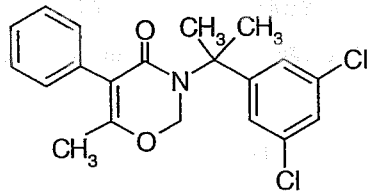


オキサジクロメホン

1. 品目名：オキサジクロメホン (oxaziclomefone)

2. 用途：除草剤

3. 構造式及び物性



分子式 : $C_{20}H_{19}Cl_2NO_2$

分子量 : 376.3

水溶解度 : 0.15mg/L(蒸留水、20°C)

分配係数 : $\log P_{ow}=3.7$

蒸気圧 : $1.6 \times 10^{-8} Pa(25^\circ C)$

(メーカー提出資料より)

4. 吸収・分布・代謝・排泄

(1) 動物

F344 ラットを用いた経口 (2mg/kg) 投与による試験において、血中濃度の T_{max} は 1.85~2.63 時間、 C_{max} は 0.06~0.13 μg eq./g、 $T_{1/2}$ は 10~14 時間である。投与 144 時間後の組織内濃度は肝、腎、脂肪で高く、それぞれ 0.02~0.04 μg eq./g、0.01~0.02 μg eq./g、0.01~0.07 μg eq./g である。排泄は速やかで投与 48 時間以内に尿中に 3~8%、糞中に 77~93%が排泄される。また投与 144 時間後以内に尿中に 3~10%、糞中に 86~97%が排泄され、糞中排泄の一部は吸収後の胆汁排泄によると考えられる。主要な代謝経路は、6-位メチル基及びフェニル基 4-位の水酸化である。

(2) 植物

水稻を用いた試験において、水面処理 (240g a.i./ha) 120 日後 (登熟期) の残留放射能は、可食部の玄米部で 0.003~0.019ppm である。

稲幼苗を用いた試験において、水面処理 (0.002ppm) 168 時間後には処理量の 52.6%の吸収が認められ、茎葉部へは吸収された放射能の 40%の移行が認められる。主要な代謝経路は、6-位メチル基及びフェニル基 4-位の水酸化及びそれに続く天然成分への取り込みである。

(3) その他

上記を含め、別添 1 に示した試験成績が提出されている。

5. 安全性

(1) 単回投与試験

急性経口 LD₅₀ は、マウス及びラットで >5000mg/kg と考えられる。

(2) 反復投与／発がん性試験

ICR マウスを用いた混餌 (10、150、800ppm) 投与による 18 ヶ月の発がん性試験において、800ppm 投与群の雌雄で肝重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大及び星細胞褐色色素沈着が、雄で肝の腫大及び腫瘤、肝単細胞壊死、びまん性肝細胞肥大、好酸性肝細胞小増殖巣、肝細胞腺腫及び肝細胞がんが、雌で小葉中間帯肝細胞脂肪化が認められる。本試験における無毒性量は 150ppm (14.7mg/kg/day) と考えられる。

Fischer ラットを用いた混餌 (25、500、2500ppm) 投与による 24 ヶ月間の反復投与／発がん性併合試験において、2500ppm 投与群の雌雄で肝の暗調化、びまん性肝細胞脂肪化、肝細胞小増殖巣、慢性腎症の増加及び腎の表面粗造が、雄で γ -GTP、血中総蛋白、腎重量の増加、肝腫大、肝細胞腺腫及び肝細胞がんが、雌で体重増加抑制、血小板数の増加、血中トリグリセリドの減少、尿 pH の低下、肝重量の増加及び肝小肉芽腫が、500ppm 以上の投与群雌雄で肝重量の増加及びびまん性肝細胞肥大が、雄で血中 T.Chol 及びトリグリセリドの減少が、雌で血中総蛋白及び腎重量の増加が認められる。本試験における無毒性量は 25ppm (0.906mg/kg/day) と考えられる。

また、これら本試験で認められる肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発生機序を、マウス及びラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導能試験、ラット用いた活性酸素産生能測定試験及び肝細胞間ギャップ結合蛋白測定試験、ラットを用いた肝細胞増殖活性試験にて確認した結果、薬物代謝による酵素誘導がフェノバルビタール系の酵素誘導を有すること、肝のギャップ結合蛋白 CX32 が減少すること、細胞増殖が可逆的であること、及び遺伝毒性試験の結果が全て陰性であったことなどから総合的に判断すると、非遺伝毒性メカニズムであると考えられる。

ビーグル犬を用いた強制経口 (5、50、500mg/kg) 投与による 52 週間反復投与試験において、500mg/kg 投与群の雌雄において血中 T.Chol の低下及び ALP の増加が、雄で体重増加抑制が、雌で肝比重量の増加が認められる。本試験における無毒性量は 50mg/kg/day と考えられる。

(3) 繁殖試験

SD ラットを用いた混餌 (25、500、2500ppm) 投与による 2 世代繁殖試験において、親動物では 2500ppm 群の雌で小葉中心性肝細胞肥大が、500ppm

以上投与群の雌雄で肝重量の増加が、雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められる。児動物では 500ppm 以上投与群の雌雄で肝重量の増加が認められる。繁殖に対する影響は認められない。本試験における無毒性量は 25ppm (2.2mg/kg/day) と考えられる。

(4) 催奇形性試験

SD ラットを用いた強制経口 (100、300、1000mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 1000mg/kg 投与群で体重増加抑制及び摂餌量低下が認められる。胎児動物では本薬投与による影響は認められない。本試験における無毒性量が母動物で 300mg/kg/day、胎児動物で 1000mg/kg/day と考えられる。

ニュージーランドホワイトウサギを用いた強制経口 (100、300、1000mg/kg) 投与による催奇形性試験において、母動物では 1000mg/kg 投与群で体重増加抑制及び摂餌量の低下が認められる。胎児動物では本薬投与による影響は認められない。本試験における無毒性量は母動物で 300mg/kg/day、胎児で 1000mg/kg/day と考えられる。

(5) 遺伝毒性試験

Rec-assay、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞(CHL)を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が行われており、結果はいずれも陰性であった。

(6) その他

上記を含め、別添 1 に示した試験成績が提出されている。

6. ADIの設定

以上の結果を踏まえ、次のように評価する。

無毒性量	0.906mg/kg/day
動物種	ラット
投与量/投与経路	25ppm/混餌
試験期間	24ヶ月間
試験の種類	反復投与/発がん性併合試験
安全係数	100
ADI	0.0090mg/kg/day

7. 基準値案

別添2の基準値案のとおりである。基準値案の上限まで本農薬が残留したすべての農作物を摂食すると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算すると、摂取される農薬の量（理論最大摂取量）のADIに対する比は、7.0%以下である。

(別添1)

資料番号	試験の種類 および 試験期間		投与方法	供試生物	1群当り 供試数	投与量 (mg/kg)	試験* 機関 (報告年)
1 (GLP)	急性毒性	14 日 間 観 察	経口	ラット	♂♀各6	5000	IET (1993)
2 (GLP)	急性毒性		経口	マウス	♂♀各5	5000	IET (1993)
3 (GLP)	急性毒性		経皮	ラット	♂♀各6	2000	実生研 (1993)
4 (GLP)	亜急性毒性 13週間		混餌	ラット	♂♀ 各12	0, 50, 300, 1800, 10000 ppm ♂; 0, 3.110, 18.62, 113.7, 643 ♀; 0, 3.627, 21.55, 129.2, 734	IET (1995)
5 (GLP)	亜急性毒性 13週間		経口	イヌ	♂♀各4	0, 10, 100, 1000	RPA (1997)
6 (GLP)	慢性・発がん性 104週間		混餌	ラット	♂♀ 各75	0, 25, 500, 2500 ppm ♂;0.906, 18.34, 94.4 ♀;1.137, 22.48, 116.7	IET (1998)
7 (GLP)	発がん性 78週間		混餌	マウス	♂♀ 各65	0, 10, 150, 800 ppm ♂;1.026, 15.79, 86.08 ♀;0.954, 14.70, 77.40	IET (1998)
8 (GLP)	慢性毒性 52週間		経口	イヌ	♂♀各4	0, 5, 50, 500	CIT (1998)
9 (GLP)	繁殖性		混餌	ラット	F0 ; ♂ ♀ 各28 F1 ; ♂ ♀ 各24	0, 25, 500, 2500 ppm F0♂;0, 2.2, 41, 204 ♀;0, 2.3, 46, 232 F1♂;0, 2.4, 49, 248 ♀;0, 2.7, 54, 270	IRI (1998)
10 (GLP)	催奇形性		経口	ラット	♀22	0. 100, 300, 1000	LSR (1995)
11 (GLP)	催奇形性		経口	ウサギ	♀23	0. 100, 300, 1000	RPA (1996)

* 試験機関 IET ; (財)残留農薬研究所、 IRI ; Inveresk Research (英国)、
RPA ; Rhone-Poulenc Agro (仏国)、 LSR ; Pharmaco LSR Limited (英国)
CIT ; Centre International de Toxicologie (仏国)

資料 番号	試験の種類 および 試験期間		投与 方法	供試 生物	1 群当り 供試数	投与量 (mg/kg)	試験* 機関 (報告年)	
12 (GLP)	変異 原性	復帰変異 (Ames-test)	In vitro	サルモネラ菌 A1535, TA1537、98、TA100、 大腸菌;2uvrA		156.25~5000 μ g/plate	IRI (1993)	
13 (GLP)		染色体異常	In vitro	CHL		-S9; 6.25~200g/plate +S9; 6.25~100 μ g/plate	IRI (1994)	
14 (GLP)		小核試験	経口	マウス	♂♀各 5- 8* *高用量 のみ	500、1000、2000 mg/kg/day	IRI (1993)	
15 (GLP)		DNA 修復	In vitro	枯草菌;17、M-45		125, 250、500、1000、2000 μ g/disk	三菱油化 BCL (1994)	
16	生体 の機能に 及ぼす影 響	中枢 神経系	経口	一般症状 (Urwin 法)	マウス	♂5	500, 1500, 5000	安評 センター (1998)
				自発運動量 (スパーメックス)	マウス	♂8		
				痙攣誘発(電 撃痙攣)	マウス	♂10		
				体温(直腸温)	ラット	♂6		
				呼吸、循環器系	ラット	♂6		
		自律神経系、 摘出平滑筋	in vitro	モルモット	♂5	0, 0.01, 0.1, 1 mg/ml		
		消化器系 (小腸輸送能)	経口	マウス	♂10	500, 1500, 5000		
		骨格筋(懸垂動作)		マウス	♂10			
血液凝固能	ラット	♂6						

* 試験機関 IET ; (財)残留農薬研究所、IRI ; Inveresk Research (英国)、
RPA ; Rhone-Poulenc Agro (仏国)、LSR ; Pharmaco LSR Limited (英国)
CIT ; Centre International de Toxicologie (仏国)

資料 番号	試験の種類 および 試験期間	投与 方法	供試 生物	1 群 当り 供試数	投与量 (mg/kg)	試験* 機関 (報告年)
17 (GLP)	肝代謝酵素誘導能 2週間	混餌	マウス	♂6	1、10、150、800 ppm	IET (1999)
					1.54, 25.0, 121	
18 (GLP)	肝細胞増殖試験 2週間	混餌	ラット	♂6	0,50,500,2500,10000ppm	IET (1999)
					0, 2.90, 29.0, 147, 590	
19	肝代謝酵素誘導能 2週間	混餌	ラット	♂6	0,50,500,2500,10000ppm	IET (1999)
20 (GLP)	亜急性毒性 13週間 肝細胞増殖試験	混餌	ラット	♂10	0, 2.90, 29.0, 147, 590	IET (1999)
					0, 3.110, 18.62, 113.7, 643	
21 (GLP)	慢性・発がん性 104週間 肝細胞増殖試験	混餌	ラット	♂10	0,25, 500, 2500ppm	IET (1999)
					0.906, 18.34, 94.4	
22	活性酸素産生能 肝細胞間ギャップ結 合蛋白測定	混餌	ラット	♂10	0,50, 500, 2500, 10000ppm	IET (1999)
					0,3.53, 35.3, 174, 707	

* 試験機関 IET ; (財)残留農薬研究所

資料 番号	試験の 種類	供試動植物等	試験項目 方法等	試験機関 報告年
M-1	動物代謝	ラット	糞尿排泄 血中動態 組織内分布動態 胆汁排泄 代謝 PH/DC体 1000mg/kg 単回投与 2mg/kg 単回/反復投与	Rhone-Poulenc Agro 1998
M-2	植物代謝	水稻 (幼苗)	水耕法 0.002ppm PH体処理 吸収移行 代謝	第一化学薬品(株) 1995年
M-3	植物代謝	水稻	土耕法 PH,DC体 80、240g ai/ha 湛水土壌処理 吸収・移行・残留 代謝	(財)残留農薬研究 所 1998年

a PH体；オキサジメチルのフェニル環炭素を¹⁴Cでユニフォーム標識した化合物

b DC体；オキサジメチルのジクロロフェニル環炭素を¹⁴Cでユニフォーム標識した化合物

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	備考
				登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
米(玄米をいう)	0.1		○	0.1				
小麦 大麦 ライ麦 とうもろこし そば 上記以外の穀類								
大豆 小豆類(いんげん、ささげを含む) えんどう そらめめ らつかせい 上記以外の豆類								
ばれいしょ さといも類(やつがしらを含む) かんしょ やまいも(長いもをいう) こんにゃくいも 上記以外のいも類								
てんさい さとうきび								
だいこん類(ラディッシュを含む)の根 だいこん類(ラディッシュを含む)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 カリフラワー ブロッコリー 上記以外のあぶらな科野菜								
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 しゅんぎく レタス(サラダ菜及びちしゃを含む) 上記以外のきく科野菜								
たまねぎ ねぎ(リーキを含む) にんにく アスパラガス わけぎ 上記以外のゆり科野菜								
にんじん パースニップ パセリ セロリ みつば 上記以外のせり科野菜								
トマト ピーマン なす 上記以外のなす科野菜								
きゅうり(ガーキンを含む) かぼちゃ(スカッシュを含む) しろり すいか メロン類果実 まくわり 上記以外のうり科野菜								

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	備考
				登録保留 基準値 ppm	国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		
ほうれん草 オクラ しょうが 未成熟えんどう 未成熟いんげん えだまめ								
マッシュルーム しいたけ 上記以外のきのこ類								
上記以外の野菜								
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(ネーブルオレンジを含む) グレープフルーツ ライム 上記以外のかんきつ類果実								
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(アピコットを含む) すもも(プルーンを含む) うめ おうとう(チェリーを含む)								
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 ハックルベリー 上記以外のベリー類果実								
ぶどう かき								
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 上記以外の果実								
ひまわりの種子 ごまの種子 べにはなの種子 綿実 なたね 上記以外のオイルシード								
ぎんなん くり ペカン アーモンド くるみ 上記以外のナッツ類								
茶 コーヒー豆 カカオ豆 ホップ								