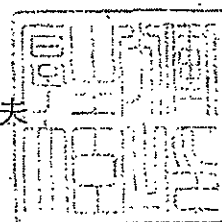


厚生労働省発食安0203第1号

平成23年2月3日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 細川 律夫



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬及び動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

イソプロチオラン

平成23年2月23日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成23年2月3日付け厚生労働省発食安0203第1号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくイソプロチオランに係る食品規格（食品中の農薬及び動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

イソプロチオラン

今般の残留基準の検討については、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：イソプロチオラン [Isoprothiolane (ISO)]

(2) 用途：殺菌剤／牛の肝疾患用剤

マロン酸エステル系殺菌剤の農薬であり、いもち病菌を始め白紋羽病菌等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は、付着器からの侵入過程を強く阻害する。また本剤は、ウンカ類に対し増殖抑制効果を示し、寿命を短縮させたり、産卵数を減少させる。さらに稲に対しては、根の伸長及び発根を促進する効果も確認されている。

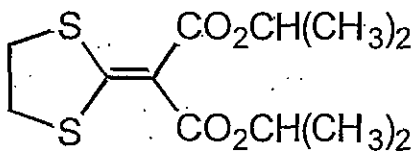
動物用医薬品としては牛の肝疾患治療薬であり、作用機構としては、肝細胞に作用し、肝臓におけるタンパク質合成を促進することにより、脂質代謝を含めた肝機能を向上させる。

(3) 化学名：

Diisopropyl 1,3-dithiolan-2-ylidenemalonate (IUPAC)

Bis(1-methylethyl) 1,3-dithiolan-2-ylidenepropanedioate (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{12}H_{18}O_4S_2$

分子量 290.39

水溶解度 48.5 mg/L (20°C)

分配係数 $\log_{10} Pow = 2.80$

(メーカー提出資料より)

2. 適用の範囲及び使用方法

(1) 農薬としての使用方法

本剤の国内における適用の範囲及び使用方は以下のとおり。

なお、使用量、使用時期、使用回数、総使用回数なっているものについては、今回農薬取締法（昭和 23 年法律第 82 号）に基づく適用拡大申請を行ったものを示している。

① 2.5%イソプロチオラン粉剤

作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	イソプロチオランを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	3~4 kg/10a	収穫 14 日前まで	2 回以内	散布	3 回以内 (床土への混和及び育苗箱への処理は合計 1 回以内、本田では 2 回以内)

② 40.0%イソプロチオラン乳剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	イソプロチオランを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	1000 倍	—	収穫 14 日前まで	2 回以内	散布	3 回以内 (床土への混和及び育苗箱への処理は合計 1 回以内、本田では 2 回以内)
		30 倍	3 L/10a			空中散布	
		8 倍	800 mL/10a			無人ヘリコプターによる散布	

作物名	使用目的	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	イプロチオランを含む農薬の総使用回数
稲	登熟歩合向上	1000 倍	150 L/10a	穂ばらみ期~穂揃い期 但し、収穫 14 日前まで	2 回以内	散布	3 回以内 (床土への混和及び育苗箱への処理は合計 1 回以内、本田では 2 回以内)

③ 40.0%イソプロチオラン水和剤

作物名	適用病害虫名	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	イブ呼アヲを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	25倍	—	箱育苗の苗の緑化期から移植直前まで	1回	育苗箱 (30×60×3 cm、 使用土壌約5 L) 1箱当り500 mLを 灌注する。	3回以内 (床土への混和及び育苗箱への処理は合計1回以内、本田では2回以内)
		1000倍				収穫14日前まで	
		30倍	3 L/10a			空中散布	

作物名	使用目的	希釈倍数	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	イブ呼アヲを含む農薬の総使用回数
稲	ムレ苗防止	50～100倍	箱育苗の苗の緑化始期	1回	育苗箱 (30×60×3 cm、 使用土壌約5 L) 1箱当り500 mLを 灌注する。	3回以内 (床土への混和及び育苗箱への処理は合計1回以内、本田では2回以内)

④ 12.0%イソプロチオラン粒剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	イプロチオランを含む 農薬の総使用回数
	いもち病	3~5 kg/10a	葉いもちに対しては 初発7~10日前 穂いもちに対しては 出穂10~30日前 但し、収穫30日前まで	2回以内	灌水散布	3回以内 (床土への混和及び育苗箱への処理は合計1回以内、本田では2回以内)
		育苗箱 (30×60×3 cm、使用土壌約5 L) 1箱当り 50~75 g	苗の緑化期から 移植直前まで	1回	本剤の所定量を育苗箱中の苗の上から均一に散粒する。	
	小粒菌核病	4~5 kg/10a	出穂10~30日前まで 但し、収穫30日前まで	2回以内	灌水散布	
稲	トビイロウンカ	育苗箱 (30×60×3 cm、使用土壌約5 L) 1箱当り 75 gと 本田4~5 kg/10aの体系処理	育苗箱：苗の緑化期から移植直前まで 本田：第2世代老令幼虫~第3世代若令幼虫期 但し、収穫30日前まで	育苗箱：1回、 本田2回以内	育苗箱：本剤の所定量を育苗箱中の苗の上から均一に散粒する。 本田：灌水散布	
なし りんご	白紋羽病	3~5 kg/樹	落花直後まで	2回以内	土壌混和	2回以内
うめ			収穫60日前まで	1回		1回
ぶどう		萌芽期まで				
びわ		開花前				
もも		発芽前				

④ 12.0%イソプロチオラン粒剤 (つづき)

作物名 作物名	使用目的 目的	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	イブホリンを含む 農薬の総使用回数
稲	ムレ苗防止	育苗箱 (30×60×3 cm、使用 土壌約5 L) 1箱当り 15 g	は種前	1回	本剤の所定 量を育苗箱 用の床土に 均一に混和 する。	3回以内 (床土への混 和及び育苗箱 への処理は合 計1回以内、 本田では2回 以内)
	ムレ苗防止、 根の伸長 および 発根促進	育苗箱 (30×60×3 cm、使用 土壌約5 L) 1箱当り 25~50 g	苗の緑化始期		本剤の所定 量を育苗箱 中の苗の上 から均一に 散粒する。	
	登熟歩合 向上	4 kg/10a	出穂10~20日前 但し、収穫30日前まで	2回以内	湛水散布	

作物名	使用目的	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	イブホリンを含む 農薬の総使用回数
りんご (わい性樹)	野ソの食害忌避	200 g/樹	根雪前	2回以内	本剤の所定量 を樹冠下半径 約50 cmの範囲 の土壌と均一 に混和する。	2回以内

⑤ 36.0%イソプロチオラン粒剤

作物名	適用 病害虫名	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	イブホリンを含む 農薬の総使用回数
稲	いもち病	1~1.5 kg/10a	葉いもちに対しては 初発7~10日前 穂いもちに対しては 出穂10~30日前 但し、収穫30日前 まで	2回以内	湛水散布 無人リモーター による散布	3回以内 (床土への混 和及び育苗箱 への処理は合 計1回以内、 本田では2回 以内)

(2) 動物用医薬品としての使用方法

対象動物、品目名及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	イソプロチオランとして 50 mg/kg 体重/日を、1 日 1 回 28 日間連続経口投与	日本	最終投与後 14 日
泌乳牛			最終投与後 24 時間

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象の化合物

イソプロチオラン

②分析法の概要

試料からアセトン又はアセトン・ベンゼン混液で抽出し、玄米はアセトニトリル／ヘキサン分配で脱脂する。ジクロロメタンに転溶した後、シリカゲル、フロリジル、陰イオン交換体、グラファイトカーボン等をそれぞれ充填したカラムを用いて精製し、ガスクロマトグラフ (ECD 又は FPD) もしくは高速液体クロマトグラフ (UV) を用いて定量する。又は、試料からアセトニトリルで抽出し、スチレンジビニルベンゼン共重合体カラムで精製した後、LC-MS で定量する。

定量限界 : 0.001~0.03 ppm

(2) 作物残留試験結果

国内で行われた作物残留試験結果については、別紙 1 を参照。

4. 魚介類への推定残留量

本農薬については水系を通じた魚介類への残留が想定されることから、農林水産省から魚介類に関する個別の残留基準の設定について要請されている。このため、本農薬の水産動植物被害予測濃度^{註1)}及び生物濃縮係数 (BCF : Bioconcentration Factor) から、以下のとおり魚介類中の推定残留量を算出した。

(1) 水産動植物被害予測濃度

本農薬が水田及び水田以外のいずれの場面においても使用されることから、水田 P E C tier2^{註2)} 及び非水田 P E C tier1^{註3)} について算出したところ、水田 P E C tier2 は 9.7 ppb、非水田 P E C tier1 は 0.26 ppb となったことから、水田 P E C tier2 の 9.7 ppb を採用した。

(2) 生物濃縮係数

本農薬はオクタノール／水分配係数 ($\log_{10}Pow$) が 2.80 であり、魚類濃縮性試験が実施されていないことから、BCF については実測値が得られていない。このため、 $\log_{10}Pow$ から、相関式 ($\log_{10} BCF = 0.80\log_{10}Pow - 0.52$) を用いて 52 と算出された。

(3) 推定残留量

(1) 及び(2)の結果から、水産動植物被害予測濃度：9.7 ppb、BCF：52 とした。

$$\text{推定残留量} = 9.7 \text{ ppb} \times (52 \times 5) = 2522 \text{ ppb} = 2.522 \text{ ppm}$$

注1) 農薬取締法第3条第1項第6号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録保留基準設定における規定に準拠

注2) 水田中や河川中での農薬の分解や土壌・底質への吸着、止水期間等を考慮して算出したもの。

注3) 既定の地表流出率、ドリフト率で河川中に流入するものとして算出したもの。

(参考：平成19年度厚生労働科学研究費補助金食品の安心・安全確保推進研究事業「食品中に残留する農薬等におけるリスク管理手法の精密化に関する研究」分担研究「魚介類への残留基準設定法」報告書)

5. 乳牛における残留試験

乳牛に対して、50ppm 及び500ppm のイソプロチオランを含む飼料を4.5kg/頭/日(227及び2249mg/頭/日)で4週間摂食させた後、回復期間として2週間普通飼料を与え、投与開始後1、3、7、14、21及び28日目並びに回復期間の3、7及び14日目の乳汁中のイソプロチオランを分析したところ、全て定量限界未満であった(定量限界：0.001 ppm)。

6. 動物用医薬品の対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象化合物

イソプロチオラン

②分析法の概要：

臓器、組織からアセトン、ジクロロメタンで順次抽出し、これら抽出液を合わせたものを、アセトニトリル/ヘキサン分配で脱脂後、フロリジルカラムで精製する。また、牛乳はエタノールを用いて除タンパクし、アセトニトリル/ヘキサン分配で脱脂する。高速液体クロマトグラフ(UV)で定量する。

(2) 組織における残留

①ウシにイソプロチオランとして50 mg/kg 体重/日を28日間連続して経口投与した。最終投与後2時間、1、3、5及び7日の各組織におけるイソプロチオラン濃度を以下に示す。

イソプロチオランとして、50 mg/kg 体重/日を28 日間連続して経口投与した時の食用組織中のイソプロチオラン濃度 (ppm)

試験日 (投与後)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
2 時間	<0.02(2), 0.03, 0.05	1.53±0.91	0.15±0.09	0.07±0.05	1.61±1.26
1 日	<0.02	0.65±0.22	0.05±0.02	<0.02	0.21±0.13
3 日	<0.02	<0.02, 0.06 0.13, 0.26	<0.02	<0.02	<0.02
5 日	<0.02	<0.02(3), 0.04	<0.02	<0.02	<0.02
7 日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：0.02 ppm

- ② 泌乳牛にイソプロチオランとして50 mg/kg 体重/日を28 日間連続して経口投与した。最終投与後3、6、9、12、15、18、21 及び24 時間の乳中におけるイソプロチオラン濃度を以下に示す。

イソプロチオランとして、50 mg/kg 体重/日を28 日間連続して経口投与した時の乳中のイソプロチオラン濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	乳
3	0.09±0.08
6	0.07±0.03
9	0.06±0.03
12	0.08±0.07
15	0.04±0.02
18	<0.02
21	<0.02
24	<0.02

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示す。

検出限界：0.02 ppm

7. ADI の評価

食品安全基本法（平成15 年法律第48 号）第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたイソプロチオランに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：10 mg/kg 体重/day
 (動物種) イヌ
 (投与方法) カプセル経口投与
 (試験の種類) 慢性毒性試験
 (期間) 1 年間
 安全係数：100
ADI：0.1mg/kg 体重/day

8. 諸外国における状況

JMPR及びJECFAにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、全ての国又は地域において、残留基準は設定されていない。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

イソプロチオランとする。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質としてイソプロチオラン(親化合物のみ)を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までイソプロチオランが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量(理論一日最大摂取量(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	40.1
幼小児(1~6歳)	70.4
妊婦	30.3
高齢者(65歳以上)	40.1

注) TMDI試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

イソプロチオラン作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
稲 (玄米)	2	12%粒剤	4 kg/10 a散布	1-3回	64日	圃場A: 0.026 (3回、64日) (#) 圃場B: 0.012 (2回、71日)
				2回	71, 78日	
稲 (玄米)	1	12%粒剤	5 kg/10 a散布	2回	71, 78日	圃場A: 0.008 (2回、71日)
稲 (玄米)	2	40%乳剤	1000倍散布 100-180 L/10 a	2-3回	28, 44, 48日	圃場A: 1.13 (3回、28日) (#)
					36, 43, 84日	圃場B: 0.56 (3回、36日) (#)
稲 (玄米)	2	2.5%粉剤	4, 3-4 kg/10 a散布	3-4回	14, 22, 31日	圃場A: 0.216 (4回、14日) (#)
					16, 23, 32日	圃場B: 0.81 (3回、23日) (#)
稲 (玄米)	2	2.5%粉剤	4, 3-4 kg/10 a散布	3-4回	14, 22, 31日	圃場A: 0.237 (4回、14日) (#)
					13, 20, 29日	圃場B: 0.875 (3回、20日) (#)
稲 (玄米)	2	40%乳剤	1000倍散布 120-150, 150 L/10 a	3回	14, 21, 30日	圃場A: 0.80 (3回、30日) (#)
					15, 22, 30日	圃場B: 0.80 (3回、30日) (#)
稲 (玄米)	2	40%水和剤	1000倍散布 120-150, 150 L/10 a	3回	14, 21, 30日	圃場A: 0.56 (3回、30日) (#)
					15, 22, 30日	圃場B: 0.68 (3回、30日) (#)
稲 (玄米)	2	7%微粒剤	3-4, 4 kg/10 a散布	3回	21, 30, 45日	圃場A: 0.62 (3回、30日) (#)
					22, 30, 45日	圃場B: 1.28 (3回、45日) (#)
稲 (玄米)	2	12%粒剤	3, 3-5 kg/10 a散布	2-3回	28, 44日	圃場A: 0.53 (3回、44日) (#)
					30, 45日	圃場B: 0.06 (2回、45日)
稲 (玄米)	2	40%乳剤	8倍空中散布 0.8 L/10 a	2回	41日	圃場A: 0.02
					48日	圃場B: 0.10
稲 (玄米)	2	40%乳剤	1000倍地上散布 120, 150 L/10 a	2回	54日	圃場A: 0.030
					48日	圃場B: 0.205
稲 (玄米)	2	30%液剤	原液空中散布 0.15 L/10 a	2回	56日	圃場A: <0.03 (2回、56日) (#)
					36日	圃場B: 0.515 (2回、36日) (#)
稲 (玄米)	1	40%乳剤	1000倍散布 150 L/10 a	1回	56日	圃場A: <0.03
稲 (玄米)	1	30%液剤	1000倍散布 150 L/10 a	2回	42日	圃場A: 0.588 (#)
稲 (玄米)	2	40%乳剤	1000倍散布 180 L/10 a	1回	20, 30(28), 40, 50, 60日	圃場A: 1.78 (1回、20日) 圃場B: 1.80 (1回、20日)
稲 (玄米)	2	40%乳剤	8倍空中散布 0.8 L/10 a	3回	14日	圃場A: 0.378 (#) 圃場B: 0.840 (#)
稲 (玄米)	2	12%粒剤	5 kg/10 a湛水散布	3回	37, 43日	圃場A: 0.50 (3回、37日) (#)
					33, 42日	圃場B: 0.62 (3回、33日) (#)
稲 (玄米)	2	12%粒剤 +2.5%粉剤	5 kg/10 a散布 +4 kg/10 a散布	1+2回	14日	圃場A: 0.74 (#) 圃場B: 0.12 (#)
稲 (玄米)	2	12%粒剤 +2.5%粉剤	5 kg/10 a散布 +4 kg/10 a散布	2+1回	42日	圃場A: 0.42 (#)
					41日	圃場B: 0.34 (#)
稲 (玄米)	2	12%粒剤 +40%乳剤	5 kg/10 a散布 +1000倍, 150 L/10a散布	2+1回	42日	圃場A: 0.94 (#)
					41日	圃場B: 0.42 (#)
稲 (玄米)	1	12%粒剤 +40%乳剤	5 kg/10 a散布 +1000倍, 150 L/10a散布	1+2回	14日	圃場A: 0.19 (#)
稲 (玄米)	2	40%乳剤	300倍散布 25 L/10 a	3回	14日	圃場A: 0.28 (#) 圃場B: 0.91 (#)
稲 (玄米)	2	12%粒剤	75 g/箱 +5 kg/10a 湛水散布	1+2回	30, 60日	圃場A: 0.02
					30, 45, 60日	圃場B: 0.46 (3回、60日)
稲 (玄米)	2	12%粒剤 +40%乳剤	75 g/箱+1000倍, 150 L/10a 茎 葉散布	1+2回	14, 30, 60日	圃場A: 1.54 圃場B: 3.54 (3回、30日)
稲 (玄米)	2	12%粒剤 +2.5%粉剤	75 g/箱 +4 kg/10a 茎葉散布	1+2回	14, 30, 60日	圃場A: 1.56 圃場B: 2.45 (3回、30日)

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm)
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
稲 (玄米)	2	[a] 12%粒剤 [b] 40%乳剤	①[a] 75 g/箱 ②[a] 5 kg/10a 湛水散布 ③[b] 1000倍, 150 L/10a散布	1+1+1回	14日	圃場A: 0.89 圃場B: 2.60
稲 (玄米)	2	[a] 12%粒剤 [b] 40%乳剤	①[a] 75 g/箱 ②[b] 1000倍, 150 L/10a散布 ③[a] 5 kg/10a 湛水散布	1+1+1回	38, 59日* 38, 60日*	圃場A: 0.29 (3回、38日) 圃場B: 1.37 (3回、38日)
稲 (玄米)	2	[a] 12%粒剤 [b] 2.5%粉剤	①[a] 75 g/箱 ②[a] 5 kg/10a 湛水散布 ③[b] 4 kg/10a 茎葉散布	1+1+1回	14日	圃場A: 0.74 圃場B: 0.82
稲 (玄米)	2	[a] 12%粒剤 [b] 2.5%粉剤	①[a] 75 g/箱 ②[b] 4 kg/10 a 茎葉散布 ③[a] 5 kg/10 a 湛水散布	1+1+1回	33, 59日** 38, 59日**	圃場A: 0.60 (3回、33日) 圃場B: 1.34 (3回、38日)
りんご (果実)	2	12%粒剤	土壌混和 5 kg/樹	1-2回	133, 168日 168, 210日	圃場A: <0.01 (2回、133日) 圃場B: <0.01 (2回、168日)
なし (果実)	2	12%粒剤	土壌混和 5 kg/樹	1-2回	97, 155日 113, 152日	圃場A: <0.01 (2回、97日) 圃場B: <0.01 (2回、113日)
びわ (果実)	2	12%粒剤	土壌混和 3 kg/樹	1回	252日 244日	圃場A: <0.005 圃場B: <0.005
うめ (果実)	2	12%粒剤	土壌混和 5 kg/樹	1回	61日 89日	圃場A: <0.005 圃場B: 0.007
ぶどう (果実)	2	12%粒剤	土壌混和 5 kg/樹	1回	169日 152日	圃場A: <0.005 (#) 圃場B: <0.005 (#)
もも (果実)	2	12%粒剤	土壌混和 3 kg/樹	1回	160日 112日	圃場A: <0.005 圃場B: <0.005

注1) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験 (いわゆる最大条件下の作物残留試験) を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」)

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について () 内に記載した。

注2) (#) これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。なお、適用範囲内で実施されていない作物残留試験については、適用範囲内で実施されていない条件を斜体で示した。

注3) 今回の適用拡大申請に伴い、新たに提出された作物残留試験データを網掛けとした。

注4) *乳剤処理後の経過日数(粒剤は収穫30日前湛水散布)

**粉剤処理後の経過日数(粒剤は収穫30日前湛水散布)

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
米(玄米をいう。)	10	2	○・申			0.02, 0.46/1.54, 3.54(\$)/1.56, 2.45/0.89, 2.60/0.74, 0.82
りんご	0.05	0.05	○			<0.01, <0.01
日本なし	0.05	0.05	○			<0.01, <0.01
西洋なし	0.05	0.05	○			(日本なし参照)
びわ	0.02	0.02	○			<0.005, <0.005
もも	0.02	0.02	○			<0.005, <0.005
うめ	0.03	0.03	○			<0.005, 0.007
ぶどう	0.02	0.02	○			<0.005(#), <0.005(#)
魚介類	3	3				推:2.522

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		休薬 期間	残留試験成績	
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm		試験日	参照値 ppm
牛の筋肉	0.02	0.02				14日	7日	<0.02
牛の脂肪	0.02	0.02				14日	7日	<0.02
牛の肝臓	0.02	0.02				14日	7日	<0.02
牛の腎臓	0.02	0.02				14日	7日	<0.02
牛の食用部分	0.02	0.02				14日	7日	<0.02 (小腸)
乳	0.02	0.02				24時間	24時間	<0.02

(#)これらの作物残留試験は、申請の範囲内で試験が行われていない。

(\$)これらの作物残留試験は、試験成績のばらつきを考慮し、この印をつけた残留値を基準値策定の根拠とした。
「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

(別紙3)

イソプロチオラン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
米(玄米をいう。)	10	1851.0	977.0	1397.0	1888.0
りんご	0.05	1.8	1.8	1.5	1.8
日本なし	0.05	0.3	0.2	0.3	0.3
西洋なし	0.05	0.01	0.01	0.01	0.01
びわ	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
もも	0.02	0.0	0.0	0.1	0.0
うめ	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
ぶどう	0.02	0.1	0.1	0.0	0.1
牛の肉類	0.02	0.4	0.2	0.4	0.4
牛の乳類	0.02	2.9	3.9	3.7	2.9
魚介類	3	282.3	128.4	282.3	282.3
計		2138.8	1111.7	1685.3	2175.7
ADI比 (%)		40.1	70.4	30.3	40.1

高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、妊婦については水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

(参考)

これまでの経緯

- 昭和49年 7月17日 初回農薬登録
- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
- 平成19年 8月 2日 農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼(魚介類)
- 平成19年 8月21日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成20年 2月28日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成21年 6月 4日 残留農薬基準告示
- 平成21年10月30日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼(適用拡大:稲)
- 平成22年 1月 4日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成22年 9月16日 食品安全委員会委員長から農林水産大臣及び厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成23年 2月 3日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成23年 2月10日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 石井 里枝 埼玉衛生研究所食品部門専門研究員
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
- 斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
- 佐藤 清 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
- 高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究官
- 永山 敏廣 東京都健康安全研究センター医薬品部長
- 廣野 育生 東京海洋大学大学院海洋技術研究科教授
- 松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 宮井 俊一 社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
- 由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
- 吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○: 部会長)

答申（案）

インプロチオラン

食品名	残留基準値
	ppm
米(玄米をいう。)	10
りんご	0.05
日本なし	0.05
西洋なし	0.05
びわ	0.02
もも	0.02
うめ	0.03
ぶどう	0.02
牛の筋肉	0.02
牛の脂肪	0.02
牛の肝臓	0.02
牛の腎臓	0.02
牛の食用部分 ^{注1)}	0.02
乳	0.02
魚介類	3

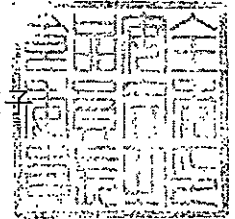
注1)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



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) 水稻	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) 好氣的湛水土壌中運命試験	15
(2) 好氣的土壌中運命試験	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
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
村田容常

* : 2009年7月9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)

林 真 (座長代理)

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

上路雅子

臼井健二

江馬 真

大澤貫寿

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

小林裕子

三枝順三

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

出川雅邦

長尾哲二

中澤憲一

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

平塚 明

藤本成明

細川正清

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

吉田 緑

若栗 忍

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

佐々木有

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

松本清司

本間正充

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

小林裕子
三枝順三***

根岸友恵
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	根岸友恵	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)	寺本 昭二
井上 松久 (座長代理)	長尾 美奈子
青木 宙	中村 政幸
明石 博臣	林 真
江馬 眞	平塚 明
小川 久美子	藤田 正一
渋谷 淳	吉田 緑
嶋田 甚五郎	
鈴木 勝士	
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)	寺本 昭二
井上 松久 (座長代理)	頭金 正博
青木 宙	戸塚 恭一
今井 俊夫	中村 政幸
今田 由美子	林 真
江馬 眞	山崎 浩史
小川 久美子	吉田 緑
下位 香代子	
津田 修治	
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

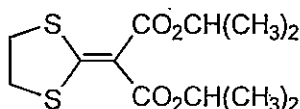
4. 分子式

$C_{12}H_{18}O_4S_2$

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、小黑菌核病菌、褐色葉枯病菌及び白紋羽病菌に対して強い菌糸生育阻害作用を有する。いもち病菌に対して、生活環のあらゆるステージに強く作用するが、特に付着器からの侵入過程を強く阻害する。また本剤は、植物病原菌のみならず、ウンカ・ヨコバイ類に対して殺虫活性を示し、稲の根の伸長及び発根を促進し、同時にムレ苗を防止する効果も確認されている。

我が国では1974年に初回農薬登録されている。動物用医薬品としては、牛の肝障害に対する試験で本剤の肝機能改善作用がみられ、臨床面においても分娩後に多発する肝疾患及び肝機能異常を伴うケトーシス症に対して優れた治療効果を示した。

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¹⁴Cで標識したもの（以下「¹⁴C-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¹⁴C-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				
	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 $\mu\text{g/g}$ ）、次いで腎臓中濃度が高かった（3.14～3.35 $\mu\text{g/g}$ ）。その他の臓器においては血漿中濃度よりも低かった。投与 168 時間後においても肝臓中濃度が最も高く、次いで腎臓中濃度が高かった。その他多くの臓器において、血漿中濃度より高い傾向が認められた。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 $\mu\text{g/g}$ 、雌：468 $\mu\text{g/g}$ ）、次いで腎臓中濃度が高かった（173～220 $\mu\text{g/g}$ ）。投与 168 時間後においても肝臓中濃度が最も高く、次いで腎臓中濃度が高かった。その他多くの臓器において、血漿中濃度より高い傾向が認められた。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¹⁴C-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 No	経過時間 (時間)								
	0.5	1	2	3	4	5	6	12	24
1	0.06	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
2	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
3	0.03	<0.02	<0.02	0.02	<0.02	0.02	0.02	0.02	<0.02

検出限界：0.02 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) 水稻

出穂1カ月後の水稻(品種:ひとめぼれ)に¹⁴C-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

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

(2) ひめりんご

¹⁴C-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

蓄をつける前（高さ：約 70 cm）のばれいしょ（品種：男爵）に、¹⁴C-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) 好氣的湛水土壌中運命試験

¹⁴C-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氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

イソプロチオランは比較的緩やかに減衰した。試験終了時点で親化合物は 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、¹⁴CO₂ の生成も認められた (試験終了時まで 0.6% TAR)。 (参照 8)

(2) 好氣的土壌中運命試験

¹⁴C-イソプロチオランを、軽埴土（茨城）に乾土あたり 5 mg/kg となるように添加し、25℃の暗条件下で 180 日間インキュベートする好氣的土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、¹⁴CO₂ の生成も認められた (試験終了時まで 10.9% TAR)。

イソプロチオランの土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 CO₂ への分解と考えられた。(参照 8)

(3) 土壌吸着試験

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

Freundlich の吸着係数 K_{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°C で 28 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

イソプロチオランは各緩衝液中で加水分解に対して安定であった。(参照 8)

(2) 水中光分解試験 (蒸留水及び地下水)

¹⁴C-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°C で 6 日間キセノンアークランプ光 (光強度: 621 W/m²、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・埴壤土 (三重)、沖積土・埴壤土 (兵庫)、火山灰土・壤土 (茨城)、洪積土・埴壤土 (大阪)、洪積土・埴土 (岩手)、沖積土・埴土 (愛媛)、洪積土・砂壤土 (福島・愛知) 及び火山灰土・軽埴土 (茨城) を用い、イソプロチオランを分析対象化合物とした土壌残留試験 (容器内及び圃場) 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	5 mg/kg	火山灰土・埴壤土	160	
		沖積土・埴壤土	138	
	18 mg/kg	火山灰土・壤土	104	
		洪積土・埴壤土	52	
圃場試験	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・砂壤土	40
			火山灰土・軽埴土	1
		18,000 ^{WP} g ai/ha	火山灰土・壤土	178
			沖積土・砂壤土	264

*: 容器内試験では純品、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	<0.02	<0.02	—	—	—	—
	肝臓	0.28	0.16	0.05	0.08	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	—	—
	腎臓	0.14	0.05	<0.02	<0.02	<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	<0.02	<0.02
	小腸	3.4	1.6	0.40	0.15	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	—	—
	血清	0.05	<0.02	<0.02	<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	<0.02	<0.02	—	—
	肝臓	2.1	0.73	0.35	0.27	0.08	0.12	0.04	0.06	0.04	0.06	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	<0.02	<0.02
	脂肪	25	14	9.2	9.4	0.98	1.5	0.40	0.29	0.06	0.10	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	<0.02	<0.02
	血清	0.28	0.07	<0.02	<0.02	<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 バルピタール 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 (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁶ g/mL	10 ⁻⁵ g/mL	自動運動を抑制、 ACh、His、5-Ht、 ニコチン及び KCl による収縮を抑制
	摘出子宮	ラット	雌 1	0, 10 ⁻⁵ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁵ g/mL	—	
	摘出輸精管	モルモット	雄 1	0, 10 ⁻⁵ g/mL (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁵ g/mL	—	
呼吸 循環 器系	血圧・ 呼吸	ウサギ	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、イン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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・脾ヘモジリン沈着増加
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・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)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

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

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALP 上昇が、同群の雄で肝比重量増加、雌で体重増加抑制、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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・変異肝細胞巢（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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・変異肝細胞巢（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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・小葉周辺性肝細胞肥大 	1,000 ppm 以下毒性所見なし
200 ppm	毒性所見なし	

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0、30、300 及び 3,000 ppm) 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、F₁ 雄: 22.3 mg/kg 体重/日、F₁ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・脾へモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・脾へモジデリン沈着 ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・子宮絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・眼瞼開裂遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・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F₂児動物雌及びF₃児動物雌雄の離乳時に低体重が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で雌雄とも300 ppm (P雄: 19.2 mg/kg 体重/日、P雌: 16.1 mg/kg 体重/日、F₁雄: 24.5 mg/kg 体重/日、F₁雌: 25.6 mg/kg 体重/日、F₂雄: 23.5 mg/kg 体重/日、F₂雌: 27.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照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)

1.3. 遺伝毒性試験

イソプロチオランの細菌を用いたDNA修復試験及び復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた宿主経路試験及び小核試験が実施された。結果は表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	
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~2,000 µg/7 [°] イク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> ⁻ 株)	1~5,000 µg/7 [°] V-ト (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1.6~1,000 µg/7 [°] V-ト (-S9) 8~5,000 µg/7 [°] V-ト (+S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	10~40 µg/mL (+/-S9)	陰性
<i>in vivo</i> <i>/in vitro</i>	復帰突然変異試験 (宿主経由)	ICRマウス (一群雄6匹) <i>S. typhimurium</i> (G46株)	200 mg/kg 体重 (100×2 回) 600 mg/kg 体重 (300×2 回) (経口投与)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ddY マウス (一群雄 6 匹)	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。

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

イソプロチオランを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、イソプロチオランの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稻(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 雌雄：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 雌雄：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ぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
5-Ht	セロトニン
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
水稻 (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	0.012	0.012	0.008	0.008
			2	78	0.013	0.012	0.011	0.010
水稻 (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
水稻 (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
水稻 (玄米) 1975年度	1	3,600 ^G	2	28 44	0.122 0.255	0.121 0.250	0.21 0.50	0.20 0.48
			水稻 (稲わら) 1975年度	2	28	6.30	6.30	10.5
44	7.66				7.34	21.8	20.4	
水稻 (玄米) 1975年度	1		3,600 ^G + 6,000 ^G	2	30 45	0.027 0.028	0.024 0.026	0.05 0.06
水稻 (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
水稻 (玄米) 1975年度	1	400 ^{EC}	2	41	0.021	0.020	0.02	0.02
	1		2	48	0.090	0.088	0.14	0.10
水稻 (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
水稻 (玄米) 1975年度	1	400 ^{EC} + 600 ^{EC}	2	54	0.038	0.030	0.02	0.02
	1		2	48	0.215	0.205	0.25	0.19
水稻 (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
水稻 (玄米) 1977年度	1	600 ^{EC}	1	56	0.018	0.018	<0.03	<0.03
水稻 (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	
水稻 (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		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		
水稻 (稲わら) 1977年度	1	720 ^{EC}	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		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		
水稻 (玄米) 1991年度	1	6,000 ^G + 1,000 ^{DL} ×2	3	14			0.78	0.74	
	1			14			0.12	0.12	
水稻 (稲わら) 1991年度	1		3	14			8.8	8.8	
	1			14			10.4	9.2	
水稻 (玄米) 1991年度	1		6,000 ^G ×2 + 1,000 ^{DL}	3	42			0.44	0.42
	1				41			0.41	0.34
水稻 (稲わら) 1991年度	1	3		42			4.0	3.8	
	1			41			8.0	8.0	
水稻 (玄米) 1991年度	1	6,000 ^G ×2 + 600 ^{EC}		3	42			0.98	0.94
	1				41			0.42	0.42
水稻 (稲わら) 1991年度	1		3	42			4.2	4.1	
	1			41			5.2	4.3	
水稻 (玄米) 1991年度	1		6,000 ^G + 600 ^{EC} ×2	3	14			0.22	0.19
水稻 (稲わら) 1991年度	1				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			
水稻 (玄米) 2007年度	1	9G/箱 + 6,000 ^G ×2	3	30	0.02	0.02	0.02	0.02			
	60			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01				
	1		3	30	0.34	0.33	0.24	0.23			
45				0.29	0.29	0.24	0.24				
水稻 (稲わら) 2007年度	1		9G/箱 + 6,000 ^G ×2	3	30	0.61	0.58	0.41	0.40		
					60	0.27	0.26	0.20	0.20		
	1			3	30	28.6	27.4	32.3	31.2		
45					14.9	14.2	8.54	8.47			
水稻 (玄米) 2007年度	1			9G/箱 + 600 ^{EC} ×2	3	14	1.54	0.64	1.09	1.06	
						30	0.62	0.61	0.52	0.52	
	1				3	60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
1						3	14	1.47	1.46	1.25	1.22
	30	3.55			3.54		2.95	2.90			
水稻 (稲わら) 2007年度	1	9G/箱 + 600 ^{EC} ×2			3	60	0.05	0.05	0.05	0.04	
						1	3	14	5.98	5.72	5.70
	30				1.08			1.05	1.00	0.98	
水稻 (稲わら) 2007年度	1		9G/箱 + 600 ^{EC} ×2		3	60	0.24	0.23	0.16	0.16	
						1	3	14	5.78	5.57	4.02
	30				4.94			4.82	4.33	4.25	
水稻 (玄米) 2007年度	1				9G/箱 + 1,000 ^{DL} ×2	3	60	1.40	1.34	1.11	1.11
				1			3	14	1.59	1.56	1.56
	30					0.61		0.61	0.69	0.68	
水稻 (玄米) 2007年度	1			9G/箱 + 1,000 ^{DL} ×2		3	60	0.11	0.10	0.12	0.12
							1	3	14	2.33	2.30
	30					2.50			2.45	1.53	1.47
水稻 (稲わら) 2007年度	1	9G/箱 + 1,000 ^{DL} ×2				3	60	0.06	0.06	0.05	0.05
							1	3	14	8.94	8.90
	30					3.80			3.78	3.06	2.99
水稻 (稲わら) 2007年度	1		9G/箱 + 1,000 ^{DL} ×2			3	60	1.27	1.27	1.79	1.78
							1	3	14	28.4	27.6
	30					5.88			5.76	9.05	8.96
水稻 (玄米) 2007年度	1				9G/箱 + 6,000 ^G + 600 ^{EC}	3	60	1.94	1.89	2.20	2.18
							1	3	14	0.90	0.89
	30					1.58			1.56	2.81	2.60
水稻 (稲わら) 2007年度	1			9G/箱 + 6,000 ^G + 600 ^{EC}		3	14	6.84	6.78	3.27	2.81
							1	3	14	19.3	19.0

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	0.29	0.29	0.19	0.16	
	1			59	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
水稲 (稲わら) 2007年度	1		3	38	1.16	1.14	1.38	1.37	
	1			60	0.11	0.11	0.19	0.16	
水稲 (玄米) 2007年度	1		9 ^G /箱 + 6,000 ^G + 1,000 ^{DL}	3	38	1.24	1.20	0.64	0.64
	1				59	0.46	0.46	0.13	0.12
水稲 (稲わら) 2007年度	1			3	38	7.22	7.08	3.68	3.02
	1				60	12.9	12.4	4.05	3.34
水稲 (玄米) 2007年度	1	9 ^G /箱 + 6,000 ^G + 1,000 ^{DL}		3	14	0.74	0.74	0.20	0.20
	1				14	0.84	0.82	0.32	0.32
水稲 (稲わら) 2007年度	1			3	14	11.8	11.4	5.59	5.15
	1				14	26.8	25.9	8.77	8.66
水稲 (玄米) 2007年度	1		9 ^G /箱 + 1,000 ^{DL} + 6,000 ^G	3	33	0.62	0.60	0.19	0.18
	1				59	0.09	0.09	0.04	0.04
水稲 (稲わら) 2007年度	1			3	38	1.35	1.34	0.57	0.46
	1				59	0.14	0.14	0.09	0.09
水稲 (稲わら) 2007年度	1	3		33	15.4	14.9	5.53	5.30	
	1			59	3.15	3.14	2.22	2.09	
りんご (果実) 1984年度	1	600 ^G 600 ^G ×2		1	168	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1				210	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
なし (果実) 1984年度	1		2	133	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
	1			168	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
なし (果実) 1984年度	1		600 ^G 600 ^G ×2	1	155	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
	1				152	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01
びわ (果実) 1984年度	1			1	252	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	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				89	0.005	0.005	0.008	0.007
ぶどう (果実) 1986年度	1			1	169	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
	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				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 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/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(μ g/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

