

農薬評価書

イソピラザム (第4版)

令和4年（2022年）5月
食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	6
○ 食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿.....	9
○ 要 約.....	10
I. 評価対象農薬の概要.....	11
1. 用途.....	11
2. 有効成分の一般名.....	11
3. 化学名.....	11
4. 分子式.....	11
5. 分子量.....	11
6. 構造式.....	12
7. 物理的・化学的性状.....	12
8. 開発の経緯.....	12
II. 安全性に係る試験の概要.....	13
1. 土壌中動態試験.....	13
(1) 好氣的土壌中動態試験①.....	13
(2) 好氣的土壌中動態試験②.....	13
(3) 好氣的土壌中動態試験③.....	14
(4) 好氣的/嫌氣的土壌中動態試験.....	14
(5) 土壌表面光分解試験①.....	14
(6) 土壌表面光分解試験②.....	15
(7) 土壌吸着/脱着試験.....	15
2. 水中動態試験.....	16
(1) 加水分解試験.....	16
(2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）.....	16
3. 土壌残留試験.....	17
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	17
(1) 植物代謝試験.....	17
(2) 作物残留試験.....	21
(3) 後作物残留試験.....	21
(4) 家畜代謝試験.....	22
(5) 畜産物残留試験.....	23
(6) 推定摂取量.....	23

5. 動物体内動態試験	23
(1) ラット	23
6. 急性毒性試験等	31
(1) 急性毒性試験（経口投与）	31
(2) 一般薬理試験	32
7. 亜急性毒性試験	32
(1) 28日間亜急性毒性試験（ラット）①	32
(2) 28日間亜急性毒性試験（ラット）②	33
(3) 90日間亜急性毒性試験（ラット）①	34
(4) 90日間亜急性毒性試験（ラット）②	34
(5) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）①	35
(6) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）②	36
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	37
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	37
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	37
(3) 18か月間発がん性試験（マウス）	39
9. 神経毒性試験	40
(1) 急性神経毒性試験（ラット）	40
(2) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	40
10. 生殖発生毒性試験	41
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	41
(2) 発生毒性試験（ラット）①	42
(3) 発生毒性試験（ラット）②	43
(4) 発生毒性試験（ウサギ）①（用量設定試験）	43
(5) 発生毒性試験（ウサギ）②（用量設定試験）	44
(6) 発生毒性試験（ウサギ）③（用量設定試験）	44
(7) 発生毒性試験（ウサギ）④	45
11. 遺伝毒性試験	46
12. 経皮投与、吸入ばく露等試験	48
(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）	48
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	48
13. その他の試験	48
(1) 肝細胞腺腫の発生メカニズムに関する検討	48
(2) 子宮内膜腺癌の発生メカニズムに関する検討	50
(3) 28日間亜急性毒性試験（ラット、構造異性体間比較試験）	58
III. 安全性に係る試験の概要（代謝物）	60
1. 急性毒性試験等	60

(1) 急性毒性試験（経口投与、代謝物 Fs 及び Y）	60
2. 亜急性毒性試験	60
(1) 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 Fs、ラット）	60
(2) 90 日間亜急性毒性試験（代謝物 Fs、ラット）	61
(3) 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 Y、ラット）	61
3. 遺伝毒性試験（代謝物 Fs 及び Y）	62
 IV. 食品健康影響評価	 64
・別紙 1：代謝物/分解物略称	74
・別紙 2：検査値等略称	78
・別紙 3：作物残留試験成績（国内）	80
・別紙 4：作物残留試験成績（海外）	92
・別紙 5：後作物残留試験成績（海外）	101
・別紙 6：畜産物残留試験	102
・別紙 7：推定摂取量	103
・参照	105

＜審議の経緯＞

—第1版関係—

2011年	9月	7日	インポートトレランス設定の要請（小麦、大麦等）
2011年	10月	6日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安1006第14号）
2011年	10月	11日	関係書類の接受（参照1～78）
2011年	10月	13日	第403回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年	12月	26日	インポートトレランス設定の要請（バナナ）
2012年	1月	5日	関係書類の接受（参照79）
2012年	5月	16日	第17回農薬専門調査会評価第四部会
2012年	9月	27日	第86回農薬専門調査会幹事会
2012年	10月	15日	第449回食品安全委員会（報告）
2012年	10月	16日	から11月14日まで 国民からの意見・情報の募集
2012年	11月	19日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2012年	11月	26日	第455回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照80）
2013年	10月	22日	残留農薬基準告示（参照81）

—第2版関係—

2015年	2月	20日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（新規：はくさい、キャベツ等）
2015年	2月	27日	インポートトレランス設定の要請（かぼちゃ）
2015年	6月	23日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0623第1号）、関係書類の接受（参照82～106）
2015年	6月	30日	第567回食品安全委員会（要請事項説明）
2015年	8月	3日	第46回農薬専門調査会評価第四部会
2015年	9月	11日	第127回農薬専門調査会幹事会
2015年	9月	29日	第578回食品安全委員会（報告）
2015年	9月	30日	から10月29日まで 国民からの意見・情報の募集
2015年	11月	4日	農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2015年	11月	10日	第583回食品安全委員会（報告） （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照108）
2017年	2月	23日	残留農薬基準告示（参照109）

—第3版関係—

2017年	12月	25日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び
-------	-----	-----	----------------------------

- 基準値設定依頼（適用拡大：おうとう）
- 2018年 4月 18日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0418 第 22 号）、関係書類の接受（参照 110～113）
- 2018年 4月 24日 第 694 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2018年 6月 13日 第 160 回農薬専門調査会幹事会
- 2018年 6月 20日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2018年 6月 26日 第 702 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 114）
- 2019年 8月 5日 残留農薬基準値告示（参照 115）

—第 4 版関係—

- 2020年 10月 29日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：非結球レタス）
- 2022年 3月 23日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0323 第 1 号）、関係書類の接受（参照 116～130）
- 2022年 3月 29日 第 853 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2022年 4月 21日 第 16 回農薬第四専門調査会
- 2022年 5月 23日 農薬第四専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2022年 5月 31日 第 860 回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2012年 6月 30日まで)	(2015年 6月 30日まで)	(2017年 1月 6日まで)
小泉直子（委員長）	熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）	熊谷 進
野村一正	三森国敏（委員長代理）	吉田 緑
畑江敬子	石井克枝	石井克枝
廣瀬雅雄	上安平冽子	堀口逸子
村田容常	村田容常	村田容常

*：2011年 1月 13日から

(2018年 6月 30日まで)	(2021年 7月 1日から)
佐藤 洋（委員長）	山本茂貴（委員長）
山添 康（委員長代理）	浅野 哲（委員長代理 第一順位）
吉田 緑	川西 徹（委員長代理 第二順位）

山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

脇 昌子 (委員長代理 第三順位)
香西みどり
松永 和紀
吉田 充

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

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

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

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

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

(2014年3月31日まで)

・幹事会

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

上路雅子
永田 清
長野嘉介
本間正充

松本清司
山手丈至**
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)
赤池昭紀 (座長代理)
相磯成敏

津田修治
福井義浩
堀本政夫

山崎浩史
義澤克彦
若栗 忍

・評価第二部会

吉田 緑 (座長)
松本清司 (座長代理)
泉 啓介

栗形麻樹子
腰岡政二
根岸友恵

藤本成明
細川正清
本間正充

・評価第三部会

三枝順三 (座長)

小野 敦

永田 清

納屋聖人（座長代理） 浅野 哲	佐々木有 田村廣人	八田稔久 増村健一
・評価第四部会		
西川秋佳*（座長） 長野嘉介（座長代理*； 座長**）	川口博明 代田眞理子	根本信雄 森田 健
山手丈至（座長代理**） 井上 薫**	玉井郁巳	與語靖洋 *：2013年9月30日まで **：2013年10月1日から

(2016年3月31日まで)

・幹事会		
西川秋佳（座長） 納屋聖人（座長代理） 赤池昭紀 浅野 哲 上路雅子	小澤正吾 三枝順三 代田眞理子 永田 清 長野嘉介	林 真 本間正充 松本清司 與語靖洋 吉田 緑*
・評価第一部会		
上路雅子（座長） 赤池昭紀（座長代理） 相磯成敏 浅野 哲 篠原厚子	清家伸康 林 真 平塚 明 福井義浩	藤本成明 堀本政夫 山崎浩史 若栗 忍
・評価第二部会		
吉田 緑（座長）* 松本清司（座長代理） 小澤正吾 川口博明 栗形麻樹子	腰岡政二 佐藤 洋 杉原数美 根岸友恵	細川正清 本間正充 山本雅子 吉田 充
・評価第三部会		
三枝順三（座長） 納屋聖人（座長代理） 太田敏博 小野 敦	高木篤也 田村廣人 中島美紀 永田 清	中山真義 八田稔久 増村健一 義澤克彦
・評価第四部会		
西川秋佳（座長） 長野嘉介（座長代理） 井上 薫** 加藤美紀	佐々木有 代田眞理子 玉井郁巳 中塚敏夫	本多一郎 森田 健 山手丈至 與語靖洋 *：2015年6月30日まで **：2015年9月30日まで

(2018年3月31日まで)

- 幹事会

西川秋佳 (座長)	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人 (座長代理)	代田眞理子	林 真
浅野 哲	清家伸康	本間正充*
小野 敦	中島美紀	與語靖洋
- 評価第一部会

浅野 哲 (座長)	栗形麻樹子	平林容子
平塚 明 (座長代理)	佐藤 洋	本多一郎
堀本政夫 (座長代理)	清家伸康	森田 健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林 真	若栗 忍
- 評価第二部会

三枝順三 (座長)	高木篤也	八田稔久
小野 敦 (座長代理)	中島美紀	福井義浩
納屋聖人 (座長代理)	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友恵	義澤克彦
- 評価第三部会

西川秋佳 (座長)	加藤美紀	高橋祐次
長野嘉介 (座長代理)	川口博明	塚原伸治
與語靖洋 (座長代理)	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田 充

* : 2017年9月30日まで

(2020年3月31日まで)

- 幹事会

西川秋佳 (座長)	代田眞理子	本間正充
納屋聖人 (座長代理)	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田 健
浅野 哲	永田 清	與語靖洋
小野 敦	長野嘉介	
- 評価第一部会

浅野 哲 (座長)	篠原厚子	福井義浩
平塚 明 (座長代理)	清家伸康	藤本成明
堀本政夫 (座長代理)	豊田武士	森田 健
赤池昭紀	中塚敏夫	吉田 充*
石井雄二		
- 評価第二部会

松本清司 (座長)	栗形麻樹子	山手丈至
平林容子 (座長代理)	中島美紀	山本雅子
義澤克彦 (座長代理)	本多一郎	若栗 忍
小澤正吾	増村健一	渡邊栄喜

久野壽也

・評価第三部会

小野 敦 (座長)	佐藤 洋	中山真義
納屋聖人 (座長代理)	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏 (座長代理)	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学
腰岡政二		

・評価第四部会

本間正充 (座長)	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介 (座長代理)	川口博明	中島裕司
與語靖洋 (座長代理)	代田眞理子	西川秋佳
乾 秀之	高橋祐次	根岸友恵

* : 2018年6月30日まで

<食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿>

(2022年3月31日まで)

小野 敦 (座長)	小林健一	中山真義
佐藤 洋 (座長代理)	杉原数美	藤井咲子
石井雄二	高木篤也	本多一郎
太田敏博	永田 清	安井 学
楠原洋之		

(2022年4月1日から)

小野 敦 (座長)	楠原洋之	中山真義
佐藤 洋 (座長代理)	小林健一	納屋聖人
石井雄二	杉原数美	藤井咲子
太田敏博	永田 清	安井 学

<第17回農薬専門調査会評価第四部会専門参考人名簿>

太田敏博

<第86回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

小澤正吾 林 真

<第160回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

上路雅子 三枝順三 林 真

<第16回農薬第四専門調査会専門参考人名簿>

高木篤也 (国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター毒性部 主任研究官)

本多一郎 (前橋工科大学工学部情報・生命工学群教授)

要 約

ピラゾールカルボキサミド系殺菌剤である「イソピラザム」(CAS No. 881685-58-1)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第4版の改訂に当たっては、厚生労働省から、作物残留試験(サラダ菜及びリーフレタス)、下垂体プロラクチン及び視床下部チロシンヒドロキシラーゼに対する影響(ラット)、原体及び代謝物Fsの80週間混餌投与による子宮腺癌発現メカニズムに関する試験(ラット)、代謝物Fsの卵巣摘出雌ラットを用いた子宮肥大試験の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝(小麦、ぶどう等)、作物残留、家畜代謝(ヤギ及びニワトリ)、畜産物残留、動物体内動態(ラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、亜急性神経毒性(ラット)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、イソピラザム投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び肝臓(肝細胞肥大、重量増加、好酸性変異肝細胞巣等)に認められた。神経毒性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットの雌で肝細胞腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験では全て陰性の結果が得られており、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

2世代繁殖試験において、親動物に体重増加抑制の認められた用量で着床数の低下が認められた。

発生毒性試験(ラット)において、母動物に毒性の認められる用量で骨化遅延及び骨格変異が認められたが、奇形は認められなかった。一方、発生毒性試験(ウサギ)においては400 mg/kg 体重/日以上の高用量で小眼球が認められた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をイソピラザム(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の5.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.055 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、イソピラザムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の30 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.3 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：イソピラザム

英名：isopyrazam (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2 *syn*-異性体：3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N*-
[(1*RS*,4*SR*,9*RS*)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9-イソプロピル-1,4-
メタノナフタレン-5-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド及び
2 *anti*-異性体：3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N*-[(1*RS*,4*SR*,9*SR*)-
1,2,3,4-テトラヒドロ-9-イソプロピル-1,4-メタノナフタレン-5-イル]
ピラゾール-4-カルボキサミド

英名：*mixture of 2 syn-isomers* 3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-
[(1*RS*,4*SR*,9*RS*)-1,2,3,4-tetrahydro-9-isopropyl-1,4-
methanonaphthalen-5-yl]pyrazole-4-carboxamide and
2 *anti-isomers* 3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-[(1*RS*,4*SR*,9*SR*)-
1,2,3,4-tetrahydro-9-isopropyl-1,4-methanonaphthalen-5-yl]
pyrazole-4-carboxamide

CAS (No. 881685-58-1)

和名：3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N*-[1,2,3,4-テトラヒドロ-9-
(1-メチルエチル)-1,4-メタノナフタレン-5-イル]-1*H*ピラゾール
4-カルボキサミド

英名：3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*-[1,2,3,4-tetrahydro-9-
(1-methylethyl)-1,4-methanonaphthalen-5-yl]-1*H*pyrazole-
4-carboxamide

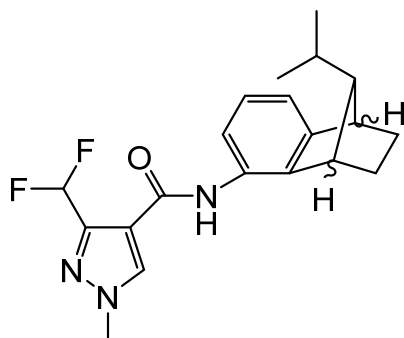
4. 分子式

C₂₀H₂₃F₂N₃O

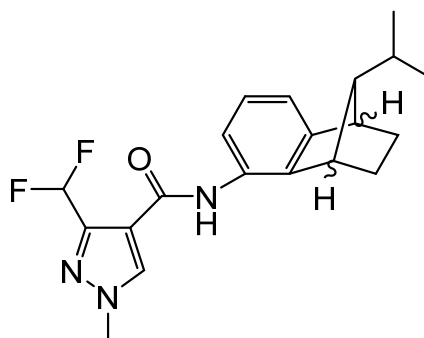
5. 分子量

359.4

6. 構造式



syn 体



anti 体

7. 物理的・化学的性状

融点	: 130°C (<i>syn</i> 体) 145°C (<i>anti</i> 体)
沸点	: 測定不能 (<i>syn</i> 体及び <i>anti</i> 体)
密度	: 1.33 g/cm ³ (19.5°C) (原体)
蒸気圧	: 5.6 × 10 ⁻⁷ Pa (25°C) (<i>syn</i> 体) 5.7 × 10 ⁻⁸ Pa (25°C) (<i>anti</i> 体)
外観(色調及び形状)、臭気	: 類白色粉末、無臭 (原体) 白色結晶性粉末、無臭 (<i>syn</i> 体) 白色結晶性粉末、無臭 (<i>anti</i> 体)
水溶解度	: 1.05 mg/L (25°C) (<i>syn</i> 体) 0.55 mg/L (25°C) (<i>anti</i> 体)
オクタノール/水分配係数	: log P _{ow} = 4.1 (25°C) (<i>syn</i> 体) log P _{ow} = 4.4 (25°C) (<i>anti</i> 体)
解離定数	: 測定不能 (pKa : <i>syn</i> 体及び <i>anti</i> 体)

8. 開発の経緯

イソピラザムは、1990 年代後半にシンジェンタ社 (スイス) によって開発されたピラゾールカルボキサミド系化合物に属する殺菌剤である。作用機構はミトコンドリアの電子伝達系のタンパク質複合体 II、すなわちコハク酸脱水素酵素を阻害することにより呼吸機能に影響を及ぼし、抗菌活性を示すものと考えられている。海外では EU 諸国、豪州、ニュージーランド等で登録されている。

第 4 版では、農薬取締法に基づく登録申請 (適用拡大 : 非結球レタス) がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験 [II. 1、2、4 及び 5] は、イソピラザムのピラゾール環の 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C]イソピラザム」という。）、イソピラザム *anti* 異性体のピラゾール環の 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[pyr- ^{14}C] *anti* イソピラザム」という。）及びフェニル基の全ての炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下[phe- ^{14}C]イソピラザムという。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からイソピラザムの濃度（mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 土壌中動態試験

(1) 好氣的土壌中動態試験①

[phe- ^{14}C]イソピラザム (*syn/anti* 比 = 73.4 : 26.6) を用いて、好氣的土壌中動態試験①が実施された。

試験の概要及び結果については表 1 に示されている。

好氣的土壌中におけるイソピラザムの主要分解経路はイソプロピル基の水酸化であった。マイナーな経路としてピラゾール環の *N* 脱メチル化が認められた。（参照 1、13）

表 1 好氣的土壌中動態試験①の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
0.17 mg/kg 乾土(125 g ai/ha 相当)、土壌水分ほ場容水量(pF 2.0)相当、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 、暗所、最長 369 日間インキュベート	壤土(英国)	Fs、Fa、Ls+La	592 日
	壤土(スイス)	Fs、Ls+La	121 日
	砂壤土(スイス)	Fs、Fa、Ls+La	349 日
	微砂質埴土(フランス)	Fs、Ls+La	231 日

(2) 好氣的土壌中動態試験②

[pyr- ^{14}C]イソピラザム (*syn/anti* 比 = 69.4 : 30.6) を用いて、好氣的土壌中動態試験②が実施された。

試験の概要及び結果については表 2 に示されている。

イソピラザムの主要分解経路はイソプロピル基の水酸化及びアミド結合の開裂であった。それらは更に分解され、無機化されて CO_2 が生成されるか、又は結合残留成分中に組み込まれた。（参照 1、14）

表 2 好氣的土壤中動態試験②の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
0.168 mg/kg 乾土(126 g ai/ha 相当)、土壌水分ほ場容水量(pF 2.0)相当、20±2℃、暗所、360 日間インキュベート	壤土(英国)	Fs、Y、 ¹⁴ CO ₂	40 日

(3) 好氣的土壤中動態試験③

[phe-¹⁴C]イソピラザム (*syn/anti* 比=69.7 : 30.3) を用いて、好氣的土壤中動態試験③が実施された。

試験の概要及び結果については表 3 示されている。(参照 1、15)

表 3 好氣的土壤中動態試験③の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
0.167 mg/kg 乾土(125 g ai/ha 相当)、土壌水分ほ場容水量(pF 2.0)相当、20±2℃、暗所、最長 361 日間インキュベート	砂質埴壤土(英国)、砂壤土(スイス、2種類)、微砂質埴壤土(フランス)	Fs、 ¹⁴ CO ₂	141~976 日

(4) 好氣的/嫌氣的土壤中動態試験

[pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn/anti* 比=69.4 : 30.6) を用いて、好氣的/嫌氣的土壤中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 4 に示されている。(参照 1、16)

表 4 好氣的/嫌氣的土壤中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
0.173 mg/kg 乾土(125 g ai/ha 相当)、土壌水分ほ場容水量(pF 2.0)相当、好氣的条件下で 20±2℃、暗所、30 日間インキュベート後、嫌氣的条件下で 20±2℃、暗所、90 日間インキュベート	砂質埴壤土(英国)	Fs、 ¹⁴ CO ₂	1 年以上

(5) 土壌表面光分解試験①

[pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn/anti* 比=70 : 30) を用いて、土壌表面光分解試験①が実施された。

試験の概要及び結果については表 5 に示されている。(参照 1、17)

表5 土壌表面光分解試験①の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期 ^a
131~142 g ai/ha、20±2℃、 光強度(乾燥土壌：36.7 W/m ² 、 湿土壌：36.0 W/m ²)、21日間 照射	壤土(英国): 乾燥土壌(風乾)	X、W(乾燥土壌)	42.0日 (198日)
	壤土(英国): 湿土壌(水分含量：pF 2.5)		—

・暗所対照区では[pyr-¹⁴C]イソピラザムは安定であった。

a：括弧内は東京（北緯35度）の春季自然太陽光換算値、—は算出されず。

(6) 土壌表面光分解試験②

[phe-¹⁴C]イソピラザム (*syn/anti* 比=73.7:26.3) を用いて、土壌表面光分解試験②が実施された。

試験の概要及び結果については表6に示されている。（参照1、18）

表6 土壌表面光分解試験②の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期 ^a
133~136 g ai/ha、20±2℃、光 強度：40.7 W/m ² 、21日間照射	壤土(スイス)	未同定画分(14種)	35.9日 (188日)

・暗所対照区では[pyr-¹⁴C]イソピラザムは安定であった。

a：括弧内は東京（北緯35度）の春季自然太陽光換算値

(7) 土壌吸着/脱着試験

① 海外土壌を用いた土壌吸脱着試験

イソピラザム (*syn/anti* 比=90.4:9.6、91.3:8.7) を用いた6種類の海外土壌 [砂質埴壤土(英国)、砂壤土(米国)、砂土(米国)、壤土(スイス)、微砂質埴土(米国)及び微砂質埴壤土(フランス)] における土壌吸脱着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表7に示されている。（参照1、19）

表7 土壌吸脱着試験の概要及び結果

供試土壌	K _{ads}	K _{ads oc}	K _{des}	K _{des oc}
砂質埴壤土(英国)、砂壤土(米国)、砂土(米国)、壤土(スイス)、微砂質埴土(米国)、微砂質埴壤土(フランス)	11.6~51.8	1,730~ 4,120	18.1~68.3	1,950~ 6,240

K_{ads}：Freundlichの吸着係数

K_{ads oc}：有機炭素含有率により補正した吸着係数

K_{des}：Freundlichの脱着係数

K_{des oc}：有機炭素含有率により補正した脱着係数

② 国内土壌を用いた土壌吸着試験

イソピラザムの *syn* 体及び *anti* 体を用いて、国内土壌 [壤土(栃木及び埼玉)] における土壌吸着試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 8 に示されている。(参照 82、105)

表 8 土壌吸着試験の概要及び結果

検体	供試土壌	K_{ads}	$K_{ads_{oc}}$
<i>syn</i> 体	壤土(栃木及び埼玉)	6.41~30.9	567~1,020
<i>anti</i> 体	壤土(栃木及び埼玉)	6.21~33.1	550~1,100

K_{ads} : Freundlich の吸着係数

$K_{ads_{oc}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数

2. 水中動態試験

(1) 加水分解試験

[pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn/anti* 比=91.3 : 8.7) を用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 9 に示されている。(参照 1、20)

表 9 加水分解試験の概要及び結果

試験条件	緩衝液	認められた分解物	推定半減期
0.32 mg/L、暗所 予備試験：49.7± 0.02°C、5 日間処理 本試験：25.3±0.1°C、 30 日間処理	pH 4(クエン酸緩衝液)	予備試験：検出されず	—
	pH 5(酢酸緩衝液)	予備試験：検出されず 本試験：検出されず	— —
	pH 7(リン酸緩衝液)	予備試験：検出されず 本試験：検出されず	— —
	pH 9(ホウ酸緩衝液)	予備試験：検出されず 本試験：検出されず	— —

— : 推定半減期は算出されなかった。

(2) 水中光分解試験 (緩衝液及び自然水)

[pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn/anti* 比=69.3 : 30.7) 及び[phe-¹⁴C]イソピラザム (*syn/anti* 比=73.4 : 26.6、72.6 : 27.4) を用いた、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 10 に示されている。

イソピラザムの主要分解経路は、アミド結合の開裂による分解物 X 及び W の生成、脱離したフェニル環の高極性化合物への分解であった。これらの分解物は最終的に ¹⁴CO₂ まで分解されるものと考えられた。(参照 1、21)

表 10 水中光分解試験の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 ^a
0.5 mg/L、25±2°C、30 日間光照射 光強度：リン酸緩衝液 25.2 W/m ² 、自然水 26.2～28.1 W/m ²	リン酸緩衝液 (pH 7)	W、X、 ¹⁴ CO ₂	54.3 日 (176 日)
	自然水 (英国、pH 7.37)	W、X、 ¹⁴ CO ₂	4.2～4.9 日 (15.2～16.4 日)

・暗所対照区では[pyr-¹⁴C]イソピラザムは安定であった。

a：括弧内は東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値

3. 土壌残留試験

イソピラザム並びに代謝物 Fs 及び Y を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 11 に示されている。（参照 1、83、105）

表 11 土壌残留試験の概要及び結果

試験	濃度 ^a	土壌	推定半減期	
			イソピラザム(<i>syn</i> 体)及びイソピラザム(<i>anti</i> 体)	イソピラザム(<i>syn</i> 体)、イソピラザム(<i>anti</i> 体)、代謝物 Fs 及び代謝物 Y
ほ場試験 (畑地状態)	873 g ai/ha	火山灰土・壤土 (茨城)	42.9 日	47.0 日
		沖積土・壤土 (高知)	12.5 日	14.0 日

a：18.7%フロアブル製剤が使用された。

4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

(1) 植物代謝試験

① 小麦

小麦（品種：Tybalt）に、[phe-¹⁴C]イソピラザム S (*syn/anti* 比=96.4 : 3.6)、[phe-¹⁴C]イソピラザム A (*syn/anti* 比=70.4 : 29.6) 又は[pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn/anti* 比=95.4 : 4.6) を 125 g ai/ha の用量で、BBCH31（第 1 節形成時）、BBCH39（止め葉が開く時期）及び BBCH69（開花終了時）にそれぞれ 1 回、計 3 回茎葉散布処理し、2 回目処理 13 日後（出穂始期～出穂終期）に茎葉を、最終処理 46～48 日後（成熟期）に玄麦及びわら（もみ殻を含む。）を採取して、植物代謝試験が実施された。

小麦試料中における残留放射能濃度は表 12 に、主要代謝物は表 13 に示されている。

最終処理後の総残留放射能はわらで多く認められ、玄麦では低かった。標識体や試料の違いにかかわらず、残留放射能の大部分は未変化のイソピラザムであり、代謝物では Fs、次いで G が多かった。このほか、わらでは代謝物 D、H 等が認

められたが、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 1、10）

表 12 小麦試料中における残留放射能濃度

標識体	試料	抽出前 総放射能	抽出後			
			抽出液		抽出残渣	
		mg/kg	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- ¹⁴ C] イソピラザム S	茎葉	7.09	6.46	98.9	0.065	1.0
	わら	20.8	21.6	96.1	0.855	3.8
	玄麦	0.058	0.050	89.5	0.0058	10.5
[pyr- ¹⁴ C] イソピラザム	茎葉	6.18	6.17	98.7	0.081	1.3
	わら	20.2	19.1	95.3	0.921	4.6
	玄麦	0.059	0.050	86.1	0.0079	13.9
[phe- ¹⁴ C] イソピラザム A	茎葉	4.75	4.91	99.5	0.025	0.5
	わら	14.1	13.0	97.0	0.414	3.1
	玄麦	0.031	0.0256	78.6	0.007	21.4

表 13 小麦試料中における主要代謝物

標識体	試料		抽出液						抽出 残渣
			イソピ ラザム	D	Fs	G	H	未同定	
[phe- ¹⁴ C] イソピラ ザム S	わら	mg/kg	15.5	0.472	1.64	0.652	0.495	2.67	0.855
		%TRR	68.7	2.1(1.6)	7.3(5.2)	2.9(2.3)	2.2(1.8)	11.9	3.8
	玄麦	mg/kg	0.037	ND	0.0007	ND	ND	0.0067	0.0058
		%TRR	65.6	ND	1.2	ND	ND	12	10.5
[pyr- ¹⁴ C] イソピラ ザム	わら	mg/kg	12.1	0.540	1.94	0.760	0.320	3.8(3.4)	0.921
		%TRR	60.7	2.7(2.4)	9.7(7.0)	3.8(3.4)	1.6(1.4)	2.40	4.6
	玄麦	mg/kg	0.030	ND	0.0008	0.0003	0.0013	0.010	0.0079
		%TRR	53.3	ND	1.4	0.5	2.4	17.7	14.4
[phe- ¹⁴ C] イソピラ ザム A	わら	mg/kg	8.56 ^{a, b}	0.241	1.02	0.374	0.201	1.95	0.414
		%TRR	64.0 ^{a, b}	1.8(1.6)	7.6(6.5)	2.8(2.2)	1.5(1.3)	14.6	3.1
	玄麦	mg/kg	0.021 ^a	ND	0.0004	0.0002	—	0.003	0.007
		%TRR	63.2 ^a	ND	1.3	0.5	—	8.4	21.4

()内の値は抱合体として検出された%TRR

ND: 検出されず

—: データなし

^a: *syn* 体、*anti* 体がともに存在したが、個別に定量できなかったため含量値として記載。

^b: LC/MS/MS により *syn/anti* 比を確認したところ、散布処理液との比較で大きな変化は認められなかった。

② ぶどう

ぶどう（品種：syrah）に、[phe-¹⁴C]イソピラザム（*syn/anti* 比=69.5 : 30.5）

及び[pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn/anti*比=69.1 : 30.9) を 400 g ai/ha の用量で 1 回茎葉散布処理し、処理 21 日後に成熟果房及び葉を採取して、植物代謝試験が実施された。

ぶどう試料中における残留放射能濃度は表 14 に示されている。

ぶどうの果実及び葉の放射能の大部分はアセトニトリル/水で抽出され、いずれの標識体においても大部分は未変化のイソピラザムであった（果実：89.4%TRR～90.3%TRR、葉：86.4%TRR～91.2%TRR）。果実中の主な代謝物として G 及び Ds の含量が最大 1.7%TRR、Fs が最大 1.4%TRR 認められた。10%TRR を超える代謝物は認められなかった。回収された未変化のイソピラザムの *syn/anti* 比は処理前と比較して大きな変化はなかった。（参照 1、11）

表 14 ぶどう試料中における残留放射能濃度

標識体	試料	抽出前	抽出後			
		総放射能	抽出液		抽出残渣	
		mg/kg	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- ¹⁴ C] イソピラザム	果実	0.156	0.126	98.2	0.002	1.8
	葉	11.0	10.8	98.5	0.187	1.7
[pyr- ¹⁴ C] イソピラザム	果実	0.147	0.145	98.6	0.002	1.4
	葉	3.77	3.70	98.3	0.068	1.8

③ レタス

レタス（品種：Mona）に、[phe-¹⁴C]イソピラザム (*syn/anti*比=69.7 : 30.3) 及び[pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn/anti*比=69.3 : 30.7) を 125 g ai/ha の用量で BBCH40 以前（播種 42 日後）、BBCH42（播種 53 日後）及び BBCH46（播種 63 日後）にそれぞれ 1 回、計 3 回茎葉散布処理し、最終処理 3 及び 14 日後に葉を採取して、植物代謝試験が実施された。

レタス葉における残留放射能濃度は表 15 に、代謝物は表 16 に示されている。

最終処理 14 日後の総残留放射能は 0.217～0.316 mg/kg であった。残留放射能の大部分はアセトニトリル/水で抽出され、いずれの標識体においても主成分は未変化のイソピラザムであった。10%TRR を超えて認められた代謝物は Fs（抱合体を含む。）であった。処理後経過日数に伴い、イソピラザムが減少し代謝物が増加する傾向が認められた。（参照 1、12）

表 15 レタス葉における残留放射能濃度

標識体	処理後 日数 (日)	抽出前 総放射能 mg/kg	抽出後			
			抽出相		抽出残渣	
			mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
[phe- ¹⁴ C] イソピラザム	3	1.61	1.51	96.9	0.048	3.1
	14	0.316	0.279	89.8	0.032	10.2
[pyr- ¹⁴ C] イソピラザム	3	1.47	1.48	96.4	0.054	3.5
	14	0.217	0.187	85.1	0.033	14.9

表 16 最終処理 14 日後のレタスにおける代謝物

標識体	[phe- ¹⁴ C] イソピラザム		[pyr- ¹⁴ C] イソピラザム	
	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR
イソピラザム	0.108	34.8	0.100	45.3
抽出相				
Ds+G	0.018(0.018)	5.8(5.8)	0.011(0.011)	4.7(4.7)
Da	0.005(0.005)	1.6(1.6)	0.002(0.002)	0.8(0.8)
Ls	0.002(0.002)	0.7(0.7)	0.002(0.002)	0.8(0.8)
Es	0.008(0.008)	2.6(2.6)	0.004(0.004)	1.9(1.9)
Fs	0.053(0.050)	17.1(16.2)	0.031(0.031)	14.1(14.1)
H	0.012(0.012)	4.0(4.0)	0.008(0.008)	3.7(3.7)
R	0.009(0.009)	2.8(2.8)	0.006(0.006)	2.8(2.8)
W	NA	NA	0.008(0.008)	3.7(3.7)
Y	NA	NA	0.002(0.002)	1.0(1.0)
極性糖抱合体	0.049	16.0	0.042	19.4
未同定	0.002	0.5	0.004	1.8
抽出残渣	0.032	10.2	0.033	14.8

()内は抱合体として検出されたものの値
NA : 分析せず

植物におけるイソピラザムの主要代謝経路は、イソプロピル基及びビシクロ環の水酸化並びに抱合体の生成であった。ほかにピラゾール環の *N*-脱メチル化や 2 つの芳香環を結ぶアミド結合の開裂も考えられた。

④ 後作物

[phe-¹⁴C]イソピラザム又は[pyr-¹⁴C]イソピラザムを 360 g ai/ha の用量で処理した土壤に、処理 30、90 及び 300 日後、レタス、小麦及びかぶを作付けして、未成熟及び成熟作物を採取して、植物代謝試験が実施された。

後作物における最大残留放射能濃度は表 17 に示されている。

イソピラザムは、処理 30 日後においてレタスに 13%TRR、かぶ(根)に 26%TRR ~34%TRR それぞれ認められたが、処理 90 日後には全ての作物で 3%TRR 以下となった。

代謝物は、Y（抱合体を含む。）がレタスで最大 35%TRR、小麦（茎葉）で 21.7%TRR、かぶ（葉）で最大 47%TRR、Fs（抱合体を含む。）が小麦において、茎葉で最大 18%TRR、乾草で最大 13.8%TRR、わらで最大 17.6%TRR 認められた。ほかに 10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 76、77）

表 17 後作物における最大残留放射能濃度 (mg/kg)

標識体	処理後日数 (日)	レタス	小麦(玄麦)	小麦(わら)	かぶ(葉)	かぶ(根)
[pyr- ¹⁴ C] イソピラ ザム	30	0.02	0.02	0.92	0.05	—
	90	0.03	0.02	0.88	0.05	0.02
	300	0.02	0.02	0.71	0.04	<0.01

—：データなし

(2) 作物残留試験

国内において、果実、野菜等を用いて、イソピラザム (*syn* 体及び *anti* 体) 並びに代謝物 Fs 及び Fa を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

イソピラザムの最大残留値は、最終散布 3 日後に収穫したサラダ菜（茎葉）で認められた 19.1 mg/kg であった。代謝物 Fs の最大残留値は、最終散布 14 日後に収穫したおうとう（果実）における 0.062 mg/kg であり、代謝物 Fa については全て定量限界 (0.005 mg/kg) 未満であった。

海外において、大麦、小麦、バナナ等を用いて、イソピラザム (*syn* 体及び *anti* 体) 並びに代謝物 Fs 及び Fa を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

イソピラザムの最大残留値は、最終散布 30 日後に収穫した大麦（玄麦）で認められた 0.504 mg/kg であった。代謝物 Fs の最大残留値は、最終散布 45 日後に収穫した小麦（玄麦）で認められた 0.056 mg/kg であり、代謝物 Fa については、全て定量限界 (0.005~0.006 mg/kg) 未満であった。（参照 1、22、84~100、105、111、112、117~119）

(3) 後作物残留試験

小麦の栽培中にイソピラザム (*syn/anti* 比=70 : 30) を 375 g ai/ha の用量で 3 回茎葉散布処理した土壌で、大麦、にんじん及びほうれんそうを栽培して、イソピラザム並びに代謝物 Fs 及び Y を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

結果は別紙 5 に示されている。

イソピラザムはにんじん（根部）で 0.01 mg/kg 認められたほかは、いずれの

作物においても定量限界 (0.01 mg/kg) 未満であった。可食部における代謝物 Fs の最大残留値は、散布 60 日後に植え付けした大麦 (玄麦) で認められた 0.031 mg/kg で、代謝物 Y の最大残留値は、散布 60 日後に植え付けしたほうれんそう で認められた 0.06 mg/kg であった。(参照 76、77)

(4) 家畜代謝試験

① ヤギ (原体)

泌乳ヤギ (品種不明) (3 匹) に、[pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn/anti* 比=95 : 5) 又は [phe-¹⁴C]イソピラザム (*syn/anti* 比=95 : 5 及び 70 : 30) を 29~45 mg/kg 乾燥飼料で経口投与して、家畜代謝試験が実施された。

乳汁中の総残留放射能は標識体や異性体比の違いにかかわらず投与開始 4 日目に定常状態になった。組織中の残留放射能は肝臓で 0.33~0.6 µg/g、腎臓で 0.14~0.19 µg/g であったほか、筋肉、脂肪及び乳汁では 0.04 µg/g 以下であった。代謝物 J が筋肉で最大 44%TRR (0.01 µg/g 未満)、肝臓で最大 17%TRR (0.1 µg/g)、腎臓で最大 25%TRR (0.04 µg/g)、乳汁で最大 32%TRR (0.02 µg/g)、それぞれ認められた。また、代謝物 G が肝臓で最大 21%TRR (0.13 µg/g) 認められた。

(参照 76)

② ヤギ (代謝物 Fs)

泌乳ヤギ (品種不明) (1 匹) に、ピラゾール環の炭素を ¹⁴C で標識した (標識位置の詳細不明) 代謝物 Fs を 19 mg/kg 乾燥飼料で 7 日間経口投与して、家畜代謝試験が実施された。

組織中の残留放射能は肝臓 (0.44 µg/g) や腎臓 (0.25 µg/g) を除いて 0.05 µg/g 以下であり、Fs は脂肪で最も多く (6.2%TRR、0.01 µg/g 未満)、その他の組織中では 1.5%TRR 以下であった。主要代謝物は J で筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳汁でそれぞれ最大 56%TRR、36%TRR、36%TRR、38%TRR 及び 33%TRR 認められた。(参照 76)

③ ニワトリ (原体)

産卵鶏 (品種不明) (15 羽) に、[pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn/anti* 比=95 : 5) 又は [phe-¹⁴C]イソピラザム (*syn/anti* 比=95 : 5 及び 70 : 30) を 11 mg/kg 乾燥飼料で 7 日間経口投与して、家畜代謝試験が実施された。

鶏卵の総残留放射能は投与 7 日目に定常状態になった。鶏卵も含めた組織中総残留放射能は肝臓 (0.12~0.16 µg/g) を除き 0.03 µg/g 以下であった。卵黄中のイソピラザムは 3.4%TRR~4.9%TRR (0.01 µg/g 未満)、代謝物 J は 6.6%TRR~12%TRR (0.01 µg/g 未満)、卵白ではイソピラザムは同定されず代謝物 J のみが 7%TRR~29%TRR (0.01 µg/g 未満) 認められた。脂肪組織における主な残留物はイソピラザムであった (5.9%TRR~18%TRR)。肝臓中のイソピラザム

及び代謝物 J は 1%TRR～2%TRR であった。(参照 76)

(5) 畜産物残留試験

泌乳牛(品種不明)(一群 3 匹)にイソピラザム (*syn/anti* 比=70 : 30) を 0.545、1.53 及び 5.09 mg/kg 体重/日(飼料中濃度 15、42 及び 140 mg/kg) で 28 日間投与して、イソピラザム及び代謝物 J を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 6 に示されている。

イソピラザムは最大で 0.17 µg/g (肝臓)、イソピラザム及び代謝物 J の含量値は最大で 2.0 µg/g (肝臓) 検出された。(参照 76)

(6) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験及び別紙 6 の畜産物残留試験成績に基づき、イソピラザム (*syn* 体及び *anti* 体) をばく露評価対象物質とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 18 に示されている(別紙 7)。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法からイソピラザム (*syn* 体及び *anti* 体) が最大の残留量を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。また、畜産物における推定摂取量の算定には、各試料の最大値を用いた。

表 18 食品中から摂取されるイソピラザムの推定摂取量

	国民平均 (体重 : 55.1 kg)	小児(1~6 歳) (体重 : 16.5 kg)	妊婦 (体重 : 58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重 : 56.1 kg)
摂取量 (µg/人/日)	429	265	474	469

5. 動物体内動態試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar Hannover ラット(一群雌雄各 13 匹)に、[pyr-¹⁴C]イソピラザムを 1 mg/kg 体重(以下[5.]において「低用量」という。)又は 75 mg/kg 体重(以下[5.]において「高用量」という。)で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表 19 に示されている。

両投与量群において、全血と血漿の薬物動態学的パラメータに明らかな差はなかった。

C_{max} 及び AUC は、ほぼ用量に相関して増加した。雌における C_{max} 及び AUC

は雄に比べ 1.3～2.5 倍高かった。雌で血漿からの消失がより速いことが示唆された。（参照 1、2）

表 19 全血及び血漿中薬物動態学的パラメータ

試料	全血				血漿			
	1 mg/kg 体重		75 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重		75 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (hr)	3	3	3	4	6	3	3	4
C _{max} (µg/g)	0.0750	0.126	6.31	12.2	0.0857	0.160	7.56	17.7
T _{1/2} (hr)	NC	4.81	8.68	6.21	NC	4.60	7.52	NC
AUC ₀₋₄₈ (hr・µg/g)	1.00	1.62	96.9	210	1.14	1.44	81.4	207
AUC _{0-∞} (hr・µg/g)	NC	1.67	98.7	211	NC	1.49	82.7	NC

NC：最終相が特定できず計算できなかった。

b. 吸収率

胆汁中排泄試験[5.(1)④b.]で得られた投与後 48 時間における尿、胆汁及びカーカス¹における放射能の合計から、イソピラザムの経口投与後 48 時間の吸収率は低用量で 63.7%～72.9%、高用量で 63.1%～71.4%と算出された。（参照 1、5）

② 分布

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 15 匹）に[pyr-¹⁴C]イソピラザムを低用量若しくは高用量で単回経口投与し、又は Wistar Hannover ラット（一群雄 21 匹）に[pyr-¹⁴C]イソピラザムを低用量で反復経口（14 日間）投与して、体内分布が検討された。また、尿及び糞中排泄試験[5.(1)④a.]に用いた動物を投与 168 時間後にと殺して、臓器及び組織中放射能濃度が測定された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 20 に示されている。

両投与量群とも雌で 96 時間後の残留放射能が雄より低い傾向が認められた。

168 時間後の残留放射能は全て 0.586 µg/g 以下であった。特定の臓器及び組織への残留傾向は認められなかった。（参照 1、3、4、8）

¹ 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

表 20 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

投与方法	投与量	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 96 時間後 ^b
単回経口	1 mg/kg 体重	雄	肝臓(0.551)、腎臓(0.310)、副腎(0.196)、血漿(0.088)	甲状腺(0.040)、肝臓(0.030)、副腎(0.013)、腎臓(0.012)、脂肪(腎周囲)(0.008)、膵臓(0.007)、カーカス(0.007)
		雌	肝臓(0.677)、腎臓(0.397)、副腎(0.356)、脂肪(腎周囲)(0.351)、膵臓(0.204)、卵巣(0.179)、甲腺(0.164)、心臓(0.145)、肺(0.132)、血漿(0.125)	卵巣(0.028)、副腎(0.019)、肝臓(0.015)、甲状腺及び脂肪(腎周囲)(0.012)、腎臓(0.007)、カーカス(0.007)
	75 mg/kg 体重	雄	肝臓(53.5)、腎臓(17.0)、甲状腺(16.1)、骨(14.1)、副腎(13.8)、カーカス(7.76)、脂肪(腎周囲)(7.20)、膵臓(6.62)、血漿(6.43)	肝臓(2.16)、腎臓(0.596)、脂肪(腎周囲)(0.584)、カーカス(0.482)、副腎(0.437)、膵臓(0.258)、全血(0.219)、甲状腺(0.190)、肺(0.149)、心臓(0.133)、血漿(0.126)
		雌	脂肪(腎周囲)(58.0)、肝臓(35.5)、副腎(28.2)、卵巣(23.7)、子宮(20.2)、膵臓(16.6)、腎臓(15.2)、肺(10.3)、カーカス(9.98)、血漿(9.94)	肝臓(0.579)、脂肪(腎周囲)(0.426)、卵巣(0.217)、カーカス(0.201)、副腎(0.113)、腎臓(0.105)、全血(0.082)、膵臓(0.072)
反復経口	1 mg/kg 体重/日	雄	/	肝臓(0.164)、腎臓(0.053)、カーカス(0.043)、全血(0.016)、副腎(0.016)、脾臓(0.012)、甲状腺(0.012)、肺(0.007)、骨(0.007)、血漿(0.0069)

a : 低用量群では投与 6 時間後、高用量群では投与 10 時間後

b : 反復経口投与のみ 72 時間後

/ : 記載なし

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験[5.(1)④a.]で採取された尿及び糞、胆汁中排泄試験[5.(1)④b.]で採取された胆汁、反復経口投与後の尿及び糞中排泄試験[5.(1)④d.]で採取された尿、糞及び胆汁並びに血中濃度推移試験[5.(1)①a.]で採取された血漿を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

血漿、尿、糞及び胆汁中における主要代謝物は表 21 に示されている。

また、胆汁中排泄試験（構造異性体間比較試験）[5.(1)④c.]で採取された尿及び胆汁を試料として代謝物同定・定量試験が実施された。

構造異性体間比較試験における尿及び胆汁中主要代謝物は表 22 に示されている。

未変化のイソピラザムは雌の血漿中及び雌雄の糞中に僅かに認められるのみであった。抱合体を含めて 25 種類の代謝物が検出された。

尿中では非抱合体が主であったが、雌では硫酸抱合体も認められた。胆汁中で

は大部分がグルクロン酸抱合体であった。糞中では雌では硫酸抱合体が多かったが、雄ではみられなかった。また、雌では *N*-脱メチル化反応、雄ではカルボン酸生成反応後の代謝物が多く認められた。

このような性差が認められたものの、ラットの主要代謝経路は試料、用量、異性体間及び投与回数にかかわらず同様で、①イソプロピル側鎖、及び/又はビシクロ環の水酸化、*N*-脱メチル化及び水酸基のカルボン酸への酸化、②生成した水酸基又はカルボキシル基のグルクロン酸又は硫酸抱合化であった。（参照 1、9）

表 21 血漿、尿、糞及び胆汁中における主要代謝物 (%TAR)

試験の種類	投与方法	投与量	性別	試料 (採取時間)	イソピ ラザム	代謝物
血中濃度 推移試験	単回 経口	1 mg/kg 体重	雄	血漿 (3 及び 6h)	ND	S(0.062)、U(0.013)
			雌	血漿 (3 及び 6h)	0.007	Ls(0.054)、N(0.046)、P(0.027)、 S(0.010)、M-sul(0.004)
		75 mg/kg 体重	雄	血漿 (3 及び 6h)	ND	S(5.07)、U(1.26)
			雌	血漿 (3 及び 6h)	0.989	Ls(10.1)、N(7.50)、M-sul(0.261)、 P(0.215)、S(0.106)
尿及び糞 中排泄試 験		1 mg/kg 体重	雄	尿 (0-48h)	ND	U(4.65)、T(2.84)、V(2.79)、I(2.37)、 S(1.51)、P(1.26)、I-glu(0.58)
				糞 (0-48h)	0.40	T(23.4)、P(10.1)、I(9.96)、K(8.08)、 Q(3.69)、U(3.43)、M(2.96)
			雌	尿 (0-48h)	ND	P(10.4)、M-sul(3.32)、P-sul(3.12)、 S(2.95)、I(2.72)、U(1.78)
				糞 (0-48h)	0.48	P-sul(16.2)、P(15.9)、I-sul(7.74)、 M(7.56)、B-sul(7.26)、I(2.40)
	75 mg/kg 体重	雄	尿 (0-48h)	ND	U(3.79)、V(1.98)、T(1.61)、 S(1.30)、P(0.97)、I(0.59)、 I-glu(0.56)	
			糞 (0-48h)	0.86	T(16.5)、I(12.1)、P (9.03)、S(7.74)、 U(7.60)、K (6.85)、M(3.84)	
		雌	尿 (0-48h)	ND	P(5.73)、M-sul(3.97)、P-sul(1.78)、 I(1.51)、U(1.23)、S(1.02)	
			糞 (0-48h)	1.37	M(21.8)、P(12.3)、P-sul(9.30)、 B-sul(8.60)、M-sul(4.51)、C(4.17)、 I-sul(3.83)	
胆汁中排 泄試験	1 mg/kg 体重	雄	胆汁 (0.5-24h)	ND	I-glu(13.5)、B-glu(11.9)、C(5.32)、 U(4.81)、D(4.77)、T(4.31)、 P-glu(3.76)	
		雌	胆汁 (0.5-24h)	ND	M-glu(20.9)、P-glu(9.11)、 B-glu(8.46)、I-glu(5.25)	
	75 mg/kg 体重	雄	胆汁 (1-48h)	ND	B-glu(27.8)、S-glu(7.42)、 M-glu(6.43)、I-glu(5.33)、D(4.05)、 P-glu(2.66)	
		雌	胆汁 (1-48h)	ND	M-glu(36.1)、B-glu(12.6)、 P-glu(6.63)、I-glu(2.75)	
尿及び糞 中排泄試 験	反復 経口	1 mg/kg 体重/日	雄	尿 (0-24h) ^a	ND	U(4.82)、D(3.14)、I(1.77)、V(1.75)、 T(1.37)、P(1.19)、I-glu(0.97)
				糞 (0-24h) ^a	ND	P(23.4)、I(17.2)、K(14.1)、Q(7.59)、 T(3.02)

ND：検出されず

-glu：グルクロン酸抱合体、-sul：硫酸抱合体

^a：最終投与（14 回目投与）後 0-24 時間

表 22 構造異性体間比較試験における尿及び胆汁中主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量	性別	試料	採取時間	イソピラザム	代謝物
[pyr- ¹⁴ C]イソピラザム	2 mg/kg 体重	雄	尿 ^a	0-48h	ND	U(2.84)、I(1.07)、P(0.78)、I-glu(0.64)、S(0.3)
			胆汁	1-48h	ND	B-glu(18.5)、I-glu(13.8)、U(4.53)、M-glu(4.36)、P-glu(3.09)
尿 ^a	0-48h		ND	P(4.64)、U(2.95)、V(2.61)、T(1.16)、I(1.02)、S(0.97)		
胆汁	1-48h		ND	S-glu(13.0)、B-glu(6.11)、T(4.96)、M-glu(3.49)、I-glu(2.37)、P-glu(2.37)		

ND：検出されず

-glu：グルクロン酸抱合体

^a：カニユーレ挿入下で採取された尿

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（雌雄各 4 匹）に、[pyr-¹⁴C]イソピラザムを低用量又は高用量で単回強制経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率は表 23 に示されている。

単回経口投与したイソピラザムの排泄経路及び速度に投与量及び性別による差は認められなかった。投与後 48 時間に 90%TAR 以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。（参照 1、3、7）

表 23 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	1 mg/kg 体重		75 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	19.6	27.1	13.3	17.5
糞	83.0	77.3	79.4	78.5
ケージ洗浄液	3.3	1.9	2.9	4.4
組織+カーカス ^a	<0.1	<0.1	0.1	<0.1
総回収率	106	106	95.7	100

^a：最終採取時点で採取した血液及び組織を含む。

b. 胆汁中排泄

胆管カニユーレを挿入した Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[pyr-¹⁴C]イソピラザムを低用量又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 24 に示されている。
 いずれの用量群及び雌雄とも排泄は速やかであり、主に胆汁中に排泄された。
 (参照 1、5)

表 24 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	1 mg/kg 体重		75 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	57.9	47.6	54.7	57.0
尿	14.9	15.9	7.3	13.6
糞	26.4	35.7	27.3	21.2
消化器+内容物	0.1	0.2	0.2	0.2
ケージ洗浄液	2.4	3.3	1.6	2.7
カーカス	0.1	0.2	1.1	0.8
総回収率	102	103	92.2	95.4

c. 胆汁中排泄（構造異性体間比較試験）

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹、高用量[pyr-¹⁴C]イソピラザム投与群の雌のみ 7 匹）に、[pyr-¹⁴C]イソピラザム又は [pyr-¹⁴C]antiイソピラザムを 2 mg/kg 体重又は高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 25 に示されている。

構造異性体間に吸収や排泄経路の顕著な差は認められなかった。投与量及び性別にかかわらず排泄は速やかであり、主に胆汁中に排泄された。（参照 1、6）

表 25 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	[pyr- ¹⁴ C]イソピラザム				[pyr- ¹⁴ C]antiイソピラザム			
	2 mg/kg 体重		75 mg/kg 体重		2 mg/kg 体重		75 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
胆汁	56.3	48.9	58.0	41.6	38.3	56.1	36.5	61.1
尿	15.4	26.0	7.6	7.0	22.1	12.2	16.3	15.9
糞	23.8	19.8	34.1	48.3	32.5	28.3	38.3	20.4
消化器+内容物	<0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0
ケージ洗浄液	1.1	1.5	1.2	1.8	3.5	2.1	3.2	1.3
カーカス	<0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.3	0.2	0.2
総回収率	96.8	96.4	101	98.7	96.6	99.1	94.5	98.8

d. 反復経口投与後の尿及び糞中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雄 3 匹）に [pyr-¹⁴C]イソピラザムを低用量で 14 日間反復経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

初回及び14回投与後24時間の尿及び糞中排泄率は表26に示されている。(参照1、8)

表26 投与後24時間の尿及び糞中排泄率(%TAR)

投与量	1 mg/kg 体重	
	1	14 ^a
尿	19.7	21.6
糞	47.9	88.6
ケージ洗浄液	2.51	2.89
総回収率	70.1	113

^a: 14回投与の値は、14日目に投与された放射能に対する割合として示されている。

e. 呼気中排泄

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各4匹）に[pyr-¹⁴C]イソピラザムを2.5 mg/kg 体重又は250 mg/kg 体重で単回経口投与して、呼気中排泄試験が実施された。

投与後48時間の尿、糞及び呼気中排泄率は表27に示されている。

イソピラザムの呼気中への排泄放射能は投与量及び雌雄の違いにかかわらず全て検出限界未満であり、48時間の総排泄量は0.05%TAR 未満であった。(参照1、7)

表27 投与後48時間の尿、糞及び呼気中排泄率(%TAR)

投与量	2.5 mg/kg 体重		250 mg/kg 体重		
	雄	雌	雄	雌	
尿	17.4	24.7	14.0	18.0	
糞	77.9	70.3	68.2	49.3	
呼気	CO ₂	<0.04	<0.04	<0.03	<0.04
	揮発性代謝物	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ケージ洗浄液	0.33	0.84	0.62	1.73	
消化管+内容物	0.51	1.51	3.39	6.14	
カーカス	0.14	0.20	0.31	0.71	
総回収率	96.3	97.6	86.6	75.9	

⑤ オートラジオグラフィー

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各4匹）に[pyr-¹⁴C]イソピラザムを2.5 mg/kg 体重又は250 mg/kg 体重で単回経口投与して、オートラジオグラフィーによる組織分布が検討された。

全身オートラジオグラフィーによる組織中放射能分布は、雌雄及び両投与量群で類似していた。放射能は投与後2時間で広く組織中に分布したが、48時間後

の残留放射能は極めて低く、その大部分は消化管及び胃で検出され、肝臓及び腎臓では低レベルであった。(参照 1、7)

6. 急性毒性試験等

(1) 急性毒性試験 (経口投与)

イソピラザム原体のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 28 に示されている。(参照 1、23~25)

表 28 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	syn/anti 比	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口 ^a	92.8 : 7.2	Wistar Hannover ラット 雌 1~3 匹 ^b	/	>2,000	175 mg/kg 体重 : 立毛 275 mg/kg 体重 : 立毛 2,000 mg/kg 体重 : 立毛、円背位、鎮静、 運動失調 死亡例なし
	69.7 : 30.3	Wistar Hannover ラット 雌 1~7 匹 ^b	/	推定値 2,000	175 mg/kg 体重 : 立毛 550 mg/kg 体重 : 立毛、鎮静、運動失 調、円背位 2,000 mg/kg 体重 : 立毛、鎮静、円背位、 低体温、腹臥位、横臥位、痙攣、胃の膨 満、十二指腸の水溶性内容物及び灰白色 内容物、空・回腸の内容物なし、死亡(5/7 例切迫と殺)
	100 : 0	Wistar Hannover ラット 雌 5 匹 ^b	/	>2,000	2,000 mg/kg 体重 : 立毛、円背位、鎮静、 運動失調 死亡例なし
	0 : 100	Wistar Hannover ラット 雌 1~3 匹 ^b	/	310	175 mg/kg 体重 : 立毛、円背位、鎮静、 運動失調 550 mg/kg 体重 : 立毛、円背位、腹臥 位、鎮静、死亡(3/3 例切迫と殺) 2,000 mg/kg 体重 : 腹臥位、運動失調、 死亡(1/1 例切迫と殺)
	50 : 50	Wistar Hannover ラット 雌 1~3 匹 ^b	/	310	175 mg/kg 体重 : 立毛、円背位、腹臥 位、鎮静、運動失調 550 mg/kg 体重 : 腹臥位、鎮静、運動 失調、死亡(3/3 例切迫と殺) 2,000 mg/kg 体重 : 立毛、腹臥位、運動 失調、死亡(1/1 例切迫と殺)

/ : 実施されず

a : 0.5%CMC 水溶液に懸濁

b : 上げ下げ法による評価

(2) 一般薬理試験

ラットを用いたイソピラザムの一般薬理試験が実施された。
結果は表 29 に示されている。(参照 101~103、105)

表 29 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
経系 中枢 神	一般状態 (Irwin 変法)	Wistar Hannover ラット	雄 6	0 ^a 、30、250、 2,000 (経口)	2,000	—	影響なし
循環 器系 呼吸 及び	呼吸数/1回換気 量/分時換気量、 収縮期/拡張期/平 均血圧、心拍数、 心電図	Wistar Hannover ラット (麻酔下)	雄 4	0 ^a 、30、250、 2,000 (十二指腸内)	250	2,000	2,000 mg/kg 体重投与 群：収縮期/拡張期/平 均血圧低下
腎 機能	尿検査、 Cre クリアラン ス	Wistar Hannover ラット	雌 6	0 ^a 、30、250、 2,000 (経口)	250	2,000	2,000 mg/kg 体重投与 群：浸透圧、Cre [§] 、蛋 白質 [§] 、Na [§] 、K [§] 、Cl、 Ca [§] 、P [§] 増加

注) 使用したイソピラザムの *syn/anti* 比は、全て 92.8 : 7.2

—：最小作用量は設定されなかった。

^a：溶媒として 0.5% CMC 水溶液が用いられた。

[§]：有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

7. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

Wistar Hannover ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌投与 [原体 (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) : 0、300、4,000 及び 8,000 ppm : 平均検体摂取量は表 30 参照] による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 30 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29.4	393	793
	雌	28.1	390	721

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において 4,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm (雄：29.4 mg/kg 体重/日、雌：28.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、36)

表 31 28 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm		・ GGT 及びカリウム増加
4,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 4 日以降) ・ 摂餌量減少[§](投与 1 週以降) ・ TG 減少 ・ 肝比²及び補正重量³増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 4 日以降) ・ 摂餌量減少[§](投与 1 週以降) ・ Ure、Chol 及びリン増加 ・ 肝比及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計処理は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

(2) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）②

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹、対照群 15 匹のうち 9 匹は投与 1 日目にと殺）を用いた混餌投与 [原体 (*syn/anti* 比=89 : 11) : 0、100、500 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 32 参照] による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、試験終了時に対照群及び 2,000 ppm 投与群の雌雄並びに 500 ppm 投与群の雌について、肝臓の総 P450 含量並びに EROD 及び PROD 活性が測定された。

表 32 28 日間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	9.1	46.1	175
	雌	9.6	48.1	191

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雌雄で総 P450 含量並びに EROD 及び PROD 活性の増加が、500 ppm 投与群の雌で PROD 活性の増加が認められ、肝薬物代謝酵素の誘導があることが示された。

本試験において 2,000 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等が、雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄 : 46.1 mg/kg 体重/日、雌 : 48.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、37)

² 体重比重量を比重量という (以下同じ。)

³ 最終体重を共変量として調整した平均値 (以下同じ。)

表 33 28 日間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ TG 減少 ・ Cre 及び CK 増加 ・ 肝絶対、比及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 11 日以降) ・ Ure 増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与〔原体 (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) : 0、300、1,500 及び 6,000 ppm : 平均検体摂取量は表 34 参照〕による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 34 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	21.3	106	463
	雌	23.8	118	484

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

本試験において 1,500 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：21.3 mg/kg 体重/日、雌：23.8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、34）

表 35 90 日間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 2~3 週) ・ 摂餌量減少(投与 1 週) ・ 食餌効率低下 ・ GGT 及び AST 増加 ・ CK 増加 ・ ナトリウム、クロール及びリン増加 ・ 胸腺絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 食餌効率低下 ・ Chol 増加 ・ GGT 及び ALT 増加 ・ ナトリウム及びクロール増加
1,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対、比及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ TG 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(1,500 ppm 投与群 : 投与 4 週以降、6,000 ppm 投与群 : 投与 2 週以降) ・ 摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ 肝比及び補正重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）②

構造異性体間の毒性発現を比較するため、Wistar Hannover ラット（一群雌雄

各 10 匹) を用いた混餌投与 [検体①: 原体 (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) 及び検体②: 原体 (*syn/anti* 比=69.7 : 30.3) : 0、100、250 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 36 参照] による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 36 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②の平均検体摂取量

検体	投与群	100 ppm	250 ppm	2,000 ppm
①	平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.30	20.3
		雌	9.87	24.1
②	平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.24	20.8
		雌	9.49	24.2

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

syn/anti 異性体比の異なる検体において、検体投与による影響は同様であり、毒性学的プロファイルに大きな差はなかった。

本試験において 2,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 250 ppm (検体①: 雄: 20.3 mg/kg 体重/日、雌: 24.1 mg/kg 体重/日、検体②: 雄: 20.8 mg/kg 体重/日、雌: 24.2 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、35)

表 37 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②で認められた毒性所見

投与群	検体①		検体②	
	雄	雌	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 肝及び甲状腺絶対、比及び補正重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与0~14日以降) 食餌効率低下 Chol 増加 Glob 増加 A/G 比低下 肝比及び補正重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 小葉中間帯肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> 肝比及び補正重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 小葉中間帯肝細胞空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制(投与0~14日以降) 食餌効率低下 肝比及び補正重量増加 小葉中心性肝細胞肥大 小葉中間帯肝細胞空胞化
250 ppm 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

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口投与 [原体 (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) : 0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日] による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

本試験において 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、38)

表 38 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
300 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・活動性の低下、異常行動(左右首振り/身震い)、ふらつき、異常発声(投与 2 及び/又は 3 日) ・運動失調、起立不能、緩慢なよろめき前進/後退、振戦、前肢反射の消失、攻撃性、興奮性(投与 2 日) ・体重増加抑制(投与 2 週以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・PLT 増加 ・Alb、TP 及び Chol 減少 ・肝(胆嚢を含む)比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 5 週以降) ・摂餌量減少(投与 5 週以降) ・TP、Chol 及びナトリウム減少 ・尿比重減少 ・肝(胆嚢を含む)絶対及び比重量増加[§]
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・肝(胆嚢を含む)絶対及び補正重量増加[§] 	<ul style="list-style-type: none"> ・ALP 増加 ・Alb 減少
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§：絶対重量に有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

(6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口投与 [原体 (*syn/anti* 比 = 69.7 : 30.3) : 0、10、30 及び 250 mg/kg 体重/日] による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

本試験において 250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、39)

表 39 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎(投与 3 日以降) ・異常行動(鎮静、散発的な後肢屈曲、運動失調、首振り及び眼瞼下垂)(投与 27 日以降) ・活動性の低下(投与 3 日) ・体重増加抑制(投与 1~2 週 : 1 匹) ・摂餌量減少(投与 1 週) 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎(投与 2 日以降) ・体重増加抑制(投与 1~2 週 : 1 匹) ・摂餌量減少(投与 1 週に減少傾向)
30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

8. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口投与 [原体 (*syn/anti* 比 = 92.8 : 7.2) : 0、25、100 及び 250 mg/kg 体重/日] による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 40 に示されている。

本試験において 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加が、更に雄では肝臓の絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、43)

表 40 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
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少(投与 1 週以降) ・ 網赤血球数減少 ・ GDH 及び ALT 増加 ・ TP 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少(投与 1 週)/体重増加抑制(投与 6 週以降) ・ 摂餌量減少(投与 1~3 週) ・ Alb 及び TP 減少
100 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重減少(投与 1 週)^a/体重増加抑制(投与 2 週以降)^b ・ ALP 増加 ・ Alb 減少 ・ 肝絶対[§]及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

§: 100 mg/kg 体重/日投与群では絶対重量に有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

a: 250 mg/kg 体重/日投与群では投与 1、3、5 週

b: 250 mg/kg 体重/日投与群では投与 2、4、6 週以降

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Wistar Hannover ラット (発がん群; 一群雌雄各 52 匹、慢性群; 中間と殺群雌雄各 12 匹) を用いた混餌投与 [原体 (*syn/anti* 比 = 92.8 : 7.2) : 0、100、500 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 41 参照] による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 41 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.5	27.6	174
	雌	6.9	34.9	233

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 42 に、子宮内膜腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度は表 43 に、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 44 にそれぞれ示されている。

検体投与に関連する腫瘍性病変として 3,000 ppm 投与群の雌で子宮内膜腺癌

及び肝細胞腺腫の発生頻度が増加した。3,000 ppm 投与群の雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加したが、前腫瘍性病変が認められていないことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

本試験において 500 ppm 以上投与群の雌雄で好酸性変異肝細胞巣等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄:5.5 mg/kg 体重/日、雌:6.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 1、44)

(肝細胞腺腫及び子宮内膜腺癌の発生に関するメカニズム試験は [13. (1) 及び (2)] 参照)

表 42 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 2 週以降)、摂餌量(投与 1 週以降)及び食餌効率低下 ・Hb 及び Ht 減少 ・Lym 及び Mon 減少 ・TG 減少 ・ALT 増加 ・小葉中心性肝細胞褐色色素沈着 ・腸間膜リンパ節洞赤血球増多症 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・後肢握力低下 ・Hb、Ht 及び RBC 減少 ・PLT 増加 ・Chol 増加及び Glu 減少 ・GGT 増加 ・ナトリウム、クロール、カルシウム、Cre 及び尿素増加
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・GGT 増加 ・小葉中心性肝細胞空胞化 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・好酸性変異肝細胞巣 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 4 週以降)^a 及び食餌効率低下 ・TG 減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・好酸性変異肝細胞巣 ・小葉中心性肝細胞褐色色素沈着 ・腎尿細管褐色色素沈着
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 3,000 ppm 投与群では投与 2 週以降

表 43 子宮内膜腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度

投与量	0 ppm	100 ppm	500 ppm	3,000 ppm
検査動物数	52	52	52	52
子宮内膜腺腫	1	0	1	0
子宮内膜腺癌	1 ^{**}	2	3	15 ^{##}

^{**} : p<0.01 (Peto 検定)

^{##} : p<0.01 (Fisher 検定)

表 44 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	100	500	3,000	0	100	500	3,000
投与量(ppm)	0	100	500	3,000	0	100	500	3,000
検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
肝細胞腺腫	1	0	0	3	0**	1	1	11##
肝細胞癌	0	0	0	1	0	0	0	1

** : p<0.01 (Peto 検定)

: p<0.01 (Fisher 検定)

(3) 18 か月間発がん性試験 (マウス)

C57BL/10J_fCD-1 マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌投与 [原体 (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) : 0、70、500 及び 3,500 ppm : 平均検体摂取量は表 45 参照] による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 45 18 か月間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与量		70 ppm	500 ppm	3,500 ppm
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.8	56.2	433
	雌	9.9	74.9	554

各投与群で認められた毒性所見は表 46 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

本試験において、3,500 ppm 投与群の雄で体重増加抑制等が、500 ppm 以上投与群の雌で小葉周辺性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雄で 500 ppm (56.2 mg/kg 体重/日)、雌で 70 ppm (9.9 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 1、45)

表 46 18 か月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
3,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・眼分泌物(投与 48 週以降) ・体重増加抑制(投与 2 週以降) ・食餌効率低下 ・肝(胆嚢を含む)比及び補正重量増加 ・小葉中間帯肝細胞肥大 ・鼻涙管炎症・滲出液 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 4 週以降) ・肝(胆嚢を含む)絶対、比及び補正重量増加 ・鼻腔・咽頭上皮内好酸性小体 ・涙腺マクロファージ褐色色素沈着 ・胆嚢上皮内好酸性小体 ・脾絶対、比及び補正重量減少 ・卵巣マクロファージ褐色色素沈着
500 ppm 以上	500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・食餌効率低下 ・小葉周辺性肝細胞肥大
70 ppm		毒性所見なし

9. 神経毒性試験

(1) 急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口投与〔原体（*syn/anti* 比=92.8 : 7.2） : 0、30、250 及び 2,000 mg/kg 体重〕による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 47 に示されているが、全て一過性であった。また、投与に関連した神経病理組織学的変化は認められなかった。

本試験において 250 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で活動低下等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg 体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 1、30）

表 47 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重		・摂餌量減少
250 mg/kg 体重以上	・活動低下 [§] 、立ち上がり回数減少 [§]	・活動低下 [§] 、衰弱、立ち上がり回数減少、横臥位 [§] ・よろめき歩行 [§] ・体重増加抑制 ・自発運動量(移動距離、中央部からの移動時間、立ち上がり回数)減少
30 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

§ : 有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

(2) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌投与〔原体（*syn/anti* 比=92.8 : 7.2） : 0、300、1,500 及び 6,000 ppm : 平均検体摂取量は表 48 参照〕による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 48 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	1,500 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20.3	98.0	382
	雌	24.9	114	468

本試験において、雄では検体投与による影響は認められず、雌では 6,000 ppm 投与群で体重増加抑制（投与 8 日以降）及び摂餌量減少（投与 1 週以降）が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 6,000 ppm（382 mg/kg 体重/日）、雌で 1,500 ppm（114 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 1、40）

10. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 26 匹）を用いた混餌投与〔原体 (*synlanti* 比=92.8 : 7.2) : 0、100、500 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は表 49 参照〕による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 49 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

性別		雄			雌		
投与群(ppm)		100	500	3,000	100	500	3,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	8.3	41.2	250	9.3	46.6	277
	F ₁ 世代	9.5	47.8	289	10.2	50.1	301

各投与群で認められた毒性所見は表 50 に示されている。

本試験において親動物で 500 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性/び慢性肝細胞肥大等が、児動物で 500 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の絶対、比及び補正重量増加が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は親動物で雌雄とも 100 ppm（P 雄：8.3 mg/kg 体重/日、P 雌：9.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：9.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：10.2 mg/kg 体重/日）、児動物で 100 ppm（P 雄：8.3 mg/kg 体重/日、P 雌：9.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：9.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：10.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。また、3,000 ppm 投与群において着床数の低下が認められたことから、繁殖能に対する無毒性量は 500 ppm（P 雄：41.2 mg/kg 体重/日、P 雌：46.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：47.8 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：50.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、46）

表 50 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	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 2 週以降） ・摂餌量減少（投与 1 週以降） ・食餌効率低下 ・肝絶対、比及び補正重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少（投与 3 週以降） ・食餌効率低下 ・肝絶対、比及び補正重量増加 ・脾絶対及び比重量減少 ・卵巣及び子宮絶対、比[§]及び補正重量減少 ・着床数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・肝絶対、比及び補正重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対、比及び補正重量増加 ・腎比及び補正重量増加 ・卵巣、子宮絶対、比及び補正重量減少 ・脾絶対及び比重量減少 ・着床数減少
	500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・甲状腺絶対、比及び補正重量増加 ・小葉中心性/び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 9~10 週）^a ・小葉中心性/び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性/び慢性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・小葉中心性/び慢性肝細胞肥大
	100 ppm	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	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・包皮分離遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対、比及び補正重量増加 ・膈開口遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対^{§§}、比及び補正重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制
	500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対^{§§}、比及び補正重量増加 	500 ppm 以下 毒性所見なし	500 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対^{§§}、比及び補正重量増加
	100 ppm	毒性所見なし			毒性所見なし

§：比重量に有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

§§：絶対重量に有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

a：3,000 ppm 投与群では投与 2 週以降

（2）発生毒性試験（ラット）①

Wistar Hannover ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 4~20 日に強制経口投与 [原体 (*syn/anti* 比=92.8:7.2) :0、20、75 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒:0.5%CMC 水溶液] して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 51 に示されている。

本試験において 75 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で妊娠子宮重量低下が、胎児で骨化遅延等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 1、47）

表 51 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
250 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺(2例：妊娠 19 日及び 20 日) ・体重減少(妊娠 5～6 日)/増加抑制(妊娠 7 日以降) ・摂餌量減少(妊娠 4～7 日以降) 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・骨化遅延(第 2、4、6 頸椎体、第 2 尾椎弓、手足骨格、第 4 頸椎弓) ・着床後胚死亡率増加 ・早期子宮内死亡率増加
75 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠子宮重量低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・骨化遅延(第 3、5 頸椎体及び頸椎歯突起)並びに剣状突起軟骨不完全増加 ・生存胎児数減少
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 発生毒性試験（ラット）②

Wistar Hannover ラット（一群妊娠雌 24 匹）の妊娠 4～20 日に強制経口投与 [原体 (*syn/anti* 比=69.7 : 30.3) : 0、20、75 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液] して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

本試験において、75 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が、胎児では低体重等が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児で 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 1、48)

表 52 発生毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・腹臥位(妊娠 4～18 日)、鎮静(妊娠 4～20 日)、立毛(妊娠 13～21 日) ・体重減少(妊娠 5～7 日) 	<ul style="list-style-type: none"> ・骨化遅延(第 5、6 胸骨分節、第 1、2 頸椎体、基節骨、中足骨) ・剣状突起軟骨分岐例の増加
75 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(妊娠 7 日以降)^a ・摂餌量減少(妊娠 4 日以降) 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・骨化遅延(距骨、第 3 頸椎体)
20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

^a : 200 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 8 日以降

(4) 発生毒性試験（ウサギ）①（用量設定試験）

ヒマラヤウサギ（一群雌 10 匹）の妊娠 4～27 日に強制経口投与 [原体 (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) : 0、100、200 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液] して、発生毒性試験が実施された。

400 mg/kg 体重/日投与群の胎児 5 例で心室中隔欠損が、また胎児 2 例で小眼球が認められ、うち 1 例では網膜皺壁、重度の後鼻孔狭窄等を伴っていた。

本試験において母動物では検体投与による影響は認められず、胎児で小眼球等が認められたことから、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 400 mg/kg 体重/

日、胎児で 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、49)

(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ② (用量設定試験)

ヒマラヤウサギ (一群雌 5 匹) の妊娠 4~27 日に強制経口投与 [原体 (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) : 0、600、800 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液] して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 53 に示されている。

検体投与群の胎児に小眼球が認められ、病理組織学検査では、小眼球が認められた全例に網膜異形成、脈絡膜低形成、後水晶体線維配列異常又は水晶体胞遺残のいずれかが観察された。同様の所見は肉眼的に小眼球が認められなかった胎児にも観察された。対照群では肉眼的に小眼球が認められなかった 1 例の胎児に軽度の片側性網膜異形成が観察されたのみであったことから、検体投与の影響と考えられた。

本試験において、母動物では検体投与による影響は認められず、600 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児で小眼球が認められたことから、無毒性量は母動物で本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日、胎児では 600 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 1、50)

表 53 発生毒性試験 (ウサギ) ②で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	1,000 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・四肢の屈曲又は回転異常を有する腹数の増加、変異胎児数増加(冠状縫合線の異常 [§] 、前頭骨及び頭頂骨の癒合 [§] 、頭頂骨不規則骨化 [§])
800 mg/kg 体重/日以上		
600 mg/kg 体重/日以上		・小眼球 ・網膜異形成 ・脈絡膜低形成 ・後水晶体線維の配列異常 ・水晶体胞遺残

§ : 有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ③ (用量設定試験)

NZW ウサギ (一群雌 10 匹) の妊娠 7~28 日に強制経口投与 [原体 (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) : 0、400、700 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液] して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 54 に示されている。

400 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物それぞれ 1 例で摂餌量減少に伴い著しく体重が減少したため、切迫と殺された。また、400 及び 700 mg/kg 体重

/日投与群でそれぞれ 1 例が流産し、これらの動物においても体重減少が認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児に認められた小眼球は、有意差は認められなかったが、試験施設の背景値を上回る頻度で出現したことから、検体投与の影響と判断した。

本試験において 400 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で肝臓の絶対及び比重量増加等が、1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で低体重等が認められたことから、無毒性量は母動物で 400 mg/kg 体重/日未満、胎児で 700 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、51)

表 54 発生毒性試験（ウサギ）③で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺(1 例：妊娠 21 日) ・早期胚吸収率増加 ・BUN 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・着床後胚死亡率増加[§] ・低体重 ・外表奇形(小眼球[§]) ・内臓変異(虹彩周囲出血) ・眼の赤色化又は暗赤色域 ・胆嚢小型化発現頻度増加
700 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・流産(1 例：妊娠 25 日) ・体重減少(妊娠 9 日以降)/体重増加抑制(妊娠 23 日以降)^a ・摂餌量減少(妊娠 7 日以降) ・肝細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞空胞化 ・肝細胞グリコーゲン空胞化減少 	700 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
400 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺(1 例：妊娠 23 日) ・流産(1 例：妊娠 25 日) ・GGT 上昇 ・肝絶対及び比重量増加[‡] 	

§：有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

‡：比重量の統計処理は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

a：1,000 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 21 日以降

(7) 発生毒性試験（ウサギ）④

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 7～28 日に強制経口投与 [原体 (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) : 0、30、150 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液] して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 55 に示されている。

500 mg/kg 体重/日投与群の母動物 1 例が妊娠 24 日に死亡した。

500 mg/kg 体重/日投与群の胎児にみられた小眼球については、1 例のみの発現であるものの、発生毒性試験（ウサギ）③ [10. (6)] においても、1,000 mg/kg 体重/日投与群で発現頻度増加が認められていることから、検体投与との関連性は否定できないと考えられた。

本試験において 150 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で肝細胞肥大等が、500 mg/kg 体重/日投与群の胎児で小眼球等が認められたことから、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、52）

表 55 発生毒性試験（ウサギ）④で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡(1 例：妊娠 24 日) ・ 摂餌量減少(妊娠 7 日以降) ・ 小葉中心性肝細胞空胞化(軽微～中等度) ・ 肝細胞グリコーゲン空胞化減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 低体重 ・ 外表奇形(小眼球)
150 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加[§] ・ 肝細胞肥大 	150 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
30 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

§：比重量の統計処理は実施されていないが、検体投与の影響と判断した。

発生毒性試験（ウサギ）①～④ [10. (4)～(7)] で認められた所見には系統による差はなかったことから、発生毒性試験（ウサギ）における無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児で 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。400 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児において、小眼球が認められた。なお、発生毒性試験（ウサギ）①で認められた心室中隔欠損の増加は②～④の試験では再現されなかったことから、毒性影響とは判断しなかった。

1 1. 遺伝毒性試験

イソピラザム原体の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ラットを用いた *in vivo/in vitro* 肝 UDS 試験及びラットの骨髄細胞を用いた小核試験が実施された。

結果は表 56 に示されている。

全て陰性であったことから、イソピラザムに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 1、53～61）

表 56 遺伝毒性試験概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 ^a	<i>Escherichia coli</i> (WP2/pKM101 及び WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株) <i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 及び TA1537 株)	1 回目：100～5,000 µg/プレート (+/-S9)(プレート法) 2 回目：5～5,000 µg/プレート (-S9)(プレート法)、100～5,000 µg/プレート(+S9)(プレインキュベーション法)	陰性
	復帰突然変異試験 ^b	<i>E. coli</i> (WP2/pKM101 及び WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株) <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 及び TA1537 株)	1 回目：3～5,000 µg/プレート (+/-S9)(プレート法) 2 回目：10～5,000 µg/プレート (+/-S9)(プレインキュベーション法)	陰性
	復帰突然変異試験 ^c	<i>E. coli</i> (WP2/pKM101 及び WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株) <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535 及び TA1537 株)	1 回目：3～5,000 µg/プレート (+/-S9)(プレート法) 2 回目：3～5,000 µg/プレート (+/-S9)(プレインキュベーション法)	陰性
	遺伝子突然変異試験 ^a	マウスリンフォーマ (L5178Y <i>tk</i> ⁺) 細胞	1 回目：0.63～30 µg/mL(-S9)、2.5～50 µg/mL(+S9) 2 回目：1～20 µg/mL(-S9)、5.5～30 µg/mL(+S9) 3 回目：2～25 µg/mL(-S9)、15～40 µg/mL(+S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 ^b	マウスリンフォーマ (L5178Y <i>tk</i> ⁺) 細胞	1 回目：2.8～44.0 µg/mL(-S9)、5.5～88.0 µg/mL(+S9) 2 回目：0.7～44.0 µg/mL(-S9)、5.5～88.0 µg/mL(+S9)	陰性
	染色体異常試験 ^a	ヒト末梢血リンパ球細胞	1 回目：20～40 µg/mL(-S9)、20～50 µg/mL(+S9) 2 回目：10～20 µg/mL(-S9)、20～50 µg/mL(+S9) 処理時間：3 又は 20 時間	陰性
	染色体異常試験 ^b	ヒト末梢血リンパ球細胞	1 回目：16.9～51.7 µg/mL(-S9)、29.6～90.5 µg/mL(+S9) 2 回目：3.0～16.0 µg/mL(-S9)、25.0～75.0 µg/mL(+S9) 処理時間：4 又は 22 時間	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS 試験 ^a	Wistar Hannover ラット (一群雄 3 匹)(培養肝細胞)	2,000 mg/kg 体重(強制単回経口投与、媒体：0.5%CMC 水溶液、肝細胞調製：2 又は 16 時間後)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ^a	Wistar Hannover ラット (一群雄 5 匹)(骨髓細胞)	2,000 mg/kg 体重(強制単回経口投与、媒体：0.5%CMC 水溶液、標本作成：24 又は 48 時間後)	陰性

注) +/- S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
使用された原体の異性体比

^a : *syn/anti* 比=92.8 : 7.2、^b : *syn/anti* 比=69.7 : 30.3、^c : *syn/anti* 比=86.2 : 13.8

1 2. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

イソピラザム原体のラットを用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 57 に示されている。（参照 1、26、27）

表 57 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	<i>syn/anti</i> 比	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経皮 ^a	92.8 : 7.2	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^b	92.8 : 7.2	Wistar Hannover ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		被毛湿潤、鼻周囲の汚れ、血涙、 流涎、呼吸異常音 死亡例なし
			>5.28	>5.28	

^a : 最小量の蒸留水でペーストにして腹部皮膚に 24 時間閉塞貼付

^b : Aerosil 添加、4 時間鼻部ばく露

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

イソピラザム原体の NZW ウサギを用いた眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、軽度な眼刺激性が認められたが、皮膚刺激性は認められなかった。

CBA マウスを用いた皮膚感作性試験（局所リンパ節試験法）が実施され、イソピラザムは皮膚感作性を示すと判断された。（参照 1、31～33）

1 3. その他の試験

(1) 肝細胞腺腫の発生メカニズムに関する検討

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）[8.(2)]において認められた肝細胞腺腫の発生機序解明の目的で、以下のメカニズム試験が実施された。

① ラットを用いた飼料混入投与による 14 日間作用機序解明試験

Wistar Hannover ラット（一群雌 30 匹）を用いた 14 日間混餌投与 [原体 (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) : 0、500 及び 3,000 ppm : 平均検体摂取量は 0、58 及び 327 mg/kg 体重/日] による作用機序解明試験が実施された。

500 及び 3,000 ppm 投与群で肝臓の絶対重量増加及び補正重量増加傾向が認められた。また、肝臓の総 P450 含量並びに PROD 及び EROD 活性が増加した。

3,000 ppm の 3 日間投与群で肝細胞有糸分裂像の増加、7 日間及び 14 日間投与群で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。また、肝細胞の BrdU 標識細胞数 (S 期標識指数) は、3,000 ppm の 3 日間投与群で有意に増加し、有糸分裂像の増加を裏付けた。(参照 1、68)

② ラット培養肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討 (*in vitro*)

Wistar Hannover ラット雌から得られた単離肝細胞を用いて作成した初代肝細胞単層プレートに、イソピラザム (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) を 1、3、10、30、65 又は 100 µmol/L (溶媒 : 0.5%DMSO) の濃度で 96 時間処理して、P450 活性及び細胞増殖の誘導能が検討された。陽性対照として PB [10、100 及び 1,000 µmol/L (溶媒 : 0.5%DMSO)] が用いられた。

細胞内 ATP 量測定の結果、65 及び 100 µmol/L 処理区において、顕著な細胞毒性が認められたことから、当該処理区は解析には用いられなかった。

イソピラザム処理により、肝細胞 BrdU 標識細胞数の増加並びに PROD 及び BROD 活性の上昇が認められたことから、イソピラザムは PB と同様にラット肝細胞中の P450 (CYP2B) を誘導し、細胞増殖活性を有すると考えられた。(参照 1、69)

③ ヒト培養肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討 (*in vitro*)

ヒト (57 歳女性) から得られた凍結肝細胞を用いて作成した初代肝細胞単層プレートに、イソピラザム (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) を 1、3、10、30、65 又は 100 µmol/L (溶媒 : 0.5%DMSO) の濃度で 96 時間処理して、P450 活性及び細胞増殖の誘導能が検討された。陽性対照として PB [10、100 及び 1,000 µmol/L (溶媒 : 0.5%DMSO)] が用いられた。

細胞内 ATP 量測定の結果、65 及び 100 µmol/L 処理区において、顕著な細胞毒性が認められたことから、当該処理区は解析には用いられなかった。

イソピラザム処理は、細胞増殖及び PROD 活性に影響を及ぼさず、BROD 活性を上昇させたことから、イソピラザムは、PB と同様にヒト肝細胞中の P450 (CYP2B 又は CYP3A) を誘導するが、細胞増殖活性は有さないと考えられた。(参照 1、70)

④ ラット培養肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討 (代謝物 Fs) (*in vitro*)

Wistar Hannover ラット雌から得られた単離肝細胞を用いて作成した初代肝細胞単層プレートに、代謝物 Fs を 1、3、10、30、100 又は 500 µmol/L (溶媒 : 0.5%DMSO) の濃度で 96 時間処理して、P450 活性及び細胞増殖の誘導能が検討された。陽性対照として PB [10、100 及び 1,000 µmol/L (溶媒 : 0.5%DMSO)] が用いられた。

細胞内 ATP 量測定又は顕微鏡検査の結果、100 及び 500 $\mu\text{mol/L}$ 処理区において、顕著な細胞毒性が認められたことから、当該処理区は解析には用いられなかった。

代謝物 Fs 処理により、PROD 及び BROD 活性の増加並びに肝細胞 BrdU 標識率の増加が認められたことから、代謝物 Fs は、PB と同様にラット培養肝細胞において PROD (CYP2B) 及び BROD (CYP2B/3A) 活性を誘導し、細胞増殖活性を有すると考えられた。(参照 117、120)

⑤ ヒト培養肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討(代謝物 Fs) (*in vitro*)

ヒト (57 歳女性) から得られた肝細胞を用いて作成した初代肝細胞単層プレートに、代謝物 Fs を 1、3、10、30、100 又は 500 $\mu\text{mol/L}$ (溶媒 : 0.5%DMSO) の濃度で 96 時間処理し P450 活性及び細胞増殖の誘導能が検討された。陽性対照として PB [10、100 及び 1,000 $\mu\text{mol/L}$ (溶媒 : 0.5%DMSO)] が用いられた。

細胞内 ATP 量測定の結果、100 及び 500 $\mu\text{mol/L}$ 処理区において、顕著な細胞毒性が認められたことから、当該処理区は解析には用いられなかった。

代謝物 Fs 処理により、PROD 及び BROD 活性の増加が認められたが、BrdU 標識率には影響は認められなかったことから、代謝物 Fs は、ヒト肝細胞において PROD (CYP2B) 及び BROD (CYP2B/3A) 活性を誘導するが、細胞増殖活性は有さないと考えられた。(参照 117、121)

<肝細胞腺腫の発生メカニズムに関する試験結果のまとめ>

イソピラザム投与による CYP2B の誘導は、PB による CYP の誘導パターンと一致しており、PB と同様のメカニズムでラットの肝細胞腺腫を発生させたと考えられた。

(2) 子宮内膜腺癌の発生メカニズムに関する検討

2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) [8.(2)]において認められた子宮内膜腺癌の発生機序解明の目的で、以下のメカニズム試験が実施された。

① 卵巣摘出雌ラットを用いた子宮肥大試験

卵巣を摘出した Wistar Hannover 成熟ラット (一群雌 6 匹) にイソピラザム (*syn/anti* 比 = 92.8 : 7.2) を 3 日間強制経口投与 (原体 : 0 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC-Na 水溶液) して、イソピラザムの子宮におけるエストロゲン様活性を調べる目的で子宮肥大試験が実施された。陽性対照として 17 α -エチニルエストラジオールが用いられた。

イソピラザム投与により、摂餌量減少及び体重減少傾向が認められたが、子宮の絶対及び比重量には影響を及ぼさなかったことから、イソピラザムはエストロ

ゲン様活性を有さないと考えられた。(参照 1、71)

② 卵巣摘出雌ラットを用いた子宮肥大試験 (代謝物 Fs)

卵巣を摘出した Wistar Hannover 成熟ラット (一群雌 6 匹) に 3 日間強制経口投与 (代謝物 Fs : 0、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% CMC 水溶液) して、代謝物 Fs のエストロゲン様活性を調べる目的で子宮肥大試験が実施された。陽性対照として 17 α -エチニルエストラジオールが用いられた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群において、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、いずれの投与群においても子宮の絶対及び比重量には影響を及ぼさなかったことから、代謝物 Fs はエストロゲン様活性を有さないと考えられた。(参照 117、122)

③ ヒト培養細胞を用いたエストロゲン α 受容体転写活性化試験 (*in vitro*)

ヒト (hER α -HeLa-9903⁴) 細胞培養プレートにイソピラザム (*syn/anti* 比 = 92.8 : 7.2) を 10⁻⁵~10⁻¹² mol/L の 8 濃度 (溶媒 : DMSO) で処理し、24 時間培養して、イソピラザムの *in vitro* におけるヒト由来エストロゲン受容体 α (ER α) への結合による遺伝子転写活性化能の有無が検討された。陽性対照として 17 β -エチニルエストラジオールが用いられた。

イソピラザムはいずれの用量においても ER α 転写活性を示さず、*in vitro* においてエストロゲン受容体作用を有しないものと考えられた。(参照 1、72)

④ 肝臓及び子宮における 17 β -エストラジオールの代謝に対する影響

ラットを用いた飼料混入投与による 14 日間作用機序解明試験 [13. (1)①] の対照群、500 ppm 投与群及び 3,000 ppm 投与群における肝臓及び子宮サンプルを用いて、肝臓及び子宮における 17 β -エストラジオール代謝に対する影響が検討された。肝臓についてはミクロソーム画分に 17 β -エストラジオールを 5 又は 100 μ mol/L の濃度で処理し、2-ヒドロキシエストラジオール及び 4-ヒドロキシエストラジオール濃度が測定された。子宮については全 RNA を抽出し、CYP1B1 mRNA レベルが測定された。

肝臓においては、イソピラザム投与群について対照群に比べて 2-ヒドロキシエストラジオール濃度は 2.4~3.4 倍、4-ヒドロキシエストラジオール濃度は 1.7~2.3 倍の増加を示した。

子宮における CYP1B1 mRNA レベルは、500 ppm 投与群で 4.8 倍及び 3,000 ppm 投与群で 1.8 倍の増加であったが、個体間のばらつきが大きかった。

⁴ ヒト HeLa-細胞にヒトエストロゲン α 受容体及びルシフェラーゼアッセイ用コンストラクト (アフリカツメガエルのピテロジェニン遺伝子由来のエストロゲン応答配列 (ERE) の下流にマウスメタロチオネイン遺伝子の TATA ボックス配列及びホタルルシフェラーゼ遺伝子を連結した遺伝子配列) を組み込んだ細胞。

以上の結果から、イソピラザム投与により肝臓における 17 β -エストラジオールから 2-ヒドロキシエストラジオール及び 4-ヒドロキシエストラジオールへの代謝誘導が示唆された。一方、子宮における CYP1B1 mRNA レベルについては、用量相関性が認められず、個体間のばらつきも大きかったことから、イソピラザム投与との関連性は不明であった。（参照 117、123）

⑤ 下垂体プロラクチン及び視床下部チロシンヒドロキシラーゼに対する影響

ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 [8.(2)]において採取された雌ラットの下垂体前葉（対照群及び 3,000 ppm 投与群）及び視床下部（対照群並びに 500 及び 3,000 ppm 投与群）のホルマリン固定パラフィン包埋組織を用いて、免疫組織化学的検査及び *in situ*ハイブリダイゼーション検査により、下垂体前葉におけるプロラクチン及び視床下部におけるチロシンヒドロキシラーゼへの影響が検討された。

下垂体前葉におけるプロラクチン蛋白の発現は、腫瘍領域及び非腫瘍領域のいずれにおいても対照群と 3,000 ppm 投与群の間で差が認められなかった。

視床下部におけるチロシンヒドロキシラーゼの蛋白発現及び mRNA レベルの検査結果は表 58 に示されている。

視床下部では、弓状核を含む領域並びに弓状核及び正中隆起を含む領域におけるチロシンヒドロキシラーゼ蛋白発現の増加、チロシンヒドロキシラーゼの mRNA レベルの増加が認められた。（参照 117、124）

表 58 視床下部におけるチロシンヒドロキシラーゼの蛋白発現及び mRNA レベルの検査結果

検査項目	領域	投与群		
		0 ppm	500 ppm	3,000 ppm
蛋白	弓状核を含む領域	2,690 \pm 2,120	4,700 \pm 3,750	4,880 \pm 2,890*
	弓状核及び正中隆起を含む領域	3,740 \pm 4,420	10,700 \pm 7,210**	8,860 \pm 5,350**
mRNA	弓状核を含む領域	1,020 \pm 949	2,530 \pm 1,510**	3,780 \pm 2,370**
	弓状核及び正中隆起を含む領域	1,110 \pm 1,170	2,650 \pm 1,490**	4,100 \pm 2,640**

注) 数字は DAB 陽性範囲 (μm^2) (DAB でチロシンヒドロキシラーゼを検出)

* : p<0.05、** : p<0.01 (Student の t 検定)

⑥ ドーパミン輸送体の結合能に対する影響 (*in vitro*)

導入したヒトドーパミン輸送体遺伝子 (DAT1) が安定的に発現しているチャイニーズハムスター卵巣細胞 (CHO-S) 由来の組換えヒトドーパミン輸送体を用いて、イソピラザム (*syn/anti* 比 = 89.5 : 6.9、処理濃度 : 3、10、30 及び 100

μmol/L、溶媒：1%DMSO) のドーパミン輸送体結合能が検討された。結合能は、ドーパミン輸送体リガンドである BTCP の ³H 標識体(以下[³H]-BTCP という。)を用いて、ドーパミン輸送体との[³H]-BTCP 結合阻害率によって測定された。

組換えヒトドーパミン輸送体と[³H]-BTCP の結合は、イソピラザム処理によって濃度依存的に阻害され、30 μmol/L 以上の濃度で 50%以上が阻害された。(参照 117、125)

⑦ ドーパミン輸送体及びドーパミン D₂ 受容体への結合に対する影響 (原体及び代謝物 Fs) (*in vitro*)

ラット (系統不明) の線条体から精製したドーパミン輸送体及びドーパミン D₂ 受容体への結合能に対するイソピラザム (*syn/anti* 比=89.5 : 6.9、処理濃度：10 μmol/L、溶媒不明) 及び代謝物 Fs (処理濃度：10 μmol/L、溶媒不明) による影響が検討された。結合能は ³H で標識したリガンド (ドーパミン又はスルピリド) を用いて、リガンド結合阻害率によって測定された。

ドーパミン輸送体へのリガンド結合阻害率はイソピラザムで 27.0%、代謝物 Fs で 6.44%であった。ドーパミン D₂ 受容体へのリガンド結合阻害率はイソピラザムで 1.41%、代謝物 Fs で 13.6%であった。いずれも 50%以上の結合阻害率は認められず、イソピラザム及び代謝物 Fs とともにドーパミン輸送体及びドーパミン D₂ 受容体へのリガンド結合を阻害しないと結論された。(参照 117、126)

⑧ 卵巣摘出ラットにおける 17β-エストラジオール誘発プロラクチンサーージに対する影響

ドーパミン輸送体阻害能は 17β-エストラジオールを介したプロラクチンサーージを抑制すると考えられることから、卵巣を摘出した Wistar Hannover ラット (一群雌 14 匹) にイソピラザム (*syn/anti* 比=89.5 : 6.9) を 3 日間強制経口投与 (0 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液) して、プロラクチンサーージに対する影響が検討された。プロラクチンサーージは、イソピラザムの最終投与 1 時間後に 17β-エストラジオールを 20 μg/匹の用量で右心房カニューレを介して静脈内投与し、誘発させた。

イソピラザム投与群の血中プロラクチン濃度について、対照群と比べて AUC が有意な高値を示したが、C_{max} 及び各測定時間における血中プロラクチン濃度に対して有意な低値は認められず、本試験においてイソピラザム投与によるプロラクチンサーージの抑制はみられなかった。以上のことから、イソピラザムにドーパミン輸送体阻害能はないものと考えられた。(参照 117、127)

⑨ 線条体シナプトソームへのドーパミンの取り込みに対する影響 (*in vitro*)

ラット (系統不明) の線条体シナプトソームを用いて、ドーパミン輸送体を介したドーパミンの取り込みに対するイソピラザム (*syn/anti* 比=89.5 : 6.9、処

理濃度：3、10、30 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ 、溶媒不明) による影響が検討された。ドーパミンの取り込みは、 ^3H で標識したドーパミンを用いて評価された。

^3H 標識ドーパミンの線条体シナプトソームへの取り込みは、100 $\mu\text{mol/L}$ 処理で 100%阻害された。しかしながら、この阻害は線条体シナプトソームへの非特異的な影響を反映している可能性もあり、イソピラザムがドーパミン輸送能に直接影響すると明確に結論することはできなかった。(参照 117、128)

⑩ 80 週間混餌投与による子宮腺癌発現メカニズムに関する試験 (ラット) (原体及び代謝物 Fs)

Wistar Hannover ラット (一群雌 20~35 匹) にイソピラザム (*syn/anti* 比 = 89.5 : 6.9) を 0、500 若しくは 3,000 ppm (平均検体摂取量は表 59 参照) 又は代謝物 Fs を 0 若しくは 3,000 ppm (平均検体摂取量は表 59 参照) の用量で 13、26、52、66 及び 80 週間混餌投与して、イソピラザム及び代謝物 Fs の子宮腺癌発現メカニズムに関する試験が実施された。一般状態観察、体重及び摂餌量測定、発情周期に関する検査、血漿中ホルモン濃度測定、脳神経化学的検査、臓器重量測定、病理組織学的検査、脳の免疫組織化学的検査並びに *in situ* ハイブリダイゼーション及び立体解析学的検査が行われた。(参照 117、129)

表 59 80 週間混餌投与による子宮腺癌発現メカニズムに関する試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	イソピラザム	28	194
	代謝物 Fs	/	176

/ : 実施されず

a. 体重への影響

イソピラザム投与群では、500 及び 3,000 ppm 投与群で体重増加抑制 (500 ppm 投与群: 投与 2 週以降、3,000 ppm 投与群: 投与 1 週以降) 並びに 3,000 ppm 投与群で摂餌量減少 (投与 1~5 週) が認められた。代謝物 Fs 投与群では、体重増加抑制 (投与 13 週以降) は認められたが、摂餌量には影響はみられなかった。

b. 発情周期に関する検査

イソピラザム投与群では、500 ppm 以上投与群において、投与 55 週以降エストロゲン優勢状態にある日数の割合の高値及び持続/連続発情動物の割合の高値、3,000 ppm 投与群において完全な発情周期を示す動物数の増加傾向 (投与 29~51 週)、持続/連続発情動物数の割合の低値 (投与 34~39 週) が認められた。代謝物 Fs 投与群では影響がみられなかった。

c. 血漿中ホルモン測定

血漿中プロラクチン、レプチン及びアディポネクチン濃度測定結果は表 60 に示されている。

プロラクチンについて、イソピラザムの 3,000 ppm 投与群において投与 66 及び 80 週に、対照群に比べて低値を示し、加齢によるプロラクチンの増加の遅延が示唆された。

レプチンについて、イソピラザムの 3,000 ppm 投与群において、投与期間中一貫して低値であり、投与 52～80 週には対照群に比べて有意な低値を示した。イソピラザムの 500 ppm 及び代謝物 Fs の 3,000 ppm 投与群においても、一部低値を示したが、その程度はイソピラザムの 3,000 ppm 投与群よりも小さかった。

アディポネクチンについては、いずれの投与群においても明らかな影響は認められなかった。

表 60 血漿中プロラクチン、レプチン及びアディポネクチン濃度測定結果

測定項目	検査時期 (週)	対照	イソピラザム		代謝物 Fs
		0 ppm	500 ppm	3,000 ppm	3,000 ppm
プロラクチン (ng/mL)	4	9.20±6.14	10.2±9.19 (111)	7.21±4.14 (78)	20.8±20.4 (226)
	13	13.9±17.7	6.75±6.82 (49)	9.34±10.8 (67)	7.25±3.62 (52)
	26	22.7±23.1	56.5±57.1 (249)	37.7±61.3 (166)	23.4±24.0 (103)
	52	76.6±72.8	68.1±59.7 (89)	64.3±67.1 (84)	70.9±61.9 (93)
	66	138±138###	113±137# (82)	64.1±41.0 (47)	107±113 (78)
	80	206±363###	207±213#### (100)	104±95.7# (50) *	116±130# (56)
レプチン (ng/mL)	4	3.48±1.54	2.78±1.38 (80)	1.71±0.66 (49)	2.53±0.79 (73)
	13	4.23±2.64	3.15±1.54 (74)	1.94±0.92 (46)	3.77±1.32 (89)
	26	6.31±3.15	5.09±2.66 (81)	2.91±1.01 (46)	4.86±2.16 (77)
	52	11.7±5.83###	8.90±6.18#### (76)	3.03±1.64 (26) ***	6.49±3.51# (56) ***
	66	13.6±8.29###	8.24±3.94#### (61) ***	3.34±1.55 (25) ***	11.0±6.38 ### (81)
	80	18.1±7.20###	14.7±8.42#### (81)	5.97±4.20## (33) ***	11.4±6.34#### (63) ***
アディポ ネクチン (µg/mL)	4	32.8±11.0	33.7±20.0 (103)	24.2±5.44 (74)	23.8±8.29 (73) *
	13	37.0±11.7	36.4±15.8 (98)	29.6±9.19 (80)	30.7±8.67 (83)
	26	24.3±10.4#	25.6±9.54 (105)	22.8±9.23 (94)	22.3±8.44 (92)
	52	28.0±9.84	28.7±9.08 (103)	29.4±7.69 (105)	26.9±7.47 (96)
	66	34.0±8.95	25.0±10.1# (73) *	23.7±8.63 (70) *	24.7±7.28 (73) *
	80	31.9±9.94	23.6±10.0 (74) #	23.1±7.70 (73)	22.6±8.02 (71) *

- ・同検査時期の対照群との統計検定結果 (* : p<0.05, ** : p<0.01, *** : p<0.001) 及び同群の投与 4 週における値との統計検定結果 (# : p<0.05, ## : p<0.01, ### : p<0.001) (二元配置+Bonferroni 検定)
- ・括弧内の数値は同検査時期の対照群の数値を 100 とした場合の値。

d. 神経科学的検査

視床下部正中隆起におけるドーパミン及び DOPAC 濃度が測定され、イソピラザムの 3,000 ppm 投与群において、投与 26 週にドーパミン、投与 52 及び 80 週に DOPAC の高値が認められた。イソピラザムの 500 ppm 投与群及び代謝物 Fs の 3,000 ppm 投与群では、ドーパミン及び DOPAC 濃度に変化は認められなかった。DOPAC/ドーパミン比は、いずれの投与群においても、検体投与による影響は認められなかった。

e. 臓器重量測定及び病理組織学的検査

脳、下垂体、皮膚、乳腺、肝臓、脂肪体（生殖器、会陰及び鼠径部）、卵巣及び子宮（卵管及び子宮頸部を含む。）の重量測定の結果、イソピラザムにおいて 500 ppm 投与群では投与 26 週以降に脂肪体の絶対重量減少、3,000 ppm 投与群では投与 13 週以降に脂肪体の絶対及び補正重量の減少が認められた。脂肪体重量は、特に 3,000 ppm 投与群で影響が著しく、対照群と比較して投与 52 週に 59% の絶対重量減少が認められた。代謝物 Fs の 3,000 ppm 投与群では、投与 26 週以降に脂肪体の絶対及び補正重量の減少が認められた。肝臓の絶対及び補正重量は、いずれの投与群においても投与期間を通して増加又は増加傾向を示した。

下垂体、乳腺、卵巣、子宮、子宮頸部及び膣の病理組織学的検査の結果、イソピラザムの 500 及び 3,000 ppm 投与群並びに代謝物 Fs の 3,000 ppm 投与群のいずれにおいても、子宮、子宮頸部及び膣で増殖性病変等は認められず、ほかの組織でも投与に関連する明らかな組織学的変化は認められなかった。

f. 免疫組織化学的検査、*in situ*ハイブリダイゼーション検査及び立体解析学的検査によるチロシンヒドロキシラーゼに関する検査

投与 52 週における視床下部弓状核試料を用いてチロシンヒドロキシラーゼへの影響について検討した結果、免疫組織化学的検査（蛋白染色）及び *in situ* ハイブリダイゼーション検査（RNA 染色）においていずれの投与群においても、検体投与による影響は認められなかった。また、投与 66 及び 80 週における視床下部弓状核試料を用いて、立体解析学的検査によりチロシンヒドロキシラーゼ陽性ニューロン数を検査した結果、いずれの投与群においても、検体投与による影響は認められなかった。

<子宮内膜腺癌の発生メカニズムに関する試験結果のまとめ>

各試験の結果からイソピラザム及び代謝物 Fs はエストロゲン様活性を有さず、エストロゲン様作用と子宮内膜腺癌の発生に関連はないと考えられた。

ラットにおける子宮内膜腺癌の発生メカニズムとしては、イソピラザム投与により視床下部におけるドーパミン分泌ニューロンの加齢に伴う機能低下の抑制

が生じ、血漿中プロラクチン濃度の加齢による増加が抑制されて発情休止期への移行が遅延したことが可能性の一つとして考えられた。

(3) 28日間亜急性毒性試験（ラット、構造異性体間比較試験）

構造異性体間の毒性発現を比較するため、Wistar Hannover ラット（一群雌雄各5匹、対照群3匹）を用いた混餌投与〔（検体①）：原体（*syn/anti*比=50.4 : 49.6）、検体②）：原体（*syn/anti*比=100 : 0）及び検体③）：原体（*syn/anti*比=0 : 100）：それぞれ0、500、2,000及び5,000 ppm：平均検体摂取量は表61参照〕による28日間亜急性毒性試験（構造異性体間比較試験）が実施された。

表61 28日間亜急性毒性試験（ラット、構造異性体間比較試験）の平均検体摂取量

検体	投与群	500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
①	雄	44.7	181	456
	雌	44.6	198	372
②	雄	47.0	179	449
	雌	46.8	182	459
③	雄	43.8	170	407
	雌	44.4	183	372

各投与群で認められた毒性所見は表62～64に示されている。

いずれの検体においても肝薬物代謝酵素（CYP、EROD及びPROD）活性の増加が認められた。いずれの検体においても検体投与の影響は肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）に認められ、構造異性体間で毒性に差は認められなかった。（参照1、73）

表62 28日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

—検体①—

投与群	雄	雌
5,000 ppm		<ul style="list-style-type: none"> ・円背位(投与4～8日)、立毛(投与4～26日) ・摂餌量減少(投与1週以降) ・RBC増加 ・Alb及びTP減少
2,000 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与3日以降)^a ・肝比及び補正重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与2日以降) ・Chol増加 ・肝比及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大 	毒性所見なし

^a : 5,000 ppm 投与群では投与2日以降

表 63 28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

—検体②—

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 2 日以降) ・WBC、PLT 及び Lym 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 2 日以降) ・Chol 及びカルシウム増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対、比及び補正重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対、比及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大 	毒性所見なし

表 64 28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

—検体③—

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・RBC 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・円背位(投与 6～8 日) ・Hb 及び Ht 増加 ・PT 延長 ・GGT 及び ALT 増加 ・カリウム及びリン増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 2 日以降) ・TG 減少及び GGT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛(投与 10～26 日) ・体重増加抑制(投与 2 日以降) ・摂餌量減少(投与 1 週以降) ・Alb 及び TP 減少 ・Chol 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・APTT 短縮 ・肝絶対、比及び補正重量増加

Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物）

1. 急性毒性試験等

（1）急性毒性試験（経口投与、代謝物 Fs 及び Y）

代謝物 Fs 及び Y のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 65 に示されている。（参照 1、28、29）

表 65 急性経口毒性試験概要（代謝物 Fs 及び Y）

被験物質 ^a	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 Fs	Wistar Hannover ラット、雌 5 匹	/		症状及び死亡例なし
代謝物 Y	Wistar Hannover ラット、雌 5 匹	/		立毛、円背位、鎮静 死亡例なし

/：実施せず

^a：0.5%CMC 水溶液に懸濁して投与

2. 亜急性毒性試験

（1）28 日間亜急性毒性試験（代謝物 Fs、ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（代謝物 Fs：0、300、4,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 66 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、試験終了時に肝臓の総 P450 含量並びに EROD 及び PROD 活性が測定された。

表 66 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 Fs、ラット）の平均検体摂取量

投与群		300 ppm	4,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	27	370	927
	雌	29	388	906

各投与群で認められた毒性所見は表 67 に示されている。

4,000 ppm 以上投与群の雄で PROD 活性及び総 P450 含量増加、雌で肝臓 1 g 当たりのタンパク量増加、300 ppm 以上投与群の雌雄で EROD 活性増加、雄で肝臓 1 g 当たりのタンパク量増加、雌で PROD 活性増加が認められ、薬物代謝酵素誘導があることが示された。

本試験において 4,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：27 mg/kg 体重/日、雌：29 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、42）

表 67 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 Fs、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・ Glob 増加	・ リン及びカルシウム減少
4,000 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 [§]	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 [§]
300 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

（2）90 日間亜急性毒性試験（代謝物 Fs、ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（代謝物 Fs：0、100、3,000 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 68 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 68 90 日間亜急性毒性試験（代謝物 Fs、ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	199	400
	雌	8	234	467

各投与群で認められた毒性所見は表 69 に示されている。

本試験において 3,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm（雄：7 mg/kg 体重/日、雌：8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 111、113）

表 69 90 日間亜急性毒性試験（代謝物 Fs、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm 以上	・ Glob 増加 ・ A/G 比減少 ・ 肝及び甲状腺絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大及び空胞化 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大	・ Chol 及び Glob 増加 ・ A/G 比減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 [§]
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§：有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した。

（3）28 日間亜急性毒性試験（代謝物 Y、ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（代謝物 Y：0、2,000、6,000 及び 12,000 ppm：平均検体摂取量は表 70 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、試験終了時に肝臓の総 P450 含量並びに EROD 及び PROD 活性が測定された。

表 70 28 日間亜急性毒性試験（代謝物 Y、ラット）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	6,000 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	175	497	1,020
	雌	176	525	1,110

本試験においていずれの投与群にも検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は本試験の最高用量 12,000 ppm（雄：1,020 mg/kg 体重/日、雌：1,110 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 1、41）

3. 遺伝毒性試験（代謝物 Fs 及び Y）

主として植物及び土壌由来の代謝物 Fs 及び Y について、細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びヒトリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験が実施された。

結果は表 71 に示されており、いずれの試験においても陰性であった。（参照 1、62～67）

表 71 遺伝毒性試験概要（代謝物 Fs 及び Y）

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 Fs	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>E. coli</i> (WP2/pKM101 及び WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株) <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	1 回目：3～5,000 µg/プレート(+/-S9)(プレート法) 2 回目：33～5,000 µg/プレート(+/-S9)(プレインキュベーション法)	陰性
		遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ (L5178Y <i>tk</i> ^{+/+})細胞	1 回目：50～800 µg/mL (+/-S9) 2 回目：25～400 µg/mL (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	1 回目：171～522 µg/mL(+/-S9) 2 回目：31.8～522 µg/mL(-S9)、171～522 µg/mL(+S9) 処理時間：4 又は 22 時間	陰性
代謝物 Y	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>E. coli</i> (WP2/pKM101 及び WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株) <i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株)	1 回目：3～5,000 µg/プレート(+/-S9)(プレート法) 2 回目：33～5,000 µg/プレート(+/-S9)(プレインキュベーション法)	陰性
		遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ (L5178Y <i>tk</i> ^{+/+})細胞	1 回目、2 回目：110～1,760 µg/mL(+/-S9)	陰性
		染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	1 回目：575～1,760 µg/mL(-S9)、328～1,006 µg/mL(+S9) 2 回目：575～1,760 µg/mL(+/-S9) 処理時間：4 又は 22 時間	陰性

IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「イソピラザム」の食品健康影響評価を実施した。第4版の改訂に当たっては、厚生労働省から、作物残留試験（サラダ菜及びリーフレタス）、下垂体プロラクチン及び視床下部チロシンヒドロキシラーゼに対する影響（ラット）、原体及び代謝物Fsの80週間混餌投与による子宮腺癌発現メカニズムに関する試験（ラット）、代謝物Fsの卵巣摘出雌ラットを用いた子宮肥大試験（ラット）の成績等が新たに提出された。

植物代謝試験の結果、残留放射能の大部分は未変化のイソピラザムで、10%TRRを超えて認められた代謝物はFs（抱合体を含む。）であった。後作物において10%TRRを超えて認められた代謝物はFs及びY（いずれも抱合体を含む。）であった。

イソピラザム並びに代謝物Fs及びFaを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。国内における試験では、イソピラザムの最大残留値は、サラダ菜（茎葉）の19.1 mg/kgであった。代謝物Fsの最大残留値は、おうとう（果実）における0.062 mg/kgであった。代謝物Faについては全て定量限界（0.005 mg/kg）未満であった。海外における試験では、イソピラザムの最大残留値は、大麦（玄麦）で認められた0.504 mg/kgであった。代謝物Fsの最大残留値は、小麦（玄麦）で認められた0.056 mg/kgであり、代謝物Faについては全て定量限界（0.005～0.006 mg/kg）未満であった。

イソピラザム、代謝物Fs及びYを分析対象化合物とした後作物残留試験が海外で実施された。可食部における最大残留値は、イソピラザムはにんじん（根部）の0.01 mg/kg、代謝物Fsは大麦（玄麦）で認められた0.031 mg/kg、代謝物Yはほうれんそうで認められた0.06 mg/kgであった。

ヤギ及びニワトリを用いた家畜代謝試験の結果、ヤギでは代謝物G及びJが、ニワトリでは代謝物Jが10%TRRを超えて検出された。

乳牛を用いて、イソピラザム及び代謝物Jを分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。イソピラザム及び代謝物Jの含量値は最大で2.0 µg/g（肝臓）であった。

¹⁴Cで標識したイソピラザムのラットを用いた動物体内動態試験の結果、経口投与されたイソピラザムの体内吸収率は低用量で63.7%～72.9%、高用量で63.1%～71.4%と算出された。T_{max}は投与量にかかわらず3～6時間であり、その後血中濃度は速やかに減少した。投与放射能は投与後48時間以内に90%TAR以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄された。組織への蓄積傾向はみられなかった。主要代謝物はイソプロピル側鎖、及び/又はビシクロ環の水酸化体であり、胆汁中では生成した水酸基のグルクロン酸抱合体、尿糞中では雌で硫酸抱合体、雄ではカルボン酸誘導体が多く認められた。

各種毒性試験結果から、イソピラザム投与による影響は、主に体重（増加抑制）及び肝臓（肝細胞肥大、重量増加、好酸性変異肝細胞巣等）に認められた。神経毒

性及び遺伝毒性は認められなかった。

ラットの雌で肝細胞腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度が増加したが、遺伝毒性試験では全て陰性の結果が得られており、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

2世代繁殖試験において、親動物に体重増加抑制の認められた用量で着床数の低下が認められた。

発生毒性試験（ラット）において、母動物に毒性の認められる用量で骨化遅延及び骨格変異が認められたが、奇形は認められなかった。一方、発生毒性試験（ウサギ）においては400 mg/kg 体重/日以上の高用量で小眼球が認められた。

植物代謝試験において代謝物Fs及びYが、家畜代謝試験において代謝物G及びJがそれぞれ10%TRRを超えて認められた。これらはラットにおいて認められていないが、代謝物Fsの急性毒性は弱く（LD₅₀: 2,000 mg/kg 体重超）、28日間亜急性毒性試験及び90日間亜急性毒性試験において認められた所見の内容及び用量はイソピラザムと同様であり、遺伝毒性試験の結果は陰性であった。代謝物Yの急性毒性は弱く（LD₅₀: 2,000 mg/kg 体重超）、28日間亜急性毒性試験において検体投与による影響は認められず、遺伝毒性試験の結果は陰性であった。また、代謝物Jと同様にジヒドロキシ体である代謝物Iがラットにおいて認められていること、代謝物Gは代謝物Iなどのジ又はトリヒドロキシ体の生成過程において生成されると考えられることから、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をイソピラザム（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表72に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表73にそれぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の5.5 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.055 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、イソピラザムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の30 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.3 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

なお、ADI及びARfDの設定根拠とされた用量と小眼球（ウサギ）の認められた用量（400 mg/kg 体重/日）との間には十分なマージンが存在することから、追加の安全係数は不要と考えられた。

ADI	0.055 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間

(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重
(安全係数)	100

参考

<JMPR> (2011 年)

ADI	0.06 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<米国> (2011 年)

cRfD	0.055 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	5.5 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD	0.3 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	亜急性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	90 日間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

<EU> (2012 年)

ADI	0.03 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	5.5 mg/kg 体重/日
(安全係数)	200 (LOAEL のため)

ARfD	0.2 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	17 日間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	20 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<豪州> (2018 年)

ADI	0.06 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	5.5 mg/kg 体重/日

ARfD	0.3 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット

(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	30 mg/kg 体重
(安全係数)	100

(参考 74、75、77、104、131)

表 72 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	28 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、300、4,000、 8,000 ppm 雄:0、29.4、393、 793 雌:0、28.1、390、 721	雄: 29.4 雌: 28.1	雄: 393 雌: 390	雌雄:小葉中心 性肝細胞肥大 等
	28 日間 亜急性 毒性試験 ②	0、100、500、 2,000 ppm 雄:0、9.1、46.1、 175 雌:0、9.6、48.1、 191	雄: 46.1 雌: 48.1	雄: 175 雌: 191	雄:小葉中心性 肝細胞肥大等 雌:体重増加抑 制等
	90 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、300、1,500、 6,000 ppm 雄:0、21.3、106、 463 雌:0、23.8、118、 484	雄: 21.3 雌: 23.8	雄: 106 雌: 118	雌雄:小葉中心 性肝細胞肥大 等
	90 日間 亜急性毒 性試験② (構造異 性体間比 較試験)	(<i>syn/anti</i> 比 = 92.8:7.2)0、100、 250、2,000 雄:0、8.30、20.3、 159 雌:0、9.87、24.1、 193	雄: 20.3 雌: 24.1	雄: 159 雌: 193	雌雄:小葉中心 性肝細胞肥大 等
		(<i>syn/anti</i> 比 = 69.7 : 30.3)0、 100、250、2,000 雄:0、8.24、20.8、 163 雌:0、9.49、24.2、 197	雄: 20.8 雌: 24.2	雄: 163 雌: 197	雌雄:小葉中心 性肝細胞肥大 等
	90 日間 亜急性神 経毒性試 験	0、300、1,500、 6,000 ppm 雄:0、20.3、98.0、 382 雌:0、24.9、114、 468	雄: 382 雌: 114	雄: — 雌: 468	雄:毒性所見な し 雌:体重増加抑 制等 (神経毒性は認 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)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
	2年間慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、100、500、 3,000 ppm ----- 雄：0、5.5、27.6、 174 雌：0、6.9、34.9、 233	雄：5.5 雌：6.9	雄：27.6 雌：34.9	雌雄：好酸性変 異肝細胞巢等 (雌で肝細胞腺 腫及び子宮内 膜腺癌の発生 頻度増加)
	2世代 繁殖試験	0、100、500、 3,000 ppm ----- P雄：0、8.3、 41.2、250 P雌：0、9.3、 46.6、277 F ₁ 雄：0、9.5、 47.8、289 F ₁ 雌：0、10.2、 50.1、301	親動物及び児動 物 P雄：8.3 P雌：9.3 F ₁ 雄：9.5 F ₁ 雌：10.2 繁殖能 P雄：41.2 P雌：46.6 F ₁ 雄：47.8 F ₁ 雌：50.1	親動物及び児動 物 P雄：41.2 P雌：46.6 F ₁ 雄：47.8 F ₁ 雌：50.1 繁殖能 P雄：250 P雌：277 F ₁ 雄：289 F ₁ 雌：301	親動物 雌雄：小葉中心 性/び慢性肝細 胞肥大等 児動物：肝絶 対、比及び補正 重量増加 (着床数の低 下)
	発生毒性 試験①	0、20、75、250	母動物：20 胎児：20	母動物：75 胎児：75	母動物：妊娠子 宮重量低下 胎児：骨化遅延 等 (催奇形性は認 められない)
	発生毒性 試験②	0、20、75、200	母動物：20 胎児：20	母動物：75 胎児：75	母動物：体重増 加抑制等 胎児：低体重等 (催奇形性は認 められない)
	発生毒性 試験③	0、20、75、250	母動物：20 胎児：20	母動物：75 胎児：75	母動物：妊娠子 宮重量低下 胎児：骨化遅延 等 (催奇形性は認 められない)
マウス	18か月 間発がん 性試験	0、70、500、3,500 ppm ----- 雄：0、7.8、56.2、 433 雌：0、9.9、74.9、 554	雄：56.2 雌：9.9	雄：433 雌：74.9	雄：体重増加抑 制等 雌：小葉周辺性 肝細胞肥大等 (発がん性は認 められない)
ウサギ	発生毒性 試験①	0、100、200、 400	母動物：400 胎児：200	母動物：— 胎児：400	母動物：毒性所 見なし 胎児：小眼球等
	発生毒性 試験②	0、600、800、 1,000	母動物：1,000 胎児：—	母動物：— 胎児：600	母動物：毒性所 見なし 胎児：小眼球等
	発生毒性 試験③	0、400、700、 1,000	母動物：— 胎児：700	母動物：400 胎児：1,000	母動物：肝絶対 及び比重量増 加等 胎児：小眼球等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
	発生毒性試験④	0、30、150、500	母動物：30 胎児：150	母動物：150 胎児：500	母動物：肝絶対及び比重量増加等 胎児：小眼球等
	発生毒性試験①～④の総合評価		母動物：30 胎児：150		
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験 ①	0、30、100、300	雄：30 雌：30	雄：100 雌：100	雌雄：ALP増加等
	90日間 亜急性 毒性試験 ②	0、10、30、250	雄：30 雌：30	雄：250 雌：250	雌雄：体重増加抑制等
	1年間 慢性毒性 試験	0、25、100、250	雄：25 雌：25	雄：100 雌：100	雌雄：ALP増加等
ADI			NOAEL: 5.5 SF: 100 ADI: 0.055		
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験		

ADI：許容一日摂取量、SF：安全係数、NOAEL：無毒性量

－：無毒性量又は最小毒性量は設定できなかった。

備考には最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

表 73 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント ^a (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	一般薬理試験 (一般状態)	<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2 雄：0、30、250、2,000	雄：2,000 雄：毒性所見なし
	急性毒性試験	<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2 雌：175、275、2,000	雌：－ 雌：立毛
		<i>syn/anti</i> 比=69.7:30.3 雌：175、550、2,000	雌：－ 雌：立毛
		<i>syn/anti</i> 比=100:0 雌：2,000	雌：－ 雌：立毛、円背位、鎮静、運動失調
		<i>syn/anti</i> 比=0:100 雌：175、550、2,000	雌：－ 雌：立毛、円背位、鎮静、運動失調
		<i>syn/anti</i> 比=50:50 雌：175、550、2,000	雌：－ 雌：立毛、円背位、腹臥位、鎮静、運動失調
	急性神経毒性 試験	<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2 雌雄：0、30、250、2,000 (強制経口)	雌雄：30 雄：活動低下及び立ち上がり回数減少 雌：活動低下、衰弱、立ち上がり回数減少、 横臥位、よろめき歩行、体重増加抑制及び自 発運動量(移動距離、中央部からの移動時間、 立ち上がり回数)減少
	発生毒性試験 ①	<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2 母動物：0、20、75、250 (強制経口)	母動物：75 母動物：体重及び摂餌量減少
	発生毒性試験 ②	<i>syn/anti</i> 比=69.7:30.3 母動物：0、20、75、200 (強制経口)	母動物：75 母動物：体重及び摂餌量減少、腹臥位、鎮静
	ウサギ	発生毒性試験 ①	<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2 母動物：0、100、200、 400(強制経口)
発生毒性試験 ②		<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2 母動物：0、600、800、 1,000(強制経口)	胎児：－ 胎児：小眼球
発生毒性試験 ③		<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2 母動物：0、400、700、 1,000(強制経口)	胎児：700 胎児：小眼球
発生毒性試験 ④		<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2 母動物：0、30、150、 500(強制経口)	胎児：150 胎児：小眼球

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント ^a (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
イヌ	90日間亜急性 毒性試験①	<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2 雌雄：0、30、100、300 (カプセル経口)	雄：100 雄：活動性の低下、異常行動(左右首振り/身 震い)、ふらつき、異常発声、運動失調、起立 不能、緩慢なよろめき前進/後退、振戦、前 肢反射の消失、攻撃性、興奮性
	90日間亜急性 毒性試験②	<i>syn/anti</i> 比=69.7:30.3 雌雄：0、10、30、250 (カプセル経口)	雌雄：30 雄：流涎、活動性の低下 雌：流涎
	90日間亜急性毒性試験①及び②の総合評 価		雌雄：100
ARfD			NOAEL: 30 SF: 100 ARfD: 0.3
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量 SF：安全係数 NOAEL：無毒性量

^a：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	略号	化学名
As	SYN534969 [AS]	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル- <i>N</i> [(1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>RS</i>)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9-イソプロピル-1,4-メタノナフタレン-5-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド (<i>syn</i> -異性体)
Aa	SYN534968 [AA]	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル- <i>N</i> [(1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>SR</i>)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9-イソプロピル-1,4-メタノナフタレン-5-イル]ピラゾール-4-カルボキサミド (<i>anti</i> -異性体)
B	[Ah] Hydroxylated SYN520453	イソピラザムのヒドロキシ体
B-glu	[Ah-glu]	Bのグルクロン酸抱合体
B-sul	[Ah-Sul] Hydroxylated Sulphate Conjugate of SYN520453	Bの硫酸抱合体
C	[Ah1] Hydroxylated SYN520453	イソピラザムのヒドロキシ体 (イソプロピル部位のヒドロキシ化)
D	[Ah1a] CSCD563691	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 [9-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド (<i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
Ds	[Ah1aS-1] CSCD610195	3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 [9-((<i>R</i>)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)- (1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>RS</i>)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド (<i>syn</i> -異性体)
Da	[Ah1aA-2] CSCD573363	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 [9-((<i>S</i>)-2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)- (1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>SR</i>)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド (<i>anti</i> 異性体)
Es	[Ah1bS] CSCD120604	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 ((<i>S</i>)-9-ヒドロキシ-9-イソプロピル-(1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>RS</i>)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル)-アミド (<i>syn</i> -異性体)
Fs	[Ah1cS] CSCD459488 SYN545364	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 [9-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)--(1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>RS</i>)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド (<i>syn</i> -異性体)
Fa	[Ah1cA] CSCD459489 SYN545449	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 [9-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)--(1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>SR</i>)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド (<i>anti</i> 異性体)

記号	略号	化学名
G	[Ah2] CSCD563692	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-9-イソプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタ ノ-ナフタレン-5-イル)-アミド (<i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
H	[Ad] Dihydroxylated SYN520453	イソピラザムのジヒドロキシ体
I	[Ad1] Dihydroxylated SYN520453	イソピラザムのジヒドロキシ体
I-glu	[Ad-glu] Glucuronic Acid Conjugate of Dihydroxylated SYN520453	I のグルクロン酸抱合体
I-sul	[Ad-sul] Dihydroxylated Sulphate Conjugate of SYN520453	I の硫酸抱合体
J	[Ad1a] CSCD656800	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 [2-ヒドロキシ-9-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1,2,3,4-テ トラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル]-アミド (<i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
K	[At] Trihydroxylated SYN520453	イソピラザムのトリヒドロキシ体
L	[B]	3-ジフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 (9-イソプ ロピル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-5-イル)- アミド (<i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
Ls	[BS] CSCD539372	3-ジフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 (9-イソプ ロピル-(1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>RS</i>)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナ フタレン-5-イル)-アミド (<i>syn</i> 異性体)
La	[BA] CSCD539391	3-ジフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 (9-イソプ ロピル-(1 <i>RS</i> ,4 <i>SR</i> ,9 <i>SR</i>)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナ フタレン-5-イル)-アミド (<i>anti</i> 異性体)
M	[Bh] Hydroxylated CSCD539372	L のヒドロキシ体
M-glu	[Bh-glu] Glucuronic Acid Conjugate of Hydroxylated CSCD539372	M のグルクロン酸抱合体

記号	略号	化学名
M-sul	[Bh-sul] Sulphate Conjugate of Hydroxylated CSCD539372	M の硫酸抱合体
P	[Bd] Dihydroxylated CSCD539372	L のジヒドロキシ体
P-glu	[Bd-gul] Glucuronic Acid Conjugate of Dihydroxylated CSCD539372	P のグルクロン酸抱合体
P-sul	[Bd-sul] Sulphate Conjugate of Dihydroxylated CSCD539372	P の硫酸抱合体
Q	[Bt] Trihydroxylated CSCD539372	L のトリヒドロキシ体
R	[C1] CSCC230729	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸 (9-イソプロピリデン-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフ タレン-5-イル)-アミド
S	[D] CSCD662024	2-{5-[(3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボ ニル)-アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン -9-イル}-プロピオン酸 (<i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
S-glu	[D-glu] CSCD676513	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-6-(2-{5-[(3-ジフルオロメチル-1-メチル -1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボニル)-アミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロ -1,4-メタノ-ナフタレン-9-イル}-プロピオニルオキシ)-3,4,5- トリヒドロキシ-テトラヒドロ-ピラン-2-カルボン酸 (<i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
T	[Dh] Hydroxylated CSCD662024	S のヒドロキシ体
U	[E] CSCD676318	2-{5-[(3-ジフルオロメチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボニル)-ア ミノ]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノ-ナフタレン-9-イル}- プロピオン酸 (<i>syn</i> 及び <i>anti</i> 異性体)
V	[Eh] Hydroxylated CSCD676318	U のヒドロキシ体
W	[F] CSAA798670	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-カルボン酸
X	[G] CSCC210616	3-ジフルオロメチル-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-アミド

記号	略号	化学名
Y	[H] CSCD465008 SYN545720	3-ジフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

<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(active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)]
ATP	アデノシン三リン酸
AUC	薬物濃度曲線下面積
Baso	好塩基球数
BBCH	Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and Chemical industry 植物成長の段階を表す
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン <i>O</i> -ベンジラーゼ
BTCP	ベンゾチオフェニルシクロヘキシルピペリジン
BUN	血液尿素窒素
Ca	カルシウム
Chol	コレステロール
CK	クレアチンキナーゼ
Cl	クロール
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
DAB	3,3'-ジアミノベンジジン
DMSO	ディメチルスルフォキシド
DOPAC	ジヒドロキシフェニル酢酸
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
GDH	グルタミン酸脱水素酵素
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ(γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース(血糖)
Hb	ヘモグロビン(血色素量)

略称	名称
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積(PCV)]
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
K	カリウム
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
Lym	リンパ球数
Mon	単球数
Na	ナトリウム
Neu	好中球数
P	リン
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール(ナトリウム)
PHI	最終使用から収穫までの日数
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
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成
Ure	尿素
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (<i>syn</i> 体)		イソピラザム (<i>anti</i> 体)		含量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
はくさい (露地) 【茎葉】 平成 23 年度	1	561 ^{SC} 散布	3	7	1.49	1.46	0.419	0.412	1.87	0.032	0.032	<0.005	<0.005
			3	14	0.236	0.231	0.094	0.092	0.32	0.011	0.011	<0.005	<0.005
			3	21	0.019	0.019	0.007	0.007	0.03	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	359 ^{SC} 散布	3	7	0.229	0.227	0.067	0.066	0.29	0.027	0.026	<0.005	<0.005
			3	14	0.029	0.029	0.011	0.011	0.04	0.010	0.010	<0.005	<0.005
			3	21	0.009	0.009	<0.005	<0.005	0.01	0.005	0.005	<0.005	<0.005
キャベツ (露地) 【葉球】 平成 23 年度	1	374 ^{SC} 散布	3	7	0.506	0.505	0.148	0.145	0.65	0.005	0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.117	0.116	0.035	0.035	0.15	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	21	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	468 ^{SC} 散布	3	7	1.19	1.19	0.211	0.211	1.40	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.373	0.370	0.083	0.082	0.45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	21	0.316	0.314	0.064	0.064	0.38	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
結球レタス (施設) 【茎葉】 平成 23 年度	1	281 ^{SC} 散布	3	1	2.00	1.98	0.327	0.320	2.30	0.010	0.010	<0.005	<0.005
			3	3	1.75	1.72	0.291	0.290	2.01	0.011	0.010	<0.005	<0.005
			3	7	0.803	0.788	0.179	0.172	0.96	0.013	0.012	<0.005	<0.005
			3	14	0.562	0.551	0.119	0.117	0.67	0.014	0.014	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (<i>syn</i> 体)		イソピラザム (<i>anti</i> 体)		含量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
	1	561 ^{SC} 散布	3	1	4.77	4.76	0.811	0.754	5.51	0.024	0.024	<0.005	<0.005
			3	3	3.02	2.95	0.454	0.443	3.39	0.024	0.024	<0.005	<0.005
			3	7	1.93	1.90	0.291	0.288	2.19	0.038	0.037	<0.005	<0.005
			3	14	0.532	0.532	0.089	0.088	0.62	0.018	0.018	<0.005	<0.005
サラダ菜 (施設) 【茎葉】 平成 30 年度	1	363 ^{SC} 散布	3	1 ^a	10.3	10.1	0.706	0.685	10.8	/	/		
			3	3	7.35	7.19	0.490	0.484	7.67				
			3	7	4.58	4.43	0.312	0.306	4.74				
	1	320 ^{SC} 散布	3	1 ^a	22.0	21.4	1.66	1.62	23.0	/	/		
			3	3	18.2	17.8	1.28	1.26	19.1				
			3	7	11.3	11.2	0.879	0.878	12.1				
リーフレタス (施設) 【茎葉】 平成 30 年度	1	364 ^{SC} 散布	3	1 ^a	17.8	17.6	1.31	1.28	18.9	/	/		
			3	3	10.8	10.6	0.772	0.764	11.4				
			3	7	3.86	3.80	0.302	0.299	4.10				
	1	320 ^{SC} 散布	3	1 ^a	16.4	15.9	1.12	1.10	17.0	/	/		
			3	3	12.4	12.0	0.919	0.868	12.9				
			3	7	8.56	8.42	0.619	0.606	9.03				

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (<i>syn</i> 体)		イソピラザム (<i>anti</i> 体)		含量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
ミニトマト (施設) 【果実】 平成 23 年度	1	374 ^{SC} 散布	3	1	0.592	0.590	0.100	0.099	0.69	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.561	0.560	0.094	0.093	0.65	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.536	0.531	0.090	0.090	0.62	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.368	0.370	0.063	0.063	0.43	0.006	0.006	<0.005	<0.005
	1	555 ^{SC} 散布	3	1	1.19	1.19	0.202	0.201	1.39	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	1.04	1.04	0.178	0.178	1.22	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	1.17	1.16	0.204	0.202	1.36	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.996	0.984	0.144	0.143	1.13	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
なす (施設) 【果実】 平成 23 年度	1	555 ^{SC} 散布	3	1	0.280	0.268	0.050	0.049	0.32	0.012	0.012	<0.005	<0.005
			3	3	0.215	0.214	0.045	0.044	0.26	0.012	0.012	<0.005	<0.005
			3	7	0.083	0.082	0.017	0.017	0.10	0.007	0.006	<0.005	<0.005
			3	14	0.013	0.012	<0.005	<0.005	0.02	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	524 ^{SC} 散布	3	1	0.509	0.496	0.085	0.084	0.58	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.323	0.318	0.058	0.056	0.37	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.141	0.139	0.026	0.026	0.17	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.011	0.011	<0.005	<0.005	0.02	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (<i>syn</i> 体)		イソピラザム (<i>anti</i> 体)		含量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
きゅうり (施設) 【果実】 平成 23 年度	1	546 ^{SC} 散布	3	1	0.363	0.352	0.065	0.064	0.42	0.014	0.014	<0.005	<0.005
			3	3	0.161	0.160	0.032	0.031	0.19	0.013	0.013	<0.005	<0.005
			3	7	0.024	0.024	0.006	0.006	0.03	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	374 ^{SC} 散布	3	1	0.074	0.072	0.013	0.013	0.09	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.033	0.032	0.006	0.006	0.04	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
メロン (施設) 【果肉】 平成 23 年度	1	522 ^{SC} 散布	3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	466 ^{SC} 散布	3	1	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
メロン (施設) 【果皮】 平成 23 年度	1	522 ^{SC} 散布	3	1	9.29	9.17	1.51	1.50	10.7	0.028	0.028	<0.005	<0.005
			3	3	8.52	8.48	1.39	1.36	9.84	0.029	0.028	<0.005	<0.005
			3	7	9.47	9.44	1.56	1.54	11.0	0.040	0.040	<0.005	<0.005
	1	466 ^{SC} 散布	3	1	4.33	4.28	0.770	0.750	5.03	0.009	0.008	<0.005	<0.005
			3	3	3.47	3.44	0.592	0.588	4.03	0.007	0.007	<0.005	<0.005
			3	7	1.92	1.90	0.325	0.324	2.22	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (<i>syn</i> 体)		イソピラザム (<i>anti</i> 体)		含量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
メロン (施設) 【果実】 平成 23 年度	1	522 ^{SC} 散布	3	1	/		/		1.29	/		/	
			3	3					1.29				
			3	7					1.33				
	1	466 ^{SC} 散布	3	1	/		/		0.53	/		/	
			3	3					0.45				
			3	7					0.25				
りんご (露地・無袋) 【果実(しんを除く)】 平成 24 年度	1	561 ^{SC} 散布	3	1	0.658	0.658	0.121	0.118	0.78	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.654	0.654	0.121	0.120	0.77	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.885	0.881	0.160	0.158	1.04	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.600	0.596	0.127	0.127	0.72	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.860	0.858	0.183	0.182	1.04	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3	1	1.99	1.98	0.348	0.344	2.32	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	1.57	1.54	0.278	0.277	1.82	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	1.24	1.24	0.216	0.212	1.45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.495	0.489	0.098	0.096	0.59	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.905	0.904	0.188	0.188	1.09	0.008	0.008	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (<i>syn</i> 体)		イソピラザム (<i>anti</i> 体)		含量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
りんご (露地・無袋) 【しん(花落ち、 しん果梗部)】 平成 24 年度	1	561 ^{SC} 散布	3	1	0.845	0.838	0.159	0.158	1.00	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	1.08	1.06	0.201	0.198	1.26	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.771	0.762	0.140	0.138	0.90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	1.08	1.06	0.232	0.231	1.29	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.979	0.968	0.209	0.204	1.17	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		3	1	2.30	2.30	0.388	0.387	2.69	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	1.82	1.80	0.307	0.307	2.11	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	1.99	1.98	0.334	0.331	2.31	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.492	0.489	0.091	0.090	0.58	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	1.10	1.10	0.212	0.211	1.31	0.007	0.007	<0.005	<0.005
日本なし (露地・無袋) 【果実(しんを除 く)】 平成 24 年度	1	561 ^{SC} 散布	3	1	0.629	0.624	0.109	0.106	0.73	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.645	0.630	0.115	0.113	0.74	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.551	0.528	0.103	0.102	0.63	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.448	0.438	0.079	0.078	0.52	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.314	0.312	0.055	0.054	0.37	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	539 ^{SC} 散布	3	1	0.949	0.926	0.145	0.138	1.06	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.620	0.600	0.101	0.100	0.70	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.801	0.767	0.121	0.120	0.89	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.680	0.660	0.104	0.101	0.76	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.367	0.366	0.059	0.058	0.42	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (<i>syn</i> 体)		イソピラザム (<i>anti</i> 体)		含量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
日本なし (露地・無袋) 【しん(花落ち、 しん果梗部)】 平成 24 年度	1	561 ^{SC} 散布	3	1	0.421	0.420	0.068	0.068	0.49	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.394	0.390	0.064	0.064	0.45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.312	0.312	0.050	0.050	0.36	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.311	0.306	0.056	0.054	0.36	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.149	0.147	0.024	0.024	0.17	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	539 ^{SC} 散布	3	1	0.817	0.810	0.134	0.132	0.94	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.765	0.756	0.123	0.123	0.88	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.857	0.836	0.134	0.132	0.97	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.602	0.596	0.095	0.092	0.69	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.322	0.320	0.061	0.060	0.38	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
もも (露地・無袋) 【果肉】 平成 24 年度	1	436 ^{SC} 散布	3	1	0.020	0.020	<0.005	<0.005	0.03	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.02	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.009	0.009	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.006	0.006	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.012	0.012	<0.005	<0.005	0.02	0.009	0.009	<0.005	<0.005
	1	390 ^{SC} 散布	3	1	0.009	0.008	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.008	0.008	<0.005	<0.005	0.01	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.010	0.010	<0.005	<0.005	0.02	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.01	0.005	0.005	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (<i>syn</i> 体)		イソピラザム (<i>anti</i> 体)		含量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
もも (露地・無袋) 【果皮】 平成 24 年度	1	436 ^{SC} 散布	3	1	12.4	12.2	1.85	1.84	14.0	0.022	0.022	<0.005	<0.005
			3	3	4.24	4.24	0.645	0.642	4.88	0.009	0.009	<0.005	<0.005
			3	7	2.77	2.76	0.390	0.380	3.14	0.010	0.010	<0.005	<0.005
			3	14	1.02	0.980	0.163	0.157	1.14	0.005	0.005	<0.005	<0.005
			3	28	3.44	3.42	0.578	0.577	4.00	0.030	0.030	<0.005	<0.005
	1	390 ^{SC} 散布	3	1	3.76	3.75	0.719	0.718	4.47	0.010	0.010	<0.005	<0.005
			3	3	3.15	3.10	0.604	0.604	3.70	0.010	0.010	<0.005	<0.005
			3	7	2.15	2.14	0.408	0.396	2.54	0.010	0.010	<0.005	<0.005
			3	14	2.71	2.70	0.553	0.552	3.25	0.019	0.018	<0.005	<0.005
			3	28	0.945	0.942	0.206	0.206	1.15	0.025	0.024	<0.005	<0.005
もも (露地・無袋) 【果実】 平成 24 年度	1	436 ^{SC} 散布	3	1	/		/		2.40	/		/	
			3	3					0.84				
			3	7					0.57				
			3	14					0.21				
			3	28					0.66				
	1	390 ^{SC} 散布	3	1	/		/		0.77	/		/	
			3	3					0.60				
			3	7					0.41				
			3	14					0.60				
			3	28					0.20				

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (<i>syn</i> 体)		イソピラザム (<i>anti</i> 体)		含量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
すもも (露地) 【果実】 平成 24 年度	1	467 ^{SC} 散布	3	1	0.428	0.426	0.085	0.084	0.51	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.304	0.300	0.060	0.060	0.36	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.308	0.297	0.064	0.064	0.36	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.142	0.140	0.033	0.032	0.17	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.257	0.250	0.055	0.052	0.30	0.008	0.008	<0.005	<0.005
	1	440 ^{SC} 散布	3	1	0.764	0.763	0.138	0.137	0.90	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.714	0.713	0.136	0.132	0.85	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.388	0.378	0.068	0.068	0.45	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.506	0.496	0.092	0.090	0.59	0.006	0.006	<0.005	<0.005
			3	28	0.451	0.444	0.081	0.080	0.52	0.008	0.008	<0.005	<0.005
うめ (露地) 【果実】 平成 24 年度	1	499 ^{SC} 散布	3	1	1.98	1.98	0.363	0.360	2.34	0.006	0.006	<0.005	<0.005
			3	3	1.20	1.20	0.235	0.235	1.44	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.972	0.972	0.216	0.216	1.19	0.006	0.006	<0.005	<0.005
			3	14	1.07	1.06	0.241	0.240	1.30	0.008	0.008	<0.005	<0.005
			3	28	0.550	0.542	0.128	0.124	0.67	0.009	0.008	<0.005	<0.005
	1	467 ^{SC} 散布	3	1	2.38	2.36	0.442	0.436	2.80	0.008	0.008	<0.005	<0.005
			3	3	2.41	2.40	0.457	0.449	2.85	0.008	0.008	<0.005	<0.005
			3	7	1.98	1.97	0.381	0.373	2.34	0.008	0.008	<0.005	<0.005
			3	14	1.05	1.04	0.197	0.196	1.24	0.010	0.010	<0.005	<0.005
			3	28	0.691	0.683	0.146	0.144	0.83	0.007	0.006	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (<i>syn</i> 体)		イソピラザム (<i>anti</i> 体)		含量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
おとう (施設) 【果実】 平成 27 年度	1	608 ^{SC} 散布	3	1	1.89	1.79	0.332	0.327	2.12	0.042	0.042	<0.005	<0.005
			3	3	0.980	0.975	0.178	0.178	1.15	0.037	0.037	<0.005	<0.005
			3	7	1.22	1.22	0.231	0.230	1.45	0.052	0.052	<0.005	<0.005
			3	14	1.20	1.20	0.230	0.230	1.43	0.062	0.060	<0.005	<0.005
	1	585 ^{SC} 散布	3	1	1.00	1.00	0.183	0.182	1.18	0.011	0.011	<0.005	<0.005
			3	3	0.895	0.890	0.156	0.156	1.05	0.013	0.013	<0.005	<0.005
			3	7	0.541	0.530	0.093	0.092	0.62	0.014	0.013	<0.005	<0.005
			3	14	0.648	0.631	0.123	0.122	0.75	0.021	0.020	<0.005	<0.005
いちご (施設) 【果実】 平成 23 年度	1	350 ^{SC} 散布	3	1	1.52	1.52	0.244	0.243	1.76	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	1.25	1.24	0.200	0.200	1.44	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	1.01	1.01	0.163	0.162	1.17	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.466	0.462	0.071	0.070	0.53	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1	337 ^{SC} 散布	3	1	1.09	1.09	0.176	0.176	1.27	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.865	0.858	0.137	0.136	0.99	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.646	0.640	0.097	0.097	0.74	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.440	0.436	0.066	0.065	0.50	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
ぶどう (大粒種) (施設・無袋) 【果実】 平成 24 年度	1	415 ^{SC} 散布	3	7	0.268	0.258	0.045	0.044	0.30	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.324	0.321	0.056	0.055	0.38	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.537	0.528	0.089	0.088	0.62	0.007	0.006	<0.005	<0.005
			3	42	0.512	0.509	0.086	0.086	0.60	0.022	0.022	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (<i>syn</i> 体)		イソピラザム (<i>anti</i> 体)		含量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
ぶどう (小粒種) (施設・無袋) 【果実】 平成 24 年度	1	375 ^{SC} 散布	3	7	2.67	2.64	0.480	0.476	3.12	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	2.52	2.51	0.455	0.452	2.96	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	3.07	3.06	0.535	0.534	3.59	0.019	0.018	<0.005	<0.005
			3	42	1.63	1.57	0.290	0.278	1.85	0.037	0.036	<0.005	<0.005
ぶどう (小粒種) (施設・無袋) 【果実】 平成 25 年度	1	389 ^{SC} 散布	3	7	2.74	2.72	0.466	0.466	3.19	0.009	0.008	<0.005	<0.005
			3	14	1.55	1.53	0.320	0.311	1.84	0.007	0.007	<0.005	<0.005
			3	28	0.899	0.892	0.175	0.171	1.06	0.010	0.010	<0.005	<0.005
			3	42	2.04	1.98	0.388	0.368	2.35	0.031	0.030	<0.005	<0.005
	1	399 ^{SC} 散布	3	7	0.738	0.732	0.141	0.138	0.87	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.942	0.942	0.173	0.172	1.11	0.008	0.008	<0.005	<0.005
			3	28	0.970	0.962	0.185	0.184	1.15	0.025	0.024	<0.005	<0.005
			3	42	0.521	0.514	0.108	0.102	0.62	0.029	0.027	<0.005	<0.005
かき (露地) 【果実】 平成 24 年度	1	499 ^{SC} 散布	3	1	0.625	0.624	0.110	0.110	0.73	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.513	0.508	0.090	0.090	0.60	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.505	0.500	0.090	0.090	0.59	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.623	0.620	0.116	0.116	0.74	0.007	0.006	<0.005	<0.005
			3	28	0.471	0.470	0.087	0.086	0.56	0.009	0.009	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) 【分析部位】 実施年度	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	分析結果(mg/kg)								
					イソピラザム (<i>syn</i> 体)		イソピラザム (<i>anti</i> 体)		含量値	代謝物 Fs		代謝物 Fa	
					最高値	平均値	最高値	平均値		最高値	平均値	最高値	平均値
	1	561 ^{SC} 散布	3	1	0.391	0.389	0.071	0.070	0.46	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.219	0.218	0.039	0.039	0.26	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.228	0.227	0.043	0.042	0.27	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.148	0.147	0.032	0.032	0.18	0.009	0.009	<0.005	<0.005
			3	28	0.131	0.130	0.027	0.027	0.16	0.010	0.010	<0.005	<0.005
かき (露地) 【果実】 平成 25 年度	1	561 ^{SC} 散布	3	1	0.198	0.196	0.041	0.040	0.24	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.227	0.226	0.045	0.045	0.27	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.114	0.113	0.023	0.023	0.14	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.159	0.156	0.032	0.032	0.19	0.007	0.007	<0.005	<0.005
			3	28	0.099	0.096	0.021	0.020	0.12	0.011	0.011	<0.005	<0.005
	1	520 ^{SC} 散布	3	1	0.459	0.454	0.087	0.086	0.54	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	3	0.434	0.434	0.083	0.083	0.52	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.596	0.583	0.117	0.115	0.70	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.305	0.304	0.072	0.071	0.38	0.007	0.007	<0.005	<0.005
			3	28	0.286	0.275	0.065	0.064	0.34	0.009	0.009	<0.005	<0.005

／：該当なし SC：フロアブル

・農薬の使用時期（PHI）が申請された使用方法から逸脱している場合は、PHIにaを付した。

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

作物名 (分析部位) (栽培形態)	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)		
					イソピラザム (<i>syn</i> 体： <i>anti</i> 体)	代謝物 Fs	代謝物 Fa
大麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2) 茎葉散布	2	54	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			48	0.024 (0.019 : <0.005)	0.019	<0.005
	1			54	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			48	0.014 (0.009 : <0.005)	0.006	<0.005
	1			60	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			54	0.028 (0.023 : <0.005)	0.02	<0.005
	1	125 ^{EC} (<i>syn/anti</i> 比 =69.7:30.3) 茎葉散布	2	48	0.015 (0.010 : 0.005)	0.011	<0.005
	1			48	0.014 (0.008 : 0.006)	0.006	<0.005
	1			54	0.035 (0.02 : 0.015)	0.023	<0.005
	大麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2) 茎葉散布	2	52	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005
1		45			0.026 (0.021 : <0.005)	0.022	<0.005
1		125 ^{EC} (<i>syn/anti</i> 比=69.7:30.3) 茎葉散布	2	45	0.022 (0.014 : 0.008)	0.02	<0.005
大麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (<i>syn/anti</i> 比=69.7:30.3) 茎葉散布	2	45	0.02 (0.012 : 0.008)	0.012	<0.005
	1			38	0.016 (0.009 : 0.007)	0.013	<0.005
	1			42	0.016 (0.011 : 0.005)	0.006	<0.005
	1			61	0.017 (0.01 : 0.007)	0.012	<0.005
	1			42	0.026 (0.015 : 0.011)	0.02	<0.005

作物名 (分析部位) (栽培形態)	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)		
					イソピラザム (<i>syn</i> 体 : <i>anti</i> 体)	代謝物 Fs	代謝物 Fa
大麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2) 茎葉散布	2	53	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			45	0.016 (0.011 : <0.005)	0.016	<0.005
	1			57	0.014 (0.009 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			42	0.17 (0.154 : 0.016)	0.041	<0.005
	1			52	0.011 (0.006 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			41	0.173 (0.168 : <0.005)	0.046	<0.005
	1			56	0.015 (0.010 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			50	<0.01 (<0.005 : <0.005)	0.006	<0.005
大麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (<i>syn/anti</i> 比=69.7:30.3) 茎葉散布	2	30	0.504 (0.338 : 0.166)	0.03	<0.005
	1			42	0.233 (0.19 : 0.08)	0.09	<0.005
	1			43	0.046 (0.03 : 0.016)	0.016	<0.005
	1			45	0.024 (0.014 : 0.01)	0.028	<0.005
	1			45	<0.01 (<0.005 : <0.005)	0.008	<0.005
小麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (<i>syn/anti</i> 比=92.8:7.2) 茎葉散布	2	61	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			62	0.013 (0.008 : <0.005)	0.005	<0.005
	1			61	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1		3	51	0.012 (0.007 : <0.005)	0.006	<0.005
	1			51	0.017 (0.012 : <0.005)	0.009	<0.005
	1			41	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005

作物名 (分析部位) (栽培形態)	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)		
					イソピラザム (<i>syn</i> 体 : <i>anti</i> 体)	代謝物 Fs	代謝物 Fa
小麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (<i>syn/anti</i> 比=69.7:30.3) 茎葉散布	3	51	0.012 (0.007 : <0.005)	0.007	<0.005
	1			51	0.013 (0.008 : <0.005)	0.006	<0.005
	1			41	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
小麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (<i>syn/anti</i> 比 =92.8:7.2) 茎葉散布	2	51	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1		3	29	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1	125 ^{EC} (<i>syn/anti</i> 比 =69.7:30.3) 茎葉散布	3	29	0.011 (0.006 : <0.005)	<0.005	<0.005
小麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (<i>syn/anti</i> 比 =69.7:30.3) 茎葉散布	3	43	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			43	0.01 (0.005 : 0.005)	<0.005	<0.005
	1			42	0.014 (0.009 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			30	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			30	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
小麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (<i>syn/anti</i> 比 =92.8:7.2) 茎葉散布	2	52	0.014 (0.009 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			51	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			67	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			55	0.01 (0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1		3	41	0.03 (0.025 : <0.005)	0.006	<0.005
	1			35	0.028 (0.023 : <0.005)	0.008	<0.005
	1			43	0.019 (0.014 : <0.005)	0.006	<0.005
	1			46	0.018 (0.013 : <0.005)	<0.005	<0.005

作物名 (分析部位) (栽培形態)	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)		
					イソピラザム (<i>syn</i> 体 : <i>anti</i> 体)	代謝物 Fs	代謝物 Fa
小麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (<i>syn/anti</i> 比 =69.7:30.3) 茎葉散布	3	30	0.086 (0.059 : 0.027)	0.005	<0.005
	1			42	0.116 (0.08 : 0.036)	0.038	<0.005
	1			53	0.041 (0.027 : 0.014)	0.021	<0.005
	1			41	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			45	0.041 (0.025 : 0.016)	0.056	<0.005
サマースカッ シュ	5	75 ^{EC} 茎葉散布	2	14	<0.0239 (0.0189 : <0.005)	<0.008	<0.006
				14	<0.014 (<0.006 : <0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.013 (<0.005 : <0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.013 (<0.005 : <0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.013 (<0.005 : <0.008)	<0.008	<0.006
	5			14	<0.030 (0.025 : <0.005)	<0.008	<0.006
				14	<0.014 (<0.006 : <0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.0158 (0.0078 : <0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.016 (0.0110 : <0.005)	<0.008	<0.006
				14	<0.013 (<0.005 : <0.008)	<0.008	<0.006
ウィンタース カッシュ/か ぼちゃ	3	75 ^{EC} 茎葉散布	2	14	<0.013 (<0.005 : <0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.014 (<0.006 : <0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.013 (<0.005 : <0.008)	<0.008	<0.006

作物名 (分析部位) (栽培形態)	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)		
					イソピラザム (<i>syn</i> 体 : <i>anti</i> 体)	代謝物 Fs	代謝物 Fa
	3	150 ^{EC} 茎葉散布		14	<0.0164 (0.0114 : <0.005)	<0.008	<0.006
				14	<0.013 (<0.005 : <0.008)	<0.008	<0.006
				14	<0.018 (0.0058 : <0.005)	<0.008	<0.006
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	3	0.053 (0.032 : 0.021)	0.017	<0.005
	1			0	0.017 (0.012 : <0.005)	0.01	<0.005
	1			0	0.015 (0.01 : <0.005)	0.012	<0.005
	1			0	0.012 (0.007 : <0.005)	0.008	<0.005

作物名 (分析部位) (栽培形態)	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)		
					イソピラザム (<i>syn</i> 体 : <i>anti</i> 体)	代謝物 Fs	代謝物 Fa
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	3	0.063 (0.043 : 0.020)	0.016	<0.005
	1			0	0.031 (0.02 : 0.011)	0.013	<0.005
	1			0	0.045 (0.031 : 0.014)	0.016	<0.005
	1			0	0.029 (0.019 : 0.01)	0.01	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	0.015 (0.005 : 0.01)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	0.01 (0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005

作物名 (分析部位) (栽培形態)	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)		
					イソピラザム (<i>syn</i> 体 : <i>anti</i> 体)	代謝物 Fs	代謝物 Fa
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	0.013 (0.008 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	0.016 (0.01 : 0.006)	<0.005	<0.005
	1			0	0.012 (0.007 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	1	0.043 (0.029 : 0.014)	0.009	<0.005
	1			0	0.016 (0.01 : 0.006)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : 0.01)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005

作物名 (分析部位) (栽培形態)	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)		
					イソピラザム (<i>syn</i> 体 : <i>anti</i> 体)	代謝物 Fs	代謝物 Fa
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	6	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005

作物名 (分析部位) (栽培形態)	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	最大残留値(mg/kg)		
					イソピラザム (<i>syn</i> 体 : <i>anti</i> 体)	代謝物 Fs	代謝物 Fa
バナナ (果実全体) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	0.046 (0.029 : 0.017)	0.013	<0.005
	1			0	0.022 (0.014 : 0.008)	<0.0145	<0.005
バナナ (外皮) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	0.048 (0.031 : 0.017)	0.01	<0.005
	1			0	0.037 (0.024 : 0.013)	<0.007	<0.005
バナナ (果肉) (無袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (果実全体) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
バナナ (外皮) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.021 (0.014 : 0.007)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.084 (0.057 : 0.027)	0.01	<0.005
バナナ (果肉) (有袋)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005

EC : 乳剤

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙5：後作物残留試験成績（海外）>

作物名 (栽培形態) (分析部位)	PBI (日)	最大残留値(mg/kg)		
		イソピラザム	Fs	Y
大麦 (玄麦)	30	<0.01	<0.005	<0.01
	60	<0.01	<0.005~0.031	<0.01
	365	<0.01	<0.005~0.008	<0.01
大麦 (わら)	30	<0.01	0.017~0.054	<0.01
	60	<0.01	0.018~0.052	<0.01~0.04
	365	<0.01	0.008~0.049	<0.01
にんじん (根部)	30	0.01	<0.005	<0.01
	60	<0.01	<0.005	<0.01
	365	<0.01	<0.005	<0.01
にんじん (葉部)	30	<0.01	<0.005	0.02~0.07
	60	<0.01	<0.005	0.03~0.15
	365	<0.01	<0.005	<0.01~0.07
ほうれんそう	30	<0.01	<0.005~0.006	0.01~0.02
	60	<0.01	<0.005~0.015	0.01~0.06
	365	<0.01	<0.005~0.006	<0.01~0.02

PBI：最終使用から植え付けまでの日数

<別紙6：畜産物残留試験>

飼料への添加量 (mg/kg乾燥重量)	摂取量 ^a (mg/kg体重/日)	試料	残留値(μg/g)			
			イソピラザム		イソピラザム+代謝物J	
			平均値	最高値	平均値	最高値
15	0.545	筋肉	<0.01	<0.01	0.02	0.03
		脂肪	<0.01	<0.01	0.02	0.05
		肝臓	0.01	0.01	0.22	0.24
		腎臓	<0.01	<0.01	0.06	0.07
		乳汁	<0.01	<0.01	0.03	0.05
42	1.53	筋肉	<0.01	0.01	0.05	0.06
		脂肪	0.03	0.05	0.07	0.1
		肝臓	0.03	0.04	0.6	0.66
		腎臓	0.01	0.01	0.16	0.17
		乳汁	<0.01	<0.01	0.07	0.14
140	5.09	筋肉	0.02	0.03	0.16	0.21
		脂肪	0.09	0.15	0.28	0.58
		肝臓	0.13	0.17	1.9	2.0
		腎臓	0.03	0.04	0.66	0.68
		乳汁	<0.01	0.02	0.19	0.38

^a：体重 550 kg の乳牛が一日に 20 kg の飼料を摂取するとして算出

<別紙7：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5 kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重：56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
はくさい	1.87	17.7	33.1	5.1	9.65	16.6	31.0	21.6	40.4
キャベツ (含芽キャベツ)	1.4	24.1	33.7	11.6	16.2	19.0	26.6	23.8	33.3
レタス (含サラダ菜及び ちしゃ)	19.1	9.6	183	4.4	84.0	11.4	218	9.2	176
トマト	1.39	32.1	44.6	19.0	26.4	32.0	44.5	36.6	50.9
なす	0.58	12.0	6.96	2.1	1.22	10.0	5.80	17.1	9.92
きゅうり (含ガーキン)	0.42	20.7	8.69	9.6	4.03	14.2	5.96	25.6	10.8
りんご	2.32	24.2	56.1	30.9	71.7	18.8	43.6	32.4	75.2
日本なし	1.06	6.4	6.78	3.4	3.60	9.1	9.65	7.8	8.27
西洋なし	1.06	0.6	0.64	0.2	0.21	0.1	0.11	0.5	0.53
もも	0.03	3.4	0.10	3.7	0.11	5.3	0.16	4.4	0.13
すもも (含プルーン)	0.9	1.1	0.99	0.7	0.63	0.6	0.54	1.1	0.99
うめ	2.85	1.4	3.99	0.3	0.86	0.6	1.71	1.8	5.13
おうとう	2.12	0.4	0.85	0.7	1.48	0.1	0.21	0.3	0.64
いちご	1.76	5.4	9.50	7.8	13.7	5.2	9.15	5.9	10.4
ぶどう	3.59	8.7	31.2	8.2	29.4	20.2	72.5	9.0	32.3
かき	0.74	9.9	7.33	1.7	1.26	3.9	2.89	18.2	13.5
牛・肝臓	0.01	0.1	0.00	0	0.00	1.4	0.01	0	0.00
牛・その他食用部 分	0.01	0.5	0.01	0	0.00	3.4	0.03	0.4	0.00
豚・肝臓	0.01	0.1	0.00	0.5	0.01	0	0.00	0.1	0.00
豚・その他食用部 分	0.01	0.6	0.01	0.3	0.00	0.1	0.00	0.4	0.00
その他陸棲哺乳 類・筋肉と脂肪と 肝臓と腎臓と食用 部分	0.01	0.4	0.00	0.1	0.00	0.4	0.00	0.4	0.00
合計			429		265		474		469

- ・農産物の残留値は、登録又は申請されている使用時期・回数のインピラザムの含量値の最大値を用いた。(参照：別紙3)
- ・「ff」：平成17年～19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照107)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたインピラザムの推定摂取量(μg/人/日)
- ・『レタス(含サラダ菜及びちしゃ)』についてはレタス、サラダ菜及びリーフレタスのうち、残留値の高いサラダ菜の値を用いた。
- ・『トマト』については、ミニトマトの値を用いた。
- ・『西洋なし』については、日本なしの値を用いた。

- ・『牛・肝臓』については、飼料として利用される作物におけるイソピラザムの残留値を考慮して、畜産物残留試験の最小量投与群におけるイソピラザムの最大残留値を用いた（参照 別紙 6）。
- ・『豚』については、牛に係る推定摂取量の算出に用いた残留値を用いた。
- ・『牛・その他食用部分』及び『その他陸棲ほ乳類』については、牛の推定摂取量の算出に用いた残留値のうち最大値をそれぞれ用いた。
- ・メロン（果肉）については、全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算には用いなかった。
- ・『牛・筋肉と脂肪』、『牛・腎臓』及び『乳』については、飼料として利用される作物におけるイソピラザムの残留値を考慮して、畜産物残留試験において各試料の残留値の分析が実施された最小量投与群のデータが検出限界未満であったため、摂取量の計算に用いなかった。

<参照>

1. 農薬抄録 イソピラザム (殺菌剤) (平成 21 年 12 月 26 改訂) : シンジェンタ ジャパン株式会社、一部公表
2. SYN520453: Pharmacokinetics in the Rat following Single Oral Administration of [¹⁴C]-SYN520453 (1 and 75 mg/kg) (GLP) : Charles River Laboratories、2009 年、未公表
3. SYN520453: The Excretion and Tissue Distribution of [¹⁴C]-SYN520453 in the Rat Following Single Oral Administration (1 and 75 mg/kg) (GLP) : Charles River Laboratories、2008 年、未公表
4. SYN520453: The Tissue Depletion of [¹⁴C]-SYN520453 in the Rat Following Single Oral Administration (1 and 75 mg/kg) (GLP) : Charles River Laboratories、2008 年、未公表
5. SYN520453: The Biliary Elimination of Total Radioactivity in the Rat Following Single Oral Administration of [¹⁴C]-SYN520453 (1 and 75 mg/kg) (GLP) : Charles River Laboratories、2008 年、未公表
6. SYN520453: The Biliary Elimination of Total Radioactivity in the Rat Following Single Oral Administration of Syn or Anti [¹⁴C]-SYN520453 (2 and 75 mg/kg) (GLP) : Charles River Laboratories、2008 年、未公表
7. SYN520453: Whole Body Autoradiography And Expired Air Study In TheRat (GLP) : Syngenta Central Toxicology Laboratories、2007 年、未公表
8. SYN520453: The Tissue Distribution and Elimination of [¹⁴C]-SYN520453 in the Rat Following Multiple Oral Administration (1 mg/kg) (GLP) : Charles River Laboratories、2008 年、未公表
9. SYN520453: Investigation of the Nature and Identity of Radiolabelled Metabolites Present in Plasma, Urine, Faeces and Bile Collected from Rats Following Oral Administration of [¹⁴C]-SYN520453 (GLP) : Charles River Laboratories、2009 年、未公表
10. SYN520453: Metabolism in Wheat (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre (英国)、2007 年、未公表
11. SYN520453: Metabolism in Grapes (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre (英国) 及び、Charles River Laboratories (英国)、2008 年、未公表
12. SYN520453: Metabolism in Lettuce (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008 年、未公表
13. Route and Rate of Degradation of ¹⁴C-Phenyl-Labelled SYN520453 in Four Soils Under Aerobic Conditions at 20 °C (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre (英国) 及び、Syngenta Crop Protection AG

- (スイス)、2009年、未公表
14. SYN520453 - Rate and Route of Degradation of [¹⁴C]-Pyrazole Labelled SYN520453 Under Aerobic Laboratory Conditions in One Soil at 20° C (GLP) : Charles River Laboratories、2008年、未公表
 15. ¹⁴C-Phenyl Labelled SYN520453-Rate of Degradation in Four Soils (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
 16. SYN520453- Rate and Route of Degradation of [¹⁴C]-Pyrazole Labelled SYN520453 under Anaerobic Laboratory Conditions in One Soil at 20° C. : Charles River Laboratories、2008年、未公表
 17. Soil Photolysis Study (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre (英国) 2006年、修正報告書 2007、未公表
 18. ¹⁴C-Phenyl - SYN520453 Soil Photolysis Study (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre (英国) 2007年、未公表
 19. SYN520453 Adsorption/Desorption Properties in Six Soils (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre (英国) 2006年、未公表
 20. SYN520453 Hydrolysis of [Pyrazole-5-¹⁴C]-labelled Material under Laboratory Conditions (GLP 対応) : Syngenta Crop Protection AG (スイス)、2007年、未公表
 21. SYN520453 : Aqueous Photolysis in Sterile Buffer and Sterile Natural Water (GLP 対応) : Syngenta Ltd, Jealott's Hill International Research Centre (英国) 2008年、未公表
 22. イソピラザム 海外にて実施された作物残留試験、シンジェンタジャパン 2006～2008年、未公表
 23. SYN520453: Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2007年、未公表
 24. SYN520453: Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
 25. SYN 534969 (Pure Syn), SYN 534968 (Pure Anti) and SYN 520453 (50% Syn:50% Anti) : Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
 26. SYN520453 : Acute Dermal Toxicity Study in the Rat (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2007年、未公表
 27. SYN520453 : 4 Hour Acute Inhalation Toxicity Limit Study In The Rat (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
 28. CSCD465008 - Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表

29. CSCD459488 - Acute Oral Toxicity Study in the Rat (Up and Down Procedure) (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
30. SYN520453: Acute Oral (Gavage) Neurotoxicity Study in Rats (GLP対応) : Harlan Laboratories Ltd. (former RCC Ltd) (スイス)、2009年、未公表
31. SYN520453 : Primary Eye Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2006年、未公表
32. SYN520453 : Primary Skin Irritation Study in Rabbits (4-Hour Semi-Occlusive Application) (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2007年、未公表
33. SYN520453 : Skin Sensitisation (Local Lymph Node Assay In The Mouse) (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
34. SYN520453 : 90 Day Dietary Toxicity Study In Rats (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2007年、未公表
35. SYN520453 - SYN520453 (89.5% Syn : 6.9% Anti) , SYN520453 (63.3% Syn : 27.5% Anti) - 13 Week (GLP 対応) : Charles River Laboratories、2009年、未公表
36. SYN520453 : 28 Day Dietary Toxicity Study In Rats KR1661/Regulatory/Report (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2007年、未公表
37. SYN520453 : 28 Day Dietary Toxicity Study In Rats KR1579/Technical Toxicology/Report (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2007年、未公表
38. SYN520453 : 90 Day Dietary Toxicity Study In Dogs (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2007年、未公表
39. SYN520453: 13-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Dog (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
40. SYN520453 : 90 Day Neurotoxicity (Dietary) Study in the Rat (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd. (former RCC Ltd) (スイス)、2009年、未公表
41. CSCD465008 : A 28-Day Oral (Dietary) Toxicity Study in Wistar Rats (GLP 対応) : WIL Research Laboratories (米国)、2008年、未公表
42. CSCD459488 : 28 Day Dietary Toxicity Study (GLP 対応) : Charles River Laboratories、2009年、未公表
43. SYN520453: 52-Week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Beagle Dog (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
44. SYN520453 : 2 Year Dietary Toxicity And Carcinogenicity Study In Rats (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2008年、未公表
45. SYN520453 : 80 Week Dietary Carcinogenicity Study In The Mouse (GLP対

- 応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2008年、未公表
46. SYN520453 : Multigeneration Reproduction Toxicity Study In Rats (GLP対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2008年、未公表
 47. SYN520453 : Prenatal Developmental Toxicity Study In Rats (GLP対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2008年、未公表
 48. SYN520453 (63.3% Syn : 27.5% Anti) : Prenatal Developmental Toxicity Study in the Han Wistar Rat (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
 49. SYN520453 - Dose Range-Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in the Himalayan Rabbit (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
 50. SYN520453 - Second Dose Range — Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in the Himalayan Rabbit (GLP 対応) : RCC Ltd (スイス)、2008年、未公表
 51. SYN520453 - A Dose Range—Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits (GLP 対応) : WIL Research Laboratories (米国)、2008年、未公表
 52. SYN520453 - A Prenatal Developmental Toxicity Study in New Zealand White Rabbits (GLP 対応) : WIL Research Laboratories (米国)、2008年、未公表
 53. SYN520453 : Bacterial Mutation Assay in *S.typhimurium* and *E.coli* (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
 54. SYN520453 : Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
 55. Isopyrazam Technical : Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2010年、未公表
 56. SYN520453 : L5178Y TK +/- Mouse Lymphoma Mutation Assay (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
 57. SYN520453 : Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK +/-) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
 58. SYN520453 : *IN VITRO* CYTOGENETIC ASSAY IN HUMAN LYMPHOCYTES (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
 59. SYN520453 : Chromosome Aberration Study in Human Lymphocytes (GLP

- 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
60. SYN520453 : In Vivo Rat Liver Unscheduled DNA Synthesis Assay (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
 61. SYN520453 : Rat Bone Marrow Micronucleus Test (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2006年、未公表
 62. CSCD465008 : Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2008年、未公表
 63. CSCD465008 : Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK^{+/+}) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
 64. CSCD465008 : Chromosome Aberration Study in Human Lymphocytes *In Vitro* (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
 65. CSCD459488 : Salmonella Typhimurium and Escherichia Coli Reverse Mutation Assay (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2008年、未公表
 66. CSCD459488 : Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus (TK^{+/+}) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
 67. CSCD459488 : Chromosome Aberration Study in Human Lymphocytes *In Vitro* (GLP 対応) : RCC Cytotest Cell Research GmbH (RCC-CCR) (ドイツ)、2008年、未公表
 68. Isopyrazam - 14 Day Dietary Liver Mode of Action Study in Rats (GLP 対応) : Charles River Laboratories、2011年、未公表
 69. Isopyrazam - Enzyme and DNA Synthesis Induction in Cultured Female Rat Hepatocytes : CXR Biosciences (英国)、2011年、未公表
 70. Isopyrazam - Enzyme and DNA Synthesis Induction in Cultured Female Human Hepatocytes : CXR Biosciences (英国)、2011年、未公表
 71. Isopyrazam - Uterotrophic Assay in Ovariectomized Wistar Hanover Rats (GLP 対応) : WIL Research Laboratories (米国)、2011年、未公表
 72. Isopyrazam - Stably Transfected Human Estrogen Receptor Alpha Transcriptional Activation Assay (GLP 対応) : Cee Tox (英国)、2011年、未公表
 73. SYN520453 (49.5% Syn:48.7% Anti), SYN534969 & SYN534968 28 Day Comparative Study In The Rat KR1662/Regulatory/Report (GLP 対応) : Syngenta Central Toxicology Laboratories (英国)、2007年、未公表

74. JMPR : “ISOPYRAZAM” , Pesticide residues in food - 2011. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and WHO the Core Assessment Group. P165-187(2011)
75. US EPA : Isopyrazam ; Human Health Risk Assesment for the establishment of a Tolerance for Isopyrazam(SYN52043) Fungicide in/on Imported Banana. PC Code: 129222. Petition 9E7606. DP Barcode:392681(2011)
76. EFSA① : Setting of New MRLs for Isopyrazam in Several Cereals and Food Commodities of Animal Origin. EFSA Journal 8(9): 1785 (2010)
77. EFSA②: Conclusion on the Peer Review of the Pesticide Risk Assessment of the Active Substance Isopyrazam, EFSA Journal 10(3): 2600 (2012)
78. 食品健康影響評価について (平成 23 年 10 月 6 日付け厚生労働省発食安 1006 第 14 号)
79. イソピラザム 海外にて実施された作物残留試験 (バナナ) 、シンジェンタジャパン 2007～2010 年、未公表
80. 食品健康影響評価の結果の通知について(平成 24 年 11 月 26 日付け府食第 1023 号)
81. 食品、添加物等の規格基準 (昭和 34 年厚生省告示第 370 号) の一部を改正する件 (平成 25 年 10 月 22 日付け平成 25 年厚生労働省告示第 337 号)
82. イソピラザム (syn 体及び anti 体) の土壌吸着性に関する試験 (GLP 対応) : 一般財団法人残留農薬研究所、2012 年、未公表
83. イソピラザム (NC-233) の土壌残留分析結果報告書 : 日産化学工業株式会社、2012 年、未公表
84. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 はくさい 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013 年、未公表
85. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 キャベツ 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2012 年、未公表
86. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 結球レタス 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013 年、未公表
87. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 ミニトマト 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2012 年、未公表
88. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 なす 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2012 年、未公表
89. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 きゅうり 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2012 年、未公表
90. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 メロン 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2012 年、未公表
91. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 りんご 作物残留試験、一般社団法人日

- 本植物防疫協会、2013年、未公表
92. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 日本なし 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013年、未公表
 93. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 もも 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013年、未公表
 94. イソピラザム作物残留分析結果報告(すもも)、一般財団法人残留農薬研究所、2012年、未公表
 95. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 うめ 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013年、未公表
 96. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 いちご 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2012年、未公表
 97. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 ぶどう 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013年、未公表
 98. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 かき 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2013年、未公表
 99. イソピラザム (NC-233) フロアブル 20 かき 作物残留試験、一般社団法人日本植物防疫協会、2014年、未公表
 100. イソピラザムの海外にて実施された作物残留試験成績(3) (ニュージーランド：かぼちゃ)、シンジェンタジャパン株式会社 2012年、未公表
 101. Isopyrazam technical - Modified Irwin Screen Test in the Rat (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd (スイス)、2012年、未公表
 102. Isopyrazam technical - Effect on the Cardiovascular and Respiratory Systems in Anaesthetized Rat (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd (スイス)、2012年、未公表
 103. Isopyrazam technical - Effect on Renal Function in the Rat (GLP 対応) : Harlan Laboratories Ltd (スイス)、2012年、未公表
 104. JMPR : “ISOPYRAZAM” , Pesticide residues in food: Toxicological evaluations. 387-440 (2011)
 105. 農薬抄録 イソピラザム(殺菌剤) (平成26年2月6日改訂) : シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
 106. 食品健康影響評価について(平成27年6月23日付け厚生労働省発食安0623第1号)
 107. 平成17~19年の食品摂取頻度・摂取量調査(薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物医薬品部会資料、2014年2月20日)
 108. 食品健康影響評価の結果の通知について(平成27年11月10日付け府食第848号)
 109. 食品添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)の一部を改正する件(平成29年2月23日付け平成29年厚生労働省告示第370号)

110. 食品健康影響評価について（平成 30 年 4 月 18 日付け厚生労働省発生食 0418 第 22 号）
111. 農薬抄録 イソピラザム（殺菌剤）（平成 29 年 10 月 12 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
112. イソピラザム（ネクスター）フロアブル おうとう作物残留試験、一般財団法人残留農薬研究所、2016 年、未公表
113. CSCD459488 – 90 Day Oral (Dietary) Administration Toxicity Study in Rats with Toxicokinetic Analysis (GLP 対応) : Charles River Laboratories、2014 年、未公表
114. 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 30 年 6 月 26 日付け府食第 426 号）
115. 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（令和元年 8 月 5 日付け令和元年厚生労働省告示第 81 号）
116. 食品健康影響評価について（令和 4 年 3 月 23 日付け厚生労働省発生食 0323 第 1 号）
117. 農薬抄録 イソピラザム（殺菌剤）（令和 2 年 8 月 3 日改訂）：シンジェンタジャパン株式会社及び日産化学株式会社、一部公表
118. イソピラザム（ネクスター）フロアブル サラダ菜作物残留試験、一般財団法人残留農薬研究所、2019 年、未公表
119. イソピラザム（ネクスター）フロアブル リーフレタス作物残留試験、一般財団法人残留農薬研究所、2018 年、未公表
120. CSCD459488 - Enzyme and DNA synthesis induction in cultured female rat hepatocytes : CXR Biosciences、2011、未公表
121. CSCD459488 - Enzyme and DNA synthesis induction in cultured female human hepatocytes : CXR Biosciences、2011、未公表
122. CSCD459488 - A uterotrophic assay in ovariectomized Wistar Hanover rats (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, LLC、2011、未公表
123. Isopyrazam - The effect of treatment of female rats for 14 days on hepatic and uterine 17β -estradiol metabolism to 2- and 4-hydroxyestradiol : CXR Biosciences、2015、未公表
124. Isopyrazam - Evaluation of pituitary prolactin and hypothalamic tyrosine hydroxylase by immunohistochemistry and *in-situ* hybridization in 2-year female Wistar rats from control, 500 ppm and 3000 ppm treated groups : MicroMatrices Associates Ltd.、2015、未公表
125. Isopyrazam - *In vitro* Dopamine transporter binding assay : Cerep Le Bois l'Evêque、2015、未公表
126. Isopyrazam and CSCD459488 - Effects on dopamine transport and dopamine D₂ receptor ligand binding *in vitro* (GLP 対応) : Novascreen

- Biosciences Corporation、2012、未公表
127. Isopyrazam - A study to assess the effects on the 17 β -estradiol-induced prolactin surge in ovariectomized female Han Wistar rats : College of Medicine - Phoenix : The University of Arizona、2015、未公表
 128. Isopyrazam - Effects on dopamine transport *in vitro* in rat striatal synaptosomes (GLP 対応) : Novascreen/PerkinElemer Discovery Survices、2013、未公表
 129. Isopyrazam and CSCD459488 - An 18-month investigative dietary study in the female Han Wistar Rat (GLP 対応) : Charles River Laboratories Ashland, LLC、2018、未公表
 130. Isopyrazam – Human Relevance Framework Assessment For Observed Shift in Incidence of Uterine Endometrial Adenocarcinoma, Mammary Gland Fibroadenoma and Pituitary Adenoma in the Han Wistar Rat : Syngenta Ltd. Jealott’s Hill International Reseach Centre、2018、未公表
 131. APVMA : Public release summary on the evaluation of the new active isopyrazam in the product Segris Flexi Fungicide, 1-60 (2018)