, 13日 ----- 7日 ----- 8日 | 圃場A:0.20 (2回、6日) (#) 圃場B:0.24 (2回、7日) (#) 圃場C:0.24 (2回、7日) (#) 圃場D:0.36 (2回、7日) (#) 圃場E:0.22 (2回、7日) (#) 圃場F:0.32 (2回、8日) (#) 圃場G:0.56 (2回、8日) (#) 圃場H:0.17 (2回、7日) (#) 圃場I:0.104 (2回、7日) (#) 圃場J:0.16 (2回、6日) (#) 圃場K:0.096 (2回、8日) (#) 圃場L:0.10 (2回、7日) (#) 圃場M:0.14 (2回、8日) (#) |

| 農作物 | 試験圃場 | 試験条件 | | | 経過日数 | 最大残留量 (ppm) |
|-------------|-------------------------|----------|----------------|----|-----------------|-------------------------|
| | | 剤型 | 使用量・使用方法 | 回数 | | |
| なし (果実) | 9 | 80%水和剤 | 61g ai/A 散布 | 2回 | 14, 21, 28, 35日 | 圃場A:0.0538 (2回、14日) (#) |
| | | | | | 28日 | 圃場B:0.0449 (2回、28日) (#) |
| | | | | | 29日 | 圃場C:0.0162 (2回、28日) (#) |
| | | | | | 28日 | 圃場D:0.0316 (2回、29日) (#) |
| | | | | | 28日 | 圃場E:0.0547 (2回、29日) (#) |
| | | | | | 28日 | 圃場F:0.1314 (2回、29日) (#) |
| ペカン (果実) | 5 | 72%顆粒水和剤 | 61g ai/A 散布 | 2回 | 14, 21, 28, 35日 | 圃場G:0.0346 (2回、28日) (#) |
| | | | | | 28日 | 圃場H:0.1394 (2回、14日) (#) |
| | | | | | 28, 35日 | 圃場I:0.0366 (2回、28日) (#) |
| | | | | | 28日 | 圃場A:<0.005 (2回、28日) (#) |
| | | | | | 28日 | 圃場B:<0.005 (2回、28日) (#) |
| | | | | | 28日 | 圃場C:<0.005 (2回、28日) (#) |
| ペカン (果実) | 1 | 72%顆粒水和剤 | 122g ai/A 散布 | 2回 | 28日 | 圃場D:<0.005 (2回、28日) (#) |
| メロン (果実) | 9 | 72%顆粒水和剤 | 0.135 lbs/A 散布 | 2回 | 7日 | 圃場A:0.045 (2回、7日) (#) |
| | | | | | 5日 | 圃場B:0.021 (2回、5日) (#) |
| | | | | | 8日 | 圃場C:0.067 (2回、8日) (#) |
| | | | | | 6日 | 圃場D:0.031 (2回、6日) (#) |
| | | | | | 6日 | 圃場E:0.036 (2回、6日) (#) |
| | | | | | 7日 | 圃場F:0.017 (2回、7日) (#) |
| | | | | | 6日 | 圃場G:0.018 (2回、6日) (#) |
| | | | | | 7日 | 圃場H:0.080 (2回、7日) (#) |
| | | | | | 8, 14日 | 圃場I:0.013 (2回、8日) (#) |
| りんご (果実) | 13 | 80%水和剤 | 61g ai/A 散布 | 2回 | 14, 20, 27, 34日 | 圃場A:0.0580 (2回、14日) (#) |
| | | | | | 28日 | 圃場B:0.0356 (2回、28日) (#) |
| | | | | | 28日 | 圃場C:0.0280 (2回、28日) (#) |
| | | | | | 28日 | 圃場D:0.0606 (2回、28日) (#) |
| | | | | | 28日 | 圃場E:0.0470 (2回、28日) (#) |
| | | | | | 29日 | 圃場F:0.0490 (2回、28日) (#) |
| | | | | | 28日 | 圃場G:0.0425 (2回、29日) (#) |
| | | | | | 28日 | 圃場H:0.0486 (2回、28日) (#) |
| | | | | | 28日 | 圃場I:0.0264 (2回、28日) (#) |
| | | | | | 14, 21, 28, 35日 | 圃場J:0.0366 (2回、28日) (#) |
| 27日 | 圃場K:0.0336 (2回、14日) (#) | | | | | |
| 28日 | 圃場L:0.0681 (2回、27日) (#) | | | | | |
| 28日 | 圃場M:0.0370 (2回、28日) (#) | | | | | |

(#) これらの作物残留試験は、作物残留試験が実施された諸外国における適用の範囲内で試験が行われていない。
最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

対象動物におけるエトキサゾールの残留試験

1 ウシにおける試験

ウシにエトキサゾールとして1 mg/kg 体重(常用量)及び2 mg/kg 体重(2倍量)を単回背中線に沿って滴下した。最終投与後12、24、36及び48時間の乳汁及び血漿におけるエトキサゾール濃度を表1に示す。

ウシにエトキサゾールとして1 mg/kg 体重(常用量)を単回背中線に沿って滴下した。最終投与後7日の筋肉(投与部位直下)、大腿筋、皮下脂肪及び腎周囲脂肪におけるエトキサゾール濃度を表2に示す。

ウシにエトキサゾールとして1 mg/kg 体重(常用量)を単回背中線に沿って滴下した。最終投与後1、3及び7日の血漿中におけるエトキサゾール濃度を表3に示す。

(表1) エトキサゾールとして1 mg/kg 体重及び2 mg/kg 体重を経皮投与した時の乳汁及び血漿中のエトキサゾール濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後時間) | 乳汁 | | 血漿 | |
|----------------|-------|-------|-------|-------|
| | 常用量 | 2倍量 | 常用量 | 2倍量 |
| 12 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |
| 24 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |
| 36 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |
| 48 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

数値は、分析値を示す。

検出限界：0.05 ppm

(表2) エトキサゾールとして1 mg/kg 体重を単回経皮投与した時の食用組織中のエトキサゾール濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 (投与部位直下) | 大腿筋 | 皮下脂肪 | 腎周囲脂肪 |
|----------------|----------------|-------|-------|-------|
| 7 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

数値は、分析値を示す。

検出限界：0.05 ppm

(表3) エトキサゾールとして1 mg/kg 体重を単回経皮投与した時の血漿中のエトキサゾール濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 血漿 |
|----------------|-------|
| 1 | <0.05 |
| 3 | <0.05 |
| 7 | <0.05 |

数値は、分析値を示す。

検出限界：0.05 ppm

2 鶏における試験

エトキサゾール2.5%含有する溶液を100倍希釈し、産卵鶏に鶏飼育床面積1m²当り400mlを単回噴霧した。投与後1、3、5、7、10、15及び20日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、卵黄及び卵白におけるエトキサゾール濃度を以下に示す。

エトキサゾールとして0.025%含有溶液を鶏飼育床面積1m²あたり400ml噴霧投与した時の食用組織中のエトキサゾール濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | 脂肪 | 肝臓 | 腎臓 |
|----------------|-------|---|----------------------------|-------|
| 1 | - | - | - | - |
| 3 | <0.01 | 0.06±0.03 | <0.01(7), 0.01(1) | <0.01 |
| 5 | <0.01 | 0.07±0.03 | <0.01(4), 0.01(3), 0.02 | <0.01 |
| 7 | <0.01 | 0.06±0.03 | <0.01 | <0.01 |
| 10 | <0.01 | 0.04±0.02 | <0.01 | <0.01 |
| 15 | <0.01 | 0.03±0.02 | <0.01 | <0.01 |
| 20 | <0.01 | <0.01, 0.01(5), 0.02(4), 0.03(3), 0.04(3) | <0.01 | <0.01 |

| 試験日 (投与後日数) | 卵黄 | 卵白 |
|----------------|----------------------------|-------|
| 1 | <0.01 | <0.01 |
| 3 | 0.02±0.01 | <0.01 |
| 5 | 0.03±0.01 | <0.01 |
| 7 | 0.03±0.01 | <0.01 |
| 10 | 0.02±0.01 | <0.01 |
| 15 | <0.01, 0.01(4), 0.02(3) | <0.01 |
| 20 | <0.01(3), 0.01(5) | <0.01 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

-は分析を実施せず

検出限界：0.01ppm

| 農産物名 | 基準値 案 ppm | 基準値 現行 ppm | 登録 有無 | 参考基準値 | | 作物残留試験成績 ppm |
|---|---|---|--|-----------------|---|---|
| | | | | 国際 基準 ppm | 外国 基準値 ppm | |
| 小豆類 えんどう そら豆 らつかせい その他の豆類 | 0.3 | 0.5 | ○ | | | <0.01, 0.06(\$) |
| トマト なす | 0.5 | 0.1 0.5 | ○ | | | 0.11, 0.14, 0.01, 0.07 |
| きゅうり かぼちや しろり すいか | 0.3 0.2 | 0.5 0.5 0.5 0.1 | ○ ○ | | 0.2 アメカ | 0.07, 0.10 0.02, 0.01, 0.03(\$), <0.01 |
| メロン類果実 まくわり その他のうり科野菜 | 0.2 0.2 0.2 | 0.1 0.1 0.5 | ○ ○ ○ | | 0.2 アメカ 0.2 アメカ | <0.01, <0.01 【0.013(#)-0.080(#)(n=9)】 【米国のメロン類を参照】 0.04, 0.02(とうがん) |
| みかん なつみかんの果実全体 レモン オレンジ グレープフルーツ ライム その他のかんきつ類果実 | 0.5 0.7 0.7 0.7 0.7 0.7 0.7 | 1 1 1 1 1 1 1 | ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ | | 0.1 アメカ | 0.02, 0.02, 0.04, 0.17, <0.01, <0.01 0.10, 0.10, 0.16, 0.11 0.12, 0.10, 0.06(ゆず), 0.08, 0.22(\$), 0.05(すだち) |
| りんご 日本なし 西洋なし マルメロ びわ | 0.5 0.5 0.5 0.2 0.2 | 2 0.5 0.5 0.5 0.1 | ○ ○ ○ ○ ○ | | 0.2 アメカ 0.2 アメカ 0.2 アメカ 0.2 アメカ | 0.11(\$), 0.04, 0.02, 0.10 【0.0280(#)-0.0681(#)(n=13)】 0.12, 0.10, 0.07, 0.03 【0.0162(#)-0.1394(#)(n=9)】 【米国のりんご及びびなしを参 照】 <0.01, <0.01 【米国のりんご及びびなしを参 照】 |
| もも ネクタリン あんず すもも うめ おうとう | 0.05 0.5 0.1 0.5 0.1 1 | 0.1 0.5 1 1 1 1 | ○ ○ ○ ○ ○ ○ | | 0.1 オーストラリア 0.1 オーストラリア 0.1 オーストラリア 0.1 オーストラリア 1.0 アメカ | <0.01, <0.01 【<0.01(#)-0.05(#)(n=5)】 0.18, 0.04 【<0.01(#)-0.124(#)(n=5)】 【オーストラリアのもも、ネクタリ ンを参照】 0.18, 0.03 【オーストラリアのもも、ネクタリ ンを参照】 0.18, 0.10 【0.096(#)-0.56(#)(n=13)】 |
| いちご ラズベリー ブラックベリー ブルーベリー クランベリー ハuckleベリー その他のベリー類果実 | 0.5 | 1 1 1 1 1 1 1 | ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ | | 0.5 アメカ | 0.08, 0.18, 0.07, 0.11 |
| ぶどう かき | 0.5 | 1 0.5 | ○ ○ | | 0.5 アメカ | 0.03, 0.17(\$) |
| バナナ キウイ パパイヤ アボカド パイナップル グアバ マンゴー パッションフルーツ なつめやし その他の果実 | 0.3 | 0.5 0.1 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 1 1 | ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ | | | 0.10, 0.03 0.12, 0.12(いちじく) |
| 綿実 | 0.2 | 0.1 | ○ | | 0.2 オーストラリア | 【<0.01-0.10(n=7)】 |

| 農産物名 | 基準値案 ppm | 基準値 現行 ppm | 登録 有無 | 参考基準値 | | 作物残留試験成績 ppm |
|----------------------|-------------|------------------|----------|-----------------|------------------|---|
| | | | | 国際 基準 ppm | 外国 基準値 ppm | |
| くり | 0.01 | 0.01 | | | 0.01 | 【米国のペカン及びアーモンドを参照】 【<0.005(#)(n=6)】 【<0.005(#)-0.005(#)(n=7)】 【米国のペカン及びアーモンドを参照】 【米国のペカン及びアーモンドを参照】 |
| ペカン | 0.01 | 0.01 | | | 0.01 | |
| アーモンド | 0.01 | 0.01 | | | 0.01 | |
| くるみ | 0.01 | 0.01 | | | 0.01 | |
| その他のナッツ類 | 0.01 | 0.01 | | | 0.01 | |
| 茶 | 10 | 15 | ○ | | | 2.61, 5.98, 0.82(#), 0.78(#) |
| ホップ | 15 | 15 | ○ | | 7 | アメリ 3.94, 6.51(\$) |
| その他のスパイス | 10 | 1 | ○ | | | 2.09, 1.14, 1.46, 3.79(\$), 0.52, 0.38(みかんの果皮) |
| 牛の筋肉 | 0.05 | 0.01 | | | | <0.05 (休薬期間7日) |
| 豚の筋肉 | 0.01 | 0.01 | | | | |
| その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉 | 0.01 | 0.01 | | | | <0.05 (休薬期間7日) |
| 牛の脂肪 | 0.05 | 0.02 | | | 0.02 | |
| 豚の脂肪 | 0.02 | 0.02 | | | 0.02 | |
| その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪 | 0.02 | 0.02 | | | 0.02 | |
| 牛の肝臓 | 0.05 | 0.01 | | | 0.01 | |
| 豚の肝臓 | 0.01 | 0.01 | | | 0.01 | |
| その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓 | 0.01 | 0.01 | | | 0.01 | |
| 牛の腎臓 | 0.05 | 0.01 | | | 0.01 | |
| 豚の腎臓 | 0.01 | 0.01 | | | 0.01 | |
| その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓 | 0.01 | 0.01 | | | 0.01 | |
| 牛の食用部分 | 0.05 | 0.01 | | | 0.01 | |
| 豚の食用部分 | 0.01 | 0.01 | | | 0.01 | |
| その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 | 0.01 | 0.01 | | | 0.01 | |
| 乳 | 0.01 | 0.01 | | | 0.01 | |
| 鶏の筋肉 | 0.01 | 0.01 | | | | |
| その他の家きんの筋肉 | 0.01 | 0.01 | | | | |
| 鶏の脂肪 | 0.02 | 0.02 | | | | |
| その他の家きんの脂肪 | 0.02 | 0.02 | | | | |
| 鶏の肝臓 | 0.01 | 0.01 | | | | |
| その他の家きんの肝臓 | 0.01 | 0.01 | | | | |
| 鶏の腎臓 | 0.01 | 0.01 | | | | |
| その他の家きんの腎臓 | 0.01 | 0.01 | | | | |
| 鶏の食用部分 | 0.01 | 0.01 | | | | |
| その他の家きんの食用部分 | 0.01 | 0.01 | | | | |
| 鶏の卵 | 0.01 | 0.01 | | | | |
| その他の家きんの卵 | 0.01 | 0.01 | | | | |

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(\$)で示した食品群は、作物残留試験成績のばらつきを考慮し、試験が行われた範囲内で最も大きな残留値を考慮した。

エトキサゾール推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

| 食品群 | 基準値案 (ppm) | 国民平均 TMDI | 幼小児 (1~6歳) TMDI | 妊婦 TMDI | 高齢者 (65歳以上) TMDI |
|-------------|---------------|--------------|-----------------------|------------|------------------------|
| 小豆類 | 0.3 | 0.4 | 0.2 | 0.0 | 0.8 |
| なす | 0.5 | 2.0 | 0.5 | 1.7 | 2.9 |
| きゅうり | 0.3 | 4.9 | 2.5 | 3.0 | 5.0 |
| すいか | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| メロン類果実 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 |
| まくわうり | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| その他のうり科野菜 | 0.2 | 0.1 | 0.0 | 0.5 | 0.1 |
| みかん | 0.5 | 20.8 | 17.7 | 22.9 | 21.3 |
| なつみかんの果実全体 | 0.7 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| レモン | 0.7 | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.2 |
| オレンジ | 0.7 | 0.3 | 0.4 | 0.6 | 0.1 |
| グレープフルーツ | 0.7 | 0.8 | 0.3 | 1.5 | 0.6 |
| ライム | 0.7 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| その他のかんきつ類果実 | 0.7 | 0.3 | 0.1 | 0.1 | 0.4 |
| りんご | 0.5 | 17.7 | 18.1 | 15.0 | 17.8 |
| 日本なし | 0.5 | 2.6 | 2.2 | 2.7 | 2.6 |
| 西洋なし | 0.5 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| マルメロ | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| びわ | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| もも | 0.05 | 0.0 | 0.0 | 0.2 | 0.0 |
| ネクタリン | 0.5 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| あんず | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| すもも | 0.5 | 0.1 | 0.1 | 0.7 | 0.1 |
| うめ | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.2 |
| おうとう | 1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.1 |
| いちご | 0.5 | 0.2 | 0.2 | 0.1 | 0.1 |
| ぶどう | 0.5 | 2.9 | 2.2 | 0.8 | 1.9 |
| マンゴー | 0.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| その他の果実 | 0.5 | 2.0 | 3.0 | 0.7 | 0.9 |
| 綿実 | 0.2 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| くり | 0.01 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| ペカン | 0.01 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| アーモンド | 0.01 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| くるみ | 0.01 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| その他のナッツ類 | 0.01 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 茶 | 10 | 30.0 | 14.0 | 35.0 | 43.0 |
| ホップ | 15 | 1.5 | 1.5 | 1.5 | 1.5 |
| その他のスパイス | 10 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 |
| 陸棲哺乳類の肉類 | 0.05 | 2.9 | 1.6 | 3.0 | 2.9 |
| 陸棲哺乳類の乳類 | 0.01 | 1.4 | 2.0 | 1.8 | 1.4 |
| 家禽の肉類 | 0.02 | 0.4 | 0.4 | 0.3 | 0.4 |
| 家禽の卵類 | 0.01 | 0.4 | 0.3 | 0.4 | 0.4 |
| 計 | | 93.4 | 68.8 | 94.2 | 106.0 |
| ADI比 (%) | | 4.4 | 10.9 | 4.2 | 4.9 |

高齢者については畜産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)
EDI: 推定1日摂取量 (Estimated Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

| | | |
|-------|--------|--|
| 平成10年 | 4月24日 | 初回農薬登録 |
| 平成15年 | 8月5日 | 農林水産大臣より承認に係る食品健康影響評価について要請及び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 |
| 平成15年 | 8月7日 | 第6回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 平成15年 | 10月8日 | 第1回動物用医薬品専門調査会 |
| 平成15年 | 12月5日 | 第2回動物用医薬品専門調査会 |
| 平成16年 | 5月21日 | 第11回動物用医薬品専門調査会 |
| 平成17年 | 6月21日 | 第30回動物用医薬品専門調査会 |
| 平成17年 | 11月29日 | 残留基準の告示 |
| 平成18年 | 2月24日 | 第47回動物用医薬品専門調査会 |
| 平成18年 | 3月29日 | 第50回動物用医薬品専門調査会 |
| 平成18年 | 4月13日 | 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表 |
| 平成18年 | 5月18日 | 食品安全委員会（報告） |
| 平成18年 | 5月18日 | 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知 |
| 平成19年 | 3月5日 | 厚生労働大臣から食品安全委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 |
| 平成19年 | 3月8日 | 第181回食品安全委員会（要請事項説明） |
| 平成19年 | 10月29日 | 第8回農薬専門調査会確認評価第二部会 |
| 平成19年 | 12月5日 | 第32回農薬専門調査会幹事会 |
| 平成19年 | 12月18日 | 第86回動物用医薬品専門調査会 |
| 平成20年 | 1月17日 | 食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表 |
| 平成20年 | 2月21日 | 第227回食品安全委員会（報告） |
| 平成20年 | 2月21日 | 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知 |
| 平成20年 | 3月3日 | 薬事・食品衛生審議会へ諮問 |
| 平成20年 | 6月20日 | 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会 |

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

| | |
|---------|--|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 志賀 正和 | 元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授 |
| 由田 克士 | 国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

答申(案)

エトキサゾール

| 食品名 | 残留基準値 |
|------------------------|-------|
| | ppm |
| 小豆類 | 0.3 |
| きゅうり | 0.3 |
| すいか | 0.2 |
| メロン類果実 | 0.2 |
| まくわうり | 0.2 |
| その他のうり科野菜(注1) | 0.2 |
| みかん | 0.5 |
| なつみかんの果実全体 | 0.7 |
| レモン | 0.7 |
| オレンジ | 0.7 |
| グレープフルーツ | 0.7 |
| ライム | 0.7 |
| その他のかんきつ類果実(注2) | 0.7 |
| りんご | 0.5 |
| マルメロ | 0.2 |
| びわ | 0.2 |
| もも | 0.05 |
| ネクタリン | 0.5 |
| あんず | 0.1 |
| すもも | 0.5 |
| うめ | 0.1 |
| いちご | 0.5 |
| ぶどう | 0.5 |
| マンゴー | 0.3 |
| その他の果実(注3) | 0.5 |
| 綿実 | 0.2 |
| くり | 0.01 |
| ペカン | 0.01 |
| アーモンド | 0.01 |
| くるみ | 0.01 |
| その他のナッツ類(注4) | 0.01 |
| 茶 | 10 |
| その他のスパイス(注5) | 10 |
| 牛の筋肉 | 0.05 |
| 豚の筋肉 | 0.01 |
| その他の陸棲哺乳類に属する動物(注6)の筋肉 | 0.01 |
| 牛の脂肪 | 0.05 |
| 豚の脂肪 | 0.02 |
| その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪 | 0.02 |
| 牛の肝臓 | 0.05 |
| 豚の肝臓 | 0.01 |
| その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓 | 0.01 |
| 牛の腎臓 | 0.05 |
| 豚の腎臓 | 0.01 |
| その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓 | 0.01 |
| 牛の食用部分 | 0.05 |
| 豚の食用部分 | 0.01 |
| その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 | 0.01 |
| 乳 | 0.01 |
| 鶏の筋肉 | 0.01 |
| その他の家きん(注7)の筋肉 | 0.01 |
| 鶏の脂肪 | 0.02 |
| その他の家きんの脂肪 | 0.02 |
| 鶏の肝臓 | 0.01 |
| その他の家きんの肝臓 | 0.01 |
| 鶏の腎臓 | 0.01 |
| その他の家きんの腎臓 | 0.01 |
| 鶏の食用部分 | 0.01 |
| その他の家きんの食用部分 | 0.01 |
| 鶏の卵 | 0.01 |
| その他の家きんの卵 | 0.01 |

(注1)「その他のうり科野菜」とは、うり科野菜のうち、きゅうり、かぼちや、しろうり、すいか、メロン類果実及びまくわうり以外のものをいう。

(注2)「その他のかんきつ類果実」とは、かんきつ類果実のうち、みかん、なつみかん、なつみかんの外果皮、なつみかんの果実全体、レモン、オレンジ、グレープフルーツ、ライム及びスパイス以外のものをいう。

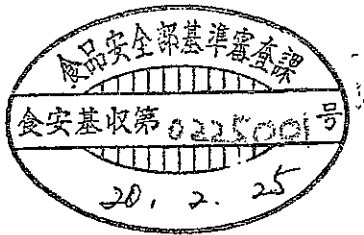
(注3)「その他の果実」とは、果実のうち、かんきつ類果実、りんご、日本なし、西洋なし、マルメロ、びわ、もも、ネクタリン、あんず、すもも、うめ、おうとう、ベリー類果実、ぶどう、かき、バナナ、キウイ、パイヤ、アボカド、パイナップル、グアバ、マンゴー、パッションフルーツ、なつめやし及びスパイス以外のものをいう。

(注4)「その他のナッツ類」とは、ナッツ類のうち、ぎんなん、くり、ペカン、アーモンド及びくるみ以外のものをいう。

(注5)「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。

(注6)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

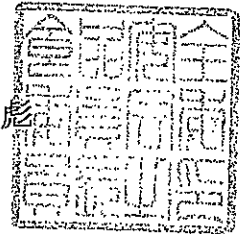
(注7)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。



府 食 第 188 号
平成 20 年 2 月 21 日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305008 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたエトキサゾール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

エトキサゾールの一日摂取許容量を 0.04 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬・動物用医薬品評価書

エトキサゾール

(第2版)

2008年2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..... | 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..... | 5 |
| ○ 要約..... | 6 |
| | |
| I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要..... | 7 |
| 1. 用途..... | 7 |
| 2. 有効成分の一般名..... | 7 |
| 3. 化学名..... | 7 |
| 4. 分子式..... | 7 |
| 5. 分子量..... | 7 |
| 6. 構造式..... | 7 |
| 7. 開発の経緯..... | 7 |
| | |
| II. 安全性に係る試験の概要..... | 8 |
| 1. 動物体内運命試験..... | 8 |
| (1) 血中濃度推移..... | 8 |
| (2) 排泄..... | 9 |
| (3) 胆汁排泄..... | 9 |
| (4) 体内分布..... | 10 |
| (5) 代謝物同定・定量..... | 10 |
| 2. 植物体内運命試験..... | 11 |
| (1) ナス..... | 11 |
| (2) りんご..... | 12 |
| (3) オレンジ..... | 13 |
| 3. 土壌中運命試験..... | 14 |
| (1) 好氣的土壌中運命試験..... | 14 |
| (2) ガラス表面光分解試験..... | 15 |
| 4. 水中運命試験..... | 15 |
| (1) 加水分解試験..... | 15 |
| (2) 水中光分解試験①..... | 16 |
| (3) 水中光分解試験②..... | 16 |
| 5. 土壌残留試験..... | 16 |
| 6. 作物等残留試験..... | 17 |
| (1) 作物残留試験..... | 17 |
| (2) 家畜残留試験(牛)..... | 17 |
| 7. 一般薬理試験..... | 17 |
| 8. 急性毒性試験..... | 18 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験..... | 19 |
| 10. 亜急性毒性試験..... | 20 |
| (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①..... | 20 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②..... | 20 |
| (3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)..... | 21 |
| (4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)..... | 21 |
| (5) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)..... | 22 |
| 11. 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/発がん性併合試験(ラット)①..... | 23 |
| (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②..... | 24 |
| (4) 18ヶ月間発がん性試験(マウス)①..... | 25 |
| (5) 18ヶ月間発がん性試験(マウス)②..... | 25 |
| 12.生殖発生毒性試験..... | 25 |
| (1) 2世代繁殖試験(ラット)..... | 25 |
| (2) 発生毒性試験(ラット)..... | 26 |
| (3) 発生毒性試験(ウサギ)..... | 26 |
| 13.遺伝毒性試験..... | 27 |
| 14.その他の試験..... | 29 |
| (1) ラットの精巣間細胞の増殖活性に及ぼす影響に関する試験..... | 29 |
| ① PCNA 抗原を指標とした精巣間細胞の増殖活性の測定..... | 29 |
| ② ラットを用いた混餌投与による4週間追加試験..... | 29 |
| (2) ラットを用いた肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響に関する試験..... | 29 |
| Ⅲ.食品健康影響評価..... | 31 |
| ・ 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..... | 41 |

<審議の経緯>

第1版関係

- 2003年 8月 5日 農林水産大臣より承認に係る食品健康影響評価について要請
(15 消安第 987 号)、関係書類の接受
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 0805006 号)、関係書類の接受(参照 1~4)
- 2003年 8月 7日 第 6 回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2003年 10月 8日 第 1 回動物用医薬品専門調査会
- 2003年 12月 5日 第 2 回動物用医薬品専門調査会
- 2004年 5月 21日 第 11 回動物用医薬品専門調査会
- 2005年 6月 21日 第 30 回動物用医薬品専門調査会
- 2006年 2月 24日 第 47 回動物用医薬品専門調査会
- 2006年 3月 29日 第 50 回動物用医薬品専門調査会
- 2006年 4月 13日 第 139 回食品安全委員会(報告)
- 2006年 4月 13日 より 2006年 5月 12日 国民からの御意見・情報の募集
- 2006年 5月 17日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2006年 5月 18日 第 143 回食品安全委員会(報告)
(同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知)

第2版関係

- 1998年 4月 24日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照 5)
- 2007年 3月 5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 0305008 号)
- 2007年 3月 6日 関係書類の接受(参照 6~13)
- 2007年 3月 8日 第 181 回食品安全委員会(要請事項説明)(参照 14)
- 2007年 10月 29日 第 8 回農薬専門調査会確認評価第二部会(参照 15)
- 2007年 12月 5日 第 32 回農薬専門調査会幹事会(参照 16)
- 2007年 12月 18日 第 86 回動物用医薬品専門調査会(参照 17)
- 2008年 1月 17日 第 222 回食品安全委員会(報告)
- 2008年 1月 17日 より 2008年 2月 15日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 2月 19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より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 2月 21日 第 227 回食品安全委員会(報告)
同日付け厚生労働大臣に通知

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年6月30日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
寺尾 允男 (委員長代理)
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上 彪

(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)
廣瀬雅雄 (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
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

根岸友恵
林 眞
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 眞 (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
根岸友恵
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>

(2005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 | |
| 大野 泰雄 | | 林 眞 | |
| 菅野 純 | | 藤田 正一 | |
| 嶋田 甚五郎 | | | |
| 鈴木 勝士 | | | |
| 津田 洋幸 | | | |

(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 眞 | |
| 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 眞 | |
| 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 眞 | |
| 下位 香代子 | | 山崎 浩史 | |
| 津田 修治 | | 吉田 緑 | |
| 寺岡 宏樹 | | | |

要 約

オキサゾリン環を有する殺虫剤（殺ダニ剤）である「エトキサゾール」（CAS No.153233-91-1）について、各種評価書等（農薬抄録、米国 EPA Federal Register、米国 EPA 及び豪州 APVMA 評価書、動物用医薬品承認申請時の添付資料等）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（ナス、りんご及びオレンジ）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性（ラット、マウス及びウサギ）、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、エトキサゾール投与による影響は主に肝臓に認められた。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最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②の 1.83 mg/kg 体重/日であったが、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①の無毒性量が 4.01 mg/kg 体重/日であり、この差は用量設定の違いによると考えられ、4.01 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.04 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

1. 用途

殺虫剤（殺ダニ剤）

2. 有効成分の一般名

和名：エトキサゾール

英名：etoxazole (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：(RS)-5-tertブチル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-イル]フェネトール

英名：(RS)-5-tertbutyl-2-[2-(2,6-difluorophenyl)-4,5-dihydro-1,3-oxazol-4-yl]phenetole

CAS (No.153233-91-1)

和名：2-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-[4-(1,1-ジメチルエチル)-2-エトキシフェニル]-4,5-ジヒドロオキサゾール

英名：2-(2,6-difluorophenyl)-4-[4-(1,1-dimethylethyl)-2-ethoxyphenyl]-4,5-dihydrooxazole

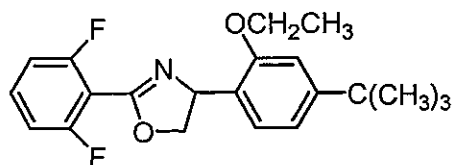
4. 分子式

$C_{21}H_{23}F_2NO_2$

5. 分子量

359.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

エトキサゾールは、八洲化学工業株式会社（現：協友アグリ株式会社）により開発されたオキサゾリン環を有する殺虫剤（殺ダニ剤）である。作用機構はキチン合成の阻害であり、ハダニ類の卵に対する孵化阻止作用及び幼若虫に対する脱皮阻害作用を有する。我が国では1998年4月に初回農薬登録がなされ、2006年12月現在、米国、EU、アジア等の多くの国で登録されている。米国、カナダ、EUの他、オーストラリア、アジア、アフリカ等においても同様の目的で使用されているが、動物用医薬品としての使用歴はない。日本においては、動物用ダニ防除剤として、動物用医薬品製造承認申請がなされている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

動物用医薬品製造承認申請書の添付資料、農薬抄録（2006年）、米国 EPA Federal Register（2003、2005年）、米国 EPA 評価書（HED Risk Assessment）（2003、2005年）及び豪州 APVMA 評価書（2003年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 1～4、6～12）

各種運命試験（II.1～5）は、エトキサゾールのフェネトール骨格のフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（[phe- ^{14}C]エトキサゾール）、4,5-ジヒドロオキサゾール環の2位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[oxa- ^{14}C]エトキサゾール）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エトキサゾールに換算した。代謝物/分解物等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

SD ラット（一群雌雄各9匹）に、[phe- ^{14}C]エトキサゾールまたは[oxa- ^{14}C]エトキサゾールを5 mg/kg 体重（低用量）または500 mg/kg 体重（高用量）の用量で単回経口投与、SD ラット（一群雌雄各12匹）に、両標識体の等量混合物を低用量で反復経口投与（1日1回14日間投与）して、血中濃度推移について検討された。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

雌雄ラットの血漿中放射能の最高濃度到達時間（ T_{\max} ）は、低用量投与群では標識体及び投与方法の違いにかかわらず2～4時間、高用量投与群では4～6時間であった。最高濃度（ C_{\max} ）はいずれの投与群においても雌より雄の方が高く、[oxa- ^{14}C]エトキサゾール投与においては、高用量投与群での性差が低用量投与群と比較して顕著であった。消失半減期（ $T_{1/2}$ ）には雌雄間、用量間で明確な差はみられなかった。（参照6）

表1 血漿中放射能濃度推移

| 標識体 | [phe- ^{14}C]エトキサゾール | | | | [oxa- ^{14}C]エトキサゾール | | | | 両標識体等量混合 | |
|--------------------------------|--------------------------------|------|---------|-----|--------------------------------|------|---------|-----|-----------------|-----------------|
| | 低用量（単回） | | 高用量（単回） | | 低用量（単回） | | 高用量（単回） | | 低用量（反復） | |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| T_{\max} （時間） | 3 | 4 | 6 | 6 | 2 | 3 | 6 | 4 | 2 | 3 |
| C_{\max} （ $\mu\text{g/g}$ ） | 1.51 | 0.63 | 16.4 | 5.3 | 0.96 | 0.65 | 15.8 | 5.6 | 3.46 | 1.02 |
| $T_{1/2}$ （時間） | 56 | 63 | 41 | 58 | 77 | 97 | 70 | 82 | 51 ^a | 77 ^a |

a：最終相半減期

(2) 排泄

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に、[phe-¹⁴C]エトキサゾールまたは [oxa-¹⁴C]エトキサゾールを 5 mg/kg 体重（低用量）または 500 mg/kg 体重（高用量）の用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても排泄は速やかであり、投与後 48 時間で総投与放射能（TAR）の大部分（87~94%）が糞尿中に排泄された。主要排泄経路は糞中であり、投与後 168 時間で 77~94%TAR が糞中に排泄され、尿中への排泄は 2~17%TAR であった。呼気中への排泄は、[oxa-¹⁴C]エトキサゾールの低用量投与群で微量（0.05%TAR 以下）認められたが、その他の投与群では検出されなかった。

両標識体とも高用量では尿中に排泄される割合が低下し、低用量では [phe-¹⁴C]エトキサゾールよりも [oxa-¹⁴C]エトキサゾールの方が尿中排泄されやすかった。排泄に関して顕著な性差は認められなかった。（参照 6）

表 2 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

| 標識体 | [phe- ¹⁴ C]エトキサゾール | | | | | | | | [oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール | | | | | | | |
|--------------|-------------------------------|------|-----|------|---------|------|-----|------|-------------------------------|------|------|------|---------|------|-----|------|
| | 低用量（単回） | | | | 高用量（単回） | | | | 低用量（単回） | | | | 高用量（単回） | | | |
| 性別 | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | | 雄 | | 雌 | |
| 試料 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 | 尿 | 糞 |
| 投与後 168時間 | 8.5 | 88.3 | 7.6 | 86.9 | 1.6 | 91.6 | 1.6 | 93.8 | 14.2 | 77.1 | 16.6 | 77.6 | 3.2 | 91.0 | 1.9 | 90.9 |

(3) 胆汁排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雌雄各 3 匹）に、[phe-¹⁴C]エトキサゾールまたは [oxa-¹⁴C]エトキサゾールを 5 mg/kg 体重（低用量）または 500 mg/kg 体重（高用量）の用量で単回経口投与し、胆汁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 3 に示されている。

胆汁への排泄率は、[oxa-¹⁴C]エトキサゾールよりも [phe-¹⁴C]エトキサゾールの方が、また高用量よりも低用量の方が高い傾向にあった。

投与後 48 時間の尿及び胆汁中排泄率から算定した消化管吸収率は、低用量投与群の雄で 50%、雌で 64%、高用量投与群の雄で 16%、雌で 19%であり、雄よりも雌の吸収率の方がやや高い傾向にあった。（参照 6）

表3 投与後48時間の胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

| 標識体 投与量 | [phe- ¹⁴ C]エトキサゾール | | | | [oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール | | | |
|------------|-------------------------------|------|------|------|-------------------------------|------|------|------|
| | 低用量 | | 高用量 | | 低用量 | | 高用量 | |
| 性別 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 胆汁 | 40.3 | 54.0 | 12.5 | 11.9 | 29.8 | 36.8 | 9.8 | 10.9 |
| 尿 | 12.1 | 13.5 | 4.3 | 6.0 | 18.4 | 24.1 | 5.4 | 8.2 |
| 糞 | 46.6 | 34.0 | 80.3 | 71.0 | 50.5 | 39.1 | 79.4 | 74.3 |

(4) 体内分布

SD ラット (一群雌雄各 12 匹) に、[phe-¹⁴C]エトキサゾールまたは[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを 5 mg/kg 体重 (低用量) または 500 mg/kg 体重 (高用量) の用量で単回経口投与、SD ラット (一群雌雄各 12 匹) に、両標識体の等量混合物を低用量で反復経口投与 (1 日 1 回 14 日間投与) して、体内分布試験が実施された。

単回投与群では、 T_{max} 付近 (低用量で投与 3 時間後、高用量で投与 6 時間後) で血漿中放射能濃度を有意に (2 倍以上) 上回る濃度で分布したのは、内容物を含む消化管 (低用量: 55.9~78.6 $\mu\text{g/g}$ 、高用量: 5,580~8,190 $\mu\text{g/g}$) と肝臓 (低用量: 2.87~5.47 $\mu\text{g/g}$ 、高用量: 26.3~53.4 $\mu\text{g/g}$) であった。次いで放射能濃度が高かったのはリンパ節、腎臓、甲状腺及び副腎であった。脂肪を除くすべての臓器・組織中放射能濃度は T_{max} 以降経時的に減衰し、投与 168 時間後には大部分の組織中濃度が血漿中濃度未満となった。試験期間を通じて臓器・組織中濃度は、雌よりも雄の方が高く、標識体間では類似していた。

反復投与群では、最終投与 2 時間後において 90%TAR 以上が排泄されており、168 時間後の体内総残留放射能は 0.1~0.4%TAR であった。体内分布パターンは単回投与後と同様であった。(参照 6)

(5) 代謝物同定・定量

排泄試験及び体内分布試験で得られたラットの尿、糞、胆汁、血漿及び肝臓を試料として、代謝物の同定及び定量が行われた。

尿中の主要代謝物は、[phe-¹⁴C]エトキサゾール投与群の雄では Met1 (0.5~5.4%TAR)、雌では R24 (0.9~4.1%TAR) であり、[oxa-¹⁴C]エトキサゾール投与群では雌雄とも R11 (1.7~14.6%TAR) であった。その他に、胆汁排泄試験の雌雄の尿からは微量の R12 及び R15 も検出された。

糞中の主要残留成分は親化合物 (低用量で 17.8~29.1%TAR、高用量で 74.7~80.2%TAR) であり、他に微量の R3、R7 及び R13 が同定された。

胆汁中の主要代謝物は、Met4 (雄で 1.4~6.9%TAR、雌で 3.4~16.3%TAR) 及び Met4 のジヒドロオキサゾール環の水酸化体の位置異性体 (雄で 2.3~8.1%TAR、雌で 1.9~10.1%TAR) であり、他に微量の R2 が同定された。

血漿及び肝臓中では、親化合物は T_{max} 時点においても組織中放射能の 2~9%

を占めたのみで、主要代謝物として血漿中では R2 が、肝臓中では R2、R4、R6、R16、R24 及び Met1 が検出された。

主要代謝経路は、エトキサゾールの 4,5-ジヒドロオキサゾール環の加水分解による環開裂体 R4 と R7 の生成、4,5-ジヒドロオキサゾール環の水酸化による Met4 の生成、*tert*ブチル側鎖の水酸化による R2 の生成であり、この初期反応で生じたオキサゾール環開裂体のアミドまたはエステル結合の加水分解ならびに *tert*ブチル側鎖の水酸基の酸化を経て、最終的にエトキサゾールのオキサゾール部位は R11 に、*tert*ブチル部位は Met1 にまで代謝されると推定された。(参照 6)

2. 植物体内運命試験

(1) ナス

[phe-¹⁴C]エトキサゾールまたは[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを、200~220 g ai/ha の用量で室内栽培のナス (品種: Aubergine Purple-Black) にスプレーガンで全面散布し、植物体内運命試験が実施された。ほかに果実をポリエチレン袋で覆って、[phe-¹⁴C]エトキサゾールを葉に散布し、葉から果実への移行性が調査された。試料は、全面散布区では散布 2 時間後、1 日後、14~15 日後、27~28 日後に果実を、27~28 日後に葉を採取し、被覆散布区では散布 2 時間後及び 27~28 日後に葉を、1 日後及び 27 日後に葉と果実を採取した。

各試料における残留放射能濃度と放射能分布は表 4 に示されている。

果実及び葉の散布 27~28 日後の残留放射能濃度は 0.096~0.195 mg/kg 及び 4.44~6.47 mg/kg であった。放射能の果実及び葉内部への浸透性は低く、散布 27~28 日後においても果実で総残留放射能 (TRR) の約 70%、葉で 80%TRR 以上が表面洗浄液から回収された。果実表面から浸透した放射能の多くは果皮部にとどまり、果肉中の放射能はわずかであった。被覆散布区における果実の TRR は、散布 27 日後においても 0.002 mg/kg (非被覆果実の約 2%) にすぎず、処理部から非処理部への放射能の移行性は低かった。

果実及び葉のいずれにおいても主要残留成分は親化合物であり、散布 27~28 日後の残存量は果実で 69~74%TRR (0.07~0.14 mg/kg)、葉で 70~75%TRR (3.32~4.54 mg/kg) であった。主な代謝物として、散布 27~28 日後の果実及び葉において R2、R3、R7 及び R13 が検出されたが、いずれも 2%TRR 未満 (<0.01 mg/kg) であった。

主要代謝経路は、*tert*ブチル側鎖の酸化 (水酸化) (R2 の生成)、ジヒドロオキサゾール環の酸化 (R13 の生成) とそれに続く開環 (R3 の生成)、ジヒドロオキサゾール環の加水分解 (R7 の生成) であった。さらに R3 及び R7 は R11 若しくは R12 を経て最終的には抱合体にまで代謝されると考えられた。R13 を経る R3 の生成には主に光が関与 (光酸化) していたと推定された。(参照 6)

表4 ナス果実及び葉における残留放射能濃度と放射能分布

| 部位等 | [phe- ¹⁴ C]エトキサゾール | | [oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール | |
|--------------------|-------------------------------|--------|-------------------------------|--------|
| | 散布当日 (散布2時間後 +1日後) | 散布27日後 | 散布当日 (散布2時間後 +1日後) | 散布28日後 |
| 果実中残留放射能濃度 (mg/kg) | 0.203 | 0.096 | 0.161 | 0.195 |
| 表面洗浄液 (%TRR) | 95.7 | 70.2 | 87.4 | 68.3 |
| 果皮部抽出液+抽出残渣 (%TRR) | 4.1 | 20.8 | 5.5 | 28.6 |
| 果肉部抽出液+抽出残渣 (%TRR) | 0.8 | 9.0 | 7.3 | 3.3 |
| 葉中残留放射能濃度 (mg/kg) | 17.2 ^{D)} | 4.44 | / | 6.47 |
| 表面洗浄液 (%TRR) | / | 88.1 | / | 82.3 |
| 葉抽出液+抽出残渣 (%TRR) | / | 11.9 | / | 17.6 |

^{D)}: 被覆散布区試料、/ : 試料採取せず

(2) りんご

[phe-¹⁴C]エトキサゾールまたは[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを、150 g ai/ha の用量で屋外栽培のりんご樹 (品種: Lord Lambourne) にスプレーガンで全面散布し、植物体内運命試験が実施された。散布中 (散布開始から2時間後まで) 各標識体あたり1本のりんご樹において、着果した枝のうちの1本をポリエチレン袋で覆って薬液の付着を防ぎ、葉から果実への移行性が調査された。試料は散布2時間後、14~15日後、21日後、30日後に果実及び葉を採取した。

各試料における残留放射能濃度と放射能分布は表5に示されている。

果実及び葉の30日後の残留放射能濃度は0.09~0.13 mg/kg 及び0.69~2.52 mg/kg であった。放射能の果実及び葉内部への浸透性は低く、散布30日後においても果実及び葉の約60%TRRが表面洗浄液から回収された。果実表面から浸透した放射能の多くは果皮部にとどまり、果肉中の放射能はわずかであった。被覆散布区における果実のTRRは、散布30日後においても0.004~0.01 mg/kg (非被覆果実の4~8%)にすぎず、処理部から非処理部への放射能の移行性は低かった。

果実及び葉のいずれにおいても主要残留成分は親化合物であり、散布30日後の残存量は果実で41~42%TRR (0.04~0.05 mg/kg)、葉で23~38%TRR (0.16~0.96 mg/kg) であった。主な代謝物としてR7が最大で散布30日後の果実に8.8%TRR (0.01 mg/kg)、葉に7.8%TRR (0.05 mg/kg) 検出された。その他、抽出液から極微量のR10、R11、R13、R15が検出され、また果皮の抽出残渣のアルカリ加水分解物からR11あるいはR12が痕跡程度検出された。

主要代謝経路は、ジヒドロオキサゾール環の加水分解 (R7の生成)、ジヒドロオキサゾール環の酸化 (R13の生成) の2つの初期反応、さらにR7のエス

テル加水分解、R13 の酸化 (R3 の生成) と加水分解による R11、R12 及び R15 の生成であった。R11 と R12 はさらに糖抱合体を生成するとともに多糖化して抽出残渣となったと考えられた。R3 は光酸化で R13 を経て生成されたと推定された。(参照 6)

表 5 りんご果実及び葉における残留放射能濃度と放射能分布

| 部位等 | [phe- ¹⁴ C]エトキサゾール | | [oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール | |
|--------------------|-------------------------------|--------|-------------------------------|--------|
| | 散布2時間後 | 散布30日後 | 散布2時間後 | 散布30日後 |
| 果実中残留放射能濃度 (mg/kg) | 0.46 | 0.13 | 0.18 | 0.09 |
| 表面洗浄液 (%TRR) | 99.4 | 59.5 | 98.8 | 61.1 |
| 果皮部抽出液+抽出残渣 (%TRR) | 0.6 | 41.4 | 1.3 | 36.6 |
| 果肉部抽出液+抽出残渣 (%TRR) | <0.2 | 6.2 | <1.7 | 11.5 |
| 葉中残留放射能濃度 (mg/kg) | 14.9 | 2.52 | 11.8 | 0.69 |
| 表面洗浄液 (%TRR) | 98.8 | 64.3 | 99.1 | 55.7 |
| 葉抽出液+抽出残渣 (%TRR) | 0.4 | 35.7 | 1.0 | 44.3 |

(3) オレンジ

[phe-¹⁴C]エトキサゾールまたは [oxa-¹⁴C]エトキサゾールを、400 g ai/ha の用量で屋外栽培のオレンジ樹 (品種: Valencia) にスプレーガンで全面散布し、植物体内運命試験が実施された。散布中 (散布開始から 2 時間後まで) 各標識体あたり樹体の約半分に相当する数枝とその果実をプラスチックシートと袋で覆って薬液の付着を防ぎ、処理部から果実への移行性が調査された。試料は散布 2 時間後、21 日後、30 日後、60 日後、90 日後 (収穫期) に果実及び葉を採取した。

各試料における総残留放射能と放射能分布は表 6 に示されている。

果実及び葉の残留放射能濃度は 0.07~0.11 mg/kg 及び 0.81~2.74 mg/kg であった。放射能の果実及び葉内部への浸透性は低く、散布 90 日後においても果実で約 40~70%TRR、葉で約 60~80%TRR が表面洗浄液から回収された。果実表面から浸透した放射能の多くは果皮部にとどまり、果肉中の放射能はわずかであった。被覆散布区における果実の TRR は、散布 90 日後においても 0.005~0.009 mg/kg (非被覆果実の 5~13%) にすぎず、処理部から非処理部への放射能の移行性は低かった。

果実及び葉のいずれにおいても主要残留成分は親化合物であり、散布 90 日後の残存量は果実で 36~59%TRR (0.02~0.06 mg/kg)、葉で 43~60%TRR (0.49~1.18 mg/kg) であった。主な代謝物として、R7 が最大で [oxa-¹⁴C]エトキサゾール散布 30 日後の果実に 9.1%TRR (0.01 mg/kg)、1B が最大で [oxa-¹⁴C]エトキサゾール散布 90 日後の果実に 19.6%TRR (0.01 mg/kg) 検出された。ほかに微量代謝物として、R3、R11、R13、R14 及び R15 が同定された。なお、

1B の酵素、酸及びアルカリ加水分解により複数の未同定分解物を生成した。アルカリ加水分解により 5%TRR の R11 が検出されたことから、1B は R11 を含む未同定の抱合体群と考えられる。

主要代謝経路は、ジヒドロオキサゾール環の酸化 (R13 の生成) とそれに続く開環 (R3 の生成)、ジヒドロオキサゾール環の加水分解 (R7 の生成) であり、さらに R7 は R14 と R11 を経て、R3 は R11 と R15 を経て、最終的には抱合体にまで代謝されると考えられた。R3 は光酸化で R13 を経て生成されたと推定された。(参照 6)

表 6 オレンジ果実及び葉における残留放射能濃度と放射能分布

| 部位等 | [phe- ¹⁴ C]エトキサゾール | | [oxa- ¹⁴ C]エトキサゾール | |
|--------------------|-------------------------------|--------|-------------------------------|--------|
| | 散布2時間後 | 散布90日後 | 散布2時間後 | 散布90日後 |
| 果実中残留放射能濃度 (mg/kg) | 0.25 | 0.11 | 0.27 | 0.07 |
| 表面洗浄液 (%TRR) | 99.1 | 69.0 | 98.5 | 37.5 |
| 果皮部抽出液+抽出残渣 (%TRR) | 1.0 | 28.1 | 1.6 | 50.0 |
| 果肉部抽出液+抽出残渣 (%TRR) | <0.4 | 2.9 | 0.2 | 12.6 |
| 葉中残留放射能濃度 (mg/kg) | 9.35 | 0.81 | 17.9 | 2.74 |
| 表面洗浄液 (%TRR) | 99.4 | 77.9 | 99.6 | 64.4 |
| 葉抽出液+抽出残渣 (%TRR) | 0.7 | 22.2 | 0.5 | 35.7 |

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[phe-¹⁴C]エトキサゾールまたは[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを、非滅菌及び滅菌植壤土 (畑土壌:長野) に、乾土あたり 1 mg/kg (最大有効成分投下量 1,020 g ai/ha 相当量) で添加し、25°Cの暗所で最長 359 日間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。

非滅菌土壌中でエトキサゾールは急速に分解され、処理 359 日後の残留量は 2%TAR 以下となった。推定半減期は 18.6 日と算出された。主要分解物は R7、R8 及び R13 であり、R7 は 16 日後に 13.1~14.6%TAR、R8 は 64 日後に 16.1%TAR、R13 は 100 日後に 13~14.3%TAR の最大値に達し、その後減少した。また、二酸化炭素が処理 359 日後で 19.8~61%TAR 生成した。その他に R3、R4、R5、R9、R12、R14、R15 も検出されたが、いずれも 10%TAR 未満の微量成分であった。

主要分解経路は、4,5-ジヒドロオキサゾール環の加水分解による開環 (R7 の生成) 及び同環の酸化 (R13 の生成) であった。さらに R7 はエステル加水分解により R8 と R11 に分解され、R13 はさらに酸化分解されて環開裂体 R3 となった後加水分解され、いずれも最終的には二酸化炭素にまで無機化されると考えられた。

滅菌土壌では試験途中で滅菌が破れ、エトキサゾールは 35~37 日の半減期で分解した。しかし、二酸化炭素の発生量は処理 90 日後で最大 2.9% TAR と非滅菌土壌に比べて顕著に低かった。(参照 6)

(2) ガラス表面光分解試験

[phe-¹⁴C]エトキサゾールまたは[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを、3.1~3.5 µg/cm²の用量でガラス表面に処理し、10月の自然太陽光(光強度:10.0 W/m²、測定波長:290~400 nm)下に48時間置いた後、以降は24時間あたり明期15時間、暗期9時間の作物栽培室内で人工光(光強度:3.4 W/m²、測定波長:290~400 nm)に40日間間欠暴露して、ガラス表面光分解試験が実施された。

ガラス表面上の固体状態のエトキサゾールは、自然太陽光処理開始48時間後では74.9~77.5% TARに、その後の人工光間欠照射40日後では1.3~1.6% TARにまで減少した。光が関与した分解物の中には揮発性の未知物質(42日間で約60% TAR)も含まれていた。照射区の非揮発性の主要分解物はR3であり、最大で15.2~19.9% TAR(人工光照射24日後)となった後減少した。他にR11とR13が微量検出された。

エトキサゾールはガラス表面でまずR13に酸化され、次いで光酸化によってR3に光分解され、更にR11に分解されると考えられた。(参照 6)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C]エトキサゾールを pH 1.2 (0.1M 希塩酸)、pH 5.0 (0.1M 酢酸緩衝液)、pH 7.0 (0.1M リン酸塩緩衝液) 及び pH 9.0 (0.1M ホウ酸緩衝液) の各水溶液に 0.037 mg/L の用量で添加し、pH 1.2 の希塩酸は 37°C、pH 5.0 の緩衝液は 20°C、pH 7.0 及び 9.0 の緩衝液は 20°C、25°C、50°C、60°C 及び 70°C の暗所で最長 192 時間インキュベートして加水分解試験が実施された。

推定半減期は表 7 に示されている。エトキサゾールは pH 1.2 で加水分解を受けやすく、また、20°C で中性 (pH 7.0) 及び弱アルカリ性 (pH 9.0) 条件下では安定であったが、弱酸性 (pH 5.0) 条件下では比較的加水分解され易かった。主要分解物は、中性及び弱アルカリ性条件下では R4、弱酸性条件下では R7 であった。(参照 6)

表 7 加水分解推定半減期

| 温度 (°C) | pH 1.2 | pH 5.0 | pH 7.0 | pH 9.0 |
|---------|---------|--------|---------------|---------------|
| 37 | 0.73 時間 | — | — | — |
| 20 | — | 9.6 日 | 161 日 (147 日) | 165 日 (217 日) |
| 25 | — | — | (88 日) | (124 日) |
| 50 | — | — | 8.0 日 | 9.5 日 |
| 60 | — | — | 3.2 日 | 3.9 日 |

| | | | | |
|----|---|---|-------|-------|
| 70 | - | - | 1.5 日 | 1.6 日 |
|----|---|---|-------|-------|

- : データなし、() : 計算値

(2) 水中光分解試験①

[phe-¹⁴C]エトキサゾールまたは[oxa-¹⁴C]エトキサゾールを、pH 9 の滅菌ホウ酸緩衝液及び自然水（河川水：英国）に 0.005 mg/L の用量で添加し、20℃ でキセノン-アーク光を最長 30 日間照射（光強度：261 W/m²、測定波長：290~800 nm）して、水中光分解試験が実施された。

水中におけるエトキサゾールは直接的光分解により速やかに分解され、北緯 35 度における太陽光換算の推定半減期は、河川水で 28.6~59.7 日、緩衝液で 15.9~17.4 日であった。主要分解物として DFB、R3、R11、R12、R15 が同定された。エトキサゾールはまず、直接的光分解による酸化（水酸化）反応によりオキサゾリン環が開裂した R3 となり、次いで加水分解反応により極性の高いカルボン酸（R11、R12）及びベンズアミド（DFB、R15）に分解すると考えられた。（参照 6）

(3) 水中光分解試験②

非標識エトキサゾールを pH 7.0 の滅菌リン酸緩衝液及び滅菌自然水（河川水：長野）に 0.005 mg/L の用量で添加し、28℃ でキセノン-ショートアーク光を最長 41 日間照射（光強度：145 W/m²、測定波長：290~800 nm）して、水中光分解試験が実施された。

エトキサゾールは pH 7 の滅菌緩衝液での直接的光分解に対して安定であり、推定半減期は 94.5 日（太陽光換算半減期：169 日）であった。河川水中では、環境水中の光増感成分による光増感効果を受け分解が促進され、推定半減期は 66.3 日（太陽光換算半減期：119 日）であった。（参照 6）

5. 土壌残留試験

火山灰・砂壤土（群馬）及び洪積・埴壤土（和歌山）を用いて、エトキサゾール、分解物 R3、R7、R8 及び R13 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 8 に示されている。（参照 6）

表 8 土壌残留試験成績

| 試験 | 濃度 ¹⁾ | 土壌 | 推定半減期 | |
|-------|------------------|---------|---------|--------------------------|
| | | | エトキサゾール | エトキサゾール +R3+R7+R8+R13 |
| 圃場試験 | 500 g ai/ha | 火山灰・砂壤土 | 5.6 日 | 36.5 日 |
| | | 洪積・埴壤土 | 4.4 日 | 19.5 日 |
| 容器内試験 | 0.6 mg/kg | 火山灰・砂壤土 | 25.8 日 | 54.2 日 |
| | | 洪積・埴壤土 | 6.7 日 | 27.9 日 |

1) 容器内試験では原体、圃場試験では10%フロアブル剤を使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

エトキサゾール、R3 及び R7 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。

エトキサゾール、R3 及び R7 の最高値は、いずれも最終散布8日後に収穫したホップ(乾花)で認められ、それぞれ6.68、0.25 及び 2.19 mg/kgであった。(参照6)

(2) 家畜残留試験(牛)

指定された用法の最大用量を指定された用法に準じて牛体に単回投与し、4、24時間後にそれぞれ血液を採取し、血漿中のエトキサゾールを測定したところ、エトキサゾールは検出されなかった。また、投与7日後に滴下部位の皮膚を拭き取った脱脂綿からは、0.43~1.00mg が検出されたことから、投与された薬剤のほとんどは牛体の腹側部及び下部に移動したと推測された。さらに同様の用法・用量で牛体に単回投与した時の、1、3、7日目の血漿、及び7日目の投与部直下の筋肉、脂肪、対照としての大腿筋の筋肉、腎周囲の脂肪が採取されているが、いずれからもエトキサゾールは検出されなかった。

また、ホルスタイン種を用いたエトキサゾール含有製剤の滴下投与(10mL/100kg 体重、20mL/100kg 体重)によるエトキサゾールの組織中への残留確認試験において、いずれの投与群においても、投与後経時的(12、24、36、48時間後)に採取した血漿及び乳汁中に被験物質は検出されなかった。

これらのことから、経皮投与されたエトキサゾールは牛体中には残留しないと考えられた。(参照1、2、3)

7. 一般薬理試験

エトキサゾールのマウス及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表9に示されている。(参照6)

表9 一般薬理試験概要

| 試験の種類 | 動物種 | 動物数/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 | 一般状態 (Irwin 法) | ICR マウス | 雄3 雌3 | 0、19.5、78.1、 313、1,250、5,000 (腹腔内) | 19.5 | 78.1 | 軽度抑制性症状 |
| | 一般状態 | 日本白色種 ウサギ | 雄5 | 0、5,000 (経口) | 5,000 | — | 影響なし |

| | | | | | | | |
|---------|---------------|----------|------|--|-------|-------|---|
| | ヘキソバルビタール睡眠 | ICRマウス | 雄 10 | 0, 19.5, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (腹腔内) | 78.1 | 313 | 1,250 mg/kg 体重で投与 1 時間後に睡眠時間の有意な延長、投与 2,3 日後に有意な短縮、投与 7 日後に回復、313 mg/kg 体重以上で投与 1 時間後に有意な延長、投与 3 日後に有意な短縮 |
| 呼吸・循環器系 | 呼吸、血圧、心拍数、心電図 | 日本白色種ウサギ | 雄 3 | 0, 5,000 (経口) | 5,000 | — | 影響なし |
| 消化器 | 小腸炭末輸送能 | ICRマウス | 雄 10 | 0, 19.5, 78.1, 313, 1,250, 5,000 (腹腔内) | 19.5 | 78.1 | 78.1 mg/kg 体重以上で炭末輸送能抑制 |
| 血液 | Hb, PT, APTT | ICRマウス | 雄 5 | 0, 313, 1,250, 5,000 (腹腔内) | 5,000 | — | 影響なし |
| | 肝薬物代謝酵素活性 | ICRマウス | 雄 5 | 0, 1,250 (腹腔内) | — | 1,250 | 投与 3 日後に体重減少、肝重量に変化なし、投与 1 時間後にヘキソバルビタール酸化酵素活性減少傾向、3 日後に増加、アニリン水酸化酵素活性減少 |

* : 溶媒として 1% Tween 80 水溶液を用いた。

— : 作用量または無作用量が設定できない。

8. 急性毒性試験

エトキサゾールのラット及びマウスを用いた経口投与による急性毒性試験、マウスを用いた経皮投与による急性毒性試験、ラットを用いた経皮及び吸入投与による急性毒性試験、原体混在物 (2,5-YI) 及び代謝物 (R3, R7, R8, R10, R11 及び R14) のラットを用いた経口投与による急性毒性試験が実施された。結果は表 10 に示されている。(参照 4、6、10、11、12)

表 10 急性毒性試験概要

| 被験物質 | 投与経路 | 動物種 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|------|------|-------------------|-----------------------------|--------|-----------------------------------|
| | | | 雄 | 雌 | |
| 原体 | 経口 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 立毛、円背位、異常歩行、嗜眠、呼吸数減少、体重増加抑制、死亡例なし |

| | | | | | |
|--------|----|------------------------|-------------------------|--------|---|
| | 経口 | ICR マウス 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 立毛、円背位、異常歩行 死亡例なし |
| | 経皮 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | >2,000 | >2,000 | 症状及び死亡例なし |
| | 吸入 | Fischer ラット 雌雄各 5 匹 | LC ₅₀ (mg/L) | | 鼻吻部周囲に赤色付着物 死亡例なし |
| | | | >1.09 | >1.09 | |
| | 経皮 | ICR 系マウス | >2,000 | >2,000 | 体重減少 死亡例なし |
| 2,5-YI | 経口 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 立毛、喘鳴、流涎、円背位、 異常歩行、四肢退色、呼吸 数減少、軟便、脱毛、鼻部 及び口吻部周辺部の赤色また は褐色汚れ、嗜眠、尿量増 加、落ち着きの無さ、死亡 例なし |
| R3 | 経口 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 立毛、円背位 死亡例なし |
| R7 | 経口 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 立毛、異常歩行、四肢退色、 落ち着きの無さ、呼吸量増 加、喘ぎ、排便障害、眼球 突出、脱毛、鼻部及び口吻 部の赤色及び褐色汚れ、嗜 眠、尿量増加、過敏、体重 増加抑制、死亡例なし |
| R8 | 経口 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | 943 | 791 | 自発運動低下、流涎、振戦、 立毛、呼吸緩徐、散瞳、外 陰部及び腹部被毛汚れ、歩 行困難、痙攣、口周囲被毛 汚れ、 625 mg/kg 体重以上の雄、 391 mg/kg 体重以上の雌で 死亡例あり |
| R10 | 経口 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 症状及び死亡例なし |
| R11 | 経口 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | 3,450 | 3,020 | 自発運動低下、異常歩行、 振戦、うずくまり姿勢、昏 睡、呼吸緩徐、 3,570 mg/kg 体重以上の雌 雄で死亡例あり |
| R14 | 経口 | SD ラット 雌雄各 5 匹 | >5,000 | >5,000 | 症状及び死亡例なし |

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。

眼刺激性試験において、適用 1 時間後に軽度の結膜発赤、浮腫及び分泌物が認められたが、1 日後には消失し、ウサギの眼粘膜に対して刺激性はないものと考えられた。皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陰性であった。(参照 6、10、11)

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 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、300、1,000 及び 3,000 ppm) 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 11 に示されている。

3,000 ppm 投与群では、雌においても AST、T.Chol、CPK の増加傾向が認められ、投与に関連した変化と考えられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄に肝絶対及び比重量¹⁾ 増加が、1,000 ppm 以上投与群の雌に肝比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (6.12 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (20.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 6、12)

表 11 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|--|------------------------------------|
| 3,000 ppm | ・AST、GGT、T.Chol、CPK、 カリウム増加 ・肝腫大 | ・GGT 増加 ・肝絶対重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 |
| 1,000 ppm 以上 | ・Ht、Hb 減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 | ・肝比重量増加 ・肝腫大 |
| 300 ppm 以上 | ・肝絶対及び比重量増加 | 300 ppm 以下毒性所見なし |
| 100 ppm | 毒性所見なし | |

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②

最大耐量を求めるために、SD ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、5,000 及び 10,000 ppm) 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 12 に示されている。本試験は最小用量にも毒性が認められたため、無毒性量は雌雄とも求められなかった。(参照 11、12)

表 12 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 |
|------------|--|-----------------|
| 10,000 ppm | ・切歯伸長 ・Hb 減少、PLT 増加 ・T.Chol、CPK 増加 | ・切歯伸長 ・Hb 減少 |

¹⁾ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

| | | |
|-----------------|--|--|
| 5,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・Ht 減少 ・TP、Glob 増加 ・肝絶対・比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・Ht 減少、PLT 増加 ・Glob 増加 ・肝絶対・比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 |
|-----------------|--|--|

(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、100、400、1,600 及び 6,400 ppm）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 13 に示されている。

本試験において、1,600 ppm 以上投与群の雄及び 6,400 ppm 投与群の雌に肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 400 ppm（55.1 mg/kg 体重/日）、雌で 1,600 ppm（251 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 6、10、12）

表 13 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 |
|--------------|--|--|
| 6,400 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・小葉周辺性肝細胞壊死 | <ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝腫大 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉周辺性肝細胞壊死 |
| 1,600 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 | 1,600 ppm 以下 毒性所見なし |
| 400 ppm 以下 | 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 4 匹）を用いた混餌（原体：0、200、2,000 及び 10,000 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 14 に示されている。

10,000 ppm 投与群では、雄 1 匹に近傍リンパ節での炎症性細胞反応を伴った中等度の大腸炎が認められた。この変化は、血液学的検査で Ht、Hb 及び RBC の減少と分葉核好中球数の増加及び臨床観察で認められた粘液便と対応しており、検体投与に関連したものと考えられた。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄に肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：5.33 mg/kg 体重/日、雌：5.42 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照 6、8、11、12）

表 14 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 |
|------------|---|--|
| 10,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・粘液便 ・ALP 増加、Alb 減少 [・ALT、AST 増加] | <ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加、Alb 減少 ・Glob 増加、A/G 比低下 ・TG 増加 |

| | | |
|--------------|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ・前立腺比重量減少 [・大腸炎] [・前立腺腺上皮萎縮] | |
| 2,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> [・粘液便] [・ALP 増加] ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 [・前立腺腺上皮萎縮] | <ul style="list-style-type: none"> [・ALP 増加] ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 |
| 200 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

[]有意差が認められない所見

(5) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、30、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄に、肝比重量の軽度の増加 (6%) が認められたが、組織学的病変は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 12)

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) を用いた混餌 (原体: 0、200、1,000 及び 5,000 ppm) 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 15 に示されている。

組織学的検査では、5,000 ppm 投与群の雄 1 匹に前立腺の腺上皮萎縮が認められた。この変化は 90 日間亜急性毒性試験[10. (4)]でも観察されていることから、検体投与に関連する変化と考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄に肝絶対及び比重量増加等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 4.62 mg/kg 体重/日、雌: 4.79 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 6、8、11、12)

表 15 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 |
|--------------|---|--|
| 5,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・粘液便 ・Hb、RBC 減少 ・ALP、TG 増加 ・肝腫大 [・前立腺腺上皮萎縮] | <ul style="list-style-type: none"> ・Hb、[RBC]減少 ・ALP、TG 増加 ・肝腫大 |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> [・ALP 増加] ・肝絶対・比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> [・ALP 増加] ・肝絶対・比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 |

| | | |
|---------|--------|--------|
| 200 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |
|---------|--------|--------|

[]有意差が認められない所見

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①

SD ラット (主群: 一群雌雄各 50 匹、衛星群: 一群雌雄各 35 匹) を用いた混餌 (原体: 0、4、16 及び 64 mg/kg 体重/日) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 16 に、精巣間細胞腫、膵臓のラ氏島細胞腺腫及びラ氏島細胞癌の発生頻度は表 17 に示されている。

16 及び 64 mg/kg 体重/日投与群の雄で、最終と殺動物における精細管萎縮の発生頻度が有意に増加し、64 mg/kg 体重/日投与群では全動物における発生頻度にも有意な増加がみられた。しかし、両投与群におけるこの病変の発生頻度 (22~36%) は背景データの範囲内 (10~40%) にあったのに対して、対照群では 8% しか認められなかったため、今回観察された有意差は対照群における低い発生頻度に起因しており、偶発的に生じたものであると考えられた。

腫瘍性病変として、全投与群の雄において精巣間細胞腫の発生頻度の増加が認められた。しかし、各投与群に認められた同腫瘍の組織像及び発生時期は自然発生のもとの差がなく、両側性に同腫瘍を発生した動物の数も各群で差がなかった。また、間細胞腫の発生増加に伴う間細胞過形成の増加も観察されなかった。精巣間細胞腫は、SD ラットにおいて通常 1~10% 前後の範囲で発生する。各投与群における発生頻度はやや高い傾向にあったが、むしろ対照群における発生頻度 (1/80) が著しく低い値であったことから、投与群のこの発生頻度は特に異常ではないと判断された。従って、観察された有意差は対照群における低い発生頻度によって偶発的に生じたものであると考えられた。

64 mg/kg 体重/日投与群の雌では、最終と殺動物において膵臓のラ氏島細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。しかし、腺腫と癌の合計では対照群との間に有意差はみられず、ラ氏島細胞過形成の増加も認められなかったことから、このラ氏島細胞腺腫のみの増加には毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、16 mg/kg 体重/日以上投与群の雄に肝絶対・比重量増加等が、64 mg/kg 体重/日投与群の雌に LDH の増加が認められたので、無毒性量は雄で 4.01 mg/kg 体重/日、雌で 16.1 mg/kg 体重/日と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 6、8、12)

表 16 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|-----------------|---|--|
| 64 mg/kg 体重/日 | <ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 減少 ・ T.Bil 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・ LDH 増加 |
| 16 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 | 16 mg/kg 体重/日以下 |

| | | |
|--------------|--------------------|--------|
| | ・肝絶対・比重量増加 ・肝腫大 | 毒性所見なし |
| 4 mg/kg 体重/日 | 毒性所見なし | |

表 17 精巣間細胞腫、膵臓のラ氏島細胞腺腫及びラ氏島細胞癌の発生頻度

| 性別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|------------------|--------------------|----|------|------|----------------------|----|----|----|----|
| 投与群 (mg/kg 体重/日) | | 0 | 4 | 16 | 64 | 0 | 4 | 16 | 64 |
| 最終と殺動物 | 検査動物数 | 31 | 25 | 23 | 28 | 20 | 24 | 19 | 23 |
| | 精巣間細胞腫 | 1 | 5 | 5* | 8** | | | | |
| | 膵臓のラ氏島細胞腺腫 | 5 | 2 | 0 | 6 | 0 | 1 | 0 | 5* |
| | 膵臓のラ氏島細胞癌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | ラ氏島細胞腺腫 ＋ラ氏島細胞癌 | 5 | 2 | 0 | 6 | 1 | 1 | 0 | 5 |
| 全動物 | 検査動物数 | 80 | 80 | 80 | 78(79) ¹⁾ | 80 | 80 | 80 | 80 |
| | 精巣間細胞腫 | 1 | 10** | 10** | 11** | | | | |
| | 膵臓のラ氏島細胞腺腫 | 5 | 2 | 1 | 6 | 1 | 1 | 0 | 5 |
| | 膵臓のラ氏島細胞癌 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 |
| | ラ氏島細胞腺腫 ＋ラ氏島細胞癌 | 5 | 2 | 1 | 6 | 3 | 2 | 1 | 5 |

Fisher の直接確率計算法、* : p<0.05、** : p<0.01

¹⁾ : 検査動物数は、精巣で 78、膵臓で 79 であった。

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②

最大耐量を求めるために、SD ラット (主群 : 一群雌雄各 50 匹、衛星群 : 一群雌雄各 15 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、50、5,000 及び 10,000 ppm) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

10,000 ppm 投与群では、雄においても試験期間を通じて体重増加抑制傾向が認められた。本試験では、前述の試験[11. (2)]において認められた精巣間細胞腫の発生頻度の増加はみられなかった。

本試験において、5,000 ppm 以上の投与群の雌雄に肝絶対及び比重量増加、切歯エナメル形成異常等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄 : 1.83 mg/kg 体重/日、雌 : 2.07 mg/kg 体重/日) と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 8、11、12)

表 18 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|---|--|
| 10,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Ht、Hb 減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 ・摂餌量減少 ・体重増加抑制 ・MCV 減少 ・TP、T.Chol 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 |

| | | |
|--------------|--|---|
| 5,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ MCV 減少 ・ TP、GGT 増加 ・ 肝絶対・比重量増加 ・ 甲状腺比重量増加 ・ 頭頂部骨組織肥厚 ・ 切歯白色化、伸長、剥離、エナメル形成異常 | <ul style="list-style-type: none"> ・ Ht、Hb 減少 ・ GGT 増加 ・ 肝絶対・比重量増加 ・ 頭頂部骨組織肥厚 ・ 切歯白色化、伸長、剥離、エナメル形成異常 |
| 50 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(4) 18 カ月間発がん性試験 (マウス) ①

ICR マウス (主群: 一群雌雄各 52 匹、12 カ月中間解剖用衛星群: 一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、15、60 及び 240 mg/kg 体重/日) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

240 mg/kg 体重/日投与群で、雄に体重増加抑制及び小葉中心性肝細胞脂肪化が、雌に体重増加抑制傾向及び肝比重量増加が認められた。同群雄では CPK が 18 カ月時に有意に増加したが、CPK の上昇をもたらすような心筋または骨格筋などの筋肉における崩壊性変化や高度の消耗性疾患が認められないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。また、検体投与に関連する腫瘍性病変の増加はみられなかった。

本試験において、240 mg/kg 体重/日投与群で雄に小葉中心性肝細胞脂肪化等、雌に肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 60.1 mg/kg 体重/日、雌で 60.5 mg/kg 体重/日と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 6、8、12)

(5) 18 カ月間発がん性試験 (マウス) ②

最大耐量を求めるために、ICR マウス (主群: 一群雌雄各 50 匹、衛星群: 一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (原体: 0、2,250 及び 4,500 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

本試験において、4,500 ppm 投与群で雄に小葉中心性肝細胞脂肪化が、雌に肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,250 ppm (雄: 242 mg/kg 体重/日、雌: 243 mg/kg 体重/日) と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 8、11、12)

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、80、400 及び 2,000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、2,000 ppm 投与群で P 及び F₁ 世代の雄に肝比重量の増加が認められた。肝臓に病理組織学的変化は認められなかったが、ラット 90 日間垂

急性毒性試験[11. (1)]では、1,000 ppm 以上の用量で小葉中心性肝細胞肥大が認められており、本試験の用量設定試験においても 300 ppm 以上の用量で肝重量増加が、3,000 ppm の用量で肝腫大がみられたことから、雄の肝比重量増加は検体投与によるものと考えられた。2,000 ppm 投与群では、P 世代の雌に副腎の比重量及び対脳重量比増加が認められたが、副腎の病理組織学的検査で検体投与による変化はみられなかったことから、この重量増加は毒性学的に意味のあるものとは考えられなかった。

児動物では、2,000 ppm 投与群で F₁ 児動物に哺育 4 日の生存率低下が、F₁ 及び F₂ 児動物に哺育期間後半の低体重が認められた。

本試験において、2,000 ppm 投与群で親動物の雄に肝比重量増加が、児動物に生存率低下等が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 400 ppm (P 雄: 28.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 31.7 mg/kg 体重/日)、雌で 2,000 ppm (P 雌: 159 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 172 mg/kg 体重/日)、児動物で 400 ppm (P 雄: 28.2 mg/kg 体重/日、P 雌: 33.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 31.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 35.6 mg/kg 体重/日) 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 6)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体: 0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物に摂餌量減少 (投与期間中) が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 200 mg/kg 体重/日、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 6、8、12)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 18 匹) の妊娠 6~18 日に強制経口 (原体: 0、40、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%CMC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制 (妊娠 24 日以降) 及び摂餌量の減少 (妊娠 6~8 日及び 22~24 日) が認められ、2 例に肝腫大が認められた。同群では母動物 1 匹が妊娠 15 日に死亡したが、この死亡が検体投与に関連したものであるか否かは不明である。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で、13 肋骨を伴う仙椎前椎骨数 27 の出現頻度が増加した。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群で母動物に体重増加抑制等が、胎児に骨格変異の出現頻度の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 200 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照

6、8、11、12)

13. 遺伝毒性試験

エトキサゾール(原体)の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (MLA)、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 19 に示されている。MLA では、代謝活性化系存在下で陽性の結果が得られたが、DNA 修復試験、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験ですべて陰性であり、また *in vivo* におけるマウス小核試験で陰性であった。従って、MLA で認められた陽性結果を支持するものはないことから、エトキサゾールには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 6、8、11、12)

表 19 遺伝毒性試験概要 (原体)

| 試験 | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 | |
|-------------------------------------|--------------|--|---|---------|
| <i>in vitro</i> | DNA 修復試験 | <i>Bacillus subtilis</i> (HI17、M45 株) | 50~2,000 µg/ディスク (+/-S9) | 陰性 |
| | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA102 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 313~5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 | マウスリンパ腫細胞 L5178Y (TK ⁺) | 1~100 µg/mL (+/-S9) | +S9 で陽性 |
| | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞 (CHL) | 15.6~125 µg/mL (24 時間処理、-S9) 12.5~100 µg/mL (48 時間処理、-S9) 22.5~180 µg/mL (6-18 時間、6-24 時間 処理、+S9) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> / <i>in vitro</i> | 不定期 DNA 合成試験 | SD ラット (肝細胞) | 2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | ICR マウス (骨髓細胞) (一群雌雄各 5 匹) | 1,250~5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与) | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

原体混在物 (2,5-YI) 及び代謝物 (R3、R7、R8、R10、R11、R14) について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

試験結果は表 20 に示されている。代謝物 R8 において、純度 95.6%の検体では、TA100 株のみが代謝活性化系存在下で陽性を示したが、純度 100%の検

体では陰性であった。それ以外の試験結果はすべて陰性であった。(参照 6)

表 20 遺伝毒性試験概要 (原体混在物及び代謝物)

| 試験 | | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 |
|------------------|----------|---|-------------------------------|------------------------|
| 25-YI | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 313~5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| R3 | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 313~5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| R7 | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 78.1~5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| | | <i>S. typhimurium</i> (TA98株) | 39.1~5,000 µg/プレート (+/-S9) | |
| | | <i>S. typhimurium</i> (TA100株) | 4.88~5,000 µg/プレート (+/-S9) | |
| R8 ¹⁾ | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 20~1,250 µg/プレート (+/-S9) | +S9で TA100株 のみ陽性 |
| R8 ²⁾ | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 78~1,250 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| R10 | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 313~5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| R11 | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 313~5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |
| R14 | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 313~5,000 µg/プレート (+/-S9) | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

¹⁾ : 純度 95.6%、²⁾ : 純度 100%

14. その他の試験

(1) ラット精巣間細胞の増殖活性に及ぼす影響に関する試験

SD ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において精巣間細胞腫及び精細管萎縮の発生頻度が増加したため、本試験はこれらの病変が検体投与によるものか否かを検討する目的で実施された。まず、90日間亜急性毒性試験[10. (1)]における精巣間細胞の増殖活性を測定し、次に4週間追加試験を行って、血清中のホルモン濃度分析を含め精巣機能全般にわたる検体投与の影響を検索した。

① PCNA 抗原を指標とした精巣間細胞の増殖活性の測定

SD ラットを用いた90日間亜急性毒性試験[10. (1)]における0及び3,000 ppm 投与群の最終計画殺時の精巣（一群8匹）から薄切標本を作製し、増殖細胞核抗原（PCNA）に対する免疫染色が実施された。

PCNA 標識率には検体投与に関連した影響は認められず、PCNA 抗原を指標としたラット精巣間細胞の細胞増殖活性に影響は認められなかった。（参照6、11、12）

② ラットを用いた混餌投与による4週間追加試験

SD ラット（一群雄14匹）に、原体を0、4、16及び64 mg/kg 体重/日の用量で4週間混餌投与し、投与終了後に血清中のホルモン（エストラジオール、黄体化ホルモン（LH）、プロラクチン、テストステロン）の濃度分析、精巣のStage VIIの精細管における精祖細胞、プレプロトテレン期精母細胞、パキテレン期精母細胞、及び円形精子細胞に関する生殖細胞指数の算出、精巣間細胞のBrdU 標識率の算出が行われた。

精巣及び精巣上体に組織学的病変は認められず、血清中の各ホルモン濃度、Stage VIIの精細管の生殖細胞指数及び精巣間細胞のBrdU 標識率にも、検体投与に関連する影響は認められなかった。従って、本剤を64 mg/kg 体重/日の用量で4週間混餌投与しても、ラットの精巣機能に関連するホルモンの血中濃度、精巣間細胞のBrdU 標識率を指標とした細胞増殖活性及び精子形成能に影響はないと考えられた。（参照6、12）

(2) ラットを用いた肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響に関する試験

SD ラット（一群雄12匹）に、原体を0、1,000、及び2,000 ppm の用量で4週間または13週間混餌投与し、投与終了後に肝ミクロソームの蛋白量、チトクローム P-450 量、ECOD 及び PROD 活性が測定された。

2,000 ppm 投与群では、雄全例に肝比重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められた。雌では、1,000 及び 2,000 ppm の4週間投与で肝絶対・比重量増加が認められたが、13週間投与では肝重量の増加は認められず、肝細胞

肥大も認められなかった。いずれの投与群においても、チトクローム P-450 量及び肝薬物代謝酵素活性には検体投与による影響は認められなかった。(参照 12)

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「エトキサゾール」の食品健康影響評価を実施した。

ラットに投与されたエトキサゾールの吸収及び主として糞中への排泄は速やかであった。臓器・組織への蓄積は認められないものの、肝臓に高濃度に分布することが明らかとなった。この特徴はエトキサゾール投与により、供試動物に共通して認められた肝臓に対する毒性の発現に関与していることが示唆された。

エトキサゾールの供試作物における残留性は低く、果実（または可食部）への浸透移行性は極めて小さいと考えられた。また、作物体内における代謝試験の結果から、農産物中の暴露評価対象物質をエトキサゾール（親化合物のみ）と設定した。

各種毒性試験結果から、エトキサゾール投与による影響は主に肝臓に認められた。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。

評価に用いた各試験の無毒性量等は表 21 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②の 1.83 mg/kg 体重/日であったが、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験①の無毒性量が 4.01 mg/kg 体重/日であり、この差は用量設定の違いによると考えられ、4.01 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.04 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

| | |
|--------------|-----------------|
| ADI | 0.04 mg/kg 体重/日 |
| (ADI 設定根拠資料) | 慢性毒性/発がん性併合試験 |
| (動物種) | ラット |
| (期間) | 2 年間 |
| (投与方法) | 混餌 |
| (無毒性量) | 4.01 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

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確認することとする。

表 21 各試験における無毒性量の比較

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1) | | |
|-----------------------------------|--|--|--|--|---|
| | | | 農薬抄録 | 米国 2) | 豪州 |
| ラット | 90 日間 亜急性 毒性試験 ① | 0, 100, 300, 1,000, 3,000 ppm | 雄: 6.12 雌: 20.5 | 雄: 6.12 雌: 20.5 | 雄: 6.12 雌: 20.6 |
| | | 雄: 0, 6.12, 18.3, 61.8, 184 雌: 0, 6.74, 20.5, 69.0, 205 | 雄: 肝絶対及び比重量増加 雌: 肝比重量増加等 | 雌雄: 肝細胞肥大 | 雌雄: 肝重量増加 |
| | 90 日間 亜急性 毒性試験 ② | 0, 5,000, 10,000 ppm | | 無毒性量は設 定されない | 無毒性量は設 定されない |
| | | 雄: 0, 300, 610 雌: 0, 337, 692 | | | |
| | 2 年間 慢性毒生 発がん性 併合試験 ① | 0, 4, 16, 64 | 雄: 4.01 雌: 16.1 | 雄: 4.01 雌: 16.1 | 雄: 4 雌: 16 |
| | | 雄: 0, 4.01, 16.1, 64.4 雌: 0, 4.03, 16.1, 64.5 | 雄: 肝絶対及び比重量増加等 雌: LDH 増加 (発がん性は認められない) | (発がん性は認め られない) | 雌雄: 肝毒生 (肝重 量増加及び血漿コ レステロール増加) (発がん性は認め られない) |
| 2 年間 慢性毒生 発がん性 併合試験 ② | 0, 50, 5,000, 10,000 ppm | | 雄: 1.83 雌: 2.07 | 雄: 1.83 雌: 2.07 | |
| | 雄: 0, 183, 187, 386 雌: 0, 2.07, 216, 445 | | 雌雄: 肝絶対及び比 重量増加, 切歯エナ メル形成異常等 (発がん性は認め られない) | 雌雄: 肝重量増加 (発がん性は認め られない) | |
| 2 世代 繁殖試験 | 0, 80, 400, 2,000 ppm | 親動物 P 雄: 28.2 F ₁ 雄: 31.7 P 雌: 159 F ₁ 雌: 172 児動物 P 雄: 28.2 F ₁ 雄: 31.7 P 雌: 33.4 F ₁ 雌: 35.6 | 親動物: 17.0 児動物: 37.9 | 親動物: 20 児動物: 20 | |
| | P 雄: 0, 5.59, 28.2, 139 P 雌: 0, 6.59, 33.4, 159 F ₁ 雄: 0, 6.29, 31.7, 157 F ₁ 雌: 0, 6.78, 35.6, 172 | 親動物: 肝比重量増加 児動物: 生存率低下等 (繁殖能に対する影響は 認められない) | 親動物: 肝比重量増 加 (雄) 児動物: 生存率低下 等 (繁殖能に対する 影響は認められな い) | 親動物: 肝比重量増 加 児動物: 生存率低下 等 (繁殖能に対する 影響は認められな い) | |
| 発生毒性 試験 | 0, 40, 200, 1,000 | 母動物: 200 胎児: 1,000 | 母動物: 200 胎児: 1,000 | 母動物: 200 胎児: 1,000 | |
| | | 母動物: 摂餌量減少 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認められない) | 母動物: 摂餌量減少 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認め られない) | 母動物: 摂餌量減少 胎児: 毒性所見なし (催奇形性は認め られない) | |
| マウス | 90 日間 亜急性 毒性試験 | 0, 100, 400, 1,600, 6,400 ppm | 雄: 55.1 雌: 251 | 雄: 55.1 雌: 251 | 雄: 55 雌: 250 |
| | | 雄: 0, 13.4, 55.1, 214, 878 雌: 0, 15.2, 62.0, 251, 995 | 雌雄: 肝絶対及び比重量増加等 | 雌雄: 肝絶対及び比 重量増加等 | 雌雄: 肝絶対及び比 重量増加等 |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | |
|-------------------|---------------------------|--|--|---|--|
| | | | 農薬抄録 | 米国 ²⁾ | 豪州 |
| | 18 カ月間 発がん性 試験 ① | 0, 15, 60, 240 ----- 雄 : 0, 15.1, 60.1, 241 雌 : 0, 15.1, 60.5, 243 | 雄 : 60.1 雌 : 60.5 雄 : 小葉中心性肝細胞脂肪化等 雌 : 肝比重量増加 (発がん性は認められない) | 雄 : 60.1 雌 : 60.5 雄 : 小葉中心性肝細胞脂肪化等 雌 : 肝比重量増加 (発がん性は認められない) | 60 雄 : 小葉中心性肝細胞脂肪化等 雌 : 肝比重量増加 (発がん性は認められない) |
| | 18 カ月間 発がん性 試験 ② | 0, 2, 250, 4, 500 ppm ----- 雄 : 0, 242, 484 雌 : 0, 243, 482 | / | 雄 : 242 雌 : 243 雄 : 小葉中心性肝細胞脂肪化 雌 : 肝比重量増加 (発がん性は認められない) | 雄 : 242 雌 : 243 雄 : 小葉中心性肝細胞脂肪化 雌 : 肝比重量増加 (発がん性は認められない) |
| ウサギ | 発生毒性 試験 | 0, 40, 200, 1,000 | 母動物 : 200 胎児 : 200 母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 骨格変異出現頻度増加 (催奇形性は認められない) | 母動物 : 200 胎児 : 200 母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 骨格変異増加 (催奇形性は認められない) | 母動物 : 200 胎児 : 200 母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 骨格変異増加 (催奇形性は認められない) |
| イヌ | 90 日間 亜急性 毒性試験 | 0, 200, 2,000, 10,000 ppm ----- 雄 : 0, 533, 537, 268 雌 : 0, 542, 559, 277 | 雄 : 5.33 雌 : 5.42 雌雄 : 肝絶対及び比重量増加等 | 雄 : 5.33 雌 : 5.42 雌雄 : 肝重量増加等 | 雄 : 5.33 雌 : 5.42 雌雄 : 肝重量増加等 |
| | 1 年間 慢性毒性 試験 | 0, 200, 1,000, 5,000 ppm ----- 雄 : 0, 462, 235, 116 雌 : 0, 479, 238, 117 | 雄 : 4.62 雌 : 4.79 雌雄 : 肝絶対及び比重量増加等 | 雄 : 4.62 雌 : 4.79 雌雄 : ALP 増加等 | 雄 : 4.6 雌 : 4.8 雌雄 : 肝重量増加等 |
| ADI (cRfD) | | | NOAEL : 4.01 SF : 100 ADI : 0.04 | NOAEL : 4.62 UF : 100 cRfD : 0.046 | NOAEL : 4 SF : 100 ADI : 0.04 |
| ADI (cRfD) 設定根拠資料 | | | ラット 2 年間慢性毒性 発がん性併合試験 | イヌ 1 年間慢性毒性 試験 | ・ラット 2 年間慢性 毒性発がん性併合 試験 ・イヌ 1 年間慢性 毒性試験 |

NOAEL : 無毒性量 SF : 安全係数 ADI : 一日摂取許容量 UF : 不確実係数 cRfD : 慢性参照用量

/ : 試験記載なし。

1) : 無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

2) : Federal Register Vol.70, No.70 (参照 8) に基づいた。

<別紙1：代謝物/分解物等略称>

| 記号 | 略称 | 化学名 |
|--------|-----------------------|---|
| 2,5-YI | 2,5-オキサゾリン | (原体混在物) |
| R2 | 酸化オキサゾリン | 2-(2,6-difluorophenyl)-4-[2-ethoxy-4-(1-hydroxymethyl-1-methylethyl)phenyl]-4,5-dihydro-oxazole |
| R3 | シベンズアミド | <i>N</i> -(2,6-difluorobenzoyl)-4- <i>tert</i> butyl-2-ethoxybenzamide |
| R4 | アミドアルコール | <i>N</i> -(2,6-difluorobenzoyl)-2-amino-2-(4- <i>tert</i> butyl-2-ethoxyphenyl)ethanol |
| R5 | 酸化エトキシアミドアルコール | <i>N</i> -(2,6-difluorobenzoyl)-2-amino-2-[4- <i>tert</i> butyl-2-(2-hydroxyethoxy)phenyl]ethanol |
| R6 | 酸化アミドアルコール | <i>N</i> -(2,6-difluorobenzoyl)-2-amino-2-[2-ethoxy-4-(1-hydroxymethyl-1-methylethyl)phenyl]ethanol |
| R7 | アミノエステル | 2-amino-2-(4- <i>tert</i> butyl-2-ethoxy-phenyl)ethyl 2,6-difluorobenzoate |
| R8 | フェニルグリシノール | 2-amino-2-(4- <i>tert</i> butyl-2-ethoxy-phenyl)ethanol |
| R9 | フェニルグリシン | 4- <i>tert</i> butyl-2-ethoxyphenyl-glycine |
| R10 | ベンゾイルグリシン | <i>N</i> -(2,6-difluorobenzoyl)glycine |
| R11 | ジフルオロ安息香酸 | 2,6-difluorobenzoic acid |
| R12 | エトキシ安息香酸 | 4- <i>tert</i> butyl-2-ethoxybenzoic acid |
| R13 | オキサゾール | 4-(4- <i>tert</i> butyl-2-ethoxyphenyl)-2-(2,6-difluorophenyl)oxazole |
| R14 | <i>N</i> -ホルミルアミノエステル | <i>N</i> -formyl-2-amino-2-(4- <i>tert</i> butyl-2-ethoxyphenyl)ethyl 2,6-di-fluorobenzoate |
| R15 | ベンズアミド | 4- <i>tert</i> butyl-2-ethoxybenzamide |
| R16 | オキサゾリンカルボン酸 | 2-(2,6-difluorophenyl)-4-[2-ethoxy-4-(1-hydroxycarbonyl-1-methylethyl)phenyl]-4,5-dihydro-oxazole |
| R24 | 酸化フェニルグリシノール | 2-amino-2-[2-ethoxy-4-(1-hydroxy-methyl-1-methylethyl)phenyl]-ethanol |
| DFB | DFB | 2,6-difluorobenzamide |
| Met1 | フェニルグリシノールカルボン酸 | 2-amino-2-[2-ethoxy-4-(1-hydroxy-carbonyl-1-methylethyl)phenyl]-ethanol |
| Met4 | 水酸化オキサゾリン | 4-(4- <i>tert</i> butyl-2-ethoxyphenyl)-2-(2,6-difluorophenyl)-4 または 5-hydroxy-4,5-dihydrooxazole |
| IB | 極性成分 | (R11の抱合体を含む3種の代謝物から成る極性代謝物群) |

<別紙2：検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|------------------|---|
| 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 |
| ALP | アルカリホスファターゼ |
| 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)) |
| APTT | 活性化部分トロンボプラスチン時間 |
| 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)) |
| BrdU | 5-ブromo-2'-デオキシウリジン |
| C _{max} | 最高濃度 |
| CMC | カルボキシメチルセルロース |
| CPK | クレアチンホスホキナーゼ |
| ECOD | エトキシクマリン-O-デエチラーゼ |
| GGT | γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)) |
| Glob | グロブリン |
| Hb | ヘモグロビン (血色素量) |
| Ht | ヘマトクリット値 |
| LC ₅₀ | 半数致死濃度 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| LDH | 乳酸脱水素酵素 |
| MCV | 平均赤血球容積 |
| PCNA | 増殖性細胞核抗原 |
| PHI | 最終使用から収穫までの日数 |
| PLT | 血小板数 |
| PROD | ペントキシレゾルフィン-O-デペンチラーゼ |
| PT | プロトロンビン時間 |
| RBC | 赤血球数 |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| TAR | 総投与 (処理) 放射能 |
| T.Bil | 総ビリルビン |
| 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 |

<別紙3：作物残留試験成績>

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度 | 試験 圃場 数 | 使用量 (g/ha) | 回 数 (回) | PHI (日) | 残留値 (mg/kg) | | | | | |
|---------------------------------|---------------|------------------|---------------|------------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | | エトキサゾール | | R3 | | R7 | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| あずき (露地) (乾燥子実) 1997年度 | 2 | 100 ^S | 2 | 7 | 0.06 | 0.04* | 0.01 | 0.01* | 0.03 | 0.02* |
| | | | | 14 | 0.04 | 0.02* | 0.01 | 0.01* | 0.02 | 0.01* |
| | | | | 21 | 0.02 | 0.01* | <0.01 | <0.01 | 0.01 | 0.01* |
| ナス (施設) (果実) 1995年度 | 2 | 100 ^S | 1 | 1 | 0.14 | 0.12 | 0.02 | 0.01* | 0.01 | 0.01* |
| | | | | 3 | 0.14 | 0.10 | 0.01 | 0.01* | 0.01 | 0.01* |
| | | | | 7 | 0.06 | 0.04 | 0.01 | 0.01* | 0.02 | 0.01* |
| ナス (施設) (果実) 1995年度 | 2 | 67 ^W | 1 | 1 | 0.07 | 0.04* | <0.01 | <0.01 | 0.02 | 0.01* |
| | | | | 3 | 0.05 | 0.03* | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 7 | 0.02 | 0.02* | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| きゅうり (施設) (果実) 1995年度 | 2 | 100 ^S | 1 | 1 | 0.07 | 0.06 | 0.02 | 0.01* | 0.02 | 0.01* |
| | | | | 3 | 0.10 | 0.06 | 0.01 | 0.01* | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 7 | 0.04 | 0.02 | 0.02 | 0.01* | 0.01 | 0.01* |
| スイカ (施設) (果実) 1995年度 | 2 | 100 ^S | 2 | 1 | 0.01 | 0.01* | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 3 | 0.01 | 0.01* | <0.01 | <0.01 | 0.01 | 0.01* |
| | | | | 7 | 0.02 | 0.01* | <0.01 | <0.01 | 0.01 | 0.01* |
| スイカ (施設) (果実) 2000年度 | 2 | 125 ^W | 2 | 1 | 0.02 | 0.02* | <0.01 | <0.01 | / | / |
| | | | | 3 | 0.03 | 0.02* | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | | 7 | 0.03 | 0.02* | <0.01 | <0.01 | | |
| メロン (施設) (果実) 1995年度 | 2 | 100 ^S | 2 | 1 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 3 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| とうがん (施設) (果実) 2006年度 | 2 | 150 ^S | 2 | 1 | 0.02 | 0.02 | / | / | / | / |
| | | | | 3 | 0.04 | 0.02* | | | | |
| | | | | 7 | 0.03 | 0.02* | | | | |
| みかん (施設) (果肉) 1994年度 | 2 | 250 ^S | 2 | 21 | 0.02 | 0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.02 | 0.01* |
| | | | | 30 | 0.02 | 0.02 | 0.01 | 0.01* | 0.02 | 0.01* |
| | | | | 45 | 0.02 | 0.01* | <0.01 | <0.01 | 0.01 | 0.01* |
| みかん (施設) (果皮) 1994年度 | 2 | 250 ^S | 2 | 21 | 1.91 | 1.32 | 0.09 | 0.06 | 1.47 | 0.99 |
| | | | | 30 | 2.20 | 1.44 | 0.16 | 0.08 | 1.78 | 0.98 |
| | | | | 45 | 2.03 | 1.07 | 0.06 | 0.06 | 1.53 | 0.72 |

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度 | 試験圃 場数 | 使用量 (g/ha) | 回数 (回) | PHI (日) | 残留値 (mg/kg) | | | | | |
|---------------------------------|-----------|--------------------------|-----------|-------------------------------|--------------------------------------|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| | | | | | エトキサゾール | | R3 | | R7 | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| みかん (施設) (果肉) 1995年度 | 2 | 250 ~400 ^W | 2 | 21 30-31 45-46 | <0.01 <0.01 <0.01 | <0.01 <0.01 <0.01 | <0.01 <0.01 <0.01 | <0.01 <0.01 <0.01 | <0.01 <0.01 <0.01 | <0.01 <0.01 <0.01 |
| みかん (施設) (果皮) 1995年度 | 2 | 250 ~400 ^W | 2 | 21 30-31 45-46 | 0.54 0.52 0.28 | 0.42 0.36 0.23 | 0.07 0.04 0.04 | 0.04 0.03 0.03 | 0.20 0.18 0.15 | 0.17 0.11 0.09 |
| みかん (施設) (果肉) 2004年度 | 2 | 250 ~300 ^S | 2 | 1 3 7 10-14 17-21 | 0.20 0.16 0.10 0.08 0.03 | 0.06* 0.06* 0.03* 0.03* 0.02* | | | | |
| みかん (施設) (果皮) 2004年度 | 2 | 250 ~300 ^S | 2 | 1 3 7 10-14 17-21 | 3.84 3.71 3.48 2.89 2.43 | 1.94 2.03 1.70 1.69 1.25 | | | | |
| なつみかん (露地) (果肉) 1994年度 | 2 | 250 ^S | 2 | 21 30 45 | 0.01 0.02 <0.01 | 0.01* 0.01* <0.01 | <0.01 <0.01 <0.01 | <0.01 <0.01 <0.01 | <0.01 <0.01 <0.01 | <0.01 <0.01 <0.01 |
| なつみかん (露地) (果皮) 1994年度 | 2 | 250 ^S | 2 | 21 30 45 | 0.38 0.41 0.32 | 0.31 0.26 0.27 | 0.02 0.03 0.02 | 0.01* 0.01* 0.02 | 0.33 0.20 0.40 | 0.22 0.17 0.23 |
| なつみかん (露地) (果肉) 1995年度 | 2 | 250 ^W | 2 | 21 30 45 | 0.01 <0.01 <0.01 | 0.01* <0.01 <0.01 | <0.01 <0.01 <0.01 | <0.01 <0.01 <0.01 | <0.01 <0.01 <0.01 | <0.01 <0.01 <0.01 |
| なつみかん (露地) (果皮) 1995年度 | 2 | 250 ^W | 2 | 21 30 45 | 0.63 0.41 0.22 | 0.44 0.26 0.15 | 0.05 0.05 0.04 | 0.03* 0.03 0.02 | 0.29 0.16 0.20 | 0.12 0.09 0.08 |
| なつみかん (露地) (果実) 1995年度 | 2 | 250 ^W | 2 | 21 30 45 | 0.16 0.07 0.05 | 0.13 0.08 0.04 | <0.01 <0.01 0.02 | 0.01* 0.01* 0.01* | 0.09 0.05 0.07 | 0.04 0.03* 0.03* |

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度 | 試験圃場数 | 使用量 (g/ha) | 回数 (回) | PHI (日) | 残留値 (mg/kg) | | | | | |
|---------------------------------|-------|--------------------------|-----------|------------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | | エトキサゾール | | R3 | | R7 | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| なつみかん (露地) (果実) 2003年度 | 2 | 250 ^S | 1 | 14 | 0.07 | 0.05 | / | / | / | / |
| | | | | 21 | 0.06 | 0.04 | | | | |
| | | | | 28 | 0.05 | 0.04 | | | | |
| | | | | 42 | 0.05 | 0.03* | | | | |
| | | | 2 | 14 | 0.10 | 0.08 | | | | |
| | | | | 21 | 0.09 | 0.07 | | | | |
| | | | | 28 | 0.08 | 0.06 | | | | |
| | | | | 42 | 0.06 | 0.05 | | | | |
| ゆず (露地) (果実) 1994年度 | 1 | 250 ^S | 2 | 21 | 0.12 | 0.12 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 |
| | | | | 30 | 0.06 | 0.06 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 |
| | | | | 45 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 |
| ゆず (露地) (果実) 1995年度 | 1 | 250 ^W | 2 | 21 | 0.07 | 0.06 | 0.03 | 0.03 | 0.10 | 0.08 |
| | | | | 30 | 0.02 | 0.02 | <0.01 | <0.01 | 0.09 | 0.07 |
| | | | | 45 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.06 | 0.05 |
| ゆず (露地) (果実) 2004年度 | 1 | 250 ^S | 2 | 14 | 0.10 | 0.10 | / | / | / | / |
| | | | | 21 | 0.07 | 0.07 | | | | |
| すだち (露地) (果実) 1994年度 | 1 | 250 ^S | 2 | 21 | 0.09 | 0.08 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 |
| | | | | 30 | 0.05 | 0.04 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 |
| | | | | 45 | 0.03 | 0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| すだち (露地) (果実) 1995年度 | 1 | 250 ^W | 2 | 21 | 0.05 | 0.05 | 0.04 | 0.04 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 30 | 0.01 | 0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.01 | 0.01 |
| | | | | 45 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| すだち (露地) (果実) 2004年度 | 1 | 250 ^S | 2 | 14 | 0.22 | 0.22 | / | / | / | / |
| | | | | 21 | 0.17 | 0.16 | | | | |
| りんご (露地) (果実) 1994年度 | 2 | 250 ^S | 2 | 13-14 | 0.12 | 0.07 | <0.01 | <0.01 | 0.06 | 0.02 |
| | | | | 20-21 | 0.05 | 0.03 | <0.01 | <0.01 | 0.02 | 0.01* |
| | | | | 30 | 0.04 | 0.02 | <0.01 | <0.01 | 0.03 | 0.02* |
| りんご (露地) (果実) 1999年度 | 2 | 250 ~312 ^W | 2 | 13-14 | 0.07 | 0.04 | <0.01 | <0.01 | / | / |
| | | | | 20-21 | 0.05 | 0.03 | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | | 28 | 0.05 | 0.02 | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | | 13-14 | 0.11 | 0.05 | | | | |
| | | | | 20-21 | 0.10 | 0.04 | | | | |
| 28 | 0.05 | 0.03 | | | | | | | | |

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度 | 試験圃 場数 | 使用量 (gaiha) | 回数 (回) | PHI (日) | 残留値 (mg/kg) | | | | | |
|---------------------------------|-----------|-----------------------------|-----------|------------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | | エトキサゾール | | R3 | | R7 | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| なし (露地) (果実) 1994年度 | 2 | 250 ^S | 2 | 14 | 0.12 | 0.10 | 0.05 | 0.02 | 0.01 | 0.01* |
| | | | | 21 | 0.08 | 0.04 | 0.06 | 0.03* | 0.05 | 0.02 |
| | | | | 30 | 0.04 | 0.03 | 0.06 | 0.03* | 0.02 | 0.01* |
| なし (露地) (果実) 1995年度 | 2 | 225 ~250 ^W | 2 | 14 | 0.08 | 0.04 | 0.03 | 0.02 | 0.02 | 0.02 |
| | | | | 21 | 0.04 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.01 | 0.01* |
| | | | | 30 | 0.01 | 0.01* | 0.02 | 0.01* | 0.02 | 0.01 |
| びわ (露地施設) (果実) 1997年度 | 2 | 300 ^S | 2 | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| もも (露地) (果肉) 1995年度 | 2 | 250 ^S | 2 | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| ネクタリン (露地) (果実) 2005年度 | 2 | 200 ~250 ^S | 2 | 7 | 0.18 | 0.16 | | | | |
| | | | | 14 | 0.11 | 0.09 | | | | |
| | | | | 21 | 0.08 | 0.08 | | | | |
| スモモ (露地) (果実) 2005年度 | 2 | 150 ~200 ^S | 2 | 7 | 0.19 | 0.10 | | | | |
| | | | | 14 | 0.13 | 0.08 | | | | |
| | | | | 21 | 0.08 | 0.05 | | | | |
| おうとう (施設) (果実) 1995年度 | 2 | 250 ^S | 1 | 14 | 0.18 | 0.12 | 0.03 | 0.02* | 0.10 | 0.06 |
| | | | | 21 | 0.11 | 0.05 | 0.03 | 0.02* | 0.17 | 0.08* |
| | | | | 29-30 | 0.07 | 0.03 | 0.03 | 0.02* | 0.10 | 0.05* |
| イチゴ (施設) (果実) 1995年度 | 2 | 100 ^S | 1 | 1 | 0.16 | 0.11 | <0.01 | <0.01 | 0.10 | 0.07 |
| | | | | 3 | 0.19 | 0.12 | <0.01 | <0.01 | 0.12 | 0.07 |
| | | | | 7 | 0.07 | 0.06 | <0.01 | <0.01 | 0.09 | 0.05 |
| イチゴ (施設) (果実) 1999年度 | 2 | 7.5 SM (µg/L) | 1 | 1 | 0.11 | 0.08 | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | | 3 | 0.09 | 0.06 | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | | 7 | 0.06 | 0.05 | <0.01 | <0.01 | | |
| ブドウ (施設) (果実) 1998年度 | 2 | 175 ^S | 1 | 7 | 0.17 | 0.09 | <0.01 | <0.01 | 0.10 | 0.05 |
| | | | | 14 | 0.15 | 0.08 | 0.01 | 0.01* | 0.10 | 0.07 |
| | | | | 21 | 0.07 | 0.04* | <0.01 | <0.01 | 0.07 | 0.04 |

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度 | 試験圃 場数 | 使用量 (g/ha) | 回数 (回) | PHI (日) | 残留値 (mg/kg) | | | | | |
|---|-----------|--------------------------|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|
| | | | | | エトキサゾール | | R3 | | R7 | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| マンゴー (施設) (果実) 2005年度 | 2 | 200 ^S | 2 | 7 14 21 | 0.10 0.05 0.03 | 0.06 0.03 0.02* | / | / | / | / |
| いちじく (施設) (果実) 2001、2002 年度 | 1 | 175 ~200 ^S | 1 | 1 3 7 | 0.13 0.11 <0.09 | 0.11 0.08 0.03* | <0.01 <0.01 <0.01 | <0.01 <0.01 <0.01 | / | / |
| 茶 (露地) (荒茶) 1995年度 | 2 | 400 ^S | 1 | 14 21 | 6.40 3.09 | 3.92 1.50 | 0.09 0.06 | 0.06* 0.04* | 1.39 0.69 | 0.86 0.32 |
| 茶 (露地) (浸出液) 1995年度 | 2 | 400 ^S | 1 | 14 21 | 0.06 0.03 | 0.04 0.02* | <0.02 <0.02 | <0.02 <0.02 | 0.02 0.02 | 0.02* 0.02* |
| ホップ (露地) (乾花) 1997年度 | 2 | 350 ^S | 1 | 7~8 14~15 21~22 | 6.68 3.99 2.21 | 4.84 3.04 1.72 | 0.25 0.15 0.12 | 0.18 0.12 0.08 | 2.19 2.10 0.72 | 1.30 0.92 0.34 |

注)・使用欄にS印はフロアブル剤、W印は水和剤、SM印はくん煙剤を用いた。

・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<参照>

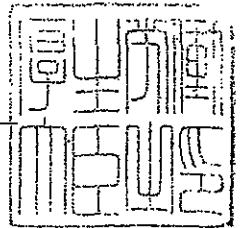
- 1 動物用医薬品承認申請書（エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤）：吸収試験成績に関する資料、未公表
- 2 ダニレスの牛に対する体内吸収確認試験、ヤシマ産業株式会社、大日本インキ化学工業株式会社、未公表
- 3 動物用医薬品承認申請書（エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤）：残留試験成績に関する資料、未公表
- 4 動物用医薬品承認申請書（エトキサゾールを主成分とする動物用殺虫剤）：急性毒性試験成績に関する資料、未公表
- 5 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付、平成17年厚生労働省告示第499号）
- 6 農薬抄録 エトキサゾール（殺ダニ剤）（平成18年12月19日改訂）：協友アグリ株式会社
- 7 U.S. EPA: Federal Register/Vol.68, No.187, 55485-55493 (2003)
- 8 U.S. EPA: Federal Register/Vol.70, No.70, 19446-19452 (2005)
- 9 U.S. EPA: Federal Register/Vol.70, No.138, 41619-41625 (2005)
- 10 U.S. EPA: Health Effects Division (HED) Risk Assessment, PC Code: 107091, DP Barcode: D292548 (2003)
- 11 U.S. EPA: Health Effects Division (HED) Risk Assessment, PC Code: 107091, DP#: 314515, Decision# 330258 (2005)
- 12 Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority (APVMA): Toxicological Evaluation Report on Etoxazole (2003)
- 13 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-etoxazole-190306.pdf>)
- 14 第181回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/index.html>)
- 15 第8回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai8/index.html)
- 16 第32回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai32/index.html)
- 17 第86回動物用医薬品専門調査会
(URL:<http://www.fsc.go.jp/senmon/doubutu/d-dai86/index.html>)



厚生労働省発食安第0303007号
平成 2 0 年 3 月 3 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舩添 要



諮 問 書

食品衛生法（昭和 2 2 年法律第 2 3 3 号）第 1 1 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬及び動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

オキシリニック酸

平成 20 年 7 月 24 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成 20 年 3 月 3 日厚生労働省発食安第 0303007 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくオキシリニック酸に係る食品規格（食品中の農薬及び動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

オキシリニック酸 (案)

1. 品目名：オキシリニック酸 (Oxolinic acid)

2. 用途：殺菌剤／細菌性疾病に対する予防及び治療

キノリン骨格を有する殺菌剤である。作用機構としては、DNA gyrase のサブユニット A と結合して DNA gyrase を不活化させ、DNA の複製を阻害することにより作用すると考えられている。

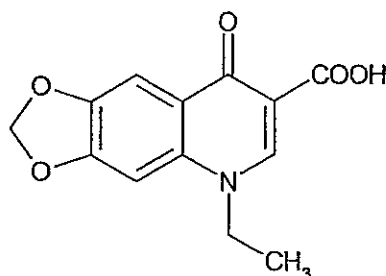
動物用医薬品としては、子牛及び子豚の大腸菌、サルモネラなどによる細菌性下痢症、豚におけるパスツレラマルトシダによるパスツレラ性肺炎、鶏のサルモネラチフィウム、サルモネラブロックレイによるパラチフス症及び大腸菌による大腸菌症並びに魚介類のせっそう病及びビブリオ病等の細菌性疾病に対して予防、治療の効果を有することが確認されている。

3. 化学名：

5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo[1,3]dioxolo[4,5-g]quinoline-7-carboxylic acid
(IUPAC)

5-ethyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-g]quinoline-7-carboxylic acid
(CAS)

4. 構造式及び物性



分子式 $C_{13}H_{11}NO_5$

分子量 261.23

水溶解度 3.2 mg/L (25°C)

分配係数 $\log_{10}Pow=0.95$ (25°C)

(メーカー提出資料より)

5. 適用雑草の範囲及び使用方法

(1) 農薬としての使用方法

本薬の適用作物の範囲及び使用方法は以下のとおり。

作物名となっているものについては、今回農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号）に基づく適用拡大申請がなされたものを示している。

①20.0%オキシリニック酸水和剤

| 作物名 | 適用病害虫名 | 希釈倍数 | 使用時期 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | オキシリニック酸を含む農薬の総使用回数 | |
|--------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|----------|-------------------------------|---|----|
| 稲 | もみ枯細菌病 苗立枯細菌病 褐条病 | 20倍 | 浸種前 浸種後 | 1回 | 10分間種子浸漬 | 3回以内 (種もみへの 処理は1回以 内、は種後は 2回以内) | |
| | もみ枯細菌病 | 7.5倍 (使用量は乾燥種籾 1kg当り希釈液30mL) | 浸種前 | | 吹き付け処理 (種子消毒機使用) 又は塗沫処理 | | |
| | | | | | 24時間種子浸漬 | | |
| | | 400倍 | 48~72時間種子浸漬 | | | | |
| | | 400~800倍 | 5~24時間種子浸漬 | | | | |
| | 苗立枯細菌病 褐条病 | 200倍 | 浸種後 | | 5時間種子浸漬 | | |
| | もみ枯細菌病 | 乾燥種子重量の 0.3~0.5% | 浸種前 | | 種子粉衣 (湿粉衣) | | |
| | 苗立枯細菌病 褐条病 | 乾燥種子重量の 0.5% | 浸種前 | | | | |
| | もみ枯細菌病 葉鞘褐変病 内穎褐変病 | 1000倍 | 穂ばらみ初期~乳熟期 但し収穫21日前まで | | 2回以内 | | 散布 |
| | なし | | 枝枯細菌病 | | 収穫45日前まで | | |
| もも | せん孔細菌病 | | 収穫7日前まで | | | | |
| うめ | かいよう病 | | | | | | |
| はくさい | 軟腐病 黒斑細菌病 | | | | | | |
| だいこん | 軟腐病 | | 収穫21日前まで | 2回以内 | | | |
| キャベツ | | | 収穫7日前まで | | | | |
| ブロッコリー | | | 2000倍 | 収穫14日前まで | | | |
| はなごりー | | | 収穫前日まで | | | | |
| ねぎ | | | 収穫21日前まで | 3回以内 | | | |
| たまねぎ | 軟腐病 | 1000倍 | 収穫7日前まで | 5回以内 | 5回以内 | | |
| ばれいしょ | | | | | 5回以内 (種いも浸漬は 1回以内) | | |

①20.0%オキシリニック酸水和剤 (つづき)

| 作物名 | 適用病害虫名 | 希釈倍数 | 使用時期 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | オキシリニック酸を含む農薬の総使用回数 |
|--------|------------|----------|------------|---------|---------------------------------------|--|
| こんにゃく | 腐敗病 | 1000 倍 | 収穫 14 日前まで | 5 回以内 | 散布 | 6 回以内 (種いもへの吹き付けは1回以内、 植付後は5回以内) |
| | | 30~100 倍 | 植付前 | 1 回 | 種いもに 1m ² 当り 150mL 吹き付け | |
| レタス | 軟腐病 腐敗病 | 2000 倍 | 収穫 14 日前まで | 2 回以内 | 散布 | 2 回以内 |
| セルリー | 軟腐病 | | | 1000 倍 | | 収穫 7 日前まで |
| にんじん | | 2000 倍 | 収穫 前日まで | | | |
| チンゲンサイ | | | | 1000 倍 | | 収穫 7 日前まで |
| アスパラガス | | 2000 倍 | 収穫 14 日前まで | | | |
| らっきょう | | | | 1000 倍 | | 収穫 7 日前まで |
| さんとうさい | | 2000 倍 | 収穫 14 日前まで | | | |

②10.0%オキシリニック酸・50.0%有機銅水和剤

| 作物名 | 適用病害虫名 | 希釈倍数 | 使用時期 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | オキシリニック酸を含む農薬の総使用回数 | 有機銅を含む農薬の総使用回数 | |
|-------|-------------------|------------|------------|------------|-------|----------------------------|----------------|-------|
| ばれいしょ | 軟腐病 | 600~1000 倍 | 収穫 14 日前まで | 5 回以内 | 散布 | 5 回以内 (種いも浸漬は 1 回以内) | 5 回以内 | |
| キャベツ | 黒腐病 | 800 倍 | | 3 回以内 | | 3 回以内 | 3 回以内 | 3 回以内 |
| | ブロッコリー | 軟腐病 | | 800~1000 倍 | | 2 回以内 | | |
| はくさい | 黒斑病 白斑病 べと病 | 800 倍 | 収穫 30 日前まで | 3 回以内 | | 3 回以内 | 5 回以内 | |
| | | | | | | 3 回以内 | 3 回以内 | |
| だいこん | 軟腐病 | 800~1000 倍 | 収穫 14 日前まで | 3 回以内 | | 5 回以内 | 3 回以内 | |
| たまねぎ | べと病 | 800 倍 | | | | | | |
| ねぎ | 軟腐病 | 1000 倍 | 収穫 21 日前まで | 2 回以内 | 3 回以内 | 5 回以内 | | |
| レタス | 腐敗病 斑点細菌病 | | | | 2 回以内 | | | |

②10.0%オキシリニック酸・50.0%有機銅水和剤（つづき）

| 作物名 | 適用病害虫名 | 希釈倍数 | 使用時期 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | オキシリニック酸を含む農薬の総使用回数 | 有機銅を含む農薬の総使用回数 |
|-------|--------|-----------|----------|---------|------|---------------------------------------|----------------|
| こんにゃく | 腐敗病 | 800～1000倍 | 収穫21日前まで | 5回以内 | 散布 | 6回以内 (種いもへの吹き付けは1回以内、 植付後は5回以内) | 8回以内 |
| にんにく | 春腐病 | 1000倍 | 収穫7日前まで | 2回以内 | | 2回以内 | 5回以内 |

③10.0%オキシリニック酸・12.5%ストレプトマイシン硫酸塩水和剤

| 作物名 | 適用病害虫名 | 希釈倍数 | 使用時期 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | オキシリニック酸を含む農薬の総使用回数 | ストレプトマイシンを含む農薬の総使用回数 |
|-------|--------|-------|----------|---------|------|---------------------------------------|----------------------|
| だいこん | 軟腐病 | 1000倍 | 収穫30日前まで | 2回以内 | 散布 | 3回以内 | 2回以内 |
| はくさい | | | 収穫14日前まで | 3回以内 | | | 5回以内 |
| たまねぎ | | | 収穫7日前まで | 5回以内 | | 6回以内 (種いもへの吹き付けは1回以内、 植付後は5回以内) | |
| こんにゃく | 腐敗病 | | 収穫30日前まで | | | | 5回以内 |
| ばれいしょ | 軟腐病 | | 収穫7日前まで | 3回以内 | | | |

④10.0%オキシリニック酸・60.0%塩基性塩化銅水和剤

| 作物名 | 適用病害虫名 | 希釈倍数 | 使用時期 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | オキシリニック酸を含む農薬の総使用回数 | 銅を含む農薬の総使用回数 |
|-------|-----------|-------|----------|---------|------|-----------------------------------|--------------|
| ばれいしょ | 軟腐病 疫病 | 1000倍 | 収穫7日前まで | 5回以内 | 散布 | 5回以内 | - |
| キャベツ | 黒腐病 | | | 3回以内 | | 3回以内 | |
| はくさい | 軟腐病 | | 収穫14日前まで | 2回以内 | | 2回以内 | |
| レタス | 斑点細菌病 | | | 5回以内 | | 6回以内 (種いもへの吹き付けは1回以内、植付後は5回以内) | |
| こんにゃく | 腐敗病 | | | | | | |
| | 葉枯病 | | | | | | |

⑤1.0%オキシリニック酸粉剤

| 作物名 | 適用病害虫名 | 使用量 | 使用時期 | 本剤の使用回数 | 使用方法 | オキシリニック酸を含む農薬の総使用回数 |
|-----|-----------------|---------|--------------------------|---------|------|------------------------------------|
| 稲 | もみ枯細菌病 内頰褐変病 | 4kg/10a | 穂ばらみ初期～乳熟期 (収穫21日前まで) | 2回以内 | 散布 | 3回以内 (但し、種もみへの処理は1回以内、は種後は2回以内) |

(2) 動物用医薬品としての使用方法

| 対象動物、品目名及び使用方法 | | 休薬期間 |
|----------------|---|---------|
| 牛 (50日齢以下) | 20 mg/kg 体重/日を、4日間連続経口 (飼料添加) 投与 | 最終投与後5日 |
| 豚 (30日齢以下) | 20 mg/kg 体重/日を、4日間連続経口 (飼料添加) 投与 | 最終投与後5日 |
| 豚 (30日齢以下) | 20 mg/kg 体重/日を、5日間連続強制経口投与 | 最終投与後5日 |
| 豚 | 20 mg/kg 体重/日を、14日間連続経口 (飼料添加) 投与した後1週間の休薬を1クールとして、3回繰り返し投与 | 最終投与後5日 |
| 鶏 (産卵鶏を除く) | 0.05%の割合で飼料添加し、7日間連続経口投与 | 最終投与後5日 |

(2) 動物用医薬品としての使用方法 (つづき)

| 対象動物、品目名及び使用方法 | | 休薬期間 |
|----------------|---|------------|
| 鶏 (産卵鶏を除く) | 10 mg/kg 体重/日を、3 日間連続経口 (飲水添加) 投与 | 最終投与後 5 日 |
| くるまえば | 35mg/kg 体重/日を、5 日間連続経口 (飼料添加) 投与 | 最終投与後 30 日 |
| スズキ目魚類 | 30 mg/kg 体重/日を、7 日間連続経口 (飼料添加) 投与 | 最終投与後 16 日 |
| ニシン目魚類 (アユを除く) | 10 mg/kg 体重/日を、7 日間連続又は、20 mg/kg 体重/日を、5 日間連続経口 (飼料添加) 投与 | 最終投与後 21 日 |
| コイ目魚類 | 10 mg/kg 体重/日を、7 日間連続経口 (飼料添加) 投与 | 最終投与後 28 日 |
| アユ | 20 mg/kg 体重/日を、7 日間連続経口 (飼料添加) 投与 | 最終投与後 14 日 |
| アユ | オキシリニック酸 10 ppm 溶液に 5 時間薬浴する。 | 最終投与後 14 日 |
| ウナギ目魚類 | 20 mg/kg 体重/日を、6 日間連続経口 (飼料添加) 投与 | 最終投与後 25 日 |
| ウナギ | オキシリニック酸 5 ppm 溶液に 6 時間薬浴する。 | 最終投与後 25 日 |

6. 対象動物における分布・代謝

(1) 牛、豚及び鶏

子牛にオキシリニック酸として30 mg/kg体重/日を10日間連続して経口投与、豚にオキシリニック酸として50 mg/kg体重/日を10日間連続及び20 mg/kg体重/日を60日間経口投与並びに鶏にオキシリニック酸として0.05%及び0.1%の割合で飼料に添加し7日間連続して経口投与し、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。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 (血清0.1 mg/L、臓器 1 mg/kg) 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 (血清0.1 mg/L、臓器 1 mg/kg) 以下になった。

豚にオキシリニック酸として20 mg/kg体重/日及び40 mg/kg体重/日を7日間連続して経口投与並びに鶏にオキシリニック酸として10 mg/kg体重/日を3日間連続して経口投与し、組織残留性について検討された。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定量限界 (0.05~0.11 mg/kg(L)) 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、7日間強制経口投与試験が実施され、最終投与24時間

後には40 mg/kg体重/日 投与群では全ての臓器に残留が認められ、20 mg/kg体重/日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 (0.02 mg/kg(L)) 未満となった。

(2) 魚類 (ハマチ、ヤマメ、ニジマス、アユ、コイ、ウナギ、ブリ)

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。ハマチにおいて、30 mg/kg体重/日を2日間投与した。最終投与後の血清及び臓器からオキシリニック酸が定量限界 (血清: 0.2 mg/L、臓器: 1 ppm) 未満に要する時間は、48時間であった。ヤマメにおいて、10 mg/kg体重/日を5日間投与した。最終投与後の臓器からオキシリニック酸が定量限界 (臓器: 1.5 ppm) 未満に要する時間は、120時間であった。ニジマスにおいて、25 mg/kg体重/日を7日間投与した。最終投与後の臓器からオキシリニック酸が定量限界 (臓器: 1.5 ppm) 未満に要する時間は、120時間であった。アユにおいて、40 mg/kg体重/日を7日間投与した。最終投与後の臓器からオキシリニック酸が定量限界 (臓器: 1 ppm) 未満に要する時間は、100時間であった。コイにおいて、20 mg/kg体重/日を7日間投与した。最終投与後の血清及び臓器からオキシリニック酸が定量限界 (血清: 0.2 mg/L、臓器: 0.1 ppm) 未満に要する時間は、144時間であった。ウナギにおいて、40 mg/kg体重/日を7日間投与した。最終投与後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 ppm) 未満に要する時間は、18日であった。

アユをオキシリニック酸10 ppm及び20 ppmで6時間薬浴並びにウナギをオキシリニック酸10 ppmで24時間薬浴し、組織残留性について検討された。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日後に全組織中濃度が定量限界 (血清: 0.05 mg/L、臓器: 0.05 ppm (腎臓のみ0.1 ppm)) 未満、ウナギにおいては20日後、全組織中濃度が定量限界 (血清: 0.1 mg/L、臓器: 0.05 ppm) 未満となった。

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°C) または水剤 (ニジマス・水温10及び18°C) の5日間混餌投与試験 (オキシリニック酸として20 mg/kg体重/日) が実施され、組織残留性について検討された。ニジマスの18°C水温群では、筋肉、肝臓ともに最終投与21日後、10°C水温群では13日後に検出限界 (0.02 mg/kg) 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 (0.02 mg/kg) 未満となった。

ブリにオキシリニック酸として30 mg/kg体重/日及び20 mg/kg体重/日を5日間連続して飼料添加し、組織残留性について検討された。臓器・組織内濃度が定量限界 (血清0.02~0.03 mg/L、筋肉0.02~0.03 ppm、肝臓0.04 ppm、腎臓0.05~0.06 ppm) 未満になるのに要した時間は、投与量30 mg/kg体重/日 投与群で肝臓: 10日後、腎臓: 16日後、筋肉: 13日後、20 mg/kg体重/日投与群で肝臓: 5日後、腎臓: 13日後、筋肉3日後であった。

(3) 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 μ g/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（0.01 mg/kg）未満であった。

（4）産卵鶏

鶏を用い、オキシリニック酸を0.05（10羽）及び0.1%（6羽）添加した飼料を30日間連続投与して、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（0.1 μ g/g）未満であるが抗菌活性のある程度になり、7日後には抗菌活性も認められなかった。

7. 作物残留試験

（1）分析の概要

① 分析対象の化合物
オキシリニック酸

② 分析法の概要
オキシリニック酸

試料を塩酸酸性メタノールで抽出した後ジクロロメタンに転溶し、溶媒を留去した後、アルカリ性にしてジクロロメタンで洗浄する。再び酸性にしてジクロロメタンで抽出し、シリカゲルカラムで精製後、高速液体クロマトグラフ（蛍光光度型検出器）で測定する。

定量限界：0.005～0.05 ppm

（2）作物残留試験結果

① 水稻

水稻（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤を1回種子粉衣（種子重量の0.5%）及び1,000倍希釈液を計2回散布（150L/10a）したところ、散布後45日の最大残留量^{註1)}は<0.01、<0.01ppmであった。

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤を1回種子粉衣（種子重量の0.5%）、1,000倍希釈液を計2回散布（150L/10a）したところ、散布後45日の最大残留量は2.18、3.44 ppmであった。

水稻（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤を1回種子粉衣（種子重量の1%）及び1%粉剤を計2回散布（4kg/10a）したところ、散布後45日の最大残留量は<0.01、<0.01 ppmであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤を1回種子粉衣（種子重量の1%）及び1%粉剤を計2回散布（4kg/10a）したところ、散布後45日の最大残留量は0.86、1.07ppmであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で

行われていない。

水稻（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤を1回種子粉衣（種子重量の0.5%）及び1,000倍希釈液を計2回散布（150L/10a）したところ、散布後21～30日の最大残留量は0.06、0.08 ppmであった。

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤を1回種子粉衣（種子重量の0.5%）及び1,000倍希釈液を計2回散布（150L/10a）したところ、散布後21～30日の最大残留量は5.19、3.31 ppmであった。

水稻（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤を1回種子粉衣（種子重量の0.5%）及び1%粉剤を計2回散布（4kg/10a）したところ、散布後21～30日の最大残留量は0.02、0.02 ppmであった。

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤を1回種子粉衣（種子重量の0.5%）及び1%粉剤を計2回散布（4kg/10a）したところ、散布後21～30日の最大残留量は2.56、2.44 ppmであった。

②こんにゃく

こんにゃく（球茎）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤の1,000倍希釈液を計5回散布（200L/10a）したところ、散布後15～31日の最大残留量は<0.01、0.08 ppmであった。

こんにゃく（球茎）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤の30倍希釈液を1回植付前種いも処理及び1,000倍希釈液を計5回散布（100～200L/10a）したところ、散布後14～21日の最大残留量は0.17、0.12 ppmであった。

③たまねぎ

たまねぎ（鱗茎）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤の1,000倍希釈液を計5回散布（150L/10a）したところ、散布後7～17日の最大残留量は0.01、0.02 ppmであった。

④だいこん

だいこん（葉部）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤の1,000倍希釈液を計3回散布（150L/10a）したところ、散布後21日の最大残留量は0.96、0.98 ppmであった。

だいこん（根部）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤の1,000倍希釈液を計3回散布（150L/10a）したところ、散布後21日の最大残留量は<0.01、0.01 ppmであった。

だいこん（葉部）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤の2,000倍希釈液を計3回散布（150L/10a）したところ、散布後21日の最大残留量は0.29、0.52 ppmであった。

だいこん（根部）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤の2,000

倍希釈液を計3回散布(150L/10a)したところ、散布後21日の最大残留量は<0.01、0.01 ppmであった。

⑤ばれいしょ

ばれいしょ(塊茎)を用いた作物残留試験(2例)において、20%水和剤を1回粉衣(種いも重量の0.5%)及び1,000倍希釈液を計3回散布(200L/10a)したところ、散布後7~14日の最大残留量は0.02、0.03 ppmであった。

⑥はくさい

はくさい(茎葉)を用いた作物残留試験(2例)において、20%水和剤の1,000倍希釈液を計3回散布(200L/10a)したところ、散布後7~21日の最大残留量は0.52、0.60 ppmであった。

はくさい(茎葉)を用いた作物残留試験(2例)において、20%水和剤の1000倍希釈液を計2回散布(150L/10a)したところ、散布後14~21日の最大残留量は0.04、0.34 ppmであった。

はくさい(茎葉)を用いた作物残留試験(2例)において、20%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(150L/10a)したところ、散布後7~21日の最大残留量は0.32、0.54 ppmであった。

⑦セルリー

セルリー(茎葉)を用いた作物残留試験(2例)において、20%水和剤の2,000倍希釈液を計3回散布(150, 250L/10a)したところ、散布後14~30日の最大残留量は0.08、0.43 ppmであった。

⑧レタス

レタス(茎葉)を用いた作物残留試験(2例)において、20%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(150L/10a)したところ、散布後14~21日の最大残留量は0.28、0.12ppmであった。

レタス(茎葉)を用いた作物残留試験(2例)において、15%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(67~150, 200L/10a)したところ、散布後14~21日の最大残留量は0.04、0.14 ppmであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われていない。

⑨キャベツ

キャベツ(茎葉)を用いた作物残留試験(2例)において、20%水和剤の1,000倍希釈液を計3回散布(200L/10a)したところ、散布後7~21日の最大残留量は0.70、0.06 ppmであった。

キャベツ(茎葉)を用いた作物残留試験(2例)において、20%水和剤の1,000

倍希釈液を計3回散布(120~150L/10a)したところ、散布後7~14日の最大残留量は0.24、0.20 ppmであった。

⑩ブロッコリー

ブロッコリー(花蕾)を用いた作物残留試験(2例)において、20%水和剤の1,000倍希釈液を計2回散布(200L/10a)したところ、散布後14~21日の最大残留量は0.06、0.03 ppmであった。ただし、これらの試験は適用範囲内で行われてはいない。

ブロッコリー(花蕾)を用いた作物残留試験(2例)において、20%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布(200L/10a)したところ、散布後14~21日の最大残留量は0.03、0.04 ppmであった。

⑪にんじん

にんじん(根部)を用いた作物残留試験(2例)において、20%水和剤の1000倍希釈液を計3回散布(100~200, 200L/10a)したところ、散布後7~21日の最大残留量は0.05、0.02 ppmであった。

⑫チンゲンサイ

チンゲンサイ(茎葉)を用いた作物残留試験(2例)において、20%水和剤の1,000倍希釈液を計2回散布(200, 255~333L/10a)したところ、散布後7~21日の最大残留量は0.844、0.96 ppmであった。

⑬なし

なし(果実)を用いた作物残留試験(2例)において、20%水和剤の1,000倍希釈液を計3回散布(300L/10a)したところ、散布後45~78日の最大残留量は0.06、0.07 ppmであった。

⑭根深ねぎ

根深ねぎ(茎葉)を用いた作物残留試験(2例)において、20%水和剤の1,000倍希釈液を1回苗根部浸漬(10分)及び2,000倍希釈液を計3回散布(150, 200L/10a)したところ、散布後21日の最大残留量は0.02、0.88 ppmであった。ただし、これらの試験は、適用範囲内で行われてはいない。

⑮葉ねぎ

葉ねぎ(茎葉)を用いた作物残留試験(2例)において、20%水和剤の1,000倍希釈液を1回苗根部浸漬(10分)及び2,000倍希釈したものを計3回散布(200L/10a)したところ、散布後21日の最大残留量は0.28、<0.01 ppmであった。ただし、これらの試験は、適用範囲内で行われてはいない。

⑯にんにく

にんにく（鱗茎）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤の1,000倍希釈液を計2回散布（250L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量は<0.01、<0.01 ppmであった。ただし、これらの試験は、適用範囲内で行われてはいない。

⑰はなっこりー

はなっこりー（花蕾部）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布（200L/10a）したところ、散布後1～14日の最大残留量は0.70、0.35 ppmであった。

⑱らっきょう

らっきょう（鱗茎）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤の1,000倍希釈液を計3回散布（200L/10a）したところ、散布後7～21日の最大残留量は0.06、0.08 ppmであった。

⑲うめ

うめ（果実）を用いた作物残留試験（1例）において、20%水和剤の1,000倍希釈液を計3回散布（180L/10a）したところ、散布後6^{注2)}～21日の最大残留量は3.41 ppmであった。

うめ（果実）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤の1,000倍希釈液を計3回散布（400L/10a）したところ、散布後7～30日の最大残留量は10.6、0.89 ppmであった。

⑳もも

もも（果肉）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤の1,000倍希釈液を計3回散布（350～400L/10a）したところ、散布後7～30日の最大残留量は0.04、0.09 ppmであった。

もも（果皮）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤の1,000倍希釈液を計3回散布（350～400L/10a）したところ、散布後7～30日の最大残留量は10.6、6.87 ppmであった。

㉑アスパラガス

アスパラガス（若茎）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布（300L/10a）したところ、散布後1～7日の最大残留量は0.30、0.05 ppmであった。

㉒さんとうさい

さんとうさい（茎葉）を用いた作物残留試験（2例）において、20%水和剤の2,000倍希釈液を計2回散布（100～300L/10a）したところ、散布後12^{注2)}～20日の最大残留量は0.30、0.06 ppmであった。

これらの試験結果の概要については、別紙1-1を参照。

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

注2) 経過日数6及び12日の試験については、本来最大使用条件下として定められた7及び14日の試験成績の誤差範囲内とみなし、当該試験成績を暴露評価の対象としている。

注3) 適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

8. 乳牛における残留試験

乳牛(体重541kg及び640kg)に100 μ g/kg bw/日のオキシリニック酸を4週間投与し、投与開始後7、14及び28日目の乳汁中のオキシリニック酸を分析したところ、全て定量限界未満であった(定量限界：0.01 ppm)。

注) 『「農薬の登録申請に係る試験成績について」(12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用について(13生産第3986号農林水産省生産局生産資材課長通知)』において、乳牛は1日1頭当たり稲わら2kgまたは飼料作物20kgを摂取するものとして投与量を算出することとされており、上記の投与量は、飼料である稲わら中の濃度として27~32 ppmに相当する。

9. 動物用医薬品の対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象化合物

オキシリニック酸

②分析法の概要：

高速液体クロマトグラフ法等により、対象動物各組織における残留性が検証されている。

(2) 組織における残留

① ウシにオキシリニック酸として20 mg/kg 体重/日を代用乳添加し4日間連続して経口投与した。最終投与後5日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオキシリニック酸濃度を以下に示す。

オキシリニック酸として、20 mg/kg 体重/日を代用乳添加し4日間連続して経口投与した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | 脂肪 | 肝臓 | 腎臓 | 小腸 |
|----------------|--|---------------------------------------|--|-------------|-----------------------------------|
| 5 | <0.005, 0.012, 0.014, 0.017, 0.036 | <0.005, 0.01 0(2), 0.011, 0.027 | <0.005, 0.016, 0.019, 0.022, 0.053 | 0.053±0.033 | <0.005, 0.012(2), 0.015, 0.030 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.005 ppm

② ブタにオキシリニック酸として20 mg/kg 体重/日を7日間連続して強制経口投与した。最終投与後5日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオキシリニック酸濃度を表1に示す。

ブタにオキシリニック酸として20 mg/kg 体重/日を飼料添加し14日間連続して経口投与した。最終投与後5日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオキシリニック酸濃度を表2に示す。

(表1) オキシリニック酸として、20 mg/kg 体重/日を7日間連続して強制経口投与した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | 脂肪 | 肝臓 | 腎臓 | 小腸 |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 5日 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |

数値は、分析値で示す。

検出限界：0.02 ppm

(表2) オキシリニック酸として20 mg/kg 体重/日を14日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | 脂肪 | 肝臓 | 腎臓 | 小腸 |
|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 5 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |

数値は、分析値で示す。

定量限界：0.005 ppm

③ 鶏にオキシリニック酸として 10 mg/kg 体重/日を 3 日間連続して飲水添加した。最終投与後 120 時間の大腿筋、胸筋、脂肪、皮膚、肝臓、腎臓、心臓及び筋胃におけるオキシリニック酸濃度を表 1 に示す。

鶏にオキシリニック酸として 0.05% の割合で飼料添加し 7 日間連続して経口投与した (約 31.4 mg/kg 体重/日)。最終投与後 5 日の筋肉、脂肪、皮膚、肝臓、腎臓におけるオキシリニック酸濃度を表 2 に示す。

(表 1) オキシリニック酸として、10 mg/kg 体重/日を 3 日間連続して飲水添加した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後時間) | 大腿筋 | 胸筋 | 脂肪 | 皮膚 |
|----------------|-------|-------|-------|-------|
| 120 | <0.02 | <0.03 | <0.05 | <0.03 |

| 試験日 (投与後時間) | 肝臓 | 腎臓 | 心臓 | 筋胃 |
|----------------|-------|-------|-------|-------|
| 120 | <0.04 | <0.04 | <0.03 | <0.06 |

数値は、分析値で示す。

定量限界：大腿筋 0.02 ppm、胸筋、皮膚及び心臓 0.03 ppm、脂肪 0.05 ppm、肝臓及び腎臓 0.04 ppm、筋胃 0.06 ppm

(表 2) オキシリニック酸として 0.05% の割合で飼料添加し 7 日間連続して経口投与した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | 脂肪 | 皮膚 | 肝臓 | 腎臓 |
|----------------|-------|-------|-----------|-------|-------|
| 5 | <0.01 | <0.01 | 0.06±0.02 | <0.01 | <0.01 |

数値は、分析値又は平均±標準偏差で示す。

定量限界：0.01 ppm

④ アユをオキシリニック酸 10 ppm 及び 20 ppm で 6 時間薬浴した。最終投与後 14 日の筋肉、肝臓及び腎臓におけるオキシリニック酸濃度を表 1 に示す。

ニジマス (水温 10°C 飼育) にオキシリニック酸として 20 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して飼料添加した。最終投与後、21 日の筋肉及び肝臓におけるオキシリニック酸濃度を表 2 に示す。

ニジマス (水温 18°C 飼育) にオキシリニック酸として 20 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して飼料添加した。最終投与後 21 日の筋肉及び肝臓におけるオキシリニック酸濃度を表 3 に示す。

(表1) オキシリニック酸 10 ppm 及び 20 ppm で 6 時間薬浴した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | | 肝臓 | | 腎臓 | |
|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | 10 ppm | 20 ppm | 10 ppm | 20 ppm | 10 ppm | 20 ppm |
| 14 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | <0.10 |

数値は、分析値で示す。

肝臓及び腎臓については、各検体をまとめてから測定した。

定量限界：筋肉及び肝臓 0.05 ppm、腎臓 0.10 ppm

(表2) オキシリニック酸として、20 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | 肝臓 |
|----------------|-------|-------|
| 21 | <0.02 | <0.02 |

数値は、分析値を示す。

5 日目以降の肝臓については、各検体をまとめてから測定した

検出限界：0.02 ppm

(表3) オキシリニック酸として、20 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | 肝臓 |
|----------------|-------|-------|
| 21 | <0.02 | <0.02 |

数値は、分析値で示す。

5 日目以降の肝臓については、各検体をまとめてから測定した

検出限界：0.02 ppm

⑤ ウナギにオキシリニック酸として 20 mg/kg 体重/日を 6 日間連続して飼料添加した。最終投与後 22 日の筋肉、肝臓及び腎臓におけるオキシリニック酸濃度を表 1 に示す。

ウナギをオキシリニック酸 10 ppm で 24 時間薬浴した。最終投与後 25 日の筋肉、皮膚、肝臓及び腎臓におけるオキシリニック酸濃度を表 2 に示す。

(表1) オキシリニック酸として、20 mg/kg 体重/日を6日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | 肝臓 | 腎臓 |
|----------------|-------|-------|-------|
| 22 | <0.02 | <0.02 | <0.05 |

数値は、分析値で示す。

8日目以降の肝臓及び腎臓については、各検体をまとめてから測定した。

検出限界：筋肉及び肝臓 0.02 ppm、腎臓 0.05 ppm

(表2) オキシリニック酸 10 ppm で24時間薬浴した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | 皮膚 | 肝臓 | 腎臓 |
|----------------|-------|-------|-------|-------|
| 25 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | <0.05 |

数値は、分析値で示す。

腎臓については、各検体をまとめてから測定した

定量限界：筋肉、皮膚及び腎臓 0.05 ppm、肝臓 0.10 ppm

- ⑥ ブリにオキシリニック酸として30 mg/kg 体重/日及を5日間連続して飼料添加した。最終投与後16日の筋肉、肝臓及び腎臓におけるオキシリニック酸濃度を以下に示す。

オキシリニック酸として、30 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | 肝臓 | 腎臓 |
|----------------|-------|-------|-------|
| 16 | <0.02 | <0.04 | <0.06 |

数値は、分析値で示す。

定量限界：筋肉 0.02 ppm、肝臓 0.04 ppm、腎臓 0.06 ppm

- ⑦ コイにオキシリニック酸として、10 mg/kg 体重/日を7日間連続して飼料添加した。最終投与後28日の筋肉、肝臓及び腎臓におけるオキシリニック酸濃度を以下に示す。

オキシリニック酸として、10 mg/kg 体重/日を7日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | 肝臓 | 腎臓 |
|----------------|-------|-------|-------|
| 28 | <0.03 | <0.03 | <0.05 |

数値は、分析値で示す。

腎臓は、各検体をまとめてから測定した。

検出限界：筋肉及び肝臓 0.03 ppm、腎臓 0.05 ppm

- ⑧ エビにオキシリニック酸として 70 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加した。最終投与後30日の組織におけるオキシリニック酸濃度を以下に示す。

オキシリニック酸として、70 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 組織 |
|----------------|-------|
| 30 | <0.03 |

数値は、分析値で示す。

検出限界：0.03 ppm

これらの試験結果の概要については、別紙1-2を参照

8. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、平成18年9月4日付け厚生労働省発食安第0904001号及び同法第24条第1項第1号の規定に基づき、平成19年12月25日付け厚生労働省発食安第1225001号により食品安全委員会あて意見を求めたオキシリニック酸に係る食品健康影響評価（案）について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：2.18 mg/kg 体重/day
 (動物種) ラット
 (投与方法) 混餌投与
 (試験の種類) 繁殖毒性試験
 (期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.021 mg/kg 体重/day

9. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、EUにおいて畜水産物に基準値が設定されている。

10. 基準値案

(1) 残留の規制対象

オキシロニック酸本体のみ

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてオキシロニック酸を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のオキシロニック酸が残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大一日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下におこなった。

| | TMDI / ADI (%) ^{注)} |
|------------|------------------------------|
| 国民平均 | 23.5 |
| 幼小児（1～6歳） | 33.8 |
| 妊婦 | 19.3 |
| 高齢者（65歳以上） | 24.4 |

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。高齢者及び妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

(5) 本剤については、合成抗菌剤であることから、個別に基準が設定されていない食品群については、一般規則1が適用される。

オキシリニック酸作物残留試験一覧表

| 農作物 | 試験圃場数 | 試験条件 | | | | 経過日数 | 最大残留量 (ppm) |
|----------------|-------|-----------------|--------------------------------------|------|--------------------|--|-------------|
| | | 剤型 | 使用量・使用方法 | 回数 | | | |
| 水稻 (玄米) | 2 | 20%水和剤 | 粉衣 種子重量の0.5% +1000倍散布 150L/10a | 1+2回 | 45日 | 圃場A:<0.01 (3回、45日) 圃場B:<0.01 (3回、45日) | |
| 水稻 (稲わら) | 2 | 20%水和剤 | 粉衣 種子重量の0.5% +1000倍散布 150L/10a | 1+2回 | 45日 | 圃場A:2.18 (3回、45日) 圃場B:3.44 (3回、45日) | |
| 水稻 (玄米) | 2 | 20%水和剤 +1%粒剤 | 粉衣 種子重量の1% +4kg/10a 散布 | 1+2回 | 45日 | 圃場A:<0.01 (3回、45日) (#) 圃場B:<0.01 (3回、45日) (#) | |
| 水稻 (稲わら) | 2 | 20%水和剤 +1%粒剤 | 粉衣 種子重量の1% +4kg/10a 散布 | 1+2回 | 45日 | 圃場A:0.86 (3回、45日) (#) 圃場B:1.07 (3回、45日) (#) | |
| 水稻 (玄米) | 2 | 20%水和剤 | 粉衣 種子重量の0.5% +1000倍散布 150L/10a | 1+2回 | 21, 30日 | 圃場A:0.06 圃場B:0.08 (3回、30日) | |
| 水稻 (稲わら) | 2 | 20%水和剤 | 粉衣 種子重量の0.5% +1000倍散布 150L/10a | 1+2回 | 21, 30日 | 圃場A:5.19 圃場B:3.31 (3回、30日) | |
| 水稻 (玄米) | 2 | 20%水和剤 +1%粒剤 | 粉衣 種子重量の0.5% +4kg/10a 散布 | 1+2回 | 21, 30日 | 圃場A:0.02 圃場B:0.02 | |
| 水稻 (稲わら) | 2 | 20%水和剤 +1%粒剤 | 粉衣 種子重量の0.5% +4kg/10a 散布 | 1+2回 | 21, 30日 | 圃場A:2.56 圃場B:2.44 (3回、30日) (#) | |
| こんにゃく (球茎) | 2 | 20%水和剤 | 1000倍散布 200L/10a | 5回 | 15, 29日 17, 31日 | 圃場A:<0.01 (5回、15日) 圃場B:0.08 (5回、17日) | |
| こんにゃく (球茎) | 2 | 20%水和剤 | 30倍 植付種いも処理 +1000倍散布 100-200L/10a | 1+5回 | 14, 21日 | 圃場A:0.17 (6回、14日) (#) 圃場B:0.12 (6回、14日) (#) | |
| たまねぎ (鱗茎) | 2 | 20%水和剤 | 1000倍散布 150L/10a | 5回 | 7, 14日 7, 17日 | 圃場A:0.01 圃場B:0.02 | |
| だいこん (葉部) | 2 | 20%水和剤 | 1000倍散布 150L/10a | 3回 | 21日 | 圃場A:0.96 圃場B:0.98 | |
| だいこん (根部) | 2 | 20%水和剤 | 1000倍散布 150L/10a | 3回 | 21日 | 圃場A:<0.01 圃場B:0.01 | |
| だいこん (葉部) | 2 | 20%水和剤 | 2000倍散布 150L/10a | 3回 | 21日 | 圃場A:0.29 圃場B:0.52 | |
| だいこん (根部) | 2 | 20%水和剤 | 2000倍散布 150L/10a | 3回 | 21日 | 圃場A:<0.01 圃場B:0.01 | |
| ばれいしょ (塊茎) | 2 | 20%水和剤 | 粉衣 種子重量の0.5% +1000倍散布 200L/10a | 1+3回 | 7, 14日 | 圃場A:0.02 (4回、7日) 圃場B:0.03 (4回、7日) | |
| ばれいしょ (塊茎) | 2 | 20%水和剤 | 粉衣 種子重量の0.5% +1000倍散布 200L/10a | 1+5回 | 7, 14日 | 圃場A:0.03 (6回、7日) (#) 圃場B:0.06 (6回、14日) (#) | |
| はくさい (茎葉) | 2 | 20%水和剤 | 1000倍散布 200L/10a | 3回 | 7, 14, 21日 | 圃場A:0.52 圃場B:0.60 | |
| はくさい (茎葉) | 2 | 20%水和剤 | 1000倍散布 150L/10a | 2回 | 14, 21日 | 圃場A:0.04 (2回、14日) 圃場B:0.34 (2回、14日) | |
| はくさい (茎葉) | 2 | 20%水和剤 | 2000倍散布 150L/10a | 2回 | 7, 14, 21日 | 圃場A:0.32 (2回、7日) 圃場B:0.54 (2回、7日) | |
| セルリー※ (茎葉) | 2 | 20%水和剤 | 2000倍散布 150, 200L/10a | 3回 | 14, 21, 30日 | 圃場A:0.08 圃場B:0.43 | |
| レタス※ (茎葉) | 2 | 20%水和剤 | 2000倍散布 150L/10a | 2回 | 14, 21日 | 圃場A:0.28 圃場B:0.12 | |
| レタス※ (茎葉) | 2 | 15%水和剤 | 1000倍散布 67-150, 200L/10a | 2回 | 14, 21日 | 圃場A:0.04 (2回、14日) (#) 圃場B:0.14 (2回、14日) (#) | |
| キャベツ※ (葉球) | 2 | 20%水和剤 | 1000倍散布 200L/10a | 3回 | 7, 14日 | 圃場A:0.70 圃場B:0.06 | |
| キャベツ※ (葉球) | 2 | 20%水和剤 | 1000倍散布 120-150L/10a | 3回 | 7, 14日 | 圃場A:0.24 圃場B:0.20 (3回、14日) | |
| ブロッコリー (花蕾) | 2 | 20%水和剤 | 1000倍散布 200L/10a | 2回 | 14, 21日 | 圃場A:0.06 圃場B:0.03 | |

| 農作物 | 試験圃場数 | 試験条件 | | | | 最大残留量 (ppm) |
|-----------------|-------|--------|--|------|----------------------------|---|
| | | 剤型 | 使用量・使用方法 | 回数 | 経過日数 | |
| ブロッコリー (花蕾) | 2 | 20%水和剤 | 2000倍散布 200L/10a | 2回 | 14, 21日 | 圃場A:0.03 (2回、14日) 圃場B:0.04 (2回、14日) |
| にんじん (根部) | 2 | 20%水和剤 | 1000倍散布 100-200, 200L/10a | 3回 | 7, 14, 21日 | 圃場A:0.05 圃場B:0.02 |
| デンゲンサイ (茎葉) | 2 | 20%水和剤 | 1000倍散布 200, 250-333L/10a | 2回 | 7, 14, 21日 | 圃場A:0.844 圃場B:0.96 |
| なし (果実) | 2 | 20%水和剤 | 1000倍散布 300L/10a | 3回 | 45, 60, 75日 48, 63, 78日 | 圃場A:0.06 圃場B:0.07 (3回、48日) |
| 根深ねぎ※ (茎葉) | 1 | 20%水和剤 | 1000倍苗根部浸漬 10分 +2000倍散布 150, 200L/10a | 1+3回 | 21日 | 圃場A:0.02 (4回、21日) (#) 圃場B:0.88 (4回、21日) (#) |
| 葉ねぎ※ (茎葉) | 2 | 20%水和剤 | 1000倍苗根部浸漬 10分 +2000倍散布 200L/10a | 1+3回 | 21日 | 圃場A:0.28 (4回、21日) (#) 圃場B:<0.01 (4回、21日) (#) |
| にんにく (鱗茎) | 2 | 20%水和剤 | 1000倍散布 250L/10a | 2回 | 7, 14, 21日 | 圃場A:<0.01 (2回、7日) (#) 圃場B:<0.01 (2回、7日) (#) |
| はなっこりー (花蕾部) | 2 | 20%水和剤 | 2000倍散布 200L/10a | 2回 | 1, 3, 7, 14日 | 圃場A:0.70 圃場B:0.35 |
| ちつきょう (鱗茎) | 2 | 20%水和剤 | 1000倍散布 200L/10a | 3回 | 7, 14, 21日 | 圃場A:0.06 圃場B:0.08 |
| うめ※ (果実) | 1 | 20%水和剤 | 1000倍散布 180L/10a | 3回 | 6, 14, 21日 | 圃場A:3.41 (3回、6日) |
| うめ※ (果実) | 2 | 20%水和剤 | 1000倍散布 400L/10a | 3回 | 7, 14, 30日 | 圃場A:10.6 (3回、14日) 圃場B:0.89 |
| もも (果肉) | 2 | 20%水和剤 | 1000倍散布 350-400L/10a | 3回 | 7, 14, 30日 | 圃場A:0.04 圃場B:0.09 |
| もも (果皮) | 2 | 20%水和剤 | 1000倍散布 350-400L/10a | 3回 | 7, 14, 30日 | 圃場A:10.6 圃場B:6.87 |
| アスパラガス※ (若莖) | 2 | 20%水和剤 | 2000倍散布 300L/10a | 2回 | 1, 3, 7日 | 圃場A:0.30 圃場B:0.05 |
| さんとうさい (茎葉) | 2 | 20%水和剤 | 2000倍散布 100-300L/10a | 2回 | 12日 14, 20日 | 圃場A:0.30 (2回、12日) 圃場B:0.06 |

(※) 印で示した作物については、申請の範囲内で最高の値を示した括弧内に示す条件において得られた値を採用した。

(#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

水稲、ばれいしょ、こんにゃく及びはくさいは、使用方法を考慮し、基準値を策定した。

最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付している。

なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書(案)「オキシリニック酸」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

対象動物におけるオキシリニック酸の残留試験

1 ウシにおける試験

ウシにオキシリニック酸として 30 mg/kg 体重/日を代用乳添加し 10 日間連続して経口投与した。最終投与後 1、2 及び 3 日の筋肉、肝臓、腎臓及び心臓におけるオキシリニック酸濃度を表 1 に示す。

ウシにオキシリニック酸として 20 mg/kg 体重/日を代用乳添加し 4 日間連続して経口投与した。最終投与後 3、5、10、15 及び 20 日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオキシリニック酸濃度を表 2 に示す。

(表 1) オキシリニック酸として、30 mg/kg 体重/日を代用乳添加し 10 日間連続して経口投与した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | 肝臓 | 腎臓 | 心臓 |
|----------------|------|----------|----------|-----------|
| 1 | <1.0 | 1.1, 1.4 | 1.1, 1.3 | <1.0, 1.1 |
| 2 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 |
| 3 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 |

数値は、分析値を示す。

定量限界：1.0 ppm

(表 2) オキシリニック酸として、20 mg/kg 体重/日を代用乳添加し 4 日間連続して経口投与した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | 脂肪 | 肝臓 | 腎臓 | 小腸 |
|----------------|--|-----------------------------------|--|-------------------------------|-----------------------------------|
| 3 | 0.031±0.028 | <0.005, 0.012(2), 0.025, 0.043 | 0.043±0.044 | 0.123±0.086 | 0.027±0.037 |
| 5 | <0.005, 0.012, 0.014, 0.017, 0.036 | <0.005, 0.010(2), 0.011, 0.027 | <0.005, 0.016, 0.019, 0.022, 0.053 | 0.053±0.033 | <0.005, 0.012(2), 0.015, 0.030 |
| 10 | <0.005 | <0.005(4), 0.007 | <0.005(4), 0.006 | <0.005(2), 0.007(2), 0.011 | <0.005 |
| 15 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005(3), 0.005, 0.007 | <0.005 |
| 20 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.005 ppm

2 ブタにおける試験

(1) 強制経口投与

ブタにオキシリニック酸として 20 mg/kg 体重/日を 7 日間連続して強制経口投与した。最終投与後 1、6 時間、1、3 及び 5 日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオキシリニック酸濃度を以下に示す。

オキシリニック酸として、20 mg/kg 体重/日を7日間連続して強制経口投与した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後) | 筋肉 | 脂肪 | 肝臓 | 腎臓 | 小腸 |
|--------------|----------------------------------|-------------------|-----------|-----------|-------------------------------|
| 1時間 | 1.58±0.73 | 0.43±0.22 | 2.79±0.97 | 4.88±1.94 | 2.82±1.46 |
| 6時間 | 1.49±0.85 | 0.34±0.10 | 2.33±1.32 | 4.36±2.03 | 1.77±0.89 |
| 1日 | <0.02(2), 0.02(2), 0.08, 0.11 | <0.02(4), 0.03(2) | 0.07±0.08 | 0.14±0.15 | <0.02(3), 0.02, 0.08, 0.11 |
| 3日 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |
| 5日 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.02 ppm

(2) 飼料添加

ブタにオキシリニック酸として 20 mg/kg 体重/日を飼料添加し 14 日間連続して経口投与した。最終投与後 3、5、10、15 及び 20 日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるオキシリニック酸濃度を以下に示す。

オキシリニック酸として 20 mg/kg 体重/日を飼料添加し 14 日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | 脂肪 | 肝臓 | 腎臓 | 小腸 |
|----------------|------------------|------------------|------------------|----------------------------|------------------|
| 3 | <0.005(3), 0.063 | <0.005(3), 0.019 | <0.005(3), 0.058 | <0.005(2), 0.006, 0.088 | <0.005(3), 0.032 |
| 5 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| 10 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| 15 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |
| 20 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 |

数値は、分析値示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.005 ppm

3 鶏（産卵鶏を除く）における試験

(1) 飲水添加

鶏にオキシリニック酸として 10 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して飲水添加した。最終投与後 0 から 144 時間の大腿筋、胸筋、脂肪、皮膚、肝臓、腎臓及び心臓におけるオキシリニック酸濃度を表 1 に示す。

鶏にオキシリニック酸として 10 mg/kg 体重/日を 3 日間連続して飲水添加した。最終投与後 0 から 144 時間の大腿筋、胸筋、脂肪、皮膚、肝臓、腎臓、心臓及び筋胃におけるオキシリニック酸濃度を表 2 に示す。

(表1) オキシロニック酸として、10 mg/kg 体重/日を5日間連続して飲水添加した時の食用組織中のオキシロニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後時間) | 大腿筋 | 胸筋 | 脂肪 | 皮膚 | 肝臓 | 腎臓 | 心臓 |
|----------------|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|
| 0 | 1.45±0.83 | 1.61±0.96 | 0.39±0.49 | 0.86±0.43 | 2.08±1.14 | 2.31±1.24 | 1.31±0.78 |
| 3 | 1.59±0.70 | 2.11±0.87 | 0.34±0.17 | 1.19±0.41 | 1.80±0.60 | 2.63±1.35 | 1.34±0.61 |
| 6 | 0.26±0.23 | 0.35±0.36 | <0.10 | 0.30±0.15 | 0.38±0.36 | 0.47±0.45 | 0.22±0.20 |
| 24 | <0.10 | <0.09 | <0.10 | 0.34±0.41 | <0.05 | <0.11 | <0.07 |
| 48 | <0.10 | <0.09 | <0.10 | <0.08 | <0.05 | <0.11 | <0.07 |
| 72 | <0.10 | <0.09 | <0.10 | <0.08-0.17 | <0.05 | <0.11 | <0.07 |
| 96 | <0.10 | <0.09 | <0.10 | <0.08-0.32 | <0.05 | <0.11 | <0.07 |
| 120 | <0.10 | <0.09 | <0.10 | <0.08 | <0.05 | <0.11 | <0.07 |
| 144 | <0.10 | <0.09 | <0.10 | <0.08 | <0.05 | <0.11 | <0.07 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示す。

定量限界：大腿筋及び脂肪0.10 ppm、胸筋0.09 ppm、皮膚0.08 ppm、肝臓0.05 ppm、腎臓0.11 ppm、心臓0.07 ppm

(表2) オキシロニック酸として、10 mg/kg 体重/日を3日間連続して飲水添加した時の食用組織中のオキシロニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後時間) | 大腿筋 | 胸筋 | 脂肪 | 皮膚 |
|----------------|-----------|-----------|----------------------------|----------------|
| 0 | 3.78±0.89 | 4.27±0.98 | 0.56±0.15 | 1.52±0.33 |
| 3 | 0.64±0.52 | 0.80±0.64 | <0.05(2), 0.07, 0.15, 0.23 | 0.34±0.22 |
| 6 | 0.29±0.15 | 0.27±0.18 | <0.05(3), 0.05, 0.07 | 0.23±0.13 |
| 24 | <0.02 | <0.03 | <0.05 | 0.06±0.01 |
| 48 | <0.02 | <0.03 | <0.05 | <0.03(4), 0.05 |
| 72 | <0.02 | <0.03 | <0.05 | <0.03 |
| 96 | <0.02 | <0.03 | <0.05 | <0.03(4), 0.05 |
| 120 | <0.02 | <0.03 | <0.05 | <0.03 |
| 144 | <0.02 | <0.03 | <0.05 | <0.03 |

| 試験日 (投与後時間) | 肝臓 | 腎臓 | 心臓 | 筋胃 |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 0 | 4.59±0.42 | 5.77±1.10 | 3.41±0.96 | 2.93±0.68 |
| 3 | 1.01±0.73 | 1.12±0.76 | 0.52±0.41 | 0.50±0.41 |
| 6 | 0.47±0.23 | 0.62±0.32 | 0.20±0.09 | 0.30±0.19 |
| 24 | <0.04 | <0.04 | <0.03 | <0.06 |
| 48 | <0.04 | <0.04 | <0.03 | <0.06 |
| 72 | <0.04 | <0.04 | <0.03 | <0.06 |
| 96 | <0.04 | <0.04 | <0.03 | <0.06 |
| 120 | <0.04 | <0.04 | <0.03 | <0.06 |
| 144 | <0.04 | <0.04 | <0.03 | <0.06 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：大腿筋0.02 ppm、胸筋、皮膚及び心臓0.03 ppm、脂肪0.05 ppm、肝臓及び腎臓0.04 ppm、筋胃0.06 ppm

(2) 飼料添加

鶏にオキシロニック酸として0.05%の割合で飼料添加し7日間連続して経口投与した(約31.4 mg/kg 体重/日)。最終投与後5日の筋肉、脂肪、皮膚、肝臓、腎臓におけるオキシロニック酸濃度を以下に示す。

オキシリニック酸として0.05%の割合で飼料添加し7日間連続して経口投与した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | 脂肪 | 皮膚 | 肝臓 | 腎臓 |
|----------------|-------|-------|-----------|-------|-------|
| 5 | <0.01 | <0.01 | 0.06±0.02 | <0.01 | <0.01 |

数値は、分析値又は平均±標準偏差で示す。
定量限界：0.01 ppm

3 産卵鶏における試験

産卵鶏にオキシリニック酸として約25 mg/kg 体重/日及び約50 mg/kg 体重/日を30日間連続して飼料添加した。最終投与後1から10日の鶏卵におけるオキシリニック酸濃度を以下に示す。

オキシリニック酸として、約25 mg/kg 体重/日及び50 mg/kg 体重/日を30日間連続して飼料添加した時の鶏卵中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 鶏卵 | |
|----------------|----------------------|----------------|
| | 約25 mg/kg 体重/日 | 約50 mg/kg 体重/日 |
| 1 | 3.6±1.3 | 8.2±1.6 |
| 2 | 0.6±0.2 | 1.8±1.2 |
| 3 | 0.1±0.1 | 0.2, 0.3 |
| 4 | <0.1(1), 0.1(3), 0.2 | 0.3±0.1 |
| 5 | <0.1(5), 0.1 | 0.2±0.1 |
| 6 | <0.1 | <0.1 |
| 7 | <0.1 | <0.1 |
| 8 | <0.1 | <0.1 |
| 9 | <0.1 | <0.1 |
| 10 | <0.1 | <0.1 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：0.1 ppm

4 さけ目魚類における試験

(1) アユにおける試験

1) 経口投与

アユにオキシリニック酸として20 mg/kg 体重/日及び40 mg/kg 体重/日を7日間連続して飼料添加した。最終投与後4から196時間の筋肉、肝臓及び腎臓におけるオキシリニック酸濃度を表1に示す。

アユにオキシリニック酸として20 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加した。最終投与後1、3、5、7及び14日の筋肉及び肝臓におけるオキシリニック酸濃度を表2に示す。

(表1) オキシリニック酸として、20 mg/kg 体重/日及び40 mg/kg 体重/日を7日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後時間) | 筋肉 | | 肝臓 | | 腎臓 | |
|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 20 mg/kg 体重/日 | 40 mg/kg 体重/日 | 20 mg/kg 体重/日 | 40 mg/kg 体重/日 | 20 mg/kg 体重/日 | 40 mg/kg 体重/日 |
| 4 | 1.3 | 2.7 | 30.0 | 23.0 | 4.7 | 8.0 |
| 28 | <1.0 | 1.5 | 2.7 | 8.3 | 2.7 | 5.0 |
| 52 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | 1.9 | <1.0 | 1.5 |
| 76 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | 1.0 | <1.0 | <1.0 |
| 100 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 |
| 124 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 |
| 172 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 |
| 196 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 |

数値は、分析値又は平均値で示す。

定量限界：1.0 ppm

(表2) オキシリニック酸として、20 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | 肝臓 |
|----------------|---------------------|-------|
| 1 | 0.56±0.13 | 2.08 |
| 3 | 0.05±0.02 | 0.13 |
| 5 | 0.02±0.01 | 0.08 |
| 7 | <0.02 (3), 0.02 (2) | 0.03 |
| 14 | <0.02 | <0.02 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

肝臓については、各検体をまとめてから測定した。

検出限界：0.02 ppm

2) 薬浴

アユをオキシリニック酸 10 ppm 及び 20 ppm で6時間薬浴した。薬浴後0時間から21日の筋肉、肝臓及び腎臓におけるオキシリニック酸濃度を以下に示す。

オキシリニック酸 10 ppm 及び 20 ppm で6時間薬浴した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後) | 筋肉 | | 肝臓 | | 腎臓 | |
|--------------|-----------|-----------|--------|--------|--------|--------|
| | 10 ppm | 20 ppm | 10 ppm | 20 ppm | 10 ppm | 20 ppm |
| 0時間 | 2.22±0.77 | 4.73±1.32 | 10.16 | 22.02 | 3.84 | 5.70 |
| 1時間 | 2.23±0.87 | 4.94±1.08 | 14.76 | 20.10 | 4.80 | 7.70 |
| 3時間 | 1.96±1.02 | 4.11±0.63 | 11.00 | 19.50 | 3.50 | 7.45 |
| 6時間 | 1.85±0.54 | 2.98±0.77 | 8.91 | 16.58 | 3.16 | 5.65 |
| 24時間 | 0.88±0.52 | 1.81±0.53 | 6.05 | 14.27 | 1.73 | 2.52 |
| 2日 | 0.27±0.19 | 0.44±0.24 | 2.70 | 5.56 | 0.52 | 0.81 |
| 3日 | <0.05 | 0.11±0.07 | 0.98 | 2.60 | 0.24 | 0.27 |
| 5日 | <0.05 | <0.05 | 0.29 | 0.61 | <0.10 | <0.10 |
| 7日 | <0.05 | <0.05 | 0.11 | 0.30 | <0.10 | <0.10 |
| 10日 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | <0.10 |
| 14日 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | <0.10 |
| 21日 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | <0.10 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示す。

肝臓及び腎臓については、各検体をまとめてから測定した。

定量限界：筋肉及び肝臓 0.05 ppm、腎臓 0.10 ppm

(2) アマゴにおける試験

アマゴにオキシリニック酸として10 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加した。最終投与後48及び120時間の筋肉、肝臓及び腎臓におけるオキシリニック酸濃度を以下に示す。

オキシリニック酸として、10 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後時間) | 筋肉 | 肝臓 | 腎臓 |
|----------------|------|--------------|--------------|
| 48 | <1.0 | <1.0 | <1.0(9), 2.3 |
| 120 | <1.0 | <1.0(9), 1.5 | <1.0 |

数値は、分析値で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：1.0 ppm

(3) ヤマメにおける試験

ヤマメにオキシリニック酸として10 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加した。最終投与後48及び120時間の筋肉、肝臓及び腎臓におけるオキシリニック酸濃度を以下に示す。

オキシリニック酸として、10 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後時間) | 筋肉 | 肝臓 | 腎臓 |
|----------------|----------------------------------|---|---|
| 48 | <1.8(14), 3.2 | <1.8(5), 1.9, 2.1(2), 2.2, 2.5, 2.8, 3.2, 3.8, 4.4 | <1.8(8), 2.4(2), 2.6(2), 3.0, 4.0, 4.6 |
| 120 | <1.8(10), 1.9(2), 2.1(2), 2.2 | <1.8(3), 1.8(2), 1.9, 2.1, 2.3, 2.4, 2.5(2), 2.8(2), 4.4, 5.8 | <1.8(9), 2.4, 2.7, 3.0, 3.2, 4.2, 4.5 |

数値は、分析値で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：1.8 ppm

(4) ニジマスにおける試験

ニジマスにオキシリニック酸として25 mg/kg 体重/日を7日間連続して飼料添加した。最終投与後24、48、72、96及び120時間の筋肉、肝臓及び腎臓におけるオキシリニック酸濃度を表1に示す。

ニジマス (水温10℃飼育) にオキシリニック酸として20 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加した。最終投与後1、3、5、7、14及び21日の筋肉及び肝臓におけるオキシリニック酸濃度を表2に示す。

ニジマス (水温18℃飼育) にオキシリニック酸として20 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加した。最終投与後1、3、5、7、14及び21日の筋肉及び肝臓におけるオキシリニック酸濃度を表3に示す。

(表1) オキシリニック酸として、25 mg/kg 体重/日を7日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後時間) | 筋肉 | 肝臓 | 腎臓 |
|----------------|--------------------|--------------------------|--------------------------|
| 24 | 10.1±0.6 | 22.4±12.3 | 25.2±6.8 |
| 48 | <1.5(2), 3, 4, 6.2 | 9.8±4.1 | <1.5(2), 7.8, 10.0, 20.0 |
| 72 | <1.5 | <1.5, 2.8, 5.0, 8.3, 9.1 | <1.5(3), 9.5, 10.5 |
| 96 | <1.5 | <1.5 | <1.5(4), 6.8 |
| 120 | <1.5 | <1.5 | <1.5 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：1.5 ppm

(表2) オキシリニック酸として、20 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | 肝臓 |
|----------------|-------------------------|-----------|
| 1 | 1.99±0.83 | 2.19±0.47 |
| 3 | 0.54±0.26 | 0.80±0.33 |
| 5 | 0.04±0.01 | 0.07 |
| 7 | <0.02, 0.02(2), 0.03(2) | 0.03 |
| 14 | <0.02, 0.02(2), 0.03(2) | 0.02 |
| 21 | <0.02 | <0.02 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
肝臓については、各検体をまとめてから測定した。
検出限界：0.02 ppm

(表3) オキシリニック酸として、20 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | 肝臓 |
|----------------|-----------|-----------|
| 1 | 2.09±0.56 | 2.98±0.68 |
| 3 | 0.34±0.15 | 0.42±0.18 |
| 5 | 0.07±0.04 | 0.05 |
| 7 | 0.06±0.03 | 0.03 |
| 14 | 0.02(5) | 0.02 |
| 21 | <0.02 | <0.02 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
肝臓については、各検体をまとめてから測定した。
検出限界：0.02 ppm

5 うなぎ目魚類における試験

(1) 経口投与

ウナギにオキシリニック酸として20 mg/kg 体重/日及びを6日間連続して飼料添加した。最終投与後1から22日の筋肉、肝臓及び腎臓におけるオキシリニック酸濃度を以下に示す。

オキシロニック酸として、20 mg/kg 体重/日を6日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシロニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | 肝臓 | 腎臓 |
|----------------|--|---|-------|
| 1 | 5.77±2.12 | 9.21±3.11 | 9.06 |
| 2 | 2.54±2.11 | 3.60±2.90 | 3.52 |
| 3 | 1.80±1.29 | 2.84±2.18 | 2.83 |
| 6 | <0.02, 0.07, 0.11, 0.19(2), 0.48, 0.59, 0.84, 1.52, 1.77 | <0.02, 0.05, 0.09, 0.19, 0.20, 0.72, 0.83, 1.18, 2.19, 2.31 | 0.76 |
| 8 | <0.02(2), 0.02, 0.03, 0.04(2), 0.05(2), 0.07, 0.35 | 0.06 | 0.08 |
| 10 | <0.02(2), 0.02(3), 0.03, 0.04, 0.08, 0.14, 0.27 | 0.07 | 0.09 |
| 15 | <0.02(9), 0.03 | <0.02 | <0.05 |
| 20 | <0.02 | <0.02 | <0.05 |
| 22 | <0.02 | <0.02 | <0.05 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

肝臓及び腎臓については、各検体をまとめてから測定した。

検出限界：筋肉及び肝臓0.02 ppm、腎臓0.05 ppm

(2) 薬浴

ウナギをオキシロニック酸 10 ppm で24時間薬浴した。薬浴後0日から36日の筋肉、皮膚、肝臓及び腎臓におけるオキシロニック酸濃度を以下に示す。

オキシロニック酸 10 ppm で24時間薬浴した時の食用組織中のオキシロニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | 皮膚 | 肝臓 | 腎臓 |
|----------------|----------------------------------|----------------------------|---------------------------|-------|
| 0 | 2.01±0.26 | 2.84±0.54 | 4.17±1.02 | 3.06 |
| 2 | 0.91±0.65 | 2.29±1.40 | 2.18±2.04 | 1.79 |
| 4 | 0.62±0.33 | 1.33±0.51 | 1.45±1.47 | 0.88 |
| 7 | <0.05, 0.07, 0.08, 0.38, 0.48 | 0.66±0.52 | <0.10, (3), 0.85, 0.93 | 0.34 |
| 10 | <0.05(2), 0.07, 0.30, 0.52 | 0.49±0.48 | <0.10(3), 0.36, 0.77 | 0.32 |
| 15 | <0.05 | <0.05(2), 0.05, 0.06(2) | <0.10 | <0.05 |
| 20 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | <0.05 |
| 25 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | <0.05 |
| 30 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | <0.05 |
| 36 | <0.05 | <0.05 | <0.10 | <0.05 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

腎臓については、各検体をまとめてから測定した

定量限界：筋肉、皮膚及び腎臓0.05 ppm、肝臓0.10 ppm

6 すずき目魚類における試験

ブリにオキシリニック酸として 30 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して飼料添加した。最終投与後 2 時間から 16 日の筋肉、肝臓及び腎臓におけるオキシリニック酸濃度を表 1 に示す。

ブリにオキシリニック酸として 20 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して飼料添加した。最終投与後 2 時間から 16 日の筋肉、肝臓及び腎臓におけるオキシリニック酸濃度を表 2 に示す。

(表 1) オキシリニック酸として、30 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後) | 筋肉 | 肝臓 | 腎臓 |
|--------------|-----------|-----------|-----------|
| 2 時間 | 0.93±0.42 | 1.55±0.49 | 2.98±0.85 |
| 4 時間 | 2.63±1.51 | 2.48±1.23 | 4.76±1.69 |
| 6 時間 | 3.75±0.78 | 2.51±0.27 | 6.24±0.75 |
| 1 日 | 1.36±0.67 | 0.71±0.22 | 3.23±1.13 |
| 2 日 | 0.06±0.05 | 0.05±0.04 | 0.77±0.46 |
| 3 日 | <0.02 | <0.04 | 0.28±0.10 |
| 5 日 | <0.02 | <0.04 | 0.13±0.05 |
| 7 日 | <0.02 | <0.04 | 0.07±0.06 |
| 10 日 | <0.02 | <0.04 | <0.06 |
| 13 日 | <0.02 | <0.04 | <0.06 |
| 16 日 | <0.02 | <0.04 | <0.06 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示す。

定量限界：筋肉 0.02 ppm、肝臓 0.04 ppm、腎臓 0.06 ppm

(表 2) オキシリニック酸として、20 mg/kg 体重/日を 5 日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後) | 筋肉 | 肝臓 | 腎臓 |
|--------------|----------------------|----------------|----------------|
| 2 時間 | 0.43±0.24 | 1.02±0.43 | 2.12±1.01 |
| 4 時間 | 1.27±0.33 | 1.03±0.22 | 3.01±0.57 |
| 6 時間 | 1.31±0.51 | 1.38±0.30 | 3.93±1.27 |
| 1 日 | 0.28±0.13 | 0.20±0.03 | 1.21±0.26 |
| 2 日 | <0.03(3), 0.03, 0.06 | <0.04(4), 0.04 | 0.44±0.18 |
| 3 日 | <0.03 | <0.04 | 0.16±0.05 |
| 5 日 | <0.03 | <0.04 | 0.10±0.03 |
| 7 日 | <0.03 | <0.04 | <0.05(4), 0.07 |
| 10 日 | <0.03 | <0.04 | <0.05 |
| 13 日 | <0.03 | <0.04 | <0.05 |
| 16 日 | <0.03 | <0.04 | <0.05 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示す。

定量限界：筋肉 0.03 ppm、肝臓 0.04 ppm、腎臓 0.05 ppm

7 その他の魚類における試験

コイにオキシリニック酸として、10 mg/kg 体重/日及び20 mg/kg 体重/日を7日間連続して飼料添加した。最終投与後1、2、4及び6日の筋肉、肝臓、腎臓及び脾臓におけるオキシリニック酸濃度を表1に示す。

コイにオキシリニック酸として、10 mg/kg 体重/日を7日間連続して飼料添加した。最終投与後1時間から28日の筋肉、肝臓及び腎臓におけるオキシリニック酸濃度を表2に示す。

(表1) オキシリニック酸として10 mg/kg 体重/日及び20 mg/kg 体重/日で7日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後日数) | 筋肉 | | 肝臓 | |
|----------------|----------------------|----------------------|---------------------------|---------------|
| | 10 mg/kg 体重/日 | 20 mg/kg 体重/日 | 10 mg/kg 体重/日 | 20 mg/kg 体重/日 |
| 1 | 2.0±1.0 | 4.3±1.6 | 3.8±2.1 | 9.1±6.1 |
| 2 | <1.0(3), 1.2, 3.2 | <1.0(3), 1.1, 1.7 | <1.0(2), 1.6, 2.3, 7.3 | 1.8±0.8 |
| 4 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0(4), 1.2 |
| 6 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 |

| 試験日 (投与後日数) | 腎臓 | | 脾臓 | |
|----------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| | 10 mg/kg 体重/日 | 20 mg/kg 体重/日 | 10 mg/kg 体重/日 | 20 mg/kg 体重/日 |
| 1 | 2.6±0.4 | 4.7±1.5 | 2.5±1.6 | 4.9±2.8 |
| 2 | <1.0(2), 1.5, 2.4, 4.5 | <1.0, 1.2, 1.5, 1.7, 2.7 | <1.0, 1.1, 2.4, 2.8, 4.5 | <1.0(2), 1.4, 2.0, 2.7 |
| 4 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 |
| 6 | <1.0 | <1.0 | <1.0 | <1.0 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で、括弧内は検体数を示す。
定量限界：1.0 ppm

(表2) オキシリニック酸として、10 mg/kg 体重/日を7日間連続して飼料添加した時の食用組織におけるオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後) | 筋肉 | 肝臓 | 腎臓 |
|--------------|-------------------------------|-------------------------------|-------|
| 1時間 | <0.03, 0.51, 1.06, 1.48, 2.35 | <0.05, 0.45, 1.17, 1.91, 2.64 | 2.39 |
| 3時間 | 0.39±0.11 | 0.75±0.18 | 1.55 |
| 6時間 | 0.96±0.78 | 1.19±1.00 | 2.50 |
| 1日 | 0.83±0.54 | 0.92±0.66 | 2.29 |
| 2日 | 0.73±0.55 | 0.96±0.67 | 2.05 |
| 3日 | 0.41±0.27 | 0.54±0.39 | 0.95 |
| 5日 | <0.03, 0.06, 0.08, 0.37, 0.77 | <0.05, 0.07, 0.14, 0.45, 0.91 | 0.72 |
| 7日 | <0.03 | <0.03 | 0.05 |
| 10日 | <0.03(4), 0.04 | <0.03 | 0.06 |
| 14日 | <0.03 | <0.03 | 0.06 |
| 21日 | <0.03(4), 0.03 | <0.03 | <0.05 |
| 28日 | <0.03 | <0.03 | <0.05 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

腎臓については、各検体をまとめてから測定した。

検出限界：筋肉0.03 ppm、肝臓及び腎臓0.05 ppm

8 甲殻類における試験

エビにオキシリニック酸として70 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加した。最終投与後1、3、5、10、15、20、25及び30日の組織におけるオキシリニック酸濃度を表1及び表2に示す。

エビにオキシリニック酸として80 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加した。最終投与後1、3、5、10、15、20、25及び30日の組織におけるオキシリニック酸濃度を表3に示す。

(表1) オキシリニック酸として、70 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシリニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後時間) | 組織 |
|----------------|----------------|
| 1 | 12.48±6.08 |
| 3 | 6.67±6.78 |
| 5 | 0.62±0.53 |
| 10 | 0.21±0.12 |
| 15 | <0.05(4), 0.05 |
| 20 | <0.05 |
| 25 | <0.05 |
| 30 | <0.05 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.05 ppm

(表2) オキシロニック酸として、70 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシロニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後時間) | 組織 |
|----------------|-------------------------------|
| 1 | 18.68±12.80 |
| 3 | 7.85±3.20 |
| 5 | 14.72±13.17 |
| 10 | 1.58±2.19 |
| 15 | 0.39±0.28 |
| 20 | <0.03, 0.07, 0.09, 0.12, 1.66 |
| 25 | <0.03 |
| 30 | <0.03 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示す。

検出限界：0.03 ppm

(表3) オキシロニック酸として、80 mg/kg 体重/日を5日間連続して飼料添加した時の食用組織中のオキシロニック酸濃度 (ppm)

| 試験日 (投与後時間) | 組織 |
|----------------|-------------------------------|
| 1 | 14.63±4.87 |
| 3 | 6.19±3.73 |
| 5 | 1.38±1.30 |
| 10 | <0.05, 0.05, 0.08, 0.16, 1.70 |
| 15 | <0.05(2), 0.05, 0.14, 0.75 |
| 20 | <0.05(4), 0.05 |
| 25 | <0.05 |
| 30 | <0.05 |

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.05 ppm

| 食品名 | 基準値 案 ppm | 基準値 現行 ppm | 登録 有無 | 参考基準値 | | 作物残留試験成績 ppm |
|--|--------------------------------|---|---|-----------------|------------------|--|
| | | | | 国際 基準 ppm | 外国 基準値 ppm | |
| 米 | 0.3 | 0.5 | ○ | | | <0.01, <0.01, <0.01(#), <0.01(#), 0.06, 0.08, 0.02, 0.02 |
| ばれいしよ さといも類 かんしよ やまいも こんにやくいも その他のいも類 | 0.3 0.5 | 0.5 0.5 0.5 0.5 | ○ ○ | | | 0.02, 0.03, 0.02(#), 0.06(#) <0.01, 0.08, 0.17, 0.12 |
| だいこん類の根 だいこん類の葉 かぶ類の根 かぶ類の葉 西洋わさび クレソン | 0.05 2 | 0.2 2 0.2 2 0.2 2 | ○ ○ | | | <0.01, 0.01, <0.01, 0.01 0.96, 0.98, 0.29, 0.52 |
| はくさい キャベツ 芽キャベツ ケール こまつな きょうな チンゲンサイ カリフラワー ブロッコリー | 2 2 | 2 2 2 2 2 2 2 2 2 | ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ | | | 0.52, 0.60, 0.04, 0.34, 0.32, 0.54 0.70(\$), 0.06, 0.24, 0.20 0.844, 0.96 0.06(#), 0.03(#), 0.03, 0.04 |
| その他のあぶらな科野菜 | 2 | 2 | ○ | | | 0.70, 0.35(はなっこりー), 0.30, 0.06(さんとうさい) |
| ごぼう サルシフィー アーティチョーク チコリ エンダイブ しゆんぎく レタス その他のきく科野菜 | 2 0.7 | 0.2 0.2 2 2 2 2 2 2 | ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ | | | 0.28(\$), 0.12, 0.04(#), 0.14(#) |
| たまねぎ ねぎ にんにく にら アスパラガス わけぎ その他のゆり科野菜 | 0.1 2 0.05 0.7 0.3 | 0.1 2 0.1 2 2 2 2 | ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ | | | 0.01, 0.02 0.02(#), 0.88(\$)(根深ねぎ), 0.28(#), (0.01(#)(葉ねぎ)) <0.01(#), <0.01(#) 0.30(\$), 0.05 0.06, 0.08(らっきょう) |
| にんじん パースニップ パセリ セロリ みつば その他のせり科野菜 | 0.2 2 1 | 0.2 0.2 2 2 2 2 | ○ ○ ○ ○ ○ ○ | | | 0.05, 0.02 0.08, 0.43(\$) |
| ほうれんそう たけのこ しょうが その他の野菜 | | 2 0.2 0.2 2 | | | | |
| りんご 日本なし 西洋なし マルメロ | 0.3 0.3 | 0.5 0.5 0.5 | ○ ○ | | | 0.05, 0.07 |
| もも ネクタリン うめ かき | 0.3 20 | 0.5 0.5 | 申 申 | | | 0.04, 0.09 3.41, 10.6(\$), 0.89 |
| バナナ パパイヤ アボカド パイナップル グアバ マンゴー パッションフルーツ | | 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 0.5 | | | | |

| 食品名 | 基準値 案 ppm | 基準値 現行 ppm | 登録 有無 | 参考基準値 | | 作物残留試験成績 ppm |
|----------|-----------------|------------------|----------|-----------------|------------------|-----------------|
| | | | | 国際 基準 ppm | 外国 基準値 ppm | |
| その他のスパイス | | 2 | | | | |
| その他のハーブ | 2 | 2 | | | | |

| 食品名 | 基準値 案 ppm | 基準値 現行 ppm | 参考基準値 | | 休薬期間 | 残留試験成績 | |
|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|------|--------|--|
| | | | 国際 基準 ppm | 外国 基準値 ppm | | 試験日 | 参照値 ppm |
| 牛の筋肉 | 0.1 | 1 | | 0.1 EU | 5日 | 5日 | <0.005,0.012, 0.014,0.017, 0.036 |
| 豚の筋肉 | 0.02 | 1 | | 0.1 EU | 5日 | 5日 | <0.02(強制経口投与) |
| 牛の脂肪 | 0.05 | 0.05 | | 0.05 EU | 5日 | 5日 | <0.005,0.012(2), 0.011,0.027 |
| 豚の脂肪 | 0.02 | 0.02 | | 0.05 EU | 5日 | 5日 | <0.02(強制経口投与) |
| 牛の肝臓 | 0.1 | 1 | | 0.15 EU | 5日 | 5日 | <0.005,0.016 0.019,0.022, 0.053 |
| 豚の肝臓 | 0.02 | 1 | | 0.15 EU | 5日 | 5日 | <0.02(強制経口投与) |
| 牛の腎臓 | 0.1 | 1 | | 0.15 EU | 5日 | 5日 | 0.053±0.033 |
| 豚の腎臓 | 0.02 | 1 | | 0.15 EU | 5日 | 5日 | <0.02(強制経口投与) |
| 牛の食用部分 | 0.1 | 1 | | | 5日 | 5日 | <0.005,0.012(2), 0.015,0.030 |
| 豚の食用部分 | 0.02 | 1 | | | 5日 | 5日 | <0.02(強制経口投与) |
| 鶏の筋肉 | 0.03 | 1 | | 0.1 EU | 5日 | 5日 | <0.03(飲水添加) |
| 鶏の脂肪 | 0.1 | 0.1 | | 0.05 EU | 5日 | 5日 | 0.06±0.02(飼料添加、皮膚) |
| 鶏の肝臓 | 0.04 | 1 | | 0.15 EU | 5日 | 5日 | <0.04(飲水添加) |
| 鶏の腎臓 | 0.04 | 1 | | 0.15 EU | 5日 | 5日 | <0.04(飲水添加) |
| 鶏の食用部分 | 0.06 | 1 | | | 5日 | 5日 | <0.06(飼料添加、腸胃) |
| 鶏の卵 | | 0.05 | | | | | |
| その他の家きんの卵 | | 0.05 | | | | | |
| 魚介類(さけ目魚類に限る。) | 0.1 | 0.05 | | 0.1 EU | 14日 | 14日 | <0.10(アユ、粟裕) |
| 魚介類(うなぎ目魚類に限る。) | 0.1 | 0.05 | | 0.1 EU | 25日 | 25日 | <0.10(ウナギ、粟裕) |
| 魚介類(すずき目魚類に限る。) | 0.06 | 0.06 | | 0.1 EU | 16日 | 16日 | <0.06(ブリ、飼料添加) |
| 魚介類(その他の魚類に限る。) | 0.05 | 0.03 | | 0.1 EU | 28日 | 28日 | <0.05(コイ、飼料添加) |
| 魚介類(甲殻類に限る。) | 0.03 | 0.03 | | | 30日 | 30日 | <0.03(エビ、飼料添加) |

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(\$)で示した作物は、作物残留試験成績のばらつきを考慮し、試験が行われた範囲内で最も大きな残留値を考慮した。

オキシリニック酸推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

| 食品群 | 基準値案 (ppm) | 国民平均 TMDI | 幼小児 (1~6歳) TMDI | 妊婦 TMDI | 高齢者 (65歳以上) TMDI |
|------------------|---------------|--------------|-----------------------|------------|------------------------|
| 米 | 0.3 | 55.5 | 29.3 | 41.9 | 56.6 |
| ほれいしょ | 0.3 | 11.0 | 6.4 | 11.9 | 8.1 |
| こんにやくいも | 0.5 | 6.5 | 2.9 | 5.5 | 6.7 |
| だいこん類の根 | 0.05 | 2.3 | 0.9 | 1.4 | 2.9 |
| だいこん類の葉 | 2 | 4.4 | 1.0 | 1.8 | 6.8 |
| はくさい | 2 | 58.8 | 20.6 | 43.8 | 63.4 |
| キャベツ | 2 | 45.6 | 19.6 | 45.8 | 39.8 |
| チンゲンサイ | 2 | 2.8 | 0.6 | 2.0 | 3.8 |
| カリフラワー | 2 | 0.8 | 0.2 | 0.2 | 0.8 |
| ブロッコリー | 0.2 | 0.9 | 0.6 | 0.9 | 0.8 |
| その他のあぶらな科野菜 | 2 | 4.2 | 0.6 | 0.4 | 6.2 |
| エンダイブ | 2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| レタス | 0.7 | 4.3 | 1.8 | 4.5 | 2.9 |
| たまねぎ | 0.1 | 3.0 | 1.9 | 3.3 | 2.3 |
| ねぎ | 2 | 22.6 | 9.0 | 16.4 | 27.0 |
| にんにく | 0.05 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| アスパラガス | 0.7 | 0.6 | 0.2 | 0.3 | 0.5 |
| その他のゆり科野菜 | 0.3 | 0.3 | 0.0 | 0.0 | 0.5 |
| にんじん | 0.2 | 4.9 | 3.3 | 5.0 | 4.5 |
| セロリ | 1 | 0.4 | 0.1 | 0.3 | 0.4 |
| 日本なし | 0.3 | 1.5 | 1.3 | 1.6 | 1.5 |
| 西洋なし | 0.3 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| もも | 0.3 | 0.2 | 0.2 | 1.2 | 0.0 |
| うめ | 20 | 22.0 | 6.0 | 28.0 | 32.0 |
| その他のハーブ | 2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 牛の筋肉及び脂肪 | 0.1 | 2.0 | 0.9 | 1.9 | 2.0 |
| 牛の肝臓 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 牛の腎臓 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 |
| 牛の食用部分 | 0.1 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 豚の筋肉及び脂肪 | 0.02 | 0.7 | 0.5 | 0.8 | 0.7 |
| 豚の肝臓 | 0.02 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 豚の腎臓 | 0.02 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 豚の食用部分 | 0.02 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 鶏の筋肉及び脂肪 | 0.1 | 2.0 | 1.9 | 1.3 | 2.0 |
| 鶏の肝臓 | 0.04 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 |
| 鶏の腎臓 | 0.04 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 鶏の食用部分 | 0.06 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| 魚介類 (さけ目魚類に限る。) | 0.1 | 1.1 | 0.4 | 1.1 | 1.1 |
| 魚介類 (うなぎ目魚類に限る。) | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 | 0.1 |
| 魚介類 (すずき目魚類に限る。) | 0.06 | 1.8 | 0.8 | 1.8 | 1.8 |
| 魚介類 (その他の魚類に限る。) | 0.05 | 1.6 | 0.9 | 1.6 | 1.6 |
| 魚介類 (甲殻類に限る。) | 0.03 | 0.2 | 0.1 | 0.2 | 0.2 |
| 計 | | 262.6 | 112.3 | 225.9 | 277.7 |
| ADI比 (%) | | 23.5 | 33.8 | 19.3 | 24.4 |

高齢者及び妊婦については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。
TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

| | |
|----------------------|--|
| 平成 1 年 2 月 8 日 | 初回農薬登録 |
| 平成 1 7 年 1 1 月 2 9 日 | 残留基準の告示 |
| 平成 1 8 年 9 月 4 日 | 厚生労働大臣から食品安全委員会長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 |
| 平成 1 8 年 9 月 7 日 | 食品安全委員会 (要請事項説明) |
| 平成 1 8 年 1 1 月 2 0 日 | 第 6 回農薬専門調査会総合評価第二部会 |
| 平成 1 9 年 9 月 2 1 日 | 第 15 回農薬専門調査会総合評価第二部会 |
| 平成 1 9 年 1 1 月 9 日 | 第 31 回農薬専門調査会幹事会 |
| 平成 1 9 年 1 2 月 1 8 日 | 第 86 回動物用医薬品専門調査会 |
| 平成 1 9 年 1 2 月 1 9 日 | 農林水産省より厚生労働省へ適用拡大に係る連絡 (うめ、もも) |
| 平成 1 9 年 1 2 月 2 5 日 | 厚生労働大臣から食品安全委員会長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 |
| 平成 2 0 年 1 月 1 0 日 | 食品安全委員会 (要請事項説明) |
| 平成 2 0 年 1 月 1 8 日 | 第 31 回農薬専門調査会幹事会 |
| 平成 2 0 年 1 月 3 1 日 | 食品安全委員会における食品健康影響評価 (案) の公表 |
| 平成 2 0 年 3 月 3 日 | 薬事・食品衛生審議会へ諮問 |
| 平成 2 0 年 4 月 1 1 日 | 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会 |
| 平成 2 0 年 7 月 2 4 日 | 第 248 回食品安全委員会 (報告) : 食品安全委員会長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知 |

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

| | |
|---------|-----------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 志賀 正和 | 元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○ : 部会長)

答申(案)

オキシニック酸

| 食品名 | 残留基準値 |
|---------------------|-------|
| | ppm |
| 米 | 0.3 |
| ばれいしょ | 0.3 |
| こんにやくいも | 0.5 |
| だいこん類の根 | 0.05 |
| だいこん類の葉 | 2 |
| はくさい | 2 |
| キャベツ | 2 |
| チンゲンサイ | 2 |
| カリフラワー | 2 |
| ブロッコリー | 0.2 |
| その他のあぶらな科野菜(注1) | 2 |
| エンダイブ | 2 |
| レタス | 0.7 |
| たまねぎ | 0.1 |
| ねぎ | 2 |
| にんにく | 0.05 |
| アスパラガス | 0.7 |
| その他のゆり科野菜(注2) | 0.3 |
| にんじん | 0.2 |
| パセリ | 2 |
| セロリ | 1 |
| 日本なし | 0.3 |
| 西洋なし | 0.3 |
| もも | 0.3 |
| うめ | 20 |
| その他のハーブ(注3) | 2 |
| 牛の筋肉 | 0.1 |
| 豚の筋肉 | 0.02 |
| 牛の脂肪 | 0.05 |
| 豚の脂肪 | 0.02 |
| 牛の肝臓 | 0.1 |
| 豚の肝臓 | 0.02 |
| 牛の腎臓 | 0.1 |
| 豚の腎臓 | 0.02 |
| 牛の食用部分 | 0.1 |
| 豚の食用部分 | 0.02 |
| 鶏の筋肉 | 0.03 |
| 鶏の脂肪 | 0.1 |
| 鶏の肝臓 | 0.04 |
| 鶏の腎臓 | 0.04 |
| 鶏の食用部分 | 0.06 |
| 魚介類(さけ目魚類に限る。) | 0.1 |
| 魚介類(うなぎ目魚類に限る。) | 0.1 |
| 魚介類(すずき目魚類に限る。) | 0.06 |
| 魚介類(その他の魚類(注4)に限る。) | 0.05 |
| 魚介類(甲殻類に限る。) | 0.03 |

(注1)「その他のあぶらな科野菜」とは、あぶらな科野菜のうち、だいこん類の根、だいこん類の葉、かぶ類の根、かぶ類の葉、西洋わさび、クレソン、はくさい、キャベツ、芽キャベツ、ケール、こまつな、きょうな、チンゲンサイ、カリフラワー、ブロッコリー及びハーブ以外のものをいう。

(注2)「その他のゆり科野菜」とは、ゆり科野菜のうち、たまねぎ、ねぎ、にんにく、にら、アスパラガス、わけぎ及びハーブ以外のものをいう。

(注3)「その他のハーブ」とは、ハーブのうち、クレソン、にら、パセリの茎、パセリの葉、セロリの茎及びセロリの葉以外のものをいう。

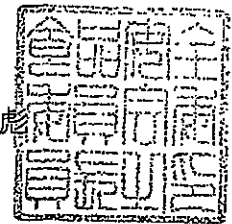
(注4)「その他の魚類」とは、魚類のうち、さけ目類、うなぎ目類及びすずき目類以外のものをいう。



府食第 8 1 2 号
平成 2 0 年 7 月 2 4 日

厚生労働大臣
舩添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 1 8 年 9 月 4 日付け厚生労働省発食安第 0 9 0 4 0 0 1 号及び平成 1 9 年 1 2 月 2 5 日付け厚生労働省発食安第 1 2 2 5 0 0 1 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたオキシリ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 1 5 年法律第 4 8 号）第 2 3 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

オキシリニック酸の一日摂取許容量を 0.021 mg/kg 体重/日とする。

農薬・動物用医薬品評価書

オキシリニック酸

2008年7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 | 4 |
| ○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 | 6 |
| ○要 約 | 7 |
| | |
| 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 |
| | |
| 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) 胆汁中排泄 | 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) 土壌吸着試験② | 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 残留農薬等基準（暫定基準）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）
2008年 1月 31日 より 2008年 2月 29日 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）

<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

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 眞 | |
| 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 眞 | |
| 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 眞 | |
| 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（水稲、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]ジオキサロ[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-ジオキサロ[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

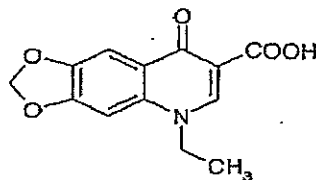
4. 分子式

$C_{13}H_{11}NO_5$

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 の不活性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}C で標識したもの ([phe- ^{14}C]オキシリニック酸) 及び *N*-エチル基の炭素を ^{14}C で標識したもの ([eth- ^{14}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}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 (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)

(2) 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 [I. (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-¹⁴C] 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-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 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 /性別 | 試料 | 投与 24 時間後 | 投与 168 時間後 |
|--|-----|------------|----|-----------|------------------|
| [phe- ¹⁴ C] オキシリ ニック酸 | 低用量 | 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 |
| | 高用量 | 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 | 低用量 | 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

(4) 排泄 (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 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-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 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 24 時間 | 最終投与後 48 時間 |
|--------------|----|-----------|----------------|----------------|
| 低用量 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-¹⁴C] 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-¹⁴C] 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-¹⁴C] 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 ¹⁾ |
|--|-----------------------------|----|---|------------------------------|
| [phe- ¹⁴ C] オキシリ ニック酸 | 低用量 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 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 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] オキシリ ニック酸 | 低用量 単回 | 雄 | 腎臓(8.38)、血漿(8.28)、 肝臓(5.98)、血液(4.80) | 腎臓(0.05)、肝臓(0.03)、その他検出 されず |
| | 低用量 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]オキシリニック酸投与試験では 168 時間後、[eth-¹⁴C]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-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 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-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 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- ¹⁴ C] オキシリ ニック酸 | 低用量 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) |
| | 高用量 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) |
| | 低用量 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⁾ | 低用量 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) |
|--|-----------|---|-----|--|

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-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 _{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~穂ぞろい期の葉あるいは穂に、[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 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 | | |
|-------|------|------|------|-----|------|------|
| | 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、籾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、籾殻、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籾殻に存在した。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 | |
|---------------------------------|------|------|------|-------------------|-----|------|
| | 処理葉 | 玄米 | 籾殻 | 稲わら ¹⁾ | 玄米 | 籾殻 |
| 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) 水稻②

[phe-¹⁴C]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-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能量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ロ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-¹⁴C]オキシロニック酸を 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- ¹⁴ C]オキシロニック酸 | 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ロニック酸であった。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、オキシロ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-¹⁴C]オキシロ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-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°C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、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 CO₂ であり、485 日後の CO₂ 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°C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。オキシロ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。オキシロ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

CO₂であり、635日後のCO₂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-¹⁴C]オキシリニック酸を5 mg/m²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カ月及び3.2カ月であった。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カ月及び11.2カ月であった。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-¹⁴C]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30cmに土壌を充填した土壌カラム上に[phe-¹⁴C]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 mL/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

壤土（宮崎）を用いた土壤吸着（スクリーニング）試験が実施された。

オキシリニック酸は土壤吸着性が強く、高次試験の実施は不可能であった。（参照 17）

（7）土壤微生物分解試験

[phe-¹⁴C]オキシリニック酸を 3 mg/kg 含む GP（ブドウ糖・ペプトン）培養液に畑地土壤（茨城）の土壤・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、土壤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、土壤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、この分解物が土壤微生物の作用により生成したと考えられた。オキシリニック酸は土壤に強く吸着し、土壤微生物の分解を受けにくい、ごく一部のオキシリニック酸は土壤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]オキシリニック酸を pH5（酢酸緩衝液）、pH7（リン酸緩衝液）及び pH9（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。

オキシリニック酸の推定半減期は pH5 及び pH9 でそれぞれ 309 及び 1,940 日であった。pH7 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]オキシリニック酸を pH5（酢酸緩衝液）、pH7（リン酸緩衝液）及び pH9（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。

オキシリ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 pH5、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 pH5 で 19.9% TAR（14 日後）、pH7 で 24.1% TAR（14 日後）、pH9 で 34.6% TAR（7 日後）の揮発性成分が生じ、その殆どが CO₂ であった。

pH7 及び 9 で 2 つに未同定分解物 U-1 及び U-3 が生成し、pH7 では、U-1 が 18.0% TAR（7 日後）に、pH9.0 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。

オキシリニック酸の推定半減期は pH5、pH7 及び pH9 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-¹⁴C]オキシリニック酸を純水及びフミン酸水溶液 (pH7) に 500 µg/L となるように添加した後、25±1°C で 71 時間及び 48 時間キセノンランプ照射 (光強度: 51 W/m²、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、オキシリニック酸は純水及びフミン酸水溶液中でそれぞれ 20%TAR 及び 6%TAR に減少した。オキシリ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 CO₂ 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。オキシリ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 CO₂ にまで分解された。フミン酸添加によりオキシリニック酸の分解は促進された。オキシリ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、さらにオキシリニック酸が付加した 3 量体の生成を経て最終的には CO₂ に分解された。CO₂ 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、オキシリ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)

表 11 土壌残留試験成績 (推定半減期)

| 試験 | | 濃度 ¹⁾ | 土壌 | 推定半減期 |
|----------|------|------------------|---------|-------|
| 圃場 試験 | 畑地状態 | 300 g ai/ha | 火山灰・壤土 | 250 日 |
| | | | 沖積・埴壤土 | 39 日 |
| | 水田状態 | 200~300 g ai/ha | 火山灰・壤土 | 183 日 |
| | | | 火山灰・砂壤土 | 227 日 |

| | | | | |
|-------|------|-----------|--------|------|
| 容器内試験 | 畑地条件 | 1.0 mg/kg | 沖積・埴壌土 | 91日 |
| | | | 火山灰・壤土 | 1年以上 |
| | 湛水条件 | 1.0 mg/kg | 沖積・埴壌土 | 1年以上 |
| | | | 火山灰・壤土 | 1年以上 |

1) 圃場試験で20%水和剤、容器内試験で原体を使用

6. 作物残留試験

水稲、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。分析は、塩酸酸性メタノールで抽出した試料を精製、蛍光検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC/FL）を用いて定量するものであった。

結果は別紙3に示されており、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。（参照22）

別紙3の作物残留試験の分析値を用いて、オキシリニック酸を暴露評価対象物質とした国内で登録のある農産物からの推定摂取量が表12に示されている（別紙4参照）。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からオキシリニック酸が最大の残留を示す使用条件で、今回適用拡大申請された作物（もも、うめ）を含む全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表12 食品中より摂取されるオキシリニック酸の推定摂取量

| | 国民平均 (体重：53.3kg) | 小児 (1~6歳) (体重：15.8kg) | 妊婦 (体重：55.6kg) | 高齢者 (65歳以上) (体重：54.2kg) |
|-----------------|---------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------------------|
| 摂取量 (µg/人/日) | 52.8 | 24.2 | 75.9 | 56.2 |

7. 後作物残留試験

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（3倍量処理）及び水田（通常量処理）における後作物残留試験が実施された。分析は塩酸酸性メタノールで抽出した試料を精製後、HPLCを用いて定量するものであった。

その結果、全ての作物において、オキシリニック酸の残留値は定量限界未満（<0.01 mg/kg）であった。（参照23）

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) (13-32kg・8) | 50 | 10 | 48 | 48 |
| | 20 | 60 | 48 | 48 |
| 鶏 (11 日齢・30) (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 **：飼料中オキシリン酸添加率

(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 ₅₀ (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 ₅₀ (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 ₅₀ (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"> 尿 pH 低下、尿タンパク減少、尿量増加 リン増加、BUN 増加 | <ul style="list-style-type: none"> 消瘦、感覚過敏 摂餌量減少、食餌効率低下 尿比重低下 ALT 増加、AST 増加、A/G 比増加、Cre 減少 卵巣絶対及び比重量¹増加 卵巣腫大 |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量減少、食餌効率低下 TP 減少、Glob 減少、A/G 比増加 | <ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 WBC 減少、Seg 減少 TP 減少、Alb 減少、Glob 減少 卵巣黄体存続 (妊娠黄体様) |
| 300 ppm 以上 | 300 ppm 以下毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none"> Glu 減少、BUN 増加 |
| 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

¹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"> ・ 死亡例 5 匹 ・ 摂餌量低下 (第 1 週) ・ TP 減少、BUN 増加、Glu 減少 ・ 脾・下垂体比重量増加 ・ 肝細胞萎縮 (死亡例のみ)、脾髄外造血亢進 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡例 3 匹 ・ 摂餌量低下 (第 1 週) ・ 肝細胞萎縮 (死亡例のみ) |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡例 1 匹 ・ 痂皮、脱毛、出血、外傷、腫脹、潰瘍 (症状及び剖検所見) ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量増加 (第 2 週以降)、食餌効率低下 ・ AST 増加 ・ 削瘦/体型小型 ・ 肝、副腎及び腎比重量増加 ・ 皮膚炎 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量増加 (第 2 週)、食餌効率低下 ・ Glu 減少 ・ 削瘦/体型小型 ・ 肝比重量増加 |
| 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"> ・ 嘔吐、眼脂、流涙、結膜充血、流涎 ・ 体重減少(投与3週まで) ・ 角膜に白色点 ・ RBC減少、MCV及びMCH増加 ・ TG減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 嘔吐、眼脂、流涙、結膜充血、流涎 ・ 体重減少(投与1週まで) ・ 角膜に白色点 ・ Glob減少、T.Chol増加 |
| 40 mg/kg 体重/日以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Glob減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 |
| 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²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"> ・ 体重減少及び体重増加抑制 ・ 角膜白色点 (1 匹) ・ 尿比重の増加 ・ RBC 減少、MCH 増加、MCHC 増加 ・ Alb 減少、TG 減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少 ・ 角膜白色点 (2 匹) |
| 40 mg/kg 体重/日 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 角膜白色点 (1 匹) | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 角膜白色点 (1 匹) |
| 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

² 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)。

雄各 40 匹 (投与 26、52 及び 78 週後に一群雌雄各 10 匹を中間と殺) を用いた混餌 (原体 : 0、30、100、300 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 29 参照) 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 29 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 30 ppm | 100 ppm | 300 ppm | 1,000 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|---------|-----------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 1.06 | 3.60 | 10.9 | 37.6 |
| | 雌 | 1.28 | 4.38 | 13.2 | 49.1 |

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査において、投与群のいくつかの検査項目において、対照群との間に有意差がみられたが、いずれの変動も投与期間あるいは用量との関連性がないことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

眼検査においても検体投与に起因すると思われる異常は認められなかった。

臓器重量において、1,000 ppm 投与群雌において、脳の絶対及び比重量の増加が認められたが、これに対応した形態学的変化または神経症状の発現はみられなかったため、検体投与に起因するものとは考えなかった。

剖検時、1,000 ppm 投与群の雄 (主群) で精巣に結節・腫瘤の発生頻度が有意に高く、これらの病変は病理組織学的検査の結果、精巣間細胞腫であった。この腫瘍の発生頻度 (11/50、22%) は、試験実施施設の本系統のラットの背景データ (9/304、3%) より明らかに高く、検体投与の影響であると考えられた (表 31 参照)。衛星群においては、78 週時に間細胞過形成の発生頻度が増加した。

300 ppm 以上投与群の雄 (主群) では前立腺炎及び包皮腺炎の発生頻度が減少し、これは本剤の殺菌作用によるものと考えられた。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄に赤色眼脂、摂餌量増加等が、1,000 ppm 以上投与群の雌に消瘦、体重増加抑制、摂餌量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm (3.60 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm (13.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。1,000 ppm 投与群の雄で精巣間細胞腫が増加した。(参照 45)

表 30 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|------------|---|---|
| 1,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 食餌効率低下 ・ T.Chol 減少 ・ 精巣結節・腫瘍、精巣萎縮 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 精巣間細胞腫 ・ 精巣間細胞過形成(衛星群; 78 週間投与終了時のみ)、精細管萎縮(最終と殺のみ) | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量増加、食餌効率低下 ・ TP、Glu、Glob 及び T.Chol 減少 ・ 卵巣絶対及び比重量増加、副腎比重量増加 ・ 削瘦 |
| 300 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 赤色眼脂 ・ 摂餌量増加 ・ 前立腺炎減少、包皮腺炎減少 | 300 ppm 以下毒性所見なし |
| 100 ppm 以下 | 毒性所見なし | |

表 31 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) で認められた精巣間細胞腫発生数

| 性別 | | 雄 | | | | |
|-----------|--------|----|----|-----|-----|-----------------|
| 投与群 (ppm) | | 0 | 30 | 100 | 300 | 1,000 |
| 主群 | 検査動物数 | 15 | 10 | 15 | 21 | 10 |
| | 死亡動物 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 検査動物数 | 35 | 40 | 35 | 29 | 40 |
| | 最終と殺動物 | 2 | 4 | 3 | 2 | 10 [↑] |
| | 検査動物数 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| | 全動物 | 2 | 4 | 3 | 2 | 11 [↑] |

Fisher 直接確率法、[↑]: p<0.01

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス[一群雌雄各 70 匹: 主群一群雌雄各 50 匹、衛星群一群雌雄各 20 匹 (投与 52 週後に一群雌雄各 10 匹をと殺し、残りの 10 匹は処分した。)]を用いた混餌 (原体: 0、50、150 及び 500 ppm: 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 32 18 カ月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

| 投与群 | | 50 ppm | 150 ppm | 500 ppm |
|-------------------------|---|--------|---------|---------|
| 平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日) | 雄 | 4.86 | 15.2 | 59.7 |
| | 雌 | 5.33 | 15.7 | 57.9 |

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

500 ppm 投与群の雄において皮膚病変（脱毛、びらん、痂皮、出血、創傷）の発生頻度が投与 38 週時まで有意に高かった。皮膚病変はマウスにおける 90 日間亜急性毒性試験[12. (3)]の高用量群雄において発生頻度の増加が認められており、検体投与の影響と考えられた。雌 150 ppm 以上の群においても皮膚病変や脱毛の総発生頻度が増加したが、発生時期が投与 38 週以降に発現したこと、発生時期は一時的であったこと、試験施設での背景データ内であることから、雄での皮膚病変とは異なるパターンを示した。雌での増加は対照群の頻度が低かったことによる偶発的な増加と考え、投与に関連した変化とは考えられなかった。

腫瘍性病変において、検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍はなかった。

本試験において、500 ppm 投与群の雄で皮膚病変、死亡率増加、体重増加抑制等が、150 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制、食餌効率低下が認められたので、無毒性量は雄で 150 ppm (15.2 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (5.33 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 46)

表 33 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|---------------|--|--|
| 500 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・皮膚病変（脱毛、びらん、痂皮、出血、創傷） ・死亡率増加 ・体重増加抑制、摂餌量増加、食餌効率低下 ・皮膚炎 | <ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量増加 |
| 150 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・150 ppm 以下毒性所見なし | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率低下 |
| 50 ppm | | <ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし |

1 4. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、50、150 及び 500 ppm：平均検体摂取量は表 34 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 34 2 世代繁殖試験（ラット）における平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

| 投与群 | | 50 ppm | 150 ppm | 500 ppm |
|------|---|--------|---------|---------|
| P 世代 | 雄 | 3.41 | 10.3 | 43.7 |
| | 雌 | 3.91 | 12.1 | 41.8 |

| | | | | |
|-------------------|---|------|------|------|
| F ₁ 世代 | 雄 | 4.11 | 12.4 | 41.2 |
| | 雌 | 4.49 | 13.8 | 46.9 |

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見は、それぞれ表 35 に示されている。

親動物では、生存率、一般状態、病理学的検査、臓器重量に検体投与の影響は認められなかった。また、交尾率、妊娠率、出産率、妊娠期間に異常はなく、繁殖能に検体投与による影響は認められなかった。

児動物では、各世代とも産児数、一般状態、生存率及び剖検所見には検体投与の影響は認められなかった。500 ppm 投与群 F₁ 児動物において体重の増加抑制が認められた。

本試験において、親動物雄の P 世代では 150 ppm 以上投与群、F₁ 世代では 50 ppm 以上投与群、雌の P 及び F₁ 世代では 500 ppm 投与群で、児動物の F₁ 世代の雌雄では 500 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められ、児動物の F₂ 世代では投与による影響が認められなかったので、無毒性量は親動物雄の P 世代で 50 ppm (3.41 mg/kg 体重/日)、F₁ 世代で 50 ppm 未満、雌で 150 ppm (P 雌 : 12.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 : 13.8 mg/kg 体重/日)、児動物の無毒性量は F₁ 世代で 150 ppm (雄 : 10.3 mg/kg 体重/日、雌 : 12.1 mg/kg 体重/日)、F₂ 世代で 500 ppm (雄 : 41.2 mg/kg 体重/日、雌 : 46.9 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 47)

表 35 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた所見

| | 投与群 | 親 : P、児 : F ₁ | | 親 : F ₁ 、児 : F ₂ | |
|-----|------------|--------------------------|----------------------|--|----------------------|
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 親動物 | 500 ppm | | ・ 体重増加抑制 | | ・ 体重増加抑制 |
| | 150 ppm 以上 | ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 | 150 ppm 以下 毒性所見なし | | 150 ppm 以下 毒性所見なし |
| | 50 ppm 以上 | 50 ppm において 毒性所見なし | | ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 | |
| 児動物 | 500 ppm | ・ 体重増加抑制 | ・ 体重増加抑制 | 500 ppm 以下毒性所見なし | |
| | 150 ppm 以下 | 毒性所見なし | | | |

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット) : 追加試験

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、15 及び 30 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。先に実施した繁殖試験 [14. (1)]（0、50、150 及び 500 ppm 用量で実施）において、最低用量の 50 ppm 投与群雄 F₁ にも体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたため、無毒性量が得られなかった。そのため、本試験では無毒性量を得るために、用量を減じて試験群を設定した。

表 36 2 世代繁殖試験（ラット）における平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

| 投与群 | | 15 ppm | 30 ppm |
|-------------------|---|--------|--------|
| P 世代 | 雄 | 1.07 | 2.18 |
| | 雌 | 1.19 | 2.44 |
| F ₁ 世代 | 雄 | 1.25 | 2.52 |
| | 雌 | 1.41 | 2.82 |

親動物において、いずれの世代においても生存率、一般状態、体重、摂餌量、臓器重量、病理学的検査に検体投与の影響はなかった。交尾率、妊娠率、妊娠期間に異常はなく、繁殖能に関して検体投与の影響は認められなかった。

児動物において、いずれの世代においても産児数、性比、生存率、一般状態に異常は認められなかった。体重では 15 ppm 投与群（F₁：雌雄）の 7 日以降及び 30 ppm 投与群（F₁：雄）の 21 日以降に有意な低値が認められたが、用量相関性がないこと、F₂ 世代には観察されなかったこと、また先の試験 [14. (1)] では 50 及び 150 ppm 投与群で対照群と差がなかったことから、検体投与とは関連のない偶発的な変動と考えられた。

本試験において、30 ppm 投与群の親動物及び児動物において検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄に対して 30 ppm（P 雄：2.18mg/kg 体重/日、P 雌：2.44 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：2.52 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：2.82 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 48）

（3）発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体：0、3、30 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC-Na）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、150 mg/kg 体重/日投与群において自咬行動、四肢の腫脹、四肢または腹部の咬傷が見られ（8 例）、5 例が死亡した。同群においては体重増加抑制、投与期間中は摂餌量の減少が認められた。30 mg/kg 体重/日投与群においても体重増加抑制が認められた。剖検所見、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胚・児数、胎児体重、胎児の性比に検体投与の影響は認められ

なかった。

胎児では、各群に奇形及び変異が散見されたが、その発生頻度及び奇形及び変異胎児をもつ腹の頻度に、対照群との差は認められなかった。

本試験において、母動物では 30 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、胎児では 150 mg/kg 体重/日投与群で検体投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 3 mg/kg 体重/日、胎児で 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 49）

（４）発生毒性試験（ラット）②

Wistar ラット（17～19 匹/群）の妊娠 7 日～出産後 21 日に強制経口（0、125、250、500、1,000mg/kg 体重/日）投与して発生毒性試験が実施された。各群約半数の雌を妊娠 20 日に帝王切開し、残りの半数は出産後 21 日に屠殺して母動物に及ぼす影響と胎児/哺育児に及ぼす影響を調べた。

母動物では、1,000mg 投与群で投与開始直後に体重増加抑制と摂餌量低下が認められ、妊娠期間が有意に短縮した。分娩後は、500mg 以上投与群で児を食殺する母ラットの頻度が上昇し、哺育率が有意に低下した。

胎児では、死亡吸収胚数や体重に検体投与の影響は認められなかった。

哺育児では、1,000mg 投与群において生後 1 週間までの体重に有意な低値が認められたが身体発達は対照群と同等であった。奇形や変異を有する胎児/哺育児の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物で 250mg/kg 体重/日、児動物で 500mg/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 102）

（５）発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群各雌 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（原体：0、250、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物ではいずれの投与群においても、一般状態、体重、摂餌量、剖検及び臓器重量に検体投与の影響は認められなかった。また、黄体数、着床数、死亡胚・児数、生存胎仔数、胎盤重量に検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、胎児体重、生存胎児数、胎児の性比、奇形を有する胎児の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与の影響が認められなかったので、母動物及び胎児に対する無毒性量は 2,000 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 50）

15. 遺伝毒性試験

オキシリニック酸の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 V79 を用いた遺伝子突然変異試験、

チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 CHL を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、マウス骨髄細胞を用いた小核試験、及びマウス骨髄細胞を用いた姉妹染色体交換試験が実施された。試験結果は表 37 に示されている。

細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 CHL を用いた染色体異常試験において陽性を示した。作用メカニズムとしては、オキシリニック酸の抗菌活性である DNA gyrase 阻害に起因していると考えられた。DNA 修復試験については、阻害を受けた DNA gyrase-DNA 複合体に対する修復能の差が野生株と修復欠損株の生育の差となって現れ、復帰変異試験については、DNA 合成阻害によって誘導される SOS 修復系を介して間接的に突然変異を誘発したと考えられる。したがって、オキシリニック酸及びその代謝物が DNA に直接作用して DNA 損傷や突然変異を誘発している可能性は低いと考えられた。一方、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ないか、極めて弱いため、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に対して変異原性を示す可能性は極めて低いと考えられた。オキシリニック酸は哺乳動物細胞に対して *in vitro* で突然変異を誘発せず、*in vitro* 及び *in vivo* において DNA 損傷性も示さなかった。*in vitro* では 2.5 mM の高濃度で弱い染色体異常誘発性を示したが、充分高用量まで試験された *in vivo* の小核試験では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。（参照 51~58）

表 37 遺伝毒性試験概要（原体）

| 試験 | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 | |
|-----------------|---------------------|---|--|-------------------------|
| <i>in vitro</i> | DNA 修復試験 | <i>Bacillus subtilis</i> (M45, H17 株) | 0.05~5 µg/ディスク (+/- S9) | 陽性 (+/- S9) |
| | 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 0.05~5 µg/プレート (+/- S9) | 陽性 TA102 (+/- S9) |
| | 遺伝子突然変異試験 | チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (V79) | $1 \times 10^{-3} \sim 3 \times 10^{-5}$ M (+/- S9) | 陰性 |
| | 染色体異常試験 | チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL) | 0.63~2.5 mM (-S9) 1.25~5 mM (+S9) | 陽性 (-S9) |
| | 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 | SD ラット肝細胞 | 3~300 µg/mL | 陰性 |

| | | | | |
|----------------|---------------------|----------------|---|----|
| | 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 | SD ラット肝細胞 | 100, 300 µg/mL | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | ddY マウス (骨髄細胞) | 雄: 0, 375, 750, 1,500 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) | 陰性 |
| | 姉妹染色体交換試験 | ICR マウス (骨髄細胞) | 雌雄: 0, 375, 750, 1,500 mg/kg 体重 (単回経口投与) | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

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、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。試験結果は表 38 に示されているように、全ての原体混在物は TA102 株に対して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 DNA gyrase 阻害に起因した間接的な作用と考えられるものであり、また、その活性はオキシリニック酸より弱かった。(参照 59~63)

表 38 遺伝毒性試験概要 (原体混在物)

| 被験物質 | 試験 | 対象 | 処理濃度 (µg/プレート) | 結果 |
|--------|----------|--|----------------|--|
| イソ体 | 復帰突然変異試験 | <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株) | 20~1000 | 陽性 TA1535, TA102, WP2 <i>uvrA</i> 株 (+S9) |
| Nメチル体 | | | 0.2~20 | 陽性 TA102 株 (+/-S9) |
| 脱エチル体 | | | 5~200 | 陽性 TA102 株 (+/-S9) |
| アミド体 | | | 100~3,000 | 陽性 TA102 株 (+/-S9) |
| 脱メチレン体 | | | 100~5,000 | 陽性 TA102 株 (+S9) |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

16. 微生物学的影響に関する特殊試験

(1) ヒトの腸内細菌に対する 50%最小発育阻止濃度 (MIC)

ヒトの腸内細菌 10 菌種のうち、最も感受性が高かったのは *Escherichia coli* で、MIC₅₀ 値は 0.38 (日本人患者)、0.41 及び 0.43 (健康ヒトボランティア)

ア・好気性培養及び嫌気性培養) $\mu\text{g/mL}$ であった。(参照 75)

(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

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 (平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施) においてヒト臨床分離株等に対するオキシリニック酸の約 $5 \times 10^6 \text{CFU/spot}$ における MIC が調べられている。結果は、表 39 に示されている。(参照 103)

表 39 オキシリニック酸の各菌種に対する MIC

| 菌名 | 株数 | 最小発育阻止濃度 ($\mu\text{g/mL}$) | |
|--|----|-------------------------------|---------|
| | | Oxolinic Acid | |
| | | MIC ₅₀ | 範囲 |
| 通性嫌気性菌 | | | |
| <i>E.coli</i> | 30 | 0.25 | 0.12-4 |
| <i>Enterococcus</i> species | 30 | 64 | 8->128 |
| 嫌気性菌 | | | |
| <i>Bacteroides</i> species | 30 | 128 | 32->128 |
| <i>Fusobacterium</i> species | 20 | 64 | 32-64 |
| <i>Bifidobacterium</i> species | 30 | 128 | 64->128 |
| <i>Eubacterium</i> species | 20 | 128 | 32-128 |
| <i>Clostridium</i> species | 30 | 64 | 64-128 |
| <i>Peptococcus</i> species / <i>Peptostreptococcus</i> species | 30 | 128 | 16-128 |
| <i>Prevotella</i> species | 20 | 32 | 8-64 |
| <i>Lactobacillus</i> species | 30 | >128 | >128 |
| <i>Propionibacterium</i> species | 30 | 64 | 64-128 |

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *E.coli* の 0.25 $\mu\text{g/mL}$ であった。

17. その他の試験

(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

オキシリニック酸原体をラットに 2 年間にわたり混餌投与したところ、最高用量である 1,000 ppm 投与群の雄で精巣間細胞腫の発生頻度が増加した。その発がん性は種特異的 (ラットのみ) 及び器官特異的 (精巣のみ) であり、その発がん性には閾値が存在した。また、オキシリニック酸原体は哺乳動物に対しては遺伝毒性がないことから、オキシリニック酸原体によるラット精巣間細胞腫の誘発は、非遺伝性の作用機序によるものと考えられた。この精

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。摂取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 (3×10⁻¹⁰M, 0.05 mL) を非標識 DHT (3×10⁻¹¹~3×10⁻⁵M, 0.05 mL)、オキシリニック酸原体 (3×10⁻⁹~3×10⁻⁴M, 0.05 mL)、フルタミド (3×10⁻⁹~3×10⁻⁴M, 0.05 mL)、酢酸シプロテロン (3×10⁻⁹~3×10⁻⁵M, 0.05 mL) または TEDMG 緩衝液 0.05 mL の存在下で 0~4°C 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（EMEA 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、削瘦等 |
| | 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、削瘦/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画に糞中排泄率の 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切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切と考えられる。

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-g]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) |
| N-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 |

<別紙3：作物残留試験成績>

| 作物名(分析部位) 実施年 | 試験 圃場数 | 使用量 (g ai/ha) | 回数 (回) | PHI (日) | 残留値(mg/kg) | |
|-----------------------|-------------|------------------------|------------------|-------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| | | | | | オキシロニック酸 | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 |
| 水稻(玄米) 1988年度 | 2 | 300WP~400 ^D | 3 | 45 | <0.01 | <0.01 |
| 水稻(稲わら) 1988年度 | 2 | 300WP~400 ^D | 3 | 45 | 3.47 | 1.72 |
| 水稻(玄米) 1990年度 | 2 | 300WP~400 ^D | 3 3 | 21 30 | 0.07 0.08 | 0.035 0.03* |
| 水稻(稲わら) 1990年度 | 2 | 300WP~400 ^D | 3 3 | 21 30 | 5.36 3.69 | 2.76 1.76 |
| ばれいしょ(塊茎) 1988年度 | 2 | 400 WP | 4 4 | 7 14 | 0.03 0.02 | 0.025 0.018* |
| こんにゃく(球茎) 1989年度 | 2 | 400 WP | 5 5 | 15-17 29-31 | 0.08 0.05 | 0.035* 0.022* |
| こんにゃく(球茎) 1991年度 | 2 | 200~400 WP | 6 6 | 14 21 | 0.17 0.17 | 0.09 0.07 |
| だいこん(根部) 1988年度 | 2 | 150~300 WP | 3 | 21 | 0.02 | 0.01* |
| だいこん(葉部) 1988年度 | 2 | 150~300 WP | 3 | 21 | 0.99 | 0.641 |
| はくさい(茎葉) 1989年度 | 2 | 400 WP | 3 3 3 | 7 14 21 | 0.61 0.46 0.26 | 0.48 0.238 0.15 |
| はくさい(茎葉) 1991年度 | 2 3 3 | 150~300 WP | 2 2 2 | 7 14 21 | 0.54 0.38 0.12 | 0.382 0.154 0.05* |
| キャベツ(葉球) 1990年度 | 2 | 400 WP | 3 3 3 | 7 14 21 | 0.73 0.21 0.04 | 0.292 0.072 0.018* |
| キャベツ(葉球) 1991年度 | 2 | 240~300WP | 3 3 | 7 14 | 0.25 0.20 | 0.17 0.13 |
| チンゲンサイ(茎葉) 1995年度 | 2 | 400~666 WP | 2 2 2 | 7 14 21 | 0.98 0.209 0.103 | 0.672 0.174 0.054* |
| ブロッコリー(花蕾) 1992年度 | 2 | 200~400 WP | 2 2 | 14 21 | 0.07 0.01 | 0.031 0.01* |
| はなっこりー(花蕾部) 2003年度 | 2 | 200 WP | 2 2 2 2 | 1 3 7 14 | 0.73 0.28 0.08 <0.02 | 0.525 0.235 0.06 <0.02 |
| レタス(茎葉) 1991年 | 2 | 150 WP | 2 2 | 14 21 | 0.28 0.19 | 0.13* 0.095 |
| レタス(茎葉) 1993年度 | 2 | 134~400 WP | 2 2 | 14 21 | 0.15 0.07 | 0.065 0.035* |
| たまねぎ(鱗茎) 1988年度 | 2 | 300 WP | 5 5 | 7 14-17 | 0.02 0.01 | 0.012* 0.01* |
| 根深ねぎ(茎葉) 1995年度 | 2 | 150~200 WP | 4 | 21 | 0.89 | 0.28 |
| 葉ねぎ(茎葉) 1995年度 | 2 | 200 WP | 4 | 21 | 0.29 | 0.145 |

| | | | | | | |
|------------------------|---|------------|---|-------|-------|--------|
| ニンニク(鱗茎) 2001年度 | 2 | 500 WP | 2 | 7 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 14 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 21 | <0.01 | <0.01 |
| にんじん(根部) 1994年度 | 2 | 200~400 WP | 3 | 7 | 0.05 | 0.027 |
| | | | 3 | 14 | 0.02 | 0.018* |
| | | | 3 | 21 | 0.01 | 0.01* |
| セロリ(茎葉) 1993・1994年度 | 2 | 150~250 WP | 3 | 14 | 0.44 | 0.185 |
| | | | 3 | 21 | 0.20 | 0.092 |
| | | | 3 | 30 | 0.11 | 0.04* |
| なし(果実) 1999年度 | 2 | 600 WP | 3 | 45・48 | 0.07 | 0.06 |
| | | | 3 | 60・63 | 0.04 | 0.032 |
| | | | 3 | 75・78 | 0.02 | 0.015* |
| もも(果肉) 2006年度 | 2 | 700~800 WP | 3 | 7 | 0.03 | 0.06 |
| | | | 3 | 14 | 0.09 | 0.05 |
| | | | 3 | 30 | 0.08 | 0.07* |
| もも(果皮) 2006年度 | 2 | 700~800 WP | 3 | 7 | 11.0 | 8.20 |
| | | | 3 | 14 | 4.67 | 4.04 |
| | | | 3 | 30 | 4.79 | 3.51 |
| うめ(果実) 2003・2006年度 | 1 | 390~800 WP | 3 | 7 | 9.87 | 9.04 |
| | 3 | | 3 | 14 | 10.7 | 3.91 |
| | 1 | | 3 | 21 | 1.71 | 1.49 |
| | 2 | | 3 | 30 | 4.95 | 2.36 |

D: 粉剤、WP: 水和剤

- ・全データが定量限界未満の平均値を算出する場合は定量限界値を平均し、<を付した。
- ・複数の試験機関で、定量限界が異なる場合の最高値は、大きい値を示した(例えばA機関で0.006検出され、B機関で<0.008の場合、<0.008とした)。
- ・一部に定量限界未満(例えば<0.01)を含むデータの平均値は定量限界値(例えば0.01)を検出したものとして計算し、*を付した。

<別紙 4 : 推定摂取量>

| 作物名 | 残留値 (mg/kg) | 国民平均 (体重 : 53.3kg) | | 小児(1~6歳) (体重 : 15.8kg) | | 妊婦 (体重 : 55.6kg) | | 高齢者(65歳以上) (体重 : 54.2kg) | |
|-------------------|----------------|-----------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|---------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|
| | | ff (g/人/日) | 摂取量 (μg/人/日) | ff (g/人/日) | 摂取量 (μg/人/日) | ff (g/人/日) | 摂取量 (μg/人/日) | ff (g/人/日) | 摂取量 (μg/人/日) |
| 米 | 0.035 | 185.1 | 6.48 | 97.7 | 3.42 | 139.7 | 4.89 | 188.8 | 6.61 |
| ばれいしょ | 0.025 | 36.6 | 0.92 | 21.3 | 0.53 | 39.8 | 1.00 | 27 | 0.68 |
| こんにゃく | 0.09 | 12.9 | 1.16 | 5.7 | 0.51 | 11 | 0.99 | 13.4 | 1.21 |
| だいこん(根) | 0.01 | 45 | 0.45 | 18.7 | 0.19 | 28.8 | 0.29 | 58.5 | 0.59 |
| だいこん(葉) | 0.641 | 2.2 | 1.41 | 0.5 | 0.32 | 0.9 | 0.58 | 3.4 | 2.18 |
| はくさい | 0.48 | 29.4 | 14.11 | 10.3 | 4.94 | 21.9 | 10.51 | 31.7 | 15.22 |
| キャベツ | 0.292 | 22.8 | 6.66 | 9.8 | 2.86 | 22.9 | 6.69 | 19.9 | 5.81 |
| チンゲンサイ | 0.672 | 1.4 | 0.94 | 0.3 | 0.20 | 1 | 0.67 | 1.9 | 1.28 |
| はなやさい (ブロッコリー) | 0.031 | 4.5 | 0.14 | 2.8 | 0.09 | 4.7 | 0.15 | 4.1 | 0.13 |
| その他のアブラナ科野菜 | 0.525 | 2.1 | 1.10 | 0.3 | 0.16 | 0.2 | 0.11 | 3.1 | 1.63 |
| レタス | 0.13 | 6.1 | 0.79 | 2.5 | 0.33 | 6.4 | 0.83 | 4.2 | 0.55 |
| たまねぎ | 0.012 | 30.3 | 0.36 | 18.5 | 0.22 | 33.1 | 0.40 | 22.6 | 0.27 |
| ねぎ | 0.28 | 11.3 | 3.16 | 4.5 | 1.26 | 8.2 | 2.30 | 13.5 | 3.78 |
| ニンニク | 0.01 | 0.3 | 0.00 | 0.1 | 0.00 | 0.1 | 0.00 | 0.3 | 0.00 |
| にんじん | 0.027 | 24.6 | 0.66 | 16.3 | 0.44 | 25.1 | 0.68 | 22.3 | 0.60 |
| セロリ | 0.185 | 0.4 | 0.07 | 0.1 | 0.02 | 0.3 | 0.06 | 0.4 | 0.07 |
| 日本なし | 0.06 | 5.1 | 0.31 | 4.4 | 0.26 | 5.3 | 0.32 | 5.1 | 0.31 |
| もも | 8.20 | 0.5 | 4.1 | 0.7 | 5.74 | 4.0 | 32.8 | 0.1 | 0.82 |
| うめ | 9.04 | 1.1 | 9.94 | 0.3 | 2.71 | 1.4 | 12.6 | 1.6 | 14.5 |
| 合計 | | | 52.8 | | 24.2 | | 75.9 | | 56.2 |

注) ・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた(参照 別紙 3)。

- ・ff : 平成 10 年~12 年の国民栄養調査 (参照 65~67) の結果に基づく農産物摂取量 (g/人/日)。
- ・摂取量 : 残留値及び農産物摂取量から求めたオキシロニック酸の推定摂取量 (μg/人/日)。
- ・その他のアブラナ科野菜の残留値は、はなっこりの値を用いた。

<別紙5：動物用医薬品の用法・用量>

| 医薬品 | 使用対象動物 | 用法及び用量 | 使用禁止期間 |
|--------------------------------|---|--|----------------------|
| オキシリン酸を有効成分とする飼料添加剤(懸濁水性剤を除く。) | 牛(生後50日を超えるものを除く。) | 1日量として体重1kg当たり20mg以下の量を飼料に混じて経口投与すること。 | 食用に供するためにと殺する前5日間 |
| | 豚 | 1日量として体重1kg当たり20mg以下の量を飼料に混じて経口投与すること。 | 食用に供するためにと殺する前5日間 |
| | 鶏(産卵鶏を除く。) | 飼料1t当たり500g以下の量を混じて経口投与すること。 | 食用に供するためにと殺する前5日間 |
| | すずき目魚類 | 1日量として体重1kg当たり30mg以下の量を飼料に混じて経口投与すること。 | 食用に供するためにと水揚げする前16日間 |
| | にしん目魚類(海水中で養殖されているもの) | 1日量として体重1kg当たり20mg以下の量を飼料に混じて経口投与すること。 | 食用に供するためにと水揚げする前21日間 |
| | にしん目魚類(淡水中で養殖されているもの。ただし、あゆを除く。) | 1日量として体重1kg当たり20mg以下の量を飼料に混じて経口投与すること。 | 食用に供するためにと水揚げする前21日間 |
| | うなぎ目魚類(うなぎにあつては、食用に供するためにと水揚げする前25日間は飼育水の交換率が1日平均50%以上の条件におかれるもの) | 1日量として体重1kg当たり20mg以下の量を飼料に混じて経口投与すること。 | 食用に供するためにと水揚げする前25日間 |
| | こい目魚類 | 1日量として体重1kg当たり10mg以下の量を飼料に混じて経口投与すること。 | 食用に供するためにと水揚げする前28日間 |

| 医薬品 | 使用対象動物 | 用法及び用量 | 使用禁止期間 |
|--------------------------------|-------------------|--|---------------------|
| オキシリン酸を有効成分とする飼料添加剤(懸濁水性剤を除く。) | あゆ | 1日量として体重1kg当たり20mg以下の量を飼料に混じて経口投与すること。 | 食用に供するために水揚げする前14日間 |
| | くるまえび | 1日量として体重1kg当たり50mg以下の量を飼料に混じて経口投与すること。 | 食用に供するために水揚げする前30日間 |
| オキシリン酸を有効成分とする飼料添加剤(懸濁水性剤) | すずき目魚類 | 1日量として体重1kg当たり20mg以下の量を飼料に混じて経口投与すること。 | 食用に供するために水揚げする前16日間 |
| オキシリン酸を有効成分とする飲水添加剤 | 鶏(産卵鶏を除く。) | 1日量として体重1kg当たり10mg以下の量を飲水に混じて経口投与すること。 | 食用に供するためにと殺する前5日間 |
| オキシリン酸を有効成分とする強制経口投与剤 | 豚(生後1月を超えるものを除く。) | 1日量として体重1kg当たり20mg以下の量を強制的に経口投与すること。 | 食用に供するためにと殺する前5日間 |
| オキシリン酸を有効成分とする薬浴剤 | うなぎ | 水1t当たり5g以下の量を溶かして薬浴すること。 | 食用に供するために水揚げする前25日間 |
| | あゆ | 水1t当たり10g以下の量を溶かして薬浴すること。 | 食用に供するために水揚げする前14日間 |

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生労働省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録オキシリニック酸：日本農薬株式会社、2005 年、未公表
- 3 オキシリニック酸の吸収、分布および排泄：田辺製薬㈱、1973 年、未公表
- 4 オキシリニック酸連続投与時の血中濃度と臓器内分布：田辺製薬㈱、1973 年、未公表
- 5 オキシリニック酸のラットにおける代謝試験（Ⅰ）：1 回投与試験：第一化学薬品株式会社、1990 年、未公表
- 6 オキシリニック酸のラットにおける代謝試験（Ⅱ）：連続投与試験：第一化学薬品株式会社、1990 年、未公表
- 7 オキシリニック酸の代謝：田辺製薬㈱、1974 年、未公表
- 8 オキシリニック酸の水稲における代謝：住友化学工業株式会社、1989 年、未公表
- 9 種子処理したオキシリニック酸の水稲における移行性：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 10 オキシリニック酸の白菜における代謝：住友化学工業株式会社、1989 年、未公表
- 11 オキシリニック酸の土壌からダイコンへの吸収移行：第一化学薬品株式会社、1988 年、未公表
- 12 オキシリニック酸の水田土壌における代謝：住友化学工業株式会社、1989 年、未公表
- 13 オキシリニック酸の畑地土壌における代謝：住友化学工業株式会社、1989 年、未公表
- 14 オキシリニック酸の土壌表面における光分解：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 15 オキシリニック酸の土壌からの溶脱性：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 16 オキシリニック酸の土壌における吸着と脱着：住友化学工業株式会社、1988 年、未公表
- 17 オキシリニック酸土壌吸着係数試験報告書：化学分析コンサルタント、1993 年、未公表
- 18 オキシリニック酸の土壌懸濁培養液中における代謝：住友化学工業株式会社、1989 年、未公表
- 19 オキシリニック酸の加水分解及び水中における光分解：住友化学工業株式会社、1989 年、未公表
- 20 オキシリニック酸の水中光分解運命試験（GLP 対応）：PTRL-West, Inc. (米)、2004 年、未公表
- 21 土壌残留試験結果：住友化学工業株式会社、1987、1988 年、未公表

- 22 作物残留試験結果：住友化学工業株式会社、1988～2003年、未公表
- 23 後作物残留試験結果：住友化学工業株式会社、1989、1990年、未公表
- 24 乳汁試験結果：財団法人畜産生物科学安全研究所、1988年、未公表
- 25 オキシリニック酸原体の生体の機能に及ぼす影響に関する試験 (GLP 対応)：(財)残留農薬研究所、1988年、未公表
- 26 オキシリニック酸原体のラットにおける急性経口毒性試験(試験 1) (GLP 対応)：住友化学工業株式会社、1987年、未公表
- 27 オキシリニック酸原体のラットにおける急性経口毒性試験(試験 2) (GLP 対応)：住友化学工業株式会社、1987年、未公表
- 28 オキシリニック酸原体のマウスにおける急性経口毒性試験(GLP 対応)：住友化学工業株式会社、1987年、未公表
- 29 オキシリニック酸原体のラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応)：住友化学工業株式会社、1987年、未公表
- 30 オキシリニック酸原体のラットにおける急性吸入毒性試験 (GLP 対応)：(財)残留農薬研究所、1987年、未公表
- 31 Yanada T., Nakamura J., Okuno Y., Hsokawa S., Matsuo M., Yamada H., Ohta M. A possible mechanism for the increase in serum luteinizing hormone levels in male rats by oxolinic acid. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* (1995) 134(1):35-42.
- 32 Garcia de Mateos-Verchere J., Vaugeois JM., Naudin B., Costentin J. Behavioural and neurochemical evidence that the antimicrobial agent oxolinic acid is a dopamine putake inhibitor. *Eur. Neuropsychopharmacol.* (1988) 8(4):255-259.
- 33 Thiebot MH., Kloczko J., Chermat R., Simon P., Soubrie P. Oxolinic acid and diazepam: their reciprocal antagonism in rodents. *Psychopharmacology* (1980) 67(1):91-95.
- 34 オキシリニック酸原体中の混在物イソ体のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応)：住友化学工業株式会社、1987年、未公表
- 35 オキシリニック酸原体中の混在物 N-メチル体のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応)：住友化学工業株式会社、1988年、未公表
- 36 オキシリニック酸原体中の混在物脱エチル体のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応)：住友化学工業株式会社、1988年、未公表
- 37 オキシリニック酸原体中の混在物アミド体のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応)：住友化学工業株式会社、1988年、未公表
- 38 オキシリニック酸原体中の混在物脱メチレン体のマウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応)：住友化学工業株式会社、1989年、未公表
- 39 オキシリニック酸原体のウサギの眼及び皮膚に対する刺激性試験 (GLP 対応)：住友化学工業株式会社、1987年、未公表
- 40 オキシリニック酸原体のモルモットにおける皮膚感作性試験 (GLP 対応)：

- 住友化学工業株式会社、1987年、未公表
- 41 オキシリニック酸原体のラットにおける13週間亜急性毒性試験 (GLP 対応) :
(財) 残留農薬研究所、1988年、未公表
 - 42 オキシリニック酸原体のマウスにおける13週間亜急性毒性試験 (GLP 対応) :
(財) 残留農薬研究所、1988年、未公表
 - 43 オキシリニック酸原体のイヌにおける3カ月間亜急性経口毒性試験 (GLP 対応) :
(財) 残留農薬研究所、1989年、未公表
 - 44 オキシリニック酸原体のイヌにおける1年間慢性経口毒性試験 (GLP 対応) : (財)
残留農薬研究所、1989年、未公表
 - 45 オキシリニック酸原体のラットにおける24カ月間慢性毒性・発がん性試験 (GLP
対応) : (財) 残留農薬研究所、1990年、未公表
 - 46 オキシリニック酸原体のマウスにおける18カ月間経口発がん性試験 (GLP 対
応) : (財) 残留農薬研究所、1990年、未公表
 - 47 オキシリニック酸原体のラットにおける2世代繁殖性試験 (GLP 対応) : (財)
残留農薬研究所、1990年、未公表
 - 48 オキシリニック酸原体のラットにおける2世代繁殖性試験：追加試験 (GLP 対
応) : (財) 残留農薬研究所、1990年、未公表
 - 49 オキシリニック酸原体のラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残
留農薬研究所、1989年、未公表
 - 50 オキシリニック酸原体のウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 信州動物
実験センター、1988年、未公表
 - 51 オキシリニック酸原体の細菌を用いたDNA修復試験 (GLP 対応) : 住友化学工
業株式会社、1988年、未公表
 - 52 オキシリニック酸原体の細菌を用いた復帰変異性試験 : 住友化学工業株式会社、
1988年、未公表
 - 53 オキシリニック酸原体のチャイニーズハムスター肺由来の培養細胞 (V79) を用
いた遺伝子突然変異試験 (GLP 対応) : 住友化学工業株式会社、1986年、未公
表
 - 54 オキシリニック酸原体のチャイニーズハムスター肺由来の培養細胞を用いた *in
vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : 野村生物科学研究所、1988年、未公表
 - 55 オキシリニック酸原体のラット肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験
(GLP 対応) : 住友化学工業株式会社、1990年、未公表
 - 56 オキシリニック酸原体の核分離法を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成試験 (GLP
対応) : 住友化学工業株式会社、1990年、未公表
 - 57 オキシリニック酸原体のマウス骨髄細胞を用いた小核試験 (GLP 対応) : 野村生
物科学研究所、1987年、未公表
 - 58 オキシリニック酸原体のマウス骨髄細胞を用いた *in vivo* 姉妹染色体交換試験
(GLP 対応) : Hazleton Washington, Inc.、1991年、未公表
 - 59 オキシリニック酸原体中の混在物イソ体の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対

- 応) : 住友化学工業株式会社、1988年、未公表
- 60 オキシロニック酸原体中の混在物 N-メチル体の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : 住友化学工業株式会社、1988年、未公表
- 61 オキシロニック酸原体中の混在物脱エチル体の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : 住友化学工業株式会社、1988年、未公表
- 62 オキシロニック酸原体中の混在物アミド体の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : 住友化学工業株式会社、1988年、未公表
- 63 オキシロニック酸原体中の混在物脱メチレン体の細菌を用いた復帰変異試験 (GLP 対応) : 住友化学工業株式会社、1990年、未公表
- 64 オキシロニック酸原体のラット精巣腫瘍の発現機作検討試験 : 住友化学工業株式会社、1994、1995年、未公表
- 65 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2000年
- 66 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2001年
- 67 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2002年
- 68 食品健康影響評価について (URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-oxolinic_acid-180904.pdf)
- 69 第 158 回食品安全委員会 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai158/index.html>)
- 70 第 6 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai6/index.html)
- 71 オキシロニック酸の食品健康影響評価資料の追加提出について : 住友化学株式会社、2007年、未公表
- 72 第 15 回食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二部会 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai15/index.html)
- 73 第 31 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kannjikai_dai31/index.html)
- 74 オキシロニン酸 食品健康影響評価に関する資料概要 : 大日本住友製薬株式会社、未公表
- 75 COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS OXOLINIC ACID SUMMARY REPORT (1),(2),(4),(5)、EMEA
- 76 動物用医薬品等データベース (URL : http://www.nval.go.jp/asp/asp_dbDR_idx.asp)
- 77 人によるオキシロニン酸の代謝 : Warner-Lambert Reseach Institute, F.J.Dicarlo et al.、未公表
- 78 子牛におけるオキシロニン酸経口投与の安全性と体内残留試験成績 : 田辺製薬株式会社、未公表

- 79 豚におけるオキシリン酸経口投与の安全性と体内残留試験成績、田辺製薬株式会社、未公表
- 80 鶏雛におけるオキシリン酸飼料中添加投与の安全性と体内残留試験成績、田辺製薬株式会社、未公表
- 81 微細化オキシリン酸の鶏大腸菌症に対する効果ならびに鶏における吸収性および残留性、田辺製薬株式会社、未公表
- 82 TO-77S を投与した鶏におけるオキシリン酸の残留、有限会社京都動物検疫センター、未公表
- 83 TO-77S 経口投与によるオキシリン酸の子豚への残留試験、財団法人畜産生物科学安全研究所、1989年、未公表
- 84 TO-77S 経口投与によるオキシリン酸の子豚への残留試験、財団法人畜産生物科学安全研究所、1990年、未公表
- 85 オキシリン酸のハマチ体内残留試験、和歌山県水産増殖試験場、未公表
- 86 経口投与によるオキシリン酸のハマチ組織内濃度試験、兵庫県水産試験場、未公表
- 87 オキシリン酸に関する各種試験成績、岐阜県水産試験場、1972年、未公表
- 88 オキシリン酸の魚類抗菌剤としての適正試験報告(1)・(2)、長野県水産指導所、1972年、未公表
- 89 オキシリン酸を鮎に経口投薬した時の組織内濃度、神奈川県淡水魚増殖試験場、未公表
- 90 Oxolinic Acid の魚類感染症治療剤としての応用に関する研究-I. 抗菌活性、治療効果、ならびに魚体内消長、遠藤俊夫、萩島健次、早坂治男、金子修司、大島慧、Bulletin of Japanese Society of Scientific Fisheries. (1973) 39(2):165-171
- 91 オキシリン酸の経口投薬による鯉組織内濃度、神奈川県淡水魚増殖試験場、未公表
- 92 オキシリン酸のウナギ投与時における体内残留濃度、千葉県内湾水産試験場内水面分場、未公表
- 93 TO-77 薬浴剤のアユにおける基礎試験、和歌山県内水面漁業センター、未公表
- 94 オキシリン酸の薬浴によるウナギ残留性試験、田辺製薬株式会社、未公表
- 95 オキシリン酸の経口投与によるニジマス・アユの残留性試験、岐阜県衛生研究所、未公表
- 96 高速液体クロマトグラフィによるブリ組織中のオキシリン酸の定量ならびに微細化によるオキシリン酸のバイオアベイラビリティの向上、田辺製薬株式会社、未公表
- 97 TO-77S のブリ体内残留性試験、香川県水産試験場、1986年、未公表
- 98 新抗菌剤オキシリン酸の飼料中への添加が産卵に及ぼす影響ならびに鶏卵中の残留、京都府立大学、1972年、未公表
- 99 オキシリン酸の急性毒性、田辺製薬株式会社、未公表

- 100 オキシリン酸の亜急性毒性試験、田辺製薬株式会社、未公表
- 101 オキシリン酸の慢性毒性試験、田辺製薬株式会社、未公表
- 102 新抗菌剤オキシリン酸の寄生学的安全性の検討、岐阜大学、未公表
- 103 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についての調査、食品安全委員会
- 104 食品健康影響評価について (URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-oxolinicacid_191226.pdf)
- 105 作物残留試験結果：住友化学工業株式会社、2003~2006 年、未公表
- 106 第 221 回食品安全委員会 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai221/index.html>)
- 107 第 34 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai34kai/index.html)

