

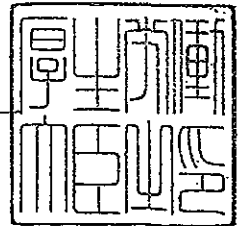
厚生労働省発食安第1003001号

平成 1 9 年 1 0 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22年法律第233号）第11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

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

オキサジアルギル



平成19年11月6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19年10月3日厚生労働省発食安第1003001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サジアルギルに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）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。



## オキサジアアルギル

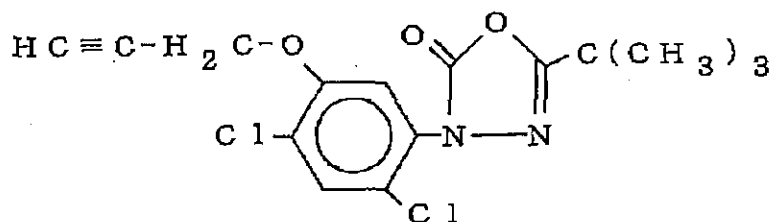
1. 品目名：オキサジアアルギル (oxadiargyl)

2. 用途：除草剤

本剤の作用機構は、細胞内に侵入し、葉緑体およびミトコンドリアのプロトポルフィリノーゲンオキシターゼを阻害することにより、クロロフィル及びヘムの生合成系に作用する。

3. 化学名：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(3H)-オン

4. 構造式及び物性



分子式	$C_{15}H_{14}N_2O_3Cl_2$
分子量	341.2
水溶解度	0.37 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}P_{ow} = 3.94$ (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

本薬の適用病害虫の範囲及び使用方は以下のとおり。

(1) 0.5%オキサジアルギル粒剤

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草及びマツバイ	移植直後～移植後5日 (ノビエ1葉期まで)	壤土～埴土 (減水深2cm/日以下)	1kg/10a	2回以内	湛水散布	北海道
		植代後～移植前4日 又は 移植直前～移植後5日 (ノビエ1葉期まで)	砂壤土～埴土 (減水深1.5cm/日以下)				東北
			埴壤土～埴土 (減水深1cm/日以下)				北陸・関東・東山・東海、九州の普通期栽培地帯
			壤土～埴土 (減水深1cm/日以下)				関東・東山・東海、九州の早期栽培地帯
			砂壤土～埴土 (減水深1cm/日以下)				近畿・中国・四国の普通期栽培地帯

オキサジアルギルを含む農薬の総使用回数:2回以内

(2) 0.5%オキサジアルギル粒剤(プロモブチド 6.0%、ベンゾフェナップ 5.0% 粒剤)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤のみを使用する場合の使用回数	使用方法	適用地帯			
移植水稻	水田一年生雑草及び マツバイ ホタルイ	移植直後～移植後10日 (ノビエ1.5葉期まで)	砂壤土～埴土 (減水深2cm/日以下、但し、砂壤土は減水深1.5cm/日以下)	1kg/10a	1回以内	湛水散布	北海道			
		ウリカワ(東北を除く)  ミズガヤツリ(北海道を除く)  ヘラオモダカ(北海道、東北)	移植直後～移植後7日 (ノビエ1.5葉期まで)				埴壤土～埴土 (減水深2cm/日以下)	埴壤土～埴土 (減水深1cm/日以下)	埴土～埴土 (減水深2cm/日以下)	埴土～埴土 (減水深1cm/日以下)
	移植直後～移植後5日 (ノビエ1葉期まで)		埴壤土～埴土 (減水深1cm/日以下)				埴土～埴土 (減水深1cm/日以下)	砂壤土～埴土 (減水深1.5cm/日以下)	北陸、関東・東山・東海の早期栽培地帯	
			関東・東山・東海の普通期栽培地帯							
	近畿・中国・四国の普通期及び早期栽培地帯									
	九州の普通期栽培地帯									
	九州の早期栽培地帯									

オキサジアルギルを含む農薬の総使用回数:2回以内

プロモブチドを含む農薬の総使用回数:2回以内

ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数:2回以内

(3) 1.7%オキサジアルギル粒剤 (ピラゾレート 30.0% 粒剤)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤のみを使用する場合の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草及び マツパイ ホタルイ ウリカワ	移植後1～10日 (ノビエ1葉期まで)	砂壤土～埴土 (減水深2cm/日以下、但し、砂壤土は減水深1.5cm/日以下)	小包装 (パック)  10個 (300g)	1回	水田に小包装(パック)のまま投げ入れる	北海道
		移代後～移植4日前まで  又は  移植後1～5日 (ノビエ1葉期まで)	埴土～埴土 (減水深1.5cm/日以下)				東北
			砂壤土～埴土 (減水深2cm/日以下)				北陸
			砂壤土～埴土 (減水深1cm/日以下)				関東・東山・東海の普通期栽培地帯
			埴土～埴土 (減水深1cm/日以下)				関東・東山・東海の早期栽培地帯
			壤土～埴土 (減水深1cm/日以下)				近畿・中国・四国の普通期栽培地帯
			砂壤土～埴土 (減水深1.5cm/日以下)				九州の普通期及び早期栽培地帯

オキサジアルギルを含む農薬の総使用回数:2回以内

ピラゾレートを含む農薬の総使用回数:1回



(4) 0.9%オキサジアルギルフロアブル剤(プロモブチド 11.0%、ベンゾフェナップ 9.0% フロアブル)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ウリカワ ヒルムシロ	移植直後～移植後10日 (ノビエ1.5葉期まで)	砂壤土～埴壤土	500mL	1回	原液 湛水 散布	北海道
		移植直後～移植後10日(ノビエ1.5葉期まで) (移植後に使用する除草剤との体系で使用)					
	アオミドロ 藻類による表層剥離	移植直後～移植後5日 (ノビエ始まで) (移植後に使用する除草剤との体系で使用)	壤土～埴壤土	250mL			

オキサジアルギルを含む農薬の総使用回数:2回以内

プロモブチドを含む農薬の総使用回数:2回以内

ベンゾフェナップを含む農薬の総使用回数:2回以内

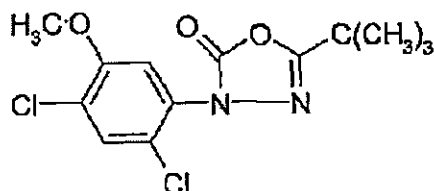
## 6. 農薬の作物残留試験結果

### (1) 分析の概要

#### ① 分析対象の化合物

オキサジアルギル

オキサジアルギル代謝物 RP0172772 (5-tert-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(3H)-オン)



#### ② 分析法の概要

オキサジアルギル及びオキサジアルギル代謝物 RP0172772 はアセトニトリル

で抽出した後、多孔性ケイソウ土カラム、C18 カラム及びフロリジルカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (NPD) により定量する。

または、アセトニトリルで抽出した後、多孔性ケイソウ土カラム、アセトニトリル及びヘキサンによる液-液分配及びアルミナカラムで精製し、ガスクロマトグラフ (ECD) により定量する。

定量限界 0.01~0.02ppm

## (2) 作物残留試験結果

### 水稲

水稲 (玄米) を用いた作物残留試験 (2 例) において、0.5% 粒剤を 2 回湛水散布 (1kg/10a) したところ、散布後 102 日又は 104 日のオキサジアルギル及び代謝物 RP0172772 の最大残留量は以下のとおりであった。

オキサジアルギル : <0.01, <0.01ppm

代謝物 RP0172772 : <0.01, <0.01ppm

水稲 (稲わら) を用いた作物残留試験 (2 例) において、0.5% 粒剤を 2 回湛水散布 (1kg/10a) したところ、散布後 102 日又は 104 日のオキサジアルギル及び代謝物 RP0172772 の最大残留量は以下のとおりであった。

オキサジアルギル : <0.02, <0.02ppm

代謝物 RP0172772 : <0.02, <0.02ppm

また、水稲 (玄米) を用いた作物残留試験 (2 例) において、1.7% 粒剤を 1 回湛水散布 (300g/10a) したところ、散布後 114 日又は 93 日のオキサジアルギルの最大残留量は <0.01, <0.01ppm であった。この試験において代謝物 RP0172772 は分析されていない。

水稲 (稲わら) を用いた作物残留試験 (2 例) において、1.7% 粒剤を 1 回湛水散布 (300g/10a) したところ、散布後 114 日又は 93 日のオキサジアルギルの最大残留量は <0.02, <0.02ppm であった。この試験において代謝物 RP0172772 は分析されていない。

なお、これらの試験結果の概要については、別紙 1 を参照。

注) 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」)

## 7. 魚介類への推定残留量

本農薬については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本農

薬の水産動植物被害予測濃度<sup>注1)</sup>及び生物濃縮係数（BCF：Bioconcentration Factor）から以下の通り推定残留量を算出した。

水産動植物被害予測濃度については、本農薬が非食用作物として芝への適用があり、水田及び水田以外のいずれの場面においても使用されることから、水田PECtier2<sup>注2)</sup>及び非水田PECtier1<sup>注3)</sup>について算出したところ、水田PECtier2は0.0056ppb、非水田PECtier1は0.0027ppbとなったことから、水田PECtier2の0.0056ppbを採用した。

また、BCFについて、本農薬ではブルーギルを用いた濃縮性試験が実施され、実測値608が得られている。

水産動植物被害予測濃度：0.0056ppb、BCF：608

$$\text{推定残留量} = 0.0056\text{ppb} \times (608 \times 5) = 17.024\text{ppb} = 0.017024\text{ppm}$$

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

注3) 規定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。

(参考：平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書)

## 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1項第1号の規定に基づき、平成15年11月17日付け厚生労働省発食安第1117001号により食品安全委員会あて意見を求めたオキサジアルギル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：0.8 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌投与

(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：0.008 mg/kg 体重/day

## 9. 諸外国の状況

コーデックス、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、いずれの国においても、残留基準は設定されていない。

## 10. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

#### オキサジアルギル

作物残留試験において、代謝物 RP0172772 についても分析が行われているが、提出されている作物残留試験成績によると、代謝物 RP0172772 は定量下限未満であることから、代謝物 RP0172772 については規制対象に含めないこととする。

また、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価（案）においては、暴露評価対象物質としてオキサジアルギルを設定している。

### (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サジアルギ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を参照。

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 (%) <sup>注)</sup>
国民平均	2.6
幼小児（1～6歳）	4.5
妊婦	2.0
高齢者（65歳以上）	2.6

注) TMDI 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

(別紙1)

オキサジアルギル作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	使用条件				最大残留量 (ppm) [オキサジアルギル RP0172772]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
水稻 (玄米)	2	0.5%粒剤	1kg/10a 湛水散布	2回	104, 102日	圃場 A:<0.01/<0.01 圃場 B:<0.01/<0.01
水稻 (稲わら)	2	0.5%粒剤	1kg/10a 湛水散布	2回	104, 102日	圃場 A:<0.02/<0.02 圃場 B:<0.02/<0.02
水稻 (玄米)	2	1.7% 粒剤	300g/10a 湛水散布	1回	114, 93日	圃場 A:<0.01 圃場 B:<0.01
水稻 (稲わら)	2	1.7% 粒剤	300g/10a 湛水散布	1回	114, 93日	圃場 A:<0.02 圃場 B:<0.02

食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書「オキサジアルギル」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。

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	
米(玄米をいう)	0.05		申			<0.01,<0.01
魚介類	0.02		申			

(別紙3)

オキサジアルギル推定摂取量 (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
米(玄米)	0.05	9.3	4.9	7.0	9.4
魚介類	0.02	1.9	0.9	1.9	1.9
計		11.1	5.7	8.9	11.3
ADI比(%)		2.6	4.5	2.0	2.6

TMDI: 理論最大一日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

妊婦及び高齢者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。

(参考)

これまでの経緯

- 平成15年11月6日 農薬登録申請（稲に係る適用拡大申請）
- 平成15年11月17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15年11月27日 食品安全委員会（要請事項説明）
- 平成15年12月24日 第4回農薬専門調査会
- 平成17年5月25日 第30回農薬専門調査会
- 平成18年9月25日 第4回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 平成19年5月18日 第11回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 平成19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）
- 平成19年8月24日 第25回農薬専門調査会幹事会
- 平成19年9月6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19年10月3日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
- 平成19年10月4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19年10月11日 食品安全委員会（報告）
- 平成19年10月11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

●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 | 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員                 |
| 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           |
| 米谷 民雄   | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長                  |
| 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   | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹          |
| 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)

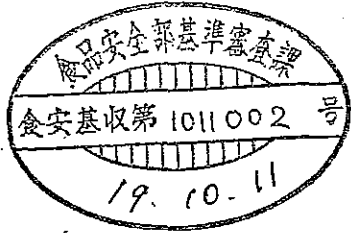
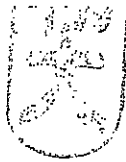


答申（案）

オキサジアルギル

食品名	残留基準値 ppm
米(玄米をいう)	0.05
魚介類	0.02

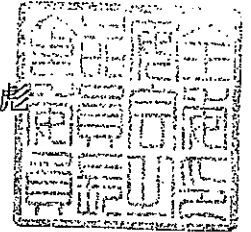




府 食 第 996 号  
平成 19 年 10 月 11 日

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 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
I 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
II. 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 <sup>14</sup> 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Ⅲ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
III. 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

根岸友惠  
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

## 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-ynoxy)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

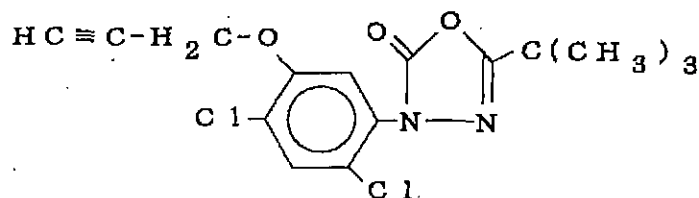
### 4. 分子式

C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>

### 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(II.1~4)は、オキサジアルギルのフェニル環部分の全炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したものの( $^{14}\text{C}$ -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

$^{14}\text{C}$ -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 <sup>1)</sup>	投与 168 時間後
低用量 単回	雄	胃 <sup>2)</sup> (51.7)、肝臓(20.3)、脂肪(14.2)、副腎(11.7)、ハーダー腺(8.11)、皮膚・被毛(2.99)、腎臓(2.71)	肝臓(0.48)、ハーダー腺(0.18)、腎臓(0.15)
	雌	胃(51.1)、脂肪(42.2)、副腎(16.0)、ハーダー腺(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)、ハーダー腺(0.64)、腎臓(0.23)
高用量 単回	雄	胃(11400)、脂肪(1070)、副腎(293)、ハーダー腺(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)、ハーダー腺(3.2)
	雌	胃(4860)、脂肪(876)、副腎(545)、ハーダー腺(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)、ハーダー腺(6.2)、皮膚・被毛(3.3)、腎臓(3.2)

<sup>1)</sup>: 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)

<sup>2)</sup>: 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 $^{14}\text{C}$ -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、 $^{14}\text{C}$ -オキサジアルギル(5~20  $\mu\text{mol/L}$ )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

$^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -オキサジアルギルが  $^{14}\text{CO}_2$  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

$^{14}\text{C}$ -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: Albena)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

$^{14}\text{C}$ -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、 $^{14}\text{C}$ -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

$^{14}\text{C}$ -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。

$^{14}\text{CO}_2$  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  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$  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、 $\text{CO}_2$  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)、重植土 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/m<sup>2</sup>、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/m<sup>2</sup>、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 <sup>G</sup> g ai/ha	洪積火山灰・軽埴土	1 日以内
		100 <sup>G</sup> g ai/ha	洪積・埴壤土	1 日以内
	畑地状態	690 <sup>SC</sup> g ai/ha	洪積火山灰・軽埴土	10 日
		690 <sup>SC</sup> 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 <sup>G</sup>	2	102 ～104	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 (稲わら) 1997年度	2	50 <sup>G</sup>	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	モット	雄 5	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> mol/L ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-6</sup> mol/L	10 <sup>-5</sup> mol/L	10 <sup>-5</sup> mol/L で静止時筋緊張に おける自動運動を惹起し、10 <sup>-4</sup> 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 <sup>-5</sup> 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 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> mol/L ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-4</sup> 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 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> mol/L ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-4</sup> 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 LD<sub>50</sub> はラット及びマウスの雌雄で 5000 mg/kg 体重超、経皮 LD<sub>50</sub> はラットの雌雄で 2000 mg/kg 体重超、吸入 LC<sub>50</sub> 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 LD<sub>50</sub> 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"> <li>・ 褐色尿</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 甲状腺比重量<sup>1</sup>増加、胸腺絶対重量減少</li> <li>・ 甲状腺びまん性過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 褐色尿</li> <li>・ 脾比重量増加</li> <li>・ 甲状腺びまん性過形成</li> </ul>
6000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol、TP 及び Alb の増加</li> <li>・ T3 の増加、TSH 増加</li> <li>・ 肝及び腎比重量増加</li> <li>・ 肝肥大及び暗色化、腎暗色化</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol、TP 及び Alb の増加</li> <li>・ TSH 増加</li> <li>・ 肝及び腎比重量増加</li> <li>・ 肝肥大及び暗色化、腎暗色化</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T4 の増加<sup>1)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T4 の増加</li> </ul>
80 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>1)</sup>：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。

<sup>1)</sup>：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つた。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つた。(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