

体中に取り込まれるものと推察された。

thi-¹⁴C・チアジニル処理区では、玄米中の主要代謝物として D 及び E がそれぞれ総残留放射能 (TRR) の 25.3% (0.031 mg/kg) 及び 9.7%TRR (0.012 mg/kg) 検出された。籾殻及びわら中の主要代謝物も D 及び E であり、籾殻では D が 11.2%TRR (0.162 mg/kg)、E が 9.4%TRR (0.137 mg/kg)、わらでは D が 6.8%TRR (0.555 mg/kg)、E が 27.0%TRR (2.19 mg/kg) 検出された。根部では親化合物及び代謝物 D が少量 (3.4%TRR 以下) 検出された。phe-¹⁴C・チアジニル処理区では、わら中に親化合物、代謝物 B 及び C が、根部に親化合物及び代謝物 F がいずれも少量 (1.4%TRR 以下) 検出された。

水稻におけるチアジニルの主要代謝経路は、アミド結合の加水分解による代謝物 D の生成、さらには代謝物 D のメチル基の水酸化による代謝物 E の生成であった。またこれら代謝物も含め、チアジニル代謝物の一部が水稻成分に強く結合し、非抽出性成分として存在すると推定された。(参照 2)

(2) 水稻② (水耕液処理)

土耕水稻の根部を洗浄し、水耕液で 1 週間馴致栽培した後、3.6 ppm の thi-¹⁴C・チアジニル及び phe-¹⁴C・チアジニルを含む水耕液 (1800 g ai/ha の用量に相当) で水稻 (品種：金南風) を 3 日間処理し、その後 ¹⁴C・チアジニルを含まない水耕液で栽培して植物体内運命試験が実施された。試料は、処理開始 3、7 及び 14 日後に、茎葉部、根部及び水耕液を採取した。

水耕栽培水稻への thi-¹⁴C・チアジニル処理では、放射能は主として茎葉部に分布 (22.3~34.4%TRR) し、phe-¹⁴C・チアジニル処理では主に根部に分布 (24.6~27.0%TRR) した。両標識体処理で放射能分布が異なること、thi-¹⁴C・チアジニル処理区の容器洗浄液中に代謝物 D を認めたことから、チアジニルは主として水稻の根部でアミド結合が開裂し、生じた代謝物 D は茎葉部に移行分布し、一部は水耕液とともにさらに蒸散したものと推察された。

thi-¹⁴C・チアジニル処理では主要代謝物は代謝物 D 及び E であり、茎葉部でそれぞれ 13.4~71.0%TRR 及び 7.1~21.7%TRR 検出された。他に茎葉部では代謝物 B 及び L が少量検出された。根部では主要代謝物として D が 11.4~61.4%TRR 検出された。phe-¹⁴C・チアジニルでは、親化合物、代謝物 B、C、F、G、J 及び K が茎葉部及び根部で少量 (10%TRR 以下) 検出された。

水稻におけるチアジニルの主要代謝経路は、アミド結合の加水分解による代謝物 D の生成、代謝物 D のメチル基の酸化による代謝物 E 及び L の生成であった。さらに加水分解後のもう一方の代謝物 F のメチル基が酸化を受けカルボン酸に、アミノ基がアセチル化され、代謝物 G、J 及び K が生成する経路も見出された。(参照 2)

3. 土壌中運命試験

(1) 好氣的湛水土壌中運命試験 (原体)

湛水状態の砂質・埴壤土(大阪)及び埴壤土(熊本)に、thi-¹⁴C・チアジニル及び phe-¹⁴C・チアジニルを 1800 g ai/ha の用量で添加し、25℃の暗所で最長 180 日間インキュベ-

トして好氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

チアジニルはいずれの土壤においても速やかに減衰し、推定半減期は3~5日と短く、処理84日後の残留量は10%TAR以下となった。

thi-¹⁴C・チアジニル処理では分解物の殆どを分解物Dが占め、その量は経時的に漸増した。分解物Dは処理84日後には大阪土壤で88.9%TAR、熊本土壤で72.9%TARに達し、180日においても同程度残存し、安定な状態で存在していると推察された。

phe-¹⁴C・チアジニル処理後の主要分解物はFであり、大阪土壤では処理7日後(17.4%TAR)に、熊本土壤では処理28日後(24.3%TAR)に最大となり、以後減少した。他に分解物G及びN(熊本土壤のみ)が10%TAR以下検出された。分解物Fの一部はアセチル化体(分解物G)に変換されるとともに、分解物Nや複数の微量未同定分解物となり、最終的には土壤の非抽出性画分へと取り込まれていくと推察された。非抽出性放射能の多くは、高分子土壤有機物であるフミン画分に分布していた。

また、量的には10%TAR以下と多くはないものの、いずれの標識体処理においても二酸化炭素の生成が認められたことから、チアジニルを構成するチアジアゾール環及びフェニル環炭素が二酸化炭素にまで分解される経路が示唆された。(参照2)

(2) 好氣的土壤中運命試験(分解物D)

砂質・埴壤土(大阪)及び埴壤土(熊本)に、thi-¹⁴C・分解物D溶液(48.5 µg/mL)を添加し、25°Cの暗所で最長180日間インキュベートして、分解物Dの好氣的土壤中運命試験が実施された。本処理量は、チアジニルを田面水に1800 g ai/haで処理した際、全てが分解物Dに変換され、深度10 cmに分布したときの濃度(0.97 ppm)に相当する。

好氣的畑地条件下の土壤における分解物Dの推定半減期は、大阪土壤で27日、熊本土壤で189日であった。いずれの土壤においても二酸化炭素の生成が認められ(180日後で17.2~46.8%TAR)、同時に非抽出性放射能及び少量の複数未同定分解物が検出された。分解物Dは好氣的畑地条件下の土壤中二酸化炭素まで分解される他、分解物の一部が土壤の非抽出性成分中に取り込まれていくと推察された。(参照2)

(3) 土壤吸着試験(原体)

国内の4種類の土壤(軽埴土:高知、埴土:北海道、シルト質・埴壤土:茨城、砂土:宮崎)を用いて、チアジニル原体の土壤吸着試験が実施された。

Freundlichの吸着係数 K_{ads} は9.6~28.4、有機炭素含有率により補正した吸着係数 K_{oc} は998~1260であった。(参照2)

(4) 土壤吸着試験(分解物D)

国内の4種類の土壤(軽埴土:高知、埴土:北海道、シルト質・埴壤土:茨城、砂土:宮崎)を用いて、分解物Dの土壤吸着試験が実施された。

分解物Dの土壤における K_{ads} は0.045~0.987、 K_{oc} は3.65~40.3であった。(参照2)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験 (原体)

チアジニルを pH 4.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の緩衝液に 5 mg/L の用量で添加し、pH 4.0 の緩衝液は 50°C、pH 7.0 及び pH 9.0 の緩衝液は 50°C、60°C 及び 70°C の暗所で最長 120 時間インキュベートして加水分解試験が実施された。

チアジニルは pH 4.0 の緩衝液中では安定であり、pH 7.0 及び pH 9.0 の緩衝液中では穏やかに加水分解され、推定半減期はそれぞれ 866 日及び 286 日 (25°C) であった。主要分解物は D 及び F であった。(参照 2)

(2) 加水分解試験 (分解物 D)

分解物 D を pH 4.0 (酢酸緩衝液)、pH 7.0 (リン酸緩衝液) 及び pH 9.0 (ホウ酸緩衝液) の緩衝液に 326~358 mg/L の用量で添加し、50±0.5°C の暗所で 120 時間インキュベートして加水分解試験が実施された。

分解物 D は、pH 4.0、pH 7.0 及び pH 9.0 の緩衝液中で安定であり、各 pH での推定半減期は 25°C で 1 年以上であった。(参照 2)

(3) 水中光分解試験 (原体)

thi-¹⁴C・チアジニル及び phe-¹⁴C・チアジニルを、滅菌蒸留水及び自然水 (河川水：大阪) に 1 mg/L の用量で添加し、25°C でキセノン - アークランプを最長 48 時間照射 (光強度：77.4~84.1 W/m²、測定波長：280~800 nm) して、水中光分解試験が実施された。

チアジニルは速やかに分解し、25°C における推定半減期は、滅菌蒸留水で 36.4~39.6 時間 (東京春換算値：28.5~31.0 時間)、自然水で 33.6~41.7 時間 (東京春換算値：26.3~32.6 時間) と算出された。いずれの条件下においても 10%TAR を超える分解物は認められなかった。

thi-¹⁴C・チアジニル及び phe-¹⁴C・チアジニルを、蒸留水に 10 mg/L の用量で添加し、25°C でキセノン - アークランプを 48 時間照射して分解物の分析を行った結果、水中光分解試験における主要分解物は、チアジアゾール環の窒素が脱離して生成した分解物 O であることが推定された。(参照 2)

(4) 水中光分解試験 (分解物 D)

thi-¹⁴C・分解物 D を滅菌蒸留水及び自然水 (河川水：大阪) に 0.54 mg/L の用量で添加し、25°C でキセノン - アークランプを最長 120 時間照射 (光強度：62.5~63.5 W/m²、測定波長：200~800 nm) して、水中光分解試験が実施された。

滅菌蒸留水において、分解物 D の推定半減期は 67.4 時間 (東京春換算値：42.6 時間) であり、9 種の未同定分解物が検出された。主要分解物は照射開始 48 時間後で 10%TAR を超えた。自然水では分解物 D の推定半減期は 62.8 時間 (東京春換算値：39.7 時間) で、主要分解物は滅菌蒸留水と同一であり、照射開始 72 時間後で 10%TAR を超えた。

本試験に用いた水中光分解反応液を試料として、主要分解物の分析を行った結果、

チアジアゾール環の開裂された化合物であることが示唆された。(参照 2)

5. 土壌残留試験

火山灰・埴土（熊本）及び沖積・砂質埴土（高知）を用いて、チアジニル、分解物 D 及び F を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。推定半減期は表 1 に示されている。(参照 2)

表 1 土壌残留試験成績

試験	濃度 ¹⁾	土壌	推定半減期	
			チアジニル	チアジニル +分解物 1 種 ²⁾
圃場試験	1800 g ai/ha	火山灰・埴土	1.7 日	2.4 日
		沖積・砂質埴土	1.5 日	12.0 日
容器内試験	1.8 mg/kg	火山灰・埴土	2.7 日	330 日
		沖積・砂質埴土	0.8 日	>385 日

¹⁾ 容器内試験では原体、圃場試験では 6%粒剤を使用。

²⁾ チアジニルと分解物（D 及び F）の内どちらか高い値を示したものと合計。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

チアジニル、代謝物 D 及び E を分析対象化合物とした水稲における作物残留試験が実施された。結果は別紙 3 に示されている。

チアジニルの最高値は、最終散布 30 日後に収穫した稲わらの 3.72 mg/kg であった。代謝物 D 及び E の最終散布後における最高残留値は稲わらで検出され、代謝物 D では 27~28 日後の 8.44 mg/kg、代謝物 E では 56 日後の 18.7 mg/kg であった。玄米においては、チアジニルの残留値は定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であり、代謝物 D の最高値は 30 日後の 0.30 mg/kg、代謝物 E の最高値は 60 日後の 0.25 mg/kg であった。(参照 2)

(2) 魚介類における最大推定残留値

チアジニルの公共用水域における環境中予測濃度 (PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF) を基に、魚介類の最大推定残留値が推定された。

チアジニルの PEC は 0.29 ppb、BCF は 19、魚介類における最大推定残留値は 0.028 ppm であった。(参照 7)

7. 乳汁への移行試験

ホルスタイン種の搾乳牛（一群各 2 頭）に、チアジニル、代謝物 D 及び E をそれぞれ 0.64、24.0 及び 36.0 mg/頭/日の用量（稲わら残留量から推定される摂取量の 2 倍量を目安とした用量）で 7 日間カプセル経口投与し、乳汁への移行試験が実施された。

投与開始 1、3、7 日後及び最終投与 1、3、5 日後における乳汁中のチアジニル、代謝物 D 及び E の残留値はいずれも定量限界未満 (<0.01 µg/g) であった。(参照 2)

8. 一般薬理試験

マウス及びラットを用いた一般薬理試験が実施された。結果は表 2 に示されている。
(参照 2)

表 2 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	無作用量 (mg/kg 体重)	作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	マウス	雄 3 雌 3	0, 128, 320, 800, 2000, 5000 (腹腔内)	128	320	320 mg/kg 体重以上で非特異的な抑制性症状、 2000 mg/kg 体重以上で全例死亡
	一般状態	ラット	雄 5	0, 800, 2000, 5000 (経口)	2000	5000	5000 mg/kg 体重で過性の体重低値
	ヘキソバルビタール睡眠	マウス	雄 8	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000 (腹腔内)	128	320	320 mg/kg 体重以上で睡眠時間延長
	体温	ラット	雄 5	0, 800, 2000, 5000 (経口)	2000	5000	5000 mg/kg 体重で体温低下
循環器系	血圧、心拍数	ラット	雄 5	0, 800, 2000, 5000 (経口)	5000	—	影響なし
自律神経系	瞳孔径	ラット	雄 5	0, 800, 2000, 5000 (経口)	5000	—	影響なし
消化器	小腸炭末輸送能	マウス	雄 8	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000 (腹腔内)	128	320	320 mg/kg 体重以上で炭末輸送能抑制
骨格筋	握力	ラット	雄 5	0, 800, 2000, 5000 (経口)	5000	—	影響なし
腎機能	尿量、尿中電解質排泄量、浸透圧、pH、潜血、蛋白、ケトン体、グルコース	ラット	雄 5	0, 800, 2000, 5000 (経口)	5000	—	影響なし

—：作用量が設定できない。

9. 急性毒性試験

チアジニルのラットを用いた経口、経皮及び吸入投与による急性毒性試験、ならびに

代謝物 D 及び E のラットを用いた経口投与による急性毒性試験が実施されており、結果は表 3 に示されている。(参照 2)

表 3 急性毒性試験概要

	投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
原体	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>6150	>6150	4390 及び 6150 mg/kg 体重で投与 1 日後に雄各 1 例死亡、眼、鼻周辺部赤褐色分泌物、自発運動低下、腹臥、横臥、流涎、口周辺部被毛の汚れ、尿失禁
	経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2000	>2000	中毒症状はみられない
	吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L) ----- >2.48 >2.48		中毒症状はみられない
代謝物 D	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2000	>2000	中毒症状はみられない
代謝物 E	経口	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2000	>2000	中毒症状はみられない

10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

日本白色種ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験、ならびに Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Maximization 法及び Buehler 法) が実施された。眼及び皮膚刺激性は陰性であった。Maximization 法による皮膚感作性は陽性 (軽度) であったが、Buehler 法では陰性であった。(参照 2)

11. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体 : 0, 80, 400, 2000, 5000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 4 に示されている。

本試験において、2000 ppm 以上の投与群の雄に肝比重量¹⁾ 増加等が、400 ppm 以上の投与群の雌に肝絶対・比重量増加が認められたので、無毒性量は雄で 400 ppm (28.0 mg/kg 体重/日)、雌で 80 ppm (6.36 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2)

表 4 ラット 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 消瘦 ・ 尿中ケトン体増加、蛋白増加傾向、比重低下傾向 ・ 腎絶対重量減少、比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 消瘦、食餌効率低下 ・ MCH 減少 ・ GGT 増加 ・ 尿中ケトン体増加、ウロビリノ

¹⁾ 体重比重量を比重量という (以下同じ)。

	・肝細胞空胞変性増加傾向	ーゲン及び蛋白増加傾向、比重低下傾向 ・腎比重量増加
2000 ppm 以上	・体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率低下 ・A/G 比増加 ・尿量減少、尿中蛋白増加 ・肝比重量増加	・尿中ウロビリノーゲン及び蛋白増加
400 ppm 以上	400 ppm 以下	・肝絶対・比重量増加
80 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各 4 匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0, 20, 100, 500 mg/kg 体重/日) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。500 mg/kg 体重/日投与群において、投与 9 週に雌雄各 2 例を瀕死期切迫と殺したため、それ以降の投与量を 300 mg/kg 体重/日に変更した。

各投与群で認められた毒性所見は表 5 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2)

表 5 イヌ 90 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
500 (1~9 週)、 300 (10~13 週) mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 2 例 (投与 9 週で切迫と殺) ・摂餌量減少 ・PLT 増加、PT、APTT 延長、 ・WBC 増加、リンパ球比低下、分葉核好中球比増加 ・ALT 減少 ・T.Bil、Cre、BUN 増加 ・Alb、Ca、Na、Cl 減少傾向 ・尿中ケトン体、Glu、潜血陽性 ・胸腺絶対・比重量減少 ・副腎比重量増加 ・精巣、前立腺絶対・比重量減少 ・小葉周辺部肝細胞空胞変性、肝細胞褐色色素沈着 ・腎の蛋白円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 2 例 (投与 9 週で切迫と殺) ・体重減少、摂餌量減少 ・PLT 増加 ・リンパ球比低下傾向、分葉核好中球比増加傾向 ・ALT 減少 ・T.Bil、Cre、BUN 増加 ・Alb、Ca 減少傾向 ・尿中ケトン体、Glu、蛋白陽性 ・胸腺絶対・比重量減少 ・副腎絶対・比重量増加 ・卵巣、子宮絶対・比重量減少 ・小葉周辺部肝細胞空胞変性
100 mg/kg 体重/日 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐、流涎、粘液便、軟便 ・体重減少 ・尿中蛋白陽性 ・小葉中心性肝細胞肥大、胆管過形成 ・尿細管上皮空胞変性、好塩基性尿細管、尿細管上皮の硝子滴 	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐、流涎、粘液便、軟便 ・WBC 増加、リンパ球比低下、分葉核好中球比増加 ・尿中潜血陽性 ・小葉中心性肝細胞肥大、胆管過形成、肝細胞褐色色素沈着 ・尿細管上皮空胞変性、好塩基性尿細管、尿細管上皮の硝子滴、蛋白円柱

20 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし
------------------	--------	--------

(3) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)

SDラット (一群雌雄各10匹) を用いた混餌 (原体: 0, 400, 2000, 5000 ppm) 投与による90日間亜急性神経毒性試験が実施された。

本試験において、5000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制、摂餌量の減少及び食餌効率の低下が認められたので、無毒性量は雌雄とも2000 ppm (雄: 139 mg/kg 体重/日、雌: 146 mg/kg 体重/日) と考えられた。神経毒性は認められなかった。(参照2)

1.2. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

ビーグル犬 (一群雌雄各4匹) を用いたカプセル経口 (原体: 0, 4, 20, 100 mg/kg 体重/日) 投与による1年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表6に示されている。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雌雄とも4 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照2)

表6 イヌ1年間慢性毒性試験で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡1例 (投与148日に切迫と殺) ・嘔吐、流涎、軟便、下痢便、粘液便、血便 ・体重減少、摂餌量減少、食餌効率低下 ・尿量増加 ・肝細胞変性/壊死、胆管過形成、肝細胞褐色色素沈着 ・尿細管上皮空胞変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡2例 (投与127日及び215日に切迫と殺) ・嘔吐、流涎、軟便、下痢便、粘液便、血便 ・体重減少、摂餌量減少、食餌効率低下 ・PLT増加 ・尿比重高値 ・BUN増加 ・肝細胞変性/壊死 ・尿細管上皮空胞変性
20 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便、血便 ・体重増加抑制、摂餌量減少傾向 	<ul style="list-style-type: none"> ・軟便、粘液便、血便 ・体重増加抑制
4 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

F344ラット (一群雌雄各60匹 (主群50匹、衛星群10匹)) を用いた混餌 (原体: 0, 80, 400, 2000 ppm) 投与による2年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

2000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制及びA/G比の増加が、雄に摂餌量の減少、Albの増加、肝比重量増加及び散在性肝細胞空胞変性の増加が認められた。400 ppm以下の投与群には毒性所見は認められなかった。

本試験において、2000 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制等が認められたので、無

毒性量は雌雄とも 400 ppm (雄: 19.0 mg/kg 体重/日、雌: 23.2 mg/kg 体重/日) と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

(3) 18 カ月間発がん性試験 (マウス)

ICR マウス (一群雌雄各 60 匹 (主群 50 匹、衛星群 10 匹)) を用いた混餌 (原体: 0, 150, 1000, 7000 ppm) 投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

7000 ppm 投与群の雄に体重増加抑制、摂餌量減少、食餌効率低下及び肝比重量増加が、雌に摂餌量減少、肝絶対・比重量増加が、雌雄に肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められた。肝細胞腺腫の発生頻度は表 7 に示されている。7000 ppm 投与群の雄では、全動物における肝細胞腺腫の発生頻度に有意差はみられなかったが、背景データ (雄: 8.2~9.0%、雌: 0~1.4%) と比較しても明らかに増加しているものと考えられた。雄の 1000 ppm 以下の投与群には毒性所見は認められなかった。

本試験において、7000 ppm 投与群で雌雄に肝細胞腺腫の増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 1000 ppm (雄: 196 mg/kg 体重/日、雌: 267 mg/kg 体重/日) と考えられた。(参照 2)

表 7 肝細胞腺腫の発生頻度

検査動物	所見	投与群 (ppm)							
		雄				雌			
		0	150	1000	7000	0	150	1000	7000
最終と殺動物	肝細胞腺腫	5/45	6/38	4/38	12/40*	0/32	0/33	1/34	5/32*
全動物	肝細胞腺腫	8/60	6/60	6/60	14/60	0/60	0/60	1/60	6/60*

* : p<0.05

13. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SD ラット (一群雌雄各 24 匹) を用いた混餌 (原体: 0, 80, 600, 5000 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 8 に示されている。

5000 ppm 投与群の F₁ 親動物において、雄の包皮分離及び雌の膣開口の完了が有意に遅延したため、F₂ 児動物の哺育 0 日における肛門生殖突起間距離 (AGD) が測定されたが、AGD に検体投与による影響はみられなかった。従って、雄の包皮分離の完了が早まることがなかったことを考え合わせ、包皮分離の遅延はアンドロゲン作動系を介した影響ではないと考えられた。膣開口の遅延についても、F₁ 雌において発情周期及び繁殖能に影響がみられなかったことを考え合わせ、エストロゲン作動系を介した影響ではないと考えられた。

5000 ppm 投与群の F₂ 離乳児において、胸腺の絶対及び比重量に有意な低値がみられ、免疫系への影響が疑われたため、F₂ 離乳児の胸腺について病理組織学的検査が実施されたが、異常は認められなかった。また、形態計測的手法で調べた胸腺の皮質域

及び髄質域の占める割合も対照群と同程度であり、抗 PCNA 抗体を用いた免疫染色法及び TUNEL 法による染色標本において計測した細胞増殖活性と生理的細胞死出現率にも検体投与による影響は認められなかった。本試験において、5000 ppm 投与群で親動物及び児動物に体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物に対して 600 ppm (P 雄：36.4 mg/kg 体重/日、P 雌：53.6 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：42.2 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：58.4 mg/kg 体重/日) と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2)

表 8 ラット 2 世代繁殖試験で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	5000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝絶対・比重量増加 ・腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・包皮分離日齢遅延 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・膺開口日齢遅延
	600 ppm 以下	毒性所見なし			
児動物	5000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・胸腺及び脾絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・脳、胸腺及び脾絶対重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・胸腺絶対・比重量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・胸腺絶対・比重量減少
	600 ppm 以下	毒性所見なし			

(2) 発生毒性試験 (ラット)

SD ラット (一群雌 24 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体：0, 30, 150, 750 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、750 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも投与の影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 150 mg/kg 体重/日、胎児で 750 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

日本白色種ウサギ (一群雌 22 匹) の妊娠 6~27 日に強制経口 (原体：0, 30, 150, 600 mg/kg 体重/日) 投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、600 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制及び妊娠子宮重量の低下が認められたが、胎児にはいずれの投与群でも投与による影響は認められなかったので、無毒性量は母動物で 150 mg/kg 体重/日、胎児で 600 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

1 4. 遺伝毒性試験

チアジニル（原体）、代謝物 D 及び E を用いた各種遺伝毒性試験が実施された。試験結果は表 9 に示されている。

原体では、チャイニーズハムスター肺由来の細胞株 CHL を用いた染色体異常試験において、代謝活性化系存在の有無に関わらず、高用量域で構造的染色体異常誘発性が認められたが、*in vivo*におけるマウス小核試験を含め、その他の試験では全て陰性であったことから、生体にとって特に問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた。代謝物の細菌を用いた復帰突然変異試験の結果はいずれも陰性であった。

(参照 2)

表 9 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
原体	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	15.6~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		染色体異常試験 チャイニーズハムスター肺由来培養細胞 (CHL)	10.1~40.2 µg/mL (24 時間処理、-S9) 7.4~29.5 µg/mL (48 時間処理、-S9) 14.7~118 µg/mL (6 時間処理後培地交換し、さらに 18 時間培養、+/-S9)	陽性 ¹⁾
	<i>in vivo</i>	小核試験 ICR マウス (一群雄 5 匹) 骨髓細胞	500~2000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与)	陰性
代謝物D	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	313~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物E	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	78.1~5000 µg/プレート (+/-S9)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

¹⁾ : 58.9 µg/mL(-S9)及び 118 µg/mL (+S9)で構造的染色体異常増加

1 5. その他の試験

(1) マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験

本試験は、マウスの発がん性試験[12. (3)]で肝細胞腺腫の発生頻度が増加したため、そのメカニズムを考察する目的で実施された。ICR マウス (一群雌雄各 6 匹) に、原体を 0、1000、7000 及び 30000 ppm の用量で 14 日間混餌投与し、肝薬物代

謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能について検討された。

ミクロソーム酵素活性の測定では、30000 ppm 投与群の雌雄でチトクローム P-450 含量、ECOD 及び PROD 活性が増加し、7000 ppm 投与群では、雄で PROD 活性の増加が、雌で CYP 含量、ECOD 及び PROD 活性の増加がみられた。

CYP 分子種含量の測定では、30000 ppm 投与群で雌雄の CYP1A、CYP2B 及び CYP4A 含量、ならびに雄の CYP3A 含量が増加した。7000 ppm 投与群では、雌雄の CYP2B 含量及び雌の CYP1A 含量が増加した。

細胞増殖活性の測定では、30000 ppm 投与群の雌雄において、PCNA 標識率の増加が認められた。

酸素ストレスマーカーの測定では、30000 ppm 投与群の雌において LPO が減少し、8-OH-dG が減少傾向を示した。

最終と殺動物の肝臓の病理組織学的検査では、30000 ppm 投与群の雌雄の全例にび慢性肝細胞肥大が、雌 1 例に巣状肝細胞壊死が認められた。7000 ppm 投与群では雌雄各 1 例にび慢性肝細胞肥大が認められた。

以上の結果より、検体は PB に類似した肝薬物代謝酵素誘導剤であり、細胞分裂促進作用のある既知の非変異原性肝発がん物質と同様の細胞増殖能を有すると考えられた。従って、本作用がマウスの発がん性試験において雌雄に肝細胞腺腫の発生頻度を増加させたメカニズムの 1 つと考えられた。活性酸素産生能の亢進を示唆する所見は認められなかった。

本試験における無毒性量は雌雄ともに 1000 ppm (雄 : 118 mg/kg 体重/日、雌 : 143 mg/kg 体重/日) と考えられ、検体の肝薬物代謝酵素誘導及び細胞増殖作用には閾値がある可能性が示された。(参照 2)

Ⅲ. 総合評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「チアジニル」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内（ラット）において、チアジニルは速やかに吸収及び排泄された。主な排泄経路は胆汁中で、投与後 24 時間に大部分が糞尿中に排泄された。組織及び器官への蓄積性は認められなかった。主要代謝物は C であり、主要代謝経路はフェニル環 4 位メチル基の水酸化による代謝物 B、その後の酸化による代謝物 C の生成及びアミド結合の加水分解による代謝物 D 及び J の生成であると推定された。

植物体内（水稻）における主要代謝物は D 及び E であった。主要代謝経路はアミド結合の加水分解による代謝物 D の生成、さらには代謝物 D のメチル基の水酸化による代謝物 E の生成であった。また、土壌及び水中でも速やかに分解し、主要分解物は D であった。

チアジニル、代謝物 D 及び E を分析対象化合物とした水稻における作物残留試験の結果、チアジニルの最高値は、最終散布 30 日後に収穫した稲わらの 3.72 mg/kg であった。代謝物 D 及び E の最終散布後における最高残留値はいずれも稲わらで検出され、代謝物 D では 27~28 日後の 8.44 mg/kg、代謝物 E では 56 日後の 18.7 mg/kg であった。玄米においては、チアジニルの残留値は定量限界未満 (<0.01 mg/kg) であり、代謝物 D の最高値は 30 日後の 0.30 mg/kg、代謝物 E の最高値は 60 日後の 0.25 mg/kg であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.028 ppm であった。

ホルスタイン種の搾乳牛を用いたチアジニル、代謝物 D 及び E の乳汁への移行試験の結果、いずれの化合物においても乳汁中の残留値は定量限界未満 (<0.01 µg/g) であり、乳汁を介してヒトが摂取する可能性はないと考えられた。

各種毒性試験結果から、チアジニル投与による影響は主に肝臓及び腎臓に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。発がん性試験において、マウスで肝細胞腺腫の発生頻度の増加がみられたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をチアジニル（親化合物）、代謝物 D 及び E と設定した。

評価に用いた各試験の無毒性量等は表 10 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 4 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.04 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.04 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	カプセル経口
(無毒性量)	4 mg/kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 10 各試験における無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
			農薬抄録
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0, 80, 400, 2000, 5000ppm	雄 : 28.0 雌 : 6.36
		雄 : 0, 6.06, 28.0, 139, 359 雌 : 0, 6.36, 32.8, 157, 411	雄 : 肝比重量増加等 雌 : 肝絶対・比重量増加
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0, 400, 2000, 5000ppm	雄 : 139 雌 : 146
		雄 : 0, 27, 139, 355 雌 : 0, 29, 146, 360	雌雄 : 体重増加抑制等 (神経毒性は認められない)
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 80, 400, 2000ppm	雄 : 19.0 雌 : 23.2
雄 : 0, 3.67, 19.0, 95.2 雌 : 0, 4.57, 23.2, 115		雌雄 : 体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	
2 世代 繁殖試験	0, 80, 600, 5000ppm	親動物、児動物 P 雄 : 36.4 F ₁ 雄 : 42.2 P 雌 : 53.6 F ₁ 雌 : 58.4	
	P 雄 : 0, 4.90, 36.4, 300 P 雌 : 0, 7.15, 53.6, 448 F ₁ 雄 : 0, 5.63, 42.2, 353 F ₁ 雌 : 0, 7.72, 58.4, 489	親動物、児動物 : 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	
発生毒性 試験	0, 30, 150, 750	母動物 : 150 胎児 : 750 母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 毒性所見なし (催奇形性は認められない)	
マウス	18 カ月間 発がん性 試験	0, 150, 1000, 7000ppm	雄 : 196 雌 : 267
		雄 : 0, 29.0, 196, 1310 雌 : 0, 40.0, 267, 1790	雌雄 : 肝細胞腺腫増加等
ウサギ	発生毒性 試験	0, 30, 150, 600	母動物 : 150 胎児 : 600 母動物 : 体重増加抑制等 胎児 : 毒性所見なし (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) ¹⁾
			農薬抄録
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0, 20, 100, 500	雌雄：20 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等
	1年間 慢性毒性 試験	0, 4, 20, 100	雌雄：4 雌雄：体重増加抑制等
ADI			NOAEL：4 SF：100 ADI：0.04
ADI 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
B	SV-01	<i>N</i> -(3-クロロ-4-ヒドロキシメチルフェニル)-4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサミド
C	SV-02	2-クロロ-4-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-イルカルボニルアミノ)安息香酸
D	SV-03	4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボン酸
E	SV-04	4-ヒドロキシメチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボン酸
F	SV-05	3-クロロ-4-メチルアニリン
G	SV-06	<i>N</i> -アセチル-3-クロロ-4-メチルアニリン
H	SV-07	2-クロロ-4-(4-ヒドロキシメチル-1,2,3-チアジアゾール-5-イルカルボニルアミノ)安息香酸
I	SV-08	ビス((2-クロロ-4-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-イルカルボニルアミノ)フェニルメチル)ジスルフィド
J	SV-11	4-アミノ-2-クロロ安息香酸
K	SV-12	4-アセチルアミノ-2-クロロ安息香酸
L	SV-14	1,2,3-チアジアゾール-4,5-ジカルボン酸
M	SV-15	2-アミノ-3-(2-クロロ-4-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-イルカルボニルアミノ)フェニルメチルチオ)プロピオン酸
N	B-1	4-(<i>N,N</i> -ジアセチルアミノ)-2-クロロベンジルアルコール
O	チオール体	<i>N</i> -(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-メルカプト-2-ブテンアミド

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
BCF	生物濃縮係数
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P-450
ECOD	エトキシクマリ O-エチラーゼ
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP))
Glu	グルコース (血糖)
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LPO	過酸化脂質濃度
MCH	平均赤血球血色素量
8-OH-dG	8-ヒドロキシ 2'-デオキシグアノシン
PB	フェノバルビタール
PCNA	増殖性細胞核抗原
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	ペントキシゾルフィン O-デペンチラーゼ
PT	プロトロンビン時間
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
WBC	白血球数

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)					
					チアジニル		代謝物 D		代謝物 E	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (露地) (玄米) 1999年度	2	育苗箱処理： 6 g ai/箱 ^G 散布： 1800x2 ^G	3	27-28 41-42 55-56	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.24 0.19 0.13	0.20 0.17 0.12	0.02 0.02 0.03	0.02* 0.02* 0.03
水稻 (露地) (稲わら) 1999年度	2	育苗箱処理： 6 g ai/箱 ^G 散布： 1800x2 ^G	3	27-28 41-42 55-56	1.47 0.16 0.14	0.82 0.12 0.08*	8.44 5.84 2.57	7.67 4.25 2.34	12.4 9.00 8.30	8.76 7.05 6.31
水稻 (玄米) 2001年度	1	側条施用： 1500 ^S 散布： 1800x2 ^G	3	28 42 56	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.19 0.24 0.22	0.13 0.18 0.21	0.02 0.08 0.12	0.02* 0.05 0.10
水稻 (稲わら) 2001年度	1	側条施用： 1500 ^S 散布： 1800x2 ^G	3	28 42 56	0.49 0.12 0.09	0.32 0.11 0.06*	4.93 6.70 4.24	4.56 5.29 4.13	6.81 8.38 18.7	6.38 7.88 16.2
水稻 (玄米) 2002年度	2	側条施用： 1500 ^S 散布： 1800x2 ^G	3	30 45 60	<0.01 <0.01 <0.01	<0.01 <0.01 <0.01	0.30 0.20 0.15	0.18 0.13 0.08	0.07 0.15 0.25	0.06 0.10 0.18
水稻 (稲わら) 2002年度	2	側条施用： 1500 ^S 散布： 1800x2 ^G	3	30 45 60	3.72 0.80 0.08	2.26 0.30 0.06*	6.99 6.27 7.59	5.14 4.00 5.92	11.4 9.82 17.0	8.70 5.72 10.0

注)・使用欄にG印は粒剤、S印はフロアブル剤を用いた。

- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は、定量限界値を検出したものとして計算し、*印を付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<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、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録 チアジニル（殺菌剤）（平成 19 年 2 月 26 日改訂）：日本農薬株式会社
- 3 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 181 回会合資料 1-1
(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/dai181kai-siryou1-1.pdf>)
- 4 暫定基準を設定した農薬等に係る食品安全基本法第 24 条第 2 項の規定に基づく食品健康影響評価について：食品安全委員会第 181 回会合資料 1-4
(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/dai181kai-siryou1-4.pdf>)
- 5 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価一部会第 7 回会合
(URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai7/index.html)
- 6 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 199 回会合資料 2-1
(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai199/dai199kai-siryou2-1.pdf>)
- 7 チアジニルの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 8 「チアジニル」の食品安全基本法第 24 条第 1 項に基づく食品健康影響評価について：
食品安全委員会第 199 回会合資料 2-3
(URL; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai199/dai199kai-siryou2-3.pdf>)
- 9 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 26 回会合
(URL; http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai26/index.html)