

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"> <li>・ 体重増加抑制、食餌効率減少</li> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 肝絶対重量増加</li> <li>・ 前胃境界部粘膜上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 腎比重量<sup>2</sup>増加</li> <li>・ 尿比重減少</li> <li>・ 前胃境界部粘膜上皮過形成</li> </ul>
2,500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
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）

<sup>2</sup> 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"> <li>・ APTT 短縮</li> <li>・ ALP、AST、GGT 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝表面粗造</li> <li>・ 肝腫大</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 肝胆管増生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 嘔吐、発情徴候の高頻度の発現(血様分泌物)</li> <li>・ APTT 短縮</li> <li>・ ALP、GGT、T.Chol 増加</li> <li>・ 肝、卵巣及び子宮絶対及び比重量増加</li> <li>・ 肝表面粗造</li> <li>・ 肝腫大</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 肝胆管増生</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALT 増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALT、TG 増加</li> </ul>
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 5,000/3,000<sup>3</sup> 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)

<sup>3</sup> 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"> <li>・ 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</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ RBC、Ht、Hb 減少、WBC、Lym、Neu、Mon、LUC 増加、APTT 延長</li> <li>・ AST、TP、Glob、T.Chol、TG、T.Bil 増加、Cre、BUN、Alb、A/G 比減少</li> <li>・ 着色尿（黄色尿）、ビリルビン尿、尿潜血、尿中赤血球</li> <li>・ 角膜混濁、眼瞼腫脹</li> <li>・ 腎及び脾絶対及び比重量増加</li> <li>・ 脾腫大</li> <li>・ 肝表面粗造</li> <li>・ 腎暗調化、腫大</li> <li>・ 皮膚炎</li> <li>・ 骨髓造血亢進</li> <li>・ 脾褐色色素沈着</li> <li>・ 赤脾髄細網細胞過形成</li> <li>・ 赤脾髄リンパ球系細胞浸潤</li> <li>・ 脾被膜/被膜下線維化</li> <li>・ リンパ節炎</li> <li>・ 肝細胞褐色色素沈着</li> <li>・ 肝炎（肝細胞変性、壊死）</li> <li>・ 胆嚢粘膜上皮過形成</li> <li>・ 腎尿細管拡張</li> <li>・ 角膜炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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</li> <li>・ 体重増加抑制、摂餌量減少</li> <li>・ RBC、Ht、Hb、MCHC 減少、網状赤血球数、WBC、Neu、Mon、Eos、LUC 増加、APTT 延長</li> <li>・ ALP、AST、GGT、Glob、TG、T.Chol、T.Bil 増加、Cre、BUN、Alb、A/G 比減少</li> <li>・ 着色尿（黄色尿）、尿中赤血球</li> <li>・ 肝及び腎絶対及び比重量増加、脾比重量増加</li> <li>・ 脾表面粗造、腫大</li> <li>・ 肝表面粗造、腫大</li> <li>・ 腎暗調化、腫大</li> <li>・ 腹水</li> <li>・ 皮膚炎</li> <li>・ 骨髓造血亢進</li> <li>・ 赤脾髄細網細胞過形成</li> <li>・ 赤脾髄リンパ球系細胞浸潤</li> <li>・ 脾被膜/被膜下線維化</li> <li>・ リンパ節炎</li> <li>・ 胃底部壁細胞肥大</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 肝炎（肝細胞変性、壊死）</li> <li>・ 胆管増生</li> <li>・ 胆嚢粘膜上皮過形成</li> <li>・ 腎尿細管拡張</li> </ul>
1,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP、ALT、GGT 増加</li> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 小葉中心性肝細胞肥大</li> <li>・ 胆管増生</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALT 増加（1例）</li> <li>・ 脾絶対重量増加</li> </ul>
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"> <li>・ Hb、Ht、MCV、MCH 減少、網状赤血球数増加</li> <li>・ 甲状腺比重量増加</li> <li>・ 肝絶対重量増加</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ 尿細管好塩基性化</li> <li>・ 腎比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制（軽度）</li> <li>・ Hb、MCH、MCHC 減少</li> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 肺胞壁細気管支化</li> </ul>
6,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ APTT 短縮</li> <li>・ GGT 増加</li> <li>・ 肺胞壁細気管支化</li> <li>・ 前胃境界部粘膜上皮過形成</li> <li>・ 近位尿細管直部腔拡張</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 前胃境界部粘膜上皮過形成</li> </ul>
600 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol 増加</li> <li>・ 肝比重量増加</li> </ul>
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"> <li>・ 眼球混濁、被毛汚れ</li> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ 近位尿細管直部腔拡張</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ 肺胞壁細気管支化</li> </ul>
6,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> <li>・ 腎表面粗造</li> <li>・ び慢性肝細胞肥大</li> <li>・ 慢性腎症</li> <li>・ 肺胞壁細気管支化</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝絶対及び比重量増加</li> </ul>
2,000 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 前胃境界部粘膜上皮過形成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 慢性腎症</li> <li>・ 前胃境界部粘膜上皮過形成</li> </ul>

#### (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 <sub>1</sub> 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 (F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub>)、1,000 ppm 投与群の雄 (F<sub>2</sub>) で胸腺絶対重量減少が、10,000 ppm 投与群の雌雄 (F<sub>2</sub>) 及び 1,000 ppm 投与群の雄 (F<sub>2</sub>) 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、F<sub>1</sub> 雄：4.05 mg/kg 体重/日)、雌で 1,000 ppm (P 雌：83.9 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 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、F<sub>1</sub> 雄：4.05 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 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 <sub>1</sub>		親：F <sub>1</sub> 、児：F <sub>2</sub>	
		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 <sup>1)</sup>
	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 <sup>2)</sup>
<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<sub>max</sub> は [phe-<sup>14</sup>C]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 <sub>1</sub> 雄：4.05 F <sub>1</sub> 雌：95	親動物 P 雄：66.8 P 雌：831 F <sub>1</sub> 雄：80.6 F <sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> 雄：4.05 F <sub>1</sub> 雌：4.74	児動物 P 雄：66.8 P 雌：83.9 F <sub>1</sub> 雄：80.6 F <sub>1</sub> 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 <sub>max</sub>	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 <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	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 <sub>1/2</sub>	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 <sub>max</sub>	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壌中運命試験（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](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](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](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