

(案)

農薬評価書

オキサジアゾン

2008年8月

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

	頁
○審議の経緯.....	4
○食品安全委員会委員名簿.....	4
○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	7
6. 構造式.....	7
7. 開発の経緯.....	7
II. 安全性に係る試験の概要.....	8
1. 動物体内運命試験.....	8
(1) 動物体内運命試験（ラット）.....	8
① 血中濃度推移.....	8
② 排泄.....	8
③ 胆汁中排泄.....	9
④ 体内分布.....	10
⑤ 代謝物同定・定量.....	10
(2) 動物体内運命試験（ラット及びイヌ）.....	11
2. 植物体内運命試験.....	11
(1) 稲①.....	11
① 水田条件試験.....	11
② 水耕条件試験.....	12
③ 茎葉部での吸収及び移行試験.....	12
(2) 稲②.....	13
(3) 大豆①.....	13
① 浸透移行性試験.....	13
② 成熟大豆中の分布.....	14
③ 大豆茎葉中の分布.....	15
(4) 大豆②.....	15
3. 好氣的土壤中運命試験.....	16
(1) 好氣的湛水土壤中運命試験.....	16
(2) 好氣的土壤中運命試験.....	16

(3) 土壌吸着試験.....	17
4. 水中運命試験.....	17
(1) 加水分解試験.....	17
(2) 水中光分解試験（緩衝液）.....	17
(3) 水中光分解試験（自然水）.....	17
5. 土壌残留試験.....	18
6. 作物等残留試験.....	18
(1) 作物残留試験.....	18
(2) 魚介類における最大推定残留値.....	18
7. 一般薬理試験.....	19
8. 急性毒性試験.....	19
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	20
10. 亜急性毒性試験.....	21
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）①.....	21
(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②.....	22
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）.....	23
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	23
(1) 2年間慢性毒性試験（イヌ）＜参考データ＞.....	23
(2) 1年間慢性毒性試験（イヌ）.....	24
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①.....	24
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②.....	26
(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）③＜参考データ＞.....	27
(6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）①.....	28
(7) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）②.....	29
12. 生殖発生毒性試験.....	30
(1) 2世代繁殖試験（ラット）.....	30
(2) 発生毒性試験（ラット）.....	30
(3) 発生毒性試験（ウサギ）.....	31
13. 遺伝毒性試験.....	31
14. その他の試験.....	34
(1) プロトポリフィリン蓄積試験.....	34
(2) 2週間経口投与試験における肝臓の形態学的及び 生化学的変化に関する試験（ラット）.....	34
(3) 4週間経口投与試験における肝臓の形態学的及び 生化学的変化に関する試験（マウス）.....	35
(4) 4週間経口投与試験における肝臓の電子顕微鏡を用いた観察（イヌ）.....	36
(5) ヒト培養肝細胞を用いたペルオキシゾームにおける影響.....	36
(6) 二段階肝発がん性試験（ラット）.....	37

Ⅲ. 食品健康影響評估	38
▪ 別紙 1：代謝物/分解物等略称	42
▪ 別紙 2：検査値等略称	44
▪ 別紙 3：作物残留試験	45
▪ 参照	46

<審議の経緯>

- 2003年 8月 28日 農薬登録（再登録）
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）
2008年 1月 7日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
2008年 1月 11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 0111001 号）、関係書類の接受（参照 2~4）
2008年 1月 17日 第 222 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 5）
2008年 2月 19日 第 11 回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照 6）
2008年 7月 15日 第 41 回農薬専門調査会幹事会（参照 7）
2008年 8月 7日 第 250 回食品安全委員会(報告)

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
本間清一

<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
上路雅子
今井田克己
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
佐々木有
代田眞理子

高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
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
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

要 約

オキサジアゾール環を有する除草剤である「オキサジアゾン」(CAS No. 19666-30-9) について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット及びイヌ)、植物体内運命(稲及び大豆)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、オキサジアゾン投与による影響は主に肝臓及び血液に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラット及びマウスに肝細胞腫瘍の増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②の0.36 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0.0036 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：オキサジアゾン

英名：oxadiazon (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：5-*tert*-ブチル-3-(2,4-ジクロロ-5-イソプロポキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3*H*)-オン

英名：5-*tert*-butyl-3-(2,4-dichloro-5-isopropoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-one

CAS (No. 19666-30-9)

和名：3-[2,4-ジクロロ-5-(1-メチルエトキシ)フェニル]-5-(1,1-ジメチルエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3*H*)-オン

英名：3-[2,4-dichloro-5-(1-methylethoxy)phenyl]-5-(1,1-dimethylethyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-one

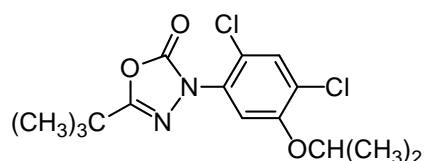
4. 分子式

C₁₅H₁₈O₃N₂Cl₂

5. 分子量

345.23

6. 構造式



7. 開発の経緯

オキサジアゾンは1963年にローヌ・プーラン社（現バイエルクロップサイエンス株式会社）により開発されたオキサジアゾール環を有する除草剤で、一年生広葉雑草に殺草活性を示す。本剤はクロフィル生合成経路中のプロトポリフィリノーゲンIXオキシダーゼを阻害し、蓄積したプロトポリフィリンIXが植物体内で活性酸素の一種を生成させ、植物を枯死させる。日本では1972年に初回農薬登録されたが、その後失効し、2003年に再登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。また、魚介類への基準値の設定が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

各種運命試験[II.1~4]は、オキサジアゾンのフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（[phe- ^{14}C]オキサジアゾン）、オキサジアゾール環の2位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[oxa2- ^{14}C]オキサジアゾン）、オキサジアゾール環の5位の炭素を ^{14}C で標識したもの（[oxa5- ^{14}C]オキサジアゾン）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合、オキサジアゾンに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) 動物体内運命試験（ラット）

① 血中濃度推移

Fischer ラット（一群雌雄4匹）に、[phe- ^{14}C]オキサジアゾンを低用量（5 mg/kg 体重）または高用量（200 mg/kg 体重）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血中放射能濃度推移は表1に示されている。

低用量投与群では、血中放射能の最高濃度到達時間（ T_{\max} ）は雌雄とも2時間であり、以後投与24時間後までに速やかに消失した。最高濃度（ C_{\max} ）及び消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は雌雄で類似していた。高用量投与群では T_{\max} に大きな性差はみられなかったが、 C_{\max} は雄の方が雌より高く、 $T_{1/2}$ は雄より雌で長かった。（参照3）

表1 血中放射能濃度推移

パラメーター	低用量		高用量	
	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (時間)	2	2	29	24
C_{\max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.634	0.698	17.0	5.07
$T_{1/2}$ (時間)	7.5	9.05	17.0	26.2

② 排泄

Fischer ラット（一群雌雄各4匹）に、[phe- ^{14}C]オキサジアゾンを低用量または高用量で単回経口投与、もしくは2.5 mg/kg 体重の用量で単回静脈内投与して排泄試験が実施された。

投与後7日間における尿及び糞中排泄率は表2に示されている。

単回経口投与群では、投与後7日間で総投与放射能（TAR）の約94%が糞尿中に排泄され、排泄率には用量及び雌雄間で差はみられなかった。静脈内投与群でも投与後7日間における糞尿中排泄率は約90%TARで、性差は認

められなかった。

排泄経路には性差が認められた。雄では投与用量に関わりなく主要排泄経路は糞中(72.9~76.9%TAR)であり、尿中排泄は16.7~21.5%TARであった。雌では、低用量投与群の主要排泄経路は尿中(58.3%TAR)であり、糞中排泄は36.6%TARであったが、高用量投与群では糞中排泄(52.5%TAR)が尿中排泄(41.5%TAR)を上回った。静脈内投与群における主要排泄経路は雄では糞中、雌では尿中であった。

オキサジアゾンの消化管内吸収率は、低用量では雌雄ともほぼ100%と推定されたが、高用量では雄で77~79%、雌で70~73%と推定された。(参照3)

表2 投与後7日間における尿及び糞中排泄率(%TAR)

試料	単回経口投与				単回静脈内投与	
	低用量		高用量		2.5 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	21.5	58.3	16.7	41.5	21.2	56.9
糞	72.9	36.6	76.9	52.5	69.7	32.8
合計	94.4	94.9	93.6	94.0	90.9	89.7
体内残留	1.2	2.2	1.7	2.9	2.1	2.7

③ 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット(一群雄4匹)に、[phe-¹⁴C]オキサジアゾンを低用量または高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3に示されている。

低用量投与群では、投与後24時間における総排泄率は16.1%TARで、胆汁中排泄は13.0%TARであり、糞中にはほとんど排泄されなかった。高用量投与群では、投与後48時間における総排泄率は63.9%TARで、胆汁中排泄は12.1%TAR、糞中排泄は41.5%TARであった。糞中への排泄は胆汁を介することが示された。(参照3)

表3 胆汁、尿及び糞中排泄率(%TAR)

試料	投与後24時間	投与後48時間
	低用量	高用量
胆汁	13.0	12.1
尿	3.0	10.4
糞	0.2	41.5
合計	16.1	63.9

④ 体内分布

Fischer ラット（一群雌雄各 4 匹）に [phe-¹⁴C] オキサジアゾン を低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。投与 1 及び 7 日後に、臓器・組織中放射能が測定され、全身オートラジオグラフが作成された。

いずれの投与群においても、投与 1 日後における放射能濃度は肝（低用量：9.93~11.8 µg/g、高用量：102~135 µg/g）及び脂肪組織（低用量：3.1~3.6 µg/g、高用量：314~426 µg/g）で高く、全身オートラジオグラフで得られた放射能分布と一致した。投与 7 日後には、肝及び脂肪組織中濃度は 1/10~1/5 以下となり、速やかに減少する傾向がみられた。他のほとんどの臓器・組織における放射能濃度は、低用量投与群の投与 1 日後で 1.0 µg/g 以下と低かった。高用量投与群においても、すべての臓器・組織における放射能濃度は投与 7 日後には明らかに減少し、蓄積性は認められなかった。（参照 3）

⑤ 代謝物同定・定量

Fischer ラット（一群雌雄各 3~4 匹）に [phe-¹⁴C] オキサジアゾン を低用量または高用量で単回経口投与し、投与 2、24 または 96 時間後に採取した血漿、排泄試験 [1. (1) ②③] 及び体内分布試験 [1. (1) ④] で得られたラットの尿、糞、胆汁、脂肪組織及び肝を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿中の主要代謝物は水溶性物質で、低用量投与群の投与 2 時間後で血漿中の総残留放射能（TRR）の 73.7~77.5% を占め、親化合物は約 9% TRR であった。高用量投与群の各測定時点では、低用量投与群に比して親化合物の割合が高く、その割合は雄より雌で高かった。投与 96 時間後では雌雄とも 90% TRR 以上が水溶性物質として認められた。

尿、糞及び胆汁中から、親化合物以外に 16 種類の代謝物（2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、14、15、27、28、31、32）が検出された。親化合物は低用量投与群の尿中では検出されず、高用量投与群でも 0.02~0.03% TAR にすぎなかった。糞中では、親化合物は低用量投与群で 0.7~1.3% TAR、高用量投与群で 31.8~36.3% TAR 検出された。

高用量投与群の雄の胆汁中では、親化合物の他に 18 種類の代謝物（2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、22、23、24、25、26、27、31、33）が同定されたが、そのうち 6 種類（22、23、24、25、26、33）は尿及び糞のいずれからも検出されず、胆汁に固有の代謝物または分析操作中に他の代謝物から生成されたものと考えられた。

脂肪組織では、親化合物が組織中放射能の 81~95% を占めた。その他に代謝物 2、5 及び 7 が同定された。

肝臓に分布する標識化合物のほぼ全量がトリクロロ酢酸及び有機溶媒に可溶性であったため、肝臓粗蛋白質画分への有意な取り込みは認められな

った。肝臓中の主な脂溶性代謝物は、低用量投与群で代謝物 3 及び 11、高用量投与群で代謝物 2、3、5、6、8、9 及び 11 であった。

主要代謝経路は、イソプロポキシ基と *tert*-ブチル基の酸化であり、これに次ぐ *O*-脱アルキル化であると推定された。また、一部はフェニル環の水酸化と加水分解的脱ハロゲン化を受けて代謝されると考えられた。(参照 3)

(2) 動物体内運命試験 (ラット及びイヌ)

SD ラット (一群雄 13 匹) 及びビーグル犬 (一群雄 1 匹) に、非標識オキサジアゾン を、1,000 mg/kg 体重/日の用量で 5 日間連続経口投与して代謝試験が実施された。最終投与後 72 時間まで蓄積した尿及び糞試料、最終投与 72 時間後に動物をと殺して採取した肝臓及び腎臓 (ラットのみ) 試料を用いて、代謝物の同定・定量が行われた。

ラットでは、最終投与終了後 72 時間以内に、投与されたオキサジアゾンの 93% が親化合物として糞から回収された。尿、肝臓及び腎臓中の親化合物は微量であった。生体試料中には親化合物の他に 10 種類の代謝物 (2、3、4、5、6、7、8、10、11、14) が検出されたが、その総量は約 5% であり、殆どが糞中 (3.7%) 及び尿中 (0.95%) から検出され、肝臓中 (0.14%) 及び腎臓中 (0.002%) では微量であった。

推定代謝経路として、*tert*-ブチル基の酸化、イソプロピル基の酸化及びエーテル結合の加水分解が考えられた。尿中にのみ検出された代謝物 14 は、試料採取後生体外で生じたもので、真の代謝物ではないと考えられた。

イヌから得られた試料中には、親化合物の他に 5 種類の代謝物 (2、3、5、6、8) が検出された。ラットと同様に糞中で親化合物の濃度が高かった。尿中にも代謝物 2、3、6 及び 8 が検出されたが、肝臓中には代謝物 2 及び 3 のみが微量検出された。(参照 3)

2. 植物体内運命試験

(1) 稲①

① 水田条件試験

乳剤に調製した [oxa2-¹⁴C]オキサジアゾン、[oxa5-¹⁴C]オキサジアゾンまたは [phe-¹⁴C]オキサジアゾン を、移植前日にワグネルポット内の湛水土壤表面に 600 g ai/ha で散布し、表面下 5 cm の土壤に均一に混和後、稲 (品種: 金南風または日本晴) の 4~5 葉期苗を移植し、ファイトトロン内で成熟期まで栽培して、植物体内運命試験が実施された。

稲の各生育段階における残留放射能濃度は表 4 に、[oxa5-¹⁴C]オキサジアゾンで処理した稲の各部位における親化合物及び代謝物は表 5 に示されている。

収穫時の稲体における残留放射能濃度は、玄米中で 0.0039~0.0099 mg/kg、わらで 0.74~1.14 mg/kg、もみ殻で 0.022~0.045 mg/kg であった。移植 2 カ

月後の茎葉部では 83.0%TRR が、根部では 93.1%TRR が親化合物であり、10%TRR を超える代謝物は検出されなかった。イネ体内での代謝は、主に脱アルキル化合物（2、4 及び 19）、アルキル基の酸化（6）、カルボン酸（4）及びオキサジアゾール環の開裂（25）であり、収穫時の玄米では、親化合物が 22%TRR、4 が 22.9%TRR、25 が 46.5%TRR 検出された。（参照 3）

表 4 稲の各生育段階における残留放射能濃度(mg/kg)

標識体	移植 1 カ月後	移植 2 カ月後	収穫時		
	茎葉部	茎葉部	わら	もみ殻	玄米
[oxa2- ¹⁴ C] オキサジアゾン	0.56	1.31	0.74	0.040	0.0099
[oxa5- ¹⁴ C] オキサジアゾン	1.27	1.29	1.14	0.022	0.0039
[phe- ¹⁴ C] オキサジアゾン	1.79	1.21	0.81	0.045	0.0080

表 5 稲の各部位における親化合物及び代謝物(%TRR)

代謝物	移植 1 カ月後		移植 2 カ月後		収穫時		
	茎葉部	根部	茎葉部	根部	わら	籾殻	玄米
親化合物	75.5	93.7	83.0	93.1	78.0	32.6	22.0
代謝物 2	0.7	0.9	1.4	1.9	3.6	5.0	
代謝物 4	3.2	1.2	3.3	1.2	7.0	3.3	22.9
代謝物 6	1.1	0.9	1.5	0.9	2.5	4.8	
代謝物 19	1.4	0.8	3.0	1.3	2.0	5.6	
代謝物 25	17.4	2.4	7.3	1.5	5.6	46.2	46.5
未同定代謝物	0.7	0.1	0.5	0.1	1.3	2.5	

斜線：検出限界未満のため、算出されず。

② 水耕条件試験

乳剤に調製した[oxa2-¹⁴C]オキサジアゾンの 0.1 mg ai/L 溶液に、4~5 葉期苗の根を 5 時間~10 日間浸して、根茎での吸収及び移行性試験が実施された。

オキサジアゾンは根から吸収され、10 日間で吸収された放射能は約 5%TRR であった。10 日間処理時点における稲体の放射能濃度は、根部で 14.4 mg/kg、茎葉部で 3.6 mg/kg であり、植物体に吸収された放射能の 45.6%が茎葉部に移動した。（参照 3）

③ 茎葉部での吸収及び移行試験

[oxa2-¹⁴C]オキサジアゾンを 100 mg ai/kg の濃度でワセリンペーストに混

合し、葉身または葉鞘に塗布して、茎葉部での吸収及び移行試験が実施された。

オキサジアゾンの処理部位から他への移動は、葉身より葉鞘に多く認められたが、葉鞘に塗布したオキサジアゾンは根あるいは分けつした茎葉部には移動しなかった。(参照 3)

(2) 稲②

土壌混和処理及び土壌表面散布処理による稲を用いた浸透移行性試験が実施された。土壌混和処理による試験では、[oxa5-¹⁴C]オキサジアゾン及び非標識オキサジアゾンの 1 : 22.3 混合物を、1.2 及び 3.6 mg/kg の処理量で土壌混和し、処理土壌をポットに充填して上部を無処理の砂で覆った。土壌表面散布処理による試験では、[oxa5-¹⁴C]オキサジアゾン及び非標識オキサジアゾンの 1 : 22.3 混合物を、1 及び 3 mg/kg の処理量で土壌表面に散布した。処理後、稲（品種：IR-8）の 4 葉期苗を移植し、移植 7~28 日後に試料を採取した。

移植 21 日後及び 28 日後に採取した試料では、稲体中のオキサジアゾン濃度は、地上部で 0.018~0.054 mg/kg、根部で 0.011~0.055 mg/kg であった。地上部のオキサジアゾン濃度は、土壌表面散布処理の方が土壌混和処理よりも高値を示した。オートラジオグラフィーの結果から、オキサジアゾンは古い葉に多く分布し、新葉からは検出されなかった。(参照 3)

(3) 大豆①

① 浸透移行性試験

土壌表面散布処理及び土壌混和処理による大豆を用いた浸透移行性試験が実施された。土壌表面散布処理による試験では、供試土壌を充填したポットに大豆（品種：Clark 63）種子を入れ、上部を同じ土壌で覆って表面を水で湿らせた後、[oxa5-¹⁴C]オキサジアゾンを約 19 倍の非標識オキサジアゾンで希釈した処理液を散布（1,300 g ai/ha 相当量）した。土壌混和処理による試験では、[oxa5-¹⁴C]オキサジアゾンを約 37 倍の非標識オキサジアゾンで希釈した処理液を土壌に混和し（4 mg ai/kg 乾土）、次の 3 群を設けた。

- (A) 処理土壌をポットに充填して大豆種子を入れ上部を処理土壌で覆う。
- (B) 無処理土壌をポットに充填して大豆種子を入れ上部を処理土壌で覆う。
- (C) 処理土壌をポットに充填して大豆種子を入れ上部を無処理土壌で覆う。

大豆は 22℃、14 時間照明の温室中で 33 日間栽培し、処理 8~33 日後に試料を採取して、植物体における放射能の吸収、移行及び分布が検討された。供試土壌として、埴壤土（土壌 1）、砂土（土壌 2）及び堆肥と砂の混合物（土壌 3）、粘土（土壌 4）及び砂質土壌（土壌 5）の 5 種類の土壌が用いられた。

土壌表面散布処理及び土壌混和処理 33 日後における大豆各部の放射能分布はそれぞれ表 6 及び表 7 に示されている。

土壌表面散布処理では、処理 33 日後においても、大豆試料の各部に吸収された放射能は低かった (0.1~1.7%TRR)。また、処理 33 日後に採取した大豆試料 (全体) において、土壌表面散布処理及び土壌混和処理のいずれにおいても、植物中に吸収された放射エネルギーは土壌 2、1、3 の順で高かった。土壌混和処理では、ほとんどの場合、(A)、(B)、(C) の順で高かった。(参照 3)

表 6 土壌表面散布処理 33 日後における大豆各部の放射能分布(%TRR)

土壌	茎葉	子葉	胚軸	根
1	0.3	-	0.2	0.4
2	0.7	-	0.3	0.6
3	0.1	0.1	0.1	0.2

-: データなし。

表 7 土壌混和処理 33 日後における大豆各部の放射能分布

土壌		合計 (μg)	茎葉		子葉		胚軸		根	
			μg	%TRR	μg	%TRR	μg	%TRR	μg	%TRR
1	A	5.4	1.7	32	-	0	0.3	6	3.3	62
	B	0.6	0.2	30	-	0	0.1	11	0.3	59
	C	2.9	1.1	37	-	0	0.2	7	1.6	56
2	A	8.2	2.9	36	-	0	0.7	8	4.6	56
	B	1.4	0.4	29	-	-	0.1	10	0.8	61
	C	4.9	1.7	36	-	0	0.3	7	2.8	57
3	A	2.7	1.0	36	-	0	0.2	8	1.5	56
	B	1.2	0.3	27	-	0	0.1	9	0.7	61
	C	2.1	0.9	43	-	0	0.2	8	1.0	49

-: データなし。

② 成熟大豆中の分布

供試土壌 (土壌 1 または土壌 2) と川砂の 2 : 1 の混合物を充填したポットに、大豆 (品種: Clark 63) 種子を入れて上部を同じ土壌で覆い、[oxa2-¹⁴C] オキサジアゾン を約 10 倍の非標識オキサジアゾンで希釈した処理液を土壌表面に散布 (土壌 1 で 2,600 g ai/ha、土壌 2 で 1,600 g ai/ha) して、22°C、14 時間照明の温室中で 129 日間栽培し、成熟大豆中の分布が検討された。

いずれの土壌で栽培した大豆においても、吸収された放射能の 90% 以上は茎葉部に存在し、さや及び子実における残留は微量 (0.03 mg/kg 以下) であった。(参照 3)

③ 大豆茎葉中の分布

粘土（土壌 4）または砂質土壌（土壌 5）を充填したポットに、大豆（品種：Clark 63）種子を入れて上部を同じ土壌で覆い、[oxa2-¹⁴C]オキサジアゾンを約 10 倍の非標識オキサジアゾンで希釈した処理液を土壌表面に散布（土壌 4 で 2,600 g ai/ha、土壌 5 で 1,600 g ai/ha）し、22°C、14 時間照明の温室中で栽培して、大豆茎葉中の分布が検討された。

処理 28 及び 62 日後（開花時）に採取した茎葉のオートラジオグラフでは、オキサジアゾンの移行は処理 28 日後で子葉を超えることはなく、子葉が落ちる処理 62 日後には最初の 3 葉に微量の放射能が検出された。

土壌 5 で栽培した大豆の、処理 100 日後に採取したさや及び茎葉試料における放射能濃度は平均 0.043 mg/kg であり、主として茎葉に分布した。土壌 4 で栽培した大豆の、処理 114 日後に採取した茎葉部を子葉から先端の生長点までを 3 枚の展開葉ごとに 4 分割した各部分の残留放射能濃度は 0.084~0.413 mg/kg であった。

処理 100 日後及び 114 日後に採取した試料に代謝物は検出されなかった。（参照 3）

（4）大豆②

発芽前の株間散布処理及び全面散布処理による大豆を用いた浸透移行性及び代謝試験が実施された。発芽前の株間散布処理による試験では、トレイに砂土（土壌 2）を入れて大豆（品種：Clark 63）種子を播種し、第 1 葉期時に、[oxa5-¹⁴C]オキサジアゾンを非標識オキサジアゾンで希釈した処理液を株間に散布した。試料は播種 2 カ月後に採取した。発芽前の全面散布処理による試験では、ポットに埴壤土（土壌 1）または砂土（土壌 2）を入れて播種し、発芽前に、非標識オキサジアゾンで希釈した[oxa2-¹⁴C]オキサジアゾンまたは[phe-¹⁴C]オキサジアゾンを土壌全面に散布した。処理量は、[oxa2-¹⁴C]オキサジアゾンの土壌 1 で 2,600 g ai/ha、土壌 2 で 1,600 g ai/ha、[phe-¹⁴C]オキサジアゾンでは両土壌とも約 1,800 g ai/ha に相当した。播種 100~130 日後に試料を採取した。

株間処理した大豆の茎葉部では、73.4%TRR が親化合物であり、他に代謝物 6 が 14.5%TRR、代謝物 3 が 2.0%TRR、代謝物 4 が 1.0%TRR、6 種以上の未同定代謝物が合計 5.4%TRR 検出された。

埴壤土および砂土に土壌全面散布処理した大豆の茎葉部、莢及び種子からそれぞれ 0.652 mg/kg ~ 0.518 mg/kg、0.0209 ~ 0.0163 mg/kg 及び 0.0129 ~ 0.0040 mg/kg の残留放射能を検出した。茎葉部、莢及び種子からは親化合物のほか、代謝物 2（茎葉部のみ）、6、19 を検出した。茎葉部の残留放射能の 41~47%TRR が親化合物であり、代謝物は 5%TRR 以下であった。莢中の残留放射能の 22~28%TRR が親化合物であり、代謝物 6 及び 19 は 10%TRR 以下であった。種子中の残留放射能の 17~18%TRR が親化合物であり、代謝

物 6 及び 19 は 11%TRR 以下であった。

さや及び種子の残留放射能は微量 (0.02 mg/kg 以下) であり、このうち親化合物は 17.0~28.2%TRR で、同定された代謝物はいずれも 10%TRR 未満であった。(参照 3)

3. 好氣的土壤中運命試験

(1) 好氣的湛水土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]オキサジアゾンを、湛水した 2 種類の英国土壤 (砂壤土: Emperor 湖、埴壤土: Roading 川) に 750 g ai/ha の用量で添加し、20±2°C、暗条件で最長 97 日間インキュベートして、好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

いずれの土壤においても、処理放射能は経時的に水相から土壤に移行し、試験開始 97 日後に 84%TAR および 92%TAR が土壤相に、8%TAR 及び 9%TAR が水相に分布した。抽出性放射能の主成分は親化合物であり、水/土壤の総試験系で、親化合物は処理 0 日後に 101~102%TAR 存在したが、処理 97 日後には 59.6~62.3%TAR に減少した。非抽出性放射能 (結合型残留) が 30.9~36.5%TAR を占めた。揮発性物質は少量 (1.4~1.9%TAR) であった。土壤中に分解物は認められず、処理 14 日及び 21 日後の水相に分解物 2 が微量 (0.5%TAR 未満) 検出された。オキサジアゾンの推定半減期は、砂壤土で 115 日、埴壤土で 111 日と算出された。(参照 3)

(2) 好氣的土壤中運命試験

[phe-¹⁴C]オキサジアゾンを、4 種類の英国土壤 (2 種類の埴壤土: Ongar 及び Royston、2 種類の砂壤土: Levington 及び Calke) に 4,500 g ai/ha の用量で添加し、20°C、暗条件で最長 365 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。砂壤土 (Calke) では 10°C、暗条件でのインキュベートも実施された。

いずれの土壤においても、抽出性放射能は投与 0 日後に 99.1~99.9%TAR 存在したが、処理 365 日後には 29.0~81.5%TAR に減少し、結合型残留放射能が 10.4~35.5%TAR に増加した。抽出性放射能の主成分は親化合物であり、処理 365 日後で 26~74%TAR であった。他に 4 種類の分解物 (分解物 2、19、25、35) が 5%TAR 以下検出された。揮発性放射能は、処理 181 日または 300 日後に最大 (0.83~6.4%TAR) となり、その成分は二酸化炭素であった。

オキサジアゾンの土壤中分解速度は土壤により変動し、土壤バイオマスの活性及び pH に相関性があると認められ、温度にも依存性が認められ、試験温度 10°C での推定半減期は 20°C の 2 倍以上であった。推定半減期は 165~747 日と算出された。(参照 3)

オキサジアゾンは、水田でのみ使用され、水溶解度が 0.57 mg/L であるこ

とより、嫌氣的土壤運命試験は提出されていない。

(3) 土壤吸着試験

オキサジアゾンについて、4種類の国内土壌〔軽埴土（北海道及び石川）、埴壤土（岡山）、砂壤土（宮崎）〕を用いて土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 26.6~226、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 1,780~4,840 であった。（参照 3）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[phe-¹⁴C]オキサジアゾンを pH 4（クエン酸緩衝液）、pH 5（クエン酸緩衝液）、pH 7（イミダゾール緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に 0.48 mg/L の用量で添加した後、 $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ で 31 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

オキサジアゾンは、pH 4、5 及び 7 の条件下では安定であり、分解物は検出されなかった。pH 9 における推定半減期は 38 日（速度定数 $K = -0.019$ 日）であり、分解物 16 が 31 日後に最大で約 50% TAR 検出された。他の分解物は、10% TAR 以下であった。（参照 3）

(2) 水中光分解試験（緩衝液）

[phe-¹⁴C]オキサジアゾンを pH 5（クエン酸緩衝液）に 0.5 mg/L の用量で添加した後、 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ でキセノンランプ光（光強度：400 W/m²、測定波長：250~1,100 nm）を 42 時間連続照射する水中光分解試験が実施された。

オキサジアゾンの光照射区では推定半減期は 21.2 時間、自然太陽光（北緯 35 度（東京）、春）換算による推定半減期は 2.62 日であった。分解物として分解物 37、39 及び多数の未同定分解物が検出されたが、生成量は分解物 39（11.5% TAR）を除き、5% TAR 以下であった。二酸化炭素が 42 時間で 6.6% 生成した。暗所対照区においては、オキサジアゾンの分解は認められなかった。（参照 3）

(3) 水中光分解試験（自然水）

[phe-¹⁴C]オキサジアゾンを滅菌自然水（池水、英国、pH 8.2）に 0.3 mg/L の用量で添加し、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ でキセノンランプ光（光強度：378 W/m²、測定波長：290~800 nm）を 6 日間連続照射する水中光分解試験が実施された。

滅菌自然水中における推定半減期は光照射区で 2.21 日、自然太陽光（北緯 35 度（東京）、春）換算による推定半減期は 12.1 日であった。オキサジアゾンは自然水中において速やかに光分解され、最終的に二酸化炭素まで無機化されると考えられた。二酸化炭素以外に 10% TAR 以上生成した分解物は認

められなかった。

暗所対照区においては、6日間照射後でオキサジアゾン[®]は80%TAR、分解物16が13.5%TAR認められた。(参照3)

5. 土壌残留試験

火山灰・壤土（茨城）、沖積・壤土（岡山）、火山灰・埴壤土（埼玉）及び沖積・埴壤土（長崎）を用い、オキサジアゾン[®]を分析対象化合物とした土壌残留試験（水田土壌及び畑地土壌の圃場及び容器内試験）が実施された。推定半減期は表8に示されている。(参照3)

表8 土壌残留試験成績

試験	土壌	濃度*	土壌	推定半減期
				(オキサジアゾン)
圃場試験	水田土壌	800 ^{a)} g ai/ha	火山灰・壤土	78日
			沖積・壤土	68日
	畑地土壌	1,000 ^{b)} g ai/ha	火山灰・壤土	25日
			沖積・埴壤土	70日
容器内試験	湛水条件	1 mg/kg	火山灰・壤土	96日
			沖積・埴壤土	142日
	畑地条件	1 mg/kg	火山灰・壤土	108日
			沖積・埴壤土	40日

*) 圃場試験では a)2%粒剤、b)50%水和剤、容器内試験では純品を使用。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

水稻を用い、オキサジアゾン[®]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。水稻（玄米）では、オキサジアゾン[®]は定量限界未満（<0.005 mg/kg）であった。(参照3)

(2) 魚介類における最大推定残留値

オキサジアゾン[®]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。

オキサジアゾン[®]の水産PECは0.27 µg/L、BCF（実測値：コイ）は397、魚介類の最大推定残留値は0.536 mg/kgであった。(参照2)

7. 一般薬理試験

ラット、マウス、ウサギ及びモルモットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 9 に示されている。(参照 3)

表 9 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) 投与経路	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢 神経 系	一般状態 (Irwin 法)	ICR マウス	雄 10	0, 800, 2,000, 5,000 (経口)*	2,000	5,000	自発運動減少
	自発運動	ICR マウス	雄 10	0, 800, 2,000, 5,000 (経口)*	2,000	5,000	自発運動減少
呼吸 ・ 循環 器系	呼吸数 呼吸振幅 血圧 心拍数 心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 10	0, 1, 5, 10 (静脈内)**	1	5	5 mg/kg 体重以上投与群：呼吸数増加。 10 g/kg 体重投与群：呼吸振幅減少。
自律 神経 系	摘出回腸	Hartley モルモ ット	雄 3	0, 10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL 以上：ACh 及 びHisによる収縮反応に 対して収縮抑制。
消化 器系	炭末輸送	ICR マウス	雄 10	0, 185, 556, 1,670, 5,000 (経口)	556	1,670	1,670 mg/kg 体重以上投 与群：抑制
骨 格 筋	横隔膜 神経筋	Wistar ラット	雄 8	0, 10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ g/mL	—	投与による影響なし。
血 液	溶血	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0, 10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ g/mL	—	投与による影響なし。

*：生理食塩水に懸濁して投与した。

**：溶媒として 10%エタノール生理食塩水を用いた。

8. 急性毒性試験

オキサジアゾン原体を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 10 に示されている。剖検ではラット、マウスともオリーブ油を溶媒に用いた、経口、腹腔内及び皮下投与試験において高用量投与群で肝臓の腫大が認められた。(参照 3)

表 10 急性毒性試験結果概要

投与 経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	

経口 ¹⁾	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	17,500	>20,000	雌雄：死亡、運動量減少 雌：肛門周囲淡紅色
経口 ²⁾	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動低下、蹲踞または静居 状態、呼吸律動の乱れ
経口 ¹⁾	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>20,000	>20,000	運動量減少、立毛
経口 ²⁾	ICR マウス 雌雄各 10 匹	8,400	7,600	死亡、自発運動低下、蹲踞また は静居状態、腹臥位姿勢、外界 刺激反応の鈍麻
腹腔内 ¹⁾	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>16,000	>16,000	雌雄：運動量減少 雌：肛門周囲淡紅色
腹腔内 ²⁾	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	7,900	8,000	死亡、自発運動低下、蹲踞また は静居状態、腹臥位姿勢、外界 刺激反応の鈍麻
腹腔内 ¹⁾	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,710	1,490	死亡、振戦
腹腔内 ²⁾	ICR マウス 雌雄各 10 匹	1,300	1,700	死亡、自発運動低下、蹲踞また は静居状態、腹臥位姿勢、外界 刺激反応の鈍麻
皮下 ¹⁾	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>16,000	>16,000	死亡例及び症状なし
皮下 ²⁾	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動量の低下、蹲踞または 静居状態
皮下 ¹⁾	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>16,000	>16,000	死亡例及び症状なし
皮下 ²⁾	ICR マウス 雌雄各 10 匹	>10,000	>10,000	自発運動量の低下、蹲踞または 静居状態
経皮 ¹⁾	SD ラット 雌雄各 10 匹	>2,040	>2,040	死亡例及び症状なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		流涎
		>2.77	>2.77	

溶媒として、1)オリーブ油、2)コーン油を使用した。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本在来種ウサギを用いた眼及び皮膚一次刺激性試験が実施された。その結果、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 9)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された結果、皮膚感作性は陰性であった。(参照 3)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①

SDラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(原体:0、25、100及び1,000 mg/kg 体重/日)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11に示されている。

本試験において、100 mg/kg体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制、肝絶対及び比重量¹増加等、雌でHb及びHt減少、肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも25 mg/kg体重/日であると考えられた。(参照3)

表11 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
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・背彎曲、尿着色 ・摂餌量減少 ・Hb、Ht及びRBC減少、WBC増加 ・Glu増加 ・腎、脾、甲状腺及び副腎比重量増加 ・肝腫大、変色及び表面の灰色/淡褐色域 ・腎皮質菲薄化/変色 ・副腎萎縮/淡褐色化 ・脾腫大/暗色化 ・膀胱赤色液体貯留 	<ul style="list-style-type: none"> ・背彎曲、尿着色 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・RBC減少、WBC増加 ・BUN及びALT増加 ・腎、脾及び甲状腺比重量増加 ・肝腫大、変色及び表面の灰色/淡褐色域 ・腎皮質菲薄化/変色 ・副腎萎縮 ・膀胱赤色液体貯留 ・肝単細胞壊死、色素沈着、核/染色性不同 ・腎尿細管色素沈着、尿細管上皮空胞化/腫大
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・BUN、T.Bil、ALP及びChE増加 ・AST及びALT増加(100 mg/kg 体重/日投与群のみ) ・肝絶対及び比重量増加 ・肝単細胞壊死、色素沈着、核/染色性不同 ・腎尿細管色素沈着、尿細管上皮空胞化/腫大 	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb及びHt減少 ・Glu及びT.Bil増加 ・肝絶対及び比重量増加
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

¹ 体重比重量のことを比重量という(以下同じ)。

(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②

Wistar ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体: 0、300、1,000 及び 3,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 12 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、肝絶対及び比重量増加等、雌で TSH 増加、肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄: 17.8 mg/kg 体重/日、雌: 21.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 12 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
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ T.Chol 及び AST 増加 ・ TSH 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 赤色尿 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ T.Bil、T.Chol、ALT 及び ALP 増加 ・ 腎比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 腎暗色化、甲状腺蒼白化 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞空胞化、褐色色素沈着、胆管増殖 ・ 腎尿細管褐色色素沈着 ・ 副腎皮質空胞化 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 赤色尿 ・ 体重増加抑制 ・ Hb、Ht、MCV 及び MCH 減少 ・ T.Bil、ALT 及び ALP 増加 ・ T4 増加 ・ 肝及び腎絶対及び比重量増加 ・ 肝腫大、腎暗色化、甲状腺蒼白化 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞空胞化 (1,000 ppm 投与群のみ)、褐色色素沈着、胆管増殖 ・ 腎尿褐色色素沈着 ・ 副腎皮質空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ TSH 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝腫大

	・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(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、投与第1~3週は混餌(原体:0、1,000、4,000及び10,000 ppm)投与した後、カプセル経口(原体:0、25、100及び1,000 mg/kg 体重/日)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。なお、投与第4週に1,000 mg/kg 投与群雄一匹が誤操作のため死亡したため、投与第5週から別の動物を補充した。

各投与群に認められた毒性所見は表13に示されている。

本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雄でHt及びBSP減少、100 mg/kg 体重/日以上投与群雌でナトリウム増加が認められたことから、無毒性量は雄では25 mg/kg 体重/日未満、雌では25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照3)

表13 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
1,000 mg/kg 体重/日	・肝及び甲状腺比重量増加	・削瘦 ・肝比重量増加
100 mg/kg 体重/日以上	・Alb減少、ナトリウム増加	・ナトリウム増加
25 mg/kg 体重/日以上	・Ht減少 ・BSP減少	毒性所見なし

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2年間慢性毒性試験(イヌ) <参考データ>

ビーグル犬(一群雌雄各5匹)を用いた混餌(原体:0、50、100及び500 ppm)投与による2年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表14に示されている。

本試験において、50及び100 ppm 投与群雄及び50 ppm 以上投与群の雌で、体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも50 ppm(雄:1.61 mg/kg 体重/日、雌:1.26 mg/kg 体重/日)未満であると考えられた。(参照3)

表14 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
500 ppm	・体重増加 ・ALP増加	・ALP増加
100 ppm 以上	・Hb、Ht及びRBC減少傾向	・Ht減少傾向、赤血球沈降速度増

	・ T.Chol 減少	加傾向
50 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ 赤血球沈降速度増加傾向	・ 体重増加抑制 ・ Hb 及び RBC 減少傾向

(2) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹、200 mg/kg 体重/日投与群のみ雌雄各 2 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0、5、20、60 及び 200 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。

各投与群に認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、60 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制及び肝比重量増加等、雌で TP 減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

表 15 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
200 mg/kg 体重/日*	<ul style="list-style-type: none"> ・ 消瘦 ・ 摂餌量減少 ・ Ht、MCV 及び PLT 増加 ・ ALT、リン及びカルシウム増加、T.Chol、Glu 及び TP 減少 ・ 脾比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞空胞化、小葉周辺性アポトーシス 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 蒼白及び消瘦 ・ 摂餌量減少 ・ 体重減少 ・ Ht、MCV 及び PLT 増加 ・ ALT、リン及びカルシウム増加、T.Chol 及び Glu 減少 ・ 脾絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性炎症細胞浸潤
60 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 蒼白 ・ 体重増加抑制 ・ AST 増加(60 mg/kg 体重/日投与群のみ) ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ TP 減少、カリウム増加(60 mg/kg 体重/日投与群のみ) ・ 肝比重量増加(60 mg/kg 体重/日投与群のみ)
20 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

*) 200 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 匹は、投与 11 週後に食欲不振及び消瘦のため切迫と殺したもので、表中の所見のうち組織所見以外は雌 1 匹に認められた所見である。

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①

Fischer ラット (一群雌雄各 76 匹) を用いた混餌 (原体: 0、10、100、1,000 及び 3,000 ppm) 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。

各投与群に認められた毒性所見は表 16、肝細胞腫瘍の発生頻度は表 17 に示されている。

臓器重量測定において、10 及び 100 ppm 投与群雌において肝の絶対重量増加、腎の絶対重量増加が認められたが、一過性であり、病理組織学的にも異常が認められなかったため、検体投与の影響とは考えられなかった。

腫瘍性病変においては、1,000 ppm 以上投与群雄で、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の増加が認められた。雌では肝細胞腺腫の発生頻度は対照群と同等であり、肝細胞癌は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等、雌で肝、腎絶対及び比重量増加等が認められたため、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄：4.8 mg/kg 体重/日、雌：5.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 16 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 眼球血管狭小化 ・ 副腎比重量増加 ・ 肝暗赤色化及び結節形成増加、腎緑褐色化 ・ 肺出血、泡沫細胞集簇、動脈中膜石灰沈着 ・ 副腎髓質好塩基性細胞集簇 ・ 脾髄外造血亢進 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 褐色尿、削瘦 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少、食餌効率減少 ・ MCH、MCV 及び MCHC 減少、WBC 増加 ・ Glu 及びクロール減少、T.Chol、T.Bil、AST、ALT 及び ALP 増加 ・ 眼球血管狭小化 ・ 心、肺及び卵巣比重量増加、副腎下垂体絶対及び比重量増加 ・ 肝細胞肥大、壊死巣 ・ 肝細胞索解離、クッパー細胞腫大増生、クッパー細胞色素沈着 ・ 慢性腎症重篤化
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 褐色尿、削瘦 ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少、食餌効率減少 ・ Hb、Ht、MCH、MCV 及び MCHC 減少、WBC 増加 ・ Glu 減少、T.Chol、T.Bil、BUN、AST、ALT 及び ALP 増加 ・ 尿中 Bil 及びウロビリノーゲン増加 ・ 肝、腎絶対及び比重量増加、脾比重量増加、心、肺絶対重量減少及 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 及び Ht 減少 ・ TP 増加 ・ 尿中 Bil 及びウロビリノーゲン増加 ・ 肝、腎絶対及び比重量増加 ・ 顆粒腎 ・ 腎色素沈着 ・ 副腎髓質好塩基性細胞集簇

	び比重量増加、精巣絶対及び比重量増加、下垂体絶対重量減少 ・肝腫大 ・肝細胞肥大、壊死巣 ・肝細胞索萎縮、肝細胞索解離、クッパー細胞腫大増生、クッパー細胞色素沈着 ・腎色素沈着 ・臍脂肪化 ・精巣間(質)細胞過形成	
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 17 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①における肝細胞腫瘍発生頻度

性	雄					雌				
	0	10	100	1,000	3,000	0	10	100	1,000	3,000
投与群 (ppm)	0	10	100	1,000	3,000	0	10	100	1,000	3,000
検査動物数	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76
腺腫	5	1	4	13*	10	1	2	1	1	2
肝細胞癌	0	0	0	5*	12**	0	0	0	0	0

* : p<0.05、** : p<0.01 (Fisher の直接確率法)

(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②

Wistar ラット (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、3、10、100 及び 1,000 ppm) 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。

各投与群に認められた毒性所見は表 18、肝細胞腫瘍の発生頻度は表 19 に示されている。

腫瘍性病変においては、100 ppm 以上投与群の雄で肝腫瘍(腫瘍性結節(腺腫))が増加し、1,000 ppm 投与群では有意差はないものの、肝細胞癌の増加傾向が認められた。雌においては、腫瘍性病変の発生頻度は対照群と同等であり、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大、1,000 ppm 投与群雌で肝、腎絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm (0.36 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (4.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 18 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・体重増加抑制 ・食餌効率減少	・Lym 増加 ・肝、腎絶対及び比重量増加

	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht、MCH 及び MCV 減少、WBC 及び Lym 増加 ・ 赤血球形態異常 ・ AST、ALT、T.Chol、T.Bil、直接 Bil、ALP 及び LDH 増加 ・ 肝、甲状腺絶対及び比重量増加、腎比重量増加 ・ 肝暗色化、腫大、結節増加 ・ 腎暗色化 ・ 肝クッパー細胞褐色色素（リポフスチン）沈着 ・ 腎尿細管褐色色素沈着 ・ 変異肝細胞巣（好酸性細胞） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝暗色化、腫大 ・ 腎暗色化 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、肝クッパー細胞褐色色素（リポフスチン）沈着 ・ 腎尿細管褐色色素沈着
100 ppm 以上	・ 小葉中心性肝細胞肥大	100 ppm 以下毒性所見なし
10 ppm 以下	毒性所見なし	

表 19 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②における肝細胞腫瘍発生頻度

性別	雄					雌				
	0	3	10	100	1,000	0	3	10	100	1,000
投与群 (ppm)	0	3	10	100	1,000	0	3	10	100	1,000
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
腫瘍性結節(腺腫)	0	1	1	5*	7**	1	1	1	1	1
肝細胞癌	1	0	0	0	5	0	0	0	0	2
合計	1	1	1	5	12**	1	1	1	1	3

* : p<0.05、** : p<0.01 (Fisher の直接確率法)

(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)③<参考データ>

SD ラット（一群雌雄各 40 匹）を用いた混餌（原体：0、50、100 及び 500 ppm）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。

500 ppm 投与群雌において、体重増加抑制、脳、肝、腎、副腎及び生殖腺の比重量増加が認められた。

100 ppm 投与群雌において、生殖腺比重量が増加した。

50 ppm 以上投与群雄において、甲状腺の絶対及び比重量が増加したが、用量相関性はなく、また雌には認められないため、検体投与の影響とは考えられなかった。

その他の検査において、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。

統計学的に有意に増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、500 ppm 投与群雄では毒性所見は認められず、100 ppm

投与群の雌で生殖腺比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm (22.1 mg/kg 体重/日)、雌で 50 ppm (2.8 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 3)

(6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)①

ICR マウス(一群雌雄各 60 匹)を用いた混餌(原体:0、300、1,000 及び 2,000 ppm)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。

なお、2,000 ppm 投与群は、試験開始 1 週間は 3,000 ppm 濃度の飼料を与えたが、死亡例が雄で 10 匹、雌で 3 匹認められたことから、2 週間投与を中止した後、新たに予備群から動物を追加し、4 週目から 2,000 ppm 濃度の飼料を与えた。また、1,000 ppm 投与群は 1 匹が逃亡し、投与 1 及び 4 週時に死亡例が各 1 認められたことから、新たに 2 匹の動物を追加補充した。

各投与群に認められた毒性所見は表 20、肝細胞癌の発生頻度は表 21 に示されている。

腫瘍性病変において、1,000 ppm 以上投与群雌雄において、肝細胞癌の発生頻度が増加した。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄において肝絶対及び比重量増加、肝結節性過形成等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄:48 mg/kg 体重/日、雌:62 mg/kg 体重/日)未満であると考えられた。(参照 3)

表 20 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)①で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Ht 減少、Hb 及び RBC 減少傾向 ・ 眼球水晶体変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP、AST、ALT 増加 ・ T.Chol 増加 (1,000 ppm 投与群のみ) ・ 橙黄色尿 	<ul style="list-style-type: none"> ・ AST 増加 ・ 橙黄色尿
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝腫瘤塊及び結節 ・ 肝結節性過形成、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞空胞化(大型及び小型)、胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP、GGT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝腫瘤塊及び結節 ・ 肝結節性過形成、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞空胞化(大型及び小型)、胆管増生

表 21 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)①における肝細胞腫瘍発生頻度

性	雄				雌			
	0	300	1,000	2,000	0	300	1,000	2,000
投与群 (ppm)	0	300	1,000	2,000	0	300	1,000	2,000
検査動物数	60	60	60	70 ^a	60	60	61 ^a	63 ^a
肝細胞癌	5	7	24 ^{**}	27 ^{**}	1	4	12 ^{**}	13 ^{**}

a : 追加補充した予備動物を含む。 ** : p<0.01 (Fisher の直接確率法)

(7) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) ②

ICR マウス (一群雌雄各 80 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、3、10、100 及び 1,000 ppm) 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。

各投与群に認められた毒性所見は表 22、肝細胞腫瘍の発生頻度は表 23 に示されている。

腫瘍性病変においては、100 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群雌で肝細胞腺腫及び肝細胞がんが増加した。1,000 ppm 投与群雌において悪性リンパ腫が増加したが、雄においては同群の発生頻度は対照群より低かったため、検体投与の影響によるものか断定できなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群雄でび慢性肝細胞壊死、び慢性肝細胞肥大等、1,000 ppm 投与群雌で小葉中心性肝細胞肥大、び慢性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 10 ppm (1.09 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm (9.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 22 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)②で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 食餌効率減少 ・ MCH 減少、WBC 増加 ・ TP、ALP 及び BUN 増加 ・ 褐色尿 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝暗色化、腫大 ・ 心耳硬化/血栓 ・ 心房血栓 ・ 肺胞内組織球浸潤 ・ 肝胆管増生 ・ 腎褐色色素沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ Hb、MCH 及び MCV 減少 ・ ALP、ALT 及び T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝暗色化、腫大、結節/腫瘤増加 ・ 腎暗色化 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、び慢性肝細胞肥大、肝クッパー細胞褐色色素 (リポフスチン) 沈着
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht 及び MCV 減少 ・ AST 及び ALT 増加 ・ 肝結節/腫瘤増加 ・ び慢性肝細胞壊死、び慢性肝細胞 	100 ppm 以下毒性所見なし

	肥大、肝クッパー細胞褐色色素（リポフスチン）沈着
10 ppm 以下	毒性所見なし

表 23 2年間慢性毒性/発がん性併合試験②(マウス)における肝細胞腫瘍発生頻度

性	雄					雌				
	0	3	10	100	1,000	0	3	10	100	1,000
投与群 (ppm)	0	3	10	100	1,000	0	3	10	100	1,000
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
肝細胞腺腫	2	7	2	12**	16**	0	0	1	1	8*
肝細胞癌	3	1	4	11**	29**	1	0	0	1	7*

* : p<0.05、** : p<0.01 (Fisher の直接確率法)

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、60 及び 200 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、200 ppm 投与群 F₁ 雌において、4~5 日の正常な性周期を示す動物数の減少、妊娠期間延長及び、肝臓の比重量増加が認められた。同群雄においては、病理組織学的検査で小葉周辺性肝細胞肥大が認められた。

児動物において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、200 ppm 群の親動物で正常な性周期を示す動物数減少、妊娠期間延長、肝比重量増加 (F₁ 雌)、小葉周辺性肝細胞肥大 (F₁ 雄) が認められ、児動物では検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は、親動物の P 雄で 200 ppm (P 雄 14.3 mg/kg 体重/日)、F₁ 雄及び雌で 60 ppm (F₁ 雄 16.7 mg/kg 体重/日、P 雌 5.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 6.1 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 200 ppm (P 雄 14.3 mg/kg 体重/日、P 雌 16.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 16.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌 20.0 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 3)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 20 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、3、12 及び 40 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%MC 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群において、妊娠最終時期に体重減少が認められた。同群においては、着床前、着床後損失及び吸収胚 (早期及び後期) の増加傾向が認められた (有意差なし)。

胎児では、40 mg/kg 体重/日投与群において、1 腹当たりの生存胎児数の減少傾向及び平均胎児体重減少が認められた。外表検査では小胎児 (2.7 g

以下)の発現が増加傾向を示した。骨格検査では、化骨遅延が種々の骨に認められ、胎児重量の減少に伴った変化と考えられた。

本試験における無毒性量は母動物及び胎児とも 12 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 3)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 17~21 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体: 0、20、60 及び 180 mg/kg 体重/日、溶媒: 1%MC 水溶液) 投与する発生毒性試験が実施された。

母動物では、180 mg/kg 体重/日投与群で排便量減少、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。

胎児では、180 mg/kg 体重/日投与群で着床後損失率が増加し、小胎児の増加傾向 (有意差なし) が認められた。

その他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物及び胎児とも 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 3)

1 3. 遺伝毒性試験

オキサジアゾン(原体)の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞及びヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、マウスを用いた小核試験、マウス及びラットを用いた優性致死試験が実施された。試験結果は表 24 に示されている。

オキサジアゾンの原体 (95.9%) 及び純品 (99.8%) を用いた復帰変異試験で、オキサジアゾン原体は TA100 株のみに復帰変異を誘発したがその活性は低く、オキサジアゾン純品では復帰変異数の増加は認められなかったことから、変異原性は原体混在物に起因するものであり、オキサジアゾンによるものではないと考えられた。また、*in vivo* 小核試験を含むその他の試験においては全て陰性であったことから、オキサジアゾンは生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 3)

表 24 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>	DNA 修復 試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~2,000 µg/disc (-S9)	陰性
	復帰突然変異 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、)	10~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性

	TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)			
復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538)	125~1,000 µg/plate (+/-S9)	陰性	
復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537)	1~125 µg/plate (+/-S9) スポットテスト：1,000 µg/10 µL (+/-S9)	陰性	
復帰突然変異 試験*	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 pKM101、 WP2 <i>uvrA</i> pKM101 株)	①1.6~5,000 µg/plate (+/-S9) ②51.2~5,000 µg/plate (+/-S9)	原体： TA100 株で陽性	
染色体異常 試験	チャイニーズハムスター卵巣 由来培養細胞(CHO 細胞)	①0.416~41.6 µg/mL (-S9) 1.25~125 µg/mL (+S9) ②12.5~50.0 µg/mL (-S9)	陰性	
染色体異常 試験	ヒトリンパ球培養細胞	①73.4~179 µg/mL (-S9) 91.8~143 µg/mL (+S9) ②33.5~81.9 µg/mL (-S9) 81.8~184 µg/mL (+S9)	陰性	
遺伝子突然 変異(HGPRT 遺伝子)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-細胞)	①15.6~1,000 µg/mL (-S9) 3.91~62.5 µg/mL (+S9) ②50~1,000 µg/mL (-S9) 20~100 µg/mL (+S9) ③100~200 µg/mL (+S9)	陰性	
UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.5~50.0 µg/mL	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 4 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (2 回経口投与)	陰性
	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 6 匹)	2,000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	優性致死試験	Carworth CF-1 マウス (一群雄 25 匹、雌 50 匹)	100、500 ppm (0、17.3、 85.6 mg/kg 体重) (7 週間混餌)	陰性

優性致死試験	SD ラット (一群雌雄各 25 匹)	100、500 ppm (13 カ月間混餌)	陰性
--------	------------------------	---------------------------	----

注：+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下。

*：原体（95.9%）及び純品（99.8%）を使用。

オキサジアゾンの代謝物及び原体混在物についても細菌を用いた復帰突然変異試験及びコメットアッセイ（原体混在物 9 のみ）が実施された。その結果、原体混在物 9 は代謝活性化存在下で TA100 株に対し、変異原性を有するが、マウス肝細胞に対しては DNA 障害を誘発しないことが示された。その他の代謝物及び原体混在物の試験結果は陰性であった（表 25）。（参照 3）

表 25 遺伝毒性試験概要(代謝物及び原体混在物)

検体	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 4	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 株)	125~2,000 µg/plate (+**/-S9)	陰性
代謝物 25	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 pKM101、 WP2 <i>uvrA</i> pKM101 株)	①1.6~5,000 µg/plate (+/-S9) ②156~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
混在物 1 混在物 2 混在物 3 混在物 4 混在物 6 混在物 12 ピバル酸	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	1.6~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
混在物 9	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	1.6~5,000 µg/plate (+/-S9)	S9 存在 下で陽性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	0.01~0.9 µg/plate (+/-S9)	S9 存在下 0.3 µg/plate 以上で陽性
	コメットアッセイ (DNA 切断性試験)	ICR マウス (肝細胞)	125、250、500、1,000 mg/kg 体重 (単回経口投 与)	陰性

注：+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下。

**：ラット及びマウスの S9 mix を使用。

14. その他の試験

(1) プロトポリフィリン蓄積試験

Wistar ラット（一群雄各 20 匹）を用いた 4 週間の混餌（原体：0、150 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与によるプロトポリフィリン蓄積試験が実施された。また、4 週間の投与後に 2 週間の回復期間を設けた。

表 26 プロトポリフィリン蓄積試験における平均検体摂取量

投与群		150 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	投与群	12.6	25.0	82.2
	回復群	12.3	24.9	81.4

1,000 ppm 投与群において、投与群では RBC、Hb 及び Ht、回復群では MCV 及び MCH の減少が認められた。同群において、T.Bil、ALT、ALP 及び GGT が増加したが、回復群において、これらの変化は認められないまたは軽減（GGT）されたことから、可逆性の変化であると考えられた。剖検において、回復群では肝臓及び腎臓の暗調化が認められた。また、肝臓の絶対及び比重量が増加したが、回復群は対照群と同等であった。1,000 ppm 投与群では、肝臓中のプロトポリフィリンIXの有意な増加が認められ、回復群においても増加していた。腎臓中のプロトポリフィリンIXも有意に増加したが、回復群では増加していなかった。

300 ppm 投与群において、投与 15 日後と殺群及び回復群にプロトポリフィリンIXの増加が認められたが、投与 29 日後と殺群では認められなかったため、検体投与の影響と考えられなかった。

本試験において、1,000 ppm 投与群で、肝臓及び腎臓にプロトポリフィリンIXの増加が認められたので、無毒性量は 300 ppm（25.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

(2) 2 週間経口投与試験における肝臓の形態学的及び生化学的変化に関する試験（ラット）

SD ラット（一群雄各 10 匹）に強制経口（原体：0、20、200 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC）投与する 2 週間試験が実施され、肝臓の形態学的及び生化学的変化について検討された。

肝臓、腎臓及び甲状腺の重量を測定したところ、200 mg/kg 体重/日以上投与群において、肝臓の絶対及び比重量が増加した。剖検時、肝臓の暗調化が、対照群では 1 匹であったが、各投与群で 3~8 匹に認められ、腎臓の暗調化は、対照群では認められなかったのに対して、各投与群で 2~4 匹に認められた。

対照群と 500 mg/kg 体重/日投与群の肝臓について、ペルオキシゾームの分布を電子顕微鏡にて観察し、対照群と各投与群の肝臓中の酵素活性を測定

した。その結果、500 mg/kg 体重/日投与群の全例においてペルオキシゾームの増殖が認められた。また、軽度ミトコンドリアの増加、粗面小胞体損傷、グリコーゲン消失、脂質増加及び類洞拡張等の変化が数例に認められた。酵素活性測定においては、500 mg/kg 体重/日投与群でグルコース 6-ホスファターゼが減少し、200 mg/kg 体重/日以上投与群で、ペルオキシゾーム酵素である Palmitoyl CoA 酸化酵素及び Acetyl carnitine 転移酵素活性、ミトコンドリアの Palmitoyl carnitine 転移酵素活性が増加した。カタラーゼ活性は用量依存性に減少した。

以上より、オキサジアゾンとは明らかなラットの肝ペルオキシゾーム増殖物質であると考えられ、200 mg/kg 体重/日以上投与群でペルオキシゾームの増殖が誘発された。20 mg/kg 体重/日投与群ではペルオキシゾームの分布、肝臓の酵素活性は対照群と同等であった。(参照 3)

(3) 4 週間経口投与試験における肝臓の形態学的及び生化学的変化に関する試験 (マウス)

ICR マウス (一群雄各 12 匹) に強制経口 (原体: 0、20、100 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%MC) 投与する 4 週間試験が実施され、肝臓の形態学的及び生化学的変化について検討された。

各投与群において認められた剖検及び病理組織学的所見は表 27 に示されている。

100 mg/kg 体重/日以上投与群において、肝臓の絶対及び比重量が増加した。

剖検において、肝臓の暗調化が各投与群で 6~12 匹に認められた (対照群では 0 匹)。甲状腺の暗調化は 20 及び 100 mg/kg 体重/日投与群で、それぞれ 1 及び 2 匹に認められた。肝臓の病理組織学的検査では小葉中心性肝細胞肥大及びグリコーゲン消失が投与群に認められた。

肝臓の電子顕微鏡検査において、100 mg/kg 体重/日以上投与群で中等度から重度のペルオキシゾーム及び滑面小胞体の増殖が認められた。

肝臓の酵素活性測定において、200 mg/kg 体重/日投与群でグルコース 6-ホスファターゼが減少し、ペルオキシゾーム酵素である Palmitoyl CoA 酸化酵素及びミトコンドリアの Palmitoyl carnitine 転移酵素が増加した。また、100 mg/kg 体重/日以上投与群でペルオキシゾーム酵素である Acetyl carnitine 転移酵素が増加した。

以上より、オキサジアゾンは明らかなマウスの肝ペルオキシゾーム増殖物質であると考えられ、100 mg/kg 体重/日以上投与群でペルオキシゾームの増殖が誘発された。20 mg/kg 体重/日投与群ではペルオキシゾームの分布、肝臓の酵素活性は対照群と同等であった。(参照 3)

表 27 剖検所見及び病理組織学的所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	0	20	100	200
検査動物数	6	12	7	9
剖検所見				
肝臓：暗調化	0	8	6	9
甲状腺：暗調化	0	1	2	0
病理組織学的所見				
肝臓：小葉中心性肝細胞肥大 (好酸性細胞を伴う)	0	1	4	8
肝臓：グリコーゲン消失	1	2	5	7

(4) 4週間経口投与試験における肝臓の電子顕微鏡を用いた観察 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雄各 12 匹) にカプセル経口 (原体：0 及び 500 mg/kg 体重/日) 投与による 4 週間試験が実施され、肝臓の電子顕微鏡を用いた観察が実施された。

投与群においては体重減少、肝臓絶対及び比重量増加及び肝腫大が認められた。

電子顕微鏡による観察において、投与群の肝細胞では、小胞体の配列が乱れ、ポリゾームの付着が減少していた、ミトコンドリアは萎縮し、マトリックス内に電子密度の高い物質の蓄積が認められた。細胞質内には脂肪滴と判断される空胞が多数認められた。しかし、ペルオキシゾームは、投与群では対照群のものより小さかったが、分布に差は認められなかった。

ペルオキシゾーム分布の自動画像解析装置による解析では、細胞質単位面積当たりのペルオキシゾーム数は、対照群と比べ僅かに減少し、細胞質面積に対するペルオキシゾームの面積は、対照群と同等であった。

以上より、オキサジアゾンは、ラット及びマウスではペルオキシゾーム増殖体であることが示されているが、イヌの肝細胞においてはペルオキシゾーム増殖を示さないと判断された。これは、げっ歯類におけるペルオキシゾーム増殖体は、イヌでは増殖能を示さないという報告と一致した。投与群の肝細胞に認められた変化は、ペルオキシゾーム増殖に起因するものではないと判断された。(参照 3)

(5) ヒト培養肝細胞を用いたペルオキシゾームにおける影響

ラット肝細胞 (SD ラット、雄 3 匹、4 時間培養) 及びヒト肝細胞 (生検により採取、女性 1 人、男性 2 人、24 時間培養) を培養 0、24 及び 48 時間後に、オキサジアゾンを $2.5 \times 10^{-5} \sim 10^{-4} \text{M}$ の濃度で添加、さらに 72 時間インキュベートし、肝細胞の形態学的変化及び酵素活性の変化等について検討した。

ラットの肝細胞を用いて、オキサジアゾンの細胞毒性を検討した結果、 $2.5 \times 10^{-5}M$ 以上の濃度では 48 時間インキュベーション後から、 $10^{-4}M$ では 24 時間後に細胞質内に屈折性空胞が認められ、細胞毒性を示すことが判った。

ペルオキシゾーム酵素活性測定において、ラット肝細胞では $5 \times 10^{-5}M$ で、Palmitoyl CoA 酸化酵素活性、Acetyl carnitine 転移酵素活性及びラウリン酸ヒドロキシラーゼ活性が増加した。しかし、ヒト肝細胞においてこれらのペルオキシゾーム酵素活性の増加は認められなかった。

以上より、オキサジアズンはげっ歯類の肝細胞に対してはペルオキシゾーム酵素活性を増加させるが、ヒト肝細胞では反応しないことが示された。(参照 3)

(6) 二段階肝発がん性試験 (ラット)

イニシエーション処理 (DEN を 200 mg/kg 体重の用量で 1 回腹腔内投与) した Fischer ラット (一群雄 20 匹) を用いて、6 週間混餌 (原体 : 1、10、100 及び 1,000 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与を行う、二段階肝発がん性試験が実施された。陽性対照群には PB を 500 ppm の用量で混餌投与した。

表 28 二段階肝発がん性試験(ラット)における平均検体摂取量

投与群	1 ppm	10 ppm	100 ppm	1,000 ppm	
イニシエーション処理	DEN	DEN	DEN	DEN	—
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	0.07	0.61	6.49	84.4	64.7

1,000 ppm 投与群及び PB 投与群では、DEN 処置の有無にかかわらず、肝絶対・比重量が有意に増加した。DEN 処置を施した 1,000 ppm 投与群及び PB 投与群の肝では、GST-P 陽性細胞巢の数及び面積はともに有意に増加した。10 及び 100 ppm 投与群の肝では、GST-P 陽性細胞巢の面積にのみ有意な増加が認められ、単位面積当たりの個数に増加はみられなかった。DEN 無処置の 1,000 ppm 投与群では、GST-P 陽性細胞巢は全く観察されなかった。

以上の結果より、本剤は肝前がん病変に対してプロモーション作用を有することが示された。(参照 3)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「オキサジアゾン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットに投与されたオキサジアゾンの吸収及び糞尿中への排泄は速やかであった。排泄経路については性差がみられ、低用量投与群での主排泄経路は雄で胆汁中排泄を介した糞中、雌で尿中であった。高用量投与群では雌雄とも主として糞中へ排泄された。吸収されたオキサジアゾンの代謝は比較的早く、投与 96 時間後で、血漿中放射能の 90%以上が水溶性物質に代謝された。投与放射能は、投与 1 日後には肝臓及び脂肪中に高濃度分布したが、投与 7 日後には明らかに減少し、臓器・組織への蓄積性は認められなかった。主要代謝経路は、イソプロポキシ基の酸化及び *tert*-ブチル基の酸化に次ぐ *O*-脱アルキル化と考えられた。

稲及び大豆を用いた植物体内運命試験では、オキサジアゾンは根または接触した部分より吸収され、主に茎葉部に親化合物として分布し、可食部への移行は少なかった。主要代謝経路は、イソプロポキシ基の脱メチル化、*tert*-ブチル基の酸化及びオキサゾリン環の開裂と考えられた。

各種毒性試験結果から、オキサジアゾン投与による影響は主に肝臓及び血液に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラット及びマウスで肝細胞腫瘍の増加が認められた。ラットを用いた二段階発がん性試験では、肝発がんに対するプロモーション作用を有することが示された。

ラット及びマウスでは、オキサジアゾン投与により肝の超微細構造ではペルオキシゾームの増殖が認められ、生化学的検査では *Palmitoyl CoA* 酸化酵素活性及び *Acetyl carnitine* 転移酵素活性の増加が認められたことから、オキサジアゾンはペルオキシゾーム増殖因子として作用することが示唆されたが、肝細胞腫瘍との関連は不明であった。

以上のことから、ラット及びマウスにおいて認められた肝細胞腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えられた。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をオキサジアゾン（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量等は表 29 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験②の 0.36 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 0.0036 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.0036 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.36 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 29 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
			農薬抄録
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、25、100、1,000	雄：25 雌：25 雄：体重増加抑制、肝絶対及び比重量増加等 雌：Hb 及び Ht 減少、肝絶対及び比重量増加等
	90 日間 亜急性 毒性試験 ②	0、300、1,000、3,000 ppm 雄：0、17.8、62.1、189 雌：0、21.6、71.3、207	雄：17.8 雌：21.6 雄：体重増加抑制、肝絶対及び比重量増加等 雌；TSH 増加、肝絶対及び比重量増加等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ①	0、10、100、1,000、3,000 雄：0、0.5、4.8、50.9、163 雌：0、0.6、5.9、60.9、193	雄：4.8 雌：5.9 雄：体重増加抑制及び摂餌量減少等 雌：肝、腎絶対及び比重量増加等 (雄：肝細胞腫瘍の増加)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ②	0、3、10、100、1,000 ppm 雄：0、0.11、0.36、3.5、39 雌：0、0.13、0.44、4.2、44	雄：0.36 雌：4.2 雄：小葉中心性肝細胞肥大 雌：肝及び腎絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等 (雄：肝細胞腫瘍の増加)
	2 世代 繁殖試験	0、20、60、200 P 雄：0、1.4、4.3、14.3 P 雌：0、1.7、5.2、16.5 F ₁ 雄：0、1.6、5.0、16.7 F ₁ 雌：0、2.0、6.1、20.0	親動物： P 雄：14.3 F ₁ 雄：16.7 P 雌：5.2 F ₁ 雌：6.1 児動物： P 雄：14.3 F ₁ 雄：16.7 P 雌：16.5 F ₁ 雌：20.0 親動物：正常な性周期を示す動物数減少、 妊娠期間延長、肝比重量増加、小葉周 辺性肝細胞肥大 児動物：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0、3、12、40	母動物及び胎児：12 母動物：体重減少、着床前、着床後損失及 び吸収胚増加傾向 胎児：生存胎児数及び平均胎児体重減少、 小胎児増加、化骨遅延 (催奇形性は認められない)
マウス	2 年間 慢性毒性/	0、300、1,000、2,000	雄：— 雌：—

	発がん性併合試験①	雄：0、48、153、319 雌：0、201、417	雌雄：肝絶対及び比重量増加、肝結節性過形成等 (雌雄：肝細胞腫瘍の増加)
	2年間慢性毒性/発がん性併合試験②	0、3、10、100、1,000 ppm 雄：0、0.32、1.09、10.6、113 雌：0、0.28、0.92、9.3、99	雄：1.09 雌：9.3 雄：び慢性肝細胞壊死、び慢性肝細胞肥大等 雌：小葉中心性肝細胞肥大、び慢性肝細胞肥大等 (雌雄：肝細胞腫瘍の増加)
ウサギ	発生毒性試験	0、20、60、180	母動物及び胎児：60 母動物：排便量減少、体重増加抑制、摂餌量減少 胎児：着床後損失率増加、小胎児増加傾向 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	投与第1~3週：0、1,000、4,000及び10,000 ppm 投与4週以降：0、25、100、1,000	雄：— 雌：25 雄：Ht及びBSP減少 雌：ナトリウム増加
	1年間慢性毒性試験	0、5、20、60、200	雄：20 雌：20 雄：体重増加抑制、肝比重量増加等 雌：TP減少
ADI			NOAEL：0.36 SF：100 ADI：0.0036
ADI設定根拠資料			ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験

—：無毒性量を設定できず。

ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

1) 無毒性量欄には、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/分解物等略称>

代謝物/分解物

番号	化学名
2	5- <i>tert</i> -ブチル-3-(2,4-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
3	5-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)-3-(2,4-ジクロロ-5-イソプロポキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-オン
4	5-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)-3-(2,4-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
5	5- <i>tert</i> -ブチル-3-[2,4-ジクロロ-5-(1-ヒドロキシメチル-エトキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
6	5-(1-ヒドロキシメチル-1-メチルエチル)-3-(2,4-ジクロロ-5-イソプロポキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
7	5- <i>tert</i> -ブチル-3-[2,4-ジクロロ-5-(1-カルボキシエトキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
8	5-(1-ヒドロキシメチル-1-メチルエチル)-3-(2,4-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
9	5-(1-ヒドロキシメチル-1-メチルエチル)-3-[2,4-ジクロロ-5-(1-ヒドロキシメチルエトキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
10	5-(1-ヒドロキシメチル-1-メチルエチル)-3-[2,4-ジクロロ-5-(1-カルボキシエトキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
11	5-(1-ヒドロキシメチル-1-メチルエチル)-3-[2,4-ジクロロ-5-(1-カルボキシエトキシ)フェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
14	1-[2,4-ジクロロ-5-(1-カルボキシエトキシ)フェニル]-2-トリメチルアセチル-ヒドラジン (人工生成物)
15	1-(2,4-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル)-2-(2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピオニル)-ヒドラジン
16	1-(2,4-ジクロロ-5-イソプロポキシフェニル)-2-トリメチルアセチル-ヒドラジン
19	5- <i>tert</i> -ブチル-3-(2,4-ジクロロ-5-メトキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
22	1-(2,4-ジクロロ-5-イソプロポキシフェニル)-1-メトキシカルボニル-2-(2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピオニル)-ヒドラジン
23	1-(2,4-ジクロロ-5-イソプロポキシフェニル)-1-カルボキシ-2-(2-カルボキシ-2-メチルプロピオニル)-ヒドラジン
24	1-[2,4-ジクロロ-5-(1-カルボキシエトキシ)フェニル]-1-カルボキシ-2-トリメチルアセチルヒドラジン
25	1-(2,4-ジクロロ-5-イソプロポキシフェニル)-1-メトキシカルボニル-2-トリメチルアセチルヒドラジン
26	1-(2,4-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル)-1-メトキシカルボニル-2-(2-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピオニル)-ヒドラジン
27	5- <i>tert</i> -ブチル-3-[2,4-ジクロロ-3(または6)-ヒドロキシ-5-イソプロポキシフェニル]-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
28	5-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)-3-(2,4-ジクロロ-3(または6)-ヒドロキシ-5-イソプロポキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
31	5- <i>tert</i> -ブチル-3-(2(または6)-クロロ-6(または2)-ヒドロキシ-5-イソプロポキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
32	5-(1-カルボキシ-1-メチルエチル)-3-(2,4-ジクロロ-5-(1-カルボキシエトキシ)

	フェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
33	1-(2,4-ジクロロ-5-ヒドロキシフェニル)-1-メトキシカルボニル-2-トリメチルアセチル-ヒドラジン
35	5- <i>tert</i> -ブチル-3-(2-クロロ-5-ヒドロキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2(3 <i>H</i>)-オン
37	6-クロロ-3-(2,2-ジメチルプロピオニル)アミノ-5-イソプロポキシ-2-ベンゾオキサゾリノン
39	3-(2,2-ジメチルプロピオニル)アミノ-5-ヒドロキシ-2-ベンゾオキサゾリノン

原体混在物

番号	化学名
1	(原体混在物)
2	(原体混在物)
3	(原体混在物)
4	(原体混在物)
6	(原体混在物)
9	(原体混在物)
12	(原体混在物)
ピバル酸	(原体混在物)

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
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))
BCF	生物濃縮係数
Bil	ビリルビン
BSP	ブロムサルファレイン
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{max}	最高濃度
DEN	N-ニトロソジエチルアミン
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP))
Glu	グルコース (血糖)
GST-P	胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
Lym	リンパ球数
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PB	フェノバルビタールナトリウム
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
WBC	白血球数

<別紙 3 : 作物残留試験>

作物名 (分析部位) 年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha) 処理方法	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					オキサジアゾン		オキサジアゾン	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 2001年	1	①乳剤(12%) 500 mL/10a、 1回原液散布 及び	2	107	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				114	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				121	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	②粒剤(4.5%) 1 kg/10a、 1回湛水散布 ①+②の2回散布	2	104	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				111	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
				113	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
水稲 (稲わら) 2001年	1	①乳剤(12%) 500 mL/10a、 1回原液散布 及び	2	107	0.03	0.03	0.03	0.03
				114	0.01	0.01	0.02	0.02
				121	0.01	0.01	0.02	0.02
	1	②粒剤(4.5%) 1 kg/10a、 1回湛水散布 ①+②の2回散布	2	104	0.08	0.08	0.07	0.06
				111	0.06	0.06	0.06	0.06
				113	0.10	0.10	0.09	0.08

・ 定量限界未満のデータは定量限界値に<を付した。

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. オキサジアゾンの魚介類における最大推定残留値に係る資料
3. 農薬抄録オキサジアゾン（除草剤）（平成 19 年 9 月 26 日改訂）：バイエルクロップサイエンス株式会社、2007 年
4. 食品健康影響評価について
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-oxadizson_200111.pdf)
5. 第 222 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai222/index.html>)
6. 第 11 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakuninn2_dai11/index.html)
7. 第 41 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai41/index.html)