

(案)

農薬評価書

オキシフルオルフェン

2010年1月

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

| | 頁 |
|-------------------------|----|
| ○ 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. 安全性に係る試験の概要 | 7 |
| 1. 動物体内運命試験 | 7 |
| (1) ラット | 7 |
| (2) ウシ | 8 |
| (3) ニワトリ | 8 |
| 2. 植物体内運命試験 | 8 |
| 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) 土壌表面光分解試験 | 9 |
| (4) 土壌吸脱着試験 | 10 |
| (5) 土壌溶脱試験 | 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① | 10 |
| (3) 水中光分解試験② | 10 |
| 5. 土壌残留試験 | 11 |
| 6. 作物残留試験 | 11 |
| 7. 一般薬理試験 | 11 |
| 8. 急性毒性試験 | 11 |
| 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 | 11 |
| 10. 亜急性毒性試験 | 12 |

| | |
|---------------------------|----|
| (1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)① | 12 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)② | 12 |
| (3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)③ | 13 |
| (4) 90日間亜急性毒性試験(マウス) | 14 |
| (5) 28日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ) | 15 |
| 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験 | 15 |
| (1) 2年間慢性毒性試験(イヌ) | 15 |
| (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット) | 16 |
| (3) 2年間発がん性試験(マウス) | 17 |
| 1 2. 生殖発生毒性試験 | 17 |
| (1) 2世代繁殖試験(ラット) | 17 |
| (2) 発生毒性試験(ラット)① | 18 |
| (3) 発生毒性試験(ラット)② | 18 |
| (4) 発生毒性試験(ウサギ)① | 19 |
| (5) 発生毒性試験(ウサギ)② | 19 |
| (6) 発生毒性試験(ラット)③<参考データ> | 19 |
| 1 3. 遺伝毒性試験 | 19 |
| | |
| III. 食品健康影響評価 | 22 |
| | |
| ・別紙1: 代謝物/分解物略称 | 26 |
| ・別紙2: 検査値等略称 | 27 |
| ・参照 | 28 |

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
2007年 12月 18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 1218006 号）、関係書類の接受（参照 2～6）
2007年 12月 20日 第 220 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 7）
2009年 9月 8日 第 26 回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照 8）
2009年 12月 8日 第 58 回農薬専門調査会幹事会（参照 9）
2009年 1月 28日 第 318 回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

| (2009年6月30日まで) | (2009年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 見上 彪（委員長） | 小泉直子（委員長） |
| 小泉直子（委員長代理） | 見上 彪（委員長代理*） |
| 長尾 拓 | 長尾 拓 |
| 野村一正 | 野村一正 |
| 畑江敬子 | 畑江敬子 |
| 廣瀬雅雄 | 廣瀬雅雄 |
| 本間清一 | 村田容常 |

*：2009年7月9日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

| | | |
|-----------|-------|------|
| 鈴木勝士（座長） | 三枝順三 | 布柴達男 |
| 林 真（座長代理） | 佐々木有 | 根岸友恵 |
| 赤池昭紀 | 代田眞理子 | 平塚 明 |
| 石井康雄 | 高木篤也 | 藤本成明 |
| 泉 啓介 | 玉井郁巳 | 細川正清 |
| 上路雅子 | 田村廣人 | 松本清司 |
| 臼井健二 | 津田修治 | 柳井徳磨 |
| 江馬 眞 | 津田洋幸 | 山崎浩史 |
| 大澤貫寿 | 出川雅邦 | 山手丈至 |
| 太田敏博 | 長尾哲二 | 與語靖洋 |

大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

中澤憲一
納屋聖人
西川秋佳

吉田 緑
若栗 忍

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
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
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

要 約

ジフェニルエーテル系除草剤である「オキシフルオルフェン」(CAS No. 42874-03-3) について、各種資料(米国及び豪州)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、ウシ及びニワトリ)、植物体内運命、急性毒性(ラット及びウサギ)、亜急性毒性(ラット及びマウス)、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、オキシフルオルフェン投与による影響は、主に血液(RBC形態異常、Hb及びHt減少等)、肝臓(肝細胞褐色色素沈着等)及び腎臓(腎鉍質沈着等)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。

発がん性試験において、マウスの雄で肝細胞腺腫及び癌の発生頻度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、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。

各試験で得られた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2.43 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0.024 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：オキシフルオルフェン

英名：oxyfluorfen (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-クロロ- α,α,α -トリフルオロ-*p*-トリル 3-エトキシ-4-ニトロフェニル
エーテル

英名：2-chloro- α,α,α -trifluoro-*p*-tolyl 3-ethoxy-4-nitrophenyl
ether

CAS (No. 42874-03-3)

和名：2-クロロ-1-(3-エトキシ-4-ニトロフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)
ベンゼン

英名：2-chloro-1-(3-ethoxy-4-nitrophenoxy)-4-(trifluoromethyl)
benzene

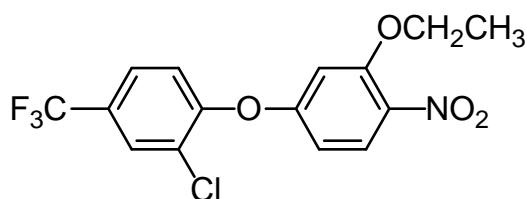
4. 分子式

$C_{15}H_{11}ClF_3NO_4$

5. 分子量

361.72

6. 構造式



7. 開発の経緯

オキシフルオルフェンは、ジフェニルエーテル系除草剤であり、プロトポルフィリノーゲンIXオキシダーゼ (Protox IX) を阻害する。茎葉及び根から吸収されるが、体内移行はほとんどない選択性接触型除草剤である。

オキシフルオルフェンは、米国で最初純度約70%の原体が登録されたが、1999年に原体の純度が99%に引き上げられ、現在用いられている原体は純度97~99%である。

我が国での登録はなく、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

米国資料（2001年）及び豪州資料（2001年及び2005年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2～5）

各種運命試験[II.1～4]は、オキシフルオルフェンのニトロフェニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[nit- ^{14}C]オキシフルオルフェン」という。）及びクロロフェニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[chl- ^{14}C]オキシフルオルフェン」という。）を用いて実施された。なお、標識位置が不明な場合、「 ^{14}C -オキシフルオルフェン」と表記した。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フルオルフェンに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット

SDラット（一群雌雄各5匹）に ^{14}C -オキシフルオルフェンを4 mg/kg体重（以下[1.(1)]において「低用量」という。）若しくは320 mg/kg体重（以下[1.(1)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は反復経口投与[14日間非標識体を混餌（40 ppm、4 mg/kg体重/日相当）投与後、15日目に標識体を低用量で単回経口投与]して、動物体内運命試験が実施された。

いずれの投与群も、血漿中の T_{\max} は、標識体投与6時間後であった。血漿中からの消失は二相性を示し、 $T_{1/2}$ は α 相で9～13時間、 β 相で26～32時間であった。

経口投与されたオキシフルオルフェンは、投与後48時間で82～98%TARが排泄された。排泄放射能の70～90%が糞中に、10～30%が尿中に排泄され、主要排泄経路は雌雄とも糞中であった。しかし、雌では雄よりも尿中に排泄された放射能が多く、雌の尿中に排泄された放射能は、雄の尿中の3～4倍であった。なお、胆汁中排泄試験が実施されなかったため正確な吸収率は算出されなかったが、尿中排泄率から、少なくとも雄で10%、雌で30%が吸収されたと考えられた。

投与7日後にカーカス¹に存在した放射能は、いずれの投与群も0.1～1.4%TARであった。放射能濃度が比較的高かったのは、脂肪、肝臓、副腎、甲状腺、腎臓、肺及び卵巣であった。

排泄物中には親化合物及び約19種類の代謝物が存在した。糞中では、主要成分は親化合物であった。尿中では、代謝物は抱合体として存在していた。高用量群の糞中には、低用量群より多くの親化合物が存在した。

ラットにおける主要代謝反応として、①O脱エチル化、②窒素還元、③ジフェニルエーテル開裂、が考えられた。（参照2、5）

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

(2) ウシ

泌乳期乳牛（品種及び頭数不明）にオキシフルオルフェンを 28 日間カプセル経口（0、0.278、0.834 及び 2.78 ppm 混餌相当量）投与する動物体内運命試験が実施された。

オキシフルオルフェンの排泄については測定されなかった。

乳汁及び組織におけるオキシフルオルフェン及び 3 種類の異性体 B、C 及び D の合計の残留値は、表 1 に示されている。（参照 3）

表 1 乳汁及び組織におけるオキシフルオルフェン及び異性体の残留（ $\mu\text{g/g}$ ）

| 試料 | 投与量 | | |
|----|--------------|-------------|--------------|
| | 0.278 ppm | 0.834 ppm | 2.78 ppm |
| 乳汁 | <0.003 | <0.003 | <0.003~0.009 |
| 肝臓 | <0.003 | <0.003 | <0.003 |
| 脂肪 | <0.003~0.007 | 0.009~0.016 | 0.075~0.102 |
| 筋肉 | <0.003 | <0.003 | <0.003 |
| 腎臓 | <0.003 | <0.003 | 0.003~0.006 |

注) 乳汁は試験開始から最終投与日まで、各組織は最終投与直後に採取

(3) ニワトリ

産卵期ニワトリ（品種及び羽数不明）に、オキシフルオルフェンを 28 日間カプセル経口（0、0.086、0.345 及び 1.21 ppm 混餌相当量）投与する動物体内運命試験が実施された。

オキシフルオルフェンの排泄については測定されなかった。

卵及び各組織中のオキシフルオルフェンの残留は表 2 に示されている。（参照 3）

表 2 卵及び組織におけるオキシフルオルフェンの残留（ $\mu\text{g/g}$ ）

| 試料 | 投与量 | | |
|----|--------------|--------------|--------------|
| | 0.086 ppm | 0.345 ppm | 1.21 ppm |
| 卵 | <0.003~0.024 | <0.003~0.057 | <0.003~0.217 |
| 肝臓 | <0.003~0.006 | 0.018~0.025 | 0.049~0.066 |
| 脂肪 | 0.084~0.163 | 0.487~0.620 | 1.35~1.73 |
| 筋肉 | <0.003~0.004 | 0.011~0.022 | 0.047~0.055 |

注) 卵は試験開始から最終投与日まで、各組織は最終投与直後に採取

2. 植物体内運命試験

トマト、たまねぎ及びももを用いた植物体内運命試験が実施された。植物体におけるオキシフルオルフェンの速やかな代謝は認められなかった。（参照 3、10）

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[nit-¹⁴C]オキシフルオルフェン及び[chl-¹⁴C]オキシフルオルフェンを砂壤土及び埴壤土（採取地不明）に 8.83～9.64 mg/kg となるように添加し、好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌中の推定半減期は、表 3 に示されている。

少量分解物として[chl-¹⁴C]オキシフルオルフェンを添加した埴壤土において、G が最大で 2.9%TAR 検出された。親化合物は、試験終了時に 44～64%TAR 存在した。土壌結合性放射能は最大 43%TAR であり、また、¹⁴CO₂ が最大 5%TAR 発生した。（参照 4）

表 3 オキシフルオルフェンの推定半減期（日）

| 標識体 | [nit- ¹⁴ C]オキシフルオルフェン | [chl- ¹⁴ C]オキシフルオルフェン |
|-----|----------------------------------|----------------------------------|
| 砂壤土 | 556 | 596 |
| 埴壤土 | 291 | 294 |

(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験

[nit-¹⁴C]オキシフルオルフェンを 8.83 mg/kg 又は[chl-¹⁴C]オキシフルオルフェンを 9.46 mg/kg となるように砂質壤土（採取地不明）に添加し、25±1℃、暗所で、30 日間好氣的条件下でインキュベートした後、60 日間嫌氣的湛水条件下でインキュベートする土壌中運命試験が実施された。

本試験条件下での推定半減期は、[nit-¹⁴C]オキシフルオルフェン及び[chl-¹⁴C]オキシフルオルフェンでそれぞれ 603 及び 554 日と算出された。

試験終了時（60 日間嫌氣条件終了時）、親化合物が 82%TAR 存在した。土壌結合性放射能は 6.8～12.4%TAR であり、発生した揮発性物質及び¹⁴CO₂ は、1%TAR 未満であった。分解物は同定されなかった。（参照 4）

(3) 土壌表面光分解試験

[nit-¹⁴C]オキシフルオルフェン又は[chl-¹⁴C]オキシフルオルフェンを土壌（土質不明）に添加（添加濃度不明）し、30 日間太陽光を照射する土壌表面光分解試験が実施された。

推定半減期は 28 日と算出された。暗所対照区では、分解はごくわずかであった。

試験終了時、41～46%TAR のオキシフルオルフェンが存在した。また、発生した¹⁴CO₂ は 4.0～8.1%TAR であった。個々の分解物では、単独で 10%TAR を超えるものはなく、土壌結合性放射能は 10%TAR 以下であった。（参照 4）

(4) 土壤吸着試験

4種類の土壤〔砂土、砂壤土、埴壤土及びシルト質埴壤土（採取地不明）〕を用いた、オキシフルオルフェンの土壤吸着試験が実施された。

吸着係数 K_{ads} は、8.5（砂土）～228（シルト質埴壤土）で、砂土ではやや移動性が認められたが、他の土壤では移動性は低かった。

また、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} の値は、2,890（砂土）～32,400（シルト質埴壤土）であった。（参照 4、9）

(5) 土壤溶脱試験

カラムリーチング試験が実施された結果、オキシフルオルフェンは砂土以外の土壤（土性不明）では、10.2 cm より下に浸透しなかったが、砂土では 22.9 cm の深さまで浸透が認められた。

エージングしたカラムを用いた試験では、溶出液中に 1.35～1.85% TAR が存在した。82% TAR 以上の放射能が上部 5 cm に存在したことから、移動性はごく低いと考えられた。分解物は認められなかった。（参照 4）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4、7 及び 10 の緩衝液（組成不明）に ^{14}C -オキシフルオルフェンを 0.05 mg/L の濃度で添加し、30 日間インキュベートする加水分解試験が実施された（温度条件等不明）。

オキシフルオルフェンは加水分解に対し安定であり、試験終了時、存在する放射能の 97% 以上が親化合物であった。分解物は、F のみが 1.2～1.7% TAR 検出された。（参照 4）

(2) 水中光分解試験①

滅菌緩衝液（0.01 M リン酸緩衝液）に $[\text{nit-}^{14}\text{C}]$ オキシフルオルフェン又は $[\text{chl-}^{14}\text{C}]$ オキシフルオルフェンを 1 mg/L となるように添加し、太陽光下に暴露する水中光分解試験が実施された。

推定半減期は、 $[\text{nit-}^{14}\text{C}]$ オキシフルオルフェン及び $[\text{chl-}^{14}\text{C}]$ オキシフルオルフェンでそれぞれ 6.2 及び 7.5 日と算出された。

発生した揮発性物質は、2% TAR 未満であった。分解物は多数検出されたが、親化合物及び分解物 E 以外は、いずれも 10% TAR 未満であった。（参照 4）

(3) 水中光分解試験②

滅菌緩衝液（pH 7.0：組成不明、1% アセトニトリル添加）に $[\text{nit-}^{14}\text{C}]$ オキシフルオルフェン及び $[\text{chl-}^{14}\text{C}]$ オキシフルオルフェンを 1 mg/L となるように添加し、25 ± 1°C でキセノン光（詳細不明）を 30 日間照射（12 時間ごとに明暗を切り替え）

する水中光分解試験が実施された。

推定半減期は、[nit-¹⁴C]オキシフルオルフェン及び[chl-¹⁴C]オキシフルオルフェンでそれぞれ 5.4 及び 3.7 日と算出された。暗対照区では、試験終了時に放射能の 94%が親化合物であった。(参照 4)

5. 土壌残留試験

壤質砂土及び埴壤土(いずれも米国)にオキシフルオルフェンを処理した土壌残留試験(圃場)が実施された(処理量、剤型等詳細不明)。

オキシフルオルフェンの圃場における推定半減期は壤質砂土で 53 日、埴壤土で 58 日と算出された。また、化合物 B、C 及び D の推定半減期は 37~61 日と算出された。(参照 4)

6. 作物残留試験

国内において作物残留試験は実施されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

オキシフルオルフェン(原体)の急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 4 に示されている。(参照 2、5)

表 4 急性毒性試験結果概要(原体)

| 投与経路 | 動物種 | 原体純度 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) | | 観察された症状 |
|------|--------------------|-------|-----------------------------|--------|--------------------------------|
| | | | 雄 | 雌 | |
| 経口 | SD ラット 雌雄各 10 匹 | 97.1% | >5,000 | >5,000 | 症状及び死亡例なし |
| 経皮 | NZW ウサギ 雄 6 匹 | 97.1% | >5,000 | | 症状及び死亡例なし |
| 吸入 | SD ラット 雌雄各 6 匹 | 71.4% | LC ₅₀ (mg/L) | | 鼻周囲褐色分泌物、眼周囲暗色着色、肺赤色斑 死亡例なし |
| | | | >5.4 | >5.4 | |

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

オキシフルオルフェン原体(純度 97.1%)の NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼及び皮膚刺激性は認められなかった。

モルモットを用いた皮膚感作性試験では明確な結果が得られなかったが、原体(純度 75%)を用いたヒトパッチテストの結果では非常に低い感作性を示した。(参照

5)

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 10 匹）を用いた混餌 [原体（純度 98.0%）：0、500、1,500、6,000 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 5 に示されている。

本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄で MCH 及び MCV 減少等が、雌で尿量増加及び尿比重減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：46.7 mg/kg 体重/日、雌：50.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 5）

表 5 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 |
|--------------|--|--|
| 10,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ WBC 増加 ・ ALP 増加 ・ 尿比重減少 ・ 脾腫大 ・ 副腎皮質炎症性、変性性変化 ・ 脾髄外造血 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ 脾重量増加 ・ 肝及び副腎暗色化 ・ 脾腫大 ・ 脾髄外造血 |
| 6,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 飲水量増加 ・ Hb、Ht 減少 ・ Chol、Cre 増加 ・ 尿量増加 ・ 脾及び肝重量増加 ・ 腎尿細管上皮リポフスチン沈着 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 飲水量増加 ・ Hb、Ht 減少 ・ WBC 増加 ・ 脾及び腎重量増加 ・ 副腎皮質炎症性、変性性変化 ・ 腎尿細管上皮リポフスチン沈着 |
| 1,500 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ MCH、MCV 減少 ・ 甲状腺及び上皮小体重量増加 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 尿量増加、尿比重減少 |
| 500 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②

Long-Evans ラット（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌 [原体（純度 72.5%）：投与量は表 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 90日間亜急性毒性試験（ラット）②における投与量

| 試験週 | 投与量 (ppm) | | | |
|-------|-----------|-----|-------|-------|
| 1～2 週 | 0 | 400 | 800 | 1,600 |
| 3～4 週 | 0 | 560 | 1,120 | 2,240 |
| 5 週以降 | 0 | 800 | 1,600 | 3,200 |

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、800 ppm 以上投与群の雌雄で副腎球状帯細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 800 ppm 未満（雄：51.4 mg/kg 体重/日未満、雌：61.1 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 3）

表 7 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 |
|--------------|---|--|
| 3,200 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 肛門生殖器周囲着色 ・ GGT 増加 ・ 腎皮質尿細管限局性好塩基性変化 ・ 腎集合管拡張 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 肛門生殖器周囲着色 ・ Ht 減少 ・ GGT 増加 ・ 肝絶対及び比重量²増加 ・ 肝細胞肥大、好塩基性変化 |
| 1,600 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ Ht、PLT 減少 ・ 赤血球の形態異常（多染性赤血球、変形赤血球、有核赤血球、標的赤血球、分裂赤血球、ハウエル-ジョリー小体） ・ ALT、ALP、Chol、Cre 増加 ・ 尿比重減少 | <ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 減少 ・ 赤血球の形態異常（多染性赤血球、変形赤血球、有核赤血球、標的赤血球、分裂赤血球、ハウエル-ジョリー小体） ・ Chol 増加 |
| 800 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ BUN 増加、Glu 減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大、好酸性変化 ・ 副腎球状帯細胞肥大 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 尿比重減少 ・ 副腎球状帯細胞肥大 |

（3）90 日間亜急性毒性試験（ラット）③

CRJ-CDF ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌 [原体（純度 72%）：0、200、1,000 及び 5,000 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 8 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加等が、雌で腎鉍質沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：14 mg/kg 体重/日、雌：18 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 8 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③で認められた毒性所見

| 投与群 | 雄 | 雌 |
|--------------|---|--|
| 5,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少、飲水量増加 ・ Ht 減少 ・ 網状赤血球数増加 ・ TG 減少 ・ 腎鉍質沈着 ・ 腎遠位尿細管空胞変性 ・ 腎盂移行上皮肥大/過形成 ・ 腎尿細管上皮黄色色素沈着 ・ 副腎空胞変性 ・ 胸腺萎縮 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少、飲水量増加 ・ Ht 減少 ・ 網状赤血球数増加 ・ 肝細胞脂肪沈着 |
| 1,000 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝及び腎暗色化 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 胸腺絶対及び比重量減少 ・ 肝細胞肥大 ・ 肝細胞脂肪沈着 ・ 肝細胞黄色/褐色色素沈着 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝及び腎暗色化 ・ 腎鉍質沈着 ・ 腎遠位尿細管空胞変性 ・ 腎盂移行上皮肥大/過形成 ・ 腎尿細管上皮黄色色素沈着 |
| 200 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

（４）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌〔原体（純度 72.5%）：0、200、800 及び 3,200 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 9 に示されている。

3,200 ppm 投与群の雄及び 800 ppm 以上投与群の雌で CYP 活性増加が認められた。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雌雄で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 未満（雄：32.0 mg/kg 体重/日未満、雌：44.4 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 3）

表 9 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 |
|------------|--|---|
| 3,200 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・死亡（9 例） ・嗜眠、受動性、運動失調、円背位 ・体重増加抑制 ・PLT、WBC 増加 ・赤血球の形態異常（多染性赤血球、変形赤血球、大小不同赤血球、有核赤血球、標的赤血球、ハウエル-ジョリー小体） ・Glu 減少、Cre 増加 ・肝腫大 ・胆管過形成 ・脾萎縮 ・胸腺萎縮 | <ul style="list-style-type: none"> ・死亡（2 例） ・嗜眠、受動性、運動失調、円背位 ・体重増加抑制 ・PLT、WBC 増加 ・赤血球の形態異常（多染性赤血球、変形赤血球、大小不同赤血球、有核赤血球、標的赤血球） ・Glu 減少、Cre 増加 ・肝腫大、暗色化 ・胆管過形成 ・赤脾髄過形成 ・副腎皮質空胞化 ・胸腺萎縮 |
| 800 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・ALT、ALP、GGT、Chol 増加 ・肝単細胞壊死 ・肝巣状壊死 | <ul style="list-style-type: none"> ・肛門生殖器周囲の着色 ・摂餌量減少 ・Hb 減少 ・ハウエル-ジョリー小体 ・ALP、GGT 増加 ・骨髄過形成 |
| 200 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・肛門生殖器周囲の着色 ・Hb 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・肝ヘモジデリン沈着 ・赤脾髄過形成 ・骨髄過形成 | <ul style="list-style-type: none"> ・ALT、Chol 増加 ・ケトン尿症 ・肝絶対及び比重量増加 ・び慢性肝細胞肥大 ・肝単細胞壊死 ・肝ヘモジデリン沈着 |

（5）28 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 4 匹）を用いた経皮〔原体（純度 75%）：0 及び 1,500 mg/kg 体重/日、5 日/週〕投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

投与群の雄で肝絶対及び比重量増加、同群の雌雄 1 例ずつで肝細胞肥大が認められた。また、投与群で組織学的変化を伴う皮膚の変化（紅斑、浮腫、表皮の過形成及び過角化症、真皮の炎症細胞浸潤等）が認められた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも 1,500 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 2、5）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

（1）2 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（投与群：雌雄各 6 匹、対照群：雌雄各 10 匹）を用いた混餌〔原体

(純度 71.4～73.8%) : 0、100、600 及び 3,600～2,000³ ppm] 投与による 2 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 10 に示されている。

高用量群の雄が鼠径ヘルニアによる瀕死状態で切迫と殺され、中用量群の雌 1 例が原因不明で死亡した。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 3.1 mg/kg 体重/日、雌 : 3.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、5)

表 10 2 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 |
|-----------------|---|--|
| 3,600～2,000 ppm | <ul style="list-style-type: none"> ・流涙 ・RBC、Hb、Ht 減少 ・肝細胞胆汁色素沈着 | <ul style="list-style-type: none"> ・流涙 ・ALP 増加 ・肝細胞胆汁色素沈着 ・肝細胞空胞化 |
| 600 ppm 以上 | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・ALP 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・リンパ球性甲状腺炎* (甲状腺ろ胞萎縮、C 細胞過形成を伴う) | <ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 ・リンパ球性甲状腺炎* (甲状腺ろ胞萎縮、C 細胞過形成を伴う) |
| 100 ppm | 毒性所見なし | 毒性所見なし |

* : ビーグル犬では若齢より自然発生することが報告されている甲状腺の変化

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Long-Evans ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 [原体 (純度 82.2 及び 85.7%)、投与量は表 11 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 11 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) における投与量

| 試験週 | 投与量 (ppm) | | | |
|--------|-----------|-----|------|-------------|
| | 1～2 週 | 0 | 1.0 | 20.0 |
| 3～4 週 | 0 | 1.4 | 28.3 | 566 |
| 5～56 週 | 0 | 2.0 | 40.0 | 800 (686) * |
| 57 週以降 | 0 | 2.0 | 40.0 | 1,600 |

* : 試験 5～56 週の最高用量群は、800 ppm と設定されたが、実際には 686 ppm であった。

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

全投与群の雌で体重増加量が対照群に比べ 9～10%減少したが、用量相関性がな

³ 高用量群では、試験 1～8 日は 3,600 ppm で投与したが、食欲廃絶による顕著な体重減少が認められたため、試験 9～14 日は 0 ppm、試験 15～28 日は 2,800 ppm、試験 29 日以降は 2,000 ppm で投与した。

かったため、検体投与の影響とは考えられなかった。

中間と殺時（試験 12 カ月時）に、高用量群の雌で肝細胞の病理組織学的変化（小葉中心性肝細胞肥大等）が認められた。

本試験における無毒性量は、雄で本試験の最高用量 800/1,600 ppm（57.0 mg/kg 体重/日）、雌で 40.0 ppm（2.43 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 2）

（3）2 年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌〔原体（純度 87.5%）：0、2、20 及び 200 ppm〕投与による 2 年間発がん性試験が実施された。対照群として、基礎飼料を給餌した陰性対照群と、検体の溶媒であるエタノールのみを混餌投与した溶媒対照群が設けられた。

200 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加（対照群に対し 23～35%増加）及び肝細胞壊死、肝結節性過形成等が、同群の雄で ALP 及び ALT 増加が認められた。

200 ppm 投与群の雄で肝細胞腺腫及び癌の合計が有意に増加した。肝細胞腺腫及び癌の発生数合計/検査個体数は、陰性対照群及び溶媒対照群でそれぞれ 1/47 及び 0/47、200 ppm 投与群で 8/52 であった。

本試験において、200 ppm 投与群の雌雄で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 20 ppm（雄：3.0 mg/kg 体重/日、雌：4.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2）

1 2. 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 25 匹）を用いた混餌〔原体（純度 71.4%）：0、100、400 及び 1,600 ppm〕投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

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 12 に示されている。

本試験において、親動物では 400 ppm 以上投与群の雌雄で腎盂鉍質沈着が、児動物では 1,600 ppm 投与群で腹あたり体重減少等が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも 100 ppm（P 雄：7.8 mg/kg 体重/日、P 雌：8.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：8.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：8.9 mg/kg 体重/日）、児動物で 400 ppm（P 雄：30.9 mg/kg 体重/日、P 雌：32.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：36.4 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：35.7 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 5）

表 12 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

| 投与群 | | 親：P、児：F ₁ | | 親：F ₁ 、児：F ₂ | |
|-----|------------|---------------------------|--------------------------------------|---|--|
| | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| 親動物 | 1,600 ppm | ・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・肝腫大 | ・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・肝腫大 ・腎盂鉍質沈着 | ・切迫と殺（1例） ・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・腎盂過形成 ・腎乳頭上皮過形成 ・腎集合管拡張 ・小葉中心性肝細胞肥大 | ・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・腎盂過形成 ・腎乳頭上皮過形成 ・腎集合管拡張 ・小葉中心性肝細胞肥大 |
| | 400 ppm 以上 | ・腎盂鉍質沈着 | 400 ppm 以下 | ・腎盂鉍質沈着 | ・腎盂鉍質沈着 |
| | 100 ppm | 毒性所見なし | | 毒性所見なし | 毒性所見なし |
| 児動物 | 1,600 ppm | ・腹あたり体重減少 ・腹あたり生存児数減少 | | ・腹あたり体重減少 ・腹あたり生存児数減少 | |
| | 400 ppm 以下 | 毒性所見なし | | 毒性所見なし | |

（2）発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口 [原体（純度 98.0%）：0、375、750 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC] 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児に検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 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 2、5）

（3）発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 27 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口 [原体（純度 71.4%）：0、18、183 及び 848 mg/kg 体重/日、溶媒不明] 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、848 mg/kg 体重/日投与群で 15 例が死亡又は切迫と殺された。同群で、脱毛症、粘液便、苦痛の症状（円背位、運動失調、嗜眠及び四肢末端の蒼白化）、RBC、MCV 及び PLT 増加並びに ALP 及び AST 増加が、183 mg/kg 体重/日以上投与群で膺からの赤色分泌物、軟便、便の減少が認められた。

胎児では、848 mg/kg 体重/日投与群ではすべて早期胚吸収されたため、生存胎児が存在しなかった。183 mg/kg 体重/日投与群で早期胚吸収率増加及び胎児低体重が認められた。183 mg/kg 体重/日投与群では、4 腹で血管の変異が、12 腹で骨格変異（肩甲骨の湾曲、胸骨融合、前後肢の骨の湾曲等）が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 18 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、5）

(4) 発生毒性試験（ラット）③<参考データ>

ラット（系統及び匹数不明）の妊娠 6～15 日に強制経口 [原体（純度不明）：0、15、150 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒不明] 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、750 mg/kg 体重/日投与群の 15 例で死亡が認められ、生存個体の中には、全胚の吸収された個体が認められた。150 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、150 mg/kg 体重/日投与群で、早期胚吸収、胎児低体重及び骨格変異が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 15 mg/kg 体重/日であると考えられた。なお、本試験は用いたラットの系統及び匹数、原体の純度等不明な点が多いことから、参考データとした。（参照 5）

(5) 発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 15 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口 [原体（純度 98.0%）：0、10、30 及び 90 mg/kg 体重/日、溶媒：1%MC] 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、対照群で 2 例が首の潰瘍及び流産で切迫と殺された。90 mg/kg 体重/日投与群で、1 例が死亡、2 例が流産したが、この 3 例はいずれも摂餌量減少、糞便減少、体重減少及び削瘦が認められた。同群の他の個体では、摂餌量減少、糞便減少又は軟便、削瘦及び肝小葉構造明瞭化が認められた。

胎児では、90 mg/kg 体重/日投与群で、後期胚吸収及び腹あたり生存胎児数減少が認められた。外表、内臓及び骨格変異の発生頻度には、対照群との間に差は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 30 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 2）

(6) 発生毒性試験（ウサギ）②

ウサギ（系統及び匹数不明）の妊娠 6～18 日に強制経口 [原体（純度 94%）：0、5、25 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒不明] 投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物及び胎児で検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 125 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 5）

1 3. 遺伝毒性試験

オキシフルオルフェン原体（純度 96～99%）の細菌を用いた遺伝子修復試験及び復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞及びチャイニーズハムスター卵巣（CHO）由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、CHO 由来細胞を用いた染色体異常試験、

マウスを用いた小核試験及びラットを用いた *in vivo* UDS 試験が実施され、結果は表 13 に示されている。

また、オキシフルオルフェン原体 (71~73%) の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラットを用いた小核試験及びラット肝細胞を用いた UDS 試験が実施され、結果は表 14 に示されている。

純度 96~99%の原体を用いた試験では、復帰突然変異試験の一部で陽性の結果が得られたが、*in vivo* 小核試験を含め、他の試験ではすべて陰性の結果が得られたので、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。

一方純度 71~73%の原体を用いた試験では、復帰突然変異試験及び遺伝子突然変異試験で陽性の結果が得られ、小核試験を始め *in vivo* の試験では、結果はすべて陰性であった。現在使用されている原体は高純度のものであることからより純度の高い原体での試験結果を採用し、オキシフルオルフェンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと結論した。(参照 2、5)

表 13 遺伝毒性試験結果概要 (原体：純度 96~99%)

| 試験 | 純度 | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 | |
|-----------------|-----------|-------|---|------------------------------|------------------|
| <i>in vitro</i> | 遺伝子修復試験 | 97.1% | <i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株) | 1.0~10,000 mL/7° レート (+/-S9) | 陰性 |
| | 復帰突然変異試験 | 97.1% | <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) | 500~5,000 µg/7° レート (+/-S9) | 陰性 |
| | 復帰突然変異試験 | 99.7% | <i>S. typhimurium</i> | ~7,500 µg/7° レート | 陰性 |
| | 復帰突然変異試験 | 96% | <i>S. typhimurium</i> | ~1,667 µg/7° レート | 陽性 ¹⁾ |
| | 復帰突然変異試験 | 96% | <i>S. typhimurium</i> | ~5,000 µg/7° レート | 陰性 |
| | 復帰突然変異試験 | 99.2% | <i>S. typhimurium</i> | 不明 | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 | 97.1% | L5178YTK+/-マウスリンパ腫細胞 | 5~100 µg/mL (+/-S9) | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 | 99.7% | マウスリンパ腫細胞 | ~62.5 µg/mL | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 | 97.1% | CHO 由来細胞 (HGPRT 遺伝子) | 5~2,500 µg/mL (+/-S9) | 陰性 |
| | 遺伝子突然変異試験 | 99.2% | CHO 由来細胞 (HGPRT 遺伝子) | ~50 µg/mL | 陰性 ²⁾ |
| | 染色体異常試験 | 不明 | CHO 由来細胞 | 4.77~700 µg/mL (+/-S9) | 陰性 |

| 試験 | 純度 | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 | |
|----------------|---------|-------|------------------------------|--------------------------------|------------------|
| | 染色体異常試験 | 99.2% | CHO 由来細胞 | ~450 µg/mL | 陰性 ³⁾ |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | 97.1% | ICR マウス (骨髄細胞) (雌雄各 30 匹) | 5,000 mg/kg 体重/日 (単回強制経口投与) | 陰性 |
| | 小核試験 | 96% | マウス (骨髄細胞) (系統、性別及び匹数不明) | ~2,000 mg/kg 体重/日 (腹腔内投与) | 陰性 |
| | UDS 試験 | 96% | ラット (詳細不明) | ~2,000 mg/kg 体重/日 | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下 (不明の場合は、表中記載せず)

1) TA100 株、代謝活性化系存在下、析出する濃度でのみ陽性

2) 50 µg/mL 以上の濃度で析出

3) 450 µg/mL 以上の濃度で析出

表 14 遺伝毒性試験結果概要 (原体 : 純度 71~73%)

| 試験 | 純度 | 対象 | 処理濃度・投与量 | 結果 | |
|-----------------|-----------|-------|--------------------------|--|------------------|
| <i>in vitro</i> | 復帰突然変異試験 | 71.4% | <i>S. typhimurium</i> | ~1,600 µg/プレート (+/-S9) | 陽性 ¹⁾ |
| | 復帰突然変異試験 | 72.7% | <i>S. typhimurium</i> | ~2,500 µg/プレート (+S9) ~6,000 µg/プレート (-S9) | 陽性 |
| | 遺伝子突然変異試験 | 72.7% | L5178YTK+/- マウスリンパ腫細胞 | 1.95~40 µg/mL (+/-S9) | 陽性 ²⁾ |
| | UDS 試験 | 73% | ラット肝細胞 | ~25 µg/mL | 陰性 |
| <i>in vivo</i> | 小核試験 | 71.4% | ラット (骨髄細胞) (詳細不明) | 5,000 mg/kg 体重/日 (投与方法不明) | 陰性 |
| | 小核試験 | 72.5% | ラット (骨髄細胞) (詳細不明) | ~1.19 mg/kg 体重/日 (投与方法不明) | 陰性 |

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下 (不明の場合は、表中記載せず)

1) TA98 及び TA100 株、代謝活性化系存在下で陽性

2) 量効果関係は認められず。

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「オキシフルオルフェン」の食品健康影響評価を実施した。

オキシフルオルフェンのラットを用いた動物体内運命試験において、経口投与後の主要排泄経路は糞中であり、全排泄量の70～90%が糞中に排泄された。尿中排泄率から推定された体内吸収率は、少なくとも10～30%であった。主要代謝反応は、O-脱エチル化、窒素還元及びジフェニルエーテル開裂と考えられた。

各種毒性試験結果から、オキシフルオルフェン投与による影響は、主に血液（RBC形態異常、Hb及びHt減少等）、肝臓（肝細胞褐色色素沈着等）及び腎臓（腎鉍質沈着等）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。

発がん性試験において、マウスの雄で肝細胞腺腫及び癌を合計した腫瘍の発生頻度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、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。

トマト、たまねぎ及びももにおける植物体内運命試験の結果、オキシフルオルフェンは容易に代謝されなかったことから、農産物中の暴露評価対象物質をオキシフルオルフェン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表15に示されている。

ラットを用いた90日間亜急性毒性試験②の雌雄で無毒性量が設定できなかったが、より低い用量で実施された90日間亜急性毒性試験③で無毒性量が得られている。また、マウスを用いた90日間亜急性毒性試験で無毒性量が設定できなかったが、より低い用量で、より長期に実施された2年間発がん性試験で無毒性量が得られている。したがって、マウス及びラットとも、2年間の試験における無毒性量を、それぞれの動物種における無毒性量と設定しても、安全性は十分確保できるものと考えられた。

食品安全委員会農薬専門調査会は、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年間慢性毒性/発がん性併合試験の2.43 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0.024 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

| | |
|--------------|------------------|
| ADI | 0.024 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) | 2.43 mg/kg 体重/日 |
| (安全係数) | 100 |

表 23 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⁾ | | |
|-----|-------------------------------|---|--|--|--|
| | | | 米国 | 豪州 | 食品安全委員会 農薬専門調査会 |
| ラット | 90 日間 亜急性 毒性試験① | 0、500、1,500、6,000、 10,000 ppm ----- 雄：0、46.7、144、585、 1,010 雌：0、50.4、151、640、 1,060 | 雄：144 雌：151 雌雄：Hb、Ht、MCH 及び MCV 減少等 | 雄：46.7 雌：50.4 雄：MCH 及び MCV 減少等 雌：尿量増加、尿比重減少 | 雄：46.7 雌：50.4 雄：MCH 及び MCV 減少等 雌：尿量増加、尿比重減少 |
| | 90 日間 亜急性 毒性試験② | 0、800、1,600、3,200 ppm ----- 雄：0、51.4、105、234 雌：0、61.1、124、260 | 雌雄：— 雌雄：副腎球状帯細胞肥大等 | / | 雌雄：— 雌雄：副腎球状帯細胞肥大等 |
| | 90 日間 亜急性 毒性試験③ | 0、200、1,000、5,000 ppm ----- 雄：0、14、71、361 雌：0、18、75、396 | 雄：14 雌：18 雄：肝絶対及び比重量増加等 雌：腎鉍質沈着等 | / | 雄：14 雌：18 雄：肝絶対及び比重量増加等 雌：腎鉍質沈着等 |
| | 2 年間 慢性毒性 /発がん性 併合試験 | 0、2.0、40.0、1,600 ppm ----- 雄：0、0.1、1.94、57.0 雌：0、0.12、2.43、72.6 | 雄：57.0 雌：72.6 雌雄：毒性所見 なし (発がん性は評価できない) | 雌雄：2.5 雌雄：甲状腺重量の減少、肝細胞肥大 (発がん性は認められない) | 雄：57.0 雌：2.43 雄：毒性所見なし 雌：肝細胞肥大 (発がん性は認められない) |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾ | | |
|-----|-------------|---|---|--|--|
| | | | 米国 | 豪州 | 食品安全委員会 農薬専門調査会 |
| マウス | 2世代 繁殖試験 | 0、100、400、1,600 ppm P 雄：0、7.8、30.9、120 P 雌：0、8.5、32.8、131 F ₁ 雄：0、8.9、36.4、146 F ₁ 雌：0、8.9、35.7、151 | 親動物及び児動物 P 雄：30.9、P 雌：32.8 F ₁ 雄：36.4、F ₁ 雌：35.7 親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物：低体重等 (繁殖能に対する影響は認められない) | 親動物 雄：8.4 雌：7.7 児動物：32 親動物 雌雄：腎盂鉍質沈着 児動物：腹あたり体重減少等 (繁殖能に対する影響は認められない) | 親動物 P 雄：7.8、P 雌：8.5 F ₁ 雄：8.9、F ₁ 雌：8.9 児動物 P 雄：30.9、P 雌：32.8 F ₁ 雄：36.4、F ₁ 雌：35.7 親動物 雌雄：腎盂鉍質沈着 児動物：腹あたり体重減少 (繁殖能に対する影響は認められない) |
| | 発生毒性 試験① | 0、375、750、1,000 | 母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない) | 母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない) | 母動物及び胎児：1,000 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない) |
| | 発生毒性 試験② | 0、18、183、848 | 母動物及び胎児：18 母動物：膣からの赤色分泌物等 胎児：早期胚吸収等 | 母動物及び胎児：18 母動物：膣からの赤色分泌物等 胎児：早期胚吸収等 | 母動物及び胎児：18 母動物：膣からの赤色分泌物等 胎児：早期胚吸収等 |
| | 亜急性 毒性試験 | 0、200、800、3,200 ppm 雄：0、32.0、135、491 雌：0、44.4、167、521 | 雌雄：— 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 | / | 雌雄：— 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⁾ | | |
|-------------------|-------------------|--|--|--|--|
| | | | 米国 | 豪州 | 食品安全委員会 農薬専門調査会 |
| | 2年間 発がん性 試験 | 0、2、20、200 ppm ----- 雄：0、0.3、3.0、33 雌：0、0.4、4.0、42 | 雄：3.0 雌：4.0 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 雄で肝細胞腺腫及び癌の合計 の発生頻度増加 | 雌雄：3～4 雌雄：肝重量増加等 (発がん性は認められない) | 雄：3.0 雌：4.0 雌雄：肝絶対及び比重量増加等 雄で肝細胞腺腫及び癌の合計の発生 頻度増加 |
| ウサギ | 発生毒性 試験① | 0、10、30、90 | 母動物及び胎児：30 母動物：摂餌量減少等 胎児：後期胚吸収等 (催奇形性は認められない) | 母動物及び胎児：30 母動物：摂餌量減少等 胎児：後期胚吸収等 (催奇形性は認められない) | 母動物及び胎児：30 母動物：摂餌量減少等 胎児：後期胚吸収等 (催奇形性は認められない) |
| | 発生毒性 試験② | 0、5、25、125 | / | 母動物及び胎児：125 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない) | 母動物及び胎児：125 母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない) |
| イヌ | 2年間 慢性毒性 試験 | 0、100、600、2,000 ppm ----- 雄：0、3.1、18.5、61.0 雌：0、3.0、18.8、60.3 | 雄：3.1 雌：3.0 雌雄：体重増加抑制等 | 雌雄：3 雌雄：肝重量増加等 | 雄：3.1 雌：3.0 雌雄：体重増加抑制等 |
| ADI (cRfD) | | | NOAEL：3.0 UF：100 cRfD：0.03 | NOAEL：2.5 SF：100 ADI：0.025 | NOAEL：2.43 SF：100 ADI：0.024 |
| ADI (cRfD) 設定根拠資料 | | | イヌ 2年間慢性毒性試験 マウス 2年間発がん性試験 | ラット 2年間慢性毒性/発がん性 併合試験 | ラット 2年間慢性毒性/発がん性併合 試験 |

注) 斜線：試験記載なし、－：無毒性量は設定できなかった

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

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

| 記号 | 略号 | 化学名 |
|----|----------|--|
| B | RH-0671 | (オキシフルオルフェンの異性体) |
| C | RH-2382 | (オキシフルオルフェンの異性体) |
| D | RH-4672 | (オキシフルオルフェンの異性体) |
| E | MW-332 | 2-chloro-1-(3-ethoxy-4-hydroxyphenol)-4-(trifluoromethyl)benzene |
| F | RH-34670 | (2-chloro)-1-(3-hydroxy-4-nitrophenoxy)-4-(trifluoromethyl)benzene |
| G | RH-34800 | (化学名、構造不明) |

<別紙 2 : 検査値等略称>

| 略称 | 名称 |
|------------------|---|
| 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)] |
| 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 |
| Chol | コレステロール |
| Cre | クレアチニン |
| 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)] |
| Glu | グルコース(血糖) |
| 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 |
| MC | メチルセルロース |
| MCH | 平均赤血球ヘモグロビン量 |
| MCV | 平均赤血球容積 |
| RBC | 赤血球数 |
| PLT | 血小板数 |
| 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 |
| TG | トリグリセリド |
| T _{max} | 最高濃度到達時間 |
| UDS | 不定期 DNA 合成 |
| Ure | 尿素 |
| WBC | 白血球数 |

<参照>

- 1 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、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA : OXYFLUORFEN. Toxicology Chapter for RED (2001)
- 3 US EPA : Oxyfluorfen. List B Reregistration Case 2490. Chemical No.111601. Revised Product and Residue Chemistry Chapter for the Reregistration Eligibility Document. DP Barcode:D275399 (2001)
- 4 US EPA : Revised Environmental Fate and Effects Division Preliminary Risk Assessment for the Oxyfluorfen Reregistration Eligibility Decision Document (2001)
- 5 Australia APVMA : Japanese Positive List Response in Support of Australian MRLs for OXYFLUORFEN (2001、2005)
- 6 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-oxyfluorfen-191218.pdf>)
- 7 第 220 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai220/index.html>)
- 8 第 26 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai26/index.html)
- 9 第 58 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_dai58/index.html)
- 10 The e-Pesticide Manual (14th edition) ver.4.0 (British Crop Protection Council) : 628
Oxyfluorfen