



府 食 第 371 号
平成 27 年 4 月 24 日

食品安全委員会
委員長 熊谷 進 殿

農薬専門調査会
座 長 西川 秋佳

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 26 年 10 月 20 日付け厚生労働省発食安 1020 第 4 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたイソキサフルトールに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

農薬評価書

イソキサフルトール (第2版)

2015年4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	5
○ 要 約	8
I. 評価対象農薬の概要	9
1. 用途	9
2. 有効成分の一般名	9
3. 化学名	9
4. 分子式	9
5. 分子量	9
6. 構造式	9
7. 開発の経緯	9
II. 安全性に係る試験の概要	11
1. 動物体内運命試験	11
(1) ラット①	11
(2) ラット②	14
(3) ヤギ	16
(4) ニワトリ	17
2. 植物体内運命試験	18
(1) とうもろこし①	18
(2) とうもろこし②	19
(3) さとうきび	19
(4) 小麦	20
(5) ポピー	21
(6) HPPD 阻害除草剤耐性遺伝子組換えだいず	21
(7) レタス、ソルガム、はつかだいこん、からしな及び小麦	22
3. 土壌中運命試験	23
(1) 好氣的土壌中運命試験	23
(2) 好氣的湛水土壌中運命試験	24
(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験	26
(4) 土壌表面光分解試験	27
(5) 土壌吸着試験	28
(6) 土壌溶脱性試験	28
4. 水中運命試験	29

(1) 加水分解試験	29
(2) 水中光分解試験	29
5. 土壌残留試験	29
6. 作物等残留試験	29
(1) 作物残留試験	29
(2) 畜産物残留試験	30
7. 一般薬理試験	30
8. 急性毒性試験	31
(1) 急性毒性試験 (原体)	31
(2) 急性毒性試験 (代謝物)	32
(3) 急性神経毒性試験 (ラット)	32
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	33
10. 亜急性毒性試験	33
(1) 42日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	33
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	34
(3) 28日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料>	35
(4) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	36
(5) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	37
(6) 21日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)	37
(7) 90日間亜急性毒性試験 (代謝物C、ラット)	37
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	38
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	38
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	39
(3) 18か月間発がん性試験 (マウス)	42
12. 生殖発生毒性試験	43
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	43
(2) 発生毒性試験 (ラット)	45
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	45
(4) 発達神経毒性試験 (ラット)	45
(5) 発生毒性試験 (代謝物C、ラット)	46
13. 遺伝毒性試験	46
14. その他の試験	47
(1) 肝薬物代謝酵素に対する影響試験 (ラット)	47
(2) 肝薬物代謝酵素に対する影響試験 (マウス)	48
(3) 肝細胞増殖活性に関する試験 (ラット)	48
(4) 甲状腺に対する影響 (ラット)	49
(5) 血中チロシン濃度と眼毒性の動物種差及び性差比較試験	50
(6) ラット、マウス及びイヌの血漿中アミノ酸濃度検討試験	51

(7) イソキサフルトール投与後のチロシン代謝の種間比較試験	51
(8) HPLA 産生能の動物種差比較試験	52
(9) イソキサフルトール及び NTBC を用いたチロシン負荷試験	53
(10) 高チロシン血症が臓器に及ぼす影響試験 (ラット)	53
(11) 高チロシン血症がラット胎児発育に及ぼす影響試験	54
(12) イソキサフルトール及び代謝物 B の 4-HPPD 活性に対する影響	55
(13) 28 日間免疫毒性試験 (ラット)	55
Ⅲ. 食品健康影響評価	56
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物略称	61
・ 別紙 2 : 検査値等略称	62
・ 別紙 3 : 作物残留試験成績 (海外)	64
・ 別紙 4 : 畜産物残留試験成績 (海外)	67
・ 参照	72

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
2007年 4月 9日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0409005号）
2007年 4月 10日 関係書類の接受（参照2～8）
2007年 4月 12日 第186回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年 7月 15日 第25回農薬専門調査会確認評価第一部会
2009年 11月 13日 第57回農薬専門調査会幹事会
2010年 1月 21日 第317回食品安全委員会（報告）
2010年 2月 12日 第60回農薬専門調査会幹事会
2010年 2月 25日 第321回食品安全委員会（報告）
2010年 2月 25日 から3月26日まで 国民からの意見・情報の募集
2010年 6月 18日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2010年 6月 24日 第337回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照9）
2012年 6月 14日 残留農薬基準告示（参照10）

－第2版関係－

- 2014年 9月 17日 インポートトレランス設定の要請（だいでず）
2014年 10月 20日 厚生労働大臣から残留農薬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1020第4号）
2014年 10月 21日 関係書類接受（参照11～97）
2014年 10月 28日 第535回食品安全委員会（要請事項説明）
2015年 1月 26日 第41回農薬専門調査会評価第三部会
2015年 3月 12日 第120回農薬専門調査会幹事会
2015年 3月 24日 第554回食品安全委員会（報告）
2015年 3月 25日 から2015年4月23日まで 国民からの意見・情報の募集
2015年 4月 24日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓

野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から
** : 2007年4月1日から

野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9日から

野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森国敏 (委員長代理)
石井克枝
上安平冽子
村田容常

<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)
林 真 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田真理子***
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
納屋聖人
成瀬一郎**
西川秋佳*
布柴達男

根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月25日から

** : 2007年6月30日まで

*** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏

佐々木有
代田真理子
高木篤也

平塚 明
藤本成明
細川正清

赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
小林裕子
三枝順三***

玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

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
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
浅野 哲**
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

佐々木有
代田眞理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

平塚 明
福井義浩
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
増村健一**
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)
納屋聖人 (座長代理)

小澤正吾
三枝順三

林 真
本間正充

赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田 緑
・評価第一部会		
上路雅子 (座長)	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀 (座長代理)	林 真	堀本政夫
相磯成敏	平塚 明	山崎浩史
浅野 哲	福井義浩	若栗 忍
篠原厚子		
・評価第二部会		
吉田 緑 (座長)	腰岡政二	細川正清
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友恵	吉田 充
桑形麻樹子		
・評価第三部会		
三枝順三 (座長)	高木篤也	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野 敦	永田 清	義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳 (座長)	佐々木有	本多一郎
長野嘉介 (座長代理)	代田眞理子	森田 健
井上 薫	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

要 約

イソキサゾール系除草剤である「イソキサフルトール」(CAS No. 141112-29-0)について、インポートトレランス設定の要請に伴う概要書及び各種試験報告書を用いて改めて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(とうもろこし、さとうきび等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、発達神経毒性(ラット)、免疫毒性(ラット)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、イソキサフルトール投与による影響は、主に眼(角膜混濁等:ラット)及び肝臓(小葉中心性肝細胞肥大等)に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラット及びマウスの雌雄で肝細胞腫瘍、ラットの雄で甲状腺ろ胞腺腫の発生頻度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。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をイソキサフルトール(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、イソキサフルトールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

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：イソキサフルトール

英名：isoxaflutole (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：5-シクロプロピル-4-(2-メチルスルホニル-4-トリフルオロメチルベンゾイル)イソキサゾール

英名：5-cyclopropyl-4-(2-methylsulfonyl-4-trifluoromethylbenzoyl)isoxazole

CAS (No. 141112-29-0)

和名：(5-シクロプロピル-4-イソキサゾリル)[2-(メチルスルホニル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノン

英名：(5-cyclopropyl-4-isoxazolyl)[2-(methylsulfonyl)-4-(trifluoromethyl)phenyl]methanone

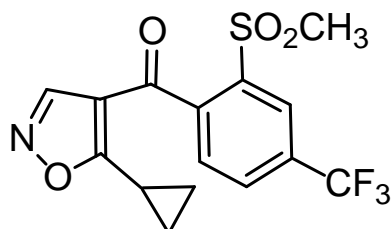
4. 分子式

$C_{15}H_{12}F_3NO_4S$

5. 分子量

359.53

6. 構造式



7. 開発の経緯

イソキサフルトールは、イソオキサゾール構造を持つ除草剤である。プラストキノン生合成経路に関与する 4-HPPD の阻害により除草効果を示すと考えられている。国内での登録はなく、海外では米国、豪州等において登録されている。

イソキサフルトールはこれまでに、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準に係る食品健康影響評価の要請を受け、米国、豪州及びカナダ資料を基に食品安全委員会農薬専門調査会において審議され、2010年6月に食品安全委員会から厚生労働大臣宛て評価結果を通知している。今回、インポートトレランス設定（だいず）の要請がなされており、概要書及び各試験報告書が提出されたため、これらの資料に基づいて改めて食品健康影響評価を実施した。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]は、イソキサフルトールのフェニル環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（以下「¹⁴C-イソキサフルトール」という。）、分解物Bのフェニル環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（以下「¹⁴C-[B]」という。）及び分解物Cのフェニル環の炭素を¹⁴Cで均一に標識したもの（以下「¹⁴C-[C]」という。）を用いて実施された。

放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からイソキサフルトールに換算した値（mg/kg 又はµg/g）を示した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

SD ラット（一群雌雄各5匹）に¹⁴C-イソキサフルトールを1 mg/kg 体重（以下[1. (1)及び(2)]において「低用量」という。）若しくは100 mg/kg 体重（以下[1. (1)及び(2)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は低用量で14日間非標識体を投与後、15日目に¹⁴C-イソキサフルトールを単回経口投与（以下[1. (1)]において「反復投与」という。）して、動物体内運命試験が実施された。（参照4、5、7、11、12）

① 吸収

a. 血中濃度推移

単回投与群の血漿中薬物動態学的パラメータは表1に示されている。投与量、性別にかかわらず、 $T_{1/2}$ は59.2~61.1時間と比較的長かった。雌では雄に比べ T_{max} が短かった。（参照4、5、11）

表1 血漿中薬物動態学的パラメータ

投与量	1 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
T_{max} (hr)	1.03	0.52	0.98	0.67
C_{max} (µg/g)	0.50	0.27	48.1	25.2
$T_{1/2}$ (hr)	61.1	59.5	59.2	60.0

b. 吸収率

排泄試験[1. (1)④]から得られた尿及びケージ洗浄液中の放射能の合計から算出された吸収率は、低用量及び高用量単回投与群並びに低用量反復投与群で、それぞれ少なくとも68.9、32.9及び72.8%と算出された。（参照5、7、11、12）

② 分布

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

低用量単回投与群及び反復投与群では肝臓及び腎臓において高い放射能濃度が認められた。高用量単回投与群で雌雄とも放射能濃度が高かったのは血液及び血漿であり、次いで肝臓、腎臓及び肺であった。(参照 3～5、7、11、12)

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与群	投与量 (mg/kg 体重)	性別	168 時間後
単回	1	雄	肝臓(0.498)、腎臓(0.223)、皮膚及び毛(0.012)、肺(0.006)、副腎(0.002)、血液(0.002)、脂肪(0.001)、血漿(0.001)
		雌	腎臓(0.498)、肝臓(0.388)、皮膚及び毛(0.023)、血液(0.004)、副腎(0.002)、血漿(0.002)
	100	雄	血液(6.28)、血漿(5.22)、肝臓(4.53)、腎臓(2.93)、肺(2.46)、副腎(2.32)、心臓(1.85)、脂肪(1.71)、筋肉(1.18)、ハーダー腺(1.06)
		雌	血液(9.08)、血漿(7.28)、肝臓(4.59)、肺(4.00)、腎臓(3.78)、心臓(3.19)、副腎(2.69)、子宮(2.57)、生殖腺(2.36)、脾臓(1.91)、ハーダー腺(1.66)、脂肪(1.62)、筋肉(1.44)、骨及び髄(1.09)
反復	1	雄	肝臓(0.427)、腎臓(0.213)、皮膚及び毛(0.015)、血漿(0.005)、肺(0.004)、血液(0.004)
		雌	腎臓(0.221)、肝臓(0.172)、皮膚及び毛(0.020)、血漿(0.004)、血液(0.003)

③ 代謝

排泄試験[1. (1)④] から得られた尿及び糞並びに分布試験[1. (1)②] から得られた肝臓を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び糞中の主要代謝物は表 3、肝臓中の主要代謝物は表 4 に示されている。

尿中においては、低用量及び反復投与群で未変化のイソキサフルトールは認められず、高用量単回投与群でのみ僅かに認められた。主要代謝物は B であり、ほかに代謝物 C、D 及び F が認められた。

糞中においては、高用量投与群でのみ未変化のイソキサフルトールが検出され、5.6～8.0% TAR 認められた。主要代謝物は B であり、ほかに代謝物 C、D、E 及び F が認められた。

肝臓では代謝物 B が認められた。

ラットにおける主要代謝経路は、イソキサゾール環の開裂による代謝物 B の生成、代謝物 B の加水分解による代謝物 C の生成若しくは代謝物 B のニトリル基のアミノメチレン基への還元による代謝物 D の生成、代謝物 D の加水分解による代謝物 E の生成及び更なる加水分解による代謝物 C の生成、又はイソキサフルトールのメチルスルホニル基の脱離による代謝物 F の生成であると考えられた。(参照 3～5、

7、11、12)

表3 尿及び糞中の主要代謝物 (%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	イソキサフルトール	代謝物
単回	1	雄	尿	ND	B(60.1)、C(1.0)
			糞	ND	B(19.4)、C(0.99)
		雌	尿	ND	B(58.8)
			糞	ND	B(18.8)、C(0.58)
	100	雄	尿	0.22	B(28.2)、C(1.2)、D(0.79)、F(0.11)
			糞	8.0	B(41.8)、C(2.4)、E(1.9)、F(1.9)、D(1.5)
		雌	尿	0.05	B(36.2)、D(2.3)、C(0.56)、F(0.42)
			糞	5.6	B(43.7)、C(2.0)、D(2.0)、E(1.3)、F(0.88)
反復	1	雄	尿	ND	B(63.8)、C(0.7)
			糞	ND	B(20.6)、C(0.58)、D(0.03)
		雌	尿	ND	B(63.9)、C(2.0)
			糞	ND	B(21.3)、C(0.57)

ND：検出されず

表4 肝臓中の主要代謝物 (%TRR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	代謝物
単回	1	雄	B(45.7)
		雌	B(58.4)
反復	1	雄	B(77.9)
		雌	B(33.0)

④ 排泄

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

投与放射能は投与後 168 時間において、低用量単回及び反復投与群では、尿中に 58.8～67.4%TAR、糞中に 24.0～26.9%TAR 排泄された。高用量単回投与群では、尿中に 31.4～41.2%TAR、糞中に 55.2～63.0%TAR 排泄された。イソキサフルトールは低用量では主に尿中、高用量では主に糞中に排泄された。

投与放射能の大部分は、低用量単回及び反復投与群では投与後 24 時間以内、高用量単回投与群では投与後 48 時間以内に排泄された。(参照 3～5、7、11、12)

表5 投与後168時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	排泄率		
				0-24 時間	0-48 時間	0-168 時間
単回	1	雄	尿	55.4	57.9	61.2
			糞	20.0	24.5	26.1
			ケージ洗浄液	/	/	7.68
			動物体*	/	/	4.33
		雌	尿	48.7	52.8	58.8
			糞	18.1	24.7	26.9
			ケージ洗浄液	/	/	11.4
			動物体*	/	/	3.36
	100	雄	尿	24.0	29.3	31.4
			糞	46.3	59.1	63.0
			ケージ洗浄液	/	/	1.48
			動物体*	/	/	1.48
		雌	尿	30.0	37.8	41.2
			糞	38.5	50.1	55.2
			ケージ洗浄液	/	/	0.63
			動物体*	/	/	1.79
反復	1	雄	尿	60.3	63.7	66.7
			糞	18.5	22.8	24.0
			ケージ洗浄液	/	/	6.13
			動物体*	/	/	2.62
		雌	尿	62.0	64.3	67.4
			糞	22.6	23.8	24.7
			ケージ洗浄液	/	/	6.44
			動物体*	/	/	1.04

*: 胃腸管及び内容物を含む。

/: 該当なし

(2) ラット②

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に ^{14}C -イソキサフルトールを低用量又は高用量で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 6 に記載されている。

臓器及び組織における残留放射能濃度は、低用量投与群においては、 T_{\max} 付近 (雄: 1 時間、雌: 0.5 時間) で最大となり、全ての臓器・組織において速やかに減少し、168 時間後には肝臓、腎臓及び皮膚で血漿を上回る残留放射能濃度が認められた。

高用量投与群においては、雄で血漿、肝臓、腎臓、脂肪及び肺、雌で肝臓及び腎臓において T_{\max} (雌雄: 1 時間) 付近、ほかの臓器及び組織で投与 24 時間後に最

大となり、低用量投与群に比べ吸収の遅延に伴い排泄の遅延が考えられた。

残留放射能濃度に顕著な雌雄差は認められなかった。(参照 11、13)

表 6 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近*	24 時間	168 時間
1	雄	肝臓(6.14)、腎臓(3.40)、甲状腺(1.34)、血漿(1.19)、血液(0.689)、カーカス ¹ (0.505)、肺(0.363)、心臓(0.284)、副腎(0.271)、生殖腺(0.216)、皮膚(0.212)	肝臓(1.14)、腎臓(0.441)、血漿(0.085)、血液(0.065)、皮膚(0.064)、心臓(0.035)、副腎(0.033)、肺(0.032)、カーカス(0.027)、甲状腺(0.023)	肝臓(0.688)、腎臓(0.297)、血液(0.027)、皮膚(0.018)、血漿(0.017)、心臓(0.010)、肺(0.009)、カーカス(0.008)、副腎(0.008)、脾臓(0.007)、筋肉(0.007)
	雌	肝臓(5.83)、腎臓(4.20)、血漿(0.815)、血液(0.486)、甲状腺(0.460)、生殖腺(0.263)、子宮(0.262)、肺(0.260)、心臓(0.232)、カーカス(0.200)	肝臓(1.10)、腎臓(0.803)、皮膚(0.099)、血漿(0.068)、血液(0.052)、心臓(0.031)、肺(0.031)、ハーダー腺(0.028)、子宮(0.026)、副腎(0.023)、生殖腺(0.020)、カーカス(0.020)	腎臓(0.685)、肝臓(0.565)、皮膚(0.082)、血液(0.014)、血漿(0.008)、カーカス(0.006)、心臓(0.005)、肺(0.005)、筋肉(0.004)
100	雄	腎臓(51.2)、肝臓(48.1)、血漿(23.8)、血液(13.0)、カーカス(7.08)、肺(6.78)、心臓(5.81)、副腎(4.70)、脂肪(4.63)、甲状腺(4.47)、皮膚(4.46)	血漿(20.9)、血液(16.2)、肝臓(9.63)、腎臓(8.36)、心臓(6.80)、肺(6.57)、副腎(6.09)、甲状腺(6.07)、皮膚(6.07)、ハーダー腺(5.29)	血液(3.76)、肝臓(3.25)、甲状腺(3.22)、腎臓(1.64)、血漿(1.60)、皮膚(1.07)、肺(1.07)、心臓(1.03)、脾臓(0.816)、筋肉(0.785)
	雌	腎臓(50.7)、肝臓(43.6)、血漿(12.0)、子宮(9.98)、血液(6.33)、皮膚(5.79)、肺(4.02)、生殖腺(3.68)、副腎(3.45)、心臓(2.96)、カーカス(2.75)	血漿(31.0)、血液(23.6)、肝臓(13.3)、腎臓(12.3)、肺(11.6)、子宮(11.1)、皮膚(10.5)、生殖腺(10.4)、心臓(9.72)、甲状腺(9.46)	血液(6.50)、甲状腺(6.46)、肝臓(4.27)、血漿(3.69)、腎臓(3.04)、皮膚(2.59)、肺(2.11)、心臓(1.77)、副腎(1.56)、カーカス(1.43)、子宮(1.43)

* : 1 mg/kg 体重投与群雄 : 1 時間、雌 : 0.5 時間、100 mg/kg 体重投与群雌雄 : 1 時間

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣をカーカスという(以下同じ。)

(3) ヤギ

泌乳期ヤギ（ザーネン種、1及び50 mg/kg 飼料投与群：一群1匹、10 mg/kg 飼料投与群：一群2匹）に、¹⁴C-イソキサフルトールを1、10及び50 mg/kg 飼料相当の用量で1日2回、7日間強制経口投与し、最終投与23.5時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

1～50 mg/kg 飼料の各投与群において、初回投与後24時間で、25.1～39.8%TARが尿及び糞中に排泄された。7日間投与後23.5時間では、1、10及び50 mg/kg 飼料投与群で糞中にそれぞれ31.0、26.0～28.3及び29.4%TAR、尿中にそれぞれ54.3、27.4～53.9及び27.1%TAR排泄された。

組織中で残留放射能濃度が高かったのは腎臓及び肝臓であり、それぞれ0.164～2.12 µg/g及び0.536～3.95 µg/g認められた。

乳汁中には、1 mg/kg 飼料投与群では放射能は検出されなかった。10 mg/kg 飼料投与群では0.060～0.095 µg/g、50 mg/kg 飼料投与群では0.159～0.350 µg/gの放射能が検出された。

10 mg/kg 飼料投与群の尿及び糞中代謝物は表7、組織及び乳汁中代謝物は表8に示されている。

尿、糞、組織及び乳汁中に未変化のイソキサフルトールは検出されなかった。代謝物としてB、D及びEが、それぞれ最大で85.8%TRR（肝臓）、18.3%TRR（乳汁）及び25.8%TRR（腎周囲脂肪）認められた。

ヤギにおける主要代謝経路は、イソキサゾール環の開裂によるBの生成、Bのニトリル基のアミノメチレン基への還元によるDの生成及び加水分解によるEの生成であると考えられた。（参照5、7、11、14）

表7 10 mg/kg 飼料投与群の尿及び糞中代謝物 (%TRR)

試料	B	D	E	未同定物質
尿	82.3 (44.3)	0.347 (0.187)	9.53 (5.14)	6.92 (3.73)
糞	65.1 (16.9)	3.65 (0.950)	20.3 (5.29)	9.91 (2.58)

() : %TAR

表 8 10 mg/kg 飼料投与群の組織及び乳汁中代謝物 (%TRR)

試料	B	D	E	未同定物質
肝臓	85.8 (1.80)	ND	12.4 (0.261)	ND
腎臓	82.0 (0.742)	ND	11.6 (0.105)	ND
筋肉	41.4 (0.109)	ND	12.6 (0.033)	22.1
腹腔脂肪	24.6 (0.017)	14.5 (0.010)	18.8 (0.013)	34.8 (0.024)
腎周囲脂肪	24.2 (0.015)	8.07 (0.005)	25.8 (0.016)	40.3 (0.025)
乳汁	41.7 (0.025)	18.3 (0.011)	15.0 (0.009)	20.0 (0.012)

ND : 検出されず
() : $\mu\text{g/g}$

(4) ニワトリ

産卵鶏（イサワーレン、投与群：一群 5 羽、対照群：1 羽）に、 ^{14}C -イソキサフルトールを 1 及び 10 mg/kg 飼料相当の用量で 14 日間カプセル経口投与し、最終投与 23.5 時間後にと殺して、動物体内運命試験が実施された。

10 mg/kg 飼料投与群の主要臓器・組織及び卵黄中の代謝物は表 9 に示されている。

初回投与後 24 時間に、1 及び 10 mg/kg 飼料相当投与群でそれぞれ 81.8 及び 69.6%TRR が排泄された。最終投与後 23.5 時間に排泄された放射能は、92.0～100%TRR であり、そのほとんどが排泄物中に認められた。

投与 14 日後の卵白中において、1 mg/kg 飼料相当投与群では放射能は検出されず、10 mg/kg 飼料相当投与群で 0.011 $\mu\text{g/g}$ 認められ、卵黄中では、1 及び 10 mg/kg 飼料相当投与群でそれぞれ 0.024 及び 0.146 $\mu\text{g/g}$ の残留放射能が認められた。卵中の放射能は 0.15%TRR 未満であった。

組織中で放射能濃度が高かったのは腎臓及び肝臓であり、それぞれ 0.055～0.155 $\mu\text{g/g}$ 及び 0.845～0.953 $\mu\text{g/g}$ 認められた。

各組織及び卵黄中に未変化のイソキサフルトールは検出されなかった。いずれの組織及び卵黄中でも代謝物 B が最大で 93.1%TRR（肝臓）認められ、ほかに代謝物 C が最大で 5.71%TRR（筋肉）、D が最大で 27.7%TRR（卵黄）及び E が最大で 48.6%TRR（筋肉）認められた。

ニワトリにおけるイソキサフルトールの主要代謝経路は、ラットにおける主要代謝経路と同じと考えられた。（参照 5～7、11、15）

表9 10 mg/kg 飼料投与群の主要臓器・組織及び卵黄中の代謝物 (%TRR)

試料	B	C	D	E	未同定物質
卵黄	26.3 (0.036)	ND	27.7 (0.038)	ND	58.4 (0.080)
肝臓	93.1 (0.887)	ND	ND	ND	7.03 (0.067)
腎臓	73.6 (0.114)	ND	ND	ND	18.7 (0.029)
筋肉	5.71 (0.002)	5.71 (0.002)	ND	48.6 (0.017)	51.4 (0.018)
脂肪	28.6 (0.008)	ND	ND	21.4 (0.006)	42.9 (0.012)
皮膚	54.4 (0.037)	ND	ND	ND	26.5 (0.018)

ND : 検出されず

() : µg/g

2. 植物体内運命試験

(1) とうもろこし①

土壌を充填した容器内にとうもろこし（品種：Pioneer Brand 3751）を播種し、¹⁴C-イソキサフルトールを 209 g ai/ha（1 倍量）若しくは 657 g ai/ha（3 倍量）の用量で植付け前土壌混和（PPI）又は 227 g ai/ha（1 倍量）若しくは 1,080 g ai/ha（5 倍量）の用量で出芽前土壌処理（PRE）し、播種 41 日後に青刈り茎葉、播種 138 日後に穀粒をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能濃度は表 10、1 倍量処理による各試料中の放射能分布及び代謝物は表 11 に示されている。

放射能の大部分はアセトニトリル及び水抽出液に回収され、処理方法の違いによって残留濃度に大きな差はなかった。

いずれの試料中にも未変化のイソキサフルトールは認められなかった。

PPI 及び PRE 処理区ともに、主要代謝物は C であり、ほかに B が僅かに認められた。（参照 5、11、16）

表 10 各試料中放射能濃度 (mg/kg)

処理区	処理量	処理後日数		
		41 日	138 日	
		青刈り茎葉	茎葉	穀粒
PPI	209	0.198	0.149	0.044
	657	0.800	0.661	0.152
PRE	227	0.228	0.120	0.039
	1,080	0.491	0.528	0.125

表 11 1 倍量処理による各試料中の放射能分布及び代謝物 (mg/kg)

処理後日数 (日)	試料	処理条件	総残留 放射能 (mg/kg)	イソキ サフル トール	代謝物		抽出残渣 (%TRR)
					B	C	
41	青刈り茎葉	PPI	0.198	ND	0.001	0.138	1.6
		PRE	0.228	ND	0.001	0.185	1.3
138	茎葉	PPI	0.149	ND	tr	0.109	9.7
		PRE	0.120	ND	tr	0.072	11.8
	穀粒	PPI	0.044	ND	0.004	0.035	7.5
		PRE	0.039	ND	tr	0.029	10.4

ND : 検出されず

tr : 痕跡程度

(2) とうもろこし②

土壌を充填した容器内にとうもろこし (品種 : hybridN58-D1) を播種し、2 葉期に ^{14}C -イソキサフルトールを 211 g ai/ha の用量で土壌処理し、処理 75 日後に青刈り茎葉、穂軸及び子実、処理 106 日後に茎葉及び穀粒をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表 12 に示されている。

いずれの部位においても、残留放射能の大部分が抽出された。

また、いずれの試料においても未変化のイソキサフルトールは認められず、代謝物 C が 10%TRR を超えて認められた。(参照 11、17)

表 12 各試料中の放射能分布及び代謝物 (%TRR)

採取時期	試料	総残留 放射能 (mg/kg)	抽出液			抽出残渣	
			イソキサ フルトール	B	C		
処理 75 日後	青刈り茎葉	0.081	92.9 (0.075)	ND	ND	67.2 (0.056)	7.1 (0.006)
	穂軸及び子実	0.010	96.3 (0.009)	ND	6.5 (<0.001)	60.9 (0.005)	3.7 (<0.001)
処理 106 日後	飼料用茎葉	0.120	87.9 (0.106)	ND	4.0 (0.005)	63.3 (0.076)	12.1 (0.015)
	穀粒	0.015	77.3 (0.012)	ND	9.8 (0.001)	63.0 (0.010)	22.7 (0.004)

ND : 検出されず (): mg/kg

(3) さとうきび

土壌を充填した容器内にさとうきび (品種 : SP 79-1011) を播種し、 ^{14}C -イソキ

サフルトールを 210 g ai/ha の用量で出芽前土壌処理又は 133 g ai/ha の用量で出芽後茎葉散布し、出芽前処理区では植付け 81 及び 95 日後、出芽後処理区では植付け 40 及び 95 日後に青刈り茎葉を、両処理区とも植付け 1 年後に茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表 13 に示されている。

植付け 40～95 日後の試料では、残留放射能濃度は 0.0065～0.176 mg/kg であったが、収穫期の残留放射能濃度は 0.0004～0.0008 mg/kg であった。いずれの試料中でも、代謝物 C が 10%TRR を超えて認められた。（参照 6、11、19）

表 13 各試料中の放射能分布及び代謝物 (%TRR)

処理区 (処理量)	試料採取 時期	総抽出 放射能 (mg/kg)	イソキサ フルトール	B	C	極性 代謝物	抽出残渣
出芽前 処理区 (200 g ai/ha)	植付 81 日後	0.119	ND	ND	85.9 (0.102)	9.8 (0.012)	4.3 (0.005)
	植付 95 日後	0.147	ND	ND	93.5 (0.138)	ND	6.5 (0.0096)
	植付 365 日後 ^a	0.0008	/	/	/	/	/
出芽後処 理区 (150 g ai/ha)	植付 40 日後	0.176	10.8 (0.0189)	2.2 (0.0039)	66.5 (0.117)	10.8 (0.019)	9.6 (0.017)
	植付 95 日後 ^a	0.0065	/	/	/	/	/
	植付 365 日後 ^a	0.0004	/	/	/	/	/

^a : 代謝物の分析は行われなかった。

ND : 検出されず / : 該当なし () : mg/kg

(4) 小麦

土壌を充填した容器内に小麦 (Mercia 及び Consort) を播種し、¹⁴C-イソキサフルトールを 55 又は 105 g ai/ha の用量で Zadoks scale 30 の時期に茎葉散布し、散布 41 日後 (青刈り期) に青刈り茎葉、93 日後 (成熟期) にわら及び穀粒、99 日後に刈株をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表 14 に示されている。

未変化のイソキサフルトールは青刈り茎葉にのみ検出された。主要代謝物は C であり、いずれの試料においても 10%TRR を超えて認められたほか、代謝物 B が青刈り茎葉において 10%TRR を超えて認められた。（参照 6、11、18）

表 14 各試料中の放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料採取時期		試料	総残留放射能 (mg/kg)	イソキサフルトール	B	C	抽出残渣
青刈り期	41 日	青刈り茎葉	0.172	6.5 (0.011)	20.9 (0.036)	65.0 (0.112)	7.6 (0.013)
成熟期	93 日	わら	0.107	ND	9.9 (0.011)	79.1 (0.084)	11.0 (0.012)
		穀粒	0.058	ND	ND	95.8 (0.155)	3.5 (0.002)
	99 日	刈株 ^a	0.078	/	/	/	/

^a : 代謝物の分析は行わなかった。

ND : 検出されず / : 該当なし () : mg/kg

(5) ポピー

土壌を充填した容器にポピー (品種 : Mieszko) を播種し、¹⁴C-イソキサフルトールを 108 g ai/ha の用量で播種 3 日後に土壌散布し、成熟期 (110 日後、BBCH89-92) に種子、さや及び茎葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表 15 に示されている。

未変化のイソキサフルトールはいずれの試料においても認められなかった。

いずれの試料においても主要代謝物は C で、10%TRR を超えて認められたほか、さや及び茎葉に代謝物 B が認められた。また、4 種の未同定化合物が、種子に検出されたが、いずれも 2.5~7.1 %TRR (0.001~0.004 mg/kg)であった。(参照 11、20)

表 15 各試料中の放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能 (mg/kg)	イソキサフルトール	B	C	抽出残渣
種子	0.056	ND	ND	66.0 (0.037)	8.5 (0.005)
さや	0.779	ND	2.1 (0.016)	94.3 (0.734)	2.2 (0.017)
茎葉	0.725	ND	3.6 (0.026)	88.7 (0.643)	3.2 (0.023)

ND : 検出されず () : mg/kg

(6) HPPD 阻害除草剤耐性遺伝子組換えだいず

土壌を充填した容器に HPPD 阻害除草剤耐性遺伝子組換えだいず (品種 : FG72

Glytol Soybean、イベント:FG72)を播種し、¹⁴C-イソキサフルトールを 330 g ai/ha の用量で出芽前に土壌全面又は出芽後の開花期に植物全体に散布し、出芽前処理区においては、処理 57 及び 189 日後に、出芽後処理区においては処理 17 及び 132 日後に青刈り茎葉、茎葉及び子実をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び代謝物は表 16 に示されている。

出芽前処理区において、いずれの試料においても未変化のイソキサフルトールは認められなかった。処理 189 日後の子実及び茎葉の主要代謝物は C で、ほかに子実では代謝物 B、茎葉では代謝物 B 及び G が 10%TRR を超えて認められた。青刈り茎葉の主要代謝物は G で、ほかに代謝物 B 及び C が 10%TRR を超えて認められた。

出芽後処理区において、未変化のイソキサフルトールは処理 132 日後の子実には認められず、青刈り茎葉及び処理 132 日後の茎葉に 72 及び 25%TRR 認められた。処理 17 日後の青刈り茎葉の主要代謝物は B、処理 132 日後の子実及び茎葉の主要代謝物は B 及び C であった。(参照 11、21)

表 16 各試料中の放射能分布及び代謝物 (%TRR)

処理区	処理後日数 (日)	試料	総残留 放射能 (mg/kg)	イソキ サフル トール	代謝物			抽出 残渣
					B	C	G	
出芽前 処理区	74	青刈り茎葉	0.268	ND	13 (0.038)	27 (0.078)	53 (0.154)	7 (0.021)
	189	茎葉	0.492	ND	13 (0.062)	56 (0.278)	13 (0.066)	2 (0.008)
		子実	0.149	ND	17 (0.027)	66 (0.105)	8 (0.013)	5 (0.008)
出芽後 処理区	17	青刈り茎葉	13.1	72 (7.76)	18 (1.94)	6 (0.627)	ND	0.50 (0.054)
	132	茎葉	1.78	25 (0.411)	21 (0.334)	38 (0.608)	3 (0.055)	2 (0.031)
		子実	0.259	ND	24 (0.061)	62 (0.160)	8 (0.020)	3 (0.008)

ND: 検出されず (): mg/kg

(7) レタス、ソルガム、はつかだいこん、からしな及び小麦

¹⁴C-イソキサフルトールを 200 g ai/ha の用量で土壌処理し、処理 34 日後にレタス、ソルガム及びはつかだいこん、処理 123 日後にからしな、はつかだいこん及び小麦、処理 365 日後にレタス、ソルガム及びはつかだいこんを植付け、それぞれ未成熟期及び成熟期に試料を採取して、後作物における植物体内運命試験が実施された。

最も総残留放射能濃度が高かったのは、処理 34 日後に植付けた未成熟ソルガムの茎葉であった (0.126~0.241 mg/kg)。

未変化のイソキサフルトールは、いずれの試料からも検出されなかった。

各試料中の主要成分は代謝物 C で、処理 34 日後に植付けたレタス、ソルガム及びはつかだいこんで 36.8~100%TRR (0.007~0.241 mg/kg)、処理 123 日後に植付けたからしな、はつかだいこん及び小麦で 55.6~73.8%TRR (0.005~0.031 mg/kg)、処理 365 日後に植付けたレタス、ソルガム及びはつかだいこんで 6.9~65.5%TRR (0.002~0.019 mg/kg) 認められた。ほかに代謝物 B が処理 34 日後に植付けたレタス、ソルガム及びはつかだいこんに 5.3~26.3%TRR (0.001~0.005 mg/kg) 認められた。ソルガムの茎葉においてのみ、未同定代謝物が 0.01 mg/kg を超えて認められた。(参照 4、7、11、34)

植物におけるイソキサフルトールの主要代謝経路は、加水分解によるイソキサゾール環の開裂による代謝物 B の生成、さらに加水分解され代謝物 C が生成されると考えられた。また、だいず(遺伝子組換え)においては、代謝物 B のアミド化による代謝物 G の生成も考えられた。

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

砂壤土(米国)及び埴土(英国)に¹⁴C-イソキサフルトールを 0.2 mg/kg 乾土となるように添加し、好氣的条件下で、21℃の暗条件下、最長 12 か月間インキュベートして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

各土壌における放射能分布及び分解物は表 17、イソキサフルトール並びに分解物 B 及び C の推定半減期は表 18 に示されている。

土壌から抽出された放射能は、試験開始時に砂壤土及び埴土でそれぞれ 104 及び 87.5% TAR であったが、試験終了時にはそれぞれ 56.4 及び 32.2% TAR に減少した。非抽出性放射能は、砂壤土で最大 18.9% TAR、埴土で最大 27.2% TAR 認められた。

揮発性物質としては、¹⁴CO₂ が砂壤土及び埴土でそれぞれ最大 14.1 及び 36.7% TAR 認められた。

未変化のイソキサフルトールは砂壤土で処理 1 か月後、埴土で処理 14 日以降には検出されなかった。主要分解物は B 及び C であり、砂壤土ではそれぞれ最大で 79.8 及び 64.6% TAR、埴土ではそれぞれ最大で 52.3 及び 31.0% TAR に達した。試験終了時には分解物 B が 5.85~11.6% TAR 存在した。

好氣的土壌中運命試験における主要分解経路は、加水分解によるイソキサゾール環の開裂による分解物 B の生成、B の加水分解による C の生成及び CO₂ への無機化であると考えられた。(参照 2、7、11、22)

表 17 各土壌における放射能分布及び分解物 (%TAR)

土壌	処理後日数 又は月数	抽出放射能			CO ₂	抽出残渣	
		イソキサフルトール	B	C			
砂壤土	0	104	90.3	13.9	<0.01	ND	1.29
	1日	102	55.6	45.6	<0.01	0.10	4.06
	7日	93.6	7.13	79.8	6.25	0.13	7.36
	14日	87.1	6.49	66.4	12.3	1.08	6.75
	1月	80.2	<0.01	18.4	61.8	3.55	12.3
	3月	72.1	<0.01	15.2	56.8	4.57	11.3
	6月	73.8	<0.01	9.17	64.6	6.96	15.1
	9月	60.1	<0.01	6.68	52.5	9.69	18.9
	12月	56.4	<0.01	5.85	46.5	14.1	15.4
埴土	0	87.5	69.4	18.1	<0.01	ND	6.32
	1日	74.1	44.0	30.1	<0.01	0.20	7.33
	7日	66.6	8.18	52.3	6.08	0.02	6.83
	14日	58.9	<0.01	47.3	11.6	0.25	10.3
	1月	58.9	<0.01	28.4	30.4	2.24	18.5
	2月	49.8	<0.01	18.8	31.0	9.13	20.4
	3月	41.0	<0.01	17.4	17.4	15.5	23.0
	6月	32.0	<0.01	14.8	9.94	31.1	27.2
	12月	32.2	<0.01	11.6	10.2	36.7	22.3

ND：検出されず

表 18 イソキサフルトール並びに分解物 B 及び C の推定半減期

	イソキサフルトール (時間)	分解物 B (日)	分解物 C (日)
砂壤土	29.8	19.7	977
埴土	56.2	37.2	289

(2) 好氣的湛水土壌中運命試験

2種類の底質(英国)を水深6cmに湛水し、¹⁴C-イソキサフルトールを17.6 µg (200 g ai/ha 相当)添加し、20±2°Cの暗条件下で最長100日間インキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び分解物は表19、イソキサフルトール、分解物B及びDの推定半減期は表20に示されている。

水相中の放射能は、添加14日後で49.1~63.5%TARとなり、添加100日後には22.4~41.2%TARに減少した。土壌中非抽出性放射能は添加100日後には18.9~22.8%TARに増加した。

未変化のイソキサフルトールは水相中にのみ検出されたが、試験開始7日後以降は検出されなかった。主要分解物はB及びDであり、水相では最大で分解物Bが52.1~63.9%TAR、分解物Dが15.2~20.4%TAR、底質では最大で分解物Bが22.9

～38.9%TAR、分解物 D が 7.28～13.6%TAR 認められた。ほかに水相及び底質で分解物 C 及び E が検出された。

イソキサフルトールの好氣的湛水土壌における推定分解経路は、加水分解によるイソキサゾール環の開裂による分解物 B の生成、B の加水分解による C の生成、又はイソキサフルトール若しくは B から D の生成及び D の加水分解による E の生成であり、最終的に CO₂ への無機化であると考えられた。（参照 7、11、23）

表 19 各試料中の放射能分布及び分解物 (%TAR)

水/底質系	処理後 日数	試料	抽出放 射能	イソキ サフル トール	B	C	D	E	CO ₂	抽出 残渣
Manningtree 系	0	水相	96.3	84.4	11.8	ND	ND	ND	0	/
		底質	0.76	NA	NA	NA	NA	NA		
	24 時間	水相	74.9	31.9	38.0	ND	3.16	1.83	0.01	/
		底質	18.5	ND	9.53	ND	8.94	ND		
	48 時間	水相	74.4	6.04	52.1	0.24	15.2	0.47	0	/
		底質	20.3	ND	11.4	ND	8.94	ND		
	7 日	水相	63.7	ND	51.1	ND	8.93	3.68	0.01	/
		底質	25.9	ND	17.7	ND	7.42	0.83		
	14 日	水相	49.1	ND	36.1	ND	9.87	3.09	0.02	/
		底質	34.5	ND	20.5	ND	13.6	0.42		
	60 日	水相	27.4	ND	23.3	0.55	3.03	0.57	0.06	/
		底質	49.9	ND	38.9	0.63	8.82	1.54		
	100 日	水相	22.4	ND	18.1	1.92	1.99	0.28	0.07	/
		底質	50.6	ND	38.0	1.56	9.55	1.51		
River Roding 系	0	水相	97.4	82.6	14.5	ND	ND	0.37	0	/
		底質	0	NA	NA	NA	NA	NA		
	24 時間	水相	82.0	10.2	63.9	ND	7.47	0.51	0	/
		底質	12.2	ND	6.39	ND	5.80	ND		
	48 時間	水相	81.5	8.11	53.2	ND	17.3	2.89	0	/
		底質	12.5	ND	7.08	ND	4.46	0.87		
	7 日	水相	71.0	ND	47.2	ND	20.4	3.36	0.01	/
		底質	18.7	ND	11.8	ND	5.94	0.88		
	14 日	水相	63.5	ND	44.9	ND	13.9	4.73	0.03	/
		底質	23.3	ND	15.6	ND	7.28	0.44		
	60 日	水相	41.6	ND	27.6	5.56	4.74	3.07	0.28	/
		底質	32.6	ND	21.4	3.43	5.61	1.96		
	100 日	水相	41.2	ND	27.6	7.10	3.10	2.44	0.27	/
		底質	33.8	ND	22.9	3.71	4.33	2.48		

NA：分析せず ND：検出されず /：該当なし

表 20 イソキサフルトール、分解物 B 及び D の推定半減期 (日)

水/底質系		イソキサフルトール	分解物 B	分解物 D
Manningtree 系	水/底質系全体	0.5	703	97
	水相	0.5	66	36
River Roding 系	水/底質系全体	0.6	255	52
	水相	0.6	89	36

(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験

底質土壌 (英国) を水深 6 cm に湛水し、¹⁴C-イソキサフルトールを 1.95 mg/kg 乾土 (200 g ai/ha 相当) の用量で添加し、窒素通気下、20°C の暗条件下で、最長 365 日インキュベートして、嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

各試料中の放射能分布及び分解物は表 21、イソキサフルトール並びに分解物 B 及び D の推定半減期は表 22 に示されている。

水相中の放射能は、速やかに底質に移動した。底質中の放射能は添加 1 日後には 15.3% TAR に増加した。添加 28 日後には定常状態に達し、水相中に 26.5% TAR、底質中に 73.4% TAR 認められた。

未変化のイソキサフルトールは試験開始後水相中にのみ検出されたが、試験開始 6 時間後には検出されなかった。主要分解物は B 及び D であった。分解物 B は、水相中では添加 6 時間後に最大 69.1% TAR に達した後減少し、底質中では添加 183 日後に 57.1% TAR に達した。分解物 D は水相中には添加 6 時間後に最大 25.1% TAR 認められ、底質中では添加 56 日後に最大 9.74% TAR に達した。水相及び底質で分解物 C が最大 1.31% TAR 認められ、ほかに分解物 E が検出された。揮発性成分は 365 日後に最大 0.08% TAR 認められた。

イソキサフルトールの嫌氣的湛水土壌における推定分解経路は、加水分解によるイソキサゾール環の開裂による分解物 B の生成、B の加水分解による C の生成、又はイソキサフルトール若しくは B からの D の生成及び D の加水分解による E の生成であり、最終的に結合性残留物の生成であると考えられた。(参照 2、7、11、24)

表 21 各試料中の放射能分布及び分解物 (%TAR)

処理後 日数	試料	抽出放射能					抽出残渣
		抽出放射能	イソキサフルトール	B	C	D	
0	水相	96.9	43.3	53.6	ND	ND	/
	底質	1.89	NA	NA	NA	1.25	0.18
6 時間	水相	94.2	ND	69.1	ND	25.1	/
	底質	8.28	ND	5.31	ND	2.97	0.99
1 日	水相	88.0	ND	65.2	ND	22.7	/
	底質	14.3	ND	9.97	ND	4.33	0.96
7 日	水相	52.7	ND	41.8	ND	10.9	/
	底質	43.6	ND	33.6	ND	9.67	4.00
28 日	水相	26.5	ND	24.2	ND	2.34	/
	底質	66.4	ND	55.5	0.67	9.06	7.01
56 日	水相	27.5	ND	24.8	ND	1.20	/
	底質	62.8	ND	50.7	0.28	9.74	8.50
183 日	水相	25.5	ND	24.0	0.45	1.04	/
	底質	65.3	ND	57.1	ND	6.95	10.9
274 日	水相	28.1	ND	27.8	0.12	0.22	/
	底質	62.0	ND	55.5	0.92	3.96	12.8
365 日	水相	22.6	ND	22.6	ND	ND	/
	底質	63.7	ND	54.4	1.31	3.13	17.0

NA : 分析せず ND : 検出されず / : 該当なし

表 22 イソキサフルトール並びに分解物 B 及び D の推定半減期

	イソキサフルトール (時間)	分解物 B (日)	分解物 D (日)
水/底質系全体	<2	/	131
水相	<2	316	48
底質	/	/	235

/ : 該当なし

(4) 土壌表面光分解試験

砂壤土 (米国) に ^{14}C -イソキサフルトールを 9.24 mg/kg 乾土の用量で添加し、キセノンランプ光 (光強度 : 257 W/m²、測定波長 : 290 nm 以下の波長をカット) で最長 31 日間照射 (光条件 : 16.1 時間明/7.9 時間暗) して、土壌表面光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設けられた。

光照射区において、主要分解物は B 及び C で、分解物 B は 7 日後に最大 78.8% TAR、分解物 C は 31 日後に最大 25.8% TAR 認められた。

暗所対照区において、主要分解物は分解物 B 及び C で、分解物 B は 7 日後に最大 69.7% TAR、分解物 C は 31 日後に最大 36.8% TAR 認められた。

光照射区及び暗対照区で、推定半減期はそれぞれ 22.8 及び 19.7 時間と大きな差はなく、光照射は分解速度に影響しないと考えられた。(参照 2、7、11、25)

(5) 土壤吸着試験

① イソキサフルトール

5 種類の土壤 [砂壤土 (米国) 並びに砂土、壤土及びシルト質埴土 (いずれも英国)] に ^{14}C -イソキサフルトールを添加して、土壤吸着試験が実施された。

イソキサフルトールの Freundlich 吸着係数 $K_{\text{F}}^{\text{ads}}$ は 0.51 (砂土) ~14.4 (壤土) で、有機炭素含有率により補正された吸着係数 $K_{\text{F}}^{\text{ads}_{\text{oc}}}$ は 93~165 (いずれも壤土) であった。(参照 7、11、26)

② 分解物 B 及び C

5 種類の土壤 [埴土、砂土、壤質砂土、シルト質壤土及び壤土 (いずれも米国)] に ^{14}C -[B]又は ^{14}C -[C]を添加して、分解物 B 及び C の土壤吸着試験が実施された。

分解物 B の Freundlich 吸着係数 $K_{\text{F}}^{\text{ads}}$ は 0.44 (砂土) ~6.71 (壤土) で、有機炭素含有率により補正された吸着係数 $K_{\text{F}}^{\text{ads}_{\text{oc}}}$ は 94 (埴土) ~159 (壤質砂土) であった。また、分解物 C の Freundlich 吸着係数 $K_{\text{F}}^{\text{ads}}$ は 0.31 (砂土及び壤質砂土) ~1.15 (壤土) で、有機炭素含有率により補正された吸着係数 $K_{\text{F}}^{\text{ads}_{\text{oc}}}$ は 23 (壤土) ~100 (シルト質壤土) であった。(参照 7、11、27、28)

(6) 土壤溶脱性試験

5 種類の土壤 [砂土、埴壤土、シルト質埴土及び壤土 (いずれも英国) 並びに砂壤土 (米国)] に ^{14}C -イソキサフルトールを 0.089 mg/kg 乾土の用量で添加し、20°C の暗条件下で推定半減期が求められた。また、それぞれの土壤における推定半減期まで 22°C の暗条件下でエージングした後、カラム (36 cm 長) の上端に 6 cm まで積層し、0.01M 塩化カルシウム水溶液を流下して、溶脱性試験が実施された。

土壤中推定半減期は砂壤土、シルト質埴土、埴壤土、壤土及び砂土で、それぞれ 44.6、13.5、9.79、32.6 及び 5.49 時間であった。

いずれの土壤も最表層 (0~6 cm) の放射能が最も多かった。

砂壤土、埴壤土及び砂土では、溶出液中に 50.5~91.1% TAR 認められた。未変化のイソキサフルトールは、カラムの上部 12 cm までに認められ、全ての土壤において分解物 B が溶出液中に検出 (43.7~91.1% TAR) されたほか、分解物 C は砂壤土の溶出液中に 6.82% TAR 認められた。

シルト質埴土ではカラム上部から 18 cm 付近まで分解物 B 及び C が、壤土では 24 cm 付近まで分解物 B が存在した。また、分解物 C は壤土では 0.32% TAR、分解物 D はシルト質壤土で 0.66% TAR、壤土で 0.34% TAR 認められた。(参照 2、7、11、29)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 5 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (イミダゾール緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に ^{14}C -イソキサフルトールを 3 mg/L となるように添加し、暗条件下、25°C で最長 24 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

イソキサフルトールの推定半減期は、pH 5、7 及び 9 において、それぞれ 11.1 日、20.1 時間及び 3.2 時間と考えられた。

イソキサフルトールはイソキサゾール環の加水分解により容易に開裂し、分解物 B が生成されると考えられた。

分解物 B はいずれの pH においても安定であった。(参照 2、7、11、30)

(2) 水中光分解試験

クエン酸緩衝液 (pH 5) に ^{14}C -イソキサフルトールを 3 mg/L となるように添加し、25°C で最長 54 時間、キセノン光 (光強度: 612 W/m²、測定波長: 290 nm 以下をフィルターでカット) を照射して水中光分解試験が実施された。また、暗対照区が設けられた。

イソキサフルトールはクエン酸緩衝液中で速やかに光分解し、54 時間後には 39.3% TAR に減少した。

光照射区では未同定分解物が最大 16.8% TAR 認められた。ほかに、分解物 B 及び C がそれぞれ最大 2.7 及び 2.8 % TAR 認められた。

暗対照区では、添加 54 時間後に未変化のイソキサフルトールが 89% TAR 以上残存し、ほかに分解物 B、C 及び D が認められた。

イソキサフルトールの推定半減期は 40 時間 (東京春の太陽光換算値: 11 日) であった。

イソキサフルトールの水中における主要水中光分解経路は、イソキサゾール環の開裂による分解物 B の生成、B の加水分解による C の生成であり、ほかに B のアミノ化による D の生成であると考えられた。(参照 2、7、11、31)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については参照した資料に記載がなかった。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

海外においてイソキサフルトール耐性遺伝子組換えだいず (イベント: FG72) を用いてイソキサフルトール及び代謝物 B を分析対象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。イソキサフルトール及び代謝物 B の合計の最大残留量は、散布 72 日後に収穫されただいず (種子) の 0.032 mg/kg であった。

(参照 11、32、33)

(2) 畜産物残留試験

① ウシ

泌乳牛（ホルスタイン種、試験群一群雌 4 頭、対照群雌 2 頭）に、イソキサフルトールを 42 日間カプセル経口 [4.6 (1 倍量)、13.8 (3 倍量) 及び 46 (10 倍量) mg/kg 飼料相当] 投与して、畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

46 mg/kg 飼料投与群では、いずれの試料においても、未変化のイソキサフルトールは定量限界（乳汁：0.02 µg/g 並びに肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪：0.05 µg/g）未満であった。

代謝物 B は、乳汁中では投与開始 25 日後に最大 0.036 µg/g、腎臓及び肝臓においてはそれぞれ最大 0.503 及び 1.84 µg/g 認められたが、筋肉及び脂肪では定量限界未満であった。

代謝物 D は、乳汁中に投与開始 33 日後に最大 0.029 µg/g、脂肪、腎臓及び肝臓においてそれぞれ最大 0.090、0.060 及び 0.810 µg/g 認められたが、筋肉において定量限界未満であった。

代謝物 E は、肝臓中に最大 0.068 µg/g 認められたが、筋肉、脂肪及び腎臓において定量限界未満であった。（参照 7、11、35）

② ニワトリ

産卵鶏（レグホン種、試験群一群雌 5 羽、対照群雌 15 羽）に、イソキサフルトールを 42 日間カプセル経口 [0.18 (1 倍量)、0.54 (3 倍量) 及び 1.8 (10 倍量) mg/kg 飼料相当] 投与して、畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

1.8 mg/kg 飼料投与群で、肝臓、筋肉及び皮膚（脂肪を含む。）において未変化のイソキサフルトールは定量限界（0.05 µg/g）未満であり、代謝物 B は肝臓において最大 0.645 µg/g 認められたが、卵、筋肉及び皮膚（皮下脂肪含む。）において定量限界（0.05 µg/kg）未満であった。（参照 7、11、36）

7. 一般薬理試験

イソキサフルトールのラット、マウス、モルモット、ウサギ及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 23 に示されている。（参照 11、37）

表 23 一般薬理試験

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢 神経 系	一般状態及 び行動	ICR マウス	雌雄 各 5	0、20、200、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	自発運動量	ICR マウス	雄 5	0、20、200、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	体温	SD ラット	雄 5	0、20、200、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
骨格筋系	ICR マウス	雄 5	0、20、200、 2,000 (経口)	200	2,000	懸垂時間の 軽度延長	
自律 神経 系	瞳孔径	SD ラット	雄 5	0、20、200、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
	摘出回腸 運動	Hartley モルモ ット	雄 4	0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ 、 10 ⁻⁴ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	回腸収縮誘発 (単独)、 ACh 及び His 収縮を抑制
呼吸・循環器系	ビーグ ル犬	雄 3	0、3、10、30 (静脈内)	30	—	影響なし	
消化 器 系	胃腸管内 輸送能	ICR マウス	雄 5	0、20、200、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
血液凝固系	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、20、200、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし	

溶媒：ポリエチレングリコール
—：最小作用量は設定されず。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (原体)

イソキサフルトール (原体) の急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 24 に示されている。(参照 5、32、33、34)

表 24 急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	雌雄：症状及び死亡例なし
経皮 ^a	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	雌雄：症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雄：肺に経度うっ血（1 例）、 死亡例なし 雌：症状及び死亡例なし
		>5.23	>5.23	

^a：溶媒：0.5%CMC

（2）急性毒性試験（代謝物）

イソキサフトール（代謝物）の急性経口毒性試験が実施された。結果は表 25 に示されている。（参照 5、35、36、37）

表 25 急性経口毒性試験結果概要（代謝物）

検体	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 B	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	5,000 mg/kg 体重（雌雄）：眼瞼下垂、 立毛、自発運動低下、緩徐呼吸、呼吸困 難、触診時の冷感、振戦 雌雄：5,000 mg/kg で死亡例
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	2,000 mg/kg 体重以上（雌雄）：立毛 2,710 mg/kg 体重以上（雄）及び 3,690 mg/kg 体重以上（雌）：円背位 雌雄：3,690 mg/kg 体重以上で死亡例 3,690 mg/kg 体重以上（雌雄）：自発運 動低下
代謝物 C	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	5,000 mg/kg 体重：呼吸困難、立毛、被 毛の汚れ（雌雄）、粘液便（雄）、流涎、 異常呼吸音、円背位、自発運動低下（雌） 雌雄：死亡例なし

溶媒：0.5%MC

（3）急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口（原体：0、125、500 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

死亡例はなく、自発運動量、FOB を含めた各検査において、検体投与の影響は認められなかった。投与 14 日後に、500 mg/kg 体重以上投与群の雄で着地開脚幅の減少が認められたが、他の時期には認められなかったこと、90 日間亜急性神経毒性試験[10. (5)]において同様の変化が認められなかったこと等から、検体投与の影響

ではないと考えられた。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 5、38）

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対し軽微な刺激性が認められたが、皮膚に対しては刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 変法及び Maximization 法）が実施された。その結果、皮膚感作性は認められなかった。（参照 5、39～42）

10. 亜急性毒性試験

(1) 42 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料²＞

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、25、100、400 及び 1,000 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 42 日間亜急性毒性試験が実施された。各投与群とも、42 日間検体を混餌投与後、49 日間の回復期間が設けられ、回復期間終了時に病理組織学的検査が実施された。

表 26 42 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (mg/kg 体重/日)		25	100	400	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	25.0	100	402	999
	雌	25.1	99.7	402	990

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で尿中総還元物質の陽性反応が見られた。これはイソキサフルトールの投与により、チロシン代謝物（フェノール類）の尿中への排泄量が増加したことが関連していると考えられた。（参照 5、7、11、51）

² 検査項目がガイドラインを充足していないこと等から参考資料とした。

表 27 42 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 0～6 週） ・WBC 減少 ・クロール及び A/G 比減少 ・TP 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少（投与 1 週以降） ・WBC 減少 ・TP 増加
400 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Hb 減少及び PT 延長 ・角膜上皮空胞化^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 0～6 週） ・Glu、A/G 比減少 ・角膜上皮肥厚^a
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・尿 pH 低下 ・角膜炎[#]（眼科学的検査） ・角膜上皮肥厚^b、角膜上皮下の間質線維芽細胞反応^c及び角膜実質血管新生 	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜混濁[#]及びゴースト血管^{#e}（眼科学的検査） ・角膜上皮空胞化^d
25 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Glu 減少 ・角膜混濁[#]、角膜血管新生[#]及びゴースト血管^{#e}（眼科学的検査） 	25 mg/kg 体重/日 毒性所見なし

#：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

a：400 mg/kg 体重/日投与群で認められた。

b：100 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群で認められた。

c：100 及び 400 mg/kg 体重/日投与群で認められた。

d：100 mg/kg 体重/日投与群で認められた。

e：角膜混濁及び血管新生後、血球細胞を持たなくなった血管が残存した状態。

（2）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、1、3、10 及び 100 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 28 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (mg/kg 体重/日)		1	3	10	100
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.0	3.0	9.8	99.1
	雌	1.0	2.9	9.9	98.7

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

血液中チロシン濃度の増加が 1 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 3 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で認められ、チロシン濃度の増加に関連すると考えられる所見として、眼科学的検査及び病理学的検査で 10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雌で眼（角膜）に変化が認められた。

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雌で角膜混濁、Lym 減少等が認められたので、無毒性量は雄で 3.0 mg/kg 体重/日、雌で 9.9 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 5、7、11、49、50）

表 29 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ PLT 減少 ・ 尿 pH 低下、尿比重増加 ・ 肝及び腎絶対及び比重量³増加 ・ 角膜炎（眼科学的検査） ・ 角膜上皮表層剥離、肥厚、壊死及び炎症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Lym 減少、PT 延長 ・ Chol 増加 ・ 尿 pH 低下 ・ 角膜混濁、血管新生及び虹彩炎（眼科学的検査）[#] ・ 角膜上皮表層剥離、空胞化及び炎症[§]、角膜上皮線維芽細胞反応並びに角膜実質血管新生
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ WBC、Lym 減少 ・ 角膜混濁、血管新生及び虹彩炎（眼科学的検査）[#] ・ 小葉中心性肝細胞肥大[♭] ・ 角膜上皮空胞化、角膜上皮線維芽細胞反応及び角膜実質血管新生[♭] 	10 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
3 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

[#]：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

[§]：統計学的な有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。

[♭]：10 mg/kg 体重/日投与群で、統計学的有意差なし。

（3）28 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料⁴＞

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、175、700、2,800 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量は表 30 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 30 28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		175 ppm	700 ppm	2,800 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29.4	121	475	1,140
	雌	34.7	143	534	1,350

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。（参照 5、7、11、52）

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

⁴ 血液学的検査が実施されていないため参考資料とした。

表 31 28 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> TP 増加 脾髄外造血亢進[§] 	<ul style="list-style-type: none"> TP 増加 肝細胞壊死[§]（炎症性細胞浸潤を伴う） 脾髄外造血亢進[§]
2,800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ALT 及び AST 増加 肝細胞壊死（炎症性細胞浸潤を伴う） 	
700 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ALT 増加 肝絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大
175 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 	175 ppm 毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（４）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、50、1,000 及び 2,000 ppm、平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 32 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	1,000 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.6	170	324
	雌	8.7	181	376

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 投与群の雌で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 50 ppm (7.6 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (181 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 5、7、11、52、93）

表 33 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ALT、AST 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ALT、AST、CPK 及び Cre 増加 肝絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

(5) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（原体：0、25、250及び750 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量は表34参照）投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表34 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (mg/kg 体重/日)		25	250	750
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	25.1	253	756
	雌	25.1	249	746

750 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制（投与2週以降）が認められた。自発運動量、FOB及び神経組織病理学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、雄で253 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量746 mg/kg 体重/日であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照4、5、7、11、54）

(6) 21日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌雄各8匹）を用いた経皮（原体：0、10、100及び1,000 mg/kg 体重/日、8時間/日、7日/週）投与による21日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌1例で、投与部分の皮膚の変化（軽微な紅斑及び落屑）が認められた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝絶対及び比重量増加が認められた。

本試験における無毒性量は、雄で本試験の最高用量1,000 mg/kg 体重/日、雌で100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照5、49）

(7) 90日間亜急性毒性試験（代謝物C、ラット）

SDラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（代謝物C：0、1,200、4,800及び12,000 ppm、平均検体摂取量は表35参照）投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

表35 90日間亜急性毒性試験（代謝物C、ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,200 ppm	4,800 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	73.2	306	769
	雌	93.1	371	952

いずれの試験群においても検体投与の影響は認められなかったため、本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量12,000 ppm（雄：769 mg/kg 体重/日、

雌：952 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 11、57）

1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、240、1,200、12,000 及び 30,000 ppm、平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された⁵。

表 36 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		240 ppm	1,200 ppm	12,000 ppm	30,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.56	44.8	453	1,270*
	雌	8.41	45.3	498	1,250

*：投与 26 週まで。

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

30,000 ppm 投与群の雄は、歯茎の蒼白化が認められ、体重減少及び重篤な貧血症状を示し、全身状態が悪化したため、試験 26 週で全例切迫と殺された。

12,000 ppm 以上投与群の雌雄で尿中総還元物質の陽性反応が見られた。これはイソキサフルトールの投与により、チロシン代謝物（フェノール類）の尿中への排泄量が増加したことが関連していると考えられた。

本試験において、1,200 ppm 以上投与群の雄で腎絶対及び比重量増加、同投与群の雌でハプトグロビン増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 240 ppm（雄：8.56 mg/kg 体重/日、雌：8.41 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2～5、7、11、58）

⁵ 30,000 ppm 投与群の雄については、全例に重篤な貧血が認められたため、投与 26 週後に切迫と殺された。

表 37 1 年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
30,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺（全例、26 週） ・体重減少（投与 0～2 週）及び体重増加抑制（投与 0～26 週） ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・A/G 比減少 ・尿タンパク増加[§] ・小葉中心性肝細胞染色性変化^{§、b} ・肝小葉中心性グリコーゲン消失[§] ・肝及び脾[§] 髓外造血 ・精巣精細管多核細胞[§] 及び精子形成低下[§] ・精巣上体円形精子細胞[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少（投与 0～2 週） ・尿タンパク増加 ・腎絶対及び比重量増加 ・甲状腺ろ胞細胞肥大
12,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・TP、Alb 及びカルシウム減少 ・ALP、5NT 及び ALT 増加 ・尿中ケトン体増加 ・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加^a ・肝細胞肥大[#] ・小葉中心性肝細胞壊死及び線維化[§] ・甲状腺ろ胞上皮細胞肥大[§] ・胸腺退縮 ・胸骨[§] 及び大腿骨骨髓造血亢進[#] 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（0～26 週以降） ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・PLT 増加 ・TP、Alb、A/G 比及びカルシウム減少 ・ALP、5NT 及び ALT 増加 ・尿中ケトン体増加 ・肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・肝細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞染色性変化^b ・肝細胞空胞化[#] ・胸腺退縮[§] ・大腿骨骨髓造血亢進[§]
1,200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・腎絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ハプトグロビン増加
240 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注：30,000 ppm 投与群の雄の病理組織学所見は投与 27 週後に実施された。

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

#：12,000 ppm 投与群では統計学的有意差なし。

a：12,000 ppm 投与群のみ認められた。

b：粗面小胞体の集簇及び移動した状態

（2）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（発がん性群：一群雌雄各 75 匹、慢性毒性群：一群雌雄各 10 匹、回復群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、0.5、2.0、20 及び 500 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。回復群 10 匹は検体投与 52 週後に 8 週間の回復期間が設けられた。

表 38 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (mg/kg 体重/日)		0.5	2.0	20	500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.5	2.0	20.0	502
	雌	0.5	2.0	20.1	502

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に、検体投与により増加した腫瘍性病変の発生頻度は表 40 に示されている。

500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で尿中総還元物質の陽性反応が見られた。これはイソキサフルトールの投与により、チロシン代謝物（フェノール類）の尿中への排泄量が増加したことが関連していると考えられた。

500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度増加が、同群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加が認められた。

本試験でみられた多くの変化は、回復期間終了時には回復性を示した。

本試験において、2.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で角膜炎が、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で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 0.5 mg/kg 体重/日、雌で 2.0 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 5、7、11、59）

（肝薬物代謝酵素に対する影響に関しては[14. (1)]、肝腫瘍の発生機序に関しては[14. (3)]、甲状腺腫瘍の発生機序に関しては[14. (4)]を参照）

表 39 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・削瘦、異常歩行、後肢運動制限及び眼球混濁 ・体重増加抑制（0～13週以降）及び摂餌量減少 ・Ht、Hb、RBC 及び MCHC 減少 ・$\alpha 1$、$\alpha 2$ 及び βGlob 増加 ・A/G 比減少 ・TP 及びカルシウム増加 ・クロール低下 ・尿 pH 低下及び尿比重増加 ・甲状腺及び腎絶対及び比重量増加 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・肺泡マクロファージ集簇 ・角膜実質血管新生 	<ul style="list-style-type: none"> ・削瘦、異常歩行、後肢運動制限及び眼球混濁 ・体重増加抑制（0～13週以降）及び摂餌量減少 ・角膜混濁、血管新生、虹彩炎及びゴースト血管^a（眼科学的検査） ・Ht、Hb 及び MCH 減少 ・$\alpha 1$、$\alpha 2$ 及び βGlob 増加 ・A/G 比減少 ・TP 及びカルシウム増加 ・クロール低下 ・尿 pH 低下及び尿比重増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・小葉中間帯泡沫状肝細胞 ・変異肝細胞巣（好酸性及び好塩基性） ・肝細胞色素沈着 ・甲状腺ろ胞細胞嚢胞状過形成 ・肺泡マクロファージ集簇 ・坐骨神経軸索及びミエリン変性及びコレステロール肉芽腫 ・大腿筋巣状変性及び炎症
20 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対^s及び比重量増加 ・角膜混濁、血管新生、虹彩炎及び角膜炎（眼科学的検査） ・T.Chol 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉中間帯泡沫状肝細胞 ・肝巣状嚢胞性変性及び門脈域加齢性変化^b ・甲状腺ろ胞細胞嚢胞状過形成 ・坐骨神経軸索、ミエリン変性及びコレステロール肉芽腫 ・大腿筋巣状変性及び炎症 ・コレステロール肉芽腫（神経及び筋組織） ・角膜上皮肥厚化及び角膜上皮表層剥離 	<ul style="list-style-type: none"> ・T.Chol 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び門脈域加齢性変化^b

投与群	雄	雌
2.0 mg/kg 体重/日 以上	・角膜炎	2.0 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
0.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

§ : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a : 角膜混濁及び血管新生後、血球細胞を持たなくなった血管が残存した状態。

b : 胆管増生、間質硝子様変性及び炎症からなる。

表 40 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた腫瘍性病変

性別 投与群 (mg/kg 体重/日)	雄					雌				
	0	0.5	2	20	500	0	0.5	2	20	500
検査動物数	75	75	75	75	75	75	75	75	75	74
肝細胞腺腫	2	3	5	6	14**	4	2	1	0	29**
肝細胞癌	5	1	4	2	17**	0	0	1	0	24**
検査動物数	74	72	74	75	75	74	73	73	74	73
甲状腺ろ胞細胞腺腫	3	1	5	7	15*	1	0	1	4	3

* : p<0.05、** : p<0.01 (Fisher 検定)

(3) 18か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス [発がん性群：一群雌雄各 52 匹、26 週と殺群（0 及び 7,000 ppm のみ）：一群雌雄各 12 匹、52 週と殺群：一群雌雄各 12 匹] を用いた混餌（原体：0、25、500 及び 7,000 ppm、平均検体摂取量は表 41 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 41 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	500 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.2	64.4	977
	雌	4.0	77.9	1,160

各投与群で認められた毒性所見は表 42、検体投与により増加した腫瘍性病変は表 43 に示されている。

7,000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫及び同群の雄で肝細胞癌の発生頻度増加が認められた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 ppm（雄：3.2 mg/kg 体重/日、雌：4.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2～5、11、60）

（肝薬物代謝酵素に対する影響に関しては[14. (2)]を参照）

表 42 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝及び副腎絶対及び比重量増加 肝細胞色素沈着 肝細胞内赤血球 クッパー細胞色素沈着 好塩基性変異肝細胞巣 肝細胞倍数体増加 脾髄外造血亢進 アミロイドーシス増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肝及び副腎絶対及び比重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 小葉中心性肝細胞空胞化 肝細胞内赤血球 肝単細胞壊死 脾髄外造血亢進[§] アミロイドーシス増加
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 小葉中心性肝細胞肥大 肝単細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 43 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた腫瘍性病変

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	25	500	7,000	0	25	500	7,000
検査動物数		37	31	37	36	43	39	39	46
最終 と殺	肝細胞 腺腫	8 (22)	9 (29)	8 (22)	20** (56)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	13** (28)
	肝細胞癌	3 (8)	2 (6)	5 (14)	13** (36)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (7)
検査動物数		52	52	52	52	52	52	52	52
全動物	肝細胞 腺腫	9 (17)	10 (19)	9 (17)	27** (52)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	15** (29)
	肝細胞癌	4 (8)	5 (10)	8 (15)	17** (33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (8)

* : p<0.05、** : p<0.01 (Fisher 検定)

() : 発生頻度

12. 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、0.5、2、20 及び 500 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量は表 44 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 44 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (mg/kg 体重/日)			0.5	2	20	500
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	0.452-0.554	1.77-2.18	17.7-21.5	423-543
		雌	0.445-0.541	1.76-2.14	17.9-22.3	432-524
	F ₁ 世代	雄	0.441-0.599	1.75-2.20	17.1-22.2	405-605
		雌	0.458-0.531	1.81-2.19	17.4-22.5	442-640

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

本試験において、親動物では 20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、児動物では 20 mg/kg 体重/日以上投与群で生後 4 日生存率低下が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 2 mg/kg 体重/日 (P 雄:1.77 mg/kg 体重/日、P 雌:1.76 mg/kg 体重/日、F₁ 雄:1.75 mg/kg 体重/日、F₁ 雌:1.81 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2 ~5、7、11、61)

表 45 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	500 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制 (投与 1 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 1 週以降)	・体重増加抑制 (投与 1 週以降) 及び摂餌量減少 (投与 1 週以降)	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・角膜炎	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・角膜炎
	20 mg/kg 体重/日以上	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞空胞化 [#]	・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 [#]	・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞空胞化	・小葉中心性肝細胞肥大
	2 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	500 mg/kg 体重/日	・低体重 ・眼球混濁、暗色化 ・腎盂拡張 [§]		・低体重 ・角膜炎、虹彩炎、網膜出血 [§] 及び硝子体出血 [§] (眼科学的検査) ・生後 4 日生存率低下 ・腎盂拡張 [§]	
	20 mg/kg 体重/日以上	・生後 4 日生存率低下		20 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	
	2 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし			

[#] : 20 mg/kg 体重/日投与群においては、統計学的有意差なし。

[§] : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、10、100 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群で流産 (妊娠 7 日以降)、体重増加抑制 (妊娠 8 日以降) 及び摂餌量減少 (妊娠 6~8 日のみ) が認められた。

胎児では、500 mg/kg 体重/日投与群で皮下浮腫が認められ、同投与群で第 14 肋骨 (両側又は片側)、第 1 胸椎体未骨化、第 27 前仙椎骨、尾椎不完全骨化、中手骨及び中足骨の不完全骨化又は未骨化並びに恥骨の不完全骨化又は未骨化が認められ、統計学的に有意ではないが、第 14 肋骨の長大が認められた。

また、100 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重低下及び胸骨分節 (1~6 胸骨分節) の不完全骨化が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2~5、7、11、62)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、5、20 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%MC 水溶液) 投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、100 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で流産 (妊娠 26 日) が認められた。同投与群で体重増加抑制 (妊娠 12 日以降)、摂餌量 (6~19 日) 及び糞便の減少並びに着床後胚損失率及び後期吸収胚数増加が認められた。

胎児では、100 mg/kg 体重/日投与群で過剰胸骨分節 (第 5 及び第 6 胸骨分節の間) 及び肢長骨先端未骨化が、20 mg/kg 体重/日以上投与群で第 13 肋骨 (両側) が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2~5、7、11、63)

(4) 発達神経毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~哺育 10 日まで強制経口 (原体 : 0、5、25 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒 : 1%MC 水溶液) 投与して発達神経毒性試験が実施された。

250 mg/kg 体重/日投与群の母動物において体重増加抑制 (妊娠 9 日以降) 及び摂餌量減少 (妊娠 6 日以降) が認められた。

250 mg/kg 体重/日投与群の児動物において、生後 0~1 日の生存率の低下、生後 1 日以降の雌雄で体重増加抑制が認められた。同投与群の雄で包皮分離日数の統計学的に有意な延長 (44.1 日) が認められたが、軽度の増加であること及び試験施設の背景データの平均値 (44.5 日) を下回っていることから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物及び児動物とも 25 mg/kg 体重/日であると考え

えられた。発達神経毒性は認められなかった。（参照 11、64）

（5）発生毒性試験（代謝物 C、ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～20 日に強制経口（代謝物 C：0、75、250 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物においては、250 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。同投与群においては流涎が認められたが、検体が酸性であることに起因すると考えられた。

胎児においては、検体投与による影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 75 mg/kg 体重/日、児動物で本試験の最高用量 750 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 11、65）

1 3. 遺伝毒性試験

イソキサフルトール原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットを用いた UDS 試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 46 に示されているとおり、全て陰性であったので、イソキサフルトールに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 5、59～65）

表 46 遺伝毒性試験結果概要（原体）

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、TA1538 株)	25～500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (L15178Y <i>Tk</i> ^{+/+})	37.5～600 µg/mL (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (V79) (<i>Hgp</i> rt 遺伝子座)	6.25～100 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	75～500 µg/mL (+/-S9)	陰性
ヒトリンパ球		75～600 µg/mL (+/-S9)	陰性	
in vivo	UDS 試験	SD ラット（肝細胞）（一群雄 5 匹）	600 及び 2,000 mg/kg 体重（単回強制経口投与）（投与 2 及び 14 時間後に採取）	陰性
	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）（一群雌雄各 5 匹）	200、1,000 及び 5,000 mg/kg 体重（単回強制経口投与）（投与 24、48 及び 72 時間後に採取）	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

主として動物、植物、土壌及び水中由来の代謝物である B 及び C の細菌を用いた復帰突然変異試験並びに代謝物 C のチャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO 細胞) を用いた遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 47 に示されており、いずれも陰性であった。(参照 2~5、7、11、66~72)

表 47 遺伝毒性試験概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 B	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	250~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 C	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株)	100~5,000 µg/プレート (+S9) 100~2,500 µg/プレート (-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞 (CHO 細胞) (<i>Hgprt</i> 遺伝子座)	①338~2,700 µg/mL (+S9) 84.5~2,700 µg/mL (-S9) ②675~2,700 µg/mL (+S9) 84.5~2,700 µg/mL (-S9)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣 由来細胞 (CHO 細胞)	①931~2,710 µg/mL (+/-S9) ②924~2,700 µg/mL (+/-S9)	陰性
	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雄 6 匹)	500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体 重 (単回強制経口投与) (投与 24 及び 48 時間に採取)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

14. その他の試験

(1) 肝薬物代謝酵素に対する影響試験 (ラット)

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において、雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等の肝臓への影響が認められたため、SD ラット (一群雄 5 匹) に、イソキサフルトールを 14 日間混餌 (原体 : 0、10、100 及び 400 mg/kg 体重/日) 投与し、肝薬物代謝酵素に対する影響が検討された。

100 mg/kg 体重/日以上投与群で肝絶対及び比重量増加が認められた。

また、全ての投与群で用量相関性のある総シトクロム P450 の増加が認められた。

400 mg/kg 体重/日投与群において、LAH11 (1.86 倍) 及び LAH12 (1.31 倍) の活性増加が認められたが、これらの活性を総 P450 に対する比活性で表すと有意な増加は認められなかった。一方、全投与群で PROD (3.45 倍~105 倍)、BROD (3.29~120 倍) 及び EROD (1.28~1.48 倍) の活性増加が認められ、EROD を除き総 P450 に対する比活性が増加した (PROD : 2.60~47.3 倍、BROD : 2.33~51.1 倍)。

本試験の結果から、イソキサフルトールはラットの肝薬物代謝酵素誘導に関し、

CYP2B を誘導することが示唆された。(参照 4、5、7、11、85)

(2) 肝薬物代謝酵素に対する影響試験 (マウス)

マウスを用いた 18 か月間発がん性試験[11. (3)]において、雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等の肝臓への影響が ICR マウス (一群雄 25 匹) に、イソキサフルトールを 14 日間混餌 (原体: 0、175、700、2,800 及び 7,000 ppm) 投与し、肝薬物代謝酵素に対する影響が検討された。

700 ppm 以上投与群で、肝絶対及び比重量増加並びに総シトクロム P450 の増加が認められた。

全ての投与群で PROD (1.87~32.8 倍) 及び BROD (3.10~36.6 倍) の活性増加が認められ、PROD 及び BROD の総シトクロム P450 に対する比活性は、BROD は全投与群で、PROD は 700 ppm 以上投与群で増加した (BROD: 2.62~16.8 倍、PROD: 11.1~14.6 倍)。また、700 ppm 以上投与群で MROD (1.73~2.17 倍)、2,800 ppm 以上投与群において EROD (2.06~2.15 倍)、7,000 ppm 投与群で LAH11 (2.56 倍) 及び LAH12 (1.62 倍) の活性増加が認められたが、これらの総シトクロム P450 に対する比活性については、有意な増加は認められなかった。

本試験の結果から、イソキサフルトールはマウスの肝薬物代謝酵素誘導に関し、ラットと同様に、Cyp2b を誘導することが示唆された。(参照 5、79)

(3) 肝細胞増殖活性に関する試験 (ラット)

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において、雌雄で肝腫瘍の発生頻度増加が認められたため、SD ラット (一群雌 10 匹) に、イソキサフルトールを 2 又は 13 週間混餌 (原体: 0、2、20、50、200 及び 500 mg/kg 体重/日、平均検体摂取量は表 48 参照) 投与して、腫瘍発生機序が検討された。回復群として、2 週間及び 13 週間投与群の 0 及び 500 mg/kg 体重/日投与群 (一群 10 匹) に 14 日間 (2 週間投与群) 又は 15 日間 (13 週間投与群)、検体を含まない飼料で飼育する群が設定された。また、細胞増殖評価のため、BrdU がと殺前の 7 日間 (13 週間投与群の回復群以外の群) 又は 8 日間 (13 週間投与群の回復群)、飲水 (40 mg/100 mL) 投与された。

表 48 2 又は 13 週間投与による肝細胞増殖活性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群 (mg/kg 体重/日)		2	20	50	200	500	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	2 週間投与群	1.8	17.6	48.3	190	477
		13 週間投与群	1.9	18.3	47.7	195	489

2 週間投与群の 500 mg/kg 体重/日投与群及び 13 週間投与群の 200 mg/kg 体重/日以上投与群で有意な体重増加抑制が認められた。13 週間投与群の回復群では、対照群より有意な増加が認められた。

13 週間投与群において、50 mg/kg 体重/日以上投与群で統計学的に有意な摂餌量の減少が認められたが、同投与群においては体重増加抑制が認められないため、同投与群における摂餌量減少は生物学的意義は低いと考えられた。

肝逸脱酵素（ALT 及び SDH）の増加は認められなかった。

2 及び 13 週間投与群において 200 mg/kg 体重/日以上投与群で肝絶対及び比重量の増加が認められ、いずれの投与群の回復群でも肝重量の回復が認められた。

2 及び 13 週間投与群において、200 mg/kg 体重/日以上投与群で統計学的に有意な BrdU 標識指数の増加が認められ、いずれの投与群の回復群においても BrdU 標識指数の回復が認められた。

本試験の結果から、イソキサフルトールの 200 mg/kg 体重/日以上投与により肝細胞の増殖亢進及び肝重量の増加が認められたが、肝逸脱酵素の増加は伴わなかったことから、イソキサフルトールによる肝細胞増殖は細胞毒性によるものではなく細胞分裂促進作用によると考えられた。（参照 11、90）

（4）甲状腺に対する影響（ラット）

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11. (2)]において、雄で甲状腺腫瘍の発生頻度増加が認められたため、SD ラット（一群雄 14 匹）に、イソキサフルトールを 14 日間混餌（原体：0 及び 500 mg/kg 体重/日）投与し、腫瘍発生機序が検討された。また、陽性対照群として、PB を 14 日間強制経口（80 mg/kg 体重/日）投与する群が設けられた。さらに、投与開始 15 日後（検体投与期間終了翌日）に各群 6 匹に $^{125}\text{I-T}_4$ を単回静脈内投与し、投与後 48 時間の血中濃度推移が検討された。

$^{125}\text{I-T}_4$ の血中動態、甲状腺重量及び投与 48 時間後の甲状腺における放射能は表 49 に示されている。

イソキサフルトール投与群では体重及び摂餌量に投与の影響は認められなかった。PB 投与群では、異常歩行及び摂餌量減少が認められたが、体重に投与の影響は認められなかった。

血中 T_4 濃度は対照群に比べ、イソキサフルトール及び PB いずれの投与群でも有意に減少した（対照群 5.7 $\mu\text{g/dL}$ に対し、イソキサフルトール及び PB 投与群でそれぞれ 3.2 及び 4.9 $\mu\text{g/dL}$ ）。 T_3 濃度はいずれの投与群にも変化は認められなかった。

イソキサフルトール及び PB 投与群で、肝絶対及び比重量増加並びに甲状腺絶対重量増加が認められた。また、肉眼的病理検査により、イソキサフルトール及び PB 投与群で肝腫大が認められた。

イソキサフルトール及び PB 投与群で、総 P450 濃度、PROD 及び UDPGT の統計学的に有意な増加が認められた。

$^{125}\text{I-T}_4$ を単回静脈内投与後、血中からの ^{125}I の消失は、両投与群で対照群よりも速やかで、PB 投与群よりイソキサフルトール投与群でより速やかであった。

表 49 $^{125}\text{I-T}_4$ の血中動態、甲状腺重量及び投与 48 時間後の甲状腺における放射能

試験群	対照群	イソキサフルトール (500 mg/kg 体重/日)	PB (80 mg/kg 体重/日)
Kel (hr^{-1})	0.0407	0.0520***	0.0428
$t_{1/2}^a$ (hr)	17.0	13.3	16.2
AUC ($\text{ng} \cdot \text{hr/mL}$)	62.5	36.3	49.8
CL (mL/min)	0.038	0.065***	0.049*
甲状腺重量 (mg)	17.5	25.6**	24.3**
甲状腺における 放射能 ^b (ng/g)	349	257	345

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$ (Student's t 検定)

Kel : 消失速度定数、CL : クリアランス

^a : $\ln 2 / \text{min Kel}$

^b : 投与 48 時間後に測定された。

本試験の結果より、イソキサフルトール投与により肝 UDPGT 活性が増加し、その結果 T_4 のグルクロン酸抱合が促進されることで血中 T_4 の減少が促進される可能性が示唆された。また、血中 T_4 減少から、TSH 産生が誘導され、TSH の持続的産生により甲状腺における過形成及び甲状腺腫瘍が引き起こされたと考えられた。イソキサフルトールによる甲状腺腫瘍発生機序に、肝薬物代謝酵素誘導が関与している可能性が示唆された。(参照 4、5、7、11、89)

(5) 血中チロシン濃度と眼毒性の動物種差及び性差比較試験

SD ラット、Brown Norway (BN) ラット及び ICR マウス (一群雌雄各 5 匹) に、チロシンを 14 日間混餌 (0、2 及び 5% 飼料) 投与し、眼科学的検査及び血漿中チロシン濃度測定を実施し、チロシン血症発症の種差及び性差について検討された。なお、血漿中チロシン濃度は、SD 及び BN ラット雄は全投与群、ICR マウス雄は 0 及び 5% 投与群、SD ラット雌は 0 及び 5% 投与群を測定対象とした。

血漿中チロシン濃度は表 50 に示されている。

5% チロシン投与群では、SD ラットの雄全例に浮腫や血管新生を伴う角膜混濁が観察され、BN ラットの雄 1 例に軽度の角膜混濁が認められた。

血漿中チロシン濃度は、SD ラット雄の 2 及び 5% 投与群で対照群に比べそれぞれ約 3 及び 5 倍に増加した。5% 投与群の雌では雄と同様の増加が認められたが、濃度は雄の約 1/2 であった。BN ラット雄の 5% 投与群で対照群の 5 倍に増加したが、実測値は SD ラットほど高値とならなかった。ICR マウスの雄では血中チロシン濃度の増加は認められなかった。

血中チロシン濃度と角膜混濁の出現頻度に相関があり、その程度に動物種差、系統差及び性差があることが示唆された。本試験では雄の SD ラットが最も感受性が高いことが示唆された。(参照 4、5、11、79)

表 50 血漿中チロシン濃度 (mg/L)

投与群 (チロシン%)		SD ラット			BN ラット			ICR マウス	
		0	2	5	0	2	5	0	5
血漿中 チロシン濃度	雄	21	59	114	12	32	68 ^a	13	18
	雌	13	/	62	/	/	/	/	/

^a : 外れ値を除外した。

/ : 測定せず

(6) ラット、マウス及びイヌの血漿中アミノ酸濃度検討試験

ラットを用いた肝薬物代謝酵素に対する影響試験 ([14. (1)]) で得られた血漿試料、マウスを用いた肝薬物代謝酵素に対する影響試験 ([14. (2)]) で得られた血漿試料及びイヌ (ビーグル犬、雌雄各 1 匹) にイソキサフルトールを 1,000 mg/kg 体重/日で 6 週間カプセル経口投与し、8 日間の休薬期間後に 25,000 ppm (1,000 mg/kg 体重/日相当量) で 2 週間混餌投与して得られた血漿を用いて、イソキサフルトールの血漿中アミノ酸に対する影響が検討された。なお、イヌにおいては、チロシン濃度のみ測定された。

ラットの 0、10、100 及び 400 mg/kg 体重/日投与群における血漿中チロシン濃度は、それぞれ 25.7、79.7、92.5 及び 89.4 mg/L であり、10 mg/kg 体重/日投与群における血漿中チロシン濃度は対照群の約 3 倍であったが、より高用量の投与群において、血漿中チロシン濃度の一定以上の増加は認められなかった。セリン、グリシン及びスレオニン濃度が用量の増加に伴って増加し、400 mg/kg 体重/日投与群では対照群の 2 倍以上となった。各投与群において、アミノ酸濃度はチロシンを除き対照群の 1.3~1.5 倍であった。

マウスにおいては、全ての投与群において対照群 (33 mg/L) の 4 倍以上のチロシン濃度 (142~176mg/L 超) が認められたが、ほかのアミノ酸には検体投与の影響は認められなかった。

イヌにおいては、投与 20 日後にチロシン濃度は雄で投与前の 24 倍、雌で 14 倍となり、血漿中チロシン濃度の増加が認められた。(参照 5、11、83、84)

(7) イソキサフルトール投与後のチロシン代謝の種間比較試験

SD ラット及び ICR マウス (いずれも一群雄 5 匹) に、イソキサフルトールを単回強制経口 (原体 : 10 mg/kg 体重、溶媒 : 0.75%MC 水溶液) 投与し、1 時間後にフェニル環及び側鎖の全ての炭素を ¹⁴C で標識したチロシン (以下「¹⁴C-チロシン」という。) を 500 mg/kg 体重の用量で単回強制経口投与して、チロシン代謝の種間比較試験が 2 回実施された。

放射能は主に尿及び呼気中に排泄された。

投与後 48 時間に 1 回目試験で尿中にラット及びマウスでそれぞれ 15.7 及び 46.8%TAR、呼気中に 17.0 及び 6.47%TAR、2 回目試験においては、尿中に 8.42

及び 19.9%TAR、呼気中に 20.4 及び 13.2%TAR 排泄された。

尿中への排泄割合はラットよりマウスで高く、呼気への排泄率はマウスよりラットで高かった。

1 回目試験においては、いずれの動物種とも尿中に HPLA 及び HPAA が認められた。

2 回目試験においては、HPLA、HPAA、NAT 及び HBA がラット及びマウスともに認められた。また、ラット尿中には低濃度のチロシンが認められた。NAT はマウスよりラット尿中、HBA はラットよりマウス尿中に多く存在した。代謝物の抱合体も検出されたが、HPLA 及び HPAA の抱合体は認められなかった。

HPLA 及び HPAA はラット尿中よりマウス尿中に多く存在したが、これは尿中排泄率がラットよりマウスで高いことが原因である可能性が考えられた。

本試験より、イソキサフルトール投与後のチロシン排泄に種差があることが示され、イソキサフルトールによってチロシン代謝経路が阻害された場合の代替的な代謝経路に種差があることが示唆された。（参照 4、5、11、78）

（8）HPLA 産生能の動物種差比較試験

4-HPPD 活性阻害の結果生じるチロシン代謝物 HPLA 産生の動物種差を検討するため、ゲル封入凍結肝細胞 [Wistar ラット雄由来 LVB008001、ICR マウス雄由来 LVB002005、イヌ（ビーグル）雄由来 L1855、NZW ウサギ雄由来 LVB009001 及びヒト女性由来 LVB005006] に 0 及び 30 μ M の NTBC 又は 0 及び 100 mg/L のチロシンを添加し、チロシン及び HPLA を経時的測定する、HPLA 産生能の動物種差比較試験が実施された。

各動物由来培養液中のチロシン及び HPLA 濃度は表 51 に示されている。

マウス培養細胞では、NTBC 及びチロシン添加の有無にかかわらず、全ての培養系で HPLA の産生が認められた。ヒト培養細胞では、NTBC を添加した培養系でのみ HPLA の産生が認められた。ラット及びウサギでは NTBC 及びチロシンの両方を添加した培養系で HPLA が僅かに増加したが、イヌにおいてはいずれの培養系でも HPLA は産生しなかった。

本試験の結果から、チロシンの代謝に関しては 4-HPPD 阻害により HPLA 産生のバイパス機能が存在するヒト及びマウスと、チロシン負荷の有無にかかわらず 4-HPPD 阻害によりチロシン代謝能が低下するウサギ、ラット及びイヌと動物種により差があることが示唆された。（参照 11、83）

表 51 各動物由来培養液中のチロシン及び HPLA 濃度

NTBC 濃度 (μ M)	チロシン 濃度 (mg/L)	培養 時間 (hr)	チロシン濃度 (mg/L)					HPLA 濃度 (μ g/mg protein)				
			ラット	イヌ	ウサギ	マウス	ヒト	ラット	イヌ	ウサギ	マウス	ヒト
0	0	0	23.7	26.2	15.3	29.1	24.3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.15	<LOQ
		2	25.9	26.5	18.0	20.8	23.0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.24	<LOQ
		4	25.2	26.2	16.3	21.1	24.4	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.25	<LOQ
30	0	0	23.8	26.3	15.4	28.5	24.4	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.18	<LOQ
		2	26.9	27.6	17.3	24.6	24.5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.42	0.33
		4	27.6	27.5	16.9	29.3	27.3	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.69	0.54
0	100	0	82.2	77.2	74.5	69.5	76.1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.17	<LOQ
		2	74.4	81.2	74.6	60.6	74.0	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.20	<LOQ
		4	74.8	82.6	78.1	54.0	74.5	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.26	tr
30	100	0	84.9	78.8	75.6	70.1	74.6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.12	<LOQ
		2	79.1	82.8	76.1	69.5	76.7	0.19	tr	<LOQ	0.73	0.54
		4	79.3	81.4	79.8	73.2	77.7	0.23	tr	0.36	1.03	1.08

<LOQ : 定量限界 (HPLA : 0.1 mg/L) 未満
tr : 痕跡程度

(9) イソキサフルトール及び NTBC を用いたチロシン負荷試験

イソキサフルトールの 4-HPPD 活性に対する影響を調べるため、SD ラット（一群雄 5 匹）にイソキサフルトールを単回強制経口（原体：0 及 10 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与し、投与後 2、24 及び 48 時間並びに 8 日後にチロシンを単回強制経口（500 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与する試験が実施された。なお、飼料は低チロシン飼料が用いられた。また、陽性対照として NTBC（10 mg/kg 体重）が用いられた。

全投与群で体重減少が認められたが、低チロシン飼料が原因と考えられた。

チロシン投与後 24 時間の尿中代謝物（NAT、HPAA 及び HPLA）が分析され、イソキサフルトール投与群では、2 及び 24 時間後チロシン投与群で尿中の代謝物濃度が最も高かった。48 時間後及び 8 日後チロシン投与群では対照群と同等であった。

NTBC 投与群でも同様の結果が得られたが、8 日後チロシン投与群でも代謝物濃度が対照群より多く認められたことから、NTBC の 4-HPPD 阻害作用はイソキサフルトールより強いことが示唆された。

本試験結果から、イソキサフルトールは *in vivo* においても 4-HPPD 阻害剤であり、NTBC と類似の作用を示すものの、投与 48 時間後には 4-HPPD 阻害作用は消失することが示された。（参照 4、5、11、82）

(10) 高チロシン血症が臓器に及ぼす影響試験（ラット）

血漿中チロシンの高濃度が、眼、腎臓、肝臓、膵臓及び甲状腺に及ぼす影響を検討するため、Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）に 4 週間、チロシンを 0 又は 2%混

餌投与し、NTBC を 0 又は 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の用量で反復強制経口投与して、各臓器に対する影響が検討された。

平均チロシン摂取量は、チロシン投与群雄で 1,560 mg/kg 体重/日及び雌で 1,810 mg/kg 体重/日、NTBC+チロシン投与群雄で 1,530 mg/kg 体重/日及び雌で 1,740 mg/kg 体重/日であった。

NTBC+チロシン投与群で、投与期間に応じた血漿中チロシン濃度の増加が認められ、投与 21 日後に定常状態となり、対照群に比べ雄で 24 倍、雌で 18 倍であった。チロシン投与群では、投与期間を通じほぼ一定であり、対照群に比べ 4~5 倍であった。NTBC 投与群では、血漿中チロシン濃度は徐々に増加し、と殺前日に対照群に比べ 3~6 倍に達した。

眼科学的検査において、NTBC+チロシン投与群の雄で角膜混濁、角膜浮腫及び角膜血管新生が、同投与群の雌で角膜混濁及び虹彩前癒着が認められた。

病理組織学的検査において、NTBC+チロシン投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞肥大及びコロイド変化が認められた。また、同投与群の雌雄で膵臓の間質性炎症が、雌で腺房変性/アポトーシスが認められた。眼においては、雌雄で角膜炎が認められた。

高チロシン血症は、ラット眼球に角膜炎、膵臓に腺房細胞の変性及び甲状腺にろ胞のコロイド変化をもたらすと考えられた。（参照 11、87）

(1 1) 高チロシン血症がラット胎児発育に及ぼす影響試験

血漿中チロシンの高濃度がラットの妊娠及び胎児発育に及ぼす影響を検討するため、SD ラット（一群雌 23 匹）の妊娠 6~20 日又は 21 日にチロシンを 0 又は 2% 混餌投与し、NTBC を 0 又は 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日の用量で反復強制経口投与して、胎児に対する影響が検討された。

平均チロシン摂取量は、チロシン投与群で 1,430 mg/kg 体重/日、NTBC+チロシン投与群で 1,420 mg/kg 体重/日であった。

母動物の投与 21 日後における血漿中チロシン濃度は、チロシン投与群及び NTBC 投与群でそれぞれ対照群の約 4.7 及び 8.4 倍、NTBC+チロシン投与群では、約 63 倍に増加した。

母動物においては、NTBC+チロシン投与群で軽微な角膜混濁が 4/23 例認められた。

胎児においては、NTBC+チロシン投与群で低体重が認められた。

胎児の骨格検査では、NTBC+チロシン投与群において、第 7 頸椎体未骨化、第 5 胸骨未骨化及び第 14 胸椎の過剰骨化点付着（片側/両側）が胎児数及び腹数ともに統計学的に有意に増加した。ほかに、第 5 胸骨不完全骨化、第 6 胸骨不完全骨化、前肢第 3/4 基節骨未骨化、第 5 中手骨未及び不完全骨化並びに仙尾椎骨化数減少を示す胎児数が増加した。NTBC 投与群においても第 7 頸椎体の未骨化が胎児数及び腹数で統計学的に有意な増加が認められた。

以上より、妊娠ラットにおいて高チロシン血症下で、胎児の低体重、骨化遅延等

が認められ、発育遅延を引き起こすと考えられた。（参照 11、88）

（12）イソキサフトール及び代謝物 B の 4-HPPD 活性に対する影響

イソキサフトール及び代謝物 B の 4-HPPD 活性に対する影響を調べるため、SD ラット雄由来の肝 4-HPPD を、イソキサフトール、代謝物 B 又は陽性対照（0、50、100 及び 200 nM）の存在下、30°C で 20 分間インキュベートし、基質として 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸（チロシンの代謝産物）を用いて、4-HPPD の阻害作用が検討された。陽性対照としては 4-HPPD 阻害剤である NTBC が用いられた。

イソキサフトールは、いずれの試験群においても 4-HPPD 活性阻害を示さなかった。一方、NTBC 及び代謝物 B は用量相関性に 4-HPPD 活性を阻害し、IC₅₀ は NTBC で 59 nM、代謝物 B で 131 nM であった。（参照 5、11、81）

（13）28 日間免疫毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雄 10 匹）を用いて混餌（原体：0、160、800 及び 4,000 ppm、平均検体摂取量は表 52 参照）投与し、28 日間免疫毒性試験が実施された。陽性対照として、シクロフォスファミド 28 日間強制経口（3.5 mg/kg 体重/日）投与群が設定された。

表 52 28 日間免疫毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		160 ppm	800 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6*	57	279

*：飼料中の検体の安定性を考慮して補正された摂取量を示す。

本試験条件下において、免疫毒性は認められなかった。（参照 11、91）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「イソキサフルトール」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、インポートトレランス設定の要請に伴う概要書及び各試験報告書が提出され、これらの資料に基づき改めて食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識されたイソキサフルトールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、イソキサフルトールは投与後 0.52～1.03 時間で C_{max} に達した。血漿中 $T_{1/2}$ は約 60 時間であり、比較的長かった。イソキサフルトールの吸収率は、低用量投与群及び高用量投与群でそれぞれ、少なくとも 68.9 及び 32.9% であった。低用量投与群では主に尿中、高用量投与群では主に糞中に排泄された。尿、糞及び肝臓中の主要代謝物は B で、尿及び糞中では、ほかに代謝物 C、D、E 及び F が認められた。

¹⁴C で標識されたイソキサフルトールの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた動物体内運命試験の結果、主要代謝物は B で、ほかに代謝物 D 及び E が 10%TRR を超えて認められた。

¹⁴C で標識されたイソキサフルトールの植物体内運命試験の結果、可食部における主要代謝物は B 及び C で、10%TRR を超えて認められた。HPPD 阻害除草剤耐性遺伝子組換えだいでずにおいて代謝物 G が認められたが、可食部の子実では 10%TRR 未満であった。

海外におけるイソキサフルトール及び代謝物 B を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、イソキサフルトール及び代謝物 B の合計の最大残留値はイソキサフルトール耐性遺伝子組換えだいでず（種子）の 0.032 mg/kg であった。

畜産物残留試験の結果、泌乳牛及び産卵鶏では未変化のイソキサフルトールは認められず、泌乳牛においては代謝物 B、D 及び E がいずれも肝臓において最大 1.84、0.810 及び 0.068 µg/g 認められ、産卵鶏においては代謝物 B が肝臓において最大 0.645 µg/g 認められた。

各種毒性試験結果から、イソキサフルトール投与による影響は、主に眼（角膜混濁等：ラット）及び肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）に認められた。角膜混濁はラットにのみ、また、雌に比べて雄で感受性が高く認められ、本検体の 4-HPPD 阻害作用によるクロシン蓄積に起因するものと考えられた。

神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラット及びマウスの雌雄で肝細胞腫瘍、ラットの雄で甲状腺ろ胞腺腫の発生頻度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。

植物体内運命試験において代謝物 B 及び C が、畜産動物を用いた動物体内運命試験において代謝物 B、D 及び E がそれぞれ 10%TRR を超えて認められたが、これらはラットにおいても認められたことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をイソキサフルトール（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は 53 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.005 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、イソキサフルトールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.005 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)	0.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	設定の必要なし

表 53 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、1、3、10、100	雄：3.0 雌：9.9	雄：9.8 雌：98.7	雌雄：角膜混濁、Lym 減少等
		雄：0、1.0、3.0、9.8、99.1 雌：0、1.0、2.9、9.9、98.7			
	90 日間亜急性神経毒性試験	0、25、250、750	雄：253 雌：746	雄：756 雌：—	雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし (亜急性神経毒性は認められない)
		雄：0、25.1、253、756 雌：0、25.1、249、746			
2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	0、0.5、2.0、20、500	雄：0.5 雌：2.0	雄：2.0 雌：20.1	雄：角膜炎 雌：小葉中心性肝細胞肥大等 (雌雄で肝細胞腺腫及び癌、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加)	
	雄：0、0.5、2.0、20.0、502 雌：0、0.5、2.0、20.1、502				
2 世代繁殖試験	0、0.5、2、20、500	親動物及び児動物 P 雄：1.77 P 雌：1.76 F ₁ 雄：1.75 F ₁ 雌：1.81	親動物及び児動物 P 雄：17.7 P 雌：17.9 F ₁ 雄：17.1 F ₁ 雌：17.4	親動物 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 児動物 生後 4 日生存率低下 (繁殖能に対する影響は認められない)	
	P 雄：0、0.452-0.554、1.77-2.18、17.7-21.5、423-543 P 雌：0、0.445-0.541、1.76-2.14、17.9-22.3、432-524 F ₁ 雄：0、0.441-0.599、1.75-2.20、17.1-22.2、405-605 F ₁ 雌：0、0.458-0.531、1.81-2.19、17.4-22.5、442-640				

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
	発生毒性 試験	0、10、100、500	母動物：100 胎児：10	母動物：500 胎児：100	母動物：流涎、 体重増加抑制及 び摂餌量減少 胎児：胎児体重 低下及び胸骨分 節（1～6 胸骨分 節）の不完全骨 化 （催奇形性は認 められない）
	発達神経 毒性試験	0、5、25、250	母動物及び児動 物：25	母動物及び児動 物：250	母動物：体重増 加抑制等 児動物：生後0 ～1 日生存率低 下等 （発達神経毒性 は認められな い）
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、50、1,000、2,000 ppm ----- 雄：0、7.6、170、324 雌：0、8.7、181、376	雄：7.6 雌：181	雄：170 雌：376	雌雄：小葉中心 性肝細胞肥大等
	18か月間 発がん性 試験	0、25、500、7,000 ppm ----- 雄：0、3.2、64.4、977 雌：0、4.0、77.9、1,160	雄：3.2 雌：4.0	雄：64.4 雌：77.9	雌雄：体重増加 抑制等 （雌雄で肝細胞 腺腫、雄で肝細 胞癌の発生頻度 増加）
ウサギ	発生毒性 試験	0、5、20、100	母動物：20 胎児：5	母動物：100 胎児：20	母動物：体重増 加抑制等 胎児：第13 肋 骨（両側） （催奇形性は認 められない）
イヌ	1 年間 慢性毒性	0、240、1,200、12,000、 30,000 ppm	雄：8.56 雌：8.41	雄：44.8 雌：45.3	雄：腎絶対及び 比重量増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 ¹⁾
	試験	雄：0、8.56、44.8、453、 1,270 ^a 雌：0、8.41、45.3、498、 1,250			雌：ハプトグロ ビン増加

¹⁾：備考に最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

^a：投与 26 週後まで

—：最小毒性量は設定できない

<別紙 1：代謝物/分解物略称>

記号	略号	化学名
B	RPA202248	2-cyano-3-cyclopropyl-4-(2-methylsulphonyl-4-trifluoromethylphenyl)propan-1,3-dione
C	RPA203328	2-methylsulfonyl -4-trifluoromethylbenzoic acid
D	RPA205834	2-aminomethylene-3-cyclopropyl-4-(2-methylsulphonyl-4-trifluoromethylphenyl)propan-1,3-dione
E	RPA207048	2-hydroxymethylene-3-cyclopropyl-4-(2-methylsulphonyl-4-trifluoromethylphenyl)propan-1,3-dione
F	RPA205568	5-cyclopropyl-3-cyclopropyl-4-(2-methylsulphonyl-4-trifluoromethylphenyl)propan-1,3-dione
G	—	isoxaflutole benzamide

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
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)]
BBCH	Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and CHemical industry 植物成長の段階を表す
BrdU	ブロモデオキシウリジン
BROD	ベンゾキシレゾルフィン- <i>O</i> -デベンジラーゼ
Chol	コレステロール
CMC	カルボキシメチルセルロース
CPK	クレアチンホスホキナーゼ
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HBA	4-ヒドロキシベンズアルデヒド
His	ヒスタミン
HPAA	4-ヒドロキシフェニル酢酸
HPLA	4-ヒドロキシフェニル乳酸
4-HPPD	4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ
Ht	ヘマトクリット値
IC ₅₀	50%阻害濃度
LAH11	ラウリン酸 11 ヒドロキシラーゼ
LAH12	ラウリン酸 12 ヒドロキシラーゼ
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン量
MCH	平均赤血球血色素濃度

略称	名称
MCV	平均赤血球容積
MROD	メトキシレゾルフィン- <i>O</i> -デメチラーゼ
NAT	<i>N</i> アセチルチロシン
5NT	5'-ヌクレオチダーゼ
NTBC	2-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチルベンゾイル)-1,3-シクロヘキサジオン
PB	フェノバルビタール
PLT	血小板数
PPI	Pre-plant incorporation
PRE	Pre-emergence application
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ
RBC	赤血球数
PT	プロトロンビン時間
SDH	ソルビトール脱水素酵素
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与（処理）放射能
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	ウリジン二リン酸グルクロニルトランスフェラーゼ

<別紙 3：作物残留試験成績（海外）>

米国、カナダ

作物名 [分析部位]	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	処理法	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						イソキサフルトール +代謝物 B	
						最高値	平均値
だいず [種子]	1	103	PPS	1	144	<0.01	<0.01
	1	103	PRE	1	120	<0.01	<0.01
	1	104	PPS	1	132	<0.01	<0.01
	1	104	PRE	1	111	<0.01	<0.01
	1	103	PRE	1	151	<0.01	<0.01
	1	103	PRE	1	139	<0.01	<0.01
	1	106	PRE	1	123	<0.01	<0.01
	1	106	PRE	1	129	<0.01	<0.01
	1	105	PRE	1	130	<0.01	<0.01
	1	107	PRE	1	139	<0.01	<0.01
	1	104	PRE	1	140	<0.01	<0.01
	1	105	PPS	1	138	<0.01	<0.01
	1	105	PPS	1	130	<0.01	<0.01
	1	106	PPS	1	144	<0.01	<0.01
	1	104	PPI	1	147	<0.01	<0.01
	1	106	PPI	1	151	<0.01	<0.01
	1	107	PPI	1	140	<0.01	<0.01
	1	101	PPI	1	133	<0.01	<0.01
	1	107	PPI	1	128	<0.01	<0.01
	1	107	PRE	1	130	<0.01	<0.01
	1	103	PRE	1	72	<0.01	<0.01
	1	104	PRE	1	62	<0.01	<0.01
	1	106	PRE	1	77	<0.01	<0.01
	1	106	PRE	1	90	<0.01	<0.01
	1	98	PRE	1	78	<0.01	<0.01
	1	106	PRE	1	80	<0.01	<0.01
	1	105	PRE	1	80	<0.01	<0.01
	1	105	PRE	1	79	<0.01	<0.01
	1	108	PRE	1	89	<0.01	<0.01
	1	104	PRE	1	81	<0.01	<0.01
	1	104	R1	1	98	0.022	0.022
	1	103	R1	1	82	0.017	0.017
1	105	R1	1	126	<0.01	<0.01	
1	104	R1	1	72	<0.01	<0.01	

作物名 [分析部位]	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	処理法	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						イソキサフルトール +代謝物 B	
						最高値	平均値
だいず [種子]	1	106	R1	1	99	<0.01	<0.01
	1	103	R1	1	93	<0.01	<0.01
	1	105	R1	1	88	0.013	0.012
	1	104	R1	1	90	<0.01	<0.01
	1	105	R1	1	88	<0.01	<0.01
	1	106	R1	1	97	<0.01	<0.01
	1	105	R1	1	91	<0.01	<0.01
	1	103	R1	1	95	<0.01	<0.01
	1	104	R1	1	97	0.029	0.027
	1	106	R1	1	82	0.012	0.011
	1	107	R1	1	97	<0.01	<0.01
	1	105	R1	1	92	<0.01	<0.01
	1	107	R1	1	87	0.013	0.013
	1	103	R1	1	94	<0.01	<0.01
	1	106	R1	1	87	<0.01	<0.01
	1			89	<0.01	<0.01	
	1			91	<0.01	<0.01	
	1			93	<0.01	<0.01	
	1			95	<0.01	<0.01	
	1	105	R1	1	77	<0.01	<0.01
	1			79	<0.01	<0.01	
	1			81	0.014	0.014	
	1			83	0.013	0.011	
	1			85	0.013	0.011	
	1	103	R1*	1	72	0.032	0.028
	1	104	R1*	1	62	<0.01	<0.01
	1	104	R1*	1	77	0.016	0.014
	1	106	R1*	1	90	<0.01	<0.01
	1	100	R1*	1	78	0.019	0.018
	1	106	R1*	1	80	0.020	0.020
1	109	R1*	1	80	<0.01	<0.01	
1	105	R1*	1	79	0.010	0.010	
1	105	R1*	1	89	<0.01	<0.01	
1	104	R1*	1	81	<0.01	<0.01	
1	105	V3	1	120	<0.01	<0.01	
1	103	V3	1	94	<0.01	<0.01	

作物名 [分析部位]	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	処理法	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						イソキサフルトール +代謝物 B	
						最高値	平均値
だいず [種子]	1	105	V3	1	110	<0.01	<0.01
	1	104	V3	1	87	<0.01	<0.01
	1	130	V3	1	120	0.013	0.012
	1	103	V3	1	107	<0.01	<0.01
	1	106	V3	1	98	<0.01	<0.01
	1	110	V3	1	99	<0.01	<0.01
	1	104	V3	1	95	<0.01	<0.01
	1	106	V3	1	114	<0.01	<0.01
	1	98	V3	1	115	<0.01	<0.01
	1	104	V3	1	104	0.014	0.014
	1	105	V3	1	110	<0.01	<0.01
	1	105	V3	1	110	<0.01	<0.01
	1	105	PPI	1	116	<0.01	<0.01
	1	103	PPI	1	112	<0.01	<0.01
	1	105	PPI	1	104	<0.01	<0.01
	1	105	PPI	1	106	<0.01	<0.01
	1	104	PRE	1	94	<0.01	<0.01

注) ・試験にはフロアブル剤が使用された。

・だいずは、イソキサフルトール耐性遺伝子組み換えだいず(イベント:FG72)が用いられた。

・実施年:2009年

・PPS:播種前処理、PPI:播種前処理土壌混和、PRE:播種後出芽前処理、R1:第一花房形成期(BBCH:51)又はその直前に散布処理、R1*:第一花房期(BBCH:51)~20%開花期(BBCH:62)に全面散布、V3:第3葉展開期(BBCH:13)に全面処理

<別紙 4 : 畜産物残留試験成績 (海外) >

米国

—乳牛—

畜産物名 [分析部位]	飼料中濃度 (mg/kg)	採取日* (日)	動物番号	残留値(mg/kg)			
				イソキサ フルトール	B	D	E
乳汁	46 (10 倍量)	0	892	<0.02	<0.02	<0.02	
			897	<0.02	<0.02	<0.02	
			900	<0.02	<0.02	<0.02	
			902	<0.02	<0.02	<0.02	
		1	892	<0.02	<0.02	<0.02	
			897	<0.02	<0.02	<0.02	
			900	<0.02	<0.02	<0.02	
			902	<0.02	<0.02	<0.02	
		4	892	<0.02	0.020	<0.02	
			897	<0.02	0.030	<0.02	
			900	<0.02	0.023	<0.02	
			902	<0.02	0.027	<0.02	
		8	892	<0.02	<0.02	<0.02	
			897	<0.02	<0.02	<0.02	
			900	<0.02	0.020	<0.02	
			902	<0.02	<0.02	<0.02	
		11	892	<0.02	<0.02	<0.02	
			897	<0.02	0.020	<0.02	
			900	<0.02	0.033	0.028	
			902	<0.02	0.022	<0.02	
		15	892	<0.02	<0.02	<0.02	
			897	<0.02	0.022	<0.02	
			900	<0.02	0.031	<0.02	
			902	<0.02	0.023	<0.02	
		18	892	<0.02	<0.02	<0.02	
			897	<0.02	<0.02	<0.02	
			900	<0.02	<0.02	<0.02	
			902	<0.02	<0.02	<0.02	
		22	892	<0.02	<0.02	<0.02	
			897	<0.02	0.034	<0.02	
			900	<0.02	0.028	0.025	
			902	<0.02	0.023	<0.02	

畜産物名 [分析部位]	飼料中濃度 (mg/kg)	採取日* (日)	動物番号	残留値(mg/kg)				
				イソキサ フルトール	B	D	E	
乳汁	46 (10倍量)	25	892	<0.02	0.024	<0.02		
			897	<0.02	0.035	<0.02		
			900	<0.02	0.036	0.027		
			902	<0.02	0.023	<0.02		
		27	892	<0.02	<0.02	<0.02		
			897	<0.02	0.032	<0.02		
			900	<0.02	0.024	0.026		
			902	<0.02	0.023	<0.02		
		31	892	<0.02	<0.02	<0.02		
			897	<0.02	<0.02	<0.02		
			900	<0.02	<0.02	0.023		
			902	<0.02	<0.02	<0.02		
		33	892	<0.02	0.020	<0.02		
			897	<0.02	0.030	<0.02		
			900	<0.02	0.024	0.029		
			902	<0.02	0.028	<0.02		
		36	892	<0.02	<0.02	<0.02		
			897	<0.02	0.027	<0.02		
			900	<0.02	0.022	0.028		
			902	<0.02	0.020	<0.02		
		39	892	<0.02	0.024	<0.02		
			897	<0.02	0.026	<0.02		
			900	<0.02	0.025	0.021		
			902	<0.02	0.024	0.022		
		41	892	<0.02	<0.02	<0.02		
			897	<0.02	0.023	<0.02		
			900	<0.02	<0.02	0.022		
			902	<0.02	<0.02	<0.02		
		13.8 (3倍量)	0	891	<0.02	<0.02	<0.02	
				903	<0.02	<0.02	<0.02	
				905	<0.02	<0.02	<0.02	
				907	<0.02	<0.02	<0.02	
	4		891	<0.02	<0.02	<0.02		
			903	<0.02	<0.02	<0.02		
			905	<0.02	<0.02	<0.02		
			907	<0.02	<0.02	<0.02		
	8		891	<0.02	<0.02	<0.02		

畜産物名 [分析部位]	飼料中濃度 (mg/kg)	採取日* (日)	動物番号	残留値(mg/kg)			
				イソキサ フルトール	B	D	E
			903	<0.02	<0.02	<0.02	
			905	<0.02	<0.02	<0.02	
			907	<0.02	<0.02	<0.02	
乳汁	13.8 (3 倍量)	22	891	<0.02	<0.02	<0.02	
			903	<0.02	<0.02	<0.02	
			905	<0.02	<0.02	<0.02	
			907	<0.02	<0.02	<0.02	
		36	891	<0.02	<0.02	<0.02	
			903	<0.02	<0.02	<0.02	
			905	<0.02	<0.02	<0.02	
			907	<0.02	<0.02	<0.02	
		39	891	<0.02	<0.02	<0.02	
			903	<0.02	<0.02	<0.02	
			905	<0.02	<0.02	<0.02	
			907	<0.02	<0.02	<0.02	
41	891	<0.02	<0.02	<0.02			
	903	<0.02	<0.02	<0.02			
	905	<0.02	<0.02	<0.02			
	907	<0.02	<0.02	<0.02			
筋肉 ^a	46 (10 倍量)	42	892	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			897	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			900	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			902	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
脂肪 ^a	46 (10 倍量)	42	892	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
			897	<0.05	<0.05	0.064	<0.05
			900	<0.05	<0.05	0.090	<0.05
			902	<0.05	<0.05	0.065	<0.05
腎臓	46 (10 倍量)	42	892	<0.05	0.503	<0.05	<0.05
			897	<0.05	0.447	0.060	<0.05
			900	<0.05	0.468	<0.05	<0.05
			902	<0.05	0.495	<0.05	<0.05
	13.8 (3 倍量)	42	891	NA	0.296	<0.05	<0.05
			903	NA	0.173	<0.05	<0.05
			905	NA	0.248	<0.05	<0.05
			907	NA	0.223	<0.05	<0.05
	4.6 (1 倍量)	42	893	NA	0.114	<0.05	<0.05
			895	NA	0.128	<0.05	<0.05
898			NA	0.160	<0.05	<0.05	

畜産物名 [分析部位]	飼料中濃度 (mg/kg)	採取日* (日)	動物番号	残留値(mg/kg)			
				イソキサ フルトール	B	D	E
			908	NA	0.166	<0.05	<0.05
肝臓	46 (10 倍量)	42	892	<0.05	1.72	0.560	<0.05
			897	<0.05	1.84	0.810	<0.05
			900	<0.05	1.79	0.750	<0.05
			902	<0.05	1.70	0.800	0.068
肝臓	13.8 (3 倍量)	42	891	NA	0.879	0.299	<0.05
			903	NA	0.475	0.246	<0.05
			905	NA	1.09	0.231	<0.05
			907	NA	0.941	0.210	<0.05
	4.6 (1 倍量)	42	893	NA	0.499	0.071	<0.05
			895	NA	0.534	0.094	<0.05
			898	NA	0.770	0.082	<0.05
			908	NA	0.696	0.105	<0.05

—産卵鶏—

畜産物名 [分析部位]	飼料中濃度 (mg/kg)	採取日* (日)	動物番号	残留値(mg/kg)			
				イソキサ フルトール	B	D	E
卵	1.8 (10 倍量)	0	A ^c	/	<0.05	/	/
			B ^c	/	<0.05	/	/
			C ^c	/	<0.05	/	/
		31	A	/	<0.05	/	/
			B	/	<0.05	/	/
			C	/	<0.05	/	/
		33	A	/	<0.05	/	/
			B	/	<0.05	/	/
			C	/	<0.05	/	/
		36	A	/	<0.05	/	/
			B	/	<0.05	/	/
			C	/	<0.05	/	/
		39	A	/	<0.05	/	/
			B	/	<0.05	/	/
			C	/	<0.05	/	/
		41	A	/	<0.05	/	/
			B	/	<0.05	/	/
			C	/	<0.05	/	/
筋肉 ^b	1.8 (10 倍量)	42	A	<0.05	<0.05	/	/
			B	<0.05	<0.05	/	/

畜産物名 [分析部位]	飼料中濃度 (mg/kg)	採取日* (日)	動物番号	残留値(mg/kg)			
				イソキサ フルトール	B	D	E
	0.54 (3 倍量)	42	C	<0.05	<0.05	/	/
			A	<0.05	<0.05	/	/
			B	<0.05	<0.05	/	/
			C	<0.05	<0.05	/	/
肝臓	1.8 (10 倍量)	42	A	<0.05	0.438	/	/
			B	<0.05	0.645	/	/
			C	<0.05	0.588	/	/
肝臓	0.54 (3 倍量)	42	A	<0.05	0.327	/	/
			B	<0.05	0.379	/	/
			C	<0.05	0.353	/	/
	0.18 (1 倍量)	42	A	NA	0.133	/	/
			B	NA	0.159	/	/
			C	NA	0.123	/	/
皮膚 ^b (皮下 脂肪を含む)	1.8 (10 倍量)	42	A	<0.05	<0.05	/	/
			B	<0.05	<0.05	/	/
			C	<0.05	<0.05	/	/
	0.54 (3 倍量)	42	A	<0.05	<0.05	/	/
			B	<0.05	<0.05	/	/
			C	<0.05	<0.05	/	/

* : 投与開始前日が 0 日とされた。

a : 泌乳牛の筋肉及び脂肪については 46 mg/kg 飼料群のみ分析された。

b : 産卵鶏の筋肉及び皮については 1.8 及び 0.54 mg/kg 飼料群のみ分析された。

c : 試験亜群 : 1 群 15 羽を 5 羽ごとの亜群に分けて分析された。

NA : 分析されず。 / : 該当なし。

<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、厚生労働省告示第499号)
- 2 US EPA : Pesticide Fact Sheet Name of Chemical: Isoxaflutole(1998)
- 3 US EPA : Federal Register/Vol.63,No.184,50773~50784(1998)
- 4 US EPA : Isoxaflutole – 123000:Revised Health Effects Division Risk Characterization Document for the First Food Use of Isoxaflutole in/on Corn(1998)
- 5 Australia NRA : ISOXAFLUTOLE (1997)
- 6 Australia NRA : Residues Evaluation Report, Isoxaflutole (2001)
- 7 Health Canada : Proposed Regulatory Decision Document, Isoxaflutole
- 8 食品健康影響評価について(平成19年4月9日付、厚生労働省発食安第0409005号)
- 9 食品健康影響評価の通知について(平成22年8月24日付け府食491号)
- 10 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24年6月14日付け食安発0614第1号)
- 11 インポートトレランス概要書イソキサフルトール(除草剤(平成26年8月29日)) : バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
- 12 Absorption, distribution, metabolism and excretion in the rat. (GLP 対応) : RHONE-POULENC SECTEUR AGRO (仏国)、1994年、未公表
- 13 ISOXAFLUTOLE、Rat tissue kinetics study. (GLP 対応) : RHONE-POULENC SECTEUR AGRO (仏国)、1999年、未公表
- 14 (¹⁴C)-RPA 201772:Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Following Repeated Oral Administration to the Dairy Goat. (GLP 対応) : CORNING Hazleton (英国)、未公表
- 15 (¹⁴C)-RPA 201772:Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion Following Repeated Oral Administration to the Laying Hen. (GLP 対応) : CORNING Hazleton (英国)、未公表
- 16 ¹⁴C-RPA 201772 : Metabolic Fate and Distribution in Corn (Zea mays L.) (GLP 対応) : RHONE-POULENC Ag Company (仏国)、1995年、未公表
- 17 The Metabolism of [phenyl-UL-¹⁴C]-Isoxaflutole in Corn with Post-Emergence Application (GLP 対応) : Bayer CropScience (米国)、2006年、未公表
- 18 [¹⁴C]- Isoxaflutole : Metabolism in Wheat. (GLP 対応) : Aventis CropScience (英国)、2000年、未公表
- 19 (¹⁴C)-RPA 201772 : Metabolism in Sugarcane. (GLP 対応) : Rhone-Poulenc AgricultBUN Limited (英国)、1999年、未公表
- 20 Metabolism of [phenyl-UL-¹⁴C]Isoxaflutole in Poppies. (GLP 対応) : Bayer CropScience AG、2009年、未公表

- 21 The Metabolism of [phenyl-UL-¹⁴C]-Isoxaflutole in Soybean with Pre-Plant and Post-Emergent Application (GLP 対応) : Bayer CropScience (米国)、2010年、未公表
- 22 RPA 201772 : Aerobic Soil Metabolism. (GLP 対応) : Rhone-Poulenc AgricultBUN Limited (英国)、1994年、未公表
- 23 RPA 201772 : Degradation and Retention in Two Water/Sediment Systems. (GLP 対応) : Rhone-Poulenc AgricultBUN Limited (英国)、1995年、未公表
- 24 RPA 201772 Anaerobic Aquatic Metabolism (GLP 対応) : Rhone-Poulenc AgricultBUN Limited (英国)、1995年、未公表
- 25 RPA 201772 : Soil Photolysis (GLP 対応) : Rhone-Poulenc AgricultBUN Limited (英国)、1994年、未公表
- 26 RPA 201772 : Adsorption/desorption to and from four soils and an aquatic sediment. (GLP 対応) : Rhone-Poulenc AgricultBUN Limited (英国)、1993年、未公表
- 27 [¹⁴C]-RPA 202248 : Adsorption/Desorption to and from Four Soils and an Aquatic Sediment. (GLP 対応) : Rhone-Poulenc AgricultBUN Limited (英国)、1996年、未公表
- 28 [¹⁴C]-RPA 203328 : Adsorption/Desorption to and from Four Soils and an Aquatic Sediment. (GLP 対応) : Rhone-Poulenc AgricultBUN Limited (英国)、1996年、未公表
- 29 RPA 201772 : Aged Leaching Study in Four Soils and a Sediment. (GLP 対応) : Rhone-Poulenc AgricultBUN Limited (英国)、1995年、未公表
- 30 ¹⁴C-RPA 201772 : Hydrolysis (GLP 対応) : RHONE-POULENC SECTEUR AGRO (仏国)、1994年、未公表
- 31 ¹⁴C-RPA 201772 (Isoxaflutole) Photodegradation in Water. (GLP 対応) : RHONE-POULENC SECTEUR AGRO (仏国)、1995年、未公表
- 32 Balance® Pro 480 SC - Magnitude of the Residue in/on Soybeans. : Bayer CropScience Environmental Research (米国)、2010年、未公表
- 33 Balance® Pro 480 SC and Glyphos® - Magnitude of the Residue in/on Soybeans. : Bayer CropScience Environmental Research (米国)、2010年、未公表
- 34 ¹⁴C-RPA201772: Accumulation Study on Confined Rotational Crops (GLP 対応)、Rh&ne-Poulenc Ag Company (米国)、American Agricultural Services, Inc. (米国) 及び Agvise, Inc. (米国)、1995年、未公表
- 35 Isoxaflutole: Magnitude of Residues in Milk and Tissues of Lactating Dairy Cows. (GLP 対応) : Southwest Bio-Labs., Inc. (米国) 及び Rhone-Poulenc Ag Company (米国)、1995年、未公表
- 36 Isoxaflutole : Magnitude of Residues in Tissues and Eggs of Laying Hens. (GLP 対応) : Southwest Bio-Labs., Inc. (米国) 及び Rhone-Poulenc Ag Company (米

- 国)、1995年、未公表
- 37 イソキサフルトール(RPA201772)原体の生体機能におよぼす影響に関する試験
(GLP 対応) : (株)実医研、1999年、未公表
- 38 RPA 201772 : Acute Oral Toxicity (Limit Test) in the Rat. (GLP 対応) : Safeparm
Laboratories Limited (英国)、1993年、未公表
- 39 RPA 201772 : Acute Dermal Toxicity (Limit Test) in the Rabbit. (GLP 対応) :
Safeparm Laboratories Ltd. (英国)、1993年、未公表
- 40 RPA 201772 : Acute Inhalation toxicity in Rats 4-hoBUNxposBUN. (GLP 対応)、
Huntingdon Research Centre Ltd. (英国)、1994年、未公表
- 41 RPA 202248 : Oral Limit Test in the Rat. (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agrochimie
(仏国)、1995年、未公表
- 42 RPA 202248 : Oral LD₅₀ in the Rat. (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agrochimie (仏
国)、1996年、未公表
- 43 RPA 203328 : Oral Limit Test in the Rat. (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agrochimie
(仏国)、1995年、未公表
- 44 An Acute Neurotoxicity of RPA 201772 in the Rat via Oral Gavage
Administration. (GLP 対応) : Pharmaco LSR, Inc.、1995年、未公表
- 45 RPA 201772 : Acute Dermal Irritation Test in the Rabbit. (GLP 対応) : Safeparm
Laboratories Ltd. (英国)、1993年、未公表
- 46 RPA 201772 : Acute Eye Irritation Test in the Rabbit. (GLP 対応) : Safeparm
Laboratories Ltd. (英国)、1993年、未公表
- 47 RPA 201772 : Delayed contact hypersensitivity study in the guinea-pig. (GLP 対
応) : Huntingdon Life SciencesLtd. (英国)、1996年、未公表
- 48 RPA 201772 : Delayed Contact Hypersensitivity Study in Guinea-Pigs. (GLP 対
応) : Life Science Research Ltd (英国) 、1992年、未公表
- 49 RPA 201772 : Toxicity study by dietary administration to CD rats for 13 weeks.
(GLP 対応) : Pharmaco LSR Ltd. (英国)、1994年、未公表
- 50 An Investigation into Plasma Tyrosine Levels of Rats Feed a Diet Supplemented
with RPA 201172 for Thirteen Weeks. (GLP 対応) : Rhone-Poulenc AgricultBUN
Ltd (英国)、1993年、未公表
- 51 RPA 201772 : Toxicity study by dietary administration to CD rats for 6 weeks
followed by a 7-week reversibility period (GLP 対応) : Pharmaco-LSR Ltd. (英
国)、1994年、未公表
- 52 RPA 201772: Toxicity Study by Dietary Administration to CD-1 Mice for 13
Weeks (GLP 対応) : Pharmaco-LSR Ltd. (英国)、1994年、未公表
- 53 RPA 201772 : Preliminary 28-day toxicity study in the mouse by dietary
administration. : Rhone-Poulenc Secteur Agro (仏国)、1994年、未公表
- 54 A Subchronic (3-Month) Neurotoxicity Study of RPA201772 in the Rat via

- Dietary Administration. (GLP 対応) : Pharmaco LSR, Inc. (英国)、1995年、未公表
- 55 RPA 201772 : 21-Day Percutaneous Toxicity Study in CD Rats (GLP 対応) : Pharmaco-LSR Ltd. (英国)、1994年、未公表
- 56 RPA 203328 (a metabolite of RPA 201772) : 28-Day Toxicity Study in the Rat Dietary Administration. (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agrochimie (仏国)、1995年、未公表
- 57 RPA 203328 : 90-Day Toxicity Study in the Rat by Dietary Administration. (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agro (仏国)、1998年、未公表
- 58 Toxicity to Dogs by Repeated Dietary Administration for 52 Weeks. (GLP 対応) : Huntingdon Research Centre Ltd. (英国)、1994年、未公表
- 59 RPA 201772 a.i. : Combined Oncogenicity and Toxicity Study by Dietary Administration to CD Rats for 104 Weeks (GLP 対応) : Pharmaco LSR, Ltd. (英国)、1995年、未公表
- 60 RPA201772ai: Oncogenicity Study by Dietary Administration to CD-I Mice for 78 Weeks (GLP 対応) : Pharmaco LSR Ltd. (英国)、1995年、未公表
- 61 Two-Generation Reproduction Study with RPA 201772 in Rats. (GLP 対応) : Hazleton Wisconsin, Inc. (米国)、1995年、未公表
- 62 RPA201772 (active Ingredient): Teratology Study in the Rat (GLP 対応) : Pharmaco LSR Ltd.、1995年、未公表
- 63 RPA201772(ACTIVE INGREDIENT): Study of Embryo-Foetal Toxicity in the Rabbit by Oral (Gavage) Administration (GLP 対応) : Pharmaco LSR、1995年、未公表
- 64 An Oral Developmental Neurotoxicity Study of Isoxaflutole(IFT) in Rats. (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、2000年、未公表
- 65 RPA 203328 : Developmental Toxicology Study in the Rat by Gavage. (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agro (仏国)、1999年、未公表
- 66 RPA 201772 : *Salmonella Typhimurium* Reverse Mutation Assay (Ames test) (GLP 対応) : RHONE-POULENC SECTEUR AGRO (仏国)、1993年、未公表
- 67 RPA 201772 : Investigation of Mutagenic Activity at the HGPRT Locus in a Chinese Hamster V79 Cell Mutation System. (GLP 対応) : Life Science Research Ltd. (英国)、1992年、未公表
- 68 RPA201772 : Investigation of Mutagenesis Activity in the TK+/- Mouse Lymphoma Cell Mutation System. (GLP 対応) : Pharmaco LSR Ltd (英国)、1993年、未公表
- 69 *In vitro* Assessment of the Clastogenic Activity of RPA 201772 in CultBUND Human Lymphocytes. (GLP 対応) : Pharmaco LSR Ltd. (英国)、1993年、未

公表

- 70 *In vitro* Assessment of the Clastogenic Activity of RPA201772 in CultBUNd Human Lymphocytes. (GLP 対応) : Pharmaco LSR Ltd (英国)、1993年、未公表
- 71 RPA 201772 : Rat Liver DNA Repair(UDS) Test. (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd.、1997年、未公表
- 72 RPA201772 : Mouse Micronucleus Test to Comply with O.E.C.D. Guideline 474. (GLP 対応) : Phrmacol LSR Ltd.、1993年、未公表
- 73 RPA 202248 : *Salmonella Typhimurium* Reverse Mutation Assay(Ames Test). (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agrochimie (仏国)、1995年、未公表
- 74 RPA 203328 : *Salmonella Typhimurium* Reverse Mutation Assay(Ames Test). (GLP 対応) : RHONE-POULENC SECTEUR AGRO (仏国)、1994年、未公表
- 75 RPA 203328 : In the CHO/Hgprr Forward Mutation Assay With Duplicate CultBUNs and a Confirmatory Assay. (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、1998年、未公表
- 76 RPA 203328 : Measuring Chromosomal Aberrations in Chinese Hamster Ovary(CHO) Cell (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、1998年、未公表
- 77 RPA 203328 : In the *in vivo* Mouse Micronucleas Assay. (GLP 対応) : Covance Laboratories Inc. (米国)、1998年、未公表
- 78 RPA 201772 : Qualitative Comparison of Metabolism of Tyrosine Following a Single Oral Administration of RPA 201772 in the Rat and in the Mouse. (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agrochimie (仏国)、1995年、未公表
- 79 Tyrosine : Exploratory 14-day (Ocular Toxicity) Study in the Rat and Mouse. (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agrochimie (仏国)、1995年、未公表
- 80 NTBC: *In vitro* inhibition of HPPDase using Liverbeads™ from different species. (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2006年、未公表
- 81 The Effect of RPA202248 on Rat Liver 4-Hydroxyphenylpyruvate Dioxygenase(EC 1.13.11.27). (GLP 対応) : Rhone Poulenc AgricultBUN Limited (英国)、1995年、未公表
- 82 RPA201772, 2-(2-Nitro-4-Trifluoromethylbenzoyl)-Cyclohexane-1,3-Dione : Comparative one-week Tyrosine Tolerance Study in the Rat. (GLP 対応) : Rhone-Poulenc Agrochimie (仏国)、1995年、未公表
- 83 Changes in Tyrosine and Other Amino Acids in the plasma of Various Animals dosed with RPA 201772 (GLP 対応) : Rhone Poulenc AgricultBUN Ltd. (英国)、1995年、未公表
- 84 RPA 201772 : A Biochemical Investigation into the Free Plasma Tyrosine Levels

- of Rats Fed with Diet Supplemented with RPA201772 for 14 Days. (一部 GLP 対応) : Rhone Poulenc AgricultBUN Ltd. (英国)、1993年、未公表
- 85 RPA201772: The Effect of Dietary administration for 14 days on the liver enzymes of male Sprague Dawiey CD1 rats. (GLP 対応) : Robens Institute of Health & Safety (英国)、1994年、未公表
- 86 RPA 201772: The Effect of Dietary Administration for 14 Days on the Liver Enzymes of Male CD1 Mice. (GLP 対応) : Robens Institute of Health & Safety (英国)、1994年、未公表
- 87 Effects of Tyrosinemia on Selected Organs in Rats. (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2006年、未公表
- 88 Effect of Tyrosinemia on Pregnancy and Embryo-Fetal Development in the Rat. (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2006年、未公表
- 89 RPA 201772: Effects on the Thyroid in Male Rats after Dietary Administration for 2 Weeks. (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1995年、未公表
- 90 Cell Proliferation Study in Sprague-Dawley Rats Administered Isoxaflutole (IFT) in the Diet for 2 or 13 Weeks. (GLP 対応) : INTEGRATED LABORATORY SYSTEMS, INC. (米国)、2001年、未公表
- 91 Isoxaflutole : 28-Day Immunotoxicity Study in the Male Sprague-Dawley Rat by Dietary Administration. (GLP 対応) : Bayer CropScience、2010年、未公表
- 92 食品健康影響評価について(平成26年10月20日付厚生労働省発食安1020第4号)
- 93 JMPR : “Isoxaflutole”, Pesticide Residues in food 2013, evaluations Part I-Residues, p. 1171-1324(2013)
- 94 JMPR : “Isoxaflutole”, Pesticide Residues in food-2013, evaluations PartII-Toxicology, p.393-458(2013)
- 95 US EPA : Isoxaflutole. Section 3 Registration for use on Aoybeans. Human-Health Risk Assessment.(2011)
- 96 US EPA : Federal Register/ vol.76, No.235, p.76309~76314(2011)
- 97 EFSA : “Isoxaflutole” : Review report for the active substance isoxaflutole(2003)

イソキサフルトールに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成27年3月25日～平成27年4月23日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 イソキサフルトールに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。