

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

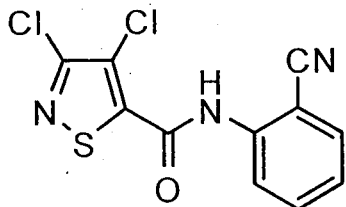
4. 分子式

$C_{11}H_5Cl_2N_3OS$

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	—
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
	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[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つた。(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。¹⁴CO₂は、処理 5 日後より検出され、試験終了時までには 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-¹⁴C]イソチアニル処理区では処理 20 日後、[phe-¹⁴C]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-¹⁴C]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-¹⁴C]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、CO₂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。

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		20 ppm	500 ppm	2,500 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1.18	29.7	148	1,240
	雌	1.39	35.1	178	1,400

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、2,500 ppm 以上投与群の雌雄で T.Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：29.7 mg/kg 体重/日、雌：35.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 24）

表 18 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制、食餌効率減少 ・ GGT 増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ 前胃境界部粘膜上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・ GGT 増加 ・ 腎比重量²増加 ・ 尿比重減少 ・ 前胃境界部粘膜上皮過形成
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加
500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（2）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、500、2,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 19 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	12.2	51.1	200
	雌	13.4	54.4	211

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

8,000 ppm 投与群の雌 3 例で発情徴候と考えられる血様分泌物が認められたが、これらの個体で卵巣及び子宮の絶対及び比重量が高値を示した。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で ALT 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：12.2 mg/kg 体重/日、雌：13.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 25）

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）

表 20 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ APTT 短縮 ・ ALP、AST、GGT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 肝表面粗造 ・ 肝腫大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 嘔吐、発情徴候の高頻度の発現(血様分泌物) ・ APTT 短縮 ・ ALP、GGT、T.Chol 増加 ・ 肝、卵巣及び子宮絶対及び比重量増加 ・ 肝表面粗造 ・ 肝腫大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝胆管増生
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT 増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT、TG 増加
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1 2. 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)を用いた混餌(原体:0、200、1,000 及び 5,000/3,000³ ppm:平均検体摂取量は表 21 参照)投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 21 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	5,000/3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.22	27.2	107
	雌	5.33	26.9	110

各投与群で認められた毒性所見は表 22 に示されている。

5,000/3,000 ppm 投与群の雌雄で認められた、脾被膜/被膜下線維化及び赤脾髄細胞成分増加は、門脈圧亢進に関連した変化である可能性が考えられた。同群の雄で脾及び肝クッパー細胞に沈着が認められた褐色色素は、ヘモジデリンと考えられた。同群の雄の肝細胞及び 1,000 ppm 以上投与群の雌の腎近位尿細管に認められた褐色色素沈着は、リポフスチンであることが示唆された。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で肝絶対及び比重量増加等が、雌で脾絶対重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄: 5.22 mg/kg 体重/日、雌: 5.33 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 26)

³ 5,000 ppm 投与群では、投与開始 26 週後の血液生化学的検査において、肝機能関連値の明らかかな変化が認められ、同群の一部の個体では摂餌量減少も認められたため、雄は投与開始 31 週後、雌は 30 週後から、投与量を 3,000 ppm に変更した。

表 22 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,000/3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 削瘦、自発運動量低下、嘔吐、軟便、下痢、皮膚の創傷、痂皮、皮膚の膨隆部、肥厚部、腫脹、眼球混濁、結膜充血、眼脂、流涙 ・ 体重増加抑制 ・ RBC、Ht、Hb 減少、WBC、Lym、Neu、Mon、LUC 増加、APTT 延長 ・ AST、TP、Glob、T.Chol、TG、T.Bil 増加、Cre、BUN、Alb、A/G 比減少 ・ 着色尿（黄色尿）、ビリルビン尿、尿潜血、尿中赤血球 ・ 角膜混濁、眼瞼腫脹 ・ 腎及び脾絶対及び比重量増加 ・ 脾腫大 ・ 肝表面粗造 ・ 腎暗調化、腫大 ・ 皮膚炎 ・ 骨髓造血亢進 ・ 脾褐色色素沈着 ・ 赤脾髄細網細胞過形成 ・ 赤脾髄リンパ球系細胞浸潤 ・ 脾被膜/被膜下線維化 ・ リンパ節炎 ・ 肝細胞褐色色素沈着 ・ 肝炎（肝細胞変性、壊死） ・ 胆嚢粘膜上皮過形成 ・ 腎尿細管拡張 ・ 角膜炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 削瘦、自発運動量低下、嘔吐、軟便、下痢、皮膚の創傷、痂皮、皮膚の膨隆部、肥厚部、腫脹、眼球混濁、結膜充血、眼脂、流涙 ・ 体重増加抑制、摂餌量減少 ・ RBC、Ht、Hb、MCHC 減少、網状赤血球数、WBC、Neu、Mon、Eos、LUC 増加、APTT 延長 ・ ALP、AST、GGT、Glob、TG、T.Chol、T.Bil 増加、Cre、BUN、Alb、A/G 比減少 ・ 着色尿（黄色尿）、尿中赤血球 ・ 肝及び腎絶対及び比重量増加、脾比重量増加 ・ 脾表面粗造、腫大 ・ 肝表面粗造、腫大 ・ 腎暗調化、腫大 ・ 腹水 ・ 皮膚炎 ・ 骨髓造血亢進 ・ 赤脾髄細網細胞過形成 ・ 赤脾髄リンパ球系細胞浸潤 ・ 脾被膜/被膜下線維化 ・ リンパ節炎 ・ 胃底部壁細胞肥大 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝炎（肝細胞変性、壊死） ・ 胆管増生 ・ 胆嚢粘膜上皮過形成 ・ 腎尿細管拡張
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP、ALT、GGT 増加 ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 胆管増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALT 増加（1例） ・ 脾絶対重量増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 1年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 21 匹）を用いた混餌（原体：0、60、600、6,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 23 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実

施された。

表 23 1年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	600 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.83	27.9	291	979
	雌	3.70	37.3	381	1,250

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に示されている。

60 ppm 投与群の雄 1 例及び 600 ppm 投与群の雌 1 例が死亡したが、雄の死因は骨髄性白血病、雌の死因は心臓障害と考えられた。

本試験において、600 ppm 以上投与群の雌雄で T.Chol 増加及び肝比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm（雄：2.83 mg/kg 体重/日、雌：3.70 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 27）

表 24 1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ Hb、Ht、MCV、MCH 減少、網状赤血球数増加 ・ 甲状腺比重量増加 ・ 肝絶対重量増加 ・ び慢性肝細胞肥大 ・ 尿細管好塩基性化 ・ 腎比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制（軽度） ・ Hb、MCH、MCHC 減少 ・ GGT 増加 ・ 肺胞壁細気管支化
6,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ APTT 短縮 ・ GGT 増加 ・ 肺胞壁細気管支化 ・ 前胃境界部粘膜上皮過形成 ・ 近位尿細管直部腔拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 前胃境界部粘膜上皮過形成
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ T.Chol 増加 ・ 肝比重量増加
60 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2年間発がん性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 51 匹）を用いた混餌（原体：0、2,000、6,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 25 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 25 2年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		2,000 ppm	6,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	79.2	242	823
	雌	105	311	1,050

各投与群で認められた毒性所見は表 26 に示されている。

死亡率に、検体投与の影響は認められなかった。また、検体投与に関連して、発生頻度の増加した腫瘍性病変は、認められなかった。

全投与群の雄で、変異肝細胞巣（好酸性細胞）の増加が認められたが、用量相関性はなく、また、追加の試験[15. (3)]において、前がん病変マーカーである GST-P の陽性細胞数の増加が認められなかった。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で前胃境界部粘膜上皮過形成が、雌で慢性腎症の重篤化が認められたので、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm (雄: 79.2 mg/kg 体重/日、雌: 105 mg/kg 体重/日) 未満であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 28)

表 26 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・眼球混濁、被毛汚れ ・体重増加抑制 ・近位尿細管直部腔拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・び慢性肝細胞肥大 ・肺胞壁細気管支化
6,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・腎表面粗造 ・び慢性肝細胞肥大 ・慢性腎症 ・肺胞壁細気管支化 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・前胃境界部粘膜上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・慢性腎症 ・前胃境界部粘膜上皮過形成

(4) 18 カ月間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 68 匹）を用いた混餌（原体: 0、70、700 及び 7,000 ppm: 平均検体摂取量は表 27 参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 27 18 カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		70 ppm	700 ppm	7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.89	71.5	706
	雌	6.66	67.2	667

死亡率に検体投与の影響は認められなかった。

7,000 ppm 投与群の雄で肝比重量増加が認められたが、関連する病理組織学的所見が認められず、また、一過性的な変化であったため、毒性所見と考えられなかった。

700 ppm 以上投与群の雄で肉眼的病理検査において、肝腫瘍の発生頻度の増加が

認められたが、肝の腫瘍性病変及び前がん病変を含めた肝の病理所見の発生頻度には、有意な増加は認められなかった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験における無毒性量は、雌雄とも本試験の最高用量 7,000 ppm (雄：706 mg/kg 体重/日、雌：667 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 29)

13. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体：0、50、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 28 2 世代繁殖試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	3.35	66.8	662
		雌	4.16	83.9	831
	F ₁ 世代	雄	4.05	80.6	823
		雌	4.74	95	941

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表 29 に示されている。

親動物では、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加が認められたが、10,000 ppm 投与群を対象とした病理組織学的検査において、肝臓に検体投与に関連した所見が認められなかったため、肝重量の変化は毒性所見と考えられなかった。

児動物では、10,000 ppm 投与群の雌雄 (F₁ 及び F₂)、1,000 ppm 投与群の雄 (F₂) で胸腺絶対重量減少が、10,000 ppm 投与群の雌雄 (F₂) 及び 1,000 ppm 投与群の雄 (F₂) で胸腺比重量の減少が認められたが、10,000 ppm 投与群の児動物を対象とした病理組織学的検査で、胸腺に検体投与に関連した所見が認められず、生存率や性成熟にも異常がなかったことから、胸腺重量の変化は毒性所見と考えられなかった。

本試験において、親動物では、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 10,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が、児動物では 1,000 ppm 以上投与群の雌雄で低体重が認められたので、無毒性量は親動物の雄で 50 ppm (P 雄：3.35 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：4.05 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (P 雌：83.9 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：95 mg/kg 体重/日)、児動物の雌雄で 50 ppm (P 雄：3.35 mg/kg 体重/日、P 雌：4.16 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：4.05 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：4.74 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 30）

表 29 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	10,000 ppm		全投与群毒性所見		・体重増加抑制
	1,000 ppm 以上	・体重増加抑制	なし	・体重増加抑制、 摂餌量減少	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
	50 ppm	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	1,000 ppm 以上	・低体重	・低体重	・低体重	・低体重
	50 ppm	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) 発生毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌 29 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、100 mg/kg 体重/日以上投与群で、骨化亢進を示す所見として、頭頂骨、頭頂間骨、上後頭骨、側頭骨及び頬骨の不完全骨化の発現頻度の減少が、骨化遅延を示す所見として、鼻骨の不完全骨化の発現頻度の増加が認められた。これらの所見は、別に実施した補足試験①[15. (4)]でも再現性が認められたが、生後 21 日までには回復が認められ、また、生後 70 日までの児動物の生育に影響が認められなかったことから、毒性所見と考えられなかった。なお、これらの骨化変化の無影響量は、補足試験②[15. (6)]より、1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 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 31）

(3) 発生毒性試験（ウサギ）

日本白色種ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～27 日に強制経口（原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC-Na 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量減少、胎盤重量減少、肝腫大、肝退色及び肝小葉明瞭化が認められた。また、同群で流産が 3 例認められ、摂餌量減少の二次的影響と考えられた。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められた。また、骨格変異として、全投与群で過剰肋骨の発生増加（発生頻度：12.8～29.3%）が認められたが、

試験実施施設の背景データ（最大値 34.8%）の範囲内に収まるものであり、対照群における発生頻度が低かったことに起因する偶発的なものと考えられた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児で 300 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 32）

14. 遺伝毒性試験

イソチアニルの細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 30 に示されている。試験結果はすべて陰性であったので、イソチアニルに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 33～35）

表 30 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	16～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性 ¹⁾
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	7～28 µg/mL (+/-S9)	陰性 ²⁾
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞） （一群雄 5 匹）	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (2 回経口投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 1,581 µg/プレート以上で析出が認められた。

2) いずれの濃度も処理終了時に析出が認められた。

イソチアニルの代謝物 M1 及び M4 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 31 に示されており、いずれも陰性であったので、代謝物 M1 及び M4 に遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 36、37）

表 31 遺伝毒性試験結果概要（代謝物 M1 及び M4）

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 M1	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株)	156～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 M4				陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

15. その他の試験

(1) 前胃細胞増殖性の検討 (ラット)

ラットを用いた90日間亜急性毒性試験[11. (1)]、1年間慢性毒性試験[12. (2)]及び2年間発がん性試験[12. (3)]において、雌雄とも前胃境界部粘膜上皮過形成が認められたため、90日間亜急性毒性試験で得られた胃の標本を用いて、前胃粘膜上皮における細胞増殖性について検討された。

免疫組織化学的染色によって、細胞増殖マーカーであるKi-67の標識率を検討した。対照群において、前胃部よりも境界部でKi-67標識率が高く、境界部の粘膜上皮細胞の増殖活性は高いと考えられた。また、20,000 ppm投与群の雌雄の前胃境界部で、Ki-67標識率は対照群より有意に高い値を示した。

したがって、イソチアニル投与により、雌雄とも前胃境界部粘膜上皮の細胞増殖活性が亢進したものと考えられた。(参照 38)

(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)

投与初期における前胃境界部の細胞増殖性を検討するために、Wistar ラット(一群雄 20 匹)を用いた1週間の混餌(原体:0、60及び20,000 ppm:平均検体摂取量は表 32 参照)投与による前胃細胞増殖性検討試験が実施された。

表 32 前胃細胞増殖性検討試験(ラット)の平均検体摂取量

投与群	60 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	6.7	2,360

死亡例は認められなかった。20,000 ppm投与群で体重増加抑制が認められた。

前胃及び前胃境界部の5-ブromo-2'-デオキシウリジン(BrdU)免疫組織化学的染色を実施したところ、前胃部では、いずれの投与群もBrdU標識率は対照群と同等であったが、前胃境界部では、20,000 ppm投与群において、対照群と比べ、BrdU標識率の増加傾向、総細胞数及びBrdU標識細胞数の統計学的に有意な増加が認められた。また、前胃境界部では、病理組織学的検査において、20,000 ppm投与群で軽微な角化亢進が認められた。

以上より、イソチアニルの1週間混餌投与においても、前胃境界部の細胞増殖活性が亢進したことが示唆された。(参照 39)

(3) 変異肝細胞巢の検討 (ラット)

ラットを用いた2年間発がん性試験[12. (3)]において、全投与群の雄において、肝臓の変異肝細胞巢(好酸性)増加が認められた。この所見は用量相関性がなく、肝臓に腫瘍性病変が認められなかったことから、毒性所見と考えられなかったが、この所見の意義を明確にするため、2年間発がん性試験で得られた雄の肝臓の標本

を用いて、GST-P 陽性細胞巢発現について検討された。

免疫組織化学的染色によって、肝臓における GST-P 陽性細胞巢の発現数を検討した。6,000 ppm 以上投与群で、GST-P 陽性細胞巢の有意な減少が認められた。(参照 40)

(4) 発生毒性試験補足試験 (ラット) ①

ラットを用いた発生毒性試験[13. (2)]で、胎児の頭蓋骨に認められた骨化変化の再現性及び生後の回復性を確認するため、Wistar ラット (一群雌 15 匹) の妊娠 6 ~19 日にイソチアニルを強制経口 (原体: 0 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC-Na 水溶液) して、発生毒性試験補足試験が実施された。

対照群及び検体投与群とも、妊娠 20 日に帝王切開をおこなった帝王切開群と、生後の回復性を確認するための分娩群 (最長生後 70 日まで飼育) を設定した。

母動物では、帝王切開群では検体投与の影響は認められなかった。検体投与群の分娩群では、2 例に分娩前に著しい体重減少、立毛及び分娩遅延が認められ、この 2 例の母動物が分娩した児動物は、出産日に全児が死亡した。

胎児では、検体投与群の帝王切開群で、発生毒性試験で認められた骨化変化がほぼ再現し、頭頂骨の骨化亢進、鼻骨の骨化遅延等が認められた。分娩群の児動物は、検体投与群で体重増加抑制が認められたが、生後 21 日の頭部骨格検査で形態的な異常はなく、骨化状態に対照群との差は認められなかった。生存率に検体投与の影響は認められなかった。

以上より、イソチアニル投与により、ラット胎児に認められた骨化変化は、生後 21 日には回復性が認められ、生後 70 日までの児動物の生存や生育に影響は認められなかったため、毒性所見とは考えられなかった。(参照 41)

(5) 哺育試験 (妊娠期間に対する影響の検討: ラット)

発生毒性試験補足試験①[15. (4)]において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物に分娩遅延及び児動物の死亡が認められたため、再現性を確認するために Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に、イソチアニルを強制経口 (原体: 0 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒: 0.5%CMC-Na 水溶液) 投与する試験が実施された。

投与群の母動物では、一般状態及び体重に影響は認められず、著しい分娩遅延も認められなかった。また、全児動物が出産日に死亡した母動物もいなかった。

児動物では、分娩日の死亡児数に対照群との差は認められず、生後 4 日までの生存率及び体重にも、検体投与の影響は認められなかった。

したがって、発生毒性試験補足試験①において認められた分娩遅延等の所見は再現されなかった。(参照 42)

(6) 発生毒性試験補足試験 (ラット) ②

ラットを用いた発生毒性試験[13. (2)]で、胎児の頭蓋骨に認められた骨化変化に

ついて、無影響量を検討するため、Wistar ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日にイソチアニルを強制経口（原体：0、1、10 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC-Na 水溶液）して、発生毒性試験補足試験が実施された。

母動物では、検体投与の影響は認められなかった。

胎児では、100 mg/kg 体重/日投与群で両側頭頂骨の不完全骨化の発現頻度の減少が認められ、10 mg/kg 体重/日以上投与群で頭頂間骨の発現頻度の減少及び鼻骨の不完全骨化の発現頻度の増加が認められた。

本試験より、胎児における骨化変化の無影響量は、1 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 43）

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「イソチアニル」の食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた動物体内運命試験の結果、イソチアニルは投与後 168 時間以内に 93.1~98.6% TAR が排泄され、主要排泄経路は胆汁中経由の糞中であつた。T_{max} は [phe-¹⁴C]イソチアニル高用量投与群の雌を除き、3.3 時間以内であつた。放射能は、消化管を除くと主に肝臓及び腎臓に分布した。尿、糞、胆汁、血漿及び組織中に認められた代謝物は M1、M6、M7、M8、M9 及び M10 あるいはそれらの抱合体等であり、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であると考えられた。

水稻を用いた植物体内運命試験が実施された結果、可食部への移行は少ないと考えられた。主要代謝物は、M1 及び M4 であり、水稻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、これらは、さらに広範に代謝され、植物構成成分に取り込まれると考えられた。

水稻を用いて、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。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 であつた。可食部における代謝物 M1 及び M4 は、いずれの試験区においても定量限界未満であつた。

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。ラットでは、雌雄とも投与に関連して前胃境界部粘膜上皮過形成が認められ、細胞増殖活性の亢進が確認されたが、長期の飼育においても胃の腫瘍発生の増加は認められなかつた。

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つた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をイソチアニル（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表 33 に示されている。

表 33 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考	
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	雄：29.7 雌：35.1	雄：148 雌：178	雌雄：T.Chol 増加等	
	1年間 慢性毒性 試験	雄：2.83 雌：3.70	雄：27.9 雌：37.3	雌雄：T.Chol 増加及び肝比重量増加	
	2年間 発がん性 試験	雄：－ 雌：－	雄：79.2 雌：105	雌雄：前胃境界部粘膜上皮過形成 雌：慢性腎症 (発がん性は認められない)	
	2世代 繁殖試験	親動物	P 雄：3.35 P 雌：83.9 F ₁ 雄：4.05 F ₁ 雌：95	親動物 P 雄：66.8 P 雌：831 F ₁ 雄：80.6 F ₁ 雌：941	親動物 雌雄：体重増加抑制等 児動物：低体重 (繁殖能に対する影響は認められない)
		児動物	P 雄：3.35 P 雌：4.16 F ₁ 雄：4.05 F ₁ 雌：4.74	児動物 P 雄：66.8 P 雌：83.9 F ₁ 雄：80.6 F ₁ 雌：95	
	発生毒性 試験	母動物及び胎児：1,000	母動物及び胎児：－	母動物及び胎児： 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	
マウス	18カ月間 発がん性 試験	雄：706 雌：667	雌雄：－	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められない)	
ウサギ	発生毒性 試験	母動物及び胎児：300	母動物及び胎児：1,000	母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 (催奇形性は認められない)	
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雄：12.2 雌：13.4	雄：51.1 雌：54.4	雌雄：ALT 増加等	

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
	1年間 慢性毒性 試験	雄：5.22 雌：5.33	雄：27.2 雌：26.9	雄：肝絶対及び比重量増加等 雌：脾絶対重量増加等

－：最小毒性量または無毒性量は設定できなかった。

備考：最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

ラットを用いた2年間発がん性試験において、無毒性量が設定できなかったが、試験が高用量で実施されたことによるものであった。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた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。

ADI	0.028 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌投与
(無毒性量)	2.83 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M1	DCIT-Acid	3,4-dichloroisothiazole-5-carboxylic acid
M2	3-CIT-Acid	3-chloroisothiazole-5-carboxylic acid
M3	4-CIT-Acid	4-chloroisothiazole-5-carboxylic acid
M4	Anthranilonitrile	2-aminobenzonitrile
M5	Anthranilic acid	2-aminobenzoic acid
M6	2-amino-5-hydroxybenzonitrile	2-amino-5-hydroxybenzonitrile
M7	4'-OH-S-2310	3,4-dichloro- <i>N</i> (2-cyano-4-hydroxyphenyl)isothiazole-5-carboxamide
M8	3',4'-OH-S-2310	3,4-dichloro- <i>N</i> (2-cyano-3,4-dihydroxyphenyl)isothiazole-5-carboxamide
M9	4',5'-OH-S-2310	3,4-dichloro- <i>N</i> (2-cyano-4,5-dihydroxyphenyl)isothiazole-5-carboxamide
M10	Tri-OH-S-2310	3,4-dichloro- <i>N</i> (2-cyano-trihydroxyphenyl)isothiazole-5-carboxamide

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
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))
BrdU	5-プロモ-2'-デオキシウリジン
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高血中濃度
CMC-Na	カルボキシメチルセルロースナトリウム
Cre	クレアチニン
Eos	好酸球数
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))
Glob	グロブリン
GST-P	胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LUC	大型非染色球数
Lym	リンパ球
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
Mon	単球数
Neu	好中球数
PHI	最終使用から収穫までの日数
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能

T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<参照>

- 1 農薬抄録イソチアニル（殺菌剤）：住友化学株式会社、2008年、一部公表予定
- 2 イソチアニルのラットにおける血中濃度推移、組織分布、吸収排泄性及び代謝（GLP 対応）：Ricerca Bioscience,LLC（米国）、2006年、未公表
- 3 イソチアニルのラットにおける胆汁排泄試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2006年、未公表
- 4 イソチアニルの稲における代謝試験（GLP 対応）：Ricerca Biosciences,LLC.（米国）、2006年、未公表
- 5 イソチアニルの好氣的湛水土壤中運命試験（GLP 対応）：Ricerca Biosciences,LLC.（米国）、2006年、未公表
- 6 イソチアニルの土壌吸脱着性試験（GLP 対応）：Ricerca Biosciences,LLC.（米国）、2005年、未公表
- 7 代謝分解物 DCIT-Acid の土壌吸着性試験（GLP 対応）：Ricerca Biosciences,LLC.（米国）、2006年、未公表
- 8 イソチアニルの加水分解運命試験（GLP 対応）：Ricerca Biosciences,LLC.（米国）、2005年、未公表
- 9 イソチアニルの水中光分解試験（GLP 対応）：Ricerca Biosciences,LLC.（米国）、2006年、未公表
- 10 イソチアニル代謝物 DCIT-Acid の水中光分解試験（GLP 対応）：（財）残留農薬研究所、2007年、未公表
- 11 イソチアニルの土壌残留試験成績：住友化学株式会社、2005年、未公表
- 12 イソチアニルの作物残留試験成績：（財）残留農薬研究所、2005年、未公表
- 13 イソチアニルの作物残留試験成績：バイエルクロップサイエンス株式会社、2005年、未公表
- 14 イソチアニルの乳汁への移行性試験：住友化学株式会社、2004年、未公表
- 15 イソチアニル原体における薬理試験（GLP 対応）：（株）パナファーム・ラボラトリーズ、2007年、未公表
- 16 イソチアニル原体のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：Bayer HealthCare AG（独）、2005年、未公表
- 17 イソチアニル原体のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2006年、未公表
- 18 イソチアニル原体のラットにおける急性吸入毒性試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2007年、未公表
- 19 代謝物 DCIT-Acid のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2006年、未公表
- 20 代謝物 Anthramilonitrile のラットにおける急性経口毒性試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2006年、未公表
- 21 イソチアニル原体のウサギを用いた皮膚刺激性試験（GLP 対応）：住友化学株式会社、2005年、未公表

- 22 イソチアニル原体のウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2005 年、未公表
- 23 イソチアニル原体のモルモットにおける皮膚感作性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (独)、2005 年、未公表
- 24 イソチアニル原体のラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2007 年、未公表
- 25 イソチアニル原体のイヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2007 年、未公表
- 26 イソチアニル原体のイヌを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2007 年、未公表
- 27 イソチアニル原体のラットを用いた飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2007 年、未公表
- 28 イソチアニル原体のラットを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2007 年、未公表
- 29 イソチアニル原体のマウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2007 年、未公表
- 30 イソチアニル原体のラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2007 年、未公表
- 31 イソチアニル原体のラットにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (独)、2007 年、未公表
- 32 イソチアニル原体のウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2007 年、未公表
- 33 イソチアニル原体の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (独)、2005 年、未公表
- 34 イソチアニル原体のチャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCare AG (独)、2005 年、未公表
- 35 イソチアニル原体のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2006 年、未公表
- 36 代謝物 DCIT-Acid の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2006 年、未公表
- 37 代謝物 Anthranilonitrile の細菌を用いる復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 住友化学株式会社、2006 年、未公表
- 38 「イソチアニル原体のラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験」におけるラット前胃細胞増殖性検討 : (株) DIMS 医科学研究所、2007 年、未公表
- 39 イソチアニル原体を 1 週間投与したラットにおける前胃細胞増殖性の検討試験 : (株) DIMS 医科学研究所、2007 年、未公表
- 40 イソチアニル投与ラットにおける肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞) についての検討試験—「原体のラットにおける発がん性試験」におけるラット肝臓の Glutathione S-transferase placental

form(GST-P)免疫染色評価試験－：住友化学 生物環境科学研究所、2007年、未公表

- 41 ラットにおける発生毒性追加試験(再現性及び回復性の確認)(GLP 対応)：Bayer Health Care AG (独)、2007年、未公表
- 42 ラットにおける哺育試験(1000 mg/kg での妊娠期間に対する影響)(GLP 対応)：Bayer HealthCare AG (独)、2007年、未公表
- 43 ラットにおける発生毒性追加試験(頭頂骨に対する影響の閾値決定)GLP 対応)：Bayer HealthCare AG (独)、2007年、未公表
- 44 食品健康影響評価について
(URL：http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-isothi_201007.pdf)
- 45 第257回食品安全委員会
(URL：<http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai257/index.html>)
- 46 第17回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会
(URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai17/index.html)
- 47 第48回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL：http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai48/index.html)
- 48 国民栄養の現状－平成10年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000年
- 49 国民栄養の現状－平成11年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001年
- 50 国民栄養の現状－平成12年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002年

イソチアニル (案)

1. 品目名：イソチアニル (Isotianil)

2. 用途：殺菌剤

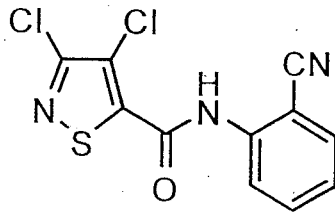
イソチアゾール系化合物である。植物自身が持ついもち病菌に対する防御機能を活性化することで作用すると考えられている。

3. 化学名：

3,4-dichloro-2'-cyano-1,2-thiazole-5-carboxanilide (IUPAC)

3,4-dichloro-*N*-(2-cyanophenyl)-5-isothiazolecarboxamide (CAS)

4. 構造式及び物性



分子式	$C_{11}H_5Cl_2N_3OS$
分子量	298.15
水溶解度	0.50 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 2.96 (25 \pm 1^\circ C)$

(メーカー提出資料より)

5. 適用病害虫の範囲及び使用方法

本薬の適用病害虫の範囲及び使用法は以下のとおり。

3.0%イソチアニル粒剤

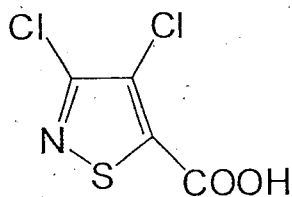
作物名	適用病害虫名	使用量	使用時期	本剤の使用回数	使用方法	イソチアニルを含む農薬の総使用回数
稲 (箱育苗)	白葉枯病	育苗箱 (30×60× 3.cm、使用 土壌約 5L) 1箱当り 50g	移植当日	1回	育苗箱の上 から均一に 散布する。	3回以内 (育苗土壌への 混和及び育苗箱 への処理は合計 1回以内、本田で は2回以内)
	は種時(覆土前) ～移植当日					
	いもち病	は種前		育苗箱の床 土又は覆土 に均一に混 和する。		
稲		1 kg/10a	移植直後～葉い もちの初発3日 前まで(但し、収 穫30日前まで)	2回以内	湛水散布	

6. 作物残留試験

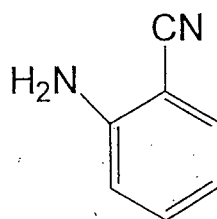
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ イソチアニル
- ・ 3,4-ジクロロイソチアゾール-5-カルボン酸 (以下、代謝物M1という。)
- ・ 2-アミノベンズニトリル (以下、代謝物M4という。)



(代謝物M1)



(代謝物M4)

② 分析法の概要

イソチアニル及び代謝物M1の分析法

試料をアセトニトリル及び水混液 (8:2, v/v) で抽出し、C₁₈ ミニカラムで精製後、高速液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) を用いて定量する。

代謝物M4の分析法

試料をアセトニトリル及び水混液（8:2、v/v）で抽出し、ジクロロメタンにて転溶後、シリカゲルミニカラムにて精製し、ガスクロマトグラフ・質量分析計（GC-MS）又は高感度窒素・リン検出器付きガスクロマトグラフ（GC-NPD）を用いて定量する。

以下、代謝物M1及びM4の定量限界及び残留量については、次の換算係数を用いてイソチアニルに換算した値を示す。

代謝物M1 : 1.51

代謝物M4 : 2.52

定量限界：イソチアニル：0.01 ppm（玄米）、0.05 ppm（稲わら）

代謝物M1：0.01 ppm（玄米）、0.05 ppm（稲わら）

代謝物M4：0.01 ppm（玄米）、0.03～0.04 ppm（稲わら）

(2) 作物残留試験結果

① 水稻

水稻（玄米）を用いた作物残留試験（2例）において、3%粒剤を1回育苗箱処理（50g/箱）及び、2回湛水散布（1kg/10a）したところ、散布後30～76日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

イソチアニル：0.08、<0.01 ppm

代謝物M1：<0.01、<0.01 ppm

代謝物M4：<0.01、<0.01 ppm

水稻（稲わら）を用いた作物残留試験（2例）において、3%粒剤を1回育苗箱処理（50g/箱）及び、2回湛水散布（1kg/10a）したところ、散布後30～76日の最大残留量^{注1)}は以下のとおりであった。

イソチアニル：0.81、0.84 ppm

代謝物M1：0.14、0.06 ppm

代謝物M4：<0.04、<0.04 ppm

なお、これらの試験結果の概要については、別紙1を参照。

注1) 最大残留量：当該農薬の申請の範囲内で最も多量に使い、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）を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。

（参考：平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における暴露評価の精密化に関する意見具申」）

7. ADI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、平成20年10月7日付厚生労働省発食安第1007001号により食品安全委員会あて意見を求めたイソチアニルに係わる食品健康影響評価について、以下のとおり評価された。

無毒性量：2.83 mg/kg 体重/day
(動物種) ラット
(投与方法) 混餌投与
(試験の種類) 慢性毒性試験
(期間) 1年間

安全係数：100

ADI：0.028 mg/kg 体重/day

8. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値は設定されていない。

9. 基準値案

(1) 残留の規制対象

イソチアニル本体

作物残留試験において、代謝物M1及びM4が測定されているが、いずれの代謝物も各試験区において定量限界未満であったことから、規制対象化合物としてはイソチアニル本体のみとすることとした。

なお、食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価においては、暴露評価対象物質としてイソチアニル（親化合物のみ）と設定されている。

(2) 基準値案

別添2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限まで又は作物残留試験成績等のデータから推定される量のイソチアニルが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量（理論最大1日摂取量（TMDI））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。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、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おこなった。

	TMD I / AD I (%) ^{注)}
国民平均	3.7
幼小児 (1~6 歳)	6.6
妊婦	2.7
高齢者 (65 歳以上)	3.7

注) TMD I 試算は、基準値案×摂取量の総和として計算している。

イソチアニル作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件				最大残留量 (ppm) 【イソチアニル/代謝物M1/代謝物M4】	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数		
水稲 (玄米)	2	3.0%粒剤	育苗箱処理(50g/箱) +1kg/10a 散布	1+2回	30, 45, 60, 76日	圃場A: 0.08/<0.01/<0.01	
					30, 45, 60, 75日	圃場B:<0.01/<0.01/<0.01	
水稲 (稲わら)	2	3.0%粒剤	育苗箱処理(50g/箱) +1kg/10a 散布	1+2回	30, 45, 60, 76日	圃場A: 0.81/0.14/<0.04	
					30, 45, 60, 75日	圃場B: 0.84**/0.06**/<0.04* (*3回, 30日、**3回, 45日)	

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。

(別紙3)

イソチアニル推定摂取量 (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	0.30	55.5	29.3	41.9	56.6
計		55.5	29.3	41.9	56.6
ADI比 (%)		3.7	6.6	2.7	3.7

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

(参考)

これまでの経緯

- 平成20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値設定依頼（新規；水稻）
- 平成20年10月 7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10月 9日 食品安全委員会（要請事項説明）
- 平成20年11月12日 第17回農薬専門調査会確認評価第二部会
- 平成21年 2月24日 第48回農薬専門調査会幹事会
- 平成21年 3月19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21年 4月30日 食品安全委員会（報告）
- 平成21年 4月30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評価について通知
- 平成21年 8月11日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成21年 8月21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
- 生方 公子 北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
- 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 元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 志賀 正和 元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 実践女子大学生生活科学部食生活科学科教授
- 松田 りえ子 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 青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
- 由田 克士 国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
- 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）

イソチアニル

食品名	残留基準値
米	DDM 0.3

農薬評価書
ボスカリド

(第3版)

2009年3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	4
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	4
○ 要約	7
I. 評価対象農薬の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 開発の経緯	8
II. 安全性に係る試験の概要	9
1. 動物体内運命試験	9
(1) 吸収	9
(2) 分布	9
(3) 代謝物同定・定量	11
(4) 排泄	13
2. 植物体内運命試験	14
(1) レタス	14
(2) ぶどう	14
(3) いんげんまめ	15
3. 土壌中運命試験	15
(1) 好氣的土壌中運命試験	15
(2) 嫌氣的土壌中運命試験	16
(3) 土壌表面光分解試験	16
(4) 土壌吸着試験	16
4. 水中運命試験	16
(1) 加水分解試験	16
(2) 水中光分解試験 (緩衝液、自然水)	17
(3) 水中光分解試験 (滅菌蒸留水及び自然水)	17
(4) 水中光分解試験 (自然条件下)	17
5. 土壌残留試験	18
6. 作物残留試験	18

7. 一般薬理試験	20
8. 急性毒性試験	21
(1) 急性毒性試験	21
(2) 急性神経毒性試験(ラット)	22
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性	22
10. 亜急性毒性試験	22
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	22
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)	23
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	24
(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	25
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	25
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	25
(2) 2年間慢性毒性試験(ラット)	26
(3) 2年間発がん性試験(ラット)	27
(4) 18カ月間発がん性試験(マウス)	28
12. 生殖発生毒性試験	29
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	29
(2) 発生毒性試験(ラット)	30
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	30
13. 遺伝毒性試験	31
14. その他の毒性試験	32
(1) ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験	32
(2) ラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験①	32
(3) ラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験②	33
(4) ラットを用いた免疫毒性試験	34
III. 食品健康影響評価	35
・別紙1: 代謝物/分解物略称	38
・別紙2: 検査値等略称	40
・別紙3: 作物残留試験成績(国内)	42
・別紙4: 作物残留試験成績(海外)	45
・参照	47

<審議の経緯>

—第1版関係—

- 2003年 11月 6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値設定依頼(新規:ぶどう、いちご及びトマト)
- 2003年 11月 17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1117002号)、関係書類の接受(参照1~52)
- 2003年 11月 27日 第21回食品安全委員会(要請事項説明)(参照53)
- 2003年 12月 24日 第4回農薬専門調査会(参照54)
- 2004年 3月 22日 追加資料受理(参照55)
- 2004年 4月 7日 第9回農薬専門調査会(参照56)
- 2004年 4月 15日 第41回食品安全委員会(報告)
- 2004年 4月 15日より5月 12日 国民からの御意見・情報の募集
- 2004年 5月 19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
- 2004年 5月 20日 第45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57)
- 2004年 12月 16日 残留農薬基準告示(参照58)
- 2005年 1月 17日 初回農薬登録

—第2版関係—

- 2005年 8月 12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値設定依頼(適用拡大:ピーマン、ミニトマト、温州みかん、小粒かんきつ等)
- 2005年 8月 23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0823001号)(参照59~62)
- 2005年 8月 26日 関係書類の接受
- 2005年 9月 1日 第109回食品安全委員会(要求事項説明)(参照63)
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照64)
- 2005年 12月 14日 第39回農薬専門調査会(参照65)
- 2006年 7月 18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追加要請(厚生労働省発食安第0718016号)
(参照66)
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会(要請事項説明)(参照67)
- 2006年 8月 28日 第2回農薬専門調査会幹事会(参照68)
- 2006年 9月 7日 第158回食品安全委員会(報告)
- 2006年 9月 7日より10月 6日 国民からの御意見・情報の募集
- 2006年 10月 23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

- 2006年 10月 26日 第165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 69）
- 2007年 2月 27日 残留農薬基準告示（参照 70）

－第3版関係－

- 2008年 10月 24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値設定依頼（適用拡大：ししとう、かき、うめ、すもも等）
- 2008年 12月 9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1209003号）、関係書類の接受（参照 71~73）
- 2008年 12月 11日 第266回食品安全委員会（要請事項説明）（参照 74）
- 2009年 2月 19日 インポートトレランス申請（セルリー及び大麦）
- 2009年 2月 24日 追加資料受理（参照 75）
- 2009年 2月 24日 第48回農薬専門調査会幹事会（参照 76）
- 2009年 3月 17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 3月 19日 第278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>

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田雅昭（委員長）	寺田雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉直子（委員長代理*）
小泉直子	小泉直子	長尾 拓
坂本元子	長尾 拓	野村一正
中村靖彦	野村一正	畑江敬子
本間清一	畑江敬子	廣瀬雅雄**
見上 彪	本間清一	本間清一

*：2007年2月1日から

**：2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2006年3月31日まで)

鈴木勝士（座長）	小澤正吾	出川雅邦
廣瀬雅雄（座長代理）	高木篤也	長尾哲二
石井康雄	武田明治	林 真
江馬 眞	津田修治*	平塚 明
太田敏博	津田洋幸	吉田 緑

* : 2005 年 10 月 1 日から

(2007 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄 (座長代理)	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至
太田敏博	中澤憲一	與語靖洋
大谷 浩	納屋聖人	吉田 緑
小澤正吾	成瀬一郎	若栗 忍
小林裕子	布柴達男	

(2008 年 3 月 31 日まで)

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳**
林 真 (座長代理*)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤憲一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎***	若栗 忍

* : 2007 年 4 月 11 日から

** : 2007 年 4 月 25 日から

*** : 2007 年 6 月 30 日まで

**** : 2007 年 7 月 1 日から

(2008 年 4 月 1 日から)

鈴木勝士 (座長)	佐々木有	根本信雄
-----------	------	------

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

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

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
松本清司
本間正充
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

要 約

アニリド系殺菌剤である「ボスカリド」(CAS No. 188425-85-6) について、各種試験成績等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(レタス、ぶどう及びいんげんまめ)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット及びマウス)、急性神経毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、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(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、ボスカリド投与による影響は、主に甲状腺及び肝臓に認められた。神経毒性、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。ラットを用いた発がん性試験において、甲状腺ろ胞細胞腺腫の増加傾向が認められたが、本所見には有意差が認められず、また、遺伝毒性試験がすべて陰性であったことから、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の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2年間慢性毒性試験の4.4 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0.044 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：ボスカリド

英名：boscalid (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：2-クロロ-*N*-(4'-クロロビフェニル-2-イル)ニコチンアミド

英名：2-chloro-*N*-(4'-chlorobiphenyl-2-yl)nicotinamide

CAS (No. 188425-85-6)

和名：2-クロロ-*N*-(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-3-
ピリジンカルボキシアミド

英名：2-chloro-*N*-(4'-chloro[1,1'-biphenyl]-2-yl)-3-
pyridinecarboxamide

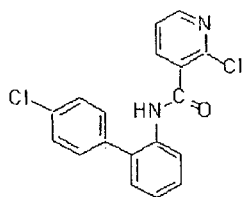
4. 分子式

C₁₈H₁₂Cl₂N₂O

5. 分子量

343.21

6. 構造式



7. 開発の経緯

ボスカリドはアニリド系殺菌剤であり、1992年にドイツのBASF社により発見された。ミトコンドリア内膜のコハク酸脱水素酵素系複合体の電子伝達を阻害することで灰色かび病、菌核病の生育に影響を示す。

我が国では2005年1月になす、きゅうり、りんご、なし等を対象に初めて登録されている。諸外国では米国、カナダ、韓国、ドイツ、英国等で登録されている。

今回、BASFアグロ株式会社より農薬取締法に基づく適用拡大申請（ししとう、かき、うめ、すもも等）がなされている他、セルリー及び大麦へのインポートトレランス申請がなされている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験（II. 1~4）は、ボスカリドのビフェニル基を ^{14}C で均一に標識したもの（[bip- ^{14}C]ボスカリド）及びピリジン環 3 位を ^{14}C で標識したもの（[pyr- ^{14}C]ボスカリド）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ボスカリドに換算した。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] より得られた胆汁、尿及びカーカス¹中排泄率の合計から求めた吸収率は、50 mg/kg 体重（以下、[1.]において「低用量」という。）投与群では約 56%、500 mg/kg 体重（以下、[1.]において「高用量」という。）投与群では 14~15%が吸収されたと考えられた。（参照 2）

②血中濃度推移

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[bip- ^{14}C]ボスカリドを低用量または高用量で単回経口投与し、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。

血漿中放射能は 8 時間後に最高濃度（ C_{\max} ）に達した。消失は緩やかで、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は α 相で約 7~9 時間、 β 相で約 20~42 時間であった。（参照 2）

表 1 血漿中放射能濃度推移

投与量 (mg/kg 体重)		50		500	
性別		雄	雌	雄	雌
T_{\max} (時間)		8	8	8	8
C_{\max} ($\mu\text{g/g}$)		1.54	1.58	4.46	3.77
$T_{1/2}$ (時間)	α 相	7.2	8.2	8.0	9.1
	β 相	41.7	30.1	20.2	27.4

(2) 分布

Wistar ラット（一群雌雄各 4 匹）に、[bip- ^{14}C]ボスカリドを低用量または高用量で単回経口投与、あるいは[pyr- ^{14}C]ボスカリドを高用量で単回経口投与し、体内分布試験が実施された。また、Wistar ラット（雌雄各 4 匹）に非標識体のボスカリドを高用量で 14 日間反復投与後、[bip- ^{14}C]ボスカリド

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）。

を高用量で単回経口投与し、反復投与による体内分布試験も合わせて実施された。

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。

組織中濃度は、標識位置の違いによる差はみられなかった。すべての投与群において、甲状腺、肝臓、骨髄等で比較的高い残留放射能が認められた。(参照 2)

表 2 主要組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与条件	性別	試験終了時*
[bip- ¹⁴ C] ボスカ リド	50 mg/kg 体重 (単回)	雄	甲状腺 (0.20)、肝臓 (0.13)、胃内容物 (0.08)、腎臓 (0.07)、骨髄 (0.06)、腸管内容物 (0.05)、肺 (0.04)、血球 (0.03)、副腎 (0.03)、腸管 (0.03)、皮膚 (0.03)、骨 (0.02)、胃 (0.02)、膵臓 (0.02)、脾臓 (0.02)、カーカス (0.02)、心臓 (0.01)、精巣 (0.01)、筋肉 (0.01)、脳 (0.01)、脂肪組織 (0.01)、血漿 (0.01)
		雌	甲状腺 (0.23)、胃内容物 (0.11)、肝臓 (0.10)、腸管内容物 (0.07)、腎臓 (0.06)、骨髄 (0.06)、肺 (0.05)、腸管 (0.04)、皮膚 (0.04)、副腎 (0.03)、血球 (0.02)、脾臓 (0.02)、卵巣 (0.02)、脂肪組織 (0.02)、膵臓 (0.02)、胃 (0.02)、カーカス (0.02)、子宮 (0.01)、筋肉 (0.01)、骨 (0.01)、心臓 (0.01)
	500 mg/kg 体重 (単回)	雄	甲状腺 (3.03)、骨髄 (2.09)、肝臓 (0.45)、副腎 (0.37)、腸管内容物 (0.36)、カーカス (0.35)、腎臓 (0.27)、胃内容物 (0.25)、肺 (0.18)、皮膚 (0.16)、血球 (0.14)、脾臓 (0.10)、脂肪組織 (0.10)、脳 (0.08)、骨 (0.08)、心臓 (0.07)、膵臓 (0.07)、胃 (0.07)、腸管 (0.07)、精巣 (0.04)、筋肉 (0.04)、血漿 (0.02)
		雌	甲状腺 (1.21)、骨髄 (0.92)、腎臓 (0.36)、肝臓 (0.30)、胃内容物 (0.24)、腸管内容物 (0.21)、副腎 (0.20)、カーカス (0.15)、脂肪組織 (0.14)、血球 (0.13)、肺 (0.13)、脾臓 (0.13)、腸管 (0.09)、皮膚 (0.09)、心臓 (0.08)、卵巣 (0.08)、骨 (0.08)、胃 (0.08)、子宮 (0.07)、膵臓 (0.07)、脳 (0.04)、筋肉 (0.03)、血漿 (0.01)
	500 mg/kg 体重 (反復)	雄	骨髄 (4.86)、胃内容物 (2.19)、腸管内容物 (1.49)、甲状腺 (1.46)、肝臓 (1.00)、カーカス (0.75)、血球 (0.68)、骨 (0.63)、腸管 (0.41)、腎臓 (0.38)、副腎 (0.38)、皮膚 (0.27)、肺 (0.25)、胃 (0.23)、脂肪組織 (0.22)、膵臓 (0.20)、脾臓 (0.15)、筋肉 (0.11)、心臓 (0.10)、脳 (0.06)、精巣 (0.05)、血漿 (0.04)
		雌	骨髄 (4.96)、甲状腺 (2.61)、カーカス (0.77)、骨 (0.69)、肝臓 (0.67)、腸管内容物 (0.55)、胃内容物 (0.49)、血球 (0.41)、副腎 (0.41)、腎臓 (0.36)、腸管 (0.34)、脂肪組織 (0.24)、肺 (0.24)、卵巣 (0.23)、皮膚 (0.23)、膵臓 (0.22)、胃 (0.19)、脾臓 (0.17)、子宮 (0.14)、心臓 (0.13)、筋肉 (0.11)、脳 (0.06)、血漿 (0.06)
[pyr- ¹⁴ C] ボスカ リド	500 mg/kg 体重 (単回)	雄	甲状腺 (1.65)、肝臓 (0.90)、骨髄 (0.66)、腸管内容物 (0.55)、胃内容物 (0.54)、腎臓 (0.50)、副腎 (0.28)、脳 (0.28)、腸管 (0.23)、肺 (0.23)、血球 (0.21)、胃 (0.21)、皮膚 (0.20)、脾臓 (0.18)、膵臓 (0.18)、カーカス (0.18)、心臓 (0.15)、脂肪組織 (0.15)、骨 (0.14)、筋肉 (0.11)、精巣 (0.07)、血漿 (0.05)

		雌	甲状腺 (1.48)、骨髓 (0.83)、肝臓 (0.47)、腎臓 (0.41)、胃内容物 (0.34)、副腎 (0.28)、腸管内容物 (0.21)、血球 (0.19)、膵臓 (0.17)、腸管 (0.17)、皮膚 (0.16)、カーカス (0.16)、肺 (0.15)、卵巣 (0.15)、脂肪組織 (0.15)、脾臓 (0.14)、骨 (0.14)、胃 (0.14)、心臓 (0.11)、子宮 (0.10)、筋肉 (0.09)、脳 (0.06)、血漿 (0.03)
--	--	---	---

* : 単回経口投与群では投与 168 時間後、反復投与群では投与 120 時間後

(3) 代謝物同定・定量

排泄試験 [1. (4)①] における投与後 48 時間の尿及び糞、胆汁中排泄試験 [1. (4)②] における投与後 48 時間の胆汁 (雄のみ)、体内分布試験 [1. (2)] における投与 8 時間後の肝臓、腎臓及び血漿を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の代謝物は表 3、肝臓及び腎臓中の代謝物は表 4 に示されている。

尿中からは、主要代謝物として B、C 等が親化合物より多く認められた。糞中からはいずれの投与群においても親化合物が最も多く認められ、他に B、G 等が認められた。胆汁中からは親化合物は認められず、主要代謝物として C、F 等が認められた。反復投与群では、いずれの試料においても単回投与群と同様な傾向が認められた。

肝臓及び腎臓中からは、いずれの投与群からも親化合物が認められ、肝臓中からは C、O、Q 等、腎臓中から C、B、F 等が認められたがいずれも微量であった。

血漿中からは親化合物、B、C、G 及び S が認められたが、いずれも 0.01% TAR 以下であった。

ボスカリドのラットにおける主要代謝経路は、ビフェニル基の水酸化またはグルタチオン抱合、あるいはピリジン環クロール基とグルタチオンのチオール基との置換であると推察された。(参照 2、3)

表 3 尿、糞及び胆汁中の代謝物 (%TAR)

標識体	投与条件	性別	試料	親化合物	代謝物
[bip- ¹⁴ C] ボスカリ ド	50 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	-	B (9.6)、C (3.0)、S (1.10)、K (0.57)、F (0.48)、N (0.18)、E (0.08)
			糞	41.0	B (21.8)、K (6.2)、G (4.9)、I (2.3)、Y (0.60)
			胆汁	-	C (19.3)、F (14.2)、B (1.7)、D (1.5)、V (1.3)、W (0.27)
		雌	尿	0.06	B (15.8)、C (4.3)、S (2.3)、F (0.59)、K (0.46)、N (0.25)、E (0.22)

標識体	投与条件	性別	試料	親化合物	代謝物
	500 mg/kg 体重 (単回)	雄	糞	30.5	B (19.0)、G (7.6)、Y (4.0)、K (3.8)、S (2.8)、 F (1.9)、I (0.53)
			尿	0.16	B (1.0)、C (0.69)、N (0.22)、G (0.16)、K (0.05)、F (0.03)、S (0.03)
			糞	80.4	G (7.0)、B (4.1)、I (1.3)、S (0.42)、Y (0.32)
			胆汁	-	C (4.8)、F (3.6)、V (0.41)、B (0.28)、D (0.21)、L/M (0.10)、W (0.09)
		雌	尿	0.04	C (2.4)、B (1.5)、S (0.18)、K (0.10)、N (0.08)、F (0.07)、E (0.04)
			糞	68.3	B (5.5)、G (3.0)、Y (1.4)、S (0.63)、I (0.58)、 N (0.20)
[pyr- ¹⁴ C] ボスカリ ド	500 mg/kg 体重 (単回)	雄	尿	0.07	B (2.9)、N (0.48)、J (0.34)、K (0.26)、F (0.17)、R (0.10)、C (0.08)、S (0.04)、E (0.01)
			糞	72.9	G (7.6)、B (4.8)、Y (0.46)
		雌	尿	0.02	C (1.6)、B (0.94)、S (0.26)、E (0.01)、F (0.03)、J (0.04)、K (0.06)、N (0.05)、R (0.07)、
			糞	70.2	B (4.4)、G (3.8)、Y (0.25)
[bip- ¹⁴ C] ボスカリ ド	500 mg/kg 体重 (反復)	雄	尿	0.11	B (1.3)、N (0.26)、C (0.22)、K (0.14)、J (0.06)、F (0.04)、S (0.02)
			糞	85.2	G (2.6)、B (2.5)、I (0.14)、Y (0.14)
		雌	尿	0.05	B (1.9)、C (1.0)、S (0.26)、F (0.08)、D (0.07)、K (0.04)、E (0.02)
			糞	75.8	B (12.6)、G (1.41)、K (0.51)

- : 検出されず。

表4 肝臓及び腎臓中の代謝物 (%TAR)

標識体	投与量 (mg/kg 体重)	性別	試料	親化合物	代謝物
[pyr- ¹⁴ C] ボスカリ ド	50	雄	肝臓	0.02	C (0.29)、Q (0.24)、O (0.14)、B (0.13)、 P (0.10)、G (0.05)、N (0.03)、F (0.02)
			腎臓	0.01	C (0.03)、B (0.01)、F (<0.01)、G (<0.01)、 N (<0.01)、R (<0.01)
		雌	肝臓	0.03	C (0.38)、O (0.26)、Q (0.14)、B (0.09)、 G (0.05)、P (0.05)、F (0.04)

500	雄	腎臓	0.03	F (0.06)、C (0.02)、S (0.02)、B (0.01)、G (<0.01)
		肝臓	0.01	C (0.22)、O (0.16)、Q (0.05)、B (0.03)、G (0.03)、R (0.03)、F (0.02)、R (<0.01)
	腎臓	0.01	C (0.01)、B (<0.01)、F (<0.01)、G (<0.01)、T (<0.01)	
	雌	肝臓	0.01	C (0.20)、O (0.15)、P (0.10)、R (0.05)、G (0.04)、B (0.03)、F (0.01)
		腎臓	0.02	F (0.06)、C (0.01)、B (<0.01)、G (<0.01)、S (<0.01)

(4) 排泄

①尿及び糞中排泄

Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[bip-¹⁴C]ボスカリドを低用量または高用量で単回経口投与、あるいは[pyr-¹⁴C]ボスカリドを高用量で単回経口投与し、排泄試験が実施された。また、Wistar ラット (雌雄各 4 匹) に非標識体のボスカリドを高用量で 14 日間反復投与後、[bip-¹⁴C]ボスカリドを高用量で単回経口投与し、反復投与による排泄試験も合わせて実施された。尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与群においても排泄経路に性差は認められなかったが、低用量群での尿中排泄率が高用量群よりやや高くなる傾向が認められた。14 日間の反復投与による前処理は、排泄経路及び速度に大きな影響を与えなかった。(参照 2)

表 5 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

標識体	投与条件	[bip- ¹⁴ C]ボスカリド						[pyr- ¹⁴ C]ボスカリド	
		50 mg/kg 体重 (単回)		500 mg/kg 体重 (単回)		500 mg/kg 体重 (反復)		500 mg/kg 体重 (単回)	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与後 24 時間	尿	13.4	13.3	1.8	2.4	1.6	2.6	2.9	2.6
	糞	71.9	64.6	86.0	83.8	78.0	88.5	72.3	87.7
試験終了時*	尿	16.4	15.7	2.7	2.9	2.6	4.0	5.2	3.8
	糞	84.9	79.3	90.7	97.4	94.9	98.5	89.6	92.2

*: 単回経口投与群では投与後 168 時間、反復投与群では投与後 120 時間

②胆汁中排泄

胆管カニューレを装着した Wistar ラット (一群雌雄各 4 匹) に、[bip-¹⁴C]

ボスカリドを低用量または高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 時間の胆汁、尿及びカーカス中排泄率は表 6 に示されている。

胆汁中へは投与後 48 時間までに低用量群で総投与放射能 (TAR) の約 39~40%、高用量群で 11~12%TAR が排泄された。(参照 2)

表 6 投与後 48 時間の胆汁、尿及びカーカス中排泄率 (%TAR)

投与量	50 mg/kg 体重		500 mg/kg 体重	
	雄	雌	雄	雌
胆汁	39.3	39.9	10.7	11.9
尿	16.4	15.7	2.7	2.9
カーカス	0.04	0.04	0.04	0.02
推定吸収率	55.7	55.7	13.5	14.8

2. 植物体内運命試験

(1) レタス

2 葉期のレタス (品種 : Nadine) の苗をポットに移植し、[bip-¹⁴C]ボスカリドまたは[pyr-¹⁴C]ボスカリドを、移植 8、22 及び 36 日後に 1 回あたり 700 g ai/ha で計 3 回茎葉散布し、植物体内運命試験が実施された。最終散布 18 日後に茎葉部が採取された。

採取された茎葉部の総残留放射能濃度は 17.5~17.6 mg/kg であり、抽出された放射性物質はほぼすべてが親化合物であった。

ボスカリドはレタスにおいてほとんど代謝されないことが推察された。(参照 5)

(2) ぶどう

ぶどう (品種 : Mueller-Thurgau) に[bip-¹⁴C]ボスカリドまたは[pyr-¹⁴C]ボスカリドを、800 g ai/ha で計 3 回茎葉散布 (初回散布 13 及び 54 日後) し、植物体内運命試験が実施された。最終散布 45 日後に果房及び茎葉部が採取された。

採取された果実、果柄及び葉部の総残留放射能濃度は 1.18~2.07、12.4~19.6 及び 43.7~63.4 mg/kg であり、このうち親化合物は果実、果柄及び葉部で総残留放射能 (TRR) の 92.2~92.7、96.4~97.6 及び 95.6~96.1% 検出された。

ボスカリドはぶどうにおいてほとんど代謝されないことが推察された。(参照 6)

(3) いんげんまめ

開花始期のいんげんまめ(品種:Hild's Maxi)に[bip-¹⁴C]ボスカリドまたは[pyr-¹⁴C]ボスカリドを500 g ai/haで茎葉散布し、その後8~10日間隔で2回散布し、植物体内運命試験が実施された。最終散布14~15日後(未成熟期)及び51~53日後(成熟期)の子実、さや及び茎葉部が採取された。

未成熟期の子実、さや及び茎葉部の総残留放射能濃度は0.067~0.198、0.108~0.903及び17.0~66.2 mg/kg、成熟期では0.126~0.205、1.37~6.12及び93.8~127 mg/kgであった。このうち、親化合物は未成熟期の子実、さや及び茎葉部で64.9~87.5、87.0~96.7及び98.4~98.6%TRR、成熟期で36.9~72.0、79.7~94.5及び93.6~95.1%TRR検出された。同定された代謝物は、[pyr-¹⁴C]ボスカリド処理群では、Qが未成熟期の子実及びさやから10.0及び2.2%TRR、成熟期の子実及びさやで1.7及び1.1%TRR、[bip-¹⁴C]ボスカリド処理群でUが成熟期の茎葉部で0.50%TRR検出された。

ボスカリドのいんげんまめ中における主要代謝経路は、アミド結合の開裂であると考えられた。また、ビフェニル基が水酸化した想定代謝物が推察され、さらには想定代謝物の抱合化が推察された。(参照7)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的土壌中運命試験

[bip-¹⁴C]ボスカリドまたは[pyr-¹⁴C]ボスカリドを砂質壤土(ドイツ)にそれぞれ0.99または1.02 mg/kgとなるように添加し、20℃、暗所で、364日間インキュベーションして、好氣的土壌中運命試験が実施された。

[bip-¹⁴C]ボスカリド処理土壌では、非抽出性放射能は試験開始266日後で総処理放射能(TAR)の62.7%に達し、364日後には60.0%TARとなった。¹⁴CO₂の発生量は、累積で15.5%TARであった。[pyr-¹⁴C]ボスカリド処理土壌では、非抽出性放射能は364日後に50.1%TARに達し、¹⁴CO₂は累積で25.4%TARであった。

抽出性残留放射能は経時的に減少し、364日後では17.8~18.4%TARであった。このうち、ボスカリドは16.7~17.3%TAR、分解物のうちS及びTが0.1~0.2%TAR及び0.1%TAR以下検出された。ボスカリドの推定半減期、90%分解期間はそれぞれ108及び360日であった。

ボスカリドは好氣的土壌中で緩やかな分解を受け、主要分解経路はピリジン環の水酸化(T)またはピリジン環のクロール基の水酸化(S)であると考えられた。(参照8)

(2) 嫌氣的土壤中運命試験

[bip-¹⁴C]ボスカリドまたは[pyr-¹⁴C]ボスカリドを、水深 1~2 mm (乾土あたり 0.41 mL/g) となるように蒸留水を加えたドイツ土壤 (砂質壤土: 約 100 g) に[bip-¹⁴C]ボスカリド処理群では 1 または 30 mg ai/kg、[pyr-¹⁴C]ボスカリド処理群では 1 mg ai/kg となるように添加し、20°C、暗所で 120 日間インキュベートする嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

1 mg ai/kg 処理群の抽出性残留放射能は経時的に減少し、試験終了時には 73.9~84.2% TAR となった。このうち、ボスカリドは 73.6~77.0% TAR、同定された分解物として、[pyr-¹⁴C]ボスカリド処理群では Q が 6.7% TAR、[bip-¹⁴C]ボスカリドの 30 mg/kg 処理群では H、S、T 等が認められた。¹⁴CO₂ は試験終了時に 0.1~0.4% TAR 認められた。ボスカリドの嫌氣的土壤中条件下における推定半減期は 261~345 日であった。

ボスカリドは嫌氣的土壤中であまり分解を受けず、主要分解経路はビフェニル環部分とピリジン環部分のアミド結合の開裂であると考えられた。また、わずかながら、ピリジン環の水酸化 (T)、ピリジン環のクロール基の置換 (H) または水酸化 (S) が起こると考えられた。(参照 9)

(3) 土壤表面光分解試験

[pyr-¹⁴C]ボスカリドを最大容水量の 40% に水分を調整したドイツ土壤 (砂質壤土) に乾土あたり 4.6 µg ai/g となるように添加し、22±1°C で 15 日間キセノン光 (光強度: 3 mW/cm²、測定波長: 290 nm) を照射する土壤表面光分解試験が実施された。

ボスカリドの土壤表面における光分解性は緩やかで、試験終了時に親化合物は 90.6% TAR、¹⁴CO₂ は 0.2% TAR 認められた。推定半減期は 135 日で、暗条件下での分解は認められなかった。(参照 11)

(4) 土壤吸着試験

4 種類の国内土壤 [埴壤土 (和歌山及び高知)、壤土 (北海道) 及び砂土 (宮崎)] を用いて土壤吸着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K_{ads} は 15.5~37.2、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は 672~1,760 であった。(参照 12)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

[bip-¹⁴C]ボスカリドを pH 4/5 (pH 4: 50°C、pH 5: 25°C、いずれもクエン酸)、pH 7 (リン酸) 及び pH 9 (ホウ酸) の各緩衝液に濃度 3 mg/L になるように添加した後、50°C で 5 日間または 25°C で 30 日間それぞれインキュベーションする加水分解試験が実施された。

試験終了時の各緩衝液中の残留放射能は、50℃の条件下では100~101%TAR、25℃の条件下では99.4~99.5%TARであった。ボスカリドは試験条件下では安定で、ほとんど加水分解されなかったことから、推定半減期は算出されなかった。(参照 13)

(2) 水中光分解試験 (緩衝液、自然水)

pH 5 の滅菌緩衝液 (酢酸) 及び非滅菌自然水 (池水、ドイツ、pH 8.1) に [pyr-¹⁴C]ボスカリドをそれぞれ約 3 及び 2.33 mg/L となるように添加し、22±1℃で 15 及び 8 日間、キセノン光 (光強度: 3 mW/cm²、測定波長: 315~400 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

試験終了時の各緩衝液中での残留放射能は、滅菌緩衝液中では 94.4%TAR、非滅菌自然水中では 94.4%TAR であった。ボスカリドは試験条件下では安定で、ほとんど水中光分解されなかったことから、推定半減期は算出されなかった。(参照 14、15)

(3) 水中光分解試験 (滅菌蒸留水及び自然水)

滅菌蒸留水及び自然水 (河川水、神奈川、pH 6.62) に非標識ボスカリドを約 1 mg/L となるように添加し、24.6~24.8 及び 24.9~26.6℃で 120 時間キセノン光 (光強度 滅菌蒸留水: 609 W/m²、滅菌自然水: 612 W/m²、測定波長: 290~800 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

試験終了時の各緩衝液中での残留放射能濃度は、滅菌蒸留水中では 0.996 mg/L、滅菌自然水中では 0.944 mg/L であった。ボスカリドは試験条件下では安定で、ほとんど水中光分解されなかったため、推定半減期は算出されなかった。(参照 16)

(4) 水中光分解試験 (自然条件下)

底質相共存下の非滅菌自然水 (池水、ドイツ、pH 8.8) に [bip-¹⁴C]ボスカリドを 700 g ai/ha (試験系として 230 µg ai/L) となるように添加し、自然光暴露下で 120 日間インキュベートする水中光分解試験が実施された。

水相中放射能濃度は経時的に減少し、120 日後には 22.0%TAR となった。一方、底質相中放射能濃度は 103 日後に 80.3%TAR で最大となり、120 日後には 51.2%TAR に減少した。物質収支損失は 120 日後に 26.8%TAR であり、主に ¹⁴CO₂ の生成によるものと考えられた。

抽出された放射性物質のうち、120 日後にはボスカリドが水相及び底質相で 19.2 及び 26.5%TAR、同定された分解物は水相中で W が最大 9.42%TAR 検出された。

ボスカリドの水中光分解経路として、W 及び未知分解物への分解、無機化等が起こると考えられた。(参照 17)

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽埴土（茨城）、砂丘未熟土・砂土（宮崎）及び洪積土・埴土（石川）を用いた土壌残留試験が実施された。結果は表 7 に示されている。（参照 20）

表 7 土壌残留試験成績

試験	土壌	濃度*	推定半減期（日）	
			ボスカリド	
容器内試験	火山灰土・軽埴土	1.40 mg/kg	約 270	
	砂丘未熟土・砂土		約 170	
	火山灰土・軽埴土	2.80 mg/kg	約 285	
	洪積土・埴土		約 160	
圃場試験	火山灰土・軽埴土	1.41 kg ai/ha	約 30	
	砂丘未熟土・砂土		約 110	

*：容器試験で純品、圃場試験で 50%ドライフロアブル剤を使用。

6. 作物残留試験

野菜、果実及び豆類を用いて、ボスカリドを分析対象化合物とした作物残留試験が実施された。

国内での適用作物については別紙3に、今回インポートトレランス申請されている作物（セルリー及び大麦）については別紙4に示されている。国内で栽培される農産物の最高値は、温州みかんの果皮を除くと最終散布14日後に収穫した非結球レタス（サラダ菜）の9.98 mg/kgであった。

海外で栽培されている農産物の最高値は、最終散布日に収穫したセルリーの19.65 mg/kgであった。（参照19、20、60、61、72、75）

別紙 3 の作物残留試験の分析値に基づき、食品から摂取されるボスカリドの推定摂取量は表 8 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ボスカリドが最大の残留を示す使用条件で、すべての適用作物に使用され、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 8 食品中より摂取されるボスカリドの推定摂取量（ $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ ）

作物名	残留値 (ppm)	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
小豆	0.123	1.4	0.50	0.5	0.18	0.1	0.04	2.7	0.97
いんげん	0.36								

キャベツ	0.64	22.8	14.59	9.8	6.27	22.9	14.66	19.9	12.74
レタス	0.91	6.1	5.55	2.5	2.28	6.4	5.82	4.2	3.82
たまねぎ	0.02	30.3	0.61	18.5	0.37	33.1	0.66	22.6	0.45
トマト	0.84	24.3	52.2	16.9	36.3	24.5	52.7	18.9	40.6
ミニトマト	2.15								
ピーマン	2.54	4.4	11.18	2.0	5.08	1.9	4.83	3.7	9.40
なす	0.69	4.0	2.76	0.9	0.62	3.3	2.28	5.7	3.93
きゅうり	1.25	16.3	20.38	8.2	10.25	10.1	12.63	16.6	20.75
すいか	0.02	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00	0.1	0.00
メロン	0.01	0.4	0.00	0.3	0.00	0.1	0.00	0.3	0.00
ミカン	0.14	41.6	5.82	35.4	4.96	45.8	6.41	42.6	5.96
夏みかん	2.81	0.1	0.28	0.1	0.28	0.1	0.28	0.1	0.28
小粒かんきつ	2.52	0.4	1.01	0.1	0.25	0.1	0.25	0.6	1.51
りんご	0.40	35.3	14.12	36.2	14.48	30.0	12.00	35.6	14.24
なし	0.45	5.1	2.30	4.4	1.98	5.3	2.39	5.1	2.30
もも	0.02	0.5	0.01	0.7	0.01	4.0	0.08	0.1	0.00
ネクタリン	0.58	0.1	0.06	0.1	0.06	0.1	0.06	0.1	0.06
おうとう	0.84	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08	0.1	0.08
いちご	4.28	0.3	1.28	0.4	1.71	0.1	0.4	0.3	1.28
ぶどう	3.86	5.8	22.39	4.4	16.98	1.6	6.18	3.8	14.67
かき	0.19	31.4	5.97	8	1.52	21.5	4.09	49.6	9.42
うめ	1.05	3.9	4.10	5.9	6.20	1.4	1.47	1.7	1.79
かぼちゃ	0.29	9.4	2.73	5.8	1.68	6.9	2.00	11.5	3.34
非結球レタス (サラダ菜)	9.98	6.1	60.9	2.5	25.0	6.4	63.9	4.2	41.9
非結球レタス (リーフレタス)									
にんじん	0.13	24.6	3.20	16.3	2.12	25.1	3.26	22.3	2.90
ししとう	6.65	0.2	1.33	0.1	0.67	0.1	0.67	0.3	2.00
さやえんどう (さや：花梗 を除く)	1.55	0.6	0.93	0.2	0.31	0.7	1.09	0.6	0.93
くきちしゃ	0.72	0.4	0.29	0.1	0.07	0.5	0.36	0.7	0.50
だいず (乾燥子実)	0.27	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03	0.1	0.03
合計			234.53		139.68		198.56		195.90

注)・残留値は、申請されている使用時期・回数のうち最大の残留を示す各試験区の平均残留値を用いた。

- ・「ff」：平成 10~12 年の国民栄養調査（参照 77~79）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ボスカリドの推定摂取量（ μg /人/日）
- ・小豆及びいんげんの農産物摂取量はまとめて算出されているため、残留値の高いいんげんの値を用

いた。

- ・トマトの値は、トマト及びミニトマトのうち残留値の高いミニトマトの値を用いた。
- ・非結球レタスの値は、サラダ菜及びリーフレタスのうち残留値の高いサラダ菜の値を用いた。
- ・すもものデータはすべて定量限界未満であったため、摂取量の計算に含めていない。

7. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表9に示されている。(参照21)

表9 一般薬理試験

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)	ICR マウス	雌雄各 3 匹	0、320、800、 2,000、5,000 (腹腔内)	320	800	800 mg/kg 体重以上投与群で自発運動量低下。
	状態	SD ラット	雄 5 匹	0、2,000、 5,000 (経口)	5,000	-	影響なし
	ヘキサフルオール 睡眠	ICR マウス	雄 8 匹	0、128、320、 800、2,000、 5,000 (腹腔内)	128	320	320 mg/kg 体重以上投与群で睡眠時間延長。
	体温	SD ラット	雄 5 匹	0、2,000、 5,000 (経口)	5,000	-	影響なし
循環器系	血圧、 心拍数	SD ラット	雄 5 匹	0、2,000、 5,000 (経口)	5,000	-	影響なし
自律神経系	瞳孔径	SD ラット	雄 5 匹	0、2,000、 5,000 (経口)	5,000	-	影響なし
消化器	炭末輸送 能	ICR マウス	雄 5 匹	0、128、320、 800、2,000、 5,000 (腹腔内)	5,000	-	影響なし
骨格筋	握力	SD ラット	雄 5 匹	0、2,000、 5,000 (経口)	5,000	-	影響なし

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
腎臓 尿量、尿中 電解質濃 度、排泄量、 浸透圧、 pH、潜血、 たんぱく 質、ケトン 体、グルコ ース量	SD ラット	雄 5 匹	0、2,000、 5,000 (経口)	5,000	-	影響なし

- : 最小作用量は設定できなかった。

8. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

ボスカリド（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 10 に示されている。（参照 22~25）

表 10 急性毒性試験概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
		雄	雌	
経口	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	一般状態の悪化、呼吸困難等 死亡例なし
経口	ICR マウス 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
経皮	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
吸入 (全身)	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		一般状態の悪化 死亡例なし
		>6.7	>6.7	

ボスカリドの代謝物 S を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 11 に示されている。（参照 26）

表 11 急性毒性試験概要

検体	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		症状
			雄	雌	
代謝物 S	経口	Wistar ラット 雌雄各 3 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし

(2) 急性神経毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた単回強制経口 (原体: 0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重) 投与による急性神経毒性試験が実施された。

2,000 mg/kg 体重投与群の雌で立毛が認められた。

本試験における一般毒性の無毒性量は、雄で本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重、雌で 1,000 mg/kg 体重、神経毒性の無毒性量は、雌雄で本試験の最高用量 2,000 mg/kg 体重であると考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照 27)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性

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。眼刺激性及び皮膚刺激性は認められなかった。(参照 28、29)

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法) が実施された。皮膚感作性は認められなかった。(参照 30)

10. 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、100、500、2,000、5,000 及び 15,000 ppm: 平均検体摂取量は表 12 参照) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 12 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	34	137	347	1,060
	雌	8	40	159	395	1,230

各投与群で認められた毒性所見は表 13 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 以上投与群の雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等、5,000 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 500 ppm (34 mg/kg 体重/日)、雌で 2,000 ppm (159 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 31)

表 13 90 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ TG 減少 ・ 肝絶対重量増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量²増加 ・ 脾絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ PT 短縮 ・ TP、Glob 及び T. Chol 増加
5,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大 ・ カルシウム、TP 及び Alb 増加 ・ 副腎絶対及び比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大 ・ GGT 増加 ・ 甲状腺絶対及び比重量増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ GGT 増加 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大 ・ 甲状腺ろ胞上皮細胞び慢性過形成 	2,000 ppm 以下毒性所見なし
500 ppm 以下	毒性所見なし	

(2) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

C57BL/6 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、150、1,000、4,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 14 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 14 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29	197	788	1,520
	雌	42	277	1,180	2,210

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、1,000 ppm 以上投与群の雄及び 4,000 ppm 以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 150 ppm (29 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (277 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 32)

² 体重比重量を比重量という（以下同じ）。

表 15 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
8,000 ppm		・ TG 減少
4,000 ppm 以上	・ TP、Alb 及び Glob 減少 ・ 肝細胞脂肪化	・ ALT 上昇 ・ 肝絶対及び比重量増加
1,000 ppm 以上	・ 肝絶対及び比重量増加	1,000 ppm 以下毒性所見なし
150 ppm	毒性所見なし	

(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（原体：0、250、2,500 及び 25,000 ppm：平均検体摂取量は表 16 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 16 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	2,500 ppm	25,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.6	78.1	729
	雌	8.1	81.7	825

各投与群で認められた毒性所見は表 17 に示されている。

本試験において 2,500 ppm 以上投与群の雌雄で淡褐色便、軟便等が認められたことから、無毒性量は雌雄で 250 ppm（雄：7.6 mg/kg 体重/日、雌：8.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 33）

表 17 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
25,000 ppm	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ ALP 増加、カルシウム増加及び 血中塩素減少 ・ 肝比重量増加、腎比重量減少	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ RBC 及び Hb 減少 ・ APTT 延長 ・ 甲状腺比重量増加
2,500 ppm 以上	・ 肝絶対重量増加 ・ 淡褐色便、軟便 ・ TG 及び PLT 増加	・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 淡褐色便、軟便 ・ TG 増加 ・ ALP 増加
250 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、150、1,500 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 18 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 18 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		150 ppm	1,500 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	10.5	103	1,050
	雌	12.7	125	1,270

本試験において、投与に関連した毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は雌雄で本試験の最高用量 15,000 ppm（雄：1,050 mg/kg 体重/日、雌：1,270 mg/kg 体重/日）であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 34）

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 5 匹）を用いた混餌（原体：0、200、800、2,000 及び 20,000 ppm：平均検体摂取量は表 19 参照）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 19 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	800 ppm	2,000 ppm	20,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.5	21.8	57.4	544
	雌	5.8	22.1	58.3	593

各投与群で認められた毒性所見は表 20 に示されている。

本試験において、2,000 ppm 投与群の雄で甲状腺比重量増加等、雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄で 800 ppm（雄：21.8 mg/kg 体重/日、雌：22.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 35）

表 20 1年間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
20,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・淡褐色軟便 ・血中クロール減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・淡褐色軟便 ・血中クロール減少 ・ALP 増加及び ALT 減少 ・TP、Glob 及び T. Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・TG 増加及び ALP 増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制
800 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた混餌（原体：0、100、500、2,500 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 21 参照）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

表 21 2年間慢性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.4	21.9	110
	雌	5.9	30.0	150

各投与群で認められた毒性所見は表 22 で認められている。

本試験において、500 ppm 投与群の雄で GGT 増加、雌で T. Chol 増加等が認められたので、無毒性量は雌雄で 100 ppm（雄：4.4 mg/kg 体重/日、雌：5.9 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 36、55）

（小葉中心性肝細胞肥大及び好酸性肝細胞小増殖巣の発生機序に関しては [14. (1)] を参照）

表 22 2年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・TP 及び Glob 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大及び限局性ろ胞細胞過形成 ・Alb 及び T. Chol 増加 ・甲状腺絶対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・TP 及び Glob 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大及び限局性ろ胞細胞過形成 ・Ht、MCV 及び MCH 減少 ・GGT 増加

	・好酸性肝細胞小増殖巣	・肝比重量増加
500 ppm 以上	・GGT 増加	・T. Chol 増加、PT 時間短縮
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 2年間発がん性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、500、2,500 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 23 参照) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 23 2 年間発がん性試験 (ラット) の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	500 ppm	2,500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	4.6	23.0	116
	雌	6.0	29.7	156

各投与群で認められた毒性所見は表 24 に、甲状腺ろ胞細胞で認められた病変は表 25 に示されている。

腫瘍性病変において、2,500 ppm 投与群の雌雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の増加傾向、雄で甲状腺ろ胞細胞の限局性過形成及びび慢性肥大の増加が認められた。本試験における甲状腺への影響は、[14. (2)] で実施された試験結果より、ボスカリド投与により肝薬物代謝酵素が誘導され、T₄ をグルクロン酸抱合して排出することにより、血中 T₄ 濃度が減少するため、下垂体 - 甲状腺のネガティブフィードバック機構を介して TSH 濃度が増加し、TSH 濃度が増加し続ける用量で甲状腺が慢性的に暴露されることが原因であると考えられた。

本試験において、500 ppm 以上投与群の雄で好酸性肝細胞小増殖巣等、2,500 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (4.6 mg/kg 体重/日)、雌で 500 ppm (29.7 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 37、55)

(小葉中心性肝細胞肥大及び好酸性肝細胞小増殖巣の発生機序に関しては [14. (1)]、甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生機序に関しては [14. (2)] 及び [14. (3)] を参照)

表 24 2年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大 ・甲状腺限局性ろ胞細胞過形成、甲状腺比重量増加 ・甲状腺ろ胞細胞腺腫増加傾向 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大 ・甲状腺ろ胞細胞腺腫増加傾向
500 ppm 以上	・好酸性肝細胞小増殖巣	500 ppm 以下毒性所見なし
100 ppm	毒性所見なし	

表 25 甲状腺ろ胞細胞で認められた病変

性別	雄					雌				
	0	100	500	2,500	背景データ	0	100	500	2,500	背景データ
ろ胞細胞腺腫	0/50	0/50	1/50	4/50	平均 1.0% (範囲 0~6%)	0/50	1/50	0/50	3/50	平均 0.7% (範囲 0~10%)
ろ胞細胞腺癌	1/50	0/50	0/50	0/50	平均 0.6% (範囲 0~12%)	0/50	0/50	0/50	0/50	平均 0.8% (範囲 0~10%)
び慢性ろ胞細胞肥大	2/50	5/50	6/50	↑ 22/50		2/50	0/50	0/50	4/50	
限局性ろ胞細胞過形成	1/50	1/50	1/50	↑ 9/50		2/50	2/50	1/50	7/50	

↑ ↓ : p<0.01 (Fisher の直接確立計算法)

(4) 18カ月間発がん性試験（マウス）

C57BL/6 マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、80、400、2,000 及び 8,000 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

表 26 18カ月間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		80 ppm	400 ppm	2,000 ppm	8,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	13	65	331	1,350
	雌	18	90	443	1,800

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

本試験において、400 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、2,000 ppm 投与群の雌で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雄で 80

ppm (13 mg/kg 体重/日)、雌で 400 ppm (90 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 38、55)

表 27 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
8,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉周辺性肝細胞肥大 ・副腎皮質の限局性萎縮の減少 ・肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝卵円形細胞増殖
2,000 ppm 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉周辺性肝細胞肥大
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 	400 ppm 以下毒性所見なし
80 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)

Wistar ラット (一群雌雄各 25 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、1,000 及び 10,000 ppm : 平均検体摂取量は表 28 参照) 投与による 2 世代繁殖試験を実施した。

表 28 2 世代繁殖試験 (ラット) における平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
P 世代	雄	10.1	101	1,040
	雌	10.7	107	1,060
F ₁ 世代	雄	12.3	124	1,300
	雌	12.5	125	1,300

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の親動物及び 100 ppm 以上投与群の児動物で認められた脾及び胸腺重量減少は、脾臓及び胸腺に肉眼的及び病理組織学的異常が認められなかったこと、免疫毒性試験 [14. (4)] において免疫系への影響が認められなかったことから、本変化は偶発的または体重低下に基づく二次的な影響であり、投与による直接的な影響ではないと考えられた。

本試験において、親動物では、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が、児動物では、1,000 ppm 以上投与群の雄で低体重、10,000 ppm 投与群の雌で生存率低下等が認められたので、無毒性量は親動物の雌雄で 100 ppm (P 雄 : 10.1 mg/kg 体重/日、P 雌 : 10.7 mg/kg 体重/日、F₁ 雄 : 12.3

mg/kg 体重/日、F₁ 雌：12.5 mg/kg 体重/日)、児動物の雄で 100 ppm (F₁ 雄：12.3 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (F₁ 雌：125 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 39)
(免疫毒性試験に関しては[14. (4)]を参照)

表 29 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	10,000 ppm		・肝絶対及び比重量増加	・肝絶対及び比重量増加 ・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞脂肪変性	・肝絶対及び比重量増加
	1,000 ppm 以上	・小葉中心性肝細胞肥大	・小葉中心性肝細胞肥大	・小葉中心性肝細胞肥大	・小葉中心性肝細胞肥大
	100 ppm	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	10,000 ppm	・低体重	・低体重	・生存率低下	・低体重 ・生存率低下
	1,000 ppm 以上	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	1,000 ppm 以下 毒性所見なし	・低体重	1,000 ppm 以下 毒性所見なし
	100 ppm			毒性所見なし	

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、0.5%ヒドロキシエチルセルロース水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物、胎児ともに投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物及び胎児で本試験の最高用量 1,000 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 40)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ヒマラヤンウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 7~28 日に強制経口 (原体：0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日、0.5%ヒドロキシエチルセルロース水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 1,000 mg/kg 体重投与群で早産、体重増加抑制及び摂餌量減少、300 mg/kg 体重以上投与群で流産が認められ、胎児では投与に関連した毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 100

mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,000 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 41)

13. 遺伝毒性試験

ボスカリドの細菌を用いた復帰突然変異試験、ラット肝初代培養細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験及び遺伝子突然変異試験、マウスを用いた小核試験が実施された。結果は表 30 に示されている。試験結果はすべて陰性であったので、ボスカリドには遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 42、44~46)

表 30 遺伝毒性試験結果概要 (原体)

試験	対象	投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2uvrA 株)	20~5,500 µg/プレート (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	1~50 µg/mL	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞 (V79)	20~500 µg/mL (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 (CHO)	3~500 µg/mL (-S9) 10~1,000 µg/mL (+S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI マウス雄 5 匹	500、1,000、2,000 (24 時間間隔、2 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

ボスカリドの代謝物 T の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。結果は表 31 に示されており、陰性であったので、代謝物 T に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 47)

表 31 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物)

被験物質	試験	対象	投与量	結果
代謝物 T	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA100、TA98、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2uvrA 株)	4~5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の毒性試験

(1) ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験

ラットの 2 年間慢性毒性試験 [11. (2)] 及び 2 年間発がん性試験 [11. (3)] において認められた小葉中心性肝細胞肥大及び好酸性肝細胞小増殖巣の発生機序を解明するために、Wistar ラット (一群雌雄各 8 匹) を用いた 14 日間混餌 (原体 : 0 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 32 参照) 投与による肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された。

表 32 ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験の平均検体摂取量

投与群		15,000 ppm	
		生化学的検査用	病理学的検査用
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	1,507	1,405
	雌	1,494	1,556

本試験において、15,000 ppm 投与群の雌雄で肝重量増加、P450 含量増加及び小葉中心帯肝細胞滑面小胞体増加、同群の雄で過酸化脂質の増加が認められた。EROD 及び PROD に投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、ボスカリド投与により EROD 及び PROD を基質としない P450 の誘導が認められると考えられるが、これらの変化は肝細胞の解毒反応を示すもので適応性反応と考えられた。(参照 48)

(2) ラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験①

ラットの 2 年間発がん性試験 [11. (3)] において認められた甲状腺ろ胞細胞腺腫、甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大及び限局性ろ胞細胞過形成等の発生頻度が増加した。これらの発生機序を解明するためにラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験①及び②の試験が実施された。

Wistar ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いた 28 日間混餌(原体:0 及び 15,000 ppm : 平均検体摂取量は表 33 参照)投与し、甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導が検討された。

表 33 ラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験①
の平均検体摂取量

投与群		15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	957
	雌	1,200

本試験において、15,000 ppm 投与群の雌雄で T_3 減少、TSH 増加、肝重量増加及び第二相薬物代謝酵素 (pNP-GT、MUF-GT 及び HOBI-GT) 活性上昇、同群の雄で T_4 減少が認められた。(参照 49)

(3) ラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験②

Wistar ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた 28 日間混餌(原体:0、500、2,000 及び 5,000 ppm : 平均検体摂取量は表 34 参照)投与による甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験②が実施された。

表 34 ラットを用いた甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験②
の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	5,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29.6	117	249
	雌	34.6	142	355

本試験において、5,000 ppm 投与群の雌で肝比重量増加及び甲状腺比重量増加、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で第一相薬物代謝酵素活性 (EROD、PROD 及び BROD) 上昇、同群の雄で T_4 減少 (有意差なし)、TSH 増加、同群の雌で甲状腺絶対重量増加、500 ppm 以上投与群の雌雄で第二相薬物代謝酵素 (pNP-GT、MUF-GT 及び HOBI-GT) 活性上昇、同群の雄で肝比重量増加が認められた。

ボスカリドの投与により、ラット体内において甲状腺ホルモンの恒常性を軽度に障害し、肝ミクロソーム酵素系の活性を上昇させることが認められた。(参照 50)

(4) ラットを用いた免疫毒性試験

ラットを用いた2世代繁殖試験[12. (1)]において、脾及び胸腺重量減少が認められた。本所見と関連した免疫毒性の有無を明らかにするために、Wistar ラット（一群雄 16 匹）を用いた 28 日間混餌（原体：0、100、1,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による免疫毒性試験が実施された。

表 35 ラットを用いた免疫毒性試験の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	1,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7.78	76.3	769

本試験において、脾及び胸腺重量ならびに細胞数、リンパ球サブセットの解析成績及び抗ヒツジ赤血球免疫グロブリン M 抗体価等の免疫系への影響を示す指標には、いずれの投与群においても投与による影響は認められなかった。

免疫系への影響は認められなかった。(参照 51)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「ボスカリド」の食品健康影響評価を実施した。

ラットに投与されたボスカリドの血漿中放射能は投与8時間後に C_{max} に達した後、緩やかに消失した。 $T_{1/2}$ は α 相で7.2~9.1時間、 β 相で20.2~41.7時間であった。いずれの投与群においても糞中排泄率が高かった。胆汁中排泄試験の結果、投与後48時間までに低用量群で約40%TAR、高用量群で約10%TARが排泄され、主たる排泄経路の一つであることが示唆された。臓器及び組織中残留放射能濃度は、甲状腺、肝臓、骨髄等で比較的高い残留放射能が認められた。主要代謝経路は、ビフェニル基の水酸化またはグルタチオン抱合、あるいはピリジン環クロール基とグルタチオンのチオール基との置換であると推察された。

レタス、ぶどう及びいんげんまめを用いた植物体内運命試験において、レタス及びぶどう体内において、試験期間中ではボスカリドはほとんど代謝されないことが推察された。いんげんまめでも同様な傾向が認められたが、わずかに代謝物が認められた。主要代謝経路は、アミド結合の開裂であると考えられた。また、ビフェニル基が水酸化した想定代謝物が推察され、さらには想定代謝物の抱合化が推察された。

各種毒性試験結果から、ボスカリド投与による影響は主に甲状腺及び肝臓に認められた。

ラットを用いた2年間発がん性試験において、甲状腺ろ胞細胞腺腫の増加傾向が認められたが、本所見には有意差が認められず、また、遺伝毒性試験がすべて陰性であったことから、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の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。神経毒性、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。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をボスカリド（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量及び最小毒性量は表36に示されている。

表 36 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90日間 亜急性毒 性試験	雄：34 雌：159	雄：137 雌：395	雄：甲状腺ろ胞細胞肥大等 雌：小葉中心性肝細胞肥大等
	90日間 亜急性 神経毒性 試験	雄：1,050 雌：1,270	雄：— 雌：—	雌雄：毒性所見なし (神経毒性は認められない)
	2年間 慢性毒性 試験	雄：4.4 雌：5.9	雄：21.9 雌：30.0	雄：GGT 増加 雌：T. Chol 増加等
	2年間 発がん性 試験	雄：4.6 雌：29.7	雄：23.0 雌：156	雄：好酸性肝細胞小増殖巣等 雌：小葉中心性肝細胞肥大等
	2世代 繁殖試験	親動物 P 雄：10.1 P 雌：10.7 F ₁ 雄：12.3 F ₁ 雌：12.5 児動物 F ₁ 雄：12.3 F ₁ 雌：125	親動物 P 雄：101 P 雌：107 F ₁ 雄：124 F ₁ 雌：125 児動物 F ₁ 雄：124 F ₁ 雌：1,300	親動物 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大 児動物 雄：低体重 雌：生存率低下等 (繁殖能に対する影響は認めら れない)
	発生毒性 試験	母動物：1,000 胎 児：1,000	母動物：— 胎 児：—	母動物及び胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	雄：29 雌：277	雄：197 雌：1,180	雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	18カ月 間発がん 性試験	雄：13 雌：90	雄：65 雌：443	雄：体重増加抑制 雌：肝絶対及び比重量増加等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	母動物：100 胎 児：1,000	母動物：1,000 胎児：—	母動物：流産 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	雄：7.6 雌：8.1	雄：78.1 雌：81.7	雌雄：淡褐色便、軟便等

1年間慢性毒性試験	雄：21.8 雌：22.1	雄：57.4 雌：58.3	雄：甲状腺絶対及び比重量増加等 雌：体重増加抑制
-----------	------------------	------------------	-----------------------------

1)：備考には最小毒性量で認められた所見の概要を示した。

－：最小毒性量は設定できなかった。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた2年間慢性毒性試験の4.4 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0.044 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.044 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	4.4 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	F01	2-クロロ-N(4'-クロロ-5-ヒドロキシ-ビフェニル-2-イル)ニコチンアミド
C	F02	4'-クロロ-6-{{(2-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル}アミノ}ビフェニル-3-イル グリコピラノシドウロン酸
D	F03	4'-クロロ-6-{{(2-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル}アミノ}ビフェニル-3-イル 硫酸水素
E	F04	N-アセチル(3-{{(4'-クロロビフェニル-2-イル)アミノ}カルボニル}-2-ピリジニル)システイン
F	F05	(3-{{(4'-クロロビフェニル-2-イル)アミノ}カルボニル}-2-ピリジニル)システイン
G	F06	N(4'-クロロビフェニル-2-イル)-2-スルファニルニコチンアミド
H	F08	N(4'-クロロビフェニル-2-イル)ニコチンアミド
I	F11	N(4'-クロロ-?-ヒドロキシビフェニル-2-イル)-2-スルファニルニコチンアミド
J	F12	N(4'-クロロ-?ヒドロキシビフェニル-2-イル)-2-スルファニルニコチンアミド
K	F20	2-クロロ-N(4'-クロロ-?-ヒドロキシ-?-メチルスルファニルビフェニル-2-イル)ニコチンアミド
L	F22	(3-{{(4'-クロロ-?-ヒドロキシビフェニル-2-イル)アミノ}カルボニル}-2-ピリジニル)システイン
M	F23	(3-{{(4'-クロロビフェニル-2-イル)アミノ}カルボニル}-?-ヒドロキシ-2-ピリジニル)システイン
N	F42	2'-{{(2-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル}アミノ}-4-クロロ-?-メチルスルファニルビフェニル-?-イルグリコピラノシドウロン酸
O	F43	N(4'-クロロビフェニル-2-イル)-2-グルタチオニルニコチンアミド
P	F45	2-クロロ-N(4'-クロロ-?-グルタチオニルビフェニル-2-イル)ニコチンアミド
Q	F46	N ^ε -(2-[(カルボキシメチル)アミノ]-1-[[5-(4-クロロフェニル)-4-[[[(2-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル]アミノ]-6-ヒドロキシ-2,4-シクロヘキサジエン-1-イル)スルファニル]メチル]-2-オキシエチル)グルタミン
R	F47	2-クロロニコチン酸

S	F48	3-[[[4'-クロロ-ビフェニル-2-イル)-アミノ]カルボニル]-2-ピリジニル-1-チオヘキソピラノシドウロン酸
T	F49	N-(4'-クロロビフェニル-2-イル)-2-ヒドロキシニコチンアミド
U	F50	2-クロロ-N-(4'-クロロビフェニル-2-イル)-?-ヒドロキシニコチンアミド
V	F57	(5-(4-クロロフェニル)-4-{{(2-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル}アミノ}-6-ヒドロキシ-2,4-シクロヘキサジエン-1-イル)システイン
W	F58	(4-クロロ-2'-{{(2-クロロ-3-ピリジニル)カルボニル}アミノ}-?-ヒドロキシビフェニル-?-イル)システイン
X	F62	4'-クロロフェニル-2-アミノベンゼン
Y	F63	メチル 3-{{[4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)アミノ]カルボニル}-2-ピリジンスルホン酸
Z	F64	4'-クロロ安息香酸

注) 結合「基」の部位が特定できなかった代謝物については、その部位を化学名の中に「-?」で示した。

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分
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
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン <i>O</i> -デベンジラーゼ
C _{max}	最高濃度
EROD	エトキシレゾルフィン <i>O</i> -デエチラーゼ
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))
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HOBIGT	4-ヒドロキシビフェニル-グルクロン酸転移酵素
Ht	ヘマトクリット値
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
MUF-GT	4-メチルウンベリフェロン-グルクロン酸転移酵素
P450	チトクローム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
pNP-GT	<i>p</i> -ニトロフェノール-グルクロン酸転移酵素
PROD	ペントキシレゾルフィン <i>O</i> -デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T. Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間

TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン

<別紙3：作物残留試験成績（国内）>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
小豆 (乾燥小実) 2000年	2	DF	750	3	7 14 20	0.138 0.078 0.064	0.123 0.072 0.056
いんげん (乾燥小実) 2000-2002年	2	DF	750	2	21	0.446	0.36
					28	0.455	0.36
					35	0.288	0.23
					45	0.138	0.10
				3	7	0.402	0.19
					14	0.551	0.32
					21	0.685	0.41
キャベツ 2003年	2	DF	666	2	1 7 14	2.16 0.95 0.85	1.24 0.64 0.29
レタス 2003年	2	DF	1,000	1	14 21 28	0.91 2.35 0.20	0.76 0.91* 0.12*
たまねぎ 2000年	2	DF	750	3	1 7 14	0.070 0.036 0.007	0.02 0.01 0.01
トマト 2000年	2	DF	1,000	3	1 3 7	1.09 0.561 0.656	0.84 0.50 0.52
ミニトマト 2004年	2	DF	750~1,500	3	1 3 7	2.94 2.27 1.47	2.15 1.72 1.02
ピーマン 2000年	2	DF	1,000	3	1 3 7	3.61 2.53 2.19	2.54 1.88 1.16
なす 2000年	2	DF	915~1,000	3	1 3 7	0.940 0.647 0.363	0.69 0.46 0.22
きゅうり 2000年	2	DF	1,000~1,250	3	1 3 7	2.13 1.06 0.53	1.25 0.73 0.35
すいか 2003年	2	DF	1,000~1,500	3	1 3 7	0.039 0.043 0.038	0.02 0.02 0.02
メロン 2003年	2	DF	1,250~3,000	3	1 3-4 7	0.034 0.022 0.024	0.01* 0.03* 0.01*
温州みかん (果実) 2003年	3	DF	1,330-3,330	3	14 21 28	0.39 0.37 0.25	0.14 0.15 0.11

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
温州みかん (果皮) 2003年	3	DF	1,330-3,330	3	14	29.5	14.5
					21	22.6	13.5
					28	18.4	10.7
夏みかん (果実) 2000-2002年	2	DF	1,330~1,600	3	14	3.59	2.81
					28	3.42	2.72
					42	2.56	2.26
小粒かんきつ 2000年	2	DF	1,330	3	14	2.80	2.52
					28	1.95	1.29
					42	1.52	0.99
りんご 2000年	2	SE	437~455	3	1	0.579	0.40
					7	0.530	0.41
					14	0.409	0.30
なし 2000年	2	SE	218~291	3	1	0.569	0.45
					7	0.403	0.32
					14	0.459	0.34
もも (果肉) 2002年	2	SE	273	2	1	0.033	0.02
					7	0.038	0.02*
					14	0.34	0.02*
					21	0.028	0.02*
もも (果皮) 2002年	2	SE	273	2	1	7.45	4.24
					7	9.48	4.81
					14	2.87	1.50
					21	2.79	1.40
ネクタリン 2004年	2	WDG	272~340	2	1	0.85	0.58
					7	0.83	0.53
					14	0.51	0.44
おうとう 2000年	2	SE	364	3	1	1.32	0.84
					3	1.31	0.80
					7	0.83	0.61
いちご 2000年	2	DF	783~1,250	3	1	7.39	4.22
					3	7.00	3.76
					7	4.46	2.21
ぶどう (大粒種) 2000年	2	DF	1,500~2,000	3	7	5.20	3.83
					14	4.19	3.31
					21	3.85	2.96
かき (果実) 2003年	2	WDG	204	2	7	0.25	0.18
					14	0.33	0.19
					21	0.25	0.18
うめ (果実) 2006年	2	WDG	340~476	2	7	1.37	1.05
					14	0.79	0.75
					21	0.54	0.46
					28	0.36	0.27
かぼちゃ (果実) 2007年	2	WDG	534	3	1	0.45	0.29
					3	0.36	0.23
					7	0.17	0.12

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
非結球 レタス (サラダ菜) 2005年	2	DF	1,000~1,500	1	14 21 28	11.7 4.6 0.8	9.98 2.45 0.58
非結球 レタス (リーフレタス) 2005年	2	DF	1,000~1,250	1	14 21 28	4.0 0.2 <0.1	2.7 0.15* 0.1*
にんじん (根部) 2006年	2	DF	600~750	3	14 21 28	0.28 0.20 0.18	0.13* 0.11* 0.10*
ししとう (果実) 2006年	2	DF	1,500	2	1 3 7	8.0 6.2 4.6	6.65 5.30 3.40
さやえんどう (さや：花梗を除く) 2007年	2	DF	1,500	2	1 3 7	1.9 1.5 0.6	1.55 1.25 0.50
くきちしゃ (茎葉) 2007年	2	DF	1,500	2	7 14 21	0.96 0.94 0.16	0.71 0.72 0.14
だいず (乾燥子実) 2007年	2	DF	750	2	7 14 21 28	0.34 0.58 0.13 0.11	0.16 0.27* 0.07 0.06

注)・DF：ドライフロアブル、SE：サスポエマルジョン剤、WDG：顆粒水和剤

・一部に定量限界未満 (<0.01、<0.05 または<0.1) を含むデータの平均値は 0.01、0.05 または 0.1 として計算し、*を付した。

<別紙4：作物残留試験成績（海外）>

作物名（分析部位） （場所）	試験圃場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
セルリー (米国)	2	WP	182	2	0	18.3	14.93
					7	11.04	7.12
					14	3.34	3.05
セルリー (米国)	2	WP	182	2	0	9.74	8.82
					7	8.30	6.59
					14	9.80	6.98
セルリー (米国)	1	WP	182	2	0	5.60	5.02
					7	3.74	3.51
					14	2.36	2.05
セルリー (米国)	1	WP	182	2	0	8.59	8.36
					7	3.95	3.89
					14	0.78	0.75
セルリー (米国)	2	WP	182	2	0	2.70	2.23
					6-7	0.88	0.78
					13-14	0.47	0.39
セルリー (カナダ)	2	WP	182	2	0	6.72	4.31
					7-8	1.90	0.90
					14-15	0.68	4.30
セルリー (カナダ)	2	WP	182	2	0	19.65	15.31
					7	3.45	2.75
					14	1.54	1.35
大麦（穀粒） （英国）	1	WP	350	2	35	/	1.59
					41		1.60
大麦（麦わら） （英国）	1	WP	350	2	35	/	12.53
					41		15.30
大麦（穀粒） （フランス）	1	WP	350	2	35	/	0.21
					42		0.24
大麦（麦わら） （フランス）	1	WP	350	2	35	/	8.36
					42		8.37
大麦（穀粒） （オランダ）	1	WP	350	2	36	/	1.05
					43		0.92
大麦（麦わら） （オランダ）	1	WP	350	2	36	/	15.07
					43		10.74
大麦（穀粒） （ドイツ）	1	WP	350	2	35	/	<0.01
					41		<0.01
					51		<0.01
大麦（麦わら） （ドイツ）	1	WP	350	2	35	/	5.73
					41		5.69
					51		7.36
大麦（穀粒） （フランス）	1	WP	350	2	35	/	0.36
					42		0.89
大麦（麦わら） （フランス）	1	WP	350	2	35	/	6.68
					42		6.74

作物名 (分析部位) (場所)	試験 圃場数	剤型	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)	
						最高値	平均値
大麦 (穀粒) (デンマーク)	1	WP	350	2	28	/	1.79
					35		1.62
					42		1.79
大麦 (麦わら) (デンマーク)	1	WP	350	2	28	/	19.6
					35		11.9
					42		10.6
大麦 (穀粒) (オランダ)	1	WP	350	2	29	/	1.15
					35		1.29
					42		0.97
大麦 (麦わら) (オランダ)	1	WP	350	2	28	/	18.6
					35		21.2
					42		22.4
大麦 (穀粒) (ドイツ)	1	WP	350	2	28	/	0.86
					34		0.96
					42		1.09
大麦 (麦わら) (ドイツ)	1	WP	350	2	28	/	6.64
					34		10.6
					42		12.0
大麦 (穀粒) (ドイツ)	1	WP	350	2	35	/	1.25
					42		0.98
大麦 (麦わら) (ドイツ)	1	WP	350	2	35	/	7.50
					42		12.0
大麦 (穀粒) (フランス)	1	WP	350	2	28	/	1.45
					35		1.31
					42		1.05
大麦 (麦わら) (フランス)	1	WP	350	2	28	/	19.2
					35		22.7
					42		19.4

注)・WP:水和剤

<参照>

- 1 農薬抄録ボスカリド（殺菌剤）2004年3月10日（改訂版）：BASF アグロ株式会社、2004年、一部公表
(URL : <http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/boscalid/index.htm>)
- 2 ¹⁴C-標識検体のラットにおける動態試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（独）、2000年、未公表
- 3 ¹⁴C-標識検体のラットにおける生体内代謝試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、2001年、未公表
- 4 ¹⁴C-標識検体のラットにおける動態試験（GLP 対応）：BASF 毒性研究所（独）、2003年、未公表
- 5 ¹⁴C-標識検体のレタスにおける代謝試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、1999年、未公表
- 6 ¹⁴C-標識検体の果実における代謝試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、2001年、未公表
- 7 ¹⁴C-標識検体のまめにおける代謝試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、2001年、未公表
- 8 ¹⁴C-標識検体の好氣的土壌運命試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、1999年、未公表
- 9 ジフェニル環-¹⁴C-標識検体の嫌氣的土壌運命試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、2000年、未公表
- 10 ピリジン環-¹⁴C-標識検体の嫌氣的土壌運命試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、2000年、未公表
- 11 ¹⁴C-標識検体の土壌表層光分解試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、2000年、未公表
- 12 土壌吸着試験（GLP 対応）：（株）日曹分析センター小田原事業所、2002年、未公表
- 13 ¹⁴C-標識検体の加水分解運命試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、1999年、未公表
- 14 ¹⁴C-標識検体の緩衝液中光分解運命試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、1999年、未公表
- 15 ¹⁴C-標識検体の自然水中光分解運命試験（GLP 対応）：BASF 農業研究所（独）、2002年、未公表
- 16 蒸留水及び自然水中光分解試験（GLP 対応）：（株）日曹分析センター小田原事業所、2001年、未公表
- 17 ¹⁴C-標識検体の水/底質系における自然条件下での光分解運命試験（GLP 対応）：SLFA（独）、BASF 農業研究所（独）、2001年、未公表
- 18 ボスカリドの土壌残留試験：BASF アグロ株式会社、2001年、未公表
- 19 ボスカリドの作物残留試験：BASF アグロ株式会社、2001～2002年、未公表
- 20 ボスカリドの作物残留試験：BASF アグロ株式会社、2001年、未公表

- 21 生体機能影響試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2000 年、未公表
- 22 ラットにおける急性経口毒性試験 : BASF 毒性研究所 (独)、1998 年、未公表
- 23 マウスにおける急性経口毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2000 年、未公表
- 24 ラットにおける急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1998 年、未公表
- 25 ラットにおける粉塵ダストによる急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1997 年、未公表
- 26 原体混在物 (代謝物 F49) のラットにおける急性経口毒性試験 : BASF 毒性研究所 (独)、2001 年、未公表
- 27 Wistar 系ラットにおける急性経口神経毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2000 年、未公表
- 28 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1998 年、未公表
- 29 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1998 年、未公表
- 30 モルモットを用いた皮膚感作性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1998 年、未公表
- 31 ラットを用いた 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2000 年、未公表
- 32 マウスを用いた 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2000 年、未公表
- 33 ビーグル犬における 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2000 年、未公表
- 34 Wistar 系ラットにおける 90 日間経口神経毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2001 年、未公表
- 35 イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2000 年、未公表
- 36 Wistar 系ラットにおける 24 ヶ月間経口慢性毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2001 年、未公表
- 37 Wistar 系ラットにおける 24 ヶ月間経口発がん性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2001 年、未公表
- 38 マウスにおける 18 ヶ月間経口発がん性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2001 年、未公表
- 39 ラットを用いた繁殖毒性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2001 年、未公表
- 40 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2000 年、未公表

- 41 ウサギを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2000 年、未公表
- 42 細菌を用いた復帰変異性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1998 年、未公表
- 43 チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常誘発性試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1999 年、未公表
- 44 マウス骨髄における小核試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1999 年、未公表
- 45 ラット初代培養肝細胞を用いた *in vitro* 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2000 年、未公表
- 46 チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験 (HPRT 遺伝子突然変異試験) (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2000 年、未公表
- 47 原体混在物 (代謝物 F49) の細菌を用いる復帰突然変異試験 : BASF 毒性研究所 (独)、2000 年、未公表
- 48 ラットにおける 2 週間混餌経口投与による肝酵素誘導試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、1999 年、未公表
- 49 ラットにおける 4 週間混餌経口投与による甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2001 年、未公表
- 50 ラットにおける 4 週間混餌経口投与による甲状腺ホルモン及び肝薬物代謝酵素誘導試験 (GLP 対応) : BASF 毒性研究所 (独)、2003 年、未公表
- 51 ラットにおける 4 週間混餌投与免疫毒性試験 (GLP 対応) : (財) 残留農薬研究所、2003 年、未公表
- 52 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-bunshyo-42.pdf>)
- 53 第 21 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai21/index.html>)
- 54 第 4 回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai4/index.html>)
- 55 ポスカリドの安全性評価資料-回答資料 (平成 16 年 2 月 18 日) - : BASF アグロ株式会社、2004 年、未公表
- 56 第 9 回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai9/index.html>)
- 57 食品健康影響評価の結果の通知について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-bunshyo-34.pdf>)
- 58 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 16 年 12 月 16 日付、厚生労働省告示第 426 号)
- 59 農薬抄録ポスカリド (殺菌剤) 2005 年 7 月 1 日 (改訂版) : BASF アグロ株式会社、2005 年、一部公表

- (URL : <http://www.acis.famic.go.jp/syouroku/boscalid/index.htm>)
- 60 ボスカリド・ピラクロストロビンの作物残留性試験成績 : BASF アグロ株式会社、2005年、未公表
- 61 ボスカリド水和剤作物残留性試験成績 : BASF アグロ株式会社、2003年、未公表
- 62 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-170825-boscalid.pdf>)
- 63 第 109 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai109/index.html>)
- 64 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、厚生労働省告示第 499 号)
- 65 第 39 回食品安全委員会農薬専門調査会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/n-dai39/index.html>)
- 66 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-boscalid-180718.pdf>)
- 67 第 153 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai153/index.html>)
- 68 第 2 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai2/index.html)
- 69 食品健康影響評価の結果の通知について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-tuuchi-boscalid-181026.pdf>)
- 70 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 19 年 2 月 27 日付、厚生労働省告示第 370 号)
- 71 農薬抄録ボスカリド (殺菌剤) 2008 年 9 月 13 日 (改訂版) : BASF アグロ株式会社、2008 年、一部公表予定
- 72 ボスカリド剤の作物残留性試験成績 : BASF アグロ株式会社、2008 年、未公表
- 73 食品健康影響評価について
(URL : http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-boscalid_201209.pdf)
- 74 第 266 回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai266/index.html>)
- 75 ボスカリド海外作物残留試験一覧 : BASF アグロ株式会社、2009 年、未公表
- 76 第 48 回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai48/index.html)
- 77 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 78 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 79 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－ : 健康・栄養情報研究会編、2002 年