

農薬評価書

イソピラザム

2012年11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.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	6
I. 評価対象農薬の概要.....	7
1. 用途.....	7
2. 有効成分の一般名.....	7
3. 化学名.....	7
4. 分子式.....	7
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 開発の経緯.....	8
II. 安全性に係る試験の概要.....	9
1. 動物体内運命試験.....	9
(1) ラット.....	9
(2) ヤギ.....	16
(3) ニワトリ.....	16
2. 植物体内運命試験.....	17
(1) 小麦.....	17
(2) ぶどう.....	18
(3) レタス.....	19
(4) 後作物代謝.....	20
3. 土壌中運命試験.....	21
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	21
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	22
(3) 好氣的土壌中運命試験③.....	22
(4) 嫌氣的土壌中運命試験.....	23
(5) 土壌表面光分解試験①.....	23
(6) 土壌表面光分解試験②.....	23
(7) 土壌吸着/脱着試験.....	24
4. 水中運命試験.....	24
(1) 加水分解運命試験.....	24
(2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）.....	24
5. 土壌残留試験.....	25

6. 作物等残留試験.....	25
(1) 作物残留試験.....	25
(2) 後作物残留試験.....	25
(3) 畜産物残留試験.....	26
7. 一般薬理試験.....	26
8. 急性毒性試験.....	26
(1) 急性毒性試験.....	26
(2) 急性神経毒性試験(ラット).....	27
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	28
10. 亜急性毒性試験.....	28
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	28
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	29
(3) 28日間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料>.....	30
(4) 28日間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料>.....	31
(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)①.....	31
(6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②.....	32
(7) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット).....	32
(8) 28日間亜急性毒性試験(代謝物Y、ラット).....	33
(9) 28日間亜急性毒性試験(代謝物Fs、ラット).....	33
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	34
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	34
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	35
(3) 18か月間発がん性試験(マウス).....	36
12. 生殖発生毒性試験.....	37
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	37
(2) 発生毒性試験(ラット)①.....	39
(3) 発生毒性試験(ラット)②.....	39
(4) 発生毒性試験(ウサギ)①(用量設定試験).....	40
(5) 発生毒性試験(ウサギ)②.....	40
(6) 発生毒性試験(ウサギ)③(用量設定試験).....	41
(7) 発生毒性試験(ウサギ)④.....	41
13. 遺伝毒性試験.....	42
(1) 遺伝毒性試験(原体).....	42
(2) 遺伝毒性試験(代謝物).....	44
14. その他の試験.....	45
(1) 肝細胞腺腫の発生メカニズムに関する検討.....	45
(2) 子宮内膜腺癌の発生メカニズムに関する検討.....	46
(3) 28日間亜急性毒性試験(ラット).....	47

Ⅲ. 食品健康影響評価.....	49
▪ 別紙 1：代謝物/分解物略称	53
▪ 別紙 2：検査値等略称	56
▪ 別紙 3：作物残留試験成績（海外圃場）	58
▪ 別紙 4：後作物残留試験成績（海外圃場）	67
▪ 別紙 5：畜産物残留試験	68
▪ 参照.....	69

<審議の経緯>

- 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 国民からの御意見・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）

<食品安全委員会委員名簿>

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

*：2011年1月13日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2012年3月31日まで)

- | | | |
|-----------|-------|--------|
| 納屋聖人（座長） | 佐々木有 | 平塚 明 |
| 林 真（座長代理） | 代田真理子 | 福井義浩 |
| 相磯成敏 | 高木篤也 | 藤本成明 |
| 赤池昭紀 | 玉井郁巳 | 細川正清 |
| 浅野 哲** | 田村廣人 | 堀本政夫 |
| 石井康雄 | 津田修治 | 本間正充 |
| 泉 啓介 | 津田洋幸 | 増村健一** |
| 上路雅子 | 長尾哲二 | 松本清司 |

臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
桑形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友惠
根本信雄
八田稔久

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

(2012年4月1日から)

・幹事会

納屋聖人 (座長)	三枝順三
西川秋佳 (座長代理)	永田 清
赤池昭紀	長野嘉介
上路雅子	本間正充

松本清司
吉田 緑

・評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩
相磯成敏	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)	桑形麻樹子
松本清司 (座長代理)	腰岡政二
泉 啓介	根岸友惠

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
納屋聖人 (座長代理)	佐々木有
浅野 哲	田村廣人

永田 清
八田稔久
増村健一

・評価第四部会

西川秋佳 (座長)	代田眞理子
長野嘉介 (座長代理)	玉井郁巳
川口博明	根本信雄

森田 健
山手丈至
與語靖洋

<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

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、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(小麦、ぶどう等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、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)、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。

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

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 の混合物

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：1*H*ピラゾール-4-カルボキサミド,3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N*[(1*R*,4*S*,9*R*)-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]-, (*syn* 異性体) 及び 1*H*-ピラゾール-4-カルボキサミド,3-(ジフルオロメチル)-1-メチル-*N* [(1*R*,4*S*,9*S*)-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]-, (*anti* 異性体) の混合物

英名：A mixture of 1*H*pyrazole-4-carboxamide, 3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*[(1*R*,4*S*,9*R*)-1,2,3,4-tetrahydro-9-(1-methylethyl)-1,4-methanonaphthalen-5-yl]-, rel- (*syn*-isomer) and 1*H*pyrazole-4-carboxamide, 3-(difluoromethyl)-1-methyl-*N*[(1*R*,4*S*,9*S*)-1,2,3,4-tetrahydro-9-(1-methylethyl)-1,4-methanonaphthalen-5-yl]-, rel- (*anti*-isomer)

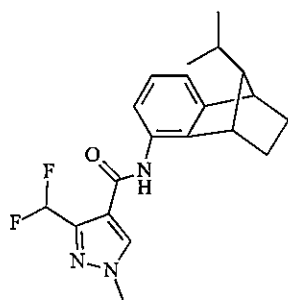
4. 分子式

C₂₀H₂₃F₂N₃O

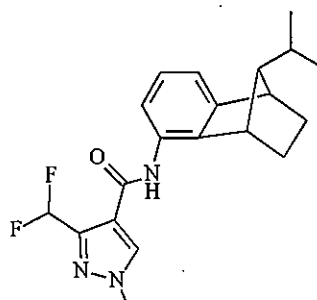
5. 分子量

359.4

6. 構造式



syn 体



anti 体

7. 開発の経緯

イソプロザムは、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、米国、ニュージーランド等、10 か国で登録されている。今回、インポートトレランス設定の要請（小麦、大麦、バナナ等）がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II.1~4] は、イソ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イソピラザムに換算した。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. 動物体内運命試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 13 匹）に、[pyr- ^{14}C]イソピラザムを 1 mg/kg 体重（以下[1.]において「低用量」という。）又は 75 mg/kg 体重（以下[1.]において「高用量」という。）で単回経口投与し、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 1 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 1 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		75		1		75	
投与量(mg/kg 体重)	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T_{\max} (hr)	3	3	3	4	6	3	3	4
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)	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 \cdot $\mu\text{g/g}$)	1.00	1.62	96.9	210	1.14	1.44	81.4	207
$\text{AUC}_{0-\infty}$ (hr \cdot $\mu\text{g/g}$)	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 [1. (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⁾における残存放射能の合計から、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、

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）。

5)

② 分布

Wistar 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 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[1. (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 2 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）

表 2 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 96 時間後 ^b
単 回 経 口	1	雄	消化管 (6.16)、肝臓 (0.551)、腎臓 (0.310)、副腎 (0.196)、血漿 (0.088)	消化管 (0.303)、甲状腺 (0.040)、肝臓 (0.030)、副腎 (0.013)、腎臓 (0.012)、脂肪 (腎周囲) (0.008)、脾臓 (0.007)、カーカス (0.007)
		雌	消化管 (7.04)、肝臓 (0.677)、腎臓 (0.397)、副腎 (0.356)、脂肪 (腎周囲) (0.351)、脾臓 (0.204)、卵巣 (0.179)、甲状腺 (0.164)、心臓 (0.145)、肺 (0.132)、血漿 (0.125)	消化管 (0.223)、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	雄	消化管 (536)、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)、脾臓 (6.62)、血漿 (6.43)	消化管 (29.3)、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)、脾臓 (0.258)、全血 (0.219)、甲状腺 (0.190)、肺 (0.149)、心臓 (0.133)、血漿 (0.126)
		雌	消化管 (521)、脂肪 (腎周囲) (58.0)、肝臓 (35.5)、副腎 (28.2)、卵巣 (23.7)、子宮 (20.2)、脾臓 (16.6)、腎臓 (15.2)、肺 (10.3)、カーカス (9.98)、血漿 (9.94)	肝臓 (0.579)、消化管 (0.441)、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)、脾臓 (0.072)
反 復 経	1	雄		消化管 (0.683)、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)、

	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T _{max} 付近 ^a	投与 96 時間後 ^b
口				肺 (0.007)、骨 (0.007)、血漿 (0.006)

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: 反復投与のみ 72 時間後

/: 記載なし

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④a.] で採取された尿及び糞、胆汁中排泄試験 [1. (1) ④b.] で採取された胆汁、反復投与後の尿及び糞中排泄試験 [1. (1) ④d.] で採取された尿、糞及び胆汁又は血中濃度推移試験 [1. (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代謝物は表 3 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） [1. (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 4 に示されている。

親化合物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。糞中には雌で硫酸抱合体が多かったが雄では見られなかった。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、かつ/又はピシクロ環の水酸化、*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 3 血漿、尿、糞及び胆汁における主要代謝物 (%TAR)

試験の種類	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	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	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	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	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	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(5.61)、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(4.78)、C(4.17)、 I-sul(3.83)
胆汁中排 泄試験		1	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	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)
尿及糞ひ 糞中排泄 試験	反復 経口	1	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

a：最終投与（14回目投与）後0-24時間

表4 構造異性体間比較試験における尿*及び胆汁における主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	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	雄	尿	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	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

*カニューレ挿入排泄条件下で採取された尿

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット（雌雄各 4 匹）に、[pyr-¹⁴C]イソピラザムを低用量若しく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 5 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 以上が尿糞中に排泄され、主要排泄経路は糞中であつた。（参照 1、3、7）

表5 投与後 168 時間における尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	1		75	
	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*	<0.1	<0.1	0.1	<0.1
総回収率	106	106	95.7	100

*：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

胆管カニューレを挿入した Wistar 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 6 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、主要排泄経路は胆汁中であつた。(参照 1、5)

表 6 投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量 (mg/kg 体重)	1		75	
	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 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 7 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、主要排泄経路は胆汁中であつた。(参照 1、6)

表 7 投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体 投与量 (mg/kg 体重)	[pyr- ¹⁴ C]イソピラザム				[pyr- ¹⁴ C]anti-イソピラザム			
	2		75		2		75	
	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. 反復投与後の尿及び糞中排泄

Wistar ラット（一群雄 3 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、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 8 に示されている。（参照 1、8）

表 8 投与後 24 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量(mg/kg 体重)	1	
	1	14*
投与回数(回)	1	14*
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

*：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. 呼気排泄

Wistar 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 9 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 9 投与後 48 時間の尿、糞及び呼気中排泄率（%TAR）

投与量 (mg/kg 体重)	2.5		250	
	雄	雌	雄	雌
性別				
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
	揮発性代謝物	<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 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)

(2) ヤギ

① 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)及び[phe-¹⁴C]イソピラザム(*syn/anti*比=95:5及び70:30)を乾燥飼料当たり 29~45 mg/kg 添加し、経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

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 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、肝臓、腎臓及び乳汁で、それぞれ最大 44%TRR、17%TRR、25%TRR 及び 32%TRR 認められた。また、代謝物 G が肝臓で最大 21%TRR 認められた。

(参照 76)

② 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 を乾燥飼料当たり 19 mg/kg 添加し、7 日間経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

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)、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

産卵鶏(品種不明)(15羽)に、[pyr-¹⁴C]イソピラザム(*syn/anti*比=95:5)及び[phe-¹⁴C]イソピラザム(*syn/anti*比=95:5及び70:30)を乾燥飼料当たり 11 mg/kg 添加し、7 日間経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

鶏卵の総残留放射能は 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)を除いて 0.03 µg/g 以下であった。卵黄中のイソピラザム及び代謝物 J はそれぞれ 3.4~4.9%TRR (<0.01 µg/g) 及び 6.6~12%TRR (<0.01 µg/g)、卵白ではイソピラザムは同定されず代謝物 J のみが 7~29%TRR (<0.01 µg/g) 認められた。脂肪組織における主な残留物は親化合物であった(5.9~18%TRR)。肝臓中のイソピラザム及び代謝物 J は 1~2%TRR

であった。(参照 76)

2. 植物体内運命試験

(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) 若しくは[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)、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、植物体内運命試験が実施された。

小麦試料中における残留放射能濃度は表10に、主要残留代謝物は表11に示されている。

最終処理後の総残留放射能はわらに多く認められ、玄麦では低かった。残留放射能の大部分は標識体や試料の違いにかかわらず、親化合物であり、代謝物ではFs、次いでGが多かった。このほか、わらではDやH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10 小麦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 mg/kg	抽出液		抽出残渣	
			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 11 小麦試料中における主要残留代謝物

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 ^{ab}	0.241	1.02	0.374	0.201	1.95	0.414
		%TRR	64.0 ^{ab}	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 体が共に存在したが、個別に定量できなかったため合量値として記載

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見られなかった。

(2) ぶどう

ぶどう（品種：syrah）に、[phe-¹⁴C]イソピラザム（syn：anti=69.5：30.5）及び[pyr-¹⁴C]イソピラザム（syn：anti=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 日後に全ての成熟果房及び一部の葉を採取して、植物体内運命試験が実施された。

ぶどう果実及び葉における残留放射能濃度は表 12 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、いずれの標識体についても大部分は親化合物であった（果実：89.4～90.3%TRR、葉：86.4～91.2%TRR）。果実中の主な代謝物として G 及び Ds が合わせて最大で 1.7%TRR、Fs が最大 1.4%TRR 認められた。10%TRR を超えて検出された代謝物は認められなかった。回収された親化合物の 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 12 ぶどう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	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*=69.7 : 30.3）及び[pyr-¹⁴C]イソピラザム（*syn* : *anti*=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）、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、植物体内運命試験が実施された。

レタス葉における残留放射能濃度は表 13 に、残留代謝物は表 14 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、いずれの標識体についても主成分は親化合物であった。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、親化合物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 13 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	抽出後			
			抽出相		抽出残渣	
		mg/kg	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 14 最終処理 14 日後のレタスにおける残留代謝物

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
抽出相	イソピラザム	0.108	34.8	0.100	45.3
	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の水酸化及びピ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) 後作物代謝

土壌に[phe-¹⁴C]イソピラザム及び[pyr-¹⁴C]イソピラザムを 360 g ai/ha の用量で処理した土壌に、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、植物体内運命試験が実施された。

後作物における最大残留放射能濃度は表 15 に示されている。

イソピラザムは処理 30 日後のレタス及びかぶ(根)に、それぞれ 13%TRR 及び 26~34%TRR 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、小麦(茎葉)及びかぶ(葉)においてそれぞれ最大で 35%TRR、21.7%TRR 及び 47%TRR、Fs (抱合体を含む) が小麦(茎葉、乾草及びわら)においてそれぞれ最大で 18%TRR、13.8%TRR 及び 17.6%TRR 認められた。ほかに 10%TRR を超えて検出された代謝物は認められなかった。(参照 76)

表 15 後作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

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的土壤中運命試験①

壤土(英国及びスイス)、砂壤土(スイス)及び微砂質埴土(フランス)に[phe-¹⁴C]イソピラザム (*syn: anti*=73.4:26.6) を 0.17 mg/kg 乾土となるように処理し、土壤水分を圃場容水量 (pF2.0) 相当に調整し、20±2°Cの暗所で最長 369 日間インキュベートして、土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における処理 120 日後の分解物分布は表 16 に、各土壤の半減期は表 17 に示されている。

4 種の土壤の 0~120 日における残留放射能の回収率は 89.2~100% TAR、壤土 (スイス) の 180~369 日における回収率は 84.2~92.6% TAR であり、回収された放射能の大部分はイソピラザムであった。主要分解物は Fs で、Fs の異性体 Fa も検出された。このほか N-脱メチル化体 Ls 及びその異性体 La も認められた。また、非標識体 Y が壤土 (スイス)、砂壤土及び微砂質埴土で認められアミド結合の開裂が示唆された。

好氣的土壤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 16 好氣的土壤における処理 120 日後の分解物分布 (%TAR)

分解物	土壤			
	壤土 (英国)	壤土 (スイス)	砂壤土	微砂質埴土
イソピラザム	79.6	44.7	73.1	61.0
Fs	2.5	12.6	5.0	13.7
Fa	0.3	ND	0.1	ND
Ls+La	0.1	1.2	0.6	0.1

ND: 検出せず

表 17 好氣的土壤における各土壤の半減期

土壤	壤土 (英国)	壤土 (スイス)	砂壤土	微砂質埴土
半減期 (日)	592	121	349	231

(2) 好氣的土壤中運命試験②

壤土(スイス)に[pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn: anti*=69.4:30.6)を 0.168 mg/kg 乾土となるように処理し、土壤水分を圃場容水量 (pF2.0) 相当に調整し、20±2°Cの暗所で 360 日間インキュベートして、土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における分解物分布は表 18 に示されている。

好氣的条件下でイソピラザムは緩やかに減少し、処理後 360 日には 2.61%TAR まで減少した。主要分解物は Fs 及び Y であった。

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。それらはさらに分解され、無機化されて CO₂ が生成されるか、又は結合残留成分中に組み込まれた。

半減期は 40 日と算出された。(参照 1、14)

表 18 好氣的土壤における分解物分布 (%TAR)

経過日数 (日)		0	14	60	120	360
抽出物	イソピラザム	93.4	67.2	26.8	15.3	2.61
	<i>syn/anti</i>	70.9/29.1	78.2/21.8	78.7/21.3	80.2/19.8	81.2/18.8
	Fs	0.00	11.4	19.8	12.4	2.16
	Y	0.00	0.57	5.21	9.23	5.38
	未同定*	0.00	15.1	25.7	27.4	19.3
	合計	93.4	94.2	77.5	64.5	29.4
¹⁴ CO ₂		NS	0.06	1.95	3.25	22.7
抽出残渣		0.27	2.07	17.4	25.7	58.3
回収率		93.7	96.3	96.8	93.5	110

NS: 試料なし

*: 単独で 4.75%TAR 以上の分解物画分は存在しなかった。

(3) 好氣的土壤中運命試験③

砂質埴壤土(英国)、砂壤土(スイス、2種類)及び微砂質埴壤土(フランス)に[phe-¹⁴C]イソピラザム (*syn: anti*=69.7:30.3)を 0.17 mg/kg 乾土となるように処理し、土壤水分を圃場容水量 (pF2.0) 相当に調整して、好氣的条件下、20±2°Cの暗所で最長 361 日インキュベートして、土壤中運命試験が実施された。

4種の土壤における残留放射能の回収率は 91.9~105%TAR であり、回収された放射能の大部分はイソピラザムであった。イソピラザムは緩やかに減少し、処理 123 日後には 48.4~87.6%TAR 認められた。分解物 Fs は徐々に増加し、123 日後には 23.6%TAR 検出された。無機化は僅かであり、¹⁴CO₂ の生成量は試験期間を通じて 1.9%TAR 以下であった。

半減期は 141 日~976 日と算出された。(参照 1、15)

(4) 好氣的/嫌氣的土壤中運命試験

砂質埴壤土（英国）に[pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn* : *anti*=69.4 : 30.6) を 0.17 mg/kg 乾土となるように処理し、土壤水分を圃場容水量 (pF2.0) 相当に調整して、好氣的条件下、20±2°Cの暗所で 30 日間インキュベートした後、嫌氣的条件下、20±2°Cの暗所で 90 日間インキュベートして好氣的/嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

総残留放射能の回収率は 92.0~95.8%TAR であった。非抽出性残渣は最大で 4.63%TAR で 86%TAR 以上が抽出された。¹⁴CO₂ は嫌氣的条件開始時に最大 (0.23%TAR) であったことから、嫌氣的条件下では¹⁴CO₂ までは分解されないと考えられた。抽出された放射能の大部分はイソピラザムであり、嫌氣的条件開始後変化はなく 80%TAR 以上で推移した。分解物としては、嫌氣的条件開始時に Fs が 3.51%TAR 検出され、その後も 2~3%TAR で変化しなかったことから、Fs は嫌氣的条件下で安定と考えられた。

半減期は 1 年以上と算出された。(参照 1、16)

(5) 土壤表面光分解試験①

壤土（スイス）に[pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn* : *anti*=70 : 30) を、乾燥土壤（風乾）及び湿土壤（水分含量 : pF2.5）に 131~142 g ai/ha 処理し、20±2°C で 21 日間キセノンランプ（平均光強度 : 乾燥土壤 36.7 W/m²、湿土壤 36.0 W/m²、波長範囲 : 295~800 nm）照射して土壤表面光分解試験が実施された。

照射 21 日後にイソピラザムは乾燥土壤で 68.3%TAR まで減少した一方、湿土壤では 93.8%TAR 認められた。乾燥土壤では分解物として、X（最大 8.0%TAR）及び W（最大 5.4%TAR）が認められた。暗所対照区では[pyr-¹⁴C]イソピラザムは安定であった。

乾燥土壤における半減期は、42.0 日（東京春換算 198 日）と算出された。湿土壤では、イソピラザムの明瞭な分解が認められず、半減期は求められなかった。(参照 1、17)

(6) 土壤表面光分解試験②

乾燥壤土（スイス）に[phe-¹⁴C]イソピラザム (*syn* : *anti*=73.7 : 26.3) を、133~136 g ai/ha 処理した後、20±2°C で 21 日間キセノンランプ（平均光強度 : 40.7 W/m²、波長範囲 : 300~400 nm）照射して土壤表面光分解試験が実施された。

イソピラザムは 21 日後には 72.4%TAR に減少した。また、14 種の未同定成分が検出されたが、いずれも単独では 3%TAR 以下であった。暗所対照区では[phe-¹⁴C]イソピラザムは安定であった。

イソピラザムの半減期は、35.9 日（東京春換算 188 日）と算出された。(参照 1、18)

(7) 土壌吸着/脱着試験

イソピラザムを用いて、6種類の土壌（砂質埴壤土（英国）、砂壤土（米国）、砂土（米国）、壤土（スイス）、微砂質埴壤土（米国）及び微砂質埴壤土（フランス））における土壌吸着/脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 11.6~51.8、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 1,730~4,120 であった。土壌脱着係数 K_{des} は 18.1~68.3、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K_{desoc} は 1,950~6,240 であった。（参照 1、19）

4. 水中運命試験

(1) 加水分解運命試験

pH4（クエン酸緩衝液：予備試験のみ）、pH5（酢酸緩衝液）、pH7（リン酸緩衝液）及び pH9（ホウ酸緩衝液）の各種滅菌緩衝液に [pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn* : *anti* = 91.3 : 8.7) を 0.32 mg/L となるように添加した後、49.7 ± 0.02°C（予備試験）又は 25.3 ± 0.1°C（本試験）で予備試験では 5 日間、本試験では 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

[pyr-¹⁴C]イソピラザムは、両試験条件下において、全ての pH 値で安定であり、本試験 30 日間培養後の回収率は、pH5~9 で 91.5%~95.6% TAR であった。予備試験及び本試験において、10% TAR を超える分解物は認められなかった。

経時的な減衰が認められなかったため、半減期は求められなかった。（参照 1、20）

(2) 水中光分解試験（緩衝液及び自然水）

滅菌リン酸緩衝液（pH7.0）及び滅菌自然水（湖沼水（英国）、pH7.37）に [phe-¹⁴C]イソピラザム (*syn* : *anti* = 73.4 : 26.6、72.6 : 27.4) 又は [pyr-¹⁴C]イソピラザム (*syn* : *anti* = 69.3 : 30.7) を 0.5 mg/L となるように添加した後、25 ± 2°C で最長 29 日間キセノンランプ（光強度：26.2~28.1 W/m²、波長範囲：300~400 nm）照射して水中光分解試験が実施された。

光分解における放射能分布は表 19 に示されている。

試験水や標識体の違いにかかわらずイソピラザムは経時的に減少し、自然水中でより速く減少した。緩衝液中と自然水中で分解経路に違いはなく、分解物として [pyr-¹⁴C]標識体からは X 及び W が確認された。[phe-¹⁴C]標識体からは同定された分解物はなかった。暗所対照区では、イソピラザムはいずれも安定であった。いずれも試験期間を通して、親化合物の *syn/anti* 比に変化は認められなかった。

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 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。

イソピラザムの緩衝液中での半減期は 54.3 日（東京春換算 176 日）、自然水

中での半減期は 4.2～4.9 日（東京春換算 15.2～16.4 日）と算出された。（参照 1、21）

表 19 光分解における放射能分布 (%TAR)

標識体	試験水	照射日数	0	1	3	6 ^a /7 ^b /8 ^c	12 ^d /14 ^e /15 ^f	25 ^g /29 ^h
[phe- ¹⁴ C]イソピラザム	緩衝液 (pH7)	イソピラザム	103	—	100	95.8 ^c	94.4 ^f	75.8 ^h
		極性画分 1	0.0	—	0.0	0.0 ^c	0.0 ^f	1.8 ^h
		極性画分 2	0.0	—	0.0	0.0 ^c	0.0 ^f	0.0 ^h
		¹⁴ CO ₂	—	—	0.0	0.2 ^c	0.7 ^f	2.2 ^h
	自然水 (pH7.37)	イソピラザム	100	94.3	65.0	32.6 ^b	21.6 ^e	12.2 ^h
		極性画分 1	0.0	0.5	2.4	6.7 ^b	8.7 ^e	11.0 ^h
		極性画分 2	0.0	0.6	2.6	7.1 ^b	5.9 ^e	4.7 ^h
		¹⁴ CO ₂	—	0.0	0.5	3.0 ^b	8.4 ^e	14.3 ^h
[pyr- ¹⁴ C]イソピラザム	緩衝液 (pH7)	イソピラザム	103	—	99.2	69.1 ^c	63.1 ^f	71.9 ^h
		W	0.0	—	1.0	11.5 ^c	14.8 ^f	10.9 ^h
		X	0.0	—	0.0	4.7 ^c	7.4 ^f	4.4 ^h
		¹⁴ CO ₂	—	—	0.0	0.7 ^c	1.3 ^f	1.5 ^h
	自然水 (pH7.37)	イソピラザム	102	92.7	60.0	31.6 ^a	20.2 ^d	9.6 ^g
		W	0.0	4.3	15.4	27.5 ^a	31.9 ^d	36.4 ^g
		X	0.0	1.1	5.3	12.9 ^a	16.8 ^d	20.1 ^g
		¹⁴ CO ₂	—	0.0	0.1	0.7 ^a	3.4 ^d	9.9 ^g

— : 試験を実施せず a~h : それぞれの照射日数に対応

5. 土壌残留試験

参照した資料に記載がなかった。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

海外において、大麦、小麦及びバナナ等を用い、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実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

実施された試験におけるイソピラザムの最大残留値は、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、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未満であった。（参照 1、22）

(2) 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、代謝物Fs及びYを分析対象とした後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）

(3) 畜産物残留試験

泌乳乳牛（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を分析対象とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙5に示されている。

イソピラザム並びにイソピラザム及び代謝物Jの合計値は最大でそれぞれ0.17及び2.0 µg/g（肝臓）検出された。（参照76）

7. 一般薬理試験

参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

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20に示されている。（参照1、23～27）

表20 急性毒性試験概要（原体）

投与経路	<i>Syn/Anti</i> 比	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口 ^a	92.8 : 7.2	Wistar ラット 雌 5 匹	/	>2,000	立毛、円背位、鎮静、運動失調 死亡例なし
	69.7 : 30.3	Wistar ラット 雌 12 匹	/	推定値 2,000	立毛、円背位、鎮静、運動失調、 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 2,000 mg/kg 体重で死亡例 (5/7 例切迫殺)
	100 : 0	Wistar ラット 雌 5 匹	/	>2,000	立毛、円背位、鎮静、運動失調 死亡例なし

	0 : 100	Wistar ラット 雌 7 匹	/	310	立毛、円背位、鎮静、運動失調 及び腹臥位 550 mg/kg 体重以上投与で死亡 例
	50 : 50	Wistar ラット 雌 7 匹	/	310	立毛、円背位、鎮静、運動失調 及び腹臥位 550 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮 ^b	92.8 : 7.2	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
吸入 ^c	92.8 : 7.2	Wistar 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 : 0.5%CMC 水溶液に懸濁 b : 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
c : Aerosil 添加、4 時間鼻部暴露

代謝物 Y 及び Fs 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 21 に示されている。(参照 1、28~29)

表 21 急性経口毒性試験概要 (代謝物)

被験物質 ^a	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 Y	Wistar ラット 雌 5 匹	/	>2,000	立毛、円背位、鎮静 死亡例なし
代謝物 Fs	Wistar ラット 雌 5 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし

a : 0.5%CMC 水溶液に懸濁して投与

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体; 異性体比 *syn: anti*=92.8 : 7.2 ; 0、30、250 及び 2,000 mg/kg 体重) 投与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 22 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ので、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 22 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。

9. 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。（参照 1、31、32）

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、33）

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（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 23 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 23 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		300	1,500	6,000
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 24 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ので、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 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
6,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・食餌効率低下 ・GGT、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²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、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³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 ・摂餌量減少 ・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

(2) 90 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 10 匹）を用いた混餌（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 25 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

検体	投与群 (ppm)	100	250	2,000
①	雄	8.30	20.3	159
	雌	9.87	24.1	193
②	雄	8.24	20.8	163
	雌	9.49	24.2	197

各投与群で認められた毒性所見は表 26 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。2,000 ppm 群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められるので、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）

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 26 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	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 ・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 ・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

(3) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁴⁾＞

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（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 27 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		300	4,000	8,000
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 28 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ので、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 28 28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	・肝比及び補正重量増加	・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 ・摂餌量減少^s ・TG 減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・摂餌量減少^s ・Ure、Chol、リン増加 ・小葉中心性肝細胞肥大

⁴⁾投与期間が短いため参考資料とした。

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。

(4) 28日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料⁵＞

Wistar 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（原体（*syn/anti* 比=89 : 11） : 0、100、500 及び 2,000 ppm : 平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 29 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	500	2,000
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 30 に示されている。

2,000 ppm 投与群の雌雄で総 P450、EROD 及び PROD 活性の増加が、500 ppm 投与群雌で 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、同群雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 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）

表 30 28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・TG 減少 ・Cre、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 ・Ure 増加
500 ppm 以下	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（原体（*syn/anti* 比=92.8 : 7.2） : 0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

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 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で ALP 増加等がみられたので、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）

⁵投与期間が短いため参考資料とした。

表 31 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 ・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 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 ・PLT 増加 ・Alb、TP、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 ・摂餌量減少 ・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 (原体 (*syn/anti* 比=69.7 : 30.3) : 0、10、30 及び 250 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 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ので、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 32 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 ・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) ・活動性の低下 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・体重増加抑制 ・摂餌量減少
30 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(7) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 12 匹) を用いた混餌 (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 33 参照) 投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 33 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 (ppm)		300	1,500	6,000
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及び摂餌量減少が認められたので、無毒性量は雄で本試験の最高用量である 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)

(8) 28 日間亜急性毒性試験 (代謝物 Y、ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (代謝物 Y : 0、2,000、6,000 及び 12,000 ppm : 平均検体摂取量は表 34 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 34 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 (ppm)		2,000	6,000	12,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	175	497	1,020
	雌	176	525	1,110

本試験において検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量である 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)

(9) 28 日間亜急性毒性試験 (代謝物 Fs、ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 5 匹) を用いた混餌 (代謝物 Fs : 0、300、4,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 35 参照) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 35 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 (ppm)		300	4,000	10,000
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 36 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 増加、雌で 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 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ので、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 36 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、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。

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

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

各投与群で認められた毒性所見は表 37 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、雄ではさらに肝絶対及び比重量増加等が認められたので、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 37 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 ・ 網赤血球数減少 ・ GDH、ALT 増加 ・ TP 減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少 ・ Alb、TP 減少
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制 ・ 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。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar 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（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 38 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 38 2年間慢性毒性/発がん性試験併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群 (ppm)		100	500	3,000
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は表 39 に、子宮内膜腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度は表 40 に、肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度は表 41 に示されている。

検体投与に関連する腫瘍性病変として 3,000 ppm 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 群の雄では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ので、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[14. (1)～(2)]参照）

表 39 2年間慢性毒性/発がん性試験併合試験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 ・摂餌量及び食餌効率低下 ・Hb、Ht 減少 ・Lym、Mon 減少 ・TG 減少 ・ALT 増加 ・ALP 減少 ・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 ・後肢握力低下 ・Hb、Ht 及び RBC 減少、PLT 増加 ・Chol 増加、Glu 減少 ・GGT 増加 ・ALP、AST 減少 ・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 ・好酸性変異肝細胞巢 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・食餌効率低下 ・TG、Bil 減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・好酸性変異肝細胞巢 ・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

表 40 子宮内膜腺腫及び子宮内膜腺癌の発生頻度（全動物）

投与量 (ppm)	0	100	500	3,000
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***

Peto 検定：** : p<0.01

Fisher 検定：## : p<0.01

表 41 肝細胞腺腫及び肝細胞癌の発生頻度（全動物）

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

Peto 検定：** : p<0.01

Fisher 検定：## : p<0.01

(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）

C57BL/10JfCD-1 マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（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 42 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 42 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与量 (ppm)		70	500	3,500
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 43 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ので、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 43 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 ・体重増加抑制 ・食餌効率減少 ・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 ・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"> ・食餌効率減少 ・小葉周辺性肝細胞肥大
70 ppm		毒性所見なし

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 26 匹）を用いた混餌（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 44 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 44 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

性別	投与群 (ppm)	雄			雌		
		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