

試験の種類	動物種	動物数 匹/群*	投与量** (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小 作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
知覚 神経	角膜反射	ウサギ	雄 3	10 mg/眼 (点眼)	10 mg/眼	—	影響なし
薬物 代謝	肝薬物代謝 酵素活性	ラット		0, 250 (経口)	—	250	NADM***及び AH**が、投与2～ 15時間後までは阻 害されたが、24時 間以降は誘導され た。

注) — : 最大無作用量又は最小作用量が設定できなかった。

* : 性別、匹数不明な場合は記載せず

** : 経口投与の試験においては、イソプロチオラン原体をオリーブオイルに懸濁して投与した。静脈内投与の試験では、原体を 30%オリーブ油+エタノール溶液として投与した。眼への適用では原体を用いた。

*** : パラニトロアニソールの脱メチル化活性

**** : アニリンを基質とした環の水酸化活性

8. 急性毒性試験

イソプロチオランを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 14 に示されている。(参照 8)

表 14 急性毒性試験概要

投与 経路	動物種 (溶媒)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	ドンリュウラット 雌雄各 10 匹	1,190	1,340	眼出血、尿失禁、鼻汁、流涎、下痢、 死亡前に後肢の痙攣 雄 : 741 mg/kg 体重以上 雌 : 889 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス 雌雄各 10 匹	1,350	1,520	身体の動揺、よろめき歩行、動作緩 慢、発汗、流涎、流涙、鼻汁、高用 量で角膜の白濁、死亡例の一部で後 肢の強直性痙攣 雄 : 741 mg/kg 体重以上 雌 : 889 mg/kg 体重以上で死亡例
	ゴールデンハムスター 雄 10 匹	4,220	—	失調性歩行、自発運動減少、流涎、 流涙、尿失禁、正向反射の消失 3,650 mg/kg 体重以上で死亡例
	日本白色種ウサギ 雄 10 匹	6,150	—	摂餌量減少、運動失調、横臥 6,730 mg/kg 体重以上で死亡例
経皮	ドンリュウラット 雌雄各 10 匹	>10,300	>10,300	症状及び死亡例なし
	dd マウス 雌雄各 10 匹	>10,300	>10,300	症状及び死亡例なし

投与経路	動物種 (溶媒)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
腹腔内	ドンリュウラット 雌雄各 10 匹	480	640	鼻汁、流涎、尿失禁、高用量群の数例に眼出血 雌雄：400 mg/kg 体重以上で死亡例
	dd マウス 雌雄各 10 匹	440	600	発汗、動作緩慢、鼻汁、流涎、尿失禁、高用量群の数例で狂暴化 雄：333 mg/kg 体重以上 雌：500 mg/kg 体重以上で死亡例
	ゴールデンハムスター 雄 15 匹	1,310	—	症状なし 1,300 mg/kg 体重以上で死亡例
皮下	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	虚脱状態、軽度の流涎及び流涙 雄：5,000 mg/kg 体重で 1 例死亡 雌：死亡例なし
	dd マウス 雌雄各 10 又は 20 匹	>5,000	>5,000	歩行不調、虚脱状態、流涎、流涙、角膜炎 雌雄：3,000 mg/kg 体重以上で死亡例（死亡率は各投与群 30%以下）
吸入	SD ラット 雌雄各 10 匹	LC ₅₀ (mg/L)		体重減少、自発運動の減少、鼻汁、立毛等、筋弛緩、チアノーゼ、流涎ラッセル音、死亡例なし
		>2.77	>2.77	

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。皮膚刺激性は認められなかったが、眼に対して軽度の刺激性が認められた。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。その結果、皮膚感作性は認められなかった。(参照 8)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①

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

各投与群で認められた毒性所見は表 15 に示されている。

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

表 15 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ ALT、AST 上昇 ・ TP、Alb、T. Chol、カルシウム増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ RBC、Hb、Ht 減少、網状赤血球数増加 ・ PT 短縮、APTT 延長 ・ GGT、T. Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 腎比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 脾へモジデリン沈着増加
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ GGT 上昇 ・ 肝及び腎比重量増加 	300 ppm 以下毒性所見なし
50 ppm	毒性所見なし	

(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）② <参考データ>

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

本試験において、4,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加量抑制、摂餌量減少、肝絶対及び比重量の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm（雄：61.4 mg/kg 体重/日、雌：67.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8）

(3) 16 週間亜急性毒性試験（ラット）<参考データ>

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

本試験において、2,700 ppm 投与群の雌雄で肝絶対及び比重量²の増加、雌で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 900 ppm（雄：53.0 mg/kg 体重/日、雌：61.7 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8）

(4) 16 週間亜急性毒性試験（マウス）

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

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

²体重比重量のことを比重量という（以下同じ）

(5) 90日間亜急性毒性試験(マウス) <参考データ>

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

本試験において、4,000 ppm 投与群の雌雄で肝絶対重量の増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm(雄:145 mg/kg 体重/日、雌:177 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 8)

1.1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)

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

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

(参照 8)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

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

各投与群で認められた毒性所見は表 16 に、皮膚角化棘細胞腫の発生頻度は表 17 に示されている。

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

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

表 16 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見
(非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 ・T. Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・変異肝細胞巢（好酸性細胞） ・小葉周辺性肝細胞脂肪化 ・肝海綿状変性 ・肝細胞質内好酸性封入体 ・脾褐色色素沈着増加 ・肺泡沫細胞集簇 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 ・RBC 減少、MCV、MCH、PLT 増加 ・T. Chol、BUN 増加、AST、Glu、Cre 減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・腎比重量増加 ・変異肝細胞巢（好酸性細胞）、 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾褐色色素沈着増加 ・胸腺上皮性細網細胞過形成
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

表 17 皮膚角化棘細胞腫の発生頻度（全動物）

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

*すべて良性腫瘍。↑: p < 0.01 (Fisher の直接確率計算法)

(3) 18 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 18 に示されている。

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

表 18 18 カ月間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量及び食餌効率減少 ・肝比重量増加 ・副腎比重量増加 ・肝暗調化及び腫大 ・小葉中心性肝細胞脂肪化減少 ・全身性アミロイド沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝暗調化及び腫大 ・全身性アミロイド沈着 ・小葉周辺性肝細胞肥大
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・小葉周辺性肝細胞肥大 	1,000 ppm 以下毒性所見なし
200 ppm	毒性所見なし	

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

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

親動物及び児動物における各投与群で認められた毒性所見はそれぞれ表 19 に示されている。

本試験において、親動物では 3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では 3,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物の雌雄とも 300 ppm (P 雄: 19.7 mg/kg 体重/日、P 雌: 25.0 mg/kg 体重/日、F₁ 雄: 22.3 mg/kg 体重/日、F₁ 雌: 27.6 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 8)

表 19 2 世代繁殖試験 (ラット) で認められた毒性所見

	投与群	親 P、児: F ₁		親: F ₁ 、児: F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・脾比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・胸腺、卵巣及び子宮絶対及び比重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・胸腺皮質萎縮 ・卵巣萎縮 ・子宮内膜及び筋層萎縮 ・脾へモジデリン沈着 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝及び脾絶対及び比重量増加等 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・脾比重量増加 ・卵巣及び子宮絶対重量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・胸腺皮質萎縮 ・子宮内膜及び筋層萎縮 ・脾へモジデリン沈着 ・脾髄外造血亢進
	300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・子宮絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・眼瞼開裂遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・眼瞼開裂遅延 ・子宮絶対及び比重量減少
	300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 3 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 30 匹) を用いた混餌 (原体: 0、30、300 及び 3,000 ppm)

投与による3世代繁殖試験が実施された。

本試験において、親動物では3,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制が、児動物では3,000 ppm投与群のF₂児動物雌及びF₃児動物雌雄の離乳時に低体重が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で雌雄とも300 ppm (P雄: 19.2 mg/kg 体重/日、P雌: 16.1 mg/kg 体重/日、F₁雄: 24.5 mg/kg 体重/日、F₁雌: 25.6 mg/kg 体重/日、F₂雄: 23.5 mg/kg 体重/日、F₂雌: 27.1 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照8)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

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

母動物では、200 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。

胎児では、50 mg/kg 体重/日以上投与群で胸椎等の軽微な化骨遅延が認められた。

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

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

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

胎児では検体投与の影響は認められなかった。

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

1.3. 遺伝毒性試験

イソプロチオランの細菌を用いたDNA修復試験及び復帰突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた宿主経路試験及び小核試験が実施された。結果は表20に示されている。いずれの試験においても結果は陰性であったので、イソプロチオランに遺伝毒性はないものと考えられた。(参照8)

表 20 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	20~2,000 µg/ディスク (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> ⁻ 株)	1~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	復帰突然変異試験②	<i>S.typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537、 TA1538 株) <i>E.coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1.6~1,000 µg/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)	陰性
<i>in vivo</i> <i>/in vitro</i>	復帰突然変異試験 (宿主経由)	ICRマウス (一群雄6匹) <i>S. typhimurium</i> (G46株)	200 mg/kg 体重 (100×2 回) 600 mg/kg 体重 (300×2 回) (経口投与)	陰性
	<i>in vivo</i>	小核試験 ddY マウス (一群雄 6 匹)	150、300、600 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

III. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬及び動物用医薬品「イソプロチオラン」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したイソプロチオランを用いたラットにおける動物体内運命試験において、単回投与後の全血中放射能濃度は低用量群の雌雄で6時間後に、高用量群で9~12時間後に C_{\max} に達した。組織内では T_{\max} 付近で、肝臓、腎臓及び消化管で比較的高濃度に認められた。吸収率は少なくとも 33.6~61.4%と算出された。主な排泄経路は尿及び呼気中であった。尿中における主要成分として、C、Cのグルクロン酸抱合体及び K が検出された。糞中における主要成分として親化合物、B 及び C が検出された。 T_{\max} 時点の肝臓における主要成分として、親化合物、B、C 及び E が検出された。主要代謝経路は、イソプロピルエステルの加水分解による C の生成及びグルクロン酸抱合体の生成、ジチオラン環 4 位の水酸化による B の生成及び脱水による E の生成、さらにジチオラン環の開裂による K の生成と考えられた。ジチオラン環開裂後は速やかに様々な低分子化合物に代謝されると推察された。なお非 GLP 試験ではあるが、マウスにおいて代謝物 D、F 及び G が検出された。

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

イソプロチオランを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、イソプロチオランの可食部における最高値は最終散布 30 日後に収穫された水稻（玄米）の 3.55 mg/kg であった。稲わらにおける最高値は、最終散布 30 日後の 32.3 mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留値は、2.52 ppm であった。また、牛における残留試験の結果、50 mg/kg 体重程度の投与において、臓器中残留は最終投与 5-7 日後、乳汁中は最終投与 18 時間後に検出限界 (0.02 mg/kg) 未満となった。

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

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

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

各試験における無毒性量等は表 21 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 3.4 mg/kg 体重/日であったが、より長期の 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験での 10.9 mg/kg 体重/日が、ラットにおける無毒性量としてより適切であると判断した。また、ラット以外の無毒性量については、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量 10 mg/kg 体重/日が最小値であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI)

と設定した。

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

表 21 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾	
			食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験 ①	0、50、300、3,000 ppm 雄：0、3.4、20.5、201 雌：0、4.0、23.4、223	雄：3.4 雌：23.4 雄：肝及び腎比重量増加 等 雌：肝絶対及び比重量増 加等	雄：3.4 雌：4.0 雄：肝及び腎比重量増加 等 雌：肝絶対重量増加
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、50、300、3,000 ppm 雄：0、1.82、10.9、115 雌：0、2.07、12.6、139	雄：10.9 雌：12.6 雌雄：T.Chol 増加及び体 重増加抑制等 (雄で皮膚角化棘細胞腫 増加)	雄：1.82 雌：12.6 雄：T.Chol 増加 雌：体重増加抑制等 (雄で皮膚角化棘細胞 腫増加)
	2 世代 繁殖試験	0、30、300、3,000 ppm P 雄：0、1.9、19.7、196 P 雌：0、2.5、25.0、242 F ₁ 雄：0、2.3、22.3、235 F ₁ 雌：0、2.7、27.6、276	親動物及び児動物 P 雄：19.7 P 雌：25.0 F ₁ 雄：22.3 F ₁ 雌：27.6 親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物 雌雄：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は 認められない)	親動物及び児動物 P 雄：19.7 P 雌：25.0 F ₁ 雄：22.3 F ₁ 雌：27.6 親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物 雌雄：体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響 は認められない)
	3 世代 繁殖試験	0、30、300、3,000 ppm P 雄：0、2.0、19.2、193 P 雌：0、1.4、16.1、161 F ₁ 雄：0、2.4、24.5、259 F ₁ 雌：0、2.5、25.6、283 F ₂ 雄：0、2.5、23.5、253 F ₂ 雌：0、2.6、27.1、319	親動物及び児動物 P 雄：19.2 P 雌：16.1 F ₁ 雄：24.5 F ₁ 雌：25.6 F ₂ 雄：23.5 F ₂ 雌：27.1 親動物 雌雄：体重増加抑制 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は 認められない)	親動物及び児動物 P 雄：19.2 P 雌：16.1 F ₁ 雄：24.5 F ₁ 雌：25.6 F ₂ 雄：23.5 F ₂ 雌：27.1 親動物 雌雄：体重増加抑制 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響 は認められない)
	発生毒性 試験	0、12、50、200	母動物：50 胎児：12 母動物：体重増加抑制 胎児：軽微な化骨遅延 (催奇形性は認められない)	母動物：50 胎児：12 母動物：体重増加抑制 胎児：軽微な化骨遅延 (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 1)	
			食品安全委員会	参考資料 (農薬抄録)
マウス	16週間 亜急性 毒性試験	0、20、100、300、900、 2,700 ppm 雄：0、3.32、14.8、48.0、 132、472 雌：0、2.81、14.3、47.2、 140、444	雄：132 雌：140 雌雄：肝絶対及び比重量 増加	雄：132 雌：47 雄：肝絶対及び比重量増 加 雌：卵巣絶対重量減少
	18カ月間 発がん性 試験	0、200、1,000、5,000 ppm 雄：0、20.0、104、501 雌：0、18.2、95.6、558	雄：20.0 雌：95.6 雌雄：小葉周辺性肝細胞 肥大等 (発がん性は認められ ない)	雄：— 雌：95.6 雄：体重増加抑制 雌：体重増加抑制、摂餌 量減少等 (発がん性は認められ ない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、15、80、400	母動物：80 胎児：400 母動物：体重増加抑制傾 向及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	母動物：80 胎児：400 母動物：体重増加抑制傾 向及び摂餌量減少 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0、2、10、50	雌雄：10 雌雄：ALP 増加等	雌雄：10 雌雄：ALP 増加等
ADI			NOAEL：10 ADI：0.1 SF：100	NOAEL：10 ADI：0.1 SF：100
ADI 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性 試験	イヌ 1年間慢性毒性 試験

—：無毒性量を設定できず

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙1：代謝物/分解物略称>

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

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
ED ₅₀	50%有効量
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)]
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
5-Ht	セロトニン
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCV	平均赤血球容積
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T. Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					インプロチオラン			
					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) 1971年度	1	4,800 ^G	1	64	0.008	0.008	0.007	0.007
			2	64	0.024	0.023	0.025	0.023
	1		2	71	0.012	0.012	0.008	0.008
			2	78	0.013	0.012	0.011	0.010
水稲 (玄米) 1971年度	1	6,000 ^G	2	71	0.009	0.008	0.006	0.005
			2	78	0.008	0.007	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	0.122	0.121	0.21	0.20
			2	44	0.255	0.250	0.50	0.48
1	2		28	6.30	6.30	10.5	10.0	
	2		44	7.66	7.34	21.8	20.4	
水稲 (玄米) 1975年度	1	3,600 ^G + 6,000 ^G	2	30	0.027	0.024	0.05	0.04
	2		45	0.028	0.026	0.06	0.06	
水稲 (稲わら) 1975年度	1		2	30	6.01	5.90	20.0	19.8
			2	45	17.5	16.2	27.0	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
1	2		41	1.64	1.44	0.06	0.04	
	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
	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 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)			
					イソプロチオラン			
					公的分析機関		社内分析機関	
					最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 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	720 ^{EC}	1	20			7.00	6.99
				28			1.72	1.71
				40			0.47	0.46
				50			0.15	0.15
				60			0.16	0.16
	1		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 ^G + 1,000 ^{DL} ×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 ^G ×2 + 1,000 ^{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 ^G ×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 ^G + 600 ^{EC} ×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 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					イソプロチオラン				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲 (玄米) 2007年度	1	9 ^G /箱 + 6,000 ^G ×2	3	30	0.02	0.02	0.02	0.02	
	60			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
1	3		30	0.34	0.33	0.24	0.23		
			45	0.29	0.29	0.24	0.24		
水稲 (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		
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	
1	3			60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
				14	1.47	1.46	1.25	1.22	
水稲 (稲わら) 2007年度	1	3		30	3.55	3.54	2.95	2.90	
	60			0.05	0.05	0.05	0.04		
1	3	14		5.98	5.72	5.70	5.56		
		30		1.08	1.05	1.00	0.98		
水稲 (稲わら) 2007年度	1	3		60	0.24	0.23	0.16	0.16	
	14			5.78	5.57	4.02	3.90		
1	3	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		
1	3		60	0.11	0.10	0.12	0.12		
			14	2.33	2.30	1.61	1.60		
水稲 (稲わら) 2007年度	1		3	30	2.50	2.45	1.53	1.47	
	60			0.06	0.06	0.05	0.05		
1	3		14	8.94	8.90	13.2	12.9		
			30	3.80	3.78	3.06	2.99		
水稲 (稲わら) 2007年度	1		3	60	1.27	1.27	1.79	1.78	
	14			28.4	27.6	19.7	19.2		
1	3		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	
	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	
	14			19.3	19.0	15.1	12.8		

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)				
					イソプロチオラン				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
水稲 (玄米) 2007年度	1	9 ^G /箱 + 600 ^{EC} + 6,000 ^G	3	38	0.29	0.29	0.19	0.16	
	1			59	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
水稲 (稲わら) 2007年度	1		3	38	1.16	1.14	1.38	1.37	
	1			60	0.11	0.11	0.19	0.16	
水稲 (玄米) 2007年度	1		9 ^G /箱 + 6,000 ^G + 1,000 ^{DL}	3	38	1.24	1.20	0.64	0.64
	1				59	0.46	0.46	0.13	0.12
水稲 (稲わら) 2007年度	1	3		38	7.22	7.08	3.68	3.02	
	1			60	12.9	12.4	4.05	3.34	
水稲 (玄米) 2007年度	1	9 ^G /箱 + 6,000 ^G + 1,000 ^{DL}		3	14	0.74	0.74	0.20	0.20
	1				14	0.84	0.82	0.32	0.32
水稲 (稲わら) 2007年度	1		3	14	11.8	11.4	5.59	5.15	
	1			14	26.8	25.9	8.77	8.66	
水稲 (玄米) 2007年度	1		9 ^G /箱 + 1,000 ^{DL} + 6,000 ^G	3	33	0.62	0.60	0.19	0.18
	1				59	0.09	0.09	0.04	0.04
水稲 (稲わら) 2007年度	1	3		38	1.35	1.34	0.57	0.46	
	1			59	0.14	0.14	0.09	0.09	
水稲 (稲わら) 2007年度	1	3		33	15.4	14.9	5.53	5.30	
	1			59	3.15	3.14	2.22	2.09	
水稲 (稲わら) 2007年度	1	3	38	9.77	9.32	3.48	3.36		
	1		59	18.5	18.0	4.91	4.84		
りんご (果実) 1984年度	1	600 ^G	1	168	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
	1			210	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
	1	600 ^G ×2	2	133	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
	1			168	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
なし (果実) 1984年度	1	600 ^G	1	155	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
	1			152	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
	1	600 ^G ×2	2	97	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
	1			113	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	
びわ (果実) 1984年度	1	360 ^G	1	252	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1			244	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
うめ (果実) 1985年度	1	600 ^G	1	61	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1			89	0.005	0.005	0.008	0.007	
ぶどう (果実) 1986年度	1	600 ^G	1	169	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1			152	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
もも (果実) 1986年度	1	360 ^G	1	160	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1			112	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	

注) 試験には G: 粒剤、EC: 乳剤、DL: DL 粉剤を用いた

・すべてのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した

<別紙4：推定摂取量>

作物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重:53.3 kg)		小児 (1~6歳) (体重:15.8 kg)		妊婦 (体重:55.6 kg)		高齢者 (65歳以上) (体重:54.2 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μ g/人/日)
米	2.08	185.1	385	97.7	203	139.7	291	188.8	393
ウメ	0.006	1.1	0.01	0.3	0.00	1.4	0.01	1.6	0.01
魚介類	2.52	94.1	237	42.8	108	94.1	237	94.1	237
合計			622.15		311.07		527.72		629.85

- 注) ・残留値は、申請されている使用時期、回数による各試験区の平均残留値のうち最大のものをを用いた。(参照 別紙3及び4)。
 ・ff:平成10年~12年の国民栄養調査(参照15~17)の結果に基づく農産物摂取量(g/人/日)
 ・摂取量:残留値及び農産物摂取量から求めたイソプロチオランの推定摂取量(μ g/人/日)
 ・りんご、なし、びわ、ぶどう及びももは全データが定量限界未満であったため、摂取量の計算はしていない。
 ・端数処理により合計は一致しない。

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成17年11月29日付け平成17年厚生労働省告示第499号）
- 2 農薬抄録イソプロチオラン（殺菌剤）：平成19年8月9日改訂：日本農薬株式会社、一部公表予定
- 3 イソプロチオランの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 4 承認申請時の添付資料概要（成分名：イソプロチオラン）：日本農薬株式会社
- 5 食品健康影響評価について（平成19年8月21日付け厚生労働省発食安第0821001号）
- 6 食品健康影響評価の結果の通知について（平成20年2月28日付け府食第216号）
- 7 食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）の一部を改正する件（平成21年6月4日付け厚生労働省告示第325号）
- 8 農薬抄録イソプロチオラン（殺菌剤）：平成21年10月2日改訂：日本農薬株式会社、一部公表予定
- 9 イソプロチオランの繁殖毒性試験成績（GLP対応）：日本農薬株式会社、2009年、未公表
- 10 イソプロチオランの作物残留性試験成績：日本農薬株式会社、2007年、未公表
- 11 食品健康影響評価について（平成22年1月4日付け厚生労働省発食安0104第3号）
- 12 国民栄養の現状－平成10年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2000年
- 13 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2001年
- 14 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報協会編、2002年