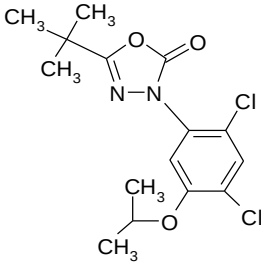
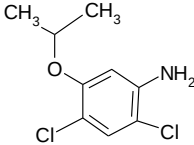


オキサジアゾン

I. 農薬の製造に用いられる農薬原体の規格（案）

有効成分			
一般名又は略称	化学名	構造式	含有濃度
オキサジアゾン	5-ターシャリブチル-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(3H)-オン		980 g/kg 以上
考慮すべき毒性を有する不純物			
一般名又は略称	化学名	構造式	含有濃度
DIA	2,4-ジクロロ-5-イソプロポキシアニリン		0.4 g/kg 以下

農薬原体中のオキサジアゾンの分析法

オキサジアゾンの農薬原体をアセトニトリルに溶解し、C4 カラムを用いて高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によりアセトニトリル/メタノール/水及びアセトニトリルの濃度勾配で分離し、UV 検出器（検出波長：230 nm）によりオキサジアゾンを検出及び定量する。定量には絶対検量線法を用いる。

農薬原体中の DIA の分析法

オキサジアゾンの農薬原体をアセトンに溶解し、ガスクロマトグラフィー（GC）により分離し、水素炎イオン化検出器（FID）により DIA を検出及び定量する。定量には絶対検量線法を用いる。

II. オキサジアゾンの農薬原体の組成に係る評価概要

1. 申請者

バイエルクロップサイエンス株式会社

2. 有効成分の基本情報

2.1 登録名

オキサジアゾン

5-ターシャリーブチル-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(3H)-オン

2.2 一般名

oxadiazon (ISO)

2.3 化学名

IUPAC 名：

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

CAS 名：

3-[2,4-dichloro-5-(1-methylethoxy)phenyl]-5-(1,1-dimethylethyl)-
1,3,4-oxadiazol-2(3H)-one
(CAS No.1966-30-9)

2.4 コード番号

AE F082671、RP 176323

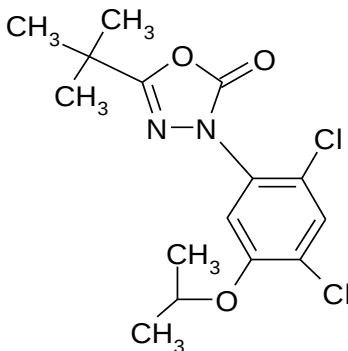
CIPAC No.213

2.5 分子式、構造式、分子量

分子式

C₁₅H₁₈Cl₂N₂O₃

構造式



分子量

345.23

表 3-1：有効成分の物理的・化学的性状

試験項目			純度 (%)	試験方法	試験結果	資料																															
蒸気圧			99.8	OECD 104 気体流動法	1.03 × 10 ⁻⁴ Pa (25 ℃)	3-1																															
融点			99.8	OECD 102 DSC法	88.5 ℃	3-2																															
沸点				OECD 103 DSC法	282 ℃																																
熱安定性			99.8	OECD 113 DSC法	360 ℃まで安定 鉄粉存在下、310 ℃で分解	3-3																															
溶解度	水		99.8	OPPTS 830.7840 カラム溶出法	0.57 mg/L (20 ℃)	3-4																															
	有機溶媒	メタノール		OPPTS 830.7840 フラスコ法	122 g/L (25 ℃)																																
		n-ヘプタン			92.3 g/L (25 ℃)																																
		トルエン			>350 g/L (25 ℃)																																
		ジクロロメタン			>350 g/L (25 ℃)																																
		アセトン			>350 g/L (25 ℃)																																
		酢酸エチル			>350 g/L (25 ℃)																																
		アセトニトリル			>350 g/L (25 ℃)																																
		n-オクタノール			77.3 g/L (25 ℃)																																
	オクタノール/水分配係数 (log P _{ow})			99.8	OECD 117 HPLC法		5.33 (20 ℃)	3-5																													
解離定数 (pK _a)			99.8	試験省略（化学構造から水中で解離しないと推定）		3-6																															
加水分解性			>99.5	EPA 161-1	pH 4、pH 5及びpH 7：安定(25 ℃、30日間) pH 9：半減期38日(25 ℃)	3-7																															
水中光分解性			>99.5	EPA 161-2	半減期21時間 (pH 5、25 ℃、400 W/m ² 、295～780 nm)	3-8																															
紫外可視吸収 (UV/VIS) スペクトル			99.8	<table><tr><th>極大吸収波長 (nm)</th><th>吸光度</th><th>モル吸光係数 (L mol⁻¹ cm⁻¹)</th></tr><tr><td colspan="3">酸性</td></tr><tr><td>208.5</td><td>1.2869</td><td>34776</td></tr><tr><td>292.5</td><td>0.1190</td><td>3216</td></tr><tr><td colspan="3">中性</td></tr><tr><td>208.5</td><td>1.3264</td><td>35843</td></tr><tr><td>292.0</td><td>0.1215</td><td>3283</td></tr><tr><td colspan="3">アルカリ性</td></tr><tr><td>218.0</td><td>0.7667</td><td>20718</td></tr><tr><td>293.0</td><td>0.1586</td><td>4286</td></tr></table>			極大吸収波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数 (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)	酸性			208.5	1.2869	34776	292.5	0.1190	3216	中性			208.5	1.3264	35843	292.0	0.1215	3283	アルカリ性			218.0	0.7667	20718	293.0	0.1586	4286	3-9
				極大吸収波長 (nm)	吸光度	モル吸光係数 (L mol ⁻¹ cm ⁻¹)																															
				酸性																																	
				208.5	1.2869	34776																															
				292.5	0.1190	3216																															
				中性																																	
				208.5	1.3264	35843																															
				292.0	0.1215	3283																															
				アルカリ性																																	
				218.0	0.7667	20718																															
293.0	0.1586	4286																																			

4. 農薬原体の組成分析

オキサジアゾンの農薬原体の組成分析に用いられた分析法は、オキサジアゾン、DIA 及び 1 g/kg 以上含有されている不純物について、選択性、検量線の直線性、精確さ及び併行精度が確認されており、科学的に妥当であった。

農薬の製造に用いられる農薬原体の組成分析において、定量された分析対象の含有濃度の合計は 990～999 g/kg であった。

5. 有効成分の毒性

オキサジアゾンの非標識体及び ^{14}C 標識体を用いた動物代謝試験、オキサジアゾンの農薬原体を用いた急性毒性試験、短期毒性試験、遺伝毒性試験、長期毒性試験、発がん性試験、生殖毒性試験及びメカニズム等のその他の試験の結果概要を表 5-1 に示す。

表 5-1：オキサジアゾンの毒性試験の結果概要

動物代謝（資料 5-1、5-2、5-3）			
200 mg/kg 体重単回経口投与群（高用量群）のラットにおいては、7 日後までに、雄では投与量の 77 %が糞中に、17 %が尿中に、雌では 53 %が糞中に、41 %が尿中に排泄された。5 mg/kg 体重単回経口投与群（低用量群）のラットにおいては、7 日後までに、雄では投与量の 73 %が糞中に、22 %が尿中に、雌では 37 %が糞中に、58 %が尿中に排泄された。 2.5 mg/kg 体重単回静脈内投与群のラットにおいては、7 日後までに、雄では投与量の 70 %が糞中に、21 %が尿中に、雌では 33 %が糞中に、57 %が尿中に排泄された。 経口投与及び静脈内投与における排泄率の比較から、オキサジアゾンを経口投与した場合の吸収率は、高用量群では雄で 77～79 %、雌で 70～73 %、低用量群では雌雄いずれも約 100 %と推定された。 1000 mg/kg 体重 5 日間反復経口投与群のラット（雄）においては、最終投与 3 日後までに投与量の 97 %が糞中に、1.1 %が尿中に排泄された。 単回経口投与 1 日後の臓器及び組織中の放射性物質濃度は、肝臓（高用量群：100～140 mg/kg、低用量群：9.9～12 mg/kg）及び脂肪（高用量群：310～430 mg/kg、低用量群：3.1～3.6 mg/kg）で高かった。 高用量単回経口投与群においては、糞中に排泄されるオキサジアゾンは投与量の 32～36 %であり、その他に主要な代謝物として、代謝物 10（投与量の 2.6～8.6 %）、代謝物 2（投与量の 5.4～8.0 %）等が認められた。尿中に排泄されるオキサジアゾンは投与量の 0.1 %未満であり、主要な代謝物として、代謝物 8（投与量の 5.9～11 %）、代謝物 7（投与量の 0.2～7.2 %）等が認められた。 低用量単回経口投与群においては、糞中に排泄されるオキサジアゾンは投与量の 0.7～1.3 %であり、その他に主要な代謝物として、代謝物 10（投与量の 15～31 %）、代謝物 11（投与量の 3.8～15 %）、代謝物 4（投与量の 2.0～5.9 %）等が認められた。尿中に排泄されるオキサジアゾンは投与量の 0.1 %未満であり、主要な代謝物として、代謝物 10（投与量の 0.3～18 %）、代謝物 4（投与量の 5.2～9.4 %）、代謝物 8（投与量の 4.4～7.2 %）等が認められた。 ラットに経口投与されたオキサジアゾンの主要な代謝経路はイソプロポキシ基の酸化、<i>tert</i>-ブチル基の酸化及び <i>O</i>-脱アルキル化と考えられた。			
急性毒性			
試験	動物種	LD ₅₀ 又は LC ₅₀	観察された症状
急性経口毒性 純品、Lot.不明、純度 99.9 % (資料 5-4)	ラット	LD ₅₀ 雄：17500 mg/kg 体重 雌：>20000 mg/kg 体重	雌雄：死亡、運動量減少 雌：肛門周囲淡紅色

急性経口毒性 純品、Lot.18319P、純度 99.9 % (資料 5-5)	ラット	LD ₅₀ 雌雄：>10000 mg/kg 体重	自発運動低下、躊躇又は静居状態、呼吸律動の乱れ
急性経口毒性 純品、Lot.不明、純度 99.9 % (資料 5-4)	マウス	LD ₅₀ 雌雄：>20000 mg/kg 体重	運動量減少、立毛
急性経口毒性 純品、Lot.18319P、純度 99.9 % (資料 5-6)	マウス	LD ₅₀ 雄：8400 mg/kg 体重 雌：7600 mg/kg 体重	死亡、自発運動低下、躊躇又は静居状態、腹臥位姿勢、外界刺激反応の鈍麻
急性腹腔内毒性 純品、Lot.不明、純度 99.9 % (資料 5-4)	ラット	LD ₅₀ 雌雄：>16000 mg/kg 体重	雌雄：運動量減少 雌：肛門周囲淡紅色
急性腹腔内毒性 純品、Lot.18319P、純度 99.9 % (資料 5-5)	ラット	LD ₅₀ 雄：7900 mg/kg 体重 雌：8000 mg/kg 体重	死亡、自発運動低下、躊躇又は静居状態、腹臥位姿勢、外界刺激反応の鈍麻
急性腹腔内毒性 純品、Lot.不明、純度 99.9 % (資料 5-4)	マウス	LD ₅₀ 雄：1710 mg/kg 体重 雌：1490 mg/kg 体重	死亡、振戦
急性腹腔内毒性 純品、Lot.18319P、純度 99.9 % (資料 5-6)	マウス	LD ₅₀ 雄：1300 mg/kg 体重 雌：1700 mg/kg 体重	死亡、自発運動低下、躊躇又は静居状態、腹臥位姿勢、外界刺激反応の鈍麻
急性皮下毒性 純品、Lot.不明、純度 99.9 % (資料 5-4)	ラット	LD ₅₀ 雌雄：>16000 mg/kg 体重	なし
急性皮下毒性 純品、Lot.18319P、純度 99.9 % (資料 5-5)	ラット	LD ₅₀ 雌雄：>10000 mg/kg 体重	自発運動低下、躊躇又は静居状態
急性皮下毒性 純品、Lot.不明、純度 99.9 % (資料 5-4)	マウス	LD ₅₀ 雌雄：>16000 mg/kg 体重	なし
急性皮下毒性 純品、Lot.18319P、純度 99.9 % (資料 5-6)	マウス	LD ₅₀ 雌雄：>10000 mg/kg 体重	自発運動低下、躊躇又は静居状態
急性経皮毒性 農薬原体、Lot.0020302、純度 94.8 % (資料 5-7)	ラット	LD ₅₀ 雌雄：>2040 mg/kg 体重	なし
急性吸入毒性（ダスト） 農薬原体、Lot.910212、純度 88.2 % GLP（資料 5-8）	ラット	4 時間 LC ₅₀ 雌雄：>2.77 mg/L	流涎
試験	動物種	結果	
眼刺激性 農薬原体、Lot.6356702、純度 96 % (資料 5-9)	ウサギ	刺激性なし	
皮膚刺激性 農薬原体、Lot. 6356702、純度 96 % (資料 5-10)	ウサギ	刺激性なし	
皮膚感作性（maximization 法） 農薬原体、Lot. 9918712、純度 95.9 % GLP（資料 5-11）	モルモット	感作性なし	

短期毒性			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見 ¹⁾
90 日間 反復経口投与毒性 ラット 農薬原体 Lot.不明、純度 98.2 % (資料 5-12)	0、25、100、1000	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 反復経口投与毒性 ラット 農薬原体 Lot.0005020、純度 97.0 % GLP（資料 5-13）	0、300、1000、3000 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
90日間 反復経口投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot.244、純度 98.2 % (資料 5-14)	投与第 1~3 週：0、1000、4000 及び 10000 ppm 投与 4 週以降：0、25、100、1000	雄：－ 雌：25	雄：Ht 及び BSP 減少 雌：ナトリウム増加
1 年間 反復経口投与毒性 イヌ 農薬原体 Lot.DA491、純度 94.9 % GLP（資料 5-15）	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
遺伝毒性			
試験	試験系	試験濃度	結果
DNA 修復 純品 Lot.不明、純度 99.9 % (資料 5-16)	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~2000 µg/disc (-S9)	陰性
復帰突然変異 (Ames) 純品 Lot.不明、純度 99.9 % (資料 5-16)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 hcr 株)	10~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
復帰突然変異 (Ames) 農薬原体 Lot.CA71300-01、純度 98.0 % (資料 5-17)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株)	125~1000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
復帰突然変異 (Ames) 農薬原体 Lot.MAG405、純度 95.5 % 純品 Lot.BOS2385、純度 100 % (資料 5-18)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	1~125 µg/プレート (+/-S9) スポットテスト： 1000 µg/10 µL (+/-S9)	陰性

復帰突然変異 (Ames) 農薬原体 Lot. 9918712、純度 96.0 % 純品 Lot. B0S2385、純度 99.8% GLP (資料 5-19)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 pKM101、WP2 <i>uvr</i> A pKM101 株)	①1.6~5,000 µg/プレート (+/-S9) ②51.2~5,000 µg/プレート (+/-S9)	原体： S9 存在下 TA100 株で 陽性 純品：陰性
染色体異常 農薬原体 Lot.MAG405、純度 95.5 % (資料 5-20)	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 農薬原体 Lot. 9918712、純度 96.0 % GLP (資料 5-21)	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) 農薬原体 Lot.MAG405、純度 95.5 % (資料 5-22)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-細胞)	①15.6~1000 µg/mL(-S9) 3.91~62.5 µg/mL(+S9) ②50~1000 µg/mL(-S9) 20~100 µg/mL(+S9) ③100~200 µg/mL(+S9)	陰性
不定期 DNA 合成 農薬原体 Lot.MAG405、純度 95.5 % (資料 5-23)	ラット初代培養肝細胞	0.5~50.0 µg/mL	陰性
小核 純品 Lot.BES2253、純度 100 % (資料 5-24)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 4 匹)	500、1000、2000 mg/kg 体重 (2 回経口投与)	陰性
小核 農薬原体 Lot. 9918712、純度 96.0 % GLP (資料 5-25)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 6 匹)	2000 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
優性致死 農薬原体 Lot.不明、純度 98 % (資料 5-26)	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 農薬原体 Lot.CA71300-01、純度 98.0 % (資料 5-27)	SD ラット (一群雌雄各 25 匹)	100、500 ppm (0、4.3、22.1 mg/kg 体重) (13 カ月間混餌)	陰性
長期毒性及び発がん性			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見 ¹⁾
2 年間反復経口投与毒性 ／発がん性併合 ラット 純品 Lot.18319P、純度 99.9 % (資料 5-28)	0、10、100、1000、3000 ppm 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⁾
2 年間反復経口投与毒性 ／発がん性併合 ラット 農薬原体 Lot.568.6.7.02、純度 96.8 % GLP (資料 5-29)	0、3、10、100、1000 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⁾

2 年間反復経口投与毒性 ／発がん性併合 マウス 農薬原体 Lot.MAG405、純度 95.5 % (資料 5-30)	0、300、1000、2000 ppm 雄：0、48、153、319 雌：0、62、201、417	雄：－ 雌：－	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⁾
2 年間反復経口投与毒性 ／発がん性併合 マウス 農薬原体 Lot.568.6.7.02、純度 96.8 % GLP (資料 5-31)	0、3、10、100、1000 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) ²⁾
生殖毒性			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見 ¹⁾
2世代繁殖毒性 ラット 農薬原体 Lot.DA459、純度 95.9 % GLP (資料 5-32)	0、20、60、200 ppm P 雄：0、1.4、4.3、14.3 P 雌：0、1.7、5.2、16.5 F1 雄：0、1.6、5.0、16.7 F1 雌：0、2.0、6.1、20.0	親動物 P雄：14.3、雌：5.2 F1雄：16.7、雌：6.1 児動物 P雄：14.3、雌：16.5 F1雄：16.7、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)
催奇形性 ラット 農薬原体 Lot.DA459、純度 96.3 % GLP (資料 5-33)	0、3、12、40	母体：12 胎児：12	母体：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)
催奇形性 ウサギ 農薬原体 Lot.DA459、純度 95.6 % GLP (資料 5-34)	0、20、60、180	母体：60 胎児：60	母体：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)
その他 (メカニズム等)			
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	所見 ¹⁾
プロトポルフィン蓄積 ラット 農薬原体 Lot. 0005020、純度 97.0 % (資料 5-35)	0、150、300、1000 ppm 4週間混餌投与群と2週間 回復期間群を設定 投与群(一群雄 20 匹) 0、12.6、25.0、82.2 回復群(一群雄 20 匹) 0、12.3、24.9、81.4	25.0	投与群：肝臓及び腎臓にプロトポルフ ィリンIXの増加 回復群：腎臓にプロトポルフィリンIX の増加
試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	結果	
肝臓の形態学的変化 ラット 農薬原体 Lot DA620、純度 95.6 % (資料 5-36)	0、20、200、500 2 週間経口投与 一群雄 10 匹	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、ペルオキシゾーム酵素であるパルミトイル CoA 酸化酵素及びアセチルカルニチン転移酵素活性、ミト コンドリアのパルミトイルカルニチン転移酵素活性が増 加。 以上より、オキサジアゾン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。	

肝臓の形態学的変化 マウス 農薬原体 Lot. DA686、純度 95.4 % (資料 5-37)	0, 20, 100, 200 4 週間経口投与 一群雄 12 匹	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、ペルオキシゾーム及び滑面小胞体の増殖、ペルオキシゾーム酵素であるアセチルカルニチン転移酵素が増加、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パルミトイル CoA 酸化酵素及びミトコンドリアのパルミトイルカルニチン転移酵素が増加。 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。
肝臓の形態学的変化 イヌ 農薬原体 Lot. 不明、純度不明 (資料 5-38)	0, 500 4 週間経口投与 一群雄 12 匹	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。 肝細胞の電子顕微鏡を用いた観察及び自動画像解析装置による解析では、ペルオキシゾーム増殖を示さなかった。
肝臓の形態学的変化 ラット肝細胞 ヒト肝細胞 農薬原体 Lot. DA686、純度 95.4% (資料 5-39)	2.5×10 ⁻⁵ ～10 ⁻⁴ M 添加 ラット肝細胞： (雄 3 匹、4 時間培養) ヒト肝細胞： (生検より採取、女性 1 人、男性 2 人、24 時間培養)	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 5×10 ⁻⁵ M で、パルミトイル CoA 酸化酵素活性、アセチルカルニチン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、オキサジアゾ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。
二段階肝発がん性 ラット 農薬原体 Lot. 1471Z02、純度不明 (資料 5-40)	0, 1, 10, 100, 1000 ppm (DEN：200 mg/kg 体重、1000 ppm には無処置群も設定) 6 週間混餌 一群雄 20 匹 0, 0.07, 0.61, 6.49, 84.4 (DEN 無処置群：64.7) 陽性対照群： PB：500 ppm 混餌投与	1,000 ppm 投与群及び PB（フェノバルビタールナトリウム）投与群では、DEN（N-ニトロソジエチルアミン）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。

ー：無毒性量を設定できず +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1)：所見には、最小毒性量で認められた主な毒性を記載した。

2)：食品安全委員会の評価では、「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、生化学的検査ではパルミトイル CoA 酸化酵素活性及びアセチルカルニチン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。」と評価されている。

オキサジアゾンは、食品安全委員会において評価がなされており、ラットを用いた 2 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験の NOAEL 0.36 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.0036 mg/kg 体重/日が一日摂取許容量（ADI）として設定されている。急性参照用量（ARfD）に係る評価はなされていない。

6. 不純物の毒性

オキサジアゾンの農薬原体中に含有されている不純物 DIA（2,4-ジクロロ-5-イソプロポキシアニリン）はアニリン類に該当する物質であり、変異原性や発がん性を示す可能性がある。DIA を用いて実施した遺伝毒性試験の結果概要を表 6-1 に示す。

表 6-1：DIA を用いた遺伝毒性試験の結果概要

試験	試験系	試験濃度	結果
復帰突然変異 (Ames) DIA Lot. 不明、純度 99.6 % GLP（資料 6-1）	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA100 株)	1.6~5000 µg/プレート (+/-S9)	S9 存在下 全濃度で陽性
復帰突然変異 (Ames) DIA Lot. PBA3516、純度 99.6 % (資料 6-2)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA100 株)	0.01~0.9 µg/プレート (+/-S9)	S9 存在下 0.3 µg 以上で陽性
コメットアッセイ (DNA 切断性試験) DIA Lot. PBA3516、純度 99.6 % (資料 6-3)	ICR マウス (肝細胞)	125、250、500、1000 mg/kg 体重 単回経口投与 (一群雄 3 匹) 投与後 3 時間、24 時間後に標本作製 陽性対照群： NMU 10 mg/kg 体重 単回投与	陰性
小核 DIA Lot. PBA3516、純度約 99 % (資料 6-4)	CD1 マウス (骨髓細胞)	0、500、1000、2000 mg/kg 体重 連続 2 日間経口投与 (一群雌雄各 4 匹) 投与後 6 時間後に標本作製 陽性対照群： TEM 3 mg/kg 体重 単回投与	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

DIA を用いて実施した *Salmonella typhimurium* TA100 株の復帰突然変異試験の結果は代謝活性化存在下で陽性であり、マウスを用いたコメットアッセイ及び小核試験の結果は陰性であった。

DIA を 0.6 g/kg 含有しているオキサジアゾンの農薬原体 (Lot.9918712) を用いて実施した染色体異常試験及び小核試験 (表 5-1) の結果は陰性であったが、復帰突然変異試験 (表 5-1) の結果は *Salmonella typhimurium* TA100 株のみ代謝活性化存在下で陽性であった。オキサジアゾンの純品を用いて実施した復帰突然変異試験の結果は陰性であることから、農薬原体による復帰突然変異の誘発は DIA の影響と考えられた。

このため、DIA の毒性が農薬原体の毒性に影響を与える可能性を否定できないことから、DIA は考慮すべき毒性を有する不純物とすることが妥当である。

農薬原体中の DIA の最大許容濃度は「化学品の分類および表示に関する世界調和システム (Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS))」¹における変異原性物質の最大許容濃度 1 g/kg 未満とすることが妥当である。

¹ The Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS) Second revised edition, UNITED NATIONS, 2007 (URL: http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_rev02/02files_e.html)

農薬の製造に用いられる農薬原体の組成分析の結果に基づく DIA の含有濃度の上限値は 0.4 g/kg であった。

以上のことから、DIA は考慮すべき毒性を有する不純物として、農薬の製造に用いられる農薬原体中の含有濃度の上限値を 0.4 g/kg と設定することが妥当である。

7. 農薬原体の同等性

農薬の製造に用いられるオキサジアゾンの農薬原体と毒性試験に用いられた農薬原体は、その組成及び毒性を比較した結果、同等であった。

評価資料

資料 番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
	2018	農薬原体の組成に係る審査報告書 オキサジアゾン 農林水産省消費・安全局農産安全管理課、独立行政法人農林水産消費安全技 術センター 未公表	—
	2008	農薬評価書 オキサジアゾン 食品安全委員会 公表	—
3-1	1986	Vapor Pressure Determination of Oxadiazon HAZLETON Laboratory America, Inc.、HLA 601-372 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
3-2	2001	OXADIAZON RHYICAL CHARACTERISTICS BATTELLE、P-01-00-22 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
3-3	2001	OXADIAZON STABILITY BATTELLE、P-01-00-24 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
3-4	2001	Water and Solvent Solubility BATTELLE、P-01-00-23 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
3-5	2001	Oxadiazon n-Octanol/Water Partition Coefficient BATTELLE、P-01-00-25 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
3-6	2001	Oxadiazon pH and Dissociation constant AVENTIS CROPSCIENCE、R&D/CRLD/AN/0015672 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
3-7	1991	¹⁴ C-OXADIAZON HYDROLYSIS AT 25 °C RHONE-POULENC SECTEUR AGRO、AG/CRLD/AN/9115477 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
3-8	1991	¹⁴ C-OXADIAZON PHOTODEGRADATION IN AQUEOUS SOLUTION RHONE-POULENC SECTEUR AGRO、AG/CRLD/AN/9115609 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
3-9	2000	Oxadiazon NMR,IR,MS and UV-Visible Spectra Aventis CropScience、R&D/CRLD/AN/0015077 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
4-1	2008	Analytical Profile of Five Production Batches Bayer CropScience AG、PA07/083 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
4-2	2011	Material accountability of technical Oxadiazon (AE F082671) Bayer CropScience GmbH、PA11/060 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
5-1	1971	Study of metabolism of oxadiazon (17 623 RP) in animals 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
5-2	1974	METABOLIC FATE OF THE HERBICIDE OXADIAZON IN RAT AND DOG 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)
5-3	1984	オキサジアゾン（ロンスター）のラットにおける代謝運命 未公表	バイエルクロップ サイエンス (株)

資料 番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
5-4	1980	オキサジアゾンのラット及びマウスを用いた急性毒性試験 未公表	バイエルクロップ サイエンス(株)
5-5	1981	オキサジアゾンのラットを用いた急性毒性試験 未公表	バイエルクロップ サイエンス(株)
5-6	1981	オキサジアゾンのマウスを用いた急性毒性試験 未公表	バイエルクロップ サイエンス(株)
5-7	1985	オキサジアゾンのラットにおける急性経皮毒性試験 未公表	バイエルクロップ サイエンス(株)
5-8	1992	オキサジアゾンのラットを用いた全身吸入暴露による急性毒性試験 GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス(株)
5-9	1983	オキサジアゾンおよびロンスター乳剤のウサギにおける眼一次刺激性試験 未公表	バイエルクロップ サイエンス(株)
5-10	1983	オキサジアゾンおよびロンスター乳剤のウサギにおける皮膚一次刺激性試験 未公表	バイエルクロップ サイエンス(株)
5-11	2002	SKIN SENSITIZATION TEST IN GUINEA PIGS(Maximization method of Magnusson and Kligman) GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス(株)
5-12	1970	13-Week Dietary Administration-Rats 未公表	バイエルクロップ サイエンス(株)
5-13	2002	OXADIAZON 90-TOXICITY STUDY IN THE RAT BY DIETARY ADMINISTRATION GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス(株)
5-14	1970	13-WEEK ORAL ADMINISTRATION-DOGS 未公表	バイエルクロップ サイエンス(株)
5-15	1989	Oxaziazon Toxicity Study by Oral (Capsule) Administration to Beagl Dogs for 52 Weeks GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス(株)
5-16	1980	オキサジアゾンの細菌を用いた変異原性試験報告 未公表	バイエルクロップ サイエンス(株)
5-17	1980	Oxadiazon (17623RP, lot CA71-300-01) – Study of the mutagenic activity in Salmonella Typhimurium using the Ames test 未公表	バイエルクロップ サイエンス(株)
5-18	1980	Oxadiazon (17623RP) – Study of the mutagenic activity in Salmonella Typhimurium using the Ames test 未公表	バイエルクロップ サイエンス(株)
5-19	2001	Oxadiazontechnical : Rverse Mutation in four Histidine – requiring strains of <i>Salmonella typhimrium</i> and two Tryptophan – requiring strains of <i>Escherichia coli</i> GLP、未公表	バイエルクロップ サイエンス(株)
5-20	1982	MUTAGENICITY EVALUATION OF OXADIAZON, LOT MAG 405 IN AN INVITRO CYTOGENETIC ASSAY MEASURING CHROMOSOME ABERRATION FREQUENCIES IN CHINESE HAMSTER OVARY (CHO) CELLS 未公表	バイエルクロップ サイエンス(株)

資料 番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
5-21	2001	Oxadiazon induction of chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes GLP、未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
5-22	1982	MUTAGENICITY EVALUATION OF OXADIAZON IN THE MOUSE LYMPHOMA FORWARD MUTATION ASSAY 未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
5-23	1982	EVALUATION OF OXADIAZON (LOT MAG 405) IN THE PRIMARY RAT HEPATOCYTE UNSCHEDULED DNA SYNTHESIS ASSAY 未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
5-24	1980	OXADIAZON (17623RP), BACH BES 2253 MICRONUCLEUS TEST IN THE MOUSE 未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
5-25	2001	Oxadiazon : induction of micronuclei in the bone marrow of treated mice GLP、未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
5-26	1974	Oxadiazon (17623RP) Dominant Lethal mutagenicity in Mice 未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
5-27	1976	Mutagenicity of Oxadiazon in Rats 未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
5-28	1981	オキサジアゾンのラットを用いた 24 ヶ月慢性毒性試験 未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
5-29	1986	オキサジアゾンのラットにおける 24 ヶ月経口慢性毒性・発癌性試験 GLP、未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
5-30	1980	Lifetime Oncogenicity Study in Mice 未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
5-31	1986	オキサジアゾンのマウスにおける 23 ヶ月経口慢性毒性・発癌性試験 GLP、未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
5-32	1988	OXADIAZON EFFECT UPON REPRODUCTIVE PERFORMANCE OF RATS TREATED CONTINUOUSLY TWO SUCCESSIVE GENERATIONS GLP、未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
5-33	1987	OXADIAZON TERATOLOGY STUDY IN THE RATS GLP、未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
5-34	1987	OXADIAZON TERATOLOGY STUDY IN THE RABBIT GLP、未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
5-35	2002	OXADIAZON 28-DAY TOXICITY STUDY IN MALE RATS BY DIETARY ADMINISTRATION EVALUATION OF PROTOPORPHYRIN IX ACCUMULATION 未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
5-36	1991	STUDY ON MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL CHANGES IN THE LIVERS OF RATS TREATED FOR 14DAYS WITH OXADIAZON 未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
5-37	1993	STUDIES ON MORPHOLOGICAL AND BIOCHEMICAL CHANGES IN THE LIVERS OF MICE TREATED FOR 28DAYS WITH OXADIAZON 未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
5-38	1993	Oxadiazon のビーグル犬における 4 週間経口投与後の肝臓の電子顕微鏡的観察 未公表	バイエルクロップサイエンス(株)

資料 番号	報告年	表題、出典（試験施設以外の場合） 試験施設、報告書番号 GLP 適合状況（必要な場合）、公表の有無	提出者
5-39	1993	EFFECT OF OXADIAZON ON PEROXISOMES IN HUMAN HERATOCYTE CULTURES 未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
5-40	1989	ラットにおける短期発がんプロモーション作用試験 未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
6-1	2002	Pivalic Acid, AE 0618792(RP39263), AE0592465(RP36227), AE061879(RP24865), AE0618791(RP29285), AE0608023(RP29284), AE0608022(RP26123) and AE0608019(RP20930); reverse mutation in one histidine-requiring strain of <i>salmonella typhimurium</i> , TQ100 GLP、未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
6-2	2002	2,4-ジクロル-5-イソプロポキシアニリンの細菌を用いる復帰突然変異試験 未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
6-3	2002	2,4-ジクロル-5-イソプロポキシアニリンの in vivo 単一細胞 DNA 切断性試験 未公表	バイエルクロップサイエンス(株)
6-4	1980	Compound 24865 R.P.: Micronucleus Test in the Mouse 未公表	バイエルクロップサイエンス(株)