

(案)

動物用医薬品評価書

ジクロロイソシアヌル酸

2019年3月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	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. 使用目的及び使用状況	5
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験	7
(1) 薬物動態試験（ラット、単回/反復投与）	7
(2) 薬物動態試験（ラット、単回経口及び静脈内/反復経口投与）【イソシアヌル酸投与】	12
(3) 薬物動態試験（イヌ、単回経口及び静脈内/反復経口投与）【イソシアヌル酸投与】	12
2. 残留試験	12
(1) 残留試験（牛、噴霧投与）【ジクロロイソシアヌル酸投与】	12
(2) 残留試験（馬、散布投与）【ジクロロイソシアヌル酸投与】 GLP	14
(3) 残留試験（豚、混餌投与）【ジクロロイソシアヌル酸投与】	15
(4) 残留試験（豚、噴霧投与）【ジクロロイソシアヌル酸投与】	16
(5) 残留試験（鶏、混餌投与）【ジクロロイソシアヌル酸投与】	16
(6) 残留試験（鶏、噴霧投与）【ジクロロイソシアヌル酸投与】	17
(7) 残留試験（鶏、噴霧投与）【ジクロロイソシアヌル酸投与】	18
(8) 残留マーカーについて	19
3. ジクロロイソシアヌル酸を用いた毒性試験	19
(1) 遺伝毒性試験	19
(2) 急性毒性試験	20
(3) 亜急性毒性試験	21
(4) 慢性毒性及び発がん性試験	23
(5) 生殖発生毒性試験	23
4. イソシアヌル酸を用いた毒性試験	24

1	(1) 遺伝毒性試験	24
2	(2) 急性毒性試験	25
3	(3) 亜急性毒性試験	25
4	(4) 慢性毒性及び発がん性試験	29
5	(5) 生殖発生毒性試験	32
6	5. その他の毒性試験	36
7	(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ) 【ジクロロイソシアヌル酸投与】	36
8	(2) 眼刺激性試験 (ウサギ) 【ジクロロイソシアヌル酸投与】 GLP	37
9	(3) 皮膚感作性試験 (モルモット) 【ジクロロイソシアヌル酸投与】 GLP	37
10	6. ヒトにおける知見	37
11	(1) ヒトにおけるばく露研究	37
12		
13	Ⅲ. 国際機関等における評価	38
14	1. EMA における評価 [1990]	38
15	2. OECD における評価 [1999]	38
16	3. JECFA における評価 [2004, 2007]	38
17	4. EFSA における評価 [2010]	39
18		
19	Ⅳ. 食品健康影響評価	40
20		
21	表 37 OECD、JECFA、EFSA 及び食品安全委員会動物用医薬品専門調査会における各	
22	種試験の無毒性量等の比較	0
23	〈別紙1：塩素化シアヌル酸〉	3
24	〈別紙2：検査値等略称〉	5
25	〈参照〉	6
26		
27		

1

2 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 暫定基準告示¹

2019年 2月 20日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について
要請（厚生労働省発生食 0220 第8号）、関係資料の接受

2019年 2月 26日 第732回食品安全委員会（要請事項説明）

2019年 3月 27日 第221回動物用医薬品専門調査会

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

（2018年7月1日から）

佐藤 洋（委員長*）

山本 茂貴（委員長代理*）

川西 徹

吉田 緑

香西 みどり

堀口 逸子

吉田 充

*：2018年7月2日から

5

6 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2018年4月1日から）

青山 博昭（座長）

島田 美樹

舞田 正志

小川 久美子（座長代理）

下地 善弘

宮田 昌明

青木 博史

須永 藤子

吉田 敏則

石川 さと子

辻 尚利

渡邊 敏明

石塚 真由美

寺岡 宏樹

島田 章則

能美 健彦

7

8

¹ 暫定基準値はイソシアヌル酸に設定されている。

要 約

1
2
3
4
5
6
7

消毒剤である「ジクロロイソシアヌル酸」(CAS No. 2782-57-2) について、毒性試験報告書並びに EPA、OECD、JECFA 及び EFSA 評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

(詳細については調査会審議後に記載)

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 消毒剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：ジクロロイソシアヌル酸

7 英名：Dichloroisocyanuric acid

8

9 3. 化学名

10 IUPAC：1,3-dichloro-1,3,5-triazinane-2,4,6-trione

11 CAS No.：2782-57-2

12

13 4. 分子式

14 $C_3HCl_2N_3O_3$

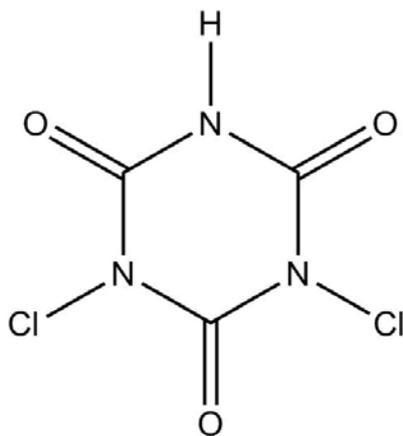
15

16 5. 分子量

17 197.964

18

19 6. 構造式



20

21

(参照 2Chemspider)

22 7. 使用目的及び使用状況

23 ジクロロイソシアヌル酸は塩素化イソシアヌル酸の一種であり、水中で速やかに加水
24 分解され、イソシアヌル酸及び次亜塩素酸となり、この次亜塩素酸が強力な殺菌効果を
25 有することから、プールや温浴施設、浄化槽の殺菌・消毒剤として使用されている。

26 塩素の安定化剤であるイソシアヌル酸は、シアヌル酸のケト型異性体に相当し両者は
27 互変異性の関係にあり、存在する環境条件によってイソシアヌル酸（ケト型）、シアヌ
28 ル酸（エノール型）あるいは両者が混在するが、固型及び酸性条件下ではイソシアヌル
29 酸が主体となる。

30 ジクロロイソシアヌル酸は日本において動物用医薬品（塩素系消毒剤）として承認さ

1 れ、豚²、鶏（産卵鶏を除く）への飲料水添加についての使用基準が定められているほ
2 か、畜・鶏舎及び畜・鶏体の消毒に使用されている。（参照 3）
3 また、イソシアヌル酸について、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値³が設
4 定されている。

5
6

【事務局より】

試験によって以下の被験物質の表記が混在しています。

- ・ジクロロイソシアヌル酸あるいはジクロロイソシアヌル酸
- ・イソシアヌル酸ナトリウムあるいはシアヌル酸ナトリウム

それぞれジクロロイソシアヌル酸、イソシアヌル酸ナトリウムに統一して差し支えな
いでしょうか。

【寺岡専門委員コメント】

ほかの評価書との整合性がとれているとすれば、一つにすべきと思います。

7
8

² 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

³ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値

1 II. 安全性に係る知見の概要

ジクロロイソシアヌル酸等の塩素化イソシアヌル酸は水中あるいは唾液との接触により速やかに加水分解され、イソシアヌル酸となることから、本評価書では、塩素化イソシアヌル酸であるジクロロイソシアヌル酸及びトリクロロイソシアヌル酸あるいはそれらのナトリウム塩の他、イソシアヌル酸及びそのナトリウム塩を対象とした毒性試験報告書、EPA、OECD、JECFA 並びに EFSA 評価書等を基に、ジクロロイソシアヌル酸の毒性に関する主な知見を整理した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（ラット、単回/反復投与）

① 経口投与試験【イソシアヌル酸投与】

ラット（Wistar 系、雄、12 週齢、体重：207±13 g、3 匹/時点）に ¹⁴C 標識イソシアヌル酸を単回強制経口投与（0.410 mg/kg 体重）する薬物動態試験が実施された。投与 15 及び 30 分後並びに 1、3、6 及び 12 時間後に採取した血液、各臓器、組織並びに排泄物（尿及び糞）の放射能濃度が液体シンチレーションカウンターにより測定された。結果を表 1 及び表 2 に示した。

単回投与後の放射能濃度は、各臓器、組織とも単回投与 30 分で最高値を示し、特に腎臓、血液及び肝臓で高かった。その後、放射能濃度は胃腸管内容物中も含めて、投与後 12 時間まで速やかに減少した。

初期放射能濃度推移（血液、肝臓及び腎臓）の検討のため、ラット（Wistar 系、雄、12 週齢、体重：207±13 g、3 匹/時点）に ¹⁴C 標識イソシアヌル酸を単回強制経口投与（0.205 mg/kg 体重）する薬物動態試験が実施された。投与 10、20、30 及び 45 分後並びに 1、3 及び 6 時間後に採取した血液、各臓器、組織並びに排泄物（尿及び糞）の放射能濃度が液体シンチレーションカウンターにより測定された。結果を表 3 に示した。

初期放射能濃度推移検討では、血液、肝臓並びに腎臓で投与後 20 分に最高値を示し、その後、投与後 6 時間まで速やかに減少した。生物学的半減期は血液及び腎臓で 65 分、肝臓で 70 分であり、放射能濃度はすべての測定時点で腎臓が最も高く（概ね血液の 3 倍）、肝臓は血液と同程度であった。血液中の放射能濃度は血清で高く、赤血球への分布はすべての測定時点で血清の 1/10 程度であった。

ラット（Wistar 系、雄、5 週齢、体重；144±11 g、3 匹/時点）に ¹⁴C 標識イソシアヌル酸を 1 日 2 回（午前 9 時及び午後 6 時）、20 日間反復投与（0.410 mg/kg 体重/回）する薬物動態試験が実施された。最終投与 0.5、1、3、12 時間後に採取した血液、各臓器、組織並びに排泄物（尿及び糞）の放射能濃度が液体シンチレーションカウンターにより測定された。結果を表 4 及び表 5 に示した。

反復投与後の放射能分布は単回投与後と同様の傾向を示し、イソシアヌル酸の各臓器、組織への蓄積性は乏しいことが示唆された。（参照 4）

1 表1 ¹⁴C 標識イソシアヌル酸の単回強制経口投与試験（ラット）における
 2 各臓器・組織の放射能濃度（dpm/g）^a

臓器及び組織	投与後経過時間					
	15分	30分	1時間	3時間	6時間	12時間
血液	81,410	99,080	60,380	13,320	1,050	370
脳	2,750	6,550	3,870	2,250	1,010	180
脊髄	3,110	6,650	5,150	2,380	860	70
坐骨神経	8,650	32,840	13,720	9,250	1,680	210
脳下垂体	30,940	82,350	35,230	6,430	4,500	0
甲状腺	25,070	42,750	17,300	4,710	1,680	450
唾液腺	38,870	68,460	32,690	8,390	1,050	310
胸腺	33,360	62,900	33,400	7,200	1,070	220
心臓	38,800	64,110	34,250	8,670	950	60
肺	55,310	79,170	40,870	11,850	1,110	310
肝臓	78,660	97,390	48,820	11,330	2,330	490
脾臓	39,610	71,830	35,040	13,850	1,290	560
膵臓	30,310	86,120	46,870	11,010	1,920	640
副腎	40,040	75,130	35,580	9,870	2,020	480
腎臓	440,430	444,200	300,340	123,620	8,940	330
睾丸	11,580	17,080	15,150	8,490	2,300	510
副睾丸	15,970	42,320	32,310	12,510	2,960	650
精嚢子のう	26,500	61,520	26,160	12,470	1,890	320
骨髄	33,080	57,130	36,340	9,110	2,090	560
筋肉	19,670	42,300	27,680	7,770	620	70

3 a：各々の値は3匹の平均値

4
5
6

表2 ¹⁴C 標識イソシアヌル酸の単回経口投与後の胃腸管の内壁及び
 内容物中の放射能分布（%TAR）^a

臓器及び組織		投与後経過時間					
		15分	30分	1時間	3時間	6時間	12時間
胃	内壁	2.72	1.45	2.07	0.27	0.06	0.02
	内容物	42.68	10.19	12.21	5.65	0.42	0.01
小腸上部	内壁	2.61	1.13	0.74	0.15	0.04	0.01
	内容物	8.87	3.68	1.36	0.22	0.04	0.00
小腸下部	内壁	0.85	0.81	0.99	0.22	0.02	0.01
	内容物	1.46	1.82	1.86	0.09	0.18	0.04
大腸	内壁	0.47	0.69	0.23	0.09	0.02	0.00
	内容物	0.21	0.37	0.19	0.09	0.18	0.03
他の部分 ^b		40.13	70.38	61.26	29.96	12.26	9.63
排泄物		-	9.43	19.09	63.26	86.78	90.25

7 a：各々の値は3匹の平均値 b：関連データからの概算

8
9
10
11
12

1
2

表3 ¹⁴C 標識イソシアヌル酸の単回経口投与後の
血液、肝臓及び腎臓における放射能濃度 (dpm/g) ^a

臓器及び組織	投与後経過時間						
	10分	20分	30分	45分	1時間	3時間	6時間
血液	19,320 (1.00) ^b	39,740 (1.00)	38,910 (1.00)	33,770 (1.00)	22,840 (1.00)	4,340 (1.00)	1,470 (1.00)
血清	26,250 (1.37)	51,200 (1.30)	43,000 (1.10)	37,070 (1.11)	25,620 (1.13)	5,550 (1.32)	1,620 (1.03)
赤血球	2,330 (0.12)	5,730 (0.14)	5,400 (0.14)	5,650 (0.17)	1,180 (0.05)	160 (0.03)	170 (0.11)
肝臓	22,780 (1.18)	36,760 (0.93)	32,010 (0.82)	28,950 (0.85)	18,090 (0.78)	4,840 (1.11)	1,470 (1.15)
腎臓	72,140 (3.75)	143,200 (3.59)	136,580 (3.53)	105,520 (3.18)	68,960 (3.14)	22,790 (4.91)	5,640 (3.47)

3
4
5
6
7

a : 各々の値は3匹の平均値

b : 括弧内は相対濃度 = 血液中成分又は臓器の値 (dpm/g) / 血液試料の値 (dpm/g)

表4 ¹⁴C 標識イソシアヌル酸の反復経口投与試験 (ラット) における
各臓器・組織の放射能濃度 (dpm/g) ^a

臓器及び組織	投与後経過時間			
	30分	1時間	3時間	12時間
血液	15,840	13,260	2,980	360
脳	1,320	1,020	490	210
脊髄	1,320	1,190	430	200
坐骨神経	1,490	2,340	1,420	410
脳下垂体	12,170	4,500	1,040	840
甲状腺	5,610	2,360	270	450
唾液腺	9,250	7,210	10,590	320
胸腺	9,680	7,390	1,280	340
心臓	10,470	8,380	1,470	270
肺	13,930	9,780	1,570	320
肝臓	15,940	1,1550	2,290	520
脾臓	9,630	7,770	1,120	350
膵臓	9,380	7,390	1,360	390
副腎	11,280	8,720	1,410	610
腎臓	76,970	58,440	9,310	780
睾丸	3,600	2,890	1,280	350
副睾丸	7,720	6,130	1,640	330
精子嚢 <small>のう</small>	8,430	5,100	2,470	460
骨髄	11,600	7,730	1,420	440
筋肉	5,950	5,740	1,130	260
脂肪組織	3,110	2,630	510	660

8
9
10
11
12

a : 各々の値は3匹の平均値

表 5 ¹⁴C 標識イソシアヌル酸の反復単回経口投与後の胃腸管の内壁及び
内容物中の放射能分布 (%TAR) ^a

組織名		投与後経過時間			
		30分	1時間	3時間	12時間
胃	内壁	2.55	1.94	0.93	0.02
	内容物	39.93	23.13	5.97	0.01
小腸上部	内壁	1.82	0.91	0.30	0.02
	内容物	4.87	1.60	0.32	0.01
小腸下部	内壁	1.13	0.66	0.14	0.02
	内容物	5.02	2.49	1.44	0.06
大腸	内壁	0.22	0.17	0.05	0.01
	内容物	0.15	0.19	0.09	0.11
他の部分 ^b		25.08	43.17	47.74	7.61
排泄物		19.27	25.74	43.02	92.13

^a: 各々の値は 3 匹の平均値 ^b: 関連データからの推定

② 経皮吸収 (参考資料) 【イソシアヌル酸投与】

ラット (Wistar 系、雄、15 週齢、体重: 240±8 g、3 匹/時点) に ¹⁴C 標識イソシアヌル酸を 6、9 及び 12 時間経皮投与 (0.497 mg を含ませた約 5×9 cm の二重ガーゼを刈毛した背部に貼布) する薬物動態試験が実施された。結果を表 6 に示した。

貼布終了 21 時間後に皮膚を採取し、放射能が測定された。皮膚の残留放射能は、1~3%TAR であり、尿中では 0.01%TAR 以下、血液中には検出されず、¹⁴C イソシアヌル酸の経皮吸収はほとんどないと考えられた。(参照 4)

表 6 ¹⁴C 標識イソシアヌル酸の経皮投与試験 (ラット) における
放射能分布 (%TAR) ^a

試料	貼布時間 (時間)		
	6	9	12
皮膚	2.24±0.60	2.71±1.14	1.24±0.23
血液 ^b	ND	ND	ND
尿 ^c	0.008±0.006	0.007±0.001	0.009±0.006
貼布ガーゼ	85.29±0.60	82.02±1.14	85.48±0.23

^a: 各々の値は 3 匹の平均値 ^b: 貼布終了後 3 時間ごとに採取

^c: 血液と同時採取した総尿量 ND:不検出

③ 排泄 【イソシアヌル酸投与】

ラット (Wistar 系、雄、15 週齢、体重: 240±8 g) に ¹⁴C 標識イソシアヌル酸を経口投与 (0.410 mg/ml の溶液 0.25 ml 又は 0.5 ml をそれぞれ 2 匹に投与) 並びに静脈内投与 (0.410 mg/ml の溶液 0.3 ml、0.4 ml 又は 0.6 ml をそれぞれ 3 匹に投与) し、呼気中の ¹⁴CO₂ 量が測定された。また、胆管カニューレを施したラット 3 匹に ¹⁴C 標識イソシアヌル酸 (0.96 mg/kg 体重) を単回経口投与後、胆汁中放射能が測定された。

経口投与では、呼気中の放射能は投与後 4~6 時間にピークがみられ、投与後 10

1 時間までに排泄された放射能は約 0.1%TAR であった。静脈内投与では、呼気中の放射能は投与後 6 時間のピークまで上昇後、速やかに減少した。投与後 12 時間までに排泄された放射能は約 1.2%TAR であった。いずれの投与経路とも各投与量間で顕著な差はみられなかった。

5 胆汁への排泄は、経口投与後 1 時間まで増加後速やかに減少し、投与後 12 時間までの総排泄量は 0.5%TAR 以下であった。

7 単回経口投与後の尿と糞中への累積排泄率では、投与後 6 時間で約 87%TAR、12 時間で約 90%TAR が尿中へ排泄された。一方、糞中への排泄は投与後 12 時間で約 1.5%TAR であった。結果を表 7 に示した。また、反復経口投与期間中に毎日測定された尿及び糞中への排泄では、20 日間の平均値はそれぞれ $94.5 \pm 3.1\%$ TAR 及び $3.28 \pm 1.03\%$ TAR、総排泄率はそれぞれ $94.2 \pm 0.6\%$ TAR 及び $3.37 \pm 0.25\%$ TAR であり、単回投与とほぼ同様に蓄積性は認められなかった。(参照 4)

14 表 7 ^{14}C 標識イソシアヌル酸の単回経口投与試験 (ラット) における
15 累積排泄率 (%TAR) ^a

排泄経路	投与後経過時間				
	30 分	1 時間	3 時間	6 時間	12 時間
尿	9.44	19.08	63.23	86.54	88.85
糞	-	0.005	0.03	0.24	1.41

16 a : 3 匹の平均値

18 ④ 尿中代謝物【イソシアヌル酸投与】

19 ラットの ^{14}C 標識イソシアヌル酸単回経口投与後 24 時間まで収集した尿を 2 種の展開溶媒 (ジオキササン : n-ヘキササン [1:1] 及びピリジン : ジメチルホルムアルデヒド : n-ブチルアルコール [1:1:8]) を用いて薄層クロマトグラフィー (TLC) が実施された。また、ラットの ^{14}C 標識イソシアヌル酸反復投与 17 日~18 日に収集した尿について同位体希釈法により、尿と標準イソシアヌル酸の混合液の乾燥固体について再結晶ごとに放射活性が測定された。結果を表 8 に示した。

25 TLC クロマトグラムにおける排泄量のピークはいずれの展開溶媒でもただ一つ
26 あり、尿に ^{14}C 標識イソシアヌル酸を加えた溶液のピークと一致した。また、5 回の
27 再結晶において一定であった放射活性と、あらかじめ測定された総尿の放射能から
28 計算された総尿に対する結晶中放射能の割合は約 99%であったことから、尿の放射
29 能の約 99%を示す化合物はイソシアヌル酸の未変化体であることが示唆された。(参
30 照 4)

1

表8 イソシアヌル酸キャリアと抽出尿排泄物質との放射活性^a

再結晶の回数	放射活性 (dpm/mg)
1	11,584
2	11,634
3	11,785
4	11,799
5	11,766

2

a : 尿中の総放射能 : 11,824×10⁴ dpm

3

尿へ加えたイソシアヌル酸 : 10.0 g

4

5 (2) 薬物動態試験(ラット、単回経口及び静脈内/反復経口投与)【イソシアヌル酸投与】

6 ラット (SD 系、8~10 週齢、雌雄各 5 匹/群) に ¹⁴C 標識イソシアヌル酸ナトリウ
7 ム一水和物の 5 mg/kg を単回強制経口及び単回静脈内投与、又は 15 日間反復経口投
8 与し、500 mg/kg を単回強制経口投与する薬物動態試験が実施された。放射活性はシン
9 チレーションカウンターで測定された。

10 消失半減期は、5 mg/kg 投与で 30~60 分、500 mg/kg 投与で 2.5 時間であった。5
11 mg/kg ではほぼ完全に吸収され大部分は尿中に排泄されたが、500 mg/kg の吸収は不
12 完全で大部分は糞中に排泄された。組織中放射能は検出限界 (0.1-1.0 µg/g) 以下であ
13 り、尿中では未変化体のみ検出されたことから、生体内での代謝はないか、ごくわず
14 かであることが示唆された。反復投与による動態・代謝への影響は認められなかった。
15 (参照 5)[p115]

16

17 (3) 薬物動態試験(イヌ、単回経口及び静脈内/反復経口投与)【イソシアヌル酸投与】

18 イヌ (ビーグル種、5.9~8.5 か月齢、雌雄各 4 匹/単回投与群、雌雄各 2 匹/反復投与
19 群) に ¹⁴C 標識イソシアヌル酸ナトリウム一水和物の 5 mg/kg を単回強制経口及び単
20 回静脈内投与、又は 15 日間反復経口投与し、500 mg/kg を単回強制経口投与する薬
21 物動態試験が実施された。放射活性はシンチレーションカウンターで測定され、尿中
22 及び糞中の定量は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) で、代謝物検索は TLC で実
23 施された。

24 消失半減期は、5 mg/kg 投与で 1.5~2.0 時間、500 mg/kg 投与で 2 時間であった。
25 5 mg/kg ではほぼ完全に吸収され大部分は尿中に排泄されたが、500 mg/kg の吸収は
26 不完全で、被験液の一部は糞中に排泄された。組織中放射能は検出限界以下であり、
27 いずれの投与群でも、未変化体のみ尿中に検出されたことから、生体内での代謝はな
28 いことが示唆された。反復投与による動態・代謝への影響は認められなかった。(参照
29 5)[p117]

30

31 2. 残留試験

32 (1) 残留試験(牛、噴霧投与)【ジクロロイソシアヌル酸投与】

33 搾乳牛にジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの 100 倍及び 300 倍希釈液のそれぞれ
34 300 mL を 1 日 1 回、2 週間連続噴霧する残留試験が実施された。全頭について噴霧

1 開始前、噴霧期間中（噴霧開始 1 週間後及び 2 週間後）に血液及び生乳乳汁が、さら
 2 に噴霧期間終了後（半日後及び 1 日後）に生乳乳汁が採取され、血液及び生乳乳汁中
 3 のイソシアヌル酸濃度が HPLC により測定（検出限界：0.8 mg/kg）された。試料の
 4 測定は 2 回実施された。結果を表 9 及び表 10 に示した。

5 血液及び生乳乳汁中のイソシアヌル酸濃度は、全ての測定時点で検出限界未満とな
 6 った。（参照 6）

7
 8 表 9 ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの噴霧投与による残留試験（牛）に
 9 おける血液中イソシアヌル酸濃度（mg/kg）

300 倍希 积液	試料採取時点	供試牛 A		供試牛 B		供試牛 C	
	噴霧前	<LOD		<LOD		<LOD	
		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	噴霧 1 週間後	<LOD		<LOD		<LOD	
		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	噴霧 2 週間後	<LOD		<LOD		<LOD	
<LOD		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	
100 倍希 积液	試料採取時点	供試牛 D		供試牛 E		供試牛 F	
	噴霧前	<LOD		<LOD		<LOD	
		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	噴霧 1 週間後	<LOD		<LOD		<LOD	
		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	噴霧 2 週間後	<LOD		<LOD		<LOD	
<LOD		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	

10 上段：平均値 下段：個別測定値 <LOD：検出限界（0.8 mg/kg）未満

11
 12 表 10 ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの噴霧投与による残留試験（牛）に
 13 おける生乳乳汁中イソシアヌル酸濃度（mg/kg）

300 倍希 积液	試料採取時点	供試牛 A		供試牛 B		供試牛 C	
	噴霧前	<LOD		<LOD		<LOD	
		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	噴霧 1 週間後	<LOD		<LOD		<LOD	
		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	噴霧 2 週間後	<LOD		<LOD		<LOD	
<LOD		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	
噴霧中止半日後	<LOD		<LOD		<LOD		
	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	
噴霧中止 1 日後	<LOD		<LOD		<LOD		
	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	
100 倍希 积液	試料採取時点	供試牛 D		供試牛 E		供試牛 F	
	噴霧前	<LOD		<LOD		<LOD	
		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	噴霧 1 週間後	<LOD		<LOD		<LOD	
		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	噴霧 2 週間後	<LOD		<LOD		<LOD	
<LOD		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	

	噴霧中止半日後	<LOD		<LOD		<LOD	
		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	噴霧中止半日後	<LOD		<LOD		<LOD	
		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

上段：平均値 下段：個別測定値 <LOD：検出限界 (0.8mg/kg) 未満

(2) 残留試験 (馬、散布投与) **GLP**【ジクロロイソシアヌル酸投与】 **GLP**

サラブレッド成馬 (3~20 歳、体重 410~550 kg、3 頭/時点、去勢雄又は雌) にジクロロイソシアヌル酸ナトリウムを有効成分とする散剤を散布により単回投与 (ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムとして 3.3 g/頭相当) する残留試験が実施された。試料組織の採取は投与後 1、2、3 及び 7 日に行われ、組織中のイソシアヌル酸濃度は LC/MS/MS により測定 (定量限界：0.02 mg/kg) された。結果を表 11 に示した。

組織中濃度は、筋肉では全時点、全例で定量限界未満であった。肝臓は投与後 1 日の 3 例中 2 例及び投与後 2 日の 3 例中 1 例から、腎臓は投与後 1 及び 3 日の全例及び投与後 2 及び 7 日の 3 例中 1 例から、脂肪は投与後 7 日の 3 例中 1 例から、小腸は投与後 1、2 及び 3 日の全例及び投与後 7 日の 3 例中 2 例から、定量限界程度のイソシアヌル酸が検出された。(参照 7)

表 11 ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムを有効成分とする散剤の単回散布投与試験 (馬) における組織中イソシアヌル酸濃度 (mg/kg)

試料	対照群 ^a	投与群 単回投与後日数			
		1	2	3	7
筋肉	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
肝臓	<LOQ	<LOQ~0.04	<LOQ~0.04	<LOQ	<LOQ
		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		0.04	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		0.03	0.04	<LOQ	<LOQ
腎臓	<LOQ	0.04±0.01	<LOQ~0.06	0.04±0.01	<LOQ~0.02
		0.03	<LOQ	0.04	<LOQ
		0.05	<LOQ	0.05	0.02
		0.04	0.06	0.03	<LOQ
脂肪	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ~0.03
		<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.03
		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
小腸	<LOQ	0.04±0.02	0.04±0.01	0.03±0.01	<LOQ~0.05
		0.03	0.03	0.03	0.05
		0.06	0.05	0.02	0.03
		0.04	0.05	0.04	<LOQ

a：1 例 (無投与、試料は投与群の投与日に採取)

上段：平均値±SD または範囲 下段：個体値

1 <LOQ : 定量限界 (0.02 mg/k) 未満

3 (3) 残留試験 (豚、混餌投与) 【ジクロロイソシアヌル酸投与】

4 豚 (LD×H 種子豚、約 2 か月齢、平均体重 : 約 18 kg、3 頭/時点) にジクロロイソ
5 シアヌル酸ナトリウムの 10、25 及び 50 mg/kg 体重/日相当量を添加した飼料をそれ
6 ぞれ 30 日間混餌投与する残留試験が実施された。投与終了後、組織中のイソシアヌル
7 酸濃度が HPLC により測定 (検出限界 : 0.8 mg/kg) された。結果を表 12 に示した。

8 組織中濃度は、筋肉及び脂肪では全ての投与群で投与終了後 0 日から検出限界未満
9 であった。小腸、肝臓並びに胆汁では 50 mg/kg 体重/日投与群で投与終了後 0 日にお
10 いて、それぞれ平均 3.9 mg/kg、検出限界未満から 1.2 mg/kg 並びに平均 1.4 mg/kg の
11 イソシアヌル酸が検出されたが、最終投与終了後 1 日以降は検出限界未満となった。
12 腎臓では最終投与終了後 0 日において 10 mg/kg 投与群から用量依存的な増加がみら
13 れ、50 mg/kg 体重/日投与群で平均 4.5 mg/kg のイソシアヌル酸が検出されたが、最
14 最終投与終了後 1 日以降、全ての投与群で検出限界未満となった。(参照 8)

16 表 12 ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの 30 日間混餌投与試験 (豚) における
17 組織中イソシアヌル酸濃度 (mg/kg)

試料	群 (mg/kg 体重/ 日)	最終投与終了後日数			
		0	1	3	5
筋肉	対照群無処理 ^a	<LOD	—	—	—
	10	<LOD	<LOD	—	—
	25	<LOD	<LOD	—	—
	50	<LOD	<LOD	—	—
脂肪	対照群無処理	<LOD	—	—	—
	10	<LOD	<LOD	—	—
	25	<LOD	<LOD	—	—
	50	<LOD	<LOD	—	—
小腸	対照群無処理	<LOD	—	—	—
	10	<LOD	<LOD	—	—
	25	<LOD	<LOD	—	—
	50	3.9±2.63 ^b	<LOD	—	—
肝臓	対照群無処理	<LOD	—	—	—
	10	<LOD	<LOD	—	—
	25	<LOD	<LOD	—	—
	50	<LOD~1.2 ^c	<LOD	—	—
胆汁	対照群無処理	<LOD	—	—	—
	10	<LOD	<LOD	—	—
	25	<LOD	<LOD	—	—
	50	1.4±0.59	<LOD	<LOD	—
腎臓	対照群無処理	<LOD	—	—	—
	10	<LOD~0.9	<LOD	<LOD	—
	25	2.0±0.10	<LOD	<LOD	—
	50	4.5±2.29	<LOD	<LOD	—

18 a : 対照群 (n=5) b : 平均値±SD (n=3) c : 測定値範囲 (n=3)

19 <LOD : 検出限界 (0.8 mg/kg) 未満

1 ー：測定されず

2
3 (4) 残留試験（豚、噴霧投与）【ジクロロイソシアヌル酸投与】

4 種子豚（LD×H種子豚、体重：37～42 kg、30頭）にジクロロイソシアヌル酸ナト
5 リウムの100倍又は300倍希釈液を、背表面積3.3 m²あたり1Lの割合で7日間噴霧
6 投与する残留試験が実施された。背部皮膚中のイソシアヌル酸濃度は、HPLCにより
7 測定（検出限界：0.8 mg/kg）された。結果を表13に示した。

8 組織中のイソシアヌル酸濃度は、いずれの投与群でも投与終了後0日で最も高かつ
9 た。300倍液では指数関数的に低下し投与終了後5日以降は検出限界以下となり、イ
10 ソシアヌル酸残留量の生物学的半減期は1.7日、検出限界到達日数は4.8日と推定さ
11 れた。一方、100倍液では、指数関数的な低下が認められるものの投与終了後5日に
12 おいて平均9.0 mg/kgが検出され、イソシアヌル酸残留量の生物学的半減期は2.9日、
13 検出限界到達日数は14.9日と推定された。（参照9）

14
15 表13 ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの7日間噴霧投与試験（豚）における
16 背部皮膚中イソシアヌル酸濃度（mg/kg）

試料	群	投与終了後日数				
		0	1	3	5	10
背部皮膚	無処理 ^a	<LOD	—	—	—	—
	300倍希釈液	9.2±7.5 ^a	3.7±2.7	<LOD～9.0 ^b	<LOD	<LOD
	100倍希釈液	29.2±14.6	25.8±10.8	12.8±2.8	9.0±2.1	—

17 a：試料は投与終了後0日に採取（n=3） b：平均値±SD（n=3） c：測定値範囲（n=3）

18 <LOD：検出限界（0.8 mg/kg）未満 —：測定されず

19
20 (5) 残留試験（鶏、混餌投与）【ジクロロイソシアヌル酸投与】

21 採卵鶏（ノーリンクロス、10か月齢、6羽/時点、雌）にジクロロイソシアヌル酸ナ
22 トリウムを0.015%、0.0375%及び0.075%添加した飼料（0.015%、0.0375%及び0.075%）
23 を1か月間混餌投与する残留試験が実施された。組織中（各試料組織は2羽分をプー
24 ルし1検体とした）のイソシアヌル酸濃度はHPLCにより測定（検出限界：0.8 mg/kg）
25 された。結果を表14に示した。

26 組織中濃度は、胆汁中で最も高く、投与後0日において0.075%群で平均1.6 mg/kg、
27 0.0375%群及び0.015%群で1～2例に検出限界程度の残留が検出されたが、投与後1
28 日以降はすべて検出限界未満となった。小腸、腎臓並びに卵では0.075%群の投与終了
29 後0日において検出限界程度の残留が1～2例に検出されたが、投与終了後1日以降
30 は検出限界未満となった。筋肉、脂肪並びに肝臓では全ての投与群で投与終了後0日
31 から検出限界未満であった。（参照10）

32
33
34
4 イソシアヌル酸（ケト型）は215 nm付近に紫外吸収がないことから、本法ではシアヌル酸（エノール型）を測定した。

1 表 14 ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの1か月間混餌投与試験（鶏）に
 2 おける組織中イソシアヌル酸濃度（mg/kg）

試料	群	投与終了後日数			
		0	1	3	5
筋肉	無処理 ^a	<LOD	—	—	—
	0.015%	<LOD	<LOD	—	—
	0.0375%	<LOD	<LOD	—	—
	0.075%	<LOD	<LOD	—	—
腹腔内 脂肪	無処理	<LOD	—	—	—
	0.015%	<LOD	<LOD	—	—
	0.0375%	<LOD	<LOD	—	—
	0.075%	<LOD	<LOD	—	—
小腸	無処理	<LOD	—	—	—
	0.015%	<LOD	<LOD	—	—
	0.0375%	<LOD	<LOD	—	—
	0.075%	<LOD~0.9 ^b	<LOD	<LOD	—
肝臓	無処理	<LOD	—	—	—
	0.015%	<LOD	<LOD	—	—
	0.0375%	<LOD	<LOD	—	—
	0.075%	<LOD	<LOD	—	—
胆汁	無処理	<LOD	—	—	—
	0.015%	<LOD~1.1	<LOD	<LOD	—
	0.0375%	<LOD~0.9	<LOD	<LOD	—
	0.075%	1.6±0.35 ^c	<LOD	<LOD	—
腎臓	無処理	<LOD	—	—	—
	0.015%	<LOD	<LOD	—	—
	0.0375%	<LOD	<LOD	—	—
	0.075%	<LOD~1.9	<LOD	<LOD	—
卵	無処理	<LOD	—	—	—
	0.015%	<LOD	<LOD	—	—
	0.0375%	<LOD	<LOD	—	—
	0.075%	<LOD~0.9	<LOD	<LOD	—

3 a：試料は投与終了時に採取（n=3） b：測定値範囲（n=3） c：平均値±SD（n=3）

4 <LOD：検出限界（0.8 mg/kg）未満

5 —：測定されず

7 (6) 残留試験（鶏、噴霧投与）【ジクロロイソシアヌル酸投与】

8 採卵鶏（16か月齢、3羽/時点、雌）にジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの100倍
 9 及び300倍希釈液を11 mL/羽で1週間噴霧投与する残留試験が実施された。最終噴
 10 霧終了後に2 L/1羽の井戸水を散水して洗浄後、湯漬し脱毛した後、背部皮膚が採取
 11 され、組織中のイソシアヌル酸濃度はHPLCにより測定（検出限界：1.6 mg/kg）⁵さ
 12 れた。結果を表15に示した。

13 組織中のイソシアヌル酸濃度は、300倍液では噴霧終了後0日において3例中1例
 14 に検出限界程度の残留がみられたが噴霧終了後1日以降は検出限界未満となった。100

⁵ イソシアヌル酸（ケト型）は215 nm付近に紫外吸収がないことから、本法ではシアヌル酸（エノール型）を測定した。

1 倍液では噴霧終了後 0 日において 3 例全てに平均 2.9 mg/kg 検出された。噴霧終了後
 2 1 日以降は噴霧終了後 3 日において 3 例中 2 例でそれぞれ 2.1 及び 2.2 mg/kg 検出さ
 3 れたが、その他はすべて検出限界未満となった。(参照 11)

4
 5 表 15 ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの 1 週間噴霧投与試験 (鶏) における
 6 背部皮膚中イソシアヌル酸濃度 (mg/kg)

試料	群	投与終了後日数				
		0	1	3	5	10
背部皮膚	無処理 ^a	<LOD	—	—	—	—
	300 倍希釈液	<LOD~1.8 ^b	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	100 倍希釈液	2.9±1.3 ^c	<LOD	<LOD~2.2	<LOD	<LOD

7 a : 試料は投与終了時に採取 (n=3) b : 測定値範囲 (n=3) c : 平均値±SD (n=3)

8 <LOD : 検出限界 (1.6 mg/kg) 未満

9 — : 測定されず

10

11 (7) 残留試験 (鶏、噴霧投与) 【ジクロロイソシアヌル酸投与】

12 鶏 (白色レグホン、2 か月齢、雌雄各 10 羽) にジクロロイソシアヌル酸ナトリウム
 13 の 300 倍希釈液 (ジクロロイソシアヌル酸として 0.33%) を 50 mL/羽で、頭部を除
 14 く鶏体全体に単回直接噴霧する残留試験が実施された。休薬 1 日後に組織中のイソシ
 15 アヌル酸濃度が LC/MS/MS により測定された。結果を表 16 に示した。

16 組織中のイソシアヌル酸濃度は、皮膚で最も高く、分析された 6 例全てに 267.7~
 17 593.9 µg/kg (平均 404.7 µg/kg) の残留がみられた。筋肉では 3 例中 1 例に 73.1 µg/kg
 18 の残留がみられたことから、3 例の追加分析が実施されたが、定量限界未満あるいは
 19 検出限界未満であった。肝臓、腎臓並びに心臓では、それぞれ分析された 3 例はいず
 20 れも定量限界未満あるいは検出限界未満であった。脂肪では分析された 3 例すべてに
 21 おいて検出限界未満であった。(参照 12)

22

1 表 16 ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの単回噴霧投与試験（鶏）における
2 組織中イソシアヌル酸濃度（ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）

組織（n 数）	個別イソシアヌル酸濃度						平均 \pm SD
	<LOD	73.1	<LOD	<LOD	<LOD	(18.1)	
筋肉（6）	<LOD	73.1	<LOD	<LOD	<LOD	(18.1)	—
脂肪（3）	<LOD	<LOD	<LOD				—
肝臓（3）	<LOD	(10.8)	<LOD				—
腎臓（3）	<LOD	(32.5)	(16.0)				—
心臓（3）	<LOD	(12.5)	<LOD				—
皮膚（6）	467.6	500.8	306.3	267.7	593.9	291.7	404.7 \pm 134.3

3 <LOD：検出限界（腎臓は $15 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、その他の組織は $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ ）未満
4 括弧内の数値：LOD 以上かつ定量限界値（腎臓は $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ 、その他の組織は $30 \mu\text{g}/\text{kg}$ ）未満
5 ー：検出限界値未満を含むことから未算出

6
7 **（8）残留マーカーについて**

8 ジクロロイソシアヌル酸は、水中あるいは唾液との接触により速やかに加水分解され、
9 イソシアヌル酸と次亜塩素酸に分解される。次亜塩素酸は、動物体内で分解され動物体
10 内に通常存在する塩化水素となると考えた。

11 各種薬物動態試験及び残留試験の結果から、ジクロロイソシアヌル酸は畜・鶏舎等の
12 消毒にあたって食品中に残留する可能性があるのは、イソシアヌル酸であると考えた。

13 **【事務局より】**

以下、「3. ジクロロイソシアヌル酸を用いた毒性試験」と「4. イソシアヌル酸を用いた毒性
試験」を記載しておりますが、残留マーカーにおける記載を踏まえて「3.」については参考資料
とする必要があるがご検討をお願いします。

【宮田専門委員】

ジクロロイソシアヌル酸の評価書ですので 3. を参考資料にする必要はないと考えます。

14
15
16 **3. ジクロロイソシアヌル酸を用いた毒性試験**

17 **（1）遺伝毒性試験**

18 ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの遺伝毒性試験が実施された。結果を表 17 に示
19 した。（参照 15-18）

20
21 表 17 ジクロロイソシアヌル酸の遺伝毒性試験結果

区分	検査項目	試験対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98 、 TA100 、 TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	1~1,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ (\pm S9)	陰性 [参照 15]

区分	検査項目	試験対象	用量	結果
	復帰突然変異試験 (GLP)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	本試験 (1 回目) 2.44~78.1 µg/plate (-S9) 39.1~1,250 µg/plate (+S9) 本試験 (2 回目) 2.44~78.1 µg/plate (-S9) 39.1~1,250 µg/plate (+S9)	陽性 [参照 17]
	染色体異常試験 (GLP)	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞	本試験 15.8~53.3 µg/mL (-S9、6 時間処理) 35.6~120 µg/mL (+S9、6 時間処理) 7.9~40 µg/mL (24 時間及び 48 時間処理) 確認試験 35.6~120 µg/mL (+S9、6 時間処理)	陰性 [参照 18]
<i>in vivo</i>	小核試験 (GLP)	マウス骨髄細胞	雄：62.5, 125, 250 mg/kg 体重/日 雌：125, 250, 500 mg/kg 体重/日 強制経口投与 (4 日間)	陰性 [参照 16]

1
2 ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの遺伝毒性試験では、復帰突然変異試験について同
3 種菌株を用いた 2 試験中 1 試験で陽性と判定されたが、当該試験における陰性対照値の 2
4 倍を超える用量依存的な復帰変異コロニー数の増加は、代謝活性化条件下における
5 TA1535 にのみ認められ、その比活性値は最大で 8.63×10 (Rev/mg) であることから、そ
6 の変異原性は弱いものと考えられた。ジクロロイソシアヌル酸について実施されたその他
7 の *in vitro/in vivo* 遺伝毒性試験はいずれも陰性であった。

8 以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ジクロロイソシアヌル酸
9 には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

11 (2) 急性毒性試験

12 ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの急性毒性試験が実施された。結果を表 18 に示
13 した。(参照 19)

15 表 18 ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの急性毒性試験結果

動物種	性別	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	所見
マウス	雌雄	強制経口	雄：1,000 雌：992	自発運動低下、腹臥位、間代性痙攣、脱力様症状
	雌雄	皮下	雄：471 雌：430	啼鳴(Squeak)、自発運動低下、腹臥位、脱力様症状
	雌雄	腹腔内	雄：122	Stretching action、Squeak、

			雌：125	腹臥位、脱力様症状
ラット	雌雄	強制経口	雄：>800 雌：>800	自発運動低下、蹲り、腹臥位
	雌雄	皮下	雄：555 雌：561	Squeak、自発運動低下、腹臥位、脱力様症状
	雌雄	腹腔内	雄：167 雌：164	Stretching action、Squeak、腹臥位、脱力様症状
ウサギ	雄	経皮	>1,000	塗布部の表皮壊死並びに表皮及び真皮における炎症反応

1
2 (3) 亜急性毒性試験

3 ① 13 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）参考資料⁶

4 アルビノラット（雌雄各 10 匹/群）にジクロロイソシアヌル酸ナトリウムを 13 週間
5 混餌投与（0、2,000、6,000 又は 12,000 ppm）する亜急性毒性試験が実施された。結
6 果を表 19 に示した。

7 試験期間中、12,000 ppm 投与群の雌で死亡がみられた。

8 尿検査、血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査では投与による影響は認められ
9 なかった。

10 JECFA は、本試験の NOEL を 2,000 ppm と判断している。（参照 22, 23）[参照 22,
11 p491, 参照 23]

12
13 表 19 13 週間亜急性毒性試験（ラット混餌投与）における毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
12,000	・体重減少	・死亡（例数不明）
6,000 以上	・摂餌量減少 ・肝臓及び腎臓相対重量増加	・体重減少 ・摂餌量減少 ・肝臓及び腎臓相対重量増加
2,000	・毒性所見なし	・毒性所見なし

14
15 ② 13 週間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与）

16 ラット（Wister 系、4 週齢、雌雄各 10 匹/群）にジクロロイソシアヌル酸ナトリウ
17 ムを 13 週間経口投与（0、3、30 又は 300 mg/kg 体重/日）する亜急性毒性試験が実
18 施された。結果を表 20 に示した。

19 試験期間中に死亡はみられなかった。

20 飲水量、剖検並びに病理組織学的検査では投与による影響は認められなかった。

21 血液学的検査において、300 mg/kg 体重/日投与群の雌でみられた白血球百分率にお
22 けるリンパ球低値及び分葉球高値、並びに血液生化学検査において 300 mg/kg 体重/
23 日投与群の雄でみられたアルカリフォスファターゼ、A/G 比及び血糖値の高値並びに
24 クレアチニン値の低値や雌でみられた総蛋白量の低値及び尿検査におけるカリウムの
25 低値は、雌雄一貫した変化ではなく、関連が示唆される組織学的異常もみとめられな

⁶ 摂餌量及び被験物質摂取量等が不明であることから参考資料とした。

1 かったことから毒性所見ではないと判断されている。また臓器重量についても最終体
2 重の低値に伴った変化と考えられ、毒性所見ではないと判断されている。

3 試験者らは、本試験の NOEL は、30 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 24)

4 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は 300 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に、飼
5 料摂取量の低値を伴った体重増加抑制がみられたことから本試験の NOAEL を 30
6 mg/kg 体重/日と判断した。

8 表 20 13 週間亜急性毒性試験（ラット強制経口投与）における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
300	・被毛粗剛あるいは被毛光沢欠如 ・体重増加抑制 ・飼料摂取量低値 ・食餌効率低値	・被毛粗剛あるいは被毛光沢欠如 ・体重増加抑制 ・飼料摂取量低値 ・食餌効率低値
30 以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし

9
10 ③ 59 日間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）GLP 参考資料⁷【ジクロロイソシアヌ
11 ル酸投与】【イソシアヌル酸投与】

12 ラット（CD 系、4 週齢、雌雄各 5 匹/被験物質投与群、雌雄各 10 匹/対照群）にシ
13 アヌル酸ナトリウム、ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム二水和物又はトリクロロイ
14 ソシアヌル酸を 59 日間飲水投与（イソシアヌル酸ナトリウム：0、400、1,200、2,000
15 又は 4,000 ppm、ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム二水和物及びトリクロロイソシ
16 アヌル酸：0、400、1,200、4,000 又は 8,000 ppm）する亜急性毒性試験が実施された。
17 結果を表 21 に示した。

18 シアヌル酸ナトリウムでは、試験期間中に投与に起因する死亡例はみられず、一般
19 状態、摂餌量、飲水量、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検所
20 見及び電顕観察（腎臓）では、投与による影響は認められなかった。病理組織学的検
21 査では腎臓、尿管及び膀胱に対照群との差は認められなかった。尿検査で 1,200 ppm
22 投与群の雌並びに 2,000 ppm 投与群及び 4,000 ppm 投与群の雌雄でみられた尿素窒
23 素の低下（およそ 50%）について試験者らは被験物質あるいはその代謝物による何ら
24 かの測定系阻害によるものと考察している。

25 ジクロロイソシアヌル酸二水和物並びにトリクロロイソシアヌル酸では、血液学的
26 検査、血液生化学的検査、剖検、病理組織学的検査及び電顕観察（腎臓）では、投与
27 による影響は認められなかった。試験者らは、8,000 ppm の雄でみられた尿量及び尿
28 中クレアチニン低下について、摂水量減少及び体重減少に起因するものと考察してい
29 る。また、4,000 ppm 及び 8,000 ppm 投与群でみられた、摂餌量及び摂水量減少、削
30 瘦、体重減少及び死亡例の発現は、飲料水中の高濃度の塩素に起因するものと考察し
31 ている。(参照 5)[p90-93]

⁷ 検査項目等がガイドラインを充足していないこと、被験物質摂取量が不明であることから、参考資料
とした。

【事務局より】

各実験群の小数列で、軽度かつ限局性の炎症性変化が腎臓にみられた旨の記述があるが、被験物質との関連についての記述は見当たらず、投薬とは無関係と推察されるので記述していません。

表 21 59 日間亜急性毒性試験（ラット）における毒性所見

被験物質		ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム二水和物	トリクロロイソシアヌル酸
投与量 (ppm)	8,000	・死亡 (雄: 3/5 例、雌: 4/5 例) ・肝臓絶対重量減少	・死亡 (雄: 3/5 例、雌: 4/5 例) ・肝臓絶対重量減少
	4,000 以上	・死亡 (雄: 1/5 例、雌: 1/5 例) ・体重減少 ・摂餌量減少 ・労作性呼吸、消瘦、肛門性器部への黄色物沈着、排便減少、活動性低下	・死亡 (雄: 1/5 例) ・体重減少 ・摂餌量減少 ・労作性呼吸、消瘦、肛門性器部への黄色物沈着、排便減少、活動性低下
	1,200 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 慢性毒性及び発がん性試験

ジクロロイソシアヌル酸を用いた慢性毒性又は発がん性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

妊娠マウス (dd 系、10 週齢、30 匹/群) に、ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムを妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与 (0、25、100 又は 400 mg/kg 体重/日) する発生毒性試験が実施された。各群 20 匹は妊娠 18 日に帝王切開し、胎児の観察を行った。また各群 10 匹は自然分娩の後、新生児の哺育を継続させ、母動物は離乳時 (分娩後 3 週) に、剖検を実施した。新生児は出生後 3 週に視聴覚等の検査を実施し、出生後 4 週でと殺、剖検を実施した。結果を表 22 に示した。

妊娠母動物では、400 mg/kg 体重/日投与群で 16 例が投与 2~7 日に死亡した。100 mg/kg 体重/日投与群及び 25 mg/kg 体重/日投与群で死亡は認められなかった。摂餌量及び剖検所見に投与による影響は認められなかった。帝王切開所見では、平均着床数、死亡吸収胚の発現頻度及び死亡吸収胚がみられた母動物数、並びに平均生存胎児数に投与による影響は認められなかった。

胎児では性比、生存胎児の平均重量に投与による影響は認められなかった。また、外表検査、内臓検査並びに骨格検査において投与による影響は認められなかった。

哺育母動物では、哺育中死亡はみられず、妊娠期間、分娩率並びに剖検所見に投与による影響は認められなかった。また、平均着床痕数、平均出産児数及び出産率、出産から 4 日までの死亡児数、並びに離乳率に投与による影響は認められなかった。400 mg/kg 体重/日投与群で性比が 2.67 と高値 (対照群は 1.38) を示したが、母動物数が少ないことによる偶発的偏りと判断されている。

1 新生児では、出生4日以降死亡はみられず、体重、剖検所見、臓器重量並びに病理
2 組織検査で投与による影響は認められなかった。

3 試験者らは、ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムはマウス胎児の器官形成に対して
4 影響を及ぼさないと結論している。(参照 26)

5 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は 400 mg/kg 体重/日を投与した妊娠母動
6 物に死亡が認められ、児動物には毒性所見が認められなかったことから、母動物に対す
7 る NOAEL を 100 mg/kg 体重/日、児動物に対する NOAEL を 400 mg/kg 体重/日と
8 判断した。

10 表 22 発生毒性試験 (マウス) における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物		児動物	
	妊娠母動物	哺育母動物	胎児	新生児
400	・死亡 (16/30 例)	・毒性所見なし	・毒性所見なし	・毒性所見なし
100 以下	・毒性所見なし			

11
12 4. イソシアヌル酸を用いた毒性試験

13 (1) 遺伝毒性試験

14 イソシアヌル酸ナトリウムの遺伝毒性試験が実施された結果を表 23 に示した。(参
15 照 3, 5, 13, 14)

16
17 表 23 イソシアヌル酸ナトリウムの遺伝毒性試験結果

区分	検査項目	試験対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	0.01~10 mg/plate (±S9) [参照 3、参照 5, p71]	陰性
	遺伝子突然変異試験 (GLP)	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y/ <i>Tk</i> ^{+/−})	250~2,000 µg/plate (+S9) 50~2,000 µg/plate (-S9) [参照 5, p68]	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来線維芽細胞	0.33~1.3 mg/mL (±S9、6 時間処 理) [参照 13] 0.33~1.3 mg/mL (24 時間処理) 0.33~1.3 mg/mL (48 時間処理)	陰性
	姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来細胞 ヒトリンパ球細胞 (LAZ-007)	93~1,500 µg/plate (±S9) [参照 5, p65] 2 µg/L [参照 14, p232]	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験 (GLP)	ラット骨髄細胞	1,250~5,000 mg/kg 体重/日、 単回経口投与 [参照 5, p61]	陰性

18
19 イソシアヌル酸ナトリウムを用いた *in vitro* の復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試
20 験及び染色体異常試験並びに *in vivo* の小核試験において陰性の結果が得られた。

1 以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、イソシアンル酸には生
2 体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

3 4 (2) 急性毒性試験

5 イソシアンル酸の急性毒性試験が実施された。結果を表 24 に示した。(参照 14)

7 表 24 イソシアンル酸の急性毒性試験結果

動物種	性別	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	所見
マウス	不明	強制経口	3,400	詳細不明
	不明	静脈内	>500	詳細不明
ラット	不明	強制経口	7,700	詳細不明
	不明	静脈内	>100	詳細不明
	不明	吸入	612 ^a	詳細不明
ウサギ	不明	強制経口	>10 g/kg ^b	詳細不明
	不明	経皮	>7,940	詳細不明

8 a : LCL₀ (単位は mg/m³) b : LDL₀

9 10 (3) 亜急性毒性試験

11 ① 反復経口毒性・生殖発生毒性併合試験 (ラット、強制経口投与)⁸ 【イソシアンル酸 12 投与】

13 ラット (SD 系、雄 9 週齢、雌 8 週齢、雄 10 匹/群) に、イソシアンル酸を交配開始
14 14 日前から雄に 44 日間、雌に 41~48 日間 (分娩後の哺育 3 日まで) 強制経口投与
15 (0、10、40、150 又は 600 mg/kg 体重/日) する反復経口毒性・生殖発生毒性併合
16 試験が実施された。結果を表 25 に示した。

17 試験期間中に、投与に起因する死亡例はみられなかった。

18 摂餌量では投与による影響は認められなかった。

19 尿検査では 40 mg/kg 体重/日投与群から尿沈渣中に被験物質の析出と考えられる板
20 状結晶が認められた。

21 600 mg/kg 体重/日投与群の雌雄でみられた副腎の退色及び相対重量増加、束状帯細
22 胞の空胞化、雌でみられた胸腺皮質の萎縮はシアンル酸の毒性影響に対するストレ
23 スと関連した変化と考えた。また、同群の雌雄でみられた赤色尿、雄でみられた尿検
24 査における尿沈渣中赤血球及び白血球増加、血液検査における赤血球、血色素量及び
25 ヘマトクリット値の減少、血液生化学検査における尿素窒素及びクレアチニンの増加
26 並びにナトリウム減少は腎臓の変化と関連する所見と考えた。また、600 mg/kg 体
27 重/日投与群の雄で体重増加抑制、雌で消瘦、雌雄で腎臓の腫大退色、腎臓の絶対及び
28 相対重量増加、病理組織学的における腎臓の尿細管拡張、尿細管上皮空胞変性あるい
29 は尿細管上皮壊死及び過形成、好塩基性尿細管増加、髄質好中球浸潤並びに間質の線
30 維化等、膀胱で粘膜上皮過形成がみられたことから、本試験の NOAEL は 150 mg/kg

⁸ 併合試験のため、ここでは反復経口毒性試験結果について記述し、生殖発生毒性試験結果は 7. (1) に記述する。

1 体重/日と考えられた。(参照 20) **島田章則専門委員修文**
 2 食品安全委員会動物用医薬品専門調査委員会は、600 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で認
 3 められた腎臓の組織学的変化及びそれらに起因すると推察される血液、血液生化学及
 4 び尿検査における所見並びに膀胱粘膜上皮過形成は毒性所見と考えられることから、
 5 本試験の NOAEL は 150 mg/kg 体重/日と判断した。

6
7 表 25 雄 44 日間及び雌 41～48 日間反復経口
8 毒性試験（ラット）における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
600	<ul style="list-style-type: none"> ・赤色尿 ・体重増加抑制 ・尿沈渣中赤血球及び白血球増加 ・赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値の減少 ・尿素窒素及びクレアチニンの増加並びにナトリウムの減少 ・腎臓の腫大/退色、腎臓の絶対及び相対重量増加、び慢性尿細管拡張、尿細管上皮壊死及び過形成、好塩基性尿細管増加、髓質好中球浸潤、尿細管上皮過形成、間質の線維化 ・膀胱粘膜上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> ・赤色尿 ・削瘦 ・腎臓の腫大/退色、絶対及び相対重量増加、近位尿細管上皮空胞変性、尿細管上皮壊死、鈣質沈着、髓質好中球浸潤、尿細管拡張、好塩基性尿細管増加、尿細管上皮過形成 ・膀胱粘膜上皮過形成
150 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

9
10 ② 6 か月亜急性毒性試験（ラット/モルモット、経口投与）【**イソシアヌル酸投与**】参考
11 資料⁹

12 アルビノラット及びモルモットにイソシアヌル酸を 6 か月間経口投与（0.3、3 又は
13 30 mg/kg 体重/日）する亜急性毒性試験が実施された。

14 0.3 又は 3 mg/kg 体重/日投与群では投与による影響は認められなかった。

15 30 mg/kg/日投与群のすべての個体で腎臓の異栄養性変化が、数例の個体で心筋の異
16 栄養性変化がみられた。(参照 21)[p37]

17
18 ③ 13 週間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）【**イソシアヌル酸投与**】GLP

19 ラット（CD 系、3 週齢、雌雄各 40 匹/無処置対照群、高用量投与群並びにナトリウム
20 塩投与対照群、雌雄各 24 匹/低用量並びに中用量投与群）にシアヌル酸ナトリウム
21 ¹⁰を 13 週間飲水投与（0、896、1,792 又は 5,375 ppm）する亜急性毒性試験が実施さ
22 れた。ナトリウム塩投与対照群として馬尿酸ナトリウムを飲水投与（7,812 ppm）する
23 群を設定した。結果を表 26 に示した。

⁹ 試験に用いた動物の系統と数、毒性所見発生個体数等が不明であることから、参考資料とした。

¹⁰ 一水和物が用いられた。

試験期間中に投与に起因する死亡例はみられなかった。

一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び剖検では、投与による影響は認められなかった。

摂水量では、1,792 ppm 及び 5,375 ppm 投与群の雄で、試験期間中の平均摂水量の増加がみられた。病理組織学的検査では、膀胱粘膜上皮過形成が、1,792 ppm 投与群の雄で最終剖検個体の 24 例中 1 例、5,375 ppm 投与群の雄で投与 6 週後及び 8 週後剖検個体のそれぞれ 4 例中 1 例、投与 10 週後剖検個体の 4 例中 2 例並びに最終剖検個体の 20 例中 4 例にみられた。雌のシアヌル酸ナトリウム投与群では膀胱粘膜上皮過形成はみられなかった。

EPA は、本試験の平均摂水量増加について、雄の NOEL を 1,792 ppm (145~357 mg/kg 体重/日)、膀胱粘膜上皮過形成について、雄の NOEL を 896 ppm (72~165 mg/kg 体重/日)、雌の NOEL を 5,375 ppm (763~1,204 mg/kg 体重/日) と設定している。(参照 5)[p80-84]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、5,375 ppm 投与群の雄の平均摂水量増加はそれぞれ対照群と比較して 13.1%程度であり生物学的意義に乏しい変化と考えられることから、毒性所見ではないと判断した。1,792 ppm 及び 5,375 ppm 投与群の雄で膀胱粘膜上皮の過形成がみられたことから、本試験の NOAEL を雄は 896 ppm(101~(72~165 mg/kg 体重/日)、雌は 5,375 ppm (870763~1,204 mg/kg 体重/日) と判断した。

表 26 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) における毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
1,792 以上	・膀胱粘膜上皮過形成	毒性所見なし
896	毒性所見なし	

④ 20 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与) 【イソシアヌル酸投与】 参考資料¹¹

ラット (Rochester 系、雌雄各 20 匹/群) にイソシアヌル酸ナトリウムを 20 週間混餌投与 (0.88,000 又は 80,000 ppm8%) する亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中に 80,000 ppm8% 投与群の雄 14 例及び雌 4 例が死亡した。8,000 ppm0.8% 投与群で死亡はみられなかった。結果を表 27 に示した。

尿検査 (尿蛋白濃度及び尿糖濃度) 及び血液学的検査では投与による影響は認められなかった。

試験者らは、80,000 ppm8% 投与群の雌雄で死亡、体重増加抑制、腎重量増加 (雌のみ)、腎の限局性上皮増生を伴う遠位尿細管及び Bellini 管の拡張がみられたことから本試験の NOAEL を 8,000 ppm0.8% (56 mg/kg 体重/日) と設定した。(参照 14, 21)[参照 14, p230、参照 21, p37]

表 27 20 週間亜急性毒性試験 (ラット混餌投与) における毒性所見

¹¹ 群構成が 2 群のみで、投与量設定も公比 10 と比較的大きいことから参考資料とした。

投与量 (ppm%)	雄	雌
80,000	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡：14/20 例 ・体重増加抑制 ・腎の限局性上皮増生を伴う遠塩位尿細管及び Bellini 管の拡張 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡：4/20 例 ・体重増加抑制 ・腎重量増加 ・腎の限局性上皮増生を伴う遠塩位尿細管及び Bellini 管の拡張
0.8,000	毒性所見なし	毒性所見なし

1

【事務局より】

投与量について、(0.8%、8%)としておりますが、5(1)のように混餌投与(8,000ppm、80,000ppm)に変更した方がよろしいでしょうか

【寺岡専門委員】

上記について賛成です。

2

3

⑤ 13 週間亜急性毒性試験 (マウス、飲水投与) 【イソシアヌル酸投与】

4

マウス (B₆C₃F₁、6 週齢、雌雄各 25 匹/群) にシアヌル酸ナトリウム¹²を 13 週間飲水投与 (0、896、1792 又は 5375 ppm) する亜急性毒性試験が実施された。ナトリウム塩投与対照群として馬尿酸ナトリウムを飲水投与 (7,812 ppm) する群を設定した。結果を表 28 に示した。

5

6

7

試験期間中に投与に関連した死亡例はみられなかった。

8

9

一般状態、体重、摂餌量、血液検査、血液生化学検査及び尿検査では投与による影響は認められなかった

10

11

摂水量では 5,375 ppm 投与群の雌雄で投与 6 週間後及び 13 週間後の平均摂水量の有意な増加がみられた。

12

13

剖検では 896 ppm 投与群の雄 1 例及び 5,375 ppm 投与群の雄 2 例の膀胱に結石あるいは顆粒状物がみられた。臓器重量では、卵巢絶対及び相対重量が用量依存性の増加を示し、5,375 ppm 投与群では有意な増加がみられたが、ナトリウム塩投与対照群においても有意な増加がみられたことから試験者ら及び EPA はナトリウム塩摂取に起因する変化と考察している。(参照 5、14)[参照 5, p75-79、参照 14, p229-230]

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は 5,375 ppm 投与群の雄 2 例に、結石形成に伴う膀胱粘膜の移行上皮過形成及び充血あるいは出血がみられたことから本試験の NOAEL を雄は 1,792 ppm (522.4±45.5 mg/kg 体重/日)、雌は 5,375 ppm (2,200.7±186.0 mg/kg 体重/日) と判断した。前述の平均摂水量の増加については関連が示唆される毒性所見が認められないこと、卵巢重量増加については病理組織学的変化を伴っていないことから毒性所見ではないと判断した。

¹² 一水和物が用いられた。

1

表 28 13 週間亜急性毒性試験（マウス）における毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
5,375	・膀胱粘膜の移行上皮過形成 及び充血あるいは出血を伴 う結石形成	毒性所見なし
1,792 以下	毒性所見なし	

2

3

(4) 慢性毒性及び発がん性試験

4

5

① 104 週間発がん性試験（マウス、飲水経口投与）【イソシアヌル酸投与】

6

マウス（B₆C₃F₁、雌雄各 100 匹/群¹³）にシアヌル酸ナトリウムを 104 週間飲水投与（0、100、400、1,200 又は 5,375 ppm：平均被験物質摂取量は表 29 に記載）する発がん性試験が実施された。ナトリウム塩投与対照群として馬尿酸ナトリウムを飲水投与（8,005 ppm～10,281 ppm）する群を設定した。

8

生存率、血液学的検査、臨床病理学的検査（尿中ナトリウムを除く）肉眼病理検査、病理組織学的検査では投与による影響は認められなかった。

12

シアヌル酸ナトリウムの高用量群並びにナトリウム塩投与対照群に、臨床症状（雌雄の腹部腫脹/膨張）、体重（投与期間前半における雌の体重増加抑制）、摂餌量（投与期間前半における雌雄の平均総摂取量の低値）、ならびに尿中ナトリウム（尿中ナトリウム濃度及び排泄量の増加）に変化がみられたが、試験者らはこれらの意義は不明であり、高用量のナトリウム投与に起因する可能性があると考えしている。

17

非腫瘍性病変では、5,375 ppm 投与群の雌で脳の両側性限局性鉍質沈着（脳砂）の発生頻度が対照群（33%）またはナトリウム塩投与対照群（16%）と比較して増加（53%）したが、B₆C₃F₁ マウスにおいて 50%の発生が報告されている一般的な病変であり、その発生頻度は脳から切り出された際の標本の断面にの影響されるを受けるとの報告がある（Goodman et al. 1981）ことから、試験者らは、本所見は投与に起因するものではないと考察している。すべての群でみられた腎臓の慢性腎症は軽微から軽度であり、主に雄マウスに存在する尿細管内微小結石も対照群と各被験物質投与群で差は認められなかった。

25

腫瘍性病変では、肝細胞腺腫および肝細胞癌、下垂体腺腫並びに精巣上体の肉腫 NOS がみられたが、それらの発生頻度について対照群とシアヌル酸ナトリウム投与群間で有意な差は認められなかった。

28

試験者らは、本試験において発がん性は認められなかったと判断している。

29

EPA は、本試験において発がん性は認められなかったと判断している。また、NOEL は雌雄とも 5,375 ppm（平均被験物質摂取量は雄及び雌でそれぞれ 1,523 mg/kg 体重/日及び 1,582 mg/kg 体重/日）と判断している。（参照 5）[p85-89]

32

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、いずれの投与群でも被験物質投与に起因すると考えられる毒性所見及び腫瘍性変化は認められなかったことから、雌雄とも

33

¹³ 100 ppm 投与群のみ雌雄各 80 匹

1 最高用量の 5,375 ppm (平均被験物質摂取量は雄及び雌でそれぞれ 1,523 mg/kg 体重
 2 /日及び 1,582 mg/kg 体重/日) を本試験の NOAEL と判断した。また、発がん性も認
 3 められないと判断した。

5 表 29 104 週間発がん性試験 (マウス) における平均被験物質摂取量

群		シアヌル酸ナトリウム				馬尿酸ナトリウム
投与量 (ppm)		100	400	1,200	5,375	8,005-10,281
平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	23.69	90.38	306.90	1,523.26	2,093.09
	雌	25.90	100.14	315.42	1,582.20	2,218.79

7 ② 104 週間発がん性試験 (ラット、飲水経口投与) 【**イソシアヌル酸投与**】 GLP

8 ラット (CD 系、雌雄各 100 匹/群) にシアヌル酸ナトリウムを 104 週間飲水投与
 9 (0、400、1,200、2,400 又は 5,375 ppm : 平均被験物質摂取量は表 30 に記載) する
 10 発がん性試験が実施された。ナトリウム塩投与対照群として馬尿酸ナトリウムを飲水
 11 投与 (7,768ppm) する群を設定した。結果を表 31 に示した。

12 体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査及び臓器重量では投与による影響は
 13 認められなかった。2,400 ppm 以上の投与群の雌雄でみられた摂水量増加はナトリウ
 14 ム投与対照群と同等であり、ナトリウム摂取と排泄増加に起因するものと考えられた。

15 病理組織学的検査において、被験物質投与に起因する非腫瘍性病変は、5,375 ppm
 16 投与群の雌雄でみられた尿路結石であり、さらに雄では、赤色尿増加や水腎症及び水
 17 尿管並びに尿路閉塞に起因する尿毒症に続発したと考えられる心臓病変も認められた。
 18 被験物質投与に起因する腫瘍性病変は認められなかった。

19 試験者ら並びに EPA は本試験においてシアヌル酸ナトリウムに発がん性は認めら
 20 れなかったと判断している。また、雄で生存率低下、尿路病変及び心臓病変、雌で尿
 21 路結石が認められたことから、NOEL は雌雄とも 2,400 ppm (平均被験物質摂取量は
 22 雄及び雌でそれぞれ 154 mg/kg 体重/日及び 266 mg/kg 体重/日) と判断している。(参
 23 照 5, 25)[参照 5,p94-98、参照 25,p3]

24 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、5,375 ppm 投与群の雄で認められた生
 25 存率低下、腎・尿路病変及び心臓病変、雌で認められた尿路結石は被験物質投与に起
 26 因する毒性所見と考えられたことから、本試験の NOAEL は雌雄とも 2,400 ppm (平
 27 均被験物質摂取量は雄及び雌でそれぞれ 154 mg/kg 体重/日及び 266 mg/kg 体重/日)
 28 と判断した。

30 表 30 104 週間発がん性試験 (ラット) における平均被験物質摂取量

群		シアヌル酸ナトリウム				馬尿酸ナトリウム
投与量 (ppm)		400	1,200	2,400	5,375	7,768
平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	25.1	76.4	154	371	60.2
	雌	41.5	129	266	634	99.4

1

表 31 104 週間発がん性試験（ラット）における毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
5,375	<ul style="list-style-type: none"> ・生存率低下 ・赤色尿増加 ・水腎症 ・尿路結石 ・水尿管 ・心臓病変（心筋炎、心筋壊死又は血管石灰化） 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿路結石
2,400 以下	・毒性所見なし	・毒性所見なし

2

3 ③ 6 か月及び 2 年間慢性毒性試験（イヌ、混餌投与）【イソシアヌル酸投与】 参考資
4 料¹⁴

5 イヌ（ビーグル、各 3 匹/群）にイソシアヌル酸ナトリウムを 6 か月間並びに 2 年間
6 混餌投与（0.8%8,000 ppm 混餌飼料：6 か月間投与、8%80,000 ppm 混餌飼料：2 年
7 間投与）する慢性毒性試験が実施された。結果を表 32 に示した。

8 試験期間中、80,000 ppm8%混餌投与群で 16 か月後及び 21 か月後にそれぞれ 1 例
9 の死亡がみられた。

10 体重増加、尿糖及び尿蛋白に投与による影響は認められなかった。

11 試験者らは 6 か月間投与の NOAEL を 8,000 ppm0.8%（291 mg/kg 体重/日）、2 年
12 間投与の LOAEL を 80,000 ppm8%（2,912 mg/kg 体重/日）と判断している。（参照
13 14）[p230]

14

表 32 6 か月及び 2 年間慢性毒性試験（イヌ混餌投与）における毒性所見

投与量 (ppm%)	毒性所見
<u>80,000</u>	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡：2/3 例 ・赤血球数、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値の低値 ・腎重量の低値 ・腎の線維化並びに Bellini 管の限局性の拡張及び上皮増殖 ・リンパ球浸潤を伴った甲状腺委縮
<u>0.8,000</u>	・毒性所見なし

16

【事務局より】

投与量について、(0.8%、8%) としておりますが、5 (1) のように混餌投与 (8,000ppm、80,000ppm) に変更した方がよろしいでしょうか

【寺岡専門委員】

上記について賛成です。

17

¹⁴ 群構成及び動物数等がガイドラインを充足していないことから参考資料とした。

1 (5) 生殖発生毒性試験

2 ① 反復経口毒性・生殖発生毒性併合試験（ラット、強制経口投与）¹⁵ 【イソシアヌル酸
3 投与】

4 ラット（SD系、雄9週齢、雌8週齢、雄10匹/群）に、イソシアヌル酸を交配開始
5 14日前から雄に44日間、雌に41～48日間（分娩後の哺育3日まで）強制経口投与
6 （0、10、40、150又は600 mg/kg 体重/日）する反復経口毒性・生殖発生毒性併合試
7 験が実施された。

8 親動物の影響は4.(3)①に記載した。親動物に、投与に起因する死亡例はみられ
9 なかった。

10 交尾率、受胎率、妊娠期間、黄体数、着床数、着床率、妊娠率、出産率、分娩及び哺
11 育状態に投与による影響は認められなかった。150 mg/kg 投与群並びに40 mg/kg 投
12 与群で、それぞれ1例にみられた全児死亡は、~~出産後に食殺されたものと考えられ、~~
13 用量依存性もなく、偶発的変化と判断されている。

14 被験物質投与群の1腹当たりの総出産児数、新生児数、出生率、性比、新生児の一
15 般状態、哺育0日の体重並びに哺育4日の生存率及び体重に異常は認められなかった。
16 また新生児の外表異常や内臓異常及び内臓変異についても被験物質投与の影響を示唆
17 する異常は認められなかった。（参照20）

18 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、雌雄の親の生殖能及び新生児の発生に
19 対する影響は認められなかったことから、親動物の生殖能に関するNOAEL及び新生
20 児の発生に関するNOAELをいずれも600 mg/kg/日と判断した。

21
22 ② 3世代繁殖試験（ラット、飲水経口投与）【イソシアヌル酸投与】 GLP

23 ラット（CD系、P世代：投与開始時36日齢、雄12匹群及び雌24匹/群、F₁世代：
24 投与開始時21日齢、雄12匹群及び雌24匹/群、F₂世代：投与開始時21日齢、雄12
25 匹群及び雌24匹/群）にシアヌル酸ナトリウムを飲水経口投与（0、400、1,200又は
26 5,375 ppm、平均被験物質摂取量は表33に記載。）する3世代繁殖試験が実施された。
27 ナトリウム塩投与対照群として馬尿酸ナトリウムを8,056 ppm 飲水投与する群を設定
28 した。F₀世代の雌雄には36日齢から交配まで最少で100日間、F₁世代及びF₂世代
29 の雌雄には21日齢から交配まで最少で120日間投与された。剖検は、P世代は分娩
30 後に、F₁及びF₂世代児動物は分娩後21日に実施された。F₃世代は離乳時に無作為に
31 選択された雌雄12匹の児動物にさらに4週間投与後に剖検が実施された。結果を表
32 34に示した。

33 親動物では、P世代、F₁及びF₂世代の生存率、一般状態、巣作り行動及び哺育行
34 動、体重及び摂餌量に投与による影響は認められなかった。摂水量について、全世代
35 の5,375 ppm 群の雌、加えてF₁及びF₂世代ではナトリウム塩投与対照群で増加がみ
36 られたが、生殖行動並びに児動物の成長、発達に対して生物学的有害性はないと判断
37 されている。肉眼病理検査、臓器重量及び病理組織学的検査では、P世代及びF₁世代

15 併合試験のため、ここでは生殖発生毒性試験結果について記述し、反復経口毒性試験結果は、5
(4)に前述した。

1 に投与による影響は認められなかった。

2 児動物では、受胎率、妊娠期間、産児数、離乳までの生存率並びに胎児重量（分娩
3 時及び哺乳期間中）に、投与による影響は認められなかった。F₂世代の雌の受胎率低
4 下は背景値の範囲であり、各投与群で発現した交尾率に対する受胎率の低下を反映す
5 る2~11例の交尾後不妊個体の発現不妊交尾に用量依存性及び世代間傾向は認められ
6 なかったことから F₂世代の受胎率低下の原因は特定されていない。F₂世代の 1,200
7 ppm 投与群及び 5,375 ppm 投与群の出生時生存胎児数の減少並びに各投与群及びナ
8 トリウム塩投与対照群の哺乳期間中胎児重量の低下がみられたが、試験者らは一貫し
9 た明らかな変化ではないことから生物学的意義がないものと判断している。病理組織
10 学的検査において、P世代及びF₁世代には投与による影響は認められなかったが、F₂
11 世代の 5,375 ppm の雄で膀胱結石の発生頻度の増加が認められた。これらの雄の3例
12 には結石の慢性刺激に起因すると考えられる膀胱粘膜上皮過形成あるいは慢性膀胱炎
13 が認められた。死亡あるいは離乳時に計画殺された F₁世代及び F₂世代の胎児の剖検
14 では、投与による影響が示唆される奇形、変異及び病理学的所見は認められなかった。
15 F₃世代には投与による影響は認められなかった。

【渡邊専門委員】

発生毒性試験において、毒性評価に直接的に関わりのない所見については、これまでも具体的な記載
されていなかったかと思います。また記述も複雑ですので、削除しても良いのではないのでしょうか。
ご検討ください。

【事務局より】

ご指摘いただいた箇所について網掛けで記載しております。調査会でご確認いただいた後、問題な
ければ評価に関与しない所見として削除いたします。

16 試験者らは、前述の全世代の 5,375 ppm 群の雌の摂水量増加並びに F₂世代の 5,375
17 ppm の雄で膀胱結石は生殖能及び胎児の成長と発達に対して生物学的有害性は乏し
18 いと考え、本試験の繁殖及び児動物に対する NOEL を 5,375 ppm と判断している。

19 EPA は、F₂世代の 5,375 ppm 投与の雄で膀胱結石が認められたことから、本試験
20 の親動物に対する NOEL を 1,200 ppm と判断している。一方、繁殖能及び胎児への
21 影響は認められなかったことから、繁殖能及び児動物に対する NOEL を 5,375 ppm
22 と判断している。(参照 5、14、22)[参照 5, p99-103、参照 14, p231、参照 22, p494]

23 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、F₂世代の 5,375 ppm 投与の雄で膀胱結
24 石が認められたことから、本試験の親動物に対する NOEL を雄は 1,200 ppm (F₂雄：
25 109 mg/kg 体重/日)、雌は 5,375 ppm (F₁雌：450 mg/kg 体重/日¹⁶) と判断した。ま
26 た、3 世代にわたって繁殖能及び胎児への影響は認められなかったことから NOAEL
27 は 5,375 ppm (P 雄：612 mg/kg 体重/日、P 雌：769 mg/kg 体重/日、F₁雄：666 mg/kg
28 体重/日、F₁雌：450 mg/kg 体重/日、F₂雄：563 mg/kg 体重/日、F₂雌：971 mg/kg 体
29 重/日) と判断した。

16 各世代における平均被験物質摂取量の最小値

1 表 33 3 世代繁殖試験（ラット）における親動物の平均被験物質摂取量

	世代	性別	イソシアヌル酸ナトリウム (ppm)			馬尿酸ナトリウム (ppm)
			400	1,200	5,375	8,056
平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	P	雄	44	138	612	916
		雌	58	184	769	1,216
	F ₁	雄	53	142	666	1,050
		雌	65	202	450	1,504
	F ₂	雄	44	109	563	869
		雌	64	203	971	1,377

2
3
4

表 34 3 世代繁殖試験（ラット）における毒性所見

投与量 (ppm)	親動物 (P、F ₁ 、F ₂)		児動物 (F ₁ 、F ₂ 、F ₃)
	雄	雌	
5,375	<ul style="list-style-type: none"> 膀胱結石増加 (F₂雄) 膀胱粘膜上皮過形成あるいは慢性膀胱炎 (F₂雄 3 例) 	<ul style="list-style-type: none"> 毒性所見なし 	<ul style="list-style-type: none"> 毒性所見なし
1,200 以下	<ul style="list-style-type: none"> 毒性所見なし 		

5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26

③ 発生毒性試験（ラット、強制経口投与）【イソシアヌル酸投与】 GLP

妊娠ラット（COBS:CD 系、12 週齢、体重：219～288 g、25 匹/群）にシアヌル酸ナトリウムを妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与（0、200、1,000 又は 5,000 mg/kg 体重/日）する発生毒性試験が実施された。ナトリウム塩投与対照群として無水馬尿酸ナトリウムの 1,118 mg/kg 体重/日あるいは 5,590 mg/kg 体重/日を強制経口投与する群を設定した。妊娠 20 日に帝王切開し、胎児の観察を行った。

母動物では、シアヌル酸ナトリウム投与群において試験期間中に死亡はみられず、一般状態、行動、体重、剖検所見、子宮重量、妊娠動物数並びに流産動物数に投与による影響は認められなかった。また帝王切開時の子宮内状況では、着床率、胎児吸収、着床前・後の胚損失率、一腹胎児数、胎児重量、生存胎児数、並びに性比にシアヌル酸ナトリウム投与による影響は認められなかった。

胎児の外表、及び内臓及び骨格検査では、シアヌル酸ナトリウム投与による影響は認められなかった。骨格検査において奇形を伴う胎児数の増加がシアヌル酸ナトリウム投与群でみられたが、試験者らは 5,000 mg/kg 体重/日投与群における屈曲肋骨及び屈曲肢を有する 7 例の胎児は一腹のみの発現であったことから偶発的なものであり、また、200 mg/kg 体重/日投与群及び 1,000 mg/kg 投与群でみられた屈曲肋骨の増加は、それぞれ 7 例及び 3 例であり用量依存性がないものと考察されている。さらに、シアヌル酸ナトリウムの 5,000 mg/kg 体重/日投与群における第 1、2、3 及び又は第 4 胸骨の未化骨や椎骨化骨低下の変異を伴う胎児の増加についても 1 腹のみの発現であることからシアヌル酸ナトリウム投与の影響ではないと考察されている。

渡邊専門委員

修文

1 試験者らは、シアヌル酸ナトリウムは本試験において 5,000 mg/kg 体重/日まで、催
2 奇形性は認められないと判断している。

3 EPA は、シアヌル酸ナトリウムの催奇形性及び胎児毒性、並びに母動物における一
4 般毒性は 5,000 mg/kg 体重/日まで認められないと判断している。(参照 5)[p104-108]

5 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、最高投与量まで母動物及び胎児に被験
6 物質投与に起因すると考えられる毒性所見が認められなかったことから、本試験にお
7 ける母動物及び胎児の NOAEL をそれぞれ最高用量である 5,000 mg/kg 体重/日と判
8 断した。また、催奇形性も認められないと判断した。

10 ④ 発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与）【イソシアヌル酸投与】

11 妊娠ウサギ（ダッチベルテッド種又はニュージーランドホホワイト種）にイソシアヌ
12 ル酸ナトリウムを妊娠 6 日から 18 日まで 13 日間強制経口投与（0、50、200 又は 500
13 mg/kg 体重/日）する発生毒性試験が実施された。結果を表 35 に示した。

14 母動物では、死亡は認められなかった。200 mg/kg 体重/日投与群及び 500 mg/kg 体
15 重/日投与群で投与期間中にみられた軽度の体重減少を除いて、イソシアヌル酸ナトリ
16 ウム投与による影響は認められなかった。また、平均生存胎児数及び性比に投与群間
17 の差は認められなかった。

18 胎児では、外表異常及び内臓異常並びに骨格変異は認められなかった。500 mg/kg
19 体重/日投与群で認められた胎児体重及び頭臀長の減少について、WHO は、統計学的
20 有意差はなかったとしている。一方、OECD は、当該所見は投与期間中の母動物に対
21 する毒性の反映したものであり、発生毒性の NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と判断し
22 ている。(参照 14、22)[参照 14, p231、参照 22, p494]

23 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、胎児の外表、内臓並びに骨格に異常及
24 び変異は認められず、500 mg/kg 体重/日投与群で認められた軽度の胎児体重及び頭臀
25 長の減少は統計学的な有意差がなく、背景データ値の範囲内であったことから、発生
26 毒性の NOAEL は 500 mg/kg 体重/日と判断した。渡邊専門委員修文

28 表 35 発生毒性試験（ウサギ）における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
500	・体重減少（投与期間中） <u>(軽度)</u>	・体重減少* ・頭臀長減少*
200		毒性所見なし
50	毒性所見なし	

29 *OECD における評価

31 ⑤ 発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与）【イソシアヌル酸投与】 GLP

32 妊娠ウサギ（ニュージーランドホホワイト種、体重：3～5 kg、20 匹/群）にシアヌル
33 酸ナトリウムを妊娠 6 日から 18 日まで 13 日間強制経口投与（0、50、200 又は 500
34 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。妊娠 29 日に剖検し、胎児の観察を
35 行った。結果を表 36 に示した。

母動物では、試験期間中、シアヌル酸ナトリウム投与に起因する死亡は認められず、一般状態、剖検所見及び臓器重量に投与の影響は認められなかった。また、妊娠期間、黄体数及び一腹産児数に投与の影響は認められなかった。500 mg/kg 体重/日投与群でみられた着床後胚損失率の有意な増加は、1 例の母動物に 7 個体の後期吸収胚が発現したことが要因である。平均着床後胚損失率は背景データの範囲内かつ各投与群の後期吸収胚数はばらつきが大きく用量依存性がみられないことから、偶発性的所見と判断されている。

胎児では胎児重量及び性比に投与による影響は認められなかった。胎児の外表面、内臓及び骨格検査において胎児異常の有意な増加はみられなかったが、対照群で 3 例、200 mg/kg 体重/日投与群で 3 例、並びに 500 mg/kg 体重/日投与群で 9 例の胎児に水頭症がみられた。試験者らは、本系統のウサギでは水頭症の発生はまれではなく、発生した腹数に群間で顕著差はみられず、過去に同じ投与量で実施したウサギ催奇形性試験では異常はみられなかったことから、本試験における水頭症の増加は偶発性と判断している。

試験者らは、500 mg/kg 体重/日投与群及び 200 mg/kg 体重/日投与群の母動物の妊娠期間中に、体重増加抑制あるいは体重減少が認められたことから、母動物に対する NOEL を 50 mg/kg 体重/日と判断している。一方、催奇形性は認められず、胎児に対する NOEL は 500 mg/kg 体重/日と判断している。(参照 5)[p109-114]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、500 mg/kg 体重/日投与群及び 200 mg/kg 体重/日投与群で母動物に認められた妊娠期間中の体重増加抑制又は体重減少は被験物質投与に起因する毒性所見と考えた。一方、胎児についてはいずれの投与群においても毒性所見は認められなかった。したがって本試験において母動物に対する NOAEL は 50 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 500 mg/kg 体重/日と判断した。

表 36 発生毒性試験（ウサギ）における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
500	・ 体重増加抑制あるいは体重減少（軽度） ・ 毒性所見なし	・ 毒性所見なし
200		
50		

5. その他の毒性試験

(1) 皮膚刺激性試験（ウサギ）【ジクロロイソシアヌル酸投与】

ウサギ（NZW 種、雌雄各 3 匹）にジクロロイソシアヌル酸ナトリウム 0.5 g を 24 時間塗布する急性皮膚刺激性試験が実施された。

ばく露終了後 30～60 分では、ごく軽度から中等度の紅斑がすべての投与部位に見られたが、96 時間ですべて消失した。その他の皮膚所見（肥厚、脱色、壊死、鱗屑、欠損並びに被験物質付着）はばく露終了後 21 日までに消失した。

EPA は軽度刺激物と判断している。(参照 5)[p55]

1
2 (2) 眼刺激性試験 (ウサギ) 【ジクロロイソシアヌル酸投与】 GLP

3 ウサギ (NZ 種、雌雄各 3 匹) の右眼結膜嚢にジクロロイソシアヌル酸ナトリウム
4 を点眼 (0.1 g) する眼刺激性試験が実施された。点眼 1、24、48 及び 72 時間後並び
5 に 4、7、10、14、17 及び 21 日後に、眼刺激性が評価された。

6 試験期間中、角膜混濁、虹彩炎及び結膜炎を伴う高度の刺激性がすべての眼で認め
7 られた。眼刺激性はすべての個体で試験終了まで継続した。

8 著者は、洗眼後の眼に対して高度刺激物に分類されると判断している。(参照 5)[p58]

9
10 (3) 皮膚感作性試験 (モルモット) 【ジクロロイソシアヌル酸投与】 GLP

11 モルモット (Dunkin-Hartley 系、8~12 週齢、雄、5 匹/対照群、10 匹/試験群) を
12 用いて Maximization 法によるジクロロイソシアヌル酸ナトリウム¹⁷の皮膚感作性試
13 験が実施された。

14 一次感作は、FCA+蒸留水 (1:1)、0.1%ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム液並びに
15 0.1%ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム FCA+蒸留水 (1:1) 混合液をそれぞれ皮内注
16 射 (0.1 mL) し、二次感作は、7 日後に 1%ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム液を
17 48 時間閉塞貼付して実施し、パッチ除去 1 及び 24 時間後に皮膚反応を観察した。

18 惹起は、二次感作後 14 日に 0.5%又は 0.1%ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム液
19 を腹側部に 24 時間閉塞貼付して実施し、パッチ除去 24 及び 48 時間後に皮膚反応を
20 観察した。

21 観察された軽微な紅斑は、投与手技に伴う非特異的な反応であり、接触性遅延型過
22 敏反応を示唆するものではないと考えられた。また、一時的な (48 時間継続しない)
23 反応は接触感作に起因したものではないと考えられた。したがって、本試験では感作
24 率は 0%であり、モルモットの皮膚に対して非感作性に分類された。

25 以上の結果から、ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムは皮膚感作性物質ではないと
26 判断されている。(参照 5)[p59-60]

27
28 6. ヒトにおける知見

29 (1) ヒトにおけるばく露研究

30 スイミングプールで 120 分間泳いだ 5 名のボランティア (男性 1 名及び女性 4 名、
31 年齢 : 9~17 歳、体重 : 29~74 kg) の尿中シアヌル酸濃度が HPLC で測定された。
32 シアヌル酸の累積尿排泄量は 0.03~2.8 mg であり、プール水として 3~3.6 mL に相
33 当した。さらに、シアヌル酸溶液を飲んだ 2 名のボランティアの 24 時間までの累積
34 尿排泄量が測定され、摂取量の 98%以上が排泄されたことが示された。シアヌル酸排
35 泄動態は 1 コンパートメントモデルで解析され、消失半減期は 2.2~2.5 時間であっ
36 た。(参照 5)[参照 5 p119]

37

17 二水和物が用いられた。

1 Ⅲ. 国際機関等における評価

2 1. EMA における評価 [1990]

3 ラット 13 週間飲水投与試験における NOEL である 896 ppm に安全係数 100 を用
4 いて、ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの ADI を 0.72 mg/kg 体重/日と設定した。

5 WHO が推奨する水質浄化を目的とした残留塩素濃度 10 ppm は、17.4 mg/L のジ
6 クロロイソシアヌル酸ナトリウムから得られ、これはシアヌル酸ナトリウムとして 12
7 ppm に相当する。牛乳中に残存するシアヌル酸ナトリウムは最高で 0.0048 mg/L (ジ
8 クロロイソシアヌル酸ナトリウムの残存が検出限界以下と仮定すると) であり、牛乳
9 中に残存するレベルのジクロロイソシアヌル酸ナトリウムのヒトの腸内細菌叢消化管
10 フローラに対する影響はごく軽微とみなしている。

11 残留濃度が最高で 0.0048 mg/L の場合、シアヌル酸ナトリウムの摂取量は、成人 (体
12 重 60 kg で牛乳の摂取量 1.5 L/日) 及び子供 (体重 10 kg で牛乳の摂取量 1 L/日) で、
13 それぞれ前述の ADI の 1/6,000 及び 1/1,500 であることを考慮すると、ジクロロイソ
14 シアヌル酸ナトリウムの MRL 設定は不要であり、Council Regulation (EEC) No
15 2377/90 の Annex II へ分類されるものと判断している。(参照 27, 28)

17 2. OECD における評価 [1999]

18 イソシアヌル酸の経口亜急性毒性試験における腎障害は、腎尿細管内における本物
19 質の結晶化に起因するものであり、NOAEL は 150 mg/kg 体重/日と判断した。

20 発生毒性試験で母動物における毒性を反映した胎児の体重減少や頭臀長減少により、
21 胎児毒性の NOAEL は 200 mg/kg 体重/日と判断するが、生殖毒性は 600 mg/kg 体重
22 /日まで認められないと判断している。

23 前述の経口亜急性毒性試験における NOAEL (150 mg/kg 体重/日) と イソシアヌ
24 ル酸の職業ばく露における予測最大濃度 (0.23 mg/kg 体重/日) 及び消費者ばく露に
25 おける一日最大摂取量 (0.34 mg/kg 体重/日) との安全マージンはそれぞれ 652 及び
26 441 であり、イソシアヌル酸の予測環境濃度 (0.186 mg/L) から算出した一日摂取量
27 (飲料水から 6.20×10^{-3} mg/kg/日、魚から 1.40×10^{-4} mg/kg/日) との安全マージン
28 はそれぞれ 2.42×10^4 及び 1.08×10^6 となることから、現段階ではヒト健康へのリス
29 クは低いと見なしている。(参照 14)[p233-234]

31 3. JECFA における評価 [2004, 2007]

32 JECFA は、飲料水の殺菌・消毒を目的として使用されるジクロロイソシアヌル酸ナ
33 トリウムの安全性評価に、シアヌル酸ナトリウムの毒性試験結果を用いて差し支えな
34 い (飲料水中のジクロロイソシアヌル酸ナトリウム残留物は唾液との接触により速や
35 かにシアヌル酸へ転換するため) と判断した。

36 シアヌル酸ナトリウムのラット 2 年間発がん性試験の NOEL 150 mg/kg 体重/日は、
37 無水ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム 220 mg/kg 体重/日に相当し、これに不確実
38 係数 100 を適用して、消毒のためにジクロロイソシアヌル酸ナトリウムで処理された
39 飲料水から摂取される無水ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの TDI を 0~2.0
40 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 22, 25)[参照 22, p497、参照 25, p4]

1 4. EFSA における評価 [2010]

2 JECFA におけるジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの評価をもとに、EFSA から
3 シアヌル酸の TDI として 1.5 mg/kg 体重/日が提案された。この TDI はラット 2 年間
4 飲水投与試験の結果から導かれた。尿路系の病変（結石及び腎尿細管壊死）並びに尿
5 毒症に起因する二次的な心臓病変が雄の最高用量群（飲料水中 5375 mg/L のシアヌル
6 酸ナトリウム：371 mg/kg 体重/日相当）で認められ、NOAEL の 2,400 mg/L（154
7 mg/kg 体重/日相当）に不確実係数 100 を適用し、TDI を 1.5 mg/kg 体重/日と設定し
8 ている。（参照 29）[p104]

9

1 IV. 食品健康影響評価

2 消毒剤であるジクロロイソシアヌル酸について食品健康影響評価を実施した。

3 ジクロロイソシアヌル酸等の塩素化イソシアヌル酸は水中あるいは唾液との接触により
4 速やかに加水分解され、イソシアヌル酸となることから、本評価書では、塩素化イソシア
5 ヌル酸であるジクロロイソシアヌル酸及びトリクロロイソシアヌル酸あるいはそれらのナ
6 トリウム塩の他、イソシアヌル酸及びそのナトリウム塩を対象とした評価資料を用いて、
7 ジクロロイソシアヌル酸の評価を実施した。

8 薬物動態試験では、ラットを用いた経口投与において、各臓器、組織中のイソシアヌル
9 酸量は単回投与後 30 分で最高値を示した。反復投与後も単回投与後と同様の傾向を示し、
10 イソシアヌル酸の各臓器、組織への蓄積性は乏しいことが示唆された。~~ラットを用いた経~~
11 ~~皮投与ではイソシアヌル酸の経皮吸収はほとんどないことが示された。~~ラットの経口投与
12 あるいは静脈内投与において、~~イソシアヌル酸の呼気中への排泄はほとんど認められな~~
13 ~~かった。~~一方、尿への排泄は速やかで投与後 12 時間で投与量の 90%が排泄された。¹⁴C 標識
14 イソシアヌル酸ナトリウム一水和物を単回投与したラット及びイヌの消失半減期はそれぞ
15 れ 30~60 分及び 1.5~2.0 時間で、大部分は尿中に排泄され、組織中放射能は検出限界以
16 下であり、尿中には未変化体のみ検出されたことが示された。ヒトにおけるばく露研究に
17 においても、イソシアヌル酸溶液摂取後 24 時間までの累積尿排泄量は摂取量の 98%以上で
18 あったことが報告されており、イソシアヌル酸の主排泄経路は尿中であることが示されて
19 いる。

20 牛のジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの残留試験の結果、血液及び乳中のイソシアヌ
21 ル酸濃度は噴霧後全ての測定時点で検出限界未満であった。馬のジクロロイソシアヌル酸
22 ナトリウムの残留試験の結果、イソシアヌル酸の組織中濃度は筋肉で全ての測定時点で定
23 量限界未満であり、肝臓、腎臓、脂肪及び小腸では、各測定時点のいずれかでイソシアヌ
24 ル酸が検出されたが定量限界程度であった。豚のジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの残
25 留試験の結果、背部皮膚組織中のイソシアヌル酸濃度は投与終了後 0 日で最も高く、その
26 後指数関数的に低下し、生物学的半減期はそれぞれ 1.7 日及び 2.9 日、定量限界到達日数
27 は 4.8 日及び 14.9 日と推定された。鶏のジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの残留試験の
28 結果、組織中のイソシアヌル酸濃度は皮膚で最も高く、平均 404.7 µg/kg の残留が認めら
29 れた。筋肉は 1 例に 73.1 µg/kg の残留が認められたが、追加分析例を含むその他の個体
30 では定量限界未満あるいは検出限界未満であった。肝臓、腎臓並びに心臓はいずれも定量
31 限界未満あるいは検出限界未満であり、脂肪は検出限界未満であった。豚にジクロロイソ
32 シアヌル酸ナトリウム添加飼料を 30 日間混餌投与する残留試験の結果、筋肉及び脂肪で
33 は投与終了後 0 日以降、小腸、肝臓、胆汁及び腎臓では投与終了後 1 日以降、イソシアヌ
34 ル酸の組織中濃度は検出限界未満となった。また、鶏にジクロロイソシアヌル酸ナトリウ
35 ム添加飼料を 1 か月間混餌投与する残留試験の結果、イソシアヌル酸の組織中濃度は胆汁
36 で最も高かった。以上の各薬物動態試験及び各残留試験の結果から、経口摂取したイソシ
37 アヌル酸は速やかに尿中に排泄され、臓器・組織への蓄積性に乏しく、散布による経皮ば
38 く露においても皮膚吸収並びに皮膚及び内臓組織への残留はきわめて少ないことが示され
39 ている。

40 各種遺伝毒性試験の結果、イソシアヌル酸には問題となる遺伝毒性はないと考えられた

1 ことから、ADI を設定することは可能であると判断した。

2 ~~各種毒性試験の結果、シアヌル酸ナトリウム及びジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの~~
3 ~~急性毒性は低かった。~~イソシアヌル酸あるいはシアヌル酸ナトリウムの亜急性毒性試験に
4 おいて、腎あるいは尿路系の~~障~~傷害(しばしば結石形成と膀胱粘膜移行上皮過形成を伴う)
5 が認められた。~~生体に吸収されたイソシアヌル酸は、その大部分が未変化体として速やかに~~
6 ~~尿中に排泄されるが、腎、尿路系の障害は、イソシアヌル酸の尿中析出結晶や結石の刺~~
7 ~~激に起因するものと考えられ、イソシアヌル酸の毒性発現機作として強く示唆されている。~~

【事務局より】

島田章則専門委員より「腎あるいは尿路系の障害」について「腎あるいは尿路系の傷害」とご修文を
いただいております。ご確認をお願いいたします。

8 発がん性試験は、シアヌル酸ナトリウムについてマウス及びラットの 104 週間飲水投与
9 試験が実施されており、いずれも発がん性は認められなかったが、~~ラットでは尿路結石及~~
10 ~~び腎病変並びに尿毒症に続発したと推察される心臓病変の発現が認められた。~~

11 生殖発生毒性試験では、イソシアヌル酸を反復強制経口投与したラットにおいて 600
12 mg/kg 体重/日まで雌雄の親の生殖能並びに新生児発生に対する影響は認められず、シアヌ
13 ル酸ナトリウムを飲水投与した 3 世代繁殖試験では 5,375 ppm 投与の F₂ 世代の雄で膀胱
14 結石が認められたものの、繁殖毒性及び児動物への影響は認められなかった。また、シア
15 ル酸ナトリウムの強制経口投与による発生毒性試験ではラットでは 5,000 mg/kg 体重/
16 日まで、ウサギでは、500 mg/kg 体重/日まで、催奇形性及び胎児毒性は認められな~~か~~
17 ~~いことが確認されている。~~

18 各種毒性試験の結果、最も低い用量で認められた影響は、ジクロロイソシアヌル酸ナト
19 リウムのラットへの強制経口投与による 13 週間亜急性毒性試験において雌雄にみられた
20 飼料摂取量の低値を伴った体重増加抑制であった。~~が、~~にジクロロイソシアヌル酸等の塩
21 素化イソシアヌル酸は水中あるいは唾液との接触により速やかに加水分解され、イソシア
22 ル酸となる~~ことから、~~ことから、~~ことから、~~ジクロロイソシアヌル酸が畜・鶏体等の消毒にあたっ
23 て適切に使用される限りにおいて、食品中に残留しヒトへ~~ばく~~暴露される可能性があるの
24 はイソシアヌル酸である~~と考~~考えた。~~したがって~~ことから、食品安全委員会動物用医薬品専
25 門調査会は、ジクロロイソシアヌル酸の ADI は、~~被験物質として~~イソシアヌル酸あるいは
26 イソシアヌル酸ナトリウムを用いた試験の結果から設定することがより適切と考えた。

27 その結果、最も低い用量で認められた影響は、ラットを用いたシアヌル酸ナトリウムの
28 飲水投与による 13 週間亜急性毒性試験で雄にみられた膀胱粘膜上皮過形成であり、
29 NOAEL は 101 mg/kg 体重/日 (ジクロロイソシアヌル酸として 132 mg/kg 体重/日) で
30 あった。

31 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、ジクロロイソシアヌル酸の ADI の設定に
32 当たってはこの NOAEL を根拠とし、安全係数 100 で除した 1.01 mg/kg 体重/日を ADI
33 として設定することが適切と考えた。

34

35 以上から、ジクロロイソシアヌル酸の食品健康影響評価については、ADI として次の値
36 を採用することが適切と考えられる。

37

1
2
3
4
5
6
7
8
9

ADI 1.01 mg/kg 体重/日 (イソシアヌル酸ナトリウムとして)

ばく露量については、当該評価結果を踏まえて残留基準値の設定を行う際に確認することとする。

1 表 33 OECD、JECFA、EFSA 及び食品安全委員会動物用医薬品専門調査会における各種試験の無毒性量等の比較

評価試験対象	動物種	試験	被験物質	投与量	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 等			食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
					OECD	JECFA	EFSA	
ジクロロイソシアヌル酸	マウス	発生毒性	ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム	0、25、100、400 mg/kg 体重/日 (強制経口)	/	判断なし	/	母動物：100 死亡 胎児：400 催奇形性なし
	ラット	59日間亜急性毒性	ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム 2 水和物	0、400、1,200、4,000、8,000 ppm (飲水)	/	NOEL 雄：50 (400 ppm) 雌：130 (1,200 ppm) 死亡、胃腸管出血、体重減少、労作性呼吸、飲水量低下	/	判断なし
		13週間亜急性	ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム	0、2,000、6,000、12,000 ppm (混餌)	/	NOEL 100 (2,000 ppm) 体重・摂餌量減少	/	判断なし
		13週間亜急性	ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム	0、3、30、300 (強制経口)	/	/	/	NOAEL 雌雄：30 体重増加抑制、摂餌量減少
イソシアヌル酸	マウス	13週間亜急性	シアヌル酸ナトリウム 1 水和物	0、896、1,792、5,375 ppm (飲水)	NOAEL 雄：1,994 (5,375 ppm) 雌：2,200 (5,375 ppm)	NOEL 雄：522 (1,792ppm) 膀胱結石	NOEL 雄：522 (1,792 ppm) 膀胱結石	NOAEL 雄：522 (1,792 ppm) 膀胱結石 (移行上皮過形成、充血/出血を伴う) 雌：2,200 (5,375 ppm)
		104週間発がん性	シアヌル酸ナトリウム	0、100、400、1,200、5,375 ppm (飲水)	発がん性なし	発がん性なし	発がん性なし	NOAEL 雄：1,523 (5,375 ppm) 雌：1,582 (5,375 ppm) 発がん性なし
	ラット	反復経口・生殖発生毒性併合	イソシアヌル酸	0、10、40、150、600 mg/kg 体重/日	NOAEL 雌雄：150 腎障害、膀胱粘膜上皮過形成 母動物：600 新生児：600	/	判断なし	NOAEL 雄：150 腎障害、膀胱粘膜上皮過形成 母動物：600 新生児：600

評価試験対象	動物種	試験	被験物質	投与量	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 等			食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
					OECD	JECFA	EFSA	
		59日間亜急性	シアヌル酸ナトリウム	0、400、1,200、2,000、4,000 ppm (飲水)				判断なし
		13週間亜急性	シアヌル酸ナトリウム 1水和物	0、896、1,792、5,375 ppm (飲水)		NOEL 雄：72 (896 ppm) 雌：496 (1,792 ppm) 膀胱粘膜上皮過形成	判断なし	NOAEL 雄：72[55] (896 ppm) 雌：763[580] (5,375 ppm) 膀胱粘膜上皮過形成
		20週間亜急性	イソシアヌル酸ナトリウム 1水和物	0.8、8% (混餌)	NOAEL 雌雄：56 (0.8%) 死亡、体重増加抑制、腎遠位尿細管及び Bellini 管拡張 (限局性上皮増生を伴う)		判断なし	判断なし
		104週間発がん性	シアヌル酸ナトリウム	0、400、1,200、2,400、5,375 ppm (飲水)	発がん性なし	NOEL 雄：154 (2,400 ppm) 尿路・心臓病変 発がん性なし	NOEL 雄：154 (2,400 ppm) 尿路・心臓病変	NOAEL 雄：154 (2,400 ppm) 雌：266 (2,400 ppm) 尿路結石、腎及び心臓病変 発がん性なし
		発生毒性	シアヌル酸ナトリウム	0、10、40、150、600 mg/kg 体重/日	NOAEL 親動物生殖能：600 新生児発生毒性：600			NOAEL 親動物生殖能：600 新生児発生毒性：600
		発生毒性	シアヌル酸ナトリウム	0、200、1,000、5,000 mg/kg 体重/日	NOAEL 発生毒性：5,000	判断なし	判断なし	母動物：5,000 胎児：5,000 催奇形性なし

評価試験対象	動物種	試験	被験物質	投与量	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 等			
					OECD	JECFA	EFSA	食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
		3世代繁殖	シアヌル酸ナトリウム 1水和物	0、400、1,200、5,375 ppm (飲水)	NOAEL 繁殖毒性：5,375 ppm	NOEL 繁殖毒性：5,375 ppm		NOAEL 親動物：1,200 ppm (雄：109、雌：450) 膀胱結石 児動物：5,375 ppm (雄 F1: 666、雄 F2: 563、雌 F1: 450、雌 F2: 971) 繁殖毒性：5,375 ppm (雄 P: 612、F1: 666、雄 F2: 563、雌 P: 769、雌 F1: 450、雌 F2: 971)
		発生毒性	シアヌル酸ナトリウム	0、50、200、500	NOAEL 発生毒性：200 胎児：体重及び頭臀長減少		判断なし	NOAEL 発生毒性：500
		発生毒性	シアヌル酸ナトリウム	0、50、200、500		判断なし		NOAEL 発生毒性：500
	イヌ	慢性毒性	イソシアヌル酸ナトリウム	0.8% (6 か月間混餌)、8% (2年間混餌)	NOAEL 6 か月混餌：291 (0.8%) LOAEL 2年間混餌：2,912 (8%)		判断なし	判断なし
毒性学的 ADI/TDI (mg/kg 体重/日)						TDI：0~2.0	TDI：1.5	ADI：1.01
毒性学的 ADI/TDI 設定根拠試験						シアヌル酸ナトリウムのラット 104 週発がん性	シアヌル酸ナトリウムのラット 104 週発がん性	シアヌル酸ナトリウムのラット 13 週亜急性毒性
ADI/TDI (mg/kg 体重/日)						TDI：0~2.0	TDI：1.5	ADI：1.01

1
2

1 <別紙 1：塩素化シアヌル酸>

2

和名：ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム

英名：Sodium dichloroisocyanurate

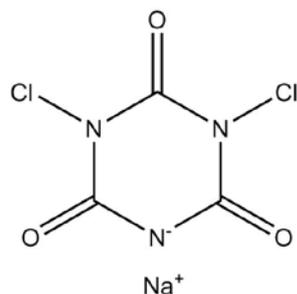
化学名：sodium;1,3-dichloro-1,3-diaza-5-azanidacyclohexane-2,4,6-trione (IUPAC)

CAS No.: 2893-78-9

分子式：C₃Cl₂N₃NaO₃

分子量：219.94

構造式



(参照 30)

3

和名：トリクロロイソシアヌル酸

英名：Trichlorocyanuric acid

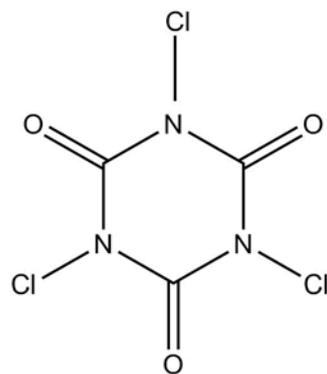
化学名 (IUPAC)：1,3,5-trichloro-1,3,5-triazinane-2,4,6-trione

CAS No.: 87-90-1

分子式：C₃Cl₃N₃O₃

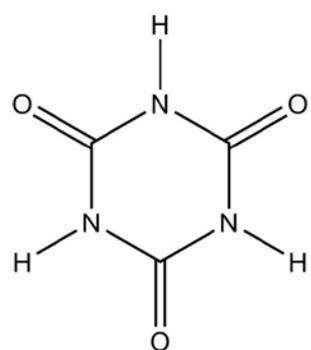
分子量：232.40

構造式

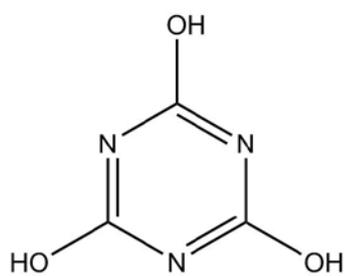
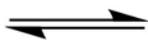


(参照 31)

4



Isocyanuric acid (ケト型)



Cyanuric acid (エノール型)

(参照 1, 2)

1
2

1 <別紙 2：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
AUC	薬物血中濃度－時間曲線下面積
C _{max}	最高濃度
EFSA	欧州食品安全機関
EMA	欧州医薬品庁
EPA	米国環境保護庁
FCA	フロイント完全アジュバント
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
H	ハンプシャー
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析法
LCL ₀	最小致死濃度
LD	ランドレースデュロック
LD ₅₀	半数致死量
LDL ₀	最小致死量
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
LOD	定量限界
LOQ	検出限界
MRL	残留基準値
NZ	ニュージーランド
NZW	ニュージーランドホワイ
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
NOS	Not otherwise specified
OECD	経済協力開発機構
T _{1/2}	消失半減期
TDI	耐容一日摂取量
WHO	世界保健機関

2

1 <参照>

- 2 1. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound
3 Database: CID=7956,
4 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7956>
- 5 2. Chempider, ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY:
6 [http://www.chemspider.com/Chemical-](http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.7668.html?rid=2f7c5813-d4e9-46a2-bcc4-4287bd156a3d)
7 [Structure.7668.html?rid=2f7c5813-d4e9-46a2-bcc4-4287bd156a3d](http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.7668.html?rid=2f7c5813-d4e9-46a2-bcc4-4287bd156a3d)
- 8 3. Hammond BG Barbee SJ, Wheeler AG, and Cascieri T: Absence of
9 Mutagenic Activity for Monosodium Cyanurate. Fundam Appl Toxicol
10 1985; 5: 655-64
- 11 4. Norio Inokuchi Ryoji Sawamura, Akira Hasegawa and Goro Urakubo:
12 Distribution, Percutaneous Absorption and Excretion of Isocyanuric
13 Acid. EISEI KAGAKU 1977; 24: 49-59
- 14 5. ROBUST SUMMARIES FOR SODIUM DICHLORO-S-
15 TRIAZINETRIONE(CAS No. 2893-78-9) AND SODIUM DICHLORO-
16 S-TRIAZINETRIONE, DIHYDRATE(CAS No. 51580-86-0). IIAHC
17 HPV Reveiw Committee, US EPA Chemical Challenge Program, 2003
- 18 6. 加納康彦、沢崎徹、松井寛二. 牛への噴霧投与によるジクロロイソシアヌ
19 ル酸ナトリウムの血液および牛乳中の残留試験. 東京大学附属牧場,
20 1983
- 21 7. 最終報告書 事業メニュー動物用医薬品の残留試験② ジクロロイソシ
22 アヌル酸ナトリウムを有効成分とする散剤 (馬) , 2013
- 23 8. 森本宏、野呂春暢、大滝浩康. 経口投与による豚に対するジクロロイソシ
24 アヌル酸ナトリウムの残留試験. 社団法人 日本科学飼料協会, 1983
- 25 9. 森本宏、野呂春暢、大滝浩康. ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムを豚に
26 噴霧した場合の皮膚における残留調査試験. 社団法人 日本科学飼料協
27 会, 1983
- 28 10. 森本宏、野呂春暢、大滝浩康: 経口投与による鶏に対するジクロロイソシ
29 アヌル酸ナトリウムの残留調査試験
- 30 11. 森本宏、野呂春暢、大滝浩康: ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムを鶏に
31 噴霧した場合の皮膚における残留調査
- 32 12. 鶏におけるジクロロイソシアヌル酸ナトリウム製剤を噴霧投与後の残留
33 確認試験. 動物医薬品検査所, 2012
- 34 13. 田中憲穂: イソシアヌル酸のチャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いる
35 染色体異常試験. 出典不明: 425-27
- 36 14. ISOCYANURIC ACID, SIDS Initial Assessment Report for 9th SIAM.
37 UNEP Publications 1999
- 38 15. 岩原繁雄. 細菌による変異原性試験報告 ジクロロイソシアヌル酸ナト
39 リウム. (財) 食品薬品安全センター秦野研究所, 1983
- 40 16. ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムのマウスを用いる小核試験, 財団法人
41 畜産生物科学安全研究所, 2012
- 42 17. 最終報告書 ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの細菌を用いる復帰突
43 然変異試験. 株式会社ボゾリサーチセンター 東京研究所, 2011

- 1 18. 最終報告書 ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムのは乳類培養細胞を用
2 いる染色体異常試験. 株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所,
3 2011
- 4 19. 豊島滋、佐藤隆一、佐藤七平、鈴木信夫、松本恭子. ジクロロイソシアヌ
5 ル酸ナトリウムのマウス・ラットにおける急性毒性試験. 慶応義塾大学
6 医学部 薬化学研究所 化学療法部門、日本実験医学研究所, 1979
- 7 20. 伊藤雅也 伊藤義彦 野田 篤 下平祐二: イソシアヌル酸のラットを用
8 いる反復経口投与・生殖発生毒性併合試験。 化学物質毒性試験報告
9 1997; Vol. 5: 411-16
- 10 21. Toxicological and Health Aspects of Melamine and Cyanuric Acid,
11 WHO Expert Meeting In collaboration with FAO Supported by Health
12 Canada, 2009
- 13 22. Fawell JK: SODIUM DICHLOROISOCYANURATE , Safety
14 Evaluation of certain food additives and Contaminants。 WHO FOOD
15 ADDITIVE SERIES 52 2004: 487-501
- 16 23. Hammond BG Barbee SJ, Inoue T, Ishida N, Levinskas GJ, Stevens
17 MW, Wheeler AG, Cascieri T: A Review of Toxicology Studies on
18 Cyanurate and its Chlorinated Derivatives。 Environmental Health
19 Perspectives 1986; 69: 287-92
- 20 24. 豊島滋、佐藤広、佐藤隆一、佐藤七平、本山寺夫. ジクロロイソシアヌル
21 酸ナトリウムマウスラットにおける経口 3 ヶ月亜急性毒性試験. 慶応大学医
22 学部 薬化学研究所 化学療法部門、佐々木研究所、日本実験医学研究所,
23 1979
- 24 25. Fawell JK: Sodium Dichloroisocyanurate in Drinking-water,
25 Background document for development of WHO Guidelines for
26 Drinking-Water Quality。 WHO 2007
- 27 26. 谷 勇、柴田洋介、二宮昌喜、谷口淳介、藤田孝行: Sodium
28 dichloroisocyanurate (SIDC)をマウスの器官形成期に経口投与した際、
29 胎仔発生ならびに新生仔に及ぼす影響。 薬物療法 1980; 13: 23-33
- 30 27. COUNCIL REGULATION (EEC) No 2377/90 of 26 June 1990. Official
31 Journal of the European Communities, 1990
- 32 28. SODIUM DICHLOROISOCYANURATE SUMMARY REPORT
33 COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, EMA
- 34 29. Scientific Opinion on Melamin in Food and Feed, EFSA Panel on
35 Contaminants in the Food Chain (CONTAM) and EFSA Panel on Food
36 Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF)。
37 EFSA Journal 2010 2010; 8
- 38 30. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound
39 Database; CID=517121,
40 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/517121>
- 41 31. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound
42 Database; CID=6909,
43 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6909>

