

(案)

農薬・動物用医薬品評価書

イソプロチオラン

(第4版)

2018年6月

食品安全委員会農薬専門調査会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿.....	9
○ 要約.....	10
I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要.....	11
1. 用途.....	11
2. 有効成分の一般名.....	11
3. 化学名.....	11
4. 分子式.....	11
5. 分子量.....	11
6. 構造式.....	11
7. 開発の経緯.....	11
II. 安全性に係る試験の概要.....	13
1. 動物体内運命試験.....	13
(1) ラット.....	13
(2) 牛における薬物動態試験.....	15
2. 植物体内運命試験.....	16
(1) 水稻.....	16
(2) ひめりんご.....	17
(3) ばれいしょ.....	17
3. 土壌中運命試験.....	18
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験.....	18
(2) 好氣的土壌中運命試験.....	19
(3) 土壌吸着試験.....	19
4. 水中運命試験.....	19
(1) 加水分解試験.....	19
(2) 水中光分解試験（蒸留水及び地下水）.....	20
5. 土壌残留試験.....	20
6. 作物等残留試験.....	20
(1) 作物残留試験.....	20
(2) 魚介類における最大推定残留値.....	21
(3) 子牛における臓器中残留試験.....	21
(4) 育成牛における臓器中残留試験.....	21

(5) 乳汁移行試験①	22
(6) 乳汁移行試験②	22
(7) 乳汁移行試験③	22
(8) 推定摂取量	23
7. 一般薬理試験	23
8. 急性毒性試験	25
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	26
10. 亜急性毒性試験	26
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①	26
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)② <参考資料>	27
(3) 16週間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料>	28
(4) 16週間亜急性毒性試験(マウス)	28
(5) 90日間亜急性毒性試験(マウス) <参考資料>	28
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	29
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	29
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	29
(3) 18か月間発がん性試験(マウス)	30
12. 生殖発生毒性試験	31
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	31
(2) 3世代繁殖試験(ラット)	32
(3) 発生毒性試験(ラット)	33
(4) 発生毒性試験(ウサギ)	33
13. 遺伝毒性試験	33
III. 食品健康影響評価	35
・別紙1: 代謝物/分解物略称	45
・別紙2: 検査値等略称	46
・別紙3: 作物残留試験成績	48
・別紙4: 推定摂取量	54
・参照	55

## <審議の経緯>

### －第1版関係－

- 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 農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）
- 2007年 8月 21日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0821001号）、関係書類の接受（参照2～5）
- 2007年 8月 23日 第203回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 9月 10日 第7回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2007年 10月 19日 第29回農薬専門調査会幹事会
- 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 から2008年1月18日まで 国民からの意見・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から食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 2月 28日 第228回食品安全委員会（報告）  
（同日付で厚生労働大臣に通知）（参照6）
- 2009年 6月 4日 残留農薬基準告示（参照7）

### －第2版関係－

- 2009年 10月 30日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：稲）
- 2010年 1月 4日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0104第3号）
- 2010年 1月 5日 関係書類の接受（参照8～11）
- 2010年 1月 7日 第315回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 7月 14日 第64回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 9月 13日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 9月 16日 第348回食品安全委員会（報告）  
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照13）
- 2011年 7月 19日 残留農薬基準告示（参照14）

### －第3版関係－

- 2012年 3月 6日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：かんしょ、おうとう）
- 2012年 5月 16日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0516第11号）

- 2012年 5月 21日 関係書類の接受（参照 15～22）  
 2012年 5月 24日 第 432 回食品安全委員会（要請事項説明）  
 2012年 11月 20日 第 88 回農薬専門調査会幹事会  
 2012年 12月 4日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告  
 2012年 12月 10日 第 457 回食品安全委員会（報告）  
 （同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照 23）  
 2014年 4月 24日 残留農薬基準告示（参照 24）

－第 4 版関係－

- 2017年 12月 8日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び  
 基準値設定依頼（適用拡大：みかん）  
 2018年 3月 7日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価に  
 ついて要請（厚生労働省発生食 0307 第 8 号）、関係書類の  
 接受（参照 25～27）  
 2018年 3月 13日 第 688 回食品安全委員会（要請事項説明）  
 2018年 5月 14日 第 52 回農薬専門調査会評価第四部会  
 2018年 6月 13日 第 160 回農薬専門調査会幹事会  
 2018年 6月 26日 第 702 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常
*：2007年2月1日から	*：2009年7月9日から	*：2011年1月13日から
**：2007年4月1日から		

(2015年6月30日まで)	(2017年1月6日まで)	(2017年1月7日から)
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進	吉田 緑
三森国敏（委員長代理）	吉田 緑	山本茂貴
石井克枝	石井克枝	石井克枝

上安平冽子  
村田容常

堀口逸子  
村田容常

堀口逸子  
村田容常

**<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>**

(2008年3月31日まで)

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	

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田眞理子	藤本成明
相磯成敏	高木篤也	細川正清
赤池昭紀	玉井郁巳	堀本政夫
石井康雄	田村廣人	本間正充
泉 啓介	津田修治	松本清司
今井田克己	津田洋幸	柳井徳磨
上路雅子	長尾哲二	山崎浩史
臼井健二	中澤憲一*	山手丈至
太田敏博	永田 清	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	義澤克彦**
小澤正吾	西川秋佳	吉田 緑
川合是彰	布柴達男	若栗 忍
小林裕子	根岸友恵	
三枝順三***	根本信雄	

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009 年 4 月 28 日から

(2012 年 3 月 31 日まで)

納屋聖人 (座長)	佐々木有	平塚 明
林 真 (座長代理)	代田真理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野 哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉 啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田 清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋
川口博明	根岸友恵	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田 緑
小林裕子	八田稔久	若栗 忍
三枝順三		

\* : 2011 年 3 月 1 日まで

\*\* : 2011 年 3 月 1 日から

\*\*\* : 2011 年 6 月 23 日から

(2014 年 3 月 31 日まで)

・ 幹事会

納屋聖人 (座長)	上路雅子	松本清司
西川秋佳* (座長代理)	永田 清	山手丈至**
三枝順三 (座長代理**)	長野嘉介	吉田 緑
赤池昭紀	本間正充	

・ 評価第一部会

上路雅子 (座長)	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀 (座長代理)	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗 忍

・ 評価第二部会

吉田 緑 (座長)	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司 (座長代理)	腰岡政二	細川正清
泉 啓介	根岸友恵	本間正充

・ 評価第三部会

三枝順三 (座長)	小野 敦	永田 清
-----------	------	------

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

(2016年3月31日まで)

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



加藤美紀

中塚敏夫

與語靖洋

\* : 2015年6月30日まで

\*\* : 2015年9月30日まで

(2018年3月31日まで)

・幹事会

西川秋佳 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

浅野 哲

小野 敦

三枝順三

代田眞理子

清家伸康

中島美紀

長野嘉介

林 真

本間正充\*

與語靖洋

・評価第一部会

浅野 哲 (座長)

平塚 明 (座長代理)

堀本政夫 (座長代理)

相磯成敏

小澤正吾

桑形麻樹子

佐藤 洋

清家伸康

豊田武士

林 真

平林容子

本多一郎

森田 健

山本雅子

若栗 忍

・評価第二部会

三枝順三 (座長)

小野 敦 (座長代理)

納屋聖人 (座長代理)

腰岡政二

杉原数美

高木篤也

中島美紀

中島裕司

中山真義

根岸友恵

八田稔久

福井義浩

本間正充\*

美谷島克宏

義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳 (座長)

長野嘉介 (座長代理)

與語靖洋 (座長代理)

石井雄二

太田敏博

加藤美紀

川口博明

久野壽也

篠原厚子

代田眞理子

高橋祐次

塚原伸治

中塚敏夫

増村健一

吉田 充

\* : 2017年9月30日まで

(2018年4月1日から)

・幹事会

西川秋佳 (座長)

納屋聖人 (座長代理)

赤池昭紀

浅野 哲

小野 敦

代田眞理子

清家伸康

中島美紀

永田 清

長野嘉介

本間正充

松本清司

森田 健

與語靖洋

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

・評価第四部会

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

<第 160 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿>

上路雅子	三枝順三	林 真
------	------	-----

<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)

(2007年10月1日から2008年2月26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 真	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
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 真	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、ウシの肝疾患用剤（動物用医薬品）である「イソプロチオラン」（CAS No.50512-35-1）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（温州みかん）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット及びウシ）、植物体内運命（水稻、ひめりんご等）、作物等残留、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）、複数世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、イソプロチオラン投与による影響は主に体重（増加抑制）及び肝臓（重量増加等）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、評価に当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、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露対象物質をイソプロチオラン（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、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。

したがって、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 10 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 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

イソプロチオラン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の無毒性量 12 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響が認められない用量における骨化遅延（胸椎等）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 0.12 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた発生毒性試験及びマウスを用いた一般薬理試験の無毒性量である 50 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.5 mg/kg 体重を ARfD 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

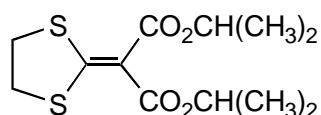
### 4. 分子式

$C_{12}H_{18}O_4S_2$

### 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、小粒菌核病菌、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認められ、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。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：みかん）がなされている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験[II. 1~4]は、イソプロチオランのジチオラン環の 4, 5 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（以下「 $^{14}\text{C}$ -イソプロチオラン」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）からイソプロチオランの濃度（mg/kg 又は  $\mu\text{g/g}$ ）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に  $^{14}\text{C}$ -イソプロチオランを 5 mg/kg 体重（以下 [1. (1)]において「低用量」という。）又は 500 mg/kg 体重（以下 [1. (1)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、血中濃度推移について検討された。

血液中及び血漿中薬物動態学的パラメータは、表 1 に示されている。

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、血液及び血漿中放射能は投与 6 時間後に  $C_{\max}$  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が認められた。高用量群では、 $T_{\max}$  が低用量群と比べ若干遅く、投与 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認められた。（参照 8）

表 1 血液中及び血漿中薬物動態学的パラメータ

性別	雄				雌				
	5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重		
投与量	5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重		
供試試料	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	
$T_{\max}$ (hr)	6	6	12	9	6	6	12	12	
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/g}$ )	2.12	3.24	133	209	2.15	3.39	161	233	
$T_{1/2}$ (日)	$\alpha$ 相	1.36	0.89	1.47	0.92	1.28	0.91	1.64	1.35
	$\beta$ 相	5.27	2.68	4.17	2.23	4.47	2.49	3.24	1.89
AUC(hr · $\mu\text{g/g}$ )	138	152	8,360	9,630	131	154	10,900	14,100	

##### b. 吸収率

排泄試験[1. (1)④]で得られた投与 168 時間後における尿（ケージ洗浄液）、呼気<sup>1</sup>及びカーカス<sup>2</sup>中の放射能の合計から、吸収率は少なくとも低用量群で 64.0%~77.6%、高用量群で 86.7%~90.6%と算出された。（参照 8）

<sup>1</sup> 分布試験における皮膚及び毛での高い濃度での検出は  $\text{CO}_2$  への代謝を反映したものであり、このことは呼気中への排泄が高いことから示唆される。したがって、吸収率の算出には呼気中排泄率も加算すべきと判断された。

<sup>2</sup> 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）。

## ② 分布

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に  $^{14}\text{C}$ -イソプロチオランを低用量又は高用量で単回経口投与し、 $T_{\max}$  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）並びに投与 24 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 時間後の組織及び臓器中放射能濃度測定には排泄試験 [1. (1) ④] のラットを用いた。

低用量群では、雌雄とも多くの組織及び臓器で、放射能濃度は投与 6 時間後に最も高かった。消化管（内容物を含む。）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  $\mu\text{g/g}$ ）。そのほかの臓器においては血漿中濃度よりも低かった。投与 168 時間後でも肝臓中濃度が最も高く、次いで腎臓中濃度が高かった。そのほかの多くの臓器において、血漿中濃度より高い傾向が認められた。また、脂肪及び皮膚における濃度は投与 6～168 時間後までほとんど変化が認められなかった。

高用量群では、雌雄ともほぼ全ての組織及び臓器の放射能濃度は投与 9 時間後に最も高かったが、雌では投与 24 時間後の肝臓、骨髄等が最も高かった。投与 9 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：327～408  $\mu\text{g/g}$ 、雌：353～465  $\mu\text{g/g}$ ）、次いで腎臓中濃度が高かった（雄：120～220  $\mu\text{g/g}$ 、雌：140～173  $\mu\text{g/g}$ ）。投与 168 時間後でも肝臓中濃度が最も高く、次いで腎臓中濃度が高かった。そのほかの多くの臓器において、血漿中濃度より高い傾向が認められた。低用量群で認められた傾向とは異なり、脂肪及び皮膚中濃度は経時的に減衰したが、骨髄中濃度は雌では投与 9 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。皮膚及び毛では雌雄ともにケラチンに取り込まれていることが確認された。（参照 8）

## ③ 代謝

排泄試験 [1. (1) ④] における投与後 72 時間の尿及び糞を用いて、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代謝物 C（モノエステル体）のグルクロン酸抱合体が検出され、5.77% $\text{TAR}$ ～19.9% $\text{TAR}$  を占めた。そのほか、代謝物 C（1.06% $\text{TAR}$ ～5.98% $\text{TAR}$ ）及び K（ビニルチオ酢酸体：2.82% $\text{TAR}$ ～7.79% $\text{TAR}$ ）が検出された。糞中における主要成分として、未変化のイソプロチオラン（0.06% $\text{TAR}$ ～6.42% $\text{TAR}$ ）並びに代謝物 B（4-ヒドロキシ体：0.19% $\text{TAR}$ ～0.57% $\text{TAR}$ ）及び C（0.19% $\text{TAR}$ ～1.29% $\text{TAR}$ ）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認められなかった。

また、肝臓中代謝物が経時的に分析され、 $T_{\max}$  時点の肝臓中代謝物として、未変化のイソプロチオラン（0.02% $\text{TAR}$ ～0.16% $\text{TAR}$ ）並びに代謝物 B（0.04% $\text{TAR}$

～0.29%TAR)、C (0.06%TAR～0.28%TAR) 及び E (ジデヒドロ体 : 0.02%TAR～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代謝物 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 位の水酸化による代謝物 B の生成及び脱水による代謝物 E の生成並びにジチオラン環の開裂による代謝物 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 D (モノスルホキシド体)、F 及び G が検出された。(参照 8)

#### ④ 排泄

SD ラット (一群雌雄各 4 匹) に <sup>14</sup>C-イソプロチオランを低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率並びにカーカス中残存率は、表 2 に示されている。

投与放射能は主に尿及び呼気中に排泄された。いず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%TAR～89.5%TAR であった。(参照 8)

表 2 投与後 168 時間の尿、糞及び呼気中排泄率並びにカーカス中残存率 (%TAR)

投与量	5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
尿	34.3	23.7	53.3	45.7
糞	13.1	23.1	6.63	10.3
呼気	31.4	30.4	29.2	33.4
ケージ洗浄液	0.21	0.41	0.08	0.11
カーカス	11.7	9.45	8.05	7.50

#### (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 50 mg/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 3 に示されている。

初回投与 30 分後に最高 0.06 µg/g が検出されたが、それ以降は検出限界値 (0.02 µg/g) 又は検出限界未満であった。



表 3 初回投与後の血清中濃度の経時的推移(μg/g)

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：0.02 μg/g

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 4 に示されている。最終投与終了当日及び 1 日後ともに検出限界未満であった。(参照 8)

表 4 連続投与後の血清中濃度の経時的推移(μg/g)

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

検出限界：0.02 μg/g

ND：不検出

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稻

出穂 1 か月後の水稻(品種:ひとめぼれ)に <sup>14</sup>C-イソプロチオランを 600 g ai/ha (最大施用量) となるように散布し、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 5 に示されている。

処理後日数にかかわらず玄米及び根の総残留放射能濃度は低く、主にもみ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。

いずれの部位においても未変化のイソプロチオランが最も多く検出され、16.4%TRR～75.5%TRR を占めた。そのほかは玄米、もみ殻及び茎葉において代謝物 B、C、D 及び E が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。また、高極性物質は、大部分が酵素(β-グルコシダーゼ)処理により 10%TRR 未満の数種類の分解物に分離された。(参照 8)

表 5 各部位における放射能濃度推移

部位	処理後経過日数(日)							
	7				28			
	玄米	もみ殻	茎葉	根	玄米	もみ殻	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

樹高約 30 cm、幹径 1~2 cm のポット植えのひめりんご（品種不明）に  $^{14}\text{C}$ -イソプロチオランを 2.27 mg ai/樹（りんごでの 360 g ai/樹相当量）の施用量で土壌処理し、また、樹高約 40 cm、幹径 3~4 cm のポット植え個体の果実に 3.14  $\mu\text{g}$  /果実及び葉に 1.57  $\mu\text{g}$ /葉の施用量で塗布処理して、植物体内運命試験が実施された。

果実及び葉（塗布処理区）における放射能分布は、表 6 に示されている。

土壌処理区では、処理後日数にかかわらず、果実における放射能濃度は低く、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 日後からごく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。

果実では、いずれの採取時期における試料も残留放射能がごく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未変化のイソプロチオラン（0.01 mg/kg 未満）、代謝物 D（0.01 mg/kg）、代謝物 C（0.01 mg/kg 未満）及び代謝物 C のグルコース抱合体（0.05 mg/kg）が検出された。

塗布処理区の果実及び葉において、代謝物 B、C、D 及び E が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 8）

表 6 ひめりんごの果実及び葉（塗布処理区）における放射能分布

	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	
総残留放射能	0.81	0.76	6.02	5.18	
イソプロチオラン	0.40(49.3)	0.20(26.6)	3.24(53.9)	2.09(40.3)	
代謝物	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

蕾をつける前（高さ：約 70 cm）のばれいしょ（品種：男爵）に、 $^{14}\text{C}$ -イソプロチオランを 7,200 g ai/ha となるように株元に添加し、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放射能分布が表 7 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 及び 0.72 mg/kg であった。未変化のイソプロチオランは 1.18 mg/kg (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、塊茎における処理 10 及び 31 日後の放射能濃度は 0.28 及び 0.15 mg/kg、未変化のイソプロチオラン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、そのほかに代謝物 B、C 及び D も少量検出された。塊茎では代謝物 B、C 及び D が検出されたが、いずれも少量であった。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、 $\beta$ -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。葉では主に代謝物 B のグルコース抱合体（0.31 mg/kg、9.7%TRR）が認められた。塊茎では、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。（参照 8）

表 7 各部位における放射能分布

	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	
総残留放射能	0.28	0.33	0.23	0.15	2.72	0.72	
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)	
代謝物	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

植物における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代謝物 C の生成、ジチオラン環の水酸化及び脱水による代謝物 B 及び E の生成、イオウの酸化による代謝物 D の生成並びに代謝物 B 及び C のグルコース抱合体の生成と考えられた。

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

蒸留水で湛水状態にした軽埴土（茨城）に  $^{14}\text{C}$ -イソプロチオランを 6 mg/kg 乾土（有効成分換算で 6,000 g ai/ha 相当）となるように添加し、25°C の暗条件下で 180 日間インキュベートする好氣的湛水土壌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た。試験終了時点で未変化のイソプロチオランは 63.1%TAR を占め、土壌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 C 及び D が検出されたが、最大で 0.9% TAR であった。ほかには分解物 B 及び E (いずれも 0.1% TAR 未満) が検出された。未変化のイソプロチオラン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)、次いでフミン (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 (試験終了時まで 0.6% TAR)。(参照 8)

## (2) 好氣的土壤中運命試験

軽埴土 (茨城) に  $^{14}\text{C}$ -イソプロチオランを 5 mg/kg 乾土となるように添加し、 $25^\circ\text{C}$  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た。試験終了時点で未変化のイソプロチオランは 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 D であった (最大 2.4% TAR)。ほかには分解物 B (0.1% TAR 以下)、C (最大 0.4% TAR) 及び E (最大 0.4% TAR) が検出された。未変化のイソプロチオランの減少に伴い、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 (最大 16.1% TAR)、次いでフミン (最大 12.6% TAR)、フミン酸 (最大 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 (試験終了時まで 10.9% TAR)。

イソプロチオランの土壤中での主要分解経路は、イオウの酸化による分解物 D の生成、イソプロピルエステルの加水分解による分解物 C の生成、ジチオラン環の水酸化による分解物 B の生成及び脱水による分解物 E の生成並びに  $\text{CO}_2$  への分解と考えられた。(参照 8)

## (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  $K_{\text{ads}}$  は 3.44~28.3、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{\text{oc}}$  は 196~2,300 であった。(参照 8)

## 4. 水中運命試験

### (1) 加水分解試験

pH 5 (フタル酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に非標識イソプロチオランをそれぞれ濃度が 1 又は 10 mg/L となるように添加後、 $25^\circ\text{C}$  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 8)

## (2) 水中光分解試験（蒸留水及び地下水）

滅菌蒸留水（pH 6.0）及び自然水（地下水：大阪、pH 7.8、滅菌）に  $^{14}\text{C}$ -イソプロチオランを 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：621 W/m<sup>2</sup>、測定波長：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は認められず、6 日後（東京、春の太陽光換算で 37.7 日）にはそれぞれ 104% TAR 及び 95.1% TAR が残存し、推定半減期の算出は不可能であった。（参照 8）

## 5. 土壌残留試験

火山灰土・埴壤土（三重）、沖積土・埴壤土（兵庫）、火山灰土・壤土（茨城）、洪積土・埴壤土（大阪）、洪積土・埴土（岩手）、沖積土・埴土（愛媛）、洪積土・砂壤土（福島・愛知）及び火山灰土・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土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

推定半減期は、表 8 に示されている。（参照 8）

表 8 土壌残留試験成績

試験		濃度*	土壌	推定半減期(日)
				イソプロチオラン
容器内試験	湛水状態	5 mg/kg	火山灰土・埴壤土	160
			沖積土・埴壤土	138
	畑水分状態	18 mg/kg	火山灰土・壤土	104
			洪積土・埴壤土	52
ほ場試験	水田	4,800 <sup>G</sup> g ai/ha	洪積土・埴土	76
			沖積土・埴土	27
	畑地	7,200 <sup>WP</sup> g ai/ha	洪積土・砂壤土	40
			火山灰土・軽埴土	1
		18,000 <sup>WP</sup> g ai/ha	火山灰土・壤土	178
			沖積土・砂壤土	264

\*：容器内試験では純品、ほ場試験では G：粒剤又は WP：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大残留値は、最終散布 30 日後に収穫した稲わらにおける 32.3 mg/kg であった。可食部における最大残留値は、最終散布 20 日後に収穫した温州みかん（果皮）の 4.28 mg/kg であった。（参照 8、16、22、26、27）

## (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 PEC 及び 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 µg/L、BCF は 52 (計算値)、魚介類における最大推定残留値は 2.52 mg/kg であった。(参照 3)

## (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 及び 150 mg/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 9 に示されている。

最終投与 7 日後には、150 mg/kg (3 倍量) 投与群の肝臓及び脂肪で 0.04~0.10 µg/g が検出されたのみで、そのほかは検出限界未満となった。(参照 4)

表 9 臓器・組織及び血清中残留濃度の経時的推移 (子牛) (µg/g)

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	ND	ND	ND	ND
	肝臓	0.28	0.16	0.05	0.08	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	ND	ND
	腎臓	0.14	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	ND	ND	ND	ND
	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	ND	ND
	血清	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	ND	ND	ND	ND
150 (3 倍量)	筋肉	0.20	0.14	0.03	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	ND	ND
	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	ND	ND	ND	ND

検出限界：0.02 µg/g

ND：不検出

(対照群は全て検出限界未満)

## (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 50 mg/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：0.02 µg/g) となった。(参照 4)

### (5) 乳汁移行試験①

乳牛（一群 3 頭）にイソプロチオランを 50 mg/kg 体重の用量で 4 週間連続経口投与して乳汁移行（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 10 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 4）

表 10 連続経口投与後の乳汁中残留濃度の経時的推移 (µg/g)

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：0.02 µg/g

### (6) 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（定量限界：0.001 µg/g）であった。（参照 8）

### (7) 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 11 に示されている。50 mg/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、100 mg/kg 投与群では最終投与 48 時間後以降は検出限界未満となった。（参照 4）

表 11 連続経口投与後の乳汁中残留濃度の経時的推移 (µg/g)

投与量	個体 No.	経過時間(時間)					
		最終投与直前	6	12	18	24	48
50 mg/kg	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 mg/kg	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：0.02 µg/g

4\*及び6\*の試験は(5)と同一試験場で実施

## (8) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験の分析値及び魚介類における最大推定残留値を用いて、イソプロチオランを暴露評価対象物質として食品中から摂取される推定摂取量が表 12 に示されている（別紙 4）。

なお、本推定摂取量の算定は、登録又は申請された使用方法からイソプロチオランが最大の残留を示す使用条件で、全ての作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表 12 食品中から摂取されるイソプロチオランの推定摂取量

	国民平均 (体重:55.1 kg)	小児(1~6 歳) (体重:16.5 kg)	妊婦 (体重:58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (体重:56.1 kg)
推定摂取量 ( $\mu\text{g}$ /人/日)	816	403	507	928

## 7. 一般薬理試験

マウス、カエル、モルモット、ラット及びウサギ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 8）

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)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ddN マウス	雄 10	0, 50, 100, 200, 400, 800 (経口)	50	100	100 mg/kg 体重以上で自発運動の低下、敏捷性の低下、刺激への反応性低下(400 mg/kg 体重以上の群では投与後 10~20 分)
	一般状態	カエル	4	0, 33.3 (胸リンパ腔)	—	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	100 mg/kg 体重で投与後 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	400 mg/kg 体重で体温低下(投与後 60 分以降に有意な低下)



試験の種類	動物種	動物数 匹/群*	投与量** (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
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 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	雄	(経口)	—	ED <sub>50</sub> : 352		
筋弛緩 (斜面法)	ddN マウス	雄	(経口)	—	ED <sub>50</sub> : 407		
正向反射	ddN マウス	雄	(経口)	—	ED <sub>50</sub> : >800		
自律神経系	摘出腸管	モルモット	雄 1	0、10 <sup>-6</sup> 、10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> 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	雌 1	0、10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	—	
	摘出輸精管	モルモット	雄 1	0、10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	—	
呼吸循環器系	血圧・ 呼吸	ウサギ	雄 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 (経口)	—	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。

— : 最大無作用量又は最小作用量が設定できなかった。

\* : 性別、匹数不明な場合は記載せず

\*\* : 経口投与の試験においては、イソプロクロラン原体をオリーブ油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。胸リンパ腔投与の試験においては、5%アルコール水溶液に懸濁して投与した。

## 8. 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 8、16～18）

表 14 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (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	雄：593、741、889、1,333、2,000、3,000 mg/kg 体重 雌：593、889、1,333、1,667、2,000、3,000、4,500 mg/kg 体重 眼出血、尿失禁、鼻汁、流涎、下痢（投与数時間後、発現用量不明）、死亡前に後肢の痙攣 雄：741 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：889 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌 3 匹		300～2,000 <sup>1)</sup>	雌：300、2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重で自発運動低下（投与 4 時間後）、腹臥、蒼白（投与 2 日後） 2,000 mg/kg 体重で死亡例
	dd マウス 雌雄各 10 匹	1,350	1,520	雄：593、741、889、1,333、1,667、2,000 mg/kg 体重 雌：593、889、1,333、2,000、3,000、4,500 mg/kg 体重 593 mg/kg 体重以上で身体の動揺、よろめき歩行、動作緩慢、発汗、流涎、流涙、鼻汁（投与数時間後）、高用量で角膜の白濁、死亡例の一部で後肢の強直性痙攣 雄：741 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：889 mg/kg 体重以上で死亡例
	ゴールデンハムスター 雄 10 匹	4,220		雄：2,700、3,645、4,921、6,643、8,968 mg/kg 体重 失調性歩行、自発運動減少、流涎、流涙、尿失禁、正向反射の消失（発生時期及び発現用量不明） 3,650 mg/kg 体重以上で死亡例
	日本白色種ウサギ 雄 10 匹	6,150		雄：4,986、6,726、9,080 mg/kg 体重 摂餌量減少、運動失調、横臥（発生時期及び発現用量不明） 6,730 mg/kg 体重以上で死亡例

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経皮	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
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	dd マウス 雌雄各 10 匹	>10,300	>10,300	症状及び死亡例なし
腹腔内	ドンリュウラット 雌雄各 10 匹	480	640	鼻汁、流涎、尿失禁、高用量群の数例に眼出血 雌雄：400 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス 雌雄各 10 匹	440	600	発汗、動作緩慢、鼻汁、流涎、尿失禁、高用量群の数例で狂暴化 雄：333 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
	ゴールデンハムスター 雄 15 匹	1,310		症状なし 1,300 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	虚脱状態、軽度の流涎及び流涙 雄：5,000 mg/kg 体重で 1 例死亡 雌：死亡例なし
	dd マウス 雌雄各 10 又は 20 匹	>5,000	>5,000	歩行不調、虚脱状態、流涎、流涙、角膜白濁 雌雄：3,000 mg/kg 体重以上で死亡例(死亡率は各投与群 30%以下)
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		体重減少、自発運動の減少、鼻汁、立毛等、筋弛緩、チアノーゼ、流涎ラッセル音、死亡例なし
		>2.77	>2.77	

/: データなし

D: 毒性等級法により評価

## 9. 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。皮膚に対して中等度の刺激性が認められ、眼に対してごく軽度の刺激性が認められた。

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、皮膚感作性が認められた。(参照 8、16、19～21)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

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: 平均検体摂取量は表 15 参照) 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 16 に示されている。

表 15 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	300 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.4	20.5	201
	雌	4.0	23.4	223

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で肝及び腎比重量<sup>3</sup>増加並びに GGT 増加、3,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加、GGT 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 8)

表 16 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 4 日以降)及び摂餌量減少(投与 4 日以降)<sup>a</sup></li> <li>・ALT、AST<sup>b</sup> 上昇</li> <li>・TP、Alb、T. Chol、カルシウム増加</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 4 日以降)及び摂餌量減少(投与 4 日以降)<sup>a</sup></li> <li>・RBC、Hb、Ht 減少、網状赤血球数増加</li> <li>・PT 短縮、APTT 延長</li> <li>・GGT、T. Chol 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腎比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・脾ヘモジデリン沈着増加</li> </ul>
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・GGT 増加</li> <li>・肝及び腎比重量増加</li> </ul>	300 ppm 以下毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

a: 投与初期に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、摂餌忌避の可能性が考えられることから ARfD のエンドポイントとしなかった。

b: 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

## (2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）② <参考資料<sup>4</sup>>

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：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	100 ppm	400 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.4	5.9	22.9	61.4	254
	雌	2.8	6.8	26.5	67.9	266

本試験において、4,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加量抑制、摂餌量減少並び

<sup>3</sup> 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。

<sup>4</sup> 詳細が不明であり、より実施年が新しい試験が実施されていることから参考資料とした。

に肝絶対及び比重量の増加が認められた。(参照 8)

### (3) 16 週間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料<sup>5</sup>>

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 : 平均検体摂取量は表 18 参照) 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。

表 18 16 週間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	300 ppm	900 ppm	2,700 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.17	5.92	17.3	53.0	158
	雌	0.69	7.27	21.6	61.7	182

本試験において、2,700 ppm 投与群の雄で肝絶対及び比重量の増加、雌で体重増加抑制及び肝比重量増加が認められた。(参照 8)

### (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 : 平均検体摂取量は表 19 参照) 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。

表 19 16 週間亜急性毒性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	300 ppm	900 ppm	2,700 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.32	14.8	48.0	132	472
	雌	2.81	14.3	47.2	140	444

本試験において、2,700 ppm 投与群の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 8)

### (5) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考資料<sup>6</sup>>

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 : 平均検体摂取量は表 20 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

<sup>5</sup> 詳細が不明であり、より実施年が新しい試験が実施されていることから参考資料とした。

<sup>6</sup> 試験中に動物の逃亡があり、信頼性に欠けることから参考資料とした。

表 20 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		40 ppm	100 ppm	400 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.5	13.2	53.9	145	581
	雌	6.3	16.3	66.6	177	738

本試験において、4,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対重量の増加が認められた。  
(参照 8)

## 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### (1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：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/日投与群の雌雄で ALP 上昇が、同群の雄で肝比重量増加、雌で体重増加抑制（投与 0～52 週の増加量）、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 8）

### (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット [主群：一群雌雄各 50 匹、中間と殺群：雌雄各 10 匹（26、52 及び 78 週に 10 匹ずつ中間と殺）]を用いた混餌（原体：0、50、300 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 21 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		50 ppm	300 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.82	10.9	115
	雌	2.06	12.6	139

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に、皮膚角化棘細胞腫の発生頻度は表 23 に示されている。

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(16.3%)、背景データ (0%～6.8%) よりも高かった。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で T. Chol 増加、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。（参照 8）

表 22 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1 週以降)、摂餌量(投与 1 週以降)及び食餌効率減少</li> <li>・T. Chol 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・腎比重量増加</li> <li>・変異肝細胞巢(好酸性細胞)</li> <li>・小葉周辺性肝細胞脂肪化</li> <li>・肝海綿状変性</li> <li>・肝細胞質内好酸性封入体</li> <li>・脾褐色色素沈着増加</li> <li>・肺泡沫細胞集簇</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 1 週以降)、摂餌量(投与 1 週以降)及び食餌効率減少</li> <li>・RBC 減少</li> <li>・MCV、MCH、PLT 増加</li> <li>・T. Chol、BUN 増加</li> <li>・Glu 減少</li> <li>・肝及び腎比重量増加</li> <li>・変異肝細胞巢(好酸性細胞)</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・脾褐色色素沈着増加</li> <li>・胸腺上皮性細網細胞過形成</li> </ul>
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 23 皮膚角化棘細胞腫の発生頻度（全動物）

臓器	用量群(ppm)	雄				雌			
		0	50	300	3,000	0	50	300	3,000
	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
皮膚	角化棘細胞腫	3	4	2	↑13	0	1	0	0

\* 全て良性腫瘍 ↑: p < 0.01 (Fisher の直接確率計算法)

### (3) 18 か月間発がん性試験（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：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 24 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	20.0	104	501
	雌	18.2	95.6	558

各投与群で認められた毒性所見は、表 25 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 投与群の雌で小葉周辺性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 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 8）

表 25 18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 摂餌量(投与 1 週以降)及び食餌効率減少</li> <li>・ 肝及び副腎比重量増加</li> <li>・ 全身性アミロイド沈着</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞脂肪化減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)、摂餌量(投与 1 週以降)及び食餌効率減少</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 全身性アミロイド沈着</li> <li>・ 小葉周辺性肝細胞肥大</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 12 週以降)<sup>a</sup></li> <li>・ 小葉周辺性肝細胞肥大</li> </ul>	1,000 ppm 以下毒性所見なし
200 ppm	毒性所見なし	

<sup>a</sup> : 5,000 ppm 投与群では投与 1 週以降に認められた。

## 1 2. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 26 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	3,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.9	19.7	196
		雌	2.5	25.0	242
	F <sub>1</sub> 世代	雄	2.3	22.3	235
		雌	2.7	27.6	276

各投与群で認められた毒性所見はそれぞれ表 27 に示されている。

本試験において、親動物では 3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 300 ppm（P 雄：19.7 mg/kg 体重/日、P 雌：25.0 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：22.3 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：27.6 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 8）



表 27 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親 P、児：F <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・肝絶対及び比重重量増加</li> <li>・脾比重重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・肝絶対及び比重重量増加</li> <li>・胸腺、卵巣及び子宮絶対及び比重重量減少</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・胸腺皮質萎縮</li> <li>・卵巣萎縮</li> <li>・子宮内膜及び筋層萎縮</li> <li>・脾ヘモジデリン沈着<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・肝及び脾絶対及び比重重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・肝絶対及び比重重量増加</li> <li>・胸腺絶対及び比重重量減少</li> <li>・脾比重重量増加</li> <li>・卵巣及び子宮絶対重量減少</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・胸腺皮質萎縮</li> <li>・子宮内膜及び筋層萎縮</li> <li>・脾ヘモジデリン沈着<sup>a</sup></li> <li>・脾髄外造血亢進</li> </ul>
	300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・子宮絶対及び比重重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・眼瞼開裂遅延</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・眼瞼開裂遅延</li> <li>・子宮絶対及び比重重量減少</li> </ul>
	300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

a : ヘモジデリンについて鉄染色で確認

## (2) 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：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 28 3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	300 ppm	3,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	2.0	19.2	193
		雌	1.4	16.1	161
	F <sub>1</sub> 世代	雄	2.4	24.5	259
		雌	2.5	25.6	283
	F <sub>2</sub> 世代	雄	2.5	23.5	253
		雌	2.6	27.1	319

本試験において、親動物では 3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制が、児

動物では 3,000 ppm 投与群の F<sub>2</sub> 児動物雌及び F<sub>3</sub> 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で雌雄とも 300 ppm (P 雄 : 19.2 mg/kg 体重/日、P 雌 16.1 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 24.5 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 25.6 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄 : 23.5 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 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 8)

### (3) 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。

母動物では、200 mg/kg 体重/日投与群で体重減少 (妊娠 7 及び 8 日) /体重増加抑制が認められた。

胎児では、50 mg/kg 体重/日以上投与群で胸椎等の軽微な骨化遅延が認められ、50 mg/kg 体重/日投与群における発生頻度は低かったが、用量相関性があり検体投与の影響と考えられた。この変化は母動物に毒性影響が認められない用量においても認められ、胎児の体重には影響が認められなかったことを考慮すると、単回投与により生ずる可能性のある影響として否定できないと考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物で 50 mg/kg 体重/日、胎児で 12 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 8)

### (4) 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。

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 (妊娠 7 日以降) が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で 80 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 400 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 8)

## 1 3. 遺伝毒性試験

イソプロチオランの細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験並びに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復帰突然変異試験及び小核試験が実施された。

結果は、表 29 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ので、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 8)

表 29 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)	20 ~ 2,000 µg/ ディスク (+/-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)	1 ~ 5,000 µg/ プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1.6 ~ 1,000 µg/ プレート (-S9) 8~5,000 µg/プレート(+S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	10~40 µg/mL(+/-S9) (3 時間処理)	陰性
宿主 経路	復帰突然変異試験	ICRマウス(一群雄6匹) <i>S. typhimurium</i> (G46株)	100、300 mg/kg 体重(24 時 間間隔で 2 回強制経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ddY マウス (一群雄 6 匹)	150、300、600 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与) (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

### 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。なお、今回、作物残留試験（温州みかん）の成績等が新たに提出された。

<sup>14</sup>C で標識したイソプロチオランの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 12 時間後に C<sub>max</sub> に達した。組織内では T<sub>max</sub> 付近で、肝臓、腎臓等で比較的高濃度に認められた。吸収率は少なくとも 64.0%~90.6% と算出された。投与後 168 時間で 77.6% TAR 以上が排泄され、主に尿及び呼気中に排泄された。尿中における主要成分として、代謝物 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未変化のイソプロチオラン並びに代謝物 B 及び C が検出された。T<sub>max</sub> 時点の肝臓における主要成分として、未変化のイソプロチオラン並びに代謝物 B、C 及び E が検出された。

<sup>14</sup>C で標識したイソプロチオランを用いた植物体内運命試験の結果、代謝物として B、C、C のグルコース抱合体、D 及び E が認められたが、いずれも可食部又は家畜の飼料として利用される部位では 10% TRR 未満であった。

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大残留値は稲わらにおける 32.3 mg/kg であった。可食部における最大残留値は、温州みかん（果皮）の 4.28 mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留値は、2.52 mg/kg であった。また、牛における残留試験の結果、50 mg/kg 体重の投与において、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（0.02 µg/g）未満となった。

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体重（増加抑制）及び肝臓（重量増加等）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かっ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、評価に当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、農産物、畜産物及び魚介類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 30 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 31 に示されている。

食品安全委員会農薬専門調査会は、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 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。

したがって、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 10 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 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

イソプロチオラン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の無毒性量 12 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響がみられない用量における骨化遅延 (胸椎等) 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 0.12 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた発生毒性試験及びマウスを用いた一般薬理試験の無毒性量である 50 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.5 mg/kg 体重を ARfD 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

ARfD	0.5 mg/kg 体重
※一般の集団	
(ARfD 設定根拠資料①)	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
(ARfD 設定根拠資料②)	一般薬理試験
(動物種)	マウス
(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 0.12 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)	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)	12 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<参考>

<JMPR、2017 年>

ADI	0.1 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)	10.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験はサポータティブなデータとされた。)

ARfD 設定の必要なし

<EFSA、2012 年>

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料①)	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)	11 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(ADI 設定根拠資料②)	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
(無毒性量)	10 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	0.12 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	発生毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	妊娠 6～19 日
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	12 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

(参照 29、30)

表 30 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			
			JMPR	EFSA	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、50、300、3,000 ppm 雄：0、3.4、20.5、201 雌：0、4.0、23.4、223	3.4  肝及び腎比重量増加、 GGT 増加	3.5  雄：肝及び腎比重量増 加、GGT 増加 雌：肝絶対重量増加	雄：3.4 雌：23.4  雄：肝及び腎比重量増 加、GGT 増加 雌：肝絶対及び比重量 増加、GGT 増加等	雄：3.4 雌：4.0  雄：肝及び腎比重量増 加等 雌：肝絶対重量増加
	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、2.07、12.6、139	10.9  雄：体重増加抑制、肝 及び腎比重量増加 雌：体重増加抑制、 BUN 増加、肝及び腎 比重量増加 (雄で皮膚角化棘細胞 腫増加)	11  体重増加抑制、肝毒性 (皮膚角化棘細胞腫増加)	雄：10.9 雌：12.6  雌雄：T.Chol 増加、体 重増加抑制等 (雄で皮膚角化棘細胞腫 増加)	雄：1.82 雌：12.6  雄：T.Chol 増加 雌：体重増加抑制等 (雄で皮膚角化棘細胞腫 増加)
	2 世代 繁殖試験	0、30、300、3,000 ppm P 雄：0、1.9、19.7、196 P 雌：0、2.5、25.0、242 F1 雄：0、2.3、22.3、 235 F1 雌：0、2.7、27.6、 276	親動物：19.7 児動物：22.3  親動物：体重増加抑制 及び摂餌量減少 児動物：性成熟遅延、 眼瞼開裂遅延等	/	親動物及び児動物 P 雄：19.7 P 雌：25.0 F1 雄：22.3 F1 雌：27.6  親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物 雌雄：体重増加抑制等	親動物及び児動物 P 雄：19.7 P 雌：25.0 F1 雄：22.3 F1 雌：27.6  親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物 雌雄：体重増加抑制等



動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			
			JMPR	EFSA	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
			(繁殖能に対する影響は認められない)		(繁殖能に対する影響は認められない)	(繁殖能に対する影響は認められない)
	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 <sub>1</sub> 雄:0、2.4、24.5、259 F <sub>1</sub> 雌:0、2.5、25.6、283 F <sub>2</sub> 雄:0、2.5、23.5、253 F <sub>2</sub> 雌:0、2.6、27.1、319	親動物:20 児動物:20  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)	親動物:16 児動物:16  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)	親動物及び児動物 P雄:19.2 P雌:16.1 F <sub>1</sub> 雄:24.5 F <sub>1</sub> 雌:25.6 F <sub>2</sub> 雄:23.5 F <sub>2</sub> 雌:27.1  親動物 雌雄: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)	親動物及び児動物 P雄:19.2 P雌:16.1 F <sub>1</sub> 雄:24.5 F <sub>1</sub> 雌:25.6 F <sub>2</sub> 雄:23.5 F <sub>2</sub> 雌:27.1  親動物 雌雄: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 及び摂餌量減少 胎児:胸椎椎体骨化遅延、 頸椎椎体骨化数及び総椎体骨化数減少 (催奇形性は認められない)	母動物:50 胎児:12  母動物:体重増加抑制 胎児:骨格異常 (催奇形性は認められない)	母動物:50 胎児:12  母動物:体重増加抑制 胎児:軽微な骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物:50 胎児:12  母動物:体重増加抑制 胎児:軽微な骨化遅延 (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			
			JMPR	EFSA	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
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	140  卵巣重量減少	47  卵巣重量減少	雄：132 雌：140  雌雄：肝絶対及び比重量増加	雄：132 雌：47  雄：肝絶対及び比重量増加 雌：卵巣絶対重量減少
	18 か月 間発がん 性試験	0、200、1,000、5,000 ppm ----- 雄：0、20.0、104、501 雌：0、18.2、95.6、558	95.6  雄：体重減少 (発がん性は認められない)	20  体重増加抑制 (発がん性は認められない)	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)	雄：－ 雌：95.6  雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制、摂餌量減少等 (発がん性は認められない)
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 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)	母動物：80 胎児：－  母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	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)	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)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>			
			JMPR	EFSA	食品安全委員会 農薬専門調査会	参考 (農薬抄録)
イヌ	1年間慢性毒性試験	0、2、10、50	10  雄：ALP 増加、肝比 重量増加 雌：体重増加量減少、 ALP 増加、甲状腺/副 甲状腺絶対及び比重 量増加	10  肝及び甲状腺重量増加、 体重増加抑制	雌雄：10  雌雄：ALP 増加等	雌雄：10  雌雄：ALP 増加等
ADI			NOAEL：10.9 ADI：0.1 SF：100	①NOAEL：11 ADI：0.1 SF：100 ②NOAEL：10 ADI：0.1 SF：100	NOAEL：10 ADI：0.1 SF：100	NOAEL：10 ADI：0.1 SF：100
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	①ラット2年間慢性毒 性/発がん性併合試験 ②イヌ1年間慢性毒性 試験	イヌ1年間慢性毒性試 験	イヌ1年間慢性毒性試 験

－：無毒性量を設定できず。

ADI：一日摂取許容量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

<sup>1)</sup>：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。

表 31-1 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 <sup>1)</sup> (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雌：300、2,000	雌：300 雄：自発運動低下等
	発生毒性試験	0、12、50、200	母動物：50 母動物：体重増加抑制
マウス	一般薬理試験 (一般症状)	雄：0、50、100、200、 400、800	雄：50 雄：自発運動低下等
	一般薬理試験 (体温)	雄：200、400	雄：200 雄：体温低下
	急性毒性試験	雄：593、741、889、 1,333、1,667、2,000 雌：593、889、1333、 2,000、3,000、4,500	雌雄：－ 雌雄：よろめき歩行等
ARfD			NOAEL：50 SF：100 ARfD：0.5
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験 マウス一般薬理試験

ARfD：急性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

－：無毒性量は設定されなかった。

表 31-2 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/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 <sup>1)</sup> (mg/kg 体重/日)
ラット	発生毒性試験	0、12、50、200	胎児：12 胎児：骨化遅延(胸椎等)
ARfD			NOAEL：12 SF：100 ARfD：0.12
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ARfD：急性参照用量

<sup>1)</sup>：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	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
AH	アニリンヒドロキシラーゼ
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)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高濃度
Cre	クレアチニン
ED <sub>50</sub>	50%有効量
EFSA	欧州食品安全機関
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ(γ-GTP)]
Glu	グルコース(血糖)
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
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
NADM	パラニトロソアニソールの脱メチル化活性
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 <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与(処理)放射能

T. Chol	総コレステロール
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能



<別紙 3 : 作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イソプロチオラン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1971年度	1	4,800 <sup>G</sup>	1	64	0.008	0.008	0.007	0.007
			2	64	0.024	0.023	0.025	0.023
	1		2	71	0.012	0.012	0.008	0.008
			2	78	0.013	0.012	0.011	0.010
水稲 (玄米) 1971年度	1	6,000 <sup>G</sup>	2	71 78	0.009 0.008	0.008 0.007	0.006 0.005	0.005 0.005
水稲 (玄米) 1971年度	1	400~720 <sup>EC</sup>	2	44	0.32	0.27	0.44	0.36
	1		2	43	0.35	0.33	0.39	0.34
水稲 (玄米) 1975年度	1	3,600 <sup>G</sup>	2	28	0.122	0.121	0.21	0.20
				44	0.255	0.250	0.50	0.48
1	2		28	6.30	6.30	10.5	10.0	
			44	7.66	7.34	21.8	20.4	
水稲 (玄米) 1975年度	1	3,600 <sup>G</sup> + 6,000 <sup>G</sup>	2	30	0.027	0.024	0.05	0.04
45	0.028			0.026	0.06	0.06		
水稲 (稲わら) 1975年度	1	400 <sup>EC</sup>	2	30	6.01	5.90	20.0	19.8
45	17.5			16.2	27.0	24.5		
水稲 (玄米) 1975年度	1	400 <sup>EC</sup>	2	41	0.021	0.020	0.02	0.02
	1			2	48	0.090	0.088	0.14
1	2		41	1.64	1.44	0.06	0.04	
			48	0.05	0.04	0.26	0.20	
水稲 (玄米) 1975年度	1	400 <sup>EC</sup> + 600 <sup>EC</sup>	2	54	0.038	0.030	0.02	0.02
	1			2	48	0.215	0.205	0.25
1	2		54	0.02	0.02	0.63	0.54	
			48	0.16	0.14	0.38	0.32	
水稲 (玄米) 1977年度	1	600 <sup>EC</sup>	1	56	0.018	0.018	<0.03	<0.03
水稲 (稲わら) 1977年度	1		1	56	0.12	0.12	0.29	0.27

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					イソプロチオラン				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲 (玄米) 1977年度	1	720 <sup>EC</sup>	1	20	1.34	1.34	1.80	1.78	
				28	0.42	0.42	0.38	0.37	
				40	0.44	0.44	0.44	0.44	
				50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		1	20	1.81	1.80	1.35	1.34	
				30	1.65	1.63	1.25	1.22	
				40	0.10	0.10	0.05	0.05	
				50	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
水稲 (稲わら) 1977年度	1	720 <sup>EC</sup>	1	20	/	/	7.00	6.99	
				28	/	/	1.72	1.71	
				40	/	/	0.47	0.46	
				50	/	/	0.15	0.15	
				60	/	/	0.16	0.16	
	1		1	20	/	/	2.34	2.32	
				30	/	/	1.82	1.81	
				40	/	/	0.23	0.22	
				50	/	/	0.64	0.64	
				60	/	/	0.31	0.30	
水稲 (玄米) 1991年度	1	6,000 <sup>G</sup> + 1,000 <sup>DL</sup> ×2	3	14	/	/	0.78	0.74	
	1		3	14	/	/	0.12	0.12	
	水稲 (稲わら) 1991年度		1	3	14	/	/	8.8	8.8
			1	3	14	/	/	10.4	9.2
水稲 (玄米) 1991年度	1	6,000 <sup>G</sup> ×2 + 1,000 <sup>DL</sup>	3	42	/	/	0.44	0.42	
	1		3	41	/	/	0.41	0.34	
	水稲 (稲わら) 1991年度		1	3	42	/	/	4.0	3.8
			1	3	41	/	/	8.0	8.0
水稲 (玄米) 1991年度	1	6,000 <sup>G</sup> ×2 + 600 <sup>EC</sup>	3	42	/	/	0.98	0.94	
	1		3	41	/	/	0.42	0.42	
	水稲 (稲わら) 1991年度		1	3	42	/	/	4.2	4.1
			1	3	41	/	/	5.2	4.3
水稲 (玄米) 1991年度	1	6,000 <sup>G</sup> + 600 <sup>EC</sup> ×2	3	14	/	/	0.22	0.19	
水稲 (稲わら) 1991年度	1		3	14	/	/	6.6	5.7	

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					イソプロチオラン				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲 (玄米) 2007年度	1	9 <sup>G</sup> /箱 + 6,000 <sup>G</sup> ×2	3	30	0.02	0.02	0.02	0.02	
	60			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
1	3		30	0.34	0.33	0.24	0.23		
			45	0.29	0.29	0.24	0.24		
水稲 (稲わら) 2007年度	1		9 <sup>G</sup> /箱 + 6,000 <sup>G</sup> ×2	3	30	0.61	0.58	0.41	0.40
	60				0.27	0.26	0.20	0.20	
1	3			30	28.6	27.4	32.3	31.2	
				45	14.9	14.2	8.54	8.47	
水稲 (玄米) 2007年度	1	9 <sup>G</sup> /箱 + 600 <sup>EC</sup> ×2		3	14	1.54	0.64	1.09	1.06
	30				0.62	0.61	0.52	0.52	
1	3			60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				14	1.47	1.46	1.25	1.22	
水稲 (稲わら) 2007年度	1		9 <sup>G</sup> /箱 + 600 <sup>EC</sup> ×2	3	30	3.55	3.54	2.95	2.90
	60				0.05	0.05	0.05	0.04	
1	3			14	5.98	5.72	5.70	5.56	
				30	1.08	1.05	1.00	0.98	
水稲 (玄米) 2007年度	1	9 <sup>G</sup> /箱 + 1,000 <sup>DL</sup> ×2		3	60	0.24	0.23	0.16	0.16
	14				5.78	5.57	4.02	3.90	
1	3			30	4.94	4.82	4.33	4.25	
				60	1.40	1.34	1.11	1.11	
水稲 (玄米) 2007年度	1		9 <sup>G</sup> /箱 + 1,000 <sup>DL</sup> ×2	3	14	1.59	1.56	1.56	1.54
	30				0.61	0.61	0.69	0.68	
1	3			60	0.11	0.10	0.12	0.12	
				14	2.33	2.30	1.61	1.60	
水稲 (稲わら) 2007年度	1	9 <sup>G</sup> /箱 + 1,000 <sup>DL</sup> ×2		3	30	2.50	2.45	1.53	1.47
	60				0.06	0.06	0.05	0.05	
1	3			14	8.94	8.90	13.2	12.9	
				30	3.80	3.78	3.06	2.99	
水稲 (玄米) 2007年度	1		9 <sup>G</sup> /箱 + 6,000 <sup>G</sup> + 600 <sup>EC</sup>	3	60	1.27	1.27	1.79	1.78
	14				28.4	27.6	19.7	19.2	
1	3			30	5.88	5.76	9.05	8.96	
				60	1.94	1.89	2.20	2.18	
水稲 (稲わら) 2007年度	1	9 <sup>G</sup> /箱 + 6,000 <sup>G</sup> + 600 <sup>EC</sup>		3	14	0.90	0.89	0.54	0.43
	1				3	14	1.58	1.56	2.81
1	3			14	6.84	6.78	3.27	2.81	
				1	3	14	19.3	19.0	15.1

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					イソプロチオラン				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲 (玄米) 2007年度	1	9G/箱 + 600 <sup>EC</sup> + 6,000 <sup>G</sup>	3	38	0.29	0.29	0.19	0.16	
	1			59	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
水稲 (稲わら) 2007年度	1		3	38	1.16	1.14	1.38	1.37	
	1			60	0.11	0.11	0.19	0.16	
水稲 (稲わら) 2007年度	1		3	38	1.24	1.20	0.64	0.64	
	1			59	0.46	0.46	0.13	0.12	
水稲 (玄米) 2007年度	1	3	38	7.22	7.08	3.68	3.02		
	1		60	12.9	12.4	4.05	3.34		
水稲 (玄米) 2007年度	1	9G/箱 + 6,000 <sup>G</sup> + 1,000 <sup>DL</sup>	3	14	0.74	0.74	0.20	0.20	
	1			14	0.84	0.82	0.32	0.32	
水稲 (稲わら) 2007年度	1		3	14	11.8	11.4	5.59	5.15	
	1			14	26.8	25.9	8.77	8.66	
水稲 (玄米) 2007年度	1		9G/箱 + 1,000 <sup>DL</sup> + 6,000 <sup>G</sup>	3	33	0.62	0.60	0.19	0.18
	1				59	0.09	0.09	0.04	0.04
水稲 (稲わら) 2007年度	1	3		38	1.35	1.34	0.57	0.46	
	1			59	0.14	0.14	0.09	0.09	
水稲 (稲わら) 2007年度	1	3		33	15.4	14.9	5.53	5.30	
	1			59	3.15	3.14	2.22	2.09	
水稲 (玄米) 2007年度	1	9G/箱 + 4,050 <sup>WP</sup> ×2	3	14	0.11	0.11			
	1			27	0.33	0.32			
水稲 (稲わら) 2007年度	1		3	14	0.13	0.13			
	1			27	0.03	0.03			
水稲 (玄米) 2007年度	1		9G/箱 + 4,050 <sup>WP</sup> ×2	3	56	0.02	0.02		
	1				14	3.19	3.19		
水稲 (稲わら) 2007年度	1	3		27	7.83	7.61			
	1			58	0.38	0.38			
水稲 (玄米) 2007年度	1	9G/箱 + 333 <sup>EC</sup> ×2		3	14	6.53	6.45		
	1				27	0.92	0.90		
水稲 (稲わら) 2007年度	1		3	56	0.41	0.40			
	1			14			0.27	0.27	
水稲 (玄米) 2007年度	1		9G/箱 + 572 <sup>EC</sup> ×2	3	13			0.90	0.89
	1				14			0.61	0.60
水稲 (玄米) 2007年度	1	9G/箱 + 568 <sup>EC</sup> ×2		3	13			1.28	1.27
	1				14			1.16	1.16
水稲 (稲わら) 2007年度	1			3	13			2.22	2.16
	1				14				

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イソプロチオラン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (稲わら) 2016年度	1	9 <sup>G</sup> /箱 + 572 <sup>EC</sup> ×2	3	14			1.24	1.24
水稲 (稲わら) 2016年度	1	9 <sup>G</sup> /箱 + 568 <sup>EC</sup> ×2	3	13			2.05	2.04
水稲 (もみ米) 2016年度	1	9 <sup>G</sup> /箱 + 333 <sup>EC</sup> ×2	3	14			0.88	0.88
	1		3	13			1.60	1.58
水稲 (もみ米) 2016年度	1	9 <sup>G</sup> /箱 + 572 <sup>EC</sup> ×2	3	14			1.74	1.74
水稲 (もみ米) 2016年度	1	9 <sup>G</sup> /箱 + 568 <sup>EC</sup> ×2	3	13			2.27	2.23
りんご (果実) 1984年度	1	600 <sup>G</sup> /樹	1	168	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1		1	210	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1	600 <sup>G</sup> /樹×2	2	133	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1		2	168	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
なし (果実) 1984年度	1	600 <sup>G</sup> /樹	1	155	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1		1	152	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1	600 <sup>G</sup> /樹×2	2	97	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1		2	113	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
びわ (果実) 1984年度	1	360 <sup>G</sup> /樹	1	252	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	244	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
うめ (果実) 1985年度	1	600 <sup>G</sup> /樹	1	61	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	89	0.005	0.005	0.008	0.007
ぶどう (果実) 1986年度	1	600 <sup>G</sup> /樹	1	169	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	152	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
もも (果実) 1986年度	1	360 <sup>G</sup> /樹	1	160	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	112	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
おうとう (果実) 2008年度	1	24 <sup>G</sup> /樹	2	208	<0.01	<0.01		
	1		2	206	<0.01	<0.01		
温州みかん (果肉) 2013年度	1	1,400 <sup>EC</sup>	1	20	<0.01	<0.01		
			30	<0.01	<0.01			
			45	<0.01	<0.01			
	1	1,000 <sup>EC</sup>	1	20	<0.01	<0.01		
			30	<0.01	<0.01			
			43	<0.01	<0.01			

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イソプロチオラン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
温州みかん (果肉) 2014年	1	1,330 <sup>EC</sup>	1	20	<0.01	<0.01		
				30	<0.01	<0.01		
				45	<0.01	<0.01		
	1	1,000 <sup>EC</sup>	1	20	<0.01	<0.01		
				30	<0.01	<0.01		
				43	<0.01	<0.01		
温州みかん (果肉) 2015年	1	1,300 <sup>EC</sup>	1	20	<0.01	<0.01		
				30	<0.01	<0.01		
				45	<0.01	<0.01		
	1	1,000 <sup>EC</sup>	1	20	<0.01	<0.01		
				30	<0.01	<0.01		
				45	<0.01	<0.01		
温州みかん (果皮) 2013年	1	1,400 <sup>EC</sup>	1	20	2.15	2.12		
				30	2.00	1.98		
				45	1.68	1.66		
	1	1,000 <sup>EC</sup>	1	20	1.44	1.42		
				30	1.41	1.38		
				43	1.50	1.47		
温州みかん (果皮) 2014年	1	1,330 <sup>EC</sup>	1	20	2.25	2.20		
				30	1.99	1.98		
				45	1.30	1.26		
	1	1,000 <sup>EC</sup>	1	20	0.97	0.96		
				30	0.74	0.74		
				43	0.98	0.96		
温州みかん (果皮) 2015	1	1,300 <sup>EC</sup>	1	20	4.28	4.24		
				30	3.77	3.74		
				45	3.42	3.38		
	1	1,000 <sup>EC</sup>	1	20	1.13	1.10		
				30	0.83	0.82		
				45	0.87	0.85		

注) 試験には G : 粒剤、EC : 乳剤、DL : 粉剤、WP : 水和剤を用いた。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙 4 : 推定摂取量>

作物名等	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:55.1 kg)		小児(1~6歳) (体重:16.5 kg)		妊婦 (体重:58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (体重:56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
米	3.54	164	581	85.7	303	105	373	180	638
ウメ	0.007	1.4	0.01	0.3	0.00	0.6	0.00	1.8	0.01
その他の スパイス	4.24	0.1	0.42	0.1	0.42	0.1	0.42	0.2	0.85
魚介類	2.52	93.1	235	39.6	99.8	53.2	134	115	289
合計			816		403		507		928

注) ・残留値は、登録又は申請されている使用時期、回数による各試験区の平均残留値のうち、最大のものを用いた。(別紙3参照)

- ・「ff」：平成17~19年の食品摂取頻度・摂取量調査(参照28)の結果に基づく食品摂取量(g/人/日)
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたイソプロチオランの推定摂取量(μg/人/日)
- ・『その他のスパイス』については、温州みかん(果皮)の値を用いた。
- ・りんご、なし、びわ、ぶどう、もも、おうとう及び温州みかんについては、全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。
- ・端数処理により合計は一致しない。

<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 日付け平成 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
- 3 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
- 4 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
- 5 食品健康影響評価について（平成 19 年 8 月 21 日付け厚生労働省発食安第 0821001 号）
- 6 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 20 年 2 月 28 日付け府食第 216 号）
- 7 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 21 年 6 月 4 日付け厚生労働省告示第 325 号）
- 8 農薬抄録イソプロチオラン（殺菌剤）：平成 21 年 10 月 2 日改訂：日本農薬株式会社、一部公表
- 9 イソプロチオランの繁殖毒性試験成績（GLP 対応）：日本農薬株式会社、2009 年、未公表
- 10 イソプロチオランの作物残留性試験成績：日本農薬株式会社、2007 年、未公表
- 11 食品健康影響評価について（平成 22 年 1 月 4 日付け厚生労働省発食安 0104 第 3 号）
- 12 国民栄養の現状－平成 10 年～12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2000 年～2002 年
- 13 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 22 年 9 月 16 日付け府食第 734 号）
- 14 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 23 年 7 月 19 日付け厚生労働省告示第 216 号）
- 15 食品健康影響評価について（平成 24 年 5 月 16 日付け厚生労働省発食安 0516 第 11 号）
- 16 農薬抄録イソプロチオラン（殺菌剤）：平成 23 年 9 月 13 日改訂：日本農薬株式会社、一部公表
- 17 イソプロチオラン原体のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：日本農薬株式会社、2010 年、未公表
- 18 イソプロチオラン原体のラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：日本農薬株式会社、2010 年、未公表
- 19 イソプロチオラン原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：日本農薬株式会社、2010 年、未公表
- 20 イソプロチオラン原体のウサギを用いた眼刺激性急性試験（GLP 対応）：日本農薬株式会社、2010 年、未公表



- 21 イソプロチオラン原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：日本農薬株式会社、2010 年、未公表
- 22 イソプロチオランの作物残留性試験成績：日本農薬株式会社、未公表
- 23 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 12 月 10 日付け府食第 1047 号）
- 24 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 26 年 4 月 24 日付け厚生労働省告示第 225 号）
- 25 食品健康影響評価について（平成 30 年 3 月 7 日付け厚生労働省発生食 0307 第 8 号）
- 26 農薬抄録イソプロチオラン（殺菌剤）：平成 29 年 8 月 22 日改訂：日本農薬株式会社、一部公表
- 27 イソプロチオランの作物残留性試験成績：日本農薬株式会社、未公表
- 28 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会 農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
- 29 JMPR : Isoprothiolane : Pesticide residues in food –2017 Report. (2017)
- 30 EFSA : Reasoned opinion on the setting of a new MRL for isoprothiolane in rice. (2012)