

(案)

## 農薬評価書

# オキシフルオルフェン

2009年12月8日

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目 次

1	目 次	頁
2		頁
3	○ 審議の経緯 .....	3
4	○ 食品安全委員会委員名簿 .....	3
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 .....	3
6	○ 要約 .....	5
7		
8	I. 評価対象農薬の概要 .....	6
9	1. 用途 .....	6
10	2. 有効成分の一般名 .....	6
11	3. 化学名 .....	6
12	4. 分子式 .....	6
13	5. 分子量 .....	6
14	6. 構造式 .....	6
15	7. 開発の経緯 .....	6
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要 .....	7
18	1. 動物体内運命試験 .....	7
19	(1) ラット .....	7
20	(2) ウシ .....	8
21	(3) ニワトリ .....	8
22	2. 植物体内運命試験 .....	8
23	3. 土壌中運命試験 .....	9
24	(1) 好氣的土壌中運命試験 .....	9
25	(2) 嫌氣的湛水土壌中運命試験 .....	9
26	(3) 土壌表面光分解試験 .....	9
27	(4) 土壌吸脱着試験 .....	10
28	(5) 土壌溶脱試験 .....	10
29	4. 水中運命試験 .....	10
30	(1) 加水分解試験 .....	10
31	(2) 水中光分解試験① .....	10
32	(3) 水中光分解試験② .....	11
33	5. 土壌残留試験 .....	11
34	6. 作物残留試験 .....	11
35	7. 一般薬理試験 .....	11
36	8. 急性毒性試験 .....	11
37	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	11
38	10. 亜急性毒性試験 .....	12

1	(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①.....	12
2	(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②.....	12
3	(3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③.....	14
4	(4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）.....	14
5	(5) 28 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）.....	15
6	1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	16
7	(1) 2 年間慢性毒性試験（イヌ）.....	16
8	(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）.....	16
9	(3) 2 年間発がん性試験（マウス）.....	17
10	1 2. 生殖発生毒性試験.....	17
11	(1) 2 世代繁殖試験（ラット）.....	17
12	(2) 発生毒性試験（ラット）①.....	18
13	(3) 発生毒性試験（ラット）②.....	18
14	(4) 発生毒性試験（ウサギ）①.....	19
15	(5) 発生毒性試験（ウサギ）②.....	19
16	(6) 発生毒性試験（ラット）③<参考データ>.....	19
17	1 3. 遺伝毒性試験.....	20
18		
19	Ⅲ. 食品健康影響評価.....	22
20		
21	・別紙 1：代謝物/分解物略称.....	27
22	・別紙 2：検査値等略称.....	28
23	・参照.....	29
24		

1 <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）

2

3 <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

4

5 <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	代田真理子	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	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

(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

3 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)  
4 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。

5 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  
6 命、土壌中運命、水中運命、土壌残留、急性毒性（ラット及びウサギ）、亜急性毒性（ラ  
7 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  
8 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  
9 る。

10 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、  
11 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  
12 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  
13 れなかった。

14 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  
15 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  
16 は可能であると考えられた。

17 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、イヌを用  
18 いた 2 年間慢性毒性試験及びマウスを用いた 2 年間発がん性試験の 3.0 mg/kg 体重/日  
19 あったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.03 mg/kg 体重/日を一日摂取  
20 許容量（ADI）と設定した。

21

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 除草剤

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：オキシフルオルフェン

7 英名：oxyfluorfen (ISO 名)

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

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

13 英名：2-chloro- $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluoro-*p*-tolyl 3-ethoxy-4-nitrophenyl  
14 ether

16 **CAS (No. 42874-03-3)**

17 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)  
18 ベンゼン

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

21

24

22 **4. 分子式**

23  $C_{15}H_{11}ClF_3NO_4$

25 **5. 分子量**

26 361.72

27

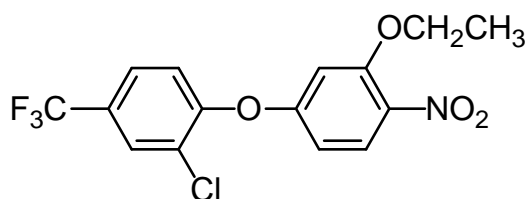
28 **6. 構造式**

29

30

31

32



33 **7. 開発の経緯**

34 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  
35 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  
36 内移行はほとんどない選択性接触型除草剤である。

37 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  
38 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。

39 国内での登録はなく、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  
40 る。

41

## 1 II. 安全性に係る試験の概要

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

4  
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  $^{14}\text{C}$   
6 で標識したもの（[nit- $^{14}\text{C}$ ]オキシフルオルフェン）及びクロロフェニル基の炭素を  $^{14}\text{C}$   
7 で標識したもの（[chl- $^{14}\text{C}$ ]オキシフルオルフェン）を用いて実施された。なお、標識  
8 位置が不明な場合、 $^{14}\text{C}$ -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  
9 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  
10 検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 12 1. 動物体内運命試験

#### 13 (1) ラット

14 SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に  $^{14}\text{C}$ -オキシフルオルフェンを 4 mg/kg 体重（以  
15 下[1. (1)]において「低用量」という。）又は 320 mg/kg 体重（以下[1. (1)]におい  
16 て「高用量」という。）で単回経口投与し、また、反復経口投与[14 日間非標識体  
17 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  
18 経口投与]して、動物体内運命試験が実施された。

19 いずれの投与群も、血漿中の最高濃度到達時間（ $T_{\max}$ ）は、標識体投与 6 時間後  
20 であった。血漿中からの消失は二相性を示し、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は $\alpha$ 相で 9～13 時  
21 間、 $\beta$ 相で 26～32 時間であった。

22 経口投与されたオキシフルオルフェンは、投与後 48 時間で総投与放射能（TAR）  
23 の 82～98%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  
24 泄され、主要排泄経路は雌雄とも糞中であつた。しかし、雌では雄よりも尿中に排  
25 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  
26 った。なお、胆汁中排泄試験が実施されなかつたため正確な吸収率は算出されな  
27 かつたが、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  
28 た。

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

32 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  
33 は親化合物であつた。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  
34 糞中には、低用量群より多くの親化合物が存在した。

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

<sup>1</sup> 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）。

1 (2) ウシ

2 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  
3 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  
4 実施された。

5 オキシフルオルフェンの排泄については分析されなかった。

6 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  
7 合計の残留値は、表 1 に示されている。（参照 3）

8  
9 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

10 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

11  
12 (3) ニワトリ

13 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  
14 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  
15 験が実施された。

16 オキシフルオルフェンの排泄については分析されなかった。

17 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）

18  
19 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

20 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

21  
22 2. 植物体内運命試験

23 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  
24 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）

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験

[nit-<sup>14</sup>C]オキシフルオルフェン及び[chl-<sup>14</sup>C]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、好氣的土壤中運命試験が実施された。

土壤中の推定半減期は、表 3 に示されている。

少量分解物として、[chl-<sup>14</sup>C]オキシフルオルフェンを添加した埴壤土において G が最大で総処理放射能（TAR）の 2.9% 検出された。親化合物は、試験終了時に 44～64% TAR 存在した。土壤結合性放射能は最大 43% TAR であり、また、<sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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- <sup>14</sup> C]オキシフルオルフェン	[chl- <sup>14</sup> C]オキシフルオルフェン
砂壤土	556	596
埴壤土	291	294

#### (2) 嫌氣的湛水土壤中運命試験

[nit-<sup>14</sup>C]オキシフルオルフェンを 8.83 mg/kg、又は[chl-<sup>14</sup>C]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壤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-<sup>14</sup>C]オキシフルオルフェン及び[chl-<sup>14</sup>C]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。土壤結合性放射能は 6.8～12.4% TAR であり、発生した揮発性物質及び <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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) 土壤表面光分解試験

[nit-<sup>14</sup>C]オキシフルオルフェン又は[chl-<sup>14</sup>C]オキシフルオルフェンを土壤（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壤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 <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> 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、土壤結合性放射能は 10% TAR 以下であった。（参照 4）

1 (4) 土壤吸脱着試験

2 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  
3 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。

4 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  
5 が認められたが、他の土壤では移動性は低かった。

6 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  
7 (シルト質埴壤土) であった。(参照 4、9)

8  
9 (5) 土壤溶脱試験

10 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  
11 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  
12 さまで浸透が認められた。

13 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  
14 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  
15 と考えられた。分解物は認められなかった。(参照 4)

16  
17 4. 水中運命試験

18 (1) 加水分解試験

19 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  
20 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  
21 等不明)。

22 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  
23 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。

24 (参照 4)

25  
26 (2) 水中光分解試験①

27 滅菌緩衝液 (0.01 M リン酸緩衝液) に、[nit- $^{14}C$ ]オキシフルオルフェン又は  
28 [chl- $^{14}C$ ]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  
29 る水中光分解試験が実施された。

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

32 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  
33 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)

34

### 1 (3) 水中光分解試験②

2 滅菌緩衝液（pH 7.0：組成不明、1%アセトニトリル添加）に、[nit-<sup>14</sup>C]オキシフル  
3 ルオルフェン及び[chl-<sup>14</sup>C]オキシフルオルフェンを 1 mg/L となるように添加し、  
4 25±1℃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）  
5 する水中光分解試験が実施された。

6 推定半減期は、[nit-<sup>14</sup>C]オキシフルオルフェン及び[chl-<sup>14</sup>C]オキシフルオルフェ  
7 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  
8 94%が親化合物であった。（参照 4）

### 10 5. 土壌残留試験

11 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  
12 試験（圃場）が実施された（処理量、剤型等詳細不明）。

13 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  
14 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。  
15 （参照 4）

### 17 6. 作物残留試験

18 国内において作物残留試験は実施されていない。

### 20 7. 一般薬理試験

21 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。

### 23 8. 急性毒性試験

24 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  
25 に示されている。（参照 2、5）

27 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 <sub>50</sub> (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 <sub>50</sub> (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	

### 29 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

30 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

1 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つ  
2 た。

3 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  
4 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）

## 6 10. 亜急性毒性試験

### 7 (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

8 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、  
9 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。

10 各投与群で認められた毒性所見は表 5 に示されている。

11 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  
12 尿量増加及び尿比重減少が認められたので、無影響量は雌雄とも 500 ppm（雄：46.7  
13 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）

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

### 17 (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

18 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  
19 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。

1

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
3～4 週	0	560	1,120	2,240
5 週以降	0	800	1,600	3,200

2

3

各投与群で認められた毒性所見は表 7 に示されている。

4

5

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）

6

7

8

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"> <li>・ 肛門生殖器周囲着色</li> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 腎皮質尿細管限局性好塩基性変化</li> <li>・ 腎集合管拡張</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肛門生殖器周囲着色</li> <li>・ Ht 減少</li> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量<sup>2</sup>増加</li> <li>・ 肝細胞肥大、好塩基性変化</li> </ul>
1,600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ Ht、PLT 減少</li> <li>・ 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）</li> <li>・ ALT、ALP、Chol、Cre 増加</li> <li>・ 尿比重減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ PLT 減少</li> <li>・ 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）</li> <li>・ Chol 増加</li> </ul>
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ BUN 増加、Glu 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝細胞肥大、好酸性変化</li> <li>・ 副腎球状帯細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尿比重減少</li> <li>・ 副腎球状帯細胞肥大</li> </ul>

9

<sup>2</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

## 1 (3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）③

2 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、  
3 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。

4 各投与群で認められた毒性所見は表 8 に示されている。

5 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  
6 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  
7 重/日、雌：18 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

8  
9  
10 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"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少、飲水量増加</li> <li>・ Ht 減少</li> <li>・ 網状赤血球数増加</li> <li>・ TG 減少</li> <li>・ 腎鉍質沈着</li> <li>・ 腎遠位尿細管空胞変性</li> <li>・ 腎盂移行上皮肥大/過形成</li> <li>・ 腎尿細管上皮黄色色素沈着</li> <li>・ 副腎空胞変性</li> <li>・ 胸腺萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少、飲水量増加</li> <li>・ Ht 減少</li> <li>・ 網状赤血球数増加</li> <li>・ 肝細胞脂肪沈着</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝及び腎暗色化</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 胸腺絶対及び比重量減少</li> <li>・ 肝細胞肥大</li> <li>・ 肝細胞脂肪沈着</li> <li>・ 肝細胞黄色/褐色色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝及び腎暗色化</li> <li>・ 腎鉍質沈着</li> <li>・ 腎遠位尿細管空胞変性</li> <li>・ 腎盂移行上皮肥大/過形成</li> <li>・ 腎尿細管上皮黄色色素沈着</li> </ul>
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

11  
12 (4) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

13 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、  
14 800 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。

15 各投与群で認められた毒性所見は表 9 に示されている。

16 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  
17 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：  
18 44.4 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 3）

1  
2

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"> <li>・死亡（9 例）</li> <li>・嗜眠、受動性、運動失調、円背位</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・PLT、WBC 増加</li> <li>・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）</li> <li>・Glu 減少、Cre 増加</li> <li>・CYP 活性増加</li> <li>・肝腫大</li> <li>・胆管過形成</li> <li>・脾萎縮</li> <li>・胸腺萎縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡（2 例）</li> <li>・嗜眠、受動性、運動失調、円背位</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・PLT、WBC 増加</li> <li>・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）</li> <li>・Glu 減少、Cre 増加</li> <li>・肝腫大、暗色化</li> <li>・胆管過形成</li> <li>・赤脾髄過形成</li> <li>・副腎皮質空胞化</li> <li>・胸腺萎縮</li> </ul>
800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・ALT、ALP、GGT、Chol 増加</li> <li>・肝単細胞壊死</li> <li>・肝巣状壊死</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肛門生殖器周囲の着色</li> <li>・摂餌量減少</li> <li>・Hb 減少</li> <li>・ハウエル-ジョリー小体</li> <li>・ALP、GGT 増加</li> <li>・CYP 活性増加</li> <li>・骨髓過形成</li> </ul>
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肛門生殖器周囲の着色</li> <li>・Hb 減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・肝ヘモジデリン沈着</li> <li>・赤脾髄過形成</li> <li>・骨髓過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALT、Chol 増加</li> <li>・ケトン尿症</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・肝単細胞壊死</li> <li>・肝ヘモジデリン沈着</li> </ul>

3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12**(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。

原体投与群の雄で肝絶対及び比重量増加が認められた。また、同群の雌雄 1 例ずつで肝細胞肥大が認められた。また、原体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 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

## 2 (1) 2 年間慢性毒性試験（イヌ）

3 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  
4 （純度 71.4～73.8%）：0、100、600 及び 3,600～2,000<sup>3</sup> ppm〕投与による 2 年間  
5 慢性毒性試験が実施された。

6 各投与群で認められた毒性所見は表 10 に示されている。

7 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  
8 が原因不明で死亡した。

9 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、  
10 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  
11 あると考えられた。（参照 2、5）

12

13

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"> <li>・流涙</li> <li>・RBC、Hb、Ht 減少</li> <li>・肝細胞胆汁色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・流涙</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝細胞胆汁色素沈着</li> <li>・肝細胞空胞化</li> </ul>
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・ALP 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺ろ胞萎縮、び慢性 C 細胞過形成、リンパ球浸潤</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・甲状腺ろ胞萎縮、び慢性 C 細胞過形成、リンパ球浸潤</li> </ul>
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

14

## 15 (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

16 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%）、  
17 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。

18

19

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

20 注) \*: 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。

21

<sup>3</sup> 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。

1 死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

2 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 かったため、検体投与の影響とは考えられなかった。

4 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  
5 葉中心性肝細胞肥大等）が認められたが、試験終了時には認められなかったため、  
6 毒性所見と考えられなかった。

7 本試験において、いずれの投与群でも毒性所見が認められなかったことから、無  
8 毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,600 ppm（雄：57.0 mg/kg 体重/日、雌：72.6  
9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

10 本試験で用いられた用量は低く、本剤の発がん性を評価するには不適切であると  
11 見なされたが、本試験条件下では、発がん性は認められなかった。（参照 2）

### 13 (3) 2 年間発がん性試験（マウス）

14 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  
15 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  
16 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  
17 媒対照群が設けられた。

18 200 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）  
19 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  
20 た。

21 200 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  
22 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  
23 0/47、200 ppm 投与群で 8/52 であった。

24 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  
25 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/  
26 日）であると考えられた。（参照 2）

## 28 1 2. 生殖発生毒性試験

### 29 (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

30 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、  
31 400 及び 1,600 ppm〕投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

32 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  
33 されている。

34 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鉱質沈着が、児動  
35 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  
36 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、F<sub>1</sub>  
37 雄：8.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌：8.9 mg/kg 体重/日）、児動物で 400 ppm（P 雄：30.9  
38 mg/kg 体重/日、P 雌：32.8 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雄：36.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌：35.7

1 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。  
 2 (参照 5)

3  
 4

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 <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		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 ・肝細胞肥大	・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 ・肝細胞肥大 ・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	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	

5  
 6

(2) 発生毒性試験（ラット）①

7 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、  
 8 375、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  
 9 施された。

10 母動物及び胎児に検体投与の影響は認められなかった。

11 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  
 12 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）

13  
 14

(3) 発生毒性試験（ラット）②

15 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、  
 16 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  
 17 た。

18 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  
 19 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）、  
 20 RBC、MCV 及び PLT 増加、ALP 及び AST 増加が、183 mg/kg 体重/日以上投与  
 21 群で膈からの赤色分泌物、軟便、便の減少が認められた。

22 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  
 23 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、胎児低体重が認  
 24 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

1 (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。  
2 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  
3 れた。(参照 2、5)

#### 4 5 **(4) 発生毒性試験 (ラット) ③<参考データ>**

6 ラット (系統、匹数不明) の妊娠 6~15 日に強制経口 [原体 (純度不明) : 0、  
7 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  
8 た。

9 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  
10 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  
11 抑制が認められた。

12 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  
13 認められた。

14 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  
15 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  
16 ことから、参考データとした。(参照 5)

#### 17 18 **(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ①**

19 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%) :  
20 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  
21 された。

22 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  
23 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、  
24 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  
25 便減少又は軟便、削瘦並びに肝小葉構造明瞭化が認められた。

26 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  
27 が認められた。外表、内臓及び骨格変異の発生頻度は、対照群と差は認められなか  
28 った。

29 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  
30 れた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

#### 31 32 **(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②**

33 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、  
34 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。

35 母動物及び胎児で検体投与の影響は認められなかった。

36 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  
37 /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 13. 遺伝毒性試験

2 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  
3 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由来細胞  
4 （CHO）を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞  
5 （CHO）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  
6 *in vivo* 不定期 DNA 合成（UDS）試験が実施され、結果は表 13 に示されている。

7 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、  
8 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  
9 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。

10 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  
11 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  
12 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。

13 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  
14 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  
15 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  
16 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  
17 遺伝毒性はないものと結論した。（参照 2、5）

18 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 <sup>1)</sup>
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

試験	純度	対象	処理濃度・投与量	結果
遺伝子突然変異試験	97.1%	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO) (HGPRT 遺伝子)	5~2,500 µg/mL (+/-S9)	陰性
遺伝子突然変異試験	99.2%	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO) (HGPRT 遺伝子)	~50 µg/mL	陰性 <sup>2)</sup>
染色体異常試験	不明	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	4.77~700 µg/mL (+/-S9)	陰性
染色体異常試験	99.2%	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	~450 µg/mL	陰性 <sup>3)</sup>
<i>in vivo</i>	小核試験	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	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	ラット (詳細不明)	~2,000 mg/kg 体重/日	陰性

1 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)

2 1)TA100 株、代謝活性化存在下、析出する濃度でのみ陽性

3 2) 50 µg/mL 以上の濃度で析出

4 3) 450 µg/mL 以上の濃度で析出

5

6

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	<i>S. typhimurium</i>	~1,600 µg/プレート (+/-S9)	陽性 <sup>1)</sup>
	復帰突然変異試験	<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	L5178YTK+/- マウスリンパ腫細胞	1.95~40 µg/mL(+/-S9)	陽性 <sup>2)</sup>
	UDS 試験	ラット肝細胞	~25 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	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	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

7 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)

8 1)TA98 及び TA100 株、代謝活性化系存在下で陽性

9 2)量効果関係は認められず。

1 **Ⅲ. 食品健康影響評価**

2 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  
3 施した。

4 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  
5 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  
6 ら推定された体内吸収率は、少なくとも 10～30%であった。主要代謝経路は、*O*-脱  
7 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。

8 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  
9 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  
10 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  
11 伝毒性は認められなかった。

12 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  
13 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  
14 閾値を設定することは可能であると考えられた。

15 植物体内運命試験を含む各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をオキシフ  
16 ルオルフェン（親化合物のみ）と設定した。

17 各試験における無毒性量等は表 15 に示されている。

18 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、  
19 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  
20 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  
21 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。  
22 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  
23 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。

24 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、イヌを  
25 用いた 2 年間慢性毒性試験及びマウスを用いた 2 年間発がん性試験の 3.0 mg/kg 体重  
26 /日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.03 mg/kg 体重/日を一  
27 日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.03 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料) ①	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(ADI 設定根拠資料) ②	発がん性試験
(動物種)	マウス
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌

(無毒性量)	3.0 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

1

2

1

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) <sup>1)</sup>		
			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、1060	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：72.6  雌雄：毒性所見 なし  (本試験条件下で 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) <sup>1)</sup>		
			米国	豪州	食品安全委員会 農薬専門調査会
動物種	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 <sub>1</sub> 雄：0、8.9、 36.4、146 F <sub>1</sub> 雌：0、8.9、 35.7、151	親動物及び 児動物 P雄：30.9 P雌：32.8 F <sub>1</sub> 雄：36.4 F <sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> 雄：8.9 F <sub>1</sub> 雌：8.9  児動物 P雄：30.9 P雌：32.8 F <sub>1</sub> 雄：36.4 F <sub>1</sub> 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
	マウス	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	/

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>		
			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：3.0 SF：100 ADI：0.03
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	イヌ 2 年間慢性毒 性試験 マウス 2 年間発が ん性試験

- 1 注) 斜線：試験記載なし
- 2 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量
- 3 ADI：一日摂取許容量
- 4

## 1 &lt;別紙1:代謝物/分解物略称&gt;

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)

## 1 &lt;別紙2：検査値等略称&gt;

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	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ [= $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ ( $\gamma$ -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 <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	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 <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
Ure	尿素
WBC	白血球数

- 1 <参照>
- 2 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  
3 成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号)
- 4 2 US EPA : OXYFLUORFEN. Toxicology Chapter for RED (2001)
- 5 3 US EPA : Oxyfluorfen. List B Reregistration Case 2490.Chemical No.111601.  
6 Revised Product and Residue Chemistry Chapter for the Reregistration  
7 Eligibility Document. DP Barcode:D275399(2001)
- 8 4 US EPA : Rivised Environmental Fate and Effects Division Preliminary Risk  
9 Assessment for the Oxyfluorfen Reregistration Eligibility Dicision  
10 Document(2001)
- 11 5 Australia APVMA : Japanese Positive List Response in Support of Australian  
12 MRLs for OXYFLUORFEN(2001、2005)
- 13 6 食品健康影響評価について  
14 (URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-oxyfluorfen-191218.pdf>)
- 15 7 第 220 回食品安全委員会  
16 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai220/index.html>)
- 17 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  
18 (URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2\\_dai26/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai26/index.html))
- 19 9 第 58 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会  
20 (URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai58/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai58/index.html))
- 21 10 The e-Pesticide Manual(14<sup>th</sup> edition ) ver.4.0 (British Crop Protection Council) :  
22 628 Oxyfluorfen