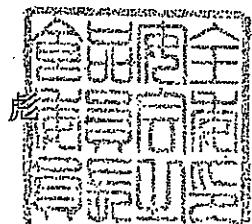


府食第439号
平成21年4月30日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上



食品安全影響評価の結果の通知について

平成20年10月7日付け厚生労働省発食安第1007001号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チアニルに係る食品安全影響評価の結果は下記のとおりです。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、食品安全影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

イソチアニルの一日摂取許容量を0.028mg/kg体重/日と設定する。

農薬評価書

イソチアニル

2009年4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	3
○ 要約	4
 I. 評価対象農薬の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 開発の経緯	5
 II. 安全性に係る試験の概要	6
1. 動物体内運命試験	6
(1) 吸収	6
(2) 分布	6
(3) 代謝物同定・定量	7
(4) 排泄	10
2. 植物体内外運命試験	11
3. 土壤中運命試験	12
(1) 好気的湛水土壤中運命試験	12
(2) 土壤吸脱着試験(イソチアニル)	13
(3) 土壤吸着試験(分解物M1)	14
4. 水中運命試験	14
(1) 加水分解試験	14
(2) 水中光分解試験(イソチアニル)	14
(3) 水中光分解試験(分解物M1)	15
5. 土壤残留試験	15
6. 作物残留試験	16
7. 乳汁移行試験	17
8. 一般薬理試験	17
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	19
11. 亜急性毒性試験	19

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	19
(2) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）	20
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) 1年間慢性毒性試験（ラット）	22
(3) 2年間発がん性試験（ラット）	23
(4) 18カ月間発がん性試験（マウス）	24
13. 生殖発生毒性試験	25
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	25
(2) 発生毒性試験（ラット）	26
(3) 発生毒性試験（ウサギ）	26
14. 遺伝毒性試験	27
15. その他の試験	28
(1) 前胃細胞増殖性の検討（ラット）	28
(2) 1週間反復経口投与による前胃細胞増殖性の検討（ラット）	28
(3) 変異肝細胞巣の検討（ラット）	28
(4) 発生毒性試験補足試験（ラット）①	29
(5) 哺育試験（妊娠期間に対する影響の検討：ラット）	29
(6) 発生毒性試験補足試験（ラット）②	29
III. 食品健康影響評価	31
・別紙1：代謝物/分解物略称	34
・別紙2：検査値等略称	35
・参照	37

<審議の経緯>

2008年 8月 18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（新規：水稻）

2008年 10月 7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1007001号）、関係書類の接受（参照1~44）

2008年 10月 9日 第257回食品安全委員会（要請事項説明）（参照45）

2008年 11月 12日 第17回農薬専門調査会確認評価第二部会（参照46）

2009年 2月 24日 第48回農薬専門調査会幹事会（参照47）

2009年 3月 19日 第278回食品安全委員会（報告）

2009年 3月 19日 より4月17日 国民からの御意見・情報の募集

2009年 4月 28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

2009年 4月 30日 第284回食品安全委員会（報告）
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長） 畑江敬子
小泉直子（委員長代理） 廣瀬雅雄
長尾 拓 本間清一
野村一正

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

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

要 約

イソチアゾール系殺菌剤である「イソチアニル」(CAS No.224049-04-1)について、各種試験成績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）、植物体内運命（水稻）、土壤中運命、水中運命、土壤残留、作物残留、急性毒性（ラット）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、2世代繁殖毒性（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。

各種毒性試験結果から、イソチアニル投与による影響は主に胃、肝臓及び腎臓に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた1年間慢性毒性試験の2.83 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.028 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：イソチアニル

英名：isotianil (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No.224049-04-1)

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

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

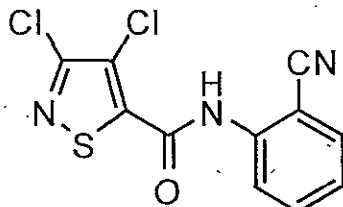
4. 分子式

C₁₁H₅Cl₂N₃OS

5. 分子量

298.15

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

2008年に住友化学株式会社より農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：水稻）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、イソチアニルのイソチアゾール環の3位の炭素及びカルボニル炭素を¹⁴Cで標識したもの([iso-¹⁴C]イソチアニル)、フェニル基の炭素を均一に¹⁴Cで標識したもの([phe-¹⁴C]イソチアニル)及びイソチアニルの代謝物M1のイソチアゾール環の3位の炭素ならびにカルボニル炭素を¹⁴Cで標識したもの(¹⁴C-M1)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チアニルに換算した。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) 吸収

①吸收率

胆汁中排泄試験[1. (4) ②]より得られた尿及び胆汁中排泄率及びカーカス¹中放射能の合計より、体内吸収率は72.5~85.9%と算出された。(参照3)

②血中濃度推移

Wistarラット(一群雌雄各4匹)に、[iso-¹⁴C]イソチアニルまたは[phe-¹⁴C]イソチアニルを、4mg/kg体重(以下、[1.]において「低用量」という。)または200mg/kg体重(以下、[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。

血漿中放射能濃度推移は表1に示されている。

最高濃度到達時間(T_{max})は、[phe-¹⁴C]イソチアニル高用量群の雌を除き、3.3時間以内であった。消失半減期(T_{1/2})は低用量群(13.9~17.8時間)より高用量群(17.9~20.5時間)でやや長かった。(参照2)

表1 血漿中放射能濃度推移

標識化合物	[iso- ¹⁴ C]イソチアニル				[phe- ¹⁴ C]イソチアニル			
	4		200		4		200	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
T _{max} (時間)	0.6	0.3	3.3	0.9	0.4	1.7	3.3	10.6
C _{max} (μg/g)	0.28	0.36	2.57	4.17	0.20	0.26	3.50	3.72
T _{1/2} (時間)	13.9	14.5	17.9	18.6	15.8	17.8	18.2	20.5

(2) 分布

Wistarラット(一群雌雄各3~4匹)に、[iso-¹⁴C]イソチアニルまたは[phe-¹⁴C]イソチアニルを、低用量または高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施され

¹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)

た。

主要組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。消化管（胃及び小腸）において高濃度の放射能が認められたが、放射能の大部分は未吸収の検体及び排泄物に由来すると考えられた。

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

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

表 2 主要組織における残留放射能濃度 ($\mu\text{g/g}$)

標識化合物	投与量 (mg/kg 体重)	性別	T_{max} 付近*	168 時間後
[iso- ¹⁴ C]イソチアニル	4	雄	胃(91.5)、小腸(15.0)、肝臓(1.95)、腎臓(0.779)、肺(0.279)、血漿(0.252)	肝臓(0.095)、腎臓(0.049)、血球(0.022)、全血(0.013)、血漿(—)
		雌	胃(99.3)、小腸(19.5)、肝臓(2.19)、腎臓(1.16)、肺(0.684)、血漿(0.341)	肝臓(0.134)、腎臓(0.068)、血球(0.029)、全血(0.016)、血漿(—)
	200	雄	胃(2,770)、小腸(1,550)、肝臓(22.0)、腎臓(13.4)、副腎(4.77)、血漿(4.26)	胃(4.35)、肝臓(4.09)、小腸(1.29)、腎臓(0.969)、血球(0.352)、全血(0.140)、血漿(—)
		雌	胃(5,000)、小腸(1,980)、肝臓(18.8)、腎臓(16.3)、血漿(5.44)	肝臓(4.92)、胃(3.82)、腎臓(1.29)、小腸(0.648)、血球(0.560)、全血(0.316)、血漿(—)
[phe- ¹⁴ C]イソチアニル	4	雄	胃(125)、小腸(9.52)、骨髓(9.21)、甲状腺(2.27)、肝臓(2.05)、腎臓(0.832)、肺(0.617)、副腎(0.429)、血漿(0.278)	肝臓(0.068)、腎臓(0.048)、血球(0.015)、全血(—)、血漿(—)
		雌	胃(156)、小腸(10.5)、肝臓(2.33)、甲状腺(2.14)、腎臓(0.693)、肺(0.368)、血漿(0.241)	肝臓(0.068)、腎臓(0.048)、血球(0.015)、全血(—)、血漿(—)
	200	雄	胃(3,550)、小腸(845)、肝臓(26.0)、腎臓(11.2)、血漿(3.71)	肝臓(1.02)、腎臓(0.827)、血球(0.625)、全血(0.198)、血漿(—)
		雌	胃(4,330)、小腸(996)、肝臓(29.8)、腎臓(13.7)、脂肪(4.82)、血漿(4.61)	胃(2.25)、肝臓(1.74)、腎臓(1.25)、血球(0.977)、全血(0.547)、血漿(—)

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

胃及び小腸の値は、組織及び内容物の平均値、— : 検出限界未満

(3) 代謝物同定・定量

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

尿、糞、胆汁、血漿及び各組織中の代謝物は表3に示されている。

尿及び胆汁中では、親化合物は検出されなかった。糞中では親化合物が最も多く、胆汁中排泄試験の糞試料には、代謝物は検出されなかった。

イソチアニルのラットにおける主要代謝経路は、フェニル基の水酸化、アミド結合の加水分解及び抱合反応（グルクロン酸抱合及び硫酸抱合）であると考えられた。
(参照2、3)

表3 尿、糞、胆汁、血漿及び各組織中の代謝物(%TAR: 総投与放射能)

試験群 標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	親化合物	代謝物
排泄試験 [iso- ¹⁴ C] イソチアニル	4	雄	尿	—	M1(8.0)、M7-Glu*(5.3)、M7(5.0)、M9(3.7)
			糞	20.5	M9(8.6)、M7(6.5)、M8(5.3)、M1(0.5)
		雌	尿	—	M1(7.0)、M7-Glu*(5.9)、M7(5.1)、M9(3.0)
			糞	23.9	M9(8.5)、M8(7.1)、M7(6.6)
	200	雄	尿	—	M1(2.8)、M7(2.7)、M7-Glu*(1.6)、M9(1.5)
			糞	70.1	M9(3.4)、M7(2.7)、M8(0.4)
		雌	尿	—	M7(3.8)、M1(3.1)、M9(1.4)、M7-Glu*(0.5)
			糞	71.5	M7(3.3)、M9(0.7)、M8(0.5)
排泄試験 [phe- ¹⁴ C] イソチアニル	4	雄	尿	—	M6-Sul** (5.1)、M7-Glu*(5.1)、M7(2.9)、M9(0.7)
			糞	29.7	M9(8.1)、M7(5.7)、M8(4.1)、M6-Sul** (1.3)
		雌	尿	—	M6-Sul** (5.0)、M7-Glu*(4.4)、M7(2.7)、M9(1.4)
			糞	31.3	M9(8.1)、M7(6.9)、M8(3.2)、M6-Sul** (1.0)
	200	雄	尿	—	M6-Sul** (2.3)、M7(1.6)、M7-Glu*(1.4)、M9(0.3)
			糞	76.9	M7(1.4)、M9(1.3)、M8(1.2)
		雌	尿	—	M7(1.8)、M6-Sul** (1.5)、M7-Glu*(1.1)、M9(0.5)
			糞	80.2	M7(1.6)、M6-Sul** (1.0)、M8(0.5)、M9(0.5)
胆汁中 排泄試験 [iso- ¹⁴ C] イソチアニル	4	雄	尿	—	M1(12.8)、M7(6.2)
			糞	11.7	—
			胆汁	—	M7-Glu*(15.3)、M10(9.7)、M7(7.3)、 M9-Glu*(4.9)、M8-Glu*(0.8)
		雌	尿	—	M1(5.5)、M7(3.2)
		雌	糞	11.9	—
			胆汁	—	M7-Glu*(27.7)、M10(12.7)、M9-Glu*(5.9)、 M7(5.5)、M8-Glu*(0.8)
	胆汁中 排泄試験	雄	尿	—	M6-Sul** (7.7)、M7(2.2)
			糞	4.7	—

試験群 標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	親化合物	代謝物
体内分布 試験*** [iso- ¹⁴ C] イソチアニル	4	雌	胆汁	—	M7-Glu*(18.0)、M7(10.4)、M10(7.1)、 M9-Glu*(7.0)、M8-Glu*(1.7)
			尿	—	M6-Sul**5.4)、M7(5.3)~
			糞	3.9	—
		胆汁	—	M7-Glu*(29.5)、M10(7.8)、M7(7.3)、 M9-Glu*(4.0)、M8-Glu*(3.0)	
	200	雄	肝臓	—	M1(0.18)
			腎臓	—	M7-Glu*(0.13)、M1(0.091)、M8+M9(0.076)、 M7(0.006)
			血漿 ①	0.009	M7(0.032)、M8+M9(0.030)、M1(0.021)、 M7-Glu*(0.004)
			血漿 ②	0.003	M7(0.011)、M8+M9(0.007)、M1(0.005)、 M7-Glu*(0.003)
		雌	肝臓	—	M1(0.25)
			腎臓	0.014	M8+M9(0.35)、M1(0.14)、M7(0.076)、 M7-Glu*(0.050)
			血漿 ①	0.013	M8+M9(0.056)、M7(0.043)、M1(0.028)、 M7-Glu(0.012)
			血漿 ②	0.002	M1(0.010)、M8+M9(0.008)、M7(0.008)、 M7-Glu(0.007)
		雄	肝臓	—	M1(2.4)
			腎臓	0.25	M8+M9(4.4)、M1(1.1)、M7(0.92)、M7-Glu*(0.44)
			血漿 ①	0.25	M8+M9(0.86)、M7(0.61)、M1(0.24)、 M7-Glu*(0.048)
			雌	—	M1(2.0)
		雌	肝臓	—	M8+M9(4.8)、M1(1.7)、M7(1.2)、M7-Glu*(0.54)
			腎臓	0.64	M8+M9(0.88)、M7(0.58)、M1(0.43)、 M7-Glu*(0.17)
			血漿 ①	0.25	M7(0.29)、M8+M9(0.18)、M1(0.17)、 M7-Glu*(0.12)
			血漿 ②	0.153	M6-Sul**0.6)、M7(0.037)
体内分布 試験*** [iso- ¹⁴ C] イソチアニル	4	雄	肝臓	0.22	M6-Sul**0.24)、M7(0.13)、M8+M9(0.023)、 M7-Glu*(0.016)
			腎臓	0.077	M8+M9(0.029)、M7(0.028)、M7-Glu*(0.015)、 M6-Sul**0.007)
			血漿 ①	0.006	—

試験群 標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	親化合物	代謝物
200	雌		血漿 ②	0.001	M7-Glu*(0.009)、M6-Sul**(0.008)、 M8+M9(0.007)、M7(0.005)
		雌	肝臓	0.53	M6-Sul(0.76)、M7(0.098)
		雌	腎臓	—	M6-Sul**(0.25)、M7(0.092)、M8+M9(0.028)
			血漿 ①	0.006	M8+M9(0.036)、M7(0.025)、M7-Glu*(0.023)、 M6-Sul**(0.007)
			血漿 ②	0.004	M8+M9(0.014)、M7-Glu*(0.013)、 M6-Sul**(0.006)、M7(0.005)
	雄	雄	肝臓	5.2	M6-Sul**(7.1)、M7(1.2)
		雄	腎臓	0.35	M6-Sul**(1.1)、M7(1.0)、M7-Glu*(0.79)、 M8+M9(0.77)
			血漿 ①	0.065	M8+M9(0.62)、M7-Glu*(0.29)、M7(0.23)、 M6-Sul**(0.15)、
		雌	肝臓	3.65	M6-Sul**(11)、M7(2.5)
		雌	腎臓	0.62	M6-Sul**(1.6)、M7-Glu*(1.1)、M8+M9(0.51)
			血漿 ①	0.10	M8+M9(0.62)、M7-Glu*(0.32)、M7(0.27)、 M6-Sul**(0.20)、

注) — : 検出されず

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

** : M6-Sul は M6 の硫酸抱合体

*** : 体内分布試験における、残留放射能の数値は、組織あるいは血漿中濃度 ($\mu\text{g/g}$)

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

(4) 排泄

①尿及び糞中排泄

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[iso-¹⁴C]イソチアニルまたは[phe-¹⁴C]イソチアニルを、低用量または高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。

投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は、表 4 に示されている。

いずれの投与群も、投与後 168 時間に 93.1~98.6%TAR が排泄された。また、標識体、投与量、性別にかかわらず、主要排泄経路は糞中排泄であった。

なお、予備試験において呼気中の放射能を測定したが、呼気中への排泄は認められなかった。(参照 2)

表4 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

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

注) * : 尿にはケージ洗浄液を含む

** : 「その他」は組織及びカーカスの合計

②胆汁中排泄

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

投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率は表 5 に示されている。

標識体、性別にかかわらず、主要排泄経路は胆汁中であった。(参照 3)

表5 投与後 48 時間の尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

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

2. 植物体体内運命試験

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

水稻試料中放射能分布及び代謝物は表 6 に示されている。

また、両標識体処理区で、収穫時の土壤中放射能濃度を測定したところ、[iso-¹⁴C]イソチアニル処理区及び[phe-¹⁴C]イソチアニル処理区でそれぞれ 0.195 及び 0.203