

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

8) マウスの骨髄を用いた小核試験

(資料No.58)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体純度:

試験動物: CD-1 系マウス (約 8~9 週令) 1 群雌雄各 5 匹

試験方法: 検体をコーン油に混合し、動物に、検体を 0、1250、2500、5000 mg/kg の用量で単回強制経口投与した。陰性対照群には溶媒を 20 mL/kg の割合で、陽性対照群にはシクロホスファミドを 120 mg/kg 体重の割合で 1 回投与した。

検体及び溶媒投与群は 24、48、72 時間後に屠殺し、陽性対照群は投与後 24 時間時に屠殺した。

各動物について 1000 個の多染性赤血球を観察し、そのうち小核を有する多染性赤血球の出現頻度を記録した。

また、多染性赤血球と正染性赤血球の比 MN-PCE (多染性赤血球×100/(多染性赤血球+正染性赤血球)) も算出した。赤血球中の多染性赤血球の割合は動物あたり 1000 個の赤血球に基づいて計測し、結果は百分率で表した。

試験結果: 骨髄標本の観察結果を次頁の表に示した。

動物の生存期間中、毎日の観察において毒性を示唆する所見は認められなかった。

投与による体重への顕著な影響も認められなかった。

検体投与群と陰性対照群の間で、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に有意差は認められなかった。一方、陽性対照群では小核を有する多染性赤血球の出現頻度に有意な増加がみられた。

以上の結果から、本試験条件下で本検体はマウスの骨髄細胞を用いた in vivo 小核試験において陰性であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

薬物	濃度 (mg/ kg)	性別	動物 数	24 時間後		48 時間後		72 時間後	
				MN-PCE	PCE (%)	MN-PCE	PCE (%)	MN-PCE	PCE (%)
陰性 対照	溶媒	雄	5	1.00± 1.41	60.52± 8.98	0.20± 0.45	65.50± 7.68	0.40± 0.55	60.44± 7.01
検体	1200		5	0.20± 0.45	59.50± 5.00	0.40± 0.55	65.22± 6.36	0.60± 0.55	64.12± 2.67
	2500		5	0.80± 1.30	63.02± 4.30	0.60± 0.89	57.88± 6.39	0.20± 0.45	61.10± 1.56
	5000		5	1.00± 0.71	65.40± 3.44	0.00± 0.00	61.80± 5.01	0.40± 0.89	58.66± 5.63
陽性 対照	120		5	49.80↑± 8.70	56.32± 3.71				
陰性 対照	溶媒	雌	5	1.60± 1.14	63.88± 4.95	0.80± 1.30	69.08± 3.77	1.40± 1.34	61.06± 4.02
検体	1200		5	0.00± 0.00	68.06± 9.29	0.40± 0.55	68.62±	0.80± 0.84	64.80± 7.76
	2500		5	1.20± 1.10	68.18± 5.51	0.60± 0.89	65.80± 2.29	1.00± 1.22	64.29± 3.30
	5000		5	2.40± 0.55	63.78± 10.05	0.40± 0.55	67.48± 7.77	0.60± 0.89	67.88± 5.87
陽性 対照	120		5	55.00↑± 16.02	66.38± 11.25				

MN-PCE : 小核を有する多染性赤血球 / 1000 個の多染性赤血球

PCE : 多染性赤血球 × 100 / (多染性赤血球 + 正染赤血球)

↑ : <0.01 Dunnett の検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

9) マウスの骨髄を用いた小核試験

(資料No.58-1)

試験機関:

報告書作成年: 1984年

検体純度:

試験動物: Swiss系マウス、体重25~30g、1群雄各10匹

試験方法: 検体をピーナツ油に混合し、動物に、検体を5000 mg/kgの用量で24時間間隔2回強制経口投与した。陰性対照群には溶媒を25 mL/kgの割合で2回、陽性対照群にはベンゼンを1.25 mL/kg体重の割合で2回投与した。

検体投与群は最終投与24、48、72時間後に屠殺し、溶媒投与群及び陽性対照群は最終投与後24時間時に屠殺した後、骨髄標本を作成した。

各動物について2000個の多染性赤血球を観察し、そのうち小核を有する多染性赤血球の出現頻度を記録した。

試験結果:

薬物	濃度 (mg/kg)	性別	動物 数	小核を有する多染性赤血球の割合% ± 2 S. D.		
				24時間後	48時間後	72時間後
陰性対照	溶媒	雄	10	0.10 ± 0.03	—	—
検体	5000		10	0.22 ± 0.07 ↑	0.17 ± 0.03 ↑	0.16 ± 0.07
陽性対照	1.25mL/kg		10	5.54 ± 0.61 ↑	—	—

—: 検査せず

↑: p<0.01 Studentのt検定

↑↑: p<0.01 Mann and Whitneyのu検定

検体投与群の小核を有する多染性赤血球の出現頻度は最終投与24及び48時間後では、陰性対照群に比して軽度であるが統計学的に有意な増加がみられたが、72時間後では、有意差は認められなかった。

一方、陽性対照群では小核を有する多染性赤血球の出現頻度に顕著な増加がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

10) マウスの骨髄を用いた小核試験

(資料No.58-2)

試験機関：

報告書作成年：1984年

目的：先に実施したマウスの骨髄を用いた小核試験（資料No.58-1）において、5000 mg/kg の用量の2回投与後24及び48時間の骨髄標本で小核を有する多染性赤血球の出現頻度が軽度であるが統計学的に有意な増加がみられたことから、さらに800及び2000mg/kgの用量を追加して24時間のみの試験を行った。

検体純度：

試験動物：Swiss系マウス、体重25～30g、1群雄各10匹

試験方法：検体をピーナツ油に混合し、動物に、検体を800、2000及び5000 mg/kgの用量で24時間間隔2回強制経口投与した。陰性対照群には溶媒を25 mL/kgの割合で2回、陽性対照群にはベンゼンを1.25 mL/kg体重の割合で2回投与した。

検体、溶媒及び陽性対照群は最終投与24時間後に屠殺し、骨髄標本を作成した。

各動物について2000個の多染性赤血球を観察し、そのうち小核を有する多染性赤血球の出現頻度を記録した。

試験結果：

薬物	濃度 (mg/kg)	性別	動物数	小核を有する多染性赤血球の割合% ± 2 S. D.
陰性対照	溶媒	雄	10	0.11 ± 0.04
検体	800		10	0.25 ± 0.05 ↑
	2000		10	0.22 ± 0.06 ↑
	5000		10	0.18 ± 0.06
陽性対照	1.25mL/kg		7*	6.26 ± 0.26 ↑↑

*：最初の投与4時間後に1例死亡、翌朝さらに2例死亡

↑：p<0.001 Studentのt検定

↑：p<0.01 Studentのt検定

↑↑：p<0.01 Mann and Whitneyのu検定

検体800及び2000mg/kgの用量では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度が陰性対照群に比して軽度であるが統計学的に有意な増加がみられた。検体5000mg/kgの用量では、陰性対照群に比し小核を有する多染性赤血球の出現頻度が増加したものの有意差は認められなかった。

一方、陽性対照群では小核を有する多染性赤血球の出現頻度に顕著な増加がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

11) ラットにおける優性致死試験

(資料No. 参考4)

試験機関:

[GLP対応]

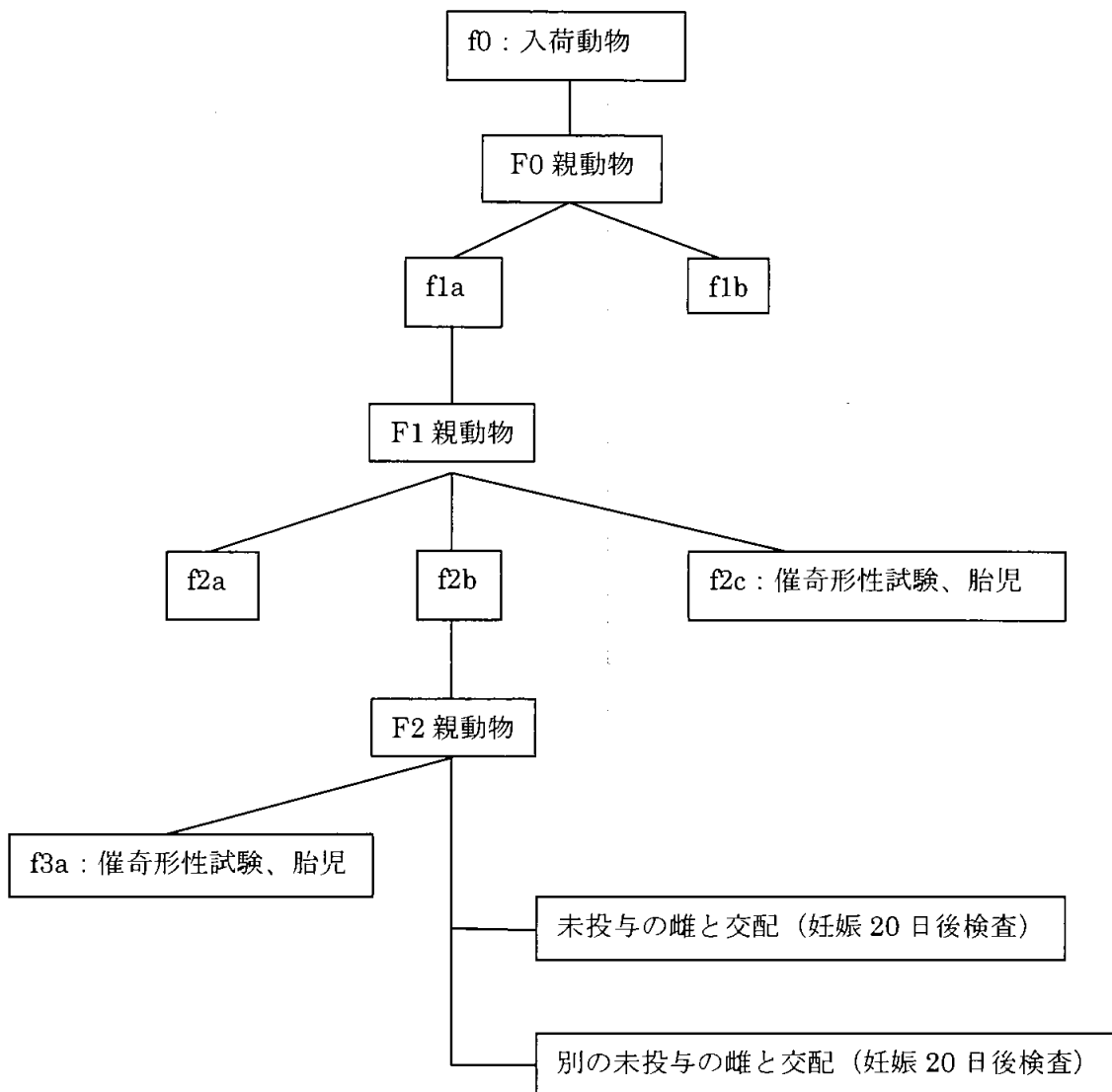
報告書作成年: 1987年

検体の純度:

試験動物: Wistar系ラット 1群雄25匹、雌50匹 (若齢成獣処女雌)

試験方法: 先に実施したラットの繁殖毒性・催奇形性試験 (資料No.57) において、F2親動物雄に検体を0、500、2500及び12500ppmの濃度で飼料に混入し、育成期間中自由に摂食させた。その後、7日間ずつ異なる無投与の処女雌と1:1で同居交配した。

以下に試験概要図を示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

交尾を膣栓の有無により確認し（妊娠0日）、妊娠20日に雌を屠殺して肉眼的病理検査を行い、黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数、死亡吸収胚数を記録した。雄は雌の検査後外表の身体検査を行い、屠殺した。

全動物の一般状態および死亡を毎日観察した。雄の体重を週一回、妊娠した雌の体重を妊娠0および20日に測定した。妊娠20日後に雌について肉眼的病理検査した。全生存胎児について外表異常の有無を検査した。

次の繁殖性に関する指標を算出した。

$$\text{雄の受胎率 (\%)} = \text{雌を妊娠させた雄数} / \text{交配に用いた雄数} \times 100$$

$$\text{着床前胚損出率 (\%)} = (\text{黄体数} - \text{着床数}) / \text{黄体数} \times 100$$

$$\text{着床後胚損出率 (\%)} = \text{死亡着床数} / \text{着床数} \times 100$$

試験結果：次頁に示す。

12500ppm群の雄に投与期間中における体重増加抑制がみられた。妊娠期間中の雌の体重増加量に検体投与による影響は認められなかった。

交配及び受胎能力、繁殖性に関する指標に、検体投与による影響は認められなかった。胎児の性比及び体重に関して対照群と全ての検体投与群の間に有意差は認められなかった。500及び12500ppm群にみられた外表異常並びに対照群、500及び2500ppm群にみられた小眼球はその発生が散発的であり、検体投与との関連はないと考えられた。

以上の結果、イソキサベンはラットにおいて優性致死作用を有さないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

<優性致死試験結果>

投与量 (ppm)	0	500	2500	12500
検査動物数 雄/雌	25/50	25/50	25/50	25/50
死亡動物数 雄/雌	0/ 0	0/ 0	0/ 0	0/ 0
一般状態 雄 一回目交配 雌 二回目交配 雌	投与による 影響なし	投与による 影響なし	投与による 影響なし	投与による 影響なし
週平均摂餌量 (雄) a (育成期、g)	24.9	24.8	24.4	23.8
食餌効率 (雄) a	17.5	17.7	17.4	17.2
検体摂餌量 (雄) a (育成期、mg/kg/日)	0	34.05	172.62	932.19
平均体重 (雄) a (育成期及び交配期間)	投与による 影響なし	投与による 影響なし	投与による 影響なし	有意な増加 抑制あり
体重増加量(妊娠期間 g)				
一回目交配 a	177.4	151.8	162.4	181.6
二回目交配 a	168.2	165.3	157.9	156.9
剖検所見 (雌)	投与による 影響なし	投与による 影響なし	投与による 影響なし	投与による 影響なし
交配雌数	一回目 25 二回目 25	25 25	25 25	25 25
着床雌数 (%) a	一回目 18 (72) 二回目 14 (56)	19 (76) 16 (64)	24 (96) 21 (84)	19 (76) 17 (68)
妊娠雌当りのa	一回目 17.4 黄体数 二回目 18.4	16.6 16.6	17.8 16.4	17.1 16.4
妊娠雌当りのa	一回目 15.8 着床数 二回目 15.9	14.8 14.5	16.0 14.1	16.2 15.5
妊娠雌当りのa	一回目 0.78 死亡着床数 二回目 1.14	1.42 1.31	1.33 1.33	1.16 1.47
着床前胚a	一回目 9.02 損失率 (%) 二回目 11.98	12.31 11.84	11.05 9.69	6.03 5.54
着床後胚a	一回目 4.94 損失率 (%) 二回目 6.84	9.37 9.63	8.36 14.16	7.31 9.16

(注) 統計手法名 a : Dunnettのt検定 (P<0.05)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

胎児（一回目交配）

投与量 (ppm)		0	500	2500	12500
生存胎児総数 (腹数)		249 (17)	254 (19)	317 (22)	268 (18)
性 比 (♂%)		48.6	50.2	45.3	48.2
平均体重 (g)	♂	4.04	4.07	3.79	4.11
	♀	3.83	3.90	3.75	3.97
発育不良児 の頻度 (%)	♂	0.0	0.9	4.4	0.6
	♀	0.0	0.0	3.8	0.0
正常胎児 の頻度 (%)	♂	100.0	100.0	100.0	100.0
	♀	100.0	100.0	99.1	100.0
変異胎児 の頻度 (%)	♂	0.0	0.0	0.0	0.0
	♀	0.0	0.0	0.0	0.0
異常胎児 の頻度 (%)	♂	0.0	0.0	0.0	0.0
	♀	0.0	0.0	0.9	0.0
外表検査/胎児数 (腹数)		0	0	0	0
内臓検査-頭部のみ /胎児数 (腹数)					
小眼球 (片側性)		0	0	1 (1)	0

胎児（二回目交配）

投与量 (ppm)		0	500	2500	12500
生存胎児総数 (腹数)		204 (13)	211 (16)	268 (20)	239 (17)
性 比 (♂%)		49.9	47.3	47.4	51.4
平均体重 (g)	♂	3.85	4.37	3.98	3.86
	♀	3.64	4.04	3.75	3.75
発育不良児 の頻度 (%)	♂	0.0	0.0	0.0	2.1
	♀	0.8	0.0	2.8	0.0
正常胎児 の頻度 (%)	♂	100.0	99.0	100.0	99.2
	♀	98.9	99.5	100.0	100.0
変異胎児 の頻度 (%)	♂	0.0	0.0	0.0	0.0
	♀	0.0	0.0	0.0	0.0
異常胎児 の頻度 (%)	♂	0.0	1.0	0.0	0.8
	♀	1.1	0.5	0.0	0.0
外表検査/胎児数 (腹数)					
浮腫		0	1 (1) a	0	1 (1)
眼瞼開存 (片側性)		0	1 (1)	0	0
内臓検査-頭部のみ /胎児数 (腹数)					
小眼球 (片側性)		1 (1)	1 (1) a	0	0

(注) a : 同一胎児 統計処理なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(13) 生体機能への影響に関する試験

①イソキサベンにおける薬理試験

(資料No.24)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年

検体の純度:

(1) マウスの行動に対する影響

供試動物: ICR 系マウス、体重範囲; 雄 32~40g、雌 23~30g、1 群雌雄各 3 匹

投与方法: 検体を 1%CMC 水溶液に懸濁し、0、19.5、78.1、313、1250 及び 5000 mg/kg を腹腔内投与し、投与後 0.5、1、2、4 及び 8 時間、その後は 1 日 1 回、7 日まで Irwin の方法に従って行動を多元観察した。

結果: 検体を 313 mg/kg 以上投与すると、雄マウスでは投与 0.5 及び 1 時間目に、雌マウスでは投与 0.5 時間目に自発運動の減少が観察された。5000mg/kg 投与した場合には、雄マウスで投与 8 時間目、雌マウスでは投与 2 及び 4 時間目に立毛が認められた。その他、雌雄マウスとも眼瞼下垂が疑われたが明確ではなかった。78.1mg/kg 以下の投与群では、雌雄マウスとも検体投与に起因すると思われる明確な異常は認められなかった。

(2) ウサギの全身症状に対する影響

供試動物: 日本白色種ウサギ、体重範囲; 2.4~3.1kg、1 群雄 3 匹

投与方法: 検体を 1%CMC 水溶液に懸濁し、0、313、1250 及び 5000 mg/kg を経口投与し、投与後 0.5、1、2、4 及び 8 時間、その後は 1 日 1 回、7 日目まで全身症状を多元観察した。

ウサギの症状として、行動、体性神経系及び自律神経系の項目を調べた。

結果: 検体に起因すると思われる明確な異常は認められなかった。

(3) ウサギの呼吸、血圧、心電図に対する影響

供試動物: 日本白色種ウサギ、体重範囲; 2.4~3.1kg、1 群雄 4 匹

投与方法: 検体を 1%CMC 水溶液に懸濁し、ウレタン麻酔下のウサギに 0 及び 5000 mg/kg を経口投与し、投与後 4 時間まで、呼吸、血圧及び心電図を測定した。

結果: 検体に起因すると思われる明確な異常は認められなかった。

以上より、本検体の急性毒性作用は弱く、急性中毒を生ずる可能性は低いことが予想された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

試験項目	動物種	1群当り 供試数	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢 神経	一般状態 [Irwin法]	マウス	♂♀ 3	腹腔内 (1%CMC)	0、19.5、78.1、 313、1,250、5,000	♂ 313 ♀ 313	♂ 78.1 ♀ 78.1	313mg/kg以上の群 で自発運動の減少 5000mg/kg群で立毛
	行動 体性神経系 自律神経系	ウサギ	♂ 3	経口 (1%CMC)	0、313、1,250、 5,000	—	♂ 5,000	異常なし
呼吸・循環器 呼吸・血圧・ 心電図	ウサギ (麻醉下)	♂ 4	経口 (1%CMC)	0、5,000	—	♂ 5,000	異常なし	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2. 製 剤

(1) 急性毒性

1) 急性経口毒性

①50%水和剤のラット及びマウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：50%水和剤

試験動物：F 344/NHsd 系ラット(8~9 週齢)、平均体重；雄 165.0 g、雌 130.0 g

Hsd：(ICR)系マウス(4~5 週齢)、平均体重；雄 24.8 g、雌 23.4 g

1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

投与方法：検体を 10%アラビアゴム水溶液に懸濁し、16 時間絶食させたラット及び 3 時間絶食させたマウスの胃内に強制経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を検体投与 6 時間は約 1 時間毎に、その後は 1 日 1 回 14 日間観察した。

投与後 7 及び 14 日目に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結 果：

試験動物/投与方法	ラット/経口	マウス/経口
投与量 (mg/kg)	♂♀5000	♂♀5000
LD50 (mg/kg)	♂♀>5000	♂♀>5000
死亡開始時間 及び消失時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	中毒症状を認めず	中毒症状を認めず

5000 mg/kg の投与量で、ラット及びマウスの雌雄とも、投与後 14 日間の観察で死亡及び中毒症状が認められず、体重の推移も正常であった。

試験終了時の肉眼的病理検査でも、ラット及びマウスの雌雄に何ら異常が認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) 急性経皮毒性

①50%水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No. 4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：50%水和剤

試験動物：Crj：CD (SD) ラット(雄 8 週齢 280~292 g、雌 10 週齢 229~241 g)、1 群雌雄各 5 匹

試験期間：14 日間観察

投与方法：投与量は雌雄ともに 2000 mg/kg とした。被験物質を注射用蒸留水で湿らせ、剪毛及び剃毛した背部皮膚に 24 時間貼付した。

検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。生存動物の体重測定を投与日を 0 日として起算し、0、1、3、5、7、10 及び 14 日目に実施した。

観察期間終了時に全例の剖検を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	♂♀ 2000
LD50 (mg/kg)	♂♀ >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	中毒症状を認めず

一般状態観察では、雄の全例に投与後 1 日目から 5 ないし 7 日目まで投与部位の皮膚に紅斑が観察された。

雌では、5 例中 3 例に 1 日目から 6 日目まで投与部位の皮膚に紅斑が観察された。

体重推移では、雌雄ともに投与後 1 日目に軽度の体重減少が認められたが、その後は順調な体重推移を示した。

剖検では、雌の 1 例に肝尾状葉の腫大及び暗赤色化が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3) 急性吸入毒性

①50%水和剤のラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No. 3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：50%水和剤

試験動物：F 344/Cr1 系ラット(8~9 週齢)、平均体重；雄 152 g、雌 133 g、1 群雌雄各 10 匹

試験期間：14 日間観察

暴露方法：検体を希釈せずダストフィーダーでエアゾルを発生させ、4 時間鼻部を暴露させた。

暴露空気をガス捕集器を用いて捕集し、重量測定法により実測濃度を求めた。

暴露条件；

設定濃度 (mg 製剤/L)	17.42
実際濃度 (mg 製剤/L)	4.93
粒子径分布 (%)	
>21.00 (μm)	26.71
17.00~	4.70
6.80~	30.26
4.10~	17.67
2.60~	10.46
1.50~	8.58
0.84~	1.04
0.54~	0.46
空気力学的質量中位径 (μm)	8.22
±幾何標準偏差	±3.21
チャンバー容積 (L)	41
チャンバー通気量 (L/分)	10
暴露条件	エアゾル 4 時間 鼻部暴露

試験項目：中毒症状及び生死を暴露直後、暴露後約 1 時間目及びその後 14 日間、平日は 1 日 2 回、週末は 1 日 1 回観察した。体重は暴露前 24 及び 1 時間、暴露後 1、3、5、7 及び 14 日目に測定した。試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果：

LC50 (mg/L)	死亡開始時間及び終了時間	症状発現時間及び消失時間	死亡例の認められなかった濃度 (mg/L)
♂♀ > 4.93	死亡例なし	暴露直後 2 日	4.93

中毒症状としては、雌雄に関係なく、毛づくろいの低下が観察され、雄では暴露終了直後に呼吸困難がみられたが、全動物とも暴露 2 日目で正常に回復した。体重推移及び試験終了時の肉眼的病理検査で異常は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

①50%水和剤のウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料No.7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：50%水和剤

試験動物：New Zealand White 種ウサギ(2~3カ月齢、体重1.97~2.37kg)、1群雄6匹

試験期間：14日間観察

投与方法：剪毛及び剃毛した背部の擦過及び非擦過部位(いずれも1×1 inch)に被験物質 0.5g (蒸留水に湿潤)を塗布したリント布を当て、ポリプロピレンフィルムで被い粘着テープで固定後、布製胴衣を装着した。また、対照として蒸留水0.5mlをリント布に湿潤させ、擦過及び非擦過部位に同様に固定した。投与後4時間目にリント布を除去し、微温湯で検体を除去した。

観察項目：被験物質除去後30分、1、24、48、72時間目及びその後、皮膚反応が消失するまで24時間毎に14日目まで、紅斑、痂皮及び浮腫について、昭和60年1月28日59農蚕第4200号における皮膚反応の評価基準に従って観察した。

紅斑、痂皮の判定は0~4の5段階、浮腫についても0~4の5段階評価とした。

その結果から、皮膚一次刺激率をDraize方法に従い、検体除去後1、24及び48時間目の擦過及び非擦過部位における評価点の和を6で除して算出した。

結果：イソキサベン50%水和剤のウサギ皮膚に対する一次刺激性の結果を表1に示す。非常に軽度~はっきりした紅斑が、被験物質除去後30分~24時間目に全例の擦過及び非擦過部位でみられた。痂皮形成が除去後96時間目に4例の擦過及び非擦過部位でみられ、そのうち1例の非擦過部位では除去後5日目までみられた。非常に軽度の紅斑が除去14日目まで1例の擦過及び非擦過部位でみられた。また、非常に軽度の浮腫が除去後30分~48時間目に1例の擦過及び非擦過部位でみられた。皮膚一次刺激率は1.75であり、刺激性は弱いと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

表 1

塗布皮膚	項目	最高 評点	塗布後							
			0.5時間	1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	5日	6日
非擦過 (6匹平均)	紅斑、痂皮	4.0	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	3.17	1.83	1.17
	浮腫	4.0	0.17	0.17	0.17	0.17	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計	8.0	1.17	1.17	2.17	2.17	2.0	3.17	1.83	1.17
擦過 (6匹平均)	紅斑、痂皮	4.0	1.0	1.0	1.83	1.67	1.67	3.0	1.33	1.0
	浮腫	4.0	0.17	0.17	0.17	0.17	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計	8.0	1.17	1.17	2.0	1.84	1.67	3.0	1.33	1.0

塗布皮膚	項目	最高 評点	塗布後時間							
			7日	8日	9日	10日	11日	12日	13日	14日
非擦過 (6匹平均)	紅斑、痂皮	4.0	0.83	0.67	0.5	0.5	0.33	0.33	0.33	0.17
	浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計	8.0	0.83	0.67	0.5	0.5	0.33	0.33	0.33	0.17
擦過 (6匹平均)	紅斑、痂皮	4.0	0.83	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.5	0.17
	浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0
	合計	8.0	0.83	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.5	0.17

(注) 6、7及び13日に各1匹で非擦過、擦過皮膚ともに刺激性反応が完全に消失したので、それ以降観察を実施せず、表中の紅斑、痂皮及び浮腫の数値を0.0とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) 眼刺激性

①50%水和剤のウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料No.5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の純度: 50%水和剤

試験動物: New Zealand White 種ウサギ(2~3 カ月齢、体重 1.98~2.46kg)

非洗眼群; 1 群雄 6 匹、洗眼群; 1 群雄 6 匹

試験期間: 21 日間観察

投与方法: 被験物質を 0.1g 左眼に点眼し、右眼を対照とした。

非洗眼群についてはそのままとし、洗眼群については点眼 3 分後に洗眼した。

観察項目: 点眼後 1、24、48、72 時間目及びその後、眼反応が消失するまで 24 時間毎に 21 日目まで、角膜、虹彩及び結膜について、昭和 60 年 1 月 28 日 59 農蚕第 4200 号における眼反応の評価基準に従って観察した。

角膜については透明度を 0 から 4 の 5 段階、発症面積を 1 から 4 の 4 段階評価し両者を掛け合わせ 5 倍したものを評点とし、最高評点は 80 である。

虹彩については対光反応を 0 から 2 の 3 段階評価し倍したものを評点とし、最高評点は 10 である。

結膜については発赤を 0 から 3 の 4 段階、浮腫を 0 から 4 の 5 段階、分泌物を 0 から 3 の 4 段階評価しこれらを合計し 2 倍したものを評点とし、最高評点は 20 である。

結果: イソキサベン 50%水和剤の眼一次刺激性の結果を次頁の表 1 に示す。

非洗眼群では、点眼後 1~24 時間目に角膜の軽度の混濁ならびに結膜あるいは瞬膜の明らかな充血及び軽度の腫脹が全例で、虹彩の軽度の充血が 5 例でみられた。

角膜の軽度の混濁は 3 例で点眼後 21 日目まで消失しなかったが、他の変化は点眼後 5 日目に消失した。

洗眼群では、点眼後 1~24 時間目に角膜の軽度の混濁ならびに結膜あるいは瞬膜の明らかな充血及び軽度の腫脹が全例で、虹彩の軽度の充血が 5 例でみられた。

角膜の軽度の混濁は点眼後 14 日目に、虹彩の軽度の充血は 72 時間目に、結膜あるいは瞬膜の明らかな充血は 96 時間目に、結膜あるいは瞬膜の軽度の腫脹は 24 時間目に消失した。

以上の結果から、イソキサベン 50%水和剤はウサギの眼粘膜に対して、中等度の刺激性があるものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

表 1

項 目		最高 評点	投 与 後 時 間							
			1時間	24時間	48時間	72時間	96時間	5日	6日	7日
非洗眼群 (6匹平均)	角 膜	80	19.2	19.2	15.8	14.2	11.7	9.2	6.7	4.2
	虹 彩	10	3.3	4.2	4.2	4.2	0.8	0.0	0.0	0.0
	結 膜	20	7.7	4.7	4.3	3.7	2.0	0.0	0.0	0.0
	合 計	110	30.2	28.1	24.3	22.1	14.5	9.2	6.7	4.2
洗眼群 (6匹平均)	角 膜	80	11.7	10.8	8.3	6.6	5.0	5.0	2.5	2.5
	虹 彩	10	1.7	4.2	2.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結 膜	20	4.3	2.0	1.7	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
	合 計	110	17.7	17.0	12.5	6.9	5.0	5.0	2.5	2.5

項 目		最高 評点	投 与 後 時 間						
			8日	9日	10日	11日	12日	13日	14日
非洗眼群 (6匹平均)	角 膜	80	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	虹 彩	10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結 膜	20	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合 計	110	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
洗眼群 (6匹平均)	角 膜	80	1.7	1.7	0.8	0.8	0.8	0.8	0.0
	虹 彩	10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結 膜	20	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合 計	110	1.7	1.7	0.8	0.8	0.8	0.8	0.0

項 目		最高 評点	投 与 後 時 間						
			15日	16日	17日	18日	19日	20日	21日
非洗眼群 (6匹平均)	角 膜	80	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	虹 彩	10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結 膜	20	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合 計	110	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
洗眼群 (6匹平均)	角 膜	80	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹 彩	10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結 膜	20	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合 計	110	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

(注) 非洗眼群では、96時間及び6日にそれぞれ1及び2匹で眼の刺激性反応が完全に消失したので、それ以降観察を実施せず、表中の角膜、虹彩及び結膜の数値を0.0とした。
洗眼群では、72時間、6及び8日にそれぞれ1、2及び1匹で眼の刺激性反応が完全に消失したので、それ以降観察を実施せず、表中の角膜、虹彩及び結膜の数値を0.0とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

②50%水和剤希釈液(使用時最高濃度)のウサギにおける眼一次刺激性試験

(資料No. 6)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度: 50%水和剤

試験動物: 日本白色種ウサギ(体重: 2.20~2.40kg)、雄9匹(非洗眼群6、洗眼群3)

試験期間: 72時間

投与方法: 蒸留水を用いて検体の2500倍希釈液(使用時最高濃度液)を調製し、その0.1mlを右眼の結膜嚢内に点眼し、洗眼群は点眼2分後に微温水にて洗眼した。左眼は無処理対照とした。

試験項目: 点眼後1、24、48及び72時間目に結膜、角膜及び虹彩について観察した。
観察した刺激性変化は、59農蚕第4200号における眼の刺激性の評価基準(Draize法)に従って評価した。

結果: 洗眼群及び非洗眼群いずれにおいても各観察時間において結膜、角膜及び虹彩に刺激性は全く認められなかった。
また、一般症状においても影響は認められなかった。

以上の結果から、イソキサベン50%水和剤の希釈液(使用時最高濃度)のウサギの眼粘膜に対して刺激性はないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(3) 皮膚感作性

①50%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No.8)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年

検体の純度: 50%水和剤

試験動物: Hartley 系白色モルモット(4~7 週齢)平均体重 354g

感作及び惹起群; 1 群雌 12 匹、 惹起対照群; 1 群雌 6 匹

試験期間: 惹起処置後 72 時間観察

試験操作: 試験は Buehler の局所貼付法変法に従って行い、以下 4 処置群を設けた。検体の投与量は、最高投与量の 50mg とした。陽性対照群としてジニトロクロロベンゼン(DNCB)を用いた。

第 1 群; 0.1%DNCB エタノール溶液 0.2ml による感作及び惹起群

第 2 群; 0.1%DNCB エタノール溶液 0.2ml による惹起対照群

第 3 群; 検体 50mg による感作及び惹起群

第 4 群; 検体 50mg による惹起対照群

感作; 第 1、3 群の動物の背頸部の被毛を刈り、1.5cm 角のパッチを用いて、上記薬剤を 6 時間閉塞貼付した。貼付終了後、貼付部位に残った薬剤をはけで取り除いた。

この処置を週 3 回、連続 2 週間計 6 回行った。第 2、4 群は無処置とした。

惹起; 第 1、3 群の動物は最終感作処置後 10 日間休薬し、感作処置部位と別の背部中央部の被毛を刈り、感作と同様の処置を 1 回行った。第 2、4 群についても第 1、3 群と同様に処置した。

観察項目: 各感作処置後 24 時間目、惹起処置後 24、48 及び 72 時間目に処置部位の紅斑、痂皮、浮腫の有無等を以下の採点法に従って採点した。

<u>採点</u>	<u>紅斑及び痂皮の形成</u>
0	反応なし
1	非常に軽度の紅斑
2	軽度の紅斑
3	中等度から重度の紅斑
4	重度の紅斑からわずかな痂皮の形成
<u>採点</u>	<u>浮腫の形成</u>
0	反応なし
1	非常に軽度の浮腫
2	軽度の浮腫
3	中等度の浮腫
4	重度の浮腫

また、体重を週 1 回測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結 果：観察された皮膚反応の採点を次頁の表に示す。

全群とも死亡例は認められなかった。

検体の感作処置部位では 6 回の処理後、いずれも全く皮膚反応は認められなかった。

さらに、惹起処置 24、48 及び 72 時間後も全く皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群の DNCB では 3 回目の感作処理後、軽度から中等度の紅斑及び非常に軽度から軽度の浮腫が観察され、4 回目以降、中等度から重度の紅斑及び軽度から中等度の浮腫が観察された。惹起処置 24、48 及び 72 時間目に、軽度から中等度の紅斑及び軽度の浮腫が観察され、陽性反応を示した。

試験期間中、全例に体重増加が認められた。

以上の結果から、イソキサベン 50%水和剤の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

感作処置後の皮膚反応

群		供試動物数	感作反応動物数																			
			3回目					4回目					5回目					6回目				
			皮膚反応評点					皮膚反応評点					皮膚反応評点					皮膚反応評点				
感作			0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
検体	検体 50mg	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
陽性 対照	0.1%DNCB	12	0	0	10	2	0	0	0	7	5	0	0	0	0	4	8	0	0	0	2	10
			0	0	4	8	0	0	0	7	5	0	0	0	9	3	0	0	0	8	4	0

(注) 表中の数値：上段は紅斑及び痂皮の反応、下段は浮腫の反応

惹起処置後の皮膚反応

群			供試動物数	感作反応動物数															陽性率		
				24時間					48時間					72時間					24時間	48時間	72時間
				皮膚反応評点					皮膚反応評点					皮膚反応評点							
感作		惹起		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	時間	時間	時間
検体	検体 50mg	検体 50mg	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/12	0/12	0/12
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
陽性 対照	0.1%DNCB	0.1%DNCB	12	0	0	4	8	0	0	0	3	9	0	0	0	3	9	0	12/12	12/12	12/12
				0	0	12	0	0	0	1	11	0	0	0	2	10	0	0			
陽性 対照	無処置	0.1%DNCB	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/6	0/6	0/6
				0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			

(注) 表中の数値：上段は紅斑及び痂皮の反応、下段は浮腫の反応

IX. 動植物及び土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁IX
31	動物に おける 排泄	ラット (♂♀5)	標識イキサベン経口単 回投与 (10、100、 250、500、1,000mg /kg)	72時間までの排泄 (投与量%) : 糞 ; ♂ 57.2~91.8 ♀ 81.7~104.3 尿 ; ♂ 2.0~13.6 ♀ 2.0~12.4	(1982)	7
32	動物に おける 胆汁中排泄	ラット (♂♀5)	標識イキサベン経口単 回投与 (10、250mg/kg)	24時間の胆汁への排泄率 (投与量%) : 10 mg/kg ; ♂23.1、♀38.8 250mg/kg ; ♂17.5、♀15.3	(1982)	9
33	動物に おける 体内分布	ラット (♂♀5)	標識イキサベン経口単 回投与 (250mg/kg)	4時間で分布濃度が高い主要臓器 (μg/g) : ♂ ♀ 回腸 63.85 56.78 空腸 17.84 22.25 結腸 21.49 7.18 肝 23.75 25.40 下垂体 18.02 4.28 甲状腺 27.03 3.22 腎 8.07 10.40 副腎 4.66 5.79 前立腺 10.27	(1982)	10
34	動物に おける 体内分布	ラット (♂♀5)	標識イキサベン経口単 回投与 (1000mg/kg)	4時間で分布濃度が高い主要臓器 (μg/g) : ♂ ♀ カーカス 381.06 314.17 回腸 1073.68 1464.37 空腸 242.55 172.59 結腸 62.40 36.72 肝 63.84 92.72 腎 18.80 20.93	(1986)	12
35	動物における 排泄、 体内分布	ラット (♂♀5)	非標識イキサベン1日1 回14日間連続経口 投与後、 標識イキサベ ン経口単回投与 (250mg/kg)	7日間の排泄 (投与量%) : 糞 ; ♂ 75.00、♀ 88.57 尿 ; ♂ 5.59、♀ 7.53 体内分布 (投与量%) : カーカス ; ♂ 0.3、♀ 0.4 肝 ; ♂ 0.01、♀ 0.02 その他の組織 (投与量の0.01%未満)	(1986)	15
36	動物における 呼気中排泄	ラット (♂♀5)	経口単回投与 (250mg/kg)	48時間までの排泄 (投与量%) : ♂ 2.4、♀2.8	(1986)	17

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁IX
37	動物体内に おける代謝	ラット (♂♀ 5)	経口単回投与 (250mg/kg)	72時間までの排泄 (投与量%) : 糞 ; ♂ 81.8、♀ 91.8 尿 ; ♂ 8.6、♀ 8.5 尿代謝物 (尿中の総 ¹⁴ C%) : ♂ ♀ イソキサベン 1.0-1.5 0.3-0.5 糞代謝物 (糞中の総 ¹⁴ C%) : イソキサベンが約90%含有	(1984)	18
24	経皮吸収 (塗布 : 24時間)	サル (♂♀ 2)	2.0 mg/kg1回静脈 内投与後27日に2.0 mg/kg経皮投与	経皮吸収率 (%) : 7.5~11.0	(1983)	21

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

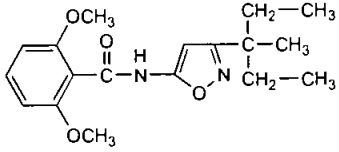
資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁IX
41	好氣的土壤中での動態	砂壤土 壤土 埴壤土	標識イキサベン1.0ppm溶液を土壤混和	半減期(月)： 砂壤土-10.6、壤土-5.9、埴壤土-4.3 代謝物(処理放射能に対する%)： イキサベン 1ヵ月 78.2-86.7 3ヵ月 52.1-70.1 6ヵ月 31.5-58.5 8ヵ月 22.4-49.7 12ヵ月 13.2-40.7	(1985)	24
42	土壤からの揮発	壤土	標識イキサベン1.0ppm溶液を土壤混和	36週間後の物質収支(処理量%)： 標識イキサベン； (CO ₂ ；15.07、土に残存84.1) 標識イキサベン； (CO ₂ ；11.7、土に残存84.5)	(1986)	29
39	土壤中挙動	埴壤土	標識イキサベン (150g/ha)	半減期：約6ヵ月	(1984)	31
40	土壤中移行性 (溶脱)	砂壤土	標識イキサベン (1.3kg/ha) 降水量1.25cm/日	45日後において土壤表面より約30cm以下への移行率：処理量の2.5%	(1982)	35
43	土壤中移行性	砂土 砂壤土 壤土 埴壤土	標識イキサベン43.7μgを添加した土壤50gに、又はさらに30日間熟成させた土壤50gに、降雨量50.8cmの水で溶脱	非熟成土でのイキサベンの土壤移行性は、地表下12cm程度。 熟成土では、より下方に移行。 30日間熟成土壌中の代謝物(処理量%)： イキサベン-81.4、	(1985)	36

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	試験項目・ 試験方法等	試験結果の概要	試験機関 (報告年)	記載 頁IX
46	加水分解 (32日間)	pH5 緩衝液 pH7 緩衝液 pH9 緩衝液	(試験濃度) 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$	半減期 (日) : pH 5、7、9 の緩衝液いずれも32日以上	(1982)	40
44	水中光分解 (非標識 イキサベン)	pH 6.9の 蒸留水	試験濃度:1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 48時間人工光源照射	半減期:34時間	(1982)	41
45	水中光分解 (30日間)	pH7 緩衝液 pH8.3の湖水 pH7.9の河川水	標識イキサベン濃度: 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 北緯40°C 太陽光照射	半減期: pH 7 緩衝液; 9.99日 pH 8.3 湖水; 8.82日 pH 7.9 河川水; 4.63日 東京春換算半減期; pH 7 緩衝液; 46.8日 pH 8.3 湖水; 41.6日 pH 7.9 河川水; 21.8日 分解生成物 (処理量%) - 河川水 <u>親化合物</u> 7日 40.2-41.2 15日 11.3-14.3 22日 3.6-4.4 30日 1.4-2.0	(1986)	42
59	土壌吸着 (原体)	シル質埴壌土 軽埴土 砂質埴壌土 砂土	吸着平衡化時間: 16時間 土壌/水比: 1/5 試験濃度: 0.202、 0.505、1.01及び2.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 試験温度: 25°C	K_{F}^{ads} : 2.08~8.85 $K_{F}^{ads}_{oc}$: 139~677	(1992)	49
60	魚類 濃縮性	ブルーギル	標識 イキサベン0.25ppmの濃 度で28日間暴露・14 日間排泄	可食部 非可食部 全魚体 BCF _{ss} : 10.3 122.4 60.4 BCF _k : 10.17 121.07 60.27	(1982)	51

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

<イソキサベンの代謝物一覧表>

記号又は名称 (略称)	由 来	化 学 名	構 造 式
イソキサベン	親化合物	N-[3-(1-ethyl-1-methylpropyl)isoxazol-5-yl]-2,6-dimethoxybenzamide	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

1. 動物体内運命に関する試験

①¹⁴C-イソキサベンを用いたラットにおける単回投与後の排泄試験

(資料No.31)

試験機関：

報告書作成年：1982年

供試標識化合物：

構造式

標識位置：

比放射活性：

放射化学的純度：

供試動物：Fischer344系ラット(体重：雄95～105g、雌80～95g)1群雌雄各5匹

試験方法：標識¹⁴C-イソキサベンに非標識イソキサベンを加え、10%アラビアゴムに懸濁し

10mg/kg

、100mg/kg

、250mg/kg

、500

mg/kg

、1000 mg/kg

の投与量で単回強制経口投与した。

投与後24、48、72時間ごとに尿及び糞を採取し放射活性を測定した。

結果：尿、糞中への累積排泄率(投与量%)を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

投 与 量	性 別	試 料	投 与 後 時 間			72 時間後の 糞 尿 計
			24	48	72	
10 mg/kg	♂	尿	13.0	13.4	13.6	70.8
		糞	55.4	57.0	57.2	
	♀	尿	11.9	12.4	12.4	98.9
		糞	84.3	86.3	86.5	
100 mg/kg	♂	尿	8.3	9.3	9.4	74.3
		糞	60.9	64.7	64.9	
	♀	尿	6.2	6.4	6.4	88.2
		糞	80.4	81.6	81.7	
250 mg/kg	♂	尿	3.9	4.3	4.4	70.8
		糞	61.9	65.9	66.4	
	♀	尿	3.7	4.0	4.0	94.6
		糞	89.1	90.5	90.6	
500 mg/kg	♂	尿	2.9	3.1	3.1	94.9
		糞	85.7	91.6	91.8	
	♀	尿	2.1	2.1	2.2	96.3
		糞	93.5	94.0	94.1	
1000 mg/kg	♂	尿	1.8	1.9	2.0	93.8
		糞	90.7	91.7	91.8	
	♀	尿	1.8	2.0	2.0	106.3
		糞	102.7	104.2	104.3	

投与後 72 時間では糞尿計の排泄量は雄で投与量の 70.8%から 94.9%、雌で投与量の 88.2%から 106.3%であった。投与されたイソキサベンのほとんどは最初の 24 時間で排泄された(全投与量群平均で雄 76.9%、雌 95.1%)。

イソキサベンは主として糞として排泄された。すなわち雄では投与量の 57.2%から 91.8%、雌では 81.7%から 104.3%を占めた。これに比べると尿中への排泄は少なく雄では投与量の 2.0%から 13.6%、雌では 2.0%から 12.4%であった。

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

②¹⁴C-イソキサベンを用いたラットにおける胆汁中排泄試験

(資料No.32)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

供試標識化合物:

構造式

標識位置:

比放射活性:

放射化学的純度:

供試動物: Fischer344系ラット(体重: 雄 125~150g、雌 100~115g) 1群雌雄各5匹

試験方法: 標識化合物に非標識イソキサベンを適当量加え、10%アラビアゴム水溶液に懸濁させ 1 mg/ml 及び 25 mg/ml 溶液を調整し、10 mg/kg または 250mg/kg の投与量で、総胆管にカニューレを挿入したラットに単回強制経口投与した。

投与後 24 時間、胆汁を採取し胆汁中の放射活性を測定した。

結果: 投与後 24 時間の胆汁への排泄率(投与量%)を下表に示す。

投与量	性別	排泄率 (%)
10mg/kg	♂	23.1
	♀	38.8
250mg/kg	♂	17.5
	♀	15.3

経口投与されたかなりな部分は、投与後 24 時間以内に胆汁中に排泄された。

10mg/kg 投与における排泄率は雄で 23.1%、雌で 38.8%であった。250mg/kg 投与における排泄率は雄で 17.5%、雌で 15.3%であった。用量の増加に伴う排泄率の低下は雌雄間の比較と雄群と雌群を一括した比較で統計的に有意差があったが、雄群間の比較では有意差がなかった。

以上の結果は、用量増加に伴って尿中排泄率が低下するという「ラットを用いた排泄試験(資料No.31)」の結果と一致していた。これらの結果から経口投与されたイソキサベンは律速的な過程を通じて行われることが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

③ ^{14}C -イソキサベンを用いたラットにおける単回投与後の体内分布

(資料No.33)

試験機関：

報告書作成年：1982年

供試標識化合物：

構造式

標識位置：

比放射活性：

放射化学的純度：

供試動物：Fischer 344系ラット(体重：雄 125～150g、雌 90～125g) 1群雌雄各5匹

投与方法：標識イソキサベンに非標識イソキサベンを加え、10%アラビアゴム水溶液に懸濁し、
250mg/kg の投与量で単回強制経口投与した。
投与後4及び24時間に屠殺し、下記の各組織を採取し、各組織の放射活性を測定した。
肝、腎、脳、心、肺、副腎、眼、脾、血漿、筋、脂肪、
十二指腸、空腸、回腸、結腸、甲状腺、胸腺、膵、脳下垂体、前立腺、
精巣または卵巣、子宮。

結果：4時間及び24時間後の各組織中の濃度($\mu\text{g-eq/g}$)を次頁の表に示すが、報告書には投与量%の記載はなかった。

胃腸系を除き4時間目における含量が高かった組織は肝、下垂体、甲状腺、腎、副腎及び前立腺であった。4時間目における組織/血漿比は、雄について検査した20組織中12、雌については20組織中13の組織で1.0以上であった。

投与後24時間目では大半の組織で濃度が4時間目に比較して大幅に低下した。

しかし、「 ^{14}C -イソキサベンを用いたラットにおける単回投与後の体内分布(資料No.34)」と相違して雌の下垂体、甲状腺及び眼で4時間目と比較して24時間目の方が濃度が高かったが、小さい組織を測定する場合の分析上の誤差と考えられた。

24時間目における組織/血漿比は、雄について検査した20組織中10、雌については20組織中16の組織で1.0以上であった。

以上の結果は、 ^{14}C -イソキサベンは吸収されラットの組織に分布することが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

組 織	性 別 ・ 時 間 ・ 項 目							
	♂				♀			
	4 時 間		24 時 間		4 時 間		24 時 間	
	分布濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$)	組 織 対 血 漿 比	分布濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$)	組 織 対 血 漿 比	分布濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$)	組 織 対 血 漿 比	分布濃度 ($\mu\text{g-eq/g}$)	組 織 対 血 漿 比
肝	23.75	14.63	3.78	7.37	25.40	11.06	3.49	8.02
腎	8.07	4.93	2.06	4.03	10.40	4.49	2.20	4.92
脳	0.65	0.41	0.16	0.31	0.67	0.29	0.48	0.97
心	1.20	0.75	0.30	0.58	2.43	1.09	0.61	1.35
肺	1.93	1.13	0.37	0.71	1.86	0.82	0.56	1.19
副 腎	4.66	2.91	1.70	3.80	5.79	2.48	2.87	6.50
眼	1.24	0.77	0.43	0.86	0.67	0.29	1.05	2.28
脾	1.08	0.67	0.30	0.59	1.31	0.57	0.57	1.37
血 漿	1.64	1.00	0.52	1.00	2.32	1.00	0.47	1.00
筋	0.74	0.48	0.22	0.43	3.30	1.39	0.36	0.80
脂 肪	2.00	1.27	0.47	0.91	5.98	2.58	1.16	2.65
十二指腸	8.40	5.22	1.30	2.61	8.91	3.89	1.63	3.35
空 腸	17.84	10.96	1.93	3.81	22.25	9.17	2.50	5.65
回 腸	63.85	40.37	3.34	6.71	56.78	25.02	3.64	8.34
結 腸	21.49	13.19	4.09	7.83	7.18	3.23	5.73	12.61
甲状腺	27.03	18.27	2.11	4.15	3.22	1.36	3.44	8.54
胸 腺	0.69	0.43	0.25	0.49	1.48	0.65	0.35	0.79
膀	1.31	0.82	0.36	0.71	2.57	1.11	0.42	0.92
脳下垂体	18.02	12.69	7.82	14.71	4.28	1.75	8.53	20.55
前立腺	10.27	5.69	1.15	2.31	—	—	—	—
精 巢	0.51	0.32	0.17	0.34	—	—	—	—
卵 巢	—	—	—	—	2.24	0.98	1.58	3.53
子 宮	—	—	—	—	1.43	0.63	0.84	1.92

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

④ ^{14}C -イソキサベンを用いたラットにおける単回投与後の体内分布

(資料No.34)

試験機関：

報告書作成年：1986年

供試標識化合物：

構造式

標識位置：

比放射活性：

放射化学的純度：

供試動物：Fischer 344系ラット(平均体重：雄 $187.1 \pm 2.9\text{g}$ 、雌 $143.5 \pm 2.7\text{g}$) 1群雌雄各5匹

投与方法：標識した ^{14}C -イソキサベンに非標識イソキサベンを加え、10%アラビアゴム水溶液に懸濁し 1000 mg/kg の名目投与量で単回強制経口投与した。実際の投与量は 1046 mg/kg であった。

投与4及び24時間後に屠殺し、次の各組織及びカーカス中の放射活性を測定した。

血液、血漿、腎、肝、肺、筋、心、脳、副腎、脂肪、十二指腸、空腸、回腸、結腸、眼、脳下垂体、甲状腺、膵、胸腺、前立腺、骨、脾、精巣、または卵巣、子宮。

結果：1) 体内分布：投与後4時間後及び24時間後の測定組織中のイソキサベン換算濃度($\mu\text{g/g}$)及び分布率(投与量%)を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

組 織	性 別 ・ 時 間 ・ 項 目							
	♂				♀			
	4 時 間		24 時 間		4 時 間		24 時 間	
	濃 度 ($\mu\text{g/g}$)	分 布 率 (%)	濃 度 ($\mu\text{g/g}$)	分 布 率 (%)	濃 度 ($\mu\text{g/g}$)	分 布 率 (%)	濃 度 ($\mu\text{g/g}$)	分 布 率 (%)
カーカス	381.06	77.85	153.98	31.01	314.17	76.94	89.35	19.85
血 漿	5.92	—	4.26	—	7.93	—	4.62	—
腎	18.80	0.02	12.02	0.02	20.93	0.04	13.01	0.02
肝	63.84	0.25	32.24	0.28	92.72	0.66	30.14	0.23
肺	5.38	0.00	1.91	0.00	9.32	0.00	2.93	0.00
筋	3.99	—	1.41	—	5.64	—	2.23	—
心	4.45	0.00	1.23	0.00	9.18	0.00	2.55	0.00
脳	3.68	0.01	0.43	0.00	4.39	0.01	0.95	0.00
副 腎	6.47	0.00	4.74	0.00	17.96	0.00	3.54	0.00
脂 肪	12.31	—	7.30	—	29.08	—	17.44	—
十二指腸	171.55	0.06	59.96	0.03	220.09	0.09	24.92	0.01
空 腸	242.55	0.22	113.63	0.13	172.59	0.15	43.21	0.05
回 腸	1073.68	0.71	163.12	0.17	1464.37	1.01	66.94	0.07
結 腸	62.40	0.03	64.32	0.03	36.72	0.02	52.53	0.03
眼	2.63	0.00	0.42	0.00	2.87	0.00	0.29	0.00
精 巢	2.81	0.00	1.25	0.00	—	—	—	—
卵 巢	—	—	—	—	10.19	0.00	1.85	0.00
脳下垂体	0.38	0.00	0.00	0.00	4.91	0.00	0.00	0.00
甲 状 腺	5.24	0.00	0.00	0.00	7.03	0.00	0.08	0.00
膵	8.96	0.00	3.83	0.00	14.62	0.00	6.27	0.00
胸 腺	4.45	0.00	1.33	0.00	9.22	0.00	1.97	0.00
前立腺	9.89	0.00	7.82	0.00	—	—	—	—
骨	4.63	—	2.52	—	6.97	—	3.16	—
脾	4.43	0.00	2.47	0.00	7.62	0.00	3.77	0.00
全 血	4.88	—	3.13	—	7.09	—	4.21	—
子 宮	—	—	—	—	7.30	0.00	4.41	0.00

2つの時点のいずれでも残存放射活性の大部分がカーカス中に認められた。

結腸を除く全組織中で放射性炭素濃度は24時間測定時の方が低かった。

4時間及び24時間後ともに放射性炭素濃度が血漿中濃度より高かった組織は消化管、肝、腎、脂肪、前立腺、膵（雌のみ）、副腎（24時間後の雌を除く）及びカーカスであった。4時間後の組織/血漿比（TPR）の範囲は雄では0.06（下垂体）～181（回腸）、雌では0.36（眼）～185（回腸）であった。24時間のTPR値は下垂体（雌雄）での検出限界以下から回腸での雄37.8、雌14.0の範囲であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) 投与後の赤血球対血漿中のイソキサベン換算濃度比を下表に示す。

性別	投与後時間・項目			
	4時間		24時間	
	赤血球中濃度 ($\mu\text{g/g}$)	赤血球対血漿 中濃度比	赤血球中濃度 ($\mu\text{g/g}$)	赤血球対血漿 中濃度比
♂	4.88	0.57	7.09	0.74
♀	3.13	0.44	4.21	0.80

赤血球/血漿比は 0.44~0.80 であった。これはイソキサベンが血漿の方に集積されたと考えられた。

本データから ^{14}C -イソキサベンは血漿から種々の組織へ急速に運搬され、引き続き排泄されることが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

⑤ ^{14}C -イソキサベンを用いたラットにおける連続投与後の排泄及び体内分布試験

(資料No.35)

試験機関：

報告書作成年：1986年

供試標識化合物：

構造式

標識位置：

比放射活性：

放射化学的純度：

供試動物：Fischer 344系ラット(平均体重：雄 $175.8 \pm 3.5\text{g}$ 、雌 $157.6 \pm 2.0\text{g}$) 1群雌雄各5匹

投与方法：非標識イソキサベンを10%アラビアゴム水溶液に懸濁し、 $250\text{mg}/\text{kg}$ の投与量で、1日1回14日間連続強制経口投与した。

標識イソキサベンに相当量の非標識イソキサベンを加え、濃度 $250\text{mg}/\text{ml}$ 比放射活性の溶液とした。

この溶液を10%アラビアゴム水溶液に懸濁させ、 $25\text{mg}/\text{ml}$ の懸濁液を調製し、非標識イソキサベン投与開始後15日目に $250\text{mg}/\text{kg}$ の名目投与量で、1回強制経口投与した。

実際の投与量は $250.5\text{mg}/\text{kg}$ であった。

1) 排泄： ^{14}C -イソキサベン投与後7日間毎日糞及び尿を採取し、各々の放射活性を測定した。

2) 体内分布： ^{14}C -イソキサベン投与後7日目に次の組織を採取して、各組織及びカーカスの放射活性を測定した。

血液、血漿、腎、肝、肺、筋、心、脳、副腎、脂肪、十二指腸、空腸、回腸、結腸、眼、脳下垂体、甲状腺、脾、胸腺、前立腺、骨、脾、精巣又は卵巣、子宮。

結果：1) 排泄：糞、尿中への累積排泄率(投与量%)を下表に示す。

性別	試料	投与後日数							7日間の糞尿計
		1	2	3	4	5	6	7	
♂	尿	4.67	5.46	5.56	5.58	5.59	5.59	5.59	80.59
	糞	61.32	74.44	74.86	74.92	74.96	74.97	75.00	
♀	尿	5.94	7.30	7.49	7.52	7.53	7.53	7.53	96.10
	糞	69.57	87.32	88.43	88.50	88.53	88.55	88.57	

放射性活性物質の尿中及び糞中排泄は雌雄とも速かった。投与後7日間で尿及び糞を合わせて投与量の80.59~96.10%が排泄され、その大部分が2日以内に排泄された。主要排泄経路は糞中排泄であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) 体内分布：¹⁴C-イソキサベン投与後7日目の測定組織中のイソキサベン換算濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）及び分布率（投与量%）を下表に示す。

組 織	性 別 ・ 項 目			
	♂		♀	
	濃 度 ($\mu\text{g/g}$)	分 布 率 (%)	濃 度 ($\mu\text{g/g}$)	分 布 率 (%)
カーカス	0.36	0.30	0.39	0.40
血 漿	0.02	—	0.02	—
腎	0.26	0.00	0.49	0.00
肝	0.45	0.01	0.62	0.02
肺	0.11	0.00	0.08	0.00
筋	0.10	—	0.09	—
心	0.06	0.00	0.05	0.00
脳	0.06	0.00	0.38	0.00
副 腎	0.13	0.00	0.04	0.00
脂 肪	0.23	—	0.14	—
十二指腸	0.12	0.00	0.09	0.00
空 腸	0.12	*NA	0.08	0.00
回 腸	0.11	NA	0.09	0.00
結 腸	0.14	0.00	0.12	0.00
眼	0.01	0.00	0.00	0.00
精 巢	0.06	NA	—	—
卵 巢	—	—	0.01	0.00
脳下垂体	0.00	0.00	0.00	0.00
甲 状 腺	0.10	0.00	0.00	0.00
膵	0.14	0.00	0.12	0.00
胸 腺	0.15	0.00	0.10	0.00
前立腺	0.03	0.00	—	—
骨	0.31	—	0.31	—
脾	0.36	0.00	0.48	0.00
子 宮	—	—	0.13	0.00
全 血	0.29	—	0.32	—
尿	—	5.59	—	7.53
糞	—	75.00	—	88.57
計	—	80.90	—	96.52

* NA：全組織を採取できなかった為、分布率測定できなかった。

投与後7日目の残存放射活性は少なく、カーカスでは雄で投与量の0.3%、雌で0.4%であった。また、肝では雄で投与量の0.01%、雌で0.02%であった。その他の組織ではいずれも投与量の0.01%に満たなかった。尿中及び糞中への排泄率と残存組織中濃度の統計に基づく放射活性の総回収率は80.90~96.52%であった。

本試験及び「ラットを用いた排泄試験（資料No.31）」の結果から、非標識イソキサベン250mg/kg 経口投与による14日間の前処理の有無にかかわらず、投与量の大部分は、最初の24時間以内に排泄されることが示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

⑥ ^{14}C -イソキサベンを用いたラットにおける単回投与後の呼気中への排泄試験

(資料No.36)

試験機関：

報告書作成年：1986年

供試標識化合物：

構造式

標識位置：

比放射活性：

放射化学的純度：

供試動物：Fischer 344系ラット(平均体重：雄 $212.2 \pm 4.3\text{g}$ 、雌 $154.2 \pm 2.6\text{g}$) 雌雄各5匹

投与方法：標識イソキサベンに非標識イソキサベンを加え濃度 250 mg/ml

溶液を調製した。この溶液を10%アラビアゴム水溶液に混合し、濃度 25 mg/ml の懸濁液とし、雄3匹及び雌2匹に対して 250 mg/kg の名目投与量で単回強制経口投与した。残りの雄2匹及び雌3匹に対して1週間後に別調製の薬液を用いて名目投与量 250 mg/kg を単回強制経口投与した。実際の投与量は1回目が 282.8 mg/kg 、2回目が 239.0 mg/kg であった。

投与後ラットを個別の代謝ゲージに入れ、代謝ゲージ上端から $500 \sim 1000\text{ ml/min}$ の空気を通し、下端から取り出した空気を CO_2 捕集塔を通した。

投与後6、24、48時間目に捕集した $^{14}\text{CO}_2$ を測定した。また、24、48時間目に排泄物(糞尿)の放射活性及び試験終了後のカーカスの放射活性を測定した。

結果：投与量%に対する $^{14}\text{CO}_2$ の排泄率、糞尿及びカーカス中の放射活性を下表に示す。

項目	排泄率 (%)							
	6時間		24時間		48時間		累積値	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
呼気中	0.4	0.5	1.7	1.7	0.3	0.6	2.4	2.8
糞尿	—	—	60.2	55.6	17.9	18.2	78.1	73.8
カーカス	—	—	—	—	1.5	14.4	1.5	14.4
ゲージ附着	—	—	—	—	3.9	1.6	3.9	1.6
							85.9	92.6

これらの結果より、イソキサゾール環に標識したイソキサベンを 250 mg/kg の投与量で投与したラットにおいて $^{14}\text{CO}_2$ として呼気中に排泄された量は雄2.4%、雌2.8%とわずかであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

⑦ ^{14}C -イソキサベンを用いたラットにおける代謝

(資料No.37)

試験機関：

報告書作成年：1984年

供試標識化合物：

構造式

標識位置：

比放射活性：

放射化学的純度：

供試動物：Wistar系ラット(体重：雄250~275g、雌160~180g)雌雄各5匹

投与方法：標識 ^{14}C -イソキサベン を10%アラビアゴム水溶液に懸濁し、
250mg/kgの投与量で単回強制経口投与した。

投与後、24時間ごとに72時間まで尿と糞を別個に採取し、分析用試料とした。

代謝物の分析には24及び48時間目の尿を用いた。

糞及び尿からの抽出分析法を表1~2に示す。

結果：糞及び尿の累積排泄率(投与量%)を表3に、親化合物及び主要代謝物の割合(尿中の放射活性%)と構造式を表4に示す。

表1 尿からの抽出法

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

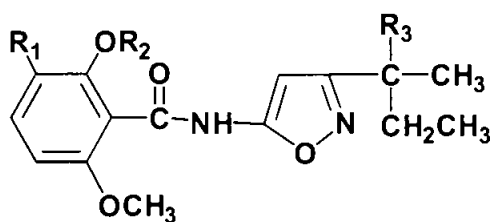
表2 糞からの抽出法

表3 累積排泄率 (投与量%)

投与量			投与後時間			72時間後の糞尿計
			24	48	72	
250 mg/kg	♂	尿	6.7	8.4	8.6	90.4
		糞	74.2	81.2	81.8	
	♀	尿	5.6	8.3	8.5	100.3
		糞	78.2	90.0	91.8	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

表 4 主要代謝物の構造式及び分布割合



	尿中 ¹⁴ Cの%		構 造 式		
	♂	♀	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
イソキサベン	1.0-1.5	0.3-0.5	-H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃

¹⁴C-イソキサベンは雌雄のラットにおいて急速に排泄され、大部分が投与後 48 時間以内に排泄された。尿排泄量は投与量の約 8.5%に相当し、残りは糞を介して排泄された。糞の分析により雌雄の糞に含まれる放射活性の約 90%は未変化¹⁴C-イソキサベンであることが示された。投与量の約 8.5%の放射活性を含む尿について分析を行い、

尿中に検出される未変化¹⁴C-イソキサベンは痕跡量であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

⑧ ^{14}C -イソキサベンを用いたサルにおける経皮吸収性試験

(資料No.24)

試験機関：

報告書作成：1983年

供試標識化合物：

構造式

比放射活性；

放射化学的純度；

試験動物：アカゲザル 雌雄各2匹の合計4頭

平均体重±標準誤差 (kg)	雄	雌
静脈内投与時	3.4±0.1	3.3±0.1
経皮投与時	3.5±0.1	3.4±0.0

投与方法：標識化合物に非標識化合物を加え、無水エタノールに溶解して、下表に示す投与液を調製した。

投与経路	静脈内	経皮
検体濃度 (mg/ml)	10	40
投与容量 (ml/kg)	0.2	0.05
投与用量 (mg/kg)	2.0	2.0

各動物に検体投与液を1回静脈内投与し、大腿静脈より採血し、その血漿中の放射能を測定した。また尿および糞を採取し、同様に放射能を測定した。

静脈内投与後27日目に、各動物の剃毛した右前腕腹側(6 cm²)に検体投与液を1回経皮投与した。ガーゼ包帯で24時間被覆後、投与部位を石けん液で洗浄し、さらにアセトンを含ませたガーゼで拭き取った。血清、尿および糞を採取し、血清および尿について放射能を測定した。

ガーゼ包帯、洗浄液および拭き取り用ガーゼについても放射能を測定した。

全動物について、毎日生死および一般状態の観察を行なった。また摂餌状態も肉眼で毎日観察した。全動物について、各投与前に体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

血液、尿および糞の採取時期を下表に示す。

採取時期	静脈血液	内臓尿	糞	経血液	尿	皮糞
投与24時間前		○	○		○	○
投与直前	○	+	+	○	+	+
投与15分後	○			○		
投与30分後	○			○		
投与1時間後	○			○		
投与2時間後	○			○		
投与4時間後	○			○		
投与6時間後	○	○	○	○	○	○
投与24時間後	○	○	○	○	○	○
投与30時間後		○	+		+	+
投与48時間後	○	○	○	○	○	○
投与54時間後		○	+		+	+
投与72時間後	○	○	○	○	○	○
投与78時間後		○	+		+	+
投与96時間後	○	○	○	○	○	○
投与102時間後		○	+		+	+
投与120時間後	○	○	○	○	○	○
投与126時間後		○	+		+	+
投与144時間後	○	○	○	○	○	○
投与150時間後		○	+		+	+
投与168時間後	○	○	○	○	○	○

試験結果：

死亡率；死亡例は認められなかった。

一般状態；全例とも一般状態の異常は認められなかった。

摂餌状態；全例とも摂餌量に異常は認められなかった。

血漿または血清中濃度；血漿または血清中のイソキサベン換算濃度の全動物の平均値を
次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

投与後時間	静脈内 (μg 当量/ml)	経皮 (ng/ml)
15分	1.21	0.085
30分	1.17	0.700
1時間	0.969	3.35
2時間	0.624	1.125
4時間	0.251	3.25
6時間	0.173	2.08
1日	0.064	2.50
2日	0.031	7.25
3日	0.021	6.70
4日	0.012	6.23
5日	0.007	5.95
6日	0.003	4.83
7日	0.013	3.85

最高濃度は、静脈内投与後の血漿では15分から30分の間に観察された。経皮投与後の血清では1時間から3日目の間に最高濃度が得られた。AUC（血漿または血清中濃度-時間曲線下面積）の経皮/静脈内投与比は11.0%であり、イソキサベンは経皮吸収が少ないことが示された。

また、静脈内投与後の薬理動学的分析では、血漿中濃度の半減期は α 相で1.41時間、 β 相で30.92時間であった。

尿中排出；尿中への排出は、静脈内投与では投与後7日間の総排出量(投与量の60.02%)の大部分(投与量の約50%)が投与後24時間以内に認められた。経皮投与では最大排出は投与後2~5日の間に認められたが、7日間の総排出量は投与量の4.53%であり、また24時間以内では3%以下であった。7日間の尿中総排出量の経皮/静脈内投与比は7.55%であった。

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

ガーゼ包帯、洗浄液および拭き取り用ガーゼ中の残存量；

経皮投与に用いたガーゼ包帯、洗浄液及び拭き取り用ガーゼより回収した放射能は、合わせて投与量の94%であった。

以上の結果、イソキサベンのサルにおける経皮吸収率は7.5~11.0%であり、経皮吸収性は低いと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2. 土壌中動態に関する試験

①イソキサベンの好氣的土壌中での動態

(資料No.41)

試験機関：

報告書作成年：1985年

供試標識化合物：

構造式

標識位置：

比放射活性：

放射化学的純度：

供試土壌：3種類の畑地土壌を用いた。各土壌の特性を以下の表に示した。

土壌群名	採取場所	土性			有機質%	pH	陽イオン交換容量 (me/100g)	0.33 bar 含水量%
		砂%	シルト%	粘土%				
砂壤土	Indiana Edinburg	61.6	23.2	15.2	1.2	7.2	8.1	13.8
壤土	Indiana Greenfield	37.6	41.2	21.2	1.9	6.1	9.1	17.2
埴壤土	Indiana Greenfield	29.6	37.2	33.2	3.1	6.4	19.0	20.5

方法：¹⁴C-イソキサベンのメタノール溶液を調製

し、乾土換算で処理量 1 ppm になるように各土壌に混和

した。

土壌試料は、暗黒下約 23°C でインキュベートした。1 週間ごとに含水量を調べ、0.33bar 含水量の 75% に調整した。12 カ月にわたって試料を採取し、各時点の土壌試料中の総放射活性を測定した。各土壌試料をメタノール：水 (80：20) で還流抽出し、抽出液及び土壌残渣中の放射活性を測定後、抽出液を TLC でイソキサベン及び代謝物に分離し、放射活性を測定し、定量用の試料を採取した。代謝物の構造を明らかにする為、埴壤土に乾土換算で 50ppm となる様に¹⁴Cイソキサベンを 1ppm 処理した条件及び培養条件と同様に処理した。採取した土壌及び 1ppm 処理した定量用の試料は、メタノール：水 (80：20) で代謝物を還流抽出した。抽出液をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、TLC、HPLC、MS 及び NMR で測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

各時点のイソキサベン濃度を0時点で除して求めた0時点に対する%の自然対数を時間に対してプロットし、直線回帰式を用いて直線の勾配、すなわち速度常数 (r) を決定した。半減期 (t 1/2) は以下の式で計算した。

$$t\ 1/2 = \ln\ 2 / r$$

結 果：1ppm 処理試料における処理後 12 カ月までの個々の代謝物の量を以下の表に示した。

1) 砂壌土

経過 月数	処理放射能に対する% (イソキサベン相当 ppm)									
	抽出液	未抽出	合計	イソキサベン						
0.0	93.1 (0.87)	6.1 (0.06)	100 (0.93)	92.3 (0.86)						
0.5	85.8 (0.80)	9.4 (0.09)	95.2 (0.88)	84.4 (0.79)						
1.0	95.6 (0.89)	3.0 (0.03)	98.6 (0.91)	86.7 (0.81)						
2.0	93.6 (0.87)	6.0 (0.06)	99.6 (0.92)	77.8 (0.68)						
3.0	89.2 (0.83)	7.0 (0.07)	96.2 (0.89)	70.1 (0.65)						
4.0	83.9 (0.78)	8.6 (0.08)	92.5 (0.86)	62.0 (0.58)						
6.0	82.3 (0.77)	10.1 (0.09)	92.4 (0.86)	58.5 (0.54)						
8.0	74.7 (0.70)	14.5 (0.14)	89.2 (0.83)	49.7 (0.46)						
10.0	76.8 (0.71)	14.2 (0.13)	91.0 (0.84)	48.2 (0.45)						
12.0	68.6 (0.64)	21.3 (0.20)	89.9 (0.83)	40.7 (0.38)						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) 壤 土

経過 月数	処理放射能に対する% (インキサベン相当 ppm)									
	抽出液	未抽出	合計	イネキベン						
0.0	93.4 (0.85)	6.7 (0.06)	100.0 (0.91)	92.6 (0.85)						
0.5	89.5 (0.82)	10.5 (0.10)	102.3 (0.94)	83.8 (0.77)						
1.0	92.3 (0.84)	5.7 (0.05)	98.0 (0.90)	78.2 (0.72)						
2.0	86.2 (0.79)	10.7 (0.10)	96.9 (0.89)	65.2 (0.60)						
3.0	80.8 (0.74)	12.2 (0.11)	93.0 (0.85)	54.5 (0.50)						
4.0	75.4 (0.69)	13.8 (0.13)	89.2 (0.82)	47.4 (0.43)						
6.0	66.1 (0.60)	18.6 (0.17)	84.7 (0.77)	35.6 (0.33)						
8.0	61.8 (0.57)	22.0 (0.20)	83.8 (0.77)	31.1 (0.28)						
10.0	58.1 (0.53)	22.8 (0.21)	80.9 (0.74)	28.6 (0.26)						
12.0	48.8 (0.45)	24.9 (0.23)	73.7 (0.67)	22.2 (0.20)						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3) 埴壤土

経過 月数	処理放射能に対する% (イソキサベン相当 ppm)									
	抽出液	未抽出	合計	イソキサベン						
0.0	91.6 (0.82)	8.4 (0.08)	100.0 (0.89)	90.4 (0.80)						
0.5	97.0 (0.86)	2.8 (0.02)	99.8 (0.89)	89.3 (0.79)						
1.0	90.2 (0.80)	5.1 (0.05)	95.3 (0.85)	80.1 (0.71)						
2.0	82.2 (0.73)	8.6 (0.08)	90.8 (0.82)	61.3 (0.55)						
3.0	78.3 (0.70)	10.7 (0.10)	89.0 (0.80)	52.1 (0.46)						
4.0	69.9 (0.62)	12.0 (0.11)	81.9 (0.73)	41.0 (0.36)						
6.0	65.2 (0.58)	14.7 (0.13)	79.9 (0.71)	31.5 (0.28)						
8.0	54.7 (0.49)	19.0 (0.17)	73.7 (0.66)	22.4 (0.20)						
10.0	50.4 (0.45)	20.0 (0.18)	70.4 (0.63)	18.3 (0.16)						
12.0	30.9 (0.28)	30.0 (0.27)	60.9 (0.54)	13.2 (0.12)						

イソキサベンは埴壤土で最も分解が速く、砂壤土では分解が遅く、12 カ月後でも 40.7%が未変化体のままであった。上記のデータより半減期は以下のとおり推定された。

土 壤	推定半減期 (月)
埴壤土	4.3
壤 土	5.9
砂壤土	10.6

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

土壌中の分解経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

② 土壤中 ^{14}C -イソキサベンの動態 (揮発性分解生成物の特徴)

(資料No.42)

試験機関：

報告書作成年：1986年

供試標識化合物：

構造式

標識位置	比放射活性	放射化学的純度
^{14}C 標識 (A)		
^{14}C 標識 (B)		

供試土壤：用いた壤土の特性を以下の表に示した。

土壤群名	採取場所	土性			有機質%	pH	陽イオン交換容量 (me/100g)	0.33bar 容水量%
		砂%	シルト%	粘土%				
壤土	Indiana Greenfield	37.6	41.2	21.2	1.9	6.1	9.1	17.2

方法：供試土壤 500g に乾土換算で 1ppm になる様に ^{14}C -イソキサベン及び ^{14}C -イソキサベンを処理した。各土壤を空気が継続的に通る密封容器に別々に入れた。各容器を室温、遮光条件下に置き CO_2 を除去した空気を 10~15ml/min で継続的に通した。エチレングリコール、0.1N- H_2SO_4 、2N-KOH の入ったガススクラバーを通して揮発性物質を捕集した。2週間間隔で36週間各トラップの放射活性を測定した。また、試験終了後、各土壤の総放射活性を測定した。

結果：1) 36週間後の土壤からの放射活性消失量 (処理量%) を下表に示す。

	イソキサベン	イソキサベン
消失量	15.5	15.9

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) 各測定時のCO₂として放出された放射活性量(処理量%)を下表に示す。

捕集期間(週)	¹⁴ C標識イソキサベン	¹⁴ C 標識イソキサベン
	累積放出%	累積放出%
0~2	0.72	0.47
2~4	1.06	0.83
4~6	2.14	1.84
6~8	3.46	3.00
8~10	3.78	3.48
10~12	4.92	5.60
12~14	6.06	7.41
14~16	7.17	9.24
16~18	7.49	9.65
18~20	7.72	9.98
20~22	8.42	10.87
22~24	9.13	11.89
24~26	9.61	12.52
26~28	10.13	13.28
28~30	10.54	13.65
30~32	10.95	14.15
32~34	11.30	14.60
34~36	11.72	15.07

¹⁴C-イソキサベンで処理した土壌では、土壌から消失した放射活性量(15.9%)のうち、ほとんどが¹⁴CO₂として(15.07%)回収された。

¹⁴C-イソキサベンでは同様に比較すると消失したのは15.5%で、¹⁴CO₂として回収されたのは11.7%であった。

36週間後、¹⁴Cの物質収支は ¹⁴C-イソキサベンで処理した土壌では99.17%(84.1%が土に残存、¹⁴CO₂として15.07%)、

¹⁴C-イソキサベン処理土壌では96.2%(84.5%が土に残存、¹⁴CO₂として11.7%)と両者とも良好な成績を示した。

以上の事から好氣的条件下ではイソキサベンは土壌中の微生物により分解され、CO₂に変換される事が示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

③ 畑地土壌における¹⁴C-イソキサベンの挙動

(資料No.39)

試験機関：

報告書作成年：1984年

供試標識化合物：

構造式

標 識 位 置	比放射活性	放射化学的純度
¹⁴ C 標識(A)		
¹⁴ C 標識(B)		

供 試 土 壌：インディアナ州グリーンフィールドの畑地埴壤土を用い、特性を以下の表に示した。

有機質 (%)	砂 (%)	シルト (%)	粘土 (%)	陽イオン交換容量 (meq/100g)	pH
3.3	34.8	50.4	14.8	14.5	6.6

方 法：実験 1； ¹⁴C-イソキサベン 250 g a. i. /ha を表面処理した 2 試験区 (処理日；No. 1-1980年10月24日、No. 2-1980年10月6日)。薬剤処理前に冬大麦播種。

実験 2；150g a. i. /ha を表面処理した 2 試験区。1 試験区は ¹⁴C-イソキサベン で処理し、もう 1 試験区は ¹⁴C-イソキサベン で処理した。試験期間中作物を作らなかった。

各試験区の土壌を経時的に断面積 2.85cm² の土壌試料採取管で土壌表面より一定の深さの土壌を採取して、実験 1 は以下の 1) 及び 2) を、実験 2 は 1) ~ 3) の測定を行った。

- 1) 総放射活性の測定；各時点の土壌試料中の総放射活性を測定した。
- 2) 土壌試料の抽出及び分離；土壌試料をメタノール：水 (80：20、V/V) で還流抽出し、抽出液をクロロホルム：メタノール：酢酸 (88：10：2) 等の 4 種類の溶媒系で TLC 展開を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3) 分解生成物の同定；土壌抽出物を 2) の溶媒系で TLC 展開した。さらに、シリカゲルカラムクロマトグラフィー及びC18 逆相系 Sep-Pak クロマトグラフィーにより精製した。最終的な定量は HPLC を用いた。その後、MS 分析を行った。

結 果：

1) 実験 1 の処理土壌の表面から深さ 0~15cm における残存率 (処理量%) の分布を下表に示す。

経過日数 (週)	残 存 ¹⁴ C (%)	残 存 ¹⁴ C の 分 布 (%)			累積雨量 (mm)
		イソキサベン	土壌残渣	代謝分画	
No. 1 試験区 (1980. 10. 24 処理)					
21	92.8	73.6	6.8	12.6	190
30	66.6	44.1	11.8	10.7	450
49	45.0	21.8	11.0	12.2	940
No. 2 試験区 (1980. 10. 6 処理)					
23	80.6	63.9	5.9	10.9	210
33	71.1	47.8	10.2	13.1	470
51	62.4	26.8	16.0	19.7	960

2) 及び ¹⁴C-イソキサベン処理土壌の残存率 (処理量%) の分布を下表に示す。

残 存 ¹⁴C の 分 布

経 過 日数(週)	¹⁴ C-イソキサベン			総 計 残存率	¹⁴ C-イソキサベン			総 計 残存率	累 計 雨量(mm)
	0-7.5cm*1	7.5-15.0cm	15.0-37.5cm		0-7.5cm*1	7.5-15.0cm	15.0-37.5cm		
0	100.0	*2-	-	100.0	100.0	-	-	100.0	-
23	85.5	6.4	-	91.9	80.1	3.4	-	83.5	450
27	61.3	8.8	-	70.1	76.6	9.7	-	86.3	500
32	46.3	4.8	-	51.1	51.3	3.6	-	54.9	650
37	39.9	2.3	-	42.2	45.7	3.4	-	49.1	710
42	39.0	4.9	-	43.9	42.3	3.8	-	46.1	760
50	43.1	4.0	2.9	50.0	35.0	3.0	2.1	40.1	820
77	36.8	4.2	2.9	43.9	38.7	4.8	4.4	47.9	1280
86	32.2	3.0	1.7	36.9	27.1	2.0	1.4	30.4	1540
100	29.5	3.7	1.7	34.9	23.0	2.3	1.3	26.6	1750

(注) *1 地表よりの深さ *2 試料の採取なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3) ^{14}C -イソキサベン処理土壌のイソキサベン及び代謝物の分析結果を下表に示す。

放射活性残存率 (処理量%)		
経過日数 (週)	イソキサベン	土壌残渣 ^{14}C
0	98.4	0.6
23	74.9	5.0
27	45.5	7.4
32	27.8	7.6
37	21.8	8.1
42	17.0	9.6
50	19.3	11.8
77	14.3	11.2
86	10.3	12.3
100	9.1	13.6

(注) *深さ 0~7.5cm の分析結果 (77、86、100 週については、0~15cm の分析結果)

4) ^{14}C -イソキサベン処理土壌のイソキサベン及び代謝物の分析結果を下表に示す。

放射活性残存率 (処理量%)		
経過日数 (週)	イソキサベン	土壌残渣 ^{14}C
0	97.8	0.6
23	70.0	4.0
27	55.4	7.6
32	31.9	6.8
37	24.3	8.4
42	19.2	9.6
50	16.0	8.1
77	19.5	12.2
86	8.7	9.1
100	6.9	11.0

(注) *深さ 0~7.5cm の分析結果 (77、86、100 週については、0~15cm の分析結果)

畑地土壌の半減期*は約 6 カ月であった。

また、放射活性の土壌中の移動は僅かであったので放射活性の消失は $^{14}\text{C}\text{O}_2$ のような分解物として、揮散したものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

④ イソキサベンの土壌移行性

(資料No.40)

試験機関：

報告書作成年：1982年

供試標識化合物：

構造式

標識位置：

比放射活性：

放射化学的純度：

供試土壌：インディアナ州のコロンバスの砂壤土を用い、特性を以下の表に示した。

有機質 (%)	砂 (%)	シルト (%)	粘土 (%)	陽イオン交換容量 (meq/100g)	pH
1.6	53.7	32.1	14.2	13.27	6.0

方法：広口瓶に入れた乾土 300g を 0.4mg のイソキサベンを含むアセトン溶液 10mL で処理した後、さらに水 40mL を加え、30 日間熟成させた。処理量は、 ^{14}C -イソキサベン 1.3kg/ha に相当する。その後、長さ 30cm×内径 6.35cm のカラムに土壌を入れ、24℃に保ち、45 日間 1 日当たり 1.25cm の降雨に等しい水を加え溶脱した。試験終了時にカラムを 5cm ごとに分割、土壌及び溶脱液について放射活性を分析した。

結果：

サンプル名	処理放射能に対する割合%
処理後	100
30 日熟成後	95.3
土 壤	
0~5 cm	39.4
5~10	27.4
10~15	10.8
15~20	2.0
20~25	0.6
25~30	0.2
溶 脱 液	2.5
回収量総計	82.9

以上の結果、イソキサベンは土壌表面下 15cm で留まっていた。また、溶脱液中にも処理量の 2.5% しか認められず、イソキサベンは溶脱しにくい事が示唆された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

⑤イソキサベン及び代謝物の土壌中移行性

(資料No.43)

研究機関：

報告書作成年：1985年

供試標識化合物： ^{14}C -イソキサベン

構造式

標準位置；

比放射活性；

放射化学的純度；

供試非標識化合物：代謝物

構造式

純度；

化学名；

供試土壌：4種類の畑地土壌を用いた。各土壌の特性を以下の表に示した。

土壌群名	採取場所	土性			有機質%	pH	陽イオン交換容量 (me/100g)
		砂%	シルト%	粘土%			
砂土	Indiana Marion	91.6	4.8	3.6	1.0	8.1	8.6
砂壤土	Indiana Columbus	61.6	23.2	15.2	1.2	7.2	8.1
壤土	Indiana Greenfield	37.6	41.2	21.2	1.9	6.1	9.1
埴壤土	Indiana Greenfield	29.6	37.2	33.2	3.1	6.4	19.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

- 方 法：(1)カラム溶脱試験は各土壌を充填した内径 1cm 長さ 32cm のガラス製カラムを用いて実施した。各土壌を 30cm の高さまで充填したカラムに ^{14}C -イソキサベン (4.35 μg) 添加するか、または各土壌を 25cm の高さまで充填したカラムに熟成した*1) ^{14}C -イソキサベンを含有する砂壤土 5g を加え、降雨量 50.8cm 相当量の水で溶脱させた。溶出液は 12.7cm 画分 (2.5 日ごと) ずつ採取して放射活性を分析した。試験終了時カラムを 6cm ずつに分割し、土壌の放射活性を分析した。
- (2)吸着試験は 50ml ガラス製遠心分離チューブ内で土壌 10g に 0.05 $\mu\text{g/mL}$ の ^{14}C -イソキサベンを含有する滅菌した 0.01M の CaCl_2 40mL を加え、また、土壌 20g に 0.05 $\mu\text{g/mL}$ の土壌代謝物 II を含有する滅菌した 0.01M の CaCl_2 40mL を加えて 24 時間で平衡状態に到達させたバッチ法で行った。遠心分離後、水層中のイソキサベンの濃度は放射活性により分析した。代謝物の濃度は HPLC により測定した。
- (3)カラム溶脱試験に用いた熟成土中の代謝物はエタノール：水 (80：20) で還流抽出後、ジクロロメタンで抽出し TLC で分離後同定した。
- (注) *1) 土壌 (50g) に ^{14}C -イソキサベン (43.7 μg) を加え、0.33 バール含水量の 75% として 30 日間暗黒下 22.6~22.9 $^{\circ}\text{C}$ で熟成させた。

結 果：

(1) 溶出液中の放射活性量

溶脱液 (cm)	溶脱放射活性量 (処理量%)							
	砂土		砂壤土		壤土		埴壤土	
	熟成	非熟成	熟成	非熟成	熟成	非熟成	熟成	非熟成
0 ~12.7	0.48	0.09	—	—	—	—	—	—
12.7~25.4	0.52	0.05	1.18	0.09	0.72	0.02	0.49	0.02
25.4~38.1	0.40	0.03	1.15	0.12	1.30	0.02	0.46	-0.02*
38.1~50.8	0.41	0.00	1.27	0.10	1.59	0.03	0.90	0.01
合 計	1.81	0.17	3.60	0.31	3.61	0.07	1.85	0.01

(注) —：溶脱液を採取せず

(申請者注*：バックグラウンド DPM 値より小さな値によるものと推定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(2) 土壌カラム中の移行性

カラムの 深さ (cm)	残存放射活性量 (処理量%)							
	砂土		砂壤土		壤土		埴壤土	
	熟成	非熟成	熟成	非熟成	熟成	非熟成	熟成	非熟成
0～6	59.60	46.30	49.41	53.30	52.39	58.80	57.32	77.33
6～12	33.24	44.50	35.07	42.73	36.22	43.18	32.32	25.72
12～18	3.70	6.93	8.69	9.35	6.78	3.40	3.07	0.30
18～24	1.59	0.30	1.80	0.97	1.93	0.27	1.96	0.02
24～30	0.82	-0.03*	1.38	0.19	1.19	0.04	1.34	0.00
合 計	98.95	98.0	96.35	106.54	98.51	105.69	96.01	103.37

(申請者注* : バックグラウンド DPM 値より小さな値によるものと推定)

(3) バッチ法による吸着係数 (Kd)

土壌群名	¹⁴ C-イソキサベン	
砂 土	7.7	
砂壤土	6.4	
壤 土	8.0	
埴壤土	13	

(4) 熟成土中における各抽出画分の処理放射能に対する割合及びジクロロメタン抽出液中の代謝物の分布を以下の表に示す。

抽出画分	処理放射能に対する割合 (%)
エタノール : 水 (80 : 20) 抽出液	89.9
ジクロロメタン抽出液	89.5
ジクロロメタン 抽出後の水層	1.3
抽出残渣	10.1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

代謝物名	処理放射能に対する割合 (%)
イソキサベン	81.4
未同定物質	1.5
合計	89.5

イソキサベンを処理し、30日間熟成させた土壌中には 未変化体 81.4% が認められた。

非熟成土では放射活性の大部分は0~12cmのカラム中に認められた。また、溶脱液中にはほとんど放射活性はなかった。

熟成土については下方カラム及び溶脱液中の放射活性量が増加する傾向がみられた。

以上の結果より、イソキサベンの土壌移行性は地表下0~12cm程度であった。代謝物は移行性が増加する傾向がみられたが、その量はごくわずかであると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

4. 水中動態に関する試験

①緩衝液中のイソキサベンの加水分解

(資料No.46)

試験機関：

報告書作成年：1982年

供試化合物：非標識イソキサベン

試験方法：メタノールで 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に調製したイソキサベンに pH5、pH7、pH9 に調製した緩衝液を加えて 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 濃度の試料溶液を調製した。各溶液を 25°C で暗所に置き、4、8、16、24 及び 32 日目にイソキサベンの残存量を分析した。分析は試料をジクロロメタンで抽出したのち、HPLC で行った。

なお、緩衝液の成分は以下のとおりである。

pH5—0.01M の酢酸ナトリウム／酢酸溶液

pH7—0.01M のホウ酸／水酸化ナトリウム溶液

pH9—0.01M の炭酸ソーダ／重炭酸ソーダ溶液

結果：イソキサベンの残存量を下表に示す。

経過日数	イソキサベン残存量					
	pH5		pH7		pH9	
	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	残存率 (%)	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	残存率 (%)	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	残存率 (%)
0	0.97	100	1.01	100	1.04	100
4	1.05	108	1.06	105	1.06	102
8	1.00	103	1.09	107	1.06	103
16	1.02	105	0.99	98	1.01	98
24	1.05	108	1.05	104	0.98	95
32	1.02	105	1.02	102	1.04	100

イソキサベンは、pH5、pH7、pH9 緩衝液中で安定であり、32 日後でも分解しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

②イソキサベンの中における光分解速度

(資料No.44)

研究機関：

報告書作成年：1982年

供試化合物：非標識イソキサベン

試験方法：pH 6.9の再蒸留水 20mL の入ったガラス製アンプルにイソキサベン 200 μ g/mL メタノール溶液 0.100mL を添加して最終濃度として 1.0 μ g/mL を調製した後、人工光源* [約 500 μ m/cm² (測定波長 320nm)] で照射した。このガラス製アンプルは波長 280nm 以下の光を透過しない。

*—蛍光太陽光ランプ及び蛍光ブラックライトから構成され、自然の夏の太陽光に類似した紫外線スペクトルのエネルギー分布を有するもの。

0、4、8、16、24、32 及び 48 時間照射後、試料溶液をジクロロメタンで抽出し、HPLC でイソキサベンの残存量を分析した。

結果：イソキサベンの残存量を下表に示す。

照射時間 (時間)	イソキサベン濃度 (μ g/mL)	イソキサベン残存率 (%)
0	1.01	100
4	0.88	87
8	0.74	73
16	0.68	67
24	0.60	59
32	0.54	53
48	0.39	39

水中での光分解は一次の反応速度式に従って、進行すると考えられ、半減期は 34 時間であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

③イソキサベン水溶液の光分解

(資料No.45)

試験機関：

報告書作成年：1986年

供試化合物：

構造式

標 識 位 置	比放射活性	放射化学的純度
¹⁴ C 標識 (A)		
¹⁴ C 標識 (B)		

試 験 水：pH 7 のリン酸緩衝液 (0.02M リン酸カリウム/0.02M 水酸化ナトリウム)

湖水 (米国 Indiana 州 Greenfield)

河川水 (米国 Indiana 州 Greenfield 近くの Brandy Creek)

方 法：1) pH 7 のリン酸緩衝液、湖水 (pH 8.3) 及び河川水 (pH 7.9) を用いて、0.25% アセトニトリル含有した 0.5 μ g/ml の ¹⁴C 標識イソキサベン溶液を調製し、ガラス製アンプルに入れ、北緯 40°C、米国 Indiana 州 Greenfield の太陽光を照射した。経時的にサンプリングし、試料溶液をジクロロメタンで抽出し、HPLC でイソキサベンを分析した。

なお、このガラス製アンプルは波長 280nm 以下の光を透過しない。

各時点のイソキサベン濃度を0時点で除して求めた0時点に対する%の自然対数を時間に対してプロットし、直線回帰式を用いて直線の勾配、すなわち速度常数 (k) を決定した。半減期 (t_{1/2}) は以下の式で計算した。

$$t_{1/2} = \ln 2 / k$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) 分解生成物の分析 ; 1) と同じ濃度に調製した ¹⁴C 標識イソキサベン溶液を 30 日間北緯 40°C、米国 Indiana 州 Greenfield の太陽光で照射した。各試料溶液の総放射活性を測定した後に試料を中性及び酸性にし、ジクロロメタンで抽出し、各層の放射活性を測定した。

中性及び酸性条件で抽出したジクロロメタン層について TLC、オートラジオグラフィにより、分解生成物の分析を行った。更に MS、NMR 測定を行い、分解生成物を同定した。

結果 : 1) 分解速度 ; イソキサベンの残存量を下表に示す。

太陽光による試験

サンプル名	照射時間 (日)	イソキサベン濃度 (µg/ml)			残存率 (%)
		標識	標識	平均	
PH7 緩衝液	0	0.4669	0.3873 a	0.4669	100.0
	7	0.2781	0.2216	0.2499	53.5
	15	0.1318	0.1604	0.1461	31.3
	22	0.1545 a	0.1015	0.1015	21.7
	30	0.0681	0.0726	0.0704	15.1
	30 日暗所	0.4680	0.4603	0.4624	99.4
湖 水	0	0.4708	0.4306	0.4507	100.0
	7	0.2011	0.2215	0.2113	46.9
	15	0.1442	0.1342	0.1392	30.9
	22	0.0834	0.0766	0.0800	17.8
	30	0.0520	0.0474	0.0497	11.0
	30 日暗所	0.4590	0.4448	0.4519	100.3
河 川 水	0	0.4471	0.4306	0.4388	100.0
	7	0.1720	0.1782	0.1751	39.9
	15	0.0533	0.0534	0.0534	12.2
	22	0.0148	0.0172	0.0163	3.7
	30	<0.005	<0.005	<0.005	<1.0
	30 日暗所	0.4605	0.4530	0.4568	104.1

(注) a : 平均の計算に含めず

太陽光暴露データから算出した一次速度定数及び半減期を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

供試化合物	溶媒	一次速度定数 (k)	半減期 (日)
イソキサベン	PH7 緩衝液	0.0694	9.99
イソキサベン	湖 水	0.0786	8.82
イソキサベン	河 川 水	0.150	4.63

2) 分解生成物の分析；抽出結果を表に示す。(処理量%)

サンプル名	照射時間 (日)	標識イソキサベン				標識イソキサベン			
		総放射活性	中性ジクロロメタン層	酸性ジクロロメタン層	酸性水層	総放射活性	中性ジクロロメタン層	酸性ジクロロメタン層	酸性水層
pH7 緩衝液	0	101.2	99.7	0.4	0.3	100.1	95.2	0.4	0.1
	7	97.1	80.8	6.5	6.1	97.7	92.4	1.6	1.8
	15	94.9	70.2	12.4	9.7	97.3	82.8	3.6	6.4
	22	95.8	60.5	16.7	12.4	83.2	79.9	3.4	6.3
	30	95.8	55.2	18.2	13.9	95.4	76.8	4.3	9.1
湖 水	0	99.4	99.6	0.3	0.2	100.1	98.3	0.0	0.1
	7	99.3	67.9	14.1	9.6	96.2	80.9	4.2	4.6
	15	96.1	53.8	19.0	13.5	98.2	74.8	4.4	8.2
	22	95.5	43.3	24.2	15.3	97.6	72.3	5.7	10.5
	30	97.6	37.9	24.6	19.1	95.6	63.3	6.1	13.9
河川水	0	99.5	98.9	0.7	0.4	99.9	98.8	0.3	0.1
	7	98.3	56.9	18.7	12.5	96.3	72.0	5.3	10.8
	15	96.0	28.8	23.8	25.2	96.6	43.9	6.0	27.6
	22	95.5	17.3	21.5	30.4	95.4	25.9	6.1	39.0
	30	93.8	12.5	19.9	32.4	94.7	18.3	5.6	43.4

総放射活性は、経時的に減少しており、イソキサベンが一部揮発性の光分解物を生成していると考えられた。中性条件下でジクロロメタンに抽出される放射活性物質は経時的に低下し、逆に酸性条件下で抽出される放射活性物質が増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

- 3) 主要分解物；太陽光に暴露（30日間）させた場合のイソキサベン及び代謝物の割合（処理量%）を次頁の表に示す。

- 4) (申請者注) 東京春換算の推定半減期を以下に示す。

東京春換算	pH 7 緩衝液	pH 8.3湖水	pH 7.9河川水
推定半減期 (日)	46.8	41.6	21.8

[太陽光の強度1.8 W/m²、

測定波長範囲315～325nm (全波長の放射照度の0.205%)]

サンプル名	照明時間 (日)	TLC上の分画名					
		イソキサン					
pH 7 緩衝液	0	96.4					
	7	61.4					
	15	30.9					
	22	41.2					
	30	21.6					
	30-Dark	100					
湖水	0	94.9					
	7	49.8					
	15	34.7					
	22	24.0					
	30	15.6					
	30-Dark	97.6					
河川水	0	95.2					
	7	41.2					
	15	14.3					
	22	4.4					
	30	2.0					
	30-Dark	99.6					

サンプル名	照明時間 (El)	TLC上の分画名									
		イソオクタン									
pH 7 緩衝液	0	96.5									
	7	61.2									
	15	35.4									
	22	20.4									
	30	13.8									
	30-Dark	94.4									
湖水	0	95.1									
	7	52.7									
	15	41.8									
	22	21.6									
	30	10.5									
	30-Dark	117.7									
河川水	0	97.7									
	7	40.2									
	15	11.3									
	22	3.6									
	30	1.4									
	30-Dark	100.4									

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

水中光分解経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

5. 土壌吸着性試験

① イソキサベン原体を用いた土壌吸着試験

(資料 No. 59)

試験機関：

報告書作成年：1992年

供試化合物：

供試土壌：4種類の畑地土壌を用いた。各土壌の特性を以下の表に示した。

土壌 No.	土 壌 群 名	採 取 場 所	土 性			有機炭素 含有率%	pH		陽イオン交換容 量 (me/100g)	りん酸 吸収係数
			砂%	シルト%	粘土%		H ₂ O	KCl		
I	褐色火山 灰土壌	日植防 牛久	シルト質埴壌土			3.61	7.7	6.9	21.4	2,000
			26.2	50.9	22.9					
II	洪積 埴壌土	和歌山 農試	軽埴土			1.75	6.0	5.2	11.0	410
			41.7	29.4	28.9					
III	中粗粒 黄色土	岡山 農試	砂質埴壌土			0.69	6.7	5.5	8.7	350
			60.5	17.5	22.0					
IV	砂丘 未熟土	日植防 宮崎	砂土			1.50	7.2	6.3	7.0	660
			87.1	5.7	7.2					

試験方法：純水5mLを加え一夜放置した風乾土壌5gに0.01M塩化カルシウム溶液で希釈した検体の0.202、0.505、1.01及び2.02 μg/mL溶液の20mLを平衡化試験結果に基づき、25 ± 1°C、16時間振とうさせた。

平衡化に達した後、遠心分離し、上澄液と残土を得る。

上澄液は、ジクロロメタンで抽出後、アルミナカラムクロマトグラフィーで精製し、高速液体クロマトグラフィーで定量する。

一方、残土はアセトンで抽出後、ジクロロメタンに転溶し、アルミナカラムクロマトグラフィーで精製し、高速液体クロマトグラフィーで定量する。

結果：吸着試験の結果を以下に示した。

(1) K_F^{ads} 及び $K_F^{ads}_{oc}$

土壌	$1/n$ ¹⁾	K_F^{ads} ¹⁾	r ¹⁾	oc% ²⁾	$K_F^{ads}_{oc}$ ³⁾
I	0.813	8.85	0.997	3.61	245
II	0.909	5.78	0.944	1.75	330
III	1.35	4.67	0.993	0.69	677
IV	1.86	2.08	0.931	1.50	139

1) : Freundlichの吸着等温式による定数項と相関係数

2) : 土壌中の有機炭素含有率

3) : K_F^{ads} を土壌のoc%で割り求めた有機炭素吸着係数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(2) Koc

Koc	176
a	2.02
r	0.775

(注) K値とoc%の一次相関をとり、
その勾配をKocとする。
aは切片、rは相関係数

(3) 物質収支

土壌 No.	初期量 (μ g)	プレート到着時 の吸着量(μ g)	平衡溶液中 (μ g)	不足量 (μ g)	回収率 (%)	
					実測値	平均値
I	40.40	25.2	13.8	1.4	96.5	98.0
		26.0	14.2	0.2	99.5	
II	40.40	23.0	16.0	1.4	96.5	97.0
		23.6	15.8	1.0	97.5	
III	40.40	15.9	21.0	3.5	91.3	91.2
		15.9	20.9	3.6	91.1	
IV	40.40	13.4	26.8	0.2	99.5	99.2
		12.8	27.2	0.4	99.0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

6. 生物濃縮

①魚類における濃縮性試験

(資料No. 60)

試験機関：

報告書作成年：1986年

供試標識化合物：

化学名；N-[3-(1-ethyl-1-methylpropyl)isoxazol-5-yl]-2,6-dimethoxybenzamide

(¹⁴C-イソキサベン)

構造式；

供試魚：ブルーギル(*Lepomis macrochirus*) 稚魚、体重0.5~1.0g、1群200匹

試験期間：28日間暴露及び14日間排泄

方法：¹⁴C-イソキサベンをアセトンに0.25ppmの指定濃度で溶解し、井戸水の入ったステンレス水槽(70L)に添加した後、ブルーギル200匹を放飼して28日間暴露させた。その後、ブルーギルを無処理水に移して14日間飼育した。

試験は流水式希釈システム法で実施した。暴露0.25、1、3、7、14、21及び28日後に水槽から各々4匹のブルーギルを採取し、解剖して可食部及び非可食部(頭部と内臓)に分けて燃焼法によって試料中の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。

さらに、暴露終了後無処理水に移した排泄期間については、排泄1、3、7、10及び14日後に同様に魚体の放射能を測定した。魚体の放射能測定時期に合わせて供試水も分析した。

なお、対照群として¹⁴C-イソキサベン及びアセトンを含まない暴気のみした水槽を設けた。

また、暴露21及び28日後に水槽から各々71匹のブルーギルを採取し、代謝物同定試験に供した。20~80gの可食部及び非可食部組織をメタノールで抽出した後、さらにジクロロメタンで3回抽出した。水溶性画分については、塩酸で還流した後、酢酸エチルで抽出した。

この抽出物の代謝物の分離及び精製は、シカゲルラムクロマトグラフィーで行い、さらに非抱合体及びアグリコンについてはHPLCで精製・分離した。抱合体及び極性の高い代謝物については逆相Sep-Pakラムで精製した。TLC分析により掻き取った各放射能領域を合成標準品とクロマトグラフィーすることに代謝物の仮同定を行なった。HPLCで分離した代謝物をGC/MSに供して構造を確認した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結果：暴露期間中の供試水濃度、組織残留濃度及び生物濃縮係数(BCF_{ss})を以下の表に示した。

採取 時期 (日)	供試水	可食部		非可食部		全魚体	
	実測値 (ppm)	組織濃度 (ppm)	BCF _{ss} (倍)	組織濃度 (ppm)	BCF _{ss} (倍)	組織濃度 (ppm)	BCF _{ss} (倍)
0	0.243	—	—	—	—	—	—
0.25	0.227	1.64	6.75	9.33	38.4	5.26	21.6
1	0.236	1.76	7.24	19.66	80.9	10.32	42.5
3	0.237	1.73	7.12	30.03	123.6	14.69	60.5
7	0.248	2.25	9.26	29.97	123.3	12.22	50.3
14	0.240	2.27	9.34	26.82	110.4	14.47	59.5
21	0.246	2.12	8.72	29.33	120.7	14.85	61.1
28	0.249	3.35	13.79	32.62	134.2	17.14	70.5

可食部及び非可食部組織ともに、暴露開始後3～7日以内に放射性残留物レベルがプラトーとなったため、採取時期3日から28日のデータを用い、算出した可食部、非可食部組織及び全魚体の平均生物濃縮係数(BCF_{ss})は、それぞれ10.3、122.4及び60.4であった。

排泄期間中の組織残留濃度を以下の表に示した。

採取 時期 (日)	可食部	非可食部	全魚体
	組織濃度 (ppm)	組織濃度 (ppm)	組織濃度 (ppm)
1	0.64	6.11	3.11
3	0.31	0.58	0.44
7	0.28	0.34	0.31
10	0.23	0.26	0.24
14	0.27	0.28	0.28

排泄期間の最初の24時間で蓄積した¹⁴C残留物の約75%が可食部及び非可食部組織の両方から消失した。7日後にはいずれの組織においても蓄積した¹⁴C残留物のたった1～10%が残ったに過ぎなかった。7日後の¹⁴C残留物レベルは両組織でほぼ一定となった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

BIOFACコンピューターモデルを用いた分析では、取込過程及び排泄過程の最初の7日間の両方が一次速度式で表された。各算定値を以下に示した。

算定項目	可食部	非可食部	全魚体
K 1 (mL/g/日)	10.35	160.88	84.56
K 2 (/日)	1.02	1.33	1.40
50%排泄時間 (日)	0.68	0.52	0.49
生物濃縮係数 (BCFk)	10.17	121.07	60.27
90%定常状態到達時間 (日)	2.26	1.73	1.64

(注) 表中の数値は、平均値

K1：取込速度定数、k2：排泄速度定数

BIOFACで算出された生物濃縮係数の値は、実測値とよく一致した。

可食部及び非可食部組織の抽出物における同定された代謝物と全残留量に対する割合を以下の表に示した。

代謝物名	可食部		非可食部	
	全残留量に対する%	濃度 (ppm)	全残留量に対する%	濃度 (ppm)
親化合物 (イキサベン)	52.4	1.44	16.7	5.17

可食部組織では、親化合物が総残留物の50%を越える量存在した。

非可食部組織では、親化合物が主要残留物であり、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

代謝分解のまとめ

イソキサベンの動物、土壌及び水中における代謝・分解、残留の要約は下記のとおりであり、結果の概要及び代謝経路図をそれぞれ次表及び次図に示した。

動物：

^{14}C -イソキサベンをラットに10~1000mg/kgの用量で単回経口投与すると、 ^{14}C -放射能の大部分は24時間以内に急速に排泄された。イソキサベンは主として糞として排泄され、500及び1000mg/kgの用量では投与量の90%に達した。尿中からの排泄は、10~1000mg/kgの用量で13~2%の範囲であった。

胆汁中への排泄は、10mg/kgの用量で雄23%、雌38%から250mg/kgの用量で雄17.5%、雌15.3%に減少した。

投与量の約8.5%を占める尿中からは、

糞中の総放射能の約90%がイソキサベンであった。

^{14}C -イソキサベンをラットに250mg/kgの用量で単回経口投与しても $^{14}\text{C}\text{O}_2$ が投与量の3%未満であることから、呼吸は主要排泄経路ではなかった。

250又は1000mg/kgの用量の単回経口投与後、4及び24時間の各組織中分布パターンは類似していた。いずれの測定時期でも大部分の放射能はカーカス中に認められ、組織では、腸管、肝、腎に比較的多く認められた。さらに、ラットに非標識イソキサベン250mg/kgの用量で2週間連続経口投与後、 ^{14}C -イソキサベンを同じ用量で単回経口投与した試験では、排泄及び体内分布パターンは単回投与の場合と実質的に同じであった。

土 壌：

暗所、好氣的条件下で23°C、12ヵ月間インキュベートした3種類の畑地土壌中の

^{14}C -イソキサベン（1ppm添加）の半減期は埴壤土、壤土、砂壤土でそれぞれ4.3、5.9及び10.6月であった。

日本の畑地土壌を用いた土壌吸着試験では、イソキサベンの土壌移行性は中等度と分類された。

水中での挙動：

25°Cで32日間インキュベートした非標識イソキサベン1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ は、緩衝液（pH 5、7及び9）中で安定であり、分解は認められなかった。

一方、太陽光連続30日露光後の ^{14}C 標識イソキサベンの半減期は、pH 7の緩衝液、湖水及び河川水でそれぞれ9.0、8.0及び4.2日（北緯40°、夏）であった。

以上の結果から、イソキサベンは水中では急速に変化しないが、光分解や溶液からの土壌による吸着等の環境要因が水系に無意図的に存在した場合のイソキサベンを消失させる役割を果たすであろう。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

<代謝分解の概要>

ラ ン ト 動 物	代 謝 分 解 物		イソキサ ベン	ラット 排泄率 (%)	合計
	投与量 250 (mg/kg)	糞 尿			
	14C-イソキサベン	a) 0~3日	約90	81.8	
		b) 0~3日	約90	91.8	
	250 (mg/kg)	糞	1.0-1.5	8.6	
		尿	0.3-0.5	8.5	

(注) a) : 数値は、糞中の総放射活性に対する%で示した。

b) : 数値は、尿中の総放射活性に対する%で示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

<代謝分解の概要>

代謝分解物			イソキサベン							
c) 土 壤 ・ キ ソ キ サ ベ ン 1 ppm 添 加	14 C イ ソ キ ソ キ	砂壤土	0日後	92.3						
			1ヵ月後	86.7						
			3ヵ月後	70.1						
			6ヵ月後	58.5						
			12ヵ月後	40.7						
	壤土	0日後	92.6							
		1ヵ月後	78.2							
		3ヵ月後	54.5							
		6ヵ月後	35.6							
		12ヵ月後	22.2							
	埴壤土	0日後	90.4							
		1ヵ月後	80.1							
		3ヵ月後	52.1							
		6ヵ月後	31.5							
		12ヵ月後	13.2							

(注) c) : 数値は、処理放射能に対する%で示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

<代謝分解の概要>

代謝分解物			イソキサベン								
d) 水中 光分解	14C- イソキサベン 0.5 μ g/mL 添加	pH7 緩衝液	7日後	61.4							
			15日後	30.9							
			30日後	21.6							
		湖 水	7日後	49.8							
			15日後	34.7							
			30日後	15.6							
		河川水	7日後	41.2							
			15日後	14.3							
			30日後	2.0							
	14C- イソキサベン 0.5 μ g/mL 添加	pH7 緩衝液	7日後	61.2							
			15日後	35.4							
			30日後	13.8							
		湖 水	7日後	52.7							
			15日後	41.8							
			30日後	10.5							
		河川水	7日後	40.2							
			15日後	11.3							
			30日後	1.4							

(注) d) : 数値は、処理放射能に対する%で示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

イソキサベンの動物、植物、土壤中、光における主な代謝分解経路図

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

〔附〕 イソキサベンの開発年表