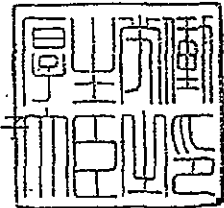


厚生労働省発食安1006第3号
平成23年10月6日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11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

次に掲げる農薬の食品中の残留基準設定について

チジアズロン

平成24年1月4日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 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 大野 泰雄

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

平成23年10月6日付け厚生労働省発食安1006第3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11条第1項の規定に基づくチアジアロンに係る食品規格（食品中の農薬の残留基準）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。

チジアズロン

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬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：チジアズロン [Thidiazuron (ISO)]

(2) 用途：植物成長調整剤

尿素系の植物成長調整剤である。枝と葉柄間の離層形成を刺激することにより、葉を落葉させると考えられている。

(3) 化学名

1-phenyl-3-(1, 2, 3-thiadiazol-5-yl) urea (IUPAC)

N-phenyl-*N'*-1, 2, 3-thiadiazol-5-ylurea (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	C ₉ H ₈ N ₄ OS
分子量	220.25
水溶解度	31.0 mg/L (25°C、pH 7.0)
分配係数	log ₁₀ Pow = 1.77 (25°C、pH 7.3)

(米国評価書等より)

2. 適用の範囲及び使用方法

本剤は、国内では農薬登録がなされていない。
海外での適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

(1) 米国

① 41%チジアズロン水和剤

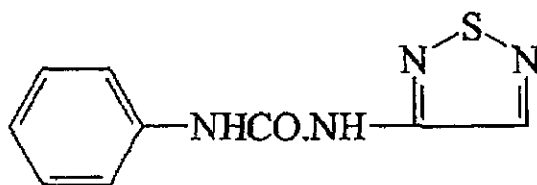
作物名	使用量 (lb ai/A)	最大使用量 (lb ai/A)	使用時期	本剤の 使用回数	使用方法
綿	0.05~0.2	0.3	収穫5日前 まで	2回	地上散布 空中散布

3. 作物残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・チジアズロン
- ・photo-チジアズロン (以下、代謝物M3という)



代謝物M3

② 分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出し、ヘキサンで洗浄した後、スチレンジビニルベンゼン共重合体カラム (GPC) により精製後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

定量限界 : 0.05 ppm

(2) 作物残留試験結果

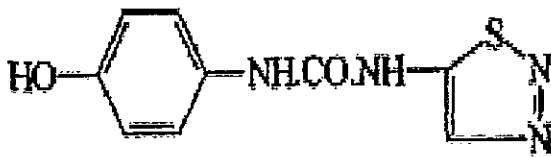
海外で実施された作物残留試験の結果の概要については別紙1を参照。

4. 畜産物への推定残留量

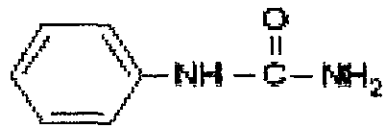
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・チジアズロン
- ・4-ヒドロキシチジアズロン (以下、代謝物M1という)
- ・フェニルウレア (以下、代謝物M2という)



代謝物M1



代謝物M2

③ 分析法の概要

筋肉は、試料からメタノールで抽出し、ヘキサンで洗浄する。シリカゲルカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

脂肪は、ヘキサンに溶かし、アセトニトリルで抽出する。水酸化ナトリウム溶液を加え 50~60℃で 30~60 分間加温した後、酸性としてアセトニトリル及びアセトニトリル・ジクロロメタン混液に転溶する。シリカゲルカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

腎臓及び肝臓は、試料に水酸化ナトリウム溶液を加え 50~60℃で 1 時間加温しながらメタノールで抽出し、酸性 (<pH2) としてヘキサンで洗浄する。pH9±0.05 に調整してジクロロメタンに転溶し、オクタデシルシリル化シリカゲル (C18) カラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

乳は、試料からアセトニトリルで抽出し、ヘキサン及びジクロロメタンで洗浄した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

定量限界 チジアズロン、代謝物M1、代謝物M2 : 0.01~0.10 ppm

(2) 乳牛における残留試験

乳牛に対して、飼料中濃度として 0.15ppm、0.49ppm、1.6ppm に相当する量のチジアズロンを含有するゼラチンカプセルを 28 日間にわたり摂食させ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に含まれるチジアズロン含量を測定した。(定量限界：筋肉：0.05 ppm、脂肪：0.05 ppm、肝臓：0.1 ppm、腎臓：0.1 ppm)

また、乳については、投与前日、初日、2、4、7、10、14、17、21、24 及び 28 日後に搾乳したものを測定した。(定量限界：0.01 ppm) 結果については表 1 を参照。

乳牛代謝試験で乳汁あるいは組織において認められた主要成分を家畜残留試験では分析し、少量成分は分析していない。

表1. 乳牛の組織中の最大残留量(ppm)

		0.15 ppm 投与群	0.49 ppm 投与群	1.6 ppm 投与群	総残留放射能 %
筋肉	チジアズロン	—	<0.05	<0.05	58
	代謝物M1	—	(<0.001) ^{注1)}	(<0.001)	1
	代謝物M2	—	(<0.002)	(<0.002)	2
脂肪	チジアズロン	0.13	<0.05	0.12	—
	代謝物M1	(<0.01)	(<0.01)	(<0.01)	2
	代謝物M2	<0.05	<0.05	<0.05	10
肝臓	チジアズロン	(<0.02)	(<0.02)	(<0.02)	2
	代謝物M1	(<0.03)	(<0.03)	(<0.03)	4
	代謝物M2	<0.10	<0.10	<0.10	13
腎臓	チジアズロン	(<0.02)	(<0.02)	(<0.02)	3
	代謝物M1	(<0.04)	(<0.04)	(<0.04)	6
	代謝物M2	<0.10	0.11	<0.10	15
乳	チジアズロン	<0.01	<0.01	<0.01	31
	代謝物M1	<0.01	<0.01	0.01	49
	代謝物M2	(<0.001)	(<0.001)	(<0.001)	<3

上記の結果に関連して、米国では、肉牛におけるMTDB^{注2)}は1.3 ppmと評価している。

注1) ()内の数値は、代謝試験で認められた存在割合(総残留放射能%)を根拠に推定残留量として算出した。

注2) 最大理論的飼料由来負荷(Maximum Theoretical Dietary Burden: MTDB): 飼料として用いられるすべての飼料品目に残留基準まで残留していると仮定した場合に、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大量。飼料中残留濃度として表示される。

(参考: Residue Chemistry Test Guidelines OPPTS 860.1480 Meat/Milk/Poultry/Eggs)

(3) 推定残留量

乳牛について、MTDBと各試験における投与量から、畜産物中の推定残留量(最大値)を算出した。結果についてはチジアズロン、代謝物M1、代謝物M2の合計値で示した。

表2. 畜産物中の推定残留量: 乳牛(ppm)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	<0.053	<0.16	<0.15	<0.16	<0.021

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チジアズロンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：3.93mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 1年間

安全係数：100

ADI：0.039 mg/kg 体重/day

6. 諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国において綿実、畜産物等に、オーストラリアにおいて綿実、畜産物等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

チジアズロンとする。

家畜残留試験においてチジアズロン、代謝物(M1及びM2)を分析対象とし、アメリカにおいては規制対象としている。しかし代謝物M1は検出が乳、代謝物M2の検出は腎臓に限定されること、いずれの代謝物とも、MTDBを考慮した場合の畜産物中の推定残留量は定量限界未満と推定されること、また、代謝物M2は毒性が低いと思われることより親化合物のみを規制対象と設定した。

なお、食品安全委員会による食品健康影響評価においても、農産物中の暴露評価対象物質としてチジアズロン(親化合物のみ)を設定している。

(2) 基準値案

別紙2のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までチジアズロンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬の量(理論最大1日摂取量(TMDI))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3参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI (%) ^{註)}
国民平均	1.2
幼小児 (1~6歳)	2.8
妊婦	1.3
高齢者 (65歳以上)	1.2

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

- (4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度(暫定基準)が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

チジアズロン海外作物残留試験一覧表

農作物	試験圃場数	試験条件			最大残留量 (ppm)	
		剤型	使用量・使用方法	回数	経過日数	チジアズロン/代謝物M3 ^(註1)
綿実	10	41.9%水和剤	0.1 lb ai/A + 0.2 lb ai/A 散布	2回	5日	圃場A: 0.075 / <0.05
					5, 6, 12, 14日	圃場B: <0.05 / <0.05
					5日	圃場C: <0.05 / <0.05
					5日	圃場D: <0.05 / <0.05
					5日	圃場E: 0.06 / <0.05
					5日	圃場F: 0.09 / 0.055
					5日	圃場G: 0.13 / 0.055
					5日	圃場H: 0.19 / <0.05
					5日	圃場I: 0.05 / <0.05
					5日	圃場J: 0.05 / <0.05

注1) 最大残留量: 当該農薬の申請の範囲内で最も多量に用い、かつ最終使用から収穫までの期間を最短とした場合の作物残留試験(いわゆる最大条件下の作物残留試験)を実施し、それぞれの試験から得られた残留量。(参考: 平成10年8月7日付「残留農薬基準設定における農薬評価の精密化に関する意見具申」)

表中、最大使用条件下の作物残留試験条件に、アンダーラインを付しているが、経時的に測定されたデータがある場合において、収穫までの期間が最短の場合にのみ最大残留量が得られるとは限らないため、最大使用条件以外で最大残留量が得られた場合は、その使用回数及び経過日数について()内に記載した。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	登録 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
綿実	0.3	0.5			0.3	アメリカ 【0.05-0.19(n=10)(米国)】
牛の筋肉	0.4	0.1			0.4	アメリカ 推:<0.053
豚の筋肉	0.4	0.1			0.4	アメリカ 【牛の筋肉参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.4	0.1			0.4	アメリカ 【牛の筋肉参照】
牛の脂肪	0.4	0.2			0.4	アメリカ 推:<0.16
豚の脂肪	0.4	0.2			0.4	アメリカ 【牛の脂肪参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.4	0.2			0.4	アメリカ 【牛の脂肪参照】
牛の肝臓	0.04	0.1			0.4	アメリカ 推:<0.15
豚の肝臓	0.04	0.1			0.4	アメリカ 【牛の肝臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.04	0.1			0.4	アメリカ 【牛の肝臓参照】
牛の腎臓	0.05	0.1			0.4	アメリカ 推:<0.16
豚の腎臓	0.05	0.1			0.4	アメリカ 【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05	0.1			0.4	アメリカ 【牛の腎臓参照】
牛の食用部分	0.05	0.1			0.4	アメリカ 【牛の腎臓参照】
豚の食用部分	0.05	0.1			0.4	アメリカ 【牛の腎臓参照】
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05	0.1			0.4	アメリカ 【牛の腎臓参照】
乳	0.02	0.03			0.05	アメリカ 推:<0.021
鶏の筋肉		0.2				
その他の家きんの筋肉		0.2				
鶏の脂肪		0.2				
その他の家きんの脂肪		0.2				
鶏の肝臓		0.2				
その他の家きんの肝臓		0.2				
鶏の腎臓		0.2				
その他の家きんの腎臓		0.2				
鶏の食用部分		0.2				
その他の家きんの食用部分		0.2				
鶏の卵		0.1				
その他の家きんの卵		0.1				

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。

「作物残留試験」欄に「推」の記載のあるものは、推定残留量であることを示している。

畜産物では、親化合物と代謝物M1、M2の合計に対する親化合物の係数(筋肉:0.80、肝臓:0.10、腎臓:0.12、乳:0.37)をアメリカの基準値に乘じ、端数を切り上げて基準値案を策定した(ただし、脂肪は除く)。

(別紙3)

チジアズロン推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
綿実	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.4	23.0	13.2	24.2	23.0
陸棲哺乳類の乳類	0.02	2.9	3.9	3.7	2.9
計		25.9	17.1	27.9	25.9
ADI比 (%)		1.2	2.8	1.3	1.2

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

高齢者については畜産物の摂取量データがないため、妊婦については家きんの卵類の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留農薬基準告示
平成19年 3月 5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
平成21年12月 3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
平成22年11月18日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年11月29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]

- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐藤 清 | 財団法人残留農薬研究所理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

(○：部会長)

答申(案)

チジアズロン

食品名	残留基準値
	ppm
綿実	0.3
牛の筋肉	0.4
豚の筋肉	0.4
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.4
牛の脂肪	0.4
豚の脂肪	0.4
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.4
牛の肝臓	0.04
豚の肝臓	0.04
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.04
牛の腎臓	0.05
豚の腎臓	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05
牛の食用部分 ^{注2)}	0.05
豚の食用部分	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05
乳	0.02

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。

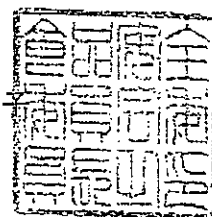
注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第 1133 号
平成 21 年 12 月 3 日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 19 年 3 月 5 日付け厚生労働省発食安第 0305016 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チジアズロン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

チジアズロンの一日摂取許容量を 0.039 mg/kg 体重/日と設定する。

農薬評価書

チジアズロン

2009年12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
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	5
I. 評価対象農業の概要.....	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. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) ラット.....	7
(2) 畜産動物.....	8
2. 植物体内運命試験.....	9
3. 土壌中運命試験.....	9
4. 水中運命試験.....	9
5. 土壌残留試験.....	10
6. 作物残留試験.....	10
7. 一般薬理試験.....	10
8. 急性毒性試験.....	10
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	10
10. 亜急性毒性試験.....	10
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット).....	10
(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス).....	12
(3) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット).....	12
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	12
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ).....	12
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	13
(3) 18カ月間発がん性試験(マウス).....	14
12. 生殖発生毒性試験.....	15
(1) 2世代繁殖試験(ラット).....	15

(2) 発生毒性試験 (ラット)	15
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	16
13. 遺伝毒性試験	16
III. 食品健康影響評価.....	18
・別紙1: 代謝物/分解物略称	21
・別紙2: 検査値等略称	22
・参照.....	23

<審議の経緯>

- 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 0305016 号)
- 2007年 3月 6日 関係書類の接受 (参照 2~4)
- 2007年 3月 8日 第 181 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 5)
- 2009年 7月 15日 第 25 回農薬専門調査会確認評価第一部会 (参照 6)
- 2009年 9月 11日 第 55 回農薬専門調査会幹事会 (参照 7)
- 2009年 10月 22日 第 306 回食品安全委員会 (報告)
- 2009年 10月 22日 より 11月 20日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 12月 1日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 12月 3日 第 312 回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

- | (2009年6月30日まで) | (2009年7月1日から) |
|----------------|---------------|
| 見上 彪 (委員長) | 小泉直子 (委員長) |
| 小泉直子 (委員長代理*) | 見上 彪 (委員長代理*) |
| 長尾 拓 | 長尾 拓 |
| 野村一正 | 野村一正 |
| 畑江敬子 | 畑江敬子 |
| 廣瀬雅雄** | 廣瀬雅雄 |
| 本間清一 | 村田容常 |
- *: 2007年2月1日から *: 2009年7月9日から
**: 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 |
| 大澤眞寿 | 長尾哲二 | 山手丈至 |
| 太田敏博 | 中澤憲一 | 與語靖洋 |

大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

納屋聖人
成瀬一郎
布柴達男

吉田 緑
若栗 忍

(2008年3月31日まで)

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

(2008年4月1日から)

鈴木勝士 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
今井田克己
上路雅子
臼井健二
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
川合是彰
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
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

平塚 明
藤本成明
細川正清
堀本政夫
本間正充
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦**
吉田 緑
若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

要 約

植物成長調整剤である「チジアズロン」(CAS No. 51707-55-2) について、各種資料(米国、豪州等)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、ウシ及びニワトリ)、植物体内運命(わた)、土壤中運命、水中運命、急性毒性(ラット及びウサギ)、亜急性毒性(ラット及びマウス)、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(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、チジアズロン投与による影響は、主に体重、腎臓(糸球体空胞化及び鉍質沈着等、ラット)、肝臓(肝細胞肥大等)、血液系(貧血、イヌ)及び精巣(萎縮)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた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3.93 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0.039 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

植物成長調整剤

2. 有効成分の一般名

和名：チジアズロン

英名：thidiazuron (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：1-フェニル-3-(1,2,3-チアジアゾール-5-イル)ウレア

英名：1-phenyl-3-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)urea

CAS (No. 51707-55-2)

和名：N-フェニル-N²1,2,3-チアジアゾール-5-イルウレア

英名：N-phenyl-N²1,2,3-thiadiazol-5-ylurea

4. 分子式

C₉H₈N₄OS

5. 分子量

220.2

6. 構造式



7. 開発の経緯

チジアズロンは、シェーリング AG 社（現バイエルクロップサイエンス社）によって開発された尿素系の植物成長調整剤である。枝と葉柄間の離層形成を刺激することにより、葉を完全に落葉させるため、主にわたに対する枯凋剤として用いられる。

米国等でわたを対象に登録されているが、日本では農薬として登録されていない。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

米国資料 (2005 年)、豪州資料 (1977 及び 1981 年) 等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。

各種運命試験 [II. 1~2] は、チジアズロンのフェニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの ([phe- ^{14}C]チジアズロン) 及びチアゾイル基の炭素を ^{14}C で標識したもの ([thz- ^{14}C]チジアズロン) 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はチジアズロンに換算した。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

(1) ラット

SD ラット (雌雄、匹数不明) に [phe- ^{14}C]チジアズロン又は [thz- ^{14}C]チジアズロンを 10 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「低用量」という。) 若しくは 1,000 mg/kg 体重 (以下 [1. (1)] において「高用量」という。) で単回経口投与又は反復経口投与 (非標識体を低用量で 1 日 1 回、14 日間反復経口投与後、[phe- ^{14}C]チジアズロン又は [thz- ^{14}C]チジアズロンを低用量で単回経口投与) し、動物体内運命試験が実施された。

① 吸収

雌雄ともにチジアズロンの吸収は速やかであったが、完全には吸収されず、また、高用量群では低用量単回投与群に比べて吸収が低いと考えられた。(参照 2)

② 分布

低用量、高用量ともに、肝臓、腎臓、甲状腺、全血及び副腎に高い放射能濃度が検出された。放射能の体内分布に、投与量及び投与回数による影響はみられなかった。(参照 2)

③ 代謝

尿中からは、M1 (4-ヒドロキシチジアズロン) 及びその硫酸又はグルクロン酸抱合体 (A/B、D 及び F) の存在が確認された。低用量単回投与群では、F が雄で総投与放射能 (TAR) の 36~38%、雌で 14~21%、M1 が雄で 11%、雌で 18~19%、A/B が雄で 4%、雌で 3~6%、D が雄で 5~8%、雌で 7~9% 認められた。反復投与群では、F が 24~41%TAR、M1 が 12~25%TAR、A/B が 3~4%TAR、D が 7~9%TAR 認められた。反復投与群では F 及び M1 の割合がやや増加した。高用量群では、F は 2%TAR であり、M1 が 7~11%TAR であった。

糞中の主要成分は、低用量単回投与群及び反復投与群では M1 (14~16%TAR) であり、高用量群では親化合物 (37~44%TAR) であった。

畜産動物の動物体内運命試験で認められた M2 (フェニルウレア) 並びに水中運

命試験で認められた M3 (親化合物の光異性体) 及び M4 (1-シアノ-3-フェニルウレア) は、ラットでは検出されなかった。(参照 2)

④ 排泄

尿及び糞中排泄率は表 1 に示されている。

排泄は、低用量単回投与群で比較的早かった。主要排泄経路は尿中であつた。尿及び糞中排泄率に、標識位置による差は認められなかった。いずれの投与群においても、投与後 5 日の尿及び糞中に 91~104%TAR が排泄された。高用量群では尿中排泄率が低下 (約 20%TAR) し、それに伴い糞中排泄率が増加した。この変化は、高用量群では吸収率が低下したことによるものと考えられた。

また、予備試験において、 $^{14}\text{CO}_2$ の排泄は両標識体ともに 2%TAR 未満であつた。(参照 2)

表 1 尿及び糞中排泄率 (%TAR)

投与量	10 mg/kg 体重				1,000 mg/kg 体重	
	単回		反復		単回	
投与方法	尿	糞	尿	糞	尿	糞
試料						
投与後 5 日	60~66	29~31	73~75	26~28	41~47	56~60

(2) 畜産動物

① ウシ

泌乳牛 (品種不明、1 頭) に [phe- ^{14}C]チジアズロンを 10 ppm (検体摂取量不明) の濃度で 7 日間混餌投与する動物体内運命試験が実施された。

最終投与後 24 時間以内に採取された脂肪、筋肉、腎臓及び肝臓における残留放射能濃度は、それぞれ 0.05、0.1、1.5 及び 1.0 $\mu\text{g/g}$ であつた。乳汁中の放射能濃度は、投与 2 日目に 0.2 $\mu\text{g/g}$ となり、定常状態に達した。

脂肪、筋肉、腎臓、肝臓及び乳汁中の代謝物分析により、M1、M2 及び M1 抱合体が共通して認められた。親化合物は、脂肪では認められなかったが、肝臓、腎臓、筋肉及び乳汁中でそれぞれ総残留放射能 (TRR) の 2、3、58 及び 31% が検出された。各試料における主要残留成分は、脂肪では M1 抱合体 (46%TRR)、筋肉では親化合物 (58%TRR)、腎臓では M2 抱合体 (18%TRR)、肝臓では M1 抱合体 (36%TRR)、乳汁では M1 (49%TRR) であつた。(参照 2)

② ニワトリ

産卵鶏 (品種不明、6 羽) に [phe- ^{14}C]チジアズロンを 8 ppm (検体摂取量不明) の濃度で 14 日間混餌投与する動物体内運命試験が実施された。

試験期間中、卵中の放射能濃度は定常状態にならなかつた。脂肪、胃腸管、胃腸管内容物、肝臓、筋肉、皮膚及び血液を採取し、プロテアーゼ及び β -グルクロニダ

一ゼで処理後に抽出した結果、各試料における残留放射能濃度はそれぞれ 0.02、0.27、1.11、0.66、0.10、0.10 及び 0.34 µg/g であった。

肝臓、筋肉及び脂肪の代謝物分析により、M1、M2、M1 抱合体及び M2 抱合体が共通して認められた。親化合物は、肝臓では認められず、筋肉及び脂肪で 2%TRR 検出された。卵では、親化合物 (20%TRR)、M2 (10%TRR) 及び M1 抱合体 (22%TRR) が認められた。肝臓、筋肉、脂肪及び卵のいずれにおいても、M1 抱合体が最も多く、それぞれ 64、22、56 及び 22%TRR を占めた。(参照 2)

2. 植物体内運命試験

わた (品種不明) に、[phe-¹⁴C]チジアズロン又は[thz-¹⁴C]チジアズロンを 224 g ai/ha の用量で処理し、植物体内運命試験が実施された。

[phe-¹⁴C]チジアズロン処理区及び[thz-¹⁴C]チジアズロン処理区の植物体における総残留放射能は、それぞれ 3.92 及び 2.96 mg/kg であり、親化合物がそれぞれ 78.4 及び 75.2%TRR (3.07 及び 2.23 mg/kg) を占めた。他に、光分解物がそれぞれ 0.4 及び 1.5%TRR (0.02 及び 0.04 mg/kg) 認められた。

[phe-¹⁴C]チジアズロン処理区の葉及び子実では、総残留放射能はそれぞれ 21.9 及び 0.04 mg/kg であった。そのうち、親化合物が葉で 29%TRR (6.31 mg/kg)、子実で 60%TRR (0.02 mg/kg) であった。他に、光分解物が葉で 13%TRR、子実で 7%TRR 認められた。また、葉では、結合性残留物が 38%TRR 認められた。

葉面塗布処理の茎葉においても、親化合物が 79.2%TRR であった。(参照 2)

3. 土壌中運命試験

チジアズロンの土壌中運命試験が実施された (試験条件不明)。

チジアズロンは土壌中で分解されにくく、消失半減期は約 1 年であった。また、吸着係数は中等度であった。(参照 2)

4. 水中運命試験

チジアズロンの水中運命試験が実施された (試験条件不明)。

水中における主要分解経路は光分解であり、他の分解経路は実質的に無視できると考えられた。

水中における光分解は速やかであり、光分解物として M4 及び M3 が検出された。

チジアズロンの水中光分解試験において、M3 及び M4 の生成比率は変化し、その比率 (M3/M4) は pH 5 で 77/23、pH 7 で 28/72、pH 9 で 17/83 であった。M3 及び M4 は、本試験条件下におけるさらなる光分解に対して安定であった。

したがって、異なる pH 条件下においても、チジアズロンは常に M3 及び M4 に完全に変化すると考えられた。(参照 2)

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

7. 一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

8. 急性毒性試験

チジアズロンを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 2 に示されている。(参照 2)

表 2 急性毒性試験結果概要

投与経路	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
経口	ラット (系統及び匹数不明)	>2,000
経皮	ラット (系統及び匹数不明)	>5,000
吸入	ウサギ (品種及び匹数不明)	LC ₅₀ (mg/L)
		>3.48

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

ウサギ（品種不明）を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 2)

モルモット（系統不明）を用いた皮膚感作性試験が実施された結果、皮膚感作性は陰性であった。(参照 2)

10. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、200、600、1,800、5,400 及び 16,200 ppm）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

16,200 ppm 投与群の全例が、試験 10 日までに死亡又は切迫と殺された。この投与群では、雄で円背位、雌雄で正向反射、把握反射、角膜反射、瞳孔反射、頭部反転動作及び聴覚性驚愕反射の消失が認められた。

各投与群で認められた毒性所見は表 3 に示されている。

本試験において、1,800 ppm 以上投与群の雌雄で腎系球体空胞化等が認められたので、無毒性量は 600 ppm（雄：34.5 mg/kg 体重/日、雌：42.1 mg/kg 体重/日）であると考えられた。(参照 2)

表3 90日間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
16,200 ppm	・死亡又は切迫と殺(全例)	・死亡又は切迫と殺(全例)
5,400 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・立毛、削瘦及び糞量減少 ・T.Chol及びカリウム増加 ・尿量増加 ・副腎、腎、肝及び脾比重量¹増加 ・精巣比重量減少 ・精巣上体巣状単核細胞炎症 ・腎内部髄質巣状鉍質沈着 ・胸骨骨質及び骨髓脂肪浸潤 ・巣状肺胞泡沫状マクロファージ ・巣状肺出血 ・腸間膜リンパ節及び鼠径リンパ節胚中心増生 ・片側性精巣精上皮萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・立毛、削瘦及び糞量減少 ・T.Chol及びカリウム増加 ・尿量増加 ・ALP及び血中リン増加 ・副腎及び子宮絶対及び比重量減少 ・腎及び肝比重量増加 ・腸間膜リンパ節絶対重量減少 ・子宮小型化 ・副腎網状帯萎縮及び褐色色素沈着 ・子宮周期活動停止 ・子宮及び膈萎縮 ・卵巣内黄体数減少 ・乳腺萎縮 ・腸間膜リンパ節及び鼠径リンパ節胚中心増生 ・骨梁減少
1,800 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・ALP及び尿素増加 ・精巣上体絶対重量減少 ・前立腺絶対及び比重量減少 ・前立腺及び精巣小型化 ・前立腺分泌物減少 ・び漫性副腎皮質球状帯細胞肥大 ・腎糸球体空胞化及び鉍質沈着 ・両側性腎盂上皮過形成 ・腎盂鉍質沈着 ・腎巣状単核細胞炎症 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・脾胚中心過形成 ・精囊分泌物減少 ・乳腺萎縮 ・胸腺髄質胚中心形成(germinal centers in the medulla of the thymus) 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿素増加 ・副腎皮質球状帯細胞び漫性肥大 ・腎糸球体空胞化及び鉍質沈着 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・胸骨骨質及び骨髓脂肪浸潤 ・卵巣間質細胞肥大 ・脾胚中心過形成
600 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 16,200 ppm 投与群では全群死亡のため、毒性所見が無く、他の投与群との区別のため二重線で区切った。

¹ 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

(2) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)

C57BL/6JICO マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体: 0、500、1,000、2,000 及び 4,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

4,000 ppm 投与群の全例が、試験 6~9 日に死亡又は切迫と殺された。死亡及び殺前には、雌雄で自発運動低下、虚脱、立毛、呼吸困難、冷感、削瘦及び円背位、雄でよろめき歩行、雌で無糞が認められた。試験 8 日に生存していた雄 2 例及び雌 3 例では、28~29%の体重減少が認められた。雌雄とも、試験 1~8 日の摂餌量が 53~62%減少した。

各投与群で認められた毒性所見は表 4 に示されている。

1,000 ppm 以上投与群の雄において、腎絶対及び比重量並びに対脳重量比減少が認められたが、剖検及び病理組織学的検査で異常は認められなかった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大等、雌で顎下腺腺房細胞肥大が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 ppm (雄: 85.2 mg/kg 体重/日、雌: 99.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 4 90日間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
4,000 ppm	・死亡又は切迫と殺 (全例)	・死亡又は切迫と殺 (全例)
2,000 ppm	・円背位 (2 例) ・体重増加抑制 ・ALP 増加、Alb 減少 ・肝比重量増加	・円背位 (1 例)、自発運動低下 (1 例) ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 (2 例)
1,000 ppm 以上	・T.Chol 減少 ・腎絶対及び比重量並びに対脳重量比減少 ・小葉中心性肝細胞肥大	・顎下腺腺房細胞肥大
500 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 4,000 ppm 投与群では全群死亡のため、毒性所見が無く、他の投与群との区別のため二重線で区切った。

(3) 28日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)

HsdCpb:WU ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた経皮 (原体: 0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、いずれの投与群においても毒性所見が認められなかったので、無毒性量は本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

1.1. 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) を用いた混餌 (原体: 0、100、300 及び 1,000 ppm) 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

1,000 ppm 投与群の雌雄各 1 例において、検体投与に関連した毒性症状(無関心、心拍数増加、重度の貧血及び吸気性呼吸困難)が観察された。このうち、雄は試験 7 週に瀕死状態のため切迫と殺された。雌は、試験 38 週以降、基礎飼料が投与され、回復試験とされた。

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、300 ppm 投与群の雄で Ht、Hb 及び RBC 減少等、雌で脾絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 : 3.93 mg/kg 体重/日、雌 : 4.01 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 5 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺 (1 例) ・無関心、心拍数増加、重度の貧血及び吸気性呼吸困難 (と殺例のみ) ・腎へモジデリン沈着 ・胆嚢粘膜の限局性リンパ球浸潤 	<ul style="list-style-type: none"> ・無関心、心拍数増加、重度の貧血及び吸気性呼吸困難 (1 例) ・Ht 及び Hb 減少 ・網状赤血球数増加 ・肝及びリンパ節絶対及び比重量増加 ・肝、腎及び脾へモジデリン沈着 ・肝クッパー細胞増生 ・脾髄外造血亢進 ・腎尿細管上皮の色素沈着 (鉄陰性色素) ・胆嚢粘膜の限局性リンパ球浸潤 ・胸腺退縮 (初期又は進行性) ・甲状腺 C 細胞増生 ・リンパ節ろ胞過形成
300 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・貧血徴候 ・Ht、Hb 及び RBC 減少 ・網状赤血球数増加 ・肝、脾及びリンパ節絶対及び比重量増加 ・肝クッパー細胞及び脾臓へモジデリン沈着 ・肝クッパー細胞増生 	<ul style="list-style-type: none"> ・脾絶対及び比重量増加
100 ppm	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)

Wistar ラット (一群雌雄各 70 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、200、900 及び 1,800 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。なお、各群 12 カ月の計画殺群が設けられた他、0 及び 1,800 ppm 投与群の雌雄各 15 匹については、12 カ月間投与後、3 カ月間基礎飼料を投与する回復試験とされた。

各投与群で認められた毒性所見は表 6 に示されている。

1,800 ppm 投与群の雄では、試験終了時の生存率は低く、13%であった。このうち、26/49 例については、慢性腎症による死亡と考えられ、この投与群では少なく

とも 95%の動物に慢性腎症及び糸球体鉍質沈着が認められた。

本試験において、900 ppm 投与群の雌雄で腎糸球体鉍質沈着等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄：8.0 mg/kg 体重/日、雌：11.3 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

表 6 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・自発運動低下 ・全身蒼白 ・肛門周囲の汚れ ・死亡率増加 ・摂餌量減少 ・T.Chol、TG 及び血中リン増加 ・A/G 比及び Glu 低下 ・尿蛋白増加 ・腎表面粗造、腎臓退色 ・腎比重量増加 ・慢性腎症 ・精巣のび慢性生殖細胞萎縮 ・精細管腔拡張 ・精巣上体の精子減少 ・腎移行上皮過形成 ・腎糸球体硝子滴沈着 ・腎臓、精巣及び精巣上体動脈炎 ・精巣上体上皮変性 ・精囊細胞浸潤 ・上皮小体過形成 ・胸骨及び関節線維性骨異栄養症 ・関節表面過類骨症 	<ul style="list-style-type: none"> ・血中尿素及び T.Chol 増加 ・尿蛋白増加 ・腎表面粗造、腎臓退色 ・腎比重量増加 ・両側性腎盂拡張
900 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・消瘦 ・体重増加抑制 ・血中尿素増加 ・腎糸球体鉍質沈着 ・腎尿細管上皮細胞褐色色素沈着 ・腎集合管過形成 ・両側性腎盂拡張 ・精囊萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・腎糸球体鉍質沈着 ・腎乳頭鉍質沈着 ・腎集合管過形成 ・慢性腎症 ・尿路上皮鉍質沈着
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)

C57BL/6 マウス(一群雌雄各 60 匹)を用いた混餌(原体:0、200、650 及び 2,000 ppm) 投与による 18 カ月間発がん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 7 に示されている。

本試験において、650 ppm 以上投与群の雄で精子減少等、雌で腎皮質尿細管好塩

基性化等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm (雄 : 26.5 mg/kg 体重/日、雌 : 33.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2)

表 7 18 カ月間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・精巣上体腫大 ・精巣上体精子肉芽腫 ・タンパク円柱、腎間質性単核細胞浸潤、腎盂拡張 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大、変異肝細胞巣 (好塩基性細胞) 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・消瘦、直腸脱、肛門周囲の汚れ ・腎比重量増加 ・腎盂拡張 ・肝卵円形細胞 (oval cell) 増殖
650 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣上体管拡張、精巣上体間質性単核細胞浸潤、精子減少 ・肝卵円形細胞 (oval cell) 増殖 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・腎皮質尿管好塩基性化 ・肝比重量増加
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

12. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌雄各 28 匹) を用いた混餌 (原体 : 0、100、400 及び 1,200 ppm) 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では、1,200 ppm 投与群の P 世代雌雄で体重増加抑制が認められた。また、F₁ 世代雌で不規則性周期又は無周期の発現頻度が増加したが、受精率又は繁殖成績には影響がみられなかった。

児動物では、1,200 ppm 投与群の F₁ 及び F₂ 世代雌雄で体重増加抑制が認められた。

本試験において、1,200 ppm 投与群の親動物及び児動物で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は親動物及び児動物で 400 ppm (雄 : 35.4 mg/kg 体重/日、雌 : 39.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。(参照 2)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (原体 : 0、25、50、100 及び 300 mg/kg 体重/日、溶媒 : Myrj 53) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物で認められた毒性所見は、300 mg/kg 体重/日投与群で認められた軽度の体重増加抑制 (対照群の 87%、有意差不明) のみであった。詳細については不明であるが、先に実施されたラットを用いた発生毒性試験においても、250 mg/kg 体重/

日投与群で有意な体重増加抑制（対照群の 90%）がみられ、900 mg/kg 体重/日投与群では明らかな母体毒性（死亡及び体重減少）が認められたので、これら 2 つの試験を総合すると、本試験の母動物における最小毒性量は 300 mg/kg 体重/日であると考えられた。

胎児では、300 mg/kg 体重/日投与群で有意な低体重が認められた。

本試験において、300 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、胎児で低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。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）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 6～28 日に強制経口（原体：0、5、25 及び 125 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC）投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、125 mg/kg 体重/日投与群の 5 例が妊娠 27～29 日の間に流産した。この流産は、検体投与の直接的な作用又は摂餌量及び体重が減少したことによる間接的作用によるものと考えられた。この投与群では、他の毒性所見として軟便又は粘液便、糞量減少、限局性の被毛汚染、体重増加抑制（子宮重量による補正体重についても同じ）及び摂餌量減少が認められた。25 mg/kg 体重/日投与群では、1 例で流産及びそれに関連した臨床症状が認められたが、これは投与ミスによるストレスが原因と考えられた。

胎児では、125 mg/kg 体重/日投与群で低体重が認められ、矮小児の発生数が対照群及び背景データと比べて増加した。また、骨化遅延の指標となる骨格変異（前頭骨又は頭頂骨の片側性又は両側性の孔、環椎中心部の未骨化、腰帯結合部の未骨化及び恥骨の骨化不全又は未骨化）を示す胎児及び腹の発現頻度が、対照群及び背景データよりも増加した。これらの骨化遅延を除いては、明らかに検体投与に関連したと考えられる変異は認められなかった。また、検体投与に関連した外表、内臓及び骨格奇形は認められなかった。

本試験において、125 mg/kg 体重/日投与群の母動物で流産等、胎児で低体重等が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2）

1.3. 遺伝毒性試験

チジアズロン（原体）の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成（UDS）試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及び *in vivo* 小核試験（対象不明）が実施された。

結果は表 8 に示されているとおり、すべて陰性であった。チジアズロンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2）

表 8 遺伝毒性試験概要

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535、 TA1537 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> /pKM101 株)	1.5~5,000 µg/7 レット (+/-S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	15~250 µg/mL (+/-S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.25~25 µg/mL	陰性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	①4 時間処理 9.4~250 µg/mL (+/-S9) ②20 時間処理 4.7~200 µg/mL (-S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	(不明)	2.4, 24, 120 mg/mL	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて農薬「チジアズロン」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したチジアズロンを用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与されたチジアズロンは速やかに吸収され、投与後 5 日間の尿及び糞中に投与量のほとんどが排泄された。主要排泄経路は尿中であつた。体内では、肝臓、腎臓、甲状腺、全血及び副腎への分布が最も高かつた。尿中の主要代謝物は M1 及びその硫酸又はグルクロン酸抱合体、糞中では M1 であつたが、高用量群では、糞中の主要成分は親化合物であつた。また、ウシの体内及び乳汁並びにニワトリの体内及び卵からは、親化合物、M1、M2、M1 抱合体及び M2 抱合体が認められた。

¹⁴C で標識したチジアズロンを用い、わたにおける植物体内運命試験が実施された。主要成分は親化合物であり、他に少量の光分解物が認められた。

各種毒性試験結果から、チジアズロン投与による影響は、主に体重、腎臓（糸球体空胞化及び鉍質沈着等、ラット）、肝臓（肝細胞肥大等）、血液系（貧血、イヌ）及び精巣（萎縮）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかつた。

発生毒性試験において、ウサギでは骨格変異の増加が認められたが、奇形の増加は認められず、ラットにおいては奇形及び変異の増加は認められなかつた。これらのことから、チジアズロンに催奇形性はないと考えられた。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質をチジアズロン（親化合物のみ）と設定した。

各試験における無毒性量等は表 9 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 3.93 mg/kg 体重/日であつたことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.039 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.039 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)	混餌
(無毒性量)	3.93 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9 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	豪州 ²⁾	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 200, 600, 1,800, 5,400, 16,200 ppm 雄: 0, 11.2, 34.5, 102, 294 雌: 0, 14.0, 42.1, 123, 325	雄: 34.5 雌: 42.1 雌雄: 腎系球体空胞化等		雄: 34.5 雌: 42.1 雌雄: 腎系球体空胞化等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 200, 900, 1,800 ppm 雄: 0, 8.0, 36.4, 75.6 雌: 0, 11.3, 51.4, 105	雄: 8.0 雌: 11.3 雄: 精囊萎縮、腎系球体鉍質沈着等 雌: 腎系球体鉍質沈着等 (発がん性は認められない)		雄: 8.0 雌: 11.3 雌雄: 腎系球体鉍質沈着等 (発がん性は認められない)
	2世代 繁殖試験	0, 100, 400, 1,200 ppm 雄: 0, 8.8, 35.4, 109 雌: 0, 9.9, 39.8, 121	親動物及び児動物: 雄: 35.4 雌: 39.8 親動物及び児動物: 体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)		親動物及び児動物: 雄: 35.4 雌: 39.8 親動物及び児動物: 体重増加抑制 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0, 25, 50, 100, 300	母動物及び胎児: 100 母動物: 体重増加抑制 胎児: 低体重 (催奇形性は認められない)		母動物及び胎児: 100 母動物: 体重増加抑制 胎児: 低体重 (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験 ³⁾	0, 500, 1,000, 2,000, 4,000 ppm 雄: 0, 85.2, 171, 351 雌: 0, 99.8, 203, 384	雄: 85.2 雌: 99.8 雄: 小葉中心性肝細胞肥大等 雌: 顎下腺腺房細胞肥大		雄: 85.2 雌: 99.8 雄: 小葉中心性肝細胞肥大等 雌: 顎下腺腺房細胞肥大
	18カ月間 発がん性 試験	0, 200, 650, 2,000 ppm 雄: 0, 26.5, 86.7, 280 雌: 0, 33.4, 108, 330	雄: 26.5 雌: 33.4 雄: 精子減少等 雌: 腎皮質尿管好塩基性化等 (発がん性は認められない)		雄: 26.5 雌: 33.4 雄: 精子減少等 雌: 腎皮質尿管好塩基性化等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0, 5, 25, 125	母動物及び胎児: 25 母動物: 流産等 胎児: 低体重等 (催奇形性は認められない)		母動物及び胎児: 25 母動物: 流産等 胎児: 低体重等 (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⁾		
			米国	豪州 ²⁾	食品安全委員会
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0, 100, 300, 1,000 ppm ----- 雄：0, 3.93, 11.8, 38.3 雌：0, 4.01, 11.1, 36	3.93 貧血、肝及び脾へモジデリ ン沈着等		雄：3.93 雌：4.01 雄：貧血徴候等 雌：脾絶対及び比重量増加
ADI (cRfD)			NOAEL：3.93 UF：100 cRfD：0.0393	NOEL：2.5 SF：100 ADI：0.02	NOAEL：3.93 SF：100 ADI：0.039
ADI 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験	(不明)	イヌ 1年間慢性毒性試験

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 NOAEL：無毒性量 NOEL：無影響量

SF：安全係数 UF：不確実係数

1) 無毒性量の欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

2) 豪州資料には、毒性試験の詳細は記載されていなかった。(参照 3、8)

3) 4,000 ppm 投与群は全例が死亡又は切迫と殺であったため、摂取量は記載されていない。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M1	4-hydroxy thidiazuron	1-(4-hydrophenyl)-3-(1,2,3-thiadiazol-5-yl)urea
M2	phenylurea	1-phenylurea
M3	photo-thidiazuron	1-phenyl-3-(1,2,5-thiadiazol-3-yl)urea
M4		1-cyano-3-phenylurea
A/B	(M1 の抱合体)	(不明)
D	(M1 の抱合体)	(不明)
F	(M1 の抱合体)	(不明)

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
A/G	アルブミン/グロブリン比
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
RBC	赤血球数
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TRR	総残留放射能

<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 US EPA : Thidiazuron: Revised HED Chapter of Reregistration Eligibility Decision Document (RED) (2005)
- 3 Australia APVMA : Australian Residues Monograph for Thidiazuron (1977, 1981)
- 4 食品健康影響評価について
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-thidiazuron-190306.pdf>)
- 5 第181回食品安全委員会
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai181/index.html>)
- 6 第25回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第一部会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin1_dai25/index.html)
- 7 第55回食品安全委員会農薬専門調査会幹事会
(URL : http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai55/index.html)
- 8 Australian Government : ADI LIST – Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals (2008)