

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. 植物体内運命試験	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) 土壌吸脱着試験（イソチアニル）	13
(3) 土壌吸着試験（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. 土壌残留試験	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
1 2. 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
1 3. 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
1 4. 遺伝毒性試験	27
1 5. 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) 変異肝細胞巢の検討（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）	代田真理子	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	根岸友恵	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)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、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

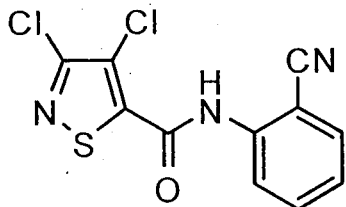
4. 分子式

$C_{11}H_5Cl_2N_3OS$

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で標識したものを(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吸収率

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、4 mg/kg 体重 (以下、[1.]において「低用量」という。) または200 mg/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 投与量 (mg/kg 体重)	[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)、骨髄(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)
			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
[phe- ¹⁴ C] イソチアニル		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)
体内分布 試験*** [iso- ¹⁴ C] イソチアニル	4	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)
	200	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	肝臓	—	M1(2.0)
腎臓			0.64	M8+M9(4.8)、M1(1.7)、M7(1.2)、M7-Glu*(0.54)	
血漿 ①			0.25	M8+M9(0.88)、M7(0.58)、M1(0.43)、 M7-Glu*(0.17)	
血漿 ②	0.153	M7(0.29)、M8+M9(0.18)、M1(0.17)、 M7-Glu*(0.12)			
体内分布 試験*** [iso- ¹⁴ C] イソチアニル	4	雄	肝臓	0.22	M6-Sul**(0.6)、M7(0.037)
			腎臓	0.077	M6-Sul**(0.24)、M7(0.13)、M8+M9(0.023)、 M7-Glu*(0.016)
			血漿 ①	0.006	M8+M9(0.029)、M7(0.028)、M7-Glu*(0.015)、 M6-Sul**(0.007)

試験群 標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	親化合物	代謝物
		雌	血漿 ②	0.001	M7-Glu*(0.009)、M6-Sul**(0.008)、 M8+M9(0.007)、M7(0.005)
			肝臓	0.53	M6-Sul(0.76)、M7(0.093)
			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)
			200	雄	肝臓
	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)
		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 (µg/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			
		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	
	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、もみ殻及び稲わら）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

mg/kg であった。

収穫時の玄米における放射能濃度は[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 0.057 及び 0.160 mg/kg であり、可食部への移行は少ないと考えられた。

親化合物は、玄米中には総残留放射能 (TRR) の 1.8~5.3%、稲わら中には 9.4~11.0%TRR 存在した。代謝物は、[iso-¹⁴C]イソチアニル処理区では M1 が、[phe-¹⁴C]イソチアニル処理区では M4 が存在した。また、いずれの標識体処理区でも、稲わら及び玄米から抽出されたグルコース中に放射能が 8.2~25.5%TRR 存在した。

イソチアニルの稲における主要代謝経路は、アミド結合の開裂による M1 及び M4 の生成であり、これらの代謝物は、広範な代謝を受けて低分子化合物またはグルコース分子に取り込まれ、さらにセルロースやデンプンなどの植物構成成分に取り込まれると考えられた。(参照 4)

表 6 水稻試料中放射能分布及び代謝物

標識体		[iso- ¹⁴ C]イソチアニル					[phe- ¹⁴ C]イソチアニル				
採取時期* (日)		57	126				57	126			
試料		植物体	玄米	もみ殻	稲わら	根	植物体	玄米	もみ殻	稲わら	根
総残留放射能	mg/kg	1.032	0.160	0.546	4.13	0.974	0.264	0.057	0.315	1.30	2.18
抽出画分	%TRR	73.6	55.5	72.1	78.6	/	40.7	43.2	46.6	51.2	/
抽出画分中											
イソチアニル	%TRR	/	18	/	11.0	/	/	5.3	/	9.4	/
M1	%TRR	/	6.1	/	18.2	/	/	—	/	—	/
M4	%TRR	/	—	/	—	/	/	16.2	/	13.7	/
グルコース	%TRR	/	25.5	/	21.2	/	/	8.2	/	12.9	/
未抽出残渣	%TRR	26.4	44.5	27.9	21.4	/	59.3	56.8	53.4	48.8	/

注) — : 検出されず 斜線 : 分析せず * : 初回処理後の日数

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験

[iso-¹⁴C]イソチアニルまたは[phe-¹⁴C]イソチアニルを、湛水深 1.5 cm とした壤土 (栃木) に、乾土あたり 0.3 mg/kg の用量で混和し、好氣的湛水条件下で 181 日間、25±2°C、暗条件でインキュベートする土壌中運命試験が実施された。

水層中の放射能は、処理直後に総処理放射能 (TAR) の 95.6~97.6%であったが、試験終了時には、0.2~2.1%TAR に減少した。土壌中の放射能は試験開始時の 2.1~3.3%TAR より増加し、[iso-¹⁴C]イソチアニル処理区では処理 40 日後に最大 87.4%TAR、[phe-¹⁴C]イソチアニル処理区では処理 5 日後に最大 79.9%TAR となっ

た。その後減少し、試験終了時には 52.3～55.3%TAR となった。土壤中未抽出性放射能は、経時的に増加し、試験終了時に 25.9～36.3%TAR となった。 $^{14}\text{CO}_2$ は、処理 5 日後より検出され、試験終了時まで 39.8～47.8%TAR 発生した。

水層中の親化合物は、処理直後より減少し、[iso- ^{14}C]イソチアニル処理区では処理 20 日後、[phe- ^{14}C]イソチアニル処理区では処理 40 日後には水層中より検出されなくなった。土壤中の親化合物は処理直後から増加し、処理 1～5 日後に最大 70.0～71.6%TAR に達した後減少し、試験終了時には 14.7～17.7%TAR であった。

[iso- ^{14}C]イソチアニル処理区では、水層中及び土壤中に分解物 M1、M2 及び M3 が存在した。主要分解物は M1 であり、水層中では処理 5 日後に最大 10.9%TAR、土壤中では処理 63 日後に最大 25.5%TAR であったが、試験終了時には水層中及び土壤中にそれぞれ 1.0 及び 3.9%TAR 存在した。M2 は、土壤中では 97 日後に最大 12.3%TAR 存在したが、水層中ではいずれの時期も 4%TAR 未満であった。M3 は土壤中、水層中いずれも 4%TAR 未満であった。

[phe- ^{14}C]イソチアニル処理区では、水層中及び土壤中に分解物 M4 が存在したが、いずれの試料中も、最大で 4%TAR 未満であった。

イソチアニル、分解物 M1 及び M2 の湛水土壌における推定半減期は、表 7 に示されている。

湛水土壌におけるイソチアニルの主要分解経路は、アミド結合の開裂により M1 及び M4 が生成した後、M1 はさらに脱塩素化され、M2 及び M3 が生成されることが考えられた。これらの分解物はさらに分解され、 CO_2 に無機化される、あるいは土壤に結合すると考えられた。(参照 5)

表 7 イソチアニル、分解物 M1 及び M2 の湛水土壌における推定半減期 (日)

化合物	水層	土壌	水層+土壌
[iso- ^{14}C]イソチアニル	0.3	69.3	61.9
[phe- ^{14}C]イソチアニル	3.3	92.4	73.7
分解物 M1			65.4
M2			55.9

注) 斜線 : 計算せず

(2) 土壤吸脱着試験 (イソチアニル)

4 種類の国内土壌 [砂丘未熟土・砂土 (宮崎)、火山灰土・壤土 (埼玉)、灰色低地土・壤土 (栃木)、灰色低地土・シルト質埴土 (埼玉)] を用いて、イソチアニルの土壤吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 3.13～49.9、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 497～1,600 であった。脱着係数 K_{des} は 12.1～374、有機炭素含有率により補正した脱着係数 K_{desoc} は 685～8,790 であった。(参照 6)

(3) 土壌吸着試験 (分解物 M1)

4 種類の国内土壌 [砂丘未熟土・砂土 (宮崎)、火山灰土・壤土 (埼玉)、灰色低地土・壤土 (栃木)、灰色低地土・シルト質埴土 (埼玉)] を用いて、イソチアニルの分解物 M1 の土壌吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 0.185~0.646、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 12.5~29.4 であった。(参照 7)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[iso-¹⁴C]イソチアニルまたは[phe-¹⁴C]イソチアニルを、pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、0.2 mg/L となるように加えた後、それぞれ 50 ± 0.1°C で 5 日間、40 ± 0.1°C で 14 日間及び 25 ± 0.1°C で 30 日間、暗条件下でインキュベートして、加水分解試験が実施された。なお、pH 4 では、50 °C で 5 日間の試験において、分解が認められなかったため、40 及び 25°C の試験は実施されなかった。

各温度、pH におけるイソチアニルの加水分解による推定半減期は表 8 に示されている。

分解物として、[iso-¹⁴C]イソチアニル処理区では M1 が、[phe-¹⁴C]イソチアニル処理区では M4 が存在した。いずれの分解物も経時的に増加し続け、最も分解の遅かった 25°C で、試験終了時に M1 は pH 7 及び 9 でそれぞれ 29.1 及び 36.4% TAR、M4 は pH 7 及び 9 でそれぞれ 29.0 及び 35.9% TAR 存在した。pH 4 では、これらの分解物は 50°C でも 0.6~1.3% TAR であった。いずれの pH、時期においても、その他に 10% TAR を超える化合物は認められず、親化合物 + 分解物 (M1 または M4) の合計は 94% TAR 以上であった。(参照 8)

表 8 イソチアニルの加水分解による推定半減期 (日)

温度 (°C)	25		40		50		
	7	9	7	9	4	7	9
[iso- ¹⁴ C]イソチアニル	60.8	55.0	9.4	7.3	> 1 年*	2.5	1.8
[phe- ¹⁴ C]イソチアニル	71.4	53.7	9.4	7.3	> 1 年*	2.1	1.7

注) *: 25°C における推定値

(2) 水中光分解試験 (イソチアニル)

[iso-¹⁴C]イソチアニルまたは[phe-¹⁴C]イソチアニルを、滅菌蒸留水 (pH 6.5) または滅菌自然水 (米国、pH 7.3) に 0.2 mg/L となるように加えた後、25 ± 2°C でキセノン光 (光強度: 28.0~31.8 W/m²、測定波長: 300~400 nm) を 9 日間連続照射する水中光分解試験が実施された。

イソチアニルの推定半減期は表9に示されている。光照射区では、イソチアニルは速やかに分解され、試験終了時にはそれぞれの処理区で、イソチアニルの存在量は3.4～6.7% TARであった。暗対照区においてもイソチアニルは緩慢に分解され、試験終了時の存在量は84.7～97.9% TARであった。

いずれの試験区（光照射区）でも、 $^{14}\text{CO}_2$ が経時的に増加し、[iso- ^{14}C]イソチアニル処理区では、試験終了時までには36.5～51.3% TAR、[phe- ^{14}C]イソチアニル処理区では試験終了時までには6.7～11.5% TAR発生した。

その他、蒸留水及び自然水中で、多数の分解物が生成した。[iso- ^{14}C]イソチアニル処理区では、光照射区では同定された分解物はなかったが、暗対照区でM1が最大8.7% TAR存在した。[phe- ^{14}C]イソチアニル処理区では、光照射区、暗対照区とも分解物M4が検出された。M4は、光照射区では、蒸留水中で照射開始2日後に最大14.5% TARに達した後減少し、試験終了時には8.5% TARであった。自然水中では、照射開始7日後に最大5.0% TARに達した後減少し、試験終了時には2.2% TARであった。暗対照区では、自然水中で最大3.5% TAR、蒸留水中で最大9.2% TAR生成した。（参照9）

表9 イソチアニルの水中光分解による推定半減期（日）

供試水	標識体	光照射区		暗対照区
		キセノン光	太陽光換算*	
自然水	[iso- ^{14}C]イソチアニル	1.8	7.4	990
	[phe- ^{14}C]イソチアニル	2.3	9.4	187
蒸留水	[iso- ^{14}C]イソチアニル	2.2	7.9	66.6
	[phe- ^{14}C]イソチアニル	2.2	7.9	56.8

注)*：東京、春の太陽光下に換算した推定半減期

(3) 水中光分解試験（分解物M1）

M1を、滅菌蒸留水（pH 5.05～5.11）に2 mg/Lとなるように加えた後、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$ でキセノン光（光強度：23.4 W/m²、測定波長：300～400 nm）を10日間連続照射する水中光分解試験が実施された。

M1は光照射区では経時的に分解が進み、試験終了時には7% TARとなった。暗対照区では、M1の分解は認められなかった。

分解物M1の推定半減期は2.52日、東京春の太陽光下に換算すると7.58日と算出された。（参照10）

5. 土壌残留試験

淡色黒ボク土・軽埴土（茨城）及び灰色低地土・軽埴土（高知）を用いて、イソチアニル、分解物M1、M2及びM4を分析対象とした土壌残留試験（容器内及び圃場）

が実施された。

推定半減期は表 10 に示されている。(参照 11)

表 10 土壤残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期 ²⁾ (日)		
			イソチアニル	イソチアニル+ 分解物M1 及びM2	イソチアニル+ 分解物M4
容器内 試験	0.3 mg/kg	淡色黒ボク土・軽埴土	32(4.4)	28(32)	6.2(5.2)
		灰色低地土・軽埴土	1.3(1.5)	21(23)	1.8(2.1)
圃場 試験	300 g ai/ha	淡色黒ボク土・軽埴土	0.6(0.5)	0.6(0.5)	0.6(0.5)
		灰色低地土・軽埴土	30(13)	27(13)	28(12)

注) 1) 容器内試験では原体、圃場試験では粒剤を使用

2) 推定半減期は、近似式から求めた数値及びグラフから求めた数値(括弧内)を示した。

6. 作物残留試験

水稻(玄米及び稲わら)を用いて、イソチアニル、代謝物 M1 及び M4 を分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。結果は表 11 に示されている。

可食部(玄米)におけるイソチアニルの最高値は、最終散布 30 日後に収穫した玄米の 0.08 mg/kg であった。可食部における代謝物 M1 及び M4 は、すべて定量限界未満であった。(参照 12、13)

表 11 作物残留試験成績

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量	回数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					イソチアニル		代謝物M1		代謝物M4	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 2005年度	2	1.5 ^G g ai/箱 + 300 ^G g ai/ha ×2	3	30	0.08	0.03*	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				45	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				60	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
				76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 (稲わら) 2005年度	2	300 ^G g ai/ha ×2	3	30	0.82	0.48	0.14	0.09*	<0.04	<0.04
				45	0.89	0.52	0.08	0.06*	<0.04	<0.04
				60	0.32	0.16	<0.05	<0.05	<0.04	<0.04
				76	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.04	<0.04

注) G: 粒剤

- 一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- 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。
- 複数の試験機関で、定量限界が異なる場合の最高値は、大きい値を示した。
(例えばA機関で<0.03、B機関で<0.04の場合、<0.04とした)
- 代謝物M1及びM4の残留値は、イソチアニルに換算して記載した。換算係数は
イソチアニル/代謝物M1=1.51
イソチアニル/代謝物M4=2.52

上記の作物残留試験成績に基づき、イソチアニル（親化合物のみ）を暴露評価対象物質とした際に食品中より摂取される推定摂取量が表12に示されている。なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法からイソチアニルが最大の残留を示す使用条件で水稻に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

表12 食品中より摂取されるイソチアニルの推定摂取量

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	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量	ff	摂取量
米	0.03	185.1	5.55	97.7	2.93	139.7	4.19	188.8	5.66
合計			5.55		2.93		4.19		5.66

- ・米の残留値は、申請されている使用時期・回数による各試験区のイソチアニルの平均残留値の最大値を用いた。
- ・「ff」：平成10~12年の国民栄養調査（参照48~50）の結果に基づく摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値から求めたイソチアニルの推定摂取量（μg/人/日）

7. 乳汁移行試験

ホルスタイン種泌乳牛（一群2頭）に、イソチアニル、代謝物M1及びM4の混合物を1日1回7日間連続カプセル経口投与（投与量は表13参照）し、乳汁移行試験が実施された。

その結果、投与開始1日後から最終投与5日後まで、乳汁中のイソチアニル、代謝物M1及びM4はいずれも定量限界未満（<0.01 mg/kg）であった。（参照14）

表13 乳汁移行試験における各群の投与量（mg/頭/日）

群：総投与量	I群：10	II群：20	III群：40
イソチアニル	6.7	13	27
代謝物 M1	2.2	4.4	8.9
代謝物 M4	1.3	2.6	5.3

8. 一般薬理試験

ラット及びイヌを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表14に示されている。（参照15）

表 14 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)	SD ラット	雄 3 雌 3 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし
	自発運動量	SD ラット	雄 5 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし
	ペンテトザール誘 発痙攣 協力作用	SD ラット	雄 10 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし
	ペンテトザール誘 発痙攣 拮抗作用	SD ラット	雄 10 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし
呼吸循環器系	呼吸数・ 1回換気量・ 分時換気量	SD ラット	雄 6 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし
	血圧・ 心拍数・ 心電図	ビーグル 犬	雄 4 0、200、 600、2,000 (カプセル経口)	2,000	—	投与による影響 なし
腎機能	尿量・ 尿中電解質・ 尿浸透圧	SD ラット	雄 10 0、200、 600、2,000 (経口)	2,000	—	投与による影響 なし

注) — : 最小作用量が設定できない。

・検体は、ラットの試験では 1%CMC-Na 溶液に懸濁し、イヌの試験ではゼラチンカプセルに充填して投与した。

9. 急性毒性試験

イソチアニル原体のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 15 に示されている。(参照 16~18)

表 15 急性毒性試験概要 (原体)

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌 3 匹	/		>2,000 症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		雌のみ体重増加抑制 死亡例なし
		>4.75	>4.75	

代謝物 M1 及び M4 のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 16 に示されている。(参照 19、20)

表 16 急性毒性試験概要 (代謝物 M1 及び M4)

被験物質	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
代謝物 M1	経口	SD ラット 雌 3 匹	/		300~2,000 歩行失調、耳介蒼白、眼瞼下垂、自発運動低下 2,000 mg/kg 体重投与群で死亡例
代謝物 M4	経口	SD ラット 雌 3 匹	/		300~2,000 振戦、歩行失調、腹臥、側臥、低体温、流涙、赤色涙、眼瞼下垂、自発運動低下 2,000 mg/kg 体重投与群で死亡例

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW 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。その結果、眼及び皮膚刺激性は認められなかった。(参照 21、22)

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された結果、皮膚感作性が認められた。(参照 23)

11. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、20、500、2,500 及び 20,000 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。