

厚生労働省発生食1120第5号  
令和2年11月20日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品ジクロロイソシアヌル酸  
農薬チアジニル  
農薬チエンカルバゾンメチル  
農薬ベンゾビンジフルピル

以上

令和3年1月5日

薬事・食品衛生審議会  
食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会  
農薬・動物用医薬品部会報告について

令和2年11月20日付け厚生労働省発食1120第5号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13条第1項の規定に基づくジクロロイソシアヌル酸に係る食品中の動物用医薬品の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

# ジクロロイソシアヌル酸

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

## 1. 概要

(1) 品目名：ジクロロイソシアヌル酸 [ Dichloroisocyanuric acid ]

(2) 用 途：消毒剤

塩素化イソシアヌル酸の一種である。水中で速やかに加水分解され、イソシアヌル酸及び次亜塩素酸となることで殺菌作用を示すと考えられている。

国内では、動物用医薬品として、ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム又はジクロロイソシアヌル酸カリウムを有効成分とする製剤が、牛、豚、鶏、畜・鶏舎等を対象として承認されている。

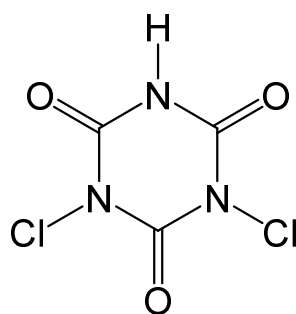
海外では、医療、水道、畜産分野等で広く使用されている。

(3) 化学名及びCAS番号

1,3-Dichloro-1,3,5-triazinane-2,4,6-trione (IUPAC)

1,3,5-Triazine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione, 1,3-dichloro- (CAS : No. 2782-57-2)

(4) 構造式及び物性



分 子 式  $C_3HCl_2N_3O_3$

分 子 量 197.96

## 2. 適用方法及び用量

本剤の適用の範囲及び使用方法は以下のとおり。

### (1) 国内での使用方法

製剤	対象動物及び使用方法		休薬期間	
ジクロロイソシアヌル酸 ナトリウムを有効成分 とする飲水添加剤	豚	ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム として0.01%となる水希釈液を飲水 投与する。	1日	
	鶏 (産卵鶏を除く。)	ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム として0.01%となる水希釈液を飲水 投与する。	1日	
ジクロロイソシアヌル酸 ナトリウムを有効成分 とする散布剤	畜・鶏舎		-	
	鶏舎 (空鶏舎)		-	
	畜・鶏体	牛・馬 めん羊 山羊	ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム として0.033~0.33%となる水希釈液 を畜・鶏体に直接散布する。	2日
		豚		5日
		鶏		1日
ジクロロイソシアヌル酸 カリウムを有効成分 とする散布剤	畜・鶏舎 搾乳器具・ふ卵器具		-	
	畜・鶏体	牛・馬 めん羊 山羊	ジクロロイソシアヌル酸カリウム として0.02~0.04%となる水希釈液 を畜・鶏体に直接散布する。	2日
		豚		5日
		鶏		1日

- : 休薬期間は設定されていない

## 3. 対象動物における分布、代謝

ジクロロイソシアヌル酸を用いた代謝試験は行われていないが、ジクロロイソシアヌル酸等の塩素化イソシアヌル酸は、水又は唾液との接触により速やかに加水分解されてイソシアヌル酸となることから、イソシアヌル酸を使用した試験結果を記載した。

## (1) ラットにおける分布、代謝

① ラット (SD系、8~10週齢、雌雄各5匹/群) に<sup>14</sup>C標識イソシアヌル酸ナトリウム一水和物を単回強制経口投与 (5又は500 mg/kg 体重)、単回静脈内投与 (5 mg/kg 体重) 又は15日間反復経口投与 (5 mg/kg 体重/日: 14日目までは非標識シアヌル酸ナトリウム、15日目は<sup>14</sup>C標識イソシアヌル酸ナトリウム一水和物を投与) し、総放射性残留物 (TRR, Total Radioactive Residue) 濃度を液体シンチレーション計数法 (LSC) で測定した。5 mg/kg 体重投与群では、ほぼ完全に吸収されて大部分は尿中に排泄されたが、500 mg/kg 体重投与群では、吸収は不完全で大部分は糞中に排泄された。組織中のTRR濃度は定量限界以下 (定量限界: 0.1~1.0 mg/kg) であり、尿中では未変化体のみ検出されたことから、生体内では代謝されないか、極めてわずかであることが示唆された。 (US EPA Chemical Challenge Program, 2003)

## (2) イヌにおける分布、代謝

① イヌ (ビーグル種、5.9~8.5か月齢、雌雄各4頭/単回投与群、雌雄各2頭/反復投与群) に<sup>14</sup>C標識イソシアヌル酸ナトリウム一水和物を単回強制経口投与 (5又は500 mg/kg 体重)、単回静脈内投与 (5 mg/kg 体重) 又は15日間反復経口投与 (5 mg/kg 体重/日: 14日目までは非標識シアヌル酸ナトリウム、15日目は<sup>14</sup>C標識イソシアヌル酸ナトリウム一水和物を投与) し、TRR濃度をLSCで測定した。5 mg/kg 体重投与群では、ほぼ完全に吸収されて大部分は尿中に排泄されたが、500 mg/kg 体重投与群では、吸収は不完全で一部は糞中に排泄された。組織中のTRR濃度は定量限界以下 (定量限界: 不明) であり、いずれの投与群においても未変化体のみが尿中に検出されたことから、生体内では代謝されないことが示唆された。

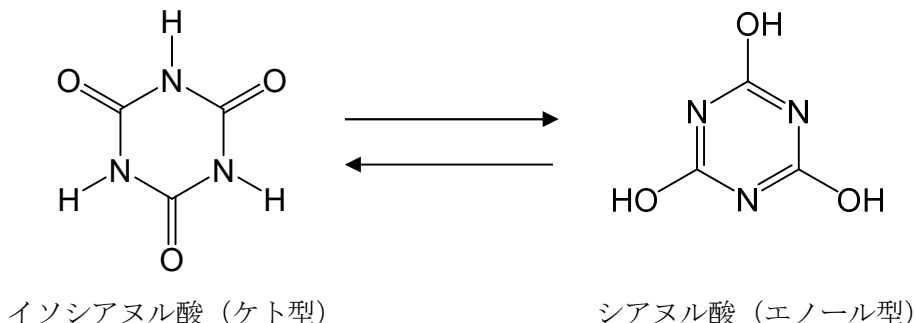
(US EPA Chemical Challenge Program, 2003)

## 4. 対象動物における残留試験

### (1) 分析の概要

#### ① 分析対象物質

・イソシアヌル酸



イソシアヌル酸はシアヌル酸と互変異性体である。固形及び酸性条件下ではイソシアヌル酸が主体となる。

## ② 分析法の概要

試料からメタノールで抽出し、シリカゲルカラム及び強塩基性陰イオン交換樹脂カラムを用いて精製した後、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) で定量する。

または、試料から水・アセトニトリル (1:1) 混液で抽出し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

または、試料にジクロロメタン及び水を加えて抽出し、水層を4級アンモニウム塩修飾ジビニルベンゼン-*N*-ビニルピロリドン共重合体カラム及び多機能カラムを用いて精製した後、LC-MS/MSで定量する。

あるいは、試料からアセトニトリルで抽出し、アセトニトリル飽和*n*-ヘキサンで洗浄した後、LC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.02～1.6 mg/kg

## (2) 残留試験結果

- ① 泌乳牛 (雌3頭/時点) 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布剤を1日1回2週間散布投与 (300又は100倍希釈液300 mL/頭/回) し、投与開始1及び2週間後並びに投与終了0.5及び1日後に採取した乳におけるイソシアヌル酸濃度をHPLC-UVで測定した (表1)。(残留試験報告書, 1983)

表1. 泌乳牛にジクロロイソシアヌル酸ナトリウムを2週間散布投与後の試料中のイソシアヌル酸濃度 (mg/kg)

試料	散布剤希釈 倍数 (倍)	投与開始後週数		最終投与後日数	
		1	2	0.5	1
乳	300	<0.8 (3)	<0.8 (3)	<0.8 (3)	<0.8 (3)
	100	<0.8 (3)	<0.8 (3)	<0.8 (3)	<0.8 (3)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.8 mg/kg

- ② 豚 (交雑種 (LD×H種)、約2か月齢、平均体重約18 kg、3頭/時点) 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飼料添加剤を30日間混餌投与 (10、25又は50 mg/kg 体重/日) し、最終投与0、1、3及び5日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるイソシアヌル酸濃度をHPLC-UVで測定した (表2)。

(残留試験報告書, 1983)

表2. 豚にジクロロイソシアヌル酸ナトリウムを30日間混餌投与後の試料中のイソシアヌル酸濃度 (mg/kg)

混餌投与量 (mg/kg 体重/日)	試料	最終投与後日数			
		0	1	3	5
10	筋肉	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	脂肪	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	肝臓	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	腎臓	<0.8~0.9 (3)	<0.8(3)	<0.8(3)	-
	小腸	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
25	筋肉	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	脂肪	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	肝臓	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	腎臓	2.0±0.10(3)	<0.8(3)	<0.8(3)	-
	小腸	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
50	筋肉	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	脂肪	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	肝臓	<0.8~1.2 (3)	<0.8(3)	<0.8(3)	-
	腎臓	4.5±2.29(3)	<0.8(3)	<0.8(3)	-
	小腸	3.9±2.63(3)	<0.8(3)	<0.8(3)	-

数値は分析値、分析値の範囲又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。  
 なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。  
 定量限界：0.8 mg/kg  
 -：分析せず

③ 豚（交雑種（LW×H種）、体重37~42 kg、3頭/時点）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布剤を7日間散布投与（300又は100倍希釈液1 L/背表面積3.3 m<sup>2</sup>）し、最終投与0、1、3、5及び10日後に採取した皮膚（背部）におけるイソシアヌル酸濃度をHPLC-UVで測定した（表3）。（残留試験報告書，1983）

表3. 豚にジクロロイソシアヌル酸ナトリウムを7日間散布投与後の試料中のイソシアヌル酸濃度 (mg/kg)

試料	散布剤希釈 倍数 (倍)	最終投与後日数				
		0	1	3	5	10
皮膚	300	9.4±7.2 (3)	3.7±2.7 (3)	<0.8(2), 9.1	<0.8(3)	<0.8(3)
	100	29.2±14.6(3)	25.8±10.8(3)	12.8±2.8(3)	9.0±2.1(3)	-

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。  
 なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。  
 定量限界：0.8 mg/kg  
 -：分析せず

- ④ 豚（交雑種（LWD）、2～3か月齢、体重26.7～34.1 kg、去勢雄4頭/時点）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布剤を単回散布投与（300倍希釈液（0.33%相当）200 mL/頭）し、最終投与3時間並びに1、3及び5日後に採取した筋肉、皮膚/脂肪（背部）、肝臓、腎臓及び小腸におけるイソシアヌル酸濃度をLC-MS/MSで測定した（表4）。（残留試験報告書，2016）

表4. 豚にジクロロイソシアヌル酸ナトリウムを単回散布投与後の試料中のイソシアヌル酸濃度（mg/kg）

試料	最終投与後日数			
	3時間	1	3	5
筋肉	<0.2(4)	<0.2(4)	<0.2(4)	<0.2(4)
皮膚/脂肪	0.3±0.09(4)	<0.2(2), 0.2, 0.3	<0.2(4)	<0.2(4)
肝臓	<0.2(4)	<0.2(4)	<0.2(4)	<0.2(4)
腎臓	<0.2(4)	<0.2(4)	<0.2(4)	<0.2(4)
小腸	<0.2(4)	<0.2(4)	<0.2(4)	<0.2(4)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合のみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：0.2 mg/kg

- ⑤ 馬（サラブレッド、3～20歳齢、体重410.0～550.0 kg、去勢雄又は雌3頭/時点）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布剤を単回散布投与（300倍希釈液（0.33%相当）1 L/頭）し、最終投与1、2、3及び7日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるイソシアヌル酸濃度をLC-MS/MSで測定した（表5）。（残留試験報告書，2013）

表5. 馬にジクロロイソシアヌル酸ナトリウムを単回散布投与後の試料中のイソシアヌル酸濃度（mg/kg）

試料	最終投与後日数			
	1	2	3	7
筋肉	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)
脂肪	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(3)	<0.02(2), 0.03
肝臓	<0.02, 0.03, 0.04	<0.02(2), 0.04	<0.02(3)	<0.02(3)
腎臓	0.04±0.01(3)	<0.02(2), 0.06	0.04±0.01(3)	<0.02(2), 0.02
小腸	0.04±0.02(3)	0.04±0.01(3)	0.03±0.01(3)	<0.02, 0.03, 0.05

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合のみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：0.02 mg/kg



- ⑥ 産卵鶏（ノーリンクロス、10か月齢、雌6羽/時点）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飼料添加剤を1か月間混餌投与（飼料中濃度として0.015、0.0375又は0.075%）し、最終投与0、1、3及び5日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び卵におけるイソシアヌル酸濃度をHPLC-UVで測定した（表6）。
- （残留試験報告書，1983）

表6. 産卵鶏にジクロロイソシアヌル酸ナトリウムを1か月間混餌投与後の試料中のイソシアヌル酸濃度 (mg/kg)

飼料中濃度 (%)	試料	最終投与後日数			
		0	1	3	5
0.015	筋肉	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	脂肪	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	肝臓	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	腎臓	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	小腸	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	卵	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
0.0375	筋肉	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	脂肪	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	肝臓	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	腎臓	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	小腸	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	卵	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
0.075	筋肉	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	脂肪	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	肝臓	<0.8(3)	<0.8(3)	-	-
	腎臓	<0.8~1.9(3)	<0.8(3)	<0.8(3)	-
	小腸	<0.8~0.9(3)	<0.8(3)	<0.8(3)	-
	卵	<0.8~0.9(3)	<0.8(3)	<0.8(3)	-

数値は分析値又は分析値の範囲を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、各試料は2羽分を混合したものを1検体とした。

定量限界：0.8 mg/kg

-：分析せず

- ⑦ 産卵鶏（ノーリンクロス、16か月齢、雌3羽/時点）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布剤を1週間散布投与（300又は100倍希釈液11 mL/羽）し、最終投与0、1、3、5及び10日後に採取した皮膚（背部）におけるイソシアヌル酸濃度をHPLC-UVで測定した（表7）。（残留試験報告書，1983）

表7. 産卵鶏にジクロロイソシアヌル酸ナトリウムを1週間散布投与後の試料中のイソシアヌル酸濃度 (mg/kg)

試料	散布剤希釈 倍数 (倍)	最終投与後日数				
		0	1	3	5	10
皮膚	300	<1.6~1.8(3)	<1.6(3)	<1.6(3)	<1.6(3)	<1.6(3)
	100	2.9±1.3(3)	<1.6(3)	<1.6~2.2(3)	<1.6(3)	<1.6(3)

数値は分析値、分析値の範囲又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。  
 なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。  
 定量限界：1.6 mg/kg

- ⑧ 鶏（白色レグホン、2か月齢、体重0.72~1.26 kg、雌雄各10羽）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布剤を単回散布投与（300倍希釈液（0.33%相当）50 mL/羽）し、最終投与1日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び皮膚におけるイソシアヌル酸濃度をLC-MS/MSで測定した（表8）。（残留試験報告書，2012）

表8. 鶏にジクロロイソシアヌル酸ナトリウムを単回散布投与後の試料中のイソシアヌル酸濃度 (mg/kg)

試料	最終投与後日数
	1
筋肉	<0.03(5), 0.073
脂肪	<0.03(3)
肝臓	<0.03(3)
腎臓	<0.05(3)
皮膚	0.405±0.134(6)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。  
 なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。  
 定量限界：筋肉、脂肪、肝臓及び皮膚 0.03 mg/kg 腎臓 0.05 mg/kg

- ⑨ 肉用鶏（チャンキー、5週齢、体重1.95~3.0 kg、雄12羽/時点）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布剤を単回散布投与（300倍希釈液（0.33%相当）50 mL/羽）し、最終投与3及び6時間並びに1、2及び3日後に採取した筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓におけるイソシアヌル酸濃度をLC-MS/MSで測定した（表9）。（残留試験報告書，2016）

表9. 肉用鶏にジクロロイソシアヌル酸ナトリウムを単回散布投与後の試料中のイソシアヌル酸濃度 (mg/kg)

試料	最終投与後日数				
	3時間	6時間	1	2	3
筋肉	<0.2(4)	<0.2(4)	<0.2(4)	<0.2(4)	<0.2(4)
皮膚/脂肪	<0.2(2), 0.2, 0.4	<0.2(4)	<0.2(3), 0.2	<0.2(3), 0.3	<0.2(3), 0.3
肝臓	<0.2(4)	<0.2(4)	<0.2(4)	<0.2(4)	<0.2(4)
腎臓	<0.2(4)	<0.2(4)	<0.2(4)	<0.2(4)	<0.2(4)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、各試料は3羽分を混合したものを1検体とした。

定量限界：0.2 mg/kg

## 5. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたジクロロイソシアヌル酸に係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

無毒性量：101 mg/kg 体重/day（イソシアヌル酸として86 mg/kg 体重/day）

（動物種） 雄ラット

（投与方法） 飲水

（試験の種類） 亜急性毒性試験

（期間） 13週間

安全係数：100

ADI：0.86 mg/kg 体重/day（イソシアヌル酸として）

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摂餌量の低下を伴った体重増加抑制であった。ただし、ジクロロイソシアヌル酸等の塩素化イソシアヌル酸は、水又は唾液との接触により速やかに加水分解されてイソシアヌル酸となることから、ジクロロイソシアヌル酸が畜・鶏体等の消毒に当たって適切に使用される限りにおいて、食品中に残留し、ヒトへばく露する可能性があるのはイソシアヌル酸であると考えた。したがって、食品安全委員会は、ジクロロイソシアヌル酸のADIは、イソシアヌル酸又はシアヌル酸及びこれらのナトリウム塩を被験物質とした試験の結果から設定することがより適切と考えた。

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、NOAELは101 mg/kg 体重/日（イソシアヌル酸として86 mg/kg 体重/日）であった。

食品安全委員会は、ジクロロイソシアヌル酸のADIの設定に当たってはこのNOAELを根拠

とし、安全係数100で除した0.86 mg/kg 体重/日をADIとして設定することが適当と考えた。

(参考)

評価に供されたジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの遺伝毒性試験の*in vitro*試験の一部で陽性の結果が得られたが、*in vivo*試験では陰性の結果が得られたので、ジクロロイソシアヌル酸は生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

## 6. 諸外国における状況

JECFAにおける毒性評価が行われ、2004年に耐容一日摂取量 (TDI) が0~2.0 mg/kg 体重/day (ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムとして) と設定されている。国際基準は設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州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が設定されていない。

## 7. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

イソシアヌル酸とする。

主要な残留物はイソシアヌル酸であると考えられることから、残留の規制対象をイソシアヌル酸とする。なお、イソシアヌル酸は、広く消毒剤として使用されているトリクロロイソシアヌル酸からも生成すること等から、食品衛生法第13条の適用に当たっては、動物用医薬品の使用履歴等について十分に確認すること。

### (2) 基準値案

別紙1のとおりである。

### (3) 暴露評価対象

イソシアヌル酸とする。

ヒトに暴露する可能性がある主な物質はイソシアヌル酸であると考えられることから、暴露評価対象をイソシアヌル酸とする。

### (4) 暴露評価

#### ① 長期暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量の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2参照。

	TMDI/ADI (%) <sup>注)</sup>
国民全体 (1歳以上)	0.7
幼小児 (1～6歳)	2.5
妊婦	0.9
高齢者 (65歳以上)	0.6

注) 各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI試算値：基準値案×各食品の平均摂取量

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.8	0.8	○			(豚の筋肉参照)
豚の筋肉	0.8	0.8	○			<0.8(n=3)(最終投与1日後)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.8	0.8	○			(豚の筋肉参照)
牛の脂肪	0.8	0.8	○			(豚の脂肪参照)
豚の脂肪	0.8	0.8	○			<0.8(n=3)(最終投与1日後)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.8	0.8	○			(豚の脂肪参照)
牛の肝臓	0.8	0.8	○			(豚の肝臓参照)
豚の肝臓	0.8	0.8	○			<0.8(n=3)(最終投与1日後)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.8	0.8	○			(豚の肝臓参照)
牛の腎臓	0.8	0.8	○			(豚の腎臓参照)
豚の腎臓	0.8	0.8	○			<0.8(n=3)(最終投与1日後)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.8	0.8	○			(豚の腎臓参照)
牛の食用部分	0.8	0.8	○			(豚の腎臓参照)
豚の食用部分	0.8	0.8	○			(豚の腎臓参照)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.8	0.8	○			(豚の腎臓参照)
乳	0.8	0.8	○			<0.8(n=3)(最終投与1日後)
鶏の筋肉	0.8	0.8	○			<0.8(n=3)(最終投与1日後)
鶏の脂肪	2	0.8	○			<1.6(n=3)(最終投与1日後)(皮膚)
鶏の肝臓	0.8	0.8	○			<0.8(n=3)(最終投与1日後)
鶏の腎臓	0.8	0.8	○			<0.8(n=3)(最終投与1日後)
鶏の食用部分	2	2	○			(鶏の脂肪参照)
鶏の卵	0.8	0.8	○			<0.8(n=3)(最終投与1日後)

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

「承認有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で動物用医薬品等としての使用が認められていることを示している。

ジクロロイソシアヌル酸の推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉*	0.8	12.2	7.8	16.7	7.9
牛の脂肪*	0.8				
牛の肝臓	0.8	0.1	0.0	1.1	0.0
牛の腎臓	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.8	0.4	0.0	2.7	0.3
豚の筋肉*	0.8	33.6	26.7	34.6	24.5
豚の脂肪*	0.8				
豚の肝臓	0.8	0.1	0.4	0.0	0.1
豚の腎臓	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.8	0.5	0.2	0.1	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉*	0.8	0.3	0.1	0.3	0.3
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪*	0.8				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓*	0.8				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓*	0.8				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分*	0.8				
乳	0.8	211.3	265.6	291.7	172.8
鶏の筋肉*	0.8	37.4	27.2	39.6	27.8
鶏の脂肪*	2				
鶏の肝臓	0.8	0.6	0.4	0.0	0.6
鶏の腎臓	0.8	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	2	3.8	2.4	5.8	2.8
鶏の卵	0.8	33.0	26.2	38.2	30.2
計		333.3	357.0	430.8	267.6
ADI 比 (%)		0.7	2.5	0.9	0.6

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

\*各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

- 平成31年 2月20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
- 令和 2年 9月 1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影響評価について通知
- 令和 2年11月20日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 令和 2年12月 4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]

- 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 石井 里枝 埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
- 井之上 浩一 学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
- 大山 和俊 一般財団法人残留農薬研究所化学部長
- 折戸 謙介 学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
- 魏 民 公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科  
環境リスク評価学准教授
- 佐々木 一昭 国立大学法人東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
- 佐野 元彦 国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
- 瀧本 秀美 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所  
国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
- 永山 敏廣 学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
- 根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部長
- 宮井 俊一 元 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
- 吉成 浩一 静岡県公立大学法人静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)



答申（案）

ジクロロイソシアヌル酸

今回基準値を設定するジクロロイソシアヌル酸とは、イソシアヌル酸をいう。なお、イソシアヌル酸は、広く消毒剤として使用されているトリクロロイソシアヌル酸からも生成すること等から、食品衛生法第13条の適用に当たっては、動物用医薬品の使用履歴等について十分に確認すること。

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.8
豚の筋肉	0.8
その他の陸棲哺乳類に属する動物 <sup>注1)</sup> の筋肉	0.8
牛の脂肪	0.8
豚の脂肪	0.8
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.8
牛の肝臓	0.8
豚の肝臓	0.8
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.8
牛の腎臓	0.8
豚の腎臓	0.8
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.8
牛の食用部分 <sup>注2)</sup>	0.8
豚の食用部分	0.8
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.8
乳	0.8
鶏の筋肉	0.8
鶏の脂肪	2
鶏の肝臓	0.8
鶏の腎臓	0.8
鶏の食用部分	2
鶏の卵	0.8

注1) 「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第595号  
令和2年9月1日

厚生労働大臣  
加藤 勝信 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成31年2月20日付け厚生労働省発生食0220第8号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたジクロロイソシアヌル酸に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

ジクロロイソシアヌル酸の許容一日摂取量を0.86 mg/kg 体重/日（イソシアヌル酸として）とする。

別添

## 動物用医薬品評価書

# ジクロロイソシアヌル酸

2020年9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
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験（ラット①）	8
(2) 薬物動態試験（ラット②）	13
(3) 薬物動態試験（イヌ）	13
2. 残留試験	14
(1) 残留試験（牛、噴霧投与）	14
(2) 残留試験（馬、散布投与）	15
(3) 残留試験（豚、混餌投与）	16
(4) 残留試験（豚、噴霧投与）	17
(5) 残留試験（鶏、混餌投与）	18
(6) 残留試験（鶏、噴霧投与）	19
(7) 残留試験（鶏、噴霧投与）	19
(8) 残留マーカーについて	20
3. ジクロロイソシアヌル酸を用いた毒性試験	20
(1) 遺伝毒性試験	20
(2) 急性毒性試験（マウス及びラット）	21
(3) 亜急性毒性試験	22
(4) 慢性毒性及び発がん性試験	23
(5) 生殖発生毒性試験（マウス）	23
4. イソシアヌル酸を用いた毒性試験	24
(1) 遺伝毒性試験	24
(2) 急性毒性試験（マウス、ラット及びウサギ）	25
(3) 亜急性毒性試験	26

(4) 慢性毒性及び発がん性試験 .....	29
(5) 生殖発生毒性試験 .....	31
5. その他の毒性試験 .....	35
(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ) .....	35
(2) 眼刺激性試験 (ウサギ) .....	35
(3) 皮膚感作性試験 (モルモット) .....	35
6. ヒトにおける知見 (ヒトにおけるばく露研究) .....	36
III. 国際機関等における評価 .....	37
1. EMEA における評価 .....	37
2. OECD における評価 .....	37
3. JECFA における評価 .....	37
4. EFSA における評価 .....	38
IV. 食品健康影響評価 .....	39
・ 別紙 1 : 塩素化シアヌル酸 .....	44
・ 別紙 2 : 検査値等略称 .....	46
・ 参照 .....	47

## <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示<sup>1</sup>  
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  
2020年 7月 21日 第784回食品安全委員会（報告）  
2020年 7月 22日 から8月20日まで 国民からの意見・情報の募集  
2020年 8月 26日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告  
2020年 9月 1日 第788回食品安全委員会  
（同日付で厚生労働大臣に通知）

## <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

## <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2019年9月30日まで）

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	

（2019年10月1日から）

青山 博昭（座長）	島田 章則	寺岡 宏樹
小川久美子（座長代理）	島田 美樹	中西 剛
青木 博史	下地 善弘	能美 健彦
石川さと子	須永 藤子	宮田 昌明
石塚真由美	辻 尚利	

<sup>1</sup> 暫定基準値はイソシアヌル酸に設定されている。

(2020年4月1日から)

青山 博昭 (座長)

小川久美子 (座長代理)

青木博史

石川さと子

石塚真由美

島田 章則

島田 美樹

下地 善弘

須永 藤子

辻 尚利

寺岡 宏樹

中西 剛

能美 健彦

宮田 昌明

山本 昌美

## 要 約

畜・鶏舎及び畜・鶏体の消毒剤である「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。

ジクロロイソシアヌル酸等の塩素化イソシアヌル酸は、水又は唾液との接触により速やかに加水分解されてイソシアヌル酸となることから、評価には、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並びにこれらのナトリウム塩のほか、イソシアヌル酸又はシアヌル酸及びこれらのナトリウム塩を対象とした資料を用いた。

各種遺伝毒性試験の結果、ジクロロイソシアヌル酸及び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ことから、ADI を設定することは可能であると判断した。

各種毒性試験の結果、ラット又はマウスを用いたイソシアヌル酸又はシアヌル酸ナトリウムの亜急性毒性試験において、しばしば結石形成と膀胱粘膜上皮過形成を伴う腎又は尿路系の傷害がみられた。

発がん性試験では、シアヌル酸ナトリウムを飲水投与したマウス及びラットに発がん性は認められなかった。

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雌雄の親動物の生殖能及び胚／胎児の発生に対する影響はみられず、イソシアヌル酸ナトリウムを飲水投与した 3 世代繁殖試験では繁殖能及び児動物への影響はみられなかった。また、ラットにシアヌル酸ナトリウム及びウサギにイソシアヌル酸ナトリウムを強制経口投与した発生毒性試験では催奇形性及び胎児毒性はみられなかった。

ジクロロイソシアヌル酸は水又は唾液との接触により速やかに加水分解されてイソシアヌル酸となることから、畜・鶏体等の消毒に当たって適切に使用される限りにおいて、食品中に残留し、ヒトへばく露する可能性がある物質はイソシアヌル酸であると考えた。したがって、食品安全委員会は、ジクロロイソシアヌル酸の ADI は、イソシアヌル酸又はシアヌル酸及びこれらのナトリウム塩を被験物質とした試験の結果から設定することがより適切と考えた。

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、NOAEL は 101 mg/kg 体重/日であった。

食品安全委員会は、ジクロロイソシアヌル酸の ADI の設定に当たってはこの NOAEL を根拠とし、安全係数 100 で除した 0.86 mg/kg 体重/日 (イソシアヌル酸として) を ADI として設定することが適切と考えた。



## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

消毒剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：ジクロロイソシアヌル酸

英名：Dichloroisocyanuric acid

### 3. 化学名

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

CAS No.：2782-57-2

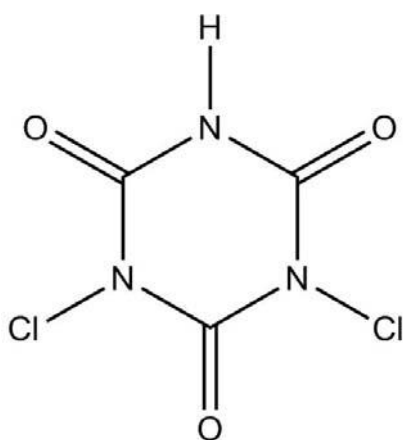
### 4. 分子式

$C_3HCl_2N_3O_3$

### 5. 分子量

197.964

### 6. 構造式



(参照 2)

### 7. 使用目的及び使用状況

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分解されてイソシアヌル酸及び次亜塩素酸となる。次亜塩素酸は強力な殺菌効果を有しており、プール、温浴施設、浄化槽等の殺菌・消毒剤として使用されている。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、両者は互変異性の関係にある。存在する環境条件によって、イソシアヌル酸（ケト型）若しくはシアヌル酸（エノール型）が単独で存在、又は両者が混在する。固型及び酸性条件下では、イソシアヌル酸が主体となる。

日本では、動物用医薬品（塩素系消毒剤）としてジクロロイソシアヌル酸ナトリウム

が承認され、豚及び鶏<sup>2</sup>（産卵鶏を除く。）への飲水添加についての使用基準が定められているほか、牛、馬、豚、鶏等の畜・鶏舎及び畜・鶏体の消毒に使用されている。（参照 3）

なお、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<sup>3</sup>が設定されている。（参照 1）

---

<sup>2</sup> 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。

<sup>3</sup> 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（参照 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、水又は唾液との接触により速やかに加水分解されて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並びにこれらのナトリウム塩のほか、イソシアヌル酸又はシアヌル酸及びこれらのナトリウム塩を対象とした毒性試験報告書、EPA、OECD、JECFA、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①）

##### ① 経口投与試験

##### a. 単回経口投与試験（ラット）①

ラット（Wistar 系、12 週齢、207±13 g、雄 3 匹/時点）に <sup>14</sup>C 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、各臓器及び組織並びに排泄物（尿及び糞）の放射能濃度が LSC により測定された。

結果を表 1～3 に示した。

単回経口投与後の放射能濃度は、血液、臓器及び組織のいずれにおいても投与 30 分後に最高値を示し、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、投与 12 時間後まで速やかな減少を続けた。

尿及び糞中への累積排泄率は、尿中において投与 6 時間後で約 87%TAR、12 時間後で約 90%TAR、糞中において投与 12 時間後で約 1.5%TAR であった。（参照 4）

表 1 ラットにおける <sup>14</sup>C 標識イソシアヌル酸の単回経口投与後の各臓器及び組織中放射能濃度 (dpm/g) <sup>a</sup>

試料	投与後時間					
	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
精巣	11,580	17,080	15,150	8,490	2,300	510

試料	投与後時間					
	15分	30分	1時間	3時間	6時間	12時間
精巢上体	15,970	42,320	32,310	12,510	2,960	650
精囊	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

a : それぞれの値は3匹の平均値

表2 ラットにおける<sup>14</sup>C標識イソシアンル酸の単回経口投与後の胃腸管内壁及び内容物中の放射能分布 (%TAR) a

試料		投与後時間					
		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 <sup>b</sup>		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

a : それぞれの値は3匹の平均値      b : 関連データからの概算

表3 ラットにおける<sup>14</sup>C標識イソシアンル酸の単回経口投与後の累積排泄率 (%TAR) a

試料	投与後時間				
	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

a : それぞれの値は3匹の平均値

#### b. 単回経口投与試験 (ラット) ②

ラット (Wistar系、12週齢、207±13g、雄3匹/時点) に<sup>14</sup>C標識イソシアンル酸を単回強制経口投与 (0.205mg/kg体重) する薬物動態試験が実施され、初期放射能濃度推移 (血液、肝臓及び腎臓) が検討された。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、各臓器及び組織並びに排泄物 (尿及び糞) の放射能濃度がLSCにより測定された。

結果を表4に示した。

放射活性は血液、肝臓及び腎臓では、投与20分後に最高値を示し、その後、投与6時間後まで速やかな減少を続けた。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、放射能濃度は全ての測定時点で腎臓が最も高く (血液の概ね3倍)、肝臓及び血液は同程度であった。血液中の放射能濃度は血清で高く、赤血球への分布は全ての測定時点で血清の1/10程度であった。(参照4)

表4 ラットにおける<sup>14</sup>C標識イソシアヌル酸の単回経口投与後の血液、肝臓及び腎臓中の放射能濃度 (dpm/g) <sup>a</sup>

試料	投与後時間						
	10分	20分	30分	45分	1時間	3時間	6時間
血液	19,320 (1.00) <sup>b</sup>	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)

a : それぞれの値は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) /血液の値 (dpm/g)

### c. 反復経口投与試験 (ラット)

ラット (Wistar系、5週齢、144±11g、雄3匹/時点) に<sup>14</sup>C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日間反復経口投与 (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及び12時間後に採取した血液、各臓器及び組織並びに排泄物 (尿及び糞) の放射活性がLSCにより測定された。

結果を表5及び6に示した。

反復経口投与後の放射能分布は上記II. 1. (1) ① a. の単回経口投与後と同様の傾向を示し、イソシアヌル酸の各臓器及び組織への蓄積性は乏しいことが示唆された。

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は、20日間の毎日の排泄率<sup>4</sup>の平均値については、尿中で94.5±3.1%投与量、糞中で3.28±1.03%投与量、総排泄率については、尿中で94.2±0.6%TAR、糞中で3.37±0.25%TARであり、a. の単回経口投与とほぼ同様で蓄積性は認められなかった。(参照4)

表5 ラットにおける<sup>14</sup>C標識イソシアヌル酸の反復経口投与後の各臓器及び組織中の放射能濃度 (dpm/g) <sup>a</sup>

試料	投与後時間			
	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

<sup>4</sup> 前日の投与量に対する排泄率の割合 (%)

試料	投与後時間			
	30分	1時間	3時間	12時間
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	11,550	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
精巣	3,600	2,890	1,280	350
精巣上部	7,720	6,130	1,640	330
精嚢	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

a : それぞれの値は3匹の平均値

表6  $^{14}\text{C}$  標識イソシアンル酸の反復経口投与後の  
胃腸管の内壁及び内容物中の放射能分布 (%TAR) <sup>a</sup>

試料		投与後時間			
		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 <sup>b</sup>		25.08	43.17	47.74	7.61
排泄物		19.27	25.74	43.02	92.13

a : それぞれの値は3匹の平均値    b : 関連データからの推定

## ② 経皮投与試験（ラット）＜参考資料<sup>5</sup>＞

ラット（Wistar系、15週齢、 $240 \pm 8$  g、雄3匹/時点）に $^{14}\text{C}$  標識イソシアンル酸を6、9及び12時間経皮投与（ $0.497 \text{ mg}^6$ ）する薬物動態試験が実施された。貼布開始21時間後に皮膚を採取し、また、貼布開始後3時間ごとに血液及び尿を採取して放射能が測定された。

結果を表7に示した。

残留放射能は、皮膚では1~3%TAR、尿中では0.01%TAR以下であり、血液中には検出されず、 $^{14}\text{C}$  イソシアンル酸の経皮吸収はほとんどないと考えられた。（参照4）

<sup>5</sup> 経皮投与で実施されていることから、参考資料とした。

<sup>6</sup>  $0.497 \text{ mg}$  を含ませた約 $5 \times 9 \text{ cm}$  の二重ガーゼを刈毛した背部に貼布

表7 ラットにおける<sup>14</sup>C標識イソシアヌル酸の経皮投与後の放射能分布 (%TAR) <sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	ND	ND	ND
尿 <sup>c</sup>	0.008±0.006	0.007±0.001	0.009±0.006
貼布ガーゼ等 <sup>d</sup>	85.29±0.60	82.02±1.14	85.48±0.23

a: それぞれの値は3匹の平均値

b: 貼布開始後3時間ごとに採取

c: 血液と同時採取した総尿量

d: 貼布に使用したガーゼ、投与終了時の皮膚洗浄に使用したガーゼ及び洗浄水

ND: 不検出

### ③ 排泄 (呼気及び胆汁) (ラット)

ラット (Wistar系、15週齢、240±8g、雄各2匹/群 (経口投与) 又は各3匹/群 (静脈内投与)) に<sup>14</sup>C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) 又は静脈内投与 (0.410 mg/mLの溶液0.3 mL、0.4 mL又は0.6 mL) し、呼気中の<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>量が測定された。また、胆管カニューレションを施したラット (Wistar系、15週齢、240±8g、3匹) に<sup>14</sup>C標識イソシアヌル酸を単回経口投与 (0.96 mg/kg体重) 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4~6時間後に最高値がみられ、投与10時間後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6時間後に最高値まで上昇した後、速やかに減少した。投与12時間後までに排泄された放射能は約1.2%TARであった。いずれの投与経路においても各投与量間で顕著な差はみられなかった。

胆汁への排泄は、経口投与1時間後に最高値を示した後速やかに減少し、投与24時間後までの総排泄量は0.5%TAR以下であった。上記II. 1. (1) ① a. 及びb. に記載したとおり、ラットを用いたイソシアヌル酸の単回経口投与及び反復経口投与において、尿への排泄は速やかであり、投与12時間後で投与量の約90%が排泄された。(参照4)

### ④ 尿中代謝物 (ラット)

ラット (Wistar系、12週齢、体重207±13g、雄) に<sup>14</sup>C標識イソシアヌル酸を単回経口投与し、投与24時間後まで収集した尿について、2種の展開溶媒 (ジオキサン:n-ヘキサン[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TLCで測定された。また、ラット (Wistar系、5週齢、144±11g、雄6匹) に<sup>14</sup>C標識イソシアヌル酸を20日間反復経口投与し、投与期間中の17~18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。

TLCにおける排泄尿のピークはいずれの展開溶媒においても1つであり、対照としてラットの尿に<sup>14</sup>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。(参照4)

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<sup>a</sup>

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

a : 尿中の総放射能 :  $11,824 \times 10^4$  dpm

尿へ加えたイソシアヌル酸 : 10.0 g

## (2) 薬物動態試験 (ラット②)

ラット (SD系、8~10週齢、雌雄各5匹/群) に<sup>14</sup>C標識イソシアヌル酸ナトリウム一水和物を単回強制経口投与、単回静脈内投与若しくは15日間反復経口投与<sup>7</sup> (それぞれ5 mg/kg) 又は単回強制経口投与 (500 mg/kg) する薬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た。

T<sub>1/2</sub>は、5 mg/kg投与群で0.5~1.0時間、500 mg/kg投与群で2.5時間であった。5 mg/kg投与群ではほぼ完全に吸収されて大部分は尿中に排泄されたが、500 mg/kg投与群では吸収は不完全で、大部分は糞中に排泄された。組織中の放射能は検出限界以下であり、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、極めて僅かであることが示唆された (検出限界 0.1~1.0 µg/g)。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5)

## (3) 薬物動態試験 (イヌ)

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/反復投与群) に<sup>14</sup>C標識イソシアヌル酸ナトリウム一水和物を単回強制経口投与、単回静脈内投与若しくは15日間反復経口投与 (それぞれ5 mg/kg) 又は単回強制経口投与 (500 mg/kg) する薬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、尿中及び糞中の定量はHPLCで、代謝物の同定はTLCで実施された (検出限界不明)。

T<sub>1/2</sub>は、5 mg/kg投与群で1.5~2.0時間、500 mg/kg投与群で2時間であった。5 mg/kg投与群ではほぼ完全に吸収されて大部分は尿中に排泄されたが、500 mg/kg投与群では吸収は不完全で、被験液の一部は糞中に排泄された。組織中の放射能は検出限界

<sup>7</sup> 投与14日目までは標識のないシアヌル酸ナトリウム、投与15日は<sup>14</sup>C標識イソシアヌル酸ナトリウム一水和物



以下であり、いずれの投与群においても未変化体のみが尿中に検出されたことから、生体内では代謝されな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 5)

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (牛、噴霧投与)

搾乳牛 (各 3 頭/群) に 100 又は 300 倍に希釈したジクロロイソシアヌル酸ナトリウム液を 2 週間噴霧投与 (300 mL/頭を 1 日 1 回) する残留試験が実施された。全頭について、投与開始前及び投与期間中 (投与開始 1 及び 2 週間後) に血液及び乳汁が、投与期間終了後 (投与終了半日後及び 1 日後) に乳汁が採取され、試料中のイソシアヌル酸濃度が HPLC により測定された (検出限界: 0.8 mg/kg)。試料の測定は 2 回実施された。

結果を表 9 及び 10 に示した。

血液及び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であった。(参照 6)

表 9 牛におけるジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの 2 週間噴霧投与による血液中イソシアヌル酸濃度 (mg/kg)

希釈倍率	試料採取時点	供試牛 A		供試牛 B		供試牛 C	
300 倍	投与前	<LOD		<LOD		<LOD	
		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	投与開始 1 週間後	<LOD		<LOD		<LOD	
		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	投与開始 2 週間後	<LOD		<LOD		<LOD	
		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
100 倍	試料採取時点	供試牛 D		供試牛 E		供試牛 F	
	投与前	<LOD		<LOD		<LOD	
		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	投与開始 1 週間後	<LOD		<LOD		<LOD	
		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	投与開始 2 週間後	<LOD		<LOD		<LOD	
<LOD		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	

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

表 10 牛におけるジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの 2 週間噴霧投与による乳汁中イソシアヌル酸濃度 (mg/kg)

希釈倍率	試料採取時点	供試牛 A		供試牛 B		供試牛 C	
300 倍	投与前	<LOD		<LOD		<LOD	
		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	投与開始 1 週間後	<LOD		<LOD		<LOD	
		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	投与開始 2 週間後	<LOD		<LOD		<LOD	
		<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

希釈倍率	試料採取時点	供試牛 A	供試牛 B	供試牛 C
	投与終了半日後	<LOD	<LOD	<LOD
		<LOD   <LOD	<LOD   <LOD	<LOD   <LOD
	投与終了1日後	<LOD	<LOD	<LOD
		<LOD   <LOD	<LOD   <LOD	<LOD   <LOD
100 倍	試料採取時点	供試牛 D	供試牛 E	供試牛 F
	投与前	<LOD	<LOD	<LOD
		<LOD   <LOD	<LOD   <LOD	<LOD   <LOD
	投与開始1週間後	<LOD	<LOD	<LOD
		<LOD   <LOD	<LOD   <LOD	<LOD   <LOD
	投与開始2週間後	<LOD	<LOD	<LOD
		<LOD   <LOD	<LOD   <LOD	<LOD   <LOD
投与終了半日後	<LOD	<LOD	<LOD	
	<LOD   <LOD	<LOD   <LOD	<LOD   <LOD	
投与終了1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）

馬（サラブレッド、3～20 歳齢、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散剤を単回散布投与（ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムとして 3.3 g/頭に相当）する残留試験が実施された。投与 1、2、3 及び 7 日後に各臓器及び組織が採取され、組織中のイソシアヌル酸濃度が LC/MS/MS により測定された（定量限界：0.02 mg/kg）。

結果を表 11 に示した。

組織中のイソシアヌル酸濃度は、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 1 日後の 3 例中 2 例及び投与 2 日後の 3 例中 1 例から、腎臓は投与 1 及び 3 日後の全例及び投与 2 及び 7 日後の 3 例中 1 例から、脂肪は投与 7 日後の 3 例中 1 例から、小腸は投与 1、2 及び 3 日後の全例及び投与 7 日後の 3 例中 2 例から、それぞれ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 馬におけるジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの単回散布投与後の各臓器及び組織中イソシアヌル酸濃度（mg/kg）

試料	対照群 <sup>a</sup>	投与群			
		投与後時間（日）			
		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

試料	対照群 <sup>a</sup>	投与群			
		投与後時間（日）			
		1	2	3	7
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 又は範囲 下段：個別測定値 <LOQ：定量限界（0.02 mg/kg）未満

### （3）残留試験（豚、混餌投与）

豚（LD×H種、約2か月齢、約18kg、3頭/時点）にジクロロイソシアヌル酸ナトリウム添加飼料を30日間混餌投与（10、25又は50mg/kg体重/日に相当）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酸濃度がHPLCにより測定された（検出限界：0.8mg/kg）。

結果を表12に示した。

組織中イソシアヌル酸濃度は、筋肉及び脂肪では全ての投与群で投与終了0日後から検出限界未満であった。小腸、肝臓及び胆汁については、投与終了0日後の50mg/kg体重/日投与群において、小腸は平均3.9mg/kg、肝臓は検出限界未満~1.2mg/kg、胆汁は平均1.4mg/kgのイソシアヌル酸が検出されたが、投与終了1日後以降はいずれも検出限界未満となった。腎臓については、投与終了0日後の10mg/kg体重/日投与以上群で用量依存的な増加がみられ、50mg/kg体重/日投与群で平均4.5mg/kgのイソシアヌル酸が検出されたが、投与終了1日後以降、全ての投与群で検出限界未満となった。（参照8）

表12 豚におけるジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの30日間経口投与後の組織中イソシアヌル酸濃度（mg/kg）

試料	投与量 (mg/kg 体重/日)	最終投与終了後時間（日）			
		0	1	3	5
筋肉	対照群 <sup>a</sup>	<LOD	—	—	—
	10	<LOD	<LOD	—	—
	25	<LOD	<LOD	—	—
	50	<LOD	<LOD	—	—
脂肪	対照群	<LOD	—	—	—
	10	<LOD	<LOD	—	—
	25	<LOD	<LOD	—	—
	50	<LOD	<LOD	—	—

試料	投与量 (mg/kg 体重/日)	最終投与終了後時間 (日)			
		0	1	3	5
小腸	対照群	<LOD	—	—	—
	10	<LOD	<LOD	—	—
	25	<LOD	<LOD	—	—
	50	3.9±2.63 <sup>b</sup>	<LOD	—	—
肝臓	対照群	<LOD	—	—	—
	10	<LOD	<LOD	—	—
	25	<LOD	<LOD	—	—
	50	<LOD~1.2 <sup>c</sup>	<LOD	—	—
胆汁	対照群	<LOD	—	—	—
	10	<LOD	<LOD	—	—
	25	<LOD	<LOD	—	—
	50	1.4±0.59	<LOD	<LOD	—
腎臓	対照群	<LOD	—	—	—
	10	<LOD~0.9	<LOD	<LOD	—
	25	2.0±0.10	<LOD	<LOD	—
	50	4.5±2.29	<LOD	<LOD	—

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

<LOD : 検出限界 (0.8 mg/kg) 未満    — : 測定されず

#### (4) 残留試験 (豚、噴霧投与)

豚 (LD×H 種、37~42 kg、3 頭/時点) に 100 又は 300 倍に希釈したジクロロイソシアヌル酸ナトリウム液を 7 日間噴霧投与 (背表面積 3.3 m<sup>2</sup> 当たり 1 L) 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 により測定された (検出限界 : 0.8 mg/kg)。

結果を表 13 に示した。

組織中のイソシアヌル酸濃度は、いずれの投与群においても投与終了 0 日後で最も高かった。300 倍希釈液投与群では指数関数的に低下し、投与終了 5 日後以降は検出限界未満となり、イソシアヌル酸残留量の T<sub>1/2</sub> は 1.7 日、検出限界到達日数は 4.8 日と推定された。一方、100 倍希釈液投与群では、指数関数的な低下が認められたものの、投与終了 5 日後に平均 9.0 mg/kg が検出され、イソシアヌル酸残留量の T<sub>1/2</sub> は 2.9 日、検出限界到達日数は 14.9 日と推定された。(参照 9)

表 13 豚におけるジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの 7 日間噴霧投与後の背部皮膚組織中イソシアヌル酸濃度 (mg/kg)

試料	群	最終投与終了後時間 (日)				
		0	1	3	5	10
背部皮膚	対照群 <sup>a</sup>	<LOD	—	—	—	—
	300 倍希釈液	9.2±7.5 <sup>b</sup>	3.7±2.7	<LOD~9.0 <sup>c</sup>	<LOD	<LOD
	100 倍希釈液	29.2±14.6	25.8±10.8	12.8±2.8	9.0±2.1	—

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

<LOD : 検出限界 (0.8 mg/kg) 未満    — : 測定されず

### (5) 残留試験（鶏、混餌投与）

採卵鶏（ノーリンクロス、10 か月齢、雌 6 羽/時点）にジクロロイソシアヌル酸ナトリウム添加飼料を 1 か月間混餌投与（15、37.5 又は 75ppm）する残留試験が実施された。組織<sup>8</sup>中のイソシアヌル酸濃度が HPLC により測定<sup>9</sup>された（検出限界：0.8 mg/kg）。結果を表 14 に示した。

組織中のイソシアヌル酸濃度は、胆汁中で最も高く、投与終了 0 日後において 75ppm 投与群で平均 1.6 mg/kg、15 及び 37.5ppm 投与群で 1～2 例に検出限界程度の残留が検出されたが、投与終了 1 日後以降は全て検出限界未満となった。小腸、腎臓及び卵では 75ppm 投与群の投与終了 0 日後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 1 日後以降は検出限界未満となった。筋肉、腹腔内脂肪及び肝臓では、全ての投与群で投与終了 0 日後から検出限界未満であった。（参照 10）

表 14 鶏におけるジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの 1 か月間経口投与後の組織中イソシアヌル酸濃度（mg/kg）

試料	投与量 (ppm)	最終投与終了後時間（日）			
		0	1	3	5
筋肉	対照群 <sup>a</sup>	<LOD	—	—	—
	15	<LOD	<LOD	—	—
	37.5	<LOD	<LOD	—	—
	75	<LOD	<LOD	—	—
腹腔内 脂肪	対照群	<LOD	—	—	—
	15	<LOD	<LOD	—	—
	37.5	<LOD	<LOD	—	—
	75	<LOD	<LOD	—	—
小腸	対照群	<LOD	—	—	—
	15	<LOD	<LOD	—	—
	37.5	<LOD	<LOD	—	—
	75	<LOD～0.9 <sup>b</sup>	<LOD	<LOD	—
肝臓	対照群	<LOD	—	—	—
	15	<LOD	<LOD	—	—
	37.5	<LOD	<LOD	—	—
	75	<LOD	<LOD	—	—
胆汁	対照群	<LOD	—	—	—
	15	<LOD～1.1	<LOD	<LOD	—
	37.5	<LOD～0.9	<LOD	<LOD	—
	75	1.6±0.35 <sup>c</sup>	<LOD	<LOD	—
腎臓	対照群	<LOD	—	—	—
	15	<LOD	<LOD	—	—
	37.5	<LOD	<LOD	—	—
	75	<LOD～1.9	<LOD	<LOD	—

<sup>8</sup> 各試料は 2 羽分をプールしたものを 1 検体とした。

<sup>9</sup> 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。

試料	投与量 (ppm)	最終投与終了後時間 (日)			
		0	1	3	5
卵	対照群	<LOD	—	—	—
	15	<LOD	<LOD	—	—
	37.5	<LOD	<LOD	—	—
	75	<LOD~0.9	<LOD	<LOD	—

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)  
 <LOD : 検出限界 (0.8 mg/kg) 未満      — : 測定されず

### (6) 残留試験 (鶏、噴霧投与)

採卵鶏 (ノーリンクロス、16 か月齢、雌 3 羽/時点) に 100 又は 300 倍に希釈したジクロロイソシアヌル酸ナトリウム液を 1 週間噴霧投与 (11 mL/羽) する残留試験が実施された。最終投与終了後に 1 羽当たり 2 L の井戸水を散水して洗浄し、湯漬して脱毛した後、背部皮膚が採取され、組織中のイソシアヌル酸濃度が HPLC により測定<sup>10</sup>された (検出限界 : 1.6 mg/kg)。

結果を表 15 に示した。

組織中のイソシアヌル酸濃度は、300 倍希釈液投与群では投与終了 0 日後において、3 例中 1 例に検出限界程度の残留がみられたが、投与終了 1 日後以降は検出限界未満となった。100 倍希釈液投与群では投与終了 0 日後において、平均 2.9 mg/kg の残留が検出された。投与終了 1 日後以降については、投与終了 3 日後において 3 例中 2 例でイソシアヌル酸が検出され、それぞれ 2.1 及び 2.2 mg/kg であったが、そのほかは全て検出限界未満となった。(参照 11)

表 15 鶏におけるジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの 1 週間噴霧投与後の背部皮膚組織中イソシアヌル酸濃度 (mg/kg)

試料	群	最終投与終了後時間 (日)				
		0	1	3	5	10
背部皮膚	対照群 <sup>a</sup>	<LOD	—	—	—	—
	300 倍希釈液	<LOD~1.8 <sup>b</sup>	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	100 倍希釈液	2.9±1.3 <sup>c</sup>	<LOD	<LOD~2.2	<LOD	<LOD

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)  
 <LOD : 検出限界 (1.6 mg/kg) 未満      — : 測定されず

### (7) 残留試験 (鶏、噴霧投与)

鶏 (白色レグホン、2 か月齢、雌雄各 10 羽) に 300 倍に希釈したジクロロイソシアヌル酸ナトリウム液 (ジクロロイソシアヌル酸として 0.33%) を単回噴霧投与 (頭部を除く鶏体全体に 50 mL/羽) 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アヌル酸濃度が LC/MS/MS により測定された (検出限界 : 15 µg/kg (腎臓)又は 10 µg/kg (その他の組織)、定量限界 : 50 µg/kg (腎臓)又は 30µg/kg (その他の組織))。

結果を表 16 に示した。

<sup>10</sup> 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。

組織中のイソシアヌル酸濃度は、皮膚で最も高く、6例全てに267.7～593.9 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 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、いずれも定量限界未満又は検出限界未満であった。肝臓、腎臓及び心臓では、各3例はいずれも定量限界未満又は検出限界未満であった。脂肪では3例は全て検出限界未満であった。(参照 12)

表 16 鶏におけるジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの単回噴霧投与後の組織中イソシアヌル酸濃度 (µg/kg)

試料 (n 数)	個体別イソシアヌル酸濃度						平均±SD
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±134.3

<LOD：検出限界 (15 µg/kg (腎臓)、10 µg/kg (その他の組織)) 未満

括弧内の数値：検出限界以上かつ定量限界 (50 µg/kg (腎臓)、30µg/kg (その他の組織)) 未満

—：検出限界未満を含むことから未算出

### (8) 残留マーカについて

ジクロロイソシアヌル酸は、水又は唾液との接触により速やかに加水分解され、イソシアヌル酸及び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て動物体内に通常存在する塩化水素になると考えた。

各種薬物動態試験及び残留試験の結果から、食品安全委員会は、ジクロロイソシアヌル酸を畜・鶏舎等の消毒に用いることで、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。

## 3. ジクロロイソシアヌル酸を用いた毒性試験

### (1) 遺伝毒性試験

ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの遺伝毒性試験結果を表 17 に示した。(参照 15～18)

表 17 ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの遺伝毒性試験結果

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 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	1～1,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 15)

検査項目	試験対象	用量	結果
	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、TA1535、 TA1537 <i>E. 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	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 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 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)

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 倍を超える用量依存的な復帰変異コロニー数の増加は、S9 存在下における TA1535 のみに認められ、その比活性値は最大で  $8.63 \times 10$  (His+/mg) であったことから、その変異原性は弱いものと考えられた。また、ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムについて実施されたその他の *in vitro/in vivo* 遺伝毒性試験はいずれも陰性であった。

食品安全委員会は、ジクロロイソシアヌル酸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。

## (2) 急性毒性試験 (マウス及びラット)

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を表 18 に示した。(参照 19)

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	投与経路	性別	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	所見
マウス	強制経口	雄	1,000	自発運動低下、腹臥位、間代性痙攣、脱力様症状
		雌	992	
	皮下	雄	471	Squeak、自発運動低下、腹臥位、脱力様症状
		雌	430	
	腹腔内	雄	122	Stretching action、Squeak、腹臥位、脱力様症状
		雌	125	
ラット	強制経口	雄	>800	自発運動低下、蹲り、腹臥位
		雌	>800	
	皮下	雄	555	Squeak、自発運動低下、腹臥位、脱力様症状
		雌	561	
	腹腔内	雄	167	Stretching action、Squeak、腹臥位、脱力様症状
		雌	164	



動物種	投与経路	性別	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)	所見
ウサギ	経皮	雄	>1,000	塗布部の表皮壊死、表皮及び真皮の炎症反応

### (3) 亜急性毒性試験

#### ① 13 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）＜参考資料<sup>11</sup>＞

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 週間混餌投与（0、2,000、6,000 又は 12,000ppm）する亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中、12,000ppm 投与群の雌で死亡が、6,000ppm 以上投与群の雌雄で摂餌量減少、体重減少並びに肝臓及び腎臓の相対重量増加がみられた。

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みられなかった。

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

#### ② 13 週間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与）

ラット（Wistar 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施された。

結果を表 19 に示した。

試験期間中に死亡例はみられなかった。

摂水量、剖検及び病理組織学的検査では投与による影響はみられなかった。

血液学的検査では、300 mg/kg 体重/日投与群の雌に白血球百分率におけるリンパ球低値及び分葉球高値が、血液生化学的検査では、300 mg/kg 体重/日投与群の雄に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クレアチニンの低値が、300 mg/kg 体重/日投与群の雌に総タンパク量の低値及び尿検査におけるカリウムの低値がそれぞれみられた。しかし、これらの変化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られなかったことから、毒性所見ではないと判断された。また、各臓器の重量変化についても、体重増加抑制に伴う二次的変化と考えられ、毒性所見ではないと判断された。

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

食品安全委員会は 300 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に摂餌量の低下を伴った体重増加抑制がみられたことから、NOAEL を 30 mg/kg 体重/日と判断した。

<sup>11</sup> 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。

表 19 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・被毛粗剛又は被毛光沢欠如</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量低下</li> <li>・食餌効率低値</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・被毛粗剛又は被毛光沢欠如</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量低下</li> <li>・食餌効率低値</li> </ul>
30 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

③ 59 日間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）＜参考資料<sup>12)</sup>＞

ラット（CD 系、4 週齢、雌雄各 5 匹/投与群及び雌雄各 10 匹/対照群）にシ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ソシアヌル酸を 59 日間飲水投与（シアヌル酸ナトリウム：0、400、1,200、2,000 又は 4,000ppm、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アヌル酸：0、400、1,200、4,000 又は 8,000ppm）する亜急性毒性試験が実施された。

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、一般状態、摂餌量、摂水量、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検所見及び電顕観察（腎臓）では投与による影響はみられなかった。病理組織学的検査では腎臓、尿管及び膀胱に対照群との差はみられなかった。尿検査で 1,200ppm 投与群の雌並びに 2,000 及び 4,000ppm 投与群の雌雄でみられた尿素窒素の低下（およそ 50%）について、試験者らは被験物質又はその代謝物による何らかの測定系阻害によるものと考察した。

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アヌル酸では、4,000ppm 以上投与群の雌雄で、死亡例の発現、体重減少、摂餌量減少、労作性呼吸、削瘦、肛門性器部への黄色物沈着、排便減少及び活動性低下が、8,000ppm 投与群の雌雄で肝臓の絶対重量低下がみられた。血液学的検査、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）では投与による影響はみられなかった。試験者らは、8,000ppm 投与群の雄でみられた尿量及び尿中クレアチニン低下については、摂水量減少及び体重減少に起因するものと考察した。また、4,000 及び 8,000ppm 投与群でみられた摂餌量及び摂水量減少、削瘦、体重減少並びに死亡例の発現は、飲料水中の高濃度の塩素に起因するものと考察した。（参照 5）

（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（マウス）

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 6～15 日まで強制経口投与（0、25、100 又は 400 mg/kg 体重/日）する生殖発生毒性試験が実施された。各群 20 匹（100 及び 400 mg/kg 体重/日投与群はそれぞれ 19 及び 11 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（400 mg/kg

<sup>12)</sup> 検査項目等がガイドラインを充足しておらず、被験物質摂取量が不明であることから、参考資料とした。

体重/日投与群は3匹)は自然分娩の後、新生児の哺育を継続させ、離乳時(分娩後3週)に母動物の剖検を実施した。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週に剖検を実施した。

結果を表20に示した。

妊娠母動物では、摂餌量及び剖検所見に投与による影響はみられなかった。また、帝王切開所見では、平均着床数、死亡吸収胚の発現頻度、死亡吸収胚がみられた母動物数及び平均生存胎児数においても投与による影響はみられなかった。

胎児では、性比及び生存胎児の平均重量に投与による影響はみられなかった。また、外表検査、内臓検査及び骨格検査においても投与による影響はみられなかった。

哺育母動物では、妊娠期間、分娩率及び剖検所見に投与による影響はみられなかった。また、平均着床痕数、平均出産児数、出産率、出産から4日までの死亡児数及び離乳率においても投与による影響はみられなかった。

新生児では、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た。出生5日以降死亡はみられず、体重、剖検所見、臓器重量及び病理組織学的検査に投与による影響はみられなかった。

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影響を及ぼさないと判断した。(参照26)

食品安全委員会は、400 mg/kg 体重/日を投与した妊娠母動物に死亡がみられ、児動物には毒性所見がみられなかったことから、母動物に対するNOAELを100 mg/kg 体重/日、児動物に対するNOAELを最高用量である400 mg/kg 体重/日と判断した。

表20 生殖発生毒性試験(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 <sup>a</sup>	哺育母動物 <sup>b</sup>	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			

a: 各群30匹。被験物質の投与は妊娠6~15日のみ。帝王切開による剖検所見については、このうち各群20匹(100及び400 mg/kg 体重/日投与群はそれぞれ19及び11匹)

b: aのうち、分娩した各群10匹(400 mg/kg 体重/日投与群は3匹)

#### 4. イソシアヌル酸を用いた毒性試験

##### (1) 遺伝毒性試験

イソシアヌル酸又はシアヌル酸ナトリウムの遺伝毒性試験結果を表21に示した。(参照3、5、13、14)

表 21 イソシアヌル酸又はシアヌル酸ナトリウムの遺伝毒性試験結果

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	10~10,000 µg/plate (±S9)	陰性 <sup>a</sup> (参照 3、5)
	遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 L5178Y/ <i>Tk</i> <sup>+/+</sup>	250~2,000 µg/plate (+S9) 50~2,000 µg/plate (-S9)	陰性 <sup>a</sup> (参照 3、5)
	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) 0.33~1.3 mg/mL (-S9、24 時間処理) 0.33~1.3 mg/mL (-S9、48 時間処理)	陰性 (参照 13)
	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	93.8~1,500 µg/plate (±S9)	陰性 <sup>a</sup> (参照 3、5)
		ヒトリンパ球細胞 (LAZ-007)	2 µg/mL	陰性 (参照 14)
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	ラット骨髓細胞	1,250~5,000 mg/kg 体重/日、単回経口投与	陰性 <sup>a</sup> (参照 3、5)

a : シアヌル酸ナトリウムを用いた試験

イソシアヌル酸又は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、遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びに *in vivo* の染色体異常試験においていずれも陰性の結果が得られた。

食品安全委員会は、イソシアヌル酸には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

## (2) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)

イソシアヌル酸の急性毒性試験結果を表 22 に示した。(参照 14)

表 22 イソシアヌル酸の急性毒性試験結果

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

a : LCL<sub>0</sub> (単位は mg/m<sup>3</sup>)

b : LDL<sub>0</sub> (単位は g/kg)

### (3) 亜急性毒性試験

#### 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）<sup>13</sup>

ラット（SD系、雄9週齢及び雌8週齢、雌雄各10匹/群）に、イソシアヌル酸を交配開始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（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験が実施された。

結果を表23に示した。

試験期間中に投与に起因する死亡例はみられなかった。

摂餌量では、投与による影響はみられなかった。

尿検査では、40 mg/kg 体重/日以上投与群の尿沈渣中に被験物質の析出物と考えられる板状結晶がみられた。

試験者らは、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並びに束状帯細胞の空胞化、雌でみられた胸腺皮質の萎縮は、イソシアヌル酸の毒性影響に対するストレ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、雄でみられた尿検査における尿沈渣中赤血球及び白血球の増加、血液学的検査における赤血球、血色素量及びヘマトクリット値の減少、血液生化学的検査における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は、腎臓の変化と関連する所見と考えた。また、600 mg/kg 体重/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/退色並びに絶対及び相対重量増加、病理組織学的検査における腎臓の尿細管拡張、尿細管上皮の空胞変性、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、間質の線維化等、膀胱で粘膜上皮過形成がみられたことから、本試験のNOAELを150 mg/kg 体重/日と判断した。（参照20）

食品安全委員会は、600 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で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学的検査、血液生化学的検査及び尿検査における所見並びに膀胱粘膜上皮過形成がみられたことから、本試験のNOAELを150 mg/kg 体重/日と判断した。

表23 反復経口毒性試験（ラット）の毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
600	<ul style="list-style-type: none"> <li>・赤色尿</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・尿沈渣中赤血球及び白血球増加</li> <li>・赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値の減少</li> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・赤色尿</li> <li>・消瘦</li> <li>・腎臓の腫大/退色、腎臓の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、鉍質沈着、髄質好中球浸潤、尿細管拡張、好塩基性尿細管増加、尿細管上皮過形成</li> <li>・膀胱粘膜上皮過形成</li> </ul>

<sup>13</sup> 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4.(5)①に記述する。

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
	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	
150 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

### ② 6 か月亜急性毒性試験（ラット及びモルモット、経口投与）＜参考資料<sup>14</sup>＞

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

3 mg/kg 体重/日以下投与群では投与による影響は認められなかった。

30 mg/kg 体重/日投与群の全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栄養性変化がみられた。（参照 21）

### ③ 13 週間亜急性毒性試験（ラット、飲水投与）

ラット（CD 系、3 週齢、雌雄各 40 匹/無処置対照群、高用量（5,375<sup>15</sup>ppm）投与群及びナトリウム塩投与対照群、雌雄各 24 匹/低用量（896<sup>15</sup>ppm）及び中用量（1,792<sup>15</sup>ppm）投与群）にシアヌル酸ナトリウム<sup>16</sup>を 13 週間飲水投与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（7,812ppm）する群が設定された。

結果を表 24 に示した。

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、投与による影響はみられなかった。

摂水量では、1,792ppm 以上投与群の雄で、試験期間中の平均摂水量の増加がみられた。

EPA は、本試験の雄における平均摂水量増加についての NOEL は 1,792ppm（357～145 mg/kg 体重/日<sup>17</sup>）、膀胱粘膜上皮過形成についての NOEL は 896ppm（165～72 mg/kg 体重/日<sup>17</sup>）、雌におけるこれらの NOEL は 5,375ppm（1,204～763 mg/kg 体重/日<sup>17</sup>）とした。（参照 5）

食品安全委員会は、5,375ppm 投与群の雄でみられた平均摂水量増加は対照群と比較して 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。1,792ppm 以上投与群の雄で膀胱粘膜上皮の過形成がみられ、雌では投与による毒性所見がみられなかったことから、本試験の雄に対する NOAEL を

<sup>14</sup> 試験に用いた動物の系統及び数、毒性所見がみられた個体数等が不明であり、対照群が設定されていないことから、参考資料とした。

<sup>15</sup> シアヌル酸ナトリウムの溶解度

<sup>16</sup> 一水和物が用いられた。

<sup>17</sup> 投与 1 及び 13 週の被験物質摂取量

896ppm(101 mg/kg 体重/日に相当<sup>18)</sup>、雌に対する NOAEL を 5,375ppm (870 mg/kg 体重/日に相当<sup>18)</sup>) と判断した。

表 24 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、飲水投与) 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) <参考資料<sup>19)</sup>>

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 (8,000 又は 80,000ppm) する亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中に 80,000ppm 投与群の雄 14 例及び雌 4 例が死亡した。8,000ppm 投与群で死亡例はみられなかった。

尿検査 (尿タンパク濃度及び尿糖濃度) 及び血液学的検査では投与による影響はみられなかった。

試験者らは、80,000ppm 投与群の雌雄で死亡、体重増加抑制、腎重量増加 (雌のみ) 並びに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 8,000ppm (56 mg/kg 体重/日) と設定した。(参照 14、21)

#### ⑤ 13 週間亜急性毒性試験 (マウス、飲水投与)

マウス (B<sub>6</sub>C<sub>3</sub>F<sub>1</sub>、6 週齢、雌雄各 25 匹/群) にシアヌル酸ナトリウム<sup>20)</sup>を 13 週間飲水投与 (0、896、1,792 又は 5,375ppm) 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 (7,812ppm) する群を設定した。

結果を表 25 に示した。

試験期間中に投与に関連した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、血液生化学的検査及び尿検査では投与による影響はみられなかった

摂水量では 5,375ppm 投与群の雌雄での平均摂水量の有意な増加がみられた。

剖検では、896ppm 投与群の雄 1 例及び 5,375ppm 投与群の雄 2 例の膀胱に結石又は顆粒状物がみられた。臓器重量では、卵巣の絶対及び相対重量が用量依存的に増加し、5,375ppm 投与群では有意に増加したが、ナトリウム塩投与対照群においても有意に増加したことから、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た。(参照 5、14)

食品安全委員会は、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みられないこと、卵巣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。5,375ppm 投与群の雄に膀胱粘膜の移行上皮過形成及び充血又

<sup>18)</sup> 参照 5 に示されている 1~13 週の被験物質摂取量の平均値

<sup>19)</sup> 対照群が設定されておらず、また、用量設定が公比 10 と比較的大きく、検査項目の詳細や被験物質摂取量が不明であることから参考資料とした。

<sup>20)</sup> 一水和物が用いられた。

は出血を伴う結石形成がみられ、雌では投与による毒性所見がみられなかったことから、本試験の雄に対する NOAEL を 1,792ppm (シアヌル酸 522 mg/kg 体重/日に相当<sup>21)</sup>)、雌に対する NOAEL を最高用量である 5,375ppm (シアヌル酸 2,200 mg/kg 体重/日に相当<sup>21)</sup>) と判断した。

表 25 13 週間亜急性毒性試験 (マウス、飲水投与) 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 充血又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	

#### (4) 慢性毒性及び発がん性試験

##### ① 104 週間発がん性試験 (マウス、飲水投与)

マウス ( $B_6C_3F_1$ 、雌雄各 100 匹/群<sup>22)</sup>) 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 5,375ppm) 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 (8,005~10,281ppm) する群を設定した。被験物質及びナトリウム塩投与対照群の平均摂取量を表 26 に示した。

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。)、肉眼病理検査及び病理組織学的検査では、投与による影響はみられなかった。

高用量投与群及びナトリウム塩投与対照群では、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) 及び尿中ナトリウム (濃度及び排泄量の増加) に変化がみられた。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た。

非腫瘍性病変では、5,375ppm 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%) 又はナトリウム塩投与対照群 (16%) と比較して増加 (53%) したが、 $B_6C_3F_1$  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断面に影響されるとの報告があることから、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た。全ての群でみられた慢性腎症は軽微から軽度であり、主に雄マウスにみられた尿細管内微小結石も対照群と各投与群で差は認められなかった。

腫瘍性病変では、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みられなかった。

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た。

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た。また、NOEL は雌雄とも 5,375ppm (雄で 1,523 mg/kg 体重/日、雌で 1,582 mg/kg 体重/日) と判断した。

(参照 5)

食品安全委員会は、いずれの投与群においても投与に起因すると考えられる毒性所見

<sup>21</sup> 参照 5 に示されている既報値

<sup>22</sup> 100ppm 投与群のみ雌雄各 80 匹



及び腫瘍性変化はみられなかったことから、本試験の NOAEL を雌雄とも最高用量の 5,375ppm (雄で 1,523 mg/kg 体重/日、雌で 1,582 mg/kg 体重/日に相当<sup>21)</sup>) と判断した。また、発がん性は認められないと判断した。

表 26 104 週間発がん性試験 (マウス、飲水投与) における被験物質及びナトリウム塩投与対照群の平均摂取量

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
平均摂取量 (mg/kg 体重/日 <sup>a</sup> )	雄	23.69	96.58	306.9	1,523	2,093
	雌	25.90	100.1	315.4	1,582	2,219

a : 参照 5 では、単位は ppm と記載されているが、mg/kg 体重/日の誤りと判断した。

## ② 104 週間発がん性試験 (ラット、飲水投与)

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 (0、400、1,200、2,400 又は 5,375ppm) 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 (7,768ppm) する群を設定した。被験物質及びナトリウム塩投与対照群の平均摂取量は表 27 に示した。

また、本試験における毒性所見を表 28 に示した。

体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量では投与による影響はみられなかった。2,400ppm 以上投与群の雌雄でみられた摂水量増加は、ナトリウ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。

病理組織学的検査において、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。

試験者ら及び 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れなかったと判断している。雄で生存率低下、尿路病変及び心臓病変、雌で尿路結石が認められたことから、NOEL は雌雄とも 2,400ppm (雄で 154 mg/kg 体重/日、雌で 266 mg/kg 体重/日) とした。(参照 5, 25)

食品安全委員会は、5,375ppm 投与群の雄で生存率低下、腎・尿路病変及び心臓病変、雌で尿路結石がみられたことから、本試験の NOAEL を雌雄とも 2,400ppm (雄で 154 mg/kg 体重/日、雌で 266 mg/kg 体重/日に相当<sup>21)</sup>) と判断した。

表 27 104 週間発がん性試験 (ラット、飲水投与) における被験物質及びナトリウム塩投与対照群の平均摂取量

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

表 28 104 週間発がん性試験（ラット、飲水投与）における毒性所見

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

③ 6 か月及び 2 年間慢性毒性試験（イヌ、混餌投与）＜参考資料<sup>23</sup>＞

イヌ（ビーグル種、各 3 匹/群）にイソシアヌル酸ナトリウムを 6 か月又は 2 年間混餌投与（8,000ppm（6 か月間投与）、80,000ppm（2 年間投与））する慢性毒性試験が実施された。

試験期間中、80,000ppm 投与群で 16 及び 21 か月後にそれぞれ 1 例の死亡がみられた。

体重増加、尿糖及び尿タンパクに関して、投与による影響はみられなかった。

80,000ppm 投与群で、赤血球数、ヘモグロビン値及びヘマトクリット値の低値並びに腎重量の低値がみられ、病理組織学的検査では、腎の線維化、Bellini 管の限局性の拡張及び上皮増殖並びにリンパ球浸潤を伴った甲状腺萎縮がみられた。

試験者らは 6 か月間投与時の NOAEL を 8,000ppm（291 mg/kg 体重/日）、2 年間投与時の LOAEL を 80,000ppm（2,912 mg/kg 体重/日）と判断した。（参照 14）

(5) 生殖発生毒性試験

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）<sup>24</sup>

ラット（SD 系、雄 9 週齢及び雌 8 週齢、雌雄各 10 匹/群）に、イソシアヌル酸を交配開始 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（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験が実施された。

親動物への影響は II. 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なかった。

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、分娩及び哺育状態に投与による影響はみられなかった。40 及び 150 mg/kg 体重/日投与群の各 1 例にみられた全児死亡は、用量依存性がなく、偶発的变化と判断された。

投与群の 1 腹当たりの総出産児数、新生児数、出生率、性比、哺育 0 日の体重並びに哺育 4 日の生存率及び体重に对照群と比べて差はみられず、新生児の一般状態についても異常はみられなかった。また、新生児の外表異常、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する異常はみられなかった。（参照 20）

<sup>23</sup> 对照群の設定がなく、被験物質摂取量も不明であることから参考資料とした。

<sup>24</sup> 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、4. (3) ①に前述した。

食品安全委員会は、雌雄の親の生殖能及び胚／胎児の発生に対する影響はみられなかったことから、親動物の生殖能に関する NOAEL 及び胚／胎児の発生に関する NOAEL をいずれも最高用量である 600 mg/kg 体重/日と判断した。

## ② 3 世代繁殖試験（ラット、飲水投与）

ラット（CD 系、P 世代：投与開始時 36 日齢、F<sub>1</sub> 世代：投与開始時 21 日齢、F<sub>2</sub> 世代：投与開始時 21 日齢、各世代それぞれ雄 12 匹/群及び雌 24 匹/群）にイソシアヌル酸ナトリウムを飲水経口投与（0、400、1,200 又は 5,375ppm）する 3 世代繁殖試験が実施された。ナトリウム塩投与対照群として馬尿酸ナトリウムを 8,056ppm 飲水投与する群を設定した。被験物質及びナトリウム塩投与対照群の平均摂取量は表 29 に記載した。P 世代の雌雄には 36 日齢から交配まで最短で 100 日間、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代の雌雄には 21 日齢から交配まで最短で 120 日間投与された。剖検は、P 世代は分娩後に、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代児動物は分娩後 21 日に実施された。F<sub>3</sub> 世代では、離乳時に無作為に選択された雌雄各 12 匹の児動物にさらに 4 週間投与した後、剖検が実施された。

結果を表 30 に示した。

親動物では、P、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代の生存率、一般状態、巣作り行動、哺育行動、体重及び摂餌量に投与による影響はみられなかった。摂水量について、全世代の 5,375ppm 投与群の雌並びに F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代のナトリウム塩投与対照群で増加がみられたが、生殖行動、児動物の成長及び発達に対して生物学的有害性はないと判断された。肉眼病理検査、臓器重量及び病理組織学的検査では、P 及び F<sub>1</sub> 世代に投与による影響はみられなかった。

児動物では、受胎率、妊娠期間、産児数、離乳までの生存率及び胎児重量（分娩時及び哺乳期間中）に、投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査において、P 及び F<sub>1</sub> 世代には投与による影響はみられなかった。死亡又は離乳時の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 世代の児動物の剖検では、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みられなかった。F<sub>3</sub> 世代には投与による影響はみられなかった。

試験者らは、全世代の 5,375ppm 投与群の雌でみられた摂水量増加及び F<sub>2</sub> 世代の 5,375ppm 投与群の雄でみられた膀胱結石は、生殖能、胎児の成長及び発達に対して生物学的有害性は乏しいと考え、本試験の繁殖及び児動物に対する NOEL を 5,375ppm と判断した。

EPA は、F<sub>2</sub> 世代の 5,375ppm 投与群の雄で膀胱結石がみられたことから、本試験の親動物に対する NOEL を 1,200ppm と判断した。一方、繁殖能及び胎児への影響はみられなかったことから、繁殖能及び児動物に対する NOEL を 5,375ppm と判断した。（参照 5、14、22）

食品安全委員会は、F<sub>2</sub> 世代の 5,375ppm 投与群の雄で膀胱結石がみられ、雌では投与による毒性所見がみられなかったことから、本試験の親動物に対する NOAEL を雄で 1,200ppm（F<sub>2</sub> 雄：109 mg/kg 体重/日に相当<sup>21</sup>）、雌で 5,375ppm（450 mg/kg 体重/日に相当<sup>21,25</sup>）と判断した。また、3 世代にわたって繁殖能及び胎児への影響は認められ

<sup>25</sup> 各世代における平均被験物質摂取量の最小値（F<sub>1</sub> 雌）

なかったことから、NOAEL は最高用量である 5,375ppm (P 雄 : 612 mg/kg 体重/日、P 雌 : 769 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雄 : 666 mg/kg 体重/日、F<sub>1</sub> 雌 : 450 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雄 : 563 mg/kg 体重/日、F<sub>2</sub> 雌 : 971 mg/kg 体重/日に相当<sup>21)</sup>) と判断した。

表 29 3 世代繁殖試験 (ラット、飲水投与) における親動物の被験物質及びナトリウム塩投与対照群の平均摂取量

群			イソ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	5,375	8,056
平均摂取量 (mg/kg 体重/日)	P	雄	44	138	612	916
		雌	58	184	769	1,216
	F <sub>1</sub>	雄	53	142	666	1,050
		雌	65	202	450	1,504
	F <sub>2</sub>	雄	44	109	563	869
		雌	64	203	971	1,377

表 30 3 世代繁殖試験 (ラット、飲水投与) における毒性所見

投与量 (ppm)	親動物 (P、F <sub>1</sub> 、F <sub>2</sub> )		児動物 (F <sub>1</sub> 、F <sub>2</sub> 、F <sub>3</sub> )
	雄	雌	
5,375	・膀胱結石増加 (F <sub>2</sub> ) ・膀胱粘膜上皮過形成又は慢性膀胱炎 (F <sub>2</sub> で 3 例)	毒性所見なし	毒性所見なし
1,200 以下	毒性所見なし		

### ③ 発生毒性試験 (ラット、強制経口投与)

妊娠ラット (COBS:CD 系、12 週齢、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を強制経口投与 (1,118 又は 5,590 mg/kg 体重/日) 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、妊娠動物数及び流産動物数に投与による影響はみられなかった。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・後の胚損失率並びに 1 腹当たりの胎児数、胎児重量、生存胎児数及び性比に投与による影響はみられなかった。

胎児の外表、内臓及び骨格検査では、投与による影響はみられなかった。

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、催奇形性は認められないと判断した。

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般毒性は、5,000 mg/kg 体重/日まで認められないと判断した。(参照 5)

食品安全委員会は、全投与群で母動物及び胎児に投与に起因すると考えられる毒性所見がみられなかったことから、本試験にお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/日と判断した。また、催奇形性は認められないと判断し

た。

#### ④ 発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与）

妊娠ウサギ（ダッチベルテッド種又は NZW 種）にイソシアヌ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 mg/kg 体重/日）する発生毒性試験が実施された。

結果を表 31 に示した。

母動物では死亡はみられなかった。また、平均生存胎児数及び性比に投与群間の差はみられなかった。

胎児では、外表異常、内臓異常及び骨格変異はみられなかった。500 mg/kg 体重/日投与群でみられた胎児体重及び頭臀長の減少について、WHO は、有意差はなかったと判断した。一方、OECD は、当該所見は投与期間中の母動物に対する毒性を反映したものであり、発生毒性の NOAEL を 200 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 14、22）

食品安全委員会は、胎児の外表、内臓及び骨格に異常又は変異はみられず、500 mg/kg 体重/日投与群でみられた軽度の胎児体重及び頭臀長の減少は有意差がなく、背景データの範囲内であったことから、発生毒性の NOAEL は 500 mg/kg 体重/日と判断した。

表 31 発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与）における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
200 以上	・ 体重減少 (投与期間中) (軽度)	毒性所見なし
50	毒性所見なし	

#### ⑤ 発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与）

妊娠ウサギ（NZW 種、3～5 kg、20 匹/群）にイソシアヌ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 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、胎児の観察を行った。

結果を表 32 に示した。

母動物では、試験期間中、投与に起因する死亡はみられず、一般状態、剖検所見及び臓器重量に投与の影響はみられなかった。また、妊娠期間、黄体数及び 1 腹当たりの産児数に投与の影響はみられなかった。

胎児では、胎児重量及び性比に投与による影響はみられなかった。また、胎児の外表、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。

試験者らは、200 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物の妊娠期間中に、体重増加抑制又は体重減少がみられたことから、母動物に対する NOEL を 50 mg/kg 体重/日と判断した。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/日と判断した。（参照 5）

食品安全委員会は、200 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物にみられた妊娠期間中の体重増加抑制又は体重減少は、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みられなかった。したがって、本試験において母動物に対する NOAEL を 50 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL を 500 mg/kg 体重

1日と判断した。

表 32 発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与）における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
200 以上	・体重増加抑制又は体重減少（軽度）	毒性所見なし
50	毒性所見なし	

## 5. その他の毒性試験

### (1) 皮膚刺激性試験（ウサギ）

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を 24 時間塗布（0.5 g）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、極めて軽度から中等度の紅斑が全ての投与部位にみられたが、96 時間後までに全て消失した。その他の皮膚所見（肥厚、脱色、壊死、鱗屑、欠損及び被験物質付着）はばく露終了 21 日後までに消失した。

EPA は軽度刺激物と判断した。（参照 5）

### (2) 眼刺激性試験（ウサギ）

ウサギ（NZ 種、雌雄各 3 匹）の右眼結膜囊にジクロロイソシアヌル酸ナトリウムを点眼（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 時間後並びに 4、7、10、14、17 及び 21 日後に、眼刺激性が評価された。

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全てのウサギの右眼でみられた。眼刺激性は全ての個体で試験終了まで継続した。

以上の結果から、洗眼後の眼に対して高度刺激物に分類されると判断された。（参照 5）

### (3) 皮膚感作性試験（モルモット）

モルモット（Dunkin-Hartley 系、8～12 週齢、雄、5 匹/対照群及び 10 匹/試験群）を用いて Maximization 法によるジクロロイソシアヌル酸ナトリウム<sup>26</sup>の皮膚感作性試験が実施された。

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 0.1%ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム及び FCA+蒸留水（1:1）の混合液をそれぞれ皮内注射（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 48 時間閉塞貼付して実施した。二次感作で貼付したパッチを除去した 1 及び 24 時間後に皮膚反応を観察した。

惹起は、二次感作の 14 日後に 0.5 又は 0.1%ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム液を腹側部に 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観察した。

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）反応

<sup>26</sup> 二水和物が用いられた。

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。

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判断された。(参照 5)

## 6. ヒトにおける知見（ヒトにおけるばく露研究）

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、9～17歳、29～74kg）の尿中シアヌル酸濃度がHPLCで測定された。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3～3.6 mLに相当した。

また、シアヌル酸溶液を飲んだ2名のボランティアについて、飲んでから24時間の累積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。

シアヌル酸排泄動態は1コンパートメントモデルで解析され、 $T_{1/2}$ は2.2～3.5時間であった。(参照 5)

### Ⅲ. 国際機関等における評価

#### 1. EMEA における評価

ラット 13 週間飲水投与試験における NOEL である 896ppm に安全係数 100 を用いて、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。

WHO が推奨する水質浄化を目的とした残留塩素濃度 10ppm は、17.4 mg/L のジ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 12ppm 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 (ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの残存が検出限界程度と仮定) であり、牛乳中に残存する程度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に対する影響は極めて軽微と判断した。

牛乳中の残留濃度が最高で 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、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、ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの MRL 設定は不要であり、Council Regulation (EEC) No 2377/90 の Annex II<sup>27</sup>へ分類されるものと判断した。(参照 27, 28)

#### 2. OECD における評価

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。

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、胎児毒性の NOAEL は 200 mg/kg 体重/日と判断したが、生殖毒性は 600 mg/kg 体重/日まで認められないと判断した。

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 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 (飲料水から  $6.20 \times 10^{-3}$  mg/kg/日、魚から  $1.40 \times 10^{-4}$  mg/kg/日) との安全マージンはそれぞれ  $2.42 \times 10^4$  及び  $1.08 \times 10^6$  となることから、現段階ではヒト健康へのリスクは低いと判断した。(参照 14)

#### 3. JECFA における評価

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ることは適切である (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かにシアヌル酸へ転換するため) と判断した。

シアヌル酸ナトリウムのラットを用いた 2 年間発がん性試験の NOEL 150 mg/kg 体重/日は、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

<sup>27</sup> List of substances not subject to maximum residue levels



飲料水から摂取されるジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの TDI を 0~2.0 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 22, 25)

#### 4. EFSA における評価

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基に、EFSA からシアヌル酸の TDI として 1.5 mg/kg 体重/日が提案された。この TDI はシアヌル酸ナトリウムのラット 2 年間飲水投与試験の結果から導かれた。尿路病変(結石及び腎尿細管壊死)及び尿毒症に起因する二次的な心臓病変が雄の最高用量投与群(飲料水中のシアヌル酸ナトリウム 5,375 mg/L (371 mg/kg 体重/日相当))でみられ、NOAEL の 2,400 mg/L (154 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/日と設定した。(参照 29)

#### IV. 食品健康影響評価

畜・鶏舎及び畜・鶏体の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。

ジクロロイソシアヌル酸等の塩素化イソシアヌル酸は、水又は唾液との接触により速やかに加水分解されて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並びにこれらのナトリウム塩のほか、イソシアヌル酸又はシアヌル酸及びこれらのナトリウム塩を対象とした評価資料を用いて、ジクロロイソシアヌル酸の評価を実施した。

薬物動態試験では、ラットを用いたイソシアヌル酸の単回経口投与試験において、各臓器及び組織中のイソシアヌル酸濃度は単回投与 30 分後に最高値を示した後、速やかに尿に排泄され、投与後 12 時間で投与量の約 90%が排泄された。反復経口投与後も単回経口投与後と同様の傾向を示し、イソシアヌル酸の各臓器及び組織への蓄積性は乏しいことが示唆された。ラット及びイヌに  $^{14}\text{C}$  標識イソシアヌル酸ナトリウム水和物 5 mg/kg を単回経口投与した試験における  $T_{1/2}$  はそれぞれ 30~60 分及び 1.5~2.0 時間であり、ラット及びイヌのいずれにおいても、大部分は尿中に排泄され、組織中の放射能は検出限界以下であり、尿中には未変化体のみが検出された。ヒトにおけるばく露研究においても、シアヌル酸溶液を経口摂取後 24 時間までの累積尿排泄量は摂取量の 98%以上で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た。

牛を用いた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の結果、血液及び乳中のイソシアヌル酸濃度は投与後全ての測定時点で検出限界未満であった。馬を用いたジクロロイソシアヌル酸ナトリウムの散布投与による残留試験の結果、イソシアヌル酸の組織中濃度は、筋肉では投与後全ての測定時点で定量限界未満であり、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ル酸が検出されたが、いずれも定量限界程度であった。子豚を用いた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 0 日後で最も高く、その後指数関数的に低下した。鶏を用いた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の結果、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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の残留が認められた。筋肉は 1 例に 73.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  の残留が認められたが、追加分析例を含むその他の個体では定量限界未満又は検出限界未満であった。肝臓、腎臓及び心臓はいずれも定量限界未満又は検出限界未満であり、脂肪は検出限界未満であった。子豚にジクロロイソ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、筋肉及び脂肪では投与終了 0 日後以降に、小腸、肝臓、胆汁及び腎臓では投与終了 1 日後以降に、イソシアヌ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中で最も高かったが、投与終了 1 日後以降にイソシアヌル酸の組織中濃度は検出限界未満となった。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アヌル酸は速やかに尿中に排泄され、臓器及び組織への蓄積性に乏しく、噴霧又は散布による経皮ば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極めて少ないことが示された。

各種遺伝毒性試験の結果、ジクロロイソシアヌル酸及び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ことから、ADI を設定することは可能であると判断した。

亜急性毒性試験では、ラット又はマウスにイソシアヌル酸又はシアヌル酸ナトリウムを強制経口投与又は飲水投与した試験において、腎又は尿路系の傷害（しばしば結石形成と膀胱粘膜上皮過形成を伴う）がみられた。

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。

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、最高用量である 600 mg/kg 体重/日まで雌雄の親動物の生殖能及び胚/胎児の発生に対する影響はみられず、イソシアヌル酸ナトリウムを飲水投与した 3 世代繁殖試験では最高用量投与群である 5,375ppm 投与群の F<sub>2</sub> 世代の雄で膀胱結石がみられたものの、繁殖能及び児動物への影響はみられなかった。また、強制経口投与による発生毒性試験では、ラットではシアヌル酸ナトリウム 5,000 mg/kg 体重/日まで、ウサギではイソシアヌル酸ナトリウム 500 mg/kg 体重/日まで、催奇形性及び胎児毒性はみられなかった。

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摂餌量の低下を伴った体重増加抑制であった。ただし、ジクロロイソシアヌル酸等の塩素化イソシアヌル酸は、水又は唾液との接触により速やかに加水分解されてイソシアヌル酸となることから、ジクロロイソシアヌル酸が畜・鶏体等の消毒に当たって適切に使用される限りにおいて、食品中に残留し、ヒトへばく露する可能性があるのはイソシアヌル酸であると考えた。したがって、食品安全委員会は、ジクロロイソシアヌル酸の ADI は、イソシアヌル酸又はシアヌル酸及びこれらのナトリウム塩を被験物質とした試験の結果から設定することがより適切と考えた。

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、NOAEL は 101 mg/kg 体重/日（イソシアヌル酸として 86 mg/kg 体重/日）であった。

食品安全委員会は、ジクロロイソシアヌル酸の ADI の設定に当たってはこの NOAEL を根拠とし、安全係数 100 で除した 0.86 mg/kg 体重/日を ADI として設定することが適当と考えた。

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、イソシアヌル酸の ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

ADI 0.86 mg/kg 体重/日（イソシアヌル酸として）

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。

表 33 OECD、JECFA、EFSA 及び食品安全委員会における各種試験の無毒性量等の比較

評価対象	動物種	試験	被験物質	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 等			
					OECD	JECFA	EFSA	食品安全委員会
ジクロロイソシアヌル酸	マウス	生殖発生毒性	ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム	0、25、100、400 (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	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、摂餌量低下
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一水和物	0、896、1,792、5,375ppm (飲水)	NOAEL (シアヌル酸) 雄：1,994 (5,375ppm) 雌：2,200 (5,375ppm)	NOEL (シアヌル酸) 雄：522 (1,792ppm) 膀胱結石	NOEL (シアヌル酸) 雄：522 (1,792ppm) 膀胱結石	NOAEL (シアヌル酸) 雄：522 (1,792ppm) 膀胱結石 (移行上皮過形成、充血/出血を伴う) 雌：2,200 (5,375ppm) 毒性所見なし
		104 週間発がん性	シアヌル酸ナトリウム	0、100、400、1,200、5,375ppm (飲水)	発がん性なし	発がん性なし	発がん性なし	NOAEL 雄：1,523 (5,375ppm) 雌：1,582 (5,375ppm) 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 (強制経口)	NOAEL 雌雄：150 腎傷害、膀胱粘膜上皮過形成 母動物：600 新生児：600		判断なし	NOAEL 雌雄：150 腎傷害、膀胱粘膜上皮過形成 親動物生殖能：600 胚/胎児の発生毒性：600 親の生殖能及び胚/胎児の発生への影響なし
		13 週間亜急性	シアヌル酸ナトリウム一水和物	0、896、1,792、5,375ppm (飲水)		NOEL 雄：72 (896ppm) 膀胱粘膜上皮過形成 雌：496 (1,792ppm)	判断なし	NOAEL 雄：101 (896ppm) 膀胱粘膜上皮過形成 雌：870 (5,375ppm) 毒性所見なし

評価対象	動物種	試験	被験物質	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 等			
					OECD	JECFA	EFSA	食品安全委員会
ラット		104 週間発がん性	シアヌル酸ナトリウム	0、400、1,200、2,400、5,375ppm (飲水)	発がん性なし	NOEL 雄：154 (2,400ppm) 尿路・心臓病変 発がん性なし	NOEL 雄：154 (2,400ppm) 尿路・心臓病変	NOAEL 雄：154 (2,400ppm) 生存率低下、腎・尿路及び心臓病変 雌：266 (2,400ppm) 尿路結石 発がん性なし
		発生毒性	シアヌル酸ナトリウム	0、200、1,000、5,000 (強制経口)	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
		3 世代繁殖	イソシアヌル酸ナトリウム	0、400、1,200、5,375ppm (飲水)	NOAEL 繁殖毒性：5,375ppm	NOEL 繁殖毒性：5,375ppm		NOAEL 親動物(雄)：109 (1,200ppm) 膀胱結石 親動物(雌)：450 (5,375ppm) 毒性所見なし 繁殖毒性：P 雄: 612、F <sub>1</sub> 雄: 666、F <sub>2</sub> 雄: 563、雌 P: 769、雌 F <sub>1</sub> : 450、雌 F <sub>2</sub> : 971 (5,375ppm) 繁殖能及び胎児への影響なし
ウサギ		発生毒性	イソシアヌル酸ナトリウム	0、50、200、500 (強制経口)	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 毒性所見なし
		発生毒性	イソシアヌル酸ナトリウム	0、50、200、500 (強制経口)		判断なし		NOAEL 母動物：50 体重増加抑制又は体重減少 (軽度) 胎児：500 毒性所見なし
毒性学的 ADI/TDI (mg/kg 体重/日)						TDI：0~2.0	TDI：1.5	ADI：0.86 (イソシアヌル酸として)

評価対象	動物種	試験	被験物質	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) 等			
					OECD	JECFA	EFSA	食品安全委員会
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 週間発がん性	シアヌル酸ナトリウムのラット 104 週間発がん性	シアヌル酸ナトリウムのラット 13 週間亜急性毒性
ADI/TDI (mg/kg 体重/日)						TDI : 0~2.0	TDI : 1.5	ADI : 0.86 (イソシアヌル酸として)

〈別紙 1 : 塩素化シアヌル酸〉

和名 : ジクロロイソシアヌル酸ナトリウム

英名 : Sodium dichloroisocyanurate

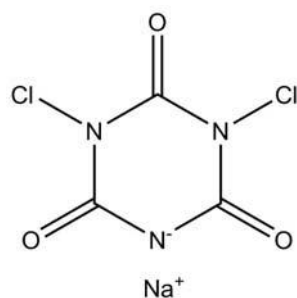
化学名 : sodium;1,3-dichloro-1,3-diaza-5-azanidacyclohexane-  
2,4,6-trione (IUPAC)

CAS No. 2893-78-9

分子式 :  $C_3Cl_2N_3NaO_3$

分子量 : 219.94

構造式



(参照 30)

和名 : トリクロロイソシアヌル酸

英名 : Trichlorocyanuric acid

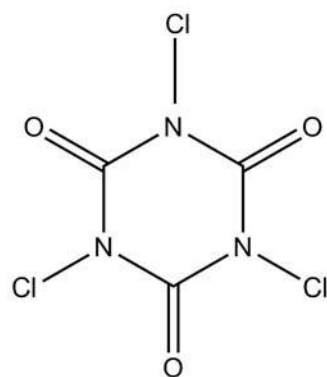
化学名 (IUPAC) : 1,3,5-trichloro-1,3,5-triazinane-2,4,6-trione

CAS No. 87-90-1

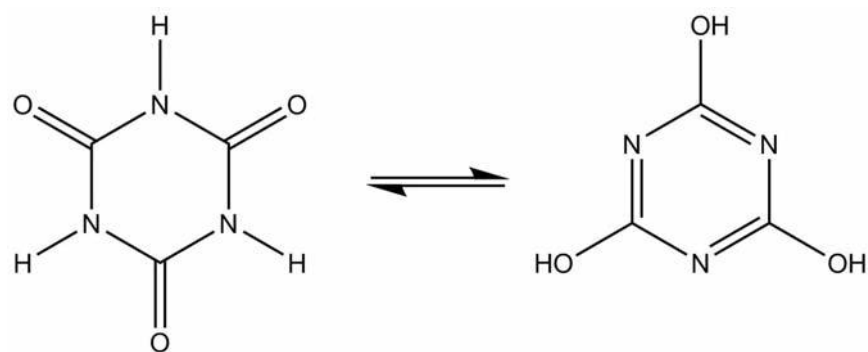
分子式 :  $C_3Cl_3N_3O_3$

分子量 : 232.40

構造式



(参照 31)



Isocyanuric acid (ケト型)

Cyanuric acid (エノール型)

(参照 2,32)



〈別紙 2：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
A/G 比	albumin / globulin ratio：アルブミン/グロブリン比
AUC	area under the blood concentration-time curve：血中薬物濃度-時間曲線下面積
C <sub>max</sub>	maximum drug concentration：最高血（漿）中濃度
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products：欧州医薬品審査庁（2004年にEMAに改称）
EPA	Environmental Protection Agency：米国環境保護庁
FCA	Freund's complete adjuvant：フロイント完全アジュバント
HPLC	High pressure liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC/MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LCL <sub>0</sub>	Lowest published lethal concentration：最小致死濃度
LD <sub>50</sub>	50% lethal dose：半数致死量
LDL <sub>0</sub>	Lowest published lethal dose：最小致死量
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level：最小毒性量
LOD	limit of detection：検出限界
LOEL	Lowest Observed Effect Level：最小作用量
LOQ	limit of quantitation：定量限界
LSC	liquid scintillation counter：液体シンチレーションカウンター
MRL	maximum residue limit：残留基準値
NOAEL	No observable adverse effect level：無毒性量
NOEL	No observable effect level：無作用量
OECD	Organization for Economic Co-operation and Development：経済協力開発機構
SD	standard deviation：標準偏差
T <sub>1/2</sub>	half-life：消失半減期
TAR	total applied radioactivity：総投与放射能
TDI	Tolerable Daily Intake：耐容一日摂取量
TLC	thin-layer chromatography：薄層クロマトグラフィー
WHO	World Health Organization：世界保健機関

## <参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
2. Chemspider, ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY:  
<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.7668.html?rid=2f7c5813-d4e9-46a2-bcc4-4287bd156a3d>
3. Hammond BG Barbee SJ, Wheeler AG, and Cascieri T: Absence of Mutagenic Activity for Monosodium Cyanurate. *Fundam Appl Toxicol* 1985; 5: 655-64
4. Inokuchi N, Sawamura R, Hasegawa A, Urakubo G: Distribution, Percutaneous Absorption and Excretion of Isocyanuric Acid. *EISEI KAGAKU* 1977; 24: 49-59
5. ROBUST SUMMARIES FOR SODIUM DICHLORO-S-TRIAZINETRIONE(CAS No. 2893-78-9) AND SODIUM DICHLORO-S-TRIAZINETRIONE, DIHYDRATE(CAS No. 51580-86-0). IIAHC HPV Reveiw Committee, US EPA Chemical Challenge Program, 2003
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, 1983
7. 最終報告書 事業メニュー動物用医薬品の残留試験② ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムを有効成分とする散剤（馬）, 2013
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
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 日本科学飼料協会, 1983
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アヌル酸ナトリウムの残留調査試験
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噴霧した場合の皮膚における残留調査
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確認試験. 動物医薬品検査所, 2012
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染色体異常試験. 出典不明: 425-27
14. ISOCYANURIC ACID, SIDS Initial Assessment Report for 9th SIAM. UNEP Publications 1999
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リウム. (財) 食品薬品安全センター秦野研究所, 1983
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 畜産生物科学安全研究所, 2012
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
18. 最終報告書 ジクロロイソシアヌル酸ナトリウムのほ乳類培養細胞を用

- 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, 2011
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
  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 1997; Vol. 5: 411-16
  21. Toxicological and Health Aspects of Melamine and Cyanuric Acid, WHO Expert Meeting In collaboration with FAO Supported by Health Canada, 2009
  22. Fawell JK: SODIUM DICHLOROISOCYANURATE , Safety Evaluation of certain food additives and Contaminants. WHO FOOD ADDITIVE SERIES 52 2004: 487-501
  23. Hammond BG Barbee SJ, Inoue T, Ishida N, Levinskas GJ, Stevens MW, Wheeler AG, Cascieri T: A Review of Toxicology Studies on Cyanurate and its Chlorinated Derivatives. Environmental Health Perspectives 1986; 69: 287-92
  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酸ナトリウムのラットにおける経口 3 ヶ月亜急性毒性試験. 慶応大学医学部 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, 1979
  25. Fawell JK: Sodium Dichloroisocyanurate in Drinking-water, Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-Water Quality. WHO 2007
  26. 谷 勇、柴田洋介、二宮昌喜、谷口淳介、藤田孝行: Sodium dichloroisocyanurate (SIDC)をマウスの器官形成期に経口投与した際、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
  27. COUNCIL REGULATION (EEC) No 2377/90 of 26 June 1990. Official Journal of the European Communities, 1990
  28. SODIUM DICHLOROISOCYANURATE SUMMARY REPORT COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, EMA
  29. Scientific Opinion on Melamin in Food and Feed, EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM) and EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF). EFSA Journal 2010 2010; 8
  30. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=517121, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/517121>
  31. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database: CID=6909, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6909>
  32. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound

Database:CID=7956,  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7956>