

(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

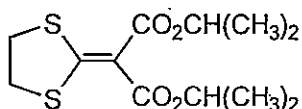
### 4. 分子式

$C_{12}H_{18}O_4S_2$

### 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<sup>14</sup>Cで標識したもの（以下「<sup>14</sup>C-イソプロチオラン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合はイソプロチオランに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) ラット

##### ① 吸収

##### a. 血中濃度推移

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

血液中及び血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

イソプロチオランの吸収は速やかであり、雌雄の低用量群において、血液中及び血漿中放射能は投与6時間後にC<sub>max</sub>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<sub>max</sub>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		
投与量	5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重		
供試試料	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	
T <sub>max</sub> (時間)	6	6	12	9	6	6	12	12	
C <sub>max</sub> (µg/g)	2.12	3.24	133	209	2.15	3.39	161	233	
T <sub>1/2</sub> (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<sup>1</sup>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）

<sup>1</sup>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  $^{14}\text{C}$ -イソプロチオランを低用量又は高用量で単回経口投与し、 $T_{\max}$  付近（低用量群では、投与 6 時間後、高用量群では投与 9 時間後）、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<sup>14</sup>C-イソプロチオランを低用量又は高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

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

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  $^{14}\text{C}$ -イソプロチオランを 600 g ai/ha (最大施用量) となるように散布し、植物体内運命試験が実施された。

処理後の各部位における放射能濃度推移は表 5 に示されている。処理後日数にかかわらず玄米及び根部の総残留放射能濃度は低く、主にもみ殻及び茎葉部に高濃度の放射能が認められたが、経時的変化は少なかった。このことから、穂に付着したイソプロチオラン及びその代謝物の玄米への移行性は小さいことが示唆された。

いずれの部位においても親化合物が最も多く検出され、16.4~75.5%TRR を占めた。その他には玄米、もみ殻及び茎葉部において B、C、D 及び E が検出されたが、いずれも 10%TRR 未満であった。また、高極性物質は、大部分が酵素 ( $\beta$ -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

<sup>14</sup>C-イソプロチオランを樹高約 30 cm、幹径 1~2 cm のポット植えのひめりんご (学名: *Malus baccata* L. var *mandshurica*) に 2.27 mg ai/樹 (りんごでの 360 g ai/樹相当量) の施用量で土壌処理し、また、樹高約 40 cm、幹径 3~4 cm のポット植え個体の果実に 3.14 µg/果実及び葉に 1.57 µg/葉の施用量で塗布処理して、植物体内運命試験が実施された。

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

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

塗布処理区のひめりんごの果実及び葉における放射能分布は表 6 に示されている。代謝物 B、C、D 及び E が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。

イソプロチオランのひめりんごにおける主要代謝経路は、イソプロピルエステルの加水分解による C の生成及びグルコース抱合体の生成、ジチオラン環の水酸化による B の生成及びグルコース抱合体の生成、B の脱水による E の生成、イオウの酸化による D の生成と考えられた。(参照 8)

表 6 ひめりんごの果実及び葉 (塗布処理区) における放射能分布

	放射能濃度 (mg/kg)			
	果実		葉	
	処理 7 日後	処理 14 日後	処理 7 日後	処理 14 日後
総残留放射能	0.81	0.76	6.02	5.18
イソプロチオラン	0.40 (49.3)	0.20 (26.6)	3.24 (53.9)	2.09 (40.3)
代謝物 B	0.02 ( 2.1)	<0.01 ( 1.0)	0.09 ( 1.4)	0.13 ( 2.6)
C	ND	ND	ND	<0.01 ( 0.1)
D	0.03 ( 4.2)	0.03 ( 4.1)	0.45 ( 7.5)	0.47 ( 9.0)
E	0.05 ( 6.6)	0.04 ( 4.9)	0.23 ( 3.8)	0.17 ( 3.4)

注) ND: 不検出、( ) : %TRR

### (3) ばれいしょ

蓄をつける前（高さ：約 70 cm）のばれいしょ（品種：男爵）に、<sup>14</sup>C-イソプロチオランを 7,200 g ai/ha となるように株元に添加し、植物体内運命試験が実施された。

ばれいしょの各部位における代謝物分布が表 7 に示されている。

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

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

ばれいしょに土壌埋設処理したイソプロチオランは、経時的に植物体に取り込まれ、未変化体の親化合物が最も多く、B、C、D 及び E 並びに B 及び C のグルコース抱合体に代謝されるものと考えられた。（参照 8）

表 7 各部位における放射能分布

	放射能濃度(mg/kg)					
	処理 10 日後			処理 31 日後		
	塊茎	葉	茎	塊茎	葉	茎
総残留放射能	0.28	0.33	0.23	0.15	2.72	0.72
イソプロチオラン	0.02 (7.0)	0.08 (25.4)	0.07 (29.9)	0.02 (11.2)	1.18 (41.7)	0.30 (41.2)
代謝物 B	0.01 (5.2)	0.01 (3.8)	<0.01 (2.2)	ND	0.06 (2.2)	0.02 (2.5)
C	ND	ND	ND	0.01 (7.2)	<0.01 (0.3)	<0.01 (0.4)
D	<0.01 (3.0)	ND	ND	ND	0.01 (0.5)	<0.01 (0.6)
E	ND	0.03 (10.4)	0.02 (6.8)	ND	0.18 (6.9)	0.04 (5.1)

ND：不検出、( )：%TRR

### 3. 土壌中運命試験

#### (1) 好氣的湛水土壌中運命試験

$^{14}\text{C}$ -イソプロチオランを蒸留水で湛水状態にした軽埴土（茨城）に乾土あたり 6 mg/kg（有効成分換算で 6,000 g ai/ha 相当）となるように添加し、25°Cの暗条件下で 180 日間インキュベートする好氣的湛水土壌中運命試験が実施された。

イソプロチオランは比較的緩やかに減衰した。試験終了時点で親化合物は 63.1% TAR を占め、土壌中での推定半減期は 326 日と算出された。主要分解物として D が検出されたが、最大で 0.9% TAR であった。他には B (0.1% TAR 未満)、C (最大 0.9% TAR) 及び E (0.1% TAR 未満) が検出された。親化合物の減少に伴い非抽出性画分の増加が認められたが、処理後の経過時間にかかわらず放射能はフルボ酸画分に最も多く分布し (13.9% TAR)、次いでフミン (9.2% TAR)、フミン酸 (6.9% TAR) の順に減少する傾向が認められ、 $^{14}\text{CO}_2$  の生成も認められた (試験終了時まで 0.6% TAR)。 (参照 8)

#### (2) 好氣的土壌中運命試験

$^{14}\text{C}$ -イソプロチオランを、軽埴土（茨城）に乾土あたり 5 mg/kg となるように添加し、25°C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、 $^{14}\text{CO}_2$  の生成も認められた (試験終了時まで 10.9% TAR)。

イソプロチオランの土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  $\text{CO}_2$  への分解と考えられた。(参照 8)

#### (3) 土壌吸着試験

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

Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  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)

<sup>14</sup>C-イソプロチオランを滅菌蒸留水 (pH 6.0) 及び自然水 (地下水: 大阪、pH 7.8、滅菌) に 24.3 mg/L となるように添加後、25°C で 6 日間キセノンアークランプ光 (光強度: 621 W/m<sup>2</sup>、測定波長: 300~800 nm) を連続照射する水中光分解試験が実施された。

蒸留水中及び自然水中において減衰は認められず、6 日後 (東京、春の太陽光換算で 37.7 日) にはそれぞれ 104% 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 <sup>G</sup> g ai/ha	洪積土・埴土	76	
		沖積土・埴土	27	
	畑地	7,200 <sup>WP</sup> g ai/ha	洪積土・砂壤土	40
			火山灰土・軽埴土	1
		18,000 <sup>WP</sup> g ai/ha	火山灰土・壤土	178
			沖積土・砂壤土	264

\*: 容器内試験では純品、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	0.04	<0.02	<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 <sub>50</sub> : 352	
	筋弛緩 (斜面法)	ddN マウス	雄	(経口)	—	ED <sub>50</sub> : 407	
正向反射	ddN マウス	雄	(経口)	—	ED <sub>50</sub> : >800		
自律 神経系	摘出腸管	モルモット	雄 1	0, 10 <sup>-6</sup> -10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-6</sup> g/mL	10 <sup>-5</sup> g/mL	自動運動を抑制、 ACh、His、5-Ht、 ニコチン及び KCl による収縮を抑制
	摘出子宮	ラット	雌 1	0, 10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	—	
	摘出輸精管	モルモット	雄 1	0, 10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	10 <sup>-5</sup> g/mL	—	
呼吸 循環 器系	血圧・ 呼吸	ウサギ	雄 1	0, 30 (静脈内)	30	—	影響なし
	心臓運動 (Engel-mann 法)	カエル	1	0, 0.1% (還流)	0.1%	—	影響なし

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 <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	ドンリュウラット 雌雄各 10 匹	1,190	1,340	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