

※ 食品安全委員会における評価結果(案) パブリックコメント平成 19 年 10 月 19 日まで募集

(案)

農薬評価書

チアジニル

2007年9月

食品安全委員会農薬専門調査会

目次

・目次	1
・審議の経緯	3
・食品安全委員会委員名簿	3
・食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
・要約	5
I. 評価対象農薬の概要	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. 開発の経緯	6
II. 毒性等に関する科学的知見	7
1. 動物体内運命試験（ラット）	7
(1) 薬物動態	7
(2) 排泄	7
(3) 体内分布	7
(4) 代謝物同定・定量	8
2. 植物体内運命試験	8
(1) 水稻①（水面処理）	8
(2) 水稻②（水耕液処理）	9
3. 土壌中運命試験	9
(1) 好氣的湛水土壌中運命試験（原体）	9
(2) 好氣的土壌中運命試験（分解物D）	10
(3) 土壌吸着試験（原体）	10
(4) 土壌吸着試験（分解物D）	10
4. 水中運命試験	10
(1) 加水分解試験（原体）	11
(2) 加水分解試験（分解物D）	11
(3) 水中光分解試験（原体）	11
(4) 水中光分解試験（分解物D）	11
5. 土壌残留試験	12
6. 作物等残留試験	12
(1) 作物残留試験	12
(2) 魚介類における最大推定残留値	12
7. 乳汁への移行試験	12
8. 一般薬理試験	13

9. 急性毒性試験	13
10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	14
11. 亜急性毒性試験	14
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	14
(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	15
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)	16
12. 慢性毒性試験及び発がん性試験	16
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	16
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	16
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス)	17
13. 生殖発生毒性試験	17
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	17
(2) 発生毒性試験(ラット)	18
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	18
14. 遺伝毒性試験	19
15. その他の試験	19
(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	19
Ⅲ. 総合評価	21
・別紙1: 代謝物/分解物略称	25
・別紙2: 検査値等略称	26
・別紙3: 作物残留試験成績	27
・参照	28

<審議の経緯>

- 2003年 4月11日 初回農薬登録
- 2005年 11月29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2007年 3月5日 厚生労働大臣より残留基準（暫定基準）設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0305015号）（参照3）
- 2007年 3月6日 同接受
- 2007年 3月8日 食品安全委員会第181回会合（要請事項説明）（参照4）
- 2007年 6月25日 農薬専門調査会確認評価第一部会第7回会合（参照5）
- 2007年 7月6日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
- 2007年 7月13日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について追加要請（厚生労働省発食安第0713004号）（参照6、7）
- 2007年 7月17日 同接受
- 2007年 7月19日 食品安全委員会第199回会合（要請事項説明）（参照8）
- 2007年 9月5日 農薬専門調査会幹事会第26回会合（参照9）
- 2007年 9月20日 食品安全委員会第207回会合（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

見上 彪（委員長）
小泉直子（委員長代理）
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄*
本間清一

*：2007年4月1日から

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

（2007年3月31日まで）

鈴木勝士（座長）	三枝順三	根岸友恵
廣瀬雅雄（座長代理）	佐々木有	林 真
赤池昭紀	高木篤也	平塚 明
石井康雄	玉井郁巳	藤本成明
泉 啓介	田村廣人	細川正清
上路雅子	津田修治	松本清司
臼井健二	津田洋幸	柳井徳磨
江馬 眞	出川雅邦	山崎浩史
大澤貫寿	長尾哲二	山手丈至

太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

(2007年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理*)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

三枝順三
佐々木有
代田眞理子****
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎***

西川秋佳**
布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

要 約

チアジアゾールカルボキサミド系殺菌剤である「チアジニル」(IUPAC: 3'-クロロ-4,4'-ジメチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサニリド) について、農薬抄録を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(水稻)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット、ウサギ)、亜急性毒性(ラット、イヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

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。

各試験の無毒性量の最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の4 mg/kg 体重/日であったので、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。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：チアジニル

英名：tiadinil (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：3'-クロロ-4,4'-ジメチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボキサニリド

英名：3'-chloro-4,4'-dimethyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxanilide

CAS (No.223580-51-6)

和名：N'(3-クロロ-4-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

英名：N'(3-chloro-4-methylphenyl)-4-methyl-1,2,3-thiadiazole-5-carboxamide

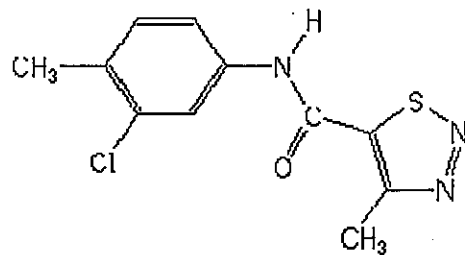
4. 分子式

C₁₁H₁₀ClN₃OS

5. 分子量

267.74

6. 構造式



7. 開発の経緯

チアジニルは、日本農薬株式会社により開発されたチアジアゾールカルボキサミド系の新規骨格を有する浸透性殺菌剤である。作用機構は、植物病原菌に対する抵抗性の誘導であり、主として稲いもち病に防除効果を示す。我が国では2003年4月に初回農薬登録がなされている。諸外国では韓国において水稻に農薬登録されている。ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されている。また、魚介類への残留基準の設定が申請されている。

II. 毒性等に関する科学的知見

農薬抄録（2007年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照2）

各種運命試験（II. 1～4）は、チアジニルのチアジアゾール環の4位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（thi-¹⁴C-チアジニル）、フェニル環部分の炭素を¹⁴Cで標識したもの（phe-¹⁴C-チアジニル）及び分解物Dのチアジアゾール環の4位の炭素を¹⁴Cで標識したもの（thi-¹⁴C-分解物D）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合チアジニルに換算した。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

1. 動物体内運命試験（ラット）

(1) 薬物動態

SDラット（一群雌雄各4匹）に、thi-¹⁴C-チアジニル及びphe-¹⁴C-チアジニルを2 mg/kg体重（低用量）及び200 mg/kg体重（高用量）の用量で単回経口投与し、血液及び血漿中放射能濃度が測定された。

経口投与されたチアジニルの吸収は速やかで、血液及び血漿中放射能の最高濃度到達時間（ T_{max} ）は低用量投与群で1時間、高用量投与群で3～9時間であり、最高濃度（ C_{max} ）は低用量投与群で0.176～0.402 µg/g、高用量投与群で11.6～19.7 µg/gであった。その後の放射能の減衰も速やかで、消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は低用量投与群で4.4～6.9時間、高用量投与群で3.8～5.4時間と算出された。低用量に比べ高用量投与群では吸収の僅かな遅延がみられたが、薬物動態パラメータには、性及び投与量による顕著な差は認められなかった。（参照2）

(2) 排泄

SDラット（一群雌雄各4匹）に、thi-¹⁴C-チアジニル及びphe-¹⁴C-チアジニルを2 mg/kg体重（低用量）及び200 mg/kg体重（高用量）の用量で単回経口投与し、糞、尿及び呼気中の放射能が測定された。

いずれの投与群においても排泄は速やかであり、投与後24時間で総投与放射能（TAR）の大部分（86.2～96.6%）が糞尿中に排泄され、尿中排泄量は27～54%TAR、糞中排泄量は42～61%TARであった。呼気中への排泄は微量（1%TAR以下）であった。

胆管カニューレを装着した雄のSDラットに、thi-¹⁴C-チアジニル及びphe-¹⁴C-チアジニルを2 mg/kg体重の用量で単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中排泄量が測定された。

いずれの投与群においても胆汁中への排泄は速やかで、投与後6時間で50%TAR以上が胆汁中に排泄された。投与後48時間で胆汁中に67～70%TAR、尿中に22%TARが排泄され、糞中には殆ど排泄されず、消化管からの吸収率は89～92%と推定された。（参照2）

(3) 体内分布

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に、 $\text{thi-}^{14}\text{C}$ -チアジニル及び $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -チアジニルを 2 mg/kg 体重（低用量）及び 200 mg/kg 体重（高用量）の用量で単回経口投与し、 T_{\max} 相当時間、投与 24 時間後及び 168 時間後に組織及び臓器中放射能濃度が測定された。

いずれの投与群においても、投与後初期には吸収部位である消化管において放射能濃度は最も高かった。次いで放射能濃度が高かったのは、低用量投与群の投与 1 時間後の肝臓（1.18~2.28 $\mu\text{g/g}$ ）及び腎臓（0.88~1.24 $\mu\text{g/g}$ ）、高用量投与群の投与 3 時間後の肝臓（67.0~117 $\mu\text{g/g}$ ）、腎臓（38.8~59.2 $\mu\text{g/g}$ ）、脂肪（65.1~161 $\mu\text{g/g}$ ）及び副腎（32.5~72.4 $\mu\text{g/g}$ ）であった。投与 24 時間後及び 168 時間後には、いずれの組織及び臓器においても放射能濃度は大きく低下し、チアジニル及び代謝物に蓄積性がないことが示唆された。（参照 2）

（4）代謝物同定・定量

$\text{thi-}^{14}\text{C}$ -チアジニル及び $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -チアジニル投与による排泄試験[1.（1）②]に用いたラットの尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物の同定及び定量が行われた。

尿、糞いずれにおいても主要代謝物は C であり、10~43%TAR 検出された。その他には $\text{thi-}^{14}\text{C}$ -チアジニル投与群では尿中に代謝物 D 及び H、糞中に親化合物、代謝物 H 及び I が、 $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -チアジニル投与群では尿中に代謝物 H、J 及び K、糞中に親化合物、代謝物 B、H 及び I が検出された。このうち高用量投与群の糞中の親化合物は 30%TAR を超えていた。代謝物に性差は認められなかった。

胆汁中の主要代謝物も C であり、30%TAR 以上検出された。他に代謝物 H 及び M が検出され、複数の未同定代謝物も認められたが、いずれも 10%TAR を超えるものではなかった。

チアジニルの主要代謝経路は、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。（参照 2）

2. 植物体内運命試験

（1）水稻①（水面処理）

$\text{thi-}^{14}\text{C}$ -チアジニル及び $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -チアジニルを、1800 g ai/ha の用量でポット栽培水稻（品種：金南風）に水面処理し、植物体内運命試験が実施された。試料は、102 日後（成熟期）に植物体及び土壌を採取した。

$\text{thi-}^{14}\text{C}$ -チアジニル処理区では放射能は主としてわらから回収され、わら中の残留放射能は総処理放射能（TAR）の 73.4%であり、土壌中の残留放射能は 3.8%TAR にすぎなかった。 $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -チアジニル処理区では、放射能は主として根及び土壌から回収され、根及び土壌中の残留放射能はそれぞれ 18.3%TAR 及び 42.1%TAR であった。いずれの標識体処理でも玄米中の残留放射能濃度は 0.027~0.121 mg/kg と低く、最高値を示した部位は、 $\text{thi-}^{14}\text{C}$ -チアジニル処理区ではわら（8.11 mg/kg）、 $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -チアジニル処理区では根部（2.14 mg/kg）であった。両標識体処理による放射能分布の違いから、田面水に処理されたチアジニルは、主としてアミド結合が田面水中で容易に開裂し、対応するチアジアゾール骨格とアニリン骨格に分かれ、それぞれ別々にイネ植物

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°C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、壤土: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、壤土: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稻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 体重で一過性の体重低値
	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、流涙、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)		中毒症状はみられない
		>2.48	>2.48		
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"> ・削瘦 ・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"> ・削瘦、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 of 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