

安全性評価資料 イソキサベン

2014年7月

環境省水・大気環境局土壤環境課農薬環境管理室

目次

1		頁
2		
3	．評価対象農薬の概要 -----	1
4	1．物質概要 -----	1
5	2．作用機構等 -----	1
6	3．各種物性 -----	2
7		
8	．試験結果概要 -----	2
9	1．動物体内運命試験 -----	2
10	（1）ラット -----	2
11	吸収 -----	2
12	体内分布 -----	3
13	代謝 -----	7
14	排泄 -----	8
15	（2）サル -----	12
16	吸収 -----	12
17	2．環境中運命試験 -----	14
18	3．土壌残留性試験 -----	16
19	4．毒性試験 -----	16
20	（1）一般薬理試験 -----	16
21	（2）急性毒性試験 -----	17
22	急性毒性試験 -----	17
23	（3）皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験 -----	17
24	（4）亜急性毒性試験 -----	18
25	90 日間亜急性毒性試験（ラット） -----	18
26	90 日間亜急性毒性試験（ラット） -----	19
27	90 日間亜急性毒性試験（マウス） -----	22
28	90 日間亜急性毒性試験（マウス） -----	23
29	90 日間亜急性毒性試験（イヌ） -----	24
30	90 日間亜急性毒性試験（イヌ） -----	25
31	21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ） -----	26
32	90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） -----	26
33	（5）慢性毒性試験及び発がん性試験 -----	26
34	1 年間慢性毒性試験（イヌ） -----	26
35	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） -----	28
36	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス） -----	30
37	（6）生殖発生毒性試験 -----	32
38	3 世代繁殖毒性・発生毒性試験（ラット） -----	32
39	発生毒性試験（ラット） -----	35
40	発生毒性試験（ウサギ） -----	36
41	（7）遺伝毒性試験 -----	38
42		

1	. 総合評価 -----	40
2		
3	<別紙 1> 代謝物略称 -----	45
4	<別紙 2> 検査値等略称 -----	46
5		
6		
7		
8		
9		
10	< 検討経緯 >	
11	2014 年 7 月 15 日 平成 26 年度非食用農作物専用農薬安全性評価検討会（第 1 回）	
12		
13	< 非食用農作物専用農薬安全性評価検討会名簿 >	
14	（2013 年 11 月 20 日から）	
15	吉田 緑（座長）	
16	浅野 哲（座長代理）	
17	石井 邦雄	
18	上路 雅子	
19	太田 敏博	
20	長尾 哲二	
21	平塚 明	
22	平林 容子	
23	鰐淵 英機	

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

水質汚濁に係る農薬登録保留基準の設定に関する安全性評価資料

イソキサベン

．評価対象農薬の概要

1．物質概要

化学名	N- [3 - (1 - エチル - 1 - メチルプロピル) - 1 , 2 - オキサゾール - 5 - イル] - 2 , 6 - ジメトキシベンズアミド				
分子式	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄	分子量	332.4	CAS No.	82558-50-7
構造式					

2．作用機構等

イソキサベンは、非ホルモン型吸収移行型の酸アミド系除草剤で、胚軸及び根の発育を阻害することにより幼少雑草を枯殺するが、その作用機構の詳細は不明である。本邦の初回登録は 1991 年である。

製剤は粒剤、水和剤が、適用農作物等は樹木類、芝がある。

原体の輸入量は、7.9t（平成 22 年度） 8.3t（平成 23 年度） 15.6t（平成 24 年度）であった。

年度は農薬年度（前年 10 月～当該年 9 月） 出典：農薬要覧-2013-（（社）日本植物防疫協会）

3. 各種物性

イソキサベンの各種物性を表 1 に示した。

表 1 イソキサベンの物理化学的性状

外観・臭気	白色結晶性固体、無臭(20)	土壌吸着係数	$K_{F^{adsoc}} = 140 - 680$ (25)
融点	175.3	オクタノール / 水分配係数	$\log Pow = 3.94$ (20)
沸点	200 で分解のため測定不能	生物濃縮性	$BCF_{ss}=60$ (0.25 mg/L)
蒸気圧	9.7×10^{-7} Pa (25)	密度	0.58 g/cm^3 (22)
加水分解性	半減期 32 日以上(pH5、7、9 ; 25)	水溶解度	1.42 mg/L (20)
水中光分解性	半減期 9.99 日 (東京春季太陽光換算 46.8 日) (緩衝液、pH7、24 - 31 、1.8 W/m ² 、315 - 325 nm) 8.82 日(東京春季太陽光換算 41.6 日) (自然水、pH8.3、24 - 31 、1.8 W/m ² 、315 - 325 nm) 4.63 日(東京春季太陽光換算 21.8 日) (自然水、pH7.9、24 - 31 、1.8 W/m ² 、315 - 325 nm)		

. 試験結果概要

イソキサベンの農薬登録申請資料を用いて試験結果の概要を整理した。代謝物及び検査値等の略称を別紙 1 及び 2 に示した。

1. 動物体内運命試験

ラットを用いて、イソキサベンのイソキサゾール環 5 位の炭素を ¹⁴C で標識したものの(以下「標識体」という)、非標識体イソキサベン(以下「非標識体」という)又は標識体と非標識体の混合物を、単回又は反復経口投与し、動物体内運命試験が実施された。また、サルを用いた試験では、標識体と非標識体の混合物の静脈内投与及び経皮投与を行い、体内動態及び経皮吸収性が調査された。

(1) ラット

Fischer ラットに、標識体と非標識体の混合物を単回又は反復経口投与し、組織分布、代謝並びに尿、糞、呼気及び胆汁中排泄に係る試験が実施された。

吸収

a. 吸収率(推定)

農薬テストガイドラインに例示されている吸収率が算定できないことから、次のとおり吸収率の推定を行った。

排泄試験(a.i.)、胆汁排泄試験(b.)及び呼気中排泄試験(c.)の結果から、10 及び 250 mg/kg 体重の投与後 24 時間における推定吸収率を表 2 に示

す。

表 2 推定吸収率 (%)

投与量	性	胆汁	尿	呼気	吸収率
10 mg/kg 体重	雄	23.1	13.0	—	36.1
	雌	38.8	11.9	—	50.7
250 mg/kg 体重	雄	17.5	3.9	1.7	23.1
	雌	15.3	3.7	1.7	20.7

— : データなし

体内分布

a. 単回経口投与

i. 体内分布

Fischer ラット(一群雌雄各 5 匹)に標識体と非標識体の混合物を 250 mg/kg 体重(低用量)又は 1,000 mg/kg 体重(高用量)で単回経口投与し、投与後 4 及び 24 時間の体内分布試験が実施された。各投与群の主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 3(低用量)及び表 4(高用量)のとおりである。

低用量投与群では、胃腸系を除き 4 時間目における含量が高かった組織は肝臓、脳下垂体、甲状腺、腎臓、副腎及び前立腺であった。4 時間目における組織/血漿^{しょう}比は、雄について検査した 20 組織中 12、雌については 20 組織中 13 の組織で 1.0 以上であった。投与後 24 時間目では大半の組織で濃度が 4 時間目に比較して大幅に低下した。しかし、高用量投与群での体内分布と相違して雌の脳下垂体、甲状腺及び眼で 4 時間目と比較して 24 時間目の方が濃度が高かった。これは小さい組織を測定する場合の分析上の誤差と考えられた。24 時間目における組織/血漿比は、雄について検査した 20 組織中 10、雌については 20 組織中 16 の組織で 1.0 以上であった。

高用量投与群では、いずれの時点でも残存放射能活性の大部分がカーカス中に認められた。結腸を除く全組織で放射能濃度は 24 時間測定時の方が低かった。4 時間目及び 24 時間目ともに放射能濃度が血漿中濃度より高かった組織は消化管、肝臓、腎臓、脂肪、前立腺、膵臓(24 時間目の雄を除く)、副腎(24 時間目の雌を除く)、肺(4 時間目の雌のみ)、心臓(4 時間目の雌のみ)及びカーカスであった。4 時間後の組織/血漿比の範囲は雄では 0.06(脳下垂体)~181(回腸)、雌では 0.36(眼)~185(回腸)であった。24 時間の組織/血漿比は脳下垂体(雌雄)での検出限界以下から回腸での雄 38.3、雌 14.5 の範囲であった。

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（単回投与、低用量）

臓器・ 組織	雄				雌			
	4 時間		24 時間		4 時間		24 時間	
	濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$)	組織/ 血漿比	濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$)	組織/ 血漿比	濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$)	組織/ 血漿比	濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$)	組織/ 血漿比
肝臓	23.8	14.6	3.78	7.37	25.4	11.1	3.49	8.02
腎臓	8.07	4.93	2.06	4.03	10.4	4.49	2.20	4.92
脳	0.65	0.41	0.16	0.31	0.67	0.29	0.48	0.97
心臓	1.20	0.75	0.30	0.58	2.43	1.09	0.61	1.35
肺	1.93	1.13	0.37	0.71	1.86	0.82	0.56	1.19
副腎	4.66	2.91	1.70	3.80	5.79	2.48	2.87	6.50
眼	1.24	0.77	0.43	0.86	0.67	0.29	1.05	2.28
脾臓	1.08	0.67	0.30	0.59	1.31	0.57	0.57	1.37
血漿	1.64	1.00	0.52	1.00	2.32	1.00	0.47	1.00
筋肉	0.74	0.48	0.22	0.43	3.30	1.39	0.36	0.80
脂肪	2.00	1.27	0.47	0.91	5.98	2.58	1.16	2.65
十二指腸	8.40	5.22	1.30	2.61	8.91	3.89	1.63	3.35
空腸	17.8	11.0	1.93	3.81	22.3	9.17	2.50	5.65
回腸	63.9	40.4	3.34	6.71	56.8	25.0	3.64	8.34
結腸	21.5	13.2	4.09	7.83	7.18	3.23	5.73	12.6
甲状腺	27.0	18.3	2.11	4.15	3.22	1.36	3.44	8.54
胸腺	0.69	0.43	0.25	0.49	1.48	0.65	0.35	0.79
膵臓	1.31	0.82	0.36	0.71	2.57	1.11	0.42	0.92
脳下垂体	18.0	12.7	7.82	14.7	4.28	1.75	8.53	20.6
前立腺	10.3	5.69	1.15	2.31	—	—	—	—
精巣	0.51	0.32	0.17	0.34	—	—	—	—
卵巣	—	—	—	—	2.24	0.98	1.58	3.53
子宮	—	—	—	—	1.43	0.63	0.84	1.92

—：試料又はデータ無し

表 4 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（単回投与、高用量）

臓器・ 組織	雄				雌			
	4 時間		24 時間		4 時間		24 時間	
	濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$)	分布率 (%)	濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$)	分布率 (%)	濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$)	分布率 (%)	濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$)	分布率 (%)
カーカス	381	77.9	154	31.0	314	76.9	89.4	19.9
血漿	5.92	—	4.26	—	7.93	—	4.62	—
腎臓	18.8	0.02	12.0	0.02	20.9	0.04	13.0	0.02
肝臓	63.8	0.25	32.2	0.28	92.7	0.66	30.1	0.23
肺	5.38	0.00	1.91	0.00	9.32	0.00	2.93	0.00
筋肉	3.99	-	1.41	-	5.64	-	2.23	-
心臓	4.45	0.00	1.23	0.00	9.18	0.00	2.55	0.00
脳	3.68	0.01	0.43	0.00	4.39	0.01	0.95	0.00
副腎	6.47	0.00	4.74	0.00	18.0	0.00	3.54	0.00
脂肪	12.3	—	7.30	—	29.1	—	17.4	—
十二指腸	172	0.06	60.0	0.03	220	0.09	24.9	0.01
空腸	243	0.22	114	0.13	173	0.15	43.2	0.05
回腸	1,074	0.71	163	0.17	1,464	1.01	66.9	0.07
結腸	62.4	0.03	64.3	0.03	36.7	0.02	52.5	0.03
眼	2.63	0.00	0.42	0.00	2.87	0.00	0.29	0.00
精巣	2.81	0.00	1.25	0.00	—	—	—	—
卵巣	—	—	—	—	10.2	0.00	1.85	0.00
脳下垂体	0.38	0.00	0.00	0.00	4.91	0.00	0.00	0.00
甲状腺	5.24	0.00	0.00	0.00	7.03	0.00	0.08	0.00
膵臓	8.96	0.00	3.83	0.00	14.6	0.00	6.27	0.00
胸腺	4.45	0.00	1.33	0.00	9.22	0.00	1.97	0.00
前立腺	9.89	0.00	7.82	0.00	—	—	—	—
骨	4.63	-	2.52	-	6.97	-	3.16	-
脾臓	4.43	0.00	2.47	0.00	7.62	0.00	3.77	0.00
全血	4.88	—	3.13	—	7.09	—	4.21	—
子宮	—	—	—	—	7.30	0.00	4.41	0.00

2 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカス（以下同じ）という。

3 —：試料又はデータ無し

4 分布率（投与量%）

5

6

ii. 赤血球/血漿濃度比

7

a.i.の高用量投与後の赤血球/血漿比を表 5 に示す。

8

赤血球/血漿比は 0.44～0.80 であった。これは検体が血漿の方に集積されたと考えられた。本データから検体は血漿から種々の組織へ急速に運搬され、引き続き排泄されることが示唆された。

9

10

11

12

表 5 赤血球/血漿比

時間	雄		雌	
	赤血球中濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$)	赤血球対 血漿中濃度比	赤血球中濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$)	赤血球対 血漿中濃度比
4 時間	4.88	0.57	3.13	0.44
24 時間	7.09	0.74	4.21	0.80

b. 反復経口投与

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に、非標識体を 250 mg/kg 体重の用量で 14 日間、1 日 1 回反復強制経口投与した。15 日目に標識体と非標識体の混合物を 250 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与し、投与後 7 日間の体内分布試験が実施された。主要組織における残留放射能濃度は表 6 のとおりである。

投与後 7 日目の残存放射能濃度は低く、カーカスでは雄で投与量の 0.3%、雌で 0.4%であった。また、肝臓では雄で投与量の 0.01%、雌で 0.02%であった。その他の組織ではいずれも投与量の 0.01%未満であった。尿中及び糞中への排泄率と残存組織中濃度の統計に基づく放射能活性の総回収率は 80.9～96.5%であった。

1

表 6 主要臓器及び組織における残留放射能濃度（反復投与）

臓器・ 組織	雄		雌	
	濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$)	分布率 (%)	濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$)	分布率 (%)
カーカス	0.36	0.30	0.39	0.40
血漿	0.02	-	0.02	-
腎臓	0.26	0.00	0.49	0.00
肝臓	0.45	0.01	0.62	0.02
肺	0.11	0.00	0.08	0.00
筋肉	0.10	-	0.09	-
心臓	0.06	0.00	0.05	0.00
脳	0.06	0.00	0.38	0.00
副腎	0.13	0.00	0.04	0.00
脂肪	0.23	-	0.14	-
十二指腸	0.12	0.00	0.09	0.00
空腸	0.12	NA	0.08	0.00
回腸	0.11	NA	0.09	0.00
結腸	0.14	0.00	0.12	0.00
眼	0.01	0.00	0.00	0.00
精巣	0.06	NA	-	-
卵巣	-	-	0.01	0.00
下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00
甲状腺	0.10	0.00	0.00	0.00
膵臓	0.15	0.00	0.12	0.00
胸腺	0.15	0.00	0.10	0.00
前立腺	0.03	0.00	-	-
骨	0.31	-	0.31	-
脾臓	0.36	0.00	0.48	0.00
子宮	-	-	0.13	0.00
全血	0.29	-	0.32	0.00
尿	-	5.59	-	7.53
糞	-	75.0	-	88.6
総回収率	-	80.9	-	96.5

2

-：試料又はデータ無し

3

分布率（投与量%）

4

NA：全組織を採取できなかった為、分布率測定ができなかった。

5

6

代謝

7

a. 代謝物の同定

8

Wistar ラット（雌雄各 5 匹）に 250 mg/kg 体重の標識体を単回強制経口投与後 24 時間毎に 72 時間まで尿及び糞を個別に採取し、尿は LSC、TLC、HPLC、MS 及び NMR、糞は TLC 及び LSC で分析した。尿及び糞中排泄率は表 7、尿中代謝物の定量分析結果は表 8 のとおりである。

10

11

12

13

14

15

16

17

標識体は雌雄のラットにおいて急速に排泄され、大部分が投与後 48 時間以内に排泄された。尿排泄量は投与量の約 8.5%に相当し、残りは糞を介して排泄された。糞の分析により雌雄の糞に含まれる放射能の約 90%は未変化体であることが示された。投与量の約 8.5%の放射能を含む尿について分析を行い、15～20 種の代謝物の存在が確認された。それぞれ尿中放射能の 2～14%に相当する主要代謝物を単離し、その構造を決定した。尿中に検出される未変化体は

痕跡量であった。雌雄それぞれにおいて多量に見出される尿中代謝物は 10～14%を占める代謝物 C 及び 8～12%を占める代謝物 D であった。

表 7 尿、糞中排泄率（単位：投与量に対する%）

試料	経過時間 (時間)	雄	雌
糞	24	74.2	78.2
	48	81.2	90.0
	72	81.8	91.8
尿	24	6.7	5.6
	48	8.4	8.3
	72	8.6	8.5
72 時間糞尿合計		90.4	100.3

表 8 尿中代謝物の定量分析結果（単位：尿中 ¹⁴C の%）

		雄	雌
未変化体		1.0～1.5	0.3～0.5
代謝物	A	5～6	1～1.5
	B ₁ +B ₂ (ジアステレオマー)	7～9	3～4
	B ₃	2.5～3.5	<0.2
	C	12～14	10～12
	D ₁ +D ₂ (ジアステレオマー)	8～9	11～12
	E	0.5～1.0	検出されず
	F	0.5～1.0	検出されず
	G	検出されず	0.5～1.0
H	検出されず	2～3	

b. 代謝経路

イソキサベンの主な代謝経路は、イソキサゾール環アルキル側鎖の酸化及び芳香環の水酸化と考えられた。

排泄

a. 尿中及び糞中排泄

i. 単回経口投与

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に、標識体と非標識体の混合物を 10、100、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与し、投与後 24、48 及び 72 時間の排泄試験が実施された。各投与群における放射能の尿及び糞中累積排泄率は表 9 のとおりである。

投与後 72 時間の糞尿合計の排泄量は雄で投与量の 70.8%～94.9%、雌で投与量の 88.2%～106%であった。投与された検体のほとんどは最初の 24 時間

1 で排泄された（全投与量群平均で雄 76.9%、雌 95.1%）。

2 検体は主として糞として排泄された。すなわち雄では投与量の 57.2%～
3 91.8%、雌では 81.7%～104%を占めた。これに比べると尿中への排泄は少な
4 く雄では投与量の 2.0%～13.6%、雌では 2.0%～12.4%であった。

5 尿中への排泄率（%）は投与量の増加に伴って低下した。このことから経
6 口投与された検体は律速的に吸収され、非直線的な薬物動態学的様式に従っ
7 て排泄されるものと考えられた。

8
9 表 9 尿、糞中排泄率（単回投与）（単位：投与量に対する%）

試料	経過時間 (時間)	10 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重		1,000 mg/kg 体重	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿	24	13.0	11.9	8.3	6.2	3.9	3.7	2.9	2.1	1.8	1.8
	48	13.4	12.4	9.3	6.4	4.3	4.0	3.1	2.1	1.9	2.0
	72	13.6	12.4	9.4	6.4	4.4	4.0	3.1	2.2	2.0	2.0
糞	24	55.4	84.3	60.9	80.4	61.9	89.1	85.7	93.5	90.7	103
	48	57.0	86.3	64.7	81.6	65.9	90.5	91.6	94.0	91.7	104
	72	57.2	86.5	64.9	81.7	66.4	90.6	91.8	94.1	91.8	104
72 時間糞尿合計		70.8	98.9	74.3	88.2	70.8	94.6	94.9	96.3	93.8	106

10
11
12 ii. 反復経口投与

13
14 Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に、非標識体を 250 mg/kg 体重の用量
15 で 1 日 1 回、14 日間反復強制経口投与した。15 日目に標識体と非標識体の
16 混合物を 250 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与し、投与 7 日後までの排
17 泄試験が実施された。各投与群における放射能の尿及び糞中累積排泄率は表
18 10 のとおりである。

19 投与後 7 日間で尿及び糞を合わせて投与量の 80.6～96.1%が排泄され、そ
20 の大部分が 2 日以内に排泄された。この結果及び単回経口投与による排泄試
21 験（ a.i. ）の結果から、検体は前処理の有無にかかわらず、投与量の大部分
22 は、最初の 24 時間以内に排泄されることが示唆された。主要排泄経路は糞
23 中排泄であった。

1
2

表 10 尿、糞中排泄率（反復投与）（単位：投与量に対する％）

試料	経過時間 (日)	雄	雌
尿	1	4.67	5.94
	2	5.46	7.30
	3	5.56	7.49
	4	5.58	7.52
	5	5.59	7.53
	6	5.59	7.53
	7	5.59	7.53
糞	1	61.3	69.6
	2	74.4	87.3
	3	74.9	88.4
	4	74.9	88.5
	5	75.0	88.5
	6	75.0	88.6
	7	75.0	88.6
7 日間の糞尿合計		80.6	96.1

3
4

b. 胆汁排泄

胆管カニューレを挿入した Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に標識体と非標識体の混合物を 10 又は 250 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与し、投与後 24 時間の胆汁排泄試験が実施された。各投与群の投与後 24 時間の胆汁排泄率は表 11 のとおりである。

胆汁中への排泄は、投与後 24 時間以内に投与量の 15.3～38.8%認められた。用量の増加に伴う排泄率の低下は雌雄間の比較と雄群と雌群を一括した比較で統計的に有意差があったが、雄群間の比較では有意差がなかった。

この結果は、用量増加に伴って尿中排泄率が低下するという、ラットの単回投与における排泄試験（a.i.）の結果と一致していた。これらの結果から、経口投与された検体の吸収は律速的な過程を通じて行なわれ、その排泄は非直線的な薬物動態学的様式に従って行われることが示唆された。

5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

表 11 胆汁中排泄率（単位：投与量に対する％）

経過時間 (時間)	10 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
24	23.1	38.8	17.5	15.3

18
19
20

c. 呼気中排泄

Fischer ラット（一群雌雄各 5 匹）に、標識体と非標識体の混合物を 250 mg/kg

1 体重の用量で単回強制経口投与後 6、24 及び 48 時間の呼気中排泄試験が実施
 2 された。呼気、糞尿、カーカス及びケージ付着放射能活性は表 12 のとおりで
 3 ある。

4 $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄された量は雄 2.4%、雌 2.8%とわずかであった。
 5

6 表 12 呼気、尿、糞中排泄率（単位：投与量に対する%）

試料	経過時間 (時間)	雄	雌
呼気	6	0.4	0.5
	24	1.7	1.7
	48	0.3	0.6
	累積	2.4	2.8
糞尿	6	—	—
	24	60.2	55.6
	48	17.9	18.2
	累積	78.1	73.8
カーカス	6	—	—
	24	—	—
	48	1.5	14.4
	累積	1.5	14.4
ケージ付着	6	—	—
	24	—	—
	48	3.9	1.6
	累積	3.9	1.6
総合計		85.9	92.6

7 —：データなし

8 (2) サル
 9 吸収

10 a. 血中濃度推移

11 アカゲザル（雌雄各 2 匹）に標識体と非標識体の混合物を 2.0 mg/kg 体重の用量
 12 で単回静脈内投与後 7 日間の血漿中薬物動態試験が実施された。また、2.0 mg/kg
 13 体重の用量で 24 時間経皮投与後 7 日間の血清中薬物動態試験が実施された。血
 14 漿又は血清中放射能濃度の推移、血中動態パラメータは表 13 のとおりである。

15 静脈内投与後の血漿中最高濃度は 15 分～30 分に、経皮投与後の血清中最高濃
 16 度は 1 時間～3 日目に観察された。AUC の経皮/静脈内投与比は 11.0%であり、
 17 検体は経皮吸収が少ないことが示された。

18 静脈内投与後の血漿中濃度の半減期は α 相で 1.41 時間、 β 相で 30.9 時間であ
 19 った。

20 表 13 血液中放射能濃度推移

	静脈内投与	経皮投与
検体	血漿	血清
$T_{1/2}$ (時間)	α 相：1.41、 β 相：30.9	—

AUC (hr · μg/mL)		7.94	0.873
AUC 比率(経皮投与/静脈内投与)		11.0%	
		血漿中濃度 (μg-eq/mL)	血清中濃度 (ng-eq/mL)
経過 時間	15 分	1.21	0.085
	30 分	1.17	0.700
	1 時間	0.969	3.35
	2 時間	0.624	1.13
	4 時間	0.251	3.25
	6 時間	0.173	2.08
	1 日	0.064	2.50
	2 日	0.031	7.25
	3 日	0.021	6.70
	4 日	0.012	6.23
	5 日	0.007	5.95
	6 日	0.003	4.83
	7 日	0.013	3.85

b. 経皮吸収率

アカゲザルを用いた血中動態試験（ a. ）で採取した尿及び糞中放射能並びに、経皮投与に用いたガーゼ包帯、洗浄液及び拭き取り用ガーゼについても放射能を測定した。

尿中への排泄は、静脈内投与では投与後 7 日間の総排泄量(投与量の 60.0%)の大部分(投与量の約 50%)が投与後 24 時間以内に認められた。経皮投与では最大排泄は投与後 2～5 日の間に認められたが、7 日間の総排泄量は投与量の 4.53% であり、また 24 時間以内では 3% 以下であった。7 日間の尿中総排泄量の経皮/静脈内投与比率は 7.55% であった。

糞中への排泄は、静脈内投与後についてのみ評価したが、7 日間の総排泄量は投与量の約 22.9% であった。

経皮投与に用いたガーゼ包帯、洗浄液及び拭き取り用ガーゼ中の残存放射能は、合わせて投与量の 94% であった。

これらの結果から、サルにおける検体の経皮吸収率は 7.5～11.0% であり、経皮吸収性は低いと判断された。

2. 環境中運命試験

イソキサベンについて、各種の環境中動態試験が実施された。本試験の結果の概要は表 14 のとおりである。

イソキサベンの土壌中代謝分解は緩慢であった。埴壤土、壤土、砂壤土いずれの土壌においても代謝物 II が主要代謝物であった。好氣的条件下では土壌微生物により CO₂ にまで分解されると考えられた。土壌中移行性は低いことが示唆された。水中でも急速には変化しなかった。

表 14 イソキサベンの環境中動態試験概要

試験項目	試験条件		DT ₅₀	主な代謝分解物と最大検出量 ¹⁾
好氣的土壌中 動態試験	イソキサゾール環標識体	砂壤土(米国)	23 暗条件 12 カ月間	10.6 カ月 代謝物 II : 18.9% (12 カ月後)
		壤土(米国)		5.9 カ月 代謝物 II : 19.5% (10 カ月後)
		埴壤土(米国)		4.3 カ月 代謝物 II : 20.3% (6 カ月後)
好氣的土壌中 動態試験	イソキサゾール環標識体	壤土(米国)	室温 暗条件 36 週間	土壌から消失した放射能(15.5%)のうち、11.7%が ¹⁴ CO ₂ として回収。
	カルボニル基標識体			土壌から消失した放射能(15.9%)のうち、殆どが ¹⁴ CO ₂ (15.1%)として回収。
土壌中動態試験	イソキサゾール環標識体	畑地埴壤土(米国) 100 週間	約 6 カ月	代謝物 I : 3.9% (86 週間後) 代謝物 II : 7.2% (42、77 週間後)
	カルボニル基標識体			約 6 カ月 代謝物 I : 3.5% (77 週間後) 代謝物 II : 8.6% (32 週間後)
土壌中移行性 (溶脱)	イソキサゾール環標識体	砂壤土(米国): 30 日間 熟成	24、45 日間 降雨量 1.25 cm/日 相当量の水で溶脱	放射能は土壌表面下 15 cm で留まる。溶脱液中に処理量の 2.5%。
土壌中移行性	イソキサゾール環標識体、 非標識体代謝物 II	砂土(米国)	溶脱試験: 非熟成土 及び 30 日間熟成土 (23、暗条件、 30 日間)、降雨量 50.8 cm 相当量の水で溶脱	非熟成土: 地表下 0~12 cm に大部分の放射能が存在。溶脱液中には殆ど放射能なし。 熟成土: より下方に移行するがその量はごくわずかと考えられる。 代謝物 II : 6.6%。
砂壤土(米国)				
壤土(米国)				
埴壤土(米国)				
加水分解	非標識体	25	pH 5 (酢酸ナトリウム)	32 日以上 -

試験項目	試験条件		DT ₅₀	主な代謝分解物と最大検出量 ¹⁾	
動態試験		暗条件 32 日間			
水中光分解 動態試験	非標識体	光強度：500 μm/cm ² 測定波長： 320 nm 光源：人工光 源（蛍光太陽 光ランプ及び 蛍光ブラック ライトから構 成） 48 時間照射	再蒸留水 pH6.9	34 時間	-
水中光分解 動態試験	イソキサゾール環標識体	北緯 40° の 夏季太陽光 光強度：1.8 W/m ² 波長（測定範 囲）：315 ~ 325 nm 30 日間照射	リン酸緩衝液(pH 7)	9.99 日 46.8 日 ²⁾	イソキサゾール環標識 LA：16.0% (30 日後) LB：16.7% (30 日後) LC：5.7% (30 日後) カルボニル基標識 LA：16.2% (30 日後) LB：15.1% (30 日後) LC：25.2% (30 日後)
	カルボニル基 標識体		湖水 (pH8.3)	8.82 日 41.6 日 ²⁾	イソキサゾール環標識 LA：12.6% (22 日後) LB：13.5% (22 日後) LC：6.4% (22 日後) カルボニル基標識 LA：9.3% (30 日後) LB：9.5% (30 日後) LC：26.7% (22 日後)
			河川水 (pH7.9)	4.63 日 21.8 日 ²⁾	イソキサゾール環標識 LA：4.4% (7 日後) LB：6.2% (7 日後) LC：4.2% (22 日後) カルボニル基標識 LA：4.9% (15 日後) LB：4.1% (7、15 日後) LC：22.9% (7 日後)

1) 炭酸ガス (CO₂) を除く。

2) 東京春換算の推定半減期

3
4
5

3. 土壌残留性試験

イソキサベンについて、火山灰壤土及び沖積砂土を用いて土壌残留試験が実施された。推定半減期は表 15 のとおりである。

表 15 イソキサベンの土壌残留性試験概要

土壌条件と分析対象物			推定半減期
試験形態	土壌	分析対象	
容器内試験（1986 年） 純度：85% （0.85 ppm） 温度：25 ± 1	火山灰壤土（千葉県）	イソキサベン	37 日
	沖積砂土（福岡県）	イソキサベン	95 日
圃場試験（1985 年） 水和剤（50%） 100 g/10 a 1 回散布	火山灰壤土（千葉県）	イソキサベン	86 日
	沖積砂土（福岡県）	イソキサベン	120 日

4. 毒性試験

（1）一般薬理試験

イソキサベン原体について、マウスを用いた一般薬理試験が実施された。本試験の結果の概要は表 16 のとおりである。

表 16 イソキサベンの一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (作用量) (mg/kg 体重)	観察された作用
中枢 神経 系	一般状態 (Irwin の多次元 観察法)	ICR マウス (雌雄各 3 匹)	0、19.5、78.1、 313、1,250、 5,000 (腹腔内)	78.1 (313)	313 mg/kg 体重以上の投与 群で自発運動の減少、5,000 mg/kg 体重投与群で立毛
	行動 体性神経系 自律神経系	日本白色種ウ サギ (雄 3 匹)	0、313、1,250、 5,000 (経口)	5,000 (-)	検体投与による影響なし
呼吸 器 ・ 循環 器系	呼吸、血圧、 心電図	日本白色種ウ サギ (雄 4 匹)	0、5,000 (経口)	5,000 (-)	検体投与による影響なし

1
2
3
4
5
6
7
8
(2) 急性毒性試験

急性毒性試験

イソキサベン原体についてラット、マウス及びウサギ、製剤（50%水和剤）についてラット及びマウスを用いた急性毒性試験（経口、経皮及び吸入）が実施された。

本試験の結果の概要は表 17 のとおりである。

表 17 イソキサベンの急性毒性試験概要

検体種別	投与経路/観察期間/投与量 (mg/kg 体重)	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 又は LC ₅₀ (mg/L)	
			雄	雌
原体	経口/14 日間/5,000	Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000
	経口/14 日間/5,000	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000
	経皮/14 日間/2,000	NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000
	吸入(エアゾル)/14 日間/ 2.68 mg/L (実際濃度)	Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹)	>2.68 mg/L	>2.68 mg/L
製剤 (50% 水和剤)	経口/14 日間/5,000	Fischer ラット (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000
	経口/14 日間/5,000	ICR マウス (一群雌雄各 5 匹)	>5,000	>5,000
	経皮/14 日間/2,000	SD ラット (一群雌雄各 5 匹)	>2,000	>2,000
	吸入(エアゾル)/14 日間/ 4.93 mg/L (実際濃度)	Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹)	>4.93 mg/L	>4.93 mg/L

9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
(3) 皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験

イソキサベン原体についてウサギを用いた眼刺激性試験及びモルモットを用いた皮膚感作性試験及び、製剤(50%水和剤)についてウサギを用いた眼刺激性試験、皮膚刺激性試験及びモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。

本試験の結果の概要は表 18 のとおりである。

皮膚刺激性については、原体、製剤共軽度の刺激性が認められた。

眼刺激性については、製剤の原液では中等度の刺激性が認められたが、使用時最高濃度の 2,500 倍希釈液では刺激性は認められなかった。

皮膚感作性については、原体及び製剤ともに認められなかった。

表 18 イソキサベンの皮膚・眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験概要

検体種別	試験の種類 /観察期間	動物種	投与方法/投与量	試験の結果
原体	皮膚刺激性 /14 日間	NZW ウサギ (一群雌雄各 5 匹)	貼付/2,000 mg/kg 体重	軽度の刺激性
	皮膚感作性 /3 週間	Hartley モルモット (検体群：雌雄各 10 匹、陽性感作群及び 非感作群：雌雄各 5 匹)	Maximization 法/ 感作： 皮内投与 - 5%パラフィン 油溶液、0.1 mL、0.5 mL 惹起： 経皮貼付 - 500 mg (右脇 腹)	感作性なし
製剤 (50% 水和剤)	皮膚刺激性 /14 日間	NZW ウサギ (一群雄 6 匹)	Draize 法 貼付/0.5 g	軽度の刺激性
	眼刺激性 /21 日間	NZW ウサギ (一群雄 6 匹)	Draize 法 点眼/0.1 g	中等度の刺激性
	眼刺激性 /72 時間	日本白色種ウサギ (一群雄 9 匹：非洗眼 群 6 匹、洗眼群 3 匹)	Draize 法 蒸留水での 2,500 倍希釈液 点眼/0.1 mL	刺激性なし
	皮膚感作性 /72 時間	Hartley モルモット (検体群：雌 12 匹、 対照群：雌 6 匹)	Buehler 変法/ 感作：閉塞貼付、50 mg 惹起：閉塞貼付、50 mg	感作性なし

(4) 亜急性毒性試験

イソキサベン原体について、ラット、マウス及びイヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験、ウサギを用いた 21 日間亜急性毒性試験及びラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

90 日間亜急性毒性試験(ラット)

Fischer ラット(一群雌雄各 15 匹)を用いた混餌(原体：0、12,500、25,000、及び 50,000 ppm；平均検体摂取量は表 19 参照)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験(ラット) の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		12,500	25,000	50,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	905	1,813	3,701
	雌	965	1,939	3,962

各投与群において認められた毒性所見は表 20 のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

12500ppm 以上の投与群の雌雄で肝臓の絶対および相対重量が増加したが、肝障害に関連する血液生化学的および病理組織学的変化は観察されなかった。同用量投与群の雌雄で、p - ニトロアニソール - o - デメチラーゼ活性が増加しており、

1 イソキサベン投与により薬物代謝酵素が誘導されると考えられたことから、観察
 2 された肝臓重量増加は、投与に起因する変化であるものの適応反応であり毒性所
 3 見ではないと考えられた。その他投与による変化は認められなかった。

4
 5 (まとめ)

6 本試験において、50,000ppm 投与群の雄及び 25,000ppm 以上の投与群の雌で
 7 体重増加抑制及び食餌効率の減少が認められたことから、無毒性量は雄で 25,000
 8 ppm (1,813mg/kg 体重/日) 雌で 12,500ppm (965 mg/kg 体重/日) であると考
 9 えられた。

10
 11 **表 20 90 日間亜急性毒性試験（ラット） で認められた毒性所見**

投与量	雄	雌
50,000ppm	・体重増加抑制 ・食餌効率の減少	
25,000ppm 以上	25,000ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制 ・食餌効率の減少
12,500ppm 以上		・毒性所見なし

12
 13
 14 **90 日間亜急性毒性試験（ラット）**

15 Fischer ラット（主群：雌雄各 15 匹、回復群：雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原
 16 体：0、500、1,400、4,200 及び 12,500 ppm；平均検体摂取量は表 21 参照）投
 17 与による 90 日間亜急性毒性試験及び 1 ヶ月間の回復試験が実施された。

18
 19 **表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット） の平均検体摂取量**

投与量 (ppm)		500	1,400	4,200	12,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	32.3	93.7	285	826
	雌	36.1	104	312	946

20
 21 各投与群において認められた毒性所見は表 22 のとおりである。

22
 23 (毒性所見以外の所見)

24 血液生化学的検査において、12,500 ppm 投与群雌雄で血糖値が増加したが、
 25 軽度（14%）であることから、毒性学的意義はないものと考えられた。

26 4200ppm 投与群以上の雄、1400ppm 投与群以上の雌で観察された肝臓重量の
 27 増加については、血液生化学的検査および病理組織学的検査において肝障害に関
 28 連する変化が認められていないことから、毒性変化ではないと考えられた。

29 病理組織学的検査において、投与期間終了時の 12,500 ppm 投与群雌雄各 1 例
 30 及び回復期間終了時の同群雄 1 例にみられたび慢性肝細胞肥大は、発生率が低い
 31 ことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

32 臓器重量検査において、全投与群の雄で脾臓重量の減少が見られたが、用量相

関性がなく病理組織学的変化がないことから毒性所見ではないと考えられた。

（まとめ）

本試験において、4,200 ppm 以上の投与群の雄で体重増加抑制及び 12,500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制、食餌効率の減少が認められたことから、本試験における無毒性量は雄で 1,400 ppm(93.7 mg/kg 体重/日)、雌で 4,200 ppm(312mg/kg 体重/日) であると考えられた。

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

投与量	雄	雌
12,500ppm	・食餌効率の減少	・体重増加抑制 ・食餌効率の減少
4,200ppm 以上	・体重増加抑制	4,200ppm 以下毒性所見なし
1,400ppm 以下	1,400ppm 以下毒性所見なし	

90 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（主群：一群雌雄各 15 匹、回復群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100、1,400 及び 12,500 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及び 1 ヶ月間の回復試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス） 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		10	100	1,400	12,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.4	14.2	200	1,783
	雌	1.7	17.2	249	2,203

（毒性所見以外の所見）

1400ppm 以上の投与群の雌雄で肝臓の絶対および相対重量が増加し、雄の 1400ppm では肝細胞肥大が観察されたが、肝障害に関連する血液生化学的および病理組織学的変化は観察されなかった。同用量投与群の雌雄で、p - ニトロアニソール - o - デメチラーゼ活性が増加しており、イソキサベン投与により薬物代謝酵素が誘導されると考えられたことから、観察された肝臓重量および肝細胞肥大は、投与に起因する変化であるものの適応反応であり毒性所見ではないと考えられた。その他投与による変化は認められなかった。

（まとめ）

本試験の無毒性量は雌雄とも 12,500 ppm(雄：1,783 mg/kg 体重/日、雌：2,203 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

90 日間亜急性毒性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、100、1,000 及び 12,500 ppm；平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験は、（4）の結果に基づき、中間投与量を 1,400 ppm から 1,000 ppm に変更して、肝臓の重量及び薬物代謝酵素のみを検査対象とした試験であった。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量（ppm）		100	1,000	12,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13.7	139	1,720
	雌	17.0	169	2,102

各投与群において認められた毒性所見は表 25 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

1,000ppm 以上の投与群の雌雄で肝臓の相対重量、12,500ppm で絶対重量が増加したが、肝障害に関連する血液生化学的および病理組織学的変化は観察されなかった。12,500ppm 投与群の雌雄で、p - ニトロアニソール - o - デメチラーゼ活性が増加しており、イソキサベン投与により薬物代謝酵素が誘導されると考えられたことから、観察された肝臓重量および肝細胞肥大は、投与に起因する変化であるものの適応反応であり毒性所見ではないと考えられた。その他投与による変化は認められなかった。

（まとめ）

本試験において、12,500 ppm 以上の投与群の雌雄に体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：139 mg/kg 体重/日、雌：169 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
12,500ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制
1,000ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、250、500 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。

各投与群において認められた毒性所見は表 26 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

1 一般状態検査において、500 mg/kg 体重/日以上での投与群雌雄の大多数例に、嘔
2 吐、粘液性糞、糞の退色、糞中の検体等が間欠的に観察されたが、これらは大量
3 の検体を投与したことによるものであり、検体の毒性による影響とは考えられな
4 かった。

5 臓器重量検査において、1,000 mg/kg 体重/日投与群雄の心臓重量が有意に増加
6 したが、対体重比には有意差がみられなかったことから、同群雌の体重が投与開
7 始時から低かったことによるもので、検体投与による影響とは考えられなかった。

8 250mg/kg 体重/日投与群の雌雄で観察された p - ニトロアニソール - o - デメ
9 チラーゼ活性増加は薬物代謝酵素誘導を示す所見であった。500mg/kg 体重/日投
10 与群の雄各 1 例で認められた軽微な小葉中心性肝細胞肥大は、薬物代謝酵素誘導
11 に関連した変化である可能性があるが、肝障害を示す血液生化学的検査や病理組
12 織学的変化が観察されていないことから、毒性影響でないと考えられた。

13
14 (まとめ)

15 本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で ALP の高値、小葉中心性肝
16 細胞肥大が認められたことから、無毒性量は雄で 500 mg/kg 体重/日、雌で 1,000
17 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（イヌ） で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・ALP の高値 ・小葉中心性肝細胞肥大	1,000 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
500 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

ALP の高値及び小葉中心性肝細胞肥大については、肝障害との関連を否定できないと考えられたので、毒性所見として記載した。

90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、25、110 及び 500 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。

（毒性所見以外の所見）

一般状態検査において、500 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例に消瘦がみられ、毛並が悪く、投与開始後 1 ヶ月目に嗜眠状態が観察され、投与期間終了時には顔面に多数の潰瘍が認められたが、これらの所見は炎症によるものであり検体投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量検査において、精巣重量が増加したが、病理組織的検査で対応する所見が認められなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

500mg/kg 体重/日投与群雄で肝重量が増加したが、肝障害に関連する血液生化学的および病理組織学的変化が認められないことから、投与による影響であるものの毒性所見ではないと判断した。

（まとめ）

本試験における無毒性量は雌雄とも 500 mg/kg 体重/日であると考えられた。

21 日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。投与は検体を水で湿らせ、毛刈りした背部皮膚に、1 日 6 時間、21 日間適用した。

投与群に毒性所見は認められなかった。

本試験において、毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は雌雄共 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。

90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重/日；平均検体摂取量は表 27 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 27 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (mg/kg 体重/日)		10	100	1,000
平均検体摂取量	雄	10.4	105	1,040
(mg/kg 体重/日)	雌	10.2	101	1,019

いずれの投与群においても、毒性及び神経毒性学的所見は認められなかった。本試験において、いずれの投与群においても、毒性及び神経毒性学的所見は認められなかったことから、一般毒性および神経毒性に対する無毒性量は雄で 1,040 mg/kg 体重/日、雌で 1,019 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(5) 慢性毒性試験及び発がん性試験

イソキサベン原体について、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験、ラット及びマウスを用いた 2 年間発がん性試験が実施された。

1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた強制経口（原体：0、10、100 及び 1,000 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。

各投与群において認められた毒性所見は表 28 のとおりである。

（毒性所見以外の所見）

一般状態検査において、100 mg/kg 体重/日以上投与群で検体様物の混入便が観察されたが、動物の健康状態に毒性影響はなく、消化管に病変もみられなかったことから、毒性学的意義は低いものと考えられた。

血液学的検査において、平均赤血球血色素濃度の増加や活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が見られたが、いずれも用量との相関はなく、程度も小さいことから、投与に関連したものではないと考えられた。

p - ニトロアニソール - o - デメチナーゼ活性の増加は肝薬物代謝酵素誘導によることから、毒性影響ではないと判断した。

100mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、ALP が対照群と比較し雌雄各 2 例が増加傾向を示したが、投与前値と同様の値での推移であること、ALP 以外の肝障害を示す血液生化学的および病理組織学的変化は認められないことから、毒性影響ではないと判断した。

（まとめ）

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄に ALP の高値、肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大が、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌に血小板数の増加が観察された。無毒性量は雌雄とも 100mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 28 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/ 日	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP の高値 ・肝臓重量の増加 (対脳重量比) ・小葉中心性肝細胞肥大 (1 例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・血小板数の増加
100 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

ALP の高値及び小葉中心性肝細胞肥大については、肝障害との関連を否定できないと考えられたので、毒性所見として記載した。

2 年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（群構成は表 29 参照）を用いた混餌投与（原体：0、125、1,250 及び 12,500 ppm；平均検体摂取量は表 30 参照）による 2 年間発がん性試験が実施された。本試験は同一規模の 2 試験（a、b）より構成されている。1 試験あたりの動物数は農薬テストガイドラインを満たしていないが、合計評価可能と検討会は判断し、評価を行った。

なお、本試験は投与 12 ヶ月後の中間屠殺の病理組織学的検査を実施しておらず、定期的な血液学的検査を行っているため、慢性毒性/発がん性併合試験ではなく発がん性試験とした。

表 29 2 年間発がん性試験（ラット）の群構成

投与量 (ppm)		0	100	1,000	12,500	
動物数 (匹)	雄	a	30	30	30	30
		b	29	30	30	30
		合計	59	60	60	60
	雌	a	30	30	30	30
		b	31	30	30	30
		合計	61	60	60	60

表 30 2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		125	1,250	12,500	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	a	5.0	50.8	530
		b	5.0	50.6	524
	雌	a	6.3	63.0	652
		b	6.1	60.8	643

各投与群において認められた毒性所見は表 31 のとおりである。

表 31 には記載していないが、慢性腎症の進行とともに、病理組織学的検査において、腎性二次性上皮小体機能亢進に関連して胃粘膜、大動脈、腎臓及び心臓の鈣質沈着並びに上皮小体過形成が観察された。

（まとめ）

本試験において、1,250 ppm 投与群の雄に慢性進行性腎症、12,500ppm 投与群の雌に体重増加抑制、慢性進行性腎症の増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 125 ppm（雄 5.0 mg/kg 体重/日）雌で 1,250ppm（雌 60.8 ~ 63.0 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。

表 31 2 年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
12,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率の低下 ・CHOL, BUN, CRE、P の増加 ・肝臓重量の増加（絶対・相対・対脳重量比） ・腎臓重量の増加（絶対・相対・対脳重量比） 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・CHOL の増加 ・慢性進行性腎症 ・食餌効率の低下
1,250 ppm 以上	・慢性進行性腎症	1,250ppm 以下毒性所見なし
125 ppm	・毒性所見なし	

2 年間発がん性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（群構成は表 32 参照）を用いた混餌投与（原体：0、100、1,000 及び 12,500 ppm；平均検体摂取量は表 33 参照）による 2 年間発がん性試験が実施された。

本試験は、同一規模の 2 試験（a、b）より構成されている。1 試験あたりの動物数は農薬テストガイドラインを満たしていないが、合計評価可能と検討会は判断し、評価を行った。

なお、本試験は投与 12 ヶ月後の中間屠殺の病理組織学的検査を実施しておらず、定期的な血液学的検査を行っているため、慢性毒性/発がん性併合試験ではなく発がん性試験とした。

表 32 2 年間発がん性試験（マウス）の群構成

投与量（ppm）		0	100	1,000	12,500	
動物数 （匹）	雄	a	30	29	30	30
		b	30	30	30	30
		合計	60	59	60	60
	雌	a	30	30	29	30
		b	30	29	30	30
		合計	60	59	59	60

表 33 2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量（ppm）			100	1,000	12,500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	a、b 共	11.5	114	1,476
	雌	a、b 共	12.2	124	1,567

各投与群において認められた毒性所見は表 34 のとおりである。また、12,500 ppm 投与群に認められた腫瘍性病変の発現頻度は表 35 のとおりである。
12,500ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫が増加した。

（毒性所見以外の所見）

雄の 1,000ppm 以上で血糖が増加したが、対照群と比して 20%以内の軽度な増加であること、用量相関性がないこと、試験 a のみで増加したことから、投与による影響ではないと考えられた。

（まとめ）

本試験において、12,500 ppm 投与群の雌雄に肝臓毒性を示唆する ALT の増加、肝臓重量増加及び組織学的に結節性肝細胞過形成並びに肝細胞腺腫、雄に体重増加抑制、肝細胞空胞化、肝細胞巨大細胞化及び ALP の増加が認められた。また、1,000 ppm 投与群の雌に肝細胞空胞化が認められたことから、無毒性量は雄で 1,000 ppm（114 mg/kg 体重/日）、雌で 100ppm（12.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

表 34 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた毒性所見

投与量	雄	雌
12,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・ALT、ALP の増加 ・肝臓重量の増加（絶対・相対） ・肝細胞空胞化 ・結節性肝細胞過形成 ・肝細胞巨大細胞化 ・肝細胞腺腫 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT の増加 ・肝臓重量の増加（絶対・相対） ・結節性肝細胞過形成 ・肝細胞腺腫
1,000 ppm 以上	1,000ppm 以下毒性所見なし	・肝細胞空胞化
100ppm		・毒性所見なし

表 35 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）で認められた肝細胞腺腫および肝細胞がんの発生頻度

性別		雄				雌			
投与量（ppm）		0	100	1,000	12,500	0	100	1,000	12,500
検査動物数		60	59	60	60	60	59	59	60
肝臓	肝細胞腺腫	3	2	4	↑12	0	3	2	↑↑7
	肝細胞がん	9	5	5	5	0	1	0	2

Fisher の正確確率検定 ↑ : $p < 0.05$ 、↑↑ : $p < 0.01$ **（ 6 ） 生殖発生毒性試験**

イソキサベンについて、ラットを用いた 3 世代繁殖毒性・発生毒性試験並びにラット及びウサギを用いた発生毒性試験が実施された。

3 世代繁殖毒性・発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（0、500、2,500 及び 12,500 ppm；平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 3 世代繁殖毒性・発生毒性試験が実施された。P、F1 及び F2 の各世代ともに交配は 1～3 回行い、親動物の繁殖能力、児動物及び胎児について検査した。

表 36 3 世代繁殖毒性・発生毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)			500	2,500	12,500
平均検体摂取量 (育成期、mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	39	200	1,009
		雌	42	217	1,101
	F1 世代	雄	35	181	937
		雌	39	199	1,011
	F2 世代	雄	34	173	932
		雌	37	185	983

各投与群で認められた毒性所見は表 37、38 のとおりである。

(毒性所見以外の所見)

臓器重量検査において、親世代 (P) では雄動物の 12,500ppm 投与群、雌動物の 2,500ppm 以上の投与群、親世代 (F1) では雄動物の 12,500ppm 投与群、雌動物の 2,500ppm 以上の投与群で肝臓相対重量の増加が見られ、投与に起因する変化であると考えられたが、病理組織学的検査において変化が見られなかったことから、毒性所見ではないと考えられた。

(まとめ)

本試験において、12,500 ppm 投与群すべての世代の親動物の雌及び 2,500 ppm 以上の投与群の F1 及び F2 世代の親動物の雌に体重増加抑制が認められた。また、発生毒性試験では 2,500ppm 以上の投与群の母動物に育成期又は妊娠期の体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の低下等がみられ、12,500 ppm 投与群の母動物では妊娠黄体数と着床数の減少を反映した生存胎児数の低下等が観察され、12,500 ppm 投与群の胎児及び出生児で小眼球症、脳脱出及び水尿管症等がそれぞれ認められた。

したがって、親動物に対する無毒性量は F1 及び F2 世代の雌では 500 ppm (F1: 雌 39 mg/kg 体重/日; F2: 雌 37 mg/kg 体重/日)、P 世代の雌及び F2 世代の雄では 2,500ppm (P: 雌 217 mg/kg 体重/日、F2: 雄 173 mg/kg 体重/日)、P 及び F1 世代の雄では 12,500ppm (P: 雄 1,009 mg/kg 体重/日; F1: 雄 937 mg/kg 体重/日)、胎児及び出生児では 2,500 ppm (F1: 雌雄 217 mg/kg 体重/日; F2: 雌雄 199 mg/kg 体重/日; F3: 雌雄 185 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

繁殖能に対する無毒性量は P 世代の雌雄及び F1 世代の雄では 12,500ppm (P: 雄 1,009 mg/kg 体重/日、雌 1,101mg/kg 体重/日; F1: 雄 937 mg/kg 体重/日)、F1 世代の雌では 2,500ppm (199 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

また 12,500ppm (F1: 雄 937 mg/kg 体重/日、雌 1,011 mg/kg 体重/日、F2: 雄 932 mg/kg 体重/日、雌 983 mg/kg 体重/日) の投与量に催奇形性があると考えられた。

表 37 3 世代繁殖毒性試験（ラット）で認められた毒性所見（親動物・児動物）

投与群		親動物：P、児動物：F1		親動物：F1、児動物：F2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	12,500ppm	12,500ppm 以下毒性所見なし	・妊娠/哺育期の体重増加抑制	12,500ppm 以下毒性所見なし	・育成期の体重増加抑制
	2,500ppm 以上		2,500ppm 以下毒性所見なし		・摂餌量低下
	500ppm				・生産児数/腹低下
児動物	12,500ppm	・哺育期/離乳時の体重の低値		・哺育期/離乳時の体重の低値	
	2,500ppm 以下	・毒性所見なし		・小眼球症/視神経乳頭欠損/両側性線状網膜形成異常/脳脱出	

表 38 発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見（親動物・胎児）

投与群		親動物：F1、胎児：F2	親動物：F2、胎児：F3
親動物	12,500ppm	・妊娠期の体重及び体重増加抑制	・雄：育成期の体重の低下
	2,500ppm 以上	2,500ppm 以下毒性所見なし	・雌：小眼球症
	500ppm		子宮重量/妊娠黄体数/着床数/生存胎児数の低下
胎児	12,500ppm	・水尿管症	・水尿管症
	2,500ppm 以下	・小眼球症	・小眼球症
		・毒性所見なし	・毒性所見なし

発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（0、100、320 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による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 39 のとおりである。

本試験において、母動物に対しては 1,000 mg/kg 体重/日投与群で総体重増加量及び妊娠子宮重量が減少した。胚/胎児発生に対しては 1,000 mg/kg 体重/日投与群で観察されたわずかな胚致死作用を除き、検体投与によると考えられる影響

1 は認められなかった。したがって、本試験における母動物及び胎児の発生毒性
 2 に関する無毒性量は 320 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認めら
 3 れなかった。
 4

5 表 39 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
1,000 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制（妊娠 0～20 日） ・妊娠子宮重量減少傾向	・生存胎児数の軽度減少（胚吸収の軽度増加）
320 mg/kg 体重/日以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし

6
7
8 発生毒性試験（ウサギ）

9 Dutch ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口（0、100、320 及び
 10 1,000 mg/kg 体重/日）投与による発生毒性試験が実施された。

11 各投与群で認められた毒性所見は表 40 のとおりである。

12
 13 本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡及び流産がそ
 14 れぞれ妊娠 28 日及び 22 日に各 1 例に認められ、これらの例にはいずれも妊娠中
 15 期以降に食欲欠乏がみられた。胎児では検体投与による毒性所見は認められな
 16 かった。したがって、本試験における無毒性量は母動物に対して 320 mg/kg 体
 17 重/日、胚・胎児に対しては 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性
 18 は認められなかった。
 19

20 表 40 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
1,000 mg/kg 体重/日	・死亡（1 例） ・流産（1 例）	1,000 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
320 mg/kg 体重/日以下	・毒性所見なし	

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

(7) 遺伝毒性試験

イソキサベン原体について、細菌を用いた復帰突然変異試験、細菌を用いた DNA 修復試験、*in vitro* 染色体異常試験、*in vitro* 不定期 DNA 合成試験、*in vitro* 前進突然変異試験、*in vivo* 姉妹染色分体交換試験、*in vivo* マウス小核試験及びラット優性致死試験が実施された。

結果は表 41 に示したとおりである。

小核試験においては相反する結果が報告されている。Swiss マウスを用いた 1984 年と 1987 年の試験（同一試験機関）では、小核を有する多染性赤血球数に統計学的有意差のある軽度の増加が認められたが、用量相関性は認められていない。CD マウスを用いた 1992 年の試験では陰性の結果となっている。本剤は *in vitro* 染色体異常試験で陰性であること、不定期 DNA 合成試験と姉妹染色分体交換試験のいずれにおいても DNA 損傷性が検出されていないことを考慮すると、小核試験で観察された増加は DNA への直接作用以外の二次的要因（タンパク質への作用など）を介したものと考えられる。その他の試験成績を総合評価するとイソキサベン原体に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。

表 41 遺伝毒性試験の概要

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	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)	31 ~ 500 µg/plate (+/-S9)	陰性
	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H-17 株、M-45 株)	50 ~ 2,000 µg/disc (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO)	25 ~ 200 µg/mL (+S9) 10 ~ 80.1 µg/mL (-S9)	陰性
	不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞	0.5 ~ 1,000 nmol/mL	陰性
	前進突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y (TK ⁺)	0.5 ~ 12 µg/mL (+S9) 1 ~ 250 µg/mL (-S9)	陰性
in vivo	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター骨髄細胞 (雄 3 匹)	12.5、25、50、100 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター骨髄細胞 (雄 7~9 匹)	800、2,000、5,000 mg/kg 体重	陰性
	小核試験	CD マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
	小核試験	Swiss マウス(骨髄細胞) (一群雄 10 匹)	5,000 mg/kg 体重(24 時間間隔で 2 回制経口投与)	小核を有する多染性赤血球数：24、48 時間後に軽度増加
	小核試験	Swiss マウス(骨髄細胞) (一群雄 10 匹)	800、2,000、5,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回制経口投与)	小核を有する多染性赤血球数：24 時間後に軽度増加
	優性致死試験	Wistar ラット (一群雄 25 匹、雌 50 匹 : (6) の F2 親動物)	34、173、932 mg/kg 体重 (飼料混入投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化存在下及び非存在下

2
3
4
5

1 総合評価

2 ¹⁴C で標識したイソキサベンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、放射能の大部分は 24 時間以内に主に糞へ排泄された。

3 投与量の約 8.5%を占める尿中からは、15～20 種の代謝物の存在を確認し、その内
4 11 種の代謝物が同定された。糞中の総放射能の約 90%がイソキサベンであった。大部分
5 分の放射能はカーカス中に認められ、組織では、腸管、肝臓、腎臓に比較的多く認め
6 られた。

7 各種毒性試験の結果から、イソキサベンの反復投与による影響は、主に肝臓（ラット）、
8 マウス、イヌ）及び腎臓（ラット）に認められた。

9 神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

10 マウスにおいて投与により肝腫瘍が増加したが、本剤には遺伝毒性が認められないこ
11 とことから、腫瘍の発生機序は遺伝毒性機序によるものとは考え難く、評価に当たり
12 閾値を設定することは可能であると判断された。

13 各毒性試験における無毒性量及び最小毒性量並びに最小毒性量で認められた所見を
14 表 42 に示す。

15
16
17
18 表 42 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）(mg/kg 体重/日) 及び 最小毒性量で認められた所見	国外での評価 無毒性量 (最小毒性量) (mg/kg 体重/日)
ラット Fischer	90 日間 亜急性毒性試験	雄：1,813 (3,701) 雌：965 (1,939) 雌雄：体重増加抑制、食餌効率の減少	
	90 日間 亜急性毒性試験	雄：93.7 (285) 雌：312 (946) 雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制、食餌効率の減少	
	90 日間 亜急性神経毒性試験	雄：1,040 (-) 雌：1,019 (-) 雌雄：-	
	2 年間 発がん性試験	雄：5.0 (50.6 - 50.8) 雌：60.8 - 63.0 (643 - 652) 雄：慢性進行性腎症の増加 雌：体重増加抑制、食餌効率の低下、CHOL の増加、慢性進行性腎症の増加	EFSA 5 EPA 雄/雌 5/6.2 (50.7/61.8)
ラット	3 世代繁殖毒性試験・発生毒性試験	親動物 P 雄：1,009 (-) P 雌：217 (1,101) F1 雄：937 (-)	EPA 親動物毒性 25 (125) 児動物毒性

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）(mg/kg 体重/日) 及び 最小毒性量で認められた所見	国外での評価 無毒性量 (最小毒性量) (mg/kg 体重/日)
		F1 雌：39 (199) F2 雄：173 (932) F2 雌：37 (185) 児動物 F1 雌雄：217 (1,101) F2 雌雄：199 (1,011) F3 雌雄：185 (983) 親動物 P 雄：- P 雌：妊娠/哺育期の体重増加抑制 F1 雄：- F1 雌：妊娠/哺育期の体重増加抑制 F2 雄：育成期の体重の低下 F2 雌：育成の体重及び体重増加量/食餌効 率の低下、妊娠期の体重増加抑制 児動物 F1 雌雄：哺育期/離乳時の体重の低値 F2 雌雄：哺育期/離乳時の体重の低地、小 眼球症/視神経乳頭欠損/両側性線状網膜 形成異常/脳脱出、水尿管症及び小眼球 症 F3 雌雄：水尿管症及び小眼球症 <繁殖能> P 雄：1,009 (-) P 雌：1,101 (-) F1 雄：937 (-) F1 雌：199 (1,011) P 雌雄：- F1 雄：- F1 雌：生産児数/腹低下等 932mg/kg 体重/日以上との投与で、催奇形 性が認められた	125 (625) 生殖毒性 125 (625)
	発生毒性試験	母動物：320 (1,000) 胎 児：320 (1,000) 母動物：体重増加抑制、妊娠子宮重量減少 傾向 胎 児：生存胎児数の軽度減少（胚吸収の 軽度増加） （催奇形性は認められない）	EPA 母動物 ：320 (1,000) 児動物 ：320 (1,000)
マウス	90 日間 亜急性毒性試験	雄：1,783 (-) 雌：2,203 (-) 雌雄：-	

動物種	試験	無毒性量（最小毒性量）(mg/kg 体重/日) 及び 最小毒性量で認められた所見	国外での評価 無毒性量 (最小毒性量) (mg/kg 体重/日)
	90 日間 亜急性毒性試験	雄：139 (1,720) 雌：169 (2,102) 雌雄：体重増加抑制	
	2 年間 発がん性試験	雄：114 (1,476) 雌：12.2 (124) 雄：体重増加抑制、ALT、ALP の増加、 肝臓重量の増加（絶対・相対）、肝細胞 空胞化、結節性肝細胞過形成、肝細胞 巨大細胞化、肝細胞腺腫 雌：肝細胞空胞化 肝腫瘍の増加 雄 114(1,476),雌 124(1567)	EPA 14 (143)
ウサギ	21 日間 亜急性経皮毒性試験	雄：1,000 (-) 雌：1,000 (-) 雌雄：-	EPA 1,000
	発生毒性試験	母動物：320 (1,000) 胎 児：1,000 (-) 母動物：死亡 (1 例) 流産 (1 例) 胎 児：- (催奇形性は認められない)	EPA 母動物：1,000 (-) 児動物：1,000 (-)
イヌ	90 日間 亜急性毒性試験	雄：500 (1,000) 雌：1,000 (-) 雄：ALP の高値、小葉中心性肝細胞肥大	EFSA 110 EPA 110 (500)
	90 日間 亜急性毒性試験	雄：500 (-) 雌：500 (-) 雌雄：-	EFSA 110 EPA 110
	1 年間 慢性毒性試験	雄：100 (1000) 雌：100 (1000) 雄：ALP の高値、肝臓重量の増加（対脳 重量比）、小葉中心性肝細胞肥大 雌：血小板数の増加	EFSA 110 EPA 10 (100)

1 - : 無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

EFSA : European Food Safety Authority

EPA : Environmental Protection Agency

2 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 年間発がん性試験の 5.0
3 mg/kg 体重/日であったことから、当該試験を非食用農薬一日摂取許容量（非食用農薬

平成 26 年 8 月 25 日中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会（第 41 回） イソキサベン資料
ADI) の根拠とすることが適切であると考えられた。

以上の結果を踏まえ、イソキサベンに対する非食用農薬 ADI (案) を次のように評価する。

非食用農薬 ADI (案)	0.05 mg/kg 体重/日
設定根拠試験	発がん性試験
動物種	ラット
期間	2 年間
投与方法	混餌投与
無毒性量	5.0 mg/kg 体重/日
安全係数	100
	種間差 10、個体差 10

平成 26 年 8 月 25 日中央環境審議会土壌農薬部会農薬小委員会（第 41 回） イソキサベン資料
1
2
なお、海外での評価状況は以下のとおりである。

国・地域	評価機関	評価結果	
欧州	EFSA (2010)	CRfD	0.05 mg/kg 体重/日
		設定根拠	無毒性量：5 mg/kg 体重/日 ラット 2 年間慢性毒性試験 安全係数：100
米国	EPA (1985)	CRfD	0.05 mg/kg 体重/日
		設定根拠	無毒性量：5 mg/kg 体重/日 最小毒性量：50.7 mg/kg 体重/日 ラット 2 年間慢性毒性試験 安全係数：100

1 <別紙 1> 代謝物略称

名称 (記号)	由来	名 称
イソキサベン	親化合物	<i>N</i> -[3-(1-ethyl-1-methylpropyl)isoxazol-5-yl]-2,6-dimethoxybenzamide
A	動物	<i>N</i> -[3-(1-ethyl-1-methyl-2-oxopropyl)-5-isoxazolyl]-2-hydroxy-6-methoxybenzamid
B1+B2 (ジアステレオマー)	動物	<i>N</i> -[3-(1-ethyl-1-methyl-2-hydroxypropyl)-5-isoxazolyl]-2-hydroxy-6-methoxybenzamide
代謝物 B3	動物	<i>N</i> -[3-(1-ethyl-1-methyl-3-hydroxypropyl)-5-isoxazolyl]-2-hydroxy-6-methoxybenzamide
代謝物 C	動物	<i>N</i> -[3-(1-ethyl-1-methyl-2-oxopropyl)-5-isoxazolyl]-3-hydroxy-2,6-dimethoxybenzamide
代謝物 D1+D2 (ジアステレオマー)	動物	<i>N</i> -[3-(1-ethyl-1-methyl-2-hydroxypropyl)-5-isoxazolyl]-3-hydroxy-2,6-dimethoxybenzamide
代謝物 E	動物 土壌	<i>N</i> -[3-(1-ethyl-1-methyl-2-hydroxypropyl)-5-isoxazolyl]-2,6-dimethoxybenzamide
代謝物 F	動物 土壌	<i>N</i> -[3-(1-ethyl-1-methyl-3-hydroxypropyl)-5-isoxazolyl]-2,6-dimethoxybenzamide
代謝物 G	動物	<i>N</i> -[3-(1-ethyl-1-methylpropyl)-5-isoxazolyl]-2-hydroxy-6-methoxybenzamide
代謝物 H	動物	<i>N</i> -[3-(1-ethyl-1-methylpropyl)-5-isoxazolyl]-3-hydroxy-2,6-dimethoxybenzamide
代謝物 I	土壌	<i>N</i> -[3-(1-hydroxyethyl)-5-isoxazolyl]-2,6-dimethoxybenzamide
代謝物 II	土壌	<i>N</i> -[3-(1-hydroxy-1-methylpropyl)-5-isoxazolyl]-2,6-dimethoxybenzamide
代謝物 V	土壌	<i>N</i> -[3(1-ethyl-1-methylpropyl)-5-isoxazolyl]-2-hydroxy-6-methoxybenzamide
代謝物 LA1+LA3	光分解物	2-(2,6-dimethoxybenzoyl)-5-(1-ethyl-1-methylpropyl)1,2-dihydro-3 <i>H</i> -Pyrazol-3-one 4,6-diethyl-4a,8-dimethoxy-4-methyl-4a,8a-dihydropyrazolo[1,5- <i>b</i>]isoquinoline-2,9(1 <i>H</i> ,4 <i>H</i>)-dione
代謝物 LB	光分解物	3-(1-amino-2-ethyl-2-methylbutylidene)-7-methoxy-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindole-one
代謝物 LC	光分解物	2,6 -dimethoxybenzamide

2

3

1 <別紙 2> 検査値等略称

略称	名 称
ADI	一日摂取許容量
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
AUC	血中薬物濃度曲線下面積
BCF _K	動的生物濃縮係数
BCF _{SS}	定常状態における生物濃縮係数
BUN	尿素窒素
¹⁴ C	放射性同位体である炭素 14
CHOL	コレステロール
CRE	クレアチニン
CRfD	Chronic Reference Dose (for humans)
DT ₅₀	土壌中半減期
GLP	Good Laboratory Practice
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
<i>In vitro</i>	生体外
<i>In vivo</i>	生体内
K _F ^{ads}	フロイントリッヒの土壌吸着係数
K _F ^{ads oc}	有機炭素含有率で補正したフロイントリッヒの土壌吸着係数
LC ₅₀	50%致死濃度
LD ₅₀	50%致死量
LogPow	オクタノール/水分配係数
LSC	液体シンチレーション測定
MS	質量分析
NMR	核磁気共鳴分析
NZW	New Zealand White
P	無機リン
ppm	Parts per million
SD	Sprague-Dawley
T _{1/2}	半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー

2

3