資料１

農薬第四専門調査会における審議結果について

１．審議結果

内閣総理大臣から食品安全委員会に求められたイソシクロセラムに係る食品健康影響評価（令和６年６月12日付け消食基第70号）については、令和６年10月11日に開催された第37回農薬第四専門調査会及び令和６年12月２日に開催された第38回農薬第四専門調査会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

２．イソシクロセラムに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

１）募集期間

令和７年１月21日（火）開催の食品安全委員会（第969回会合）の翌日の令和７年１月22日（水）から令和７年２月20日（木）までの30日間。

２）受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

３）意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等をとりまとめ、農薬第四専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

（案）

農薬評価書

イソシクロセラム

令和７年（２０２５年）１月

食品安全委員会農薬第四専門調査会

目　次

＜審議の経緯＞

2023 年	11 月	24 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：トマト、りんご等）
2024 年	3 月	14 日	インポートトレランス設定の要請（コーヒー豆）
2024 年	6 月	12 日	内閣総理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（消食基第 70 号）、関係書類の接受（参照 1～99）
2024 年	6 月	18 日	第 943 回食品安全委員会（要請事項説明）
2024 年	10 月	11 日	第 37 回農薬第四専門調査会
2024 年	10 月	30 日	追加資料受理（参照 102）
2024 年	12 月	2 日	第 38 回農薬第四専門調査会
2025 年	1 月	21 日	第 969 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2024 年 6 月 30 日まで）
山本茂貴（委員長）
浅野　哲（委員長代理　第一順位）
川西　徹（委員長代理　第二順位）
脇　昌子（委員長代理　第三順位）
香西みどり
松永和紀
吉田　充

（2024 年 7 月 1 日から）
山本茂貴（委員長）
浅野　哲（委員長代理　第一順位）
祖父江友孝（委員長代理　第二順位）
頭金正博（委員長代理　第三順位）
小島登貴子
杉山久仁子
松永和紀

＜食品安全委員会農薬第四専門調査会専門委員名簿＞

（2024 年 4 月 1 日から）

佐藤　洋（座長）	高木篤也	本多一郎
石井雄二（座長代理）	永田　清	安井　学
楠原洋之	藤井咲子	
駒田致和	藤島沙織	

＜第 37 回農薬第四専門調査会専門参考人名簿＞

小野　敦（岡山大学学術研究院医歯薬学域薬学系教授）
小林健一（独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所有害性試験研究領域試験グループ統括研究員）
杉原数美（広島国際大学薬学部客員教授）
中山真義（国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構野菜花き研究部門研究推進部研究推進室主任研究員）

＜第 38 回農薬第四専門調査会専門参考人名簿＞

小野　敦（岡山大学学術研究院医歯薬学域薬学系教授）
小林健一（独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所有害性試験研究領域試験グループ統括研究員）

杉原数美（広島国際大学薬学部客員教授）
中山真義（国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構野菜花き研究部門研究推進部研究推進室主任研究員）

要　約

イソキサゾリン系殺虫剤である「イソシクロセラム」（CAS No. 2061933-85-3）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。

評価に用いた試験成績は、植物代謝（水稲、からしな等）、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、マウス及びイヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、急性神経毒性（ラット）、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）、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、イソシクロセラム投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（肝細胞空胞化等）、精巣（精細管変性等：ラット）、リンパ節（形質細胞増多症）、十二指腸及び空腸（上皮空胞化）並びに脾臓（赤血球増血亢進等：マウス）に認められた。発がん性、神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。ラットを用いた発生毒性試験において、胸骨分節分離（二分）が認められた。ウサギを用いた発生毒性試験では催奇形性は認められなかった。

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シクロセラム（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 0.9 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 0.009 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、イソシクロセラ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及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験①及びウサギを用いた発生毒性試験①の無毒性量 7.5 mg/kg 体重/日であり、認められた所見はラットでは胎児の胸骨分節分離（二分）、ウサギでは胎児の肋軟骨胸骨結合部不整であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.075 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の無毒性量である 15 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.15 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺虫剤

２．有効成分の一般名

和名：イソシクロセラム

英名：isocycloseram（ISO 名）

３．化学名

IUPAC

和名：80-100%の
4-[(5*S*)-5-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-*N*-[(4*R*)-2-エチル-3-オキソ-1,2-オキサゾリジン-4-イル]-2-メチルベンズアミド
並びに 20%-0%の(5*R*,4*R*)、(5*R*,4*S*)及び(5*S*,4*S*)異性体の混合物

英名：mixture comprised of 80-100%
4-[(*5S*)-5-(3,5-dichloro-4-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl]-*N*-[(*4R*)-2-ethyl-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-yl]-2-methylbenzamide
and 20-0% of the (5*R*,4*R*), (5*R*,4*S*) and (5*S*,4*S*) isomers

CAS (No. 2061933-85-3)

和名：4-[5-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4,5-ジヒドロ-5-(トリフルオロメチル)-3-イソキサゾリル]-*N*-(2-エチル-3-オキソ-4-イソキサゾリジニル)-2-メチルベンズアミド

英名：4-[5-(3,5-dichloro-4-fluorophenyl)-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-*N*-(2-ethyl-3-oxo-4-isoxazolidinyl)-2-methylbenzamide

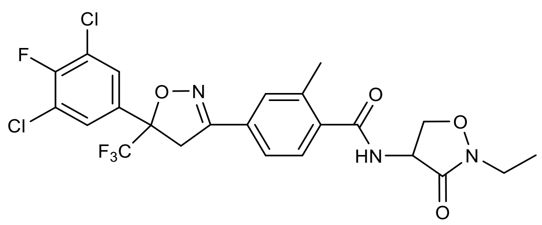
４．分子式

$C_{23}H_{19}Cl_2F_4N_3O_4$

５．分子量

548.3

６．構造式



７．物理的化学的性状

融点	: 139℃
沸点	: 約 212℃付近から分解
密度	: 1.45 g/cm^3（20℃）
蒸気圧	: <6.2×10^{-6} Pa（20℃）
外観（色調及び形状）、臭気	: 白色粉末、僅かな甘い臭い
水溶解度	: 1.2 mg/L（20℃）
オクタノール/水分配係数	: logP_{ow} = 5.0（20℃）
解離定数	: 解離せず

８．開発の経緯

イソシクロセラムは、シンジェンタ社によって開発されたイソキサゾリン系殺虫剤であり、昆虫の主要な抑制性神経伝達物質である GABA 受容体に結合してアロステリックに阻害することにより、殺虫作用を示すと考えられている。

海外ではアルゼンチン、豪州等で農薬登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：トマト、りんご等）及びインポートトレランス設定（コーヒー豆）の要請がなされている。

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、イソシクロセラムのメチルフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「[met-^{14}C]イソシクロセラム」という。）、ハロフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「[hal-^{14}C]イソシクロセラム」という。）並びにオキソイソオキサゾリジニル基の４位及び５位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[oxo-^{14}C]イソシクロセラム」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）からイソシクロセラムの濃度（mg/kg 又は μg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在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）好気的土壌中動態試験

[met-^{14}C]イソシクロセラム、[hal-^{14}C]イソシクロセラム又は[oxo-^{14}C]イソシクロセラムを用いて、好気的土壌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 1 に示されている。（参照 2、3）

表１　好気的土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	標識体	認められた分解物	推定半減期[a]
0.2 mg/kg 乾土、土壌水分量：pF 2.0～2.5、20±2℃、暗所、最長 120 日間インキュベート	シルト質壌土(スイス)	[met-^{14}C]イソシクロセラム	F、G、I、O、P、Q、$^{14}CO_2$	56 日
		[hal-^{14}C]イソシクロセラム		
	砂質埴壌土(英国)	[met-^{14}C]イソシクロセラム	F、G、I、O、P、Q、$^{14}CO_2$	125 日
	砂壌土(英国)	[met-^{14}C]イソシクロセラム	F、G、I、O、P、Q、$^{14}CO_2$	80 日
		[hal-^{14}C]イソシクロセラム		
		[oxo-^{14}C]イソシクロセラム	F、G、$^{14}CO_2$	
	壌土(米国)	[met-^{14}C]イソシクロセラム	F、G、I、O、P、Q、$^{14}CO_2$	112 日
	埴壌土(米国)	[met-^{14}C]イソシクロセラム	F、G、I、O、P、$^{14}CO_2$	293 日

a：イソシクロセラムの異性体比に顕著な変化は認められなかった。また、分解物 I、O 及び P においても、イソシクロセラム由来の異性体比からの顕著な変化は認められなかった。

（２）嫌気的土壌中動態試験

[met-^{14}C]イソシクロセラム、[hal-^{14}C]イソシクロセラム又は[oxo-^{14}C]イソシクロセラムを用いて、嫌気的土壌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 2 に示されている。（参照 2、4）

表２　嫌気的土壌中動態試験の概要及び結果

試験条件	土壌	標識体	認められた分解物	推定半減期
0.2 mg/kg 乾土、土壌水分量：pF 2.0、20±2℃、暗所、好気的条件で 30 又は 31 日間インキュベート後、嫌気的条件で最長 150 日間インキュベート	砂壌土(英国)	[met-^{14}C]イソシクロセラム	B、L、M、O、T、U、X、Y、Z、ZA、ZB、$^{14}CO_2$	47.8 日
		[hal-^{14}C]イソシクロセラム	B、L、M、N、O、T、U、ZC、$^{14}CO_2$	
		[oxo-^{14}C]イソシクロセラム	B、L、M、T、X、Y、ZA、$^{14}CO_2$	
	砂質埴壌土(英国)	[met-^{14}C]イソシクロセラム	B、D、F、I、L、M、R、S、T、U、V、W、ZA、ZB、ZD、$^{14}CO_2$	53.3 日
	シルト質壌土(米国)	[met-^{14}C]イソシクロセラム	B、D、F、I、L、M、R、S、T、U、V、W、ZB、ZD、$^{14}CO_2$	58.9 日
	埴壌土(米国)	[met-^{14}C]イソシクロセラム	B、D、F、I、L、M、R、S、T、U、V、W、ZB、ZD、$^{14}CO_2$	131 日

（３）土壌表面光分解試験

[met-^{14}C]イソシクロセラム、[hal-^{14}C]イソシクロセラム又は[oxo-^{14}C]イソシクロセラムを用いて、土壌表面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 3 に示されている。（参照 2、5）

表３　土壌表面光分解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[a、b]			
			光照射区		暗対照区	
			乾燥土壌	湿潤土壌	乾燥土壌	湿潤土壌
150 g ai/ha 相当、湿潤土壌の水分量：pF 2.0、20±2℃、キセノンランプ(光強度：45.6～48.3 W/m^2)、最長 17 日間照射	砂壌土(英国)	I[c]、$^{14}CO_2$	45.8 日 (85.1 日)	61.2 日 (112 日)	511 日	556 日

[a]：括弧内は、北緯 30～50 度の夏季自然太陽光換算値
[b]：イソシクロセラムの異性体比に顕著な変化は認められなかった。
[c]：[met-^{14}C]イソシクロセラム処理の光照射区及び[hal-^{14}C]イソシクロセラム処理区でのみ認められた。

（４）土壌吸脱着試験

イソシクロセラムを用いて、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 4 に示されている。（参照 2、6、7）

表４　土壌吸脱着試験の概要及び結果

供試土壌	Freundlich の吸着係数 K^{ads}	有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K^{ads}{}_{oc}$	Freundlich の脱着係数 K^{des}	有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K^{des}{}_{oc}$
壌質砂土(米国)、砂質埴壌土(英国)、壌土(米国２種類、スイス)、砂壌土(英国)	42～230	5,450～12,800	62～261	7,870～21,600
砂壌土(日本)、埴壌土(スイス)、シルト質壌土(米国)	93.5～218	4,920～7,260	195～305	6,330～10,300

２．水中動態試験

（１）加水分解試験

[met-^{14}C]イソシクロセラム又は[oxo-^{14}C]イソシクロセラムを用いて、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５に示されている。（参照 2、8）

表５　加水分解試験の概要及び結果

試験条件	緩衝液	温度	認められた分解物	推定半減期
0.012 mg/L、暗所、最長31 日間インキュベート	pH 4 (滅菌クエン酸緩衝液)	25℃	ZD[a]	1,290 日
		50℃	I[a]、ZD[a]	759 日
		60℃	I[a]、O[a]、ZD[a]	350 日
		70℃	I[a]、ZD[a]、極性分解物[b、c]	140 日
	pH 7 (滅菌リン酸緩衝液)	25℃	I[a]、ZD	262 日
		50℃	F、I[a]、ZD、ZE、ZF、極性分解物[b、c]	9.81 日
		60℃	F、I[a]、O[a]、ZD、ZE、ZF、極性分解物[b、c]	3.14 日
		70℃	F、I[a]、O[a]、ZD、ZE、ZF、極性分解物[b、c]	1.03 日
	pH 9 (滅菌炭酸緩衝液)	10℃	F[b]、I[a]、ZD、ZE、ZF	5.41 日
		25℃	F、I[a]、ZD、ZE、ZF、極性分解物[b、c]	1.36 日
		35℃	F、O[a]、ZD、ZE、ZF、極性分解物[b、c]	0.348 日

a：[met-^{14}C]イソシクロセラム処理区でのみ認められた。
b：[oxo-^{14}C]イソシクロセラム処理区でのみ認められた。
c：複数成分からなる。

（２）水中光分解試験

[met-^{14}C]イソシクロセラム、[hal-^{14}C]イソシクロセラム又は[oxo-^{14}C]イソシクロセラムを用いて、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６に示されている。（参照 2、9）

表６　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、b]	
			光照射区	暗対照区
24 µg/L、25±1℃、キセノン光(光強度：47.4 W/m²)、最長 20 日間照射	滅菌酢酸緩衝液 (pH 4)	I[c]、$^{14}CO_2$	38.4 日 (234 日)	4,380 日

[a]：括弧内は東京（北緯 35 度）の春季自然太陽光換算値
[b]：イソシクロセラムの異性体比に顕著な変化は認められなかった。また、分解物 I においても、イソシクロセラム由来の異性体比からの顕著な変化は認められなかった。
[c]：[met-^{14}C]イソシクロセラム処理及び[hal-^{14}C]イソシクロセラム処理の光照射区でのみ認められた。

３．土壌残留試験

イソシクロセラム並びに分解物 B、L、M、N、O、P、U、Z、ZA 及び ZC 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 7 に示されている。（参照 2、10）

表７　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[b]	
			イソシクロセラム	イソシクロセラム +分解物[c]
ほ場試験 (畑地)	280 g ai/ha	火山灰土・壌土 (茨城)	27.4 日 (29.4 日)	30.0 日 (37.6 日)
		沖積土・壌土 (高知)	16.2 日 (16.8 日)	17.1 日 (18.8 日)

注）分解物 B、L、M、N、U、Z、ZA 及び ZC は、試験期間をとおして全て定量限界未満であった。
[a]：100 g/L 水和剤が用いられた。
[b]：上段は土壌深度 0～10 cm の値、下段括弧内は土壌深度 0～20 cm の値
[c]：分解物 O 及び P の合量値

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　水稲

ほ場栽培の水稲（品種：M-205）に[met-^{14}C]イソシクロセラム、[hal-^{14}C]イソシクロセラム又は[oxo-^{14}C]イソシクロセラムを 100 g ai/ha の用量で、BBCH27、33 及び 83 にそれぞれ 1 回、計 3 回散布処理し、1 回目処理 13 日後に青刈り、2 回目処理 57 日後に干し草、3 回目処理 21 日後に稲わら、もみ殻及び玄米を採取して、植物代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 8 に示されている。

残留放射能濃度は、稲わら及びもみ殻で高く玄米では最も低く、玄米における残留放射能濃度は 0.144～0.186 mg/kg であった。

いずれの試料においても、主要成分は未変化のイソシクロセラムであった。代謝物として I が認められ、青刈り及び干し草において 10%TRR を超えて認め

られた。
　イソシクロセラムの異性体比に顕著な変化は認められなかった。また、代謝物Iにおいても、イソシクロセラム由来の異性体比からの顕著な変化は認められなかった。（参照 2、11）

表８　各試料中の残留放射能濃度及び代謝物（%TRR）

標識体	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分			抽出残渣
			イソシクロセラム	I	未同定[a]	
[met-^{14}C]イソシクロセラム	青刈り	1.56	89.5 (1.40)	10.8 (0.168)	2.4 (0.038)	5.6 (0.087)
	干し草[b]	2.50	74.3 (1.86)	18.1 (0.452)	1.0 (0.025)	11.7 (0.292)
		0.292	2.0 (0.050)	1.7 (0.042)	5.5 (0.131)	4.3 (0.107)
	稲わら	2.49	87.4 (2.17)	5.6 (0.139)	0.2 (0.005)	7.7 (0.191)
	玄米	0.186	82.1 (0.153)	3.7 (0.007)	1.7 (0.003)	5.9 (0.011)
	もみ殻	3.51	95.1 (3.34)	ND	ND	5.0 (0.175)
[hal-^{14}C]イソシクロセラム	青刈り	1.84	79.8 (1.47)	1.3 (0.024)	ND	7.3 (0.134)
	干し草[b]	2.08	59.8 (1.24)	22.8 (0.474)	1.4 (0.029)	16.2 (0.337)
		0.337	2.3 (0.048)	2.2 (0.046)	4.6 (0.093)	3.9 (0.081)
	稲わら	2.60	88.7 (2.30)	6.0 (0.156)	ND	6.2 (0.161)
	玄米	0.144	84.3 (0.121)	2.9 (0.004)	4.2 (0.007)	5.8 (0.008)
	もみ殻	3.74	92.7 (3.47)	1.40 (0.052)	ND	5.9 (0.221)
[oxo-^{14}C]イソシクロセラム	青刈り[b]	1.71	86.0 (1.47)	/	ND	10.1 (0.172)
		0.172	1.4 (0.024)	/	1.9 (0.032)	8.4 (0.143)
	干し草[b]	1.25	69.1 (0.864)	/	14.9 (0.187)	17.7 (0.221)
		0.221	3.1 (0.039)	/	6.7 (0.082)	7.2 (0.090)
	稲わら	3.85	94.1 (3.62)	/	1.0 (0.038)	8.3 (0.320)
	玄米	0.176	87.5 (0.154)	/	0.2 (<LOD)	14.2 (0.025)
	もみ殻	4.12	96.4 (3.97)	/	ND	3.6 (0.148)

( )：mg/kg、ND：検出されず、/：該当なし、<LOD：検出限界（0.001 mg/kg）未満
[a]：複数の未同定成分の合計値。単一成分で 10%TRR を超えるものはなかった。
[b]：下段は溶媒抽出後の抽出残渣のマイクロ波抽出結果

② からしな

屋外栽培のからしな（品種：Southern Giant Curled）に[met-^{14}C]イソシクロセラム、[hal-^{14}C]イソシクロセラム又は[oxo-^{14}C]イソシクロセラムを 60 g ai/ha の用量で、BBCH15、18 及び 48 にそれぞれ 1 回、計 3 回茎葉散布処理し、1 回目処理 7 日後に未成熟茎葉を、3 回目処理 5 日後に成熟茎葉を採取又は 150 g ai/ha の用量で播種時に植溝内土壌散布処理し、処理 34 日後に未成熟茎葉を、処理 53 日後に成熟茎葉を採取して、植物代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 9 に示されている。

茎葉散布における残留放射能濃度は未成熟茎葉で 1.07～1.20 mg/kg、成熟茎葉で 1.95～2.15 mg/kg であった。植溝内土壌散布における残留放射能濃度は 0.004～0.008 mg/kg と低かった。

茎葉散布では、主要成分は未変化のイソシクロセラムであった。代謝物として F、H 及び I が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

植溝内土壌散布では、代謝物 ZL が 10%TRR を超えて認められた。そのほかに、代謝物 F 及び I が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

イソシクロセラムの異性体比に顕著な変化は認められなかった。また、代謝物 I においても、イソシクロセラム由来の異性体比からの顕著な変化は認められなかった。（参照 2、12、13）

表９　各試料中の残留放射能濃度及び代謝物（%TRR）

処理方法	標識体	試料	総残留放射能(mg/kg)	抽出画分						抽出残渣
				イソシクロセラム	F	H	I	N	未同定[a]	
茎葉散布	[met-^{14}C]イソシクロセラム	未成熟茎葉	1.15	84.6 (0.976)	0.8 (0.009)	0.6 (0.007)	2.9 (0.033)	/	4.4 (0.052)	8.1 (0.093)
		成熟茎葉	2.04	90.8 (1.85)	ND	ND	3.1 (0.063)	/	3.4 (0.069)	4.1 (0.084)
	[hal-^{14}C]イソシクロセラム	未成熟茎葉	1.07	75.1 (0.804)	0.7 (0.007)	0.8 (0.009)	2.7 (0.029)	ND	8.3 (0.091)	9.9 (0.106)
		成熟茎葉	1.95	98.7 (1.92)	ND	ND	ND	ND	ND	3.5 (0.068)
	[oxo-^{14}C]イソシクロセラム	未成熟茎葉	1.20	85.8 (1.03)	ND	ND	/	/	4.8 (0.057)	5.8 (0.069)
		成熟茎葉	2.15	88.0 (1.89)	ND	ND	/	/	3.9 (0.083)	5.4 (0.116)
植溝内土壌散布	[met-^{14}C]イソシクロセラム	未成熟茎葉	0.006	44.8 (0.003)	ND	ND	7.7 (<LOD)	/	17.5 (0.001)	40.6 (0.002)
	[hal-^{14}C]イソシクロセラム	成熟茎葉	0.008	2.3 (<LOD)	ND	ND	ND	27.9[b] (0.002)	32.5 (0.003)	33.9 (0.003)
	[oxo-^{14}C]イソシクロセラム	未成熟茎葉	0.004	38.4 (0.002)	ND	ND	/	/	26.9 (0.001)	36.7 (0.001)

( )：mg/kg、/：該当なし、ND：検出されず、<LOD：検出限界（0.001 mg/kg）未満

a：複数の未同定成分の合計値。単一成分で 10%TRR を超えるものはなかった。

b：代謝物 F、N 及び ZL が含まれる画分（HPLC 分析で保持時間約 36～43 分に溶出した画分）について、追加試験により別条件の HPLC 及び LC-MS に供して同定確認が行われた結果、代謝物 F が 5.8%TRR（<0.001 mg/kg）、代謝物 ZL が 26.7%TRR（0.002 mg/kg）認められ、代謝物 N は認められなかった。

③　トマト

屋外栽培のトマト（品種：Early Girl）に[met-^{14}C]イソシクロセラム、[hal-^{14}C]イソシクロセラム又は[oxo-^{14}C]イソシクロセラムを 120 g ai/ha の用量で、BBCH51、72 及び 85 にそれぞれ 1 回、計 3 回散布処理し、3 回目処理 3 日後に葉部及び成熟果実を、3 回目処理 21 日後に葉部、未成熟果実及び成熟果実を採取して、植物代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 10 に示されている。

総残留放射能濃度は、果実では、最終処理 3 日後で 0.021～0.032 mg/kg、最終処理 21 日後で 0.008～0.011 mg/kg であった。葉部では、最終処理 3 日後で 6.02～6.95 mg/kg、最終処理 21 日後で 5.21～6.20 mg/kg であり、果実と比較して高値であった。

いずれの試料においても、主要成分は未変化のイソシクロセラムであった。代謝物として I が認められ、葉部では 10%TRR を超えて認められた。

イソシクロセラムの異性体比に顕著な変化は認められなかった。また、代謝

物Ｉにおいても、イソシクロセラム由来の異性体比からの顕著な変化は認められなかった。（参照 2、14）

表 10　各試料中の残留放射能濃度及び代謝物（%TRR）

標識体	採取時期	試料	総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分			抽出残渣
				イソシクロセラム	I	未同定[a]	
[met-^{14}C]イソシクロセラム	最終処理3日後	葉部	6.95	80.3 (5.58)	9.2 (0.640)	ND	5.2 (0.362)
		成熟果実	0.032	83.2 (0.027)	6.0 (0.002)	ND	6.7 (0.002)
	最終処理21日後	葉部	5.21	64.5 (3.36)	14.5 (0.755)	7.3 (0.380)	7.9 (0.411)
		未成熟果実	0.008	73.8 (0.006)	ND	ND	11.8 (0.001)
[hal-^{14}C]イソシクロセラム	最終処理3日後	葉部	6.81	93.1 (6.34)	7.9 (0.538)	ND	3.9 (0.266)
		成熟果実	0.021	79.5 (0.017)	2.7 (0.001)	0.8 (<LOD)	4.8 (0.001)
	最終処理21日後	葉部	6.20	70.9 (4.40)	7.6 (0.471)	2.8 (0.174)	4.7 (0.292)
[oxo-^{14}C]イソシクロセラム	最終処理3日後	葉部	6.02	94.5 (5.69)	/	ND	4.1 (0.247)
		成熟果実	0.022	69.7 (0.015)	/	0.8 (<LOD)	7.7 (0.002)
	最終処理21日後	葉部	5.34	81.0 (4.33)	/	ND	5.4 (0.288)
		成熟果実	0.011	51.1 (0.006)	/	ND	13.0 (0.001)

( ) : mg/kg、ND : 検出されず、/ : 該当なし、<LOD : 検出限界（0.001 mg/kg）未満
[a] : 複数の未同定成分の合計値。

④　大豆

屋外栽培の大豆（品種：HALO 526 LL-Liberty Link）に[met-^{14}C]イソシクロセラム、[hal-^{14}C]イソシクロセラム又は[oxo-^{14}C]イソシクロセラムを 80 g ai/ha の用量で、BBCH23、71 及び 79 にそれぞれ 1 回、計 3 回散布処理し、1 回目処理 37 日後に青刈り、69 日後に干し草、3 回目処理 30 日後に種実を採取して、植物代謝試験が実施された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 11 に示されている。

残留放射能濃度は、青刈りで 0.226～1.20 mg/kg、干し草で 0.020～0.025 mg/kg、種実で 0.016～0.087 mg/kg であった。

代謝物として F、I 及び ZG+M563/1 が認められ、F は干し草、I は青刈り及び干し草において 10%TRR を超えて認められた。

[oxo-^{14}C]イソシクロセラム処理区の種実では、大豆の構成成分である油脂に 10.8%TRR（0.009 mg/kg）、アミノ酸、ペプチド及びタンパク質に 44.6%TRR（0.038 mg/kg）が組み込まれたことが示された。また、抽出残渣の酵素処理により 22.3%TRR（0.019 mg/kg）か可溶化され、多数の微量未同定成分が検出されたことから、抽出残渣中放射能は植物体構成成分（でんぷん、セルロース及びタンパク質）である可能性が考えられた。

イソシクロセラムの異性体比に顕著な変化は認められなかった。また、代謝物 I においても、イソシクロセラム由来の異性体比からの顕著な変化は認められなかった。（参照 2、15）

表 11　各試料中の残留放射能濃度及び代謝物（%TRR）

<table>
<tr><th rowspan="2">標識体</th><th rowspan="2">試料</th><th rowspan="2">総残留放射能(mg/kg)</th><th colspan="5">抽出画分</th><th rowspan="2">抽出残渣</th></tr>
<tr><th>イソシクロセラム</th><th>F</th><th>I</th><th>ZG+M563/1[a]</th><th>未同定[b]</th></tr>
<tr><td rowspan="3">[met-^{14}C]イソシクロセラム</td><td>青刈り</td><td>0.226</td><td>41.5
(0.094)</td><td>ND</td><td>5.8
(0.013)</td><td>ND</td><td>40.3
(0.091)</td><td>9.2
(0.021)</td></tr>
<tr><td>干し草</td><td>0.022</td><td>ND</td><td>27.9
(0.006)</td><td>0.7
(<LOD)</td><td>ND</td><td>19.9
(0.005)</td><td>36.1
(0.008)</td></tr>
<tr><td>種実</td><td>0.016</td><td>7.2
(0.001)</td><td>ND</td><td>0.7
(<LOD)</td><td>ND</td><td>35.9
(0.006)</td><td>40.6
(0.006)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">[hal-^{14}C]イソシクロセラム</td><td>青刈り</td><td>1.20</td><td>65.6
(0.787)</td><td>ND</td><td>10.1
(0.121)</td><td>0.6
(0.007)</td><td>ND</td><td>7.4
(0.089)</td></tr>
<tr><td>干し草</td><td>0.025</td><td>15.1
(0.004)</td><td>15.8
(0.004)</td><td>10.4
(0.003)</td><td>ND</td><td>41.1
(0.010)</td><td>28.5
(0.007)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">[oxo-^{14}C]イソシクロセラム</td><td>青刈り</td><td>0.407</td><td>66.7
(0.271)</td><td>0.1
(<LOD)</td><td>/</td><td>ND</td><td>1.5
(0.007)</td><td>6.4
(0.026)</td></tr>
<tr><td>干し草</td><td>0.020</td><td>2.1
(<LOD)</td><td>1.3
(<LOD)</td><td>/</td><td>ND</td><td>19.6
(0.005)</td><td>45.3
(0.009)</td></tr>
<tr><td>種実</td><td>0.087</td><td>ND</td><td>ND</td><td>/</td><td>ND</td><td>2.2
(0.002)</td><td>40.1[c]
(0.035)</td></tr>
</table>

( )：mg/kg、ND：検出されず、/：該当なし、<LOD：検出限界（0.001 mg/kg）未満

[a]：代謝物 M563/1 は分子式が $C_{23}H_{18}O_5N_3Cl_2F_4$ の未同定代謝物。

[b]：複数の未同定成分の合計値。[met-^{14}C]イソシクロセラム処理区の種実では単一成分で最大 13.8%TRR（0.002 mg/kg）認められた。そのほかの試料では単一成分で 10%TRR を超えるものはなかった。

[c]：抽出残渣に対して酵素処理［22.3%TRR（0.019 mg/kg）が遊離。単一成分の最大値は 5.8%TRR（0.005 mg/kg）］並びに弱酸［3.7%TRR（0.003 mg/kg）が遊離］、弱塩基［9.6%TRR（0.008 mg/kg）が遊離］、強酸［1.5%TRR（0.001 mg/kg）が遊離］及び強塩基［0.1%TRR（0.001 mg/kg 未満）が遊離］による抽出が行われ、最終残渣として 2.9%TRR（0.003 mg/kg）が認められた。

イソシクロセラムの植物における主要代謝経路は、オキソイソオキサゾリジン環の脱離による代謝物 I の生成と考えられた。ほかに、脱エチル化による代謝物 H の生成とそれに続くオキソイソオキサゾリジン環の開環による代謝物 F の

生成、イソオキサゾリン環の開裂による代謝物 ZL の生成も考えられた。

（２）作物残留試験

国内において、野菜、果実等を用いて、イソシクロセラム並びに代謝物 I 及び N 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。

イソシクロセラムの最大残留値は、散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 9.26 mg/kg、代謝物 I の最大残留値は、散布 7 日後に収穫した茶（荒茶）の 0.43 mg/kg であった。代謝物 N はいずれの試料においても定量限界未満であった。

海外において、コーヒー豆を用いて、イソシクロセラム並びに代謝物 I 及び N 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。

イソシクロセラムの最大残留値は、最終散布 60 日後に収穫したコーヒー豆の 0.02 mg/kg であった。代謝物 I 及び N はいずれの試料においても定量限界未満であった。（参照 2、16～54）

（３）家畜代謝試験

① ヤギ

泌乳ヤギ（アルパイン種又はラマンチャ種、一群雌 1 頭）に[met-^{14}C]イソシクロセラムを 0.768 mg/kg 体重/日（38.7 mg/kg 乾燥飼料相当）、[hal-^{14}C]イソシクロセラムを 0.788 mg/kg 体重/日（35.5 mg/kg 乾燥飼料相当）又は[oxo-^{14}C]イソシクロセラムを 1.45 mg/kg 体重/日（41.5 mg/kg 乾燥飼料相当）の用量で 1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、尿、糞及びケージ洗浄液は 1 日 1 回、血液、臓器及び組織は最終投与 11～12 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 12、乳汁中の残留放射能濃度は表 13、各試料中の代謝物は表 14 に示されている。

投与放射能は尿中に 2.79%TAR～5.97%TAR、糞中に 46.4%TAR～53.8%TAR 排泄され、主に糞中に排泄された。乳汁中には 0.987%TAR～1.72%TAR 移行した。

乳汁中の残留放射能濃度は、反復投与により初回投与時よりも増加するものの、投与 6 日以降は定常状態に達し、その最大値は、[met-^{14}C]イソシクロセラム投与群で投与 7 日の 0.68 mg/kg、[hal-^{14}C]イソシクロセラム投与群で投与 6 日の 0.87 mg/kg、[oxo-^{14}C]イソシクロセラム投与群で投与 7 日の 1.23 mg/kg であった。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は肝臓及び脂肪で高く認められた。

乳汁、臓器及び組織中の主要成分として、未変化のイソシクロセラムが認められ、10%TRR を超える代謝物として、G 及び H（肝臓及び腎臓）並びに N

（肝臓）が認められた。

乳汁、筋肉及び脂肪中のイソシクロセラムの異性体比に顕著な変化は認められなかった。また、肝臓中の代謝物Ⅰにおいても、イソシクロセラム由来の異性体比からの顕著な変化は認められなかった。（参照 2、55～57）

表 12　各試料中の残留放射能分布（%TAR）

試料		[met-^{14}C]イソシクロセラム	[hal-^{14}C]イソシクロセラム	[oxo-^{14}C]イソシクロセラム
肝臓		1.95	2.38	2.23
腎臓		0.318	0.210	0.249
筋肉	腰筋、脇腹筋	0.549	0.711	0.486
脂肪	腎周囲、皮下、大網	3.34	7.74	1.33
肺及び心臓		0.694	0.553	/
卵巣、子宮、膀胱、膀胱内尿及び腎臓脂肪		0.521	0.695	/
乳房組織		0.817	0.815	/
胆汁		0.154	0.061	0.507
血液		/	/	0.005
消化管		4.95	7.10	4.12
消化管内容物		11.3	10.4	12.2
乳汁		0.987	1.72	1.59
尿		3.01	2.79	5.97
ケージ洗浄液		0.402	0.185	0.263
糞		48.7	46.4	53.8
合計		77.7	81.8	82.8

/：該当なし

表 13　乳汁中の残留放射能濃度（μg/g）

試料採取日（日）		[met-^{14}C]イソシクロセラム	[hal-^{14}C]イソシクロセラム	[oxo-^{14}C]イソシクロセラム
1	午後	0.17	0.14	0.51
2	午前	0.13	0.19	0.30
	午後	0.40	0.42	0.80
3	午前	0.21	0.29	0.48
	午後	0.46	0.56	0.87
4	午前	0.25	0.37	0.59
	午後	0.48	0.56	1.05
5	午前	0.30	0.53	0.70
	午後	0.44	0.63	1.19
6	午前	0.29	0.52	0.78
	午後	0.63	0.87	1.07
7	午前	0.38	0.52	0.81
	午後	0.68	0.83	1.23

・[met-^{14}C]及び[hal-^{14}C]投与区の投与時間は午前 9:00～9:10、採取時間は午前 7～9 時及び午後 3～5 時、[oxo-^{14}C]投与区の投与時間は午前 8:00～8:12、採取時間は午前 7:00～7:10 及び午後 3:45～4:12

表 14　各試料中の代謝物（%TRR）

標識体	試料	総残留放射能(μg/g)	抽出画分		抽出残渣
			イソシクロセラム	代謝物	
[met-¹⁴C]イソシクロセラム	乳汁[a]	0.685	64.7	G(4.5)、ZH+ZJ(4.3)、I+ZI(3.7)、S+ZG(3.3)、F(1.1)、未同定(15.2)	2.1
	肝臓	6.43	22.8	G(10.4)、H(5.5)、S(5.1)、I+ZI(3.5)、ZG(2.2)、ZH+ZJ(1.0)、F(0.6)、未同定(35.3)	4.4
	腎臓	4.10	27.9	H(12.9)、G(11.2)、S(2.9)、ZG(2.0)、I+ZI(1.8)、F(1.8)、ZH+ZJ(0.3)、未同定(24.1)	9.0
	筋肉[b]	0.892	62.8	S+ZG(5.2)、G(4.2)、I+ZI(4.0)、ZH+ZJ(3.7)、未同定(6.3)	2.6
	脂肪[c]	4.08	80.9	ZH+ZJ(4.3)、I+ZI(4.3)、S+ZG(0.9)、H(0.3)、G(0.1)、未同定(0.5)	0.4
[hal-¹⁴C]イソシクロセラム	乳汁[a]	0.960	92.9	ZH+ZJ(5.2)、S+ZG(1.9)、G(1.7)、I+ZI(1.3)、未同定(0.3)	1.0
	肝臓	8.74	39.9	F+N(32.1)[e]、G(13.7)、S(7.6)、I+ZI(2.2)、ZG(1.8)、未同定(5.2)	3.5
	腎臓	3.87	33.9	F+N(13.7)[f]、G(12.9)、S(6.8)、I+ZI(2.2)、ZG(1.2)、H(0.4)、未同定(4.8)	6.8
	筋肉[b]	1.02	81.0	S+ZG(6.3)、G(3.6)、I+ZI(2.8)、ZH+ZJ(2.8)、未同定(<0.1)	2.9
	脂肪[c]	5.95	81.3	ZH+ZJ(3.7)、I+ZI(2.1)、S+ZG(1.0)、G(0.1)、H(<0.1)、未同定(0.3)	0.2
[oxo-¹⁴C]イソシクロセラム	乳汁[d]	0.827	60.4	ZH(6.6)、S+ZG(1.4)、G(0.9)、H(0.3)、ZI(0.3)、F(0.2)、未同定(13.6)	7.4
	肝臓	13.1	45.7	H(20.5)、G(11.5)、S(5.8)、ZG(2.0)、F(1.7)、未同定(7.9)	7.6
	腎臓	9.99	22.0	H(19.1)、G(12.6)、S+ZG(6.8)、ZI(1.4)、ZH(0.3)、未同定(31.7)	/
	筋肉[b]	1.29	70.7	ZH(5.9)、G(4.8)、ZG(4.1)、S(1.7)、未同定(3.5)	6.5
	脂肪[c]	9.03	81.8	ZH(5.2)、S+ZG(0.6)、G(0.1)、H(0.1)、ZI(<0.1)、未同定(<0.1)	1.3

/：該当なし
未同定：複数の未同定代謝物の合計値。単一成分で 10%TRR を超えるものはなかった。
[a]：投与 6 日午後の試料

[b]：腰筋及び脇腹筋の混合試料（2:1.5、重量比）
[c]：腎周囲脂肪、皮下脂肪及び大網脂肪の混合試料（1:1.2:2.3、重量比）
[d]：投与 6 日及び投与 7 日午前の混合試料
[e]：代謝物 F、N 及び ZL が含まれる画分（HPLC 分析で保持時間約 36～43 分に溶出した画分）について、追加試験により別条件の HPLC 及び LC-MS に供して同定確認が行われた結果、代謝物 F が 5.8%TRR（0.513 mg/kg）、代謝物 N が 22.0%TRR（1.91 mg/kg）認められ、代謝物 ZL は認められなかった。
[f]：代謝物 F、N 及び ZL が含まれる画分（HPLC 分析で保持時間約 36～43 分に溶出した画分）について、追加試験により別条件の HPLC 及び LC-MS に供して同定確認が行われた結果、代謝物 F が 3.2%TRR（0.124 mg/kg）、代謝物 N が 4.8%TRR（0.186 mg/kg）認められ、代謝物 ZL は認められなかった。

② ニワトリ

産卵鶏（Hyline Brown 種、一群雌 6 羽）に[met-^{14}C]イソシクロセラムを 2.42 mg/kg 体重/日（24.0 mg/kg 乾燥飼料相当）、[hal-^{14}C]イソシクロセラムを 2.42 mg/kg 体重/日（21.9 mg/kg 乾燥飼料相当）又は[oxo-^{14}C]イソシクロセラムを 2.38 mg/kg 体重/日（22.1 mg/kg 乾燥飼料相当）の用量で 1 日 1 回、14 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。卵及び排泄物は 1 日 2 回、血液、臓器及び組織は最終投与 12 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 15 に、卵中の残留放射能濃度は表 16 に、各試料中の代謝物は表 17 に示されている。

投与放射能は 68.2%TAR～72.7%TAR が排泄物中に認められた。卵中の残留放射能濃度は卵黄で投与 9 又は 12 日後に、卵白で投与 5 又は 6 日後に定常状態に達し、卵黄で最大 13.1 µg/g、卵白で最大 0.27 µg/g 認められた。

臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓及び脂肪で高く認められた。

卵、臓器及び組織中の成分として、未変化のイソシクロセラムが認められたほか、10%TRR を超える代謝物として、F（肝臓）、G（卵、肝臓）、H（卵）、I（卵、肝臓、筋肉、脂肪）、ZH（脂肪）、ZI（卵、肝臓）及び ZK（卵）が認められた。

卵黄中のイソシクロセラムの異性体比に顕著な変化は認められなかった。また、脂肪中の代謝物 I においても、イソシクロセラム由来の異性体比からの顕著な変化は認められなかった。（参照 2、57、58）

表 15　各試料中の残留放射能分布（%TAR）

試料		[met-¹⁴C]イソシクロセラム	[hal-¹⁴C]イソシクロセラム	[oxo-¹⁴C]イソシクロセラム
全卵		6.97	7.18	4.84
	卵白	0.338	0.337	0.377
	卵黄	6.63	6.84	4.46
肝臓		0.719	0.790	0.532
筋肉	胸部	0.283	0.269	0.221
	脚部/大腿部	0.602	0.614	0.430
腹膜脂肪		0.393	0.347	0.242
脂肪付き皮膚		1.12	1.19	0.696
排泄物		71.5	68.2	72.7
ケージ洗浄液		1.84	1.49	1.52
合計		83.5	80.1	81.2

表 16　卵中の残留放射能濃度（μg/g）

試料採取日(日)	[met-¹⁴C]イソシクロセラム			[hal-¹⁴C]イソシクロセラム			[oxo-¹⁴C]イソシクロセラム		
	卵白	卵黄	全卵	卵白	卵黄	全卵	卵白	卵黄	全卵
1	0.04	0.02	0.04	0.04	0.52	0.16	0.07	0.02	0.06
2	0.14	0.47	0.23	0.13	0.36	0.20	0.12	0.41	0.20
3	0.18	1.68	0.59	0.16	1.66	0.54	0.18	1.43	0.50
4	0.22	3.40	1.08	0.21	3.24	1.02	0.21	2.80	0.88
5	0.22	5.97	1.78	0.25	5.21	1.52	0.25	4.80	1.43
6	0.25	8.52	2.51	0.24	8.03	2.33	0.22	5.86	1.63
7	0.25	9.98	2.80	0.25	10.0	2.81	0.24	6.81	1.89
8	0.26	11.4	3.25	0.24	11.4	3.04	0.23	7.56	2.11
9	0.22	12.1	3.45	0.24	12.1	3.29	0.22	7.87	2.15
10	0.22	12.4	3.52	0.22	12.1	3.42	0.23	7.80	2.25
11	0.26	12.8	3.58	0.25	12.5	3.45	0.24	8.01	2.21
12	0.25	13.0	3.72	0.26	12.9	3.65	0.26	7.80	2.26
13	0.25	13.1	3.74	0.26	12.8	3.67	0.27	8.00	2.29
14	NA	NA	NA	0.18	12.6	3.48	NA	NA	NA

NA：適用なし

表 17　各試料中の代謝物（%TRR）

標識体	試料	総残留放射能(μg/g)	抽出画分 イソシクロセラム	抽出画分 代謝物	抽出残渣
[met-^{14}C]イソシクロセラム	全卵[a]	－	21.6	I(26.4)、ZK(16.4)、G(8.5)、ZJ(4.8)、ZH(3.4)、H(3.0)、ZI(2.9)、F(2.8)、O(2.2)	－
	卵黄[b]	13.8	21.6	I(26.4)、ZK(17.0)、G(8.3)、ZJ(4.9)、ZH(3.6)、ZI(3.0)、F(2.9)、O(2.3)、H(2.0)、未同定(5.6)	
	卵白[b]	0.252	22.2	I(27.2)、H(22.6)、G(11.5)、ZJ(3.6)、ZK(3.3)、ZI(1.6)、未同定(4.5)	2.3
	肝臓	6.19	12.2	I(24.5)、G(23.6)、ZI(10.1)、F(6.5)、ZK(6.0)、H(3.8)、O(2.3)、ZJ(1.3)、ZH(0.9)、未同定(10.4)	
	筋肉[c]	0.790	34.7	I(30.2)、ZK(0.7)、ZI(0.3)、未同定(17.0)	
	脂肪[d]	4.73	45.2	ZH(17.0)、I(10.5)、ZJ(6.6)、G(0.4)、ZI(0.2)、未同定(3.0)	2.9
[hal-^{14}C]イソシクロセラム	全卵[a]	－	31.0	I(27.8)、G(9.3)、ZI(7.9)、ZK(6.5)、ZJ(2.8)、ZH(2.5)、F(2.0)、O(1.5)、H(1.4)、ZL(0.1)	－
	卵黄[b]	12.7	31.3	I(27.8)、G(8.9)、ZI(8.2)、ZK(6.8)、N(2.1)[e]、ZJ(1.8)、ZH(1.7)、O(1.6)、H(0.9)、未同定(5.9)	
	卵白[b]	0.260	25.3	I(26.9)、G(16.3)、H(9.4)、ZJ(4.5)、ZI(2.2)、ZK(1.9)	2.1
	肝臓	6.97	8.6	G(16.5)、N(15.6)[f]、I(13.8)、ZI(6.3)、F(4.7)[f]、ZK(3.9)、O(2.4)、H(1.9)、ZJ(1.5)、ZH(0.8)、未同定(12.3)	5.9
	筋肉[c]	0.798	26.3	I(25.2)、G(7.3)、ZH(5.0)、ZI(3.9)、ZK(3.5)、ZJ(3.0)、F(1.1)、O(0.9)、未同定(12.4)	
	脂肪[d]	5.26	48.8	ZH(14.8)、I(9.0)、ZJ(8.6)、G(0.9)、ZI(0.2)、ZK(0.1)、未同定(4.1)	2.6
[oxo-^{14}C]イソシクロセラム	全卵[a]	－	36.8	G(14.9)、ZI(9.3)、H(5.3)、F(3.2)、ZH(0.6)	－
	卵黄[b]	8.66	38.5	G(15.5)、ZI(10.0)、H(4.0)、F(3.5)、ZH(0.7)、未同定(20.1)	
	卵白[b]	0.260	16.6	H(20.4)、G(7.6)、ZI(1.4)、未同定(36.0)	
	肝臓	4.94	14.8	G(26.1)、ZI(13.8)、F(8.7)、H(2.0)、未同定(29.6)	
	筋肉[c]	0.605	27.0	ZH(5.3)、ZI(4.5)、G(3.3)、未同定(40.8)	
	脂肪[d]	2.77	63.7	ZH(19.1)、ZI(1.5)、G(0.4)、未同定(0.7)	6.4

－：算出されず、/：該当なし
未同定：複数の未同定代謝物の合計値。単一成分で 10%TRR を超えるものはなかった。
a：卵黄及び卵白の結果から算出された。
b：投与 9～14 日の混合試料
c：胸部筋肉及び脚部/大腿部筋肉の混合試料
d：脂肪付き皮膚及び腹膜脂肪の混合試料
e：代謝物 F、N 及び ZL が含まれる画分（HPLC 分析で保持時間約 36～43 分に溶出した画分）について、追加試験により別条件の HPLC 及び LC-MS に供して同定確認が行われた結果、代謝物 F が 2.1%TRR（0.266 mg/kg）、代謝物 ZL が 0.1%TRR 未満（0.001 mg/kg 未満）認められ、代謝物 N は認められなかった。
f：代謝物 F、N 及び ZL が含まれる画分（HPLC 分析で保持時間約 36～43 分に溶出した画分）について、追加試験により別条件の HPLC 及び LC-MS に供して同定確認が行われた結果、代謝物 F が 14.4%TRR（1.00 mg/kg）、代謝物 N が 5.9%TRR（0.415 mg/kg）認められ、代謝物 ZL は認められなかった。

イソシクロセラムのヤギ及びニワトリにおける主要代謝経路は、①脱エチル化による代謝物 H の生成、その後のオキソイソオキサゾリジン環の開環による代謝物 G の生成とそれに続くアミド基の加水分解による代謝物 F の生成及び代謝物 H の酸化/転位による代謝物 ZI の生成、②オキソイソオキサゾリジン環の脱離による代謝物 I の生成とその後の加水分解を経たラクトン体である代謝物 ZJ の生成、③イソオキサゾリン環の開裂による代謝物 N の生成、④*N*-エチル基の脱水素化による代謝物 ZH の生成と考えられた。また、ヤギではオキソイソオキサゾリジン環の開環による代謝物 S の生成、ニワトリでは代謝物 I のメチルフェニル環のメチル基の酸化及び環化による代謝物 ZK の生成も考えられた。

（４）畜産物残留試験

① ウシ

泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌 3 又は 6 頭）に、イソシクロセラムを 4.40、13.2 又は 44.0 mg/kg 飼料相当の用量[1]で 1 日 1 回、28 日間カプセル経口投与して、イソシクロセラム並びに代謝物 G、H、I 及び N を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。対照群及び 44.0 mg/kg 飼料相当投与群については、28 日間の投与期間後、最長 14 日間の休薬期間が設けられた。

結果は別紙 5 に示されている。

乳汁中の分析対象化合物の最大残留値は、イソシクロセラムが 0.285 µg/g（クリーム）であり、44.0 mg/kg 飼料相当投与群で認められた。乳汁中において、代謝物 I はいずれも定量限界未満又は検出限界未満であった

臓器及び組織中の分析対象化合物の最大残留値は、イソシクロセラムが 0.434 µg/g（大網脂肪）、代謝物 G が 0.217 µg/g（肝臓）、代謝物 H が 0.210 µg/g（腎臓）、代謝物 I が 0.196 µg/g（腎臓）、代謝物 N が 0.234 µg/g（肝臓）であり、いずれも 44.0 mg/kg 飼料相当投与群で認められた。

[1] 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料に利用される作物の残留濃度から予想される、最大飼料負荷量（0.060 mg/kg 飼料）と比較して高かった。

44.0 mg/kg 飼料相当投与群において、いずれの分析対象化合物も、休薬 14 日には定量限界未満又は検出限界未満となった。（参照 2、59）

② ニワトリ

産卵鶏（Tetra Brown、一群雌 12 又は 24 羽）に、イソシクロセラムを 0.04、0.12、0.40 及び 2.00 mg/kg 飼料相当の用量[2]で 1 日 1 回、28 日間カプセル経口投与して、イソシクロセラム並びに代謝物 G、I、N、ZH 及び ZI を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。対照群及び 2.00 mg/kg 飼料相当投与群については、28 日間の投与期間後、最長 14 日間の休薬期間が設けられた。

結果は別紙 5 に示されている。

卵における分析対象化合物の最大残留値は、イソシクロセラムが 0.161 μg/g（卵黄）、代謝物 G が 0.0312 μg/g（卵黄）、代謝物 I が 0.0777 μg/g（卵黄）であり、いずれも 2.00 mg/kg 飼料相当投与群で認められた。

臓器及び組織中の分析対象化合物の最大残留値は、イソシクロセラムが 0.161 μg/g（脂肪）、代謝物 G が 0.0820 μg/g（肝臓）、代謝物 I が 0.0160 μg/g（脂肪）、代謝物 N が 0.0403 μg/g（肝臓）、代謝物 ZH が 0.528 μg/g（脂肪）、代謝物 ZI が 0.0479 μg/g（肝臓）であり、いずれも 2.00 mg/kg 飼料相当投与群で認められた。

2.00 mg/kg 飼料相当投与群において、いずれの分析対象化合物も、休薬 14 日には定量限界未満又は検出限界未満となった。（参照 2、60）

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 4 匹）に[met-^{14}C]イソシクロセラムを 1 mg/kg 体重（以下［５.（１）］において「低用量」という。）若しくは 10 mg/kg 体重（以下［５.（１）］において「高用量」という。）の用量で単回経口投与又は低用量で単回静脈内投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿及び全血中薬物動態学的パラメータは表 18 に示されている。

単回経口投与後の血漿及び全血中濃度は、低用量投与群では投与 6 又は 8 時間後、高用量投与群では投与 4 又は 12 時間後に C_{max} に達した。単回静脈内投与後の全血中濃度は、投与後 24 時間にかけて定常状態となり、その後減衰した。各種パラメータに顕著な性差は認められなかった。（参照 2、61）

[2] 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料に利用される作物の残留濃度から予想される、最大飼料負荷量（0.035 mg/kg 飼料）と比較して高かった。

表 18　血漿及び全血中薬物動態学的パラメータ

投与方法		単回経口				単回静脈内	
投与量		1 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重		1 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
血漿	T_{max}(hr)	8	6	12	4	/	/
	C_{max}(μg/mL)	0.723	0.664	5.01	4.18	/	/
	$T_{1/2}$(hr)	24.6	26.2	30.0	29.3	/	/
	$AUC_{0\text{-}t}$(hr･μg/mL)	22.2	23.6	198	179	/	/
	$AUC_{0\text{-}\infty}$(hr･μg/mL)	23.6	25.4	222	202	/	/
全血	T_{max}(hr)	8	6	12	4	/	/
	C_{max}(μg/g)	0.411	0.418	2.71	2.60	0.306[a]	0.308[a]
	$T_{1/2}$(hr)	34.4	38.8	39.2	39.1	35.0	25.7
	$AUC_{0\text{-}t}$(hr･μg/g)	15.3	16.6	132	128	15.4	15.2
	$AUC_{0\text{-}\infty}$(hr･μg/g)	17.6	19.9	164	161	20.8	16.7

/：該当なし
a：ゼロ時点に外挿した全血中放射能濃度

ｂ．　吸収率

胆汁中排泄試験［５.（１）④c.］で得られたイソシクロセラム投与後 72 時間の尿、胆汁、ケージ洗浄液及びカーカス[3]中の放射能の合計から、吸収率は低用量投与群で 65.5%～67.2%、高用量投与群で 52.4%～53.5%と算出された。（参照 2、62）

②　分布

ａ．　分布①

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[met-^{14}C]イソシクロセラムを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は高用量で 7 日間若しくは 14 日間反復経口投与して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 19 に示されている。

残留放射能濃度は、単回経口投与では投与 4 又は 8 時間後に、反復経口投与では最終投与 24 時間後に最高値を示し、肝臓、腎臓及び副腎で高く認められた。また、腎臓脂肪を除き、残留性が認められた。残留放射能の分布に投与量及び性別による顕著な差は認められなかった。（参照 2、63）

[3] 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 19　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

投与量(投与方法)	性別	投与 4 又は 8 時間後[a]	投与 168 又は 192 時間後[b]
1 mg/kg 体重(単回経口)	雄	肝臓(3.75)、腎臓(2.92)、副腎(2.21)、甲状腺(1.51)、膵臓(1.46)、腎臓脂肪(1.32)、心臓(1.07)、肺(1.03)、脾臓(0.765)、胸腺(0.714)、血漿(0.534)、筋肉(0.511)、血液(0.351)	腎臓(0.536)、脾臓(0.297) 、副腎(0.242)、肝臓(0.224)、胸腺(0.194)、膵臓(0.179)、甲状腺(0.158)、肺(0.152)、心臓(0.142)、腎臓脂肪(0.084)、精巣(0.061)、脳(0.061)、筋肉(0.050)、骨塩(0.050)、血液(0.031)、血漿(0.019)
	雌	肝臓(3.56)、腎臓(2.40)、副腎(2.05)、腎臓脂肪(1.99)、膵臓(1.60)、卵巣(1.15)、甲状腺(1.10)、肺(1.09) 、心臓(1.07)、脾臓(0.823) 、胸腺(0.729)、子宮(0.715)、筋肉(0.535)、血漿(0.521)、骨塩(0.350)、血液(0.318)	腎臓(0.586)、副腎(0.352)、肝臓(0.345)、脾臓(0.327)、卵巣(0.289)、膵臓(0.243) 、胸腺(0.235)、肺(0.196)、甲状腺(0.188)、子宮(0.160)、心臓(0.117)、腎臓脂肪(0.109)、脳(0.085)、筋肉(0.068)、骨塩(0.066)、血液(0.034)、血漿(0.023)
10 mg/kg 体重(単回経口)	雄	肝臓(24.3)、副腎(19.8)、腎臓脂肪(19.3)、腎臓(14.6)、膵臓(13.6) 、甲状腺(12.6)、心臓(8.82) 、肺(8.44)、胸腺(6.06)、脾臓(5.46)、筋肉(4.89)、血漿(3.74)、精巣(3.16)、骨塩(2.90)、血液(2.81)	腎臓(4.48)、脾臓(2.13)、副腎(1.76)、肝臓(1.68)、胸腺(1.39)、膵臓(1.33)、甲状腺(1.07)、肺(1.04) 、腎臓脂肪(0.69)、心臓(0.66) 、脳(0.47)、精巣(0.46)、骨塩(0.39)、筋肉(0.36)、血液(0.24) 、血漿(0.12)
	雌	副腎(25.0)、肝臓(22.1)、腎臓脂肪(20.8)、膵臓(16.3) 、腎臓(14.5)、甲状腺(12.3)､卵巣(11.8)、心臓(10.0)、肺(9.07)、胸腺(6.99)、脾臓(6.45) 、子宮(5.79)、筋肉(5.40)、血漿(3.65)、脳(3.44)、骨塩(2.86)、血液(2.42)	腎臓(3.92)、脾臓(2.52) 、副腎(2.47) 、卵巣(2.23)、肝臓(2.15)､胸腺(1.72)、膵臓(1.64) 、肺(1.34) 、子宮(1.28)、甲状腺(1.20) 、腎臓脂肪(0.80) 、心臓(0.78)、脳(0.60)、筋肉(0.46)、骨塩(0.41)、血液(0.28)、血漿(0.14)
投与量(投与方法)	性別	最終投与 24 時間後	最終投与 10 日後
10 mg/kg 体重/日(7 日間反復経口)	雄	腎臓(61.8)、腎臓脂肪(46.0)、肝臓(39.3) 、副腎(30.5) 、膵臓(25.9) 、脾臓(21.0)､甲状腺(19.8)、胸腺(17.2)、肺(16.1) 、心臓(15.5)､筋肉(7.90)、精巣(7.49)、血漿(6.87)、骨塩(6.57)、脳(6.05)、血液(5.10)	/
10 mg/kg 体重/日(14 日間反復経口)		腎臓(88.6)、肝臓(46.3)、副腎(38.5)、腎臓脂肪(37.0)、脾臓(32.2)、膵臓(30.1)、胸腺(25.3)、甲状腺(25.1)、肺(21.4)、心臓(17.2)、筋肉(9.00)、精巣(8.91)、骨塩(8.33)、脳(7.87)、血漿(7.30)、血液(6.59)	腎臓(31.9)、脾臓(19.8)、胸腺(12.3)、副腎(12.2)、肝臓(7.97)、膵臓(7.66)、甲状腺(7.42) 、肺(7.31)、心臓(3.64)、脳(3.08)、骨塩(3.00)、精巣(2.76)、腎臓脂肪(2.53)、血液(2.09)、筋肉(2.02)、血漿(0.38)

/：データなし
a：低用量投与群では投与 8 時間後、高用量投与群では投与 4 時間後
b：低用量投与群では投与 168 時間後、高用量投与群では 192 時間後

b． 分布②（定量的全身オートラジオグラフィー）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 6 匹）に[met-^{14}C]イソシクロセラムを 3 mg/kg 体重又は 50 mg/kg 体重の用量で単回経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーを用いて体内分布試験が実施された。

大部分の臓器及び組織中の残留放射能濃度は血液中濃度より高く、3 mg/kg 体重投与群では投与 6 又は 12 時間後に、50 mg/kg 体重投与群では投与 30 又は 48 時間後に最高値を示し、肝臓、副腎皮質、腎臓皮質、胆管等で高く認められた。残留放射能の分布に投与量及び性別による顕著な差は認められなかった。（参照 2、64）

③ 代謝

血中濃度推移試験［５.（１）①a.］で得られた血漿並びに排泄試験［５.（１）④］で得られた尿、糞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。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 20 に、血漿中の代謝物は表 21 に示されている。

尿中には未変化のイソシクロセラムは検出されず、複数の代謝物が認められたが、いずれも少量であった。糞中では、未変化のイソシクロセラムが認められたほか、代謝物として C/L、D、E、F、G/J 等が認められた。胆汁中では未変化のイソシクロセラムが認められたほか、代謝物として C-gln、F、H-gln 等が認められた。血漿中では、未変化のイソシクロセラムが認められたほか、代謝物として H、I 等が認められた。

イソシクロセラムのラットにおける主要代謝経路は、①脱エチル化による代謝物 H の生成、代謝物 H のグルクロン酸抱合による代謝物 H-gln の生成、代謝物 H のオキソイソオキサゾリジン環の開環による代謝物 G の生成とそれに続くアミド基の加水分解による代謝物 F の生成並びに代謝物 G 及び F のイソオキサゾリン環の開環による代謝物 E 及び D の生成、②酸化的脱フッ素化による代謝物 C の生成とその後のグルクロン酸抱合による代謝物 C-gln の生成、③イソオキサゾリン環及びオキソイソオキサゾリジン環の開環による代謝物 B 及び L の生成、④代謝物 B の酸化的脱フッ素化による代謝物 K の生成及び代謝物 L の還元による代謝物 M の生成、⑤オキソイソオキサゾリジン環の脱離による代謝物 I の生成とそれに続くイソオキサゾリン環の開環による代謝物 J の生成と考えられた。（参照 2、65）

表 20　尿、糞及び胆汁中の代謝物（%TAR）

標識体	投与量(投与方法)	性別	試料	試料採取時間(hr)	イソシクロセラム	代謝物
[met-^{14}C]イソシクロセラム	1 mg/kg 体重(単回経口)	雄	尿	0～144	ND	C/L(<0.1)、E(<0.1)、F(<0.1)、H(<0.1)、L-oxi(<0.1)、未同定(3.4)
			糞		ND	E(11.2)、C/L(10.3)、D(4.7)、G/J(4.1)、K(3.9)、C-ro(2.0)、M(1.4)、F(1.2)、C-gln(1.1)、L-oxi(1.1)、I(0.9)、H(0.6)、H-gln(0.6)、未同定(17.5)
		雌	尿		ND	E(<0.1)、F(<0.1)、G/J(<0.1)、H(<0.1)、K(<0.1)、L-oxi(<0.1)、未同定(2.6)
			糞		ND	E(11.8)、D(5.5)、G/J(4.8)、C/L(2.8)、K(2.7)、C-ro(1.7)、F(1.2)、I(1.1)、H-gln(0.9)、H(0.8)、未同定(16.6)
	10 mg/kg 体重(単回経口)	雄	尿	0～120	ND	B(<0.1)、C/L(<0.1)、E(<0.1)、L-oxi(<0.1)、未同定(4.1)
			糞	0～144	3.0	E(9.5)、C/L(7.1)、G/J(5.1)、K(3.9)、D(3.8)、B(2.5)、C-ro(2.5)、F(1.7)、C-gln(1.2)、I(1.0)、L-oxi(1.0)、H(0.9)、H-gln(0.8)、M(0.6)、未同定(16.4)
		雌	尿	0～120	ND	E(0.1)、L-oxi(0.1)、B(<0.1)、F(<0.1)、G/J(<0.1)、未同定(3.3)
			糞	0～144	3.1	E(11.3)、G/J(8.5)、C/L(6.0)、K(3.0)、D(2.7)、B(1.8)、C-ro(1.8)、F(1.7)、I(1.4)、H(1.3)、L-oxi(0.9)、M(0.9)、H-gln(0.8)、C-gln(0.4)、未同定(18.3)
[hal-^{14}C]イソシクロセラム[a]	1 mg/kg 体重(単回経口)	雄	尿	0～120	ND	C/L(1.3)、L-oxi(0.5)、F(0.1)、H(0.1)、C-gln(<0.1)、E(<0.1)、未同定(0.2)
			糞		0.5	D(12.1)、E(8.7)、G/J(7.6)、F(6.8)、C-ro(3.4)、K(3.3)、L-oxi(2.8)、H-gln(2.0)、M(1.9)、H(1.4)、I(1.2)、C-gln(1.0)、未同定(3.0)
		雌	尿	0～144	ND	C-gln(0.5)、D(0.4)、L-oxi(0.2)、E(0.1)、F(0.1)、G/J(0.1)、H(<0.1)、K(<0.1)、未同定(0.6)
			糞	0～120	1.0	E(14.3)、D(9.0)、G/J(7.3)、F(3.5)、K(3.3)、L-oxi(3.1)、C-ro(2.8)、M(2.7)、H-gln(2.0)、I(1.6)、H(1.1)、C-gln(0.4)、未同定(4.5)
	10 mg/kg 体重(単回経口)	雄	尿	0～144	ND	C/L(0.8)、L-oxi(0.2)、C-gln(0.1)、E(<0.1)、F(<0.1)、未同定(0.5)
			糞[b]	0～120	2.4	C/L(12.9)、E(9.1)、G/J(7.4)、F(4.9)、K(4.3)、M(4.1)、C-ro(3.9)、L-oxi(2.9)、H-gln(2.2)、B(2.1)、H(1.8)、I(1.5)、C-gln(1.1)、未同定(5.8)

標識体	投与量(投与方法)	性別	試料	試料採取時間(hr)	イソシクロセラム	代謝物
		雌	尿	0～144	ND	C-gln(0.8)、C/L(0.8)、E(0.1)、F(0.1)、L-oxi(0.1)、K(<0.1)、未同定(1.5)
			糞	0～120	2.1	E(13.0)、D(10.6)、G/J(8.6)、K(3.4)、F(3.3)、M(3.3)、L-oxi(3.2)、C-ro(3.0)、H-gln(2.6)、H(1.7)、B(1.6)、I(1.2)、C-gln(0.7)、未同定(6.5)
[oxo-^{14}C]イソシクロセラム[a]	1 mg/kg 体重(単回経口)	雄	尿	0～96	ND	未同定(7.7)
			糞	0～120	0.4	E(9.7)、D(4.6)、C/L(3.9)、K(2.9)、L-oxi(2.8)、G/J(2.5)、C-ro(1.9)、F(0.9)、B(0.8)、H(0.5)、C-gln(0.5)、H-gln(0.5)、未同定(11.9)
		雌	尿	0～96	ND	E(0.1)、K(0.1)、B(<0.1)、F(<0.1)、L-oxi(<0.1)、未同定(7.5)
			糞	0～120	0.4	E(24.9)、D(6.7)、C/L(5.3)、G/J(5.3)、K(3.8)、C-ro(2.7)、L-oxi(1.5)、H(1.3)、F(1.0)、未同定(11.2)
	10 mg/kg 体重(単回経口)	雄	尿	0～96	ND	未同定(5.4)
			糞	0～120	1.0	E(12.0)、C/L(5.9)、G/J(5.7)、D(4.7)、K(3.9)、L-oxi(2.8)、C-ro(2.0)、F(1.3)、B(1.2)、H-gln(1.2)、H(0.8)、未同定(15.7)
		雌	尿	0～96	ND	E(0.1)、M(0.1)、F(<0.1)、L-oxi(<0.1)、未同定(5.1)
			糞[b]	0～120	1.1	E(19.2)、C/L(6.2)、G/J(4.1)、L-oxi(2.5)、B(1.9)、C-ro(1.8)、M(1.5)、H(1.4)、K(1.3)、H-gln(0.7)、未同定(15.5)
[met-^{14}C]イソシクロセラム	1 mg/kg 体重(単回経口)	雄	尿	0～72	ND	F(0.1)、B(<0.1)、C-gln(<0.1)、E(<0.1)、H(<0.1)、I(<0.1)、L-oxi(<0.1)、未同定(1.4)
			胆汁		ND	F(11.0)、C-gln(5.4)、H(3.3)、H-gln(1.1)、G/J(0.9)、I(0.9)、E(0.6)、K(0.6)、B(0.5)、未同定(23.9)
			糞		1.3	E(8.6)、D(2.3)、G/J(1.6)、B(1.5)、K(0.7)、H(0.4)、F(0.3)、I(0.3)、未同定(6.2)
		雌	尿		ND	C-gln(0.1)、E(0.1)、F(0.1)、H(0.1)、K(0.1)、L-oxi(0.1)、B(<0.1)、C/L(<0.1)、D(<0.1)、G/J(<0.1)、I(<0.1)、未同定(1.9)
			胆汁		0.9	F(8.8)、H-gln(5.9)、C-gln(4.5)、H(4.3)、M(1.9)、I(1.5)、G/J(1.0)、K(0.6)、未同定(16.0)
			糞		1.1	E(5.7)、D(2.0)、G/J(1.2)、B(0.9)、K(0.5)、F(0.3)、I(0.3)、H(0.2)、未同定(3.4)

	10 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	尿	0～72	ND	B(<0.1)、C-gln(<0.1)、E(<0.1)、F(<0.1)、H(<0.1)、I(<0.1)、L-oxi(<0.1)、未同定(2.0)
			胆汁		0.4	F(6.6)、H-gln(4.6)、C-gln(4.3)、M(3.8)、H(2.3)、K(1.3)、E(1.0)、I(0.8)、G/J(0.6)、未同定(14.5)
			糞		3.5	E(5.1)、B(5.0)、D(4.3)、G/J(0.9)、K(0.6)、H(0.2)、I(0.2)、未同定(4.5)
		雌	尿		ND	C/L(0.2)、F(0.2)、L-oxi(0.2)、B(0.1)、C-gln(0.1)、E(0.1)、H(0.1)、H-gln(0.1)、C-ro(<0.1)、G/J(<0.1)、I(<0.1)、M(<0.1)、未同定(2.4)
			胆汁		1.0	F(6.0)、C-gln(4.0)、H-gln(3.3)、H(3.2)、M(2.8)、G/J(0.5)、I(0.5)、K(0.4)、未同定(10.3)
			糞		2.8	E(4.7)、B(3.4)、D(3.3)、G/J(1.0)、F(0.5)、K(0.5)、H(0.2)、I(0.2)、未同定(4.7)
[met-^{14}C]イソシクロセラム	10 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	尿	0～24	ND	B(<0.1)、C-gln(<0.1)、L-oxi(<0.1)、未同定(2.1)
			糞		0.7	C/L(1.8)、E(1.5)、K(0.9)、L-oxi(0.8)、B(0.6)、C-ro(0.5)、G/J(0.5)、D(0.4)、C-gln(0.2)、H-gln(0.2)、F(0.1)、H(0.1)、I(0.1)、未同定(1.7)
	10 mg/kg 体重 (7 日間反復経口)		尿	7 日間投与後 0～24	ND	B(<0.1)、C-gln(<0.1)、E(<0.1)、L-oxi(<0.1)、M(<0.1)、未同定(0.9)
			糞		0.2	E(1.0)、C/L(0.6)、G/J(0.4)、K(0.4)、C-ro(0.3)、D(0.3)、B(0.2)、H-gln(0.2)、C-gln(0.1)、F(0.1)、H(0.1)、I(0.1)、L-oxi(0.1)、未同定(1.4)
	10 mg/kg 体重 (14 日間反復経口)		尿	14 日間投与後 0～24	ND	B(<0.1)、C-gln(<0.1)、E(<0.1)、G/J(<0.1)、H-gln(<0.1)、L-oxi(<0.1)、M(<0.1)、未同定(0.8)
			糞		0.3	E(3.2)、C/L(1.7)、G/J(1.4)、K(1.3)、D(1.1)、C-ro(0.9)、H-gln(0.7)、I(0.5)、L-oxi(0.5)、B(0.4)、C-gln(0.4)、F(0.3)、H(0.3)、M(0.3)、未同定(4.3)

-gln：グルクロン酸抱合体、-oxi：酸化的脱フッ素体、-ro：オキサゾリジノン開環体
ND：検出されず
未同定：複数の未同定代謝物の合計。単一成分の最大値は 5.7%TAR であった。
a：[hal-^{14}C]イソシクロセラム及び[oxo-^{14}C]イソシクロセラム投与群の動物数は各群雌雄１匹のみを用いて実施された。
b：代謝物 D が認められていないが、クロマトグラムにおいて近隣に大きなピークが認められており、ピーク分離の限界があった可能性が考えられた。

表 21　血漿中の代謝物（%AUC）

標識体	投与量 (投与方法)	性別	試料採取 時間(hr)	イソシク ロセラム	代謝物
[met-^{14}C] イソシク ロセラム	1 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	0～96	3.8 [0.009]	H(72.7[0.178])、I(4.0[0.010])、 G/J(1.8[0.004])
		雌		6.4 [0.017]	H(79.7[0.209])、I(4.6[0.012])、 G/J(1.5[0.004])
	10 mg/kg 体重 (単回経口)	雄	0～96	12.5 [0.259]	H(69.3[1.43])、I(4.3[0.089])、 G/J(2.4[0.049])、F(1.8[0.037])、 C/L(0.9[0.019])
		雌		13.9 [0.260]	H(56.6[1.06])、I(4.4[0.083])、 G/J(2.0[0.037])、F(1.5[0.028])、 C/L(1.1[0.021])

注）0.5、2、4、6、8、12、24、72 及び 96 時間採取試料のプール試料を用い、各プール血漿中放射能の合計を 100%AUC とした。
[ ]：μg/g 換算

④　排泄

a．　尿及び糞中排泄（単回経口投与）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 1 又は 4 匹）に[met-^{14}C]イソシクロセラム、[hal-^{14}C]イソシクロセラム又は[oxo-^{14}C]イソシクロセラムを低用量又は高用量で単回経口投与して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は表 22 に示されている。

投与放射能は、標識体、投与量、性別にかかわらず、主に糞中に排泄された。（参照 2、62）

表 22　投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体	試料	1 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
		雄	雌	雄	雌
[met-^{14}C]イソシクロセラム	尿	3.8	3.0	4.7	3.9
	糞	87	86	91	91
	カーカス	4.8	5.3	4.1	5.0
	ケージ洗浄液	1.3	1.4	1.3	0.8
	組織	1.6	2.1	1.4	1.8
	消化管	0.3	0.4	0.2	0.3
	消化管内容物	0.5	0.5	0.5	0.5
[hal-^{14}C]イソシクロセラム	尿	2.5	2.2	1.8	3.6
	糞	90	77	98	93
	カーカス	9.3	11	8.5	8.2
	ケージ洗浄液	0.5	1.3	1.3	0.9
	消化管	0.3	0.5	0.3	0.4
	消化管内容物	0.7	0.6	0.5	0.5
[oxo-^{14}C]イソシクロセラム	尿	8.1	8.4	5.9	5.7
	糞	88	82	84	85
	カーカス	5.1	5.2	5.3	5.3
	ケージ洗浄液	1.1	1.6	4.3	3.3
	消化管	0.2	0.3	0.3	0.3
	消化管内容物	0.2	0.2	0.2	0.1

b．　尿及び糞中排泄（反復経口投与）

Wistar Hannover ラット（一群雄 4 匹）に[met-^{14}C]イソシクロセラムを高用量で 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。

尿及び糞中排泄率は表 23 に示されている。

いずれの試料採取時点においても、投与放射能は主に糞中に排泄された。（参照 2、63）

表 23　尿及び糞中排泄率(%TAR)

標識体	投与日数	試料	投与後 時間(hr)	排泄率 [a]
[met-^{14}C]イソシクロセラム	1 日	尿	0～24	0.2(2.2)
		糞	0～24	1.9(26)
		ケージ洗浄液	0～24	<0.1(0.3)
	7 日	尿	0～24	0.3(0.9)
		糞	0～24	5.1(14)
		ケージ洗浄液	0～24	0.1(0.2)
	14 日	尿	0～240	1.1
		糞	0～240	25
		カーカス	240	2.1
		ケージ洗浄液	0～240	0.6
		組織	240	0.6
		消化管	240	0.2
		消化管内容物	240	0.1

a：14 日間投与後全体に対する%TAR。括弧内は各日の投与量に対する%TAR。

c．　胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 4 匹）に[met-^{14}C]イソシクロセラ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 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率は表 24 に示されている。

胆汁中排泄率は、低用量投与群で 46%TAR～50%TAR、高用量投与群で 33%TAR～41%TAR であり、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。（参照 2、62）

表 24　投与後 72 時間の胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

試料	1 mg/kg 体重		10 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	1.7	2.9	2.3	3.9
糞	30	32	47	46
胆汁	50	46	41	33
カーカス	15	16	9.7	15
ケージ洗浄液	0.5	0.6	0.5	0.5
消化管	0.7	1.1	0.6	1.2
消化管内容物	0.9	1.5	0.6	1.4

６．急性毒性試験等

（１）急性毒性試験（経口投与）

イソシクロセラム（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

各試験の結果は表 25 に示されている。（参照 2、66、67）

表 25　急性毒性試験結果概要（経口投与）

動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重) 雄	LD_{50}(mg/kg 体重) 雌	観察された症状
Wistar ラット[a] 一群雌 4 匹 (参照 66)	/	>5,000	投与量：1,750、5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
SD ラット[b] 一群雌 3 又は 5 匹 (参照 67)	/	4,570	投与量：464、1,000、2,150、4,640、5,000 mg/kg 体重 5,000 mg/kg 体重：自発運動低下(投与 5 日後) 4,640 mg/kg 体重：会陰部の汚れ、衰弱、鼻及び口周囲赤色分泌物(投与 3～7 日後) 2,150 及び 4,640 mg/kg 体重：体重減少(投与 7 日後) 2,150 mg/kg 体重以上で死亡例

a：上げ下げ法による評価。溶媒として、0.1%Tween80 含有 0.5%CMC 水溶液が用いられた。
b：上げ下げ法による評価。溶媒として、コーン油が用いられた。

７．亜急性毒性試験

（１）28 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（原体：雄：0、50、200、350 及び 500 ppm、雌：0、50、700、800 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 2、9、16 及び 29 日に全生存動物から採血して、イソシクロセラムの血中濃度が測定された（結果は表 27 参照）。なお、800 及び 1,000 ppm 投与群の雌では投与 11 日までに全例が死亡又は切迫と殺され、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量測定及び病理組織学的検査は実施されなかった。

表 26　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)		50	200	350	500	700	800	1,000
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.3	16.3	26.8	37.0	/	/	/
	雌	4.5	/	/	/	50.1	48.9	46.0

/：該当なし

表 27　イソシクロセラムの血中濃度(ng/mL)

投与群(ppm)	雄					雌				
	0	50	200	350	500	0	50	700	800	1,000
投与 2 日	<LOQ	86.6	690	1,200	2,350	<LOQ	90.7	3,800	3,220	3,630
投与 9 日	<LOQ	154	1,110	1,670	2,820	<LOQ	216	4,010	4,850[a]	5,590
投与 16 日	<LOQ	107	925	1,730[a]	2,630	<LOQ	183	5,340[a]	/	/
投与 29 日	<LOQ	79.2	707	1,590	2,460	<LOQ	158	4,830[a]	/	/

<LOQ：定量限界（5 ng/mL）未満、/：試料なし
[a]：試料数=4

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、200 ppm 以上投与群の雄及び 700 ppm 投与群の雌で副腎の絶対及び補正重量[4]増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：4.3 mg/kg 体重/日、雌：4.5 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、68）

[4] 最終体重を共変量とした共分散分析値を補正重量という（以下同じ。）。

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
1,000 ppm		・死亡又は切迫と殺(全例、投与 10～11 日)[体重増加抑制、摂餌量減少、立毛等]
800 ppm		・死亡又は切迫と殺(全例、投与 9～11 日)[体重増加抑制、摂餌量減少、筋痙攣、活動性低下、努力性呼吸、行動性低下、痙攣、神経性及び攻撃性行動、立毛、円背位、過度の流涎等]
700 ppm		・切迫と殺(1 例、投与 12 日)[円背位、努力性呼吸、体重減少、立毛、副腎皮質細胞肥大(束状帯)、十二指腸及び空腸上皮空胞化、小葉中心性肝細胞空胞化、下顎リンパ節形質細胞増多症、下顎リンパ節及び腸間膜リンパ節赤血球増多症/赤血球貪食、卵巣間質細胞空胞化、胸腺及び子宮萎縮、膣粘液産生亢進] ・立毛(投与 12 日以降) ・体重増加抑制(投与 2 日以降) ・摂餌量減少(投与 1 日以降)§1 ・WBC、Lym、Mon、Baso 及び LUC 増加 ・Chol、TG、TP 及び Alb 減少 ・Ure 増加 ・副腎絶対及び補正重量増加 ・び漫性及び小葉中心性肝細胞空胞化§2 ・腎皮質尿細管空胞化§2 ・副腎皮質細胞肥大(束状帯)
500 ppm	・体重増加抑制(投与 1 日以降) ・摂餌量減少(投与 1 日以降)§1 ・Ure 及び Cre 増加 ・無機リン減少 ・小葉中心性肝細胞空胞化§2	
350 ppm 以上		
200 ppm 以上	・副腎絶対§3及び補正重量増加 ・副腎皮質細胞肥大(束状帯)§4	
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

/：該当なし
[ ]：死亡又は切迫と殺動物で認められた所見
§1：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。
§2：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§3：350 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§4：200 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、150 及び 300 ppm：平均検体摂取量は表 29 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 2、28 及び 85 日に全動物から採血して、イソシクロセラムの血中濃度が測定された（結果は表 30 参照）。

表 29　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	150 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.9	11.2	22.0
	雌	4.4	13.4	24.0

表 30　イソシクロセラムの血中薬物動態学的パラメータ

性別		雄			雌		
投与群(ppm)		50	150	300	50	150	300
投与 2 日	C_{max}(ng/mL)	131	570	1,140	145	767	1,530
	C_{max}/D (ng/mL)/(mg/kg 体重)	33.7	50.9	51.9	32.9	57.2	64.0
	$AUC_{0\text{-}24}$(hr･ng/mL)	2,760	11,700	25,300	3,150	16,600	32,600
	$AUC_{0\text{-}24}$/D (hr･ng/mL)/(mg/kg 体重)	708	1,040	1,150	717	1,240	1,360
	$AUC_{0\text{-}9}$(hr･ng/mL)	1,020	4,420	9,700	1,180	6,370	11,800
	$AUC_{0\text{-}9}$/D (hr･ng/mL)/(mg/kg 体重)	261	394	441	269	476	491
投与 28 日	C_{max} (ng/mL)	143	718	1,380	266	1,390	2,710
	C_{max}/D (ng/mL)/(mg/kg 体重)	36.6	64.1	62.8	60.3	104	113
	$AUC_{0\text{-}24}$(hr･ng/mL)	3,000	14,700	27,900	5,250	29,200	56,700
	$AUC_{0\text{-}24}$/D (hr･ng/mL)/(mg/kg 体重)	768	1,310	1,270	1,190	2,180	2,360
	$AUC_{0\text{-}9}$(hr･ng/mL)	1,140	5,650	10,600	2,020	10,900	21,600
	$AUC_{0\text{-}9}$/D (hr･ng/mL)/(mg/kg 体重)	293	505	482	460	814	899
投与 85 日	C_{max}(ng/mL)	63.1	359	959	146	914	2,410
	C_{max}/D (ng/mL)/(mg/kg 体重)	16.2	32.0	43.6	33.2	68.2	100
	$AUC_{0\text{-}24}$(hr･ng/mL)	1,300	7,390	19,500	3,070	19,000	48,800
	$AUC_{0\text{-}24}$/D (hr･ng/mL)/(mg/kg 体重)	334	659	888	698	1,420	2,030
	$AUC_{0\text{-}9}$(hr･ng/mL)	477	2,830	7,740	1,190	7,270	19,000
	$AUC_{0\text{-}9}$/D (hr･ng/mL)/(mg/kg 体重)	122	253	352	270	543	790

D：投与量（mg/kg 体重）

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、150 ppm 以上投与群の雄で精細管変性等が、300 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雄で 50 ppm（3.9 mg/kg 体重/日）、雌で 150 ppm（13.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、69）

表 31　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
300 ppm	・体重増加抑制(投与 6 日以降) ・摂餌量減少(投与 2 日以降) ・前肢握力低下[a] ・Chol 減少 ・無機リン増加 ・副腎皮質細胞空胞化(束状帯)[§1]	・体重増加抑制(投与 28～35 日) ・摂餌量減少(投与 3 日以降) ・WBC、Lym、Mon、Baso、LUC 及びフィブリノーゲン増加 ・無機リン及びカリウム増加 ・副腎絶対及び補正重量増加 ・副腎皮質細胞肥大(束状帯)[§1]
150 ppm 以上	・WBC 及び Lym 増加 ・精細管変性[§2] ・精巣上体精子減少[§1]及び細胞残屑[§2]	150 ppm 以下 毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

[§1]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[§2]：150 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[a]：体重増加抑制に関連した二次的変化と考えられた。

（３）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌投与（原体：0、100、300、700 及び 1,000 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。投与 2、9、16 及び 29 日に全動物から採血して、イソシクロセラムの血中濃度が測定された（結果は表 33 参照）。

表 32　28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	700 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	17.4	55.9	132	172
	雌	20.9	60.5	142	176

表 33　イソシクロセラムの血中濃度(ng/mL)

投与群 (ppm)	雄					雌				
	0	100	300	700	1,000	0	100	300	700	1,000
投与 2 日	<LOQ	476	1,240	3,690	3,680	<LOQ	364	1,380	2,170	2,650
投与 9 日	<LOQ	431	1,320	4,610	4,620	<LOQ	535	1,380	4,150	3,220
投与 16 日	<LOQ	329	846	3,700	4,120	<LOQ	366	919	2,470	3,710
投与 29 日	<LOQ	282	865	2,870	4,430	<LOQ	603	817	3,190	3,830

<LOQ：定量限界（5.0 ng/mL）未満

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雄で、Glob 増加及び A/G 比減少が、300 ppm 以上投与群の雌で肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm 未満（17.4 mg/kg 体重/日未満）、雌で 100 ppm（20.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、70）

表 34　28 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・体重増加抑制(投与 1 日以降) ・摂餌量減少(投与 1 週)[§1] ・Ret 及び網状赤血球比率増加 ・脾補正重量増加 ・副腎皮質細胞肥大(束状帯)[§2]	・体重増加抑制(投与 3～6 日) ・摂餌量減少(投与 1 週)[§1] ・RDW 及び PLT 増加 ・A/G 比減少 ・無機リン増加 ・肝絶対重量増加
700 ppm 以上	・TP 増加 ・脾造血亢進	・Glob 増加 ・副腎皮質細胞肥大(束状帯) ・十二指腸上皮空胞化[§2]
300 ppm 以上	・Chol 減少 ・肝絶対及び補正重量増加 ・肝細胞肥大[a] ・十二指腸上皮空胞化[§2]	・TP 増加 ・肝細胞肥大[§3、a] ・脾造血亢進[§2]
100 ppm 以上	・Glob 増加 ・A/G 比減少	100 ppm 毒性所見なし

§1：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。
§2：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§3：300 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
a：主に小葉中心性に認められ、び漫性に認められるものもあった。

（４）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、300 及び 700 ppm、平均検体摂取量は表 35 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 2、28 及び 85 日に全動物から採血して、イソシクロセラムの血中濃度が測定された（結果は表 36 参照）。

表 35　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	300 ppm	700 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	8.0	48.8	117
	雌	9.9	51.6	140

表 36　イソシクロセラムの血中薬物動態学的パラメータ

性別		雄			雌		
投与群(ppm)		50	300	700	50	300	700
投与2日	C_{max}(ng/mL)	206	2,060	2,630	107	962	2,080
	C_{max}/D (ng/mL)/(mg/kg 体重)	25.4	42.2	22.4	10.8	18.6	14.9
	$AUC_{0\text{-}24}$(hr・ng/mL)	3,630	33,900	46,800	2,420	21,600	44,800
	$AUC_{0\text{-}24}$/D (hr・ng/mL)/(mg/kg 体重)	448	693	400	245	418	320
	$AUC_{0\text{-}9}$(hr・ng/mL)	1,120	10,900	16,300	823	7,670	16,200
	$AUC_{0\text{-}9}$/D (hr・ng/mL)/(mg/kg 体重)	138	223	139	83.1	149	116
投与28日	C_{max}(ng/mL)	129	953	1,840	130	940	2,450
	C_{max}/D (ng/mL)/(mg/kg 体重)	15.9	19.5	15.7	13.1	18.2	17.5
	$AUC_{0\text{-}24}$(hr・ng/mL)	2,320	17,200	32,800	2,150	15,500	43,100
	$AUC_{0\text{-}24}$/D (hr・ng/mL)/(mg/kg 体重)	286	352	280	217	301	308
	$AUC_{0\text{-}9}$(hr・ng/mL)	880	6,570	12,200	820	5,800	16,700
	$AUC_{0\text{-}9}$/D (hr・ng/mL)/(mg/kg 体重)	109	134	104	82.8	112	119
投与85日	C_{max}(ng/mL)	98.5	738	1,740	114	819	2,160
	C_{max}/D (ng/mL)/(mg/kg 体重)	12.2	15.1	14.9	11.5	15.9	15.5
	$AUC_{0\text{-}24}$(hr・ng/mL)	1,990	15,200	34,300	2,140	18,400	43,800
	$AUC_{0\text{-}24}$/D (hr・ng/mL)/(mg/kg 体重)	246	311	293	216	357	313
	$AUC_{0\text{-}9}$(hr・ng/mL)	774	5,700	13,000	838	6,830	16,900
	$AUC_{0\text{-}9}$/D (hr・ng/mL)/(mg/kg 体重)	95.6	117	111	84.7	132	121

D：投与量（mg/kg 体重）

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、300 ppm 以上投与群の雌雄で脾赤血球増血亢進、リンパ球細胞密度増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：8.0 mg/kg 体重/日、雌：9.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、71）

表 37　90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
700 ppm	・体重増加抑制(投与 1～7 日) ・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・RDW 増加 ・ALT 及び AST 増加 ・無機リン増加 ・肝絶対及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び微小胞空胞化[a]	・体重増加抑制(投与 1～5 日) ・RBC 減少 ・WBC、Neu、Mon、Baso 及び LUC 増加 ・ALP 及び無機リン増加 ・TG 及びクロール減少 ・副腎及び胸腺絶対及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大及び微小胞空胞化[§1、a] ・十二指腸上皮空胞化[§1] ・胸腺皮質リンパ球細胞密度増加[§1]
300 ppm 以上	・LUC 増加 ・Chol 減少 ・TP 及び Glob 増加 ・A/G 比及びカルシウム減少 ・脾絶対及び補正重量増加[§2] ・副腎皮質細胞空胞化(球状帯)[§1] ・脾赤血球増血亢進[§1] 及びリンパ球細胞密度増加[§1]	・A/G 比減少 ・TP 及び Glob 増加 ・肝及び脾[§3] 絶対及び補正重量増加 ・副腎皮質細胞空胞化(束状帯)[§1] ・脾赤血球増血亢進[§1] 及びリンパ球細胞密度増加[§1]
50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§1]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[§2]：300 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[§3]：300 ppm 投与群の絶対及び補正重量並びに 700 ppm 投与群の補正重量では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[a]：オイルレッド O 染色陽性（脂肪滴沈着）。

（５）28 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：雄：0、10、50 及び 150/80 mg/kg[5]体重/日、雌：0、10、35 及び 70 mg/kg 体重/日）による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 1、7、14、18 及び 28 日に全生存動物から採血して、イソシクロセラムの血中濃度が測定された（結果は表 38 参照）。

[5] 150 mg/kg 体重/日投与群の雄において、投与 4 日で体重減少及び摂餌量減少がみられたため、10 日間投与を中止し、投与 15 日に投与量を 80 mg/kg 体重/日に引き下げ投与を再開した。

表 38　イソシクロセラムの血中薬物動態学的パラメータ

性別		雄			雌		
投与群(mg/kg 体重/日)		10	50	150/80	10	35	70[a]
投与1日	T_{max}(hr)	12.0	24.0	24.0	12.0	12.0	24.0
	C_{max}(ng/mL)	685	3,580	5,650	660	2,480	2,720
	C_{max}/D (ng/mL)/(mg/kg 体重)	68.5	71.7	37.7	66.0	70.8	38.9
	$AUC_{0\text{-}t}$(hr・ng/mL)	10,600	50,000	91,200	9,400	37,400	36,400
	$AUC_{0\text{-}t}$/D (hr・ng/mL)/(mg/kg 体重)	1,060	999	608	940	1,070	520
投与28日	T_{max}(hr)	1.00	0.50	/	1.00	0.50	2.00
	C_{max}(ng/mL)	953	2,450	/	1,020	2,280	4,030
	C_{max}/D (ng/mL)/(mg/kg 体重)	95.3	48.9	/	102	65.2	57.5
	$AUC_{0\text{-}t}$(hr・ng/mL)	10,100	37,400	/	12,500	22,400	37,300
	$AUC_{0\text{-}t}$/D (hr・ng/mL)/(mg/kg 体重)	1,010	748	/	1,250	640	533

D：投与量（mg/kg 体重）　$AUC_{0\text{-}t}$：定量可能な時点までの薬物濃度曲線下面積
/：試料なし
[a]：70 mg/kg 体重/日投与群雌の投与 28 日については、試料数=1

150/80 mg/kg 体重/日投与群の雄の全例及び 70 mg/kg 体重/日投与群の雌の 2 例は体重減少（投与 6 日以降）、摂餌量減少（投与 1 日以降）等のため、投与 18 日までに切迫と殺された。

50 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例は体重減少（投与 13 日まで）と摂餌量減少（投与 1～9 日）に関連した一般状態悪化のため、投与 10～21 日の投与を中止した。

35 mg/kg 体重/日投与群の雌では体重増加抑制（投与 28 日）が認められた。

以上のことから、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、72）

（６）90 日間亜急性毒性試験（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：0、5、15 及び 35/25 mg/kg[6]体重）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。投与 13 週に全動物から採血して、イソシクロセラムの血中濃度が測定された（結果は表 39 参照）。

[6] 35 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、投与 13 日まで顕著な体重減少がみられたため、雌雄各 3 匹は 7 日間の投与中止後投与 20 日から、より顕著な影響がみられた雌雄各 1 匹は 9 日間の投与中止後投与 22 日から、投与量を 25 mg/kg 体重/日に引き下げ投与を再開した。

表 39　イソシクロセラムの血中薬物動態学的パラメータ

性別		雄			雌		
投与群(mg/kg 体重/日)		5	15	35/25	5	15	35/25
投与13週	C_{max}(ng/mL)	904	2,930	3,350	808	2,940	3,250
	C_{max}/D (ng/mL)/(mg/kg 体重)	181	195	134	162	196	130
	$AUC_{0\text{-}t}$(hr・ng/mL)	15,500	49,400	56,100	12,800	50,300	56,400
	$AUC_{0\text{-}t}$/D (hr・ng/mL)/(mg/kg 体重)	3,100	3,300	2,240	2,570	3,350	2,250

D：投与量（mg/kg 体重）、$AUC_{0\text{-}t}$：定量可能な時点までの薬物濃度曲線下面積

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、35/25 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 15 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で体重減少等が認められたことから、無毒性量は雄で 15 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、73）

表 40　90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
35/25 mg/kg 体重/日	・体重減少(投与 13 日まで)[§] ・摂餌量減少(投与 1 週)	・Hb 及び Ht 減少(投与 13 週)
15 mg/kg 体重/日以上	15 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・体重減少又は体重増加抑制[a] ・摂餌量減少[b] ・RBC 減少(投与 13 週[c])
5 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[a]：15 mg/kg 体重/日投与群では投与 14～21 日累積及び全投与期間累積、35/25 mg/kg 体重/日投与群では投与 13 日まで
[b]：15 mg/kg 体重/日投与群では投与 3 週以降、35/25 mg/kg 体重/日投与群では投与 1 週以降
[c]：35/25 mg/kg 体重/日投与群では投与 6 週にも認められた。

＜反復投与試験におけるイソシクロセラムの血中濃度について＞

ラット、マウス及びイヌを用いた亜急性毒性試験［７.（１）～（６）］において、イソシクロセラムの血中濃度は投与量に伴った増加が認められたが、一貫した線形性は認められなかった。ラットでは雄に比べて雌で長期投与後のイソシクロセラムの C_{max} 及び AUC の高値が認められた。マウス及びイヌでは顕著な性差は認められなかった。

８．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（1 年間慢性毒性試験群：一群雌雄各 12 匹、発がん性試験群：一群雌雄各 52 匹）を用いた混餌投与（原体：0、20、50 及び 150 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			20 ppm	50 ppm	150 ppm
平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)	1年間慢性毒性試験群	雄	1.1	2.7	8.1
		雌	1.4	3.4	10.3
	発がん性試験群	雄	0.9	2.3	7.0
		雌	1.2	3.0	9.2

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 42 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、50 ppm 以上投与群の雄及び 150 ppm 投与群の雌で肝細胞空胞化が認められたことから、無毒性量は雄で 20 ppm（0.9 mg/kg 体重/日）、雌で 50 ppm（3.0 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 2、74、75）

表 42-１　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
150 ppm	・WBC、Lym、Neu 及び Mon 増加 ・Hb 及び Ht 減少 ・精細管変性 ・精巣上体精子減少 ・精巣上体細胞残屑§	・肝細胞空胞化
50 ppm 以上	・肝細胞空胞化	50 ppm 以下 毒性所見なし
20 ppm	毒性所見なし	

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

表 42-２　１年間慢性毒性試験群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
150 ppm	・小葉中心性肝細胞空胞化 ・精細管変性§ ・精巣上体細胞残屑§	150 ppm 以下 毒性所見なし
50 ppm 以下	毒性所見なし	

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（２）80 週間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌投与（原体：0、15、60 及び 200 ppm：平均検体摂取量は表 43 参照）による 80 週間発がん性試験が実施された。

表 43　80 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		15 ppm	60 ppm	200 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.7	6.7	23.1
	雌	1.8	7.1	24.4

各投与群で認められた毒性所見は表 44 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、60 ppm 以上投与群の雌雄で腸間膜リンパ節形質細胞増多症等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 15 ppm（雄：1.7 mg/kg 体重/日、雌：1.8 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 2、76）

表 44　80 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
200 ppm	・体重増加抑制(投与 1～64 日、1～78 日及び 1～99 日累積) ・摂餌効率低下(5～8 週及び 1～13 週)	・肝及び腎絶対及び補正重量増加
60 ppm 以上	・腸間膜リンパ節形質細胞増多症[§1、a]	・腸間膜リンパ節形質細胞増多症[a] ・下顎リンパ節形質細胞増多症[§2、a] ・脾形質細胞浸潤[§2、a] ・胸腺形質細胞浸潤[§3、a]
15 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§1]：60 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[§2]：200 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[§3]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[a]：形質細胞増多症及び形質細胞浸潤では一部にラッセル小体が認められた。

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：0、50、200 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒：0.1%Tween80 含有 0.5%CMC 水溶液）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 45 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による毒性影響は認められなかった。

本試験において、200 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で自発運動量（立ち上がり回数）減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50 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 2、77）

表 45　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
1,000 mg/kg 体重	・体重増加抑制(投与 1～8 日累積) ・摂餌量減少(投与 1～8 日)§1	・体重減少(投与 1～2 日、2～3 日及び 1～8 日累積) ・摂餌量減少(投与 1～8 日)§1 ・保定時抵抗又は逃回避(投与 8 日)§1 ・オープンフィールドでの覚醒度低下§1、咀嚼運動§1、挙尾§1及び立毛§1(投与 1 及び 8 日) ・移動回数及び立ち上がり回数§2減少 a ・自発運動量(移動回数)減少(投与 1 日)a
200 mg/kg 体重以上	・体重減少(投与 1～2 日累積) ・オープンフィールドでの咀嚼運動§1(投与 8 日) ・自発運動量[立ち上がり回数(投与 1 日)、移動回数(投与 1 及び 8 日)]減少 a	・自発運動量(立ち上がり回数)減少(投与 1 日)a、b
50 mg/kg 体重	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。
§2：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
a：一般状態の悪化による二次的変化と考えられた。
b：1,000 mg/kg 体重投与群では、投与 8 日にも認められた。

（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 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、150 及び 300 ppm[7]：平均検体摂取量は表 46 参照）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 46　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		50 ppm	150 ppm	300 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.92	13.2	24.8
	雌	5.49	15.6	32.7

神経行動学的検査及び神経病理組織学的検査において、検体投与による毒性影響は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 300 ppm（雄：24.8 mg/kg 体重/日、雌：32.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神

[7] 90 日間亜急性毒性試験（ラット）［7.（2）］において、雌雄では 300 ppm の用量で体重増加抑制等が認められたことから、同様の用量設定とした。

経毒性は認められなかった。（参照 2、78）

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 24 匹）を用いた混餌投与（原体：0、1.5、4 及び 12 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 47 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 47　２世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群(mg/kg 体重/日)			1.5	4	12
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.5	4.0	12.1
		雌	1.5	4.1	12.2
	F_1 世代	雄	1.6	4.3	12.8
		雌	1.6	4.2	12.8

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

本試験において、親動物では 12 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で十二指腸及び空腸上皮空胞化等が、児動物では 12 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で生存率低下等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 4 mg/kg 体重/日（P 雄：4.0 mg/kg 体重/日、P 雌：4.1 mg/kg 体重/日、F_1 雄：4.3 mg/kg 体重/日、F_1 雌：4.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、79）

表 48　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：F1		親：F1、児：F2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	12 mg/kg 体重/日	・肝及び副腎絶対及び補正重量増加 ・小葉中心性肝細胞空胞化§1 ・十二指腸及び空腸上皮空胞化§1 ・精細管上皮限局性変性/萎縮§1	・十二指腸及び空腸上皮空胞化§1	・肝絶対重量増加 ・小葉中心性肝細胞空胞化§1 ・十二指腸及び空腸上皮空胞化§1 ・精細管上皮限局性変性/萎縮§1	・十二指腸及び空腸上皮空胞化§1
	4 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	12 mg/kg 体重/日	・生存率低下(生後 0～4 日)§2 ・副腎絶対及び補正重量増加	・生存率低下(生後 0～4 日)§2	・生存率低下(生後 0～4 日)§2 ・副腎絶対及び補正重量増加	・生存率低下(生後 0～4 日)§2
	4 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。
§2：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（２）１世代繁殖試験（ラット）＜参考資料[8]＞

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた強制経口投与（原体：雄：0、7.5、15 及び 45/60 mg/kg[9]体重/日、雌：0、3.5、7.5 及び 15 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1%Tween80 含有 0.5%CMC 水溶液）による 1 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に示されている。

45/60 mg/kg 体重投与群の親動物の雄 1 例において、活動性低下、円背位等がみられ、投与 111 日に切迫と殺されたが、両側性腎芽腫と診断され、偶発的なものと考えられた。

本試験において、親動物では 15 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 15 mg/kg 体重/日投与群の雌で十二指腸上皮空胞化等が認められ、児動物ではいずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかった。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、80）

8 親動物の雌雄で投与量が異なること等から、参考資料とした。
9 45 mg/kg 体重/日投与群において体重に影響がみられなかったことから、投与 35 日以降は 60 mg/kg 体重/日に増量した。

表 49　１世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

<table>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">投与群</td><td colspan="2">親：P、児：F_1</td></tr>
<tr><td>雄</td><td>雌</td></tr>
<tr><td rowspan="4">親動物</td><td>45/60 mg/kg
体重/日</td><td>・精巣及び精巣上体絶対及び補正重量減少
・精巣精子細胞数減少
・副腎皮質空胞化(束状帯)§
・空腸上皮空胞化§
・精巣上体精子減少§及び精原細胞剥離§
・肝限局性炎症性細胞浸潤§</td><td>/</td></tr>
<tr><td>15 mg/kg
体重/日以上</td><td>・十二指腸上皮空胞化§
・精細管変性§
・小葉中心性肝細胞空胞化§</td><td>・十二指腸上皮空胞化§
・空腸上皮空胞化§</td></tr>
<tr><td>7.5 mg/kg
体重/日</td><td>毒性所見なし</td><td rowspan="2">7.5 mg/kg 体重/日以下
毒性所見なし</td></tr>
<tr><td>3.5 mg/kg
体重/日</td><td>/</td></tr>
</table>

/：該当なし
§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

（３）発生毒性試験（ラット）①

Wistar Hannover ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口投与（原体：0、3.5、7.5 及び 15 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1%Tween80 含有 0.5%CMC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では検体投与による毒性影響は認められず、胎児では 15 mg/kg 体重/日投与群で胸骨分節分離（二分）、頸椎軟骨性腹板癒合、剣状軟骨分岐及び軟骨性上後頭骨不完全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 15 mg/kg 体重/日、胎児で 7.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、81、82）

（４）発生毒性試験（ラット）②<参考資料[10]>

Wistar Hannover ラット（一群雌 10 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口投与（原体：0、3.5、7.5 及び 15 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1%Tween80 含有 0.5%CMC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。妊娠 20 日の剖検時に全動物から血液を採取して、イソシクロセラムの濃度が測定された（結果は表 50 参照）。胎児については体重測定並びに外表及び内臓検査が実施された。

[10] 発生毒性試験（ラット）①［10.（３）］の用量設定試験であり、動物数が不足していること、骨格検査が実施されていないこと等から参考資料とした。

表 50　イソシクロセラムの血中濃度（ng/mL）

投与群	3.5 mg/kg 体重/日	7.5 mg/kg 体重/日	15 mg/kg 体重/日
血中濃度	241±62	660±233	1,700±322

本試験において、母動物では 15 mg/kg 体重/日投与群で、体重増加抑制（妊娠 7 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 6～9 日以降）が認められ、胎児では検体投与による毒性影響は認められなかった。（参照 2、83）

（５）発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 22 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口投与（原体：0、3.5、7.5 及び 15 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1%Tween80 含有 0.5%CMC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では検体投与による毒性影響は認められず、胎児では 15 mg/kg 体重/日投与群で肋軟骨胸骨結合部不整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 15 mg/kg 体重/日、胎児で 7.5 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 2、84）

（６）発生毒性試験（ウサギ）②＜参考資料[11]＞

NZW ウサギ（一群雌 10 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口投与（原体：0、7.5、15 及び 30 mg/kg 体重/日、溶媒：0.1%Tween80 含有 0.5%CMC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。0、7.5 及び 15 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 28 日、30 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 11 又は 12 日の剖検時に全動物から血液を採取して、イソシクロセラムの濃度が測定された（結果は表 51 参照）。胎児については体重測定並びに外表及び内臓検査が実施された。

表 51　イソシクロセラムの血中濃度（ng/mL）

投与群	7.5 mg/kg 体重/日	15 mg/kg 体重/日	30 mg/kg 体重/日	
採血時期	妊娠 28 日		妊娠 11 日	妊娠 12 日
血中濃度	400±68	1,170±365	2,960±204	3,300±481

母動物では 30 mg/kg 体重/日投与群の全例で、体重減少（妊娠 6 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 6～8 日以降）が認められ、妊娠 11 又は 12 日に切迫と殺された。胎児ではいずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められなかった。（参照 2、85）

---

[11] 発生毒性試験（ウサギ）①［10.（５）］の用量設定試験であり、動物数が不足していること、骨格検査が実施されていないこと等から参考資料とした。

１１．遺伝毒性試験

イソシクロセラム（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマTK試験）、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びラットを用いた小核試験が実施された。

結果は表 52 に示されているとおり、全て陰性であったことから、イソシクロセラムに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、86～91）

表 52　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 (参照 86)	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) *Escherichia coli* (WP2/pkM101、 WP2 *uvrA*/pkM101 株)	①3～5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレート法) ②3～5,000 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 (参照 87)	*S. typhimurium* (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2/pkM101、 WP2 *uvrA*/pkM101 株)	①3～5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレート法) ②33～5,000 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 TK 試験 (参照 88)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK$^{+/-}$)	①3.9～62.5 µg/mL (+/-S9) ②15.5～77.5 µg/mL (-S9) 7.8～62.0 µg/mL (+S9) (いずれも 4 時間処理)	陰性
	マウスリンフォーマ TK 試験 (参照 89)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y/TK$^{+/-}$)	①7.5～60.0 µg/mL (+/-S9) ②12.5～60.0 µg/mL (+S9) (いずれも 4 時間処理)	陰性
	染色体異常試験 (参照 90)	ヒト末梢血リンパ球	①4.3～23.0 µg/mL (-S9) 7.5～80.6 µg/mL (+S9) (4 時間処理、18 時間培養後標本作製) ②6.4～34.4 µg/mL (-S9) (22 時間処理後標本作製)	陰性
in vivo	小核試験 (参照 91)	Wistar Hannover ラット (骨髄細胞) (一群雄各 6 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔、2 回経口投与、最終投与 24 時間後に採取)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１２．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）

イソシクロセラム（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 53 に示されている。（参照 2、92、93）

表 53　急性毒性試験結果概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重) 雄	雌	観察された症状
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 (参照 92)	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
		LC_{50}(mg/L)		
吸入[a]	Wistar ラット 雌雄各 5 匹 (参照 93)	>4.62	>4.62	努力性呼吸、体重増加抑制 雌：4.62 mg/L で死亡例

[a]：4 時間ばく露（エアゾル）

（２）眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対して軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかった。

CBA/Ca マウスを用いた皮膚感作性試験（LLNA 法）が実施された。その結果、皮膚感作性が認められた。（参照 2、94～96）

（３）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経皮投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。剃毛したラット背部皮膚に検体を 28 日間（1 日 6 時間、3 週目まで週 5 日、4 週目は 1 日 1 回）塗布し続けた。投与 4 週に採血して、イソシクロセラムの濃度が測定された（結果は表 54 参照）。

表 54　イソシクロセラムの血中薬物動態学的パラメータ

性別		雄			雌		
投与群(mg/kg 体重/日)		100	300	1,000	100	300	1,000
投与 4 週	C_{max}(ng/mL)	148	355	559	152	646	2,940
	$AUC_{0\text{-}24}$(hr・ng/mL)	3,110	6,950	12,100	3,130	11,700	36,300

各投与群で認められた毒性所見は表 55 に示されている。

300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝補正重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で副腎の絶対及び補正重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、97）

表 55　28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制(投与 1～15 日累積) ・WBC、Neu、Lym、Eos、Baso、Mon、Ret 及び PLT 増加 ・腎補正重量増加	・体重増加抑制(投与 15～28 日及び投与 1～28 日累積) ・ALT 及び Ure 増加 ・T.Chol 及び TG 減少 ・カリウム増加 ・肝補正重量増加 ・十二指腸及び空腸上皮空胞化
300 mg/kg 体重/日以上	・副腎絶対[§1]及び補正重量増加 ・副腎皮質細胞肥大及び空胞化(束状帯)[§2]	・摂餌量減少(投与 1～4 週平均) ・WBC、Neu、Lym、Baso 及び PLT 増加 ・ALP 増加 ・副腎絶対[§1]及び補正重量増加 ・副腎皮質細胞肥大[§2]及び空胞化(束状帯)[§2]
100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[§1]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[§2]：300 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

Ⅲ．安全性に係る試験の概要（原体混在物）

１．急性毒性試験（経口投与、原体混在物１及び７）

原体混在物１及び7のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。結果は表 56 に示されている。（参照 2、98、99）

表 56　急性毒性試験結果概要（経口投与、原体混在物）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
原体混在物 1	Wistar ラット[a] 雌 5 匹 (参照 98)	/	>2,000	自発運動低下、円背位及び協調運動障害 死亡例なし
原体混在物 7	Wistar ラット[a] 雌 5 匹 (参照 99)	/	>2,000	自発運動低下及び円背位 死亡例なし

[a]：上げ下げ法による評価。溶媒として、0.5%CMC 水溶液が用いられた。

Ⅳ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「イソシクロセラム」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したイソシクロセラムを用いた植物代謝試験の結果、未変化のイソシクロセラムが認められたほか、10%TRR を超える代謝物として、F、I 及び ZL が認められた。

国内におけるイソシクロセラム並びに代謝物 I 及び N を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、イソシクロセラムの最大残留値は茶（荒茶）の 9.26 mg/kg、代謝物 I の最大残留値は茶（荒茶）の 0.43 mg/kg であった。代謝物 N はいずれの試料においても定量限界未満であった。海外におけるイソシクロセラム並びに代謝物 I 及び N を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、イソシクロセラムの最大残留値はコーヒー豆の 0.02 mg/kg であり、代謝物 I 及び N はいずれの試料においても定量限界未満であった。

^{14}C で標識したイソシクロセラムを用いた家畜代謝試験の結果、未変化のイソシクロセラムが認められたほか、10%TRR を超える代謝物として F、G、H、I、N、ZH、ZI 及び ZK が認められた。

イソシクロセラム並びに代謝物 G、H、I 及び N を分析対象化合物としたウシを用いた畜産物残留試験の結果、最大残留値はイソシクロセラムで 0.434 μg/g（大網脂肪）、代謝物 G で 0.217 μg/g（肝臓）、代謝物 H で 0.210 μg/g（腎臓）、代謝物 I で 0.196 μg/g（腎臓）、代謝物 N で 0.234 μg/g（肝臓）であった。イソシクロセラム並びに代謝物 G、I、N、ZH 及び ZI を分析対象化合物としたニワトリを用いた畜産物残留試験の結果、最大残留値はイソシクロセラムで 0.161 μg/g（卵黄及び脂肪）、代謝物 G で 0.0820 μg/g（肝臓）、代謝物 I で 0.0777 μg/g（卵黄）、代謝物 N で 0.0403 μg/g（肝臓）、代謝物 ZH で 0.528 μg/g（脂肪）、代謝物 ZI で 0.0479 μg/g（肝臓）であった。

^{14}C で標識したイソシクロセラムのラットを用いた動物体内動態試験の結果、イソシクロセラム経口投与後 72 時間の吸収率は、低用量投与群で 65.5%～67.2%、高用量投与群で 52.4%～53.5%と算出された。投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。尿中には未変化のイソシクロセラムは検出されず、複数の代謝物が認められたが、いずれも少量であった。糞中では、未変化のイソシクロセラムが認められたほか、代謝物として C/L、D、E、F、G/J 等が認められた。胆汁中では未変化のイソシクロセラムが認められたほか、代謝物として C-gln、F、H-gln 等が認められた。血漿中では、未変化のイソシクロセラムが認められたほか、代謝物として H、I 等が認められた。

各種毒性試験結果から、イソシクロセラム投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（肝細胞空胞化等）、精巣（精細管変性等：ラット）、リンパ節（形質細胞増多症）、十二指腸及び空腸（上皮空胞化）並びに脾臓（赤血球増血亢進等：マウス）に認められた。発がん性、神経毒性、繁殖能に対する影響及び

遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験において、胸骨分節分離（二分）が認められた。ウサギを用いた発生毒性試験では催奇形性は認められなかった。

植物代謝試験及び家畜代謝試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、植物では F、I 及び ZL、畜産動物では F、G、H、I、N、ZH、ZI 及び ZK が認められた。代謝物 F、G、H 及び I はラットでも認められた。代謝物 F、I 及び ZL は植物代謝試験及び作物残留試験の結果から、残留値は僅か又はイソシクロセラムより低かった。代謝物 F、G、H、I、N、ZH、ZI 及び ZK は家畜代謝試験及び畜産物残留試験の結果から、予想飼料最大負荷量における残留値は僅かと考えられた。以上のことから、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をイソシクロセラム（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量及び最小毒性量は表 57 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 58 に示されている。

食品安全委員会農薬第四専門調査会は、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 0.9 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 0.009 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、イソシクロセラ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及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験①及びウサギを用いた発生毒性試験①の無毒性量 7.5 mg/kg 体重/日であり、認められた所見はラットでは胎児の胸骨分節分離（二分）等、ウサギでは胎児の肋軟骨胸骨結合部不整であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.075 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の無毒性量である 15 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.15 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

ADI	0.009 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）	0.9 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.15 mg/kg 体重
※一般の集団	
（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）　カプセル経口
（無毒性量）　15 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

ARfD　0.075 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性
（ARfD 設定根拠資料①）　発生毒性試験①
（動物種）　ラット
（期間）　妊娠 6～19 日
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　7.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

（ARfD 設定根拠資料②）　発生毒性試験①
（動物種）　ウサギ
（期間）　妊娠 6～27 日
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　7.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする。

＜参考＞
＜JMPR（2023 年）＞
ADI　0.02 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料①）　発がん性試験
（動物種）　マウス
（期間）　80 週間
（投与方法）　混餌
（無毒性量）　1.7 mg/kg 体重/日

（ADI 設定根拠資料②）　慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）　ラット
（期間）　2 年間
（投与方法）　混餌
（無毒性量）　2.3 mg/kg 体重/日

（安全係数）　100

ARfD　0.5 mg/kg 体重
※一般の集団
（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）　50 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

ARfD　0.08 mg/kg 体重
※妊娠する可能性のある女性
（ARfD 設定根拠資料）　発生毒性試験
（動物種）　ラット
（期間）　妊娠 6～19 日
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　7.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

＜APVMA（2022 年）＞
ADI　0.02 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）　発がん性試験
（動物種）　マウス
（期間）　80 週間
（投与方法）　混餌
（無毒性量）　雄：1.7 mg/kg 体重/日
雌：1.8 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

ARfD　0.08 mg/kg 体重
※妊娠する可能性のある女性
（ARfD 設定根拠資料）　発生毒性試験
（動物種）　ラット
（期間）　妊娠 6～19 日
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　7.5 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

（参照 100、101）

表 57　各試験における無毒性量及び最小毒性量

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1)
ラット	28 日間 亜急性 毒性試験	雄：0、50、200、 350、500 ppm 雌：0、50、700、 800、1,000 ppm 雄：0、4.3、 16.3、26.8、 37.0 雌：0、4.5、 50.1、48.9、 46.0	雄：4.3 雌：4.5	雄：16.3 雌：50.1	雌雄：副腎絶対及び補正重量増加等
	90 日間 亜急性 毒性試験	0、50、150、300 ppm 雄：0、3.9、11.2、 22.0 雌：0、4.4、13.4、 24.0	雄：3.9 雌：13.4	雄：11.2 雌：24.0	雄：精細管変性等 雌：体重増加抑制等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、20、50、150 ppm 1 年間慢性毒性試験群： 雄：0、1.1、2.7、 8.1 雌：0、1.4、3.4、 10.3 発がん性試験群： 雄：0、0.9、2.3、 7.0 雌：0、1.2、3.0、 9.2	雄：0.9 雌：3.0	雄：2.3 雌：9.2	雌雄：肝細胞空胞化 (発がん性は認められない)
	90 日間 亜急性神経 毒性試験	0、50、150、300 ppm 雄：0、3.92、13.2、 24.8 雌：0、5.49、15.6、 32.7	雄：24.8 雌：32.7	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	0、1.5、4、12 P 雄：0、1.5、4.0、 12.1 P 雌：0、1.5、4.1、 12.2 F_1 雄：0、1.6、4.3、 12.8 F_1 雌：0、1.6、4.2、 12.8	親動物 P 雄：4.0 P 雌：4.1 F_1 雄：4.3 F_1 雌：4.2 児動物 P 雄：4.0 P 雌：4.1 F_1 雄：4.3 F_1 雌：4.2	親動物 P 雄：12.1 P 雌：12.2 F_1 雄：12.8 F_1 雌：12.8 児動物 P 雄：12.1 P 雌：12.2 F_1 雄：12.8 F_1 雌：12.8	親動物： 雌雄：十二指腸及び空腸上皮空胞化等 児動物： 雌雄：生存率低下等 (繁殖能に対する影響は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考[1)]
	発生毒性試験①	0､3.5､7.5､15	母動物：15 胎児：7.5	母動物：－ 胎児：15	母動物：毒性所見なし 胎児：胸骨分節分離(二分)等
マウス	28 日間亜急性毒性試験	0、100、300、700、1,000 ppm 雄：0、17.4、55.9、132、172 雌：0、20.9、60.5、142、176	雄：－ 雌：20.9	雄：17.4 雌：60.5	雄：Glob 増加及び A/G 比減少 雌：肝細胞肥大等
	90 日間亜急性毒性試験	0、50、300、700 ppm 雄：0、8.0、48.8、117 雌：0、9.9、51.6、140	雄：8.0 雌：9.9	雄：48.8 雌：51.6	雌雄：脾赤血球増血亢進、リンパ球細胞密度増加等
	80 週間発がん性試験	0、15、60、200 ppm 雄：0、1.7、6.7、23.1 雌：0、1.8、7.1、24.4	雄：1.7 雌：1.8	雄：6.7 雌：7.1	雌雄：腸間膜リンパ節形質細胞増多症等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験①	0、3.5、7.5、15	母動物：15 胎児：7.5	母動物：－ 胎児：15	母動物：毒性所見なし 胎児：肋軟骨胸骨結合部不整 (催奇形性は認められない)
イヌ	28 日間亜急性毒性試験	雄：0、10、50、150/80 雌：0、10、35、70	雌雄：10	雄：50 雌：35	雄：体重減少、摂餌量減少等 雌：体重増加抑制
	90 日間亜急性毒性試験	0､5､15､35/25	雄：15 雌：5	雄：35/25 雌：15	雌雄：体重減少等
ADI			NOAEL：0.9 SF：100 ADI：0.009		
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。
[1)] 備考に最小毒性量で認められた毒性所見の概要を示した。

表 58－１　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等（一般の集団）

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[1)] (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雌：464、1,000、2,150、4,640、5,000	雌：1,000 死亡、体重減少
	急性神経毒性試験①	雌雄：0、50、200、1,000	雌雄：50 雌雄：自発運動量(立ち上がり回数)減少等
イヌ	28 日間亜急性毒性試験	雄：0、10、50、150/80	雄：50 雄：体重減少及び摂餌量減少
	90 日間亜急性毒性試験	雌雄：0、5、15、35/25	雌雄：15 雌雄：体重減少及び摂餌量減少
ARfD			NOAEL：15 SF：100 ARfD：0.15
ARfD 設定根拠資料			イヌ 90 日間亜急性毒性試験

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
[1)]：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

表 58－２　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等（妊婦又は妊娠している可能性のある女性）

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[1)] (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	発生毒性試験①	0、3.5、7.5、15	胎児：7.5 胎児：胸骨分節分離(二分)等
ウサギ	発生毒性試験①	0、3.5、7.5、15	胎児：7.5 肋軟骨胸骨結合部不整
ARfD			NOAEL：7.5 SF：100 ARfD：0.075
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験①及びウサギ発生毒性試験①

ARfD：急性参照用量　SF：安全係数　NOAEL：無毒性量
[1)]：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/原体混在物略称>

記号	化学名
B	4-(3-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタノイル)-*N*-(2-エチル-3-オキソ-1,2-オキサゾリジン-4-イル)-2-メチルベンズアミド
C	4-[5-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4*H*-イソオキサゾール-3-イル]-*N*-(2-エチル-3-オキソ-イソオキサゾリジン-4-イル)-2-メチル-ベンズアミド
D	2-[[4-[3-(3,5-ジクロロ-4-フルオロ-フェニル)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-ブタノイル]-2-メチル-ベンゾイル]アミノ]-3-ヒドロキシ-プロパン酸
E	*N*-[2-アミノ-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-エチル]-4-[3-(3,5-ジクロロ-4-フルオロ-フェニル)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-ブタノイル]-2-メチル-ベンズアミド
F	*N*-(4-(5-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-2-メチルベンゾイル) セリン
G	*N*-(1-アミノ-3-ヒドロキシ-1-オキソプロパン-2-イル)-4-(5-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-2-メチルベンズアミド
H	4-(5-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-2-メチル-*N*-(3-オキソ-1,2-オキサゾリジン-4-イル)ベンズアミド
I	4-(5-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル)-2-メチルベンズアミド
J	4-[3-(3,5-ジクロロ-4-フルオロ-フェニル)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-ブタノイル]-2-メチル-ベンズアミド
K	4-[3-(3,5-ジクロロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-ブタノイル]-*N*-(2-エチル-3-オキソ-イソオキサゾリジン-4-イル)-2-メチル-ベンズアミド
L	4-[3-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタノイル]-*N*-[1-(エチルアミノ)-3-ヒドロキシ-1-オキソプロパン-2-イル]-2-メチルベンズアミド
M	4-[3-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4,4,4-トリフルオロ-1,3-ジヒドロキシブチル]-*N*-[1-(エチルアミノ)-3-ヒドロキシ-1-オキソプロパン-2-イル]-2-メチルベンズアミド
N	1-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノン
O	4-[5-(3,5-ジクロロ-4-フルオロ-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4*H*-イソオキサゾール-3-イル]-2-メチル-安息香酸
P	4-[5-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-2-メチル安息香酸メチル
Q	4-[5-(3,5-ジクロロ-4-フルオロ-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4*H*-イソオキサゾール-3-イル]-2-メチル-フェノール
R	4-[3-(3,5-ジクロロ-4-フルオロ-フェニル)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-ブタノイル]-2-メチル-安息香酸
S	4-[5-(3,5-ジクロロ-4-フルオロ-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4*H*-イソオキサゾール-3-イル]-*N*-[2-(エチルアミノ)-1-(ヒドロキシメチル)-2-オキソ-エチル]-2-メチル-ベンズアミド
T	*N*-{4-[3-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4,4,4-トリフルオロ-1,3-ジヒドロキシブチル]-2-メチルベンゾイル} セリン

記号	化学名
U	4-[3-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-4,4,4-トリフルオロ-1,3-ジヒドロキシブチル]-2-メチル安息香酸
V	4-[3-(3,5-ジクロロ-4-フルオロ-フェニル)-4,4,4-トリフルオロ-1,3-ジヒドロキシ-ブチル]-*N*-(2-エチル-3-オキソ-イソオキサゾリジン-4-イル)-2-メチル-ベンズアミド
W	4-アセチル-*N*-(2-エチル-3-オキソ-イソオキサゾリジン-4-イル)-2-メチル-ベンズアミド
X	4-アセチル-*N*-[1-(エチルアミノ)-3-ヒドロキシ-1-オキソプロパン-2-イル]-2-メチルベンズアミド
Y	2-[(4-アセチル-2-メチル-ベンゾイル)アミノ]-3-ヒドロキシ-プロパン酸
Z	4-アセチル-2-メチル安息香酸
ZA	*N*-(1-(エチルアミノ)-3-ヒドロキシ-1-オキソプロパン-2-イル)-4-(1-ヒドロキシエチル)-2-メチルベンズアミド
ZB	4-(1-ヒドロキシエチル)-2-メチル安息香酸
ZC	1-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタノール
ZD	2-[[4-[5-(3,5-ジクロロ-4-フルオロ-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4*H*-イソオキサゾール-3-イル]-2-メチル-ベンゾイル]アミノ]-3-(エチルアミノオキシ)プロパン酸
ZE	2-[[4-[5-(3,5-ジクロロ-4-フルオロ-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4*H*-イソオキサゾール-3-イル]-2-メチル-ベンゾイル]アミノ]-3-[(*E*)-エチリデンアミノ]オキシ-プロパン酸
ZF	2-[[4-[5-(3,5-ジクロロ-4-フルオロ-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4*H*-イソオキサゾール-3-イル]-2-メチル-ベンゾイル]アミノ]プロパ-2-エン酸
ZG	4-[5-(3,5-ジクロロ-4-フルオロ-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4*H*-イソオキサゾール-3-イル]-*N*-[2-(2-ヒドロキシエチル)-3-オキソ-イソオキサゾリジン-4-イル]-2-メチル-ベンズアミド
ZH	4-[5-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-*N*-(2-エテニル-3-オキソ-1,2-オキサゾリジン-4-イル)-2-メチルベンズアミド
ZI	4-[5-(3,5-ジクロロ-4-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロ-1,2-オキサゾール-3-イル]-2-メチル-*N*-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-4-イル)ベンズアミド
ZJ	5-[5-(3,5-ジクロロ-4-フルオロ-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4*H*-イソオキサゾール-3-イル]-3*H*-イソベンゾフラン-1-オン
ZK	5-[5-(3,5-ジクロロ-4-フルオロ-フェニル)-5-(トリフルオロメチル)-4*H*-イソオキサゾール-3-イル]-3-ヒドロキシ-イソインドリン-1-オン
ZL	3-(3,5-ジクロロ-4-フルオロ-フェニル)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-ブタンアミド
原体混在物 1	—
原体混在物 7	—

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量（active ingredient）
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
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）］
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）］
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
BCF	生物濃縮係数
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Chol	コレステロール
Cre	クレアチニン
Eos	好酸球数
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン量（血色素量）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC_{50}	半数致死濃度
LC-MS	液体クロマトグラフィー/質量分析法
LD_{50}	半数致死量
LLNA	局所リンパ節法（Local Lymph Node Assay）
LUC	大型非染色球数
Lym	リンパ球数
Mon	単球数
Neu	好中球数
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
RDW	赤血球分布幅
Ret	網状赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間

略称	名称
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
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)	残留値(mg/kg)			
					イソシクロセラム	代謝物 I	代謝物 N	合計
だいこん [露地] (根部) 2019 年度	1	114$^{\mathrm{DC}}$ ×2	2	7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
だいこん [露地] (葉部) 2019 年度	1		2	7	0.09	0.02	<0.03	0.14
				14	0.06	0.02	<0.03	0.11
				21	0.04	<0.02	<0.03	0.09
だいこん [露地] (根部) 2019 年度	1	95.2$^{\mathrm{DC}}$ ×2	2	7	0.01	<0.02	<0.03	0.06
				14	0.01	<0.02	<0.03	0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
だいこん [露地] (葉部) 2019 年度	1		2	7	1.11	0.08	<0.03	1.22
				14	0.22	0.03	<0.03	0.28
				21	0.11	0.02	<0.03	0.16
だいこん [露地] (根部) 2020 年度	1	95.2$^{\mathrm{DC}}$ ×2	2	7	0.01	<0.02	<0.03	0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
だいこん [露地] (葉部) 2020 年度	1		2	7	0.44	0.04	<0.03	0.51
				14	0.28	0.04	<0.03	0.35
				21	0.14	0.03	<0.03	0.20
だいこん [露地] (根部) 2020 年度	1	104$^{\mathrm{DC}}$ ×2	2	7	0.02	<0.02	<0.03	0.07
				14	0.01	<0.02	<0.03	0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
だいこん [露地] (葉部) 2020 年度	1		2	7	0.20	0.03	<0.03	0.26
				14	0.14	0.02	<0.03	0.19
				21	0.07	<0.02	<0.03	0.12
だいこん [露地] (根部) 2020 年度	1	74.0$^{\mathrm{DC}}$ ×2	2	7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
だいこん [露地] (葉部) 2020 年度	1		2	7	1.30	0.20	<0.03	1.53
				14	0.76	0.19	<0.03	0.98
				21	0.35	0.14	<0.03	0.52

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)	残留値(mg/kg)			
					イソシクロセラム	代謝物 I	代謝物 N	合計
だいこん [露地] (根部) 2020 年度	1	82.4^{DC} ×2	2	7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
だいこん [露地] (葉部) 2020 年度	1		2	7	2.84	0.14	<0.03	3.01
				14	1.97	0.19	<0.03	2.19
				21	1.86	0.23	<0.03	2.12
はくさい [露地] (茎葉) 2020 年度	1	69.3^{DC} ×2	2	7	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
はくさい [露地] (茎葉) 2020 年度	1	75.0^{DC} ×2	2	7	0.13	<0.02	<0.03	0.18
				14	0.06	<0.02	<0.03	0.11
				21	0.04	<0.02	<0.03	0.09
はくさい [露地] (茎葉) 2020 年度	1	75.0^{DC} ×2	2	7	0.02	<0.02	<0.03	0.07
				14	0.01	<0.02	<0.03	0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
はくさい [露地] (茎葉) 2020 年度	1	66.3^{DC} ×2	2	7	0.02	<0.02	<0.03	0.07
				14	0.01	<0.02	<0.03	0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
はくさい [露地] (茎葉) 2020 年度	1	68.0^{DC} ×2	2	7	0.01	<0.02	<0.03	0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
はくさい [露地] (茎葉) 2020 年度	1	66.8^{DC} ×2	2	7	0.02	<0.02	<0.03	0.07
				14	0.01	<0.02	<0.03	0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
キャベツ [露地] (葉球) 2020 年度	1	71.5^{DC} ×2	2	7	0.13	<0.02	<0.03	0.18
				14	0.07	<0.02	<0.03	0.12
				21	0.04	<0.02	<0.03	0.09
キャベツ [露地] (葉球) 2020 年度	1	75.0^{DC} ×2	2	7	0.06	<0.02	<0.03	0.11
				14	0.03	<0.02	<0.03	0.08
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06

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)	残留値(mg/kg)			
					イソシクロセラム	代謝物 I	代謝物 N	合計
ブロッコリー [露地] (花蕾) 2020 年度	1	62.5^{DC} ×2	2	7	0.03	<0.02	<0.03	0.08
				14	0.02	<0.02	<0.03	0.07
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
ブロッコリー [露地] (花蕾) 2020 年度	1	64.3^{DC}、 71.5^{DC}	2	7	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
ブロッコリー [露地] (花蕾) 2020 年度	1	65.0^{DC}、 69.5^{DC}	2	7	0.18	<0.02	<0.03	0.23
				14	0.16	<0.02	<0.03	0.21
				21	0.03	<0.02	<0.03	0.08
結球レタス [施設] (茎葉) 2020 年度	1	72.0^{DC}	1	3	0.11	<0.02	<0.03	0.16
				7	0.08	<0.02	<0.03	0.13
				14	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				21	0.05	<0.02	<0.03	0.10
結球レタス [施設] (茎葉) 2020 年度	1	55.5^{DC}	1	3	0.01	<0.02	<0.03	0.06
				7	0.01	<0.02	<0.03	0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
結球レタス [施設] (茎葉) 2020 年度	1	62.5^{DC}	1	3	0.21	<0.02	<0.03	0.26
				7	0.14	<0.02	<0.03	0.19
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
結球レタス [施設] (茎葉) 2020 年度	1	75.0^{DC}	1	3	0.12	<0.02	<0.03	0.17
				7	0.08	<0.02	<0.03	0.13
				14	0.03	<0.02	<0.03	0.08
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
結球レタス [施設] (茎葉) 2020 年度	1	55.5^{DC}	1	3	0.06	<0.02	<0.03	0.11
				7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06

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)	残留値(mg/kg)			
					イソシクロセラム	代謝物 I	代謝物 N	合計
結球レタス [施設] (茎葉) 2020 年度	1	54.8DC 又は 73.0DC	1	3	0.21	<0.02	<0.03	0.26
				7	0.07	<0.02	<0.03	0.12
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
たまねぎ [露地] (鱗茎) 2020 年度	1	114DC ×2	2	7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
たまねぎ [露地] (鱗茎) 2020 年度	1	114DC ×2	2	7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
たまねぎ [露地] (鱗茎) 2021 年度	1	104DC ×2	2	7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
たまねぎ [露地] (鱗茎) 2021 年度	1	107DC ×2	2	7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
たまねぎ [露地] (鱗茎) 2021 年度	1	120DC ×2	2	7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
たまねぎ [露地] (鱗茎) 2021 年度	1	114DC ×2	2	7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
ねぎ [露地] (茎葉) 2020 年度	1	0.1g ai/セルトレイ DC ×1 58DC 株元灌注×1 116DC 茎葉散布×2	4	7	0.03	<0.02	<0.03	0.08
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
ねぎ [露地] (茎葉) 2020 年度	1	0.1g ai/セルトレイ DC ×1 57.2DC 株元灌注×1 114DC 茎葉散布×2	4	7	0.02	<0.02	<0.03	0.07
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06

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)	残留値(mg/kg)			
					イソシクロセラム	代謝物 I	代謝物 N	合計
ねぎ [露地] (茎葉) 2020 年度	1	0.1g ai/セルトレイ ^{DC} ×1 50.0^{DC} 株元灌注×1 100^{DC} 茎葉散布×2	4	7	0.09	<0.02	<0.03	0.14
				14	0.01	<0.02	<0.03	0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
ねぎ [露地] (茎葉) 2021 年度	1	0.1g ai/セルトレイ ^{DC} ×1 52.2^{DC} 株元灌注×1 104^{DC} 茎葉散布×2	4	7	0.02	<0.02	<0.03	0.07
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
ねぎ [露地] (茎葉) 2021 年度	1	0.1g ai/セルトレイ ^{DC} ×1 55.6^{DC} 株元灌注×1 111^{DC} 茎葉散布×2	4	7	0.09	0.09	<0.03	0.21
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
ねぎ [露地] (茎葉) 2021 年度	1	0.1g ai/セルトレイ ^{DC} ×1 55.0^{DC} 株元灌注×1 110^{DC} 茎葉散布×2	4	7	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				14	0.03	<0.02	<0.03	0.08
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
ミニトマト [施設] (果実) 2019 年度	1	100^{DC} ×2	2	1	0.18	<0.02	<0.03	0.23
				3	0.11	<0.02	<0.03	0.16
				7	0.11	<0.02	<0.03	0.16
ミニトマト [施設] (果実) 2019 年度	1	120^{DC} ×2	2	1	0.23	<0.02	<0.03	0.28
				3	0.17	<0.02	<0.03	0.22
				7	0.12	<0.02	<0.03	0.17
ミニトマト [施設] (果実) 2020 年度	1	116^{DC} ×2	2	1	0.15	<0.02	<0.03	0.20
				3	0.11	<0.02	<0.03	0.16
				7	0.11	<0.02	<0.03	0.16
				14	0.11	<0.02	<0.03	0.16
ミニトマト [施設] (果実) 2020 年度	1	111^{DC} ×2	2	1	0.28	<0.02	<0.03	0.33
				3	0.19	<0.02	<0.03	0.24
				7	0.22	<0.02	<0.03	0.27
				14	0.19	<0.02	<0.03	0.24

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)	残留値(mg/kg)			
					イソシクロセラム	代謝物 I	代謝物 N	合計
トマト [施設] (果実) 2020 年度	1	116DC ×2	2	1	0.14	<0.02	<0.03	0.19
				3	0.18	<0.02	<0.03	0.23
				7	0.14	<0.02	<0.03	0.19
トマト [施設] (果実) 2020 年度	1	117DC ×2	2	1	0.08	<0.02	<0.03	0.13
				3	0.10	<0.02	<0.03	0.15
				7	0.06	<0.02	<0.03	0.11
ピーマン [施設] (果実) 2019 年度	1	88.8DC ×2	2	1	0.09	<0.02	<0.03	0.14
				3	0.07	<0.02	<0.03	0.12
				7	0.05	<0.02	<0.03	0.10
ピーマン [施設] (果実) 2019 年度	1	114DC ×2	2	1	0.45	<0.02	<0.03	0.50
				3	0.37	<0.02	<0.03	0.42
				7	0.27	<0.02	<0.03	0.32
ピーマン [施設] (果実) 2020 年度	1	111DC ×2	2	1	0.55	<0.02	<0.03	0.60
				3	0.45	<0.02	<0.03	0.50
				7	0.34	0.02	<0.03	0.39
なす [施設] (果実) 2019 年度	1	112DC ×2	2	1	0.08	<0.02	<0.03	0.13
				3	0.03	<0.02	<0.03	0.08
				7	0.01	0.02	<0.03	0.06
なす [施設] (果実) 2019 年度	1	90.4DC ×2	2	1	0.19	<0.02	<0.03	0.24
				3	0.18	<0.02	<0.03	0.23
				7	0.08	<0.02	<0.03	0.13
なす [施設] (果実) 2020 年度	1	111DC ×2	2	1	0.07	<0.02	<0.03	0.12
				3	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				7	0.02	<0.02	<0.03	0.07
なす [施設] (果実) 2020 年度	1	114DC ×2	2	1	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				3	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				7	0.01	<0.02	<0.03	0.06
なす [施設] (果実) 2020 年度	1	112DC ×2	2	1	0.08	<0.02	<0.03	0.13
				3	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				7	0.02	<0.02	<0.03	0.07

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)	残留値(mg/kg)			
					イソシクロセラム	代謝物 I	代謝物 N	合計
なす [施設] (果実) 2020 年度	1	118DC ×2	2	1	0.13	<0.02	<0.03	0.18
				3	0.08	<0.02	<0.03	0.13
				7	0.02	<0.02	<0.03	0.07
きゅうり [施設] (果実) 2019 年度	1	111DC ×2	2	1	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				3	0.03	<0.02	<0.03	0.08
				7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
きゅうり [施設] (果実) 2019 年度	1	111DC ×2	2	1	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				3	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				8	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
きゅうり [施設] (果実) 2020 年度	1	114DC ×2	2	1	0.10	0.03	<0.03	0.16
				3	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				7	0.01	<0.02	<0.03	0.06
きゅうり [施設] (果実) 2020 年度	1	98.8DC ×2	2	1	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				3	0.01	<0.02	<0.03	0.06
				7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
きゅうり [施設] (果実) 2020 年度	1	111DC ×2	2	1	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				3	0.02	<0.02	<0.03	0.07
				7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
きゅうり [施設] (果実) 2020 年度	1	111DC ×2	2	1	0.10	<0.02	<0.03	0.15
				3	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
すいか [施設] (果実) 2019 年度	1	112DC ×2	2	1	0.03	<0.02	<0.03	0.08
				3	0.03	<0.02	<0.03	0.08
				7	0.02	<0.02	<0.03	0.07
すいか [施設] (果肉) 2019 年度	1	112DC ×2	2	1	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				3	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
すいか [施設] (果実) 2019 年度	1	95.2DC ×2	2	1	0.02	<0.02	<0.03	0.07
				3	0.01	<0.02	<0.03	0.06
				7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06

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)	残留値(mg/kg)			
					イソシクロセラム	代謝物 I	代謝物 N	合計
すいか [施設] (果肉) 2019 年度	1	95.2[DC] ×2	2	1	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				3	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
メロン [施設] (果実) 2019 年度	1	100[DC] ×2	2	1	0.02	<0.02	<0.03	0.07
				3	0.02	<0.02	<0.03	0.07
				7	0.01	<0.02	<0.03	0.06
メロン [施設] (果肉) 2019 年度	1	100[DC] ×2	2	1	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				3	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
メロン [施設] (果実) 2019 年度	1	88.4[DC] ×2	2	1	0.06	<0.02	<0.03	0.11
				3	0.06	<0.02	<0.03	0.11
				7	0.05	<0.02	<0.03	0.10
メロン [施設] (果肉) 2019 年度	1	88.4[DC] ×2	2	1	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				3	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
メロン [施設] (果実) 2020 年度	1	118[DC] ×2	2	1	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				3	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				7	0.03	<0.02	<0.03	0.08
メロン [施設] (果肉) 2020 年度	1	118[DC] ×2	2	1	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				3	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
温州みかん [施設] (果肉) 2019 年度	1	100[DC] ×2	2	7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
温州みかん [施設] (果皮) 2019 年度	1	100[DC] ×2	2	7	0.69	0.04	<0.03	0.76
				14	0.60	0.05	<0.03	0.68
				21	0.42	0.05	<0.03	0.50
温州みかん [施設] (全果実[a)]) 2019 年度	1	100[DC] ×2	2	7	0.15			0.21
				14	0.13			0.19
				21	0.10			0.15

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)	残留値(mg/kg)			
					イソシクロセラム	代謝物 I	代謝物 N	合計
温州みかん [施設] (果肉) 2019 年度	1	120DC ×2	2	7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
温州みかん [施設] (果皮) 2019 年度	1	120DC ×2	2	7	0.28	<0.02	<0.03	0.33
				14	0.42	0.03	<0.03	0.48
				21	0.33	0.02	<0.03	0.38
温州みかん [施設] (全果実 a) 2019 年度	1	120DC ×2	2	7	0.06			0.11
				14	0.10			0.15
				21	0.07			0.12
温州みかん [施設] (果肉) 2020 年度	1	107DC ×2	2	7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
温州みかん [施設] (果皮) 2020 年度	1	107DC ×2	2	7	0.78	0.05	<0.03	0.86
				14	0.53	0.04	<0.03	0.60
				21	0.45	0.04	<0.03	0.52
温州みかん [施設] (全果実 a) 2020 年度	1	107DC ×2	2	7	0.19			0.25
				14	0.13			0.19
				21	0.12			0.18
温州みかん [施設] (果肉) 2020 年度	1	100DC ×2	2	7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
温州みかん [施設] (果皮) 2020 年度	1	100DC ×2	2	7	0.28	<0.02	<0.03	0.33
				14	0.26	0.02	<0.03	0.31
				21	0.30	0.03	<0.03	0.36
温州みかん [施設] (全果実 a) 2020 年度	1	100DC ×2	2	7	0.06			0.11
				14	0.06			0.11
				21	0.07			0.12
温州みかん [施設] (果肉) 2020 年度	1	133DC ×2	2	7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06

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)	残留値(mg/kg)			
					イソシクロセラム	代謝物 I	代謝物 N	合計
温州みかん [施設] (果皮) 2020 年度	1	133[DC] ×2	2	7	0.43	0.02	<0.03	0.48
				14	0.47	0.03	<0.03	0.53
				21	0.43	0.03	<0.03	0.49
温州みかん [施設] (全果実 [a]) 2020 年度	1	133[DC] ×2	2	7	0.09			0.14
				14	0.11			0.16
				21	0.10			0.15
温州みかん [施設] (果肉) 2020 年度	1	116[DC] ×2	2	7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
温州みかん [施設] (果皮) 2020 年度	1	116[DC] ×2	2	7	1.00	0.04	<0.03	1.07
				14	0.93	0.06	<0.03	1.02
				21	0.86	0.08	<0.03	0.97
温州みかん [施設] (全果実 [a]) 2020 年度	1	116[DC] ×2	2	7	0.21			0.26
				14	0.20			0.26
				21	0.20			0.26
ゆず [露地] (果実全体) 2019 年度	1	104[DC] ×2	2	7	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				14	0.03	<0.02	<0.03	0.08
				21	0.02	<0.02	<0.03	0.07
すだち [露地] (果実全体) 2019 年度	1	100[DC] ×2	2	7	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				14	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				21	0.03	<0.02	<0.03	0.08
かぼす [露地] (果実全体) 2019 年度	1	116[DC] ×2	2	7	0.07	<0.02	<0.03	0.12
				14	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				21	0.04	<0.02	<0.03	0.09
りんご [露地] (果実) 2019 年度	1	90.0[DC]	1	1	0.08	<0.02	<0.03	0.13
				3	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				7	0.03	<0.02	<0.03	0.08
				14	0.02	<0.02	<0.03	0.07
りんご [露地] (果実) 2019 年度	1	85.8[DC]	1	1	0.06	<0.02	<0.03	0.11
				3	0.06	<0.02	<0.03	0.11
				7	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				14	0.04	<0.02	<0.03	0.09

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)	残留値(mg/kg)			
					イソシクロセラム	代謝物 I	代謝物 N	合計
りんご [露地] (果実) 2019 年度	1	88.8$^{\mathrm{DC}}$	1	1	0.11	<0.02	<0.03	0.16
				3	0.12	<0.02	<0.03	0.17
				7	0.10	<0.02	<0.03	0.15
				14	0.06	<0.02	<0.03	0.11
りんご [露地] (果実) 2019 年度	1	83.4$^{\mathrm{DC}}$	1	1	0.09	<0.02	<0.03	0.14
				3	0.06	<0.02	<0.03	0.11
				7	0.03	<0.02	<0.03	0.08
				14	0.03	<0.02	<0.03	0.08
りんご [露地] (果実) 2020 年度	1	90.0$^{\mathrm{DC}}$	1	1	0.08	<0.02	<0.03	0.13
				3	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				7	0.03	<0.02	<0.03	0.08
				14	0.04	<0.02	<0.03	0.09
りんご [露地] (果実) 2020 年度	1	87.6$^{\mathrm{DC}}$	1	1	0.09	<0.02	<0.03	0.14
				3	0.08	<0.02	<0.03	0.13
				7	0.06	<0.02	<0.03	0.11
				14	0.04	<0.02	<0.03	0.09
日本なし [露地] (果実) 2020 年度	1	100$^{\mathrm{DC}}$	1	1	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				3	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				7	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				14	0.04	<0.02	<0.03	0.09
日本なし [露地] (果実) 2020 年度	1	80.0$^{\mathrm{DC}}$	1	1	0.02	<0.02	<0.03	0.07
				3	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				7	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				14	0.03	<0.02	<0.03	0.08
日本なし [露地] (果実) 2020 年度	1	100$^{\mathrm{DC}}$	1	1	0.08	<0.02	<0.03	0.13
				3	0.06	<0.02	<0.03	0.11
				7	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				14	0.05	<0.02	<0.03	0.10
日本なし [露地] (果実) 2021 年度	1	88.8$^{\mathrm{DC}}$	1	1	0.11	<0.02	<0.03	0.16
				3	0.11	<0.02	<0.03	0.16
				7	0.09	<0.02	<0.03	0.14
				14	0.05	<0.02	<0.03	0.10

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)	残留値(mg/kg)			
					イソシクロセラム	代謝物 I	代謝物 N	合計
日本なし [露地] (果実) 2021 年度	1	120$^{\mathrm{DC}}$	1	1	0.06	<0.02	<0.03	0.11
				3	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				7	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				14	0.03	<0.02	<0.03	0.08
日本なし [露地] (果実) 2021 年度	1	100$^{\mathrm{DC}}$	1	1	0.10	<0.02	<0.03	0.15
				3	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				7	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				14	0.07	<0.02	<0.03	0.12
もも [露地] (果実) 2019 年度	1	95.2$^{\mathrm{DC}}$	1	1	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				3	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				7	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				14	0.01	<0.02	<0.03	0.06
もも [露地] (果肉) 2019 年度	1	95.2$^{\mathrm{DC}}$	1	1	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				3	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
もも [露地] (全果実[b)]) 2019 年度	1	95.2$^{\mathrm{DC}}$	1	1	0.04			0.08
				3	0.05			0.09
				7	0.04			0.09
				14	0.01			0.06
もも [露地] (果実) 2019 年度	1	80.0$^{\mathrm{DC}}$	1	1	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				3	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				7	0.03	<0.02	<0.03	0.08
				14	0.02	<0.02	<0.03	0.07
もも [露地] (果肉) 2019 年度	1	80.0$^{\mathrm{DC}}$	1	1	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				3	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
もも [露地] (全果実[b)]) 2019 年度	1	80.0$^{\mathrm{DC}}$	1	1	0.04			0.08
				3	0.05			0.09
				7	0.03			0.07
				14	0.02			0.07

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)	残留値(mg/kg)			
					イソシクロセラム	代謝物 I	代謝物 N	合計
もも [露地] (果実) 2020 年度	1	94.8^{DC}	1	1	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				3	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				7	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				14	0.03	<0.02	<0.03	0.08
もも [露地] (果肉) 2020 年度	1	94.8^{DC}	1	1	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				3	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
もも [露地] (全果実[b]) 2020 年度	1	94.8^{DC}	1	1	0.04			0.09
				3	0.05			0.09
				7	0.05			0.10
				14	0.03			0.08
すもも [露地] (果実) 2021 年度	1	133^{DC}	1	1	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				3	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
すもも [露地] (全果実[b]) 2021 年度	1	133^{DC}	1	1	<0.01			<0.06
				3	<0.01			<0.06
				7	<0.01			<0.06
				14	<0.01			<0.06
すもも [露地] (果実) 2021 年度	1	133^{DC}	1	1	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				3	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				7	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
				14	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
すもも [露地] (全果実[b]) 2021 年度	1	133^{DC}	1	1	<0.01			<0.06
				3	<0.01			<0.06
				7	<0.01			<0.06
				14	<0.01			<0.06
おうとう [施設] (果実) 2021 年度	1	133^{DC}	1	1	0.14	<0.02	<0.03	0.19
				3	0.14	<0.02	<0.03	0.19
				7	0.15	<0.02	<0.03	0.20
				13	0.12	<0.02	<0.03	0.17

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)	残留値(mg/kg)			
					イソシクロセラム	代謝物 I	代謝物 N	合計
おうとう [施設] (全果実[b)]) 2021 年度	1	133[DC]	1	1	0.13			0.17
				3	0.13			0.17
				7	0.14			0.18
				13	0.11			0.16
おうとう [施設] (果実) 2021 年度	1	138[DC]	1	1	0.15	<0.02	<0.03	0.20
				3	0.15	<0.02	<0.03	0.20
				7	0.19	<0.02	<0.03	0.24
				14	0.13	<0.02	<0.03	0.18
おうとう [施設] (全果実[b)]) 2021 年度	1	138[DC]	1	1	0.14			0.18
				3	0.14			0.18
				7	0.18			0.22
				14	0.12			0.17
おうとう [施設] (果実) 2021 年度	1	133[DC] 又は 136[DC]	1	1	0.19	<0.02	<0.03	0.24
				3	0.18	<0.02	<0.03	0.23
				7	0.22	<0.02	<0.03	0.27
				14	0.19	<0.02	<0.03	0.24
おうとう [施設] (全果実[b)]) 2021 年度	1	133[DC] 又は 136[DC]	1	1	0.18			0.22
				3	0.17			0.21
				7	0.21			0.25
				14	0.18			0.22
茶 [露地] (荒茶) 2019 年度	1	83.3[DC]	1	7	6.71	0.29	<0.03	7.03
				14	0.56	0.04	<0.03	0.63
				21	0.66	0.08	<0.03	0.77
茶 [露地] (浸出液) 2019 年度	1	83.3[DC]	1	7	0.27	0.03	<0.03	0.33
				14	0.02	<0.02	<0.03	0.07
				21	0.02	<0.02	<0.03	0.07
茶 [露地] (荒茶) 2019 年度	1	94.5[DC]	1	7	2.74	0.05	<0.03	2.82
				14	1.29	0.10	<0.03	1.42
				21	0.04	<0.02	<0.03	0.09
茶 [露地] (浸出液) 2019 年度	1	94.5[DC]	1	7	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				14	0.02	<0.02	<0.03	0.07
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06

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)	残留値(mg/kg)			
					イソシクロセラム	代謝物 I	代謝物 N	合計
茶 [露地] (荒茶) 2019 年度	1	81.0[DC]	1	7	1.70	0.06	<0.03	1.79
				14	1.33	0.05	<0.03	1.41
				21	0.04	<0.02	<0.03	0.09
茶 [露地] (浸出液) 2019 年度	1	81.0[DC]	1	7	0.04	<0.02	<0.03	0.09
				14	0.02	<0.02	<0.03	0.07
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
茶 [露地] (荒茶) 2019 年度	1	100[DC]	1	7	2.17	0.11	<0.03	2.31
				14	0.68	0.05	<0.03	0.76
				21	0.06	<0.02	<0.03	0.11
茶 [露地] (浸出液) 2019 年度	1	100[DC]	1	7	0.05	<0.02	<0.03	0.10
				14	0.01	<0.02	<0.03	0.06
				21	<0.01	<0.02	<0.03	<0.06
茶 [露地] (荒茶) 2020 年度	1	97.3 [DC] 又は 100[DC]	1	7	2.48	0.08	<0.03	2.59
				14	0.86	0.03	<0.03	0.92
				21	0.04	<0.02	<0.03	0.09
茶 [露地] (荒茶) 2020 年度	1	75.0[DC]	1	7	3.61	0.15	<0.03	3.79
				14	0.28	0.02	<0.03	0.33
				21	0.05	<0.02	<0.03	0.10
茶 [露地] (荒茶) 2020 年度	1	83.3[DC]	1	7	3.65	0.11	<0.03	3.79
				14	0.96	0.05	<0.03	1.04
				21	0.55	0.03	<0.03	0.61
茶 [露地] (荒茶) 2020 年度	1	81.8[DC]	1	7	9.26	0.43	<0.03	9.72
				14	1.45	0.05	<0.03	1.53
				21	0.12	<0.02	<0.03	0.17

注） DC：水和剤
・代謝物の値は、イソシクロセラム換算値
・測定データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。
・[a]：温州みかんの全果実の残留値については、果肉及び果皮の分析値から算出された。
・[b]：もも、すもも及びおうとうの全果実の残留値については、種子を無残留として、試料総重量と種子の総重量及び果実の残留濃度から算出された。

＜別紙４：作物残留試験成績（海外）＞

作物名 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					イソシクロセラム	代謝物 I	代謝物 N
コーヒー豆 2019 年度	1	60[SC]	3	40	<0.01	<0.01	<0.01
				50	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	40	<0.01	<0.01	<0.01
				50	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	40	<0.01	<0.01	<0.01
				50	<0.01	<0.01	<0.01
				60	0.02	<0.01	<0.01
	1		3	40	<0.01	<0.01	<0.01
				50	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	40	<0.01	<0.01	<0.01
				50	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01

注）SC：フロアブル剤
・測定データが定量限界未満の場合は定量限界値に<を付して記載した。

＜別紙５：畜産物残留試験成績＞

①ウシ

乳汁中の残留値(μg/g)

試料	投与量	試料採取日[a]（日）	残留値			
			イソシクロセラム		代謝物 I	
			最大値	平均値	最大値	平均値
全乳	4.40 mg/kg 飼料	-1、1、3、5、7、10、13、16、19、22、25、28	0.0181	0.0100	<LOD	<LOD
	13.2 mg/kg 飼料		0.0777	0.0312	<LOQ	<LOQ
	44.0 mg/kg 飼料		0.198	0.0848	<LOQ	<LOQ
		31（休薬 3 日）	0.0241	0.0208	<LOQ	<LOQ
		35（休薬 7 日）	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
		42（休薬 14 日）	<LOD	/	<LOD	/
無脂肪乳	4.40 mg/kg 飼料	13、28	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	13.2 mg/kg 飼料		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	44.0 mg/kg 飼料		<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD
クリーム	4.40 mg/kg 飼料	13、28	0.0333	0.0243	<LOD	<LOD
	13.2 mg/kg 飼料		0.0973	0.0686	<LOQ	<LOQ
	44.0 mg/kg 飼料		0.285	0.223	<LOQ	<LOQ

<LOD：検出限界（0.00192 μg/g）未満、<LOQ：定量限界（0.0100 μg/g）未満
/：該当なし
[a]：投与開始からの日数

筋肉及び脂肪中の残留値(μg/g)

試料	投与量	試料採取日[a](日)	残留値			
			イソシクロセラム		代謝物 I	
			最大値	平均値	最大値	平均値
筋肉	4.40 mg/kg 飼料	28	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD
	13.2 mg/kg 飼料		<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD
	44.0 mg/kg 飼料		0.0257	0.0211	<LOQ	<LOQ
		31 (休薬 3 日)	<LOQ		<LOD	
		35 (休薬 7 日)	<LOD		<LOD	
		42 (休薬 14 日)	<LOD		<LOD	
腎臓周囲脂肪	4.40 mg/kg 飼料	28	0.0575	0.0452	<LOD	<LOD
	13.2 mg/kg 飼料		0.154	0.0867	<LOQ	<LOQ
	44.0 mg/kg 飼料		0.163	0.113	<LOQ	<LOQ
		31 (休薬 3 日)	0.0551		<LOQ	
		35 (休薬 7 日)	<LOQ		<LOD	
		42 (休薬 14 日)	<LOD		<LOD	
大網脂肪	4.40 mg/kg 飼料	28	0.0501	0.0436	<LOD	<LOD
	13.2 mg/kg 飼料		0.146	0.0786	<LOQ	<LOQ
	44.0 mg/kg 飼料		0.434	0.190	<LOQ	<LOQ
		31 (休薬 3 日)	0.0542		<LOQ	
		35 (休薬 7 日)	<LOQ		<LOD	
		42 (休薬 14 日)	<LOD		<LOD	
皮下脂肪	4.40 mg/kg 飼料	28	0.0190	0.0164	<LOD	<LOD
	13.2 mg/kg 飼料		0.0446	0.0229	<LOD	<LOD
	44.0 mg/kg 飼料		0.0652	0.0450	<LOD	<LOD
		31 (休薬 3 日)	0.0530		<LOQ	

試料	投与量	試料採取日[a] (日)	残留値			
			イソシクロセラム		代謝物 I	
			最大値	平均値	最大値	平均値
		35 (休薬 7 日)	<LOQ	/	<LOD	/
		42 (休薬 14 日)	<LOD	/	<LOD	/

<LOD：検出限界（筋肉：0.00192 μg/g、脂肪：0.00200 μg/g）未満
<LOQ：定量限界（0.0100 μg/g）未満
/：該当なし
[a]：投与開始からの日数

肝臓及び腎臓中の残留値(μg/g)

試料	投与量	試料採取日[b] (日)	残留値[a]					
			イソシクロセラム	代謝物 G	代謝物 H	代謝物 I	代謝物 N	合量値[c]
肝臓	4.40 mg/kg 飼料	28	0.0257 (0.0214)	0.0265 (0.0253)	0.0187 (0.0175)	0.0149 (0.0132)	0.0290 (0.0267)	0.153 (0.139)
	13.2 mg/kg 飼料		0.0906 (0.0676)	0.0767 (0.0736)	0.0761 (0.0649)	0.0480 (0.0407)	0.120 (0.0874)	0.564 (0.448)
	44.0 mg/kg 飼料		0.230 (0.197)	0.217 (0.200)	0.150 (0.130)	0.136 (0.114)	0.234 (0.202)	1.28 (1.11)
		31 (休薬 3 日)	0.147	0.0849	0.0323	0.0698	0.0945	0.0424
		35 (休薬 7 日)	<LOQ	<LOQ	0.0121	0.0216	0.0391	0.132
		42 (休薬 14 日)	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOD
腎臓	4.40 mg/kg 飼料	28	<LOQ (<LOQ)	0.0161 (0.0141)	0.0234 (0.0205)	<LOQ (<LOQ)	<LOD (<LOD)	0.0516 (0.0464)
	13.2 mg/kg 飼料		0.0256 (0.0212)	0.0396 (0.0370)	0.0742 (0.0667)	<LOQ (<LOQ)	<LOD (<LOD)	0.145 (0.130)
	44.0 mg/kg 飼料		0.0847 (0.0684)	0.124 (0.106)	0.210 (0.181)	0.196 (0.169)	<LOD (<LOD)	0.461 (0.392)
		31 (休薬 3 日)	<LOQ	0.0506	0.0262	0.0114	<LOD	0.105

試料	投与量	試料採取日[b] (日)	残留値[a]					
			イソシクロセラム	代謝物G	代謝物H	代謝物I	代謝物N	合量値[c]
		35 (休薬7日)	<LOD	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOD	<LOD
		42 (休薬14日)	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

<LOD：検出限界（0.00200 μg/g）未満、<LOQ：定量限界（0.0100 μg/g）未満
[a]：最大値。( )内は平均値。
[b]：投与開始からの日数
[c]：合量値は未変化のイソシクロセラムへの換算係数を用いて算出された。
（換算係数：代謝物 G：1.050、H：1.054、I：1.260、N：2.101）

②ニワトリ

卵中の残留値(μg/g)

試料	投与量	試料採取日[b] (日)	残留値[a] イソシクロセラム	残留値[a] 代謝物 G	残留値[a] 代謝物 I	残留値[a] 合量値[c]
全卵	0.04 mg/kg 飼料	-1、1、4、 7、10、 13、16、 19、22、 25、28	<LOD (<LOD)	<LOD (<LOD)	<LOD (<LOD)	<LOD (<LOD)
	0.12 mg/kg 飼料		<LOQ (<LOQ)	<LOD (<LOD)	<LOQ (<LOQ)	<LOQ (<LOQ)
	0.40 mg/kg 飼料		0.0113 (0.00738)	<LOQ (<LOQ)	<LOQ (<LOQ)	0.0113 (0.00738)
	2.00 mg/kg 飼料		0.0570 (0.0286)	0.0132 (0.00769)	0.0338 (0.0172)	0.113 (0.0584)
		31 (休薬 3 日)	0.0283 (0.0242)	<LOQ (<LOQ)	0.0163 (0.0136)	0.0488 (0.0413)
		35 (休薬 7 日)	<LOQ (<LOQ)	<LOD (<LOD)	<LOQ (<LOQ)	<LOQ (<LOQ)
		42 (休薬 14 日)	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
卵黄	0.04 mg/kg 飼料	13、28	<LOQ (<LOQ)	<LOD (<LOD)	<LOQ (<LOQ)	<LOQ (<LOQ)
	0.12 mg/kg 飼料		<LOQ (<LOQ)	<LOD (<LOD)	<LOQ (<LOQ)	<LOQ (<LOQ)
	0.40 mg/kg 飼料		0.0296 (0.0240)	<LOQ (<LOQ)	0.0177 (0.0132)	0.0519 (0.0405)
	2.00 mg/kg 飼料		0.161 (0.112)	0.0312 (0.0201)	0.0777 (0.0638)	0.0292 (0.214)
卵白	0.04 mg/kg 飼料	13、28	<LOD (<LOD)	<LOD (<LOD)	<LOD (<LOD)	<LOD (<LOD)
	0.12 mg/kg 飼料		<LOD (<LOD)	<LOD (<LOD)	<LOD (<LOD)	<LOD (<LOD)
	0.40 mg/kg 飼料		<LOD (<LOD)	<LOD (<LOD)	<LOD (<LOD)	<LOD (<LOD)
	2.00 mg/kg 飼料		<LOQ (<LOQ)	<LOD (<LOD)	<LOD (<LOD)	<LOQ (<LOQ)

<LOD：検出限界（0.00192 μg/g）未満、<LOQ：定量限界（0.0100 μg/g）未満
a：最大値。( )内は平均値。
b：投与開始からの日数
c：合量値は未変化のイソシクロセラムへの換算係数を用いて算出された。
（換算係数：代謝物 G：1.050、I：1.260）

筋肉及び脂肪中の残留値(μg/g)

試料	投与量	試料採取日[b] (日)	残留値[a] イソシクロセラム	残留値[a] 代謝物 I	残留値[a] 代謝物 ZH	残留値[a] 合量値[c]
筋肉	0.04 mg/kg 飼料	28	<LOD (<LOD)	<LOD (<LOD)		<LOD (<LOD)

試料	投与量	試料採取日 b (日)	残留値 a			
			イソシクロセラム	代謝物 I	代謝物 ZH	合量値 c
	0.12 mg/kg 飼料		<LOD (<LOD)	<LOD (<LOD)	/	<LOD (<LOD)
	0.40 mg/kg 飼料		<LOQ (<LOQ)	<LOD (<LOD)	/	<LOQ (<LOQ)
	2.00 mg/kg 飼料		0.0138 (0.0122)	<LOQ (<LOQ)	/	0.0138 (0.0122)
		31 (休薬 3 日)	<LOD	<LOD	/	<LOD
		35 (休薬 7 日)	<LOD	<LOD	/	<LOD
		42 (休薬 14 日)	<LOD	<LOD	/	<LOD
脂肪	0.04 mg/kg 飼料	28	<LOQ (<LOQ)	<LOD (<LOD)	<LOD (<LOD)	<LOQ (<LOQ)
	0.12 mg/kg 飼料		<LOQ (<LOQ)	<LOD (<LOD)	<LOQ (<LOQ)	<LOQ (<LOQ)
	0.40 mg/kg 飼料		0.0355 (0.0315)	<LOQ (<LOQ)	0.0124 (0.0112)	0.0479 (0.0427)
	2.00 mg/kg 飼料		0.161 (0.153)	0.0160 (0.0136)	0.0528 (0.0482)	0.234 (0.218)
		31 (休薬 3 日)	0.0295	<LOQ	0.0286	0.0582
		35 (休薬 7 日)	<LOQ	<LOD	0.0146	0.0247
		42 (休薬 14 日)	<LOD	<LOD	<LOQ	<LOD

<LOD：検出限界（筋肉：0.00192 μg/g、脂肪：0.00200 μg/g）未満
<LOQ：定量限界（0.0100 μg/g）未満
/：該当なし
a：最大値。( )内は平均値。
b：投与開始からの日数
c：合量値は未変化のイソシクロセラムへの換算係数を用いて算出された。
（換算係数：代謝物 I：1.260、ZH：1.004）

肝臓中の残留値(μg/g)

試料	投与量	試料採取日 b (日)	残留値 a					
			イソシクロセラム	代謝物 G	代謝物 I	代謝物 N	代謝物 ZI	合量値 c
肝臓	0.04 mg/kg 飼料	28	<LOQ (<LOQ)	<LOQ (<LOQ)	<LOD (<LOD)	<LOD (<LOD)	<LOD (<LOD)	<LOQ (<LOQ)
	0.12 mg/kg 飼料		<LOQ (<LOQ)	<LOQ (<LOQ)	<LOD (<LOD)	<LOQ (<LOQ)	<LOQ (<LOQ)	<LOQ (<LOQ)

<table>
<tr><th rowspan="7">試料</th><th rowspan="2">投与量</th><th rowspan="4">試料採取日[b]
(日)</th><th colspan="6">残留値[a]</th></tr>
<tr><th>イソシクロセラム</th><th>代謝物
G</th><th>代謝物
I</th><th>代謝物
N</th><th>代謝物
ZI</th><th>合量値[c]</th></tr>
<tr><td>0.40
mg/kg 飼料</td><td>0.0254
(0.0216)</td><td>0.0142
(0.0135)</td><td><LOQ
(<LOQ)</td><td><LOQ
(<LOQ)</td><td>0.0106
(0.0102)</td><td>0.0515
(0.0465)</td></tr>
<tr><td rowspan="4">2.00
mg/kg 飼料</td><td>0.0678
(0.0629)</td><td>0.0820
(0.0614)</td><td>0.0151
(0.0125)</td><td>0.0403
(0.0361)</td><td>0.0479
(0.0361)</td><td>0.308
(0.257)</td></tr>
<tr><td>31
(休薬
3 日)</td><td><LOQ</td><td><LOQ</td><td><LOQ</td><td>0.0164</td><td><LOQ</td><td>0.0445</td></tr>
<tr><td>35
(休薬
7 日)</td><td><LOD</td><td><LOD</td><td><LOD</td><td><LOQ</td><td><LOQ</td><td><LOD</td></tr>
<tr><td>42
(休薬
14 日)</td><td><LOD</td><td><LOD</td><td><LOD</td><td><LOD</td><td><LOD</td><td><LOD</td></tr>
</table>

<LOD：検出限界（0.00200 µg/g）未満、<LOQ：定量限界（0.0100 µg/g）未満
[a]：最大値。( )内は平均値。
[b]：投与開始からの日数
[c]：合量値は未変化のイソシクロセラムへの換算係数を用いて算出された。
（換算係数：代謝物 G：1.050、I：1.260、N：2.101、ZI：1.054）

<参照>

1 食品健康影響評価について（令和 6 年 6 月 12 日付け消食基第 70 号）
2 イソシクロセラム　試験成績の概要及び考察：シンジェンタジャパン株式会社、一部公表
3 SYN547407 - Aerobic Soil Metabolism of 14C-SYN547407（GLP 対応）：Innovative Environmental Services (IES) Ltd（スイス）、2018 年、2019 年（Final Report Amendment 2）、未公表
4 SYN547407 - Anaerobic Soil Metabolism of 14C-SYN547407（GLP 対応）：Innovative Environmental Services (IES) Ltd（スイス）、2019 年、未公表
5 SYN547407 - Soil Photolysis of 14C-SYN547407（GLP 対応）：Innovative Environmental Services (IES) Ltd（スイス）、2019 年、未公表
6 SYN547407 - Adsorption/Desorption of [14C]-SYN547407 in Six Soils（GLP 対応）：Innovative Environmental Services (IES) Ltd（スイス）、2019 年、未公表
7 SYN547407 - Adsorption/Desorption of 14C-SYN547407 in Three Soils（GLP 対応）：Innovative Environmental Services (IES) Ltd（スイス）、2020 年、未公表
8 SYN547407 - Hydrolysis of 14C-SYN547407（GLP 対応）：Innovative Environmental Services (IES) Ltd（スイス）、2019 年、未公表
9 SYN547407 - Photolysis of 14C-SYN547407 in pH 4 Buffer Solution（GLP 対応）：Innovative Environmental Services (IES) Ltd（スイス）、2019 年、2021 年（Final Report Amendment 1）、未公表
10 SYJ-295DC：土壌残留試験（畑地）：一般財団法人残留農薬研究所、2022 年、未公表
11 SYN547407 - Metabolism of [14C]-SYN547407 in Rice（GLP 対応）：WuXi AppTec（米国）、2019 年、未公表
12 SYN547407 - Metabolism of [14C]-SYN547407 in Mustard Greens（GLP 対応）：WuXi AppTec（米国）、2019 年、未公表
13 SYN547407 - Quantification and Confirmation of Identity of Three Metabolites of [14C]-SYN547407 in Mustard Greens（GLP 対応）：Smithers ERS Ltd.（英国）、2021 年、未公表
14 SYN547407 - Metabolism of [14C]-SYN547407 in Tomato（GLP 対応）：WuXi AppTec（米国）、2019 年、未公表
15 SYN547407 - Metabolism of [14C]-SYN547407 in Soybeans（GLP 対応）：WuXi AppTec（米国）、2020 年、2021 年（Final Report Amendment 1）未公表
16 SYJ-295DC　だいこん　作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2020 年、未公表

17 SYJ-295DC だいこん 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
18 SYJ-295DC はくさい 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
19 SYJ-295DC はくさい 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2022 年、未公表
20 SYJ-295DC キャベツ 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
21 SYJ-295DC ブロッコリー 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
22 SYJ-295DC 結球レタス 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
23 SYJ-295DC 結球レタス 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2022 年、未公表
24 SYJ-295DC たまねぎ 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
25 SYJ-295DC たまねぎ 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2022 年、未公表
26 SYJ-295DC ねぎ 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
27 SYJ-295DC ねぎ 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2022 年、未公表
28 SYJ-295DC ミニトマト 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2020 年、未公表
29 SYJ-295DC ミニトマト 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
30 SYJ-295DC トマト 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
31 SYJ-295DC ピーマン 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2020 年、未公表
32 SYJ-295DC ピーマン 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
33 SYJ-295DC なす 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2020 年、未公表
34 SYJ-295DC なす 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
35 SYJ-295DC きゅうり 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2020 年、未公表

36 SYJ-295DC きゅうり 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
37 SYJ-295DC すいか 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2020 年、未公表
38 SYJ-295DC メロン 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2020 年、未公表
39 SYJ-295DC メロン 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
40 SYJ-295DC 温州ミカン 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2020 年、未公表
41 SYJ-295DC 温州ミカン 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
42 SYJ-295DC ゆず、すだち、かぼす 作物残留試験：一般財団法人残留農薬研究所、一般財団法人日本植物防疫協会、2020 年、未公表
43 SYJ-295DC りんご 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2020 年、未公表
44 SYJ-295DC りんご 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
45 SYJ-295DC 日本なし 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
46 SYJ-295DC 日本なし 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2022 年、未公表
47 SYJ-295DC もも 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2020 年、未公表
48 SYJ-295DC もも 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
49 SYJ-295DC すもも 作物残留試験：一般財団法人残留農薬研究所、一般財団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
50 SYJ-295DC おうとう 作物残留試験：一般財団法人残留農薬研究所、一般財団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
51 SYJ-295DC 茶 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2020 年、未公表
52 SYJ-295DC 茶 作物残留試験（GLP 対応）：一般財団法人日本植物防疫協会、2021 年、未公表
53 イソシクロセラムの海外における残留基準値および適正農業規範：シンジェンタジャパン株式会社、未公表
54 Magnitude of residues of SYN547407 and its metabolites SYN549431 and SYN548569 in coffee grains：L.B.S. Pesquisas Agricolas（ブラジル）、2019

年、未公表
55 ^{14}C-SYN547407 - Metabolism in the Lactating Goat（GLP 対応）：WuXi AppTec（米国）、2021 年、未公表
56 [Oxoisoxazolidinyl-4,5-^{14}C]-SYN547407 - Metabolism in the Lactating Goat（GLP 対応）：WuXi AppTec（米国）、2020 年、未公表
57 SYN547407 - Quantification and Confirmation of Identity of Three Metabolites of [^{14}C]-SYN547407 in Goat and Hen Samples（GLP 対応）：Smithers ERS Ltd.（英国）、2021 年、未公表
58 ^{14}C-SYN547407 - Metabolism in the Laying Hen（GLP 対応）：WuXi AppTec（米国）、2020 年、未公表
59 SYN547407 - Magnitude of the Residues in Milk and Tissues of Lactating Dairy Cows Following Oral Administration of SYN547407（GLP 対応）：Smithers（米国）、2021 年、未公表
60 SYN547407 - Magnitude of the Residues in Eggs and Tissues of Laying Hens Following Oral Administration of SYN547407（GLP 対応）：Smithers（米国）、2021 年、未公表
61 SYN547407 - Pharmacokinetics of [Methylphenyl-^{14}C]-SYN547407 Following Single Oral and Intravenous Administration in the Rat（GLP 対応）：Charles River Laboratories Edinburgh Ltd.（英国）、2017 年、未公表
62 SYN547407 - The Absorption and Excretion of [Methylphenyl-^{14}C], [Halophenyl-^{14}C] and [Oxoisoxazolidinyl-^{14}C]-SYN547407 Following Single Oral Administration in the Rat（GLP 対応）：Charles River Laboratories Edinburgh Ltd.（英国）、2017 年、未公表
63 SYN547407 - Tissue Depletion and Elimination of [Methylphenyl-^{14}C]-SYN547407 Following Single and Multiple Oral Administration in the Rat（GLP 対応）：Charles River Laboratories Edinburgh Ltd.（英国）、2017 年、未公表
64 SYN547407 - Quantitative Whole-body Autoradiography in the Rat Following Single Oral Administration [Methylphenyl-^{14}C]-SYN547407（GLP 対応）：Covance Laboratories Limited（英国）、2016 年、未公表
65 SYN547407 - Biotransformation of [^{14}C]-SYN547407 in Rat（GLP 対応）：Charles River Laboratories Edinburgh Ltd.（英国）、2018 年、未公表
66 SYN547407 - Acute Oral Toxicity Study in Rat (Up and Down Procedure)（GLP 対応）：CiToxLAB Hungary Ltd.（ハンガリー、2016 年、未公表
67 Acute Oral Toxicity Study of isocycloseram TC (SYN547407) in Rats：Safety Evaluation Center of Shenyang SYRICI Testing Co., Ltd.（中国）、2021 年、未公表
68 SYN547407 - 28 Day Oral (Dietary) Toxicity Study in Rats（GLP 対応）：

Charles River Laboratories（英国）、2017 年、未公表
69 SYN547407 - A 13 week Oral (Dietary) Toxicity Study in the Rat（GLP 対応）：Charles River Laboratories Edinburgh Ltd.（英国）、2019 年、未公表
70 SYN547407 - 28 Day Oral (Dietary) Toxicity Study in Mice（GLP 対応）：Charles River Laboratories（英国）、2015 年、未公表
71 SYN547407 - A 13 week Oral (Dietary) Toxicity Study in the Mouse（GLP 対応）：Charles River Laboratories Edinburgh Ltd.（英国）、2019 年、未公表
72 SYN547407 - 28 Day Oral (Capsule) Toxicity Study in the Dog（GLP 対応）：Charles River Laboratories Edinburgh Ltd.（英国）、2019 年、未公表
73 SYN547407 - A 13 week Oral (Capsule) Toxicity Study in the Dog（GLP 対応）：Charles River Laboratories Edinburgh Ltd.（英国）、2019 年、未公表
74 SYN547407 - 104 Week Rat Oral (Dietary) Carcinogenicity Study with a Combined 52 Week Toxicity Study（GLP 対応）：Charles River Laboratories Edinburgh Ltd.（英国）、2019 年、未公表
75 SYN547407 - 104 Week Rat Oral (Dietary) Carcinogenicity Study with a Combined 52 Week Toxicity Study and 80 Week Mouse Oral (Dietary) Carcinogenicity Study Supporting Data for Submission：Quantics Consulting Limited（英国）、2022 年、未公表
76 SYN547407 - 80 Week Mouse Oral (Dietary) Carcinogenicity Study（GLP 対応）：Charles River Laboratories Edinburgh Ltd.（英国）、2019 年、未公表
77 SYN547407 - Neurotoxicity Study by a Single Gavage Administration to Han Wistar Rats Followed by a 14-Day Observation Period （GLP 対応）：Envigo CRS Limited（英国）、2016 年、未公表
78 SYN547407 - Neurotoxicity Study by Dietary Administration to Han Wistar Rats for 13 Weeks（GLP 対応）：Covance CRS Limited（英国）、2019 年、未公表
79 SYN547407 - Oral (Dietary) Two-Generation Reproduction Toxicity Study in the Rat（GLP 対応）：Sequani Limited（英国）、2019 年、未公表
80 SYN547407 - Enhanced Oral (Gavage) One-Generation Reproduction Toxicity Study in the Rat（GLP 対応）：Sequani Limited（英国）、2018 年、未公表
81 SYN547407 - Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rat（GLP 対応）：Sequani Limited（英国）、2019 年、未公表
82 SYN547407 - Technical Position on the OECD 414 Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rat、Supporting Document for Submission：Kathryn Wolton, Julian French、2020 年、未公表
83 SYN547407 - Oral (Gavage) Dose Range-Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rat：Sequani Limited（英国）、2015 年、未公表

84 SYN547407 - Oral (Gavage) Dose Range-Finding Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rabbit：Sequani Limited（英国）、2015 年、未公表
85 SYN547407 - Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study in the Rabbit（GLP 対応）：Sequani Limited（英国）、2017 年、未公表
86 SYN547407 - *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia Coli* Reverse Mutation Assay（GLP 対応）：Envigo CRS GmbH（ドイツ）、2016 年、未公表
87 SYN547407tech. - *Salmonella Typhimurium* and *Escherichia Coli* Reverse Mutation Assay（GLP 対応）：Envigo CRS GmbH（ドイツ）、2019 年、未公表
88 SYN547407 - Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus ($TK^{+/-}$) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells（GLP 対応）：ICCR-Roßdorf GmbH（ドイツ）、2016 年、未公表
89 SYN547407tech - Cell Mutation Assay at the Thymidine Kinase Locus ($TK^{+/-}$) in Mouse Lymphoma L5178Y Cells（GLP 対応）：ICCR-Roßdorf GmbH（ドイツ）、2019 年、未公表
90 SYN547407 - Chromosome Aberration Test in Human Lymphocytes *In Vitro*（GLP 対応）：Envigo CRS GmbH（ドイツ）、2016 年、未公表
91 SYN547407-Oral (Gavage) Rat Micronucleus Test（GLP 対応）：Sequani Limited（英国）、2016 年、未公表
92 SYN547407 - Acute Dermal Toxicity Study in Rats（GLP 対応）：CiToxLAB Hungary Ltd.（ハンガリー）、2016 年、未公表
93 SYN547407 - Acute Inhalation Toxicity Study (Nose-Only) in the Rat（GLP 対応）：CiToxLAB Hungary Ltd.（ハンガリー）、2017 年、未公表
94 SYN547407 - Acute Eye Irritation Study in Rabbits（GLP 対応）：CiToxLAB Hungary Ltd.（ハンガリー）、2015 年、未公表
95 SYN547407 - Primary Skin Irritation Study in Rabbits（GLP 対応）：CiToxLAB Hungary Ltd.（ハンガリー）、2015 年、未公表
96 SYN547407 - Local Lymph Node Assay in the Mouse（GLP 対応）：Envigo Research Limited（英国）、2017 年、未公表
97 SYN547407 - Toxicity Study by Dermal Administration to Han Wistar Rats for 4 Weeks（GLP 対応）：Envigo CRS Limited（英国）、2019 年、未公表
98 原体混在物 1：Acute Oral Toxicity Study in Rats (Up and Down Procedure)（GLP 対応）：Citoxlab Hungary Ltd.（ハンガリー）、2019 年、未公表
99 原体混在物 7：Acute Oral Toxicity Study in Rats (Up and Down Procedure)（GLP 対応）：Citoxlab Hungary Ltd.（ハンガリー）、2018 年、未公表
100 JMPR：”Isocycloseram”, Pesticide residues in food 2023. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts onPesticide Residues in Food and the

Environment and the Core Assessment Group on Pesticide Residues. p.295-342、2023 年
101 APVMA : Public Release Summary on the evaluation of the active constituent isocycloseram in the product Simodis Plinazolin Technology Insecticide、2022 年
102 イソシクロセラムの回答書：シンジェンタジャパン株式会社、2024 年、未公表