厚生労働省発生食 1225 第１号
平 成 30 年 12 月 25 日

薬事・食品衛生審議会
会長　橋田　充　殿

厚生労働大臣　　根本　匠

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

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品サラフロキサシン
農薬及び動物用医薬品イソプロチオラン
農薬インピルフルキサム
農薬クロルピリホス
農薬シアントラニリプロール
農薬シクロピリモレート
農薬スピネトラム
農薬ピフルブミド
農薬メトキシフェノジド

以上

平成 31 年○月○日

薬事・食品衛生審議会
　食品衛生分科会長　村田　勝敬　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　穐山　浩

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 30 年 12 月 25 日付け厚生労働省発生食 1225 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／殺虫剤／植物成長調整剤／牛の肝疾患用剤

ジチオラン骨格を有する殺菌剤、殺虫剤、植物成長調整剤であり、リン脂質生合成阻害に基づく菌糸生育阻害作用による殺菌活性及びウンカ類の増殖抑制効果を有する。

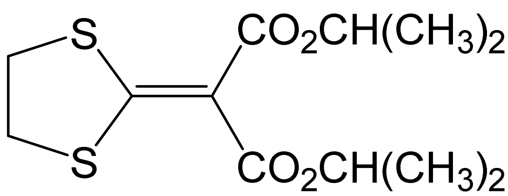
動物用医薬品としては、牛の肝障害に対する試験で本剤の肝機能改善作用が認められ、国内では牛の肝疾患及び脂肪壊死症の改善を目的として使用されている。

（３）化学名及びCAS番号

Diisopropyl 2-(1,3-dithiolan-2-ylidene)malonate（IUPAC）

Propanedioic acid, 2-(1,3-dithiolan-2-ylidene)-, 1,3-bis(1-methylethyl) ester（CAS：No. 50512-35-1）

（４）構造式及び物性



分 子 式　$C_{12}H_{18}O_4S_2$

分 子 量　290.40

水溶解度　4.85×10^{-2} g/L（20℃, pH 6.0）

分配係数　$\log_{10}Pow = 2.80$

2．適用の範囲及び使用方法

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

農薬の項目で作物名と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がなされたものを示している。

（１）農薬としての国内での使用方法

① 40.0%イソプロチオラン乳剤

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病 稲こうじ病	1000倍	60～150 L/10 a	収穫14日前まで	2回以内	散布	3回以内 (移植前は1回以内、本田では2回以内)
	いもち病	300倍	25 L/10 a				
		30倍	3 L/10 a			空中散布	
		8倍	800 mL/10 a			無人ﾍﾘｺﾌﾟﾀｰによる散布	

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｲｿﾌﾟ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/10 a	穂ばらみ期～穂揃い期 ただし、収穫14日前まで	2回以内	散布	3回以内 (移植前は1回以内、本田では2回以内)
みかん	着色促進	2000～3000倍	200～700 L/10 a	収穫20～30日前まで	1回	立木全面散布又は枝別散布	1回

② 40.0%イソプロチオラン水和剤

作物名	適用	希釈倍数	使用液量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝ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箱当たり500 mLを灌注する。	3回以内 (移植前は1回以内、本田では2回以内)
		1000倍		収穫14日前まで	2回以内	散布	
		30倍	3 L/10 a			空中散布	

注）−：規定されていない項目

② 40.0%イソプロチオラン水和剤（つづき）

作物名	適用	希釈倍数	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝを含む農薬の 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箱当たり 500 mL を 灌注する。	3回以内 (移植前は1回以内、 本田では2回以内)

③ 36.0%イソプロチオラン粒剤

作物名	適用	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝを含む農薬の 総使用回数
稲	稲こうじ病	1 kg/10 a	出穂10～30日前 ただし、収穫30 日前まで	2回以内	湛水散布	3回以内 (移植前は1回以内、 本田では2回以内)
	いもち病	1～1.5 kg/ 10 a	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 ただし、収穫30 日前まで		湛水散布 無人ﾍﾘｺﾌﾟﾀｰによる散布	

作物名	適用	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝを含む農薬の 総使用回数
稲	登熟歩合 向上	1 kg/10 a	出穂 10～20 日前 ただし、収穫30 日前まで	1回	湛水散布	3回以内 (移植前は1回以内、 本田では2回以内)

④ 36.0%イソプロチオラン粉粒剤

作物名	適用	使用量	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法	ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝを含む農薬の 総使用回数
稲	いもち病	小包装(ﾊﾟｯｸ) 10～15個 (750～1125 g) /10 a	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 ただし、収穫14 日前まで	2回以内	水田に小包装 (ﾊﾟｯｸ)のまま 投げ入れる。	3回以内 (移植前は1回以内、 本田では2回以内)
	稲こうじ病	1 kg/10 a 15個(1125 g) /10 a	出穂 10～30 日前 ただし、収穫14 日前まで			

⑤　12.0%イソプロチオラン粒剤

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用</th><th>使用量</th><th>使用時期</th><th>本剤の
使用回数</th><th>使用方法</th><th>ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝ
を含む農薬の
総使用回数</th></tr>
<tr><td rowspan="6">稲</td><td rowspan="2">いもち病</td><td>3～5 kg/10 a</td><td>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
ただし、収穫30日前まで</td><td>2回以内</td><td>湛水散布</td><td rowspan="6">3回以内
(移植前は
1回以内、
本田では
2回以内)</td></tr>
<tr><td>育苗箱（30×60×3 cm、使用土壌約5 L）
1箱当たり50～75 g</td><td>苗の緑化期から
移植直前まで</td><td>1回</td><td>本剤の所定量を育苗箱中の苗の上から均一に散粒する。</td></tr>
<tr><td>小粒菌核病</td><td>4～5 kg/10 a</td><td rowspan="2">出穂10～30日前
ただし、収穫30日前まで</td><td rowspan="2">2回以内</td><td rowspan="2">湛水散布</td></tr>
<tr><td>稲こうじ病</td><td>3～4 kg/10 a</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ﾄﾋﾞｲﾛｳﾝｶ</td><td>育苗箱（30×60×3 cm、使用土壌約5 L）
1箱当たり75 gと本田4～5 kg/10 aの体系処理</td><td>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
ただし、収穫30日前まで</td><td rowspan="2">育苗箱： 1回
本田： 2回以内</td><td rowspan="2">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：
湛水散布</td></tr>
<tr><td>本田1回目3～5 kg/10 aと本田2回目
4～5 kg/10 aの体系処理</td><td>1回目：第2回成虫飛来期
2回目：第2世代老令幼虫～
第3世代若令幼虫期
ただし、収穫30日前まで</td></tr>
<tr><td>な　し
りんご</td><td rowspan="5">白紋羽病</td><td rowspan="2">3～5 kg/樹</td><td>落花直後まで</td><td>2回以内</td><td rowspan="5">土壌混和</td><td>2回以内</td></tr>
<tr><td>う　め</td><td>収穫60日前まで</td><td rowspan="4">1回</td><td rowspan="4">1回</td></tr>
<tr><td>ぶどう</td><td rowspan="3">3 kg/樹</td><td>萌芽期まで</td></tr>
<tr><td>び　わ</td><td>開花前</td></tr>
<tr><td>も　も</td><td>発芽前</td></tr>
</table>

⑤　12.0%イソプロチオラン粒剤（つづき）

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用</th><th>使用量</th><th>使用時期</th><th>本剤の使用回数</th><th>使用方法</th><th>ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝを含む農薬の総使用回数</th></tr>
<tr><td rowspan="4">稲</td><td>ムレ苗防止</td><td>育苗箱
(30×60×3 cm、使用土壌約5 L)
1箱当たり15 g</td><td>は種前</td><td rowspan="2">1回</td><td>本剤の所定量を所要量の育苗箱用の床土に均一に混和する。</td><td rowspan="4">3回以内
(移植前は1回以内、本田では2回以内)</td></tr>
<tr><td>根の伸長及び発根促進</td><td>育苗箱
(30×60×3 cm、使用土壌約5 L)
1箱当たり
25～50 g</td><td>苗の緑化始期</td><td>本剤の所定量を育苗箱中の苗の上から均一に散粒する。</td></tr>
<tr><td>登熟歩合向上</td><td rowspan="2">4 kg/10 a</td><td rowspan="2">出穂10～20日前
ただし、収穫30日前まで</td><td rowspan="3">2回以内</td><td rowspan="2">湛水散布</td></tr>
<tr><td>高温登熟下における白未熟粒の発生軽減</td></tr>
<tr><td>りんご
おうとう</td><td>野ソの食害忌避</td><td>200 g/樹</td><td>根雪前</td><td>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。</td><td>2回以内</td></tr>
</table>

⑥　2.5%イソプロチオラン粉剤

作物名	適用	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝを含む農薬の総使用回数
稲	いもち病	3～4 kg/10 a	収穫14日前まで	2回以内	散布	3回以内 (移植前は1回以内、本田では2回以内)

⑦　12.0%イソプロチオラン・1.5%エチプロール粒剤

<table>
<tr><th>作物名</th><th>適用</th><th>使用量</th><th>使用時期</th><th>本剤の使用回数</th><th>使用方法</th><th>ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝを含む農薬の総使用回数</th></tr>
<tr><td rowspan="4">稲</td><td>いもち病</td><td rowspan="2">3～4 kg/10 a</td><td>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
ただし、収穫30日前まで</td><td rowspan="4">2回以内</td><td rowspan="4">湛水散布</td><td rowspan="4">3回以内
(移植前は1回以内、本田では2回以内)</td></tr>
<tr><td>ｳﾝｶ類、ﾆｶﾒｲﾁｭｳ</td><td rowspan="2">収穫30日前まで</td></tr>
<tr><td>ｶﾒﾑｼ類</td><td rowspan="2">4 kg/10 a</td></tr>
<tr><td>稲こうじ病</td><td>出穂10～30日前
ただし、
収穫30日前まで</td></tr>
</table>

⑦　12.0%イソプロチオラン・1.5%エチプロール粒剤（つづき）

作物名	適用	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝを含む農薬の総使用回数
稲	登熟歩合向上	4 kg/10 a	出穂10～20日前ただし、収穫30日前まで	2回以内	湛水散布	3回以内（移植前は1回以内、本田では2回以内）

⑧　12.0%イソプロチオラン・1.5%クロチアニジン粒剤

作物名	適用	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝを含む農薬の総使用回数
稲（箱育苗）	いもち病、ｲﾈﾐｽﾞｿﾞｳﾑｼ、ｲﾈﾄﾞﾛｵｲﾑｼ、ｳﾝｶ類、ﾂﾏｸﾞﾛﾖｺﾊﾞｲ、ﾆｶﾒｲﾁｭｳ ﾌﾀｵﾋﾞｺﾔｶﾞ	育苗箱（30×60×3 cm、使用土壌約5 L）1箱当たり50 g	緑化期～移植当日	1回	本剤の所定量を育苗箱の上から均一に散布する。	3回以内（移植前は1回以内、本田では2回以内）

作物名	適用	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝを含む農薬の総使用回数
稲（箱育苗）	根の伸長及び発根促進	育苗箱（30×60×3 cm、使用土壌約5 L）1箱当たり50 g	緑化始期	1回	本剤の所定量を育苗箱の上から均一に散布する。	3回以内（移植前は1回以内、本田では2回以内

⑨　12.0%イソプロチオラン・0.75%クロラントラニリプロール粒剤

作物名	適用	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝを含む農薬の総使用回数
稲（箱育苗）	いもち病、ﾆｶﾒｲﾁｭｳ、ｲﾈﾐｽﾞｿﾞｳﾑｼ、ｲﾈﾄﾞﾛｵｲﾑｼ	育苗箱（30×60×3 cm、使用土壌約5 L）1箱当たり50 g	は種時覆土後～移植当日	1回	本剤の所定量を育苗箱の上から均一に散布する。	3回以内（移植前は1回以内、本田では2回以内）
	ﾂﾏｸﾞﾛﾖｺﾊﾞｲ、ﾌﾀｵﾋﾞｺﾔｶﾞ		緑化期～移植当日			
	ｲﾈﾂﾄﾑｼ		移植当日			

⑨　12.0%イソプロチオラン・0.75%クロラントラニリプロール粒剤（つづき）

作物名	適用	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝを含む農薬の総使用回数
稲（箱育苗）	根の伸長及び発根促進	育苗箱（30×60×3 ㎝、使用土壌約５Ｌ）１箱当たり 50 ｇ	は種時覆土後～緑化始期	1回	本剤の所定量を育苗箱の上から均一に散布する。	3回以内（移植前は1回以内、本田では2回以内）

⑩　12.0%イソプロチオラン・0.45%パクロブトラゾール粒剤

作物名	適用	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝを含む農薬の総使用回数
水稲	いもち病防除	3～4 kg/10 a	出穂 10～20 日前 ただし、収穫 45 日前まで	1回	湛水散布	3回以内（移植前は1回以内、本田では2回以内）
	節間短縮による倒伏軽減					
	登熟歩合向上					

⑪　12.0%イソプロチオラン・1.0%フィプロニル粒剤

作物名	適用	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝを含む農薬の総使用回数
稲（箱育苗）	いもち病、ｳﾝｶ類、ｲﾈﾐｽﾞｿﾞｳﾑｼ、ｺﾌﾞﾉﾒｲｶﾞ、ﾆｶﾒｲﾁｭｳ、ｲﾈﾂﾄﾑｼ、ｲﾅｺﾞ類、ｲﾈﾄﾞﾛｵｲﾑｼ	育苗箱（30×60×3 ㎝、使用土壌約５Ｌ）１箱当たり 50 ｇ	緑化期～移植当日	1回	育苗箱の上から均一に散布する。	3回以内（移植前は1回以内、本田では2回以内）
	ｲﾈﾋﾒﾊﾓｸﾞﾘﾊﾞｴ		移植前３日～移植当日			

作物名	適用	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝを含む農薬の総使用回数
稲（箱育苗）	根の伸長及び発根促進	育苗箱（30×60×3 ㎝、使用土壌約５Ｌ）１箱当たり 50 ｇ	緑化始期	1回	育苗箱の上から均一に散布する。	3回以内（移植前は1回以内、本田では2回以内）

⑫　12.0%イソプロチオラン・2.0%ピロキロン・1.0%フィプロニル粒剤

作物名	適用	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	いもち病、ｳﾝｶ類、ｲﾈﾐｽﾞｿﾞｳﾑｼ、ｲﾈﾄﾞﾛｵｲﾑｼ、ｺﾌﾞﾉﾒｲｶﾞ、ﾆｶﾒｲﾁｭｳ	育苗箱 (30×60×3 cm、使用土壌約5 L) 1箱当たり50 g	移植前3日～移植当日	1回	育苗箱の上から均一に散布する。	3回以内 (移植前は1回以内、本田では2回以内)

（２）動物用医薬品としての国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝを有効成分とする飼料添加剤	牛	ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝとして50 mg/kg 体重/日を、次の期間、飼料に添加もしくは適量の水に懸濁し強制経口投与する。 肝疾患：1～2週間 脂肪壊死症：4週間	14日 (乳：24時間)
ｲｿﾌﾟﾛﾁｵﾗﾝを有効成分とする強制経口投与剤			

３．作物残留試験

（１）分析の概要

①　分析対象物質

・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、シリカゲルカラム、フロリジルカラム、陰イオン交換体カラム、グラファイトカーボンカラム又はC_{18}カラム及びグラファイトカーボンカラムを用いて精製した後、電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフ（GC-ECD）、炎光光度型検出器(硫黄用干渉フィルター)付きガスクロマトグラフ（GC-FPD(S)）又は紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）で定量する。

または、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を用いて精製した後、液体クロマトグラフ・質量分析計（LC-MS）で定量する。

あるいは、試料からアセトンで抽出し、C_{18}カラム及びグラファイトカーボンカラムを用いて精製した後、LC-MSで定量する。

定量限界：0.001～0.03 mg/kg

（２）作物残留試験結果

国内で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4．魚介類における推定残留濃度

本剤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、本剤の水産動植物被害予測濃度[注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濃度を算出した。

（１）水産動植物被害予測濃度

本剤が水田及び水田以外のいずれの場合においても使用されることから、水田PECtier2[注2)]及び非水田PECtier1[注3)]を算出したところ、水田PECtier2は9.7 µg/L、非水田PECtier1は0.26 µg/Lとなったことから、水田PECtier2の9.7 µg/Lを採用した。

（２）生物濃縮係数

本剤はオクタノール/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、回帰式（$\log_{10}\mathrm{BCF} = 0.80 \times \log_{10}\mathrm{Pow} - 0.52$）を用いて 52 L/kgと算出された。

（３）推定残留濃度

（１）及び（２）の結果から、イソプロチオランの水産動植物被害予測濃度:9.7 µg/L、BCF：52 L/kgとし、下記のとおり推定残留濃度を算出した。

推定残留濃度 ＝ 9.7 µg/L × （52 L/kg × 5）＝ 2522 µg/kg ＝ 2.522 mg/kg

注1）農薬取締法第4条第1項第8号に基づく水産動植物の被害防止に係る農薬の登録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
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
（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．畜産物における推定残留濃度

本剤については、飼料として給与した作物を通じ家畜の筋肉等への移行が想定されることから、飼料の最大給与割合等から算出した飼料中の残留農薬濃度と動物飼養試験の結果を用い、以下のとおり畜産物中の推定残留濃度を算出した。

（１）ヤギを用いた代謝試験

乳用ヤギ（系統不明）に対して、^{14}Cで標識した放射性イソプロチオラン（[dithiolane-4,5-^{14}C] isoprothiolane）を飼料中濃度として12.3 ppmに相当する量で5日間にわたり強制経口投与し、最終投与6時間後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、血液及び乳（試験期間中、2回/日の採取）に含まれる総放射性残留物とイソプロチオランの濃度を液体シンチレーション計数法（LSC）及び高速液体クロマトグラム

（HPLC）で測定した。
その結果、脂肪から0.002 mg/kgの放射性イソプロチオランが検出されたが、その他の組織では検出されなかった。

（２）乳牛における残留試験
乳牛（系統不明）に対して、9.4 ppm及び98 ppmのイソプロチオランを含む飼料を摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるイソプロチオランの濃度をHPLCで測定した。その結果、イソプロチオランは、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳で定量限界値以下であった。

JMPRは、肉牛及び乳牛のMDB[注)]をそれぞれ0.73 ppm及び0.36 ppmと評価し、ヤギを用いた代謝試験の結果から、牛の各組織における最大残留濃度を0 mg/kgと推定した。また、飼料作物を通じた哺乳類の畜産物の最大残留濃度を定量限界値である0.01 mg/kg以下とし、暴露評価に用いる組織中の残留濃度の中央値（Supervised Trials Median Residue：STMR）を0 mg/kgと評価している。

注）最大飼料由来負荷（Maximum Dietary Burden：MDB）：飼料として用いられる全ての飼料品目に農薬が残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大濃度。飼料中濃度として表示される。

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 分析対象物質
・イソプロチオラン

② 分析法の概要
試料からアセトン、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、フロリジルカラムを用いて精製する。
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。HPLC-UVで定量する。

定量限界：0.02 mg/kg

（２）家畜残留試験
① 牛にイソプロチオラン（50 mg/kg 体重/日）を28日間経口投与し、最終投与2時間、1、3、5及び7日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸のイソプロチオランの濃度をHPLC-UVで測定した（表1）。

表1. 牛にイソプロチオランを経口投与した時の食用組織中のイソプロチオランの濃度（mg/kg）

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

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.02 mg/kg

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、最終投与3、6、9、12、15、18、21及び24時間後に採取した乳のイソプロチオランの濃度をHPLC-UVで測定した（表2）。

表2. 泌乳牛にイソプロチオランを経口投与した時の乳中のイソプロチオランの濃度（mg/kg）

最終投与後時間	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。

定量限界：0.02 mg/kg

７．ADI及びARfD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おいて、以下のとおり評価されている。

（１）ADI

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

（試験の種類）　慢性毒性試験

（期間）　　　　1年間

安全係数：100

ADI： 0.1 mg/kg 体重/day

発がん性試験においてラットに皮膚角化棘細胞腫の増加が認められたが、遺伝毒性が認められなかったことから発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

（２）ARfD

① 国民全体の集団

無毒性量：50 mg/kg 体重/day

（ARfD設定根拠資料①）発生毒性試験

（動物種）　　　ラット

（投与方法）　　強制経口

（期間）　　　　妊娠6～19日

（ARfD設定根拠資料②）一般薬理試験

（動物種）　　　雄マウス

（投与方法）　　強制経口

（期間）　　　　単回

安全係数：100

ARfD：0.5 mg/kg 体重

② 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

無毒性量：12 mg/kg 体重/day

（動物種）　　　ラット

（投与方法）　　強制経口

（試験の種類）　発生毒性試験

（投与期間）　　妊娠6～19 日

安全係数：100

ARfD：0.12 mg/kg 体重

８．諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価が行われ、2017年にADIが設定され、ARfDは設定不要と評価されている。JECFAにおける毒性評価はなされていない。国際基準は米、乳等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、EUにおいて米に基準値が設定されている。

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、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質を（親化合物のみ）としている。

（２）基準値案

別紙2のとおりである。

（３）暴露評価

①　長期暴露評価

１日当たり摂取する農薬等の量の 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。

	TMDI／ADI (%) 注)
国民全体（1歳以上）	35.7
幼小児（1～6歳）	57.5
妊婦	21.2
高齢者（65歳以上）	36.2

注）各食品の平均摂取量は、平成 17 年～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

②　短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量（ESTI）を算出したところ、国民全体（1 歳以上)、幼小児（1～6 歳）及び妊娠又は妊娠している可能性のある女性（14～50 歳）のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量（ARfD）を超えていない注)。詳細な暴露評価は別紙 4-1、4-2 及び 4-3 参照。

注）基準値案、作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）を用い、平成 17～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成 22 年度の厚生労働科学研究の結果に基づき ESTI を算出した。

(別紙1)

イソプロチオランの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件				残留濃度 (mg/kg) [注1]
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	
稲(玄米)	2	12.0%粒剤	4 kg/10 a散布	1,2,3	64	圃場A:0.023
				2	71,78	圃場B:0.012(2回,71日)
	1	12.0%粒剤	5 kg/10 a散布	2	71,78	圃場A:0.008(2回,71日)
	2	40.0%乳剤	1000倍散布 100～180 L/10 a	2,3	28,44,48	圃場A:0.36(2回,44日)
					36,43,84	圃場B:0.34(2回,43日)
	1	2.5%粉剤	4 kg/10 a散布	3,4	14,22,31	圃場A:0.100(3回,22日)(#) [注2]
	1	2.5%粉剤	3 kg/10 a散布 +4 kg/10 a散布	1+2, 1+3	16,23,32	圃場A:0.81(3回,23日)(#)
	1	2.5%DL粉剤	4 kg/10 a散布	3,4	14,22,31	圃場A:0.233(3回,22日)(#)
	1	2.5%DL粉剤	3 kg/10 a散布 +4 kg/10 a散布	1+2, 1+3	13,20,29	圃場A:0.875(3回,20日)(#)
	1	40.0%乳剤	1000倍散布 120 L/10 a +150 L/10 a	1+2	14,21,30	圃場A:0.45(3回,14日)(#)
	1	40.0%乳剤	1000倍散布 150 L/10 a	3	15,22,30	圃場A:0.30(3回,15日)(#)
	1	40.0%水和剤	1000倍散布 120 L/10 a +150 L/10 a	1+2	14,21,30	圃場A:0.56(3回,30日)(#)
	1	40.0%水和剤	1000倍散布 150 L/10 a	3	15,22,30	圃場A:0.68(3回,30日)(#)
	1	7.0%微粒剤	3 kg/10 a散布 +4 kg/10 a散布	1+2	21,30,45	圃場A:0.62(3回,30日)(#)
	1	7.0%微粒剤	4 kg/10 a散布	3	22,30,45	圃場A:1.28(3回,45日)(#)
	1	12.0%粒剤	3 kg/10 a散布	2,3	28,44	圃場A:0.48(2回,44日)
	1	12.0%粒剤	3 kg/10 a散布 +5 kg/10 a散布	1+1, 1+2	30,45	圃場A:0.06(2回,45日)
	2	40.0%乳剤	8倍空中散布 0.8 L/10 a	2	41	圃場A:0.02
					48	圃場B:0.10
	2	40.0%乳剤	1000倍地上散布 120, 150 L/10 a	2	54	圃場A:0.030
					48	圃場B:0.205
	2	30.0%液剤	原液空中散布 0.15 L/10 a	2	56	圃場A:<0.03(#)
					36	圃場B:0.515(#)
	1	40.0%乳剤	1000倍散布 150 L/10 a	1	56	圃場A:<0.03
	1	30.0%液剤	1000倍地上散布 150 L/10 a	2	42	圃場A:0.588(#)
	2	40.0%乳剤	1000倍散布 180 L/10 a	1	10,20,(28)30,40,50,60	圃場A:1.78(1回,20日)
						圃場B:1.80(1回,20日)
	2	40.0%乳剤	8倍空中散布 0.8 L/10 a	3	14	圃場A:0.378(#)
						圃場B:0.840(#)
	2	12.0%粒剤	5 kg/10 a湛水散布	3	37,43	圃場A:0.50(3回,37日)(#)
					33,42	圃場B:0.62(3回,33日)(#)
	2	12.0%粒剤 +2.5%DL粉剤	湛水散布 5 kg/10 a +4 kg/10 a	1+2	14	圃場A:0.74(#)
						圃場B:0.12(#)
	2	12.0%粒剤 +2.5%DL粉剤	湛水散布 5 kg/10 a +4 kg/10 a	2+1	42	圃場A:0.42(#)
					41	圃場B:0.34(#)
	2	12.0%粒剤 +40.0%乳剤	湛水散布 5 kg/10 a +1000倍,150 L/10 a	2+1	42	圃場A:0.94(#)
					41	圃場B:0.42(#)
	1	12.0%粒剤 +40.0%乳剤	湛水散布 5 kg/10 a +1000倍,150 L/10 a	1+2	14	圃場A:0.19(#)
	2	40.0%乳剤	300倍散布 25 L/10 a	3	14	圃場A:0.28(#)
						圃場B:0.91(#)
	2	12.0%粒剤	75 g/箱 +5 kg/10 a湛水散布	1+2	30,60	圃場A:0.02
					30,45,60	圃場B:0.46(3回,60日)
	2	12.0%粒剤 +40.0%乳剤	75 g/箱 +1000倍,150 L/10 a茎葉散布	1+2	14,30,60	圃場A:1.54
						圃場B:3.54(3回,30日)
	2	12.0%粒剤 +2.5%粉剤	75 g/箱 +4 kg/10 a茎葉散布	1+2	14,30,60	圃場A:1.56
						圃場B:2.45(3回,30日)

(別紙1)

イソプロチオランの作物残留試験一覧表（国内）

農作物	試験圃場数	試験条件 剤型	試験条件 使用量・使用方法	試験条件 回数	試験条件 経過日数	残留濃度 (mg/kg) 注1)
稲(玄米)	4	12.0%粒剤+40.0%乳剤	75 g/箱 +5 kg/10 a湛水散布 +1000倍,150 L/10 a散布	1+1+1	14	圃場A:0.89
					14	圃場B:2.60
					38,59	圃場C:0.29(3回,38日)
					38,60	圃場D:1.37(3回,38日)
稲(玄米)	4	12.0%粒剤+2.5%粉剤	75 g/箱 +5 kg/10 a湛水散布 +4 kg/10 a茎葉散布	1+1+1	14	圃場A:0.74
					14	圃場B:0.82
					33,59	圃場C:0.60(3回,33日)
					38,59	圃場D:1.34(3回,38日)
稲(玄米)	2	12.0%粒剤 *+36.0%水和剤*	75 g/箱 +15 pack/10 a湛水散布	1+2	14,27,58	圃場A:0.32(3回,27日)(#)
					14,27,56	圃場B:0.13(3回,14日)(#)
稲(玄米)	2	12.0%粒剤+40.0%乳剤	75 g/箱 +300倍,25 L/10 a散布	1+2	14	圃場A:0.27
					13	圃場B:0.89(#)
稲(玄米)	2	12.0%粒剤+40.0%乳剤	75 g/箱 +1000倍, 142, 143 L/10 a散布	1+2	14	圃場A:0.60
					13	圃場B:1.27(#)
温州みかん(果肉)	2	40.0%乳剤	2000倍散布 700 L/10 a	1	20,30,45	圃場A:<0.01
			2000倍散布 500 L/10 a		20,30,43	圃場B:<0.01
温州みかん(果肉)	2	40.0%乳剤	2000倍散布 667 L/10 a	1	20,30,45	圃場A:<0.01
			2000倍散布 500 L/10 a		20,30,43	圃場B:<0.01
温州みかん(果肉)	2	40.0%乳剤	2000倍散布 649 L/10 a	1	20,30,45	圃場A:<0.01
			2000倍散布 500 L/10 a			圃場B:<0.01
温州みかん(果皮)	2	40.0%乳剤	2000倍散布 700 L/10 a	1	20,30,45	圃場A:2.12
			2000倍散布 500 L/10 a		20,30,43	圃場B:1.47(1回,43日)
温州みかん(果皮)	2	40.0%乳剤	2000倍散布 667 L/10 a	1	20,30,45	圃場A:2.20
			2000倍散布 500 L/10 a		20,30,43	圃場B:0.96
温州みかん(果皮)	2	40.0%乳剤	2000倍散布 649 L/10 a	1	20,30,45	圃場A:4.24
			2000倍散布 500 L/10 a			圃場B:1.10
温州みかん(果実)	2	40.0%乳剤	2000倍散布 700 L/10 a	1	20,30,45	圃場A:0.39注3)
			2000倍散布 500 L/10 a		20,30,43	圃場B:0.32(1回,43日)注3)
温州みかん(果実)	2	40.0%乳剤	2000倍散布 667 L/10 a	1	20,30,45	圃場A:0.39注3)
			2000倍散布 500 L/10 a		20,30,43	圃場B:0.19注3)
温州みかん(果実)	2	40.0%乳剤	2000倍散布 649 L/10 a	1	20,30,45	圃場A:0.79注3)
			2000倍散布 500 L/10 a			圃場B:0.23注3)
りんご(果実)	2	12.0%粒剤	土壌混和 5 kg/樹	2	133,168	圃場A:<0.01(2回,133日)
					168,210	圃場B:<0.01(2回,168日)
なし(果実)	2	12.0%粒剤	土壌混和 5 kg/樹	1-2	97,155	圃場A:<0.01(2回,97日)
					113,152	圃場B:<0.01(2回,113日)
びわ(果実)	2	12.0%粒剤	土壌混和 3 kg/樹	1	252	圃場A:<0.005
					244	圃場B:<0.005
うめ(果実)	2	12.0%粒剤	土壌混和 5 kg/樹	1	61	圃場A:<0.005
					89	圃場B:0.007
ぶどう(果実)	2	12.0%粒剤	土壌混和 *5* kg/樹	1	169	圃場A:<0.005(#)
					152	圃場B:<0.005(#)
もも(果肉)	2	12.0%粒剤	土壌混和 3 kg/樹	1	160	圃場A:<0.005
					112	圃場B:<0.005
おうとう(果実)	2	12.0%粒剤	土壌混和 200 g/樹	2	208	圃場A:<0.01
					206	圃場B:<0.01

注1）当該農薬の登録又は申請された適用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（いわゆる最大使用条件下の作物残留試験）を複数の圃場で実施し、それぞれの試験から得られた残留濃度の最大値を示した。

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濃度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濃度が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について（　）内に記載した。

注2）(#)印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用の範囲内で行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。

注3）作物残留試験において測定した果肉及び外果皮の重量比のデータから、果実全体の残留濃度を算出した。

注4）今回、新たに提出された作物残留試験成績に網を付けて示している。

(別紙2)

農薬名　イソプロチオラン

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm	作物残留試験成績等 ppm
米（玄米をいう。）	10	10	○	6		1.54,3.54($)
みかん（外果皮を含む。）	2		申			0.19～0.79($)(n=6)
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	○			
びわ（果梗を除き、果皮及び種子を含む。）	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
おうとう（チェリーを含む。）	0.05	0.05	○			<0.01,<0.01
ぶどう	0.02	0.02	○			<0.005(#),<0.005(#)
その他のスパイス	10		申			0.96～4.24($)(n=6)（みかん果皮）
牛の筋肉	0.02	0.02		0.01		<0.02（最終投与7日後）
豚の筋肉	0.01			0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01			0.01		
牛の脂肪	0.02	0.02		0.01		<0.02（最終投与7日後）
豚の脂肪	0.01			0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01			0.01		
牛の肝臓	0.02	0.02		0.01		<0.02（最終投与7日後）
豚の肝臓	0.01			0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01			0.01		
牛の腎臓	0.02	0.02		0.01		<0.02（最終投与7日後）
豚の腎臓	0.01			0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01			0.01		
牛の食用部分	0.02	0.02		0.01		<0.02（最終投与7日後）
豚の食用部分	0.01			0.01		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01			0.01		
乳	0.02	0.02		0.01		<0.02（最終投与24時間後）
魚介類	3	3				推：2.522

申請（国内における登録、承認等の申請、インポートトレランス申請）以外の理由により本基準（暫定基準以外の基準）を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
「登録有無」の欄に「申」の記載があるものは、国内で農薬の登録申請等の基準値設定依頼がなされたものであることを示している。
(#)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、推定残留濃度であることを示している。

（別紙3）

イソプロチオランの推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) 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	1642.0	857.0	1053.0	1802.0
みかん（外果皮を含む。）	2	35.6	32.8	1.2	52.4
りんご	0.05	1.2	1.5	0.9	1.6
日本なし	0.05	0.3	0.2	0.5	0.4
西洋なし	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
びわ（果梗を除き、果皮及び種子を含む。）	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
もも	0.02	0.1	0.1	0.1	0.1
うめ	0.03	0.0	0.0	0.0	0.1
おうとう（チェリーを含む。）	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
ぶどう	0.02	0.2	0.2	0.4	0.2
その他のスパイス	10	1.0	1.0	1.0	2.0
牛の筋肉及び脂肪	0.02	0.3	0.2	0.4	0.2
牛の肝臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.02	0.0	0.0	0.1	0.0
豚の筋肉及び脂肪	0.01	0.4	0.3	0.4	0.3
豚の肝臓	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の陸棲哺乳類の筋肉及び脂肪	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の陸棲哺乳類の肝臓	0.01				
その他の陸棲哺乳類の腎臓	0.01				
その他の陸棲哺乳類の食用部分	0.01				
乳	0.02	5.3	6.6	7.3	4.3
魚介類	3	279.3	49.5	175.5	168.3
計		1965.8	949.5	1240.9	2031.9
ADI比（%）		35.7	57.5	21.2	36.2

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

イソプロチオランの推定摂取量（短期）：国民全体(1歳以上)

食品名 （基準値設定対象）	食品名 （ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)		ESTI （μg/kg 体重/day）	ESTI/ARfD (%)
米（玄米）	米	10	○	2.54	16.1	3
みかん（外果皮を含む。）	みかん	2	○	0.01	0.1	0
りんご	りんご	0.05		0.05	0.7	0
	りんご果汁	0.05	○	0.01	0.1	0
日本なし	日本なし	0.05		0.05	0.8	0
西洋なし	西洋なし	0.05		0.05	0.7	0
びわ（果梗を除き、果皮及び種子を含む。）	びわ	0.02		0.02	0.1	0
もも	もも	0.02		0.02	0.3	0
うめ	うめ	0.03		0.03	0.0	0
おうとう（チェリーを含む。）	おうとう	0.05		0.05	0.1	0
ぶどう	ぶどう	0.02		0.02	0.3	0

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）を用いて短期摂取量を推計した。

みかん(外果皮を含む。）については、作物残留試験結果における果肉の残留濃度を用いて短期摂取量を推計した。

イソプロチオランの推定摂取量（短期）：幼小児(1～6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)		ESTI (μg/kg 体重/day)	ESTI/ARfD (%)
米（玄米）	米	10	○	2.54	27.5	6
みかん（外果皮を含む。）	みかん	2	○	0.01	0.3	0
りんご	りんご	0.05		0.05	1.6	0
	りんご果汁	0.05	○	0.01	0.3	0
日本なし	日本なし	0.05		0.05	1.4	0
もも	もも	0.02		0.02	0.8	0
うめ	うめ	0.03		0.03	0.1	0
ぶどう	ぶどう	0.02		0.02	0.6	0

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）
ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。
○：作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）を用いて短期摂取量を推計した。
みかん(外果皮を含む。）については、作物残留試験結果における果肉の残留濃度を用いて短期摂取量を推計した。

イソプロチオランの推定摂取量（短期）：妊婦又は妊娠している可能性のある女性(14～50歳)

食品名 （基準値設定対象）	食品名 （ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)		ESTI （μg/kg 体重/day）	ESTI/ARfD (%)
米（玄米）	米	10	○	2.54	13.1	10
みかん（外果皮を含む。）	みかん	2	○	0.01	0.1	0
りんご	りんご	0.05		0.05	0.7	1
	りんご果汁	0.05	○	0.01	0.1	0
日本なし	日本なし	0.05		0.05	0.7	1
西洋なし	西洋なし	0.05		0.05	0.7	1
びわ（果梗を除き、果皮及び種子を含む。）	びわ	0.02		0.02	0.1	0
もも	もも	0.02		0.02	0.3	0
うめ	うめ	0.03		0.03	0.0	0
おうとう	おうとう	0.05		0.05	0.1	0
ぶどう	ぶどう	0.02		0.02	0.3	0

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）を用いて短期摂取量を推計した。

みかん(外果皮を含む。）については、作物残留試験結果における果肉の残留濃度を用いて短期摂取量を推計した。

（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　１月２３日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
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２０年　３月　４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
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
平成２３年　７月１９日	残留農薬基準告示
平成２４年　３月　６日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：かんしょ、おうとう
平成２４年　５月１６日	厚生労働大臣から食品安全委員会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２４年１２月１０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２５年　５月１４日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成２５年　５月２９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
平成２６年　４月２４日	残留農薬基準告示
平成２９年１２月　８日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準設定依頼（適用拡大：みかん）

平成３０年　３月　７日	厚生労働大臣から食品安全委員会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３０年　８月２８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３０年１２月２５日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成３０年１２月２６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］

○穐山　浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井　里枝	埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
井之上　浩一	立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸　謙介	麻布大学獣医学部生理学教授
魏　民	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木　一昭	東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤　清	元　一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野　元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山　敏廣	明治薬科大学薬学部特任教授
根本　了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村　睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井　俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田　克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成　浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

（○：部会長）

答申（案）

イソプロチオラン

食品名	残留基準値 ppm	
米（玄米をいう。）	10	
みかん（外果皮を含む。）	2	
りんご 日本なし 西洋なし びわ（果梗を除き、果皮及び種子を含む。）	0.05 0.05 0.05 0.02	
もも うめ おうとう（チェリーを含む。）	0.02 0.03 0.05	
ぶどう	0.02	
その他のスパイス[注1)]	10	注1）「その他のスパイス」とは、スパイスのうち、西洋わさび、わさびの根茎、にんにく、とうがらし、パプリカ、しょうが、レモンの果皮、オレンジの果皮、ゆずの果皮及びごまの種子以外のものをいう。
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物[注2)]の筋肉	0.02 0.01 0.01	
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02 0.01 0.01	注2）「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02 0.01 0.01	
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.02 0.01 0.01	
牛の食用部分[注3)] 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.02 0.01 0.01	注3）「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。
乳	0.02	
魚介類	3	

府　食　第　538　号
平成 30 年 8 月 28 日

厚生労働大臣
　加藤　勝信　殿

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋

食品健康影響評価の結果の通知について

平成 30 年 3 月 7 日付け厚生労働省発生食 0307 第 8 号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１のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関連する意見・情報が別添２のとおり寄せられましたので、お伝えします。

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、一般の集団に対する急性参照用量を 0.5 mg/kg 体重、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量を 0.12 mg/kg 体重と設定する。

別添１

農薬・動物用医薬品評価書

イソプロチオラン

（第４版）

２０１８年８月

食品安全委員会

目 次

＜審議の経緯＞

－第 1 版関係－

1974 年	7 月	17 日	初回農薬登録
2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 1）
2007 年	8 月	2 日	農林水産省から厚生労働省へ基準値設定依頼（魚介類）
2007 年	8 月	21 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0821001 号）、関係書類の接受（参照 2～5）
2007 年	8 月	23 日	第 203 回食品安全委員会（要請事項説明）
2007 年	9 月	10 日	第 7 回農薬専門調査会確認評価第二部会
2007 年	10 月	19 日	第 29 回農薬専門調査会幹事会
2007 年	11 月	27 日	第 85 回動物用医薬品専門調査会
2007 年	12 月	20 日	第 220 回食品安全委員会（報告）
2007 年	12 月	20 日	から 2008 年 1 月 18 日まで　国民からの意見・情報の募集
2008 年	2 月	26 日	農薬専門調査会座長及び動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2008 年	2 月	28 日	第 228 回食品安全委員会（報告） （同日付で厚生労働大臣に通知）（参照 6）
2009 年	6 月	4 日	残留農薬基準告示（参照 7）

－第 2 版関係－

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

－第 3 版関係－

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

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

－第 4 版関係－

2017 年	12 月	8 日	農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼（適用拡大：みかん）
2018 年	3 月	7 日	厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0307 第 8 号）、関係書類の接受（参照 25～27）
2018 年	3 月	13 日	第 688 回食品安全委員会（要請事項説明）
2018 年	5 月	14 日	第 52 回農薬専門調査会評価第四部会
2018 年	6 月	13 日	第 160 回農薬専門調査会幹事会
2018 年	6 月	26 日	第 702 回食品安全委員会（報告）
2018 年	6 月	27 日	から 7 月 26 日まで　国民からの意見・情報の募集
2018 年	8 月	22 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
2018 年	8 月	28 日	第 709 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）	（2011 年 1 月 6 日まで）	（2012 年 6 月 30 日まで）
見上　彪（委員長）	小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理*）	見上　彪（委員長代理*）	熊谷　進（委員長代理*）
長尾　拓	長尾　拓	長尾　拓
野村一正	野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常	村田容常
*：2007 年 2 月 1 日から	*：2009 年 7 月 9 日から	*：2011 年 1 月 13 日から
**：2007 年 4 月 1 日から		

（2015 年 6 月 30 日まで）	（2017 年 1 月 6 日まで）	（2018 年 6 月 30 日まで）
熊谷　進（委員長）	佐藤　洋（委員長）	佐藤　洋（委員長）

佐藤　洋（委員長代理）
山添　康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平洌子
村田容常

山添　康（委員長代理）
熊谷　進
吉田　緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

山添　康（委員長代理）
吉田　緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

（2015 年 6 月 30 日まで）
熊谷　進（委員長）
佐藤　洋（委員長代理）
山添　康（委員長代理）
三森国敏（委員長代理）
石井克枝
上安平洌子
村田容常

（2017 年 1 月 6 日まで）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
熊谷　進
吉田　緑
石井克枝
堀口逸子
村田容常

（2018 年 6 月 30 日まで）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
吉田　緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

（2018 年 7 月 1 日から）
佐藤　洋（委員長）
山本茂貴（委員長代理）
川西　徹
吉田　緑
香西みどり
堀口逸子
吉田　充

（2015 年 6 月 30 日まで）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
吉田　緑
山本茂貴
石井克枝
堀口逸子
村田容常

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2008 年 3 月 31 日まで）

鈴木勝士（座長）
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　眞
大澤貫寿
太田敏博

三枝順三
佐々木有
代田眞理子
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

布柴達男
根岸友惠
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

大谷　浩
小澤正吾
小林裕子
中澤憲一
納屋聖人
西川秋佳
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
小林裕子
三枝順三***
佐々木有
代田眞理子
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
根岸友惠
根本信雄
平塚　明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
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

*：2009 年 1 月 19 日まで
**：2009 年 4 月 10 日から
***：2009 年 4 月 28 日から

（2012 年 3 月 31 日まで）

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

桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		*：2011 年 3 月 1 日まで
		**：2011 年 3 月 1 日から
		***：2011 年 6 月 23 日から

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

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

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野　敦	永田　清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野　哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*; 座長**）	代田眞理子	森田　健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上　薫**		*：2013 年 9 月 30 日まで
		**：2013 年 10 月 1 日から

（2016 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林　　真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野　哲	永田　清	與語靖洋

上路雅子	長野嘉介	吉田　緑*

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明
赤池昭紀（座長代理）	林　　真	堀本政夫
相磯成敏	平塚　明	山崎浩史
浅野　哲	福井義浩	若栗　忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田　緑（座長）*	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友惠	吉田　充
桑形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野　敦	永田　清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田　健
井上　薫**	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

*：2015 年 6 月 30 日まで
**：2015 年 9 月 30 日まで

（2018 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

西川秋佳（座長）	三枝順三	長野嘉介
納屋聖人（座長代理）	代田眞理子	林　　真
浅野　哲	清家伸康	本間正充*
小野　敦	中島美紀	與語靖洋

・評価第一部会

浅野　哲（座長）	桑形麻樹子	平林容子
平塚　明（座長代理）	佐藤　洋	本多一郎
堀本政夫（座長代理）	清家伸康	森田　健
相磯成敏	豊田武士	山本雅子
小澤正吾	林　　真	若栗　忍

・評価第二部会

三枝順三（座長）	高木篤也	八田稔久
小野　敦（座長代理）	中島美紀	福井義浩
納屋聖人（座長代理）	中島裕司	本間正充*
腰岡政二	中山真義	美谷島克宏
杉原数美	根岸友惠	義澤克彦

・評価第三部会

西川秋佳（座長）	加藤美紀	髙橋祐次
長野嘉介（座長代理）	川口博明	塚原伸治
與語靖洋（座長代理）	久野壽也	中塚敏夫
石井雄二	篠原厚子	増村健一
太田敏博	代田眞理子	吉田　充

*：2017 年 9 月 30 日まで

（2018 年 4 月 1 日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	代田眞理子	本間正充
納屋聖人（座長代理）	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田　健
浅野　哲	永田　清	與語靖洋
小野　敦	長野嘉介	

・評価第一部会

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

・評価第二部会

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

・評価第三部会

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

腰岡政二
・評価第四部会

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

*：2018 年 6 月 30 日まで

＜第 160 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

上路雅子	三枝順三	林　　真

＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞

(2007年9月30日まで)

三森　国敏　（座長）	
井上　松久　（座長代理）	
青木　宙	寺本　昭二
明石　博臣	長尾　美奈子
江馬　眞	中村　政幸
小川　久美子	林　　真
渋谷　淳	平塚　明
嶋田　甚五郎	藤田　正一
鈴木　勝士	吉田　緑
津田　修治	

(2007年10月1日から2008年2月26日まで)

三森　国敏　（座長）	
井上　松久　（座長代理）	
青木　宙	寺本　昭二
今井　俊夫	頭金　正博
今田　由美子	戸塚　恭一
江馬　眞	中村　政幸
小川　久美子	林　　真
下位　香代子	山崎　浩史
津田　修治	吉田　緑
寺岡　宏樹	

要　約

ジチオラン環を有する殺菌剤（農薬）であり、ウシの肝疾患用剤（動物用医薬品）である「イソプロチオラン」（CAS No.50512-35-1）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（温州みかん）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット及びウシ）、植物体内運命（水稲、ひめりんご等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット及びマウス）、慢性毒性（イヌ）、慢性毒性/発がん性併合（ラット）、発がん性（マウス）、複数世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、イソプロチオラン投与による影響は主に体重（増加抑制）及び肝臓（重量増加等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験においてラットに皮膚角化棘細胞腫の増加が認められたが、遺伝毒性が認められないことから発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露対象物質をイソプロチオラン（親化合物のみ）と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 3.4 mg/kg 体重/日であったが、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 10.9 mg/kg 体重/日が、ラットにおける無毒性量としてより適切であると判断した。

したがって、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 10 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

イソプロチオランの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量 12 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響が認められない用量における骨化遅延（胸椎等）であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.12 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた発生毒性試験及びマウスを用いた一般薬理試験の無毒性量である 50 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.5 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

Ⅰ. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要

１． 用途

殺菌剤（農薬）、牛の肝疾患用剤（動物用医薬品）

２． 有効成分の一般名

和名：イソプロチオラン

英名：isoprothiolane（ISO 名）

３． 化学名

IUPAC

和名：ジイソプロピル-1,3-ジチオラン-2-イリデンマロネート

英名：diisopropyl 1,3-dithiolan-2-ylidenemalonate

CAS（No. 50512-35-1）

和名：ビス（1-メチルエチル）1,3-ジチオラン-2-イリデンプロパンジオエート

英名：bis (1-methylethyl) 1,3-dithiolan-2-ylidenepropanedioate

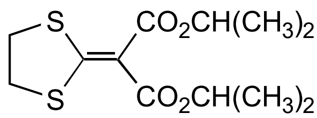
４． 分子式

$C_{12}H_{18}O_4S_2$

５． 分子量

290.39

６． 構造式



７． 開発の経緯

イソプロチオランは、1968 年に日本農薬株式会社により開発されたジチオラン環を有する殺菌剤であり、稲いもち病菌を始め、小粒菌核病菌、小黒菌核病菌、褐色葉枯病菌及び白紋羽病菌に対して強い菌糸生育阻害作用を有する。いもち病菌に対して、生活環のあらゆるステージに強く作用するが、特に付着器からの侵入過程を強く阻害する。また本剤は、植物病原菌のみならず、ウンカ・ヨコバイ類に対して殺虫活性を示し、稲の根の伸長及び発根を促進し、同時にムレ苗を防止する効果も確認されている。

我が国では 1974 年に初回農薬登録されている。動物用医薬品としては、牛の肝障害に対する試験で本剤の肝機能改善作用が認められ、臨床面においても分娩後に

多発する肝疾患及び肝機能異常を伴うケトーシス症に対して優れた治療効果を示した。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：みかん）がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験[Ⅱ.1～4]は、イソプロチオランのジチオラン環の 4, 5 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「^{14}C-イソプロチオラン」という。）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からイソプロチオランの濃度（mg/kg 又は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．動物体内運命試験

（１）ラット

①　吸収

a. 血中濃度推移

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

血液中及び血漿中薬物動態学的パラメータは、表 1 に示されている。

イソプロチオランの吸収は速やかであり、雌雄の低用量群において、血液及び血漿中放射能は投与 6 時間後に C_{max} に達し、以降は投与 48 時間後までは急速に、その後緩やかに減衰する二相性が認められた。高用量群では、T_{max} が低用量群と比べ若干遅く、投与 9～12 時間であったが、概ね低用量群と類似した濃度推移が認められた。（参照 8）

表 1　血液中及び血漿中薬物動態学的パラメータ

性別		雄				雌			
投与量		5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重		5 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
供試試料		血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿	血液	血漿
T_{max}(hr)		6	6	12	9	6	6	12	12
C_{max}(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
AUC(hr・μg/g)		138	152	8,360	9,630	131	154	10,900	14,100

b. 吸収率

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

1　分布試験における皮膚及び毛での高い濃度での検出は CO_2 への代謝を反映したものであり、このことは呼気中への排泄が高いことから示唆される。したがって、吸収率の算出には呼気中排泄率も加算すべきと判断された。

2　組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ）。

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に ^{14}C-イソプロチオランを低用量又は高用量で単回経口投与し、T_{max} 付近（低用量群では投与 6 時間後、高用量群では投与 9 時間後）並びに投与 24 及び 168 時間後の組織及び臓器中放射能濃度が測定された。

なお、投与 168 時間後の組織及び臓器中放射能濃度測定には排泄試験［1. (1) ④］のラットを用いた。

低用量群では、雌雄とも多くの組織及び臓器で、放射能濃度は投与 6 時間後に最も高かった。消化管（内容物を含む。）を除くと投与 6 時間後では、肝臓中濃度が最も高く（7.71～8.03 μg/g）、次いで腎臓中濃度が高かった（3.14～3.35 μg/g）。そのほかの臓器においては血漿中濃度よりも低かった。投与 168 時間後でも肝臓中濃度が最も高く、次いで腎臓中濃度が高かった。そのほかの多くの臓器において、血漿中濃度より高い傾向が認められた。また、脂肪及び皮膚における濃度は投与 6～168 時間後までほとんど変化が認められなかった。

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

③ 代謝

排泄試験［1. (1)④］における投与後 72 時間の尿及び糞を用いて、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿中における主要成分として代謝物 C（モノエステル体）のグルクロン酸抱合体が検出され、5.77%TAR～19.9%TAR を占めた。そのほか、代謝物 C（1.06%TAR～5.98%TAR）及び K（ビニルチオ酢酸体：2.82%TAR～7.79%TAR）が検出された。糞中における主要成分として、未変化のイソプロチオラン（0.06%TAR～6.42%TAR）並びに代謝物 B（4-ヒドロキシ体：0.19%TAR～0.57%TAR）及び C（0.19%TAR～1.29%TAR）が検出された。投与量及び性差による代謝物の生成パターンに差異は認められなかった。

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

～0.29%TAR）、C（0.06%TAR～0.28%TAR）及び E（ジデヒドロ体：0.02%TAR～0.05%TAR）が検出された。

イソプロチオランの主要代謝経路は、イソプロピルエステルの加水分解による代謝物 C の生成及びグルクロン酸抱合体の生成、ジチオラン環 4 位の水酸化による代謝物 B の生成及び脱水による代謝物 E の生成並びにジチオラン環の開裂による代謝物 K の生成と考えられた。ジチオラン環開裂後は速やかに様々な低分子化合物に代謝されると推察された。

また、非 GLP 試験ではあるが、マウスにおいて代謝物 D（モノスルホキシド体）、F 及び G が検出された。（参照 8）

④ 排泄

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

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

投与放射能は主に尿及び呼気中に排泄された。いずれの投与量においても、投与後 168 時間までの総排泄量は 77.6%TAR～89.5%TAR であった。（参照 8）

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

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

（２）牛における薬物動態試験

牛（ホルスタイン、雌、3 頭）にイソプロチオランを 50 mg/kg 体重の用量で 1 日 1 回、21 日間連続経口投与し、薬物動態試験が実施された。

初回投与 24 時間後までの血清中濃度の推移は、表 3 に示されている。

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

表 3　初回投与後の血清中濃度の経時的推移(μg/g)

個体 No	経過時間(時間)								
	0.5	1	2	3	4	5	6	12	24
1	0.06	0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
2	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
3	0.03	<0.02	<0.02	0.02	<0.02	0.02	0.02	0.02	<0.02

検出限界：0.02 μg/g

21 日間連続投与試験最終投与後の血清中濃度の推移は、表 4 に示されている。最終投与終了当日及び 1 日後ともに検出限界未満であった。（参照 8)

表 4　連続投与後の血清中濃度の経時的推移(μg/g)

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

検出限界：0.02 μg/g　　　　ND：不検出

２．植物体内運命試験

（１）水稲

出穂 1 か月後の水稲(品種:ひとめぼれ)に ^{14}C-イソプロチオランを 600 g ai/ha（最大施用量）となるように散布し、植物体内運命試験が実施された。

処理後の各部位における放射能濃度推移は表 5 に示されている。

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

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

表 5　各部位における放射能濃度推移

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

（２）ひめりんご

樹高約 30 cm、幹径 1～2 cm のポット植えのひめりんご（品種不明）に [14]C-イソプロチオランを 2.27 mg ai/樹（りんごでの 360 g ai/樹相当量）の施用量で土壌処理し、また、樹高約 40 cm、幹径 3～4 cm のポット植え個体の果実に 3.14 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。

果実及び葉（塗布処理区）における放射能分布は、表 6 に示されている。

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

果実では、いずれの採取時期における試料も残留放射能がごく低濃度であったため、代謝物分析はされなかった。処理 61 日後の葉中には低濃度の未変化のイソプロチオラン（0.01 mg/kg 未満）、代謝物 D（0.01 mg/kg）、代謝物 C（0.01 mg/kg 未満）及び代謝物 C のグルコース抱合体（0.05 mg/kg）が検出された。

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

表 6　ひめりんごの果実及び葉（塗布処理区）における放射能分布

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

ND：不検出、(　)：%TRR

（３）ばれいしょ

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

施された。

ばれいしょの各部位における放射能分布が表 7 に示されている。

葉及び茎における放射能濃度は、処理 31 日後で 2.72 及び 0.72 mg/kg であった。未変化のイソプロチオランは 1.18 mg/kg（41.7%TRR）及び 0.30 mg/kg（41.2%TRR）であり、経時的に増加する傾向が認められた。また、塊茎における処理 10 及び 31 日後の放射能濃度は 0.28 及び 0.15 mg/kg、未変化のイソプロチオランの放射能濃度は処理 10 日後及び 31 日後とも 0.02 mg/kg であり、増加傾向は認められなかった。

葉及び茎における主要代謝物は E であり、そのほかに代謝物 B、C 及び D も少量検出された。塊茎では代謝物 B、C 及び D が検出されたが、いずれも少量であった。それ以外に一部 10%TRR 以上が認められた原点画分（葉及び塊茎）については、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。葉では主に代謝物 B のグルコース抱合体（0.31 mg/kg、9.7%TRR）が認められた。塊茎では、グルコース抱合体ではない未同定物質の集合体であることが示唆された。（参照 8）

表 7　各部位における放射能分布

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

ND：不検出、(　)：%TRR

植物におけるイソプロチオランの主要代謝経路は、イソプロピルエステルの加水分解による代謝物 C の生成、ジチオラン環の水酸化及び脱水による代謝物 B 及び E の生成、イオウの酸化による代謝物 D の生成並びに代謝物 B 及び C のグルコース抱合体の生成と考えられた。

３．土壌中運命試験

（１）好気的湛水土壌中運命試験

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

イソプロチオランは比較的緩やかに減衰した。試験終了時点で未変化のイソプロチオランは 63.1%TAR を占め、土壌中での推定半減期は 326 日と算出された。

主要分解物として C 及び D が検出されたが、最大で 0.9%TAR であった。ほかには分解物 B 及び E（いずれも 0.1%TAR 未満）が検出された。未変化のイソプロチオランの減少に伴い非抽出性画分の増加が認められたが、処理後の経過時間にかかわらず放射能はフルボ酸画分に最も多く分布し（13.9%TAR）、次いでフミン（9.2%TAR）、フミン酸（6.9%TAR）の順に減少する傾向が認められ、$^{14}CO_2$ の生成も認められた（試験終了時までに 0.6%TAR）。（参照 8）

（２）好気的土壌中運命試験

軽埴土（茨城）に ^{14}C-イソプロチオランを 5 mg/kg 乾土となるように添加し、25℃の暗条件下で 180 日間インキュベートする好気的土壌中運命試験が実施された。

イソプロチオランは比較的緩やかに減衰した。試験終了時点で未変化のイソプロチオランは 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 D であった（最大 2.4%TAR）。ほかには分解物 B（0.1%TAR 以下）、C（最大 0.4%TAR）及び E（最大 0.4%TAR）が検出された。未変化のイソプロチオランの減少に伴い、非抽出性画分の増加が認められたが、処理後の経過時間にかかわらず放射能はフルボ酸画分に最も顕著に分布し（最大 16.1%TAR）、次いでフミン（最大 12.6%TAR）、フミン酸（最大 9.3%TAR）の順に減少する傾向が認められ、$^{14}CO_2$ の生成も認められた（試験終了時までに 10.9%TAR）。

イソプロチオランの土壌での主要分解経路は、イオウの酸化による分解物 D の生成、イソプロピルエステルの加水分解による分解物 C の生成、ジチオラン環の水酸化による分解物 B の生成及び脱水による分解物 E の生成並びに CO_2 への分解と考えられた。（参照 8）

（３）土壌吸着試験

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

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

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 5（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各緩衝液に非標識イソプロチオランをそれぞれ濃度が 1 又は 10 mg/L となるように添加後、25℃で 28 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

イソプロチオランは各緩衝液中で加水分解に対して安定であった。（参照 8）

（２）水中光分解試験（蒸留水及び地下水）

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

蒸留水中及び自然水中において減衰は認められず、6 日後（東京、春の太陽光換算で 37.7 日）にはそれぞれ 104%TAR 及び 95.1%TAR が残存し、推定半減期の算出は不可能であった。（参照 8）

５．土壌残留試験

火山灰土・埴壌土（三重）、沖積土・埴壌土（兵庫）、火山灰土・壌土（茨城）、洪積土・埴壌土（大阪）、洪積土・埴土（岩手）、沖積土・埴土（愛媛）、洪積土・砂壌土（福島・愛知）及び火山灰土・軽埴土（茨城）を用い、イソプロチオランを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内及びほ場）が実施された。

推定半減期は、表 8 に示されている。（参照 8）

表 8　土壌残留試験成績

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

*：容器内試験では純品、ほ場試験では G：粒剤又は WP：水和剤を使用

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

イソプロチオランを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

結果は別紙 3 に示されている。

イソプロチオランの最大残留値は、最終散布 30 日後に収穫した稲わらにおける 32.3 mg/kg であった。可食部における最大残留値は、最終散布 20 日後に収穫した温州みかん（果皮）の 4.28 mg/kg であった。（参照 8、16、22、26、27）

（２）魚介類における最大推定残留値

イソプロチオランの公共用水域における予測濃度である水産PEC及びBCFを基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

イソプロチオランの水産PECは9.7 µg/L、BCFは52（計算値）、魚介類における最大推定残留値は2.52 mg/kgであった。（参照3）

（３）子牛における臓器中残留試験

子牛にイソプロチオランを50及び150 mg/kg体重の用量で4週間連続経口投与して、臓器中の残留試験が実施された。

主要臓器・組織及び血清中におけるイソプロチオランの経時的残留濃度の推移は、表9に示されている。

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

表9　臓器・組織及び血清中残留濃度の経時的推移（子牛）（µg/g）

投与量(mg/kg)	試料	経過日数(日)									
		0		1		3		5		7	
50(常用量)	筋肉	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	ND	ND	ND	ND
	肝臓	0.28	0.16	0.05	0.08	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	ND	ND
	腎臓	0.14	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	ND	ND	ND	ND
	脂肪	2.8	1.6	0.78	0.47	0.13	0.06	0.04	<0.02	<0.02	<0.02
	小腸	3.4	1.6	0.40	0.15	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	ND	ND
	血清	0.05	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	ND	ND	ND	ND
150(3倍量)	筋肉	0.20	0.14	0.03	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	ND	ND
	肝臓	2.1	0.73	0.35	0.27	0.08	0.12	0.04	0.06	0.04	<0.02
	腎臓	0.73	0.23	0.11	0.11	<0.02	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	脂肪	25	14	9.2	9.4	0.98	1.5	0.40	0.29	0.06	0.10
	小腸	20	2.8	0.49	0.52	0.06	0.04	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	血清	0.28	0.07	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	ND	ND	ND	ND

検出限界：0.02 µg/g　　ND：不検出　　（対照群は全て検出限界未満）

（４）育成牛における臓器中残留試験

育成牛にイソプロチオランを50 mg/kg 体重の用量で4週間連続経口投与して、臓器中の残留試験が実施された。

血清は最終投与当日、筋肉及び腎臓では最終投与1日後、肝臓及び小腸では最終投与3日後には検出限界未満になり、最終投与5日後には脂肪を含む全例で検出限界未満（検出限界：0.02 µg/g）となった。（参照4）

（５）乳汁移行試験①

乳牛（一群 3 頭）にイソプロチオランを 50 mg/kg 体重の用量で 4 週間連続経口投与して乳汁移行（残留）試験が実施された。

連続経口投与後の乳汁中残留濃度の経時的推移は、表 10 に示されている。

投与 24 時間後以降は検出限界未満となった。（参照 4）

表 10　連続経口投与後の乳汁中残留濃度の経時的推移（μg/g）

個体 No.	経過時間(時間)				
	投与直前	6	12	24	36
1	<0.02	0.06	0.03	<0.02	<0.02
2	<0.02	0.06	0.20	<0.02	<0.02
3	<0.02	0.08	0.04	<0.02	<0.02

検出限界：0.02 μg/g

（６）乳汁移行試験②

牛（一群 1～2 頭）に、イソプロチオランを 0、227 及び 2,249 mg/頭/日の用量で 28 日間連続経口投与後、2 週間の回復期間を設けた乳汁移行試験が実施された。

両投与群とも、試験期間を通してイソプロチオランの残留値は定量限界未満（定量限界：0.001 μg/g）であった。（参照 8）

（７）乳汁移行試験③

乳牛（一群 2～3 頭）にイソプロチオランを 50 及び 100 mg/kg 体重の用量で 4 週間連続経口投与して乳汁中移行（残留）試験が実施された。

連続経口投与後の乳汁中残留濃度の経時的推移は、表 11 に示されている。50 mg/kg 投与群では最終投与 18 時間後には検出限界未満となり、100 mg/kg 投与群では最終投与 48 時間後以降は検出限界未満となった。（参照 4）

表 11　連続経口投与後の乳汁中残留濃度の経時的推移（μg/g）

投与量	個体 No.	経過時間(時間)					
		最終投与直前	6	12	18	24	48
50 mg/kg	1	<0.02	0.06	0.02	<0.02	<0.02	
	2	<0.02	0.12	0.14	<0.02	<0.02	
	3	<0.02	0.03	0.05	<0.02	<0.02	
100 mg/kg	4*	<0.02	1.3	0.76		0.12	<0.02
	6*	<0.02	0.43	0.16		<0.02	<0.02

検出限界：0.02 μg/g　　4*及び 6*の試験は(5)と同一試験場で実施

（８）推定摂取量

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

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

表 12　食品中から摂取されるイソプロチオランの推定摂取量

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

７．一般薬理試験

マウス、カエル、モルモット、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 13 に示されている。（参照 8）

表 13　一般薬理試験概要

試験の種類		動物種	動物数 匹/群*	投与量** (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ddN マウス	雄 10	0、50、100、 200、400、800 (経口)	50	100	100 mg/kg 体重以上で自発運動の低下、敏捷性の低下、刺激への反応性低下(400 mg/kg 体重以上の群では投与後 10～20 分)
	一般状態	カエル	4	0、33.3 (胸リンパ腔)	―	33.3	刺激への反応性低下、起き上がり能力低下、呼吸抑制、反射運動消失
	ヘキソ バルビタール 睡眠	ddN マウス	雄 8	0、50、100 (経口)	50	100	100 mg/kg体重で投与後2～6時間に睡眠時間が延長し、24時間以降は短縮した。
	体温	ddN マウス	雄 5	0、200、400 (経口)	200	400	400 mg/kg体重で体温低下(投与後60分以降に有意な低下)

試験の種類		動物種	動物数 匹/群*	投与量** (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要
	鎮痛作用 (熱板法)	ddN マウス	雄 20	0、100、200 (経口)	200	－	影響なし
	鎮痛作用 (Writhing test)	ddN マウス	雄 5～10	0、100、200 (経口)	100	200	鎮痛作用あり
	抗痙攣作用 (ストリキニーネ)	ddN マウス	雄 11	0、200 (経口)	－	200	200 mg/kg体重投与群において、ストリキニーネによる死亡までの時間を遅らせる傾向が認められた。
	筋弛緩 (懸垂法)	ddN マウス	雄	(経口)	－	ED_{50}：352	
	筋弛緩 (斜面法)	ddN マウス	雄	(経口)	－	ED_{50}：407	
	正向反射	ddN マウス	雄	(経口)	－	ED_{50}：>800	
自律神経系	摘出腸管	モルモット	雄 1	0、10^{-6}、10^{-5} g/mL (*in vitro*)	10^{-6} g/mL	10^{-5} g/mL	自動運動を抑制、ACh、His、5-Ht、ニコチン及び KCl による収縮を抑制
	摘出子宮	ラット	雌 1	0、10^{-5} g/mL (*in vitro*)	10^{-5} g/mL	－	
	摘出輸精管	モルモット	雄 1	0、10^{-5} g/mL (*in vitro*)	10^{-5} g/mL	－	
呼吸循環器系	血圧・ 呼吸	ウサギ	雄 1	0、30 (静脈内)	30	－	影響なし
	心臓運動 (Engel-mann 法)	カエル	1	0、0.1% (還流)	0.1%	－	影響なし
知覚神経	角膜反射	ウサギ	雄 3	10 mg/眼 (点眼)	10 mg/眼	－	影響なし
薬物代謝	肝薬物代謝酵素活性	ラット		0、250 (経口)	－	250	NADM 及び AH が、投与2～15時間後までは阻害されたが、24時間以降は誘導された。

－ ：最大無作用量又は最小作用量が設定できなかった。
* ：性別、匹数不明な場合は記載せず
** ：経口投与の試験においては、イソプロチオラン原体をオリーブ油に懸濁して投与した。静脈内投与の試験では、原体を 30%オリーブ油＋エタノール溶液として投与した。眼への適用では原体を用いた。胸リンパ腔投与の試験においては、5%アルコール水溶液に懸濁して投与した。

８．急性毒性試験

イソプロチオランを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は、表 14 に示されている。（参照 8、16～18）

表 14　急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD_{50} (mg/kg 体重) 雄	LD_{50} (mg/kg 体重) 雌	症状
経口	ドンリュウラット 雌雄各 10 匹	1,190	1,340	雄 : 593、741、889、1,333、2,000、3,000 mg/kg 体重 雌 : 593、889、1,333、1,667、2,000、3,000、4,500 mg/kg 体重 眼出血、尿失禁、鼻汁、流涎、下痢(投与数時間後、発現用量不明)、死亡前に後肢の痙攣 雄：741 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：889 mg/kg 体重以上で死亡例
	SD ラット 雌 3 匹		300～2,000[1)]	雌：300、2,000 mg/kg 体重 2,000 mg/kg 体重で自発運動低下(投与 4 時間後)、腹臥、蒼白(投与 2 日後) 2,000 mg/kg 体重で死亡例
	dd マウス 雌雄各 10 匹	1,350	1,520	雄 : 593、741、889、1,333、1,667、2,000 mg/kg 体重 雌 : 593、889、1,333、2,000、3,000、4,500 mg/kg 体重 593 mg/kg 体重以上で身体の動揺、よろめき歩行、動作緩慢、発汗、流涎、流涙、鼻汁(投与数時間後)、高用量で角膜の白濁、死亡例の一部で後肢の強直性痙攣 雄：741 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：889 mg/kg 体重以上で死亡例
	ゴールデンハムスター 雄 10 匹	4,220		雄：2,700、3,645、4,921、6,643、8,968 mg/kg 体重 失調性歩行、自発運動減少、流涎、流涙、尿失禁、正向反射の消失(発生時期及び発現用量不明) 3,650 mg/kg 体重以上で死亡例
	日本白色種ウサギ 雄 10 匹	6,150		雄：4,986、6,726、9,080 mg/kg 体重 摂餌量減少、運動失調、横臥(発生時期及び発現用量不明) 6,730 mg/kg 体重以上で死亡例

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

/：データなし
[1]：毒性等級法により評価

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。皮膚に対して中等度の刺激性が認められ、眼に対してごく軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。その結果、皮膚感作性が認められた。（参照 8、16、19～21）

１０．亜急性毒性試験

（１）90 日間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、50、300 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 15 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は、表 16 に示されている。

表 15　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	300 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.4	20.5	201
	雌	4.0	23.4	223

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で肝及び腎比重量[3]増加並びに GGT 増加、3,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加、GGT 増加等が認められたので、無毒性量は雄で 50 ppm（3.4 mg/kg 体重/日）、雌で 300 ppm（23.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8）

表 16　90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・体重増加抑制(投与 4 日以降)及び摂餌量減少(投与 4 日以降)[a] ・ALT、AST[b] 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[b]	・体重増加抑制(投与 4 日以降)及び摂餌量減少(投与 4 日以降)[a] ・RBC、Hb、Ht 減少、網状赤血球数増加 ・PT 短縮、APTT 延長 ・GGT、T. Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾ヘモジデリン沈着増加
300 ppm 以上	・GGT 増加 ・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	

a：投与初期に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたが、摂餌忌避の可能性が考えられることから ARfD のエンドポイントとしなかった。
b：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と判断した。

（２）90 日間亜急性毒性試験（ラット）②　<参考資料[4]>

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、40、100、400、1,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 17 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 17　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

[3] 体重比重量のことを比重量という（以下同じ。）。
[4] 詳細が不明であり、より実施年が新しい試験が実施されていることから参考資料とした。

に肝絶対及び比重量の増加が認められた。（参照 8）

（３）16 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料[5]＞

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100、300、900 及び 2,700 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 16 週間（雄：112 日、雌：113 日）亜急性毒性試験が実施された。

表 18　16 週間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

（４）16 週間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100、300、900 及び 2,700 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 16 週間（雄：114 日、雌：115 日）亜急性毒性試験が実施された。

表 19　16 週間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

本試験において、2,700 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 900 ppm（雄：132 mg/kg 体重/日、雌：140 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8）

（５）90 日間亜急性毒性試験（マウス）＜参考資料[6]＞

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、40、100、400、1,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 20 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

[5] 詳細が不明であり、より実施年が新しい試験が実施されていることから参考資料とした。
[6] 試験中に動物の逃亡があり、信頼性に欠けることから参考資料とした。

表 20　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

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

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

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

本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALP 上昇が、同群の雄で肝比重量増加、雌で体重増加抑制（投与 0～52 週の増加量）、副腎比重量増加、甲状腺絶対及び比重量の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 8）

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

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

表 21　2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

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

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

3,000 ppm 投与群の雄で皮膚角化棘細胞腫の発生頻度が有意に増加し（16.3%）、背景データ（0%～6.8%）よりも高かった。

本試験において、3,000 ppm 投与群の雌雄で T. Chol 増加、体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：10.9 mg/kg 体重/日、雌：12.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8）

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

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・体重増加抑制(投与 1 週以降)、摂餌量(投与 1 週以降)及び食餌効率減少 ・T. Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・変異肝細胞巣(好酸性細胞) ・小葉周辺性肝細胞脂肪化 ・肝海綿状変性 ・肝細胞質内好酸性封入体 ・脾褐色色素沈着増加 ・肺泡沫細胞集簇	・体重増加抑制(投与 1 週以降)、摂餌量(投与 1 週以降)及び食餌効率減少 ・RBC 減少 ・MCV、MCH、PLT 増加 ・T. Chol、BUN 増加 ・Glu 減少 ・肝及び腎比重量増加 ・変異肝細胞巣(好酸性細胞) ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾褐色色素沈着増加 ・胸腺上皮性細網細胞過形成
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 23　皮膚角化棘細胞腫の発生頻度（全動物）

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

＊全て良性腫瘍　⇑：$p < 0.01$（Fisher の直接確率計算法）

（３）18 か月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量は表 24 参照）投与による 18 か月間発がん性試験が実施された。

表 24　18 か月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

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

各投与群で認められた毒性所見は、表 25 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 5,000 ppm 投与群の雌で小葉周辺性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 200 ppm（20.0 mg/kg 体重/日）、雌で 1,000 ppm（95.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 8）

表 25　18 か月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	・摂餌量(投与 1 週以降)及び食餌効率減少 ・肝及び副腎比重量増加 ・全身性アミロイド沈着 ・小葉中心性肝細胞脂肪化減少	・体重増加抑制(投与 1 週以降)、摂餌量(投与 1 週以降)及び食餌効率減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・全身性アミロイド沈着 ・小葉周辺性肝細胞肥大
1,000 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 12 週以降)[a] ・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	

[a]：5,000 ppm 投与群では投与 1 週以降に認められた。

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

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

表 26　2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			30 ppm	300 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	1.9	19.7	196
		雌	2.5	25.0	242
	F_1 世代	雄	2.3	22.3	235
		雌	2.7	27.6	276

各投与群で認められた毒性所見はそれぞれ表 27 に示されている。

本試験において、親動物では 3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 300 ppm（P 雄：19.7 mg/kg 体重/日、P 雌：25.0 mg/kg 体重/日、F_1 雄：22.3 mg/kg 体重/日、F_1 雌：27.6 mg/kg 体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 8）

表 27　2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

<table>
<tr><td rowspan="2"></td><td rowspan="2">投与群</td><td colspan="2">親 P、児：F_1</td><td colspan="2">親：F_1、児：F_2</td></tr>
<tr><td>雄</td><td>雌</td><td>雄</td><td>雌</td></tr>
<tr><td rowspan="2">親動物</td><td>3,000 ppm</td><td>・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</td><td>・体重増加抑制、摂餌量減少
・肝絶対及び比重量増加
・胸腺、卵巣及び子宮絶対及び比重量減少
・小葉中心性肝細胞肥大
・胸腺皮質萎縮
・卵巣萎縮
・子宮内膜及び筋層萎縮
・脾ヘモジデリン沈着 [a]</td><td>・体重増加抑制、摂餌量減少
・肝及び脾絶対及び比重量増加</td><td>・体重増加抑制、摂餌量減少
・肝絶対及び比重量増加
・胸腺絶対及び比重量減少
・脾比重量増加
・卵巣及び子宮絶対重量減少
・小葉中心性肝細胞肥大
・胸腺皮質萎縮
・子宮内膜及び筋層萎縮
・脾ヘモジデリン沈着 [a]
・脾髄外造血亢進</td></tr>
<tr><td>300 ppm 以下</td><td>毒性所見なし</td><td>毒性所見なし</td><td>毒性所見なし</td><td>毒性所見なし</td></tr>
<tr><td rowspan="2">児動物</td><td>3,000 ppm</td><td>・体重増加抑制</td><td>・体重増加抑制
・子宮絶対及び比重量減少</td><td>・体重増加抑制
・眼瞼開裂遅延</td><td>・体重増加抑制
・眼瞼開裂遅延
・子宮絶対及び比重量減少</td></tr>
<tr><td>300 ppm 以下</td><td>毒性所見なし</td><td>毒性所見なし</td><td>毒性所見なし</td><td>毒性所見なし</td></tr>
</table>

[a]：ヘモジデリンについて鉄染色で確認

（２）3 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、30、300 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

表 28　3 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

<table>
<tr><td colspan="3">投与群</td><td>30 ppm</td><td>300 ppm</td><td>3,000 ppm</td></tr>
<tr><td rowspan="6">平均検体摂取量
(mg/kg 体重/日)</td><td rowspan="2">P 世代</td><td>雄</td><td>2.0</td><td>19.2</td><td>193</td></tr>
<tr><td>雌</td><td>1.4</td><td>16.1</td><td>161</td></tr>
<tr><td rowspan="2">F_1 世代</td><td>雄</td><td>2.4</td><td>24.5</td><td>259</td></tr>
<tr><td>雌</td><td>2.5</td><td>25.6</td><td>283</td></tr>
<tr><td rowspan="2">F_2 世代</td><td>雄</td><td>2.5</td><td>23.5</td><td>253</td></tr>
<tr><td>雌</td><td>2.6</td><td>27.1</td><td>319</td></tr>
</table>

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

動物では3,000 ppm投与群のF_2児動物雌及びF_3児動物雌雄の離乳時に低体重が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で雌雄とも300 ppm（P雄：19.2 mg/kg体重/日、P雌16.1 mg/kg体重/日、F_1雄：24.5 mg/kg体重/日、F_1雌：25.6 mg/kg体重/日、F_2雄：23.5 mg/kg体重/日、F_2雌：27.1 mg/kg体重/日）であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照8）

（３）発生毒性試験（ラット）

SDラット（一群雌24匹）の妊娠6～19日に強制経口（原体：0、12、50及び200 mg/kg体重/日、溶媒：アラビアゴム水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

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

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

本試験における無毒性量は、母動物で50 mg/kg体重/日、胎児で12 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照8）

（４）発生毒性試験（ウサギ）

NZWウサギ（一群雌18匹）の妊娠6～18日に強制経口（原体：0、15、80及び400 mg/kg体重/日、溶媒：アラビアゴム水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、400 mg/kg体重/日投与群で体重増加抑制傾向及び摂餌量減少（妊娠7日以降）が認められた。

胎児では、検体投与の影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は、母動物で80 mg/kg体重/日、胎児で本試験の最高用量400 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。（参照8）

１３．遺伝毒性試験

イソプロチオランの細菌を用いたDNA修復試験及び復帰突然変異試験並びにヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた宿主経由復帰突然変異試験及び小核試験が実施された。

結果は、表29に示されている。

いずれの試験においても結果は陰性であったので、イソプロチオランに遺伝毒性

はないものと考えられた。（参照 8）

表 29　遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* (H17、M45 株)	20 ～ 2,000 μg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験①	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *Escherichia coli* (WP2 hcr^{-} 株)	1 ～ 5,000 μg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	*S.typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 株) *E.coli*(WP2 *uvrA* 株)	1.6 ～ 1,000 μg/プレート (-S9) 8～5,000 μg/プレート(+S9)	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	10～40 μg/mL(+/-S9) (3 時間処理)	陰性
宿主経由	復帰突然変異試験	ICRマウス(一群雄6匹) *S. typhimurium*(G46株)	100、300 mg/kg 体重(24 時間間隔で 2 回強制経口投与)	陰性
in vivo	小核試験	ddY マウス (一群雄 6 匹)	150、300、600 mg/kg 体重 （単回腹腔内投与） (投与 24 時間後に採取)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬及び動物用医薬品「イソプロチオラン」の食品健康影響評価を実施した。なお、今回、作物残留試験（温州みかん）の成績等が新たに提出された。

^{14}C で標識したイソプロチオランのラットを用いた動物体内運命試験において、単回投与後の全血中放射能濃度は低用量群の雌雄で 6 時間後に、高用量群で 12 時間後に C_{max} に達した。組織内では T_{max} 付近で、肝臓、腎臓等で比較的高濃度に認められた。吸収率は少なくとも 64.0%～90.6%と算出された。投与後 168 時間で 77.6%TAR 以上が排泄され、主に尿及び呼気中に排泄された。尿中における主要成分として、代謝物 C、C のグルクロン酸抱合体及び K が検出された。糞中における主要成分として未変化のイソプロチオラン並びに代謝物 B 及び C が検出された。T_{max} 時点の肝臓における主要成分として、未変化のイソプロチオラン並びに代謝物 B、C 及び E が検出された。

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

イソプロチオランを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、イソプロチオランの最大残留値は稲わらにおける 32.3 mg/kg であった。可食部における最大残留値は、温州みかん（果皮）の 4.28 mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留値は、2.52 mg/kg であった。また、牛における残留試験の結果、50 mg/kg 体重の投与において、臓器中残留は最終投与 5～7 日後、乳汁中は最終投与 18 時間後に検出限界（0.02 µg/g）未満となった。

各種毒性試験結果から、イソプロチオラン投与による影響は主に体重（増加抑制）及び肝臓（重量増加等）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験においてラットに皮膚角化棘細胞腫の増加が認められたが、遺伝毒性が認められなかったことから発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をイソプロチオラン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 30 に、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表 31 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 3.4 mg/kg 体重/日であったが、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験での 10.9 mg/kg 体重/日が、ラットにおける無毒性量としてより適切であると判断した。

したがって、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 10 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数

100 で除した 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

イソプロチオランの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量 12 mg/kg 体重/日であり、認められた所見は母動物に毒性影響がみられない用量における骨化遅延（胸椎等）であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量（ARfD）は、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.12 mg/kg 体重と設定した。また、一般の集団に対しては、ラットを用いた発生毒性試験及びマウスを用いた一般薬理試験の無毒性量である 50 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.5 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	カプセル経口投与
（無毒性量）	10 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.5 mg/kg 体重
※一般の集団	
（ARfD 設定根拠資料①）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	妊娠 6～19 日
（投与方法）	強制経口
（ARfD 設定根拠資料②）	一般薬理試験
（動物種）	マウス
（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	50 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

ARfD	0.12 mg/kg 体重
※妊婦又は妊娠している可能性のある女性	
（ARfD 設定根拠資料）	発生毒性試験
（動物種）	ラット
（期間）	妊娠 6～19 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	12 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

＜参考＞

＜JMPR、2017 年＞

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	10.9 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

（イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験はサポーティブなデータとされた。）

ARfD	設定の必要なし

＜EFSA、2012 年＞

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料①）	慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 年間
（投与方法）	混餌
（無毒性量）	11 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100
（ADI 設定根拠資料②）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	カプセル経口
（無毒性量）	10 mg/kg 体重/日
（安全係数）	100

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

（参照 29、30）

表 30　各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1)]			
			JMPR	EFSA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、50、300、3,000 ppm 雄：0、3.4、20.5、201 雌：0、4.0、23.4、223	3.4 肝及び腎比重量増加、GGT 増加	3.5 雄：肝及び腎比重量増加、GGT 増加 雌：肝絶対重量増加	雄：3.4 雌：23.4 雄：肝及び腎比重量増加、GGT 増加 雌：肝絶対及び比重量増加、GGT 増加等	雄：3.4 雌：4.0 雄：肝及び腎比重量増加等 雌：肝絶対重量増加
	2 年間 慢性毒性/発がん性併合試験	0、50、300、3,000 ppm 雄：0、1.82、10.9、115 雌：0、2.07、12.6、139	10.9 雄：体重増加抑制、肝及び腎比重量増加 雌：体重増加抑制、BUN 増加、肝及び腎比重量増加 (雄で皮膚角化棘細胞腫増加)	11 体重増加抑制、肝毒性 (皮膚角化棘細胞腫増加)	雄：10.9 雌：12.6 雌雄：T.Chol 増加、体重増加抑制等 (雄で皮膚角化棘細胞腫増加)	雄：1.82 雌：12.6 雄：T.Chol 増加 雌：体重増加抑制等 (雄で皮膚角化棘細胞腫増加)
	2 世代 繁殖試験	0、30、300、3,000 ppm P 雄：0、1.9、19.7、196 P 雌：0、2.5、25.0、242 F1 雄：0、2.3、22.3、235 F1 雌：0、2.7、27.6、276	親動物：19.7 児動物：22.3 親動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 児動物：性成熟遅延、眼瞼開裂遅延等		親動物及び児動物 P 雄：19.7　P 雌：25.0 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	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

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)[1]			
			JMPR	EFSA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
			(繁殖能に対する影響は認められない)		(繁殖能に対する影響は認められない)	(繁殖能に対する影響は認められない)
	3 世代 繁殖試験	0、30、300、3,000 ppm P 雄：0、2.0、19.2、193 P 雌：0、1.4、16.1、161 F_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：20 児動物：20 親動物：体重増加抑制 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物：16 児動物：16 親動物：体重増加抑制 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)	親動物及び児動物 P 雄：19.2　P 雌：16.1 F_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：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：胸椎椎体骨化遅延、頸椎椎体骨化数及び総椎体骨化数減少 (催奇形性は認められない)	母動物：50 胎児：12 母動物：体重増加抑制 胎児：骨格異常 (催奇形性は認められない)	母動物：50 胎児：12 母動物：体重増加抑制 胎児：軽微な骨化遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：50 胎児：12 母動物：体重増加抑制 胎児：軽微な骨化遅延 (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1)]			
			JMPR	EFSA	食品安全委員会	参考 (農薬抄録)
マウス	16 週間亜急性毒性試験	0、20、100、300、900、2,700 ppm 雄：0、3.32、14.8、48.0、132、472 雌：0、2.81、14.3、47.2、140、444	140 卵巣重量減少	47 卵巣重量減少	雄：132 雌：140 雌雄：肝絶対及び比重量増加	雄：132 雌：47 雄：肝絶対及び比重量増加 雌：卵巣絶対重量減少
	18 か月間発がん性試験	0、200、1,000、5,000 ppm 雄：0、20.0、104、501 雌：0、18.2、95.6、558	95.6 雄：体重減少 (発がん性は認められない)	20 体重増加抑制 (発がん性は認められない)	雄：20.0 雌：95.6 雌雄：小葉周辺性肝細胞肥大等 (発がん性は認められない)	雄：－ 雌：95.6 雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制、摂餌量減少等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性試験	0、15、80、400	母動物：80 胎児：400 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：80 胎児：－ 母動物：体重増加抑制 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：80 胎児：400 母動物：体重増加抑制傾向及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：80 胎児：400 母動物：体重増加抑制傾向及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)

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

－：無毒性量を設定できず。
ADI：一日摂取許容量　NOAEL：無毒性量　SF：安全係数
[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。

表 31-1　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等
（一般の集団）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定 に関連するエンドポイント[1)] (mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	雌：300、2,000	雌：300 雌：自発運動低下等
	発生毒性試験	0、12、50、200	母動物：50 母動物：体重増加抑制
マウス	一般薬理試験 (一般症状)	雄：0、50、100、200、400、800	雄：50 雄：自発運動低下等
	一般薬理試験 (体温)	雄：200、400	雄：200 雄：体温低下
	急性毒性試験	雄：593、741、889、1,333、1,667、2,000 雌：593、889、1333、2,000、3,000、4,500	雌雄：－ 雌雄：よろめき歩行等
ARfD			NOAEL：50 SF：100 ARfD：0.5
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験 マウス一般薬理試験

ARfD：急性参照用量　NOAEL：無毒性量　SF：安全係数
[1)]：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。
－：無毒性量は設定されなかった。

表 31-2　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等
（妊婦又は妊娠している可能性のある女性）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイント[1)] (mg/kg 体重/日)
ラット	発生毒性試験	0、12、50、200	胎児：12 胎児：骨化遅延(胸椎等)
ARfD			NOAEL：12 SF：100 ARfD：0.12
ARfD 設定根拠資料			ラット発生毒性試験

NOAEL：無毒性量　SF：安全係数　ARfD：急性参照用量
1)：最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

＜別紙 1：代謝物/分解物略称＞

記号	名称(略称)	化学名
B	4-ヒドロキシ体	ジイソプロピル 4-ヒドロキシ-1,3-ジチオラン-2-イリデンマロネート
C	モノエステル体	モノイソプロピル 1,3-ジチオラン-2-イリデンマロネート
D	モノスルホキシド体	ジイソプロピル 1-オキソ-1,3-ジチオラン-2-イリデンマロネート
E	ジデヒドロ体	ジイソプロピル 1,3-ジチオレン-2-イリデンマロネート
F	脱モノイソプロポキシカルボニル体	イソプロピル 1,3 - ジチオラン - 2 - イリデンアセテート
G	脱ジイソプロポキシカルボニル体	2 - メチレン - 1,3 - ジチオラン
K	ビニルチオ酢酸体	(2-イソプロポキシカルボニル-1-メチルチオ) ビニルチオ酢酸

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ACh	アセチルコリン
AH	アニリンヒドロキシラーゼ
ai	有効成分量(active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)］
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)］
AUC	薬物濃度曲線下面積
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C_{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
ED_{50}	50%有効量
EFSA	欧州食品安全機関
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ ［=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(γ-GTP)］
Glu	グルコース(血糖)
Hb	ヘモグロビン(血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
5-Ht	セロトニン
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
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
NADM	パラニトロソアニソールの脱メチル化活性
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	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 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) イソプロチオラン 公的分析機関 最高値	 平均値	 社内分析機関 最高値	 平均値
水稲 (玄米) 1971 年度	1	4,800 ^{G}	1	64	0.008	0.008	0.007	0.007
			2	64	0.024	0.023	0.025	0.023
	1		2	71 78	0.012 0.013	0.012 0.012	0.008 0.011	0.008 0.010
水稲 (玄米) 1971年度	1	6,000 ^{G}	2	71 78	0.009 0.008	0.008 0.007	0.006 0.005	0.005 0.005
水稲 (玄米) 1971年度	1	400～720 ^{EC}	2	44	0.32	0.27	0.44	0.36
	1		2	43	0.35	0.33	0.39	0.34
水稲 (玄米) 1975 年度	1	3,600^{G}	2	28 44	0.122 0.255	0.121 0.250	0.21 0.50	0.20 0.48
水稲 (稲わら) 1975 年度	1		2	28 44	6.30 7.66	6.30 7.34	10.5 21.8	10.0 20.4
水稲 (玄米) 1975 年度	1	3,600^{G} + 6,000^{G}	2	30 45	0.027 0.028	0.024 0.026	0.05 0.06	0.04 0.06
水稲 (稲わら) 1975 年度	1		2	30 45	6.01 17.5	5.90 16.2	20.0 27.0	19.8 24.5
水稲 (玄米) 1975 年度	1	400^{EC}	2	41	0.021	0.020	0.02	0.02
	1		2	48	0.090	0.088	0.14	0.10
水稲 (稲わら) 1975 年度	1		2	41	1.64	1.44	0.06	0.04
	1		2	48	0.05	0.04	0.26	0.20
水稲 (玄米) 1975 年度	1	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
水稲 (稲わら) 1975 年度	1		2	54	0.02	0.02	0.63	0.54
	1		2	48	0.16	0.14	0.38	0.32
水稲 (玄米) 1977 年度	1	600^{EC}	1	56	0.018	0.018	<0.03	<0.03
水稲 (稲わら) 1977 年度	1		1	56	0.12	0.12	0.29	0.27

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

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)			
					イソプロチオラン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 2007 年度	1	9^{G}/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
				60	0.46	0.46	0.32	0.32
水稲 (稲わら) 2007 年度	1		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
				60	24.2	23.6	20.6	20.0
水稲 (玄米) 2007 年度	1	9^{G}/箱 + 600^{EC}×2	3	14	1.54	0.64	1.09	1.06
				30	0.62	0.61	0.52	0.52
				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
				60	0.05	0.05	0.05	0.04
水稲 (稲わら) 2007年度	1		3	14	5.98	5.72	5.70	5.56
				30	1.08	1.05	1.00	0.98
				60	0.24	0.23	0.16	0.16
	1		3	14	5.78	5.57	4.02	3.90
				30	4.94	4.82	4.33	4.25
				60	1.40	1.34	1.11	1.11
水稲 (玄米) 2007 年度	1	9^{G}/箱 + 1,000^{DL}×2	3	14	1.59	1.56	1.56	1.54
				30	0.61	0.61	0.69	0.68
				60	0.11	0.10	0.12	0.12
	1		3	14	2.33	2.30	1.61	1.60
				30	2.50	2.45	1.53	1.47
				60	0.06	0.06	0.05	0.05
水稲 (稲わら) 2007年度	1		3	14	8.94	8.90	13.2	12.9
				30	3.80	3.78	3.06	2.99
				60	1.27	1.27	1.79	1.78
	1		3	14	28.4	27.6	19.7	19.2
				30	5.88	5.76	9.05	8.96
				60	1.94	1.89	2.20	2.18
水稲 (玄米) 2007 年度	1	9^{G}/箱 + 6,000^{G} + 600^{EC}	3	14	0.90	0.89	0.54	0.43
	1		3	14	1.58	1.56	2.81	2.60
水稲 (稲わら) 2007年度	1		3	14	6.84	6.78	3.27	2.81
	1		3	14	19.3	19.0	15.1	12.8

作物名 (分析部位) 実施年	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg) イソプロチオラン 公的分析機関 最高値	 平均値	 社内分析機関 最高値	 平均値
水稲 (玄米) 2007 年度	1	9^{G}/箱 + 600^{EC} + 6,000^{G}	3	38 59	0.29 <0.01	0.29 <0.01	0.19 <0.01	0.16 <0.01
水稲 (玄米) 2007 年度	1	9^{G}/箱 + 600^{EC} + 6,000^{G}	3	38 60	1.16 0.11	1.14 0.11	1.38 0.19	1.37 0.16
水稲 (稲わら) 2007年度	1	9^{G}/箱 + 600^{EC} + 6,000^{G}	3	38 59	1.24 0.46	1.20 0.46	0.64 0.13	0.64 0.12
水稲 (稲わら) 2007年度	1	9^{G}/箱 + 600^{EC} + 6,000^{G}	3	38 60	7.22 12.9	7.08 12.4	3.68 4.05	3.02 3.34
水稲 (玄米) 2007 年度	1	9^{G}/箱 + 6,000^{G} + 1,000^{DL}	3	14	0.74	0.74	0.20	0.20
水稲 (玄米) 2007 年度	1	9^{G}/箱 + 6,000^{G} + 1,000^{DL}	3	14	0.84	0.82	0.32	0.32
水稲 (稲わら) 2007年度	1	9^{G}/箱 + 6,000^{G} + 1,000^{DL}	3	14	11.8	11.4	5.59	5.15
水稲 (稲わら) 2007年度	1	9^{G}/箱 + 6,000^{G} + 1,000^{DL}	3	14	26.8	25.9	8.77	8.66
水稲 (玄米) 2007 年度	1	9^{G}/箱 + 1,000^{DL} + 6,000^{G}	3	33 59	0.62 0.09	0.60 0.09	0.19 0.04	0.18 0.04
水稲 (玄米) 2007 年度	1	9^{G}/箱 + 1,000^{DL} + 6,000^{G}	3	38 59	1.35 0.14	1.34 0.14	0.57 0.09	0.46 0.09
水稲 (稲わら) 2007年度	1	9^{G}/箱 + 1,000^{DL} + 6,000^{G}	3	33 59	15.4 3.15	14.9 3.14	5.53 2.22	5.30 2.09
水稲 (稲わら) 2007年度	1	9^{G}/箱 + 1,000^{DL} + 6,000^{G}	3	38 59	9.77 18.5	9.32 18.0	3.48 4.91	3.36 4.84
水稲 (玄米) 2011年度	1	9^{G}/箱 + 4,050^{WP}×2	3 3 3	14 27 58	0.11 0.33 <0.01	0.11 0.32 <0.01		
水稲 (玄米) 2011年度	1	9^{G}/箱 + 4,050^{WP}×2	3 3 3	14 27 56	0.13 0.03 0.02	0.13 0.03 0.02		
水稲 (稲わら) 2011年度	1	9^{G}/箱 + 4,050^{WP}×2	3 3 3	14 27 58	3.19 7.83 0.38	3.19 7.61 0.38		
水稲 (稲わら) 2011年度	1	9^{G}/箱 + 4,050^{WP}×2	3 3 3	14 27 56	6.53 0.92 0.41	6.45 0.90 0.40		
水稲 (玄米) 2016年度	1	9^{G}/箱 + 333^{EC}×2	3	14			0.27	0.27
水稲 (玄米) 2016年度	1	9^{G}/箱 + 333^{EC}×2	3	13			0.90	0.89
水稲 (玄米) 2016年度	1	9^{G}/箱 + 572^{EC}×2	3	14			0.61	0.60
水稲 (玄米) 2016年度	1	9^{G}/箱 + 568^{EC}×2	3	13			1.28	1.27
水稲 (稲わら) 2016年度	1	9^{G}/箱 + 333^{EC}×2	3	14			1.16	1.16
水稲 (稲わら) 2016年度	1	9^{G}/箱 + 333^{EC}×2	3	13			2.22	2.16

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

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

注）試験には G：粒剤、EC：乳剤、DL：粉剤、WP：水和剤を用いた。

・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

＜別紙 4：推定摂取量＞

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

注）・残留値は、登録又は申請されている使用時期、回数による各試験区の平均残留値のうち、最大のものを用いた。（別紙 3 参照）
・「ff」：平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照 28）の結果に基づく食品摂取量（g/人/ 日）
・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたイソプロチオランの推定摂取量（µg/人/日）
・『その他のスパイス』については、温州みかん（果皮）の値を用いた。
・りんご、なし、びわ、ぶどう、もも、おうとう及び温州みかんについては、全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。
・端数処理により合計は一致しない。

＜参照＞
1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2 農薬抄録イソプロチオラン（殺菌剤）：平成 19 年 8 月 9 日改訂：日本農薬株式会社、一部公表
3 イソプロチオランの魚介類における最大推定残留値に係る資料
4 承認申請時の添付資料概要（成分名：イソプロチオラン）：日本農薬株式会社
5 食品健康影響評価について（平成 19 年 8 月 21 日付け厚生労働省発食安第 0821001 号）
6 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 20 年 2 月 28 日付け府食第 216 号）
7 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 21 年 6 月 4 日付け厚生労働省告示第 325 号）
8 農薬抄録イソプロチオラン（殺菌剤）：平成 21 年 10 月 2 日改訂：日本農薬株式会社、一部公表
9 イソプロチオランの繁殖毒性試験成績（GLP 対応）：日本農薬株式会社、2009 年、未公表
10 イソプロチオランの作物残留性試験成績：日本農薬株式会社、2007 年、未公表
11 食品健康影響評価について（平成 22 年 1 月 4 日付け厚生労働省発食安 0104 第 3 号）
12 国民栄養の現状－平成 10 年～12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2000 年～2002 年
13 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 22 年 9 月 16 日付け府食第 734 号）
14 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 23 年 7 月 19 日付け厚生労働省告示第 216 号）
15 食品健康影響評価について（平成 24 年 5 月 16 日付け厚生労働省発食安 0516 第 11 号）
16 農薬抄録イソプロチオラン（殺菌剤）：平成 23 年 9 月 13 日改訂：日本農薬株式会社、一部公表
17 イソプロチオラン原体のラットを用いた急性経口毒性試験（GLP 対応）：日本農薬株式会社、2010 年、未公表
18 イソプロチオラン原体のラットを用いた急性経皮毒性試験（GLP 対応）：日本農薬株式会社、2010 年、未公表
19 イソプロチオラン原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：日本農薬株式会社、2010 年、未公表
20 イソプロチオラン原体のウサギを用いた眼刺激性急性試験（GLP 対応）：日本農薬株式会社、2010 年、未公表

21 イソプロチオラン原体のモルモットを用いた皮膚感作性試験（GLP 対応）：日日本農薬株式会社、2010 年、未公表
22 イソプロチオランの作物残留性試験成績：日本農薬株式会社、未公表
23 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 24 年 12 月 10 日付け府食第 1047 号）
24 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 26 年 4 月 24 日付け厚生労働省告示第 225 号）
25 食品健康影響評価について（平成 30 年 3 月 7 日付け厚生労働省発生食 0307 第 8 号）
26 農薬抄録イソプロチオラン（殺菌剤）：平成 29 年 8 月 22 日改訂：日本農薬株式会社、一部公表
27 イソプロチオランの作物残留性試験成績：日本農薬株式会社、未公表
28 平成 17～19 年の食品摂取頻度・摂取量調査（薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会　農薬・動物用医薬品部会資料、2014 年 2 月 20 日）
29 JMPR：Isoprothiolane：Pesticide residues in food －2017　Report. (2017)
30 EFSA：Reasoned opinion on the setting of a new MRL for isoprothiolane in rice. (2012)