



府食第200号
平成20年2月26日

食品安全委員会

委員長 見上 彪 殿

農薬専門調査会

座長 鈴木 勝士

動物用医薬品専門調査会

座長 三森 国敏

農薬及び動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成19年8月21日付け厚生労働省発食安第0821001号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたイソプロチオランの食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

農薬・動物用医薬品評価書

イソプロチオラン

2008年2月

食品安全委員会農薬専門調査会

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿.....	4
○ 要約.....	5
 I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要.....	 6
1. 用途.....	6
2. 有効成分の一般名.....	6
3. 化学名.....	6
4. 分子式.....	6
5. 分子量.....	6
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
 II. 安全性に係る試験の概要.....	 7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) 薬物動態.....	7
(2) 排泄.....	8
(3) 体内分布.....	8
(4) 代謝物同定・定量.....	9
2. 植物体内運命試験.....	9
(1) 水稻.....	9
(2) ひめりんご.....	10
(3) ばれいしょ.....	11
3. 土壌中運命試験.....	12
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	12
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	12
(3) 土壌吸着試験.....	13
4. 水中運命試験.....	13
(1) 加水分解試験.....	13
(2) 水中光分解試験(蒸留水及び自然水).....	13
5. 土壌残留試験.....	13
6. 作物等残留試験.....	14
(1) 作物残留試験.....	14

(2)	魚介類における最大推定残留値.....	14
(3)	子牛における臓器中残留試験.....	14
(4)	育成牛における臓器中残留試験.....	15
7.	乳汁への移行試験.....	15
(1)	連続投与後の乳汁移行試験①.....	15
(2)	連続投与後の乳汁移行試験②.....	16
(3)	連続投与後の乳汁移行試験③.....	16
8.	一般薬理試験.....	16
9.	急性毒性試験.....	18
10.	眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	20
11.	亜急性毒性試験.....	20
(1)	16週間亜急性毒性試験(ラット)[参考資料].....	20
(2)	90日間亜急性毒性試験(ラット)①[参考資料].....	20
(3)	90日間亜急性毒性試験(ラット)②.....	20
(4)	16週間亜急性毒性試験(マウス).....	21
(5)	90日間亜急性毒性試験(マウス)[参考資料].....	21
12.	慢性毒性試験及び発がん性試験.....	21
(1)	1年間慢性毒性試験(イヌ).....	21
(2)	2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	22
(3)	18ヶ月間発がん性試験(マウス).....	23
13.	生殖発生毒性試験.....	23
(1)	3世代繁殖試験(ラット).....	23
(2)	発生毒性試験(ラット).....	23
(3)	発生毒性試験(ウサギ).....	24
14.	遺伝毒性試験.....	24
Ⅲ.	食品健康影響評価.....	25
・	別紙1:代謝物/分解物略称.....	29
・	別紙2:検査値等略称.....	30
・	別紙3:作物残留試験成績.....	32
・	参照.....	35

<審議の経緯>

1974年 7月 17日 初回農薬登録

2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照 1）

2007年 8月 2日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）

2007年 8月 21日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0821001 号）、同
接受（参照 2~4）

2007年 8月 23日 第 203 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 5）

2007年 9月 10日 第 7 回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照 6）

2007年 10月 19日 第 29 回農薬専門調査会幹事会（参照 7）

2007年 11月 27日 第 85 回動物用医薬品専門調査会

2007年 12月 20日 第 220 回食品安全委員会（報告）

2007年 12月 20日 より 2008年 1月 18日 国民からの御意見・情報の募集

2008年 2月 26日 農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長
より食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）

小泉直子（委員長代理）

長尾 拓

野村一正

畑江敬子

廣瀬雅雄

本間清一

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	布柴達男
林 真 (座長代理)	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田眞理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)	
井上 松久 (座長代理)	
青木 宙	寺本 昭二
明石 博臣	長尾 美奈子
江馬 眞	中村 政幸
小川 久美子	林 眞
渋谷 淳	平塚 明
嶋田 甚五郎	藤田 正一
鈴木 勝士	吉田 緑
津田 修治	

(2007年10月1日から)

三森 国敏 (座長)	
井上 松久 (座長代理)	
青木 宙	寺本 昭二
今井 俊夫	頭金 正博
今田 由美子	戸塚 恭一
江馬 眞	中村 政幸
小川 久美子	林 眞
下位 香代子	山崎 浩史
津田 修治	吉田 緑
寺岡 宏樹	

要 約

ジチオラン環を有する殺菌剤（農薬）であり、牛の肝疾患用剤（動物用医薬品）である「イソプロチオラン」（CAS：50512-35-1）について、農薬抄録及び動物用医薬品承認申請時の添付資料概要を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット、牛）、植物体内運命（水稻、ひめりんご及びばれいしょ）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性（ラット、マウス、ハムスター及びウサギ）、亜急性毒性（ラット及びマウス）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、3 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、イソプロチオラン投与による影響は主に肝臓に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験においてラットに皮膚角化棘細胞腫の増加が認められたが、遺伝毒性が認められないことから発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各試験の無毒性量の最小値が、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 3.4 mg/kg 体重/日であったが、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験での 10.9 mg/kg 体重/日が、ラットにおける無毒性量としてより適切であると判断した。また、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量が 10 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

1. 用途

殺菌剤（農薬）、牛の肝疾患用剤（動物用医薬品）

2. 有効成分の一般名

和名：イソプロチオラン

英名：isoprothiolane（ISO 名）

3. 化学名

IUPAC

和名：ジイソプロピル・1,3-ジチオラン・2-イリデンマロネート

英名：diisopropyl 1,3-dithiolan-2-ylidenemalonate

CAS (No. 50512-35-1)

和名：ビス（1-メチルエチル）1,3-ジチオラン・2-イリデンプロパンジオエート

英名：bis (1-methylethyl) 1,3-dithiolan-2-ylidenepropanedioate

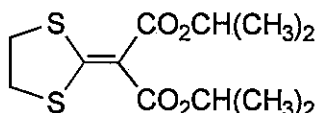
4. 分子式

$C_{12}H_{18}O_4S_2$

5. 分子量

290.39

6. 構造式



7. 開発の経緯

イソプロチオランは、1968年に日本農薬株式会社により開発されたジチオラン環を有する殺菌剤であり、稲いもち病菌を始め、小球菌核病菌、小黑菌核病菌、褐色葉枯病菌及び白紋羽病菌に対して強い菌糸生育阻害作用を有する。いもち病菌に対して、生活環のあらゆるステージに強く作用するが、特に付着器からの侵入過程を強く阻害する。また本剤は、植物病原菌のみならず、ウンカ・ヨコバイ類に対して殺虫活性を示し、稲の根の伸長及び発根を促進し、同時にムレ苗を防止する効果も確認されている。我が国では1974年に初回農薬登録されている。動物用医薬品としては、牛の肝障害に対する試験で本剤の肝機能改善作用がみられ、臨床面においても分娩後に多発する肝疾患及び肝機能異常を伴うケトーシス症に対して優れた治療効果を示した。

ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。また、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007 年）及び動物用医薬品承認申請時の添付資料概要を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2、8）

各種運命試験（II-1~4）は、イソプロチオランのジチオラン環の 4, 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（ ^{14}C -イソプロチオラン）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はイソプロチオランに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

（1）薬物動態

① ラットにおける薬物動態試験

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に ^{14}C -イソプロチオランを低用量及び高用量（5 及び 500 mg/kg 体重）で単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

血液中及び血漿中放射能濃度推移は表 1 に示されている。

イソプロチオランの吸収は速やかであり、雌雄の低用量群において、血液中及び血漿中放射能は投与 6 時間後に最高濃度（ $C_{\max}$ ）に達し、以降は投与 48 時間後までは急速に、その後緩やかに減衰する二相性の減衰が認められた。高用量群では、最高濃度到達時間（ $T_{\max}$ ）が低用量群と比べ若干遅く、投与後 9~12 時間であったが、概ね低用量群と類似した濃度推移が見られた。（参照 2）

表 1 血液中及び血漿中放射能濃度推移

性別	雄				雌			
	低用量		高用量		低用量		高用量	
投与量								
供試試料	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
$T_{\max}$ (時間)	6	6	12	9	6	6	12	12
$C_{\max}$ (µg/g)	2.12	3.24	133	209	2.15	3.39	161	233
$T_{1/2}$ (日)	(α) 相		(α) 相		(α) 相		(α) 相	
	(β) 相		(β) 相		(β) 相		(β) 相	
	1.36	0.89	1.47	0.92	1.28	0.91	1.64	1.35
	5.27	2.68	4.17	2.23	4.47	2.49	3.24	1.89

② 牛における薬物動態試験

牛（ホルスタイン、雌、3 頭）にイソプロチオランを 50mg/kg 体重の用量で 1 日 1 回、21 日間連続経口投与し薬物動態試験が実施された。

初回投与 24 時間後までの血清中濃度の推移は表 2 に示されている。初回投与 30 分後に最高 0.06mg/kg が検出されたが、それ以降は検出限界（0.02mg/kg）あるいは検出限界未満であった。

表 2 初回投与後の血清中濃度の経時的推移 (mg/kg)

個体 No	経過時間 (時間)								
	0.5	1	2	3	4	5	6	12	24
1	0.06	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
2	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
3	0.03	<0.02	<0.02	0.02	<0.02	0.02	0.02	0.02	<0.02

検出限界 : 0.02mg/kg

21 日間連続投与試験最終投与後の血清中濃度の推移は表 3 に示されている。最終投与終了当日および 1 日後ともに検出限界未満であった。

表 3 連続投与後の血清中濃度の経時的推移 (mg/kg)

個体 No	経過時間 (日)			
	最終投与当日	1	2	3
1	<0.02	<0.02	—	—
2	<0.02	<0.02	—	—
3	<0.02	<0.02	—	—

検出限界 : 0.02mg/kg

— : 不検出

(2) 排泄

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に ^{14}C -イソプロチオランを低用量及び高用量 (5 及び 500 mg/kg 体重) で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

イソプロチオランの主要排泄経路は尿及び呼気中であり、投与後 168 時間で総投与放射能 (TAR) の 23.7~53.3% 及び 29.2~33.4% TAR が排泄された。糞中への排泄は 6.6~23.1% TAR であった。何れの投与量においても、投与後 168 時間までの総排泄量は 77.6~89.4% TAR であった。(参照 2)

(3) 体内分布

SD ラット (1 群雌雄各 4 匹) に ^{14}C -イソプロチオランを低用量及び高用量 (5 及び 500 mg/kg 体重) で単回経口投与し、 $T_{\max}$ 付近 (低用量群では、投与 6 時間後、高用量群では投与 9 時間後)、投与 24 時間後及び 168 時間後の組織及び臓器中放射能濃度が測定された。

なお、投与 168 時間後の組織・臓器中放射能濃度測定には [1.(2)] のラットを用いた。

低用量群では、雌雄とも多くの組織・臓器で放射能濃度は投与 6 時間後に最も高かった。消化管 (内容物含む) を除くと投与 6 時間後では、肝臓中濃度が最も

高く (7.71~8.03 $\mu\text{g/g}$)、次いで腎臓中濃度が高かった (3.14~3.35 $\mu\text{g/g}$)。その他の臓器においては血漿中濃度よりも低かった。投与 168 時間後においても肝臓中濃度が最も高く、次いで腎臓中濃度が高かった。その他多くの臓器において、血漿中濃度より高い傾向が見られた。また、脂肪及び皮膚 (比較的高濃度) における濃度は投与 6~168 時間後までほとんど変化が見られなかった。

高用量群では、雌雄ともほぼ全ての組織・臓器の放射能濃度は投与 9 時間後に最も高かったが、雌では肝臓、脂肪及び骨髄等で投与 24 時間後に最も高かった。投与 6 及び 24 時間後では、消化管 (内容物含む) を除くと肝臓中濃度が最も高く (雄: 408 $\mu\text{g/g}$ 、雌: 468 $\mu\text{g/g}$)、次いで腎臓中濃度が高かった (173~220 $\mu\text{g/g}$)。投与 168 時間後においても肝臓中濃度が最も高く、次いで腎臓中濃度が高かった。その他多くの臓器において、血漿中濃度より高い傾向が見られた。低用量群で見られた傾向とは異なり、脂肪及び皮膚における濃度は経時的に減衰したが、骨髄における濃度は投与 6 時間後における濃度が最も低かった。雄では低用量及び高用量群で 168 時間後に毛において最も高い濃度が観察された。皮膚及び毛においては雌雄共にケラチンに取りこまれていることが確認された。(参照 2)

(4) 代謝物同定・定量

排泄試験 [1.(2)] における投与後 72 時間の糞、尿及び胆汁を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中における主要成分としてモノエステル体 (C) のグルクロン酸抱合体が検出され、5.8~19.9% TAR を占めた。その他、C (1.1~6.0% TAR) 及びビニルチオ酢酸体 (K) (2.8~7.8% TAR) が検出された。糞中における主要成分として、親化合物 (0.06~4.8% TAR)、4-ヒドロキシ体 (B) (0.2~0.6% TAR) 及び C (0.2~1.3% TAR) が検出された。投与量及び性差による代謝物の生成パターンに差異は見られなかった。 T_{max} 時点の肝臓中代謝物として、親化合物 (0.02~0.1% TAR)、B (0.04~0.2% TAR)、C (0.1~0.3% TAR) 及びジデヒドロ体 (E) (0.04~0.05% TAR) が検出された。

イソプロチオランの主要代謝経路は、イソプロピルエステルの加水分解による C の生成及びグルクロン酸抱合体の生成、ジチオラン環 4 位の水酸化による B の生成及び脱水による E の生成、更にジチオラン環の開裂による K の生成と考えられた。ジチオラン環開裂後は速やかに様々な低分子化合物に代謝されると推察された。また、非 GLP 試験ではあるが、マウスにおいて代謝物モノスルホキシド体 (D)、F 及び G が検出された。(参照 2)

2. 植物体内運命試験

(1) 水稻

水稻 (品種: ひとめぼれ) に ^{14}C -イソプロチオランをそれぞれ 80 mg/L の濃度 (最大施用量: 0.6 kg ai/ha) で出穂 1 ヶ月後に散布し、水稻における植物体

内運命試験が実施された。

処理後の各部位における放射能濃度推移は表 6 に示されている。処理後日数にかかわらず玄米及び根部の総残留放射能 (TRR) 濃度は低く、主に籾殻及び茎葉部に高濃度の放射能が認められたが、経時的変化は少なかった。このことから、穂に付着したイソプロチオラン及びその代謝物の玄米への移行性は小さいことが示唆された。

何れの部位においても親化合物が最も多く検出され、16.4~75.5%TRR を占めた。その他には玄米、籾殻及び茎葉部において B、C、D 及び E が検出されたが、何れも 10%TRR 未満であった。また、高極性物質は、大部分が酵素処理により 10%TRR 未満の分解物に分離した。

イソプロチオランの稲における主要代謝経路は、イソプロピルエステルの加水分解による C の生成、ジチオラン環の水酸化による B の生成及び脱水による E の生成、イオウの酸化による D の生成と考えられた。(参照 2)

表 6 各部位における放射能濃度推移

	処理後経過日数 (日)							
	7				28			
部位	玄米	籾殻	茎葉	根	玄米	籾殻	茎葉	根
放射能濃度 (mg/kg)	0.21	5.38	1.91	0.03	0.20	4.05	1.36	0.02

(2) ひめりんご

ひめりんごに ^{14}C -イソプロチオランを樹高約 30 cm、幹径 1~2 cm のポット植え個体に 2.27 g/L の施用量 (360 g ai/樹に相当) で土壌処理及び樹高約 40 cm、幹径 3~4 cm のポット植え個体の果実及び葉に 310 mg/L (果実一個あたり) と 160 mg/L (葉一枚あたり) の施用量で塗布処理し、ひめりんごにおける植物体内運命試験が実施された。

塗布処理によるひめりんごの果実及び葉における代謝物分布は表 7 に示されている。

土壌処理試験では処理後日数にかかわらず、果実における TRR 濃度は低く、処理 61 日後に 0.01 mg/kg が認められたのみであった。一方、葉においては処理 7 日後から極低濃度ではあるものの放射能が検出され、処理 61 日後では 0.36 mg/kg であった。

果実については、何れの採取時期における試料も TRR が極低濃度であったため、代謝物分析はされなかった。処理 61 日後の葉中には低濃度の親化合物 (<0.01 mg/kg)、D (0.05 mg/kg)、C のグルコース抱合体 (0.01 mg/kg) が検出された。

イソプロチオランを果実及び葉に塗布したところ、処理 7 日後で果実及び葉における TRR 濃度は 0.81 mg/kg 及び 6.02 mg/kg が検出され、親化合物はそれぞれ 49.3%TRR (果実) 及び 53.9%TRR (葉) を占めた。処理 14 日後で TRR 濃度は 0.76 mg/kg 及び 5.18 mg/kg が検出され、親化合物はそれぞれ 26.6%TRR (果実) 及び 40.3%TRR (葉) に減衰した。親化合物の減衰に伴い B、C、D 及び E の生成が認められたが、何れも 10%TRR 未満であった。

イソプロチオランのひめりんごにおける主要代謝経路は、イソプロピルエステルの加水分解による C の生成及びグルコース抱合体の生成、ジチオラン環の水酸化による B の生成及びグルコース抱合体の生成、B の脱水による E の生成、イオウの酸化による D の生成と考えられた。(参照 2)

表 7 ひめりんごにおける代謝物分布 (塗布処理試験)

	放射能濃度 (mg/kg)			
	果実		葉	
	処理 7 日後	処理 14 日後	処理 7 日後	処理 14 日後
イソプロチオラン	0.40 (49.3)	0.20 (26.6)	3.24 (53.9)	2.09 (40.3)
B	0.02 (2.1)	<0.01 (1.0)	0.09 (1.4)	0.13 (2.6)
C	ND	ND	ND	<0.01 (0.1)
D	0.03 (4.2)	0.03 (4.1)	0.45 (7.5)	0.47 (9.0)
E	0.05 (6.6)	0.04 (4.9)	0.23 (3.8)	0.17 (3.4)

ND : 不検出、() : %TRR

(3) ばれいしょ

ばれいしょ (品種 : 男爵) に ^{14}C -イソプロチオランを、蕾をつける前の植物体 (高さ : 約 70 cm) に 2,260 mg/L の施用量 (7.2 kg ai/ha 相当) で株元に添加し、ばれいしょにおける植物体内運命試験が実施された。

ばれいしょの各部位における代謝物分布が表 8 に示されている。

葉及び茎における放射能濃度は、処理 31 日後で 2.72 mg/kg 及び 0.72 mg/kg が検出され、うち親化合物は 1.18 (41.7%TRR) 及び 0.30 mg/kg (41.2%TRR) であり、経時的に増加する傾向が認められた。また、一方、塊茎における処理 10 日後及び 31 日後の TRR 濃度は 0.28 mg/kg 及び 0.15 mg/kg が検出され、親化合物の放射能濃度は処理 10 日後及び 31 日後とも 0.02 mg/kg であり、増加傾向は認められなかった。

葉及び茎における主要代謝物は E であり、その他に B、C 及び D も少量検出された。塊茎では B、C 及び D が検出されたが、何れも少量であった。それ以外に一部 10%TRR 以上が認められた原点画分 (葉及び塊茎) については、 β -グルコシダーゼ処理及び誘導化 (メチル化及びアセチル化) による特徴分析を行った。葉については主に B のグルコース抱合体 (0.31 mg/kg、9.7%TRR) が認められた。塊茎については、グルコース抱合体ではない未同定物質の集合体であること

が示唆された。

ばれいしょに土壤埋設処理したイソプロチオランは、経時的に植物体に取り込まれ、未変化体の親化合物が最も多く、B、C、D、E ならびに B 及び C のグルコース抱合体に代謝されるものと考えられた。（参照 2）

表 8 各部位における代謝物分布

	放射能濃度(mg/kg)					
	処理 10 日後			処理 31 日後		
	塊茎	葉	茎	塊茎	葉	茎
イソプロチオラン	0.02 (7.0)	0.08 (25.4)	0.07 (29.9)	0.02 (11.2)	1.18 (41.7)	0.30 (41.2)
B	0.01 (5.2)	0.01 (3.8)	<0.01 (2.2)	ND	0.06 (2.2)	0.02 (2.5)
C	ND	ND	ND	0.01 (7.2)	<0.01 (0.3)	<0.01 (0.4)
D	<0.01 (3.0)	ND	ND	ND	0.01 (0.5)	<0.01 (0.6)
E	ND	0.03 (10.4)	0.02 (6.8)	ND	0.18 (6.9)	0.04 (5.1)

ND：不検出、()：%TRR

3. 土壤中運命試験

(1) 好氣的湛水土壤中運命試験

^{14}C -イソプロチオランを蒸留水で湛水状態にした軽埴土（茨城）に乾土あたり 6 mg/kg（有効成分換算で 6 kg ai/ha 相当）となるように添加し、25℃の暗条件下で 180 日間インキュベートする好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

イソプロチオランは比較的緩やかに減衰し、試験終了時点で親化合物は 63.1%TAR を占め、土壤中での推定半減期は 326 日と算出された。主要分解物として D が検出されたが、0.9%TAR と僅かであった。他には B（0.1%TAR 未満）、C（0.9%TAR）及び E（0.1%TAR 未満）が検出された。親化合物の減少に伴い非抽出性画分の増加が認められたが、処理後の経過時間にかかわらず放射能はフルボ酸画分に最も多く分布し（13.9%TAR）、ついでフミン（9.2%TAR）、フミン酸（6.9%TAR）の順に減少する傾向が認められ、 $^{14}\text{CO}_2$ の生成も認められた（0.6%TAR）。（参照 2）

(2) 好氣的土壤中運命試験

^{14}C -イソプロチオランを、軽埴土（茨城）に乾土あたり 5 mg/kg となるように添加し、25℃の暗条件下で 180 日間インキュベートする好氣的土壤中運命試験が実施された。

イソプロチオランは比較的緩やかに減衰し、試験終了時点で親化合物は 44.9%TAR を占め、土壤中での推定半減期は 82 日と算出された。主要分解物は、湛水条件下と同様に D であった（2.4%TAR）。他には B（0.1%TAR 未満）、C

(0.4% TAR) 及び E (0.4% TAR) が検出された。親化合物の減少に伴い、非抽出性画分の増加が認められたが、処理後の経過時間にかかわらず放射能はフルボ酸画分に最も顕著に分布し (16.1% TAR)、ついでフミン (12.6% TAR)、フミン酸 (9.3% TAR) の順に減少する傾向が認められ、 $^{14}\text{CO}_2$ の生成も認められた (10.9% TAR)。

イソプロチオランの土壌での主要分解経路は、イオウの酸化による D の生成、イソプロピルエステルの加水分解による C の生成、ジチオラン環の水酸化による B の生成及び脱水による E の生成、最終的には CO_2 への分解と考えられた。

(参照 2)

(3) 土壌吸着試験

4 種類の国内土壌 (軽埴土：北海道、新潟及び茨城、砂壤土：鹿児島) を用いた土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 3.44~28.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 196~2,300 であった。(参照 2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

非標識イソプロチオランを pH 5 (フタル酸塩)、pH 7 (リン酸塩) 及び pH 9 (ホウ酸塩) にそれぞれ濃度 1 及び 10 mg/L となるように添加後、25°C で 28 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

イソプロチオランは各緩衝液中で加水分解に対して安定であった。(参照 2)

(2) 水中光分解試験 (蒸留水及び地下水)

^{14}C -イソプロチオランを滅菌蒸留水及び自然水 (地下水：大阪府 河内長野) に 24.3 mg/L となるように添加後、25°C で 6 日間キセノンアークランプ光 (光強度：322 MJ/m²、波長：300~800 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

蒸留水中及び自然水中において、減衰を示さず 6 日後 (東京、春の太陽光換算で 37.7 日) にはそれぞれ 104% 及び 95.1% が残存し、推定半減期の算出は不可能であった。(参照 2)

5. 土壌残留試験

火山灰・埴壤土 (三重)、沖積・埴壤土 (兵庫)、火山灰・壤土 (茨城)、洪積・埴壤土 (大阪)、洪積・埴土 (岩手)、沖積・埴土 (愛媛)、洪積・砂壤土 (福島・愛知) 及び火山灰・軽埴土 (茨城) を用い、イソプロチオランを分析対象化合物とした水田 (湛水) 及び畑地状態における土壌残留試験 (容器内及び圃場) が実施された。推定半減期は表 9 に示されている。(参照 2)

表 9 土壌残留試験成績（推定半減期）

No	試験	状態	濃度※	土壌	半減期（日）
1	容器内試験	水田	5 mg/kg	火山灰・埴壌土	160
2				沖積・埴壌土	138
3		畑	18 mg/kg	火山灰・壤土	104
4				洪積・埴壌土	52
5	圃場試験	水田	480 g ai/ha	洪積・埴土	76
6				沖積・埴土	27
7		畑	720 g ai/10a	洪積・砂壌土	40
8				火山灰・軽埴土	1
9			1800 g ai/10a	火山灰・壤土	178
10				沖積・砂壌土	264

※：容器内試験で純品、圃場試験で粒剤を使用（No.9 及び 10 は水和剤を使用）

6. 作物等残留試験

（1）作物残留試験

イソプロチオラン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。イソプロチオランの最高値は、稲わらを除くと、720 g ai/ha を 1 回散布処理し、散布 20 日後に収穫した玄米の 1.81 mg/kg であった。（参照 2）

（2）魚介類における最大推定残留値

イソプロチオランの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度（水産 PEC）及び生物濃縮係数（BCF）を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

イソプロチオランの水産 PEC は 9.7 ppb、BCF は 52（計算値）、魚介類における最大推定残留値は 2.52 ppm であった。（参照 4）

（3）子牛における臓器中残留試験

子牛にイソプロチオランを 50、150mg/kg 体重の用量で 4 週間連続経口投与して、臓器中の残留試験が実施された。

主要臓器・組織及び血清中におけるイソプロチオランの経時的残留濃度の推移は、表 10 に示されている。最終投与 7 日後には、150mg/kg（3 倍量）投与群の肝臓及び脂肪で 0.04–0.10 mg/kg が検出されたのみで、その他は検出限界未満となった。（参照 8）

表 10 臓器中残留濃度の経時的推移（子牛）（mg/kg）

投与量 (mg/kg)	試料	経過日数（日）									
		0	1	3	5	7					
50 (常用量)	筋肉	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	—	—	—	—
	肝臓	0.28	0.16	0.05	0.08	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	—	—
	腎臓	0.14	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	—	—	—	—
	脂肪	2.8	1.6	0.78	0.47	0.13	0.06	0.04	<0.02	<0.02	<0.02
	小腸	3.4	1.6	0.40	0.15	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	—	—
	血清	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	—	—	—	—
150 (3 倍量)	筋肉	0.20	0.14	0.03	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	—	—
	肝臓	2.1	0.73	0.35	0.27	0.08	0.12	0.04	0.06	0.04	<0.02
	腎臓	0.73	0.23	0.11	0.11	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	脂肪	25	14	9.2	9.4	0.98	1.5	0.40	0.29	0.06	0.10
	小腸	20	2.8	0.49	0.52	0.06	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	血清	0.28	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	—	—	—	—

検出限界：0.02mg/kg

—：不検出

対照群はすべて検出限界未満

（４）育成牛における臓器中残留試験

育成牛にイソプロチオランを 50mg/kg 体重の用量で 4 週間連続経口投与して、臓器中の残留試験が実施された。

血清は最終投与当日、筋肉及び腎臓では最終投与 1 日後、肝臓及び小腸では最終投与 3 日後には検出限界未満になり、最終投与 5 日後には脂肪を含む全例で検出限界未満（検出限界：0.02mg/kg）となった。（参照 8）

7. 乳汁への移行試験

（１）連続投与後の乳汁移行試験①

乳牛（一群 3 頭）にイソプロチオランを 50mg/kg 体重の用量で 4 週間連続経口投与して乳汁中移行（残留）試験が実施された。

連続経口投与後の乳汁中残留濃度の経時的推移は、表 11 に示されている。投与 24 時間後以降は検出限界未満となった。（参照 8）

表 11 連続経口投与後の乳汁中残留濃度の経時的推移(mg/kg)

個体 No.	経過時間（時間）				
	投与直前	6	12	24	36
1	<0.02	0.06	0.03	<0.02	<0.02
2	<0.02	0.06	0.20	<0.02	<0.02

3	<0.02	0.08	0.04	<0.02	<0.02
---	-------	------	------	-------	-------

検出限界：0.02mg/kg

(2) 連続投与後の乳汁移行試験②

牛（一群 1~2 頭）に、イソプロチオランを 0、227 及び 2,249 mg/頭/日の用量で 28 日間連続経口投与後、2 週間の回復期間を設けた乳汁移行試験が実施された。

両投与群とも、試験期間を通してイソプロチオランの残留値は定量限界未満 (<0.001 mg/kg) であった。（参照 2）

(3) 連続投与後の乳汁移行試験③

乳牛（一群 2~3 頭）にイソプロチオランを 50 及び 100 mg/kg 体重の用量で 4 週間連続経口投与して乳汁中移行（残留）試験が実施された。

連続経口投与後の乳汁中残留濃度の経時的推移は、表 12 に示されている。50mg/kg 投与群では最終投与 18 時間後には検出限界未満となり、100mg/kg 投与群では最終投与 48 時間後以降検出限界未満となった。（参照 8）

表 12 連続経口投与後の乳汁中残留濃度の経時的推移(mg/kg)

投与量 (mg/kg)	個体 No.	経過時間（時間）					
		最終投与直前	6	12	18	24	48
50	1	<0.02	0.06	0.02	<0.02	<0.02	
	2	<0.02	0.12	0.14	<0.02	<0.02	
	3	<0.02	0.03	0.05	<0.02	<0.02	
100	4*	<0.02	1.3	0.76		0.12	<0.02
	6*	<0.02	0.43	0.16		<0.02	<0.02

検出限界：0.02mg/kg

4*及び6*の試験は（1）と同一試験場で実施

8. 一般薬理試験

マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びカエルを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 13 に示されている。（参照 2）

表 13 一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量* (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中 枢 神	一般状態	ddN マウス	雄 10	0、50、100、 200、400、800 (経口)	50	100	自発運動の低下、敏 捷性の低下、刺激へ の反応性低下

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量* (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
経系	一般状態	カエル	4	0、33.3 (胸リンパ腔)	<33.3	33.3	刺激への反応性低下、起き上がり能力低下、呼吸抑制、反射運動消失
	ヘキソバルビタール睡眠	ddN マウス	雄 8	0、50、100 (経口)	50	100	投与後2~6時間に睡眠時間が延長し、24時間以降は短縮した。
	体温	ddN マウス	雄 5	0、200、400 (経口)	200	400	体温低下
	鎮痛作用 (熱板法)	ddN マウス	雄 20	0、100、200 (経口)	200	—	影響なし。
	鎮痛作用 (Writhing test)	ddN マウス	雄 5~10	0、100、200 (経口)	100	200	鎮痛作用あり
	抗痙攣作用 (ストリキニーネ)	ddN マウス	雄 11	0、200 (経口)	<200	200	200 mg/kg体重投与群において、ストリキニーネによる死亡までの時間を遅らせる傾向が認められた
	筋弛緩 (懸垂法)	ddN マウス	—	(経口)	—	ED ₅₀ : 352	
	筋弛緩 (斜面法)	ddN マウス	—	(経口)	—	ED ₅₀ : 407	
	正向反射	ddN マウス	—	(経口)	—	ED ₅₀ : >800	
自律神経系	摘出腸管	モルモット	1	0、10 ⁻⁶ 、10 ⁻⁵ (g/mL) <i>in vitro</i>	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	自動運動を抑制、ACh、His、5-Ht、ニコチン及び KCl による収縮を抑制
	摘出子宮	ラット	1	0、10 ⁻⁵ (g/mL) <i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ g/mL	—	

試験の種類		動物種	動物数 匹/群	投与量* (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
	摘出輸精管	モルモット	1	0、10 ⁻⁵ (g/mL) <i>in vitro</i>	10 ⁻⁵ g/mL	—	
呼吸 循環 器系	血圧・ 呼吸	ウサギ	1	0、30 (静脈内)	30	—	影響なし。
	心臓運動 (Engel-mann 法)	カエル	1	0、0.1% (還流)	0.1%	—	影響なし。
知覚 神経	角膜反射	ウサギ	雄 3	10 mg/眼 (点眼)	10 mg/眼	—	影響なし。
薬物 代謝	肝薬物代謝 酵素活性	ラット	—	0、250	—	250	NADM**及びAH*** が、投与2~15時間 後までは阻害され たが、24時間以降は 誘導された。

*：経口投与の試験においては、イソプロチオラン原体をオリーブオイルに懸濁して投与した。静脈内投与の試験では、原体を30%オリーブ油+エタノール溶液として投与した。眼への適用では原体を用いた。

**：パラニトロアニソールの脱メチル化活性

***：アニリンを基質とした環の水酸化活性

9. 急性毒性試験

イソプロチオランを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表14に示されている。(参照2)

表14 急性毒性試験概要

投与 経路	動物種 (溶媒)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	ドンリュウラット 雌雄各10匹	1,190	1,340	雌雄で眼出血、尿失禁、鼻汁、 流涎、下痢 死亡前に後肢の痙攣
経口	dd マウス 雌雄各10匹	1,350	1,520	雌雄で身体の動揺、よろめき 歩行、動作緩慢、発汗、流涎、

				流涙、鼻汁、高用量において角膜の白濁 死亡例の一部で死亡前に後肢の強直性痙攣が認められた。
経口	ゴールデンハムスター 雄 10 匹	4,220	—	失調性歩行、自発運動の減少、流涎、流涙、尿失禁、一部の動物で正向反射の消失 死亡例あり
経口	日本白色種ウサギ 雄 10 匹	6,150	—	生存例では中毒症状はほとんど見られなかった。 死亡例では、死亡前に摂餌量減少、運動失調、横臥
経皮 ¹⁾	ドンリュウラット 雌雄各 10 匹	>10,300	>10,300	症状及び死亡例なし
経皮 ¹⁾	dd マウス 雌雄各 10 匹	>10,300	>10,300	症状及び死亡例なし
吸入 ²⁾	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌雄で暴露中に自発運動の減少、鼻汁、立毛等 死亡例なし
		>2.77	>2.77	
腹腔	ドンリュウラット 雌雄各 10 匹	480	640	雌雄で鼻汁、流涎、尿失禁、高用量群の数例に眼出血 死亡例あり
腹腔	dd マウス 雌雄各 10 匹	440	600	雌雄で発汗、動作緩慢、鼻汁、流涎、尿失禁、高用量群の数例で狂暴化 死亡例あり
腹腔	ゴールデンハムスター 雄 15 匹	1,310	—	中毒症状なし 死亡例あり
皮下 ³⁾	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	雌雄で虚脱状態、軽度の流涎、流涙 10 例中 1 例死亡
皮下 ³⁾	dd マウス 雌雄各 10 または 20 匹	>5,000	>5,000	雌雄で歩行不調、虚脱状態、流涎、流涙、一部で角膜の白濁化 死亡率は各投与群で 30% 以下であった。

注) 溶媒として¹⁾ はアセトン、²⁾ は原体を賦形剤 (ホワイトカーボン及びカオリンクレイ) に 70% となるように混合したものをを用いた。³⁾ はオリーブ油とエタノールの混合液を、それ以外はオリーブ油を用いた。

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。皮膚刺激性は認められなかったが、眼に対して軽度の刺激性が認められた。(参照2)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization 法)が実施された。その結果、皮膚感作性は認められなかった。(参照2)

11. 亜急性毒性試験

(1) 16 週間亜急性毒性試験(ラット) [参考資料]

SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、20、100、300、900 及び 2,700 ppm)投与による 16 週間(雄:112 日、雌:113 日)亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、2,700 ppm 投与群雌雄で肝絶対及び比重量¹の増加、雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 900 ppm(雄:53.0 mg/kg 体重/日、雌:61.7 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照2)

(2) 90 日間亜急性毒性試験(ラット) ① [参考資料]

SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた混餌(原体:0、40、100、400、1,000 及び 4,000 ppm)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、4,000 ppm 投与群雌雄で体重増加量抑制、摂餌量減少、肝絶対及び比重量の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm(雄:61.4 mg/kg 体重/日、雌:67.9 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照2)

(3) 90 日間亜急性毒性試験(ラット) ②

SD ラット(一群雌雄各 12 匹)を用いた混餌(原体:0、50、300 及び 3,000 ppm)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

本試験において、300 ppm 以上投与群雌雄で肝及び腎比重量増加等、3,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量の増加等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm(3.4 mg/kg 体重/日)、雌で 300 ppm(23.4 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照2)

表 15 90 日間亜急性毒性試験(ラット)で認められた所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量減少

¹: 体重比重量のことを比重量という(以下同じ)

	・ GPT、GOT 上昇 ・ TP、Alb、T. Chol 及び血中 Ca 増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ RBC、Hb、Ht 減少及び網状赤血球数増加 ・ PT 短縮、APTT 延長 ・ GGT 上昇 ・ T. Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 脾ヘモジデリン沈着増加
300 ppm 以上	・ GGT 上昇 ・ 肝比重量増加 ・ 腎比重量増加	300 ppm 以下毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

(4) 16 週間亜急性毒性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、20、100、300、900 及び 2,700 ppm) 投与による 16 週間 (雄 : 114 日、雌 : 115 日) 亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、2,700 ppm 投与群雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 900 ppm (雄 : 132 mg/kg 体重/日、雌 : 140 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(5) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) [参考資料]

ICR マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、40、100、400、1,000 及び 4,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

本試験において、4,000 ppm 投与群雌雄で肝絶対重量の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄 : 145 mg/kg 体重/日、雌 : 177 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

1 2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体 : 0、2、10 及び 50 mg/kg 体重/日) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群雌雄で ALP 上昇、雄で肝比重量増加、雌で体重増加抑制、副腎比重量増加、甲状腺絶対及び比重量の増加が認められたので、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)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 50 匹、26 週、52 週及び 78 週に中間と殺群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、50、300 及び 3,000 ppm）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見及び皮膚角化棘細胞腫の発生頻度は表 16 及び 17 に示されている。

本試験において、3,000 ppm 投与群雌雄で T. Chol 増加及び体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：10.9 mg/kg 体重/日、雌：12.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。

3,000 ppm 投与群の雄で皮膚角化棘細胞腫の発生頻度が有意に増加し、背景データよりも高かった。（参照 2）

表 16 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

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量及び摂餌効率減少 ・ T. Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎比重量増加 ・ 変異肝細胞巣（好酸性細胞）、小葉周辺性肝細胞脂肪化、肝海綿状変性、肝細胞の細胞質内に好酸性封入体 ・ 脾褐色色素沈着増加 ・ 肺泡沫細胞集簇 ・ 皮膚角化棘細胞腫増加	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量及び摂餌効率減少 ・ RBC 減少、MCV、MCH 及び PLT 増加 ・ T. Chol、BUN 増加及び GOT、Glu、Cre 減少 ・ 肝絶対重量及び比重量増加 ・ 腎比重量増加 ・ 変異肝細胞巣（好酸性細胞）、小葉中心性肝細胞肥大 ・ 脾褐色色素沈着増加 ・ 胸腺上皮性細胞網細胞過形成
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 17 皮膚角化棘細胞腫の発生頻度

検査時期	臓器	用量群 (ppm)	雄				雌			
			0	50	300	3000	0	50	300	3000
		所見/検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
全動物	皮膚	角化棘細胞腫	3	4	2	↑13	0	1	0	0

* 全て良性腫瘍である。↑: $p < 0.01$ (Fisher の直接確率計算法)

(3) 18ヶ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm）投与による 18 ヶ月間発がん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 18 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群雄及び 5,000 ppm 投与群雌で小葉周辺性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm（20.0 mg/kg 体重/日）、雌で 1,000 ppm（95.6 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）

表 18 18 ヶ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・ 摂餌量及び摂餌効率減少 ・ 肝比重量増加 ・ 副腎比重量増加 ・ 肝暗調化及び肥大 ・ 小葉中心性肝細胞脂肪化減少 ・ 全身性アミロイド沈着	・ 体重増加抑制 ・ 摂餌量及び摂餌効率減少 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝暗調化及び肥大 ・ 全身性アミロイド沈着 ・ 小葉周辺性肝細胞肥大
1,000 ppm 以上	・ 体重増加抑制 ・ 小葉周辺性肝細胞肥大	1,000 ppm 以下毒性所見なし
200 ppm	毒性所見なし	

1 3. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300 及び 3,000 ppm）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、親動物では 3,000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、児動物では 3,000 ppm 投与群の F₂ 児動物雌及び F₃ 児動物雌雄の離乳時に低体重が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物とも 300 ppm（P 雄：19.2 mg/kg 体重/日、P 雌 16.1 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：24.5 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：25.6 mg/kg 体重/日、F₂ 雄：23.5 mg/kg 体重/日、F₂ 雌：27.1 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）

(2) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6~19 日に強制経口（原体：0、12、50 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：アラビアゴム水溶液）投与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 200 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、胎児では 50 mg/kg 体重/日以上投与群で胸椎等の軽微な化骨遅延が認められたことから、無毒性量は母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 12 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

（3）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 6~18 日に強制経口（原体：0、15、80 及び 400 mg/kg 体重/日、溶媒：アラビアゴム水溶液）投与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 400 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制傾向及び摂餌量減少、胎児では最高用量群でも投与による関連した所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 80 mg/kg 体重/日、胎児で 400 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照 2）

1.4. 遺伝毒性試験

イソプロチオランの細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた宿主経路試験及び小核試験が実施された。結果は表 19 に示されている。いずれの試験においても結果は陰性であった。イソプロチオランに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2）

表 19 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	0~2,000 µg/disc (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 ①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	0~5,000 µg/plate (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験 ②	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	0~1,000 µg /plate (-S9) 0~5,000 µg/plate (+S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	0~40 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i> <i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (宿主経路)	ICR マウス <i>S. typhimurium</i> (G46 株)	0、200 mg/kg 体重 (100×2 回)、 600 mg/kg 体重 (300×2 回) (経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ddY マウス (一群雄 6 匹)	0~600 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬及び動物用医薬品「イソプロチオラン」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験において、単回投与後の全血中放射能濃度は低用量群の雌雄で 6 時間後に、高用量群で 9~12 時間後に C_{max} に達した。組織内では T_{max} 付近で、肝臓、腎臓及び消化管で比較的高濃度に認められた。主な排泄経路は尿及び呼気中であつた。尿中における主要成分として、C、C のグルクロン酸抱合体及び K が検出された。糞中における主要成分として親化合物、B 及び C が検出された。 T_{max} 時点の肝臓における主要成分として、親化合物、B、C 及び E が検出された。主要代謝経路は、イソプロピルエステルの加水分解による C の生成及びグルクロン酸抱合体の生成、ジチオラン環 4 位の水酸化による B の生成及び脱水による E の生成、更にジチオラン環の開裂による K の生成と考えられた。ジチオラン環開裂後は速やかに様々な低分子化合物に代謝されると推察された。なお非 GLP 試験ではあるが、マウスにおいて代謝物 D、F 及び G が検出された。

水稻、ひめりんご及びばれいしょを用いた植物体内運命試験が実施されており、代謝物として B、C、D 及び E が認められた。

イソプロチオランを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、イソプロチオランの最高値は、稲わらへの残留を除くと、720 g ai/ha を 1 回散布処理し、散布 20 日後に収穫した玄米の 1.81 mg/kg であつた。また、魚介類における最大推定残留値は、2.52 ppm であつた。また、牛における残留試験の結果、50 mg/kg 体重程度の投与において、臓器中残留は最終投与 5-7 日後、乳汁中は最終投与 18 時間後に検出限界 (0.02mg/kg) 未満となつた。

各種毒性試験結果から、イソプロチオラン投与による影響は主に肝臓に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかつた。

発がん性試験においてラットに皮膚角化棘細胞腫の増加が認められたが、遺伝毒性が認められなかつたことから発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をイソプロチオラン (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 20 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値が、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 3.4 mg/kg 体重/日であつたが、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験での 10.9 mg/kg 体重/日が、ラットにおける無毒性量としてより適切であると判断した。また、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量が 10 mg/kg 体重/日であつたので、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口投与
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 20 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)
ラット	16 週間亜急性 毒性試験 [参考資料]	0、20、100、300、900、 2,700 ppm 雄：0、1.17、5.92、17.3、 53.0、158 雌：0、0.69、7.27、21.6、 61.7、182	雄：53.0 雌：61.7 雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	90 日間亜急性 毒性試験① [参考資料]	0、40、100、400、1,000、 4,000 ppm 雄：0、2.4、5.9、22.9、 61.4、254 雌：0、2.8、6.8、26.5、 67.9、266	雄：61.4 雌：67.9 雄：肝及び腎比重量増加等 雌：肝絶対及び比重量増加等
	90 日間亜急性 毒性試験	0、50、300、3,000 雄：0、3.4、20.5、201 雌：0、4.0、23.4、223	雄：3.4 雌：23.4 雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	2 年間慢性毒 性/発がん性 併合試験	0、50、300、3,000 ppm 雄：0、1.82、10.9、115 雌：0、2.06、12.6、139	雄：10.9 雌：12.6 雌雄：T. Chol 増加及び体重増加抑制等 (雄で皮膚角化棘細胞腫増加)
	3 世代 繁殖試験	0、30、300、3,000 ppm P 雄：0、2.0、19.2、193 P 雌：0、1.4、16.1、161 F ₁ 雄：0、2.4、24.5、259 F ₁ 雌：0、2.5、25.6、283 F ₂ 雄：0、2.5、23.5、253 F ₂ 雌：0、2.6、27.1、319	親動物及び児動物 P 雄：19.2 P 雌：16.1 F ₁ 雄：24.5 F ₁ 雌：25.6 F ₂ 雄：23.5 F ₂ 雌：27.1 親動物：体重増加抑制 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性試験	0、12、50、200	母動物：50 胎 児：12 母動物：体重増加抑制 胎 児：軽微な化骨遅延 (催奇形性は認められない)
マウス	16 週間亜急性 毒性試験	0、20、100、300、900、 2,700 ppm 雄：0、3.32、14.8、48.0、 132、472 雌：0、2.81、14.3、47.2、 140、444	雄：132 雌：140 雌雄：肝絶対及び比重量増加

	90日間亜急性 毒性試験 [参考資料]	0、40、100、400、1,000、 4,000 ppm 雄：0、5.5、13.2、53.9、 145、581 雌：0、6.3、16.3、66.6、 177、738	雄：145 雌：177 肝絶対重量増加等
	18ヶ月間 発がん性試験	0、200、1,000、5,000 雄：0、20.0、104、501 雌：0、18.2、95.6、558	雄：20.0 雌：95.6 雌雄：小葉周辺性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)
イヌ	1年間慢性 毒性試験	0、2、10、50	雌雄：10 雌雄：ALP 上昇等
ウサギ	発生毒性試験	0、15、80、400	母動物：80 胎 児：400 母動物：体重増加抑制傾向及び摂餌量減少 胎 児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
ADI			NOAEL：10 ADI：0.1 SF：100
ADI 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

記号	名称（略称）	化学名
B	4-ヒドロキシ体	ジイソプロピル 4-ヒドロキシ-1,3-ジチオラン-2-イリデンマロネート
C	モノエステル体	モノイソプロピル 1,3-ジチオラン-2-イリデンマロネート
D	モノスルホキシド体	ジイソプロピル 1-オキソ-1,3-ジチオラン-2-イリデンマロネート
E	ジデヒドロ体	ジイソプロピル 1,3-ジチオレン-2-イリデンマロネート
F	脱モノイソプロポキシカルボニル体	イソプロピル 1,3-ジチオラン-2-イリデンアセテート
G	脱ジイソプロポキシカルボニル体	2-メチレン-1,3-ジチオラン
K	ビニルチオ酢酸体	(2-イソプロポキシカルボニル-1-メチルチオ) ビニルチオ酢酸

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
ALP	アルカリホスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
GGT	γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ
Glu	グルコース (血糖)
GOT	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[AST])
GPT	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[ALT])
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
5-Ht	セロトニン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T. Bil	総ビリルビン
T. Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質

TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙 3：作物残留試験成績>

作物名 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					イソプロチオラン	
					最高値	平均値
稲 (玄米) 1971年度	1	4,800 ^G	1 2 3	64 64 64	0.008 0.025 0.031	0.008 0.023 0.024
稲 (玄米) 1971年度	1	4,800 ^G	2	71 78	0.012 0.013	0.010 0.011
稲 (玄米) 1971年度	1	6,000 ^G	2	71 78	0.009 0.008	0.007 0.006
稲 (玄米) 1971年度	1	400-720 ^{EC}	2 3 3	44 28 48	0.44 1.30 0.22	0.32 1.08 0.17
稲 (玄米) 1971年度	1	400-720 ^{EC}	2 3 3	43 36 84	0.39 0.61 0.037	0.34 0.56 0.030
稲 (玄米) 1974年度	2	750-1,000 ^D	3 3 4	22-23 31-32 14-16	0.88 0.32 0.484	0.39 0.19 0.34
稲 (稲わら) 1974年度	2	750-1,000 ^D	3 3 4	22-23 31-32 14-16	3.03 1.32 7.75	1.44 0.99 3.94
稲 (玄米) 1974年度	2	750-1,000 ^D	3 3 4	20-22 29-31 13-14	0.894 0.734 0.342	0.46 0.41 0.25
稲 (稲わら) 1974年度	2	750-1,000 ^D	3 3 4	20-22 29-31 13-14	2.68 1.90 6.25	2.21 1.37 3.77
稲 (玄米) 1975年度	2	480-600 ^{EC}	3	14-15 21-22 30	0.55 0.26 0.80	0.27 0.18 0.63
稲 (稲わら) 1975年度	2	480-600 ^{EC}	3	14-15 21-22 30	3.77 2.50 2.26	2.88 1.46 1.01
稲 (玄米) 1975年度	2	480-600 ^{WP}	3	14-15 21-22 30	0.109 0.17 0.70	0.08 0.09 0.46
稲 (稲わら) 1975年度	2	480-600 ^{WP}	3	14-15 21-22 30	2.20 1.05 2.10	1.48 0.64 1.12
稲 (玄米) 1975年度	2	2,100-2,800 ^{FG}	3	21-22 30 45	0.47 0.93 1.30	0.15 0.61 0.58
稲 (稲わら) 1975年度	2	2,100-2,800 ^{FG}	3	21-22 30 45	5.62 8.35 9.50	3.09 5.03 3.66
稲 (玄米) 1975年度	2	3,600-6,000 ^G	2 2 3 3	28-30 44-45 28-30 44-45	0.21 0.50 0.55 0.59	0.10 0.20 0.22 0.23
稲 (稲わら) 1975年度	2	3,600-6,000 ^G	2 2 3 3	28-30 44-45 28-30 44-45	20.0 27.0 20.0 23.0	10.5 17.1 13.2 27.4
稲 (玄米) 1975年度	2	400 (空散) ^{EC}	2	41-48	0.14	0.06
稲 (玄米) 1975年度	2	480-600 ^{EC}	2	48-54	0.25	0.11

作物名 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					イソプロチオラン	
					最高値	平均値
稲 (稲わら) 1975年度	2	400 (空散) ^{EC}	2	41-48	1.64	0.43
稲 (稲わら) 1975年度	2	480-600 ^{EC}	2	48-54	0.63	0.26
稲 (玄米) 1977年度	1	450 (空散) ^L	2	56	<0.03	<0.03
稲 (玄米) 1977年度	1	450 (空散) ^L	2	36	0.525	0.41
稲 (玄米) 1977年度	1	600 ^{EC}	1	56	0.018	0.024*
稲 (玄米) 1977年度	1	450 ^L	2	42	0.605	0.49
稲 (稲わら) 1977年度	1	450 (空散) ^L	2	56	0.09	0.06
稲 (稲わら) 1977年度	1	450 (空散) ^L	2	36	0.27	0.21
稲 (稲わら) 1977年度	1	600 ^{EC}	1	56	0.29	0.20
稲 (稲わら) 1977年度	1	450 ^L	2	42	0.38	0.28
稲 (玄米) 1977年度	2	720 ^{EC}	1	10 20 28-30 40 50 60	0.44 1.81 1.65 0.44 <0.01 <0.01	0.25 1.57 0.91 0.26 <0.01 <0.01
稲 (稲わら) 1977年度	2	720 ^{EC}	1	10 20 28-30 40 50 60	3.10 7.00 1.82 0.47 0.64 0.31	1.92 4.66 1.76 0.34 0.40 0.23
稲 (玄米) 1990年度	2	400 (空散) ^{EC}	3	14	0.848	0.609
稲 (玄米) 1991年度	2	6,000 ^G	3	33-37 42-43	0.63 0.62	0.50 0.48
稲 (稲わら) 1991年度	2	6,000 ^G	3	33-37 42-43	61 37.6	34 16
稲 (玄米) 1991年度	2	6,000 ^G ×1 ^G 1,000 ^D ×1 ^D 600 ^{EC} ×1 ^{EC}	3	14 41-42	0.78 0.98	0.35 0.53
稲 (稲わら) 1991年度	2	6,000 ^G ×1 ^G 1,000 ^D ×1 ^D 600 ^{EC} ×1 ^{EC}	3	14 41-42	10.4 8.0	7.9 5.1
稲 (玄米) 1994年度	2	333 ^{EC}	3	14	0.93	0.60

作物名 実施年度	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
					イソプロチオラン	
					最高値	平均値
稲 (稲わら) 1994年度	2	333 ^{EC}	3	14	3.81	3.48
りんご (無袋・果実) 1984年度	2	600/樹 ^G	1 2	168-210 133-168	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
なし (無袋・果実) 1984年度	2	600/樹 ^G	1 2	152-155 97-113	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
びわ (有袋・果実) 1984年度	2	3,600/樹 ^G	1	244-252	<0.005	<0.005
うめ (果実) 1985年度	2	6,000/樹 ^G	1	61-84	0.008	0.006*
ぶどう (露地・無袋・果実) 1986年度	2	6,000/樹 ^G	1	152-169	<0.005	<0.005
もも (有袋・無袋・果実) 1986年度	2	3,600/樹 ^G	1	112-160	<0.005	<0.005

注) G: 粒剤、FG: 微粒剤F、D: 粉剤、EC: 乳剤、L: 液剤、WP: 水和剤

- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

< 参照 >

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録イソプロチオラン（殺菌剤）：平成 19 年 8 月 9 日改訂：日本農薬株式会社、一部公表予定
- 3 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 203 回会合資料 1－1
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai203/dai203kai-siryou1-1.pdf>)
- 4 イソプロチオランの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 5 「イソプロチオラン」の食品安全基本法第 24 条第 1 項に基づく食品健康影響評価について：食品安全委員会第 203 回会合資料 1－4
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai203/dai203kai-siryou1-4.pdf>)
- 6 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会第 7 回会合
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai7/index.html)
- 7 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 29 回会合
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai29/index.html)
- 8 承認申請時の添付資料概要（成分名：イソプロチオラン）：日本農薬株式会社

イソプロチオランの食品健康影響評価に関する審議結果（案）

についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成19年12月20日～平成20年1月18日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会の回答

御意見・情報の概要	専門調査会の回答
【意見】 イソプロチオランのADIは、提案の0.1mg/kg 体重/日でなく、0.016mg/kg 体重/日とすべきである。 (理由) 1. 下記の環境省の評価では、0.016mg/kg 体重/日となっており、この数値は水質汚濁に係わる要監視項目指針値の設定に使われている。 http://www.env.go.jp/chemi/report/h17-21/pdf/chpt2/2-2-2-07.pdf (環境省：化学物質の環境リスク評価 (第4巻)) 2. 下記のメーカー日本農薬の資料によれば、イヌの2年間慢性毒性試験によれば、NOELは雄で3.1 mg/kg/dayとなっており、食品安全委員会のNOEL評価値10mg/kg/dayより低い値である。 http://www.jcpa.or.jp/nouan/data/nj06d.pdf (「農薬時報別冊」平成2年11月15日発行)	【回答】 今回設定したイソプロチオランのADIは、農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会において、リスク管理機関から提出のあった資料を用いて、最新の科学的知見に基づき評価を行ったものです。 評価の結果、イヌを用いた1年間慢性毒性試験におけるNOAEL (10 mg/kg 体重/日)を根拠としてADI (0.1 mg/kg 体重/日)を設定しました。 御指摘の「環境省の化学物質の環境リスク評価 (第4巻)」に記載のADI (0.016mg/kg 体重/日)は、1977年実施のラットの2年間慢性毒性試験の40ppm (1.6 mg/kg 体重/日)をNOAELとし、安全係数100で除したものと考えられます。本試験は、GLPに準拠した試験ではなく、対照群も含めて試験中の動物の死亡率が高すぎる等から、評価に用いるには不適切と考えました。 また、イヌの2年間慢性毒性試験に関しても、GLPに準拠した試験ではなく、病理所見の観察が不十分である等、試験の信頼性が低かったため、評価には用いませんでした。 なお評価結果に関しては、関係省にも連絡し、リスク評価機関とリスク管理機関の連携に努めます。

評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第220回会合資料 (変更前)	食品安全委員会第228回会合資料 (変更後)
P 15 L 13	(1) 単回経口投与後の乳汁移行試験	(1) <u>連続</u> 投与後の乳汁移行試験①
P 15 L 14-15	乳牛(一群3頭)にイソプロチオランを50mg/kg 体重の用量で単回経口投与して乳汁中移行(残留)試験が実施された。	乳牛(一群3頭)にイソプロチオランを50mg/kg 体重の用量で <u>4週間連続</u> 経口投与して乳汁中移行(残留)試験が実施された。
P 15 L 16	単回経口投与後の乳汁中残留濃度の経時的推移は、表 11 に示されている。	<u>連続</u> 経口投与後の乳汁中残留濃度の経時的推移は、表 11 に示されている。
P 15 L 19	表 11 単回経口投与後の乳汁中残留濃度の経時的推移	表 11 <u>連続</u> 経口投与後の乳汁中残留濃度の経時的推移

※ 修正箇所は、第 228 回会合資料におけるページ数及び行数