

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

本試験において、親動物では 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認められ、児動物では 500 ppm 以上投与群雌雄で肝絶対、比及び補正重量増加が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は親動物において雌雄とも 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ので、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 45 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	親: P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・食餌効率減少 ・肝絶対、比及び補正重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量低下 ・食餌効率減少 ・肝絶対、比及び補正重量増加 ・脾絶対及び比重重量減少 ・卵巣及び子宮絶対、比[§]及び補正重量増加 ・着床数減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 ・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 ・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 ・摂餌量低下 ・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 ・膣開口遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対[§]、比及び補正重量 	・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。

(2) 発生毒性試験 (ラット) ①

Wistar ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 5~21 日に強制経口 (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) 投与して、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 46 に示されている。

本試験において、75 mg/kg 体重/日以上以上の母動物で妊娠子宮重量低下等が、胎児では骨化遅延等が認められたので、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 46 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) ・体重増加抑制 ・摂餌量低下 	<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 ラット (一群妊娠雌 24 匹) の妊娠 4~20 日に強制経口 (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) 投与して、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 47 に示されている。

本試験において、75 mg/kg 体重/日以上以上の母動物で体重増加抑制が、胎児では低体重等が認められたので、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 47 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、鎮静、立毛 	<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 ・摂餌量低下 	<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

(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 (原体 (*synlanti* 比=92.8 : 7.2) : 0、100、200 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) 投与して、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ので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量である 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

ヒマラヤウサギ (一群雌 5 匹) の妊娠 4~27 日に強制経口 (原体 (*synlanti* 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) 投与して、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 48 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ので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量である 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 48 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 (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) 投与して、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 49 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/日投与群の胎児にみられた小眼球は、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ので、無毒性量は母動物で 400 mg/kg 体重/日未満、胎児では 700 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 1、51)

表 49 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) ・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) ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・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) ・流産 (1 例) ・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。

(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 (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) 投与して、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 50 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[12. (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ので、無毒性量は母動物で 30 mg/kg 体重/日、胎児では 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 1、52）

表 50 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） ・摂餌量減少 ・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[12. (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ため、毒性影響とは判断しなかった。

13. 遺伝毒性試験

(1) 遺伝毒性試験（原体）

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 TK 試験、ヒトリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、イソピラザムをラットに投与しての *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 51 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 51 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
in vitro	復帰突然変異試験 ^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 時間又は 20 時間	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
	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時間あるいは22時間	陰性
<i>in vivo</i> / <i>in vitro</i>	UDS試験 ^a	Wistar 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、16 時間後）	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 ^a	Wistar ラット（一群雄5匹）（骨髄細胞）	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、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* = 92.8 : 7.2、b : *syn* : *anti* = 69.7 : 30.3、c : *syn* : *anti* = 86.2 : 13.8

(2) 遺伝毒性試験（代謝物）

イソピラザムの主として植物及び土壌由来の代謝物 Y 及び Fs 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 TK 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 52 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 52 遺伝毒性試験概要（代謝物）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 Y	<i>in vitro</i>	<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
		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

被験物質	試験		対象	処理濃度・投与量	結果
		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時間あるいは22時間	陰性
代謝物 Fs	in vitro	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時間あるいは22時間	陰性

14. その他の試験

2年間慢性毒性/発がん性試験併合試験(ラット)[11.(2)]において認められた肝細胞腺腫及び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) 肝細胞腺腫の発生メカニズムに関する検討

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

500及び3,000ppm群で肝絶対重量増加及び比重量増加傾向が認められた。また、総P450含量、PROD活性及びEROD活性が増加した。3,000ppm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、3,000ppm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

Wistar ラット雌より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 及び 100 μM 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 が用いられた。

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に関する検討

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 及び 100 μM 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 が用いられた。

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)

(2) 子宮内膜腺癌の発生メカニズムに関する検討

① 卵巣摘出雌ラットを用いた子宮肥大試験

検体の子宮におけるエストロゲン様活性を調べるために、卵巣摘出ラットにおける子宮肥大の有無を検討した。

Wistar ラット (一群雌 6 匹 (卵巣摘出成熟動物)) にイソピラザム (*syn/anti* 比=92.8 : 7.2) を 3 日間強制経口 (原体 : 0、300 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5% CMC-Na) 投与し、試験が実施された。陽性対照として 17α -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、摂餌量の低下及び体重の低下傾向が認められたが、子宮絶対及び比重量には影響を及ぼさなかったので、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 ヒト培養肝細胞を用いたエストロゲン α 受容体結合活性試験 (*in vitro*)

ヒト (hER α -HeLa-9903⁶) 細胞培養プレートにイソピラザム (*syn/anti* 比=

⁶ 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 (ミバエ由来ルシフェラーゼ及びマウスメタロチオネイン由来のピテロジェニン-エストロゲン応答配列プロモーター) を組み込んだ細胞)

92.8 : 7.2) を 10^{-5}M ~ 10^{-12}M の 8 濃度 (DMSO 溶液) で処理し、24 時間培養し、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 への結合能を示さず、*in vitro* においてエストロゲン受容体への結合能を有しないものと考えられた。(参照 1、72)

(メカニズム試験のまとめ)

イソピラザム投与による CPY2B 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に肝細胞腺腫を発生させたと考えられた。

イソピラザムはエストロゲン様活性を有しないと考えられた。

(3) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

構造異性体間の毒性発現を比較するため、Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹、対照群 3 匹) を用いた混餌 (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 53 参照) 投与による 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 53 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 (ppm)		500	2,000	5,000
①	平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	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 54~56 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、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 54 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、立毛 ・摂餌量減少 ・RBC 増加 ・Alb、TP 減少
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比及び補正重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・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	・小葉中心性肝細胞肥大	毒性所見なし

表 55 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"> ・WBC、PLT、Lym 減少 ・ALP 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・Chol、カルシウム増加
2,000 ppm 以上	・肝絶対、比及び補正重量増加	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝絶対、比及び補正重量増加
500 ppm	・小葉中心性肝細胞肥大	毒性所見なし

表 56 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 ・RBC 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・円背位 ・Hb、Ht 増加 ・PT 延長 ・GGT、ALT 増加 ・カリウム、リン増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・TG 減少及び GGT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・Alb、TP 減少 ・Chol 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
500 ppm	・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. 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。

¹⁴C で標識したイソピラザムのラットを用いた動物体内運命試験の結果、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。投与後 48 時間以内に 90%TAR 以上が尿糞中に排泄され、組織への蓄積傾向はみられなかった。主要排泄経路は糞中であつた。主要代謝物はイソプロピル側鎖、かつ/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が、尿糞中においては、雌で硫酸抱合体が、雄ではカルボン酸誘導体が多く認められた。

ヤギ及びニワトリを用いた動物体内運命試験の結果、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。

植物体内運命試験の結果、残留放射能の大部分は親化合物で、10%TRR を超えた代謝物は Fs (抱合体を含む) であつた。後作物において 10%TRR を超えた代謝物は Fs 及び Y (いずれも抱合体を含む) であつた。

イソピラザム、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海外で実施された。イソピラザムの最大残留値は、大麦 (玄麦) の 0.504 mg/kg であつた。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、代謝物 Fa については全て定量限界未満であつた。

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 であつた。

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海外で実施された。イソピラザム及び代謝物 J の合計値は最大で 2.0 µg/g (肝臓) 検出された。

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み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暴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 57 に示されている。

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がラットを用いた 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/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。なお、ADI の設定根拠とされた用量と小眼球の認められた用量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	0.055mg/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

表 57 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	90 日間 亜急性 毒性試験	0、300、1,500、 6,000 ppm	雄：21.3 雌：23.8	雄：106 雌：118	雌雄：小葉中心 性肝細胞肥大 等
		雄：0、21.3、106、 463 雌：0、23.8、118、 484			
	90 日間 亜急性毒 性試験 (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：20.3 雌：24.1	雄：159 雌：193	雌雄：小葉中心 性肝細胞肥大 等
		雄：0、8.30、20.3、 159 雌：0、9.87、24.1、 193			
		(<i>syn/anti</i> 比 = 69.7 : 30.3) 0、 100、250、2,000	雄：20.8 雌：24.2	雄：163 雌：197	
		雄：0、8.24、20.8、 163 雌：0、9.49、24.2、 197			

	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)
	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 (雌の肝細胞腺 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)
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
	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
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

—：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。

<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-N[(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-N[(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)

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-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
I	[Ad1] Dihydroxylated SYN520453	イソピラザムのジヒドロキシ体
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
M-sul	[Bh-sul] Sulphate	M の硫酸抱合体

	Conjugate of Hydroxylated CSCD539372	
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-1H-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-1H-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-1H-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-1H-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-1H-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-1H-ピラゾール-4-アミド
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	B iologische B undesanstalt B undessortenamt and C hemical 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 O-ベンジラーゼ
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
CK	クレアチンキナーゼ
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	シトクロム P450 アイソザイム
DMSO	ディメチルスルフォキシド
EROD	エトキシレゾルフィン O-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)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
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
Neu	好中球数

P450	シトクロム 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 O-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（海外圃場）>

作物名 (栽培形態) (分析部位)	試験圃場	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> : <i>Anti</i>)	Fs	Fa
大麦 (玄麦)	1	125EC (<i>Syn</i> : <i>Anti</i> =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	125EC (<i>Syn</i> : <i>Anti</i> =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	125EC (<i>Syn</i> : <i>Anti</i> =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		125EC (<i>Syn</i> : <i>Anti</i> =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	125EC (<i>Syn</i> : <i>Anti</i> =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

作物名 (栽培形態) (分析部位)	試験圃場	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	最大残留値 (mg/kg)		
					イソピラザム (Syn: Anti)	Fs	Fa
	1			42	0.026 (0.015 : 0.011)	0.02	<0.005
大麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (Syn: Anti=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} (Syn: Anti=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} (Syn: Anti=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

作物名 (栽培形態) (分析部位)	試験圃場	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> : <i>Anti</i>)	Fs	Fa
	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
小麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (<i>Syn</i> : <i>Anti</i> =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</i> : <i>Anti</i> =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</i> : <i>Anti</i> =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</i> : <i>Anti</i> =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</i> : <i>Anti</i> =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

作物名 (栽培形態) (分析部位)	試験 圃場	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> : <i>Anti</i>)	Fs	Fa
	1		3	55	0.01 (0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005
	1			41	0.03 (0.025 : <0.005)	0.006	<0.005
				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	
小麦 (玄麦)	1	125 ^{EC} (<i>Syn</i> : <i>Anti</i> =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
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)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位) (有袋)	試験 圃場	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> : <i>Anti</i>)	Fs	Fa
	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
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

作物名 (栽培形態) (分析部位)	試験 圃場	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> : <i>Anti</i>)	Fs	Fa
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
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

作物名 (栽培形態) (分析部位)	試験 圃場	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> : <i>Anti</i>)	Fs	Fa
	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
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

作物名 (栽培形態) (分析部位)	試験 圃場	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> : <i>Anti</i>)	Fs	Fa
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
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)	1	~75 ^{EC} 茎葉散布	5	0	<0.01 (<0.005 : <0.005)	<0.005	<0.005

作物名 (栽培形態) (分析部位) (有袋)	試験 圃場	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> : <i>Anti</i>)	Fs	Fa
	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

注) ・試験には EC : 乳剤を用いた。

・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 4：後作物残留試験成績（海外圃場）>

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 5 : 畜産物残留試験>

飼料への添 加量 (mg/kg/乾燥 重量)	摂取量* (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

* : 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

<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、未公表
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 The Rat (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. EFSA : Setting of new MRLs for isopyrazam in several cereals and food commodities of animal origin. 8(9)1975:(2010)
77. EFSA: Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance isopyrazam, *EFSA Journal* (2012) 10(3), 2600.
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