

（案）

農薬評価書

イソキサフルトール

2009年10月14日

食品安全委員会農薬専門調査会

目 次

1			頁
2			
3	○ 審議の経緯	3
4	○ 食品安全委員会委員名簿	3
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
6	○ 要約	5
7			
8	I. 評価対象農薬の概要	6
9	1. 用途	6
10	2. 有効成分の一般名	6
11	3. 化学名	6
12	4. 分子式	6
13	5. 分子量	6
14	6. 構造式	6
15	7. 開発の経緯	6
16			
17	II. 安全性に係る試験の概要	7
18	1. 動物体内運命試験	7
19	(1) ラット	7
20	(2) ヤギ	8
21	(3) ニワトリ①	9
22	(4) ニワトリ②	10
23	(5) ウシ	10
24	2. 植物体内運命試験	10
25	(1) とうもろこし	10
26	(2) さとうきび	11
27	(3) 小麦	11
28	3. 土壌中運命試験	12
29	(1) 好氣的土壌中運命試験	12
30	(2) 好氣的湛水土壌中運命試験	12
31	(3) 嫌氣的湛水土壌中運命試験	13
32	(4) 土壌中光分解試験	14
33	(5) 土壌吸脱着試験	14
34	(6) 土壌溶脱性試験	14
35	4. 水中運命試験	15
36	(1) 加水分解試験	15
37	(2) 水中光分解試験	15
38	5. 土壌残留試験	15
39	6. 作物残留試験	16
40	7. 後作物残留試験	16

1	8. 一般薬理試験	16
2	9. 急性毒性試験	16
3	(1) 急性毒性試験（原体）	16
4	(2) 急性毒性試験（代謝物）	17
5	(3) 急性神経毒性試験（ラット）	17
6	10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	17
7	11. 亜急性毒性試験	17
8	(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）	17
9	(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）	19
10	(3) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）	19
11	(4) 42 日間亜急性毒性試験（ラット）	19
12	(5) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）	21
13	(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）	21
14	(7) 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 C、ラット）	22
15	12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	22
16	(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）	22
17	(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	23
18	(3) 18 カ月間発がん性試験（マウス）	24
19	13. 生殖発生毒性試験	25
20	(1) 2 世代繁殖試験（ラット）	25
21	(2) 発生毒性試験（ラット）	26
22	(3) 発生毒性試験（ウサギ）	26
23	14. 遺伝毒性試験	27
24	15. その他の試験	28
25	(1) イソキサフルトール投与後のチロシン代謝種間比較試験	28
26	(2) 血中チロシン濃度と眼毒性の動物種差	29
27	(3) イソキサフルトール及び代謝物の 4-HPPD 活性に対する影響	29
28	(4) イソキサフルトール及び NTBC を用いたチロシン負荷試験	29
29	(5) 血漿チロシン濃度に対する影響（ラット）	30
30	(6) 血漿チロシン濃度に対する影響（マウス）	30
31	(8) 肝薬物代謝酵素に対する影響（ラット）	31
32	(9) 肝薬物代謝酵素に対する影響（マウス）	32
33	(10) 甲状腺に対する影響（ラット）	32
34		
35	Ⅲ. 食品健康影響評価	34
36		
37	・別紙 1：代謝物/分解物略称	41
38	・別紙 2：検査値等略称	42
39	・参照	44

1 <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照1)
- 2007年 4月 9日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第0409005号)
- 2007年 4月 10日 関係書類の接受(参照2~7)
- 2007年 4月 12日 第186回食品安全委員会(要請事項説明)(参照8)
- 2009年 7月 15日 第25回農薬専門調査会確認評価第一部会(参照9)
- 2009年 9月 11日 第55回農薬専門調査会幹事会(参照10)

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)

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

(2009年7月1日から)

小泉直子(委員長)
見上 彪(委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

*: 2009年7月9日から

4

5 <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

(2008年4月1日から)

鈴木勝士(座長)	佐々木有	平塚 明
林 真(座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	松本清司
泉 啓介	津田修治	本間正充
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

1 要 約

2
3 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
4 て、各種資料（米国、豪州等）を用いて食品健康影響評価を実施した。

5 評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット、ヤギ、ニワトリ及びウシ）、植物
6 体内運命（とうもろこし、さとうきび及び小麦）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、
7 後作物残留、急性毒性（ラット及びウサギ）、亜急性毒性（ラット及びマウス）、慢性
8 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
9 ット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

10 試験結果から、イソキサフルトール投与による影響は、主に肝臓及び眼（角膜）に認
11 められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

12 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
13 腺細胞腫瘍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
14 考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

15 各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合
16 試験の 2 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
17 0.02 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

【西川専門委員より】修文しました。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 除草剤

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：イソキサフルトール

7 英名：isoxaflutole (ISO名)

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：5-シクロプロピル-4-(2-メチルスルフォニル-4-

12 トリフルオロメチルベンゾイル)イソキサゾール

13 英名：5-cyclopropyl-4-(2-methylsulfonyl-4-

14 trifluoromethylbenzoyl)isoxazole

16 **CAS (No. 141112-29-0)**

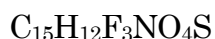
17 和名：5-シクロプロピル-4-イソキサゾリル[2-(メチルスルフォニル)-4-

18 (トリフルオロメチル)フェニル]メタノン

19 英名：5-cyclopropyl-4-isoxazolyl[2-(methylsulfonyl)-4-

20 (trifluoromethyl)phenyl]methanone

4. **分子式**



5. **分子量**

359.53

1

2 **6. 構造式**

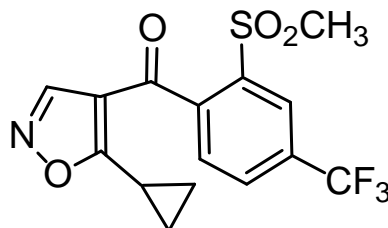
3

4

5

6

7



8 **7. 開発の経緯**

9 イソキサフルトールは、イソキサゾール構造を持つ系除草剤である。(上路専門委員

10 修文)作用機構は、プラストキノン生合成経路に関与する 4-ヒドロキシフェニルピル

11 ビン酸ジオキシゲナーゼ (4-HPPD) の阻害である。海外では米国、豪州等において

12 登録されている。

13 国内での登録はなく、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されてい

14 る。

1 II. 安全性に係る試験の概要

2 米国資料（1998 年）、豪州資料（1997 及び 2001 年）及びカナダ資料（2001 年）
3 を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～7）

4
5 各種運命試験[II. 1～4]は、イソキサフルトールのフェニル基の炭素を均一に ^{14}C
6 で標識したもの（ ^{14}C -イソキサフルトール）を用いて実施された。放射能濃度及び代
7 謝物濃度は特に断りがない場合はイソキサフルトールに換算した。代謝物/分解物略称
8 及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

10 1. 動物体内運命試験

11 (1) ラット

12 SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に ^{14}C -イソキサフルトールを 1 mg/kg 体重（以下
13 [1. (1)]において「低用量」という。）または 100 mg/kg 体重（以下[1. (1)]にお
14 いて「高用量」という。）で単回経口投与し、また、低用量で反復経口投与（14 日
15 間非標識体を投与後、15 日目に ^{14}C -イソキサフルトールを単回経口投与）投与して、
16 動物体内運命試験が実施された。（参照 4、5、7）

17 18 ① 吸収

19 a. 血中濃度推移

20 低用量及び高用量単回投与群の血中濃度推移は表 1 に示されている。

21 投与量、性別にかかわらず、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は 59.2～61.1 時間と比較的長か
22 った。

23 雌では雄に比べ最高濃度（ C_{\max} ）に達するまでの時間が短かった。（参照 4、5）

24
25

表 1 血中放射能濃度推移

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

26
27

28 b. 吸収率

29 排泄試験[1. (1)④]より得られた、尿、ケージ洗浄液及び組織中の放射能の合計
30 より算出された吸収率は、低用量単回投与群、高用量単回投与群及び低用量反復投
31 与群でそれぞれ 73、39 及び 75%と推定された。（参照 7）

② 分布

各投与群で、標識体投与 7 日後の組織中に存在した放射能は、総投与放射能 (TAR) の 1.48~4.33%であった。低用量単回投与群及び反復投与群では肝臓 (0.172~0.498 µg/g) 及び腎臓 (0.213~0.498 µg/g) で残留値が高かった。高用量単回投与群では、雌雄とも最も放射能濃度が高かったのは全血及び血漿であり、次いで、雄では肝臓及び腎臓、雌では肝臓、腎臓、肺及び心臓で高い値であった。
(参照 3~5、7)

③ 代謝物同定・定量

低用量単回投与群及び反復投与群では、尿中に親化合物は検出されず、高用量単回投与群では、ごく微量検出された。尿中代謝物は、低用量単回投与群、反復投与群及び高用量単回投与群でそれぞれ 2、3 及び 9 種類確認された。主要代謝物は B (RPA202248) であり、70%TAR 以上存在した。

糞中には、高用量群でのみ親化合物が検出され、糞中化合物全体の 5~8%を占めた。これは、投与量によって尿及び糞中の排泄比率が異なることが原因と考えられ、また、高用量群でイソキサフルトールの吸収が飽和していることを示唆すると考えられた。

糞中代謝物は、低用量単回投与群及び反復投与群では B 及び C (RPA203328) の 2 種類、高用量単回投与群では主要代謝物 B 及び C を含め 11 種類確認された。肝臓では、代謝物 C のみが検出された。

ラットにおける主要代謝経路は、最初に B が生成され、さらに C へと代謝されるものと考えられた。また、少量代謝物として、D (RPA205834)、E (RPA207048) 及び F (RPA205568) の生成が確認された。(参照 3~5、7)

④ 排泄

低用量単回投与群及び反復投与群では、尿中排泄は総排泄放射能の 60~67%、糞中排泄は 24~27%であった。高用量単回投与群では、投与後 7 日に排泄された放射能の 30~40%は尿中、55~60%は糞中であった。したがって主要排泄経路は低用量群では尿中、高用量群では糞中であった。しかしながら、高用量群では糞中に親化合物が認められたため、吸収が飽和したことにより糞中の放射能が高くなった可能性も考えられた。

放射能の大部分は、低用量単回投与群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)

(2) ヤギ

泌乳期ザーネン種ヤギ (一群 1~2 匹) に、¹⁴C-イソキサフルトールを 7 日間強制経口 (1、10 及び 50 ppm 混餌相当量、1 日 2 回) 投与する動物体内運命試験が実施された。

1 初回投与後 24 時間で、25～40%TAR が尿及び糞中に排泄された。初回投与後 7
2 日間では、1、10 及び 50 ppm 投与群で糞中にそれぞれ 31、27 及び 29%TAR、尿
3 中にそれぞれ 54、40 及び 27%TAR 排泄された。

4 乳汁中には、1 ppm 投与群では放射能は検出されなかった。10 ppm 投与群では、
5 最大で 0.06～0.10 µg/g、定常状態に達した時点で 0.05～0.08 µg/g の放射能が検出
6 され、50 ppm 投与群では、最大で 0.35 µg/g、定常状態に達した時点で 0.34 µg/g
7 の放射能が検出された。乳汁中は TAR に対し、0.5～0.6%であった。

8 組織中で最も残留放射能濃度が高かったのは、腎臓及び肝臓であった。残留放射
9 能濃度は、1、10 及び 50 ppm 投与群で、肝臓ではそれぞれ 0.54、2.2 及び 3.9 µg/g、
10 腎臓ではそれぞれ 0.16、0.94 及び 2.1 µg/g、骨格筋ではそれぞれ 0.04、0.27 及び
11 0.93 µg/g、腹腔内脂肪ではそれぞれ 0.01、0.08 及び 0.24 µg/g であった。

12 尿、糞、乳汁及び組織中に親化合物は検出されなかった。各試料中の代謝物の総
13 残留放射能 (TRR) に対する割合は表 2 に示されている。(参照 5、7)

14
15 表 2 ヤギ試料中代謝物 (%TRR)

	代謝物 B	代謝物 C	代謝物 E	未同定物質
尿	82.3	0.35	9.5	6.9
糞	65.0	3.7	20.3	9.9
肝臓	85.5	—	12.4	—
腎臓	82.0	—	11.6	5.6
筋肉	41.5	—	12.6	22.1
腎周囲脂肪	24.6	14.5	18.9	34.8
腹腔脂肪	24.2	8.1	25.8	40.3
乳汁	41.7	18.3	15.0	20.0

16 注) — : データなし

17
18 (3) ニワトリ①

19 産卵期ワーレン種ニワトリ (投与群一群 5 羽、対照群 1 羽) に、¹⁴C-イソキサフ
20 ルトールを 14 日間カプセル経口 (1 及び 10 ppm 混餌相当量) 投与する動物体内運
21 命試験が実施された。

22 初回投与後 24 時間に、1 及び 10 ppm 投与群でそれぞれ 82 及び 70%TAR が排
23 泄された。最終投与後 24 時間に排泄された放射能は、92～100%TAR であり、ほ
24 とんどが排泄物中に排泄された。

25 卵白中には、1 ppm 投与群では放射能は検出されず、10 ppm 投与群で 0.01 µg/g
26 検出された。卵黄中には、1 及び 10 ppm 投与群でそれぞれ 0.22 及び 0.14 µg/g の
27 放射能が存在した。卵中の放射能は TAR に対し、0.15%未満であった。

28 組織中で最も放射能残留濃度が高かったのは、腎臓及び肝臓であった。残留放射

1 能濃度は、1及び10 ppm投与群で、肝臓ではそれぞれ0.84及び0.95 µg/g、腎臓
2 ではそれぞれ0.06及び0.16 µg/g、筋肉ではそれぞれ定量限界未満及び0.035 µg/g、
3 脂肪ではそれぞれ0.004及び0.24 µg/g、皮膚ではそれぞれ0.008及び0.068 µg/g
4 であった。

5 各組織及び卵中に親化合物は検出されなかった。いずれの組織及び卵中でも代謝
6 物Bが検出されたが、存在量は6%TRR(筋肉)から95%TRR以上(肝臓)と、
7 組織によって差が認められた。また、代謝物C、D及びEが検出された。

8 ヤギ及び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
9 る主要代謝経路と同じと考えられた。(参照5、6、7)

11 (4) ニワトリ②

12 産卵期ニワトリ(品種、羽数不明)に、¹⁴C-イソキサフルトールを42日間混餌(0.18、
13 0.54及び1.8 ppm)投与する動物体内運命試験が実施された。

14 1.8 ppm投与群で、肝臓、筋肉、皮膚(脂肪を含む)及び卵における親化合物及
15 び代謝物Bの残留は0.05 µg/g未満であった。ただし、0.18 ppm投与群の肝臓でB
16 が0.14 µg/g検出された。(参照7)

18 (5) ウシ

19 泌乳期ウシ(品種、頭数不明)に、¹⁴C-イソキサフルトールを42日間混餌(4.6、
20 13.8及び46 ppm)投与する動物体内運命試験が実施された。

21 46 ppm投与群で、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び乳汁における親化合物は0.05 µg/g
22 未満であった。また、代謝物Bは筋肉及び脂肪では0.05 µg/g未満、乳汁中では0.02
23 µg/g未満であった。しかし、4.6 ppm投与群において、代謝物Bは肝臓で0.62 µg/g、
24 腎臓で0.14 µg/g存在した。(参照7)

26 2. 植物体内運命試験

27 (1) とうもろこし

28 ¹⁴C-イソキサフルトールを、とうもろこし(品種:Pioneer brand 3751)に200 g
29 ai/haの用量で発芽前土壌処理(PRE)あるいは植え付け前土壌混和(PPI)し、植
30 物体内運命試験が実施された。

【上路専門委員より】修正しました。

31 茎葉(forage)、植物体(fodder)及び穀粒(grain)における残留放射能濃度は
32 表3に示されている。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。

33 各試料中に親化合物は検出されなかった。PPI試験区の穀粒では、代謝物B及び
34 Cがそれぞれ0.004及び0.035 mg/kg存在した。代謝物Cはすべての試料で
35 90%TRR以上存在したが、Bの存在量は植物体及び茎葉で痕跡程度であった。

36 とうもろこしにおける主要代謝経路は、加水分解によるイソキサゾール環の開裂
37 によりBが生成され、さらに加水分解されることでCが生成されると考えられた。

この過程はとうもろこしだけではなく、土壌中及び水中加水分解における分解経路でも認められた。（参照 5）

表 3 とうもろこし試料中放射能濃度 (mg/kg)

PRE 試験区			PPI 試験区		
茎葉	植物体	穀粒	茎葉	植物体	穀粒
0.23	0.12	0.04	0.20	0.15	0.04

(2) さとうきび

¹⁴C-イソキサフルトールを、さとうきび（品種不明）に 200 g ai/ha の用量で発芽前土壌処理）あるいは 150 g ai/ha の用量で発芽後茎葉散布し、植付け 1 及び 3 カ月後ならびに成熟期に収穫した茎葉を試料として、植物体内運命試験が実施された。

さとうきび試料中の放射能分布及び代謝物は表 4 に示されている。

植付け 1 及び 3 カ月後の試料では、残留放射能濃度は 0.119~0.176 mg/kg であったが、成熟期収穫期の放射能濃度はごくわずかであった。（上路専門委員修文）分析されたいずれの試料中でも、主要代謝物は C であった。（参照 6）

表 4 さとうきび試料中放射能濃度及び代謝物

		発芽前処理区 (200 g ai/ha)			発芽後処理区 (150 g ai/ha)		
		植付け 1 カ月後	植付け 3 カ月後	成熟期	植付け 1 カ月後	植付け 3 カ月後	成熟期
総抽出放射能 (mg/kg)		0.119	0.147	0.0008	0.176	0.007	0.0004
%TRR	親化合物	—	—	/	10.8	/	/
	代謝物 C	85.9	93.5	/	66.5	/	/
	代謝物 B	—	—	/	2.2	/	/
	未同定代謝物	9.8	—	/	10.9	/	/
	未抽出残渣	4.3	6.5	/	9.6	/	/

注) — : 検出されず 斜線 : 分析されず

(3) 小麦

¹⁴C-イソキサフルトールを、小麦（品種不明）に 55 または 105 g ai/ha の用量で発芽後茎葉散布し、散布 41 日後（青刈り期）に採取した植物体 (hay) 及び 100 日後（成熟期）に採取した小麦わら (straw) 及び穀粒 (grain) を試料として、植物体内運命試験が実施された。

小麦試料中の放射能分布及び代謝物は表 5 に示されている。

親化合物は、青刈り期にのみ検出された。成熟期には、放射能の大部分は代謝物 C として存在した。（参照 6）

1
2

表 5 小麦試料中放射能濃度及び代謝物

試料採取時期	青刈り期		成熟期			
	植物体 (hay)		小麦わら (straw)		穀粒 (grain)	
試料	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
親化合物	0.011	6.5	—	—	—	—
代謝物 C	0.112	65.0	0.084	79.1	0.055	95.8
代謝物 B	0.036	20.9	0.011	9.9	—	—
未抽出残渣	0.013	7.6	0.012	11.0	0.002	3.5

3 注) — : 検出されず

4

5 **3. 土壌中運命試験**6 **(1) 好氣的土壌中運命試験**7 ¹⁴C-イソキサフルトールを砂壤土及び埴土に添加し、好氣的土壌中運命試験が実
8 施された。9 **【上路専門委員より】試験終了時？試験期間はどの程度か**10 **【事務局より】資料に詳細な記載がなく、不明です。**11 土壌より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総処理放
12 射能(TAR)の 108 及び 91%であったが、試験終了時にはそれぞれ 52 及び 30%TAR
13 に減少していた。非抽出性放射能は、試験開始時から終了時まで、砂壤土で
14 0.9%TAR から 19%TAR、埴土で 4.5%TAR から 28%TAR まで増加した。15 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 16.8 及び
16 39.5%TAR 発生した。17 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 83.0 及び 68.4%TAR、
18 埴土ではそれぞれ最大で 55.1 及び 33.7%TAR に達した。試験終了時には B が 25
19 ~30%TAR 存在した。

20 親化合物、分解物 B 及び C の推定半減期は、表 6 に示されている。(参照 2、7)

表 6 推定半減期 (日)

	イソキサフルトール	分解物 B	分解物 C
砂壤土	1.4	96 (61) *	977
埴土	2.4	24	289

21 注) * : 砂壤土における推定半減期は、61 日とする結果も得られた。

22

23 **(2) 好氣的湛水土壌中運命試験**24 ¹⁴C-イソキサフルトールをを 2 種類の水/底質系(英国、Manningtree 系及び River
25 Roding 系) に処理し、20±2°C でインキュベートして、好氣的湛水土壌中運命試験

1 が実施された。

2 水相中の放射能は、添加 14 日後で 50～63%TAR に減少し、添加 100 日後には
3 Manningtree 系で 22%TAR、River Roding 系で 41%TAR に減少していた。土壤
4 中非抽出性放射能は試験開始時の 1～2%TAR から、添加 100 日後の 19～23%TAR
5 まで増加した。

6 親化合物は水相中にのみ検出されたが、試験開始 7 日後からは検出されなくなっ
7 た。主要分解物は B 及び D であった。B は、それぞれの系で添加 2 日後に最大値
8 60～63%TAR に達し、D は、Manningtree 系では添加 2 日後に最大値 24%TAR、
9 River Roding 系では添加 7 日後に最大値 26%TAR に達した。それぞれの系で分解
10 物 C 及び E が検出されたが、いずれも 5%TAR を超えなかった。

11 イソキサフルトール、分解物 B 及び D の推定半減期は表 7 に示されている。

12 (参照 7)

13
14 表 7 好氣的湛水条件下の推定半減期（日）

		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

15
16 (3) 嫌氣的湛水土壤中運命試験

17 ¹⁴C-イソキサフルトールを水/底質系（採取地不明）に処理し、嫌氣的湛水土壤中
18 運命試験が実施された（温度条件不明）。

19 水相中の放射能は、速やかに底質相に移動した。底質相中の放射能は添加直後の
20 0%TAR から添加 1 日後には 15%TAR に増加した。添加 28 日後には平衡状態に達
21 し、水相中に 26%TAR、底質相中に 73%TAR の放射能が検出された。

22 親化合物は水相中にのみ検出されたが、試験開始 2 時間後には検出されなくなっ
23 た。主要分解物は B 及び D であった。B は、水相中では添加 6 時間後に最大値
24 69%TAR に達した後減少し、添加 365 日後には 23%TAR となった。B は水相中か
25 ら減少するのに伴い、底質相中では増加し、添加 183 日後には 57%TAR となった。
26 D は添加 6 時間後に最大値 28%TAR（水相中及び底質相中にそれぞれ 25 及び
27 3%TAR）存在したが、その後水相中から底質相に移行し、添加 274 日後には水相
28 中では 1%TAR 未満となった。底質相中では添加 7 日後に最大値 10%TAR に達し
29 た後減少し、添加 365 日後には 3.1%TAR であった。それぞれの系で分解物 C 及び
30 E が検出されたが、1.5%TAR を超えなかった。

31 イソキサフルトール、分解物 B 及び D の推定半減期は表 8 に示されている。

32 (参照 2、7)

1
2

表 8 嫌氣的湛水条件下の推定半減期

	イソキサフルトール	B	D
水/底質系全体	<2 時間	算出不能	131 日
水相	<2 時間	316 日	48 日
底質相	検出されず	算出不能	236 日

3

4 (4) 土壤中光分解試験

5 ^{14}C -イソキサフルトールを砂壤土（米国）に添加し、キセノン光（290 nm 以下の
6 波長をカット）を 31 日間照射（光条件：16.1 時間明/7.9 時間暗）して、土壤中光
7 分解試験が実施された。

8 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
9 はなく、土壤表面では光照射によって分解速度は影響を受けないと考えられた。

10 主要分解物は B（70%TAR 以上）及び D（30%TAR 以上）であった。

11 (参照 2、7)

12

13 (5) 土壤吸脱着試験

14 4 種類の土壤[砂壤土、砂土、壤土及びシルト質埴土（米国または英国：内訳の詳
15 細不明）]及び底質土（英国）を用いたイソキサフルトールの土壤吸着試験が実施さ
16 れた。

17 イソキサフルトールの有機炭素含有率により補正された吸着係数 K_{oc} は 93（壤
18 土）～165（底質土）であった。

19 4 種類の土壤[埴土、砂土、壤質砂土及びシルト質壤土（米国）]及び底質土（米
20 国）を用いた分解物 B 及び C の土壤吸着試験が実施された。

21 B の吸着係数 K_{oc} は 94（埴土）～159（壤質砂土）、C の吸着係数 K_{oc} は 23（底
22 質土）～100（シルト質壤土）であった。（参照 7）

【上路専門委員より】 K_{oc} は Freundlich の吸着係数？有機炭素含有率により補正したもの
のか。正確に記載してください。

【事務局より】確認の上、修文しました。

23

24 (6) 土壤溶脱性試験

25 ^{14}C -イソキサフルトールを 4 種類の土壤（砂土、埴壤土、シルト質埴土、壤土及
26 び砂壤土）及び底質土（壤土）に添加し、それぞれの土壤における推定半減期（5.5
27 ～44.6 時間）までエイジングした後、カラム（36 cm 長）に充填し、溶脱性試験が
28 実施された。

29 有機物の少ない（3.4%以下）土壤では、溶出液中に 50.5～89.4%TAR の放射能
30 が存在した。親化合物は、カラムの上部 6 cm までにのみ存在し、すべての土壤に

1 おいて分解物 B が溶出液中に検出された。C は砂壤土の溶出液中にのみ検出された
2 が、10%TAR 未満であった。

3 有機物の多い土壌(シルト質埴土及び底質土)では、それぞれカラム上部より 18
4 及び 24 cm 付近に、分解物 B 及び C が存在した。また、底質土のカラムでは、D
5 が少量(1%TAR 未満)存在した。(参照 2、7)

7 4. 水中運命試験

8 (1) 加水分解試験

9 イソキサフルトールの pH 5、7 及び 9 の緩衝液(組成及び添加濃度不明)中の推
10 定半減期は、25°C でそれぞれ 11.1 日、20.1 及び 3.2 時間と算出された。

11 イソキサフルトールのイソキサゾール環は加水分解により容易に開裂し、分解物
12 B が生成されると考えられた。

13 分解物 B 及び C は pH 7 で加水分解に対し安定であった。(参照 2、7)

15 (2) 水中光分解試験

16 水中光分解試験が実施され、イソキサフルトールの推定半減期は 40 時間と算出
17 された。また、推定半減期が 6.7 日とする試験結果も得られた。(試験条件の詳細
18 不明)。

19 イソキサフルトールは暗対照区では安定(添加 54 時間後に 89%TAR 以上が残存)
20 であったため、水中でのイソキサフルトールの分解には光が大きく関与しているも
21 のと考えられた。

22 光照射区では分解産物が数種類確認されたが、いずれも 10%TAR 未満であった。
23 暗対照区では分解物 B、C 及び D が確認され、このうち B が最も多く存在した
24 (5%TAR)。B 及び C は光分解に対し安定であった。(参照 2、7)

26 5. 土壌残留試験

27 埴壤土、埴土及び砂壤土(いずれもカナダ)にイソキサフルトールを添加(濃度不
28 明)し、土壌残留試験(圃場)が実施された。

29 イソキサフルトール、分解物 B 及び C の推定半減期は表 9 に示されている。

30 また、砂壤土(米国)における土壌残留試験(圃場)が実施され、イソキサフルト
31 ール及び分解物 B の推定半減期はそれぞれ 2.2 及び 13.1 日と算出された。

32 試験土壌に処理されたイソキサフルトールからは、主として分解物 B 及び C が生
33 成された。イソキサフルトールはほとんどの土壌中で、表層から 15 cm までにとどま
34 り、30 cm よりも深く浸透した事例はなかった。(参照 2、7)

1 表 9 土壌残留試験における推定半減期（日）

	イソキサフルトール	分解物 B	分解物 C
埴壤土	1.5	11.0	11.8
埴土	7.0	26.1	73.0
砂壤土	3.1	11.2	8.9

2

3 6. 作物残留試験

4 国内において作物残留試験は実施されていない。

5

6 7. 後作物残留試験

7 ¹⁴C-イソキサフルトールを 200 g ai/ha の用量で土壌散布し、散布 34 日後にレタス、
8 ソルガム及びはつかだいこん、123 日後にからしな、はつかだいこん及び小麦、365
9 日後にレタス、ソルガム及びはつかだいこんを植付けた。それぞれ未成熟期及び成熟
10 期に試料を採取した。

11 最も残留値が高かったのは、散布 34 日後に植付けたソルガムの茎葉であった (0.13
12 ~0.24 mg/kg)。

13 イソキサフルトールは、散布 34 日後に栽培した作物からのみ検出された。

14 各試料より、代謝物 B または C、あるいはその両方が検出され、時間経過とともに
15 減少したが、365 日後に植えつけた作物のすべてにおいて、代謝物 B 及び C の 0.01
16 mg/kg を超える残留が観察された。（参照 4、7）

17

18 8. 一般薬理試験

19 一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

20

21 9. 急性毒性試験

22 (1) 急性毒性試験（原体）

23 イソキサフルトールの急性毒性試験が実施された。各試験の結果は表 10 に示さ
24 れている。（参照 2、4、5、7）

25

26 表 10 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	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	NZW ウサギ 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>5.23	>5.23	

27

1 (2) 急性毒性試験（代謝物）

2 イソキサフルトールの代謝物の急性経口毒性試験が実施された。各試験の結果は
3 表 11 に示されている。（参照 4、5）

5 表 11 急性毒性試験結果概要（原体）

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	眼瞼下垂、自発運動低下、 立毛、皮膚の冷感、振戦、 呼吸困難、緩徐呼吸 5,000 mg/kg 体重投与群 で雌雄とも死亡例
代謝物 C	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	呼吸困難、立毛、粘液便、 被毛湿潤、流涎、異常呼 吸音、円背位、自発運動 低下 死亡例なし

7 (3) 急性神経毒性試験（ラット）

8 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
9 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。

10 死亡例はなく、自発運動量、機能観察総合検査 (FOB) を含めた各検査において、
11 検体投与の影響は認められなかった。試験 15 日に、500 mg/kg 体重以上投与群の
12 雄で後肢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、後肢
13 機能に関する他の試験では投与の影響が認められなかったこと等から、検体投与の
14 影響ではないと考えられた。

15 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
16 と考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 5、7）

18 10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

19 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、
20 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。

21 Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 変法及び Maximization 法)
22 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、7）

24 11. 亜急性毒性試験

25 (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

26 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
27 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

28 100 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例、10 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例及び 1 mg/kg

1 体重/日投与群の雌雄各1例ずつが採血時に死亡したが、肉眼的に顕著な異常は認め
2 られなかった。

3 各投与群で認められた毒性所見は表12に示されている。

4 臨床症状として、100及び1 mg/kg 体重/日投与群の雌及び10 mg/kg 体重/日以上
5 投与群の雄で眼の混濁が認められた。しかし、1 mg/kg 体重/日投与群では病理組織
6 学的変化が認められなかったことから、10 mg/kg 体重/日以上投与群における変化
7 のみが、検体投与の影響によるものと考えられた。

8 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
9 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 mg/kg 体重/日、
10 雌で10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照5、7)

11

12

表12 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 ・ TP 増加、クロール減少 ・ 尿 pH 低下、尿比重増加 ・ 肝及び腎絶対及び比重量¹増加 ・ 角膜角化 ・ 角膜上皮表層剥離、肥厚化、炎症 ・ 角膜上皮線維芽細胞活性化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ Lym 減少、PT 延長 ・ Chol 増加、クロール減少 ・ 尿 pH 低下 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 眼の不透明化、角膜混濁 ・ 虹彩炎 ・ 角膜角化 ・ 角膜上皮表層剥離、空胞化、炎症 ・ 角膜上皮線維芽細胞活性化 ・ 角膜実質血管新生
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ Lym 減少 ・ 眼の不透明化、角膜混濁 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 角膜上皮空胞化 ・ 虹彩炎 ・ 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	

13

¹ 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

1 (2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

2 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）
3 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

4 各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

5 本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認め
6 られたので、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：7.6 mg/kg 体重/日、雌：8.7 mg/kg
7 体重/日）であると考えられた。（参照 5、7）

8
9 表 13 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"> ・腹部表面汚染（黄色化） ・ALT、AST 増加 ・肝腫大及び退色 ・小葉中心性肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT、AST 増加 ・肝絶対及び比重量増加
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 	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

10
11 (3) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

12 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
13 体重/日）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

14 750 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制が認められた。

15 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
16 られなかった。

17 本試験における無毒性量は、雄で 250 mg/kg 体重/日、雌で本試験の最高用量 750
18 mg/kg 体重/日であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 5、7）

19
20 (4) 42 日間亜急性毒性試験（ラット）

21 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
22 mg/kg 体重/日）投与による亜急性毒性試験が実施された。各投与群とも、42 日間
23 検体を混餌投与後、49 日間回復期間を設けた。

24 各投与群で認められた毒性所見は表 14 に示されている。

25 眼科学的検査によって認められた角膜限局性混濁は、試験 3 週目より確認され、
26 雌より雄で顕著であったが、用量相関性は認められなかった。この変化は、回復期
27 間中速やかに回復し、回復 2 週間時には雌雄とも消失した。

28 回復期間終了時に実施された組織病理学的検査においては、100 mg/kg 体重/日以
29 上投与群の雌雄で角膜の変化が観察された。

30 肝重量に検体投与の影響は認められなかったが、臓器重量は回復期間終了時に測
31 定したため、投与期間中の変化が回復した可能性も考えられた。

1 本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 100 mg/kg 体重/日以上投
 2 与群の雌で角膜限局性混濁等が認められたので、無毒性量は雄で 25 mg/kg 体重/日
 3 未満、雌で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 5、7）

5 表 14 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 ・WBC 減少、PT 延長 ・クロール減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・Ht、MCV、MCH、WBC 減少 ・TP 増加、
400 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率減少 ・Hb 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、食餌効率減少 ・Glu、A/G 比、クロール減少
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・尿 pH 低下 ・角膜上皮肥厚 ・角膜上皮線維芽細胞活性化 ・角膜実質血管新生 	<ul style="list-style-type: none"> ・角膜限局性混濁（片側性、両側性） ・角膜上皮肥厚・角膜上皮線維芽細胞活性化 ・角膜実質血管新生
25 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Glu 減少 ・角膜限局性混濁（片側性、両側性） 	25 mg/kg 体重/日毒性所見なし

6

<p>【吉田専門委員より】 <u>「角膜上皮線維芽細胞活性化」とは？「線維芽細胞増加」の意味？</u></p> <p>【事務局より】 <u>原文は角膜の「subepithelial fibroblastic reaction of stroma」です。</u></p> <p>【柳井専門委員より】 <u>「角膜表層下間質の線維化」でしょうか。</u></p> <p>【西川専門委員より】 <u>文字どおりに訳せば、「間質線維芽細胞反応」です。</u></p>

7

1 (5) 28 日間亜急性毒性試験（マウス）

2 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
3 7,000 ppm）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

4 各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

5 本試験において、175 ppm 以上投与群の雄で肝絶対重量増加が、700 ppm 以上投
6 与群の雌で ALT 増加小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で
7 175 ppm（29 mg/kg 体重/日）未満、雌で 175 ppm（35 mg/kg 体重/日）であると
8 考えられた。（参照 5）

10 表 15 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	・ 脾髄外造血	・ 脾髄外造血
2,800 ppm 以上	・ ALT、AST 増加 ・ 肝白色域、小葉明瞭化	・ 肝腫大 ・ 肝白色域、小葉明瞭化
700 ppm 以上	・ 肝比重量増加 ・ 肝腫大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝壊死巣 ・ 肝炎症性細胞浸潤	・ ALT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝壊死巣 ・ 肝炎症性細胞浸潤
175 ppm 以上	・ 肝絶対重量増加	175 ppm 毒性所見なし

11 **【西川専門委員より】** 175 ppm 投与群の雄の所見は、「肝絶対重量増加」のみですが、
これのみで毒性量ととるのでしょうか。

【事務局より】 部会での審議の際、「重量増加のみで組織所見等もない場合は、通常
毒性量と取らないが、この場合、より用量の多いところで肝臓の変化が出ており、175
ppm の重量の変化も毒性と取る」という結論に至りました。

12 (6) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

13 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
14 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。

15 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、落
16 屑）が認められた。

17 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝比重量増加が、同群の雌で肝絶対重量増加
18 が認められたが、適応性の反応であり、毒性所見と考えられなかった。

19 **【西川専門委員より】** 毒性ととるべきでは？

20 本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であ
21 ると考えられた。（参照 2～5、7）

1 (7) 28日間亜急性毒性試験(代謝物C、ラット)

2 SDラット(一群雌雄各10匹)を用いた混餌(代謝物C:0、150、500、5,000
3 及び15,000ppm)投与による28日間亜急性毒性試験が実施された。

4 検体投与の影響は認められなかった。

5 本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量15,000ppm(雄:1,120
6 mg/kg体重/日、雌:1,270mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照2~5)

8 12. 慢性毒性試験及び発がん性試験

9 (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

10 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
11 び30,000ppm)投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

12 各投与群で認められた毒性所見は表16に示されている。

13 30,000ppm投与群の雄は、体重減少と重篤な貧血症状を示し、全身状態が悪化
14 したため、試験26週で全例切迫と殺された。

15 本試験において、12,000ppm以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞壊死肝絶対
16 重量増加等(吉田専門委員修文)が認められたので、無毒性量は雌雄とも1,200ppm
17 (雄:45.3mg/kg体重/日、雌:44.8mg/kg体重/日)であると考えられた。(参照
18 2~5、7)

20 表16 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
30,000ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺(全例、26週) ・RBC、Hb、Ht減少、PLT増加 	
12,000ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> ・歯茎の蒼白化 ・TP、Alb、A/G比、カルシウム、T.Bil、Ure減少、ALP、ALT増加 ・肝絶対重量増加 ・肝表面脆弱化 ・甲状腺暗色化 ・胆嚢多発性ゼラチン状変化 ・小葉中心性肝細胞腫脹 ・肝細胞染色性異常 ・小葉中心性肝細胞壊死 ・小葉中心性肝細胞線維化 ・肝細胞空胞化 ・小葉中心性グリコーゲン消失 ・甲状腺ろ胞上皮肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・歯茎の蒼白化(12,000ppm投与群1例のみ) ・体重増加抑制 ・RBC、Hb、Ht減少、PLT増加 ・TP、Alb、A/G比、Ure、カルシウム減少、ALP、ALT増加 ・肝絶対重量増加 ・肝表面脆弱化 ・甲状腺暗色化 ・胆嚢多発性ゼラチン状変化 ・小葉中心性肝細胞腫脹 ・肝細胞染色性異常 ・小葉中心性肝細胞壊死 ・小葉中心性肝細胞線維化 ・肝細胞空胞化 ・小葉中心性グリコーゲン消失 ・甲状腺ろ胞上皮肥大
1,200ppm以下	毒性所見なし	毒性所見なし

1
2 **（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）**

3 SD ラット（本試験群：一群雌雄各 75 匹、回復試験群：一群雌雄各 20 匹）を用
4 いた混餌（原体：0、0.5、2、20 及び 500 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間慢性
5 毒性/発がん性併合試験が実施された。回復試験群のうち、各群 10 匹は 52 週でと
6 殺され、各群 10 匹は 52 週後 8 週間の回復期間を置いた。

7 生存率は、最高用量群で対照群より高い値となった（対照群：45～47%、500
8 mg/kg 体重/日投与群：61～64%）。

9 各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 17 に、腫瘍の発生頻度は
10 表 18 に示されている。

11 本試験でみられた多くの変化は、回復期間終了時に対照群とほぼ同等に回復した。

12 500 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増加が、同群の
13 雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生増加が認められた。

14 本試験において、2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で角膜炎が、20 mg/kg 体重/日
15 投与群の雌雄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
16 mg/kg 体重/日、雌で 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。

17 （肝腫瘍の発生機序に関しては[15. (8)]、甲状腺腫瘍の発生機序に関しては
18 [15. (10)]を参照）（参照 5、7）

20 表 17 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

21 （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 (limited use of limbs)、眼球混濁 ・ 体重増加抑制、食餌効率減少 ・ 肝腫瘍 ・ 肝巣状嚢胞状変性 ・ 角膜実質血管新生 ・ 角膜上皮肥厚化 ・ 角膜上皮表層剥離 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 削瘦、異常歩行、後肢運動制限 (limited use of limbs)、眼球混濁 ・ 体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 ・ 肝重量増加 ・ 肝腫瘍 ・ 小葉中間帯体泡沫状肝細胞 ・ 変異肝細胞巣（明細胞、好塩基性） ・ 肝細胞色素沈着 ・ 坐骨神経軸索及びミエリン変性 ・ 大腿筋巣状変性及び炎症 ・ コレステロール肉芽腫（神経、筋組織）

投与群	雄	雌
20 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝及び甲状腺重量増加 角膜混濁 肝腫大 甲状腺腫大、暗色化 小葉中心性肝細胞肥大 小葉中間帯体泡沫状肝細胞 甲状腺ろ胞上皮の嚢胞状過形成 坐骨神経軸索及びミエリン変性 大腿筋巣状変性及び炎症 コレステロール肉芽腫(神経、筋組織) 	<ul style="list-style-type: none"> 小葉中心性肝細胞肥大
2 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> 角膜炎 	2 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	

1

【吉田専門委員、西川専門委員より】表中修正しました。

2

3

表 18 2年間慢性毒性/発がん性試験(ラット)で認められた腫瘍性病変

性別	雄					雌				
	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
検査動物数	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
投与群 (mg/kg 体重/日)	0	0.5	2	20	500	0	0.5	2	20	500
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*
甲状腺ろ胞細胞腺腫	3	1	5	7	15*	1	0	1	4	3

4 注) *: 統計学的有意差あり(解析方法不明)

5

6 (3) 18カ月間発がん性試験(マウス)

7 ICRマウス(一群雌雄各52匹)を用いた混餌(原体:0、25、500及び7,000 ppm)

8 投与による18カ月間発がん性試験が実施された。

9 死亡率に検体投与の影響は認められなかった。各投与群で認められた毒性所見

10 (非腫瘍性病変)は表19に、腫瘍性病変は表20に示されている。

11 7,000 ppm投与群の雌雄で肝細胞腺腫が、同群の雄で肝細胞癌の発生増加が認め

12 られた。

13 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、

14 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

15 あると考えられた。(参照2~5)

16 (肝腫瘍の発生機序に関しては[15.(9)]を参照)

17

1 表 19 18 カ月間発がん性試験（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"> ・食餌効率減少 ・肝絶対重量増加 ・肝腫瘍 ・肝細胞色素沈着 ・クッパー細胞色素沈着 ・変異肝細胞巣（好塩基性） ・肝細胞倍数体増加 ・脾髄外造血 	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率減少 ・肝絶対重量増加 ・肝腫瘍 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞壊死 ・脾髄外造血
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・肝細胞壊死 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量増加
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

2
3 表 20 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた腫瘍性病変（発生頻度、%）

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	25	500	7,000	0	25	500	7,000
途中死亡、切迫殺	肝細胞腺腫	7	5	7	44*	0	0	0	33
	肝細胞癌	7	14	20	25	0	0	0	17
中間と殺（52 週）	肝細胞腺腫	17	9	0	58*	0	0	0	0
	肝細胞癌	0	0	8	0	0	0	0	0
最終と殺	肝細胞腺腫	21	29	21	56*	0	3	3	28*
	肝細胞癌	8	6	14	36*	0	0	0	7

4 注) * : 統計学的有意差あり（解析方法不明）

5
6 **13. 生殖発生毒性試験**7 **(1) 2 世代繁殖試験（ラット）**8 SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、0.5、2、200 及び 500 mg/kg
9 体重/日）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。10 親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見はそれぞれ表 21 に示
11 されている。12 本試験において、親動物では 200 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝
13 細胞肥大等が、児動物では 200 mg/kg 体重/日以上投与群で 4 日生存率低下等が認
14 められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 2 mg/kg 体重/日（実際の検体摂取量、
15 雄：1.76 mg/kg 体重/日、雌：1.79 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に
16 対する影響は認められなかった。（参照 2～5、7）
17

1 表21 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	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・斑状肝 ・肝嚢胞状変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・斑状肝 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・角膜炎 ・斑状肝 ・肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・角膜炎 ・斑状肝
	20 mg/kg 体重/日以上	<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 ・肝細胞空胞化 	<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 	<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 	<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
	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	<ul style="list-style-type: none"> ・死産児増加 ・眼球混濁、暗色化 ・低体重 ・胃内に乳汁を認めない ・腎乳頭発達遅延 		<ul style="list-style-type: none"> ・角膜炎 ・虹彩炎、網膜出血 ・低体重 ・生後4日生存率低下 ・胃内に乳汁を認めない ・腎乳頭発達遅延 	
	20 mg/kg 体重/日以上	・4日生存率低下		・死産児増加	
	2 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

2

3 (2) 発生毒性試験(ラット)

4 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

5 500 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。

6 母動物では、500 mg/kg 体重/日投与群で流涎、体重増加抑制及び摂餌量減少が認

7 められた。

8 胎児では、500 mg/kg 体重/日投与群で皮下浮腫、骨化遅延及び骨格変異(腰肋等)

9 が、100 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められた。

10 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

11 /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)

12

13 (3) 発生毒性試験(ウサギ)

14 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

15 100 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。

16 母動物では、対照群及び20 mg/kg 体重/日投与群で1例ずつ死亡が認められた。

17 また、100 mg/kg 体重/日投与群の1例で流産が認められた。投与群で認められた死

18 亡は、いずれも検体投与との関連はないものと考えられた。100 mg/kg 体重/日投与

19 群で体重増加抑制、摂餌量及び糞便の減少、着床後胚損失ならびに後期胚吸収が認

められた。

胎児では、20 mg/kg 体重/日以上投与群で骨格変異(腰肋等)及び骨化遅延が、5 mg/kg 体重/日以上投与群で第27前仙椎骨が認められた。

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/日未満であると考えられた。(参照2~4)

14. 遺伝毒性試験

イソキサフルトールの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞及びチャイニーズハムスターV79細胞を用いた前進突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表22に示されているとおり、すべ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2~5、7)

表22 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	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538株)	25~1,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	前進突然変異試験	TK+/-マウスリンパ腫細胞	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V79細胞 (HGPRT遺伝子)	6.25~100 µg/mL (+/-S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	75~600 µg/mL (+/-S9)	陰性
ヒトリンパ球		75~500 µg/mL (+/-S9)	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験	ICRマウス(骨髄細胞) (一群雄5匹)	200, 1,000, 5,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

注) +/-S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

代謝物B及びCの細菌を用いた復帰突然変異試験、Cのチャイニーズハムスター卵巣由来細胞(CHO)を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験ならびにマウスを用いた小核試験が実施された。結果は表23に示されており、いずれも陰性であったので、代謝物B及びCに遺伝毒性はないものと考えられた。

(参照2~5、7)

1

表 23 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)	100～5,000 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)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター卵 巣由来培養細胞株 (CHO) (HGPRT 遺伝子)	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 巣由来培養細胞株 (CHO)	①931～2,710 µg/mL (+/-S9) ②924～2,710 µg/mL (+/-S9)	陰性
	小核試験	マウス (雄:系統、匹数不明) (骨髓細胞)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性

2 注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

3

4 15. その他の試験

5 (1) イソキサフルトール投与後のチロシン代謝種間比較試験

6 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
7 回強制経口 (原体 : 10 mg/kg 体重、溶媒 : 0.75%MC 水溶液) し、1 時間後に ¹⁴C
8 で標識したチロシン (標識位置不明 : 以下「¹⁴C-チロシン」という) を強制経口投
9 与して、チロシン代謝種間比較試験が実施された。

10 放射能の主要排泄経路は尿及び呼気中であつた。投与後 48 時間の尿中排泄率は
11 ラット及びマウスでそれぞれ 15.7 及び 46.8%TAR、呼気中の ¹⁴CO₂ としての排泄
12 率はラット及びマウスでそれぞれ 17.0 及び 6.4%TAR であつた。

13 尿中には、ラット及びマウスとも 9～10 種類の代謝物が検出された。主要代謝物
14 は両種とも 4-ヒドロキシフェニル乳酸 (HPLA) 及び 4-ヒドロキシフェニル酢酸
15 (HPAA) であり、また、*N*-アセチルチロシン (NAT) 及び 4-ヒドロキシベンズア
16 ルデヒド (HBA) も検出された。ラット尿中にはチロシンも存在した。HPLA、
17 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
18 よりマウスで高いことが原因である可能性も考えられた。NAT はマウスよりラット
19 尿中に、HBA はラットよりマウス尿中に多く存在した。抱合体の形で存在する代
20 謝物も検出されたが、HPLA 及び HPAA の抱合体ではなかった。

21 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
22 れ、そこから、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
23 代替的な代謝経路の利用性に種差があることが示唆された。(参照 4、5)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18**(2) 血中チロシン濃度と眼毒性の動物種差**

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%）投与して、眼科学的検査及び血中チロシン濃度測定を実施し、チロシン血症における種差及び性差について検討された。なお、血中チロシン濃度については、ラット雄は全投与群、マウス雄は 0 及び 5% 投与群、雌は SD ラットの 0 及び 5% 投与群のみを分析対象とした。

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。両系統ラットの雌及びマウスの雌雄には、角膜の変化は観察されなかった。

血漿中チロシン濃度については、表 24 に示されている。SD ラットでは 2 及び 5%投与群でそれぞれ約 3 及び 55 倍の増加がみられたが、雄マウスでは血中チロシン濃度の増加は認められなかった。

以上のことから、血中チロシン濃度と角膜混濁の出現頻度に相関があること、また、その程度に動物種差、系統差、性差があることが支持された。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）

表 24 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	13	18
	雌	13	—	62	—	—	—	—	—

19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33**(3) イソキサフルトール及び代謝物の 4-HPPD 活性に対する影響**

イソキサフルトール及び代謝物 B の 4-HPPD 活性に対する影響を調べるため、雄 SD ラット由来の肝 4-HPPD を、イソキサフルトール、代謝物 B 及び陽性対照（0、50、100 及び 200 nM）の存在下、30℃、20 分間インキュベートする *in vitro* の試験が実施された。基質としては 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸（チロシンの代謝産物）が、陽性対照としては 4-HPPD 阻害剤である 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（NTBC）が用いられた。

イソキサフルトールは、200 nM においても 4-HPPD 活性阻害を示さなかった。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）

(4) 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（原体：0 及 10 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC 水

1 溶液)及びNTBC(10 mg/kg体重)を単回強制経口投与し、2、24、48時間及び8
2 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
3 る試験が実施された。なお、飼料は低チロシン飼料を用いた。

4 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。

5 チロシン投与後24時間の尿中代謝物(NAT、HPAA及びHPLA)が分析された。
6 イソキサフルトール投与群では、投与2及び24時間後にチロシンを負荷した群で、
7 尿中の代謝物濃度が最も高かった。投与48時間後チロシン負荷群では代謝物は減
8 少し、8日後負荷群では対照群と同等であった。

9 NTBC投与群でも同等の結果が得られたが、投与8日後チロシン負荷群でも代謝
10 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
11 ソキサフルトールより強いことが示唆された。

12 本試験結果より、イソキサフルトールは*in vivo*においても4-HPPD阻害剤であ
13 NTBCと類似の作用を示すことが認められた。(参照4、5)

14 15 (5) 血漿チロシン濃度に対する影響(ラット)

16 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、
17 100及び400 mg/kg体重/日)して、血漿中チロシン濃度の変化が検討された。

18 試験終了時(14日間混餌投与後)の0、10、100及び400 mg/kg体重/日投与群
19 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、
20 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。なお、検体の投与
21 量を増しても、血漿中チロシンの一定濃度以上の増加は認められなかった。

22 400 mg/kg体重/日投与群における血漿中チロシン濃度は、SDラットにチロシン
23 を14日間5%で混餌投与し、角膜混濁が出現した際の血中濃度(114 mg/L)と近
24 い値であった。([15.(2)]参照)(参照5)

25 26 (6) 血漿チロシン濃度に対する影響(マウス)

27 ICRマウス(一群雄9~13匹)に、イソキサフルトールを14日間混餌(原体:0、
28 175、600、2,800及び7,000 ppm)投与して、血漿中チロシン濃度の変化が検討さ
29 れた。

30 試験終了時(14日間混餌投与後)、対照群(0 ppm)における血漿中チロシン濃
31 度は33 mg/Lであったが、投与群ではいずれも142 mg/Lを超えており、イソキサ
32 フルトールが血漿チロシン濃度を増加させることが示された。なお、本試験の検体
33 投与群間で血漿チロシン濃度はほぼ同じであり、用量相関性のある値は得られな
34 かった。(参照5)

35 36 (7) 血漿チロシン及びアミノ酸濃度に対する影響(イヌ、ラット及びマウス)

37 ビーグル犬(雌雄各1匹)に、イソキサフルトールを56日間混餌(原体:0及び
38 1,000 mg/kg体重/日)投与して、血漿中チロシン濃度の変化が検討された。

1 投与開始前の血漿中チロシン濃度は雌雄いずれも 9 mg/L であったが、投与開始
2 24 日には雄及び雌でそれぞれ 190 及び 130 mg/L となった。雄では、試験終了時ま
3 で血漿中チロシン濃度はほぼ一定（約 200 mg/L）であったが、雌では、投与開始
4 39 及び 56 日の血漿中チロシン濃度はそれぞれ 140 及び 200 mg/L であった。チロ
5 シン以外のアミノ酸については、血漿中濃度の分析は行われなかった。

6 ラットにイソキサフルトールを 14 日間混餌投与した試験[15. (3)]の血漿を用い、
7 チロシン以外のアミノ酸について分析が行われた。イソキサフルトール 10 及び 400
8 mg/kg 体重/日投与群で、総アミノ酸濃度はそれぞれ 1.3 及び 1.5 倍のみの増加であ
9 った。15 種類のアミノ酸について個別に分析された結果にも、イソキサフルトール
10 投与の影響は認められなかった。

11 同様に、マウスにイソキサフルトールを 14 日間混餌投与した試験[15. (4)]の血
12 漿を用い、チロシン以外の 15 種類のアミノ酸について個別に分析された結果、イ
13 ソキサフルトール投与の影響は認められなかった。

14 ラット、マウス及びイヌを用いたイソキサフルトール投与による試験では、いず
15 れの動物種でも、最低用量群からチロシン濃度増加が認められた。しかし、ラット
16 及びマウスでは、他のアミノ酸濃度にイソキサフルトール投与の影響は認められな
17 かった。この結果から、イソキサフルトールはチロシン代謝にかかわる 4-HPPD を
18 特異的に阻害することが示唆された。4-HPPD 活性が阻害されることにより、チロ
19 シン分解経路の一つが阻害され、血漿中チロシン濃度が上昇すると考えられた。

(参照 5)

22 (8) 肝薬物代謝酵素に対する影響（ラット）

23 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
24 瘍の発生増加が認められたため、腫瘍発生機序を検討するため、SD ラット（一群
25 雌雄各 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
26 mg/kg 体重/日）投与する試験が実施された。

27 死亡例はなく、体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

28 全投与群で、用量相関性に肝絶対及び比重量増加が認められ、100 mg/kg 体重/
29 日以上投与群で統計学的有意差が認められた。

30 また、10 mg/kg 体重/日以上投与群でチトクローム P450 の増加が認められた。

31 ラウリン酸 11 ヒドロキシラーゼ (11-LAOH)、ラウリン酸 12 ヒドロキシラー
32 ゼ (12-LAOH) 及びエトキシレゾルフィン *O*-デエチラーゼ (EROD) の活性増加
33 は認められたが、これらの活性を全 P450 含量に対する比活性で表すと有意な増加
34 は認められなかった。一方、全投与群でペントキシレゾルフィン-*O*-デペンチラーゼ
35 (PROD) 及びベンゾキシレゾルフィン-*O*-デベンジラーゼ (BROD) の全 P450 含
36 量に対する比活性は増加していた。

38 本試験の結果より、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、

1 10 mg/kg 体重/日以上でフェノバルビタール（PB）と類似した酵素誘導作用を有す
2 ることが示唆された。（参照 4、5、7）

4 (9) 肝薬物代謝酵素に対する影響（マウス）

5 マウスを用いた 18 カ月間発がん性試験[11. (3)]において、雌雄で肝腫瘍の発生
6 増加が認められたため、腫瘍発生機序を検討するため、ICR マウス（一群雄 25 匹）
7 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）
8 投与する試験が実施された。

9 死亡例はなく、体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

10 700 ppm 以上投与群で、用量相関性に肝絶対及び比重量増加ならびにチトクロ
11 ム P450 の増加が認められた。

12 全投与群で PROD 及び BROD の活性増加が認められた。また、PROD 及び BROD
13 の全 P450 含量に対する比活性は、BROD は全投与群で、PROD は 700 ppm 以上
14 投与群で増加した。EROD、11-及び 12-LAOH ならびにメトキシレゾルフィン-*O*-
15 デメチラーゼ（MROD）の活性増加は認められたが、これらの活性を全 P450 含量
16 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。

17 本試験の結果より、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、
18 ラット同様、PB と類似した酵素誘導作用を有することが示唆された。

19 (参照 4、5、7)

21 (10) 甲状腺に対する影響（ラット）

22 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
23 腫瘍の発生増加が認められたため、腫瘍発生機序を検討するため、SD ラット（一
24 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
25 /日）投与する試験が実施された。また、陽性対照群として、PB を 14 日間強制経
26 口（80 mg/kg 体重/日）投与する群も設けられた。さらに、投与開始 15 日目（検体
27 投与期間終了翌日）、各群 6 匹に ¹²⁵I-T₄ を単回静脈内投与し、投与後 48 時間の血
28 中濃度推移が検討された。

29 死亡例はなかった。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
30 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、
31 体重に投与の影響は認められなかった。

32 血中 T₄ 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
33 意に減少した（対照群 5.7 mg/dL に対し、イソキサフルトール及び PB 投与群でそ
34 れぞれ 3.2 及び 4.9 mg/dL）。T₃ 濃度はいずれの投与群でも変化は認められなかつ
35 た。

36 イソキサフルトール及び PB 投与群では、肝絶対及び比重量増加が認められた。
37 両投与群で甲状腺絶対重量増加が認められたが、PB 投与群でのみ、統計学的有意
38 差が認められた。

1 III. 食品健康影響評価

2 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
3 した。

4 ラットを用いた動物体内運命試験において、イソキサフルトールの血中 $T_{1/2}$ は、約
5 60 時間であり、比較的長かった。主要排泄経路は、低用量単回あるいは反復投与群で
6 は尿中、高用量単回投与群では糞中であった。尿及び糞中の主要代謝物は B 及び C
7 であった。

8 とうもろこし、さとうきび及び小麦を用いた植物体内運命試験において、処理した
9 イソキサフルトールの可食部への移行は少ないと考えられた。未成熟期以外の植物に
10 親化合物は検出されず、主要代謝物はいずれの植物でも B 及び C であった。

11 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**肝臓（肝細胞**
12 **肥大等）及び眼（角膜混濁等）**に認められた。特に角膜混濁は、本検体の 4-HPPD 阻
13 害作用によるチロシン蓄積に起因するものと考えられ、マウス、イヌよりラットで、
14 また、雌より雄で感受性が高かった。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び
15 遺伝毒性は認められなかった。

【事務局より（H21.10.6）】

前回の幹事会での審議を受けまして、所見の記載を上記のようにいたしました。
ご検討下さい。

16 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
17 状腺**腺腫腫瘍**の発生頻度の増加が認められたが、遺伝毒性が認められなかったこ
18 と及び腫瘍発生機序に関する試験の結果より、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考
19 え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

20 後作物残留試験より、代謝物 B 及び C の長期の残留が認められたが、代謝物 C の
21 毒性は極めて低いことが確認されたことから、食品中の暴露評価対象物質をイソキサ
22 フルトール及び代謝物 B と設定した。

23 各試験における無毒性量等は表 25 に示されている。

24 ラットを用いた 42 日間亜急性毒性試験において、雄の無毒性量が設定できなかつ
25 たが（25 mg/kg 体重/日未満）、90 日間亜急性毒性試験において、より低い無毒性量
26 （3 mg/kg 体重/日）が設定されている。

27 また、マウスを用いた 28 日間亜急性毒性試験において、雄の無毒性量が設定でき
28 なかったが（29 mg/kg 体重/日未満）、90 日間亜急性毒性試験において、より低い無
29 毒性量（7.6 mg/kg 体重/日）が設定されている。

【吉田専門委員より】マウス 28 日が長期毒性試験の用量設定試験であるならば、
NOAEL を取る必要はないので、この記載は不要だと思います。

【事務局より】マウスの試験は、カナダと豪州の資料に記載され、「preliminary」と
記載されているのですが、カナダの資料では 90 日の試験についても、長期毒性試験
のための「preliminary test」と記載されています。

1
2 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の毒性試験の無毒性量または最小毒性量
3 から一日摂取許容量（ADI）を次のように試算した。

4 ~~ウサギを用いた発生毒性試験において、胎児の無毒性量が設定できなかったことか~~
5 ~~ら、最小毒性量 5 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 300（種差：10、個体差：~~
6 ~~10、無毒性量が設定できなかったため：3）で除した 0.016 mg/kg 体重/日が試算され~~
7 ~~た。~~

8 各毒性試験のうち、ウサギを用いた発生毒性試験において胎児の最小毒性量が 5
9 mg/kg 体重であり、無毒性量が設定できなかった。仮にこの試験から ADI を設定し
10 た場合、この最小毒性量を根拠として安全係数 1,000~~300~~（種差 10、個体差 10、無毒
11 性を設定できなかった不確実係数 10~~3~~）で除した 0.005~~0.016~~mg/kg 体重が試算され
12 た。

13 一方、ラットにおける無毒性量の最小値は、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.5
14 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 0.05
15 mg/kg 体重/日が試算された。

16 試算の結果得られた値は、両者とも同じであることから、この値はラットを用いた
17 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量の最小値より得られた値より大きいこと
18 から、イソキサフルトールの ADI 設定には、ウサギを用いた発生毒性試験の胎児の最
19 小毒性量及びラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量を用いる
20 ことが妥当であると判断した。

21 以上より、0.005 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

【吉田専門委員より 部分】 修文しました。

【事務局より（H21.10.6）】ウサギ発生毒性試験の LOAEL から ADI を設定する場
合の不確実係数について部会の評価では「3」といたしました。食品安全委員会で
LOAEL から ADI を設定する場合の不確実係数は、原則 10 としていることから、こ
れを用いて安全係数を今回 1,000 と提案しました。また、これにより算出された ADI
がラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験から算出された ADI と同じであったこと
から、両者を ADI 設定根拠としました。ご検討願います。

【西川専門委員より】

計算自体はこれでもよいが、ADI 設定根拠資料はラット慢性毒性/発がん性併合試
験のみでよいと思う。

22

ADI	0.005 mg/kg 体重/日
<u>（ADI 設定根拠資料）①</u>	<u>発生毒性試験</u>
<u>（動物種）</u>	<u>ウサギ</u>
<u>（期間）</u>	<u>妊娠 6～19 日に投与</u>

<u>(投与方法)</u>	<u>強制経口</u>
<u>(最小毒性量)</u>	<u>胎児：5 mg/kg 体重/日</u>
<u>(安全係数)</u>	<u>1,000</u>
(ADI 設定根拠資料) ②	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

1

1

表25 各試験における無毒性量の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			米国	豪州	カナダ	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、1、3、10、100		雄：3 雌：10 雌雄：角膜混濁、Lym 減少等	雄：3 雌：10 雌雄：角膜混濁、Lym 減少等	雄：3 雌：10 雌雄：角膜混濁、Lym 減少等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、25、250、750	雄：－ 雌：750 雄：後肢握力低下 雌：毒性所見なし	雌雄：250 雄：体重増加抑制 (神経毒性は認められない)	雌雄：250 雄：体重増加抑制 (神経毒性は認められない)	雄：250 雌：750 雄：体重増加抑制 雌：毒性所見なし (神経毒性は認められない)
	42日間 亜急性 毒性試験 (49日間 回復)	0、25、100、400、 1,000		雄：－ 雌：25 雌雄：角膜限局性混濁等	雄：－ 雌：25 雌雄：角膜限局性混濁等	雄：－ 雌：25 雌雄：角膜限局性混濁等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			米国	豪州	カナダ	食品安全委員会 農薬専門調査会
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 0.5, 2, 20, 500	雌雄：2 雄：肝絶対及び比重量増加 雌：尿比重増加等 雌雄で肝細胞腺腫及び癌、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫発生増加	雌雄：2 雄：肝絶対及び比重量増加 雌：尿比重増加等 雌雄で肝細胞腺腫及び癌、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫発生増加	雄：0.5 雌：2 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発生増加	雄：0.5 雌：2 雄：角膜炎 雌：小葉中心性肝細胞肥大 雌雄で肝細胞腺腫及び癌、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫発生増加
	2世代 繁殖試験	0, 0.5, 2, 20, 500 ----- (実際の投与量) 雄：0, 0.45, 1.76, 17.4, 414 雌：0, 0.46, 1.79, 17.7, 437	親動物及び児動物 雄：1.76 雌：1.79 親動物 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 児動物 4日生存率低下等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 雌雄：2 親動物 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 児動物 4日生存率低下等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 雄：1.76 雌：1.79 親動物 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 児動物 4日生存率低下等 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 雄：1.76 雌：1.79 親動物 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 児動物 4日生存率低下等 (繁殖能に対する影響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			米国	豪州	カナダ	食品安全委員会 農薬専門調査会
	発生毒性 試験	0、10、100、500	母動物：100 胎児：10 母動物：流涎、体重増加 抑制及び摂餌量減少 胎児：低体重 (催奇形性は認められ ない)	母動物：100 胎児：10 母動物：体重増加抑制及 び摂餌量減少 胎児：低体重 (催奇形性は認められな い)	母動物：100 胎児：10 母動物：体重増加抑制及 び摂餌量減少 胎児：低体重 (催奇形性は認められ ない)	母動物：100 胎児：10 母動物：流涎、体重増 加抑制及び摂餌量減少 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、50、1,000、2,000 ppm 雄：0、7.6、170、324 雌：0、8.7、181、376	/	雄：7.6 雌：8.7 雌雄：小葉中心性肝細胞 肥大等	雄：7.6 雌：8.7 雌雄：小葉中心性肝細胞 肥大等	雄：7.6 雌：8.7 雌雄：小葉中心性肝細胞 肥大等
	28 日間 亜急性 毒性試験	0、175、700、2,800、 7,000 ppm 雄：0、29、121、475、 1,140 雌：0、35、143、534、 1,347		雌雄：— 雌雄：Cre 減少等	雄：29 雌：35 雌雄：肝腫大、小葉中心 生肝細胞肥大等	雄：— 雌：35 雄：肝絶対重量増加 雌：ALT 増加等
	18 カ月間 発がん性 試験	0、25、500、7,000 ppm 雄：0、3.2、63.5、977 雌：0、4.0、77.9、 1,160		雄：3.2 雌：4.0 雌雄：体重増加抑制等 雌雄で肝細胞腺腫、雄で 肝細胞癌発生増加	雄：3.2 雌：4.0 雌雄：体重増加抑制等 雌雄で肝細胞腺腫、雄で 肝細胞癌発生増加	雄：3.2 雌：4.0 雌雄：体重増加抑制等 雌雄で肝細胞腺腫、雄で 肝細胞癌発生増加

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾			
			米国	豪州	カナダ	食品安全委員会 農薬専門調査会
ウサギ	発生毒性 試験	0、5、20、100	母動物：20 胎児：－ 母動物：体重増加抑制等 胎児：27 仙骨前椎骨	母動物：20 胎児：5 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異等 (催奇形性は認められない)	母動物：20 胎児：5 母動物：体重増加抑制等 胎児：骨格変異等 (催奇形性は認められない)	母動物：20 胎児：－ 母動物：体重増加抑制等 胎児：第27 前仙椎骨 (催奇形性は認められない)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0、240、1,200、 12,000、30,000 ppm 雄：0、8.41、45.3、 498、1,250 雌：0、8.56、44.8、 453、1,270 ²⁾	雄：45.3 雌：44.8 雌雄：肝絶対重量増加等	雄：46 雌：48 雌雄：肝絶対重量増加等	雄：45.3 雌：44.8 雌雄：肝絶対重量増加等	雄：45.3 雌：44.8 雌雄：肝絶対重量増加等
ADI (cRfD)			NOEL：2 NOEL：1.76 UF：300 cRfD：0.0067	NOEL：2 SF：100 ADI：0.02	NOEL：0.5 SF：100 ADI：0.005	<u>LOAEL：5</u> <u>SF：1,000</u> <u>ADI：0.005</u> NOAEL：0.5 SF：100 ADI：0.005
ADI (cRfD) 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世代繁殖試験	ラット2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験 ラット2世代繁殖試験	ラット2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験	ウサギ発生毒性試験 (胎児) ラット2年間慢性毒性/ 発がん性併合試験

1 注) 斜線：試験記載なし
 2 NOAEL：無毒性量 LOAEL：最小毒性量 LOEL：最小影響量 SF：安全係数 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量 ADI：一日摂取許容量
 3

1 <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-methylsulphonyl methanesulphonyl -4-trifluoromethylbenzoic acid (上路専門委員修文)
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

2

3

1 <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
ai	有効成分量
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)]
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
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
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
LAOH	ラウリン酸ヒドロキシラーゼ
IC ₅₀	50%阻害濃度
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
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	N-アセチルチロシン
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

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
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
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
Ure	尿素
WBC	白血球数

1 <参照>

- 2 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
- 3 成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2 US EPA : Pesticide Fact Sheet Name of Chemical: Isoxaflutole(1998)
- 5 3 US EPA : Federal Register/Vol.63,No.184,50773~50784(1998)
- 6 4 US EPA : Isoxaflutole – 123000:Revised Health Effects Division Risk
- 7 Characterization Document for the First Food Use of Isoxaflutole in/on
- 8 Corn(1998)
- 9 5 Australia NRA : ISOXAFLUTOLE (1997)
- 10 6 Australia NRA : Residues Evaluation Report ,Isoxaflutole (2001)
- 11 7 Health Canada : Proposed Regulatory Decision Document, Isoxaflutole
- 12 8 食品健康影響評価について
- 13 (URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-k-isoxaflutole-190410.pdf>)
- 14 9 第 186 回食品安全委員会
- 15 (URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai186/index.html>)
- 16 10 第 25 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
- 17 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai25/index.html)
- 18 11 第 55 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
- 19 (URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai55/index.html)