

| 農作物 | 試験圃場数 | 試験条件 | | | | 最大残留量 (ppm) |
|-------------|-------|------------------|--------------------------------------|------|------------------------|--|
| | | 剤型 | 使用量・使用方法 | 回数 | 経過日数 | |
| 稲 (稲わら) | 1 | 30%液剤 | 1000倍地上散布 150L/10a | 2回 | 42日 | 圃場A:0.32(2回、42日) (#) |
| 稲 (玄米) | 2 | 40%乳剤 | 1000倍散布 180L/10a | 1回 | 50, 60日 | 圃場A:<0.01(1回、50日) 圃場B:<0.01(1回、50日) |
| 稲 (稲わら) | 2 | 40%乳剤 | 1000倍散布 180L/10a | 1回 | 50, 60日 | 圃場A:0.16(1回、60日) 圃場B:0.64(1回、50日) |
| りんご (果実) | 2 | 12%粒剤 | 土壌混和 5kg/樹 | 1-2回 | 133, 168日 168, 210日 | 圃場A:<0.01(2回、133日) 圃場B:<0.01(2回、168日) |
| なし (果実) | 2 | 12%粒剤 | 土壌混和 5kg/樹 | 1-2回 | 97, 155日 113, 152日 | 圃場A:<0.01(2回、97日) 圃場B:<0.01(2回、113日) |
| びわ (果実) | 2 | 12%粒剤 | 土壌混和 3kg/樹 | 1回 | 252日 244日 | 圃場A:<0.005(1回、252日) 圃場B:<0.005(1回、244日) |
| うめ (果実) | 2 | 12%粒剤 | 土壌混和 5kg/樹 | 1回 | 61日 89日 | 圃場A:<0.005(1回、61日) 圃場B:0.007(1回、89日) |
| ぶどう (果実) | 2 | 12%粒剤 | 土壌混和 5kg/樹 | 1回 | 169日 152日 | 圃場A:<0.005(1回、169日) 圃場B:<0.005(1回、152日) |
| もも (果実) | 2 | 12%粒剤 | 土壌混和 3kg/樹 | 1回 | 160日 112日 | 圃場A:<0.005(1回、160日) 圃場B:<0.005(1回、112日) |
| 稲 (玄米) | 2 | 40%乳剤 | 8倍空中散布 0.8L/10a | 3回 | 14日 | 圃場A:0.378(3回、14日) (#) 圃場B:0.840(3回、14日) (#) |
| 稲 (玄米) | 2 | 12%粒剤 | 5kg/10a灌水散布 | 3回 | 43日 42日 | 圃場A:0.42(3回、43日) 圃場B:0.60(3回、42日) (#) |
| 稲 (稲わら) | 2 | 12%粒剤 | 5kg/10a灌水散布 | 3回 | 43日 42日 | 圃場A:5.50(3回、43日) 圃場B:29.6(3回、42日) (#) |
| 稲 (玄米) | 2 | 12%粒剤 +2.5%粉剤 | 5kg/10a 散布 +4kg/10a 散布 | 1+2回 | 42日 41日 | 圃場A:0.42(3回、42日) (#) 圃場B:0.34(3回、41日) (#) |
| 稲 (稲わら) | 2 | 12%粒剤 +2.5%粉剤 | 5kg/10a 散布 +4kg/10a 散布 | 1+2回 | 42日 41日 | 圃場A:3.8(3回、42日) (#) 圃場B:8.0(3回、41日) (#) |
| 稲 (玄米) | 2 | 12%粒剤 +40%乳剤 | 5kg/10a 散布 +1000倍灌水散布 150L/10a | 1+2回 | 42日 41日 | 圃場A:0.94(3回、42日) (#) 圃場B:0.42(3回、41日) (#) |
| 稲 (稲わら) | 2 | 12%粒剤 +40%乳剤 | 5kg/10a 散布 +1000倍灌水散布 150L/10a | 1+2回 | 42日 41日 | 圃場A:4.1(3回、42日) (#) 圃場B:4.3(3回、41日) (#) |
| 稲 (玄米) | 2 | 40%乳剤 | 300倍散布 25L/10a | 3回 | 14日 | 圃場A:0.28(3回、14日) (#) 圃場B:0.91(3回、14日) (#) |
| 稲 (稲わら) | 2 | 40%乳剤 | 300倍散布 25L/10a | 3回 | 14日 | 圃場A:3.18(3回、14日) (#) 圃場B:3.78(3回、14日) (#) |

(#) 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。
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。

なお、食品安全委員会農薬専門調査会の農薬評価書「インプロチオラン」に記載されている作物残留試験成績は、各試験条件における残留農薬の最高値及び各試験場、検査機関における最高値の平均値を示したものであり、上記の最大残留量の定義と異なっている。

| 食品名 | 基準値案 ppm | 基準値 現行 ppm | 登録 有無 | 参考基準値 | | 残留試験成績 ppm |
|---|------------------------------|--|------------------|-----------------|------------------|--|
| | | | | 国際 基準 ppm | 外国 基準値 ppm | |
| 米 | 2 | 2 | ○ | | | 0.026, 0.012, 0.008, 0.36, 0.34, 0.104(#), 0.300(#), 0.178(#), 0.709(#), 0.80(#), 0.80(#), 0.56(#), 0.68(#), 0.23(#), 1.28(#), 0.53, 0.06, 0.020(#), 0.10, 0.030, 0.205, <0.03(#), 0.515(#), 0.018, 0.588(#), <0.01, <0.01, 0.370(#), 0.840(#), 0.42(#), 0.60(#), 0.42(#), 0.34(#), 0.94(#), 0.42(#), 0.28(#), 0.92(#) |
| すいか メロン類果実 まくわうり | | 0.1 0.1 0.1 | | | | |
| みかん なつみかんの果実全体 レモン オレンジ グレープフルーツ ライム その他のかんきつ類果実 | | 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 | | | | |
| りんご 日本なし 西洋なし マルメロ びわ | 0.05 0.05 0.05 0.02 | 0.1 0.1 0.1 0.1 | ○ ○ ○ ○ | | | <0.01, <0.01 <0.01, <0.01 <0.005, <0.005 |
| もも ネクタリン あんず(アブリコットを含む) すもも(プルーンを含む) うめ おうとう(チェリーを含む) | 0.02 0.03 | 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 | ○ ○ | | | <0.005, <0.005 <0.005, 0.007 |
| いちご ラズベリー ブラックベリー ブルーベリー クランベリー ハックルベリー その他のベリー類果実 | | 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 | | | | |
| ぶどう かき | 0.02 | 0.1 0.1 | ○ | | | <0.005, <0.005 |
| バナナ キウイ パパイヤ アボカド パイナップル グアバ マンゴー パッションフルーツ なつめやし | | 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 0.1 | | | | |
| その他の果実 | | 0.1 | | | | |
| ひまわりの種子 ごまの種子 | | 0.1 0.1 | | | | |

| | | | | | | |
|------------|---|-----|--|--|--|--|
| べにばなの種子 | | 0.1 | | | | |
| 綿実 | | 0.1 | | | | |
| なたね | | 0.1 | | | | |
| その他のオイルシード | | 0.1 | | | | |
| ぎんなん | | 0.1 | | | | |
| くり | | 0.1 | | | | |
| ペカン | | 0.1 | | | | |
| アーモンド | | 0.1 | | | | |
| くるみ | | 0.1 | | | | |
| その他のナッツ類 | | 0.1 | | | | |
| その他のスパイス | | 0.1 | | | | |
| 魚介類 | 3 | | | | | |

(#)で示した作物残留試験成績は、適用範囲内で行われていない。
平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

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

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

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

| 食品群 | 基準値案 (ppm) | 国民平均 TMDI | 幼小児 (1~6歳) TMDI | 妊婦 TMDI | 高齢者 (65歳以上) TMDI |
|----------|---------------|--------------|-----------------------|------------|------------------------|
| 米(玄米) | 2 | 370.2 | 195.4 | 279.4 | 377.6 |
| りんご | 0.05 | 1.8 | 1.8 | 1.5 | 1.8 |
| 日本なし | 0.05 | 0.3 | 0.2 | 0.3 | 0.3 |
| 西洋なし | 0.05 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| びわ | 0.02 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| もも | 0.02 | 0.0 | 0.0 | 0.1 | 0.0 |
| うめ | 0.03 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| ぶどう | 0.02 | 0.1 | 0.1 | 0.0 | 0.1 |
| 牛の肉類 | 0.02 | 0.4 | 0.2 | 0.4 | 0.4 |
| 牛の乳類 | 0.02 | 2.9 | 3.9 | 3.7 | 2.9 |
| 魚介類 | 3 | 282.3 | 128.4 | 282.3 | 282.3 |
| 計 | | 658.0 | 330.1 | 567.7 | 665.3 |
| ADI比 (%) | | 12.3 | 20.9 | 10.2 | 12.3 |

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

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

(参考)

これまでの経緯

| | | |
|-------|--------|---|
| 昭和49年 | 7月17日 | 初回農薬登録 |
| 平成17年 | 11月29日 | 残留基準値の告示 |
| 平成19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) |
| 平成19年 | 8月21日 | 厚生労働大臣から食品安全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19年 | 8月23日 | 食品安全委員会(要請事項説明) |
| 平成19年 | 9月10日 | 第7回農薬専門調査会確認評価第二部会 |
| 平成19年 | 10月19日 | 第29回農薬専門調査会幹事会 |
| 平成19年 | 11月27日 | 第85回動物用医薬品専門調査会 |
| 平成19年 | 12月20日 | 食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表 |
| 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(報告) |
| 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 |

●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]

| | |
|---------|-----------------------------------|
| 青木 宙 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 井上 松久 | 北里大学副学長 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所副所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科教授 |
| 加藤 保博 | 財団法人残留農薬研究所理事 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐々木 久美子 | 国立医薬品食品衛生研究所客員研究員 |
| 志賀 正和 | 元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長 |
| 豊田 正武 | 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授 |
| 米谷 民雄 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長 |
| 山添 康 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授 |
| 吉池 信男 | 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○: 部会長)

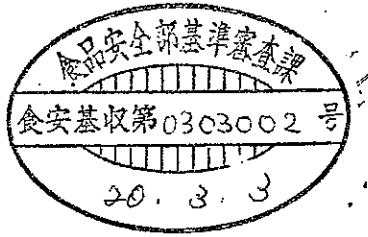
答申（案）

イソプロチオラン

| 食品名 | 残留基準値 |
|--------|-------|
| | ppm |
| 米 | 2 |
| りんご | 0.05 |
| 日本なし | 0.05 |
| 西洋なし | 0.05 |
| びわ | 0.02 |
| もも | 0.02 |
| うめ | 0.03 |
| ぶどう | 0.02 |
| 牛の筋肉 | 0.02 |
| 牛の脂肪 | 0.02 |
| 牛の肝臓 | 0.02 |
| 牛の腎臓 | 0.02 |
| 牛の食用部分 | 0.02 |
| 乳 | 0.02 |
| 魚介類 | 3 |



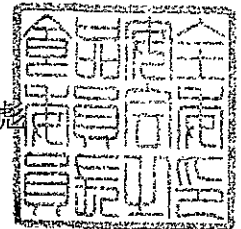
資料 2-3



府食第216号
平成20年2月28日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年8月21日付け厚生労働省発食安第0821001号をもって貴省から当委員会に対して求められたイソプロチオランに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

イソプロチオランの一日摂取許容量を 0.1 mg/kg体重/日とする。

農薬・動物用医薬品評価書

イソプロチオラン

2008年2月

食品安全委員会

目 次

| | 頁 |
|---------------------------------|----|
| ○ 審議の経緯..... | 3 |
| ○ 食品安全委員会委員名簿..... | 3 |
| ○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿..... | 4 |
| ○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿..... | 4 |
| ○ 要約..... | 5 |
| | |
| I. 評価対象農薬及び動物用医薬品の概要..... | 6 |
| 1. 用途..... | 6 |
| 2. 有効成分の一般名..... | 6 |
| 3. 化学名..... | 6 |
| 4. 分子式..... | 6 |
| 5. 分子量..... | 6 |
| 6. 構造式..... | 6 |
| 7. 開発の経緯..... | 6 |
| | |
| II. 安全性に係る試験の概要..... | 7 |
| 1. 動物体内運命試験..... | 7 |
| (1) 薬物動態..... | 7 |
| (2) 排泄..... | 8 |
| (3) 体内分布..... | 8 |
| (4) 代謝物同定・定量..... | 9 |
| 2. 植物体内運命試験..... | 9 |
| (1) 水稻..... | 9 |
| (2) ひめりんご..... | 10 |
| (3) ばれいしょ..... | 11 |
| 3. 土壌中運命試験..... | 12 |
| (1) 好氣的湛水土壌中運命試験..... | 12 |
| (2) 好氣的土壌中運命試験..... | 12 |
| (3) 土壌吸着試験..... | 13 |
| 4. 水中運命試験..... | 13 |
| (1) 加水分解試験..... | 13 |
| (2) 水中光分解試験(蒸留水及び自然水)..... | 13 |
| 5. 土壌残留試験..... | 13 |
| 6. 作物等残留試験..... | 14 |
| (1) 作物残留試験..... | 14 |

| | |
|----------------------------------|----|
| (2) 魚介類における最大推定残留値..... | 14 |
| (3) 子牛における臓器中残留試験..... | 14 |
| (4) 育成牛における臓器中残留試験..... | 15 |
| 7. 乳汁への移行試験..... | 15 |
| (1) 連続投与後の乳汁移行試験①..... | 15 |
| (2) 連続投与後の乳汁移行試験②..... | 16 |
| (3) 連続投与後の乳汁移行試験③..... | 16 |
| 8. 一般薬理試験..... | 16 |
| 9. 急性毒性試験..... | 18 |
| 10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験..... | 20 |
| 11. 亜急性毒性試験..... | 20 |
| (1) 16週間亜急性毒性試験(ラット)[参考資料]..... | 20 |
| (2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①[参考資料]..... | 20 |
| (3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②..... | 20 |
| (4) 16週間亜急性毒性試験(マウス)..... | 21 |
| (5) 90日間亜急性毒性試験(マウス)[参考資料]..... | 21 |
| 12. 慢性毒性試験及び発がん性試験..... | 21 |
| (1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)..... | 21 |
| (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)..... | 22 |
| (3) 18ヶ月間発がん性試験(マウス)..... | 23 |
| 13. 生殖発生毒性試験..... | 23 |
| (1) 3世代繁殖試験(ラット)..... | 23 |
| (2) 発生毒性試験(ラット)..... | 23 |
| (3) 発生毒性試験(ウサギ)..... | 24 |
| 14. 遺伝毒性試験..... | 24 |
| III. 食品健康影響評価..... | 25 |
| ・ 別紙1:代謝物/分解物略称..... | 29 |
| ・ 別紙2:検査値等略称..... | 30 |
| ・ 別紙3:作物残留試験成績..... | 32 |
| ・ 参照..... | 35 |

<審議の経緯>

- 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）、同
接受（参照 2~4）
- 2007年 8月 23日 第 203 回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 5）
- 2007年 9月 10日 第 7 回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照 6）
- 2007年 10月 19日 第 29 回農薬専門調査会幹事会（参照 7）
- 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

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）

小泉直子（委員長代理）

長尾 拓

野村一正

畑江敬子

廣瀬雅雄

本間清一

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

| | | |
|------------|-------|------|
| 鈴木勝士 (座長) | 三枝順三 | 布柴達男 |
| 林 真 (座長代理) | 佐々木有 | 根岸友恵 |
| 赤池昭紀 | 代田真理子 | 平塚 明 |
| 石井康雄 | 高木篤也 | 藤本成明 |
| 泉 啓介 | 玉井郁巳 | 細川正清 |
| 上路雅子 | 田村廣人 | 松本清司 |
| 臼井健二 | 津田修治 | 柳井徳磨 |
| 江馬 真 | 津田洋幸 | 山崎浩史 |
| 大澤貫寿 | 出川雅邦 | 山手丈至 |
| 太田敏博 | 長尾哲二 | 與語靖洋 |
| 大谷 浩 | 中澤憲一 | 吉田 緑 |
| 小澤正吾 | 納屋聖人 | 若栗 忍 |
| 小林裕子 | 西川秋佳 | |

<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 真 | 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)

| | |
|--------------|-------|
| 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 真 | 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、牛の肝疾患用剤（動物用医薬品）である「イソプロチオラン」（CAS：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。

評価に供した試験成績は、動物体内運命（ラット、牛）、植物体内運命（水稲、ひめりんご及びばれいしょ）、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物等残留、急性毒性（ラット、マウス、ハムスター及びウサギ）、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）、3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。

各試験の無毒性量の最小値が、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、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量が10 mg/kg 体重/日であったので、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

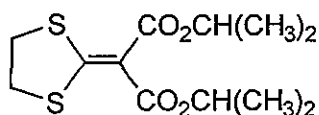
4. 分子式

$C_{12}H_{18}O_4S_2$

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、小球菌核病菌、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。

ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。また、魚介類への残留基準値の設定が申請されている。

II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007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2、8）

各種運命試験（II-1~4）は、イソプロチオランのジチオラン環の4,5位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（¹⁴C-イソプロチオラン）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) 薬物動態

① ラットにおける薬物動態試験

SDラット（一群雌雄各4匹）に¹⁴C-イソプロチオランを低用量及び高用量（5及び500 mg/kg体重）で単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

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時間後に最高濃度（C_{max}）に達し、以降は投与48時間後までは急速に、その後緩やかに減衰する二相性の減衰が認められた。高用量群では、最高濃度到達時間（T_{max}）が低用量群と比べ若干遅く、投与後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見られた。（参照2）

表1 血液中及び血漿中放射能濃度推移

| 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | | |
|-------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| | 低用量 | | 高用量 | | 低用量 | | 高用量 | | |
| 投与量 | 血液 | 血漿 | 血液 | 血漿 | 血液 | 血漿 | 血液 | 血漿 | |
| 供試試料 | 血液 | 血漿 | 血液 | 血漿 | 血液 | 血漿 | 血液 | 血漿 | |
| T _{max} (時間) | 6 | 6 | 12 | 9 | 6 | 6 | 12 | 12 | |
| C _{max} (µg/g) | 2.12 | 3.24 | 133 | 209 | 2.15 | 3.39 | 161 | 233 | |
| T _{1/2} (日) | (α相) | 1.36 | 0.89 | 1.47 | 0.92 | 1.28 | 0.91 | 1.64 | 1.35 |
| | (β相) | 5.27 | 2.68 | 4.17 | 2.23 | 4.47 | 2.49 | 3.24 | 1.89 |

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50mg/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2に示されている。初回投与30分後に最高0.06mg/kgが検出されたが、それ以降は検出限界（0.02mg/kg）あるいは検出限界未満であった。

表 2 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：0.02mg/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 3 に示されている。最終投与終了当日および 1 日後ともに検出限界未満であった。

表 3 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) 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及び高用量 (5 及び 500 mg/kg 体重) で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

イソプロチオランの主要排泄経路は尿及び呼気中であり、投与後 168 時間で総投与放射能 (TAR) の 23.7~53.3% 及び 29.2~33.4% TAR が排泄された。糞中への排泄は 6.6~23.1% TAR であった。何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 2)

(3) 体内分布

SD ラット (1 群雌雄各 4 匹) に ^{14}C -イソプロチオランを低用量及び高用量 (5 及び 500 mg/kg 体重) 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 時間後及び 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 [1.(2)] 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