府 食 第 734 号
平成 22 年 9 月 16 日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子

食品健康影響評価の結果の通知について

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に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 23 条第 2 項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

イソプロチオランの一日摂取許容量を 0.1 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬・動物用医薬品評価書

イソプロチオラン

（第２版）

２０１０年９月

食品安全委員会

目 次

○ 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 5
○ 要約 6

Ⅰ. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要 7
１. 用途 7
２. 有効成分の一般名 7
３. 化学名 7
４. 分子式 7
５. 分子量 7
６. 構造式 7
７. 開発の経緯 7

Ⅱ. 安全性に係る試験の概要 9
１. 動物体内運命試験 9
（１）ラット 9
（２）牛における薬物動態試験 11
２. 植物体内運命試験 12
（１）水稲 12
（２）ひめりんご 13
（３）ばれいしょ 14
３. 土壌中運命試験 15
（１）好気的湛水土壌中運命試験 15
（２）好気的土壌中運命試験 15
（３）土壌吸着試験 15
４. 水中運命試験 16
（１）加水分解試験 16
（２）水中光分解試験（蒸留水及び地下水） 16
５. 土壌残留試験 16
６. 作物等残留試験 17
（１）作物残留試験 17
（２）魚介類における最大推定残留値 17
（３）子牛における臓器中残留試験 17
（４）育成牛における臓器中残留試験 18
（５）乳汁移行試験① 18

（６）乳汁移行試験② 18
（７）乳汁移行試験③ 18
（８）推定摂取量 19
７．一般薬理試験 19
８．急性毒性試験 21
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験..... 22
１０．亜急性毒性試験 22
（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）①..... 22
（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）② ＜参考データ＞ 23
（３）16 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考データ＞ 23
（４）16 週間亜急性毒性試験（マウス） 23
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 24
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 24
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 24
（３）18 カ月間発がん性試験（マウス） 25
１２．生殖発生毒性試験 26
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 26
（２）3 世代繁殖試験（ラット） 26
（３）発生毒性試験（ラット） 27
（４）発生毒性試験（ウサギ） 27
１３．遺伝毒性試験 27

Ⅲ．食品健康影響評価..... 29

・別紙 1：代謝物/分解物略称 33
・別紙 2：検査値等略称 34
・別紙 3：作物残留試験成績 35
・別紙 4：推定摂取量 39
・参照..... 40

＜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）、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 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
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 農林水産省より厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：稲）
2010 年　 1 月　 4 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 0104 第 3 号）
2010 年　 1 月　 5 日 厚生労働省より関係書類の接受（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より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）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2009 年 6 月 30 日まで）	（2009 年 7 月 1 日から）
見上　彪（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*）
長尾　拓	長尾　拓

野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常
*：2007 年 2 月 1 日から	*：2009 年 7 月 9 日から
**：2007 年 4 月 1 日から	

＜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	根岸友惠
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	松本清司
泉　啓介	津田修治	本間正充
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	根岸友惠
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

（2010 年 4 月 1 日から）

納屋聖人（座長）	代田眞理子	福井義浩
林　　真（座長代理）	高木篤也	藤本成明
相磯成敏	玉井郁巳	細川正清
赤池昭紀	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	松本清司
上路雅子	長尾哲二	柳井徳磨
臼井健二	永田　清	山崎浩史
太田敏博	長野嘉介	山手丈至
小澤正吾	西川秋佳	與語靖洋
川合是彰	布柴達男	義澤克彦
川口博明	根岸友惠	吉田　緑
小林裕子	根本信雄	若栗　忍
三枝順三	八田稔久	
佐々木有	平塚　明	

＜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　　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			

(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	
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、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。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、ウシ）、植物体内運命（水稲、ひめりんご及びばれいしょ）、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）、遺伝毒性試験等の成績である。

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。また、ラット以外の無毒性量については、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 10 mg/kg 体重/日が最小値であったことから、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。

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

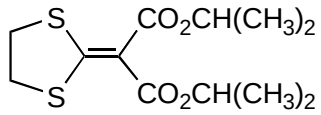
４．分子式

$C_{12}H_{18}O_4S_2$

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、小黒菌核病菌、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。

今回、日本農薬株式会社より農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：稲）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2009 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 4、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（以下「^{14}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）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}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 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、T_{max} が低用量群と比べ若干遅く、投与 9～12 時間後であったが、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　血液中及び血漿中放射能濃度推移

性別		雄				雌			
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}（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）	1.36	0.89	1.47	0.92	1.28	0.91	1.64	1.35
	（β 相）	5.27	2.68	4.17	2.23	4.47	2.49	3.24	1.89

b. 吸収率

排泄試験[1. (1)④]における尿中排泄率（ケージ洗浄液を含む）及びカーカス[1]中残存率の合計より、吸収率は少なくとも低用量群で 33.6～46.2%、高用量群で 53.3～61.4%と算出された。（参照 8）

[1]組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという。

② 体内分布

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）、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・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・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 μg/g）、次いで腎臓中濃度が高かった（3.14～3.35 μg/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認められた。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認められなかった。

高用量群では、雌雄ともほぼすべての組織・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 μg/g、雌：468 μg/g）、次いで腎臓中濃度が高かった（173～220 μg/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ともにケラチンに取りこ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、5.8～19.9%TAR を占めた。その他、C（1.1～6.0%TAR）及び K（ビニルチオ酢酸体：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（0.06～6.4%TAR）、B（4-ヒドロキシ体：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、親化合物（0.02～0.16%TAR）、B（0.04～0.29%TAR）、C（0.09～0.28%TAR）及び E（ジデヒドロ体：0.02～0.05%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、さら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 8）

④ 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。

イソプロチオランの主要排泄経路は尿及び呼気中であった。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 77.6～89.4%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）

	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 mg/kg が検出されたが、それ以降は検出限界値（0.02 mg/kg）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(mg/kg)

個体	経過時間（時間）								
No	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 mg/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 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(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．植物体内運命試験

（１）水稲

出穂 1 カ月後の水稲(品種:ひとめぼれ)に ^{14}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部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、もみ殻及び茎葉部において 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。

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 8）

表 5　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	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

^{14}C-イソプロチオランを樹高約 30 cm、幹径 1～2 cm のポット植えのひめりんご（学名：*Malus baccata* L.var mandshurica）に 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 μg /果実及び葉に 1.57 μg/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。

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。

果実については、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。

塗布処理区のひめりんごの果実及び葉における放射能分布は表 6 に示されている。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。

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 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）

注）　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}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代謝物分布が表 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 mg/kg 及び 0.72 mg/kg が検出された。そのうち親化合物は 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 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、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、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。

ばれいしょに土壌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 及び E 並びに 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 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

３．土壌中運命試験

（１）好気的湛水土壌中運命試験

^{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 6,000 g 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気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。試験終了時点で親化合物は 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 D が検出されたが、最大で 0.9%TAR であった。他には B（0.1%TAR 未満）、C（最大 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）、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、$^{14}CO_2$ の生成も認められた（試験終了時までに 0.6%TAR）。（参照 8）

（２）好気的土壌中運命試験

^{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気的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。試験終了時点で親化合物は 44.9%TAR を占め、土壌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（最大 2.4%TAR）。他には B（0.1%TAR 未満）、C（最大 0.4%TAR）及び E（最大 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（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、$^{14}CO_2$ の生成も認められた（試験終了時までに 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 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）、砂壌土（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 8）

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）の各緩衝液にそれぞれ濃度 1 又は 10 mg/L となるように添加後、25℃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）

^{14}C-イソプロチオランを滅菌蒸留水（pH 6.0）及び自然水（地下水：大阪、pH 7.8、滅菌）に 24.3 mg/L となるように添加後、25℃で 6 日間キセノンアークランプ光（光強度：621 W/m^2、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%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・埴壌土（三重）、沖積土・埴壌土（兵庫）、火山灰土・壌土（茨城）、洪積土・埴壌土（大阪）、洪積土・埴土（岩手）、沖積土・埴土（愛媛）、洪積土・砂壌土（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（容器内及び圃場）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（推定半減期）

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・埴壌土	160
			沖積土・埴壌土	138
	畑水分状態	18 mg/kg	火山灰土・壌土	104
			洪積土・埴壌土	52
圃場試験	水田	4,800^G g ai/ha	洪積土・埴土	76
			沖積土・埴土	27
	畑地	7,200^{WP} g ai/ha	洪積土・砂壌土	40
			火山灰土・軽埴土	1
		18,000^{WP} g ai/ha	火山灰土・壌土	178
			沖積土・砂壌土	264

*：容器内試験では純品、圃場試験では G：粒剤及び 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可食部における最高値は、最終散布 30 日後に収穫された水稲（玄米）の 3.55 mg/kg であった。稲わらにおける最高値は、最終散布 30 日後の 32.3 mg/kg であった。（参照 8）

（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 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 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 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 4）

表 9　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：0.02 mg/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 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 mg/kg）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(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：0.02 mg/kg

（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（<0.001 mg/kg）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(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：0.02 mg/kg　　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化合物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、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、今回申請された稲を含むすべての適用作物に使用され、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　食品中より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:53.3 kg）	小児（1~6 歳）（体重:15.8 kg）	妊婦（体重:55.6 kg）	高齢者（65 歳以上）（体重:54.2 kg）
推定摂取量 (μg/人/日)	622	311	528	630

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	自発運動の低下、敏捷性の低下、刺激への反応性低下
	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	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	雄	(経口)	−	ED_{50}：352	
	筋弛緩 (斜面法)	ddN マウス	雄	(経口)	−	ED_{50}：407	
	正向反射	ddN マウス	雄	(経口)	−	ED_{50}：>800	
自律神経系	摘出腸管	モルモット	雄 1	0、10^{-6}、10^{-5} g/mL (*in vitro*)	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	雌 1	0、10^{-5} g/mL (*in vitro*)	10^{-5} g/mL	−	
	摘出輸精管	モルモット	雄 1	0、10^{-5} g/mL (*in vitro*)	10^{-5} 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

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
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。

注）－ ：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

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）

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	眼出血、尿失禁、鼻汁、流涎、下痢、死亡前に後肢の痙攣 雄：741 mg/kg 体重以上 雌：889 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス 雌雄各 10 匹	1,350	1,520	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 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	－	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 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	－	摂餌量減少、運動失調、横臥 6,730 mg/kg 体重以上で死亡例
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
	dd マウス 雌雄各 10 匹	>10,300	>10,300	症状及び死亡例なし

投与経路	動物種（溶媒）	LD_{50} (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
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 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_{50} (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	

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。

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 8）

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）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 以上投与群の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 8）

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 ・ALT、AST 上昇 ・TP、Alb、T. Chol、カルシウム増加 ・肝絶対重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・RBC、Hb、Ht 減少、網状赤血球数増加 ・PT 短縮、APTT 延長 ・GGT、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 ・肝及び腎比重量増加	300 ppm 以下毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）② ＜参考データ＞

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 投与群の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ので、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 8）

（３）16 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考データ＞

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投与群の雌雄で肝絶対及び比重量[2]の増加、雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 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 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）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）

[2]体重比重量のことを比重量という（以下同じ）

（５）90 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考データ＞

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 投与群の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 8）

１１．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、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 週、52 週及び 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）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は表 16 に、皮膚角化棘細胞腫の発生頻度は表 17 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。（参照 8）

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
（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 ・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 ・肝細胞質内好酸性封入体 ・脾褐色色素沈着増加 ・肺泡沫細胞集簇	・体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 ・RBC 減少、MCV、MCH、PLT 増加 ・T. Chol、BUN 増加、AST、Glu、Cre 減少 ・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）、 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾褐色色素沈着増加 ・胸腺上皮性細網細胞過形成
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（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

＊すべて良性腫瘍。⇑：$p < 0.01$（Fisher の直接確率計算法）

（3）18 カ月間発がん性試験（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 カ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 18　18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・摂餌量及び食餌効率減少 ・肝比重量増加 ・副腎比重量増加 ・肝暗調化及び腫大 ・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、摂餌量及び食餌効率減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝暗調化及び腫大 ・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	

１２．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）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見はそれぞれ表 19 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_1 雄：22.3 mg/kg 体重/日、F_1 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 19　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

	投与群	親 P、児：F_1		親：F_1、児：F_2	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾比重量増加	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・胸腺、卵巣及び子宮絶対及び比重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・胸腺皮質萎縮 ・卵巣萎縮 ・子宮内膜及び筋層萎縮 ・脾ヘモジデリン沈着	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝及び脾絶対及び比重量増加等	・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・脾比重量増加 ・卵巣及び子宮絶対重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・胸腺皮質萎縮 ・子宮内膜及び筋層萎縮 ・脾ヘモジデリン沈着 ・脾髄外造血亢進
	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	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・子宮絶対及び比重量減少	・体重増加抑制 ・眼瞼開裂遅延	・体重増加抑制 ・眼瞼開裂遅延 ・子宮絶対及び比重量減少
	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

（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）

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 投与群の雌雄で体重増加抑制が、児動物では 3,000 ppm 投与群の F_2 児動物雌及び F_3 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_1 雄：24.5 mg/kg 体重/日、F_1 雌：25.6 mg/kg 体重/日、F_2 雄：23.5 mg/kg 体重/日、F_2 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化骨遅延が認められた。

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）

１３．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、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由試験及び小核試験が実施された。結果は表 20 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 20　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* （H17、M45 株）	20～2,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験①	*Salmonella typhimurium* （TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株） *Escherichia coli* （WP2 *hc r*⁻株）	1～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験②	*S.typhimurium* （TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537、TA1538 株） *E.coli*（WP2*uvrA* 株）	1.6～1,000 μg /ﾌﾟﾚｰﾄ（-S9） 8～5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+S9）	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	10～40 μg/mL（+/-S9）	陰性
in vivo /in vitro	復帰突然変異試験 （宿主経由）	ICRマウス（一群雄6匹） *S. typhimurium*（G46株）	200 mg/kg 体重（100×2 回） 600 mg/kg 体重（300×2 回） （経口投与）	陰性
in vivo	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）	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。

^{14}C で標識したイソプロチオランを用いたラットにおける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。吸収率は少なくとも 33.6～61.4%と算出された。主な排泄経路は尿及び呼気中であった。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、さら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。

水稲、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可食部における最高値は最終散布 30 日後に収穫された水稲（玄米）の 3.55 mg/kg であった。稲わらにおける最高値は、最終散布 30 日後の 32.3 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 ppm であった。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（0.02 mg/kg）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、農産物及び畜産物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 21 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、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。また、ラット以外の無毒性量については、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 10 mg/kg 体重/日が最小値であったことから、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。

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

表 21　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）[1)]	
			食品安全委員会	参考資料 （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	雄：3.4 雌：23.4 雄：肝及び腎比重量増加等 雌：肝絶対及び比重量増加等	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	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）	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 F_1 雄：0、2.3、22.3、235 F_1 雌：0、2.7、27.6、276	親動物及び児動物 P 雄：19.7　P 雌：25.0 F_1 雄：22.3　F_1 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 （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：19.7　P 雌：25.0 F_1 雄：22.3　F_1 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 （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_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 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_1 雄：24.5　F_1 雌：25.6 F_2 雄：23.5　F_2 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 胎児：軽微な化骨遅延 （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：軽微な化骨遅延 （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）[1)]	
			食品安全委員会	参考資料 （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	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 カ月間 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	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）
イヌ	1 年間 慢性毒性 試験	0、2、10、50	雌雄：10 雌雄：ALP 増加等	雌雄：10 雌雄：ALP 増加等
ADI			NOAEL：10 ADI：0.1 SF：100	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	イヌ 1 年間慢性毒性試験

－：無毒性量を設定できず

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
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）］
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
ED_{50}	50%有効量
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ペプチダーゼ（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
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. 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

＜別紙 3：作物残留試験成績＞

作物名 (分析部位) 実施年	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			
					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 G	1	64	0.008	0.008	0.007	0.007
			2	64	0.024	0.023	0.025	0.023
	1		2	71 78	0.012 0.013	0.012 0.012	0.008 0.011	0.008 0.010
水稲 (玄米) 1971年度	1	6,000 G	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 EC	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	3,600G	2	28 44	0.122 0.255	0.121 0.250	0.21 0.50	0.20 0.48
水稲 (稲わら) 1975 年度	1		2	28 44	6.30 7.66	6.30 7.34	10.5 21.8	10.0 20.4
水稲 (玄米) 1975 年度	1	3,600G + 6,000G	2	30 45	0.027 0.028	0.024 0.026	0.05 0.06	0.04 0.06
水稲 (稲わら) 1975 年度	1		2	30 45	6.01 17.5	5.90 16.2	20.0 27.0	19.8 24.5
水稲 (玄米) 1975 年度	1	400EC	2	41	0.021	0.020	0.02	0.02
	1		2	48	0.090	0.088	0.14	0.10
水稲 (稲わら) 1975 年度	1		2	41	1.64	1.44	0.06	0.04
	1		2	48	0.05	0.04	0.26	0.20
水稲 (玄米) 1975 年度	1	400EC + 600EC	2	54	0.038	0.030	0.02	0.02
	1		2	48	0.215	0.205	0.25	0.19
水稲 (稲わら) 1975 年度	1		2	54	0.02	0.02	0.63	0.54
	1		2	48	0.16	0.14	0.38	0.32
水稲 (玄米) 1977 年度	1	600EC	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 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			
					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[EC]	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		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[G] + 1,000[DL]×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[G]×2 + 1,000[DL]	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[G]×2 + 600[EC]	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[G] + 600[EC]×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 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			
					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[G]/箱 + 6,000[G]×2	3	30 60	0.02 <0.01	0.02 <0.01	0.02 <0.01	0.02 <0.01
	1		3	30 45 60	0.34 0.29 0.46	0.33 0.29 0.46	0.24 0.24 0.32	0.23 0.24 0.32
水稲 (稲わら) 2007 年度	1		3	30 60	0.61 0.27	0.58 0.26	0.41 0.20	0.40 0.20
	1		3	30 45 60	28.6 14.9 24.2	27.4 14.2 23.6	32.3 8.54 20.6	31.2 8.47 20.0
水稲 (玄米) 2007 年度	1	9[G]/箱 + 600[EC]×2	3	14 30 60	1.54 0.62 <0.01	0.64 0.61 <0.01	1.09 0.52 <0.01	1.06 0.52 <0.01
	1		3	14 30 60	1.47 3.55 0.05	1.46 3.54 0.05	1.25 2.95 0.05	1.22 2.90 0.04
水稲 (稲わら) 2007年度	1		3	14 30 60	5.98 1.08 0.24	5.72 1.05 0.23	5.70 1.00 0.16	5.56 0.98 0.16
	1		3	14 30 60	5.78 4.94 1.40	5.57 4.82 1.34	4.02 4.33 1.11	3.90 4.25 1.11
水稲 (玄米) 2007 年度	1	9[G]/箱 + 1,000[DL]×2	3	14 30 60	1.59 0.61 0.11	1.56 0.61 0.10	1.56 0.69 0.12	1.54 0.68 0.12
	1		3	14 30 60	2.33 2.50 0.06	2.30 2.45 0.06	1.61 1.53 0.05	1.60 1.47 0.05
水稲 (稲わら) 2007年度	1		3	14 30 60	8.94 3.80 1.27	8.90 3.78 1.27	13.2 3.06 1.79	12.9 2.99 1.78
	1		3	14 30 60	28.4 5.88 1.94	27.6 5.76 1.89	19.7 9.05 2.20	19.2 8.96 2.18
水稲 (玄米) 2007 年度	1	9[G]/箱 + 6,000[G] + 600[EC]	3	14	0.90	0.89	0.54	0.43
	1		3	14	1.58	1.56	2.81	2.60
水稲 (稲わら) 2007年度	1		3	14	6.84	6.78	3.27	2.81
	1		3	14	19.3	19.0	15.1	12.8

作物名 (分析部位) 実施年	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			
					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[G]/箱 + 600[EC] + 6,000[G]	3	38 59	0.29 <0.01	0.29 <0.01	0.19 <0.01	0.16 <0.01
	1		3	38 60	1.16 0.11	1.14 0.11	1.38 0.19	1.37 0.16
水稲 (稲わら) 2007年度	1		3	38 59	1.24 0.46	1.20 0.46	0.64 0.13	0.64 0.12
	1		3	38 60	7.22 12.9	7.08 12.4	3.68 4.05	3.02 3.34
水稲 (玄米) 2007 年度	1	9[G]/箱 + 6,000[G] + 1,000[DL]	3	14	0.74	0.74	0.20	0.20
	1		3	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		3	14	26.8	25.9	8.77	8.66
水稲 (玄米) 2007 年度	1	9[G]/箱 + 1,000[DL] + 6,000[G]	3	33 59	0.62 0.09	0.60 0.09	0.19 0.04	0.18 0.04
	1		3	38 59	1.35 0.14	1.34 0.14	0.57 0.09	0.46 0.09
水稲 (稲わら) 2007年度	1		3	33 59	15.4 3.15	14.9 3.14	5.53 2.22	5.30 2.09
	1		3	38 59	9.77 18.5	9.32 18.0	3.48 4.91	3.36 4.84
りんご (果実) 1984年度	1	600[G]	1	168	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1		1	210	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1	600[G]×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[G]	1	155	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1		1	152	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1	600[G]×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[G]	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[G]	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[G]	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[G]	1	160	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	1		1	112	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

注）試験には G：粒剤、EC：乳剤、DL：DL 粉剤を用いた
・すべ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	残留値 (mg/kg)	国民平均（体重:53.3 kg）		小児（1～6 歳）（体重:15.8 kg）		妊婦（体重:55.6 kg）		高齢者（65 歳以上）（体重:54.2 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	2.08	185.1	385	97.7	203	139.7	291	188.8	393
ウメ	0.006	1.1	0.01	0.3	0.00	1.4	0.01	1.6	0.01
魚介類	2.52	94.1	237	42.8	108	94.1	237	94.1	237
合計			622.15		311.07		527.72		629.85

注）・残留値は、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。（参照 別紙 3 及び 4）。
・ff：平成 10 年～12 年の国民栄養調査（参照 15～17）の結果に基づく農産物摂取量（g/人/日）
・摂取量：残留値及び農産物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）
・りんご、なし、びわ、ぶどう及びもも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、一部公表予定
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、一部公表予定
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 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2000 年
13 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2001 年
14 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2002 年