

## 農薬専門調査会における審議結果について

### 1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に求められたイソウロンに係る食品健康影響評価（平成 23 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安 0608 第 10 号）については、平成 27 年 11 月 6 日に開催された第 50 回農薬専門調査会評価第三部会及び平成 27 年 12 月 16 日に開催された第 130 回農薬専門調査会幹事会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

### 2. イソウロンに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

#### 1) 募集期間

平成 28 年 1 月 12 日（火）開催の食品安全委員会（第 590 回会合）の翌日の平成 28 年 1 月 13 日（水）から平成 28 年 2 月 11 日（木）までの 30 日間。

#### 2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

#### 3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、農薬専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

農薬評価書

イソウロン

2016年1月

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
○ 要 約	6
I. 評価対象農薬の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 開発の経緯	7
II. 安全性に係る試験の概要	8
1. 動物体内運命試験	8
(1) ラット①	8
(2) ラット②	12
(3) ラット③	12
(4) ラット④<参考資料>	13
(5) イヌ及びサル<参考資料>	13
2. 植物体内運命試験	14
(1) さとうきび	14
(2) いんげん幼苗	15
(3) 小麦及び大麦	16
(4) メヒシバ及びイヌタデ<参考資料>	16
3. 土壌中運命試験	17
(1) 好氣的土壌中運命試験①	17
(2) 好氣的土壌中運命試験②	17
(3) 好氣的土壌中運命試験③ (イソウロン、分解物 B 及び分解物 H)	18
(4) 土壌吸着試験	18
4. 水中運命試験	18
(1) 加水分解試験	18
(2) 水中光分解試験①	18
(3) 水中光分解試験②	18
5. 土壌残留試験	19

6. 作物残留試験	20
7. 一般薬理試験	20
8. 急性毒性試験	21
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	24
10. 亜急性毒性試験	25
(1) 37日間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料>	25
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	26
(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	27
(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	28
(5) 28日間亜急性神経毒性試験(ラット)	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	29
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	29
(2) 1年間慢性毒性試験(サル)	30
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	31
(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス)	32
12. 生殖発生毒性試験	34
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	34
(2) 発生毒性試験(ラット)	35
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	35
13. 遺伝毒性試験	36
Ⅲ. 食品健康影響評価	38
・別紙1: 代謝物/分解物/原体混在物略称	44
・別紙2: 検査値等略称	45
・別紙3: 作物残留試験	46
・参照	47

### <審議の経緯>

1981年	9月	24日	初回農薬登録
2005年	11月	29日	残留農薬基準告示（参照1）
2011年	6月	8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0608第10号）（参照2）
2011年	6月	10日	関係書類の接受（参照3）
2011年	6月	16日	第386回食品安全委員会（要請事項説明）
2013年	7月	18日	第27回農薬専門調査会評価第三部会
2015年	6月	10日	追加資料受理（参照4、5）
2015年	11月	6日	第50回農薬専門調査会評価第三部会
2015年	12月	16日	第130回農薬専門調査会幹事会
2016年	1月	12日	第590回食品安全委員会（報告）

### <食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）	熊谷 進
野村一正	三森国敏（委員長代理）	吉田 緑
畑江敬子	石井克枝	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

\*：2011年1月13日から

### <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)		
納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚 明
林 真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑

小林裕子  
三枝順三

八田稔久

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3月31日まで)

・幹事会

納屋聖人 (座長)  
西川秋佳\* (座長代理)  
三枝順三 (座長代理\*\*)  
赤池昭紀

上路雅子  
永田 清  
長野嘉介  
本間正充

松本清司  
山手丈至\*\*  
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)  
赤池昭紀 (座長代理)  
相磯成敏

津田修治  
福井義浩  
堀本政夫

山崎浩史  
義澤克彦  
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)  
松本清司 (座長代理)  
泉 啓介

桑形麻樹子  
腰岡政二  
根岸友恵

藤本成明  
細川正清  
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)  
納屋聖人 (座長代理)  
浅野 哲

小野 敦  
佐々木有  
田村廣人

永田 清  
八田稔久  
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳\* (座長)  
長野嘉介 (座長代理\*;  
座長\*\*)  
山手丈至 (座長代理\*\*)  
井上 薫\*\*

川口博明  
代田眞理子

玉井郁巳

根本信雄  
森田 健

與語靖洋

\* : 2013年9月30日まで

\*\* : 2013年10月1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)  
赤池昭紀  
浅野 哲  
上路雅子

小澤正吾  
三枝順三  
代田眞理子  
永田 清  
長野嘉介

林 真  
本間正充  
松本清司  
與語靖洋  
吉田 緑\*

・評価第一部会

上路雅子 (座長)  
赤池昭紀 (座長代理)  
相磯成敏  
浅野 哲  
篠原厚子

清家伸康  
林 真  
平塚 明  
福井義浩

藤本成明  
堀本政夫  
山崎浩史  
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長) *	腰岡政二	本間正充
松本清司 (座長代理)	佐藤 洋	根岸友恵
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	細川正清	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	山手丈至
井上 薫**	玉井郁巳	森田 健
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

\* : 2015年6月30日まで

\*\* : 2015年9月30日まで

<第27回農薬専門調査会評価第三部会専門参考人名簿>

高木篤也

## 要 約

除草剤「イソウロン」(CAS No.55861-78-4)について、各種資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(小麦、いんげん等)、作物残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ及びサル)、慢性毒性/発がん性併合(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、イソウロン投与による影響は、主に神経系を含めた全身の臓器及び組織の空胞化、眼(網膜変性等)並びに血液(貧血等)に認められた。発がん性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

2世代繁殖試験において、着床数の減少が認められた。

ラットを用いた発生毒性試験において、母体毒性の認められる用量で胎児に小眼球が認められた。ウサギでは発生毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物の暴露評価対象物質をイソウロン(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1.74 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.017 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

また、イソウロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌ及びサルを用いた1年間慢性毒性試験の20 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0.2 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。



## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

除草剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：イソウロン

英名：isouron (ISO 名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：3-(5-ターシャリーブチル-1,2-オキサゾール-3-イル)-1,1-ジメチルウレア

英名：3-(5-*tert*-butyl-1,2-oxazol-3-yl)-1,1-dimethylurea

#### CAS (No.55861-78-4)

和名：*N*'[5-(1,1-ジメチルエチル)-3-イソオキサゾリル]-*N,N*-ジメチルウレア

英名：*N*'[5-(1,1-dimethylethyl)-3-isoxazolyl]-*N,N*-dimethylurea

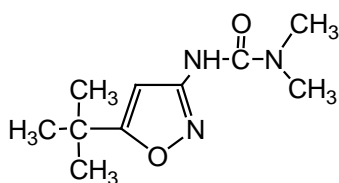
### 4. 分子式

$C_{10}H_{17}O_2N_3$

### 5. 分子量

211.26

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯

イソウロンは、塩野義製薬株式会社によって開発された尿素系除草剤であり、光合成における光化学系 II の電子伝達を阻害することにより除草活性を示すと考えられている。

国内では、1981年に初回農薬登録されており、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II:1~4]は、イソウロンのイソオキサゾール環の5位の炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「<sup>14</sup>C-イソウロン」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）をイソウロンの濃度（mg/kg 又はµg/g）に換算した値として示した。代謝物/分解物/原体混在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

Fischer ラットに<sup>14</sup>C-イソウロンを4 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）若しくは100 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与又は非標識体を14日間投与後、<sup>14</sup>C-イソウロンを低用量で単回経口投与（以下[1.]において「反復投与」という。）して、体内運命試験が実施された。試験群及び投与量等は表1に示されている。

表1 試験群及び投与量等

試験群	投与方法	投与量	性別及び匹数	試験項目
i	単回投与	4 mg/kg 体重	雄 5	血中濃度 排泄(尿、糞) 分布(組織内濃度)
			雌 5	
ii			雄 4	分布(オートラジオグラフィ)
iii			妊娠雌 6	胎盤通過性(オートラジオグラフィ)
iv			雄 5	胆汁排泄(胆汁、尿、糞)
v			雄 3	代謝物分析(尿、胆汁)
vi			雄 6	代謝物分析(血漿)
vii		100 mg/kg 体重	雄 5	血中濃度 排泄(尿、糞) 分布(組織内濃度)
viii	反復投与	4 mg/kg 体重/日	雄 5	血中濃度 排泄(尿、糞) 分布(組織内濃度)

#### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

試験群 i、vii 及び viii において、血中濃度推移について検討された。

各試験群における血液及び血漿中薬物動態学的パラメータは表2に示されている。

T<sub>max</sub>は、低用量群では単回又は反復投与にかかわらず1~2時間、高用量群では6時間であった。全ての試験群において<sup>14</sup>C-イソウロンの消失における血中濃度は2相性を示した。血漿及び全血中放射能濃度推移において顕著な性差は認め

られなかった。(参照 3)

表 2 血中薬物動態学的パラメータ

投与方法	単回経口						反復経口		
投与量 (mg/kg 体重)	4				100		4		
性別	雄		雌		雄		雄		
試料	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	
T <sub>max</sub> (hr)	2	2	1.5	1	6	6	1	1	
C <sub>max</sub> (µg/mL)	2.15	2.50	2.44	2.97	40.2	60.6	1.23	1.42	
T <sub>1/2</sub>	第 1 相	1.72	1.73	1.41	1.77	4.25	4.25	1.98	2.00
	第 2 相	43.3	21.0	43.3	22.4	36.5	19.3	43.6	26.5
AUC (hr·µg/mL)	28.2	21.1	21.4	20.7	1,050	935	17.8	11.7	

### b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [1. ④b] における胆汁及び尿中放射能の合計から、イソウロンの経口投与後 48 時間における体内吸収率は少なくとも 84.4%と算出された。(参照 3)

## ② 分布

### a. 体内分布

試験群 ii における全身オートラジオグラフィ及び試験群 i、vii 及び viii における組織内残留濃度測定により、体内分布試験が実施された。

全身オートラジオグラフィにおいて、放射能は投与 2～6 時間後に消化管及び腎臓の皮質に高い分布が認められ、ほかに、肝臓及びハーダー腺等に比較的高い分布が認められた。投与 168 時間後には放射能の残留は認められなかった。

主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表 3 に示されている。

組織中放射能分布に性差は認められなかった。また特定の組織に蓄積する傾向は認められなかった。(参照 3)

表 3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/mL 又はµg/g)

投与方法	投与量	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>s</sup>	投与 168 時間後
単回投与	4 mg/kg 体重	雄	胃(11.6)、腎臓(4.22)、肝臓(3.72)、副腎(3.27)、小腸(2.30)、前立腺(2.12)、脳下垂体(1.97)、膵臓(1.88)、顎下腺(1.70)、心臓(1.63)、脾臓(1.60)、肺(1.56)、血液(1.54)、骨髄(1.51)、甲状腺(1.47)、血漿(1.47)	脳下垂体(0.094)、血液(0.049)
		雌	胃(14.2)、腎臓(5.61)、肝臓(4.99)、副腎(4.26)、褐色脂肪(2.84)、脂肪(2.65)、小腸(2.49)、血漿(2.45)、血液(2.38)	甲状腺(0.028)、血液(0.022)、肝臓(0.022)

投与方法	投与量	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>§</sup>	投与 168 時間後
	100 mg/kg 体重	雄		血液(2.11)、肝臓 (0.956)、腎臓(0.538)
反復 投与	4 mg/kg 体重/日	雄		脳下垂体(0.045)、血液 (0.041)、肝臓(0.033)

<sup>§</sup> : 雄については 2 時間後、雌については 1.5 時間後の値。

/ : 試験を実施せず。

## b. 胎盤通過性

試験群 iii において、妊娠 12 日又は 19 日に単回投与し、全身オートラジオグラフィにより母動物及び胎児の組織内残留放射能濃度を測定して胎盤通過性が検討された。

母動物における放射能分布及び減衰パターンは、試験群 i における雄ラット及び非妊娠雌ラットの組織内残留濃度の減衰とほぼ同様の傾向を示した。胎児への放射能分布はいずれの時点とも母動物の血液より低く、減衰も速やかであり、胎児の特定の組織に分布、蓄積する傾向は認められなかった。(参照 3)

## ③ 代謝

試験群 v における投与後 6 時間の尿及び投与後 12 時間の胆汁並びに試験群 vi における投与後 2 及び 6 時間の血漿を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

尿及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に、血漿中の主要代謝物は表 5 に示されている。

尿、胆汁及び血漿中には 18 種以上の放射性成分が検出され、そのうち、イソウロン以外に 6 種の代謝物が同定された。尿では未変化のイソウロンは検出されず、胆汁では 0.07% TAR、血漿中で 0.013~0.299 µg/mL 検出された。尿及び胆汁中では、主要代謝物として F、H 及び I が認められ、尿中では非抱合代謝物の割合が高く、胆汁中では抱合代謝物の割合が高かった。血漿中では代謝物 F 及び H が高い値を示した。

ラットにおけるイソウロンの主要代謝経路は、イソキサゾール環のジメチル尿素側鎖からの脱メチル化又は水酸化及び *tert* ブチル側鎖の水酸化とその後の抱合化等であると考えられた。(参照 3)

表 4 尿及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

試料 (投与後)	イソウロン	主要非抱合代謝物	主要抱合代謝物	合計
尿 (6 hr)	—	I(10.4)、F(9.88)、 H(7.55)、C(1.31)、 G(0.23)	I(1.80) <sup>§</sup> 、F(0.42) <sup>§</sup> 、 H(0.16)、C(0.13)	I(12.2)、F(10.3)、H(7.71)、 C(1.44)、G(0.23)
胆汁 (12 hr)	0.07	H(0.62)、I(0.34)、 F(0.13)、B(0.08)、 C(0.04)	F(0.76) <sup>§</sup> 、I(0.61) <sup>§</sup> 、 H(0.47) <sup>§</sup> 、C(0.39)	H(1.09)、I(0.95)、F(0.89)、 C(0.43)、B(0.08)

—：検出されず

§：β-グルクロニダーゼ/サルファターゼ処理後の水層代謝物を含む

表 5 血漿中の主要代謝物 (μg/mL)

試料採取 時間 (hr)	イソウロン	主要代謝物
2	0.299	H(0.531)、F(0.399)、G(0.264)、 B(0.225)、C(0.153)、I(0.110)
6	0.013	H(0.162)、F(0.122)、I(0.090)、 G(0.053)、C(0.027)、B(0.012)

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

試験群 i、vii 及び viii において排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与後 168 時間で 85.7～93.1%TAR 排泄された。いずれの試験群においても排泄傾向に差はみられず、投与放射能は主に尿中に排泄された。(参照 3)

表 6 投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率 (%TAR)

試験群	i		vii	viii
投与方法	単回投与			反復投与
投与量	4 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	4 mg/kg 体重/日
性別	雄	雌	雄	雄
尿	84.6	85.1	82.9	79.3
糞	8.47	4.12	6.18	6.38
カーカス <sup>1</sup>	0.03	0.13	0.57	0.23
組織	0.06	0.04	0.07	0.07

##### b. 胆汁中排泄

試験群 iv において、胆汁中排泄試験が実施された。

イソウロンの投与後 48 時間における尿、糞及び胆汁への排泄率はそれぞれ 73.8、1.11 及び 10.6%TAR であった。(参照 3)

<sup>1</sup> 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

## (2) ラット②

動物体内運命試験 [1. (1)] の妊娠ラットにおいて、眼窩外涙腺に比較的高い残留放射能が認められたので、雄及び非妊娠の雌ラットにおける眼窩内涙腺及び眼窩外涙腺を含む組織内放射能分布が検討された。

SD ラット（雌雄各 15 匹）に  $^{14}\text{C}$ -イソウロンを 4 mg/kg 体重で単回強制経口投与し、投与 1.5、2、6 及び 24 時間後にと殺して組織内濃度が測定された。また、雄 1 匹についても同様に投与し、全身オートラジオグラフィーにより体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 7 に示されている。

眼窩内涙腺及び眼窩外涙腺において、投与 1.5 時間後の雌では投与 2 時間後の雄に比べて放射能濃度が 5 倍程度高かった。また、投与 6 時間後の眼窩内涙腺及び眼窩外涙腺において、放射能濃度は雌のほうが雄より 1.5~2 倍程度高かったが、投与 24 時間後には差は認められず、蓄積傾向は認められなかった。

雄のオートラジオグラフィーにおいても妊娠ラットにみられた眼窩外涙腺への放射能分布が認められ、さらに眼窩内涙腺への分布も認められた。その他の組織への分布は動物体内運命試験 [1. (1)] の結果と同様であった。（参照 3）

表 7 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$  又は  $\mu\text{g}/\text{g}$ )

投与量	性別	$T_{\text{max}}$ 付近 <sup>§</sup>	投与 6 時間後	投与 24 時間後
4 mg/kg 体重	雄	腎臓(5.85)、肝臓(5.81)、副腎(4.82)、眼窩内涙腺(4.09)、眼窩外涙腺(3.91)、ハーダー腺(3.42)、顎下腺(2.78)、心臓(2.49)、肺(2.46)、血液(2.44)、血漿(2.44)	眼窩内涙腺(2.36)、腎臓(2.21)、眼窩外涙腺(2.08)、肝臓(1.78)、副腎(0.841)、ハーダー腺(0.786)、血液(0.675)、肺(0.665)、血漿(0.663)	肝臓(0.325)、ハーダー腺(0.200)、腎臓(0.174)、血液(0.096)、肺(0.094)、血漿(0.072)、眼窩内涙腺(0.044)、眼窩外涙腺(0.035)
	雌	眼窩内涙腺(21.3)、眼窩外涙腺(19.8)、腎臓(5.73)、肝臓(5.51)、副腎(4.72)、ハーダー腺(3.62)、舌下腺(2.92)、顎下腺(2.88)、耳下腺(2.57)、血漿(2.56)、血液(2.50)	眼窩内涙腺(4.70)、眼窩外涙腺(3.25)、腎臓(1.61)、肝臓(1.29)、副腎(0.624)、ハーダー腺(0.546)、血液(0.478)、血漿(0.475)	肝臓(0.282)、ハーダー腺(0.116)、腎臓(0.103)、肺(0.080)、血液(0.067)、血漿(0.049)、眼窩内涙腺(0.034)、眼窩外涙腺(0.026)

§ : 雄では投与 2 時間後、雌では 1.5 時間後

## (3) ラット③

SD ラット（雄 3 匹）に  $^{14}\text{C}$ -イソウロンを 75 mg/kg 体重で経口投与し、投与後 2、4、6、8、24、48 及び 72 時間の尿及び 24、48 及び 72 時間の糞を採取して、動物体内運命試験が実施された。

イソウロンは比較的速やかに吸収され、投与後 72 時間の尿及び糞中排泄率は、それぞれ 80.4%TAR 及び 12.2%TAR であり、投与放射能は主に尿中に排泄された。尿中には未変化のイソウロンは検出されず、イソウロンより極性の高い数種の代謝物が検出された。（参照 3）

#### （4）ラット④<参考資料<sup>2</sup>>

SD ラット（匹数不明）に <sup>14</sup>C-イソウロンを 75 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後経時的にと殺し、全身オートラジオグラフィーにより体内分布試験が実施された。

放射能は投与 1 時間後には全身に分布し、投与後 1～3 時間で腎盂、胆汁及び尿で高い分布が認められ、次いで肝臓、腎臓皮質、副腎皮質、脾臓、肺、骨格筋、ハーダー腺、甲状腺等で高かった。投与 48 時間後には肝臓、肺、腎臓及び血液に痕跡程度の放射能が認められ、特定の臓器、組織に蓄積、残留する傾向は認められなかった。（参照 3）

#### （5）イヌ及びサル<参考資料<sup>3</sup>>

ビーグル犬（雌雄各 1 匹）に <sup>14</sup>C-イソウロンを 2、20 及び 50 mg/kg 体重でカプセル経口投与し、又はアカゲザル（雌雄各 1 匹）に同用量を経鼻胃内投与して、血中濃度推移、血漿タンパクとの結合及び排泄が検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 8 に示されている。

C<sub>max</sub>付近（4 時間）及び第 2 相中（312 時間）の血漿タンパク結合割合及び血漿中濃度に対する赤血球中濃度の比率は表 9 に示されている。

いずれの動物でも 4 時間後では赤血球よりも血漿中への分布が優位であったが、サルでは 312 時間後には赤血球への分布が優位となった。

投与放射能は主に尿中に排泄され、投与 7 日後までにイヌ及びサルでそれぞれ約 55%TAR 及び 85%TAR が排泄された。糞中への排泄は、約 0.05%TAR 未満であった。（参照 3）

<sup>2</sup> 詳細が不明であり、より実施年が新しく詳細に実施されている試験があることから参考資料とした。

<sup>3</sup> 供試動物数が少ないため参考資料とした。

表 8 血漿中薬物動態学的パラメータ

動物種	イヌ			サル		
投与量 (mg/kg 体重)	2	20	50	2	20	50
T <sub>max</sub> (hr)	1	3	~4	0.5	~1.5	~1.5
C <sub>max</sub> (μg/mL)	3.1	32.1	64.6	3.2	27.5	48.4
T <sub>1/2</sub> (hr)	第 1 相	3.72	5.70	8.15	1.16	2.08
	第 2 相	106	110	102	167	173
AUC <sub>0-t</sub> (hr・μg/mL)	24.7	473	1,290	25.5	361	601

表 9 血漿タンパク結合割合及び血漿中濃度に対する赤血球中濃度の比率

動物種	性別	投与量 (mg/kg)	4 時間		312 時間	
			血漿タンパク 結合割合 <sup>a</sup> (%)	赤血球/血漿 濃度比 <sup>b</sup>	血漿タンパク 結合割合 <sup>a</sup> (%)	赤血球/血漿 濃度比 <sup>b</sup>
イヌ	雄	2	49.5	—	ND	0.626
	雌		48.7	0.377	ND	0.685
	雄	20	41.2	0.500	ND	0.820
	雌		45	0.568	ND	0.410
	雄	50	42.3	0.066	ND	1.05
	雌		39.7	0.475	ND	0.761
サル	雄	2	38.6	0.657	ND	3.22
	雌		43.5	0.807	ND	2.74
	雄	20	42.8	0.306	ND	3.63
	雌		44.4	0.671	ND	3.60
	雄	50	54.3	0.570	ND	6.15
	雌		58.9	0.541	ND	2.44

<sup>a</sup> : 血漿中濃度に対する血漿蛋白結合濃度の割合 (%)

<sup>b</sup> : 血漿中濃度に対する赤血球中濃度の比率

— : 測定せず

ND : 定量限界未満

## 2. 植物体内運命試験

### (1) さとうきび

さとうきび (品種 : NCo310) の根部を、21 mg/kg に調製した <sup>14</sup>C-イソウロン 100 mL 中に 29℃、蛍光灯下 (28 kLux) で 4 時間浸漬した後、Hoagland 培養液中に移し、29℃、12 時間光照射 (28 kLux) 下で生育させ、Hoagland 培養液中に移した直後 (以下[2.]において「直後」という)、48 及び 168 時間後に植物体及び培養液を採取して、植物体内運命試験が実施された。

さとうきび (3 本/群) への放射能の取込量は 136~155 μg であり、直後では新芽及び根に 40%、茎に 60%分布した。168 時間後では新芽及び根に 31%、茎に 16%が分布し、培養液中へ 51%が溶出した。回収率は直後ではほぼ 100%、168



時間後で 97%であり、イソウロンは CO<sub>2</sub>や揮発性物質へほとんど変換されないことが示された。

植物体中の主要代謝物は表 10 に示されている。

放射能成分は、溶媒抽出画分中に 15 種検出され、イソウロンのほかに 9 種の代謝物が同定された。抱合体として同定された代謝物は全てβ-グルコシド抱合体であった。

さとうきびにおける主要代謝物として代謝物 I 及び M がそれぞれ最大 14.3 及び 10.5%TRR 認められた。ほかに代謝物 B、C、F、G、H、N 及び O が認められたがいずれも 10%TRR 未満であった。(参照 3)

表 10 植物体中の主要代謝物 (%TRR<sup>§</sup>)

処理時間 (hr)	イソウロン	主要代謝物
直後	93.0	B(2.9)、H(0.3)、M(0.3)、C(0.2)
48	57.8	B(7.7)、I(7.0)、M(6.6)、N(3.7)、H(2.6)、G(1.8)、F(1.2)、C(0.6)、O(0.5)
168	22.7	I(14.3)、M(10.5)、N(9.1)、B(6.4)、O(4.2)、G(2.4)、H(2.0)、F(1.5)、C(0.7)

<sup>§</sup> : 溶媒抽出性画分に対する割合 (%)

## (2) いんげん幼苗

いんげん幼苗 (品種 : Black Valentine) の根部を、21 mg/kg に調製した <sup>14</sup>C-イソウロン 30 mL 中に 4 時間浸漬した後、Hoagland 培養液中に移して温室内、自然光下で生育させ、直後、24、48、96 及び 168 時間後に植物体及び培養液を採取し、植物体内運命試験が実施された。

植物体中の主要代謝物は表 11 に示されている。

放射能成分はイソウロンのほかに 7 種同定された。抱合体として同定された代謝物は全てβ-グルコシド抱合体であった。

いんげん幼苗 (5 本/群) における主要代謝物は B (11.4%TRR) であり、ほかに代謝物 C、F、H、K、L 及び M が認められたがいずれも 10%TRR 未満であった。(参照 3)

表 11 植物体中の主要代謝物 (%TRR)

処理時間 (hr)	イソウロン	主要代謝物
直後	93.8	B(2.2)、C+H(0.6)、F(0.3)、L(0.2)
24	85.3	B(4.9)、F(2.4)、C+H(1.2)、L(1.0)、M(0.6)、K(0.4)
48	82.9	B(4.6)、F(3.4)、C+H(1.5)、L(1.2)、M(0.7)、K(0.5)
96	71.1	B(6.5)、F(5.9)、M(2.6)、L(2.1)、C+H(1.9)、K(1.8)
168	61.1	B(11.4)、F(7.2)、M(2.8)、L(2.7)、C+H(2.5)、K(1.7)

### (3) 小麦及び大麦

小麦及び大麦（品種不明）を栽培したポットの土壌表面に  $^{14}\text{C}$ -イソウロンを 100 g ai/ha の用量で処理し、処理 3、6 及び 9（小麦）又は 11（大麦）週間後に地上部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

各試料中の総残留放射能及び代謝物は表 12 に示されている。

土壌処理された放射能は、根から容易に取り込まれ、総残留放射能は小麦で 1.57～1.73 mg/kg、大麦で 1.25～2.01 mg/kg であった。残留放射能の主な成分は未変化のイソウロンであった。代謝物として、小麦では代謝物 B、C、F 及び H（いずれも抱合体を含む）がそれぞれ最大で 20.8、14.3、10.4 及び 15.5%TRR 認められた。大麦では代謝物 B 及び C（いずれも抱合体を含む）がそれぞれ最大 16.8 及び 25.3%TRR 認められたほか、代謝物 F 及び H が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 3）

表 12 各試料中の総残留放射能及び代謝物

試料	試料採取時期	総残留放射能 (mg/kg)	イソウロン (%TRR)	代謝物 <sup>a</sup> (%TRR)
小麦	3 週後	1.57	50.0	B(18.0)、C(10.1)、F(8.5)、H(8.5)
	6 週後	1.73	30.7	B(19.5)、C(14.3)、H(9.9)、F(9.5)
	9 週後	1.10	24.6	B(20.8)、H(15.5)、C(13.2)、F(10.4)
大麦	3 週後	1.25	39.7	C(25.3)、B(16.0)、F(4.1)、H(4.1)
	6 週後	2.01	29.3	C(23.0)、B(16.8)、H(6.1)、F(6.0)
	11 週後	1.60	10.4	C(21.4)、B(15.2)、H(9.3)、F(4.3)

<sup>a</sup> : 抱合体を含む

### (4) メヒシバ及びイヌタデ<参考資料<sup>4</sup>>

6～8 葉期のメヒシバ及びイヌタデの第 4 葉の中央部にラノリンリングを設け、0.85 mg/mL の  $^{14}\text{C}$ -イソウロンを葉部処理、又は 4 葉期から水耕液にて育成した 6～8 葉期のメヒシバ及びイヌタデの根を 1 mg/kg に調製した  $^{14}\text{C}$ -イソウロン（溶媒：木村 B 液/Tween20）に浸漬処理し、25℃条件下で、葉部処理は処理 24、48、72、168 及び 240 時間後、根部処理は処理 1、6、24、72 及び 168 時間後にそれぞれ植物体を採取し、植物体内運命試験が実施された。

葉部処理では、 $^{14}\text{C}$ -イソウロンは両植物とも処理部位より吸収され、処理葉の先端方向へ移行すると考えられた。

根部処理では両植物とも根から容易に吸収され、24 時間以内に植物全体に移行すると考えられた。（参照 3）

植物体におけるイソウロンの主要代謝経路は①N-脱メチル化による代謝物 B

<sup>4</sup> 防除対象となる雑草を用いて実施された試験のため参考資料とした。

及び H の生成、② *tert*-ブチル基の水酸化による代謝物 C の生成及びそれに続く *N*-脱メチル化による代謝物 F の生成及びそれらの水酸化体の抱合体生成であると考えられた。

### 3. 土壤中運命試験

#### (1) 好氣的土壤中運命試験①

軽埴土(茨城)を14日間プレインキュベートし、土壤水分を最大容水量の60%に調整して、<sup>14</sup>C-イソウロンを10 mg/kg 乾土となるように添加し、25°Cの暗所条件下、180日間インキュベートして、土壤中運命試験が実施された。

各土壤中の放射能成分の推移は表13に示されている。

非滅菌土壤において、イソウロンは比較的速やかに減衰し、推定半減期は55日であった。主要分解物はBで、ほかに分解物H及びJが僅かに認められた。非抽出性画分の放射能及びCO<sub>2</sub>の割合が時間の経過とともに増加したことから、イソウロンは主分解物としてB、さらにG、H及びJへと分解された後、主にフルボ酸に取り込まれ、最終的にはCO<sub>2</sub>まで無機化されるものと考えられた。

また、滅菌土壤でもイソウロンの分解が認められ、分解物B、H及びJが僅かに検出されたことから、これらの分解物は化学的な反応でも誘導されると考えられた。(参照3)

表13 各土壤中の放射能成分の推移 (%TAR)

経過時間(hr)	イソウロン	分解物									回収率
		B	C	G	H	J	水性残渣	非抽出性画分	揮発性有機物	CO <sub>2</sub>	
0	99.3	0.2	ND	ND	ND	ND	<0.1	0.4			100
14	81.4	5.6	<0.1	ND	0.2	ND	0.2	11.7	ND	0.3	99.9
28	68.4	10.4	ND	ND	0.4	1.0	<0.1	16.7	ND	1.0	98.9
56	48.8	15.2	ND	ND	0.4	0.2	0.4	26.1	ND	3.1	96.0
84	37.6	16.0	<0.1	ND	0.4	0.3	0.3	32.2	ND	6.4	95.2
112	32.6	17.1	<0.1	<0.1	0.5	<0.1	0.3	34.9	ND	7.6	96.1
140	28.4	18.7	ND	ND	0.6	0.2	0.2	34.7	ND	10.0	94.9
180	22.2	18.9	ND	ND	0.6	<0.1	0.2	34.3	ND	12.6	91.5
180 <sup>§</sup>	76.9	0.4	ND	ND	0.1	0.1	<0.1	21.1			98.8

ND：検出限界以下

<sup>§</sup>：滅菌土壤

#### (2) 好氣的土壤中運命試験②

砂質埴土(鹿児島)に、<sup>14</sup>C-イソウロンを1 mg/kg 乾土となるように土壤表面に処理し、最大容水量の50%に調整して、25°C、暗所条件下で8週間インキュベートし、好氣的土壤中運命試験が実施された。

処理8週後に未変化のイソウロンが92.6%TAR、分解物B及びCがそれぞれ

14.4 及び 0.9% TAR 認められた。揮発性物質はエタノールトラップに処理 8 週後に 0.1% TAR 未満、KOH トラップに処理 2 週後に 1.8% TAR、処理 8 週後に 1.3% TAR 認められた。(参照 3)

### (3) 好氣的土壤中運命試験③ (イソウロン、分解物 B 及び分解物 H)

砂質埴土 (鹿児島) を 1 週間試験容器中でプレインキュベートし、土壤水分を最大容水量の 50% に調整して、水和剤に調製した非標識のイソウロン、分解物 B 及び H をそれぞれ 25 mg/kg 乾土となるように添加し、25°C で最長 52 週間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

イソウロン処理土壤では、イソウロンの推定半減期は約 20 週であり、分解物 B、C、G、H、及び J が認められた。分解物 B 処理土壤では分解物 G、分解物 H 処理土壤では分解物 J がそれぞれ認められた。(参照 3)

### (4) 土壤吸着試験

イソウロンを用いて、4 種の土壤 [ 軽埴土 (宮城及び新潟)、シルト質埴壤土 (茨城) 及び壤質砂土 (宮崎) ] における土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数  $K_{F^{ads}}$  は 0.488~20.2、有機炭素含有率で補正した吸着係数  $K_{F^{ads}oc}$  は 32.5~1,220 であった。(参照 3)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

pH 4.0 (フタル酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 又は pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液にイソウロンを 200 mg/kg となるように添加し、52、59 及び 70°C でそれぞれ 32、25 及び 7 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液においても 25°C における推定半減期は 1 年以上となり、加水分解性は認められなかった。(参照 3)

### (2) 水中光分解試験①

精製水又は自然水にイソウロンを 0.996 mg/L となるように添加し、水中光分解試験が行われた。

イソウロンは光照射に対し安定であった。(参照 3)

### (3) 水中光分解試験②

蒸留水に 200 mg/kg となるようにイソウロンを添加し、光増感剤としてアセトンを 5% の濃度になるように添加したアセトン添加区と、アセトン無添加区を調製し、屋外太陽光を照射し 50 時間後に溶液を採取して、水中光分解試験が実施された。

光増感剤が存在しない条件では太陽光照射によって全く分解が認められなかった（イソウロン残存率 101%）が、光増感剤が存在する条件では太陽光で容易に分解された（イソウロン残存率 49%）。光増感剤存在下で、分解物 B 及び E が認められ、主要分解経路は N-脱メチル化であると考えられた。（参照 3）

## 5. 土壌残留試験

洪積土・埴壤土（兵庫、広島）、火山灰土・沖積土・軽埴土（埼玉）、沖積土・軽埴土（佐賀）、火山灰土・洪積土・壤土（長野）、火山灰土・軽埴土（茨城）及び火山灰土・埴壤土（茨城）を用いて、イソウロン、代謝物 B 及び H を分析対象化合物とした畑地条件における土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

結果は表 14 に示されている。（参照 3）

表 14 土壌残留試験成績

試験	濃度 <sup>a</sup> (回数)	土壌 (採取場所)	推定半減期 (日)	
			イソウロン	代謝物 B
容器内 試験	10 mg/kg (1 回)	洪積土・埴壤土 (兵庫)	32	/
		火山灰土・沖積土・軽埴土 (埼玉)	37	/
	1 mg/kg (1 回)	沖積土・軽埴土 (佐賀)	35	—
		火山灰土・洪積土・壤土 (長野)	20	—
	2.0 mg/kg (1 回)	火山灰土・軽埴土 (茨城)	/	45
ほ場 試験	10,000 g ai/ha <sup>WP</sup> (1 回)	洪積土・埴壤土 (兵庫)	9	/
		火山灰土・沖積土・軽埴土 (埼玉)	4	/
	1,000 g ai/ha <sup>WP</sup> (1 回)	沖積土・軽埴土 (佐賀)	35	—
		火山灰土・洪積土・壤土 (長野)	20	—
	10,000 g ai/ha <sup>G</sup> (3 回)	火山灰土・埴壤土 (茨城)	26	/
			38 <sup>b</sup>	
		洪積土・埴壤土 (広島)	15	/
		16 <sup>b</sup>		

<sup>a</sup>：容器内試験では純品、ほ場試験では 50%水和剤（WP）又は 4%粒剤（G）を使用

<sup>b</sup>：イソウロン+代謝物 B の推定半減期

/: 分析せず。

—: 濃度は測定されたが半減期は得られていない。

## 6. 作物残留試験

さとうきびを用い、イソウロン、代謝物 B 及び代謝物 I を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されているとおり、全て定量限界未満であった。(参照 3)

## 7. 一般薬理試験

イソウロンのラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 3)

表 15 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数/群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	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 (Irwin 法)	ddY マウス	雄 5	0、50、 150、500 (経口 <sup>a</sup> )	50	150	150 mg/kg 体重以上投与群で正向反射の低下及び歩行失調(投与後 30~60 分、軽度) 500 mg/kg 体重投与群で平伏又は腹臥位、疼痛反応低下、受動性亢進及び四肢の弛緩(投与後 30 分~3 時間)
	一般状態 (行動、体温、瞳孔径、筋弛緩、流涎及び流涙)	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、50、 150、500 (経口 <sup>a</sup> )	—	50	50 mg/kg 体重以上投与群で自発運動低下(投与後 3 時間) 150 mg/kg 体重以上投与群で腹臥位、警戒心低下及び受動性亢進(投与後 1~2 時間) 500 mg/kg 体重投与群で呼吸促迫、正向反射の低下、歩行失調、体温低下及び瞳孔径散大(投与後 30 分~3 時間)
	麻酔強化作用 (ヘキソバルビタール)	ddY マウス	雄 10	0、50、 150、500 (経口 <sup>a</sup> )	—	50	麻酔時間の延長
	脳波	日本 白色種	雄 3	0、50、 150、500	50	150	150 mg/kg 体重で安静時脳波の増加及び深

		ウサギ		(経口 <sup>a</sup> )			睡眠減少 500 mg/kg 体重で覚醒時脳波の 減少、深睡眠増加
呼吸 及び 循環 器系	呼吸、血 圧、心拍 数、心電図	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、50、 150、500 (麻酔下、 経口 <sup>a</sup> )	500	—	投与による影響なし
自律 神経 系	摘出回腸 (自動運動)	日本 白色種 ウサギ	雄 3	0、10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> <sup>b</sup> )	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	筋肉弛緩及び収縮高 減少
	摘出回腸 (アゴニス トによる 収縮)	Hartley モルモ ット	雄 5	0、10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> 、10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> <sup>b</sup> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL	アセチルコリン、ヒス タミン、塩化バリウム の収縮に対して抑制
	摘出輸精管 (アゴニス トによる 収縮)	Wistar ラット	雄 5	0、10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> <sup>b</sup> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL	ノルアドレナリン収 縮に対して軽度の抑 制
消化 器系	胃液分泌	Wistar ラット	雄 6~7	0、50、 150、500 (十二指腸 内投与 <sup>a</sup> )	50	150	胃液量及び総酸度減 少
	炭末輸送	ddY マウス	雄 10	0、50、 150、500 (経口 <sup>a</sup> )	50	150	炭末移行率減少
骨 格 筋	横隔膜神 経筋収縮	Wistar ラット	雄 5	0、10 <sup>-6</sup> 、 10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> <sup>b</sup> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	10 <sup>-4</sup> g/mL	筋収縮抑制
血 液	血液凝固	Wistar ラット	雄 6	0、50、 150、500 (経口 <sup>a</sup> )	500	—	投与による影響なし
	溶血作用	日本白 色種ウ サギ	雄 3	10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> 、 10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> <sup>b</sup> )	10 <sup>-4</sup> g/mL	—	投与による影響なし

a : 溶媒として 5% アラビアゴム水溶液

b : 5% アラビアゴムで懸濁後、生理食塩水で希釈

— : 最小作用量及び最大無作用量は設定されず

## 8. 急性毒性試験

イソウロンのラット及びマウスを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16 及び表 17 に示されている。(参照 3)

表 16 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	630	760	投与量： 雄：435、500、575、662、761、875、1,010 mg/kg 体重 雌：500、575、661、760、875、1,010 mg/kg 体重 435 mg/kg 体重以上投与群の雄及び 500 mg/kg 体重以上投与群の雌で行動不活発又は行動鎮静化、立毛、流涙、流涎（投与後数分） 雄：500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：575 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	520	530	投与量： 雌雄：380、437、503、578、665 及び 764 mg/kg 体重 380 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で行動不活発又は行動鎮静化、回転運動、ジャンピング（投与後数分） 437mg/kg 体重以上の雌で角膜混濁及び散瞳 雌雄：437 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	毒性所見なし 死亡例なし
腹腔内	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	270	315	不活発又は行動鎮静化、立毛、流涙、流涎、角膜混濁 雄：277 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：282 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	390	400	行動不活発又は行動鎮静化、回転運動、ジャンピング、角膜混濁、散瞳 雄：341 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：365 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	640	510	行動不活発又は行動鎮静化、立毛、流涙、流涎、角膜混濁 雄：575 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：380 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	550	590	行動不活発又は行動鎮静化、回転運動、ジャンピング、散瞳角膜混濁 雌雄：450 mg/kg 体重以上で死亡例
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		自発運動抑制、音反応鈍化 死亡例なし
		>415	>415	



表 17 急性毒性試験概要（原体）＜参考資料<sup>5</sup>＞

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		死亡例の認められた用量
		雄	雌	
経口	SD ラット 雌雄各 10 匹	2,950	2,600	雄：2,140 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,530 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	665	560	雌雄：528 mg/kg 体重以上で死亡例
腹腔内	SD ラット 雌雄各 10 匹	520	445	雄：449 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：400 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	400	400	雌雄：317 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	780	760	雄：635 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：686 mg/kg 体重以上で死亡例
	ICR マウス 雌雄各 10 匹	560	600	雌雄：480 mg/kg 体重以上で死亡例

＜観察された症状＞呼吸粗大、脱力、皮膚紅潮、流涙、流涎、狭窄音、昏睡様状態持続、強直性、間代性痙攣、体温低下、顔面浮腫、体温低下、立毛及び腹部膨満

原体混在物及び代謝物 B を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 18 に示されている。（参照 3）

表 18 原体混在物及び代謝物 B の急性毒性試験概要

被験物質	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体混在物 I	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	539	441	削瘦、腹臥位、横臥位、円背位、うずくまり、起立不能、昏迷、鎮静、自発運動低下又は消失、よろめき歩行、振戦、痙攣、筋力低下、呼吸緩徐、体温低下、眼瞼下垂、流涙、眼球退色、軟便、赤色尿及び被毛の汚れ(眼周辺部、鼻吻部、外陰部、肛門周辺部) 雌雄：456 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在物 II		SD ラット 雌雄各 5 匹	906	740	腹臥位、横臥位、円背位、起立不能、昏迷、昏睡、鎮静、自発運動低下又は消失、よろめき歩行、痙攣、筋力低下、呼吸緩徐、体温低下、眼瞼下垂、流涙、眼球退色及び被毛の汚れ(眼周辺部、鼻吻部、口周辺部) 雌雄：765 mg/kg 体重以上で死亡例
原体混在物		SD ラット 雌雄各 5 匹	2,410	2,240	削瘦、腹臥位、横臥位、円背位、起立不能、昏迷、鎮静、自発運動低下又は消失、

<sup>5</sup> 検体の純度が不明であるため参考資料とした。

III					よろめき歩行、身震い、痙攣、筋力低下、呼吸緩徐、体温低下、眼瞼下垂、流涙、眼球退色、軟便及び被毛の汚れ(眼周辺部、鼻吻部、外陰部、肛門周辺部)、雄 1 例、脾臓腫大 雌雄：1,280 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 B	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	1,350	1,180	腹臥位、横臥位、円背位、起立不能、昏迷、鎮静、自発運動低下又は消失、よろめき歩行、痙攣、筋力低下、呼吸緩徐、体温低下、眼瞼下垂、流涙、眼球退色及び被毛の汚れ(眼周辺部、鼻吻部、口周辺部、外陰部)、雄で脾臓の腫大 雌雄：965 mg/kg 体重以上(最低用量)で死亡例
		Fischer ラット 雌雄各 10 匹	1,340	1,240	行動不活発、横臥位、伏臥位、嗜眠状態、体重減少 雄：1,050 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：909 mg/kg 体重以上で死亡例
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	771	1,120	行動不活発、鎮静、嗜眠状態、体重減少 雄：712 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：893 mg/kg 体重以上で死亡例
	経皮	Fischer ラット 雄各 5 匹	>5,000	>5,000	体重減少 死亡例なし
	腹腔 内	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	288	291	行動不活発、横臥位、伏臥位、嗜眠状態、体重減少 雄：248 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：265 mg/kg 体重以上で死亡例
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	487	587	行動不活発、鎮静から嗜眠状態、体重減少 雄：417 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：480 mg/kg 体重以上で死亡例
	皮下	Fischer ラット 雌雄各 10 匹	1,730	1,330	行動不活発、横臥位、伏臥位、嗜眠状態、体重減少 雌雄：1,040 mg/kg 体重以上で死亡例
		ICR マウス 雌雄各 10 匹	762	681	行動不活発化、強度の鎮静状態、体重減少 雌雄：555 mg/kg 体重以上で死亡例

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、ウサギの皮膚に対して刺激性は認められなかったが、眼に対しては軽度の刺激性が認められた。

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

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 37日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料<sup>6</sup>＞

SD ラット（一群雌雄各 16 匹、うち回復試験群：一群雌雄各 6 匹）を用いた強制経口（0、75、150、300 及び 600 mg/kg 体重/日）投与による 37 日間亜急性毒性試験が実施された。回復試験群は 37 日間検体投与後に 15 日間の回復期間が設けられた。

検体投与群で認められた毒性所見は表 19 に、回復試験群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。（参照 3）

表 19 37 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見（検体投与群）

投与群	雄	雌
600 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡(2/16 例)</li> <li>・ 糞の潜血反応</li> <li>・ 眼底蒼白化、網膜細動脈狭細化</li> <li>・ 摂餌量の減少</li> <li>・ 尿量増加</li> <li>・ MCV、MCH 及び Ret 増加</li> <li>・ T.Chol、ALT 及び LDH 増加</li> <li>・ Glu 及び TG 減少</li> <li>・ 胸腺絶対及び比重量<sup>7</sup>減少</li> <li>・ 胸腺萎縮</li> <li>・ 腎盂上皮細胞肥厚を伴った増殖</li> <li>・ 腺胃分泌亢進</li> <li>・ 顎下腺腺房肥大</li> <li>・ 眼球虹彩後境界層細胞で核濃縮を伴った膨化及び空胞形成</li> <li>・ 網膜色素上皮細胞空胞形成を伴った萎縮及び核濃縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡(2/16 例)</li> <li>・ 糞の潜血反応</li> <li>・ 眼底蒼白化、網膜細動脈狭細化</li> <li>・ Ret 増加</li> <li>・ AST 及びリン脂質増加</li> <li>・ 胸腺絶対及び比重量減少</li> <li>・ 子宮、卵巣絶対及び比重量減少</li> <li>・ 子宮筋層及び内膜萎縮</li> <li>・ 眼球虹彩後境界層細胞で核濃縮を伴った膨化及び空胞形成</li> <li>・ 網膜色素上皮細胞空胞形成を伴った萎縮及び核濃縮</li> <li>・ 腎盂上皮細胞の肥厚を伴った増殖</li> </ul>
300 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 流涎、皮膚紅潮、呼吸不整、自発運動低下、眼瞼下垂、歩行異常及び傾眠</li> <li>・ Ht 減少</li> <li>・ 骨髓赤血球産生増加</li> <li>・ 脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 下垂体絶対及び比重量減少</li> <li>・ 脳室内脈絡叢上皮細胞空胞形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 流涎、皮膚紅潮、呼吸不整、自発運動低下、眼瞼下垂、歩行異常及び傾眠</li> <li>・ T.Chol 及び ALT 増加</li> <li>・ Glu 及び TG 減少</li> <li>・ 脾、肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 腺胃分泌亢進</li> <li>・ 脳室内脈絡叢上皮細胞空胞形成</li> <li>・ 脾腺房細胞空胞形成</li> <li>・ 胸腺萎縮</li> <li>・ 顎下腺腺房肥大</li> </ul>
150 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ RBC 及び Hb 減少</li> <li>・ 脾腺房細胞空胞形成</li> <li>・ 赤脾髄へモジデリン沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尿量増加</li> <li>・ MCV 増加</li> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ 骨髓赤血球産生増加</li> </ul>

<sup>6</sup> 検体の純度が不明であるため参考資料とした。

<sup>7</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

		<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎盂上皮細胞肥厚を伴った増殖</li> <li>・赤脾髄へモジデリン沈着</li> </ul>
75 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

表 20 37 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見（回復試験群）

投与群	雄	雌
600 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC 減少</li> <li>・ MCV 増加</li> <li>・ 脳室内脈絡叢上皮細胞空胞形成</li> <li>・ 網膜外顆粒層萎縮及び核濃縮</li> <li>・ 網膜色素上皮細胞空胞形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ MCV 及び MCH 増加</li> <li>・ Ret 増加</li> <li>・ 脳室内脈絡叢上皮細胞空胞形成</li> <li>・ 網膜外顆粒層の萎縮及び核濃縮</li> <li>・ 網膜色素上皮細胞空胞形成</li> </ul>
300 mg/kg 体重/日以上	・ 体重増加抑制	300 mg/kg 体重以下毒性所見なし
150 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

## （2）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、40、200、1,000、5,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 21 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.34	11.9	60.8	318
	雌	2.52	12.6	64.8	326

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (11.9 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (64.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 3）

表 22 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・RBC、Hb、Ht 減少</li> <li>・カルシウム増加</li> <li>・尿タンパク増加</li> <li>・腎、副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞混濁腫脹及び脂肪化</li> <li>・腎タンパク円柱、近位尿細管上皮硝子滴変性及び限局性萎縮</li> <li>・腎尿細管上皮変性及び集合管上皮変性、間質水腫</li> <li>・膵腺房細胞空胞化</li> <li>・限局性精細管萎縮<sup>§</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・RBC、Hb、Ht 減少</li> <li>・TP、Chol 増加</li> <li>・尿タンパク増加</li> <li>・肝、腎、副腎及び卵巣絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞混濁腫脹及び脂肪化</li> <li>・腎近位尿細管上皮硝子滴変性及び限局性萎縮</li> <li>・腎尿細管上皮変性及び集合管上皮変性、間質水腫</li> <li>・膵腺房細胞空胞化</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TP、Chol 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>	1,000 ppm 以下毒性所見なし
200 ppm 以下	毒性所見なし	

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが毒性所見と判断した。

### (3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 15 匹）を用いた混餌（原体：0、40、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.92	22.9	118	617
	雌	4.81	24.4	127	657

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞混濁腫脹等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：118 mg/kg 体重/日、雌：127 mg/kg 体重/日）であると考えられた（参照 3）

表 24 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 1 週以降) 及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・ Chol 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞混濁腫脹</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 6 週以降) 及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・ Hb 及び Ht 減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 脾髄外造血亢進<sup>§</sup></li> <li>・ 小葉中心性肝細胞混濁腫脹</li> </ul>
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§</sup>：統計的有意差はないが投与の影響と判断した。

#### (4) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（0、2、6 及び 20 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。

20 mg/kg 体重/日投与群の雄で肝ミクロゾームの薬物代謝酵素 P450 及び *p*-ニトロアニソール *O*-脱メチル化活性の増加が、同投与群の雌で P450 の増加が認められた。

本試験において 6 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で RBC、Hb 及び Ht 減少が認められ、雌では検体投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は雄で 2 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

#### (5) 28 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、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 28 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 25 28 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		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	17.9	90.0	394
	雌	18.1	93.5	390

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

本試験において 5,000 ppm 群の雌雄で体重増加抑制並びに眼球網膜色素上皮細胞及び光受容体細胞の空胞変性等が認められたため、一般毒性及び亜急性神経毒性に対する無毒性量はいずれも雌雄とも 1,000 ppm（雄：90.0 mg/kg 体重/日、雌：93.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 3）

表 26 28 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与期間中)、体重減少(投与 4 日後)及び摂餌量減少(投与 4 日以降)</li> <li>・眼球網膜色素上皮細胞及び光受容体細胞空胞変性</li> <li>・自発運動量減少(投与 1 週)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与期間中)、体重減少(投与 4 日後)及び摂餌量減少(投与 4 日以降)</li> <li>・眼球網膜色素上皮細胞及び光受容体細胞空胞変性</li> </ul>
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、2、10、20 及び 50<sup>8</sup> 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。50 mg/kg 体重/日投与群については投与 35 日で試験が終了されているため、食品安全委員会農薬専門調査会では参考資料としたが、投与初期の影響は把握できていることから、急性参照用量の設定には利用可能と判断した。

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に、50 mg/kg 体重/日投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で RBC、Hb 及び Ht の減少等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 3）

表 27 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
20 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 6 日以降)</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> <li>・肝絶対重量及び比重量並びに対脳重量比<sup>9</sup>の増加</li> <li>・網膜変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 6 日以降)</li> <li>・RBC、Hb 及び Ht 減少</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>8</sup> 50 mg/kg 体重/日投与群は投与 35 日に投与を中止し、6 か月間、回復を観察した。別に、20 mg/kg 体重/日投与群（1 群雌雄各 4 匹）を設けた。

<sup>9</sup> 脳重量に比した重量を対脳重量比という。

表 28 50 mg/kg 体重/日投与群で認められた毒性所見<参考資料<sup>10</sup>>

投与群	雄	雌
50 mg/kg 体重/日 (35 日後まで)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重減少(投与 6 日以降)</li> <li>・ 頻脈(投与 5 及び 24 時間後)</li> <li>・ 瞳孔散大、緩除又は不完全対光反射(投与 6 日以降)</li> <li>・ 瞳孔サイズ及び対光反射変化</li> <li>・ 食欲不振(投与期間中)、振戦、血管拡張、瞬膜弛緩</li> <li>・ APTT 延長</li> <li>・ PLT 低下</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重減少(投与 6 日以降)</li> <li>・ 頻脈(投与 5 及び 24 時間後)</li> <li>・ 瞳孔散大、緩除又は不完全対光反射(投与 6 日以降)</li> <li>・ 瞳孔サイズ及び対光反射変化</li> <li>・ 網膜変性</li> <li>・ 食欲不振(投与期間中)、振戦、自発運動低下、血管拡張、瞬膜弛緩</li> <li>・ APTT 延長</li> <li>・ PLT 低下</li> </ul>

(2) 1 年間慢性毒性試験 (サル)

カニクイザル (一群雌雄各 4 匹) を用いた経鼻胃内 (原体 : 0、2、10、20 及び 50 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で嘔吐等、同投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3)

表 29 1 年間慢性毒性試験 (サル) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
50 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外部刺激に対する反応鈍化(投与 29 週の投与 1~3 時間後)</li> <li>・ 体重増加抑制(投与期間中)、体重減少 (投与 1~8 週)及び摂餌量減少(投与 4 週以降)</li> <li>・ Ht、Hb 及び RBC 減少</li> <li>・ 無機リン減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 死亡(2 例、投与 3 及び 16 週)</li> <li>・ 嘔吐(投与 1 週以降の投与 1~3 時間後)</li> <li>・ 横臥及び伏臥位、呼吸緩除、鎮静、外部刺激に対する反応鈍化(投与 3 週の投与 1~3 時間後)</li> <li>・ 体重減少及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> </ul>
20 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 嘔吐(投与 27 週以降の投与 1~3 時間後<sup>a</sup>)</li> <li>・ 横臥(投与 40 週以降<sup>b</sup>の投与 1~3 時間後)及び伏臥姿勢、呼吸緩除(投与 40 週以降<sup>b</sup>の投与 1~3 時間後)、鎮静</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与期間中)</li> </ul>
10 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : 50 mg/kg 体重/日投与群では投与期間を通じ、投与 1~3 時間後

<sup>10</sup> 投与期間が異なるため参考資料とした。



b : 50 mg/kg 体重/日投与群では投与 27 週以降

### (3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット (主群 : 一群雌雄各 80 匹、衛星群 (26、52 及び 78 週と殺群) : 一群雌雄各 8 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、40、200、1,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 30 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。

表 30 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		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.42	7.26	37.5	224
	雌	1.74	8.77	45.0	254

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 31 に、単核細胞性白血病の発生頻度は表 32 に示されている。

5,000 ppm 投与群の雌において、単核細胞性白血病が有意に増加したが、Fischer ラットに好発の病変であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、200 ppm 以上投与群の雌で肝胆管及び間質増生等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm (7.26 mg/kg 体重/日)、雌で 40 ppm (1.74 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3)

表 31 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
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全例死亡(64/64)</li> <li>・赤血球の形態異常(大小不同、多染性又は異形)</li> <li>・T.Chol 及び GGT 増加</li> <li>・尿タンパク増加</li> <li>・腎、脾、心、副腎絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞腫大及び脂肪化</li> <li>・肝細胞質内褐色色素沈着及び慢性肝細胞脂肪化</li> <li>・腎系球体内皮空胞化</li> <li>・腎小動脈肥厚膨化</li> <li>・大動脈内膜変性及び全身性結節性動脈炎</li> <li>・膵腺房細胞空胞化</li> <li>・自律神経シュワン細胞空胞化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡例(39/56)</li> <li>・摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・赤血球の形態異常(大小不同、多染性又は異形)</li> <li>・Hb 及び RBC 減少</li> <li>・PLT 増加</li> <li>・T.Chol、BUN 及び GGT 増加</li> <li>・TP 減少</li> <li>・腎、下垂体、脾、副腎、卵巢絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞腫大及び肝細胞質内褐色色素沈着、肝星細胞褐色色素沈着</li> <li>・腎近位尿細管上皮硝子滴変性及び褐色色素沈着</li> <li>・腎系球体内皮空胞化</li> <li>・慢性進行性腎症</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼虹彩色素上皮空胞化</li> <li>・白内障及び網膜変性増加</li> <li>・脳脈絡叢上皮及び結合織細胞空胞化</li> <li>・下垂体後葉グリア細胞空胞化</li> <li>・精巣間細胞過形成</li> <li>・胃筋層結合織細胞空胞化及び胃底腺拡張</li> <li>・骨髓造血亢進</li> <li>・肺泡沫細胞集簇</li> <li>・骨稀薄化(萎縮)</li> <li>・下腿筋萎縮</li> <li>・副腎束状帯細胞腫大・淡明化及び皮質び慢性空胞化</li> <li>・上皮小体過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎小動脈肥厚膨化及び動脈炎</li> <li>・大動脈内膜変性及び全身性結節性動脈炎</li> <li>・膵腺房細胞空胞化及び導管壁空胞化</li> <li>・自律神経シュワン細胞空胞化</li> <li>・脊髄神経節外套細胞空胞化</li> <li>・眼虹彩色素上皮及び眼球網膜神経線維層空胞化</li> <li>・白内障及び網膜変性増加</li> <li>・脳脈絡叢上皮及び結合織細胞空胞化</li> <li>・下垂体後葉グリア細胞空胞化</li> <li>・胃筋層結合織細胞空胞化及び胃底腺拡張</li> <li>・骨髓造血亢進</li> <li>・肺泡沫細胞集簇</li> <li>・骨稀薄化(萎縮)</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 2 週以降<sup>a</sup>)</li> <li>・PLT、Ret<sup>§</sup> 増加</li> <li>・Ht、Hb 及び RBC 減少</li> <li>・肝、精巣絶対及び比重量増加</li> <li>・慢性進行性腎症及び近位尿管上皮褐色色素沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 4 週以降<sup>a</sup>)</li> <li>・Ht 減少</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
200 ppm 以上	200 ppm 以下毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝胆管及び間質増生</li> <li>・Ret 増加<sup>§</sup></li> </ul>
40 ppm		毒性所見なし

§ : 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

a : 5,000 ppm 投与群では投与 1 週以降

表 32 単核細胞性白血病の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	40	200	1,000	5,000	0	40	200	1,000	5,000
投与量	0	40	200	1,000	5,000	0	40	200	1,000	5,000
検査動物数	80	76	80	76	80	80	80	80	80	80
単核細胞性白血病	6	9	10	11	4	3	4	5	10	15*

Fisher の直接確率計算法、\* : p<0.05

#### (4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

ICR マウス [主群 : 一群雌雄各 80 匹、衛星群 (52 週と殺群) : 一群雌雄各 10 匹] を用いた混餌 (原体 : 0、40、200、1,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 33 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。

表 33 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.42	17.5	85.6	482
	雌	3.36	16.6	91.2	540

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、200 ppm 以上投与群の雄で Ht、Hb 及び RBC 減少、1,000 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雄で 40 ppm (3.42 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (16.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 3)

表 34-1 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

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1 週以降)及び摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・ALT 増加</li> <li>・肝絶対<sup>§</sup>及び比重量増加</li> <li>・精巣・精巣上体白膜の水腫性肥厚及び白膜線維性細胞脂肪化</li> <li>・心大動脈(起始部)平滑筋細胞脂肪化</li> <li>・副腎被膜細胞脂肪化</li> <li>・坐骨神経線維変性及び線維化</li> <li>・脊髓側索軸索膨化、腹角軸索膨化</li> <li>・延髄背索核軸索膨化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少(投与 1 週以降)</li> <li>・肝絶対<sup>§</sup>及び比重量増加・小葉中心性肝細胞腫大</li> <li>・心大動脈(起始部)平滑筋細胞脂肪化</li> <li>・副腎被膜細胞脂肪化</li> <li>・坐骨神経線維変性及び線維化</li> <li>・脊髓側索軸索膨化</li> <li>・延髄背索核軸索膨化</li> <li>・卵巣実質萎縮</li> <li>・心、甲状腺、脾アミロイド沈着</li> </ul>
1,000 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞腫大	・体重増加抑制(投与 13 週以降 <sup>a</sup> )
200 ppm 以上	・Ht、Hb 及び RBC 減少	200 ppm 以下毒性所見なし
40 ppm	毒性所見なし	

<sup>§</sup> : 統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

<sup>a</sup> : 5,000 ppm 投与群では投与 1 週以降

表 34-2 1 年間慢性毒性試験群（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制及び摂餌量減少</li> <li>・Ht 及び RBC 減少</li> <li>・肝絶対<sup>§</sup>及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞腫大</li> <li>・精巣・精巣上体白膜水腫性肥厚及び白膜繊維性細胞脂肪化</li> <li>・心大動脈(起始部)平滑筋細胞脂肪化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・摂餌量減少</li> <li>・肝絶対<sup>§</sup>及び比重量増加</li> <li>・心大動脈(起始部)平滑筋細胞脂肪化</li> </ul>
1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下毒性所見なし	
200 ppm 以下	毒性所見なし	

<sup>§</sup>：統計学的有意差はないが、毒性影響と判断した。

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄 15 匹、雌 25 匹）を用いた混餌（原体：0、200、600 及び 1,800 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 35 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	600 ppm	1,800 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	14.1	41.5	126
		雌	14.4	44.7	105
	F <sub>1</sub> 世代	雄	14.2	42.4	128
		雌	14.4	44.6	133

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、親動物では 1,800 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等、600 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制、児動物では 600 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、一般毒性に対する無毒性量は親動物の雄で 600 ppm (P 雄：41.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雄：42.4 mg/kg 体重/日)、雌で 200 ppm (P 雌：14.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌：14.4 mg/kg 体重/日)、児動物で 200 ppm (P 雄：14.1 mg/kg 体重/日、P 雌：14.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雄：14.2 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌：14.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。また、1,800 ppm 投与群の雌において着床数の減少が認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 600 ppm (P 雄：41.5 mg/kg 体重/日、P 雌：44.7 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雄：42.4 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub>雌：44.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3)

表 36 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群		親：P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	1,800 ppm	・体重増加抑制(投与 2 週以降)及び摂餌量減少(投与 1~2 週) ・肝絶対及び比重増加	・摂餌量減少(投与 3 週以降) ・肝絶対及び比重増加 ・着床数減少	・体重増加抑制及び摂餌量減少	・摂餌量減少
	600 ppm 以上	600 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制(投与 4 週以降 <sup>a</sup> )	600 ppm 以下毒性所見なし	・体重増加抑制
	200 ppm		毒性所見なし		毒性所見なし
児動物	1,800 ppm			・体重増加抑制	・体重増加抑制
	600 ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制	600 ppm 以下毒性所見なし	・肝絶対及び比重増加
	200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし		毒性所見なし

<sup>a</sup> : 1,800 ppm 投与群では投与 2 週以降

## (2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6~15 日に強制経口（原体：0、20、60、及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：5% アラビアゴム水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では 60 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量の減少（妊娠 6~15 日）及び体重増加抑制（200 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 8 日以降、60 mg/kg 体重/日投与群で妊娠 15 日）、胎児では 200 mg/kg 体重/日投与群で死亡率増加、低体重及び小眼球が認められた。

本試験において、母動物では 60 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等、胎児では 200 mg/kg 体重/日投与群で低体重等が認められたため、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日、胎児で 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。母動物に影響の認められる用量で胎児に小眼球が認められた。（参照 3）

## (3) 発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 20 匹）の妊娠 6~18 日に強制経口（原体：0、1、10 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：5% アラビアゴム水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において母動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量の減少（妊娠 6~8 日以降）、流産（3 例、妊娠 22、24、26 日）及び死亡（1 例、妊娠 19 日）が認められた。胎児ではいずれの投与群においても毒性影響は認められなかった。無毒性量は、母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 3）

### 13. 遺伝毒性試験

イソウロン（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞（CHL）を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスを用いた宿主経由試験及び小核試験が実施された。

結果は表 37 に示されている。

染色体異常試験において代謝活性化系存在下で陽性の結果が認められたが、その他の試験において陰性であったことから、イソウロンに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 3）

表 37 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20～2,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 <参考資料 <sup>11</sup> >	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1537 株) <i>E. coli</i> (B/rWP2、H/r30、Hs 30R、O16、NG30、 WP2 <i>hcr</i> 株)	0.01～10 mg/mL(0.3～300 µg/ディスク)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1537、 TA1538 株)	10～500 µg/プレート(+S9)	
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来培養細胞(CHL)	① 44.3～697 µg/ml(-S9) ② 133～2,110 µg/ml(+S9)	陽性 (+S9)
宿主 経由	復帰突然変異試験 ICR マウス(雄 6 匹) <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	50、150 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回腹腔内投 与)	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス(骨髄細胞) (単回投与：雌雄各 5 匹、4 回投与：雌雄各 5 匹)	225、450、900 mg/kg 体重(単 回経口投与) 135、270、540 mg/kg 体重/ 日(1 日 1 回 4 日間経口投与)	陰性	

原体混在物及び動物、植物及び土壌由来の代謝物 B の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 38 に示されているとおり、全て陰性であった。（参照 3）

<sup>11</sup> 検体の純度が不明であるため参考資料とした。

表 38 遺伝毒性試験概要（原体混在物及び代謝物 B）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
原体混在物 I	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313～5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
原体混在物 II			78.1～5,000 µg/7° レット (-S9) 19.5～5,000 µg/7° レット (+S9)	陰性
原体混在物 III			313～5,000 µg/7° レット (+/-S9)	陰性
代謝物 B			156～5,000 µg/7° レット (-S9) 39.1～5,000 µg/7° レット (+S9)	陰性

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「イソウロン」の食品健康影響評価を実施した。

<sup>14</sup>C で標識したイソウロンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、血漿中濃度は、低用量では投与 1～2 時間後に、高用量では投与 6 時間後に C<sub>max</sub>に達し、投与後 48 時間の吸収率は少なくとも 84.4%であった。投与後 168 時間の尿及び糞中に 85.7～93.1%<sup>14</sup>C が排泄され、投与放射能は主に尿中に排泄された。尿、胆汁及び血漿中の主要代謝物は、代謝物 C、F、H 及び I（いずれも抱合体を含む）であった。

<sup>14</sup>C で標識したイソウロンの植物体内運命試験において、残留放射能の主要な残留成分はイソウロンで、10%TRR を超える代謝物として、代謝物 B(抱合体を含む)、C (抱合体を含む)、F (抱合体を含む)、H (抱合体を含む)、I 及び M が認められた。

イソウロン、代謝物 B 及び I を分析対象化合物としたさとうきびの作物残留試験が実施され、全て定量限界未満であった。

各種毒性試験結果から、イソウロン投与による影響は、主に神経系を含めた全身の臓器及び組織の空胞化、眼（網膜変性等）並びに血液（貧血等）に認められた。発がん性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

2 世代繁殖試験において、着床数の減少が認められた。

ラットを用いた発生毒性試験において、母体毒性の認められる用量で胎児に小眼球が認められた。ウサギでは発生毒性は認められなかった。

植物体運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として B、C、F、H、I 及び M が認められ、このうちさとうきびにおいて 10%TRR 以上認められた代謝物 M はラットにおいて検出されなかったが、作物残留試験の結果、イソウロンのさとうきびにおける残留が定量限界未満であることから、代謝物 M の残留も僅かであると考えられた。以上より、農産物の暴露評価対象物質をイソウロン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 39 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 40 にそれぞれ示されている。

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がラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 1.74 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.017 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

また、イソウロンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、イヌ及びサルを用いた 1 年間慢性毒性試験の 20 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 0.2 mg/kg 体重を急性参照用量 (ARfD) と設定した。



ADI	0.017 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)	1.74 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100
ARfD	0.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料①)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	カプセル経口
(ARfD 設定根拠資料②)	慢性毒性試験
(動物種)	サル
(期間)	1年間
(投与方法)	経鼻胃内
(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

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

表 39 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>	
			食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、40、200、 1,000、5,000 ppm	雄：11.9 雌：64.8	雄：11.9 雌：12.6
		雄：0、2.34、 11.9、60.8、318 雌：0、2.52、 12.6、64.8、326	雌雄：肝絶対及び比重 量の増加等	雌雄：肝絶対重量の増 加等
	28 日間 亜急性神経 毒性試験	0、200、1,000、 5,000	雄：90.0 雌：93.5	雄：90.0 雌：93.5
		雄：0、17.9、 90.0、394 雌：0、18.1、 93.5、390	雌雄：体重増加抑制、 眼球網膜色素上皮細胞 及び光受容体細胞 の空胞変性等	雌雄：体重増加抑制及 び摂餌量減少等
2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、40、200、 1,000、5,000 ppm	雄：7.26 雌：1.74	雄：7.26 雌：1.74	
	雄：0、1.42、 7.26、37.5、224 雌：0、1.74、 8.77、45.0、254	雄：体重増加抑制等 雌：肝胆管及び間質増 生等  (発がん性は認められ ない)	雌雄：体重増加抑制等  (発がん性は認められ ない)	
2 世代 繁殖試験	0、200、600、 1,800 ppm	親動物 P 雄：41.5 P 雌：14.4 F1 雄：42.4 F1 雌：14.4	親動物及び児動物 P 雄：14.1 P 雌：14.4 F1 雄：14.2 F1 雌：14.4	
	P 雄：0、14.1、 41.5、126 P 雌：0、14.4、 44.7、105 F <sub>1</sub> 雄：0、14.2、 42.4、128 F <sub>1</sub> 雌：0、14.4、 44.6、133	児動物 P 雄：14.1 P 雌：14.4 F <sub>1</sub> 雄：14.2 F <sub>1</sub> 雌：14.4  繁殖能 P 雄：41.5 P 雌：44.7 F <sub>1</sub> 雄：42.4 F <sub>1</sub> 雌：44.6  親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物	親動物 体重増加抑制等、 児動物 体重増加抑制等  (繁殖毒性は認められ ない)	

			雌雄：体重増加抑制等 (P 世代で着床数低下)	
	発生毒性試験	0、20、60、200	母動物：20 胎児：60  母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重等  (胎児で小眼球出現頻度増加)	母動物：20 胎児：60  母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重  (催奇形性は認められない)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、40、200、 1,000、5,000 ppm	雄：118 雌：127	雄：118 雌：127
		雄：0、4.92、 22.9、118、617 雌：0、4.81、 24.4、127、657	雌雄：小葉中心性肝細胞混濁腫脹等	雌雄：体重増加抑制等
	2 年間 慢性毒性/発 がん性 併合試験	0、40、200、 1,000、5,000 ppm	雄：3.42 雌：16.6  雄：Ht、Hb 及び RBC 減少 雌：体重増加抑制  (発がん性は認められない)	雄：3.42 雌：16.6  雄：Ht、Hb 及び RBC 減少 雌：体重増加抑制  (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、1、10、100	母動物：10 胎児：100  母動物：摂餌量減少等 胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)	母動物：100 胎児：100  母動物及び胎児：毒性所見なし  (催奇形性は認められない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、2、6、20	雄：2 雌：20  雄：RBC、Hb 及び Ht 減少 雌：毒性所見なし	雄：2 雌：2  雌雄：RBC、Hb 及び Ht 減少等
	1 年間 慢性毒性試験	0、2、10、20	雄：10 雌：10  雌雄：RBC、Hb 及び Ht の減少等	雄：10 雌：10  雌雄：網膜変性等

サル	1年間 慢性毒性試験	0、2、10、20、 50	雄：10 雌：10  雄：嘔吐等 雌：体重増加抑制	雄：20 雌：10  雄：嘔吐、貧血等 雌：体重増加抑制等
ADI			NOAEL：1.74 SF：100 ADI：0.017	NOAEL：1.74 SF：100 ADI：0.017
ADI 設定根拠資料			ラット2年間慢性毒 性/発がん性併合試験	ラット2年間慢性毒 性/発がん性併合試験

<sup>1)</sup>：無毒性量には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

ADI：一日摂取許容量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

表 40 単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定 に関連するエンドポイント <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雄：0、435、500、575、 662、761、875、1,010 雌：0、500、575、661、 760、875、1,010	雄：－ 雌：－  雌雄：行動不活発又は行動鎮静化 等
	亜急性神経毒性試験	雄：0、17.9、90.0、394	雄：90  雄：自発運動量減少
マウス	一般薬理試験 (Irwin 法)	雄：0、50、150、500	雄：50  正向反射の低下及び歩行失調
	急性毒性試験	雌雄：0、380、437、503、 578、665、764	雌雄：－  雌雄：行動不活発又は行動鎮静化 等
ウサギ	一般薬理試験 (行動、体温、瞳 孔径、筋弛緩、流 涎及び流涙)	雄：0、50、150、500	雄：－  雄：自発運動低下
イヌ	1年間慢性毒性試験	雌雄：0、2、10、20 及び 50	雌雄：20  雌雄：頻脈及び体重減少
サル	1年間慢性毒性試験	雌雄：0、2、10、20 及び 50	雌雄：20  雌雄：嘔吐及び体重減少
ARfD			NOAEL：20 SF：100 ARfD：0.2
ARfD 設定根拠資料			イヌ及びサル 1年間慢性毒性試験

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量 －：無毒性量は設定できなかった。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号/略称	化学名
B	3-(5- <i>tert</i> -ブチル-3-イソオキサゾリル)-1-メチル尿素
C	3-[5-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3-イソオキサゾリル]-1,1-ジメチル尿素
E	3-(5- <i>tert</i> -ブチル-3-イソオキサゾリル)-1-ホルミル-1-メチル尿素
F	3-[5-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3-イソオキサゾリル]-1-メチル尿素
G	3-(5- <i>tert</i> -ブチル-3-イソオキサゾリル)-1-ヒドロキシメチル尿素
H	3-(5- <i>tert</i> -3-イソオキサゾリル)尿素
I	3-[5-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3-イソオキサゾリル]尿素
J	5- <i>tert</i> -ブチル-3-アミノイソオキサゾール
K	3-[5-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3-イソオキサゾリル]-1,1-ジメチル尿素のβ-グリコシド体
L	3-[5-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3-イソオキサゾリル]-1-メチル尿素のβ-グリコシド体
M	3-(5- <i>tert</i> -ブチル-3-イソオキサゾリル)-1-ヒドロキシエチル-1-メチル尿素のβ-グリコシド体
N	3-(5- <i>tert</i> -ブチル-3-イソオキサゾリル)-1-ヒドロキシメチル尿素のβ-グリコシド体
O	β-glucoside of 3-[5-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3-イソオキサゾリル]尿素のβ-グリコシド体
原体混在物 I	
原体混在物 II	
原体混在物 III	

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量
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)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
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)]
AUC	血中薬物曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
C <sub>max</sub>	最高濃度
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ(γ-GTP)]
Glu	グルコース(血糖)
Hb	ヘモグロビン(血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積(PCV)]
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
P450	チトクローム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
Ret	網状赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

1 <別紙3：作物残留試験>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留量(イソウロン換算値：mg/kg)											
					公的分析機関						社内分析機関					
					イソウロン		B		I		イソウロン		B		I	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
さとうきび (茎) 1980年度	1	1,000 <sup>wp</sup>	1	308	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	-	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	-	-
	1		1	300	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	-	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	-	-
さとうきび (茎) 2007年度	1	1,000 <sup>wp</sup>	1	299	<0.005	<0.005	-	-	<0.006	<0.006	<0.005	<0.005	-	-	<0.006	<0.006
	1		1	163	<0.005	<0.005	-	-	<0.006	<0.006	<0.005	<0.005	-	-	<0.006	<0.006

2 wp: 水和剤  
3 -: 測定せず。



<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 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 食品健康影響評価について（平成 23 年 6 月 8 日付け厚生労働省発食安 0608 第 10 号）
3. 農薬抄録 イソウロン（除草剤）（平成 23 年 2 月 24 日改訂）：日本農薬株式会社、未公表
4. イソウロンの抄録修正事項に対する回答（平成 27 年 6 月 10 日）：日本農薬株式会社、未公表
5. 農薬抄録 イソウロン（除草剤）（平成 27 年 3 月 20 日改訂）：日本農薬株式会社、一部公表