

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

及び髓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 ・膈開口日齢遅延
	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[1 2. (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

(安全係数)

100

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、 <u>児動物</u> 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、 <u>児動物</u> ：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ぺプチダーゼ (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	<0.01	<0.01	0.24	0.20	0.02	0.02*
				41-42	<0.01	<0.01	0.19	0.17	0.02	0.02*
				55-56	<0.01	<0.01	0.13	0.12	0.03	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	1.47	0.82	8.44	7.67	12.4	8.76
				41-42	0.16	0.12	5.84	4.25	9.00	7.05
				55-56	0.14	0.08*	2.57	2.34	8.30	6.31
水稻 (玄米) 2001年度	1	側条施用： 1500 ^S 散布： 1800x2 ^G	3	28	<0.01	<0.01	0.19	0.13	0.02	0.02*
				42	<0.01	<0.01	0.24	0.18	0.08	0.05
				56	<0.01	<0.01	0.22	0.21	0.12	0.10
水稻 (稲わら) 2001年度	1	側条施用： 1500 ^S 散布： 1800x2 ^G	3	28	0.49	0.32	4.93	4.56	6.81	6.38
				42	0.12	0.11	6.70	5.29	8.38	7.88
				56	0.09	0.06*	4.24	4.13	18.7	16.2
水稻 (玄米) 2002年度	2	側条施用： 1500 ^S 散布： 1800x2 ^G	3	30	<0.01	<0.01	0.30	0.18	0.07	0.06
				45	<0.01	<0.01	0.20	0.13	0.15	0.10
				60	<0.01	<0.01	0.15	0.08	0.25	0.18
水稻 (稲わら) 2002年度	2	側条施用： 1500 ^S 散布： 1800x2 ^G	3	30	3.72	2.26	6.99	5.14	11.4	8.70
				45	0.80	0.30	6.27	4.00	9.82	5.72
				60	0.08	0.06*	7.59	5.92	17.0	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)