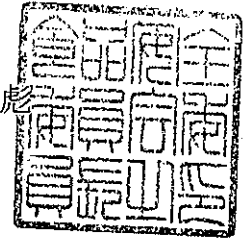




府食第996号
平成19年10月11日

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15年11月17日付け厚生労働省発食安第1117001号をもって貴省から当委員会に意見を求められたオキサジアルギ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

オキサジアルギルの一日摂取許容量を0.008 mg/kg体重/日と設定する。

農薬評価書

オキサジアルギル

2007年10月

食品安全委員会

目次

・ 目次.....	1
・ 審議の経緯.....	3
・ 食品安全委員会委員名簿.....	3
・ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	- 3 -
・ 要約.....	5
評価対象農薬の概要.....	6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	- 6 -
5. 分子量.....	- 6 -
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
試験結果概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) ラット.....	7
(2) ラット及びマウスの肝スライスを用いた ¹⁴ C-オキサジアルギルの <i>in vitro</i> 代謝試験.....	8
2. 植物体内運命試験.....	8
(1) イネ.....	8
(2) ひまわり.....	8
(3) レモン.....	9
3. 土壌中運命試験.....	9
(1) 好氣的土壌中運命試験.....	9
(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	9
(3) 主要分解物の好氣的土壌中運命試験.....	9
(4) 土壌吸着試験.....	10
(5) 土壌カラム移行性試験.....	10
4. 水中運命試験.....	10
(1) 加水分解試験.....	10
(2) 水中光分解試験(滅菌水).....	10
(3) 水中光分解試験(自然水).....	10
5. 土壌残留試験.....	11
6. 作物等残留試験.....	11
(1) 作物残留試験.....	11
(2) 魚介類における最大推定残留値.....	12
7. 一般薬理試験.....	12

8 . 急性毒性試験.....	13
(1) 急性毒性試験(経口/経皮/吸入：ラット及びマウス)	13
(2) 急性神経毒性試験(ラット).....	13
9 . 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	13
10 . 亜急性毒性試験.....	14
(1) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)	14
(2) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)	14
(3) 28 日間亜急性毒性試験(イヌ).....	15
(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ).....	16
(5) 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	16
11 . 慢性毒性試験及び発がん性試験	16
(1) 1 年間慢性毒性試験(イヌ)	16
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	17
(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)	19
12 . 生殖発生毒性試験	20
(1) 2 世代繁殖試験(ラット).....	20
(2) 発生毒性試験(ラット).....	21
(3) 発生毒性試験(ウサギ).....	21
13 . 遺伝毒性試験	21
14 . その他の毒性試験	22
(1) ラットの培養肝細胞におけるプロトポルフィン の蓄積	22
(2) ラット及びマウスの肝ミクロソームの総チトクローム P-450 含量、CYP1A、 CYP3A 及び CYP2B 活性に及ぼすオキサジアルギルの影響(<i>in vitro</i> 試験)	22
(3) マウスを用いた肝毒性試験	23
(4) ラットを用いた肝毒性試験	23
(5) ラット・マウスの肝細胞初代培養における酸化ストレス試験	24
(6) ラットを用いた 2 週間 UDPGT 誘導試験.....	24
(7) 28 日間混餌投与によるマウス肝へのポルフィリン蓄積検討	24
. 総合評価	25
・別紙 1：代謝物/分解物等略称.....	29
・別紙 2：検査値等略称.....	30
・参照.....	32

< 審議の経緯 >

- 2002年 1月 22日 初回農薬登録(非食用作物：芝)
2003年 11月 6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(適用拡大：移植水稻)
2003年 11月 17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 1117001号) (参照 1～54、60)、同接受
2003年 11月 27日 食品安全委員会第 21 回会合(要請事項説明) (参照 61)
2003年 12月 24日 農薬専門調査会第 4 回会合 (参照 62)
2005年 3月 14日 追加資料受理 (参照 63)
2005年 5月 25日 農薬専門調査会第 30 回会合 (参照 64)
2006年 4月 3日 追加資料受理 (参照 55、65)
2006年 9月 25日 農薬専門調査会総合評価第二部会第 4 回会合 (参照 66)
2007年 3月 22日 追加資料受理 (参照 67)
2007年 5月 18日 農薬専門調査会総合評価第二部会第 11 回会合 (参照 68)
2007年 6月 22日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼 (魚介類)
2007年 8月 20日 追加資料受理 (参照 69)
2007年 8月 24日 農薬専門調査会幹事会第 25 回会合 (参照 70)
2007年 9月 6日 食品安全委員会第 205 回会合 (報告)
2007年 9月 6日 より 10月 5日 国民からの御意見・情報の募集
2007年 10月 9日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2007年 10月 11日 食品安全委員会第 210 回会合 (報告)

< 食品安全委員会委員名簿 >

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日から)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭(委員長)	寺田雅昭(委員長)	見上 彪(委員長)
寺尾允男(委員長代理)	見上 彪(委員長代理)	小泉直子(委員長代理*)
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	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 >

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士(座長)	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄(座長代理)	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

* : 2005年10月1日から

(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

要 約

オキサジアゾール環を有する発芽前処理除草剤である「オキサジアルギル」(IUPAC : 5-*tert*-ブチル-3-[2,4-ジクロロ-5-(プロパ-2-イニルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3*H*)-オン)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(イネ、ひまわり及びレモン)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット、マウス、ウサギ及びイヌ)、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。

オキサジアルギル投与による影響は主に肝臓に認められた。

試験結果から、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験では、マウスに肝細胞腫瘍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いことから、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。

各試験の無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.8 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 0.008 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：オキサジアルギル

英名：oxadiargyl(ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：5-*tert*-ブチル-3-[2,4-ジクロロ-5-(プロパ-2-イニルオキシ)フェニル]
-1,3,4-オキサジアゾール-2(3*H*)-オン

英名：5-*tert*-butyl-3-[2,4-dichloro-5-(prop-2-ynyloxy)phenyl]
-1,3,4-Oxadiazol-2(3*H*)-one

CAS (No.39807-15-3)

和名：3-[2,4-ジクロロ-5-(プロピニルオキシ)フェニル-5-(1,1-ジメチルエチル)
-1,3,4-オキサジアゾール-2(3*H*)-オン

英名：3-[2,4-dichloro-5-(propynyloxy)phenyl]-5-(1,1-dimethylethyl)
-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-one

4. 分子式

C₁₅H₁₄N₂O₃Cl₂

5. 分子量

341.2

6. 構造式

7. 開発の経緯

オキサジアルギルは、1994年にローヌ・プーラン社(現：バイエルクロップサイエンス社)により開発されたオキサジアゾール環を有するクロロフィル生合成阻害作用をもった発芽前処理除草剤である。諸外国ではイタリア、フランス、ブルガリア、中国、インド、ベトナム、コロンビア、ジャマイカ、トリニダード、グアテマラ、ドミニカ、コスタリカ、パナマ、バルバドス、イスラエルでイネ、さとうきび、ひまわり等に登録されている。我が国では、バイエルクロップサイエンス株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請(移植水稻)がなされ、参照1～55、63、65、67の資料が提出されている。なお、2002年1月に非食用作物への登録がなされ、製剤で年間8.1トン(平成14農薬年度、参照59)生産されている。また、魚介類への残留基準設定が申請され、参照69の資料が提出されている。

II . 試験結果概要

各種運命試験(.1 ~ 4)は、オキサジアルギルのフェニル環部分の全炭素を ^{14}C で標識したものの(^{14}C -オキサジアルギル)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オキサジアルギルに換算した。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) ラット

^{14}C -オキサジアルギルを雌雄 SD ラットに 10 mg/kg 体重(低用量)または 1000 mg/kg 体重(高用量)の用量で単回または反復強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

低用量及び高用量単回投与後の血漿中最高濃度は、それぞれ 3.3 ~ 3.9 時間後に 0.44 ~ 0.78 $\mu\text{g/g}$ (低用量)、7.2 ~ 9.5 時間後に 16.4 ~ 24.3 $\mu\text{g/g}$ (高用量)であり、消失半減期($T_{1/2}$)はそれぞれ 44.6 ~ 46.7 時間(低用量)、33.3 ~ 40.5 時間(高用量)であった。

投与後 72 時間に、低用量単回投与群では総投与放射能(TAR)の 88.8 ~ 91.7%、低用量反復投与群では 79 ~ 89%TAR、高用量単回投与群では、93.6 ~ 93.8%TAR が排泄された。いずれの場合も、主な排泄経路は糞中、次いで尿中であり、投与後 7 日間で糞中に 50.4 ~ 87.2%TAR、尿中に 8.9 ~ 43%TAR が排泄された。また、予備試験結果によると呼気中排泄は僅かであった。

オキサジアルギルの低用量及び高用量単回投与群の主な組織の残留放射能濃度は表 1 に示されている。

表 1 主な組織の残留放射能濃度($\mu\text{g/g}$)

投与群	性	血漿中最高濃度到達時 ¹⁾	投与 168 時間後
低用量 単回	雄	胃 ²⁾ (51.7)、肝臓(20.3)、脂肪(14.2)、副腎(11.7)、ハート腺(8.11)、皮膚・被毛(2.99)、腎臓(2.71)	肝臓(0.48)、ハート腺(0.18)、腎臓(0.15)
	雌	胃(51.1)、脂肪(42.2)、副腎(16.0)、ハート腺(17.0)、生殖腺(14.5)、肝臓(13.8)、子宮(6.97)、皮膚・被毛(6.26)、腎臓(3.86)、肺(3.44)、カーカス(2.61)、筋肉(2.48)	肝臓(1.26)、ハート腺(0.64)、腎臓(0.23)
高用量 単回	雄	胃(11400)、脂肪(1070)、副腎(293)、ハート腺(293)、肝臓(187)、皮膚・被毛(89.4)、生殖腺(68.6)、筋肉(67.3)、腎臓(58.5)、カーカス(54.6)	肝臓(10.2)、腎臓(3.7)、皮膚・被毛(3.7)、ハート腺(3.2)
	雌	胃(4860)、脂肪(876)、副腎(545)、ハート腺(332)、生殖腺(290)、子宮(184)、肝臓(183)、皮膚・被毛(192)、カーカス(72.7)、筋肉(66.8)、肺(66.0)、腎臓(63.1)	肝臓(19.7)、ハート腺(6.2)、皮膚・被毛(3.3)、腎臓(3.2)

¹⁾ : 低投与量単回 : 雄(2時間後)、雌(3時間後) 高投与量単回 : 雄(3時間後)、雌(6時間後)

²⁾ : 表中の胃には、胃内容物を含む。

尿中からは 16 種類の代謝物が検出された。雌雄いずれの処理群でも代謝物 E のグルクロン酸抱合体(代謝物 H)及び硫酸抱合体(代謝物 J)、代謝物 B のグルクロン酸抱合体(代謝物 I)であり、親化合物は殆ど検出されなかった。糞中からは親化合物の他、14 種類の代謝

物が検出された。最も多い成分は親化合物で、次いで代謝物 B 及び E であった。

従って、オキサジアルギルの主要な代謝経路は *O*-脱プロピニル化、*tert*-ブチル基の酸化及びグルクロン酸または硫酸抱合であると考えられる。(参照 2、3)

(2) ラット及びマウスの肝スライスを用いた ¹⁴C-オキサジアルギルの *in vitro* 代謝試験

Fischer ラット及び ICR マウスの肝スライスを用いて、¹⁴C-オキサジアルギル(5 ~ 20 μmol/L)の *in vitro* 代謝試験(4 時間反応)が実施された。

実施したいずれの試験においても、総残留放射能(TRR)の 94%以上が未代謝物(親化合物)であった。主要代謝物として、ラット及びマウスに共通して代謝物 B 及び 1 種の未同定代謝物が検出された。その他、ラットでは代謝物 D、マウスでは 1 種の未同定代謝物が検出された(それぞれ 1%TRR 未満)。しかし、いずれも緩衝液のみの区と同様の代謝物が検出され、当該試験条件下においては、オキサジアルギルは代謝されなかったと考えられた。(参照 4)

2. 植物体内運命試験

(1) イネ

¹⁴C-オキサジアルギルを発芽前(播種日)または発芽後(播種 19 日後)に 300 g ai/ha の用量でイネ(品種: lemont)に散布後、播種 60 日後に地上部全体、138 日後に玄米及び籾殻、播種 166 日後にわらを採取し、イネにおける植物体内運命試験が実施された。

玄米、籾殻及びわら中の残留放射能は、発芽前散布区及び発芽後散布区で差がなく、それぞれ 0.007 ~ 0.009、0.019 ~ 0.027 及び 0.091 ~ 0.098 mg/kg であった。玄米中からは残留放射能の 22%TRR が抽出されたが、0.02 mg/kg と微量であったため同定は行われなかった。

籾殻及びわら中からは、それぞれの残留放射能の 53 ~ 59 及び 73 ~ 78%TRR が抽出され、オキサジアルギル、そのプロパルギル基がメチル基になった代謝物 K 及び未同定代謝物がそれぞれ 9 及び 11 種類以上が検出されたが、いずれも少量であり、最大はオキサジアルギルの約 0.03 mg/kg であった。

対照群からも放射能が検出されていることから、散布した ¹⁴C-オキサジアルギルが ¹⁴CO₂ まで分解し、同化が起こったものと考えられた。(参照 5)

(2) ひまわり

¹⁴C-オキサジアルギルを発芽前(播種日)に 501 g ai/ha または発芽後(播種 19 日後)に 536 g ai/ha の用量でひまわり(品種: Alben)に散布後、播種 47 日後に地上部全体、108 日後(収穫時)に地上部全体(子実、頭花、茎葉に分離)を採取し[発芽後に散布したものは地上から 15 cm を分別した(以下「茎葉下部」という)]、ひまわりにおける植物体内運命試験が実施された。

発芽前散布区及び発芽後散布区の収穫時の子実、頭花及び茎葉部の残留放射能は、発芽後処理群で 0.003 ~ 0.010、0.010 ~ 0.017 及び 0.070 ~ 2.65 mg/kg であった。特に、発芽後散布区の下部から 7.43 mg/kg が検出され、そのうち 6.54 mg/kg がオキサジアルギルであった。主要成分はオキサジアルギル及び代謝物 B、F、K 及び N であった。

発芽後散布した全ての植物部位中の残留は非常に低く、大部分は茎葉下部にオキサジアルギルとして存在することから、オキサジアルギルは植物体中で殆ど移動せず、代謝されにくいと考えられた。(参照 6)

(3) レモン

¹⁴C-オキサジアルギル 6720 g/ha を土壌またはレモン(*Citrus avrantifolia* を接ぎ木した *Citrus siciliano*)の茎葉に散布後、8 週間後に果実を採取し、また、¹⁴C-オキサジアルギル 40 mg/果実を果実に注入後、5 週間後に採取し、レモンにおける植物体内運命試験が実施された。

果実中の総残留放射能は土壌散布、茎葉散布及び果実注入でそれぞれ 0.002、22.9 及び 9.7 mg/kg であった。茎葉散布及び果実注入区の残留放射能のうち 18.3 及び 8.1 mg/kg がオキサジアルギルであった。その他、代謝物 B が 0.93 及び 0.041 mg/kg 検出された。(参照 7)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

¹⁴C-オキサジアルギルを 2 kg ai/ha の用量で壤質砂土、壤土及び埴壤土(いずれも英国)に混和後、363 日間インキュベーションし(20°C、壤質砂土は 30°C でも実施)、オキサジアルギルの好氣的土壌中運命試験が実施された。

オキサジアルギルの推定半減期は壤質砂土で 35 日(20°C)及び 15 日(30°C)、壤土で 72 日、埴壤土で 18 日であった。主要分解物としてプロパルギル基がメチル基に変化した分解物 K 及びプロパルギル基が脱離した分解物 B がそれぞれ最大 37.7 及び 13.8% TAR 生成した。

¹⁴CO₂ は試験期間中漸増し、363 日間で 16.1 ~ 29.7% TAR を生成した。(参照 8)

(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験

砂壤土(英国)に水を加えて水深 2 cm の湛水状態とし、窒素ガスを通して嫌気状態にした試験系の水面に ¹⁴C-オキサジアルギルを 2.24 kg ai/ha の用量で滴下後、365 日間インキュベーションし、オキサジアルギルの嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

オキサジアルギルの推定半減期は水相で 0.9 日、土壌中で 114 日であった。主要分解物として B、L 及び M を検出した。特に、分解物 B は 365 日後土壌中で 66.3% TAR に達した。

オキサジアルギルの代謝経路は、プロパルギル基の脱離による分解物 B の生成またはプロパルギル基の還元及び水和による分解物 M の生成であると考えられた。(参照 9)

(3) 主要分解物の好氣的土壌中運命試験

オキサジアルギルの主要分解物である分解物 B 及び K のフェニル環部分を ¹⁴C で標識したものをそれぞれ 0.65 及び 1.65 kg ai/ha の用量で壤土(英国)に混和後、122 日間インキュベーションし、各分解物の好氣的土壌中運命試験が実施された。

分解物 B 及び K の推定半減期はそれぞれ 19 及び 83 日であった。また、CO₂ 生成量はそ

れぞれ 20 及び 12% TAR であった。(参照 10)

(4) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌(細粒強グライ土(宮城)、灰色低地土(岡山)、淡色黒ぼく土(北海道)及び細粒グライ土(福島))を用いて、オキサジアルギルの土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着温等式による吸着係数 K_{ads} は 16 ~ 114、有機炭素含有率による補正吸着係数 K_{oc} は 917 ~ 3840 であった。(参照 11)

(5) 土壌カラム移行性試験

4 種類の土壌(砂質壤土 1(米国)、重埴土 1(米国)、壤土 2(英国))に ^{14}C -オキサジアルギルを 2.29 kg ai/ha の用量で添加し、25°C の暗所で 30 日間エージングを行った。次に、4 種類の土壌を別々の内径 5.1 cm、高さ 30 cm のカラムに充填し、0.01 M 塩化カルシウム溶液で満たした。それぞれの土壌カラムの上に、先にエージングを行った土壌を載せ、0.01 M 塩化カルシウム溶液で土壌カラムを溶出した。

30 日間のエージング後の土壌中に 65.7 ~ 87.0% TAR をオキサジアルギルが占め、分解物 B が 1.8 ~ 7.9% TAR を、分解物 K が 0.7 ~ 9.0% TAR を占めた。溶出液からは 0.07 ~ 0.2% TAR が検出され、土壌中からは砂質壤土では表面から 10 cm までに 80% TAR 以上が、その他の土壌では表面から 5 cm までに 90% TAR 以上が検出された。土壌中からは、オキサジアルギル、分解物 B 及び K が、それぞれ 23.8 ~ 82.2% TAR、3.0 ~ 7.7% TAR 及び 5.9 ~ 33.6% TAR 検出された。

土壌カラムの中でオキサジアルギルは分解され、分解物 B 及び K が生成したが、いずれの成分も土壌中での移行性は僅かであると考えられた。(参照 12)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

^{14}C -オキサジアルギルを pH 4 及び pH 5 のクエン酸緩衝液、pH 7 のイミダゾール緩衝液及び pH 9 のホウ酸緩衝液に 0.17 mg/L となるように溶解後、遮光下で 30 日間インキュベーションして、オキサジアルギルの加水分解試験が実施された。

pH 4、5 及び 7 では安定であった。pH 9 では推定半減期 7.3 日で分解し、主要分解物は分解物 N であり、30 日後に 47.4% TAR に達した。(参照 13)

(2) 水中光分解試験(滅菌水)

滅菌緩衝液(pH 5)に、 ^{14}C -オキサジアルギルを溶解して、0.189 mg/L の濃度とし、25 ± 1°C の無菌条件下で 29 時間、キセノン光(光強度 : 615 W/m²、測定波長 : 290 ~ 800 nm)を照射し、オキサジアルギルの滅菌水中光分解試験が実施された。

オキサジアルギルの推定半減期は 25.5 時間であり、主要分解物として分解物 B 及び O が試験終了時点でそれぞれ 1 及び 5.6% TAR 検出された。(参照 14)

(3) 水中光分解試験(自然水)

河川水(神奈川県酒匂川より採取、pH 7.9)に、 ^{14}C -オキサジアルギルを溶解して、0.18

mg/L の濃度とし、25°C で 30 時間キセノン光(光強度：600 W/m²、測定波長：300～800 nm)を照射し、オキサジアルギルの自然水中光分解試験が実施された。

オキサジアルギルの推定半減期は 44.9 時間であった。(参照 15)

5. 土壌残留試験

洪積火山灰・軽埴土(茨城)、洪積・埴壤土(大阪)及び洪積花崗岩・砂壤土(福岡)を用いて、親化合物、分解物 B 及び K を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

親化合物の推定半減期は 1 日以内～19 日であった(表 2)。分解物の推定半減期は求められなかったが、概ね開始 10～30 日でピークに達し減少に転じた。なお、分解物 K は畑地状態の洪積火山灰・軽埴土を用いた圃場試験(690 g ai/ha)においてのみ、試験終了時の 179 日後まで増加を続け、最大 0.215 mg/kg となった。(参照 16)

表 2 土壌残留試験成績(推定半減期)

試験		濃度	土壌	推定半減期
容器内 試験	水田状態	0.1 mg/kg*	洪積火山灰・軽埴土	15 日
		0.1 mg/kg*	洪積・埴壤土	10 日
	畑地状態	0.8 mg/kg*	洪積火山灰・軽埴土	6 日
		0.8 mg/kg*	洪積花崗岩・砂壤土	19 日
圃場試 験	水田状態	100 ^G g ai/ha	洪積火山灰・軽埴土	1 日以内
		100 ^G g ai/ha	洪積・埴壤土	1 日以内
	畑地状態	690 ^{SC} g ai/ha	洪積火山灰・軽埴土	10 日
		690 ^{SC} g ai/ha	洪積花崗岩・砂壤土	7 日

*：容器内試験は純品を使用。 G：粒剤 SC：フロアブル

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻を用いて、オキサジアルギル及び代謝物 K を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。分析はアセトニトリルで抽出した試料を精製後、ガスクロマトグラフを用いて定量するものであった。結果は表 3 に示されている。オキサジアルギル及び代謝物 K の残留値はいずれも定量限界未満であった。(参照 17、18)

表 3 作物残留試験成績

作物名 (分析部位) 試験実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					親化合物		代謝物K	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 1997年度	2	50 ^G	2	102 ～ 104	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 (稲わら) 1997年度	2	50 ^G	2	102 ～ 104	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

G：粒剤：定量限界値が異なる場合は大きい数値を採用した。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。

(2) 魚介類における最大推定残留値

オキサジアルギルの公共用水域における環境中予測濃度(PEC)及び生物濃縮係数(BCF)を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

オキサジアルギルの PEC は 0.0056 ppb、BCF は 608、魚介類における最大推定残留値は 0.017 ppm であった。(参照 69)

上記の魚介類における最大推定残留値に基づき算出した、オキサジアルギルを暴露評価対象化合物とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 4 に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、魚介類への残留が上記の最大推定残留値を示し、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 4 食品中より摂取されるオキサジアルギルの推定摂取量

作物等名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：53.3 kg)		小児(1~6 歳) (体重：15.8 kg)		妊婦 (体重：56.6 kg)		高齢者(65 歳以上) (体重：54.2 kg)	
		ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
魚介類	0.017	94.1	1.60	42.8	0.73	98.2	1.67	95.7	1.63
合計			1.60		0.73		1.67		1.63

- ・残留値は最大推定残留値を用いた。
- ・玄米のデータは全て定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。
- ・「ff」：平成 10 年～12 年の国民栄養調査(参照 56~58)の結果に基づく摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値から求めたオキサジアルギルの推定摂取量(μg/人/日)

7. 一般薬理試験

マウス、ラット、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 5 に示されている。(参照 19)

表 5 一般薬理試験概要

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)	結果概要
中枢 神経 系	自発行動	マウス	雄 5	0、300、1000、 3000 (経口)	3000	-	特異な徴候及び行動は認められ なかった。
	自発 運動量	マウス	雄 10	0、300、1000、 3000 (経口)	3000	-	影響なし
呼吸・循環器系		ウサギ	雄 5	0.5、1.5、5 (静脈内)	5	-	物理的影響に起因すると思われる呼吸数の増加、血圧上昇及び心電図の T 波の平坦化を示したが、呼吸・循環器系に対する薬理作用は殆どないと考えられた。

自律神経系	摘出回腸への影響	豚	雄 5	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ mol/L (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁶ mol/L	10 ⁻⁵ mol/L	10 ⁻⁵ mol/L で静止時筋緊張における自動運動を惹起し、10 ⁻⁴ mol/L ではベースラインが上昇したまま戻らなかった。ACh 及び His の収縮反応においては 10 ⁻⁵ mol/L でも影響を与えなかった。
消化器系	消化管輸送能	マウス	雄 10	0、300、1000、 3000 (経口)	3000	-	影響なし
骨格筋	横隔膜神経筋への影響	ラット	雄 5	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ mol/L (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ mol/L	-	影響なし
血液	血液凝固能	ラット	雄 6	0、300、1000、 3000 (経口)	3000	-	影響なし
	溶血性	ウサギ	雄 3	10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ mol/L (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ mol/L	-	影響なし

- : 作用量が設定できない。

8 . 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験(経口/経皮/吸入 : ラット及びマウス)

SD ラット及び ICR マウスを用いた急性経口毒性試験、SD ラットを用いた急性経皮毒性試験及び急性吸入毒性試験が実施された。また、代謝物 B 及び K についてラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

オキサジアルギルの急性経口 LD₅₀ はラット及びマウスの雌雄で 5000 mg/kg 体重超、経皮 LD₅₀ はラットの雌雄で 2000 mg/kg 体重超、吸入 LC₅₀ はラットの雌雄で 5.16 mg/L 超であった。(参照 20 ~ 23)

オキサジアルギルの代謝物 B 及び K の急性経口 LD₅₀ はいずれもラットの雌雄で 2000 mg/kg 体重超であった。(参照 24、25)

(2) 急性神経毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた強制経口投与(原体 : 0、200、1000 及び 2000 mg/kg 体重)による急性神経毒性試験が実施された。

いずれの用量においても神経毒性は認められなかった。

本試験での無毒性量は、雌雄とも 2000 mg/kg 体重であった。(参照 26)

9 . 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施された。眼に対して極めて軽度の刺激性が認められ、皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 27、28)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization 法)が実施され、軽度の皮膚感作性が認められた。(参照 29)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体：0、80、200、6000 及び 20000 ppm：平均検体摂取量は表 6 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 6 ラット 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	200 ppm	6000 ppm	20000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.36	13.5	412	1360
	雌	6.09	15.5	474	1590

各投与群で認められた毒性所見は表 7 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群雌雄で T4 の増加が認められたため、無毒性量は雌雄とも 80 ppm(雄：5.36 mg/kg 体重/日、雌：6.09 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 31、60)

表 7 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 褐色尿 体重増加抑制 甲状腺比重量¹増加、胸腺絶対重量減少 甲状腺びまん性過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 褐色尿 脾比重量増加 甲状腺びまん性過形成
6000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> T.Chol、TP 及び Alb の増加 T3 の増加、TSH 増加 肝及び腎比重量増加 肝肥大及び暗色化、腎暗色化 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> T.Chol、TP 及び Alb の増加 TSH 増加 肝及び腎比重量増加 肝肥大及び暗色化、腎暗色化 小葉中心性肝細胞肥大
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> T4 の増加¹⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> T4 の増加
80 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

¹⁾：ただし、20000 ppm 投与群雄では減少。

(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)

ICR マウス(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体：0、200、2000 及び 7000 ppm：平均検体摂取量は表 8 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

¹⁾：体重比重量を比重量とする(以下同じ)。

表 8 マウス 90 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	2000 ppm	7000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29.1	290	1050
	雌	37.0	363	1310

各投与群で認められた主な毒性所見は表 9 に示されている。

7000 ppm 投与群雌及び 2000 ppm 以上投与群の雄でみられた肝の褐色色素沈着については、ビリルビン、胆汁色素、リポフスチン及びポルフィリンそれぞれを同定する染色法では同定できなかった。しかし、マウスの肝臓へのポルフィリン沈着の可能性を検討するために別途実施した試験(ICR マウスを用いた 28 日間メカニズム試験、14.(7))において、ポルフィリンの沈着が強く示唆された。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が、2000 ppm 以上投与群の雌で肝比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌で 200 ppm(37.0 mg/kg 体重/日)であると考えられた。雄では無毒性量は設定できなかった。(参照 30、60)

表 9 マウス 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7000 ppm	・ T.Chol 及び ALT の増加	・ 肝細胞内、毛細胆管、類洞、類洞内のマクロファージ褐色色素沈着
2000 ppm 以上	・ 肝比重量増加 ・ 肝細胞内、毛細胆管、類洞、類洞内のマクロファージに褐色色素沈着	・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
200 ppm 以上	・ 小葉中心性肝細胞肥大	200 ppm において毒性所見なし

(3) 28 日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 2 匹)を用いた混餌(原体：0、30、300 及び 3000 ppm：平均検体摂取量は表 10 参照)投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 10 イヌ 28 日間亜急性毒性試験の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	3000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.1	10.7	92.5
	雌	1.1	10.4	69.3

3000 ppm 投与群雌雄において、体重増加抑制、摂餌量の低下、ALT、AST 及び ALP の増加、胸腺及び腎比重量の増加、肝の暗褐色色素の沈着及び胆嚢の黒色結晶の沈着が、3000 ppm 投与群雌において肝比重量の増加が認められた。

本試験において、3000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制及び摂餌量低下等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm(雄：10.7 mg/kg 体重/日、雌：10.4 mg/kg 体重/日)で

あると考えられた。(参照 32)

(4) 21 日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌雄各 5 匹)を用いた経皮投与(原体:100、500 及び 1000 mg/kg 体重/日)による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

投与方法は動物体幹背部の 12×14 cm を刈毛し、0.9%生理食塩水で湿らせた 10×12 cm のガーゼに検体を広げ貼り付けた。暴露は 1 日 6 時間、週 5 日間で 3 週間実施した。

いずれの投与群においても投与の影響は認められなかった。

本試験での無毒性量は雌雄とも 1000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 33)

(5) 90 日間亜急性神経毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、50、500 及び 5000 ppm:平均検体摂取量は表 11 参照)投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

5000 ppm 投与群雄については、7 匹の動物で死亡の約 2 日前から嗜眠、肛門周囲の汚れ、排便量の減少及び不規則歩行が見られ、投与 63~70 日後に死亡または切迫と殺し、投与 72 日後に残りの 3 匹もと殺した。

表 11 ラット 90 日間亜急性神経毒性試験の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	500 ppm	5000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.4	33.7	352
	雌	4.1	40.7	399

5000 ppm 投与群の雄 7 例が投与 63~70 日後に死亡した。

5000 ppm 投与群の雌雄及び 500 ppm 投与群雄に体重増加抑制がみられた。

5000 ppm 投与群の雄 1 匹の膀胱に淡赤色の液体が観察され、同群における血尿の臨床所見と一致した。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄及び 5000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm(3.4 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm(40.7 mg/kg 体重/日)であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 34)

11. 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)を用いた混餌(原体:0、1、3 及び 10 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 12 に示されている。

褐色色素沈着の大部分は、偏光顕微鏡を用いた観察により、ポルフィリンであることが示唆された。対照群を含む全動物の小葉中心性の肝細胞にリポフスチンが観察されたが、10 mg/kg 体重/日投与群では「顕著」に分類される所見が多く、次いで 3 mg/kg 体重/日にみられた。脾臓リンパ節に色素沈着したマクロファージが 10 及び 3 mg/kg 体重/日投与群にみられたが、主要な褐色色素はポルフィリンであることが示唆された。

本試験において、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄において肝毛細胆管内及びクッパー細胞色素沈着、肝小葉中心性色素沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 35、60)

表 12 イヌ 1 年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> • GGT 減少、ALP 及び AST 増加 • T.Chol 減少 • 尿中 PBG 量及び濃度の増加 • 肝絶対重量増加 • 脾臓暗色化 • 胆嚢中暗色粘性物質/膿様物質 • 胆嚢内石灰沈着、肝マクロファージ色素沈着を伴う小葉間線維症、脾臓リンパ節マクロファージ色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> • GGT 減少、ALP 及び AST 増加 • 尿中 PBG 量及び濃度の増加 • 胆嚢中暗色粘性物質/膿様物質 • 胆嚢内石灰沈着、肝マクロファージ色素沈着を伴う小葉間線維症、脾臓リンパ節マクロファージ色素沈着
3 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> • APTT 短縮 • ALT 増加 • 肝及び脾臓リンパ節の暗色化 • 肝毛細胆管内及びクッパー細胞色素沈着、肝小葉中心性色素沈着、肝マクロファージ色素貪食 	<ul style="list-style-type: none"> • APTT 短縮 • ALT 増加 • 脾臓リンパ節の暗色化 • 肝毛細胆管内及びクッパー細胞色素沈着、肝小葉中心性色素沈着、肝マクロファージ色素貪食
1 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)

Fischer ラット(慢性毒性試験群：一群雌雄各 20 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 50 匹)を用いた混餌(原体：0、20、50、500 及び 5000 ppm：平均検体摂取量は表 13 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。慢性毒性試験の最高用量群については、10000 ppm で試験を開始したが、最大耐量を超えていると判断されたため、10 週目以降、5000 ppm に変更した。また、発がん性試験の最高用量群については、65 週目以降の試験を中止した。

表 13 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	50 ppm	500 ppm	5000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.8	2.1	21.5	314
	雌	1.0	2.5	25.0	344

各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

腫瘍性病変については、対照群と比べて統計学的有意差の認められたものはなかった。
 本試験において、50 ppm 以上投与群の雄で肝細胞色素沈着、500 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制、肝細胞色素沈着等が認められたので、無毒性量は雄で 20 ppm(0.8 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm(2.5 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 36、60)

表 14 ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5000 ppm ¹⁾	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚のチアノーゼ 体重増加抑制 摂餌量低下 α-2 及びβグロブリン増加を伴った血漿 TP 増加、A/G 比低下、Lym、Neu、WBC 及び PLT 増加 ALT 及び AST 増加、GGT 増加、ALP 増加、血漿 TG 減少、TSH 濃度増加、血漿尿素の増加 尿中 PBG 濃度増加 脳、副腎、心、肺、脾及び精巣比重量増加 肝表面粗造 慢性腎症、肝臓クッパー細胞色素沈着、胸骨及び大腿骨骨髓褐色色素沈着、下顎及び腸間膜リンパ節マクロファージ色素沈着、精巣マクロファージ色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量低下 α-2 及びβグロブリン増加を伴った血漿 TP 増加、Lym、Neu、WBC 及び PLT 増加 GGT 増加、ALP 増加、血漿 TG 減少、TSH 濃度増加、血漿尿素の増加、血中 T.Chol 増加 暗黄色尿、尿中 PBG 濃度増加 脳、副腎、心、肺、脾及び腎比重量増加 慢性腎症、肝臓クッパー細胞色素沈着、小葉中心性肝細胞肥大、胸骨及び大腿骨骨髓褐色色素沈着、腸間膜リンパ節マクロファージ色素沈着
500 ppm 以上 ²⁾	<ul style="list-style-type: none"> Ht、Hb、MCH、MCV 及び MCHC 減少 血中 T.Chol 増加 尿中 TP 濃度増加 肝、腎及び甲状腺比重量増加 顆粒腎、腎皮質嚢胞 腎尿細管褐色色素沈着、小葉中心性肝細胞肥大、胃角化亢進 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 Ht、Hb、MCH、MCV 及び MCHC 減少 尿中 TP 濃度増加 肝及び腎比重量増加 肝細胞色素沈着 腎尿細管褐色色素沈着
50 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝細胞色素沈着 	50 ppm 以下毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

¹⁾：慢性毒性試験群のみ ²⁾：発がん性試験群にあつては 500 ppm 投与群

(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(主群：一群雌雄各 52 匹、衛星群：一群雌雄各 16 匹)を用いた混餌(原体：0、20、200 及び 2000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照)投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 15 マウス 18 カ月間発がん性試験の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	200 ppm	2000 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.6	24.3	251
	雌	3.1	30.8	305

2000 ppm 投与群の雌で死亡率が増加した。

各投与群で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)は表 16 に示されている。

2000 ppm 投与群の雌雄で、盲腸、十二指腸、回腸、空腸、腎臓、上皮小体、甲状腺、子宮、副腎、結腸、下顎リンパ節、脾臓及び胃にアミロイド症がみられた。

20 ppm 投与群で認められた肝クッパー細胞色素沈着は、発生頻度及び強度が背景データの範囲内であり、他の関連所見がないことから毒性学的意義があるとは考えられなかった。

肝細胞腺腫及び肝細胞癌については、そのメカニズムを検討するために肝毒性試験及び肝細胞初代培養における酸化ストレス試験が実施された(「14. その他の毒性試験」参照)。その結果、PB と比較すると弱いものの酵素誘導活性が認められたことや、肝細胞の酸化ストレス亢進がないものと考えられたことに加え、遺伝毒性試験の結果よりオキサジアルギルに遺伝毒性はないものと判断されたことから、オキサジアルギルの肝臓に対する発がん性は遺伝毒性メカニズムではないと考えられた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄において肝クッパー細胞色素沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 ppm(雄：2.6 mg/kg 体重/日、雌：3.1 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 37、60)

表 16 マウス 18 カ月間発がん性試験で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
2000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加、Alb 減少 ・ 血中 ALT 及び AST 増加 ・ 尿中 PBG 濃度及び総排泄量の増加 ・ 腎及び肝比重量増加 ・ 肝蒼白化域/巣、腫瘤、腸間膜リンパ節大型化 ・ 腎皮質尿細管細胞質色素沈着、胆嚢内ポルフィリン結晶、アミロイド症、肝大型マクロファージ色素沈着、肝小葉中心性毛細管色素沈着、肝多中 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡率増加 ・ 体重増加抑制 ・ PLT 増加 ・ T.Chol 増加、Alb 減少 ・ 皮膚蒼白化、腹部膨満 ・ 胆嚢内ポルフィリン結晶、アミロイド症、肝大型マクロファージ色素沈着、肝毛細胆管色素沈着(小葉周辺性)

	心性肝細胞肥大、肝斑点状グリコーゲン様/脂肪空胞、肝単細胞壊死、精巣間質マクロファージ色素沈着	
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 肝クッパー細胞色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血球容積及び Hb 減少 ・ 肝及び腎比重量増加 ・ 肝クッパー細胞色素沈着
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

肝臓に認められた腫瘍性病変及び雄における肝細胞腫瘍を有する個体数を表 17 に示されている。

2000 ppm 投与群雄に肝細胞腫瘍の増加がみられ、複数個の肝細胞腫瘍を有する個体数が増加した。

表 17 肝での増殖性及び腫瘍性所見及び肝細胞腫瘍を有する個体数

		雄				雌			
投与量(ppm)		0	20	200	2000	0	20	200	2000
検査動物数		52	52	52	52	52	52	52	52
肝細胞腺腫		10	8	10	31***	0	0	1	2
肝細胞癌		3	5	2	7	0	0	0	0
肝細胞腫瘍を有する動物数	腫瘍 1 個	12	11	6	14				
	腫瘍 2 個	1	2	3	17				
	腫瘍 3 個	0	0	1	1				
	腫瘍 4 個	0	0	0	1				
	合計	13	13	10	33***	0	0	1	2

Fisher の直接確率計算法、*** : p<0.001

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 30 匹)を用いた混餌(原体 : 0、20、50 及び 150 ppm : 平均検体摂取量は表 18 参照)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 18 ラット 2 世代繁殖試験の平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与群		20 ppm	50 ppm	150 ppm
P 世代	雄	1.6	4.0	11.9
	雌	1.8	4.3	13.0
F ₁ 世代	雄	1.7	4.4	13.2
	雌	1.9	4.8	14.3

親動物では、150 ppm 投与群の F₁ 世代雌の 2 匹で全胚吸収、1 匹で全出生児死亡が認め

られた。これら以外に、児動物では投与の影響によると考えられる所見は認められなかった。

本試験において、150 ppm 投与群で全胚吸収及び全出生児死亡が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 50 ppm(P 雄：4.0 mg/kg 体重/日、P 雌：4.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：4.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：4.8 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 38)

(2) 発生毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌 25 匹)の妊娠 6～15 日に強制経口(原体：0、20、80 及び 320 mg/kg 体重/日)投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では 320 mg/kg 体重/日投与群で対照群に比して 11%の体重増加抑制が認められた。

胎児では 320 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められ、矮小児、胎児の蒼白化及び骨化遅延の発現頻度の上昇が認められた。

本試験において、320 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、胎児で低体重、矮小児等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 80 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 39)

(3) 発生毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌 14 匹)の妊娠 6～19 日に強制経口(原体：0、10、80 及び 200 mg/kg 体重)投与する発生毒性試験を実施された。

母動物では 200 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では投与の影響によると考えられる所見は認められなかった。

本試験において、200 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制が認められたので、無毒性量は母動物で 80 mg/kg 体重/日、胎児で 200 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 40)

13. 遺伝毒性試験

オキサジアルギルの細菌を用いた 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 *in vitro* 遺伝子突然変異試験、マウス初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成(UDS)試験及びマウスを用いた小核試験が標準的な方法で行われ、試験結果は全て陰性であった(表 19)。

オキサジアルギルに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 41～45)

表 19 遺伝毒性試験結果概要(原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験 (参照 41)	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	180～11500 µg/ディスク(-S9) 180～5750 µg/ディスク(+S9)	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA98、TA1535、)	10～250 µg/プレート (-/ +S9)	陰性

	(参照 42)	TA1537、TA1538 株		
	遺伝子突然変異試験 (参照 43)	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	12.5~200 µg/mL (-/+S9)	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験 (参照 44)	ICR マウス雄 3 匹	800、2000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 45)	ICR マウス雌雄各 5 匹	500、1000、2000 mg/kg 体重 (24 時間間隔、2 回経口投与)	陰性

注) -/+S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

オキサジアルギルの代謝分解物 B 及び K の細菌を用いた復帰突然変異試験が行われており、試験結果は全て陰性であった(表 20)。(参照 46、47)

表 20 遺伝毒性試験結果概要(代謝分解物)

被験物質	試験	対象	処理濃度	結果
B	復帰突然変異試験 (参照 46)	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA98、TA1535、TA1537、TA102 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	7.81~2500 µg/プレート (-/+S9)	陰性
K	復帰突然変異試験 (参照 47)	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA98、TA1535、TA1537、TA102 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	15.6~500 µg/プレート (-/+S9)	陰性

注) -/+S9 : 代謝活性系存在下及び非存在下

14. その他の毒性試験

(1) ラットの培養肝細胞におけるプロトポルフィン IX の蓄積

ラットの肝細胞の初代培養における検体のプロトポルフィリノーゲン酸化酵素 (protox) 活性抑制及びその結果生じるプロトポルフィン IX の蓄積を検査したところ、添加濃度 27.5 µmol/L 以上で有意な影響が観察された。無影響濃度は 13.8 µmol/L であった。(参照 48)

(2) ラット及びマウスの肝ミクロソームの総チトクローム P-450 含量、CYP1A、CYP3A 及び CYP2B 活性に及ぼすオキサジアルギルの影響(*in vitro* 試験)

NADPH 生成系の存在又は非存在下(代謝活性化がない)で、ラット及びマウスの肝ミクロソームをオキサジアルギルで処理し、総チトクローム P-450 含量、CYP1A、CYP3A 及び CYP2B 活性に及ぼすオキサジアルギルの影響を検討した。

NADPH 生成系の存在下では、PB の投与により酵素誘導されたラット及びマウスのミクロソーム中の総チトクローム P-450 の含量が低下した。NADPH 生成系の非存在下では、未変化のオキサジアルギルは総チトクローム P-450 含量に顕著な影響を及ぼさなかった。ラットとマウスを比較すると、ラットにおいて顕著な総チトクローム P-450 含量の低下がみられた。

また、NADPH 生成系の存在下では、ラットにおける CYP1A 活性、ラット及びマウスにおける CYP3A 活性及び CYP2B 活性が顕著に低下したが、マウスにおける CYP1A 活性の低下は軽度であった。NADPH 生成系の非存在下では、ラット及びマウスにおける CYP1A 活性、CYP3A 活性及び CYP2B 活性の低下は軽度であった。

これらの酵素活性阻害は、オキサジアルギルによる直接作用とは考えられないことから、総チトクローム P-450 含量の低下、CYP1A、CYP3A 及び CYP2B の阻害には、オキサジアルギルの代謝物が介在することが示唆された。(参照 49)

(3) マウスを用いた肝毒性試験

ICR マウス(一群雌雄各 5 匹)を用いた混餌 [原体 : 0、200、2000 及び 7000 ppm(雄 : 0、30.0、291 及び 1030、雌 : 0、31.9、329 及び 1180 mg/kg 体重/日に相当)] 投与による 14 日間肝毒性試験が実施された。

肝細胞増殖については PCNA 染色により確認した結果、7000 ppm 投与群の雌雄では有意な増加が認められ、2000 ppm 投与群の雌雄では増加傾向が認められたが有意差はなかった。細胞増殖が認められた 7000 及び 2000 ppm 投与群では、肝肥大、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞有糸分裂の増加及び褐色色素沈着等が認められた。

また、オキサジアルギル投与により、CYP2B 及び CYP3A の誘導を伴う総チトクローム P-450 濃度の増加が認められたが、酵素誘導活性は PB と比較するとはるかに弱いものであった。(参照 50 ~ 51)

(4) ラットを用いた肝毒性試験

Fischer ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いた混餌 原体:0、200、6000 及び 20000 ppm(雄: 0、15.5、448 及び 1470、雌 : 0、18.1、521 及び 1680 mg/kg 体重/日に相当)] 投与による 14 日間肝毒性試験が実施された。

20000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が、6000 ppm 以上投与群の雌雄で肝比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、CYP1A、CYP2B 及び CYP3A の誘導、PROD 及び BROD の増加が、200 ppm 以上投与群の雌雄で肝細胞有糸分裂、肝ミクロソーム画分中 P-450 濃度の減少が、雌で MROD 及び EROD の減少が認められた。また、投与 4 日後の PCNA 染色の結果、陽性となる細胞は 20000 ppm 投与群において高く、陽性細胞の殆どは G1 期から S 期にあった。

オキサジアルギルの投与により CYP1A、CYP2B 及び CYP3A の誘導並びに PROD 及び BROD の誘導も認められたが、オキサジアルギルの誘導活性は PB と比べて弱いものであると考えられた。(参照 52)

(5) ラット・マウスの肝細胞初代培養における酸化ストレス試験

Fischer ラット(雄 3 匹)及び ICR マウス(雄 3 匹)の肝細胞初代培養を用いて、活性酸素種及び GSH 濃度を測定したところ、活性酸素種の生成を誘発することはなく、酸化ストレスに対し防御的役割を担う GSH 濃度への影響は認められなかったことから、オキサジアルギル投与による肝細胞の酸化ストレス亢進はないものと考えられた。(参照 53)

(6) ラットを用いた 2 週間 UDPGT 誘導試験

Fischer ラット(一群雌雄各 16 匹)を用いた混餌[原体 : 0 及び 20000 ppm(0 及び 1400 mg/kg 体重/日に相当)] 投与による 1 または 2 週間の UDPGT 誘導試験が実施された。なお、UDPGT 誘導能に対する陽性対照として PB 1000 ppm(72.5 mg/kg 体重/日に相当)を同様の方法で投与した。

20000 ppm 投与群では体重増加抑制、摂餌量減少、肝の肥大及び暗調化、脾の腫大、肝絶対重量及び比重量増加及び UDPGT 活性の上昇がみられた。UDPGT 活性の上昇は、4-ヒドロキシビフェニルを基質とした場合の方が 4-ニトロフェノールの場合よりも顕著であった。

PB 投与群では、よろめき歩行、肝の肥大、肝絶対重量及び比重量増加及び UDPGT 活性の上昇がみられた。

以上の結果より、オキサジアルギルを高用量で投与した場合に PB と同様、肝ミクロソーム UDPGT 活性を上昇させる可能性が示唆された。(参照 54)

(7) 28 日間混餌投与によるマウス肝へのポルフィリン蓄積検討

ICR 雄マウス(一群各 20 匹)を用いた混餌 原体:0 及び 7000 ppm(0 及び 971 mg/kg 体重/日に相当)] 投与による 28 日間のポルフィリン蓄積検討試験が実施された。

7000 ppm 投与群では全生存動物 18 匹の肝に肥大及び暗調化、12/18 匹の肝に小葉構造明瞭化が認められ、肝絶対重量及び比重量が増加した。病理組織学的検査において 7000 ppm 投与群の全生存動物に肝の小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞/マクロファージ内褐色色素が認められた。褐色色素は HE 染色切片の偏光顕微鏡観察において屈折性を示した。

全計画殺動物の肝臓の一部を凍結後、ホモジナイズし HPLC にてプロトポルフィリン IX 量を測定した。その結果、投与群のプロトポルフィリン IX 含量は対照群と比べ有意に増加した(対照群の約 1000 倍)。

凍結した肝試料を使用し、総グルタチオン含量を測定した。その結果、投与群の総グルタチオン量は、対照群に比較し有意に増加した(29%増加)。しかし、総グルタチオン含量が低下する場合は、酸化的ストレスが疑われるが、増加の毒性学的意義は不明であった。

以上の結果より、オキサジアルギルを 7000 ppm の用量でマウスに 28 日間連続混餌投与した場合、肝臓におけるポルフィリンの蓄積が誘導されることが確認された。(参照 55)

III. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「オキサジアルギル」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、投与後 72 時間に 79～94%TAR が排出された。主な排泄経路は、糞中、次いで尿中であり、呼気中の排泄は僅かであった。組織内分布では肝、脂肪、副腎、ハーダー腺、皮膚・被毛に高く分布した。主要代謝経路は *O*-脱プロピニル化、*tert*-ブチル基の酸化及びグルクロン酸または硫酸抱合であった。

イネ、ひまわり及びレモンを用いた植物体内運命試験において、オキサジアルギル及びその代謝物は植物体内において殆ど移動しないと考えられた。植物体での主要な残留物はオキサジアルギルであった。

土壌中運命試験において、好氣的土壌では推定半減期は 15～72 日、嫌氣的湛水土壌では水相で 0.9 日、土壌中で 114 日であった。主要分解物は B、K、L 及び M であった。

オキサジアルギルは土壌に強く吸着され、オキサジアルギルとその分解物は土壌表層に留まり、地下への浸透移行は起こりにくいと考えられた。

水中光分解試験において、推定半減期は 25.5～44.9 時間であった。主な分解物は B 及び O であった。

洪積火山灰・軽埴土、洪積・埴壤土及び洪積花崗岩・砂壤土を用いてオキサジアルギル及び分解物 B 及び K を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。オキサジアルギルの推定半減期は 1 日以内～19 日であった。

水稻を用いてオキサジアルギル及び代謝物 K を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。玄米及び稲わらの残留量はいずれも定量限界未満であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.017 ppm であった。

オキサジアルギルの急性経口 LD₅₀ はラット及びマウスの雌雄で 5000 mg/kg 体重超、経皮 LD₅₀ はラットの雌雄で 2000 mg/kg 体重超、吸入 LC₅₀ はラットの雌雄で 5.16 mg/L 超であった。代謝物 B 及び K の急性経口 LD₅₀ はいずれもラットの雌雄で 2000 mg/kg 体重超であった。急性神経毒性試験における無毒性量は、ラットの雌雄で 2000 mg/kg 体重であった。

亜急性毒性試験で得られた無毒性量は、ラットで 5.36 mg/kg 体重/日、マウスで 37.0 mg/kg 体重/日、イヌで 10.4 mg/kg 体重/日、ウサギにおける亜急性経皮毒性試験の無毒性量は 1000 mg/kg 体重/日、ラットにおける亜急性神経毒性試験の無毒性量は 3.4 mg/kg 体重/日であった。

慢性毒性及び発がん性試験で得られた無毒性量は、ラットで 0.8 mg/kg 体重/日、マウスで 2.6 mg/kg 体重/日、イヌで 1 mg/kg 体重/日であった。

オキサジアルギルは、肝臓のヘム合成に關与するポルフィリン代謝及び肝代謝系へ影響を及ぼし、その結果、肝臓、腎臓、単球・食細胞系及び關連する項目に影響が認められ、マウス、ラット及びイヌとともにポルフィリンが蓄積すると考えられた。

マウスを用いた試験では肝細胞腺腫及び肝細胞癌の増加が認められた。遺伝毒性試験の結果よりオキサジアルギルに遺伝毒性はないものと判断されたことから、オキサジアルギルの肝臓に対する発がん性は遺伝毒性メカニズムではないと考えられた。マウスでみられた肝腫瘍発現の機序として、細胞の初期増殖活性の増大、持続的肝障害と細胞再生及びチトクローム P-450 等の肝薬物代謝酵素の変化が關与している可能性が考えられた。

ラットを用いた試験では甲状腺ホルモンの変化が認められたが、病理組織学的には軽度の過形成のみであり、腫瘍性病変の発生は認められなかった。

ラットを用いた2世代繁殖試験で得られた無毒性量は、親動物及び児動物とも4.0 mg/kg 体重/日であった。

発生毒性試験で得られた無毒性量は、ラットの母動物及び胎児とも80 mg/kg 体重/日、ウサギの母動物で80 mg/kg 体重/日、胎児で200 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は認められなかった。

遺伝毒性試験として、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 *in vitro* 遺伝子突然変異試験、マウス初代培養肝細胞を用いたUDS試験及びマウスを用いた小核試験が標準的な方法で行われ、試験結果は全て陰性であったことから、オキサジアルギルに遺伝毒性はないものと考えられた。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をオキサジアルギル(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21に示されている。

表 21 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 ¹⁾
ラット	90 日間亜急性 毒性試験	雄：5.36 雌：6.09	雄：13.5 雌：15.5	雌雄：T4 増加
	90 日間亜急性 神経毒性試験	雄：3.4 雌：40.7	雄：33.7 雌：339	雌雄：体重増加抑制
	2年間慢性毒性 /発がん性併合 試験	雄：0.8 雌：2.5	雄：2.1 雌：25.0	雄：肝細胞色素沈着 雌：体重増加抑制、肝細胞色素 沈着等 (発がん性は認められない)
	2世代繁殖試験	親・児動物 P 雄：4.0 P 雌：4.3 F ₁ 雄：4.4 F ₁ 雌：4.8	親・児動物 P 雄：11.9 P 雌：13.0 F ₁ 雄：13.2 F ₁ 雌：14.3	親・児動物：全胚吸収及び全出 生児死亡
	発生毒性試験	母動物：80 胎児：80	母動物：320 胎児：320	母動物：体重増加抑制 胎児：低体重、矮小児等 (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：- 雌：37.0	雄：29.1 雌：363	雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：肝比重量増加、小葉中心性 肝細胞肥大
	18 カ月間発が ん性試験	雄：2.6 雌：3.1	雄：24.3 雌：30.8	雌雄：肝クッパー細胞色素沈 着 (雄：肝細胞腺腫増加)
イヌ	28 日間亜急性 毒性試験	雄：10.7 雌：10.4	雄：92.5 雌：69.3	雌雄：体重増加抑制、摂餌量低 下等
	1年間慢性毒性 試験	雄：1 雌：1	雄：3 雌：3	雌雄：肝毛細胆管内及びクッ パー細胞色素沈着、肝小葉中 心性色素沈着等
ウサギ	発生毒性試験	母動物：80 胎児：200	母動物：200 胎児：-	母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

¹⁾：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。 -：無毒性量または最小毒性量は求められなかった。

食品安全委員会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.8 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 0.008 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.008 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)	混餌投与
(無毒性量)	0.8 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

< 別紙 1 : 代謝物/分解物等略称 >

略称	名称
B	5- <i>tert</i> -ブチル-3-(2,4-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
D	3-(2,4-ジクロロ-5-プロパルギルオキシフェニル)-5-(2-ヒドロキシメチルプロパン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
E	3-(2,4-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル)-5-(2-ヒドロキシメチル-プロパン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
F	2-{3-(2,4-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オキソ-5-イル}-2-メチルプロピオン酸
H	3-(2,4-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル)-5-(2-ヒドロキシメチルプロパン-2-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オンのグルクロン酸抱合体(代謝物 E のグルクロン酸抱合体)
I	5- <i>tert</i> -ブチル-3-(2,4-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オンのグルクロン酸抱合体(代謝物 B のグルクロン酸抱合体)
J	5- <i>tert</i> -ブチル-3-(2,4-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オンの硫酸抱合体(代謝物 E の硫酸抱合体)
K	5- <i>tert</i> -ブチル-3-(2,4-ジクロロ-5-メトキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
L	5- <i>tert</i> -ブチル-3-(5-アリルオキシ-2,4-ジクロロ)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
M	5- <i>tert</i> -ブチル-3-[2,4-ジクロロ-5-(2-ヒドロキシプロピルオキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
N	2,2-ジメチルプロピオン酸 <i>N</i> -(2,4-ジクロロ-5-プロパルギルオキシフェニル)ヒドラジド
O	6-クロロ-5-プロパルギルオキシ-3-(2,2-ジメチルプロピオアミド)-2-ベンゾオキサゾリン

< 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
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))
BCF	生物濃縮係数
BROD	ベンゾキシレゾルフィン脱ベンジル化酵素
CYP	チトクローム P-450
EROD	エトキシレゾルフィン脱エチル化酵素
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ターゼ(γ-GPT))
GSH	還元型グルタチオン
Hb	ヘモグロビン(血色素量)
His	ヒスタミン
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MROD	メトキシレゾルフィン脱メチル化酵素
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸(還元型)
Neu	好中球数
PB	フェノバルビタール
PBG	ポルホビリノーゲン
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数

PROD	7-ペントキシレゾルフィン脱ペンチル化酵素
T _{1/2}	消失半減期
T3	総トリヨードチロニン
T4	総チロキシン
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
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

< 参照 >

- 1 農薬抄録「オキサジアルギル」：バイエルクロップサイエンス(株)、2003年、一部公表予定(URL：<http://www.fsc.go.jp/hyouka/iken.html#02>)
- 2 オキサジアルギルを用いたラットにおける代謝(血中薬物動態および4時点での組織内分布を含む)：Rhone-Poulenc Secteur Agro Sophia Antipolis(仏国)、1995年、未公表
- 3 オキサジアルギルを用いたラットにおける胆汁排泄試験：Aventis CropScience Sophia Antipolis(仏国)：2000年、未公表
- 4 ラットおよびマウスの肝スライスを用いた¹⁴C-標識オキサジアルギルの*in vitro*代謝試験：Bayar CropScience Sophia Antipolis Antipolis(仏国)：2000年、未公表
- 5 オキサジアルギルを用いた稲における代謝試験：Rhone-Poulenc Agriculture(英国)、1996年、未公表
- 6 オキサジアルギルを用いたひまわりにおける代謝試験：Rhone-Poulenc Agriculture (英国)、1995年、未公表
- 7 オキサジアルギルを用いたレモンにおける代謝試験：Rhone-Poulenc Agriculture(英国)、1995年、未公表
- 8 好氣的土壌代謝：Corning Hazleton Europe(英国)、1995年、未公表
- 9 嫌気性土壌代謝：Rhone-Poulenc Agriculture(英国)、1997年、未公表
- 10 主要代謝物の好気性土壌代謝：Rhone-Poulenc Agriculture(英国)、1997年、未公表
- 11 土壌吸着性試験：(株)化学分析コンサルタント、1998年、未公表
- 12 4種土壌を用いたリーチング試験：Rhone-Poulenc Agriculture(英国)、1996年、未公表
- 13 加水分解試験：Rhone-Poulenc Secteur Agro Sophia Antipolis(仏国)、1996年、未公表
- 14 水中光分解試験(滅菌水)：Rhone-Poulenc Secteur Agro Sophia Antipolis(仏国)、1996年、未公表
- 15 水中光分解試験(自然水)：日曹分析センター、1998年、未公表
- 16 オキサジアルギルの土壌残留試験成績：(株)化学分析コンサルタント、2003年、未公表
- 17 オキサジアルギルの作物残留試験成績：(財)残留農薬研究所、2003年、未公表
- 18 オキサジアルギルの作物残留試験成績：(株)化学分析コンサルタント、2003年、未公表
- 19 一般薬理試験：(株)帝人バイオ・ラボラトリーズ、1998年、未公表
- 20 マウスにおける経口急性毒試験(GLP対応)：(財)食品農医薬品安全性評価センター、1998年、未公表
- 21 ラットにおける経口急性毒試験(GLP対応)：Pharmaco LSR(英国)、1995年、未公表
- 22 ラットにおける経皮急性毒試験(GLP対応)：Pharmaco LSR(英国)、1995年、未公表
- 23 ラットにおける吸入急性毒試験(GLP対応)：Pharmaco LSR(英国)、1995年、未公表
- 24 ラットを用いた急性経口毒性試験(代謝物 B)(GLP対応)：Rhone-Poulenc Secteur Agro Sophia Antipolis(仏国)、1998年、未公表
- 25 ラットを用いた急性経口毒性試験(代謝物 K)(GLP対応)：Rhone-Poulenc Secteur Agro Sophia Antipolis(仏国)、1998年、未公表
- 26 急性神経毒性試験(GLP対応)：Huntington Life Science(米国)、1997年、未公表
- 27 ウサギを用いた眼一次刺激性試験(GLP対応)：Pharmaco LSR(英国)、1995年、未公表
- 28 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験(GLP対応)：Pharmaco LSR(英国)、1995年、未公表

- 29 モルモットを用いた感作性試験(GLP 対応) : Huntingdon Life Science(英国)、1996 年、未公表
- 30 マウスを用いた亜急性毒性試験(GLP 対応) : Rhone-Poulenc Secteur Agro Sophia(仏国)、1994 年、未公表
- 31 ラットを用いた亜急性毒性試験(GLP 対応) : Rhone-Poulenc Secteur Agro Sophia Antipolis(仏国)、1994 年、未公表
- 32 イヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験 : Rhone-Poulenc Secteur Agro(仏国)、1994 年、未公表
- 33 ウサギを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験(GLP 対応) :Huntington Life Sciences(米国)、1997 年、未公表
- 34 反復経口投与神経毒性試験(GLP 対応) : Huntington Life Sciences(米国)、1997 年、未公表
- 35 ビーグル犬を用いた 52 週間経口投与慢性毒性試験(GLP 対応) : Huntington Life Sciences(英国)、1996 年、未公表
- 36 ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性・発癌性試験(GLP 対応) : Huntington Life Sciences(英国)、1997 年、未公表
- 37 マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験 (GLP 対応) : Huntington Life Sciences(英国)、1997 年、未公表
- 38 ラットにおける 2 世代繁殖試験(GLP 対応) : Huntington Life Sciences(英国)、1996 年、未公表
- 39 ラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Secteur Agro Sophia Antipolis(仏国)、1996 年、未公表
- 40 ウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Secteur Agro Sophia Antipolis(仏国)、1996 年、未公表
- 41 細菌を用いた DNA 修復試験(GLP 対応) : (財)食品農医薬品安全性評価センター、1998 年、未公表
- 42 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Secteur Agro Sophia Antipolis(仏国)、1993 年、未公表
- 43 マウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異原性試験(GLP 対応) : Hazleton Europe(英国)、1994 年、未公表
- 44 マウス初代培養肝細胞を用いた DNA 合成(UDS)試験(GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd、2001 年、未公表
- 45 マウスを用いた小核試験(GLP 対応) : Hazleton Europe(英国)、1994 年、未公表
- 46 細菌を用いた復帰変異性試験(代謝物 B)(GLP 対応) : Rhone-Poulenc Secteur Agro Sophia Antipolis(仏国)、1993 年、未公表
- 47 細菌を用いた復帰変異性試験(代謝物 K)(GLP 対応) : Rhone-Poulenc Secteur Agro Sophia Antipolis(仏国)、1993 年、未公表
- 48 ラットの培養肝細胞におけるプロトポルフィリン IX の蓄積(GLP 対応) : Aventis CropScience Sophia Antipolis(仏国)、2000 年、未公表
- 49 ラット及びマウスの肝ミクロソームの CYP1A、CYP2B、CYP3A 活性及び総チトクローム P-450 含量に及ぼすオキサジアルギルの影響(*in vitro* 試験)(GLP 対応) : Bayer

- CropScience Sophia Antipolis(仏国)、2000 年、未公表
- 50 マウスを用いた肝毒性試験：Rhone-Poulenc Secteur Agro Sophia Antipolis(仏国)、1994 年、未公表
- 51 マウスを用いた肝毒性試験(PCNA 染色)：Bayar CropScience Sophia Antipolis(仏国)、2003 年、未公表
- 52 ラットを用いた肝毒性試験(メカニズム試験)：Rhone-Poulenc Secteur Agro Sophia Antipolis(仏国)、1994 年、未公表
- 53 ラット・マウスの肝細胞初代培養における酸化ストレス試験(GLP 対応)：Bayar CropScience Sophia Antipolis Antipolis(仏国)、2003 年、未公表
- 54 ラットを用いた 2 週間 UDPGT 誘導試験：残留農薬研究所(日本)、2004 年、未公表
- 55 28 日間混餌投与によるマウス肝へのポルフィリン蓄積検討(GLP 対応)：Bayar CropScience(仏国)、2006 年、未公表
- 56 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
- 57 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
- 58 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
- 59 農薬要覧：日本植物防疫協会、2003 年
- 60 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 20 回会合資料 5(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai20/dai20kai-siryou5.pdf>)
- 61 「オキサジアルギル」、「ボスカリド」及び「ピラクロストロピン」の食品衛生法(昭和 22 年法律第 233 号)第 7 条第 1 項の規定に基づく、食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について：食品安全委員会第 21 回会合資料 2-1(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai21/dai21kai-siryou2-1.pdf>)
- 62 食品安全委員会農薬専門調査会第 4 回会合(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai4/index.html>)
- 63 オキサジアルギルの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について：バイエルクロップサイエンス(株)、2004 年、未公表
- 64 食品安全委員会農薬専門調査会第 30 回会合 (URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai30/index.html>)
- 65 オキサジアルギルの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について：バイエルクロップサイエンス(株)、2006 年、未公表
- 66 食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二会第 4 回会合(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai4/index.html)
- 67 オキサジアルギルの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について：バイエルクロップサイエンス(株)、2007 年、未公表
- 68 食品安全委員会農薬専門調査会総合評価第二会第 11 回会合 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/sougou2_dai11/index.html)
- 69 食品健康影響評価に係る追加資料の提出について(平成 19 年 8 月 16 日付け 食安基発第 0816006 号)
- 70 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 25 回会合(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai25/index.html)