

令和2年3月4日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

農薬専門調査会

座長 西川 秋佳

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和元年6月19日付け厚生労働省発生食0619第9号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたオキサゾスルフィルに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

## 農薬評価書

# オキサゾスルフィル

2020年3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.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) ラット.....	8
(2) ヤギ.....	15
(3) ニワトリ.....	18
2. 植物体内運命試験.....	21
(1) 水稻.....	21
3. 土壌中運命試験.....	23
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	23
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	24
(3) 土壌吸脱着試験.....	25
4. 水中運命試験.....	26
(1) 加水分解試験.....	26
(2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）.....	26
5. 土壌残留試験.....	27
6. 作物等残留試験.....	27
(1) 作物残留試験.....	27
(2) 畜産物残留試験.....	27
(3) 魚介類における最大推定残留値.....	28
(4) 推定摂取量.....	28
7. 一般薬理試験.....	29
8. 急性毒性試験.....	29

(1) 急性毒性試験	29
(2) 急性神経毒性試験	29
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	30
10. 亜急性毒性試験	30
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	30
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	31
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	32
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	33
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	34
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	34
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	34
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	36
12. 生殖発生毒性試験	37
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	37
(2) 発生毒性試験(ラット)	38
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	39
13. 遺伝毒性試験	40
14. その他の試験	40
(1) 肝薬物代謝酵素誘導試験(ラット)	40
(2) 肝薬物代謝酵素誘導試験(マウス)	43
III. 食品健康影響評価	46
・別紙1: 代謝物/分解物略称	51
・別紙2: 検査値等略称	52
・別紙3: 作物残留試験成績	53
・別紙4: 畜産物残留試験成績(泌乳牛)	55
・別紙5: 畜産物残留試験成績(産卵鶏)	56
・別紙6: 推定摂取量	57
・参照	58

### <審議の経緯>

- 2019年 5月 14日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び  
基準値設定依頼〔新規：稲（箱育苗）〕並びに畜産物及び魚  
介類への基準値設定依頼
- 2019年 6月 19日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価に  
ついて要請（厚生労働省発生食 0619 第 9 号）、関係書類の  
接受（参照 1～38）
- 2019年 6月 25日 第 747 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2019年 11月 8日 第 86 回農薬専門調査会評価第三部会
- 2019年 12月 13日 第 178 回農薬専門調査会幹事会
- 2020年 1月 21日 第 770 回食品安全委員会（報告）
- 2020年 1月 22日 から 2020年 2月 20日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2020年 3月 4日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

### <食品安全委員会委員名簿>

（2018年 7月 1日から）

佐藤 洋（委員長）  
山本茂貴（委員長代理）  
川西 徹  
吉田 緑  
香西みどり  
堀口逸子  
吉田 充

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2018年 4月 1日から）

#### ・幹事会

西川秋佳（座長）	代田真理子	本間正充
納屋聖人（座長代理）	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田 健
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
小野 敦	長野嘉介	

#### ・評価第一部会

浅野 哲（座長）	篠原厚子	福井義浩
平塚 明（座長代理）	清家伸康	藤本成明
堀本政夫（座長代理）	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*

石井雄二

・評価第二部会

松本清司（座長）

平林容子（座長代理）

義澤克彦（座長代理）

小澤正吾

久野壽也

栗形麻樹子

中島美紀

本多一郎

増村健一

山手丈至

山本雅子

若栗 忍

渡邊栄喜

・評価第三部会

小野 敦（座長）

納屋聖人（座長代理）

美谷島克宏（座長代理）

太田敏博

腰岡政二

佐藤 洋

杉原数美

高木篤也

永田 清

中山真義

八田稔久

藤井咲子

安井 学

・評価第四部会

本間正充（座長）

長野嘉介（座長代理）

與語靖洋（座長代理）

乾 秀之

加藤美紀

川口博明

代田眞理子

高橋祐次

玉井郁巳

中島裕司

西川秋佳

根岸友恵

\* : 2018年6月30日まで

<第178回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

三枝 順三

林 真

## 要 約

新規骨格の殺虫剤「オキサゾスルフィル」(CAS No. 1616678-32-0) について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(水稻)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、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)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、オキサゾスルフィル投与による影響は、主に体重(増加抑制)、肝臓(肝細胞肥大等)、甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等)及び神経系(振戦等)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をオキサゾスルフィル(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の5 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 0.05 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、オキサゾスルフィルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の25 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.25 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺虫剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：オキサゾスルフィル

英名：oxazosulfyl

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：2-[3-(エチルスルホニル)-2-ピリジル]-5-(トリフルオロメチル  
スルホニル)-1,3-ベンゾオキサゾール

英名：2-[3-(ethylsulfonyl)-2-pyridyl]-5-(trifluoromethyl-  
sulfonyl)-1,3-benzoxazole

#### CAS (No. 1616678-32-0)

和名：2-[3-(エチルスルホニル)-2-ピリジニル]-5-[(トリフルオロメチル)  
スルホニル]ベンゾオキサゾール

英名：2-[3-(ethylsulfonyl)-2-pyridinyl]-5-[(trifluoromethyl)  
sulfonyl]benzoxazole

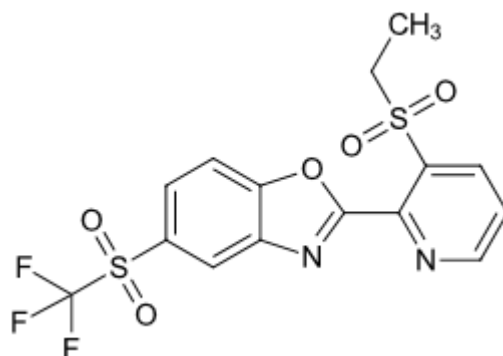
### 4. 分子式

$C_{15}H_{11}F_3N_2O_5S_2$

### 5. 分子量

420.38

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

オキサゾスルフィルは、住友化学株式会社により開発された新規骨格を有する殺



虫剤である。作用機序は不明であるが、甲虫目、カメムシ目、チョウ目等に対し殺虫効果を示す。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請〔新規：稲（箱育苗）〕並びに畜産物及び魚介類への基準値設定の要請がなされている。海外での登録はなされていない。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1～4] は、オキサゾスルフィルのフェニル基の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[phe- $^{14}\text{C}$ ]オキサゾスルフィル」という。）又はピリジル基の2位及び6位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「[pyr- $^{14}\text{C}$ ]オキサゾスルフィル」という。）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は比放射能（質量放射能）からオキサゾスルフィルの濃度（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

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

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各4匹）に[phe- $^{14}\text{C}$ ]オキサゾスルフィルを1 mg/kg 体重（以下 [1.(1)] において「低用量」という。）又は80 mg/kg 体重（以下 [1.(1)] において「高用量」という。）で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは、表1に示されている。

高用量投与群において、 $T_{\max}$  は低用量群に比べて大きく、AUC は低用量投与群に対して用量比以上の増加であった。また、血液/血漿中濃度比は、低用量投与群では0.67～3.67、高用量投与群では0.62～5.78であり、経時的に増加した。性別による顕著な差は認められなかった。（参照2、3）

表1 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[phe- $^{14}\text{C}$ ]オキサゾスルフィル			
	1 mg/kg 体重		80 mg/kg 体重	
投与量				
性別	雄	雌	雄	雌
$T_{\max}(\text{hr})$	1	1	24	24
$C_{\max}(\mu\text{g/g})$	0.199	0.235	17.7	16.4
$T_{1/2}(\text{hr})$	20	19	15	15
$\text{AUC}_{0-t^a}(\text{hr} \cdot \mu\text{g/g})$	1.60	1.73	747	669
$\text{AUC}_{0-\infty}(\text{hr} \cdot \mu\text{g/g})$	1.69	1.83	751	672

a: 台形法により試算した定量可能な最終時点までの薬物濃度曲線下面積であり、1及び80 mg/kg 体重投与群について、それぞれ0～72時間及び0～120時間の値を示す。

##### b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1.(1)④b.] で得られた胆汁、尿及びカーカス<sup>1</sup>中の残留放

<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。）。

射能から算出された投与後 48 時間の吸収率は、低用量投与群の雄で少なくとも 89.4%、雌で少なくとも 80.7%であった。(参照 2、3)

## ② 分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 12 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィルを低用量又は高用量で単回経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は、表 2 に示されている。

残留放射能の分布に投与量の違い及び性別による顕著な差は認められず、残留放射能濃度は、 $T_{max}$  付近では消化管のほか、肝臓、腎臓及び副腎に比較的高く認められた。いずれの投与群においても投与 168 時間後に回収された放射能は 0.5%TAR 以下であった。(参照 2、3)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量	性別	T <sub>max</sub> 付近*	投与 168 時間後
1 mg/kg 体重	雄	胃(3.34)、小腸(2.73)、肝臓(1.92)、副腎(1.19)、腎臓(0.621)、下垂体(0.420)、脂肪(0.373)、甲状腺(0.285)、大腸(0.281)、膵臓(0.236)、盲腸(0.223)、肺(0.178)、心臓(0.176)、血漿(0.171)、体毛及び皮膚(0.170)、血液(0.157)、顎下腺(0.151)、血球(0.134)	精巣(0.046)、副腎(0.022)、血球(0.018)、甲状腺(0.018)、肝臓(0.015)、腎臓(0.012)、血液(0.008)、盲腸(0.008)、脳(0.007)、小腸(0.005)、脊髄(0.004)、脾臓(0.003)、骨髄(0.002)、体毛及び皮膚(0.002)、大腸(0.002)、肺(0.002)、膵臓(0.002)、胃(0.002)、血漿(<LOQ)
	雌	胃(5.38)、小腸(4.38)、肝臓(2.47)、腎臓(0.855)、副腎(0.730)、大腸(0.429)、盲腸(0.367)、甲状腺(0.309)、膵臓(0.288)、脂肪(0.262)、卵巣(0.192)、肺(0.176)、顎下腺(0.158)、子宮(0.158)、心臓(0.154)、血球(0.142)、血液(0.141)、体毛及び皮膚(0.136)、血漿(0.130)	甲状腺(0.054)、血球(0.022)、肝臓(0.016)、血液(0.010)、腎臓(0.008)、盲腸(0.006)、脾臓(0.004)、肺(0.003)、骨髄(0.002)、小腸(0.001)、血漿(<LOQ)
80 mg/kg 体重	雄	脂肪(191)、盲腸(69.3)、胃(66.2)、大腸(62.2)、小腸(58.8)、肝臓(46.9)、副腎(43.3)、腎臓(22.8)、膵臓(20.0)、甲状腺(16.6)、下垂体(13.9)、体毛及び皮膚(13.1)、肺(13.1)、心臓(13.0)、顎下腺(12.9)、坐骨神経(11.8)、脳(9.8)、脊髄(9.8)、血漿(9.5)、精巣(9.2)、脾臓(9.0)、血液(8.6)、骨髄(8.6)、血球(8.0)	血球(1.3)、肝臓(1.1)、血液(0.7)、腎臓(0.6)、体毛及び皮膚(0.2)、脾臓(0.2)、小腸(0.1)、血漿(<LOQ)
	雌	脂肪(105)、盲腸(78.4)、大腸(45.3)、肝臓(42.0)、小腸(34.3)、副腎(29.9)、胃(28.8)、坐骨神経(17.5)、甲状腺(16.6)、膵臓(16.4)、腎臓(15.7)、卵巣(13.7)、体毛及び皮膚(11.7)、肺(9.1)、下垂体(8.9)、心臓(8.7)、顎下腺(8.7)、血球(7.6)、血液(7.0)、血漿(6.6)	甲状腺(1.8)、血球(1.6)、肝臓(1.4)、血液(0.8)、腎臓(0.7)、脾臓(0.3)、体毛及び皮膚(0.2)、肺(0.2)、血漿(<LOQ)

\* : 低用量投与群では投与 1 時間後、高用量投与群では投与 24 時間後

<LOQ : 定量限界未満

消化管は内容物を除く。

### ③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [ 1. (1)④a. ] における投与後 48 時間又は 72 時間の尿及び糞、胆汁中排泄試験 [ 1. (1)④b. ] における投与後 24 時間の胆汁、投与後 24 時間又は 48 時間の尿及び糞並びに分布試験 [ 1. (1)② ] で得られた血漿、肝臓及び腎臓を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 3 に、血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物は表 4 に示されている。

代謝物プロファイルに、標識体及び投与量の違い並びに性別による顕著な差は認められなかった。

尿及び胆汁中において未変化のオキサゾスルフィドは検出されず、主要代謝物として C 及び C のグルクロン酸抱合体が認められたほか、D、F 及び G が認められた。糞中では未変化のオキサゾスルフィドが認められ、主要代謝物として C が認められたほか、A、B、D、E、F 及び G が認められた。

血漿、肝臓及び腎臓中の主要成分として、未変化のオキサゾスルフィドのほか、血漿中で A 及び C、肝臓及び腎臓中で C が認められた。そのほか、肝臓及び腎臓中で C のグルクロン酸抱合体、D、F 及び G が認められた。

ラットにおけるオキサゾスルフィドの主要代謝経路は、①ピリジン環の水酸化による代謝物 C 及び D の生成並びに代謝物 C のグルクロン酸抱合体の生成、②オキサゾール環の加水分解及び開裂による代謝物 A 及び B の生成、③エチルスルホニル基のグルタチオン抱合に続く、システイン、チオール又はメルカプツール酸等の抱合による代謝物 E、F 及び G の生成であると考えられた。(参照 2、3)

表3 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	試料	採取時間 (hr)	オキサゾスルフィル	代謝物
[phe- <sup>14</sup> C]オキサゾスルフィル	1 mg/kg 体重	雄	尿	0~48	ND	C-glc(4.4)、C(2.3)、D(2.1)、F(0.1)
			糞		0.3	C(25.2) <sup>a</sup> 、D(5.9)、G(4.4) <sup>a</sup> 、B(3.0) <sup>a</sup> 、A(1.0)、F(0.3)、E(0.2)
			尿 <sup>b</sup>	0~24	ND	C-glc(7.3)、D(3.3)、C(2.7)
			糞 <sup>b</sup>		0.2	C(1.3)、D(1.1)
			胆汁		ND	C-glc(16.8)、G(4.9)、D(3.5)、C(2.4)
		雌	尿	0~48	ND	C-glc(6.7)、C(5.7)、D(2.5)、F(0.2)
			糞	0~72	0.6	C(28.6) <sup>a</sup> 、G(4.9) <sup>a</sup> 、D(4.2)、B(3.9) <sup>a</sup> 、A(0.6)、E(0.1)
			尿 <sup>b</sup>	0~24	ND	C(14.1)、D(3.4)、C-glc(1.2)、G(0.3)
			糞 <sup>b</sup>		0.1	C(0.9)、D(0.8)、A(0.1)
			胆汁		ND	C-glc(10.8)、G(3.1)、D(2.3)、C(1.8)
	80 mg/kg 体重	雄	尿	0~72	ND	C(4.1)、D(2.1)、F(2.1)、C-glc(1.5)
			糞		7.1 <sup>a</sup>	C(16.8) <sup>a</sup> 、B(7.7) <sup>a</sup> 、E(6.6) <sup>a</sup> 、G(6.2) <sup>a</sup> 、D(3.8)、F(2.4)、A(0.6)
		雌	尿	0~72	ND	C(6.1)、C-glc(3.6)、D(2.4)、F(1.5)
			糞		7.9 <sup>a</sup>	C(21.3) <sup>a</sup> 、D(5.5)、B(5.4) <sup>a</sup> 、G(4.9) <sup>a</sup> 、F(1.7)、E(1.5) <sup>a</sup> 、A(0.9) <sup>a</sup>
[pyr- <sup>14</sup> C]オキサゾスルフィル	1 mg/kg 体重	雄	尿	0~48	ND	C-glc(3.6)、C(1.5)、D(1.3)
			糞		0.9 <sup>a</sup>	C(22.3) <sup>a</sup> 、D(5.7) <sup>a</sup> 、G(4.6) <sup>a</sup> 、A(1.7) <sup>a</sup> 、F(0.3)
		雌	尿		ND	C(5.5)、C-glc(4.9)、D(1.3)、G(0.1)
			糞		0.4	C(29.6) <sup>a</sup> 、D(5.2)、G(4.8) <sup>a</sup> 、A(1.4)

ND：検出されず glc：グルクロン酸抱合体

<sup>a</sup>：酸性抽出画分、塩基性抽出画分及びプロテアーゼ加水分解画分を含む。

<sup>b</sup>：胆汁中排泄試験 [ 1. (1)④b. ] で得られた試料

表4 血漿、肝臓及び腎臓中の主要代謝物 (µg/g)

標識体	投与量	性別	試料	採取時間 (hr)	オキサゾスルフィル	代謝物
[phe- <sup>14</sup> C] オキサゾスルフィル	1 mg/kg 体重	雄	血漿	0.25	0.05	A(0.08)、C(0.03)
				1	0.04	C(0.05)、A(0.04)
				4	0.01	C(0.02)、A(0.01)
			肝臓	0.25	0.23	C(0.90)、D(0.25)、G(0.05)、C-glc(0.01)、F(0.01)
				1	0.08	C(1.08)、D(0.39)、C-glc(0.01)
				4	0.04	C(0.51)、D(0.14)
		腎臓	0.25	0.13	C(0.17)、D(0.05)、G(0.05)、F(0.01)	
			1	0.06	C(0.34)、D(0.09)、G(0.02)	
			4	0.02	C(0.18)、D(0.04)	
		雌	血漿	0.25	0.02	A(0.12)、C(0.05)
				1	0.01	C(0.06)、A(0.02)
				4	ND	C(0.02)、A(0.01)
	肝臓		0.25	0.79	C(1.54)、C-glc(0.39)、D(0.13)	
			1	0.17	C(1.24)、C-glc(0.35)、D(0.20)	
			4	0.03	C(0.27)、C-glc(0.12)、D(0.10)	
	腎臓	0.25	0.31	C(0.23)、C-glc(0.08)、D(0.02)		
		1	0.13	C(0.37)、C-glc(0.11)、D(0.03)、G(0.01)		
		4	0.02	C(0.10)、C-glc(0.03)、D(0.01)		
	80 mg/kg 体重	雄	血漿	4	1.1	A(2.5)、C(0.7)
				24	2.0	A(6.3)、C(0.8)
				48	ND	ND
			肝臓	4	7.4	C(10.0)、D(3.3)、G(2.7)
				24	12.4	C(11.2)、G(6.6)、C-glc(1.4)、D(1.2)
				48	ND	C(3.5)
腎臓			4	6.3	C(2.4)、C-glc(1.5)	
			24	12.6	C(2.8)、C-glc(1.5)、G(0.6)	
			48	ND	C(1.8)	
雌		血漿	4	1.1	A(3.9)、C(0.8)	
			24	1.3	A(3.5)、C(0.6)	
			48	ND	ND	
		肝臓	4	10.1	C(15.8)、D(6.7)、G(2.3)	
			24	10.7	C(13.6)、D(2.9)、G(2.4)	
			48	ND	C(4.1)	
		腎臓	4	6.2	C(3.3)、C-glc(2.0)	
			24	7.8	C(2.9)、C-glc(1.7)	
			48	ND	C(2.0)	

ND : 検出されず glc : グルクロン酸抱合体

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィルを低用量若しくは高用量で、又は[pyr-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィルを低用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

結果は表 5 に示されている。

投与放射能は、投与量及び標識体の違い並びに性別に関わらず、主に糞中に排泄された。排泄は速やかで、投与後 48 時間の尿及び糞中排泄率は、雄で 80.3%TAR～93.5%TAR、雌で 86.3%TAR～91.8%TAR であった。また、呼気中への放射能の排泄は認められなかった。（参照 2、3）

表 5 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[phe- <sup>14</sup> C]オキサゾスルフィル				[pyr- <sup>14</sup> C]オキサゾスルフィル	
	1 mg/kg 体重		80 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	12.3	19.4	13.8	15.9	11.7	16.7
糞	82.5	76.8	86.3	81.4	84.1	77.5
合計	94.8	96.3	100	97.3	95.8	94.3

注) [phe-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィルの低用量投与群において、投与後 1 日の呼気中排泄率は雌雄ともに定量限界未満であったことから、高用量投与群及び[pyr-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィルの低用量投与群では、呼気中の放射能濃度分析は実施されなかった。

##### b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィルを低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は、表 6 に示されている。

胆汁排泄率は 41.4%TAR～61.1%TAR であり、性別による顕著な差は認められなかった。本試験並びに尿及び糞中排泄試験 [1.(1)④a.] における糞中排泄率から、投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。（参照 2、3）



表 6 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	1 mg/kg 体重	
	雄	雌
胆汁	61.1	41.4
尿	26.4	37.8
糞	4.1	3.5
カーカス	1.9	1.5
消化管内容物	1.0	0.3
合計	94.5	84.5

## (2) ヤギ

泌乳ヤギ（ブリティッシュザーネン種、一群雌 1 頭）に、[phe-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィル又は[pyr-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィルを 11.1 mg/kg 飼料の用量で 1 日 1 回、5 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁、尿及び糞は 1 日 2 回、血液は各投与直前並びに 1 回目投与 0.5 時間、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間、10 時間、12 時間及び 24 時間後、各臓器及び組織は最終投与 10 時間又は 12 時間後にそれぞれ採取された。

各試料中の残留放射能は表 7 に、乳汁中の残留放射能は表 8 に、代謝物は表 9 に示されている。

各投与群において、標識体の違いによる顕著な差は認められなかった。投与放射能は主に糞中に排泄され、投与後 5 日間に尿、糞及び胆汁中にそれぞれ 4.2%TAR～6.2%TAR、32.7%TAR～38.5%TAR 及び 0.1%TAR 排泄された。乳汁中の残留放射能は、3.7%TAR～4.2%TAR 認められた。

臓器及び組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）中の残留放射能濃度は、脂肪で最も高く、最大 3.64～5.40 µg/g であり、次いで肝臓及び腎臓で高かった。

臓器及び組織中並びに乳汁中のいずれにおいても、主要成分は未変化のオキサゾスルフィルであり、このほかに代謝物 C 及び H、更に複数の未同定代謝物が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

オキサゾスルフィルの泌乳ヤギにおける主要代謝経路は、①ピリジン環の水酸化による代謝物 C の生成、②エチルスルホニル基のグルタチオン抱合による代謝物 H の生成であると考えられた。（参照 2、4）

表 7 各試料中の残留放射能 (%TAR)

試料	[phe- <sup>14</sup> C]オキサゾ スルフィド	[pyr- <sup>14</sup> C]オキサゾ スルフィド
尿	6.2	4.2
糞	32.7	38.5
ケージ洗浄液	0.7	0.2
消化管内容物	12.8	12.6
膀胱内尿	0.2	0.1
胆汁	0.1	0.1
乳	3.7	4.2
肝臓	4.2	4.7
腎臓	0.1	0.1
筋肉 <sup>a</sup>	6.4	5.0
脂肪 <sup>a</sup>	25.9	17.9
合計	93.0	87.6

<sup>a</sup> : 脂肪は全体重の 9.8%、筋肉は 39.8%とそれぞれ仮定して計算された。

表 8 乳汁中の残留放射能 (μg/g)

標識体		[phe- <sup>14</sup> C]オキサゾスルフィド			[pyr- <sup>14</sup> C]オキサゾスルフィド		
試料	1回目投 与後採取 時間(hr)	午後 採取	午前 採取	プール 試料	午後 採取	午前 採取	プール 試料
全乳	0~24	0.186	0.132	0.144	0.222	0.157	0.175
	24~48	0.357	0.241	0.268	0.449	0.273	0.312
	48~72	0.477	0.292	0.342	0.587	0.328	0.393
	72~96	0.610	0.331	0.415	0.646	0.395	0.472
	96~ 106/108 <sup>a</sup>	0.683	/	/	0.735	/	/
乳清 画分	0~24	0.019	0.015	0.013	0.018	0.032	0.031
	24~48	0.052	0.034	0.038	0.034	0.036	0.032
	48~72	0.087	0.040	0.050	0.063	0.037	0.040
	72~96	0.067	0.047	0.051	0.107	0.062	0.052
	96~ 106/108 <sup>a</sup>	0.085	/	/	0.060	/	/
乳脂肪 画分	0~24	0.375	0.961	0.879	0.630	0.781	0.808
	24~48	1.41	1.31	1.41	2.00	1.82	1.17
	48~72	1.71	1.69	1.68	2.33	2.49	2.66
	72~96	2.09	1.13	1.19	2.42	2.11	2.30
	96~ 106/108 <sup>a</sup>	1.77	/	/	4.03	/	/

/ : 該当なし

<sup>a</sup> : [phe-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィド投与では 106 時間、[pyr-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィド投与では 108 時間

表9 各試料における代謝物 (HPLC 分析) (μg/g)

標識体	試料	総残留放射能	抽出画分 <sup>b</sup>	オキサゾスルフィル	C	H	未同定 <sup>c</sup>	抽出残渣	
				フィル					
[phe- <sup>14</sup> C] オキサゾスルフィル	肝臓	4.68	4.61 (98.7)	3.06 (65.4)	0.012 (0.2)	0.297 (6.3)	1.25 (26.5)	0.014 (0.3)	
	腎臓	0.649	0.624 (96.1)	0.582 (89.7)	0.010 (1.5)	ND	0.032 (4.9)	0.021 (3.2)	
	筋肉	腰部	0.316	0.313 (99.0)	0.304 (96.2)	ND	ND	0.009 (2.8)	0.003 (1.0)
		前肢	0.302						
		臀部	0.331						
	脂肪	皮下	4.85	5.15 (98.6)	4.97 (95.1)	ND	ND	0.180 (3.5)	0.037 (0.7)
		腎周囲	5.40						
		大網	5.40						
	全乳 <sup>a</sup>	0.415	0.413 (99.6)	0.382 (92.1)	ND	ND	0.031 (7.5)	0.002 (0.4)	
	尿	[6.2]	[6.2]	[0.4]	[0.3]	ND	[5.5]		
糞	[32.7]	[21.0]	[9.1]	[3.3]	ND	[8.6]			
[pyr- <sup>14</sup> C] オキサゾスルフィル	肝臓	3.98	3.87 (97.2)	2.53 (63.7)	0.017 (0.4)	0.140 (3.6)	1.18 (29.7)	0.068 (1.7)	
	腎臓	0.676	0.632 (93.5)	0.593 (87.7)	0.014 (2.1)	ND	0.025 (3.7)	0.039 (5.7)	
	筋肉	腰部	0.315	0.278 (98.7)	0.275 (97.5)	ND	ND	0.003 (1.2)	0.003 (0.9)
		前肢	0.282						
		臀部	0.249						
	脂肪	皮下	4.46	4.06 (99.3)	4.02 (98.4)	ND	ND	0.037 (0.9)	0.020 (0.5)
		腎周囲	4.16						
		大網	3.64						
	全乳 <sup>a</sup>	0.472	0.465 (98.6)	0.428 (90.8)	ND	ND	0.037 (7.8)	0.007 (1.4)	
	尿	[4.2]	[4.2]	[0.3]	[0.1]	ND	[3.8]		
糞	[38.5]	[23.1]	[8.1]	[1.6]	ND	[13.5]			

( ): %TRR [ ]: %TAR ND: 検出されず /: 試料なし

a: 1回目投与後72~96時間のプール試料が用いられた。

b: 肝臓はプロテアーゼ抽出液を含む。

c: 複数の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は、[phe-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィル投与群における肝臓中の0.239 μg/g(5.1%TRR)であった。

### (3) ニワトリ

産卵鶏 (Bovan、一群雌 10 羽) に、[phe-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィルを 13.9 mg/kg 飼料又は[pyr-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィルを 13.1 mg/kg 飼料の用量で 1 日 1 回、14 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。卵及び排泄物は 1 日 2 回、血液は各投与直前並びに 1 回目投与 0.5 時間、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、8 時間、10 時間、12 時間及び 24 時間後、各臓器及び組織は最終投与 6 時間後にそれぞれ採取された。

各試料中の残留放射能は表 10 に、卵中の残留放射能は表 11 に、代謝物は表 12 に示されている。

各投与群において、標識体の違いによる顕著な差は認められなかった。投与放射能は 74.7%TAR～83.9%TAR が排泄物中に認められ、卵中残留放射能濃度は投与 9 日後に定常状態に達し、投与後 9～14 日に 1.01～1.51 µg/g 認められた。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は、脂肪で最も高く、最大 5.33～8.01 µg/g であり、次いで皮膚、未成熟卵で高かった。

臓器及び組織中並びに卵中のいずれにおいても、主要成分は未変化のオキサゾスルフィルであり、このほかに代謝物 C 及び H が、更に複数の未同定代謝物が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

オキサゾスルフィルの産卵鶏における主要代謝経路は、①ピリジン環の水酸化による代謝物 C の生成、②エチルスルホニル基のグルタチオン抱合による代謝物 H の生成であると考えられた。(参照 2、5)

表 10 各試料中の残留放射能 (%TAR)

試料	[phe- <sup>14</sup> C]オキサ ゾスルフィル	[pyr- <sup>14</sup> C]オキサ ゾスルフィル
排泄物	83.9	74.7
消化管	3.2	3.7
ケージ洗浄液	1.3	1.3
卵	2.2	2.3
肝臓	0.6	0.6
未成熟卵	1.1	1.3
筋肉 <sup>a</sup>	1.3	1.4
脂肪 <sup>a</sup>	1.0	1.3
皮膚 <sup>a</sup>	0.9	3.2
合計	95.5	89.8

<sup>a</sup>: 脂肪は全体重の 2.8%、筋肉は 53.6%、皮膚は 12.0%とそれぞれ仮定して計算された。

表 11 卵中の残留放射能 (μg/g)

試料採取日 (日)	[phe- <sup>14</sup> C]オキサゾ スルフィル		[pyr- <sup>14</sup> C]オキサゾ スルフィル	
	午後	午前	午後	午前
1	ND	0.069	ND	0.061
2	0.105	0.213	0.118	0.143
3	0.205	0.381	0.232	0.263
4	0.418	0.480	0.439	0.582
5	0.612	0.668	0.562	0.654
6	0.794	NA	0.316	0.610
7	0.906	0.916	0.440	0.763
8	0.999	0.985	1.24	0.858
9	1.09	1.02	1.44	0.853
10	1.15	NA	1.35	1.01
11	1.06	1.31	1.17	1.06
12	1.12	1.10	1.44	1.11
13	1.14	NA	1.51	1.13
14	1.16		1.28	

ND : 検出されず NA : 試料なし / : 該当なし

表 12 各試料中の代謝物（HPLC 分析）（ $\mu\text{g/g}$ ）

標識体	試料		総残留放射能	抽出画分 <sup>b</sup>	オキサゾスルフィル	C	H	未同定 <sup>c</sup>	抽出残渣
[phe- <sup>14</sup> C] オキサゾスルフィル	肝臓		2.56	2.50 (97.8)	1.39 (54.3)	0.021 (0.8)	0.051 (2.0)	1.05 (40.5)	0.021 (0.8)
	筋肉	胸筋	0.204	0.365 (95.7)	0.361 (94.7)	ND	ND	0.004 (1.0)	0.016 (4.3)
		脚筋	0.558						
	脂肪	皮下	6.49	5.90 (99.0)	5.82 (97.6)	0.047 (0.8)	ND	0.035 (0.6)	0.018 (0.3)
		腹部	6.05						
		大網	5.33						
	卵 <sup>a</sup>		1.12	1.05 (93.6)	0.997 (89.1)	0.013 (1.2)	ND	0.038 (3.4)	0.003 (0.3)
排泄物		[83.9]	[72.9]	[22.8]	[12.7]	ND	[37.4]		
[pyr- <sup>14</sup> C] オキサゾスルフィル	肝臓		2.80	2.76 (98.7)	1.64 (58.7)	0.020 (0.7)	0.140 (5.0)	0.958 (34.0)	0.008 (0.3)
	筋肉	胸筋	0.233	0.377 (97.9)	0.373 (96.8)	ND	ND	0.004 (1.1)	0.008 (2.1)
		脚筋	0.536						
	脂肪	皮下	7.39	6.98 (97.7)	6.85 (95.8)	ND	ND	0.133 (1.9)	0.164 (2.3)
		腹部	8.01						
		大網	6.02						
	卵 <sup>a</sup>		1.31	1.25 (95.3)	1.20 (91.7)	0.013 (1.0)	ND	0.035 (2.8)	0.062 (4.7)
排泄物		[74.7]	[65.7]	[30.8]	[8.7]	ND	[26.2]		

( ) : %TRR [ ] : %TAR ND : 検出されず

a : 13 日午前及び午後採取のプール試料が用いられた。

b : 肝臓及び卵 ([phe-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィル投与群のみ) はプロテアーゼ抽出液を含む。

c : 複数の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は、[pyr-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィル投与群における肝臓中の 0.180  $\mu\text{g/g}$ (6.4%TRR)であった。

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稻

温室内でポット栽培した水稻（品種：コシヒカリ）に、[phe-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィル又は[pyr-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィルを 300 g ai/ha 若しくは 900 g ai/ha の用量で、幼苗移植直前に水面処理した。300 g ai/ha 処理区では、処理 84 日後（中間採取期）に茎葉部を、処理 118 日後（最終収穫期）に玄米、もみ殻、稲わら及び根部を、900 g ai/ha 処理区では、処理 3 週及び 6 週後に茎葉部を、それぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は、表 13 に示されている。

最終収穫期の試料中の残留放射能濃度は、根部で最も高く、次いで稲わら、もみ殻の順であった。可食部の玄米では最も低く、0.0262～0.0279 mg/kg であった。

主要成分として、未変化のオキサゾスルフィルが最大で 95.9%TRR（茎葉部、処理 3 週後）、代謝物 A が 11.4%TRR（茎葉部、中間採取期）、それぞれ認められた。このほかに複数の未同定代謝物が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

水稻におけるオキサゾスルフィルの主要代謝経路は、オキサゾール環の加水分解による代謝物 A の生成であり、その後さらに分解を受け、最終的に植物体構成成分に取り込まれると考えられた。（参照 2、6）

表 13 各試料中の放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

標識体	試料	総残留放射能	抽出画分	オキサゾスルフィル	A	未同定 <sup>a</sup>	抽出残渣	
[phe- <sup>14</sup> C] オキサゾスルフィル	稲わら	1.16	1.14 (97.8)	0.760 (65.3)	0.0846 (7.26)	0.120 (10.3)	0.0260 (2.24)	
	玄米	0.0262	0.0235 (89.7)	0.0061 (23.3)	0.0001 (0.30)	0.0000 (0.08)	0.0027 (10.3)	
	もみ殻	0.227	0.202 (89.2)	0.189 (83.4)	0.0015 (0.67)	0.0099 (4.36)	0.0245 (10.8)	
	茎葉部	中間採取期	0.527	0.456 (86.4)	0.358 (67.8)	0.0405 (7.69)	0.0400 (7.57)	0.0715 (13.6)
		処理 3 週後	11.4	10.8 (95.1)	10.9 (95.9)	ND	ND	0.557 (4.90)
		処理 6 週後	2.28	2.06 (90.4)	1.82 (80.0)	0.100 (4.48)	0.153 (6.77)	0.219 (9.59)
		根部	2.26					
[pyr- <sup>14</sup> C] オキサゾスルフィル	稲わら	1.18	1.13 (96.1)	0.710 (60.8)	0.106 (8.97)	0.112 (9.20)	0.0468 (3.91)	
	玄米	0.0279	0.0260 (92.9)	0.0025 (9.05)	0.0000 (0.12)	0.0000 (0.03)	0.0020 (7.06)	
	もみ殻	0.158	0.128 (81.1)	0.117 (74.2)	ND	0.0053 (3.36)	0.0299 (19.0)	
	茎葉部	中間採取期	0.353	0.291 (82.4)	0.212 (60.1)	0.0403 (11.4)	0.0210 (5.94)	0.0622 (17.6)
		処理 3 週後	12.8	12.1 (94.6)	11.5 (90.2)	0.109 (0.72)	0.413 (2.98)	0.684 (5.36)
		処理 6 週後	1.38	1.24 (90.2)	1.13 (81.6)	0.0818 (5.92)	0.0476 (3.45)	0.136 (9.84)
	根部	1.54						

( ): %TRR ND: 検出されず /: 分析されず

<sup>a</sup>: 複数の未同定代謝物の合計で、単一成分の最大値は、[pyr-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィル処理区で処理 3 週後に採取された茎葉部中の 0.197 mg/kg(4.94%TRR)であった。



### 3. 土壌中運命試験<sup>2</sup>

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

埴壤土（茨城）を湛水し、25℃の暗条件下で14日間プレインキュベートした後、[pyr-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィル又は[phe-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィルを0.3 mg/kg 乾土の用量で処理し、182日間インキュベートして好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。また、滅菌土壌に[pyr-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィル又は[phe-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィルを同様に混合し、112日間インキュベートする滅菌土壌区が設けられた。

好氣的湛水土壌における放射能分布及び分解物は、表14に示されている。

非滅菌処理区では、未変化のオキサゾスルフィルは、処理当日の100%TAR～103%TARから、試験終了時には86.9%TAR～91.4%TARまで減少した。主要分解物として、Aが試験終了時に8.09%TAR～8.41%TAR認められた。水層の放射能は、処理当日の1.10%TAR～1.70%TARから、試験終了時には0.08%TAR～0.13%TARまで減少した。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は試験終了時に0.01%TAR～0.03%TAR認められた。

滅菌土壌区において、未変化のオキサゾスルフィルは、処理112日後に93.0%TAR～95.7%TAR認められ、分解物Aが最大2.86%TAR認められた。

好氣的湛水土壌におけるオキサゾスルフィルの推定半減期は、925～1,060日と算出された。

好氣的湛水土壌におけるオキサゾスルフィルの主要分解経路は、オキサゾール環の開裂による分解物Aの生成であり、最終的にCO<sub>2</sub>に分解されるほか、抽出残渣に取り込まれると考えられた。（参照2、7）

---

<sup>2</sup> いずれの試験においても、土性はUSDA分類に基づく。

表 14 好氣的湛水土壌における放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	試験区	処理後 日数 (日)	土壌抽出液			<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	ろ紙 <sup>b</sup>	抽出 残渣	
			オキサ ゾスル フィル	A	未同定 <sup>a</sup>				
[phe- <sup>14</sup> C]オ キサゾスル フィル	非 滅 菌	0	101	103 <sup>c</sup>	0.25 <sup>c</sup>	ND	—	0.07	0.51
		7	101	102	0.65	ND	0.00	—	0.74
		28	99.6	98.9	2.15	0.20	0.01	—	0.96
		56	99.2	98.0	3.83	0.27	0.02	—	1.26
		182	97.7	91.4	8.09	0.21	0.03	0.07	2.39
	滅 菌	14	96.9	98.0	0.58	0.35	—	—	0.94
		112	93.7	95.7	2.86	ND	—	—	1.42
[pyr- <sup>14</sup> C]オ キサゾスル フィル	非 滅 菌	0	98.6	100 <sup>c</sup>	0.72 <sup>c</sup>	0.71 <sup>c</sup>	—	0.15	0.72
		7	97.2	98.1	0.75	0.69	0.00	—	0.94
		28	97.9	96.7	2.35	0.67	0.00	—	1.20
		56	96.2	94.9	4.32	ND	0.01	—	1.48
		182	94.2	86.9	8.41	0.56	0.01	0.07	2.96
	滅 菌	14	98.9	98.6	0.50	1.40	—	—	0.87
		112	97.5	93.0	1.83	1.64	—	—	1.22

ND：検出されず —：分析されず

a：単一成分又は複数の未同定成分の合計値

b：土壌試料の水層を吸引る過後、1/4量が燃焼処理後に測定された。

c：水層分析値との合量

## (2) 好氣的土壌中運命試験

埴壤土（茨城）の水分含量を最大容水量の 50%に調整し、25°Cの暗条件下で 14 日間プレインキュベートした後、[pyr-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィル又は[phe-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィルを 0.3 mg/kg 乾土の用量で処理し、182 日間インキュベートして好氣的土壌中運命試験が実施された。また、滅菌土壌に[pyr-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィル又は[phe-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィルを同様に混合し、112 日間インキュベートする滅菌土壌区が設けられた。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は、表 15 に示されている。

非滅菌処理区では、未変化のオキサゾスルフィルは、処理当日の 100%TAR～101%TAR から、試験終了時には 95.2%TAR～98.4%TAR となった。主要分解物として、A が試験終了時に最大 4.61%TAR～4.77%TAR 認められた。<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>は試験終了時に 0.38%TAR～0.51%TAR 認められた。

滅菌土壌区において、未変化のオキサゾスルフィルは、処理 112 日後に 99.6%TAR～101%TAR 認められ、分解物 A が最大で 2.19%TAR 認められた。

好氣的土壌におけるオキサゾスルフィルの推定半減期は、2,460～5,870 日と算

出された。

好氣的土壤におけるオキサゾスルフィルの主要分解経路は、オキサゾール環の開裂による分解物 A の生成であり、最終的に CO<sub>2</sub> に分解されるほか、抽出残渣に取り込まれると考えられた。（参照 2、8）

表 15 好氣的土壤における放射能分布及び分解物（%TAR）

標識体	試験区	処理後 日数 (日)	土壤 抽出液			<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	ろ紙 <sup>b</sup>	抽出 残渣	
			オキサ ゾスル フィル	A	未同定 <sup>a</sup>				
[phe- <sup>14</sup> C]オ キサゾスル フィル	非 滅 菌	0	103	101	0.26	ND	—	0.04	ND
		28	100	99.9	1.78	ND	0.12	—	0.52
		56	101	102	2.44	ND	0.18	—	0.61
		182	99.9	98.4	4.61	ND	0.38	0.03	0.93
	滅 菌	14	99.6	98.3	0.72	ND	—	—	0.48
		112	98.8	99.6	2.19	ND	—	—	0.61
[pyr- <sup>14</sup> C]オ キサゾスル フィル	非 滅 菌	0	99.8	100	0.46	0.74	—	0.07	ND
		28	99.8	98.3	2.03	0.38	0.15	—	0.61
		56	99.1	98.0	2.54	0.24	0.23	—	0.70
		182	97.0	95.2	4.77	0.51	0.51	0.08	0.94
	滅 菌	14	100	101	0.84	0.80	—	—	0.38
		112	99.7	101	2.17	0.53	—	—	0.61

ND：検出されず —：分析されず

a：単一成分又は複数の未同定成分の合計値

b：土壤試料の水層を吸引ろ過後、1/4 量が燃焼処理後に測定された。

### （3）土壤吸脱着試験

5 種類の国内土壤 [シルト質壤土（茨城）、壤土（①埼玉、②福島）、シルト質埴土（埼玉）及び砂土（宮崎）] を用いた土壤吸脱着試験が実施された。

各土壤における吸脱着係数は、表 16 に示されている。（参照 2、9）

表 16 各土壌における吸脱着係数

土壌	$K_{ads_F}$	$K_{ads_{Foc}}$	$K_{des_F}$	$K_{des_{Foc}}$
シルト質埴壌土 <sup>a</sup>	11.4	522	13.1	601
埴土① <sup>a</sup>	6.3	208	5.8	193
埴土②	10.3	2,350	11.2	2,490
シルト質埴土	18.3	511	22.8	638
砂土	3.6	645	5.4	1,090

$K_{ads_F}$  及び  $K_{des_F}$  : Freundlich の吸着係数及び脱着係数

$K_{ads_{Foc}}$  及び  $K_{des_{Foc}}$  : 有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

<sup>a</sup> : 火山灰土壌

#### 4. 水中運命試験

##### (1) 加水分解試験

pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[pyr-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィルを 1.0 mg/L となるように添加し、50°C の暗条件下で 5 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。また、pH 9 (ホウ酸緩衝液) の滅菌緩衝液に、[pyr-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィルを 1.0 mg/L となるように添加し、25°C、40°C 又は 60°C の暗所で最長 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

pH 4 及び 7 の各緩衝液中において、オキサゾスルフィルはほとんど分解せず安定であった。

pH 9 の緩衝液中では、オキサゾスルフィルは経時的に加水分解され、主要分解物として、A が最大で 79.2% TAR (60°C) 認められた。オキサゾスルフィルの推定半減期は、20°C で 638 日、25°C で 268 日と考えられた。

オキサゾスルフィルの主要加水分解経路は、オキサゾール環の開裂による分解物 A の生成であると考えられた。(参照 2、10)

##### (2) 水中光分解試験 (緩衝液及び自然水)

滅菌リン酸緩衝液 (pH 7.00) 及び滅菌自然水 (pH 6.87) に [pyr-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィル又は [phe-<sup>14</sup>C]オキサゾスルフィルを 1.0 mg/L となるように添加した後、25±1°C で最長 14 日間キセノンランプ (光強度: 22.6~23.8 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 290 nm 未満をフィルターでカット) を照射して、水中光分解試験が実施された。

緩衝液及び自然水中において、オキサゾスルフィルの減衰は緩やかで、試験終了時には、緩衝液中では 97.8% TAR~99.7% TAR、自然水中では 81.9% TAR~86.6% TAR 認められた。光分解生成物は、最大緩衝液中で 1.9% TAR、自然水中で 5.2% TAR 認められた。

オキサゾスルフィルの水中光分解における推定半減期は、緩衝液中で 331 日 (東京春季太陽光換算値で 1,000 日)、自然水中で 52.6 日 (東京春季太陽光換

算値で 156 日) であった。(参照 2、11)

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・壤土(茨城)及び沖積土・埴壤土(千葉)を用いて、オキサゾスルフィル及び分解物 A を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

結果は表 17 に示されている。(参照 2、12)

表 17 土壌残留試験成績

試験	濃度 <sup>a</sup>	土壌	推定半減期(日)	
			オキサゾスルフィル	オキサゾスルフィル +分解物 A <sup>b</sup>
ほ場試験 (水田状態)	900 g ai/ha	火山灰土・壤土	7.9	9.5
		沖積土・埴壤土	3.2	3.4

a: 粒剤(オキサゾスルフィル 3.0%)を使用

b: オキサゾスルフィル及び分解物 A をオキサゾスルフィルに換算した値の含量

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

水稻を用いて、オキサゾスルフィル及び代謝物 A を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

オキサゾスルフィルの最大残留値は、最終散布 108 日後に収穫した稲わらの 0.47 mg/kg であり、可食部(玄米)においては、定量限界(0.01 mg/kg)未満であった。代謝物 A は、いずれの試料においても、定量限界(0.01 mg/kg)未満であった。(参照 2、13、14)

### (2) 畜産物残留試験

#### ① 泌乳牛

泌乳牛(ホルスタイン種、対照群:雌 1 頭、投与群:一群雌 3 頭)に、オキサゾスルフィルを 28 日間カプセル経口(原体:0、1、3 及び 10 mg/kg 飼料<sup>3</sup>)投与し、乳汁並びに臓器及び組織中のオキサゾスルフィルを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。乳汁は投与 1 日前、投与 1 日、3 日、5 日、7 日、10 日、14 日、18 日、21 日、24 日及び 28 日に 1 日 2 回、臓器及び組織は最終投与 24 時間以内に、それぞれ採取された。

結果は別紙 4 に示されている。

乳汁中において、オキサゾスルフィルの最大残留値は、10 mg/kg 飼料相当投与群で 0.38 µg/g、1 mg/kg 飼料相当投与群で 0.03 µg/g であった。

<sup>3</sup> 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量と比較して高かった。

臓器及び組織中において、オキサゾスルフィルの最大残留値は、いずれの投与群においても脂肪で認められ、10 mg/kg 飼料相当投与群で 2.82 µg/g、1 mg/kg 飼料相当投与群で 0.36 µg/g であった。（参照 2、15）

## ② 産卵鶏

産卵鶏（ジュリアライト、対照群：雌 5 羽、投与群：一群雌 15 羽）に、オキサゾスルフィルを 28 日間混餌（原体：0、0.2、0.6 及び 2 mg/kg 飼料<sup>4</sup>）投与し、卵並びに臓器及び組織中のオキサゾスルフィルを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。卵は投与 1 日前、投与 1 日、3 日、5 日、7 日、10 日、14 日、18 日、21 日、24 日及び 28 日に、臓器及び組織は最終投与直後に、それぞれ採取された。

結果は別紙 5 に示されている。

卵中において、オキサゾスルフィルの最大残留値は、2 mg/kg 飼料相当投与群で 0.30 µg/g、0.2 mg/kg 飼料相当投与群で 0.03 µg/g であった。

臓器及び組織中において、オキサゾスルフィルの最大残留値は、いずれの投与群においても肝臓で認められ、2 mg/kg 飼料相当投与群で 1.04 µg/g、0.2 mg/kg 飼料相当投与群で 0.26 µg/g であった。（参照 2、16）

## （3）魚介類における最大推定残留値

オキサゾスルフィルの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 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。

オキサゾスルフィルの水産 PEC は 0.22 µg/L、BCF は 42.9（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 0.047 mg/kg であった。（参照 2）

## （4）推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験、別紙 4 及び 5 の畜産物残留試験の分析値並びに魚介類における最大推定残留値を用いて、オキサゾスルフィルを暴露評価対象物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量が表 18 に示されている（別紙 6 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法から、オキサゾスルフィルが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、かつ、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。

<sup>4</sup> 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量と比較して高かった。

表 18 食品中から摂取されるオキサゾスルフィルの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重：56.1 kg)
摂取量 ( $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )	37.8	30.0	41.8	29.6

## 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

### (1) 急性毒性試験

オキサゾスルフィル原体を用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 19 に示されている。(参照 2、17～19)

表 19 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 <sup>a</sup>	Wistar Hannover ラット 雌 9 匹	/		投与量：300、2,000 mg/kg 体重  2,000 mg/kg 体重：自発運動低下 及び眼周囲の汚れ(投与 2 日後) 300 mg/kg 体重以上：振戦及び異常 発声(投与 2 時間～3 日後)、散 瞳 (投与 2 時間～2 日後)  2,000 mg/kg 体重で全例死亡
経皮 <sup>b</sup>	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 <sup>c</sup>	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雌雄：散瞳、異常発声、振戦、体 重増加抑制等  2.03 mg/L で死亡例
		>2.03	>2.03	

/：実施せず

a：毒性等級法による評価。溶媒として 0.5%MC 水溶液が用いられた。

b：24 時間閉塞貼付

c：4 時間暴露 (粉じん)

### (2) 急性神経毒性試験

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体：0、25、200 及び 400 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC 水溶液) 投与による急性神経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 20 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、200 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で体温低下、自発運動量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重であると考えられた。(参照 2、20)

表 20 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡(1例)</li> <li>・振戦及び筋緊張低下</li> <li>・後肢握力低下(FOB)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・歩行失調、振戦、筋緊張低下及び散瞳</li> <li>・瞳孔径増大(詳細な状態観察)(投与4時間後)</li> </ul>
200 mg/kg 体重以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・散瞳<sup>§</sup></li> <li>・体重増加抑制(投与7日及び14日)</li> <li>・瞳孔径増大(詳細な状態観察)(投与4時間後)</li> <li>・体温低下(FOB)(投与4時間後)</li> <li>・自発運動量減少(FOB)(投与4時間後)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体温低下(FOB)(投与4時間後)</li> <li>・自発運動量減少(FOB)(投与4時間後)</li> </ul>
25 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 400 mg/kg 体重投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼粘膜及び皮膚に対して、ごく軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施され、結果は陽性であった。(参照 2、21~23)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、150、550 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	550 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.42	32.7	116
	雌	11.0	39.5	129

各投与群で認められた毒性所見は、表 22 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大等が認められた



ことから、無毒性量は雌雄とも 550 ppm (雄: 32.7 mg/kg 体重/日、雌: 39.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、24)

表 22 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 異常発声(投与 1 週以降)</li> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与 1 週以降)</li> <li>・ PT 及び APTT 延長</li> <li>・ GGT、T.Chol 及び BUN 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ 脾褐色色素沈着<sup>§a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 異常発声(投与 1 週以降)、振戦 (投与 1 週以降)及び脱毛(投与 1 週以降)</li> <li>・ 瞳孔径増大 (投与 1~2 週)</li> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 (投与 1 週以降)</li> <li>・ RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ PLT 及び Lym 増加</li> <li>・ PT 及び APTT 延長</li> <li>・ GGT、T.Chol、TG 及び血漿中 カリウム増加</li> <li>・ Glu 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量<sup>§</sup>増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ 脾褐色色素沈着<sup>a</sup></li> <li>・ 卵巣間質腺空胞化<sup>§</sup></li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>
550 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§: 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

a: プルシアンブルー染色及びシュモール反応により、ヘモジデリン及びリポフスチンと確認された。

## (2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)<sup>6</sup>

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、1,750、3,500 及び 7,000 ppm: 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		1,750 ppm	3,500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	229	464	894
	雌	267	509	939

各投与群で認められた毒性所見は、表 24 に示されている。

1,750 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、3,500

<sup>5</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

<sup>6</sup> 18 か月間発がん性試験 (マウス) [11. (3)] の用量設定試験として実施された非 GLP 試験であり、機能検査、眼科学的検査及び尿検査は実施されていないが、動物数がガイドラインを充足していること、[11. (3)] で実施されていない血液学的検査及び血液生化学的検査が実施されていることから、評価資料とした。

ppm 以下投与群の雌雄では、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータ及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、3,500 ppm 以上投与群の雌雄で異常発声が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,750 ppm (雄：229 mg/kg 体重/日、雌：267 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、25)

表 24 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
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 無機リン増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>§</sup></li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・ ALT 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>
3,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 異常発声<sup>§</sup>(投与 7 週以降)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 異常発声(投与 7 週以降)</li> </ul>
1,750 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体：0、3、10、50 及び 150/100 mg/kg 体重/日<sup>7</sup>) 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 25 に示されている。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で ALP 増加、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雄で 3 mg/kg 体重/日、雌で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2、26)

<sup>7</sup> 雌の 150 mg/kg 体重/日投与群において、投与 1 週に著しい摂餌量減少及び体重減少を示す動物が認められたことから、投与 9 日に投与を一時中断して、投与 12 日から 100 mg/kg 体重/日に変更された。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
150/100 mg/kg 体重/日	・ Alb 減少及び A/G 比低下	・ 粘液便(投与 2 週) ・ 体重減少(投与 1 週) <sup>§</sup> 及び摂餌量減少(投与 1~3、12 週) ・ GGT 増加 ・ TP 及び Alb 減少
50 mg/kg 体重/日 以上		・ ALP 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
10 mg/kg 体重/日 以上	・ ALP 増加 <sup>§1</sup> ・ 肝絶対及び比重量増加 <sup>§1</sup> ・ 小葉中心性肝細胞肥大 <sup>§2、a</sup>	10 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
3 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

§1：10 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：10 mg/kg 体重/日投与群では 1 例のみで認められた変化。同個体で ALP 及び肝重量の高値が認められた。

#### (4) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、150、550 及び 2,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	550 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.49	35.2	124
	雌	11.5	41.3	133

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雌雄で異常行動及び発声、振戦等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 550 ppm（雄：35.2 mg/kg 体重/日、雌：41.3 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、27）

表 27 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 異常行動及び発声(投与 7 日以降)、振戦(投与 7 日以降)</li> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 異常行動及び発声(投与 5 日以降)、振戦(投与 4 日以降)、散瞳<sup>§</sup>(投与 4~12 日)</li> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・ 前肢握力減少(FOB)(投与 4 週及び 13 週)及び着地開脚幅減少(FOB)(投与 2 水位及び 4 週)</li> <li>・ 痛覚反応スコア増加(FOB)(投与 2 週)</li> <li>・ 自発運動量増加(FOB)(投与 2 週、4 週及び 13 週)</li> </ul>
550 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、5 及び 30 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で GGT 増加が、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、28）

表 28 1 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
30 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP 及び GGT 増加</li> <li>・ Alb 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP 及び GGT 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>
5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

### (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（発がん性群：一群雌雄各 51 匹、1 年間慢性毒性群：一群雌雄各 21 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300 及び 1,000/600 ppm<sup>8</sup>：平均検体摂取量は表 29 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。

<sup>8</sup> 雌の 1,000 ppm 投与群において、投与 36 週以降に、対照群に対して 20%程度の体重増加抑制が認められたことから、投与 61 週以降に 600 ppm に変更された。

表 29 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000/600 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	発がん性群	雄	3.87	11.7	40.5
		雌	4.93	15.6	45.2
	1年間慢性毒性群	雄	4.46	13.6	44.7
		雌	5.80	18.7	59.2

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 30 に示されている。

1,000 ppm 投与群の雄で、膵臓の島細胞癌が 4/51 例（7.84%）〔対照群：1/51 例（1.96%）〕認められた。試験実施施設の背景データ〔0/51～2/51 例（3.92%）〕を僅かに上回ったが、統計学的有意差は認められず、島細胞過形成及び島細胞腺腫の発生頻度の増加又は腫瘍発生につながる病理組織学的変化が認められなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

300 ppm 以上投与群の雄で甲状腺コロイド変性の統計学的に有意な発生頻度の増加が認められたが、加齢性病変として高い頻度で認められる変化であり、本試験の対照群でも認められること及び対照群を含めた全ての群で認められた所見の程度が軽度であったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において、1,000/600 ppm 投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：11.7 mg/kg 体重/日、雌：15.6 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、29）

（肝細胞肥大並びに甲状腺ろ胞上皮細胞肥大の発生メカニズムに関しては [14. (1)] 参照）

表 30-1 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000/600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>§</sup></li> <li>・ び慢性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・ 脾褐色色素沈着<sup>a, b</sup></li> <li>・ び慢性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> <li>・ 卵巣間質腺空胞化<sup>§</sup></li> </ul>
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

a：プルシアンブルー染色及びシュモール反応により、ヘモジデリン及びリポフスチンと確認された。

b：1年間慢性毒性群のみで認められ、投与初期における貧血に関連した変化と考えられた。

表 30-2 1年間慢性毒性群（ラット）で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,000/600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 1～8 週)及び摂餌量減少(投与 1 週)</li> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与期間累積)及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・ 脾褐色色素沈着<sup>a</sup></li> <li>・ び慢性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> <li>・ 卵巣間質腺空胞化<sup>§</sup></li> </ul>
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

a：プルシアンブルー染色及びシュモール反応により、ヘモジデリン及びビリポフスチンと確認された。

### (3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（発がん性群：一群雌雄各 52 匹、1 年間慢性毒性群：一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、70、700 及び 7,000/5,000 ppm<sup>9</sup>：平均検体摂取量は表 31 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 31 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	700 ppm	7,000/5,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	発がん性群	雄	76.9	770	
		雌	74.0	730	
	1 年間慢性 毒性群	雄	80.1	79.2	833
		雌	7.84	80.5	793

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、7,000/5,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 700 ppm（雄：76.9 mg/kg 体重/日、雌：74.0 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、30）

（肝細胞肥大及び甲状腺ろ胞上皮細胞肥大の発生メカニズムに関しては [14. (2)] 参照）

<sup>9</sup> 発がん性群の 7,000 ppm 投与群において、雄で死亡率の増加が、雌で衰弱が認められたことから、雄は投与 67 週以降、雌は投与 52 週以降に 5,000 ppm に変更された。

表 32-1 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
7,000/5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡率増加<sup>a</sup></li> <li>・ 被毛の汚れ</li> <li>・ 体重増加抑制(投与 3 週以降)</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 膀胱尿路上皮肥大及び上皮内好酸性封入体</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 異常発声及び被毛の汚れ(投与 2 週以降)</li> <li>・ 体重増加抑制(投与 10 週以降)</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 膀胱尿路上皮肥大</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</li> </ul>
700 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : 死因は排尿障害と考えられた。

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

表 32-2 1 年間慢性毒性群（マウス）で認められた毒性所見  
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 被毛の汚れ</li> <li>・ 体重増加抑制(投与期間累積)<sup>§</sup></li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大<sup>a</sup></li> <li>・ 膀胱尿路上皮肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与期間累積)</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加<sup>a</sup></li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大<sup>a</sup></li> </ul>
700 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

<sup>a</sup> : 肝毒性を示唆する病理組織学的変化が認められず、マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験[10. (2)]において、7,000 ppm 投与群で肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化が認められなかったことから、適応性変化と考えられた。

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、50、200 及び 700 ppm：平均検体摂取量は表 33 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 33 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	200 ppm	700 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.09	12.3	43.1
		雌	3.77	15.4	53.4
	F <sub>1</sub> 世代	雄	3.90	15.5	55.0
		雌	4.38	17.8	63.6

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

P 世代 700 ppm 投与群の雄及び 200 ppm 投与群の雌で、肝絶対及び比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったこと

から、毒性学的意義は低いと考えられた。

700 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 児動物の雄で包皮分離完了日齢の遅延が、F<sub>2</sub> 児動物の雌で子宮絶対及び比重量減少が認められたが、これらは児動物の体重増加抑制による二次的変化であると考えられた。

本試験において、親動物では P 世代の雄では毒性所見は認められず、700 ppm 投与群の P 世代の雌及び F<sub>1</sub> 世代の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められ、児動物では 700 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 200 ppm (P 雄 : 12.3 mg/kg 体重/日、P 雌 : 15.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 15.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 17.8 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 2、31)

表 34 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	700 ppm	700 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制 (投与 0~1 週以降) 及び摂餌量減少 (哺育 0~7 日以降)</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大<sup>§</sup></li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>§</sup></li> </ul>
	200 ppm 以下		毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	700 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 包皮分離完了日齢遅延</li> </ul>	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 子宮絶対及び比重量減少</li> </ul>
	200 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

## (2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (一群雌 23 匹又は 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、6、20 及び 60 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与して、発生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 35 に示されている。

本試験において、60 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められ



なかったことから、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 60 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、32）

表 35 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
60 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制(妊娠 6～9 日) 及び摂餌量減少(妊娠 6～12 日)	60 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
20 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

### (3) 発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 24 匹又は 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、2、6 及び 20 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して、発生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 36 に示されている。

20 mg/kg 体重/日投与群の母動物 2 例で流産が認められたが、体重増加抑制及び摂餌量減少に伴う二次的変化と考えられた。

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制等が認められ、胎児で低体重が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 6 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、33）

表 36 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
20 mg/kg 体重/日	・ 流産(2 例、妊娠 22 日及び 25 日) ・ 体重増加抑制(妊娠 6～9 日以降)及び摂餌量減少(妊娠 9～12 日以降)	・ 低体重
6 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### 1 3. 遺伝毒性試験

オキサゾスルフィルの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肺由来線維芽細胞（CHL/IU）を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びラットを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

試験結果は表 37 に示されているとおり全て陰性であったことから、オキサゾスルフィルに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、34～36）

表 37 遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞 (CHL/IU)	①31.3～125 µg/mL (+/-S9、6 時間処理、18 時間培養後標本作製) ②32.5～75.0 µg/mL (-S9、24 時間処理後標本作製)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	Wistar Hannover ラット (骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	125、250 及び 500 mg/kg 体重 (125 及び 250 mg/kg 体重投与群: 単回経口投与 24 時間後採取、500 mg/kg 体重投与群: 単回経口投与 24 及び 48 時間後採取)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

### 1 4. その他の試験

#### (1) 肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [11. (2)] において、1,000/600 ppm 投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大が、雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が認められたことから、Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた 7 日間又は 14 日間混餌（原体：0 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

表 38 肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	
		7 日間投与	14 日間投与
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	45.8	54.4
	雌	54.1	59.0

各投与群における毒性所見は表 39 に、血清中 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 及び TSH 濃度は表 40 に、肝臓中薬物代謝酵素活性は表 41 に、肝臓中 P450 の mRNA 解析結果は表

42 に、それぞれ示されている。

1,000 ppm 投与群では、7 日間以上の投与で、雌雄とも肝比重量増加が認められた。雄では T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 及び TSH 濃度に検体投与による影響は認められなかったが、雌では 7 日間投与群の TSH において、統計学的有意な増加が認められた。検体投与群の雌雄で CYP2B1/2、CYP3A1、CYP3A2、UGT1A1 及び UGT2B1 の mRNA 発現の亢進が認められ、雌雄とも T<sub>4</sub> グルクロン酸抱合酵素活性の亢進が認められた。（参照 2、37）

表 39 肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	投与期間(日)			
	7		14	
	雄	雌	雄	雌
1,000 ppm	・ 体重増加抑制 及び摂餌量減少	・ 体重増加抑制 及び摂餌量減少 ・ 肝比重量増加	・ 体重増加抑制 及び摂餌量減少 ・ 肝比重量増加	・ 体重増加抑制 及び摂餌量減少

表 40 血清中 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 及び TSH 濃度

測定項目	投与期間 (日)	投与群			
		雄		雌	
		0 ppm	1,000 ppm	0 ppm	1,000 ppm
T <sub>3</sub> (ng/mL)	7	0.5±0.1	0.5±0.1 (100)	0.6±0.2	0.7±0.1 (117)
	14	0.4±0.1	0.5±0.1 (125)	0.7±0.1	0.8±0.2 (114)
T <sub>4</sub> (ng/mL)	7	36.2±7.5	34.0±6.2 (94)	25.5±9.3	28.6±6.2 (112)
	14	30.5±6.5	29.7±4.1 (97)	21.0±4.0	24.7±5.8 (118)
TSH (ng/mL)	7	5.2±2.3	4.1±0.9 (79)	3.0±0.8	4.2±1.3* (140)
	14	5.0±2.0	5.7±2.0 (114)	2.9±0.7	3.2±0.7 (110)

( )内は対照群を 100 とした場合の値

\* : p<0.05(F 検定/Student 又は Welch の t 検定)

表 41 肝臓中薬物代謝酵素活性

測定項目		投与期間 (日)	投与群			
			雄		雌	
			0 ppm	1,000 ppm	0 ppm	1,000 ppm
S9 タンパク質量 (mg protein/g liver)		7	203±10.1	193±9.2* (95)	189±12.2	249±71.9* (132)
		14	213±7.1	239±49.0 (112)	211±11.7	260±115 (123)
UGT 活性 基質 : T <sub>4</sub>	(pmol/min/mg S9 protein)	7	0.12±0.042	0.24±0.074** (200)	0.06±0.013	0.18±0.072** (300)
		14	0.15±0.047	0.28±0.079** (187)	0.13±0.071	0.23±0.107* (177)
	(pmol/min/g liver)	7	23.8±8.68	45.4±13.8** (191)	11.8±2.34	41.1±12.1** (348)
		14	32.0±10.4	66.8±18.7** (209)	28.3±14.9	55.4±20.7** (196)
	(pmol/min/ liver)	7	330±113	574±174** (174)	90.3±19.6	315±92.7** (349)
		14	465±127	981±263** (211)	224±130	450±192** (200)

( )内は対照群を 100 とした場合の値

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (F 検定/Student 又は Welch の t 検定)

表 42 肝臓中 P450 の mRNA 解析結果

測定項目	投与期間 (日)	投与群	
		雄	雌
		1,000 ppm	1,000 ppm
CYP2B1/2	7	226*	150*
	14	179**	131**
CYP3A1	7	401**	597
	14	347**	448**
CYP3A2	7	168	175
	14	179*	139
UGT1A1	7	255**	185
	14	211**	188**
UGT2B1	7	239**	121
	14	294**	126

数値は対照群を 100 とした場合の値

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (F 検定/Student 又は Welch の t 検定)

## (2) 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス)

マウスを用いた18か月間発がん性試験 [11. (3)] において、7,000/5,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大及び甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が認められたことから、ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた 7 日間及び 14 日間混餌 (原体 : 0 及び 7,000 ppm : 平均検体摂取量は表 43 参照) 投与による肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

表 43 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		7,000 ppm	
		7 日間投与	14 日間投与
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	669	770
	雌	829	840

各投与群における毒性所見は表 44 に、血清中 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 及び TSH 濃度は表 45 に、肝臓中薬物代謝酵素活性は表 46 に、肝臓中 P450 の mRNA 解析結果は表 47 に、それぞれ示されている。

7,000 ppm 投与群では、7 日間以上の投与で、雌雄とも肝絶対及び比重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大が認められた。雄では T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 及び TSH 濃度に検体投与による影響は認められなかったが、雌では 14 日間投与群の T<sub>3</sub> において統計学的有意な減少が認められた。検体投与群の雌雄で Cyp2b10、Cyp3a11 及び Ugt1a1、更に雌で Ugt2b1 の mRNA 発現の亢進が認められ、雌雄とも S9 タンパク質量の増加及び T<sub>4</sub> グルクロン酸抱合酵素活性の亢進が認められた。(参照 2、38)

表 44 肝薬物代謝酵素誘導試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	投与期間(日)			
	7		14	
	雄	雌	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・ 肝絶対<sup>§</sup>及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制<sup>§</sup>及び摂餌量減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制<sup>§</sup>及び摂餌量減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制<sup>§</sup>及び摂餌量減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大<sup>§</sup>(1例)</li> </ul>

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

表 45 血清中 T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> 及び TSH 濃度

測定項目	投与期間 (日)	投与群			
		雄		雌	
		0 ppm	7,000 ppm	0 ppm	7,000 ppm
T <sub>3</sub> (ng/mL)	7	0.6±0.1	0.6±0.2 (100)	0.7±0.1	0.7±0.1 (100)
	14	0.6±0.1	0.7±0.1 (117)	0.7±0.1	0.6±0.1* (86)
T <sub>4</sub> (ng/mL)	7	24.5±6.5	28.2±9.1 (115)	30.3±7.1	30.3±5.2 (100)
	14	27.9±6.0	27.4±5.0 (98)	30.8±5.9	30.7±7.2 (100)
TSH (ng/mL)	7	2.0±0.2	2.2±0.5 (110)	1.8±0.4	1.7±0.4 (94)
	14	2.5±0.6	2.1±0.4 (84)	1.7±0.4	2.3±2.0 (135)

( )内は対照群を 100 とした場合の値

\* : p<0.05(F 検定/Student 又は Welch の t 検定)

表 46 肝臓中薬物代謝酵素活性

測定項目		投与期間 (日)	投与群			
			雄		雌	
			0 ppm	7,000ppm	0 ppm	7,000ppm
S9 タンパク質量 (mg protein/g liver)		7	202±8.8	224±18.2** (111)	203±13.6	226±14.0** (111)
		14	198±9.0	222±8.8** (112)	198±13.7	215±8.9** (109)
UGT 活性 基質 : T <sub>4</sub>	(pmol/min/mg S9 protein)	7	0.10±0.020	0.10±0.019 (100)	0.10±0.026	0.13±0.042 (130)
		14	0.16±0.032	0.18±0.028 (113)	0.12±0.031	0.13±0.035 (108)
	(pmol/min/g liver)	7	19.5±4.46	21.8±4.94 (112)	19.6±5.82	28.8±9.77* (147)
		14	31.5±7.44	39.2±6.41* (124)	24.9±7.41	27.8±7.84 (112)
	(pmol/min/ liver)	7	42.0±9.64	52.6±15.5 (125)	32.7±10.2	60.9±21.4** (186)
		14	66.5±16.6	104±17.5** (157)	42.9±10.9	61.5±16.7** (143)

( )内は対照群を 100 とした場合の値

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (F 検定/Student 又は Welch の t 検定)

表 47 肝臓中 P450 の mRNA 解析結果

測定項目	投与期間 (日)	投与群	
		雄	雌
		7,000 ppm	7,000ppm
Cyp2b10	7	1,760*	164*
	14	781**	164*
Cyp3a11	7	542**	230**
	14	634**	192**
Ugt1a1	7	165**	169**
	14	164**	176**
Ugt2b1	7	124	146*
	14	128	168**

数値は対照群を 100 とした場合の値

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (F 検定/Student 又は Welch の t 検定)

<肝薬物代謝酵素誘導試験のまとめ>

[14.(1)及び(2)]の結果から、ラット及びマウスを用いた90日間亜急性毒性試験[10.(1)及び(2)]並びに慢性毒性及び発がん性試験[11.(2)及び(3)]で認められた肝肥大は、オキサゾスルフィル投与により肝 CYP 及び UGT の mRNA 発現並びに UGT 活性の亢進が認められたことから、肝薬物代謝酵素誘導によるものと考えられた。また、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大は、UGT 活性の亢進が認められたことから、肝薬物代謝酵素誘導による甲状腺ホルモン代謝亢進に伴うネガティブフィードバック機構に起因する可能性が考えられたが、明確なメカニズム解明には至らなかった。

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「オキサゾスルフィル」の食品健康影響評価を実施した。

$^{14}\text{C}$  で標識したオキサゾスルフィルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたオキサゾスルフィルの吸収率は、低用量投与群の雄で少なくとも 89.4%、雌で少なくとも 80.7%であった。残留放射能濃度は、消化管のほか、肝臓、腎臓及び副腎に比較的高く認められた。投与放射能は、投与後 48 時間の尿及び糞中に、雄で 80.3% $\text{TAR}$ ~93.5% $\text{TAR}$ 、雌で 86.3% $\text{TAR}$ ~91.8% $\text{TAR}$  が排泄され、主に糞中に排泄された。尿及び胆汁中において未変化のオキサゾスルフィルは検出されず、主要代謝物として C 及び C のグルクロン酸抱合体が認められたほか、D、F 及び G が認められた。糞中では未変化のオキサゾスルフィルが認められ、主要代謝物として C が認められたほか、A、B、D、E、F 及び G が認められた。

$^{14}\text{C}$  で標識したオキサゾスルフィルの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた体内運命試験の結果、可食部における主要成分は未変化のオキサゾスルフィルであり、10% $\text{TRR}$  を超える代謝物は認められなかった。

$^{14}\text{C}$  で標識したオキサゾスルフィルの植物体内運命試験の結果、残留放射能の主要成分は未変化のオキサゾスルフィルであり、10% $\text{TRR}$  を超える代謝物として A が水稻の茎葉部（中間採取期）で認められた。

オキサゾスルフィル及び代謝物 A を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、オキサゾスルフィルについて、最大残留値は稲わらの 0.47 mg/kg であり、可食部（玄米）においては、定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。代謝物 A は、いずれの試料においても、定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。

オキサゾスルフィルを分析対象化合物とした畜産物残留試験（泌乳牛及び産卵鶏）の結果、オキサゾスルフィルの最大残留値は、泌乳牛では 10 mg/kg 飼料相当投与群における 2.82  $\mu\text{g/g}$ （脂肪）であり、産卵鶏では 2 mg/kg 飼料相当投与群における 1.04  $\mu\text{g/g}$ （肝臓）であった。

魚介類におけるオキサゾスルフィルの最大推定残留値は 0.047 mg/kg であった。

各種毒性試験結果から、オキサゾスルフィル投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（肝細胞肥大等）、甲状腺（ろ胞上皮細胞肥大）及び神経系（振戦等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10% $\text{TRR}$  を超える代謝物として、植物で A が認められたが、ラットにおいても認められること及び作物残留試験においていずれの試料においても定量限界（0.01 mg/kg）未満であったことから、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をオキサゾスルフィル（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 48 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 49 に示されている。



各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 3 mg/kg 体重/日であったが、1 年間慢性毒性試験において無毒性量 5 mg/kg 体重/日が得られている。これは用量設定の差によるものであり、より長期間実施された 1 年間慢性毒性試験の 5 mg/kg 体重/日がイヌの無毒性量として妥当であると考えられた。したがって、食品安全委員会農薬専門調査会は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) と設定した。

また、オキサゾスルフィルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 25 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.25 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。

<b>ADI</b>	<b>0.05 mg/kg 体重/日</b>
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	<b>5 mg/kg 体重/日</b>
(安全係数)	100

<b>ARfD</b>	<b>0.25 mg/kg 体重</b>
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	<b>25 mg/kg 体重</b>
(安全係数)	100

表 48 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、150、550、2,000 ppm 雄：0、9.42、32.7、 116 雌：0、11.0、39.5、 129	雄：32.7 雌：39.5	雄：116 雌：129	雌雄：び慢性肝 細胞肥大等
	90日間 亜急性 神経 毒性試験	0、150、550、2,000 ppm 雄：0、9.49、35.2、 124 雌：0、11.5、41.3、 133	雄：35.2 雌：41.3	雄：124 雌：133	雌雄：異常行動 及び発声、振戦 等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、300、 1,000(雄)、 1,000/600(雌) ppm 発がん性群： 雄：0、3.87、11.7、 40.5 雌：0、4.93、15.6、 45.2 1年間慢性毒性群： 雄：0、4.46、13.6、 44.7 雌：0、5.80、18.7、 59.2	雄：11.7 雌：15.6	雄：40.5 雌：45.2	雌雄：び慢性肝 細胞肥大等  (発がん性は認 められない)
	2世代 繁殖試験	0、50、200、700 ppm P雄：0、3.09、12.3、 43.1 P雌：0、3.77、15.4、 53.4 F <sub>1</sub> 雄：0、3.90、 15.5、55.0 F <sub>1</sub> 雌：0、4.38、 17.8、63.6	親動物 P雄：12.3 P雌：15.4 F <sub>1</sub> 雄：15.5 F <sub>1</sub> 雌：17.8  児動物 P雄：12.3 P雌：15.4 F <sub>1</sub> 雄：15.5 F <sub>1</sub> 雌：17.8	親動物 P雄：43.1 P雌：53.4 F <sub>1</sub> 雄：55.0 F <sub>1</sub> 雌：63.6  児動物 P雄：43.1 P雌：53.4 F <sub>1</sub> 雄：55.0 F <sub>1</sub> 雌：63.6	親動物： 体重増加抑制及 び摂餌量減少等  児動物：体重増 加抑制等  (繁殖能に対す る影響は認めら れない)
	発生毒性 試験	0、6、20、60	母動物：20 胎児：60	母動物：60 胎児：-	母動物：体重増 加抑制及び摂餌 量減少 胎児：毒性所見 なし  (催奇形性は認 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)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 <sup>1)</sup>
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、1,750、3,500、 7,000 ppm 雄：0、229、464、 894 雌：0、267、509、 939	雄：229 雌：267	雄：464 雌：509	雌雄：異常発声
	18か月間 発がん性 試験	0、70、700、 7,000/5,000 ppm 発がん性群： 雄：0、7.51、76.9、 770 雌：0、7.27、74.0、 730 1年間慢性毒性群： 雄：0、8.01、79.2、 833 雌：0、7.84、80.5、 793	雄：76.9 雌：74.0	雄：770 雌：730	雌雄：小葉中心 性肝細胞肥大、 甲状腺ろ胞上皮 細胞肥大等  (発がん性は認 められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、2、6、20	母動物：6 胎児：6	母動物：20 胎児：20	母動物：体重増 加抑制等 胎児：低体重  (催奇形性は認 められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、3、10、50、 150(雄)、 150/100(雌)	雄：3 雌：10	雄：10 雌：50	雌雄：ALP増加、 小葉中心性肝細 胞肥大等
	1年間慢性 毒性試験	0、1、5、30	雌雄：5	雌雄：30	雌雄：GGT増 加、小葉中心性 肝細胞肥大等
ADI			NOAEL：5 SF：100 ADI：0.05		
ADI設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性試験		

ADI：許容一日摂取量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

<sup>1)</sup> 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 49 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重)
ラット	急性毒性試験	300、2,000	雌：－ 雌：振戦、異常発声及び散瞳
	急性神経毒性 試験	0、25、200、400	雌雄：25 雌雄：体温低下、自発運動量減少等
ARfD			NOAEL：25 SF：100 ARfD：0.25
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

－：無毒性量は設定できなかった。

<sup>1)</sup> 最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
A	NANH	3-(ethylsulfonyl)- <i>N</i> {2-hydroxy-5-[(trifluoromethyl)sulfonyl]phenyl}pyridine-2-carboxamide
B	FNAP	2-amino-4-[(trifluoromethyl)sulfonyl]phenol
C	5'-OH-S-1587	5-(ethylsulfonyl)-6-{5-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,3-benzoxazol-2-yl}pyridin-3-ol
D	5', 6'-OH-S-1587	5-(ethylsulfonyl)-3-hydroxy-6-{5-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,3-benzoxazol-2-yl}pyridin-2(1 <i>H</i> )-one
E	S-1587-SH	2-{5-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,3-benzoxazol-2-yl}pyridine-3-thiol
F	S-1587-MA	<i>N</i> -acetyl- <i>S</i> (2-{5-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,3-benzoxazol-2-yl}pyridin-3-yl)cysteine
G	S-1587-cys	<i>S</i> (2-{5-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,3-benzoxazol-2-yl}pyridin-3-yl)cysteine
H	グルタチオン 抱合体	$\gamma$ -glutamyl- <i>S</i> (2-{5-[(trifluoromethyl)sulfonyl]-1,3-benzoxazol-2-yl}pyridin-3-yl)cysteinylglycine

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
水産 PEC	水産動植物被害予測濃度
ai	有効成分量 (active ingredient)
A/G	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
FOB	機能観察総合検査
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ペプチダーゼ (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 <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
P450	チトクローム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
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
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T. Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TSH	甲状腺刺激ホルモン
TRR	総残留放射能
UGT	ウリジン二リン酸-グルクロノシルトランスフェラーゼ

<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					オキサズ スルフィル		代謝物 A	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 平成 28 年度	1	300 <sup>GR</sup>	1	125	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (粳米) 平成 28 年度	1	300 <sup>GR</sup>	1	125	0.02	0.02	<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 平成 28 年度	1	300 <sup>GR</sup>	1	125	0.30	0.30	<0.01	<0.01
水稲 (玄米) 平成 28 年度	1	300 <sup>GR</sup>	1	101	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (粳米) 平成 28 年度	1	300 <sup>GR</sup>	1	101	0.02	0.02	<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 平成 28 年度	1	300 <sup>GR</sup>	1	101	0.11	0.11	<0.01	<0.01
水稲 (玄米) 平成 28 年度	1	300 <sup>GR</sup>	1	108	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (粳米) 平成 28 年度	1	300 <sup>GR</sup>	1	108	0.06	0.06	<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 平成 28 年度	1	300 <sup>GR</sup>	1	108	0.47	0.46	<0.01	<0.01
水稲 (玄米) 平成 29 年度	1	300 <sup>GR</sup>	1	134	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (粳米) 平成 29 年度	1	300 <sup>GR</sup>	1	134	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					オキサゾ スルフィル		代謝物 A	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (稲わら) 平成 29 年度	1	300 GR	1	134	0.13	0.13	<0.01	<0.01
水稲 (玄米) 平成 29 年度	1	300 GR	1	122	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (粳米) 平成 29 年度	1	300 GR	1	122	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 平成 29 年度	1	300 GR	1	122	0.26	0.26	<0.01	<0.01
水稲 (玄米) 平成 29 年度	1	300 GR	1	121	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (粳米) 平成 29 年度	1	300 GR	1	121	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 平成 29 年度	1	300 GR	1	121	0.09	0.08	<0.01	<0.01

注) ai : 有効成分量 GR : 粒剤 (有効成分 3.0%)

・データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。



<別紙 4 : 畜産物残留試験成績 (泌乳牛) >

試料	投与群 (mg/kg 飼料)	試料採取日 <sup>a</sup> (日)	残留値(μg/g)
乳汁	1	1	<LOQ、 <LOQ、 <LOQ
		7	0.02、 0.02、 0.02
		14	0.02、 0.02、 0.03
		24	0.03、 0.03、 0.03
		28	0.03、 0.03、 0.03
	3	1	0.02、 0.01、 0.01
		7	0.06、 0.04、 0.05
		14	0.06、 0.05、 0.06
		24	0.06、 0.06、 0.07
		28	0.07、 0.06、 0.07
	10	1	0.06、 0.05、 0.07
		7	0.16、 0.16、 0.22
		14	0.19、 0.20、 0.26
		24	0.20、 0.26、 0.38
		28	0.22、 0.24、 0.35
筋肉	1	28	0.01、 0.01、 0.02、 [0.01]
	3		0.04、 0.05、 0.04、 [0.04]
	10		0.23、 0.18、 0.14、 [0.18]
脂肪	1	28	0.30、 0.30、 0.36、 [0.32]
	3		0.82、 0.86、 0.78、 [0.82]
	10		2.54、 2.82、 2.68、 [2.68]
肝臓	1	28	0.18、 0.13、 0.14、 [0.15]
	3		0.39、 0.43、 0.40、 [0.41]
	10		1.34、 1.24、 1.88、 [1.49]
腎臓	1	28	0.03、 0.03、 0.03、 [0.03]
	3		0.08、 0.10、 0.08、 [0.09]
	10		0.24、 0.24、 0.40、 [0.29]

数値 : 3頭の個別データ、[3頭の平均値] <LOQ : 定量限界 (0.01 μg/g) 未満  
<sup>a</sup> : 投与開始からの日数

<別紙 5 : 畜産物残留試験成績 (産卵鶏) >

試料	投与群 (mg/kg 飼料)	試料採取日 <sup>a</sup> (日)	残留値(μg/g)
卵	0.2	1	<LOQ、<LOQ、<LOQ
		7	0.01、0.01、0.02
		14	0.02、0.02、0.02
		24	0.02、0.03、0.02
		28	0.02、0.03、0.02
	0.6	1	<LOQ、<LOQ、<LOQ
		7	0.04、0.04、0.04
		14	0.07、0.08、0.08
		24	0.07、0.08、0.09
		28	0.08、0.09、0.09
	2	1	<LOQ、<LOQ、<LOQ
		7	0.14、0.16、0.17
		14	0.21、0.26、0.30
		24	0.21、0.26、0.30
		28	0.20、0.27、0.29
筋肉	0.2	28	<LOQ、<LOQ、<LOQ、[<LOD]
	0.6		0.01、0.02、0.02、[0.02]
	2		0.04、0.06、0.05、[0.05]
脂肪(皮)	0.2	28	0.06、0.07、0.05、[0.06]
	0.6		0.21、0.23、0.24、[0.23]
	2		0.48、0.79、0.70、[0.66]
肝臓	0.2	28	0.22、0.26、0.18、[0.22]
	0.6		0.40、0.44、0.48、[0.44]
	2		0.89、0.89、1.04、[0.94]

数値：試料 1 (5 羽分)、試料 2 (5 羽分)、試料 3 (5 羽分)、[試料 1~3 の平均値]

<LOQ：定量限界 (0.01 μg/g) 未満

<sup>a</sup>：投与開始からの日数

<別紙6：推定摂取量>

農畜水産物	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者 (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
魚介類	0.047	93.1	4.38	39.6	1.86	53.2	2.50	114.8	5.40
牛・筋肉と脂肪	0.36	15.3	5.51	9.7	3.49	20.9	7.52	9.9	3.56
牛・肝臓	0.18	0.1	0.02	0	0	1.4	0.25	0	0
牛・その他 食用部分	0.36	0.5	0.18	0	0	3.4	1.22	0.4	0.14
豚・筋肉と脂肪	0.36	42	15.1	33.4	12.0	43.2	15.6	30.6	11.0
豚・肝臓	0.18	0.1	0.02	0.5	0.09	0	0	0.1	0.02
豚・その他 食用部分	0.36	0.6	0.22	0.3	0.11	0.1	0.04	0.4	0.14
その他の陸棲 哺乳類・筋肉 と脂肪と肝臓 と腎臓と食用 部分	0.36	0.4	0.14	0.1	0.04	0.4	0.14	0.4	0.14
鶏・筋肉 と脂肪	0.07	18.7	1.31	13.6	0.95	19.8	1.39	13.9	0.97
鶏・肝臓	0.26	0.7	0.18	0.5	0.13	0	0	0.8	0.21
鶏・その他 食用部分	0.26	1.9	0.49	1.2	0.31	2.9	0.75	1.4	0.36
その他の家き ん・筋肉と脂 肪と肝臓と腎 臓と食用部分	0.26	0.1	0.03	0	0	0	0	0.1	0.03
乳	0.03	264.1	7.92	332	9.96	364.6	10.9	216	6.48
鶏卵	0.03	41.3	1.24	32.8	0.98	47.8	1.43	37.7	1.13
その他の家き んの卵	0.03	0.3	0.01	0.4	0.01	0.3	0.01	0.3	0.01
合計			37.8		30.0		41.8		29.6

- ・米は、可食部（玄米）の全データが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（参照 別紙3）。
- ・「ff」：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照39）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値から求めたオキサゾスルフィルの推定摂取量（μg/人/日）。
- ・牛（筋肉と脂肪、肝臓及びその他食用部分）、乳、鶏（筋肉と脂肪、肝臓及びその他食用部分）及び卵の残留値は、飼料として利用される作物におけるオキサゾスルフィルの残留値を考慮して、畜産物残留試験の最小量投与群におけるオキサゾスルフィルの最大残留値を用いた（参照 別紙4及び5）。
- ・豚の残留値は、泌乳牛に係る推定摂取量の算出に用いた残留値を豚の同じ種類の組織に用いた。
- ・その他陸棲哺乳類及びその他家禽の食用部位における残留値は、泌乳牛及び産卵鶏に係る推定摂取量の算出に用いた残留値のうち最大値をそれぞれ用いた。
- ・魚介類の残留値は、最大推定残留値を用いた。

<参照>

1. 食品健康影響評価について(令和元年 6 月 19 日付け厚生労働省発生食 0619 第 9 号)
2. 農薬ドシエ オキサゾスルフィル (殺虫剤) (2019 年) : 住友化学株式会社、一部公表
3. Metabolism of S-1587 in rats (single oral administration) (GLP) : 住友化学株式会社、2017 年、未公表
4. S-1587 : Metabolism in the Lactating Goat (GLP) : Envigo CRS Ltd. (英国)、2018 年、未公表
5. S-1587 : Metabolism in the Laying Hens (GLP) : Envigo CRS Ltd. (英国)、2018 年、未公表
6. [<sup>14</sup>C]S-1587 : Metabolic Fate in Rice (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2016 年、未公表
7. [<sup>14</sup>C]S-1587 : Metabolic Fate in Flooded Aerobic Soil (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2016 年、未公表
8. [<sup>14</sup>C]S-1587 : Metabolic Fate in Aerobic Soil (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2016 年、未公表
9. [<sup>14</sup>C]S-1587 : Soil Adsorption/Desorption (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2016 年、未公表
10. [<sup>14</sup>C]S-1587 : Hydrolytic Fate (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2015 年、未公表
11. [<sup>14</sup>C]S-1587 : Photolytic Fate in Water (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2016 年、未公表
12. 土壌残留分析結果報告書(水田状態のほ場試験) : 住化テクノサービス株式会社、2016 年、未公表
13. S-1587 箱粒剤 3 水稻 作物残留試験 (GLP) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2017 年、未公表
14. S-1587 箱粒剤 3 水稻 作物残留試験 (GLP) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2018 年、未公表
15. S-1587 Technical Grade : Residue Study in Lactating Cow (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2018 年、未公表
16. S-1587 Technical Grade : Residue Study in Laying Hen (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2018 年、未公表
17. Acute Oral Toxicity Study of S-1587 Technical Grade in Rats (GLP) : 住友化学株式会社、2016 年、未公表
18. Acute Dermal Toxicity Study of S-1587 Technical Grade in Rats (GLP) : 住友化学株式会社、2016 年、未公表

19. Acute Inhalation Toxicity Study of S-1587 Technical Grade in Rats (GLP) : 住友化学株式会社、2016年、未公表
20. S-1587 Technical Grade : Acute Oral Neurotoxicity Study in Rats (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2017年、未公表
21. Primary skin irritation test of S-1587 Technical Grade in rabbits (GLP) : 住友化学株式会社、2016年、未公表
22. Primary eye irritation test of S-1587 Technical Grade in rabbits (GLP) : 住友化学株式会社、2016年、未公表
23. Skin sensitization test of S-1587 Technical Grade in guinea pigs (Maximization) (GLP) : 住友化学株式会社、2017年、未公表
24. S-1587 Technical Grade : Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Rats (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2017年、未公表
25. S-1587 TG-like : Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Mice (非GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2016年、未公表
26. S-1587 Technical Grade : Repeated Dose 90-Day Oral Toxicity Study in Dogs (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2017年、未公表
27. S-1587 Technical Grade : Repeated Dose 90-Day Oral Neurotoxicity Study in Rats (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2018年、未公表
28. S-1587 Technical Grade : Repeated Dose 1-Year Oral Toxicity Study in Dogs (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2018年、未公表
29. S-1587 Technical Grade : Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study in Rats (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2018年、未公表
30. S-1587 Technical Grade : Carcinogenicity Study in Mice (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2018年、未公表
31. S-1587 Technical Grade : Reproduction Toxicity Study in Rats (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2018年、未公表
32. S-1587 Technical Grade : Teratogenicity Study in Rats (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2017年、未公表
33. S-1587 Technical Grade : Teratogenicity Study in Rabbits (GLP) : The Institute of Environmental Toxicology、2017年、未公表
34. Reverse Mutation Test of S-1587 Technical Grade in Bacterial System (GLP) : 住友化学株式会社、2016年、未公表
35. *In vitro* Chromosomal Aberration Test on S-1587 Technical Grade in Chinese Hamster Lung Cells (CHL/IU) (GLP) : 住友化学株式会社、2016年、未公表
36. Micronucleus Test on S-1587 Technical Grade in Rats (GLP) : 住友化学株式会社、2016年、未公表

37. Study for Effects on Liver and Thyroid induced by S-1587 Technical Grade in Rats : 住友化学株式会社、2018 年、未公表
38. Study for Effects on Liver and Thyroid induced by S-1587 Technical Grade in Mice : 住友化学株式会社、2018 年、未公表
39. 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）

## オキサゾスルフィルに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和2年1月22日～令和2年2月20日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会農薬専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬専門調査会の回答
<p>・このオキサゾスルフィルは他国で登録されておらず、作用機序も不明という事だが、そのような「新参者」の農薬を通常のやり方のみでADIやARfDを設定するのはリスクが高いのではないか？</p> <p>・日本で登録されている農薬の種類、成分数はダントツの世界一と理解していますが、まずはその数字を他国のものも含めて明らかにしていただきたい。その数字をごらんになった上で、農薬の総種類数規制、総量規制の必要性を感じられるかどうかをお答えください。</p> <p>また、複数の農薬の複合影響を確認する必要性についての見解もいただきたく存じます。</p> <p>・毒性試験から「主に体重(増加抑制)、肝臓(肝細胞肥大等)、甲状腺(ろ胞上皮細胞肥大等)及び神経系(振戦等)に認められた」というように、生命体にとって有害物質であることは明らかなものですので、使用自体を禁止、もしくは残留を一切認めない事が当然と思われるます。</p> <p>・慢性毒性試験の期間設定は、イヌで1年間、ラットで2年間、マウスで18ヶ月となっているが、慢性毒性試験の期間としては短すぎるのではないか？国際的な標準はともかく、日本国民の健康を</p>	<p>食品安全委員会では、リスク管理機関である農林水産省が農薬登録申請時に求めている「農薬の登録申請において提出すべき資料について（平成31年3月29日付け30消安第6278号農林水産省消費・安全局長通知）」に基づく試験成績を用いて、食品健康影響評価を行っています。</p> <p>食品安全委員会農薬専門調査会は、今回設定した許容一日摂取量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）に基づき適切なリスク管理措置が実施されれば、残留した本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。</p> <p>複数の化合物への暴露については、現段階では国際的にも、評価手法として確立したものはなく、検討段階にあることから、現段階では総合的な評価は困難であると考えています。</p> <p>FAO/WHOでは、JMPR（FAO/WHO合同残留農薬専門家会議）やJECFA（FAO/WHO合同食品添加物専門家会議）において、複数の化合物への暴露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。</p> <p>国内の登録農薬の種類及び成分数を含めた農薬の登録については、リスク管</p>

第一に考えて、3-5年に設定して万全を期すべきでは？	理機関である農林水産省にお問い合わせください。
----------------------------	-------------------------

※頂いたものをそのまま掲載しています。