

(案)

## 農薬評価書

# イソチアニル

(第2版)

令和5年(2023年)8月

食品安全委員会農薬第一専門調査会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	5
○ 食品安全委員会農薬第一専門調査会専門委員名簿	5
○ 要約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 物理的・化学的性状	8
8. 開発の経緯	9
II. 安全性に係る試験の概要	10
1. 土壌中動態試験	10
(1) 好氣的湛水土壌中動態試験	10
(2) 好氣的土壌中動態試験	10
(3) 土壌吸脱着試験	11
(4) 土壌吸着試験（分解物 M1）	11
2. 水中動態試験	11
(1) 加水分解試験	11
(2) 水中光分解試験	12
(3) 水中光分解試験（分解物 M1）	12
3. 土壌残留試験	13
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験	13
(1) 植物代謝試験	13
(2) 作物残留試験	18
(3) 家畜代謝試験	18
(4) 畜産物残留試験	24
(5) 魚介類における最大推定残留値	25
5. 動物体内動態試験	25
(1) ラット	25
6. 急性毒性試験等	31

(1) 急性毒性試験（経口投与）	31
(2) 一般薬理試験	32
7. 亜急性毒性試験	33
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	33
(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	33
(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	34
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	34
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	34
(2) 1年間慢性毒性試験（ラット）	37
(3) 2年間発がん性試験（ラット）	37
(4) 18か月間発がん性試験（マウス）	38
9. 生殖発生毒性試験	39
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	39
(2) 発生毒性試験（ラット）	40
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	40
10. 遺伝毒性試験	41
11. 経皮投与、吸入ばく露等試験	41
(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）	41
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	42
12. その他の試験	42
(1) 前胃細胞増殖性の検討（ラット）	42
(2) 1週間反復経口投与による前胃細胞増殖性の検討（ラット）	42
(3) 変異肝細胞巢の検討（ラット）	43
(4) 発生毒性試験補足試験（ラット）①	43
(5) 哺育試験（妊娠期間に対する影響の検討：ラット）	44
(6) 発生毒性試験補足試験（ラット）②	44
(7) 公表文献における研究結果	44
III. 安全性に係る試験の概要（代謝物）	45
1. 急性毒性試験等	45
(1) 急性毒性試験（代謝物 M1 及び M4）	45
2. 亜急性毒性試験	45
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 M1）	45
3. 生殖発生毒性試験	46
(1) 発生毒性試験（ラット、代謝物 M1）	46
4. 遺伝毒性試験（代謝物）	46
IV. 食品健康影響評価	47

・別紙 1 : 代謝物/分解物略称 .....	52
・別紙 2 : 検査値等略称 .....	53
・別紙 3 : 作物残留試験 .....	55
・別紙 4 : 畜産物残留試験成績 .....	57
・参照 .....	59

## <審議の経緯>

### ―第1版関係―

- 2008年 8月 18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設定依頼（新規：水稻）
- 2008年 10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（厚生労働省発食安第1007001号）、関係書類の接受（参照1～44）
- 2008年 10月 9日 第257回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 11月 12日 第17回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 2009年 2月 24日 第48回農薬専門調査会幹事会
- 2009年 3月 19日 第278回食品安全委員会（報告）
- 2009年 3月 19日 から4月17日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2009年 4月 28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
- 2009年 4月 30日 第284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48）
- 2010年 5月 19日 残留農薬基準告示（参照49）、初回農薬登録

### ―第2版関係―

- 2019年 9月 9日 再評価農薬に係る農林水産省告示（参照50）
- 2022年 12月 14日 農林水産大臣から農薬の再評価に係る食品健康影響評価について要請（4消安第4111号）、関係書類の接受（参照51～75等）
- 2022年 12月 20日 第883回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2023年 4月 27日 第15回農薬第一専門調査会
- 2023年 5月 10日 追加資料受理（参照80）
- 2023年 6月 8日 第16回農薬第一専門調査会
- 2023年 8月 29日 第910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)	(2021年7月1日から)
見上 彪（委員長）	山本茂貴（委員長）
小泉直子（委員長代理*）	浅野 哲（委員長代理 第一順位）
長尾 拓	川西 徹（委員長代理 第二順位）
野村一正	脇 昌子（委員長代理 第三順位）
畑江敬子	香西みどり
廣瀬雅雄**	松永和紀
本間清一	吉田 充

\*：2007年2月1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>

(2010年3月31日まで)

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

\* : 2009年1月19日まで

\*\* : 2009年4月10日から

\*\*\* : 2009年4月28日から

### <食品安全委員会農薬第一専門調査会専門委員名簿>

(2022年4月1日から)

小野 敦 (座長)	清家伸康
美谷島克宏 (座長代理 第一順位)	祖父江友孝
義澤克彦 (座長代理 第二順位)	平林容子
井上真奈美	堀本政夫
小澤正吾	本間正充
葉形麻樹子	與語靖洋
杉山圭一	

### <第15回農薬第一専門調査会専門参考人名簿>

赤池昭紀 (和歌山県立医科大学薬学部教授 兼 京都大学名誉教授)  
中島美紀 (金沢大学新学術創成研究機構ナノ生命科学研究所教授)

### <第16回農薬第一専門調査会専門参考人名簿>

赤池昭紀（和歌山県立医科大学薬学部教授 兼 京都大学名誉教授）  
中島美紀（金沢大学新学術創成研究機構ナノ生命科学研究所教授）

## 要 約

イソチアゾール系殺菌剤である「イソチアニル」(CAS No.224049-04-1)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。第2版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、農林水産省から、家畜代謝試験(ヤギ及びニワトリ)、遺伝毒性試験の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝(水稻、ばれいしょ等)、作物残留、家畜代謝(ヤギ及びニワトリ)、畜産物残留、動物体内動態(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、発がん性(ラット及びマウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、イソチアニル投与による影響は主に胃(前胃境界部粘膜上皮過形成:ラット)、肝臓(重量増加等)及び腎臓(慢性腎症等)に認められた。発がん性、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。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をイソチアニル(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1年間慢性毒性試験の2.83 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0.028 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、イソチアニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。



## I. 評価対象農薬の概要

### 1. 用途

殺菌剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：イソチアニル

英名：isotianil (ISO名)

### 3. 化学名

#### IUPAC

和名：3,4-ジクロロ-2'-シアノ-1,2-チアゾール-5-カルボキサニリド

英名：3,4-dichloro-2'-cyano-1,2-thiazole-5-carboxanilide

#### CAS (No.224049-04-1)

和名：3,4-ジクロロ-N(2-シアノフェニル)-5-イソチアゾールカルボキサミド

英名：3,4-dichloro-N(2-cyanophenyl)-5-isothiazolecarboxamide

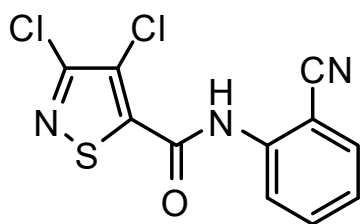
### 4. 分子式

$C_{11}H_5Cl_2N_3OS$

### 5. 分子量

298.15

### 6. 構造式



### 7. 物理的・化学的性状

融点	: 194~195°C
沸点	: 沸点に達する温度以下で熱分解（大気圧条件下）、 266°C（減圧条件下（2.53 kPa））
密度	: 1.11 g/cm <sup>3</sup> （20°C）
蒸気圧	: 2.36 × 10 <sup>-7</sup> Pa（25°C）
外観（色調及び形状）、臭気	: 白色粉末固体、僅かな芳香臭
水溶解度	: 0.50 mg/L（20°C）

オクタノール/水分配係数 :  $\log P_{ow}=2.96$  ( $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ )  
解離定数 :  $\text{pKa}=8.92$  ( $20\pm 1^{\circ}\text{C}$ )

## 8. 開発の経緯

イソチアニルは、ドイツバイエル社（現 バイエルクロップサイエンス AG）により開発されたイソチアゾール系殺菌剤であり、稲いもち病に防除効果を示す。本剤は、病原菌に対する直接抗菌作用はなく、植物自身を持ついもち病菌に対する防御機能を活性化する薬剤（プラントアクチベーター）である。

我が国では、2010年に初回農薬登録され、海外では豪州で登録されている。

## II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験[II. 1、2、4及び5]は、イソチアニルのイソチアゾール環の3位の炭素及びカルボニル炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル」という。）、フェニル基の炭素を均一に<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニル」という。）及びイソチアニルの代謝物M1のイソチアゾール環の3位の炭素並びにカルボニル炭素を<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「<sup>14</sup>C-M1」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）からイソチアニルの濃度（mg/kg又はμg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

### 1. 土壌中動態試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中動態試験

[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル又は[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニルを用いて、好氣的湛水土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表1に示されている。

湛水土壌におけるイソチアニルの主要分解経路は、アミド結合の開裂による分解物M1及びM4の生成、分解物M1の脱塩素化による分解物M2及びM3の生成であると考えられた。これらの分解物は更に分解され、CO<sub>2</sub>に無機化される、あるいは土壌に結合すると考えられた。（参照5、52）

表1 好氣的湛水土壌中動態試験の概要及び結果

標識体	試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期			
				化合物名	水層	土壌	水層+土壌
[iso- <sup>14</sup> C] イソチア ニル	水深1.5 cm、 0.3 mg/kg 乾 土、25±2℃、 暗所、最長181 日間インキュ ベート	壤土 (栃木)	M1、M2、 M3、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	イソチアニル	0.3 日	69.3 日	61.9 日
				分解物 M1	/	/	65.4 日
				分解物 M2	/	/	55.9 日
[phe- <sup>14</sup> C] イソチア ニル			M4、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	イソチアニル	3.3 日	92.4 日	73.7 日

/：計算せず

#### (2) 好氣的土壌中動態試験

[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル又は[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニルを用いて、好氣的土壌中動態試験が実施された。

試験の概要及び結果については表2に示されている。（参照52～54）

表2 好氣的土壤中動態試験の概要及び結果

標識体	試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
[iso- <sup>14</sup> C] イソチアニル	0.53 mg/kg 乾土、水分 含量 55 ± 5%、20 ± 2°C、暗所、最長 120 日間インキュベート	砂壤土(ドイツ)①	M1、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	1.2 日
		砂壤土(ドイツ)②		0.6 日
		壤土(ドイツ)		0.1 日
		シルト質壤土(ドイツ)		0.9 日
[phe- <sup>14</sup> C] イソチアニル	0.53 mg/kg 乾土、 pF2.0~2.5、20.5°C、 暗所、最長 120 日間イ ンキュベート	砂壤土(米国)	<sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	2.7 日
		シルト質壤土(米国)		0.64 日

### (3) 土壌吸脱着試験

[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニルを用いて、土壌吸脱着試験が実施された。  
試験の概要及び結果については表3に示されている。(参照6、52)

表3 土壌吸脱着試験の概要及び結果

供試土壌	Freundlich の 吸着係数 $K_{ads}$	有機炭素含有率 により補正した 吸着係数 $K_{ads_{oc}}$	Freundlich の 脱着係数 $K_{des}$	有機炭素含有率 により補正した 脱着係数 $K_{des_{oc}}$
砂丘未熟土・砂土(宮 崎)、火山灰土・壤土(埼 玉)、灰色低地土・壤土 (栃木)、灰色低地土・シ ルト質埴土(埼玉)	3.13~49.9	497~1,600	12.1~374	685~8,790

### (4) 土壌吸着試験 (分解物 M1)

<sup>14</sup>C-M1 を用いて、土壌吸着試験が実施された。  
試験の概要及び結果については表4に示されている。(参照7、52)

表4 土壌吸着試験 (分解物 M1) の概要及び結果

供試土壌	Freundlich の 吸着係数 $K_{ads}$	有機炭素含有率 により補正した 吸着係数 $K_{ads_{oc}}$
砂丘未熟土・砂土(宮崎)、火山灰土・ 壤土(埼玉)、灰色低地土・壤土(栃木)、 灰色低地土・シルト質埴土(埼玉)	0.185~0.646	12.5~29.4

## 2. 水中動態試験

### (1) 加水分解試験

[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル又は[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニルを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表5に示されている。(参照8、52)

表5 加水分解試験の概要及び結果

標識体	試験条件 <sup>a</sup>	緩衝液	認められた分解物	推定半減期		
[iso- <sup>14</sup> C] イソチアニル	25±0.1℃、 30日間	pH 7(リン酸緩衝液)	M1	60.8日		
		pH 9(ホウ酸緩衝液)		55.0日		
	40±0.1℃、 14日間	pH 7(リン酸緩衝液)		9.4日		
		pH 9(ホウ酸緩衝液)		7.3日		
	50±0.1℃、 5日間	pH 4(酢酸緩衝液)		>1年 <sup>b</sup>		
		pH 7(リン酸緩衝液)		2.5日		
		pH 9(ホウ酸緩衝液)		1.8日		
	[phe- <sup>14</sup> C] イソチアニル	25±0.1℃、 30日間		pH 7(リン酸緩衝液)	M4	71.4日
				pH 9(ホウ酸緩衝液)		53.7日
40±0.1℃、 14日間		pH 7(リン酸緩衝液)	9.4日			
		pH 9(ホウ酸緩衝液)	7.3日			
50±0.1℃、 5日間		pH 4(酢酸緩衝液)	>1年 <sup>b</sup>			
		pH 7(リン酸緩衝液)	2.1日			
		pH 9(ホウ酸緩衝液)	1.7日			

<sup>a</sup>: 0.2 mg/L、暗所

<sup>b</sup>: 25℃における推定値

## (2) 水中光分解試験

[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル又は[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニルを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表6に示されている。(参照9、52)

表6 水中光分解試験(原体)の概要及び結果

標識体	試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 <sup>a</sup>
[iso- <sup>14</sup> C] イソチアニル	0.2 mg/L、25±2℃、 キセノンランプ(光 強度: 28.0~31.8 W/m <sup>2</sup> 、測定波長: 300~400 nm)、9日 間照射	滅菌蒸留水(pH 6.5)	未同定多数、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	2.2日 (7.9日)
		滅菌自然水(米国、pH 7.3)	未同定多数、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	1.8日 (7.4日)
[phe- <sup>14</sup> C] イソチアニル	W/m <sup>2</sup> 、測定波長: 300~400 nm)、9日 間照射	滅菌蒸留水(pH 6.5)	M4、未同定多数、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	2.2日 (7.9日)
		滅菌自然水(米国、pH 7.3)	M4、未同定多数、 <sup>14</sup> CO <sub>2</sub>	2.3日 (9.4日)

・暗対照区では、[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル処理区において分解物 M1 が、[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニル処理区において分解物 M4 が認められた。

<sup>a</sup>: 括弧内は東京の春季自然太陽光換算

## (3) 水中光分解試験(分解物 M1)

分解物 M1 を用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表7に示されている。(参照10、52)

表7 水中光分解試験（分解物 M1）の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 <sup>a</sup>
2 mg/L、25±2℃、キセノンランプ(光強度：23.4 W/m <sup>2</sup> 、測定波長：300～400 nm)、10 日間照射	滅菌蒸留水(pH 5.05～5.11)	分析されず	2.52 日 (7.58 日)

・暗対照区では、分解物 M1 の分解は認められなかった。

a：括弧内は東京の春季自然太陽光換算

### 3. 土壌残留試験

イソチアニル並びに分解物 M1、M2 及び M4 を分析対象とした土壌残留試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 8 に示されている。（参照 11、52、55）

表8 土壌残留試験の概要及び結果

試験	濃度 <sup>a</sup>	土壌		推定半減期 <sup>b</sup>		
				イソチアニル	イソチアニル+ 分解物M1 及びM2	イソチアニル+ 分解物M4
ほ場試験 (水田)	300 g ai/ha	淡色黒ボク土・軽埴土(茨城)		0.6(0.5)日	0.6(0.5)日	0.6(0.5)日
		灰色低地土・軽埴土(高知)		30(13)日	27(13)日	28(12)日
ほ場試験 (畑地)	230 g ai/ha	淡色黒ボク土・ 埴壤土(埼玉)	0～10 cm 層	7.4 日	17.5 日 <sup>c</sup>	
			0～20 cm 層	7.1 日	20.6 日 <sup>c</sup>	
		砂丘未熟土・砂土 (宮崎)	0～10 cm 層	4.9 日	8.3 日 <sup>c</sup>	
			0～20 cm 層	4.5 日	8.9 日 <sup>c</sup>	

a：水田では3%粒剤、畑地では18.3%フロアブル剤を使用

b：推定半減期は、近似式から求めた数値及びグラフから求めた数値（括弧内）を示した。

c：分解物 M1 又は M4 のイソチアニル換算濃度のうち高い方とイソチアニルを合算した値

### 4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

#### (1) 植物代謝試験

##### ① 水稻

[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル又は[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニルを、水稻（品種：日本晴）の 4～5 葉期（播種約 30 日後）に育苗箱処理した後、収穫 76 及び 30 日前に 2 回田面水処理し、2 回目処理 7 日後に採取した未成熟植物体、3 回目処理 30 日後（収穫時：初回処理 126 日後）に採取した植物体（玄米、もみ殻及び稲わら）を試料として、植物代謝試験が実施された。なお、処理量は、いずれの処理時期も 300 g ai/ha とした。

水稻試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 9 に示されている。

また、両標識体処理区で、収穫時の土壌中放射能濃度を測定したところ、[iso-<sup>14</sup>C]

イソチアニル処理区で 0.195 mg/kg、[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニル処理区で 0.203 mg/kg であった。

収穫時の玄米における残留放射能濃度は[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル処理区で 0.160 mg/kg、[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニル処理区で 0.057 mg/kg であり、可食部への移行は少ないと考えられた。

未変化のイソチアニルは、玄米中には 1.8%TRR～5.3%TRR、稲わら中には 9.4%TRR～11.0%TRR 存在した。代謝物は、[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル処理区では M1 が、[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニル処理区では M4 が存在した。また、いずれの標識体処理区でも、稲わら及び玄米から抽出されたグルコース中に放射能が 8.2%TRR～25.5%TRR 存在した。(参照 4、52)

表 9 水稻試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

標識体	[iso- <sup>14</sup> C]イソチアニル					[phe- <sup>14</sup> C]イソチアニル				
	採取時期*(日)	57	126			57	126			
試料	植物体	玄米	もみ殻	稲わら	根	植物体	玄米	もみ殻	稲わら	根
総残留放射能 (mg/kg)	1.03	0.160	0.546	4.13	0.974	0.264	0.057	0.315	1.30	2.18
抽出画分	73.6	55.5	72.1	78.6	/	40.7	43.2	46.6	51.2	/
イソチアニル	/	1.8	/	11.0	/	/	5.3	/	9.4	/
M1	/	6.1	/	18.2	/	/	—	/	—	/
M4	/	—	/	—	/	/	16.2	/	13.7	/
グルコース	/	25.5	/	21.2	/	/	8.2	/	12.9	/
未抽出残渣	26.4	44.5	27.9	21.4	/	59.3	56.8	53.4	48.8	/

— : 検出されず、/ : 分析せず、\* : 初回処理後の日数

## ② ばれいしょ

[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル又は[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニルを、ポット栽培したばれいしょ (品種 : Kennebec) に茎葉処理又は土壌処理し、塊茎及び茎葉を採取して、植物代謝試験が実施された。茎葉処理については、310～354 g ai/ha の用量で、7 日間隔で 4 回散布し、最終散布 28 日後 (収穫期) に試料が採取された。土壌処理については、植え付け時に 350～351 g ai/ha、その後 216～226 g ai/ha の用量で処理し、2 回目処理の 26 日後 ([iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル処理区) 又は 28 日後 ([phe-<sup>14</sup>C]イソチアニル処理区) (いずれも収穫期) に試料が採取された。

ばれいしょ試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 10 に示されている。

残留放射能濃度は茎葉処理区で 0.038～0.116 mg/kg (塊茎) 及び 34.5～49.1 mg/kg (茎葉)、土壌処理区で 0.008～0.0557 mg/kg (塊茎) 及び 0.769～1.33 mg/kg (茎葉) であり、可食部への移行は少ないと考えられた。

未変化のイソチアニルは、塊茎において茎葉処理区で 0%TRR～11%TRR、土壌

処理区で2.45%TRR認められ、茎葉において茎葉処理区で92.8%TRR～97%TRR、  
 土壌処理区で78.0%TRR～90%TRR認められた。代謝物は、M1が塊茎で34.8%TRR  
 ～35.5%TRR、茎葉で4.1%TRR～4.2%TRR認められた。（参照52、56、57）

表10 ばれいしょ試料中の残留放射能分布及び代謝物（%TRR）

標識体 処理方法	[iso- <sup>14</sup> C]イソチアニル				[phe- <sup>14</sup> C]イソチアニル			
	茎葉処理		土壌処理		茎葉処理		土壌処理	
試料	塊茎	茎葉	塊茎	茎葉	塊茎	茎葉	塊茎 <sup>a</sup>	茎葉
総残留放射能 (mg/kg)	0.116	49.1	0.0557	1.33	0.038	34.5	0.008	0.769
抽出画分	99.7 (0.115)	96.9 (47.6)	99.8 (0.056)	82.2 (1.09)	91 (0.035)	97 (33.5)	/	90 (0.692)
イソチアニル	—	92.8 (45.6)	2.45 (0.0014)	78.0 (1.04)	11 (0.004)	97 (33.5)	/	90 (0.692)
M1	35.5 (0.0410)	4.1 (2.0)	34.8 (0.0194)	4.2 (0.056)	—	—	/	—
極性成分	19.3 (0.0222)	—	31.9 (0.0178)	—	71 <sup>b</sup> (0.028)	—	/	—
未同定	45.0 <sup>c</sup> (0.0520)	—	30.7 <sup>c</sup> (0.017)	—	—	—	/	—
未抽出残渣	0.3 (0.0003)	3.1 (1.5)	0.2 (0.0001)	17.8 (0.137)	9 (0.004)	3 (1.0)	/	10 (0.078)

下段0：mg/kg、—：検出されず、/：分析せず

a：残留放射能濃度が低いため、抽出及び分析は行わなかった。

b：複数の未同定成分の合計で、単一成分としては最大28%TRR（0.011 mg/kg）であった。

c：複数の未同定成分の合計で、単一成分としては最大5%TRR（0.01 mg/kg）であった。

### ③ トマト

[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル又は[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニルをポット栽培のトマト（品種：  
 Philona）に164～208 g ai/haの用量で、35～36日間隔で3回散布し、最終散布7  
 日後（収穫期）に果実を採取して、植物代謝試験が実施された。

トマト試料中の残留放射能分布及び代謝物は表11に示されている。

果実の残留放射能濃度は、0.220～0.379 mg/kgであった。

表面洗浄液及び果実の抽出画分中の主要成分は、未変化のイソチアニル  
 （75.7%TRR～92.2%TRR）であり、ほかに代謝物M1が6.7%TRR～8.9%TRR  
 ([iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル処理区)、代謝物M4が1.9%TRR～4.0%TRR ([phe-<sup>14</sup>C]  
 イソチアニル処理区)認められた。（参照52、58、59）



表 11 トマト試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

標識体	試料 <sup>a</sup>		総残留放射能 (mg/kg)	抽出液				抽出残渣
				イソチアニル	M1	M4	未同定	
[iso- <sup>14</sup> C] イソチアニル	果実①	表面洗浄液	0.295	76.2 (0.289)	—	—	1.7 (0.007)	/
		洗浄果実	0.083	3.3 (0.012)	6.7 (0.025)	—	10.7 (0.040)	1.4 (0.005)
		合計	0.379	79.5 (0.301)	6.7 (0.025)	—	12.4 <sup>b</sup> (0.047)	1.4 (0.005)
	果実②	0.220	75.7 (0.167)	8.9 (0.019)	—	13.3 <sup>c</sup> (0.028)	2.1 (0.005)	
[phe- <sup>14</sup> C] イソチアニル	果実①	表面洗浄液	0.309	87.4 (0.303)	—	0.1 (0.001)	1.5 (0.005)	/
		洗浄果実	0.037	4.8 (0.017)	—	1.7 (0.006)	2.8 (0.010)	1.6 (0.005)
		合計	0.347	92.2 (0.320)	—	1.9 (0.006)	4.3 <sup>d</sup> (0.015)	1.6 (0.005)
	果実②	0.233	91.0 (0.212)	—	4.0 (0.009)	2.4 <sup>e</sup> (0.006)	2.6 (0.006)	

下段0 : mg/kg、— : 検出されず、/ : 試料なし

- a : 果実①は表面洗浄及び抽出に用いた果実、果実②は表面洗浄せずに抽出に用いた果実。  
 b : 複数の未同定成分の合計で、単一成分としては最大 3.6%TRR (0.014 mg/kg) であった。  
 c : 複数の未同定成分の合計で、単一成分としては最大 4.5%TRR (0.010 mg/kg) であった。  
 d : 複数の未同定成分の合計で、単一成分としては最大 1.5%TRR (0.005 mg/kg) であった。  
 e : 複数の未同定成分の合計で、単一成分としては最大 1.3%TRR (0.003 mg/kg) であった。

#### ④ レモン

[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル又は[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニルをポット栽培のレモン（品種：Dwarf Meyer Lemon）に、茎葉処理又は土壌処理して、植物代謝試験が実施された。茎葉処理については 150～175 g ai/ha の用量で 21～22 日間隔で 4 回散布し、最終散布 1 日後（収穫期）に、土壌処理については 192～225 g ai/ha の用量で 43～47 日間隔で 4 回処理し、最終処理 1 及び 29 日後（いずれも収穫期）に果実及び葉が採取された。

レモン試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 12 に示されている。

残留放射能濃度は茎葉処理で 1.04～1.06 mg/kg（果実）及び 96.7～106 mg/kg（葉）、土壌処理で 0.002～0.017 mg/kg（果実）及び 0.055～0.273 mg/kg（葉）であり、可食部への移行は少ないと考えられた。

[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル処理区では果実及び葉における主要成分は茎葉処理区及び土壌処理区とも未変化のイソチアニルであり、代謝物として茎葉処理区では最終処理 1 日後の果実で M11 が 5%TRR、土壌処理区では最終処理 29 日後の葉で M1 が 15%TRR 認められた。

[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニル処理区では茎葉処理区の果実及び葉における主要成分は未変化のイソチアニルであり、代謝物として果実で M11 が 5%TRR、M12 が 2%TRR 認められた。土壌処理区では果実及び葉において同定された成分は未変化のイソチアニルのみであった。（参照 52、60、61）

表 12 レモン試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

標識体	処理方法	処理後日数	試料		総残留放射能 (mg/kg)	抽出画分					抽出残渣	
						イソチアニル	M1	M11 <sup>a</sup>	M12	未同定		
[iso- <sup>14</sup> C] イソチアニル	茎葉処理	1日	果実	果皮 <sup>b</sup>	0.935	88 (0.913)	83 (0.857)	—	5 (0.057)	—	—	2 (0.021)
				果肉	0.102	10 (0.099)	9 (0.091)	—	—	—	1 (0.008)	<1 (0.003)
			葉	106	95 (101)	95 (101)	—	—	—	—	5 (5.00)	
	土壌処理	1日	果実	果皮	0.010	60 (0.009)	38 (0.006)	/	/	/	23 <sup>c</sup> (0.004)	7 (0.001)
				果肉	0.005	31 (0.005)	1 (<0.001)	/	/	/	30 <sup>c</sup> (0.004)	2 (<0.001)
			葉	0.273	92 (0.252)	57 (0.156)	/	/	/	35 <sup>d</sup> (0.096)	8 (0.021)	
		29日	果実	果皮	0.010	48 (0.008)	10 (0.002)	/	/	/	38 <sup>c</sup> (0.007)	8 (0.001)
				果肉	0.007	38 (0.006)	1 (<0.001)	/	/	/	36 <sup>c</sup> (0.007)	5 (0.001)
			葉	0.253	89 (0.224)	45 (0.114)	15 <sup>e</sup> (0.038)	/	/	29 <sup>d</sup> (0.073)	11 (0.028)	
[phe- <sup>14</sup> C] イソチアニル	茎葉処理	1日	果実	果皮 <sup>b</sup>	1.02	95 (1.00)	88 (0.933)	—	5 (0.048)	2 (0.020)	—	1 (0.014)
				果肉	0.044	4 (0.042)	4 (0.041)	—	—	—	<1 (0.001)	<1 (0.001)
			葉	96.7	98 (94.9)	98 (94.9)	—	—	—	—	2 (1.89)	
	土壌処理	1日	果実	果皮	0.003	71 (0.002)	58 (0.002)	/	/	/	13 (<0.001)	9 (<0.001)
				果肉 <sup>f</sup>	0.001	/	/	/	/	/	/	/
			葉	0.055	90 (0.049)	90 (0.049)	—	—	—	—	10 (0.005)	
		29日	果実	果皮	0.001	39 (0.001)	2 (<0.001)	/	/	/	38 <sup>c</sup> (<0.005)	12 (<0.001)
				果肉 <sup>f</sup>	0.001	/	/	/	/	/	/	/
			葉 <sup>g</sup>	0.069	/	/	/	/	/	/	/	

下段0 : mg/kg、— : 検出されず、/ : 分析せず

a : 2種類の異性体の含量

b : 表面洗浄液を含む

c : 複数の未同定成分の合計

d : 葉は可食部でないため詳しい分析は行わなかった。

e : HPLCにより暫定的に同定

f : 残留放射能濃度が低いため、抽出及び分析は行わなかった。

g : 土壌最終処理1日後と同様の結果と考えられたため、抽出及び分析は行わなかった。

イソチアニルの植物における主要代謝経路は、アミド結合の開裂による代謝物 M1 及び M4 の生成であり、水稻においては、これらの代謝物は、広範な代謝を受けて低分子化合物又はグルコース分子に取り込まれ、さらにセルロースやデンプンなどの植物構成成分に取り込まれると考えられた。また、レモンにおいては、フェニル環の水酸化及びイソチアゾール環の 3 位又は 4 位のグルタチオン抱合化を経た代謝物 M11 及び M12 の生成が考えられた。

## (2) 作物残留試験

水稻及びてんさいを用いて、イソチアニル並びに代謝物 M1 及び M4 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。

イソチアニルの最大残留値は、最終散布 45 日後に収穫した水稻（稲わら）の 0.89 mg/kg であり、代謝物 M1 の最大残留値は、最終散布 30 日後に収穫した水稻（稲わら）の 0.14 mg/kg、代謝物 M4 は定量限界未満であった。可食部におけるイソチアニルの最大残留値は、最終散布 30 日後に収穫した水稻（玄米）の 0.08 mg/kg であり、可食部における代謝物 M1 は、全て定量限界未満であった。（参照 12、13、52、62、63）

## (3) 家畜代謝試験

### ① ヤギ

泌乳ヤギ（アルパイン種、一群雌 2 頭）に、[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニルを 0.97 mg/kg 体重/日（20.2 mg/kg 乾燥飼料相当）又は[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニルを 1.05 mg/kg 体重/日（33.1 mg/kg 乾燥飼料相当）の用量で 1 日 1 回、5 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。乳汁、尿及び糞は 1 日 2 回、血液、胆汁、臓器及び組織は最終投与 6 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度は表 13 に、代謝物は表 14 に示されている。

投与放射能は、尿中に 18.6%TAR～29.9%TAR、糞中に 24.9%TAR～42.0%TAR 排泄され、乳汁中移行は 0.02%TAR～0.03%TAR と僅かであった。

乳汁中の残留放射能濃度は[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル投与群で投与 2 日、[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニル投与群で投与 4 日に定常状態に達し、最大で 0.0271～0.0279 µg/g 認められた。臓器及び組織中の残留放射能濃度は腎臓及び肝臓で高かった。

乳汁、臓器及び組織中において、未変化のイソチアニルは認められなかった。10%TRR を超える代謝物として、M1（乳汁、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）、M6 の硫酸抱合体（乳汁及び腎臓）、M6 の硫酸抱合体の異性体<sup>1</sup>（乳汁）、M6 のグルクロン酸抱合体（腎臓）及び M7 のグルクロン酸抱合体（腎臓及び脂肪）が認めら

<sup>1</sup> 2-amino-hydroxybenzonitrile の硫酸抱合体をいう（以下同じ。）。

れた。このほかに、代謝物 M7 が認められたが、10%TRR 未満であった。（参照 52、64、65）

表 13 各試料中の残留放射能濃度

試料	試料採取 時期	[iso- <sup>14</sup> C]イソチアニル		[phe- <sup>14</sup> C]イソチアニル	
		μg/g	%TAR	μg/g	%TAR
乳汁	投与 1 日午前	—	0.03	<0.001	0.02
	投与 1 日午後	0.0109		0.0134	
	投与 2 日午前	0.0112		0.0198	
	投与 2 日午後	0.0271		0.0265	
	投与 3 日午前	0.0085		0.0203	
	投与 3 日午後	0.0176		0.0269	
	投与 4 日午前	0.0077		0.0213	
	投与 4 日午後	0.0085		0.0279	
	投与 5 日午前	0.0047		0.0223	
	投与 5 日午後	0.0150		0.0237	
肝臓	最終投与 6 時間後	0.137	0.07	0.217	0.09
腎臓		0.236	0.02	0.227	0.02
側腹部筋肉		0.0072	0.06	0.0049	0.04
腰部筋肉		0.0070		0.0048	
大網脂肪		0.0139	0.05	0.0083	0.03
腎周囲脂肪		0.0146		0.0068	
皮下脂肪		0.0120		0.0074	
消化管 <sup>a</sup>		2.33	14.4	4.30	23.4
血液		0.0458	/	0.0262	/
胆汁		4.08	/	4.57	/
尿	投与 1~5 日	/	29.9	/	18.6
糞		/	24.9	/	42.0

注：表中の数字は 2 頭の混合試料の測定値

—：検出されず、/：該当なし

<sup>a</sup>：内容物を含む

表 14-1 [iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル投与群における各試料中の代謝物 (μg/g)

試料	試料採取時期	総残留放射能	抽出液	イソチアニル	代謝物				抽出残渣
					M1	M7	M7-Glu <sup>a</sup>	未同定	
乳汁 <sup>b</sup>	投与1日	0.0111	0.0084 (76.0)	—	0.0063 (56.8)	—	—	0.0021 <sup>c</sup> (19.2)	0.0027 (24.0)
	投与2日	0.0151	0.01 (66.5)	—	0.0070 (46.7)	—	—	0.0030 <sup>d</sup> (19.8)	0.0050 (33.5)
	投与3日	0.0118	0.0091 (77.4)	—	0.0075 (63.5)	—	—	0.0016 (13.9)	0.0040 (22.6)
	投与4日	0.0060	0.0043 (71.4)	—	0.0032 (53.0)	—	—	0.0012 <sup>e</sup> (18.4)	0.0017 (28.6)
	投与5日	0.0150	0.0127 (85.0)	—	0.109 (72.9)	—	—	0.0018 <sup>f</sup> (12.0)	0.0023 (15.0)
肝臓	最終投与 6時間後	0.137	0.114 (91.2)	—	0.0270 (19.8)	0.0053 (3.9)	0.0072 (5.3)	0.085 <sup>g</sup> (62.2)	0.0121 (8.8)
腎臓		0.236	0.221 (93.7)	—	0.181 (76.7)	—	0.0277 (11.7)	0.0126 (5.3)	0.0148 (6.3)
筋肉 <sup>h</sup>		0.0071	0.0045 (62.7)	—	0.0032 (44.9)	—	—	0.0013 <sup>i</sup> (17.8)	0.026 (37.3)
脂肪 <sup>h</sup>		0.0134	0.0126 (93.8)	—	0.0110 (81.8)	—	0.0016 (12.0)	—	—

下段() : %TRR、— : 検出されず

a : M7-Glu は M7 のグルクロン酸抱合体

b : 「投与1日」の試料は投与1日午後及び投与2日午前採取試料の混合。「投与2日」以下も同様。ただし「投与5日」は最終投与からと殺までの間に採取された試料。

c : 複数の未同定成分の合計で、単一成分では最大 0.0015 μg/g (13.4%TRR) であった。

d : 複数の未同定成分の合計で、単一成分では最大 0.0019 μg/g (12.8%TRR) であった。

e : 複数の未同定成分の合計で、単一成分では最大 0.0008 μg/g (12.5%TRR) であった。

f : 複数の未同定成分の合計で、単一成分では最大 0.0010 μg/g (6.8%TRR) であった。

g : 複数の未同定成分の合計で、単一成分では最大 0.0161 μg/g (11.8%TRR) であった。

h : 筋肉は側腹部筋肉及び臀部筋肉の混合物、脂肪は大網、腎周囲及び皮下脂肪の混合物

i : 複数の未同定成分の合計で、単一成分では最大 0.0008 μg/g (10.5%TRR) であった。

表 14-2 [phe-<sup>14</sup>C] イソチアニル投与群における各試料中の代謝物 (μg/g)

試料	試料採取時期	総残留放射能	抽出液	イソチアニル	代謝物						抽出残渣
					M6-Sul <sup>a</sup>	M6-Sul異性体	M6-Glu <sup>b</sup>	M7	M7-Glu <sup>b</sup>	未同定	
乳汁 <sup>c</sup>	投与 1 日	0.0176	0.0153 (87)	—	0.0105 (59)	0.0029 (17)	—	—	—	0.0019 (11)	0.0023 (13)
	投与 2 日	0.0226	0.0202 (90)	—	0.0162 (72)	0.0041 (18)	—	—	—	—	0.0024 (10)
	投与 3 日	0.0231	0.0191 (83)	—	0.0153 (66)	0.0038 (16)	—	—	—	—	0.0040 (17)
	投与 4 日	0.0241	0.0214 (89)	—	0.0167 (70)	0.0047 (19)	—	—	—	—	0.0027 (11)
	投与 5 日	0.0237	0.0206 (87)	—	0.0164 (69)	0.0042 (18)	—	—	—	—	0.0031 (13)
肝臓		0.217	0.216 (100)	—	—	—	0.0069 (3)	0.0059 (3)	0.0049 (2)	0.199 <sup>d</sup> (92)	0.0003 (0.1)
腎臓	最終投与	0.227	0.216 (95)	—	0.0884 (39)	—	0.0377 (17)	0.0210 (9)	0.0346 (15)	0.035 <sup>e</sup> (15)	0.0110 (5)
筋肉 <sup>f</sup>	6 時間後	0.0049	0.0035 (72)	—	—	—	—	—	—	0.0035 <sup>g</sup> (72)	0.0014 (28)
脂肪 <sup>f</sup>		0.0075	0.0067 (80)	—	—	—	—	—	—	0.0067 <sup>h</sup> (80)	—

下段() : %TRR、— : 検出されず

a : M6-Sul は M6 の硫酸抱合体、b : M6-Glu 及び M7-Glu はそれぞれ M6 及び M7 のグルクロン酸抱合体

c : 「投与 1 日」の試料は投与 1 日午後及び投与 2 日午前採取試料の混合。「投与 2 日」以下も同様。ただし「投与 5 日」は最終投与からと殺までの間に採取された試料。

d : 複数の未同定成分の合計で、単一成分では最大 0.0168 μg/g (8%TRR) であった。

e : 複数の未同定成分の合計で、単一成分では最大 0.0081 μg/g (4%TRR) であった。

f : 筋肉は側腹部筋肉及び臀部筋肉の混合物、脂肪は大網、腎周囲及び皮下脂肪の混合物

g : 複数の未同定成分の合計で、単一成分では最大 0.0016 μg/g (34%TRR) であった。

h : 複数の未同定成分の合計で、単一成分では最大 0.0013 μg/g (16%TRR) であった。

## ② ニワトリ

産卵鶏 (ローマンブラウン、一群雌 10 羽) に[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニルを 2.02 mg/羽/日 (20.6 mg/kg 乾燥飼料相当) 又は[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニルを 1.89 mg/羽/日 (17.7 mg/kg 乾燥飼料相当) の用量で 1 日 1 回、14 日間強制経口投与して、家畜代謝試験が実施された。卵及び排泄物は 1 日 1 回、臓器及び組織は最終投与約 6 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度は表 15 に、代謝物は表 16 に示されている。

投与放射能は、排泄物中に 94.4%TAR~95.1%TAR が排泄された。

卵中の残留放射能濃度は[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル投与群で投与 8 日、[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニル投与群で投与 9 日に定常状態に達し、最大で 0.039~0.087 μg/g 認められ

た。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓及び腎臓で高かった。

各試料中の残留放射能の成分として、未変化のイソチアニルが卵、筋肉、脂肪で 2.7%TRR～76.3%TRR 認められ、10%TRR を超える代謝物として、M1 (卵、筋肉、脂肪及び肝臓)、M4 (脂肪及び肝臓)、M6 (肝臓)、M6 の硫酸抱合体 (脚部筋肉) 及び M7 (卵、脚部筋肉及び大網脂肪) が認められた。このほかに、M13、M14 等が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。(参照 52、66、67)

表 15 各試料中の残留放射能濃度

試料	試料採取 時期	[iso- <sup>14</sup> C]イソチアニル		[phe- <sup>14</sup> C]イソチアニル	
		µg/g	%TAR	µg/g	%TAR
卵	投与 2 日	0.010	0.00	0.00487	0.001
	投与 3 日	0.032	0.01	0.010	0.002
	投与 4 日	0.046	0.02	0.014	0.005
	投与 5 日	0.055	0.03	0.019	0.008
	投与 6 日	0.065	0.04	0.025	0.013
	投与 7 日	0.074	0.05	0.030	0.019
	投与 8 日	0.081	0.07	0.035	0.027
	投与 9 日	0.083	0.09	0.037	0.034
	投与 10 日	0.084	0.10	0.038	0.041
	投与 11 日	0.086	0.12	0.038	0.048
	投与 12 日	0.084	0.13	0.039	0.055
	投与 13 日	0.087	0.15	0.038	0.063
	投与 14 日	0.082	0.16	0.037	0.070
	最終投与 約 6 時間後	0.100	0.18	0.044	0.081
肝臓	最終投与 約 6 時間後	1.02	0.18	0.776	0.14
腎臓		1.73	0.06	0.229	0.01
卵巣及び 卵管中の卵		0.192	0.03	0.115	0.02
脚部筋肉		0.098	0.08	0.014	0.01
胸部筋肉		0.054	0.04	0.009	0.01
皮下脂肪		0.102	0.01	0.069	<0.01
大網脂肪		0.061	0.01	0.036	0.01
皮膚		0.077	0.08	0.064	0.02
排泄物	投与 2 日～ 最終投与約 6 時間後	/	95.1	/	94.4

/ : 該当なし

表 16 各試料における代謝物 (µg/g)

		卵 <sup>b</sup>	筋肉 (脚部)	筋肉 (胸部)	脂肪 (皮下)	脂肪 (大網)	肝臓
[iso- <sup>14</sup> C] イソチア ニル	総残留放射能濃度	0.083	0.098	0.054	0.102	0.061	1.02
	抽出液	0.083 (100)	0.094 (95.8)	0.052 (94.9)	0.095 (93.4)	0.056 (92.0)	1.01 (98.6)
	イソチアニル	0.002 (2.7)	—	—	0.046 (45.2)	0.024 (38.7)	—
	代謝物 M1	0.041 (49.5)	0.086 (87.8)	0.048 (88.5)	0.044 (42.9)	0.021 (35.1)	0.348 (34.1)
	代謝物 M7	0.007 (8.0)	—	—	0.005 (5.3)	0.011 (18.2)	0.054 (5.3)
	代謝物 M13	—	—	—	—	—	0.008 (0.8)
	未同定代謝物	0.033 <sup>c</sup> (39.8)	0.008 (8.1)	0.003 (6.4)	—	—	0.594 <sup>d</sup> (58.3)
	抽出残渣	/	0.004 (4.2)	0.003 (5.1)	0.007 (6.6)	0.005 (8.0)	0.015 (1.4)
[phe- <sup>14</sup> C] イソチア ニル	総残留放射能濃度	0.038	0.014	0.009	0.069	0.036	0.776
	抽出画分	0.036 (96.7)	0.009 (67.5)	0.006 <sup>e</sup> (67.2)	0.064 (93.0)	0.033 (91.2)	0.776 (100)
	イソチアニル	0.002 (5.1)	0.001 (8.9)	/	0.052 (76.3)	0.025 (69.2)	—
	代謝物 M4	0.002 (6.2)	—	/	0.009 (12.9)	0.005 (13.4)	0.110 (14.2)
	代謝物 M6	—	—	/	—	—	0.082 (10.5)
	代謝物 M6-Sul <sup>a</sup>	0.004 (9.8)	0.003 (21.0)	/	—	—	0.004 (0.6)
	代謝物 M6-Sul- 抱合体 <sup>a</sup>	—	—	/	—	—	0.031 (4.1)
	代謝物 M7	0.006 (16.2)	0.002 (13.1)	/	0.003 (3.9)	0.003 (8.6)	0.051 (6.6)
	代謝物 M13	—	—	/	—	—	0.013 (1.6)
	代謝物 M14	—	—	/	—	—	0.031 (4.0)
未同定代謝物	0.022 <sup>f</sup> (59.5)	0.003 <sup>g</sup> (24.5)	/	—	—	0.454 <sup>h</sup> (58.5)	
抽出残渣	0.001 (3.3)	0.005 (32.5)	0.003 (32.8)	0.005 (7.0)	0.003 (8.8)	—	

下段0 : %TRR、— : 検出されず、/ : 該当なし



- a : M6-Sul は M6 の硫酸抱合体、M6-Sul-抱合体は M6 の硫酸抱合体の抱合体
- b : 定常状態 ([iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル投与群 : 投与 8~14 日、[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニル投与群 : 投与 9~14 日) の試料
- c : 複数の未同定成分の合計で、イソチアニルの分解に由来する極性化合物と考えられるものが 0.011  $\mu\text{g/g}$  (12.8%TRR) 認められたほか、単一成分では最大 0.005  $\mu\text{g/g}$  (6.5%TRR) であった。
- d : 複数の未同定成分の合計で、イソチアニルの分解に由来する極性化合物と考えられるものが 0.356  $\mu\text{g/g}$  (34.9%TRR) 認められたほか、単一成分では最大 0.069  $\mu\text{g/g}$  (6.7%TRR) であった。
- e : 抽出液中の放射能が微量であったことから、代謝物の同定は行わなかった。
- f : 複数の未同定成分の合計で、イソチアニルの分解に由来する極性化合物と考えられるものが 0.009  $\mu\text{g/g}$  (23.3%TRR) 認められたほか、単一成分では最大 0.007  $\mu\text{g/g}$  (17.6%TRR) であった。
- g : 複数の未同定成分の合計で、単一成分では最大 0.002  $\mu\text{g/g}$  (15.0%TRR) であった。
- h : 複数の未同定成分の合計で、イソチアニルの分解に由来する極性化合物と考えられるものが 0.281  $\mu\text{g/g}$  (36.2%TRR) 認められたほか、単一成分では最大 0.069  $\mu\text{g/g}$  (8.9%TRR) であった。

イソチアニルの家畜における主要代謝経路は、フェニル基の水酸化による代謝物 M7 の生成、アミド結合の加水分解による代謝物 M1、M4 及び M6 の生成並びに抱合反応 (グルクロン酸抱合及び硫酸抱合) に加え、ニワトリにおけるアミド結合の加水分解後のアミノ基のアセチル化による代謝物 M14 の生成並びにイソチアゾール環のクロロ基のグルタチオンによる置換に続くグルタミン酸及びグリシンの脱離によるシステイン抱合体 M13 の生成であると考えられた。

#### (4) 畜産物残留試験

##### ① ウシ

泌乳牛 (ホルスタイン・フリージアン種、一群 3 頭) にイソチアニルを 1.01、3.40、9.18、30.6 及び 34.5 mg/kg 乾燥飼料相当の用量<sup>2</sup>で 1 日 1 回、28 日間カプセル経口投与して、イソチアニル並びに代謝物 M1、M4、M4 抱合体、M6 及び M6 抱合体を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。30.6 mg/kg 乾燥飼料相当投与群については、28 日間の投与終了後、最長 13 日間の休薬期間が設けられた。

結果は別紙 4 に示されている。

乳汁中において、分析対象化合物はいずれも定量限界 (0.01  $\mu\text{g/g}$ ) 未満であった。

臓器・組織中における分析対象化合物の最大残留値は、代謝物 M1 が 0.052  $\mu\text{g/g}$ 、M6 抱合体が 0.054  $\mu\text{g/g}$  であり、いずれも 34.5 mg/kg 乾燥飼料相当投与群の腎臓で認められた。これらは、休薬 3 日又は 6 日には、定量限界未満となった。イソチアニル及びほかの代謝物はいずれの試料においても定量限界未満であった。(参照 52、68)

##### ② ニワトリ

産卵鶏 (品種不明、対照群 : 8 羽、投与群 : 一群 12 羽) にイソチアニルを 1.04、3.12、10.1 及び 10.6 mg/kg 乾燥飼料相当の用量<sup>3</sup>で 1 日 1 回、28 日間カプセル経

<sup>2</sup> 本試験における用量について、3.40、9.18、30.6 及び 34.5 mg/kg 乾燥飼料相当の用量は、作物残留試験から得られた飼料に利用される作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量 (1.32 mg/kg 飼料) と比較して高かった。

<sup>3</sup> 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料に利用される作物の残留濃度から予想される最

口投与して、イソチアニル並びに代謝物 M1、M4、M4 抱合体、M6 及び M6 抱合体を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。10.1 mg/kg 乾燥飼料相当投与群については、28 日間の投与終了後、最長 15 日間の休薬期間が設けられた。

結果は別紙 4 に示されている。

卵における分析対象化合物の最大残留値は、代謝物 M1 における 0.010 µg/g (全卵) 及び 0.012 µg/g (卵黄) であり、10.6 mg/kg 乾燥飼料相当投与群で認められた。イソチアニル及びほかの代謝物はいずれも定量限界 (0.01 µg/g) 未満であった。

臓器・組織中における分析対象化合物の最大残留値は、イソチアニルが 0.011 µg/g (腹部脂肪)、代謝物 M1 が 0.071 µg/g (肝臓)、代謝物 M6 抱合体が 0.011 µg/g (肝臓) であり、いずれも 10.6 mg/kg 乾燥飼料相当投与群で認められた。これらは、休薬 4 日までに定量限界未満となった。ほかの代謝物はいずれの試料においても定量限界未満であった。(参照 52、69)

#### (5) 魚介類における最大推定残留値

イソチアニルの水域環境中予測濃度 (水域 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。

イソチアニルの水域 PEC は 4.5 µg/L、BCF は 70.5 (計算値)、魚介類における最大推定残留値は 1.59 mg/kg であった。(参照 52、70)

### 5. 動物体内動態試験

#### (1) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル又は[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニルを、4 mg/kg 体重 (以下、[5.]において「低用量」という。) 又は 200 mg/kg 体重 (以下、[5.]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。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 17 に示されている。

T<sub>max</sub> は、[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニル高用量群の雌を除き、3.3 時間以内であった。T<sub>1/2</sub> は低用量群 (13.9~17.8 時間) より高用量群 (17.9~20.5 時間) でやや長かった。(参照 2、52)

---

大飼料負荷量 (0.100 mg/kg 飼料) と比較して高かった。

表 17 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識化合物	[iso- <sup>14</sup> C]イソチアニル				[phe- <sup>14</sup> C]イソチアニル			
	4 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		4 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T <sub>max</sub> (hr)	0.6	0.3	3.3	0.9	0.4	1.7	3.3	10.6
C <sub>max</sub> (μg/g)	0.28	0.36	2.57	4.17	0.20	0.26	3.50	3.72
T <sub>1/2</sub> (hr)	13.9	14.5	17.9	18.6	15.8	17.8	18.2	20.5
AUC <sub>0-∞</sub> (hr・μg/g)	3.87	4.84	65.2	107	4.35	4.71	81.4	112

## b. 吸収率

胆汁中排泄試験 [5. (1)④b.] より得られた尿及び胆汁中排泄率及びカーカス<sup>4</sup>中放射能の合計より、体内吸収率は 72.5%～85.9%と算出された。(参照 3、52)

## ② 分布

Wistar ラット（一群雌雄各 3～4 匹）に、[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル又は[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニルを、低用量又は高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。

主要組織における残留放射能濃度は表 18 に示されている。

多くの組織では、T<sub>max</sub> 付近で最高濃度を示し、その後投与 168 時間後まで、経時的に減少した。

血漿中より放射能濃度の高かった組織は少なかったが、いずれの投与群、測定時点でも、肝臓及び腎臓における放射能濃度は血漿中より高かった。また、投与 168 時間後では、血漿中の放射能濃度は検出限界未満であったが、血球中に比較的高い濃度の放射能が存在した。(参照 2、52)

<sup>4</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。）。

表 18 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識化合物	投与量	性別	T <sub>max</sub> 付近 <sup>a</sup>	168 時間後
[iso- <sup>14</sup> C] イソチア ニル	4 mg/kg 体重	雄	肝臓(1.95)、腎臓(0.779)、肺(0.279)、 血漿(0.252)、脂肪(0.214)、膵臓 (0.161)、全血(0.139)	肝臓(0.095)、腎臓(0.049)、血球(0.022)、 カーカス(0.018)、皮膚(0.016)、脾臓 (0.015)、全血(0.013)、肺(0.003)、顎下 腺(0.003)、心臓(0.002)、胸腺(0.002)、 骨(0.001)、脂肪(0.001)、眼球(0.001)、 筋肉(0.001)、脊髄(0.001)、血漿(-)
		雌	肝臓(2.19)、腎臓(1.16)、肺(0.684)、 血漿(0.341)、卵巣(0.316)、副腎 (0.264)、脂肪(0.228)、全血(0.222)	肝臓(0.134)、腎臓(0.068)、血球(0.029)、 脾臓(0.022)、全血(0.016)、皮膚(0.013)、 カーカス(0.005)、子宮(0.004)、肺 (0.003)、心臓(0.003)、胸腺(0.002)、卵 巣(0.002)、骨(0.001)、脂肪(0.001)、眼 球(0.001)、顎下腺(0.001)、血漿(-)
	200 mg/kg 体重	雄	肝臓(22.0)、腎臓(13.4)、脂肪(10.4)、 副腎(4.77)、血漿(4.26)、前立腺 (3.45)、肺(2.58)、膵臓(2.27)、全血 (2.25)	肝臓(4.09)、腎臓(0.969)、血球(0.352)、 カーカス(0.150)、全血(0.140)、皮膚 (0.128)、脂肪(0.033)、血漿(-)
		雌	肝臓(18.8)、腎臓(16.3)、血漿(5.44)、 脂肪(5.19)、副腎(3.99)、肺(3.19)、 全血(2.85)	肝臓(4.92)、腎臓(1.29)、血球(0.560)、 全血(0.316)、脾臓(0.311)、皮膚(0.142)、 カーカス(0.107)、子宮(0.032)、脂肪 (0.029)、骨(0.002)、血漿(-)
[phe- <sup>14</sup> C] イソチア ニル	4 mg/kg 体重	雄	骨髄(9.21)、甲状腺(2.27)、肝臓 (2.05)、腎臓(0.832)、肺(0.617)、副 腎(0.429)、血漿(0.278)、坐骨神経 (0.199)、カーカス(0.182)、脾臓 (0.167)、膵臓(0.145)、全血(0.137)	肝臓(0.068)、腎臓(0.048)、血球(0.015)、 皮膚(0.007)、脾臓(0.007)、カーカス (0.005)、肺(0.002)、顎下腺(0.002)、骨 (0.001)、脂肪(0.001)、心臓(0.001)、前 立腺(0.001)、筋肉(<0.001)、全血(-)、 血漿(-)
		雌	肝臓(2.33)、甲状腺(2.14)、腎臓 (0.693)、肺(0.368)、血漿(0.241)、 カーカス(0.208)、坐骨神経(0.160)、 全血(0.130)	肝臓(0.096)、腎臓(0.057)、血球(0.018)、 脾臓(0.010)、皮膚(0.005)、心臓(0.004)、 カーカス(0.004)、肺(0.003)、子宮 (0.003)、顎下腺(0.002)、骨(0.001)、脂 肪(<0.001)、胸腺(<0.001)、全血(-)、 血漿(-)
	200 mg/kg 体重	雄	肝臓(26.0)、腎臓(11.2)、血漿(3.71)、 肺(3.43)、副腎(2.41)、全血(1.96)	肝臓(1.02)、腎臓(0.827)、血球(0.625)、 全血(0.198)、皮膚(0.111)、坐骨神経 (0.090)、カーカス(0.075)、骨(0.046)、 血漿(-)
		雌	肝臓(29.8)、腎臓(13.7)、肺(5.93)、 脂肪(4.82)、血漿(4.61)、副腎(4.30)、 甲状腺(2.90)、全血(2.41)	肝臓(1.74)、腎臓(1.25)、血球(0.977)、 全血(0.547)、脾臓(0.371)、皮膚(0.096)、 カーカス(0.074)、骨(0.050)、子宮 (0.033)、血漿(-)

注) a: 低用量群では投与 0.25 時間後、高用量群では投与 0.5 時間後

-: 検出限界未満

### ③ 代謝物同定・定量

排泄試験[5.(1)④a.]で得られた、投与後48時間の尿及び糞、胆汁中排泄試験[5.(1)④b.]で得られた投与後48時間の尿、糞及び胆汁、体内分布試験[5.(1)②]で得られた、 $T_{max}$ 時の肝臓、腎臓及び血漿並びに投与12又は24時間後の血漿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞、胆汁、血漿及び各組織中の代謝物は表19に示されている。

尿及び胆汁中では、未変化のイソチアニルは検出されなかった。糞中では未変化のイソチアニルが最も多く、胆汁中排泄試験の糞試料には、代謝物は検出されなかった。

イソチアニルのラットにおける主要代謝経路は、フェニル基の水酸化、アミド結合の加水分解及び抱合反応(グルクロン酸抱合及び硫酸抱合)であると考えられた。

(参照2、3、52)

表19 尿、糞、胆汁、血漿及び各組織中の代謝物 (%TAR)

試験群 標識体	投与量	性別	試料	イソチア ニル	代謝物
排泄試験 [iso- <sup>14</sup> C] イソチアニル	4 mg/kg 体重	雄	尿	—	M1(8.0)、M7-Glu <sup>a</sup> (5.3)、M7(5.0)、M9(3.7)
			糞	20.5	M9(8.6)、M7(6.5)、M8(5.3)、M1(0.5)
		雌	尿	—	M1(7.0)、M7-Glu <sup>a</sup> (5.9)、M7(5.1)、M9(3.0)
			糞	23.9	M9(8.5)、M8(7.1)、M7(6.6)
	200 mg/kg 体重	雄	尿	—	M1(2.8)、M7(2.7)、M7-Glu <sup>a</sup> (1.6)、M9(1.5)
			糞	70.1	M9(3.4)、M7(2.7)、M8(0.4)
		雌	尿	—	M7(3.8)、M1(3.1)、M9(1.4)、M7-Glu <sup>a</sup> (0.5)
			糞	71.5	M7(3.3)、M9(0.7)、M8(0.5)
排泄試験 [phe- <sup>14</sup> C] イソチアニル	4 mg/kg 体重	雄	尿	—	M6-Sul <sup>b</sup> (5.1)、M7-Glu <sup>a</sup> (5.1)、M7(2.9)、M9(0.7)
			糞	29.7	M9(8.1)、M7(5.7)、M8(4.1)、M6-Sul <sup>b</sup> (1.3)
		雌	尿	—	M6-Sul <sup>b</sup> (5.0)、M7-Glu <sup>a</sup> (4.4)、M7(2.7)、M9(1.4)
			糞	31.3	M9(8.1)、M7(6.9)、M8(3.2)、M6-Sul <sup>b</sup> (1.0)
	200 mg/kg 体重	雄	尿	—	M6-Sul <sup>b</sup> (2.3)、M7(1.6)、M7-Glu <sup>a</sup> (1.4)、M9(0.3)
			糞	76.9	M7(1.4)、M9(1.3)、M8(1.2)
		雌	尿	—	M7(1.8)、M6-Sul <sup>b</sup> (1.5)、M7-Glu <sup>a</sup> (1.1)、M9(0.5)
			糞	80.2	M7(1.6)、M6-Sul <sup>b</sup> (1.0)、M8(0.5)、M9(0.5)
胆汁中 排泄試験 [iso- <sup>14</sup> C] イソチアニル	4 mg/kg 体重	雄	尿	—	M1(12.8)、M7(6.2)
			糞	11.7	—
			胆汁	—	M7-Glu <sup>a</sup> (15.3)、M10(9.7)、M7(7.3)、 M9-Glu <sup>a</sup> (4.9)、M8-Glu <sup>a</sup> (0.8)

試験群 標識体	投与量	性別	試料	イソチア ニル	代謝物
胆汁中 排泄試験 [phe- <sup>14</sup> C] イソチアニル		雌	尿	—	M1(5.5)、M7(3.2)
			糞	11.9	—
			胆汁	—	M7-Glu <sup>a</sup> (27.7)、M10(12.7)、M9-Glu <sup>a</sup> (5.9)、 M7(5.5)、M8-Glu <sup>a</sup> (0.8)
		雄	尿	—	M6-Sul <sup>b</sup> (7.7)、M7(2.2)
			糞	4.7	—
			胆汁	—	M7-Glu <sup>a</sup> (18.0)、M7(10.4)、M10(7.1)、 M9-Glu <sup>a</sup> (7.0)、M8-Glu <sup>a</sup> (1.7)
雌	尿	—	M6-Sul <sup>b</sup> (5.4)、M7(5.3)		
	糞	3.9	—		
	胆汁	—	M7-Glu <sup>a</sup> (29.5)、M10(7.8)、M7(7.3)、 M9-Glu <sup>a</sup> (4.0)、M8-Glu <sup>a</sup> (3.0)		
体内分布 試験 <sup>c</sup> [iso- <sup>14</sup> C] イソチアニル	4 mg/kg 体重	雄	肝臓	—	M1(0.18)
			腎臓	—	M7-Glu <sup>a</sup> (0.13)、M1(0.091)、M8+M9(0.076)、 M7(0.006)
			血漿 ①	0.009	M7(0.032)、M8+M9(0.030)、M1(0.021)、 M7-Glu <sup>a</sup> (0.004)
			血漿 ②	0.003	M7(0.011)、M8+M9(0.007)、M1(0.005)、 M7-Glu <sup>a</sup> (0.003)
		雌	肝臓	—	M1(0.25)
			腎臓	0.014	M8+M9(0.35)、M1(0.14)、M7(0.076)、 M7-Glu <sup>a</sup> (0.050)
			血漿 ①	0.013	M8+M9(0.056)、M7(0.043)、M1(0.028)、 M7-Glu <sup>a</sup> (0.012)
			血漿 ②	0.002	M1(0.010)、M8+M9(0.008)、M7(0.008)、 M7-Glu <sup>a</sup> (0.007)
	200 mg/kg 体重	雄	肝臓	—	M1(2.4)
			腎臓	0.25	M8+M9(4.4)、M1(1.1)、M7(0.92)、M7-Glu <sup>a</sup> (0.44)
			血漿 ①	0.25	M8+M9(0.86)、M7(0.61)、M1(0.24)、 M7-Glu <sup>a</sup> (0.048)
		雌	肝臓	—	M1(2.0)
腎臓	0.64		M8+M9(4.8)、M1(1.7)、M7(1.2)、M7-Glu <sup>a</sup> (0.54)		
血漿 ①	0.25	M8+M9(0.88)、M7(0.58)、M1(0.43)、 M7-Glu <sup>a</sup> (0.17)			
血漿 ②	0.153	M7(0.29)、M8+M9(0.18)、M1(0.17)、 M7-Glu <sup>a</sup> (0.12)			

試験群 標識体	投与量	性別	試料	イソチア ニル	代謝物
体内分布 試験 <sup>c</sup> [iso- <sup>14</sup> C] イソチアニル	4 mg/kg 体重	雄	肝臓	0.22	M6-Sul <sup>b</sup> (0.6)、M7(0.037)
			腎臓	0.077	M6-Sul <sup>b</sup> (0.24)、M7(0.13)、M8+M9(0.023)、 M7-Glu <sup>a</sup> (0.016)
			血漿 ①	0.006	M8+M9(0.029)、M7(0.028)、M7-Glu <sup>a</sup> (0.015)、 M6-Sul <sup>b</sup> (0.007)
			血漿 ②	0.001	M7-Glu <sup>a</sup> (0.009)、M6-Sul <sup>b</sup> (0.008)、 M8+M9(0.007)、M7(0.005)
		雌	肝臓	0.53	M6-Sul(0.76)、M7(0.093)
			腎臓	—	M6-Sul <sup>b</sup> (0.25)、M7(0.092)、M8+M9(0.028)
			血漿 ①	0.006	M8+M9(0.036)、M7(0.025)、M7-Glu <sup>a</sup> (0.023)、 M6-Sul <sup>b</sup> (0.007)
			血漿 ②	0.004	M8+M9(0.014)、M7-Glu <sup>a</sup> (0.013)、 M6-Sul <sup>b</sup> (0.006)、M7(0.005)
	200 mg/kg 体重	雄	肝臓	5.2	M6-Sul <sup>b</sup> (7.1)、M7(1.2)
			腎臓	0.35	M6-Sul <sup>b</sup> (1.1)、M7(1.0)、M7-Glu <sup>a</sup> (0.79)、 M8+M9(0.77)
			血漿 ①	0.065	M8+M9(0.62)、M7-Glu <sup>a</sup> (0.29)、M7(0.23)、 M6-Sul <sup>b</sup> (0.15)、
		雌	肝臓	3.65	M6-Sul <sup>b</sup> (11)、M7(2.5)
腎臓			0.62	M6-Sul <sup>b</sup> (1.6)、M7-Glu <sup>a</sup> (1.1)、M8+M9(0.51)	
血漿 ①			0.10	M8+M9(0.62)、M7-Glu <sup>a</sup> (0.32)、M7(0.27)、 M6-Sul <sup>b</sup> (0.20)、	

注) — : 検出されず

a : M7-Glu、M8-Glu 及び M9-Glu はそれぞれ M7、M8 及び M9 のグルクロン酸抱合体

b : M6-Sul は M6 の硫酸抱合体

c : 体内分布試験における、残留放射能の数値は、組織又は血漿中濃度 (µg/g)

体内分布試験における血漿①は、低用量群では投与 0.25 時間後、高用量群では投与 0.5 時間後、血漿②は、低用量群では投与 12 時間後、高用量群では投与 24 時間後に採取したもの

#### ④ 排泄

##### a. 尿及び糞中排泄

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル又は[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニルを、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 時間の尿及び糞中排泄率は、表 20 に示されている。

いずれの投与群も、投与後 168 時間に 93.1%TAR~98.6%TAR が排泄された。

また、標識体、投与量、性別にかかわらず、主に糞中に排泄された。

なお、予備試験において呼気中の放射能が測定されたが、呼気中への排泄は認められなかった。(参照 2、52)

表 20 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体		[iso- <sup>14</sup> C]イソチアニル				[phe- <sup>14</sup> C]イソチアニル			
		4 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重		4 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 168 時間	尿 <sup>a</sup>	35.5	34.0	14.2	13.7	31.5	30.0	10.0	10.4
	糞	57.2	58.9	82.2	80.6	63.8	66.5	86.8	88.2
	その他 <sup>b</sup>	0.45	0.21	0.20	0.16	0.20	0.18	0.11	0.08
	計	93.1	93.1	96.6	94.4	95.5	96.7	96.9	98.6

注) a: 尿にはケージ洗浄液を含む

b: 「その他」は組織及びカーカスの合計

## b. 胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[iso-<sup>14</sup>C]イソチアニル又は[phe-<sup>14</sup>C]イソチアニルを、低用量で単回経口投与し、胆汁中排泄試験が実施された。

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 21 に示されている。

標識体、性別にかかわらず、主に胆汁を経由して排泄された。（参照 3、52）

表 21 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

標識体	[iso- <sup>14</sup> C]イソチアニル		[phe- <sup>14</sup> C]イソチアニル	
	雄	雌	雄	雌
尿	24.6	14.7	18.8	19.1
糞	13.1	12.8	5.2	4.6
胆汁	46.2	56.1	59.4	63.8
カーカス	1.7	2.6	1.9	3.0
消化管内容物	1.5	2.4	11.8	4.8
計	87.1	88.6	97.2	95.3

## 6. 急性毒性試験等

### (1) 急性毒性試験（経口投与）

イソチアニル（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 22 に示されている。（参照 16、52）



表 22 急性毒性試験概要（経口投与、原体）

動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
Wistar ラット <sup>a</sup> 雌 3 匹	>2,000		投与量：2,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし

a：毒性等級法による評価。溶媒として 2%クレモホア EL 水溶液（脱イオン水）が用いられた。

(2) 一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 23 に示されている。（参照 15、52）

表 23 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)	SD ラット	雄 3 雌 3	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし
	自発運動量	SD ラット	雄 5	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし
	ペンテトラ ゾール 誘発痙攣 協力作用	SD ラット	雄 10	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし
	ペンテトラ ゾール 誘発痙攣 拮抗作用	SD ラット	雄 10	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし
呼吸循環器系	呼吸数・ 1 回換気量・ 分時換気量	SD ラット	雄 6	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし
腎機能	血圧・ 心拍数・ 心電図	ビーグル 犬	雄 4	0、200、 600、2,000 (カプセル経口)	2,000	—	投与による影響 なし
腎機能	尿量・ 尿中電解質・ 尿浸透圧	SD ラット	雄 10	0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし

注) —：最小作用量が設定できない。

・検体は、ラットの試験では 1%CMC-Na 溶液に懸濁し、イヌの試験ではゼラチンカプセルに充填して投与した。

## 7. 亜急性毒性試験

### (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、20、500、2,500 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 24 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	500 ppm	2,500 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.18	29.7	148	1,240
	雌	1.39	35.1	178	1,400

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、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で T.Chol 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：29.7 mg/kg 体重/日、雌：35.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 24、52）

表 25 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 5 週)、食餌効率減少</li> <li>・GGT 増加</li> <li>・肝絶対重量増加</li> <li>・前胃境界部粘膜上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・GGT 増加</li> <li>・腎比重量<sup>5</sup>増加</li> <li>・尿比重減少</li> <li>・前胃境界部粘膜上皮過形成</li> </ul>
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T.Chol 増加</li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### (2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、150、1,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	1,000 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	33.1	204	1,310
	雌	54.8	401	2,470

7,000 ppm 投与群の雄及び1,000 ppm 以上投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量の

<sup>5</sup> 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

増加が認められ、1,000 ppm 以上投与群の雌では肝臓の細胞質濃縮/グリコーゲン減少が認められたが、肝臓の細胞質濃縮/グリコーゲン減少は極軽度の雌のみの変化であり、雌雄とも血液生化学的パラメータの変化が認められなかったことから、毒性所見と考えられなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 7,000 ppm (雄：1,310 mg/kg 体重/日、雌：2,470 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 71)

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いた混餌投与 (原体：0、500、2,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 27 参照) による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 27 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.2	51.1	200
	雌	13.4	54.4	211

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

8,000 ppm 投与群の雌 3 例で発情徴候と考えられる血様分泌物が認められたが、これらの個体で卵巣及び子宮の絶対及び比重量が高値を示した。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で ALT 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄：12.2 mg/kg 体重/日、雌：13.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 25、52)

表 28 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>ALP、AST、GGT 増加</li> <li>肝絶対及び比重量増加</li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>肝胆管増生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>嘔吐(投与 1 日、1 例)<sup>§1</sup>、発情徴候の高頻度の発現(血様分泌物)<sup>§1</sup></li> <li>ALP、GGT、T.Chol 増加</li> <li>肝、卵巣及び子宮絶対及び比重量増加<sup>§2</sup></li> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>肝胆管増生</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>ALT 増加<sup>§3</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ALT<sup>§3</sup>、TG 増加</li> </ul>
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§1</sup>：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

<sup>§2</sup>：子宮絶対及び比重量については、統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

<sup>§3</sup>：2,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

## 8. 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) を用いた混餌投与 (原体：0、200、1,000 及び

5,000/3,000<sup>6</sup> ppm : 平均検体摂取量は表 29 参照) による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 29 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	5,000/3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.22	27.2	107
	雌	5.33	26.9	110

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

5,000/3,000 ppm 投与群の雌雄で認められた、脾被膜/被膜下線維化及び赤脾髄細胞成分増加は、門脈圧亢進に関連した変化である可能性が考えられた。同群の雄で脾臓及び肝臓のクッパー細胞に沈着が認められた褐色色素は、ヘモジデリンと考えられた。同群の雄の肝細胞及び 1,000 ppm 以上投与群の雌の腎近位尿細管に認められた褐色色素沈着は、リポフスチンであることが示唆された。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝臓の絶対及び比重量増加等が、雌で脾臓の絶対重量増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄 : 5.22 mg/kg 体重/日、雌 : 5.33 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 26、52)

<sup>6</sup> 5,000 ppm 投与群では、投与開始 26 週後の血液生化学的検査において、肝機能関連値の明らかな変化が認められ、同群の一部の個体では摂餌量減少も認められたため、雄は投与開始 31 週後、雌は 30 週後から、投与量を 3,000 ppm に変更した。

表 30 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000/3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・嘔吐(投与 35 週：1 例、46 週：1 例)、軟便(投与 36 週以降：1 例、48 週：1 例)、下痢(投与 2 週：1 例、31 週以降：1 例)、皮膚の創傷、痂皮、膨隆、肥厚及び腫脹(投与 14 週以降)、眼球混濁、結膜充血、眼脂、流涙(投与 40 週以降)<sup>§1</sup></li> <li>・体重増加抑制(投与 26 週以降)<sup>§1</sup></li> <li>・RBC、Ht、Hb 減少<sup>§1</sup></li> <li>・WBC、Lym、Neu、Mon、LUC 増加<sup>§1</sup></li> <li>・APTT 延長<sup>§1</sup></li> <li>・AST、TP、Glob、T.Chol、TG、T.Bil 増加</li> <li>・Alb、A/G 比減少<sup>§2</sup></li> <li>・着色尿(黄色尿)、ビリルビン尿、尿潜血、尿中赤血球<sup>§1</sup></li> <li>・角膜混濁、眼瞼腫脹<sup>§1</sup></li> <li>・腎及び脾絶対及び比重量増加<sup>§4</sup></li> <li>・皮膚炎<sup>§1</sup></li> <li>・リンパ管拡張<sup>§1</sup></li> <li>・骨髓造血亢進</li> <li>・脾褐色色素沈着<sup>§1、a</sup></li> <li>・赤脾髄細網細胞過形成</li> <li>・赤脾髄リンパ球系細胞浸潤<sup>§1</sup></li> <li>・脾被膜/被膜下線維化</li> <li>・胸腺嚢胞、萎縮<sup>§1</sup></li> <li>・リンパ節炎<sup>§1</sup></li> <li>・肝細胞褐色色素沈着<sup>§1、b</sup></li> <li>・肝クッパー細胞褐色色素沈着<sup>§1、a</sup></li> <li>・肝炎(肝細胞変性、壊死)<sup>§1</sup></li> <li>・胆嚢粘膜上皮過形成<sup>§1</sup></li> <li>・腎尿細管拡張<sup>§1</sup></li> <li>・角膜炎<sup>§1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・消瘦(投与 33 週以降：1 例)、自発運動量低下(投与 30 週以降：2 例)、嘔吐(投与 1 週のみ：1 例、投与 1 週及び 27～34 週：1 例)、軟便(投与 3 週以降：1 例、37～40 週：1 例)、下痢(投与 22 週：1 例、46 週：1 例)、皮膚の創傷、痂皮、膨隆、肥厚及び腫脹(投与 14 週以降)、眼球混濁、結膜充血、眼脂、流涙(投与 40 週以降)<sup>§1</sup></li> <li>・体重増加抑制(投与 26 週以降)、摂餌量減少(投与 26～35 週)<sup>§1</sup></li> <li>・RBC、Ht、Hb、MCHC 減少<sup>§1</sup></li> <li>・網状赤血球数、WBC、Neu、Mon、Eos、LUC 増加<sup>§1</sup></li> <li>・APTT 延長<sup>§1</sup></li> <li>・ALP、AST、GGT、Glob、TG、T.Chol、T.Bil 増加<sup>§3</sup></li> <li>・Alb、A/G 比減少<sup>§1</sup></li> <li>・着色尿(黄色尿)、尿中赤血球<sup>§1</sup></li> <li>・肝及び腎絶対及び比重量増加<sup>§1</sup>、脾比重量増加</li> <li>・腹水<sup>§1</sup></li> <li>・皮膚炎<sup>§1</sup></li> <li>・骨髓造血亢進<sup>§1</sup></li> <li>・赤脾髄細網細胞過形成<sup>§1</sup></li> <li>・赤脾髄リンパ球系細胞浸潤<sup>§1</sup></li> <li>・脾被膜/被膜下線維化<sup>§1</sup></li> <li>・胸腺嚢胞、萎縮<sup>§1</sup></li> <li>・リンパ節炎<sup>§1</sup></li> <li>・胃底部壁細胞肥大<sup>§1</sup></li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>§1</sup></li> <li>・肝炎(肝細胞変性、壊死)<sup>§1</sup></li> <li>・胆管増生</li> <li>・胆嚢粘膜上皮過形成<sup>§1</sup></li> <li>・膝線維化<sup>§1</sup></li> <li>・腎尿細管拡張<sup>§1</sup></li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALP、ALT、GGT 増加<sup>§5</sup></li> <li>・肝絶対及び比重量増加</li> <li>・小葉中心性肝細胞肥大<sup>§1</sup></li> <li>・胆管増生<sup>§5</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALT 増加(1 例)<sup>§1</sup></li> <li>・脾絶対重量増加</li> <li>・腎近位尿細管上皮褐色色素沈着<sup>§5、b</sup></li> </ul>
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

§2：Alb については、統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

§3：ALP、AST、Glob、TG については、統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

§4：腎絶対及び比重量については、統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

§5：1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

a : 鉄染色により、褐色色素はヘモジデリンであることが示唆された。

b : シュモール染色により、褐色色素はリポフスチンであることが示唆された。

## (2) 1年間慢性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 21 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、60、600、6,000 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 31 参照) による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 31 1 年間慢性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	600 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.83	27.9	291	979
	雌	3.70	37.3	381	1,250

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

60 ppm 投与群の雄 1 例及び 600 ppm 投与群の雌 1 例が死亡したが、雄の死因は骨髄性白血病、雌の死因は心臓障害と考えられた。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で T.Chol 増加及び肝臓の比重量増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 60 ppm (雄 : 2.83 mg/kg 体重/日、雌 : 3.70 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 27、52)

表 32 1 年間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Hb、Ht、MCV、MCH 減少</li> <li>・ 網状赤血球数増加</li> <li>・ 甲状腺比重量増加</li> <li>・ 肝絶対重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ 尿細管好塩基性化</li> <li>・ 腎絶対及び比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制(投与 28、44 及び 52 週、軽度)</li> <li>・ Hb、MCH、MCHC 減少</li> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 肺胞壁細気管支化<sup>§1</sup></li> </ul>
6,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 肺胞壁細気管支化<sup>§2</sup></li> <li>・ 前胃境界部粘膜上皮過形成</li> <li>・ 近位尿細管直部腔拡張<sup>§2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 前胃境界部粘膜上皮過形成<sup>§2</sup></li> </ul>
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>
60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>§1</sup> : 統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

<sup>§2</sup> : 6,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

## (3) 2年間発がん性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 51 匹) を用いた混餌投与 (原体 : 0、2,000、6,000 及び 20,000 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照) による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 33 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	79.2	242	823
	雌	105	311	1,050

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

死亡率に、検体投与の影響は認められなかった。また、検体投与に関連して、発生頻度の増加した腫瘍性病変は、認められなかった。

全投与群の雄で、変異肝細胞巣（好酸性細胞）の増加が認められたが、用量相関性はなく、また、追加の試験[12. (3)]において、前がん病変マーカーである GST-P の陽性細胞数の増加が認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で前胃境界部粘膜上皮過形成が、雌で慢性腎症の重篤化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm 未満（雄：79.2 mg/kg 体重/日未満、雌：105 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 28、52）

表 34 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球混濁、被毛汚れ</li> <li>・体重増加抑制(投与 1～10 週)</li> <li>・近位尿細管直部腔拡張</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制(投与 56～104 週)</li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・肺胞壁細気管支化</li> </ul>
6,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加<sup>§、a</sup></li> <li>・び慢性肝細胞肥大</li> <li>・慢性腎症</li> <li>・肺胞壁細気管支化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・肝絶対及び比重量増加<sup>a</sup></li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・前胃境界部粘膜上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・慢性腎症</li> <li>・前胃境界部粘膜上皮過形成</li> </ul>

<sup>§</sup> : 6,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

<sup>a</sup> : 血液生化学的検査は実施されていないが、ほかのラットを用いた試験で認められた影響を考慮して、毒性所見と判断した。

#### (4) 18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 68 匹）を用いた混餌投与（原体：0、70、700 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 35 18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	700 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.89	71.5	706
	雌	6.66	67.2	667

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

7,000 ppm 投与群の雄で肝臓の比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する病理組織学的所見が認められず、また、一過性の変化であったことから、適応性変化であると考えられた。

700 ppm 以上投与群の雄で肉眼的病理検査において、肝腫瘍の発生頻度の増加が認められたが、肝臓の腫瘍性病変及び前がん病変を含めた肝臓の病理所見の発生頻度には、有意な増加は認められなかった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 7,000 ppm（雄：706 mg/kg 体重/日、雌：667 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 29、52）

## 9. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 24 匹）を用いた混餌投与（原体：0、50、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 36 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.35	66.8	662
		雌	4.16	83.9	831
	F <sub>1</sub> 世代	雄	4.05	80.6	823
		雌	4.74	95	941

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表 37 に示されている。

児動物では、10,000 ppm 投与群の雌雄（F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub>）、1,000 ppm 投与群の雄（F<sub>2</sub>）で胸腺絶対重量減少が、10,000 ppm 投与群の雌雄（F<sub>2</sub>）及び 1,000 ppm 投与群の雄（F<sub>2</sub>）で胸腺比重量の減少が認められたが、10,000 ppm 投与群の児動物を対象とした病理組織学的検査で、胸腺に検体投与に関連した所見が認められず、生存率や性成熟にも異常がなかったことから、胸腺重量の変化は毒性所見と考えられなかった。

本試験において、親動物では、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量増加等が、児動物では 1,000 ppm 以上投与群の雌雄で低体重が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 50 ppm（P 雄：3.35 mg/kg 体重/日、P 雌：4.16 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄：4.05 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌：4.74 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 30、



表 37 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	10,000 ppm			・肝絶対重量増加 <sup>a</sup>	・体重増加抑制 ・肝絶対及び比重量増加 <sup>a</sup>
	1,000 ppm 以上	・体重増加抑制(投与1及び2週) ・肝絶対及び比重量増加 <sup>a</sup>	・肝絶対及び比重量増加 <sup>a</sup>	・体重増加抑制、 摂餌量減少 ・肝比重量増加 <sup>a</sup>	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
	50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	
児動物	1,000 ppm 以上	・低体重	・低体重	・低体重	・低体重 <sup>§</sup>
	50 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

<sup>a</sup> : 血液生化学的検査は実施されていないが、1年間慢性毒性試験（ラット）[8. (2)]における投与14週の血液生化学的検査で認められた影響を考慮して、毒性所見と判断した。

<sup>§</sup> : 1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

## (2) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 29 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で、骨化亢進を示す所見として、頭頂骨、頭頂間骨、上後頭骨、側頭骨及び頬骨の不完全骨化の発現頻度の減少が、骨化遅延を示す所見として、鼻骨の不完全骨化の発現頻度の増加が認められた。これらの所見は、別に実施した補足試験①[12. (4)]でも再現性が認められたが、生後 21 日までには回復が認められ、また、生後 70 日までの児動物の生育に影響が認められなかったことから、毒性所見と考えられなかった。なお、これらの骨化変化の無影響量は、補足試験②[12. (6)]より、1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 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 31、52）

## (3) 発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口投与（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC-Na 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制（妊娠 21 日）、摂餌量減少（妊娠 15 日以降）、胎盤重量減少、肝腫大、肝退色及び肝小葉明瞭化が認め

られた。また、同群で流産が3例認められ、摂餌量減少の二次的影響と考えられた。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。また、骨格変異として、全投与群で過剰肋骨の発生増加（発生頻度：12.8%～29.3%）が認められたが、試験実施施設の背景データ（最大値 34.8%）の範囲内に収まるものであり、対照群における発生頻度が低かったことに起因する偶発的なものと考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 300 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 32、52）

## 10. 遺伝毒性試験

イソチアニル（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

試験結果は表 38 に示されているとおり全て陰性であったことから、イソチアニルに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 33～35、52、72）

表 38 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (参照 33)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	16～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性 <sup>1)</sup>
	染色体異常試験 (参照 34)	チャイニーズハムスター肺 由来細胞(V79)	7～28 µg/mL (4 時間処理、+/-S9) (18 時間処理、-S9)	陰性 <sup>2)</sup>
	UDS 試験 (参照 72)	ラット初代培養肝細胞	0.5～25 µg/mL (18.5 時間処理)	陰性 <sup>3)</sup>
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 35)	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (24 時間間隔で 2 回、強制経 口投与、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

<sup>1)</sup> 1,581 µg/プレート以上で析出が認められた。

<sup>2)</sup> いずれの濃度も処理終了時に析出が認められた。

<sup>3)</sup> 10 µg/mL 以上で析出が認められた。

## 11. 経皮投与、吸入ばく露等試験

### (1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

イソチアニル（原体）のラットを用いた急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 39 に示されている。（参照 17、18、52）

表 39 急性毒性試験概要（経皮投与及び吸入ばく露、原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 <sup>a</sup>	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC <sub>50</sub> (mg/L)		雌のみ体重増加抑制 死亡例なし
		>4.75	>4.75	

<sup>a</sup> : 4 時間ばく露（ダスト）

## （2）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼及び皮膚刺激性は認められなかった。（参照 21、22、52）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施された結果、皮膚感作性が認められた。（参照 23、52）

## 1 2. その他の試験

### （1）前胃細胞増殖性の検討（ラット）

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験[7.（1）]、1 年間慢性毒性試験[8.（2）]及び 2 年間発がん性試験[8.（3）]において、雌雄とも前胃境界部粘膜上皮過形成が認められたため、90 日間亜急性毒性試験で得られた胃の標本を用いて、前胃粘膜上皮における細胞増殖性について検討された。

免疫組織化学的染色によって、細胞増殖マーカーである Ki-67 の標識率を検討した。対照群において、前胃部よりも境界部で Ki-67 標識率が高く、境界部の粘膜上皮細胞の増殖活性は高いと考えられた。また、20,000 ppm 投与群の雌雄の前胃境界部で、Ki-67 標識率は対照群より有意に高い値を示した。

したがって、イソチアニル投与により、雌雄とも前胃境界部粘膜上皮の細胞増殖活性が亢進したものと考えられた。（参照 38、52）

### （2）1 週間反復経口投与による前胃細胞増殖性の検討（ラット）

投与初期における前胃境界部の細胞増殖性を検討するために、Wistar ラット（一群雄 20 匹）を用いた 1 週間の混餌投与（原体：0、60 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）による前胃細胞増殖性検討試験が実施された。

表 40 前胃細胞増殖性検討試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群	60 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)	6.7	2,360

死亡例は認められなかった。20,000 ppm 投与群で体重増加抑制が認められた。前胃及び前胃境界部の 5-ブロモ-2'-デオキシウリジン（BrdU）免疫組織化学的染

色を実施したところ、前胃部では、いずれの投与群も BrdU 標識率は対照群と同等であったが、前胃境界部では、20,000 ppm 投与群において、対照群と比べ、BrdU 標識率の増加傾向、総細胞数及び BrdU 標識細胞数の統計学的に有意な増加が認められた。また、前胃境界部では、病理組織学的検査において、20,000 ppm 投与群で軽微な角化亢進が認められた。

以上より、イソチアニルの 1 週間混餌投与においても、前胃境界部の細胞増殖活性が亢進したことが示唆された。（参照 39、52）

### （3）変異肝細胞巢の検討（ラット）

ラットを用いた 2 年間発がん性試験[8.(3)]において、全投与群の雄において、肝臓の変異肝細胞巢（好酸性）増加が認められた。この所見は用量相関性がなく、肝臓に腫瘍性病変が認められなかったことから、毒性所見と考えられなかったが、この所見の意義を明確にするため、2 年間発がん性試験で得られた雄の肝臓の標本を用いて、GST-P 陽性細胞巢発現について検討された。

免疫組織化学的染色によって、肝臓における GST-P 陽性細胞巢の発現数を検討した。6,000 ppm 以上投与群で、GST-P 陽性細胞巢の有意な減少が認められた。（参照 40、52）

### （4）発生毒性試験補足試験（ラット）①

ラットを用いた発生毒性試験[9.(2)]で、胎児の頭蓋骨に認められた骨化変化の再現性及び生後の回復性を確認するため、Wistar ラット（一群雌 15 匹）の妊娠 6～19 日にイソチアニルを強制経口投与（原体：0 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）して、発生毒性試験補足試験が実施された。

対照群及び検体投与群とも、妊娠 20 日に帝王切開をおこなった帝王切開群と、生後の回復性を確認するための分娩群（最長生後 70 日まで飼育）を設定した。

母動物では、帝王切開群では検体投与の影響は認められなかった。検体投与群の分娩群では、2 例に分娩前に著しい体重減少、立毛及び分娩遅延が認められ、この 2 例の母動物が分娩した児動物は、出産日に全児が死亡した。

胎児では、検体投与群の帝王切開群で、発生毒性試験で認められた骨化変化がほぼ再現し、頭頂骨の骨化亢進、鼻骨の骨化遅延等が認められた。分娩群の児動物は、検体投与群で体重増加抑制が認められたが、生後 21 日の頭部骨格検査で形態的な異常はなく、骨化状態に対照群との差は認められなかった。生存率に検体投与の影響は認められなかった。

以上より、イソチアニル投与により、ラット胎児に認められた骨化変化は、生後 21 日には回復性が認められ、生後 70 日までの児動物の生存や生育に影響は認められなかったため、毒性所見とは考えられなかった。（参照 41、52）

#### (5) 哺育試験（妊娠期間に対する影響の検討：ラット）

発生毒性試験補足試験①[12.(4)]において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物に分娩遅延及び児動物の死亡が認められたため、再現性を確認するために Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に、イソチアニルを強制経口投与（原体：0 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）する試験が実施された。

投与群の母動物では、一般状態及び体重に影響は認められず、著しい分娩遅延も認められなかった。また、全児動物が出産日に死亡した母動物もいなかった。

児動物では、分娩日の死亡児数に対照群との差は認められず、生後 4 日までの生存率及び体重にも、検体投与の影響は認められなかった。

したがって、発生毒性試験補足試験①において認められた分娩遅延等の所見は再現されなかった。（参照 42、52）

#### (6) 発生毒性試験補足試験（ラット）②

ラットを用いた発生毒性試験[9.(2)]で、胎児の頭蓋骨に認められた骨化変化について、無影響量を検討するため、Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日にイソチアニルを強制経口投与（原体：0、1、10 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）して、発生毒性試験補足試験が実施された。

母動物では、検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、100 mg/kg 体重/日投与群で両側頭頂骨の不完全骨化の発現頻度の減少が認められ、10 mg/kg 体重/日以上投与群で頭頂間骨の発現頻度の減少及び鼻骨の不完全骨化の発現頻度の増加が認められた。

本試験より、胎児における骨化変化の無影響量は、1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 43、52）

#### (7) 公表文献における研究結果

イソチアニルについて、データベース [Web of Science (Core Collection)、J-STAGE、MEDLINE、KCI-Korean Journal Database、Russian Science Citation Index 及び SciELO Citation Index] を用いて、2006 年 7 月 1 日～2021 年 6 月 30 日を検索対象期間とした公表文献検索が実施された結果、ヒトに対する毒性の分野（動物を用いた研究、疫学研究等）に該当するとして収集された公表文献 37 報のうち、選択された公表文献はなかった。<sup>7</sup>（参照 73）

<sup>7</sup> 「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（令和 3 年 9 月 22 日 農林水産省 農業資材審議会農薬分科会決定）」に基づく。

### Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物）

#### 1. 急性毒性試験等

##### （1）急性毒性試験（代謝物 M1 及び M4）

代謝物 M1 及び M4 のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。結果は表 41 に示されている。（参照 19、20、52）

表 41 急性毒性試験概要（経口投与、代謝物 M1 及び M4）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 M1	SD ラット <sup>a</sup> 雌 3 匹	/	300~2,000	投与量：300、2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重： 耳介蒼白、眼瞼下垂、自発運動低下 300 mg/kg 体重以上： 歩行失調 2,000 mg/kg 体重投与群で死亡例
代謝物 M4	SD ラット <sup>a</sup> 雌 3 匹		300~2,000	投与量：300、2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重： 側臥、低体温、流涙、赤色涙、眼瞼下垂、自発運動低下 300 mg/kg 体重以上： 振戦、歩行失調、腹臥 2,000 mg/kg 体重投与群で死亡例

<sup>a</sup>：毒性等級法による評価。溶媒として 1%CMC 水溶液が用いられた

#### 2. 亜急性毒性試験

##### （1）90 日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物 M1）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（代謝物 M1：0、600、2,000、及び 6,500 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 42 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		600 ppm	2,000 ppm	6,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	31.6	105	349
	雌	42.0	133	478

本試験において、6,500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制（投与 5 及び 9 週）が認められたが、雄ではいずれの投与群でも毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 6,500 ppm（349 mg/kg 体重/日）、雌で 2,000 ppm（133 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 52、74）

### 3. 生殖発生毒性試験

#### (1) 発生毒性試験（ラット、代謝物 M1）

Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口投与（代謝物 M1：0、10、50 及び 250 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、250 mg/kg 体重/日投与群で一般状態の悪化がみられ、2 匹が妊娠 19 日に死亡した。50 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制（妊娠 7、19 及び 20 日）及び摂餌量の減少（妊娠 6～18 日）が認められた。

胎児では、250 mg/kg 体重/日投与群で、低体重及び骨化遅延が認められた。

本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物に体重増加抑制等が、250 mg/kg 体重/日投与群の胎児に低体重及び骨化遅延が認められたことから、本試験における無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 50 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 52、75）

### 4. 遺伝毒性試験（代謝物）

イソチアニルの代謝物 M1 及び M4（動物、植物及び環境由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。

結果は表 43 に示されており、いずれも陰性であった。（参照 36、37、52）

表 43 遺伝毒性試験結果概要（代謝物 M1 及び M4）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 M1 (参照 36)	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 M4 (参照 37)		<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)		陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

#### IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「イソチアニル」の食品健康影響評価を実施した。第2版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、農林水産省から、家畜代謝試験（ヤギ及びニワトリ）、遺伝毒性試験の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績において、過去のテストガイドラインに基づき実施されている試験も確認されたが、イソチアニルの代謝・毒性プロファイルを適切に把握できることから、評価は可能と判断した。

<sup>14</sup>C で標識したイソチアニルの植物代謝試験の結果、イソチアニルの可食部への移行は少ないと考えられた。10%TRR を超える代謝物として、M1 及び M4 が認められた。

水稻及びてんさいを用いて、イソチアニル並びに代謝物 M1 及び M4 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。イソチアニルの最大残留値は、水稻（稲わら）の 0.89 mg/kg であり、代謝物 M1 の最大残留値は、水稻（稲わら）の 0.14 mg/kg、代謝物 M4 は定量限界未満であった。可食部におけるイソチアニルの最大残留値は、玄米の 0.08 mg/kg であった。可食部における代謝物 M1 は、いずれも定量限界未満であった。

<sup>14</sup>C で標識したイソチアニルを用いた家畜代謝試験の結果、主要代謝物として、ヤギでは代謝物 M1、M6 の硫酸抱合体、M6 の硫酸抱合体の異性体、M6 のグルクロン酸抱合体及び M7 のグルクロン酸抱合体が、ニワトリでは代謝物 M1、M4、M6、M6 の硫酸抱合体及び M7 が 10%TRR を超えて認められた。

イソチアニル並びに代謝物 M1、M4、M4 抱合体、M6 及び M6 抱合体を分析対象化合物とした畜産物残留試験の結果、ウシにおける分析対象化合物の最大残留値は、代謝物 M1 で 0.052 µg/g（腎臓）、代謝物 M6 抱合体で 0.054 µg/g（腎臓）であった。イソチアニル並びに代謝物 M4、M4 抱合体及び M6 はいずれの試料においても定量限界未満であった。ニワトリにおける分析対象化合物の最大残留値は、イソチアニルで 0.011 µg/g（腹部脂肪）、代謝物 M1 で 0.071 µg/g（肝臓）、代謝物 M6 抱合体で 0.011 µg/g（肝臓）であった。代謝物 M4、M4 抱合体及び M6 はいずれの試料においても定量限界未満であった。

魚介類における最大推定残留値は 1.59 mg/kg であった。

<sup>14</sup>C で標識したイソチアニルのラットを用いた動物体内動態試験の結果、経口投与されたイソチアニルの吸収率は 72.5%～85.9%と算出された。イソチアニルは投与後 168 時間以内に 93.1%TAR～98.6%TAR が排泄され、主に胆汁中経路で糞中に排泄された。放射能は、主に肝臓及び腎臓に分布した。尿、糞、胆汁、血漿及び組織中に認められた代謝物は M1、M6、M7、M8、M9 及び M10 あるいはそれらの抱合体等であった。

各種毒性試験結果から、イソチアニル投与による影響は、主に胃（前胃境界部粘膜上皮過形成：ラット）、肝臓（重量増加等）及び腎臓（慢性腎症等）に認められた。ラットでは、雌雄とも投与に関連して前胃境界部粘膜上皮過形成が認められ、細胞増



殖活性の亢進が確認されたが、長期の飼育においても胃の腫瘍発生の増加は認められなかった。発がん性、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。

植物代謝試験及び家畜代謝試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、植物では代謝物 M1 及び M4 が、畜産動物では代謝物 M1、M4、M6、M6 の硫酸抱合体及びその異性体、M6 のグルクロン酸抱合体、M7 並びに M7 のグルクロン酸抱合体が認められた。代謝物 M1、M6 の硫酸抱合体、M7 及び M7 のグルクロン酸抱合体はラットにおいても検出された。代謝物 M4 及び M6 はラットで認められていないが、M6 の硫酸抱合体が認められることから、M6 はラットにおいても生成すると考えられ、M4 も M6 の生成過程において生じると考えられた。代謝物 M4 の急性経口毒性はイソチアニルより強かった。代謝物 M1 は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の結果、イソチアニルよりも毒性が弱かったが、急性経口毒性試験及びラットを用いた発生毒性試験の結果ではイソチアニルよりも毒性が強かった。代謝物 M1 及び M4 の遺伝毒性試験の結果は陰性であった。また、作物残留試験の結果、可食部における残留値は代謝物 M1 及び M4 のいずれも定量限界未満であり、畜産物残留試験の結果、予想飼料最大負荷量における残留値は、代謝物 M1、M4、M6、M6 抱合体のいずれも定量限界未満であった。以上のことから、農産物、畜産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をイソチアニル（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 44 に示されている。

ラットを用いた 2 年間発がん性試験において、無毒性量が設定できなかったが、試験が高用量で実施されたことによるものであった。

食品安全委員会農薬第一専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 1 年間慢性毒性試験の 2.83 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 0.028 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) と設定した。

また、イソチアニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

ADI	0.028 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	2.83 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	設定の必要なし
------	---------

ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする。

<参考>

<米国（2019年）>

<b>cRfD</b>	<b>0.27 mg/kg 体重/日</b>
(cRfD 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)	混餌
(無毒性量)	<b>27 mg/kg 体重/日</b>
(不確実係数)	100

**aRfD** 設定の必要なし

<豪州（2022年）>

<b>ADI</b>	<b>0.03 mg/kg 体重/日</b>
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2世代
(投与方法)	混餌
(無影響量)	<b>3 mg/kg 体重/日</b>
(安全係数)	100

**ARfD** 設定の必要なし

(参照 76～79)

表 44 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、20、500、2,500、 20,000 ppm	雄：29.7 雌：35.1	雄：148 雌：178	雌雄：T.Chol 増加等
		雄：0、1.18、29.7、 148、1,240 雌：0、1.39、35.1、 178、1,400			
	1 年間 慢性毒性試験	0、60、600、6,000、 20,000 ppm	雄：2.83 雌：3.70	雄：27.9 雌：37.3	雌雄：T.Chol 増加及び 肝比重量増加
		雄：0、2.83、27.9、 291、979 雌：0、3.70、37.3、 381、1,250			
	2 年間 発がん性 試験	0、2,000、6,000、 20,000 ppm	雄：－ 雌：－	雄：79.2 雌：105	雌雄：前胃境界部粘膜 上皮過形成 雌：慢性腎症 (発がん性は認められ ない)
雄：0、79.2、242、 823 雌：0、105、311、 1,050					
マウス	2 世代 繁殖試験	0、50、1,000、 10,000 ppm	親動物 P 雄：3.35 P 雌：4.16 F <sub>1</sub> 雄：4.05 F <sub>1</sub> 雌：4.74  児動物 P 雄：3.35 P 雌：4.16 F <sub>1</sub> 雄：4.05 F <sub>1</sub> 雌：4.74	親動物 P 雄：66.8 P 雌：83.9 F <sub>1</sub> 雄：80.6 F <sub>1</sub> 雌：95  児動物 P 雄：66.8 P 雌：83.9 F <sub>1</sub> 雄：80.6 F <sub>1</sub> 雌：95	親動物 雌雄：肝絶対及び比重 量増加等 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響 は認められない)
		P 雄：0、3.35、66.8、 662 P 雌：0、4.16、83.9、 831 F <sub>1</sub> 雄：0、4.05、 80.6、823 F <sub>1</sub> 雌：0、4.74、95、 941			
	発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物及び胎児： 1,000	母動物及び胎児： －	母動物及び胎児：毒性 所見なし (催奇形性は認められ ない)
マウス	90 日間 亜急性 毒性試験	0、150、1,000、 7,000 ppm	雄：1,310 雌：2,470	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし
		雄：0、33.1、204、 1,310 雌：0、54.8、401、 2,470			

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
	18 か月間 発がん性 試験	0、70、700、7,000 ppm ----- 雄：0、6.89、71.5、 706 雌：0、6.66、67.2、 667	雄：706 雌：667	雌雄：－	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められ ない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、100、300、1,000	母動物及び胎児： 300	母動物及び胎児： 1,000	母動物：体重増加抑制 等 胎児：低体重 (催奇形性は認められ ない)
イヌ	90 日間 亜急性 毒性試験	0、500、2,000、 8,000 ppm ----- 雄：0、12.2、51.1、 200 雌：0、13.4、54.4、 211	雄：12.2 雌：13.4	雄：51.1 雌：54.4	雌雄：ALT 増加等
	1 年間 慢性毒性 試験	0、200、1,000、 5,000/3,000 ppm ----- 雄：0、5.22、27.2、 107 雌：0、5.33、26.9、 110	雄：5.22 雌：5.33	雄：27.2 雌：26.9	雄：肝絶対及び比重量 増加等 雌：脾絶対重量増加等
ADI			NOAEL : 2.83 SF : 100 ADI : 0.028		
ADI 設定根拠資料			ラット 1 年間慢性毒性試験		

ADI：許容一日摂取量、SF：安全係数、NOAEL：無毒性量

－：最小毒性量または無毒性量は設定できなかった。

備考：最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M1	DCIT-Acid	3,4-dichloroisothiazole-5-carboxylic acid
M2	3-CIT-Acid	3-chloroisothiazole-5-carboxylic acid
M3	4-CIT-Acid	4-chloroisothiazole-5-carboxylic acid
M4	Anthranilonitrile	2-aminobenzonitrile
M5	Anthranilic acid	2-aminobenzoic acid
M6	5-hydroxyl-antranilonitrile	2-amino-5-hydroxybenzonitrile
M7	4'-OH-S-2310	3,4-dichloro- <i>N</i> -(2-cyano-4-hydroxyphenyl)isothiazole-5-carboxamide
M8	3',4'-OH-S-2310	3,4-dichloro- <i>N</i> -(2-cyano-3,4-dihydroxyphenyl)isothiazole-5-carboxamide
M9	4',5'-OH-S-2310	3,4-dichloro- <i>N</i> -(2-cyano-4,5-dihydroxyphenyl)isothiazole-5-carboxamide
M10	Tri-OH-S-2310	3,4-dichloro- <i>N</i> -(2-cyano-trihydroxyphenyl)isothiazole-5-carboxamide
M11	Malonyl-cysteinyl-イソチアニル	3-又は 4-malonyl-cysteinyl-イソチアニル体
M12	Malonyl-cysteinyl-OH-イソチアニル	イソチアニル水酸化体の 3-又は 4-malonyl-cysteinyl 体
M13	bis-cysteinyl- S-2310	2-amino-3-[3-(2-amino-2-carboxy-ethyl)sulfanyl-5-[(2-cyanophenyl)carbamoyl]isothiazol-4-yl]sulfanyl-propanoic acid
M14	acetyl-2-amino-5-hydroxybenzonitrile	<i>N</i> -acetyl-2-amino-5-hydroxybenzonitrile

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
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
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高血中濃度
CMC-Na	カルボキシメチルセルロースナトリウム
Cre	クレアチニン
Eos	好酸球数
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) )
Glob	グロブリン
GST-P	胎盤型グルタチオン-Sトランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LUC	大型非染色球数
Lym	リンパ球
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期

略称	名称
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
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	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>

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)												
					公的分析機関						私的分析機関						
					イソチアニル		代謝物M1		代謝物M4		イソチアニル		代謝物M1		代謝物M4		
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲 [露地] (玄米) 2005年度	1	300 <sup>G</sup> g ai/ha 育苗箱×1 本田水面×2	3	30	0.02	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.08	0.08	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1		3	30	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				75	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
水稲 [露地] (稲わら) 2005年度	1	300 <sup>G</sup> g ai/ha 育苗箱×1 本田水面×2	3	30	0.60	0.60	0.12	0.12	<0.03	<0.03	0.82	0.81	0.14	0.14	<0.04	<0.04	
				45	0.28	0.28	0.08	0.08	<0.03	<0.03	0.60	0.60	0.08	0.08	<0.04	<0.04	
				60	0.15	0.13	<0.05	<0.05	<0.03	<0.03	0.32	0.31	<0.05	<0.05	<0.04	<0.04	
				76	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.04	<0.04	
	1		3	30	0.27	0.26	<0.05	<0.05	<0.03	<0.03	0.27	0.26	<0.05	<0.05	<0.04	<0.04	
				45	0.41	0.38	<0.05	<0.05	<0.03	<0.03	0.89	0.84	0.06	0.06	<0.04	<0.04	
				60	0.13	0.10	<0.05	<0.05	<0.03	<0.03	0.14	0.12	<0.05	<0.05	<0.04	<0.04	
				75	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.03	<0.03	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.04	<0.04	
水稲 [露地] (もみ米) 2012年度	1	1.5 <sup>G</sup> g ai/箱 + 300 <sup>G</sup> g ai/ha ×2	3	30	/	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/		
	1		3	30	/	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/			
	1		3	30	/	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/			
水稲 [露地] (玄米) 2012年度	1	1.5 <sup>G</sup> g ai/箱 + 300 <sup>G</sup> g ai/ha ×2	3	30	/	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/	/		
	1		3	30	/	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/			
	1		3	30	/	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	/	/			



作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年度	試験圃 場数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					公的分析機関						私的分析機関					
					イソチアニル		代謝物M1		代謝物M4		イソチアニル		代謝物M1		代謝物M4	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 [露地] (稲わら) 2012年度	1	1.5 <sup>G</sup> g ai/箱	3	30	/	/	/	/	/	/	0.21	0.20	/	/	/	
	1	+	3	30	/	/	/	/	/	/	<0.05	<0.05	/	/	/	
	1	300 <sup>G</sup> g ai/ha ×2	3	30	/	/	/	/	/	/	<0.05	<0.05	/	/	/	
水稲 [露地] (黄熟期) (植物全体) 2012年度	1	1.5 <sup>G</sup> g ai/箱	1	126	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
	1	1.5 <sup>G</sup> g ai/箱 + 300 <sup>G</sup> g ai/ha ×2	3	14	0.27	0.27	/	/	/	/	/	/	/	/	/	
				30	0.24	0.24	/	/	/	/	/	/	/			
				45	0.10	0.10	/	/	/	/	/	/	/			
				60	0.08	0.08	/	/	/	/	/	/	/			
1	1.5 <sup>G</sup> g ai/箱	1	106	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
1	1.5 <sup>G</sup> g ai/箱 + 300 <sup>G</sup> g ai/ha ×2	3	14	0.12	0.12	/	/	/	/	/	/	/	/	/		
			30	0.03	0.03	/	/	/	/	/	/	/				
			45	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/				
			60	<0.01	<0.01	/	/	/	/	/	/	/				
てんさい [露地] (根部) 2020年度	1	0.458 <sup>FL</sup> g ai/ ペーパー ポット 灌注	1	164	/	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				171	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				178	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	1		1	159	/	/	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				166	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				173	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	1		1	138	/	/	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				145	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
				152	/	/	/	/	/	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

注) G: 粒剤、FL: フロアブル

・全てのデータが定量界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

・代謝物 M1 及び M4 の残留値は、イソチアニルに換算して記載した。換算係数はイソチアニル/代謝物 M1=1.51、イソチアニル/代謝物 M4=2.52

<別紙4：畜産物残留試験成績>

①ウシ

乳汁及び組織中の残留値 (µg/g)

試料	投与量 (mg/kg 乾燥 飼料相当)	試料 採取時期	イソチ アニル	代謝物				
				M1	M4	M4 抱合体	M6	M6 抱合体
乳汁 <sup>a</sup>	1.01	投与期間中	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	3.40		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	9.18		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	34.5		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	30.6	休薬3日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
脱脂乳	34.5	投与26日夕 及び27日朝	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
クリーム			<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
筋肉		最終投与 24時間以内	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
腸間膜脂肪			<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
腎臓			<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
周囲脂肪			<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
皮下脂肪			<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
肝臓			<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
腎臓	3.40	休薬3日	NA	<LOQ	NA	NA	NA	NA
	9.18		NA	0.015 (0.017)	NA	NA	NA	<LOQ
	34.5		<LOQ	0.051 (0.052)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.045 (0.054)
	30.6		休薬3日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
休薬6日		NA	<LOQ	NA	NA	NA	<LOQ	
休薬13日		NA	<LOQ	NA	NA	NA	<LOQ	

注)・数値はイソチアニル換算値(換算係数:代謝物M1;1.51、代謝物M4;2.52、代謝物M4抱合体:2.52、代謝物M6;2.22、代謝物M6抱合体;2.22)

・脱脂乳、クリーム、筋肉、脂肪(腸間膜、腎臓周囲、皮下)及び肝臓の各試料は34.5 mg/kg飼料相当投与群において全ての成分が定量限界未満であったため、他の群は分析しなかった。

( )内は最大値、NA:分析せず

LOQ:定量限界0.01 µg/g(ただし、代謝物M6及びM6抱合体の肝臓:0.1 µg/g、腎臓:0.025 µg/g)

a:全採取日の試料において、分析対象化合物はいずれも定量限界未満であった。

b:3頭中2頭は定量限界(0.025 µg/g)未満

②ニワトリ

卵及び組織中の残留値 (µg/g)

試料	投与量 (mg/kg 乾燥 飼料相当)	試料 採取時期	イソチ アニル	代謝物				
				M1	M4	M4 抱合体	M6	M6 抱合体
全卵	10.6 <sup>a</sup>	全投与期間 (1~28日)	<LOQ	<LOQ (0.010) <sup>b</sup>	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
卵白		投与 29日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
卵黄			<LOQ	0.011 (0.012)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
筋肉 <sup>c</sup>	1.04	最終投与6 時間以内	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	3.12		<LOQ	<LOQ	NA	NA	NA	NA
	10.6		<LOQ	0.018 (0.023)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	10.1	休薬4日	<LOQ	<LOQ	<LOQ	NA	<LOQ	<LOQ
脂肪 (腹部)	1.04	最終投与6 時間以内	<LOQ	<LOQ	NA	NA	NA	NA
	3.12		<LOQ	<LOQ	NA	NA	NA	NA
	10.6		0.010 (0.011)	0.010 (0.010)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	10.1	休薬4日	<LOQ	<LOQ	NA	NA	NA	NA
皮下 脂肪付 き皮膚	1.04	最終投与6 時間以内	<LOQ	<LOQ	NA	NA	NA	NA
	3.12		<LOQ	0.011 (0.013)	NA	NA	NA	NA
	10.6		<LOQ	0.036 (0.047)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	10.1	休薬4日	<LOQ	<LOQ	NA	NA	NA	NA
肝臓	1.04	最終投与6 時間以内	<LOQ	<LOQ	NA	NA	NA	NA
	3.12		<LOQ	0.017 (0.019)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	10.6		<LOQ	0.057 (0.071)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.010 (0.011)
	10.1	休薬4日	<LOQ	<LOQ	NA	NA	NA	NA

注) ・数値はイソチアニル換算値(換算係数:代謝物M1;1.51、代謝物M4;2.52、代謝物M4抱合体:2.52、代謝物M6;2.22、代謝物M6抱合体;2.22)

・10.6 mg/kg 飼料相当投与群において、筋肉、脂肪及び皮下脂肪付き皮膚の各組織では代謝物M4、M4抱合体、M6及びM6抱合体の各化合物が定量限界未満であったため、他の群は分析しなかった。

( )内は最大値、NA:分析せず

LOQ: 定量限界 0.01 µg/g

a: 10.6 mg/kg 飼料相当投与群より低用量では分析対象化合物は全ての試料で定量限界未満であった。

b: 最大値は投与10、15日及び投与最終日に検出され、ほかの日は定量限界未満であった。

c: 脚部及び胸部筋肉のほぼ等量混合物

<参照>

- 1 農薬抄録イソチアニル（殺菌剤）：住友化学株式会社、2008年、一部公表
- 2 イソチアニルのラットにおける血中濃度推移、組織分布、吸収排泄性及び代謝（GLP 対応）：Ricerca Bioscience,LLC（米国）、2006年、未公表
- 3 イソチアニルのラットにおける胆汁排泄試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2006年、未公表
- 4 イソチアニルの稲における代謝試験（GLP 対応）：Ricerca Biosciences,LLC.（米国）、2006年、未公表
- 5 イソチアニルの好氣的湛水土壤中運命試験（GLP 対応）：Ricerca Biosciences,LLC.（米国）、2006年、未公表
- 6 イソチアニルの土壌吸脱着性試験（GLP 対応）：Ricerca Biosciences,LLC.（米国）、2005年、未公表
- 7 代謝分解物 DCIT-Acid の土壌吸着性試験（GLP 対応）：Ricerca Biosciences,LLC.（米国）、2006年、未公表
- 8 イソチアニルの加水分解運命試験（GLP 対応）：Ricerca Biosciences,LLC.（米国）、2005年、未公表
- 9 イソチアニルの水中光分解試験（GLP 対応）：Ricerca Biosciences,LLC.（米国）、2006年、未公表
- 10 イソチアニル代謝物 DCIT-Acid の水中光分解試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2007年、未公表
- 11 イソチアニルの土壌残留試験成績：住友化学株式会社、2005年、未公表
- 12 イソチアニルの作物残留試験成績：（財）残留農薬研究所、2005年、未公表
- 13 イソチアニルの作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス株式会社、2005年、未公表
- 14 イソチアニルの乳汁への移行性試験：住友化学株式会社、2004年、未公表
- 15 イソチアニル原体における薬理試験（GLP 対応）：（株）パナファーム・ラボラトリーズ、2007年、未公表
- 16 イソチアニル原体のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCare AG（独）、2005年、未公表
- 17 イソチアニル原体のラットにおける急性経皮毒性試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2006年、未公表
- 18 イソチアニル原体のラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2007年、未公表
- 19 代謝物 DCIT-Acid のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2006年、未公表
- 20 代謝物 Anthranilonitrile のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2006年、未公表
- 21 イソチアニル原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、

- 2005年、未公表
- 22 イソチアニル原体のウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2005年、未公表
  - 23 イソチアニル原体のモルモットにおける皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (独)、2005年、未公表
  - 24 イソチアニル原体のラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2007年、未公表
  - 25 イソチアニル原体のイヌを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2007年、未公表
  - 26 イソチアニル原体のイヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2007年、未公表
  - 27 イソチアニル原体のラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2007年、未公表
  - 28 イソチアニル原体のラットを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2007年、未公表
  - 29 イソチアニル原体のマウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2007年、未公表
  - 30 イソチアニル原体のラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2007年、未公表
  - 31 イソチアニル原体のラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (独)、2007年、未公表
  - 32 イソチアニル原体のウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2007年、未公表
  - 33 イソチアニル原体の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (独)、2005年、未公表
  - 34 イソチアニル原体のチャイニーズハムスターのV79細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (独)、2005年、未公表
  - 35 イソチアニル原体のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2006年、未公表
  - 36 代謝物 DCIT-Acid の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2006年、未公表
  - 37 代謝物 Anthranilonitrile の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2006年、未公表
  - 38 「イソチアニル原体のラットにおける90日間反復経口投与毒性試験」におけるラット前胃細胞増殖性検討 : (株) DIMS 医科学研究所、2007年、未公表
  - 39 イソチアニル原体を1週間投与したラットにおける前胃細胞増殖性の検討試験 : (株) DIMS 医科学研究所、2007年、未公表
  - 40 イソチアニル投与ラットにおける肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞) についての検討試験

- －「原体のラットにおける発がん性試験」におけるラット肝臓の Glutathione S-transferase placental form(GST-P)免疫染色評価試験－：住友化学 生物環境科学研究所、2007年、未公表
- 41 ラットにおける発生毒性追加試験（再現性及び回復性の確認）（GLP 対応）：Bayer Health Care AG（独）、2007年、未公表
  - 42 ラットにおける哺育試験（1000 mg/kg での妊娠期間に対する影響）（GLP 対応）：Bayer HealthCare AG（独）、2007年、未公表
  - 43 ラットにおける発生毒性追加試験（頭頂骨に対する影響の閾値決定）（GLP 対応）：Bayer HealthCare AG（独）、2007年、未公表
  - 44 食品健康影響評価について（平成 20 年 10 月 7 日付け厚生労働省発食安第 1007001 号）
  - 45 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
  - 46 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
  - 47 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年
  - 48 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 21 年 4 月 30 日付け府食第 439 号）
  - 49 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 22 年 5 月 19 日付け平成 22 年厚生労働省告示第 216 号）
  - 50 再評価を受けるべき農薬の範囲を指定した件（令和元年 9 月 9 日付け農林水産省告示第 804 号）
  - 51 食品健康影響評価について（令和 4 年 12 月 14 日付け 4 消安第 4111 号）
  - 52 ドシエ イソチアニル（殺菌剤）（令和 4 年 3 月 1 日改訂）：住友化学株式会社、未公表
  - 53 [Isothiazole-3-<sup>14</sup>C,carboxamide-<sup>14</sup>C]Isotianil: Aerobic Metabolism/Degradation in Four European Soils（GLP 対応）：Bayer CropScience AG（ドイツ）、2013 年、未公表
  - 54 [Phenyl-UL-<sup>14</sup>C]Isotianil: Aerobic Soil Metabolism on Two US Soils（GLP 対応）：Bayer CropScience（米国）、2017 年、未公表
  - 55 土壌試験（畑地）：株式会社日曹分析センター、2021 年、未公表
  - 56 The Metabolism of [Isothiazole-3-<sup>14</sup>C,Carboxamide-<sup>14</sup>C]Isotianil in Potato（GLP 対応）：Bayer CropScience,（米国）、2017 年、未公表
  - 57 The Metabolism of [Phenyl-UL-<sup>14</sup>C]Isotianil in Potato（GLP 対応）：Bayer CropScience,（米国）、2017 年、未公表
  - 58 Amendment No 1 to Metabolism of [isothiazole-3-<sup>14</sup>C,carboxamide-<sup>14</sup>C]Isotianil in tomatoes（GLP 対応）：Bayer CropScience（ドイツ）、2014 年、未公表
  - 59 Amendment No 2 to Metabolism of [Phenyl-UL-<sup>14</sup>C]Isotianil in tomatoes（GLP

- 対応) : Bayer CropScience (ドイツ)、2014年、未公表
- 60 Amendment Report 1 to MEAZN013. The Metabolism of [Isothiazole-3-<sup>14</sup>C,carboxamide-<sup>14</sup>C]Isotianil in Citrus (GLP 対応) : Bayer CropScience (米国)、2014年、未公表
- 61 The Metabolism of [Phenyl-UL-<sup>14</sup>C]Isotianil in Citrus (GLP 対応) : Bayer CropScience (米国)、2017年、未公表
- 62 てんさい 作物残留試験 (GLP 対応) : 一般社団法人日本植物防疫協会、2021年、未公表
- 63 イソチアニル粒剤「稲発酵粗飼料用稲」及び「稲発酵粗飼料用(箱育苗)」作物残留試験 : 財団法人 日本食品分析 center 多摩研究所、2013年、未公表
- 64 Metabolism of [Isothiazole-3-<sup>14</sup>C,carboxamide-<sup>14</sup>C]Isotianil in The Lactating Goat (GLP 対応) : Bayer CropScience, (米国)、2018年、未公表
- 65 The Metabolism of [Phenyl-UL-<sup>14</sup>C]Isotianil in the lactating Goat (GLP 対応) : Bayer CropScience, (米国)、2018年、未公表
- 66 [Isothiazole-3-<sup>14</sup>C,carboxamide-<sup>14</sup>C]Isotianil-Metabolism in the laying hen (GLP 対応) : Bayer CropScience (ドイツ)、2019年、未公表
- 67 [Phenyl-UL-<sup>14</sup>C]Isotianil-Metabolism in the laying hen (GLP 対応) : Bayer CropScience (ドイツ)、2019年、未公表
- 68 Isotianil:Feeding Study with Dairy Cows (GLP 対応) : Bayer CropScience (ドイツ)、2020年、未公表
- 69 Isotianil:Feeding Study with Laying Hens (GLP 対応) : Bayer CropScience (ドイツ)、2020年、未公表
- 70 農薬の水域環境中予測濃度算定結果報告書(令和4年3月1日) : 住友化学株式会社、未公表
- 71 Study on Subchronic Toxicity in CD-1 Mice Dietary Administration for 3 Months (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (ドイツ)、2003年、未公表
- 72 Unscheduled DNA synthesis in primary hepatocytes of male rats in vitro with technical isotianil (GLP 対応) : Harlan Cytotest Cell Research GmbH (ドイツ)、2011年、未公表
- 73 イソチアニル公表文献報告書(2022年) : 住友化学株式会社、公表
- 74 BYF 02323- 90-DAY TOXICITY STUDY IN THE RAT BY DIETARY ADMINISTRATION (GLP 対応) : Bayer CropScience (フランス)、2017年、未公表
- 75 BYF 02323- Developmental Toxicity Study in Rats after Oral Administration (GLP 対応) : Bayer HealthCare (ドイツ)、2004年、未公表
- 76 EPA : Isotianil. Human Health Risk Assessment of the Proposed Tolence for Residues on Imported Bananas Without a U.S. Registration, 2019
- 77 APVMA① : Public Release Summary on the evaluation of the new active

constituent isotianil in the product Routine 200 SC Fungicide,2022

78 APVMA② : Acceptable daily intakes(ADI) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals : Isotianil, p.88. Edition 4/2022, Current as of 31 December 2022.

79 APVMA③ : Acute reference doses(ARfD) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals : Isotianil, p.26. Edition 4/2022, Current as of 31 December 2022

80 食品健康影響評価に係る提出資料について : 住友化学株式会社、2023年、未公表