

(案)

農薬評価書

チアゾピル

2008年1月25日

食品安全委員会農薬専門調査会

1	目次	
2		
	○審議の経緯	3
	○食品安全委員会委員会名簿	3
	○食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿	3
	○要約	4
	I.評価対象農薬の概要	5
	1.用途	5
	2.有効成分の一般名	5
	3.化学名	5
	4.分子式	5
	5.分子量	5
	6.構造式	5
	7.開発の経緯	5
	II.安全性に係る試験の概要	6
	1. 動物体内運命試験	6
	(1)ラット	6
	(2)畜産動物	7
	①ヤギ	7
	②ニワトリ	7
	2. 植物体内運命試験	8
	3. 土壌中運命試験	9
	4. 水中運命試験	10
	(1)加水分解試験	10
	(2)水中光分解試験	10
	5. 土壌残留試験	10
	6. 作物残留試験	10
	7. 一般薬理試験	11
	8. 急性毒性試験	11
	(1)急性毒性試験	11
	(2)急性神経毒性試験	11
	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	11
	10. 亜急性毒性試験	12
	(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)	12
	(2)90日間亜急性毒性試験(イヌ)	13
	(3)21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	14
	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	15
	(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)	15
	(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
	12. 生殖発生毒性試験	18
	(1)2世代繁殖試験(ラット)	18
	(2)発生毒性試験(ラット)	18
	(3)発生毒性試験(ウサギ)	19
	13. 遺伝毒性試験	19
	14. その他の試験	19
	(1)甲状腺機能に対する毒性影響発現に係わるメカニズム試験	19

III.食品健康影響評価	21
・別紙1：代謝物/分解物等略称	25
・別紙2：検査値等略称	26
・参照	27

1 <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示(参照 1)
2007年 6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 0605009 号)、
同接受(参照 5)
2007年 6月 7日 第193回食品安全委員会(要請事項説明)(参照 6)
2008年 1月 25日 第13回農薬専門調査会確認評価第一部会(参照 7)

2

3 <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

4

5 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

鈴木勝士 (座長)	三枝順三	西川秋佳
林 真 (座長代理)	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田真理子**	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨
大澤貫寿	出川雅邦	山崎浩史
太田敏博	長尾哲二	山手丈至
大谷 浩	中澤健一	與語靖洋
小澤正吾	納屋聖人	吉田 緑
小林裕子	成瀬一郎*	若栗 忍

6

* : 2007年6月30日まで

7

** : 2007年7月1日から

要 約

ピリジン系除草剤である「チアゾピル」(CAS No.117718-60-2)について、米国の評価書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、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(レモン及びワタ)、土壌中運命、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(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、チアゾピル投与による影響は主に甲状腺及び肝臓に認められた。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。

発がん性試験において、ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

【ラット2世代繁殖試験をADI設定根拠とした場合】

各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた90日間亜急性毒性試験の0.2 mg/kg体重/日であったが、より長期の1年間慢性毒性試験での0.8 mg/kg体重/日が、イヌにおける無毒性量としてより適切であると判断した。また、ラットを用いた2世代繁殖試験の無毒性量が0.72 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0.007 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

【イヌ1年間慢性毒性試験をADI設定根拠とした場合(EPAの評価結果に準じた場合)】

各試験で得られた無毒性量の最小値がイヌを用いた90日間亜急性毒性試験の0.2 mg/kg体重/日であったが、より長期の1年間慢性毒性試験での0.8 mg/kg体重/日が、イヌにおける無毒性量としてより適切であると判断したことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.008 mg/kg体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 除草剤

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：チアゾピル

7 英名：thiazopyr (ISO 名)

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：メチル 2-ジフルオロメチル-5-(4,5-ジヒドロ-1,3-チアゾール

12 -2-イル)-4-イソブチル-6-トリフルオロメチルニコチネート

13 英名：methyl 2-difluoromethyl-5-(4,5-dihydro-1,3-thiazol

14 -2-yl)-4-isobutyl-6-trifluoromethylnicotinate

15 **CAS (No.117718-60-2)**

16 和名：2-(ジフルオロメチル)-5-(4,5-ジヒドロ-2-チアゾリル)-4-(2-メチル

17 プロピル)-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルボキシレート

18 英名：methyl 2-(difluoromethyl)-5-(4,5-dihydro-2-thiazolyl)-4-(2-methyl

19 propyl)-6-(trifluoromethyl)-3-pyridinecarboxylate

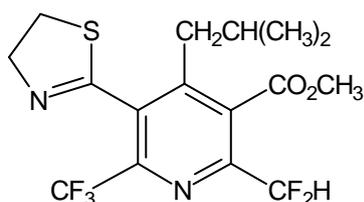
21 **4. 分子式**

22 $C_{16}H_{17}F_5N_2O_2S$

21 **5. 分子量**

22 396.4

24 **6. 構造式**



27 **7. 開発の経緯**

28 チアゾピルは、ローム・アンド・ハース(現ダウ・アグロサイエンス)により開
29 発されたピリジン系除草剤であり、紡錘体微小管形成を阻害することにより
30 殺草活性を示す。米国においてオレンジ及びグレープフルーツに農薬登録さ
31 れている。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
32 に伴う暫定基準値が設定されている。

1 II. 安全性に係る試験の概要

2 米国 EPA 評価書(1997年)を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。
3 (参照 2~4)

4
5 各種運命試験(II.1~4)は、チアゾピルのピリジン環4位の炭素を ^{14}C または ^{13}C
6 で標識したもの([pyr- ^{14}C]チアゾピルまたは ^{13}C -チアゾピル)及びチアゾール環
7 4及び5位の炭素を ^{14}C で標識したもの([thi- ^{14}C]チアゾピル)を用いて実施され
8 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ゾピルに換算した。代
9 謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙1及び2に示されている。

11 1. 動物体内運命試験

12 (1) ラット

13 ラット(系統及び試験動物数不明)に、[pyr- ^{14}C]チアゾピルまたは[thi- ^{14}C]
14 チアゾピルを①1 mg/kg 体重(低用量)で単回経口投与、②100 mg/kg 体重(高
15 用量)で単回経口投与、③低用量で単回静脈内投与、④非標識体を低用量で
16 14日間反復投与後、標識体を低用量で単回経口投与し、動物体内運命試験が
17 実施された。

18 [thi- ^{14}C]チアゾピルの吸収率は[pyr- ^{14}C]チアゾピルよりも小さく、
19 [thi- ^{14}C]チアゾピルの血漿中消失半減期は[pyr- ^{14}C]チアゾピルの5倍であ
20 った。経口投与された両標識体の吸収率は90%以上であった。全投与群の標
21 識体の回収率は $88.9\pm 0.6\%$ であり、性差による違いは認められなかった。

22 各標識体は肝臓、脂肪組織、筋肉及び骨に分布し、これらには性差が認めら
23 れた。試験終了時点においては各組織から標識体は殆ど検出されなかった。

24 10種類の代謝物が排泄物中から認められ、いずれも雌雄で総投与放射能
25 (TAR)の5%以上が検出された。チアゾピルの主要代謝経路は、酸化であり、
26 チアゾリン環、イソブチル基及びピリジン環の代謝によるものであった。

27 各組織及びカーカスに残留する標識体は僅かであり、速やかに排泄された
28 が、[thi- ^{14}C]チアゾピルは6.9~10.8%TARでカーカス中に残留した。(参照 2)
29 (HED : p.8)

1
2 **(2) 畜産動物**

3 **①ヤギ**

4 泌乳期ヤギ(品種不明：雌 2 匹)に[pyr-¹⁴C]チアゾピル及び ¹³C-チアゾピル
5 の混合物を 4 日間連続経口(19.3 mg/日)投与し、ヤギにおける動物体内運命試
6 験が実施された。

7 泌乳期ヤギ及び植物中でチアゾピルは多数の極性代謝物へ分解され、いず
8 れも極低濃度で検出された。乳汁に 3 種類、肝臓に親化合物を含む 7 種類、腎臓
9 に 2 種類、腎臓及び脂肪に 5 種類、筋肉に 5 種類の代謝物が含有されていた。
10 親化合物及び 11 種類の代謝物が組織及び乳汁中で同定された。これらのうち、
11 6 種類は植物体内における代謝物と同一であり、また他の 2 種類は極めて類似
12 した代謝物であった。筋肉及び乳汁中の主要残留成分はチアゾピル及び不飽
13 和ニトリル酸(#26)であり、脂肪中の主要残留成分はチアゾピル及びスルホン
14 エステル体(#8)であった。(参照 2) (HED : p.14)

15
16
17 **②ニワトリ**

18 産卵期ニワトリ(品種不明：雌 3 羽)に[pyr-¹⁴C]チアゾピル及び ¹³C-チアゾ
19 ピルの混合物を 4 日間連続経口(1.3 mg/日(低用量)または 10.4 mg/日(高用量))
20 投与し、ヤギにおける動物体内運命試験が実施された。

21 産卵期ニワトリでチアゾピルは多数の極性代謝物へ分解され、いずれも極
22 低濃度で検出された。肝臓に親化合物を含む 5 種類、腎臓に 3 種類、卵黄に 5 種
23 類、筋肉に 6 種類の代謝物が含有されていた。

24 これらのうち、組織、卵及び排泄物において 8 種類の代謝物が同定され、その
25 うち 4 種類は植物体内における代謝物と同一であった。ニワトリにおける主要
26 残留成分はチアゾピル及びニトリル酸エステル(#29)であった。(参照 2)

1 (HED : p.14~15)

2

3

4 2. 植物体内運命試験

5 [pyr-¹⁴C]チアゾピル、[thi-¹⁴C]チアゾピル及び非標識チアゾピルを用い、レ
6 モン及びワタにおける植物体内運命試験が実施された。

7 砂壤土を入れた容器で栽培したレモン樹(品種不明)に[pyr-¹⁴C]チアゾピル
8 を2.24 または4.48 kg ai/haの用量で土壌処理した。葉及び未成熟果実は処理
9 133日及び124日後に、また、成熟果実は処理236日後にそれぞれ採取した。

10 ~~ピリジン環を持つ含むチアゾピルの~~代謝物の土壌から果実への移行性は低
11 く、また、~~実際の~~野外での散布 ~~実験~~条件下にお
12 いては果実中のチアゾピル及び代謝物の残留濃度は検出限界未満(<0.05
13 mg/kg)であった。

14 レモン組織中の代謝物のほとんどは水相に分布し、各々総残留放射能(TRR)
15 の10%以下であった。代謝物#15及び#16は有機相及び水相の双方に分配した。
16 また、有機溶媒に可溶性な残留成分(チアゾピル、#3、#5、#6及び#8 ~~再相に分布す~~
17 ~~る4種類の代謝物)~~は合わせても総残留放射能(TRR)の4%TRR未満だった。

18

1
2 砂壤土を用いて温室栽培したワタ(品種不明)に 1)チアゾピル非処理群、2)非
3 標識チアゾピル(140 g ai/ha)を土壌混和処理した群、3)[pyr-¹⁴C]または
4 [thi-¹⁴C]チアゾピル(140 g ai/ha)を土壌混和処理した群及び 4) [pyr-¹⁴C]また
5 は[thi-¹⁴C]チアゾピル(140 g ai/ha)を土壌表面処理した群をそれぞれ設け、試
6 験が実施された。葉は処理 56 日後に、また、綿実及び干し草(枯れた茎葉部?
7 hay : 干し草、乾草)は処理 249 日後にそれぞれ採取した。

8 標識体の植物体内への取り込みは約 0.5%TRR であり、両環標識体の放射能
9 残留量は土壌混和及び土壌表面処理で同様であった。

10 綿実中の放射能は極めて低く、代謝物の抽出及び分離ができなかった。植物
11 組織中には親化合物が残存していたが、チアゾピルの代謝は多岐にわたった。
12 葉の 93.1%TRR が抽出可能であり、42%TRR が有機溶媒に抽出され、このうち
13 13.2%TRR が 11 本のピークに分離された。初期放射能の 57.8%TRR

14
15 [] が水相に存在し、抽出された放射能
16 の 29%が 26 本のピークに分離された。有機相及び水相中には 40 本を超えるピ
17 ークが存在しており、そのうちチアゾピル及び 89種類の代謝物

18
19 []
20 が同定された。同定されたピークの回収率は 0.1~9.4%TRR であった。

21 以上の結果より、チアゾピルは植物体内中で速やかに代謝(or 分解)され、多
22 数の極性代謝物を生成した。また、これら代謝物の残留量はいずれも微量であ
23 った(10%TRR 未満)。植物体内における主要代謝経路は硫黄原子の酸化、チア
24 ゾリン環の開環、メチルエステルの加水分解及びイソブチル側鎖の変換であ
25 った。

26 レモンにおけるチアゾピルの微量極性代謝物の分解は、他の作物及び土
27 壌における代謝分解に類似していた。提出された植物代謝データはオレンジ
28 及びグレープフルーツへの適用を裏付ける上で充分であるため、追加の試験
29 データは必要ないと判断された。(参照 2) (HED : p.12~13) (専門委員より
30 修正案)

31 32 3. 土壌中運命試験

33 好氣的条件下における壤土及び砂壤土中でのチアゾピルの推定半減期は
34 111 日及び 437 日であった。

35 土壌中光分解試験の結果、土壌中におけるチアゾピルの分解は極めて遅く、
36 推定半減期は 1,370 日と算出された。

37 土壌吸脱着試験の結果から、チアゾピル及び分解物カルボン酸体(#2)モノ
38 ~~シッド体~~の土壌中における移動性は中程度もしくは高いことが示唆された。

1 (参照3) (FS:p.11) (専門委員より修文案)

2
3
4 **4. 水中運命試験**

5 **(1) 加水分解試験**

6 4種類の滅菌緩衝液を用いたチアゾピルの加水分解試験が実施された。

7 チアゾピルはpH4及び5の緩衝液中では安定であった。一方、pH7及び
8 9での加水分解が認められ、チアゾピルの推定半減期はそれぞれ~~pH7で~~
9 3,390日、~~pH9で~~64日と算出された。加水分解で生成する分解物はチアゾピ
10 ルのカルボン酸体(#2)＝酸塩基

11 であった。(参照3) (FS:p.11)
12 (専門委員より修文案)

13
14
15 **(2) 水中光分解試験**

16 25°Cで人工太陽光を照射し、pH5の滅菌緩衝液及びフミン酸添加緩衝液
17 中におけるチアゾピルの水中光分解試験が実施された。

18 チアゾピルの推定半減期は緩衝液中で20.8日、フミン酸添加緩衝液中で
19 7.8日と算出された。(参照3) (FS:p.11)

20
21
22 **5. 土壌残留試験**

23 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。

24
25 **6. 作物残留試験**

26 国内における作物残留試験成績は提出されていない。

1

2 **7. 一般薬理試験**

3 一般薬理試験については、参照した資料には記載がなかった。

4

5 **8. 急性毒性試験**6 **(1) 急性毒性試験**7 チアゾピ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
8 験及びウサギを用いた経皮投与による急性毒性試験が実施されており、結
9 果は表1に示されている。(参照 2~3) (HED : p.4、FS : p.4)

10

11

表1 急性毒性試験概要

投与経路	動物種*	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
経口	ラット	>5,000	>5,000
経皮	ラット	>5,000	>5,000
	ウサギ	>5,000	>5,000
吸入	ラット	LC ₅₀ (mg/L)	
		>1.2	>1.2

12

* : 動物種及び試験に供した動物数は共に不明。

13

14 **(2) 急性神経毒性試験**15 SD ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた急性神経毒性試験が実施された(原
16 体 : 0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日、投与方法不明)。17 本試験において、2,000 mg/kg 体重/日投与群で対照群と比べ機能観察検
18 査(FOB)及び運動量において一過性の違いが認められたことから、無毒性量
19 は 500 mg/kg 体重/日と考えられた。20 最高用量群で認められた変化は一般毒性との識別ができないため、本剤
21 の神経毒性についての有無は不明であった。(参照 2~4) (HED : p.8~9、
22 FS : p.7、FR : p.9975)

23

24

25 **9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験**26 ウサギを用いた眼及び皮膚一次刺激性試験及びモルモットを用いた皮膚感
27 作性試験(Buehler 法)が実施された。チアゾピルは軽度の眼刺激性を示した他

1 は、全て陰性であった。(参照 2~3) (HED : p.4、FS : p.4~5)

2
3 **10. 亜急性毒性試験**

4 **(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)**

5 SD ラット(試験動物数不明)を用いた混餌(原体 : 0、1、10、100、1,000 及び
6 3,000 ppm)投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

7 各投与群で認められた毒性所見は表 2 に示されている。

8 本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄に肝絶対・比重量¹増加等~~で~~
9 甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び過形成、同投与群の雌雄で肝、甲状腺及び腎重
10 量増加、臨床化学的並びに血液学的パラメータの変化、肝及び甲状腺で肉眼
11 的及び病理組織学的変化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100
12 ppm(雄:6.6 mg/kg 体重/日、雌:8.0 mg/kg 体重/日)と考えられた。(参照 2~4)
13 (HED : p.4、FS : p.5、FR : p.9974)

14
15 **表 2 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
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>RBC、Ht 減少、MCHC 増加</u> ・ <u>GGT、ALT 増加</u> ・ <u>甲状腺及び腎絶対・比重量増加</u> ・ <u>(斑状、暗調化、黄褐色もしくは脆弱を伴う)肝肥大</u> ・ <u>甲状腺肥大</u> ・ <u>小葉中心性肝細胞肥大、肝脂肪性変化</u> ・ <u>甲状腺ろ胞上皮細胞肥大</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>Hb、MCV 減少、MCH 増加</u> ・ <u>BUN、TP、Alb、カルシウム、Glob、Chol、GGT、ALP 増加</u> ・ <u>(斑状、黄褐色もしくは脆弱を伴う)肝肥大</u> ・ <u>甲状腺肥大</u> ・ <u>小葉中心性肝細胞肥大、肝脂肪性変化</u> ・ <u>甲状腺ろ胞上皮細胞過形成</u>
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>MCH 増加</u> ・ <u>ALP 増加</u> ・ <u>肝絶対・比重量増加</u> ・ <u>甲状腺ろ胞上皮細胞過形成</u> 	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>WBC、RBC、Ht 減少、MCHC 増加</u> ・ <u>肝及び腎絶対・比重量増加</u> ・ <u>(暗調化を伴う)肝肥大</u>
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

16 注)雌における WBC 減少は 1,000 ppm 投与群のみ。

17
18
¹ 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

1
2 **(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)**

3 ビーグル犬イヌ(系統及び試験動物数不明)を用いた混餌(原体:0、10、100、
4 1,000及び5,000 ppm)投与による90日間亜急性毒性試験が実施された。

5 各投与群で認められた毒性所見は表32に示されている。

6 本試験において、100 ppm以上投与群雌雄でALT増加が、雌で体重増加抑
7 制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも10 ppm(雄:0.23 mg/kg
8 体重/日、雌:0.32 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照2~4) (HED:
9 p.4、FS:p.5、FR:p.9974~9975)

10
11 **表32 90日間亜急性毒性試験(イヌ)で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> TP、Alb、A/G比、Chol、TG、(低アルブミン血症に関連した)カルシウム減少 GGT増加 肝絶対重量増加 甲状腺比重量増加 肝肥大/黄変色 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> TP、Alb、A/G比、Chol、TG、(低アルブミン血症に関連した)カルシウム減少 GGT、ALT増加 肝絶対重量増加 甲状腺絶対・比重量増加 肝肥大/黄変色 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成
1,000 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> ALP増加 肝比重量増加 甲状腺絶対重量増加 肝細胞肥大、卵円形細胞増殖、肝細胞脂肪含有量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ALP増加 肝比重量増加 肝細胞肥大、卵円形細胞増殖、肝細胞脂肪含有量増加
100 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> ALT増加 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

12

投与群	
5,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> カルシウム、Chol、TG減少、GGT増加 甲状腺濾胞上皮細胞過形成、濾胞上皮細胞のコロイド含有量増加、甲状腺比重量増加
1,000 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> TP、Alb、A/G比減少 ALP増加 肝細胞肥大 卵円形細胞増殖 肝細胞脂肪含有量増加
100 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 GPT増加
10 ppm	毒性所見なし

1

2

3

4 **(3) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)**

5 ラット(系統及び試験動物数不明)を用いた経皮(原体：0、100、500及び
6 1,000 mg/kg体重/日、5日間/週)投与による21日間亜急性経皮毒性試験が実
7 施された。

8 500 mg/kg体重/日以上投与群雌で腎絶対重量増加及び極微の多病巣性若
9 しくは門脈周辺性肝細胞空胞化が認められた。

10 1,000 mg/kg体重/日投与群雌雄で肝絶対・比重量増加が、同群雌で腎比重
11 量増加が認められた。

12 本試験において、1,000 mg/kg体重/日投与群雄で肝絶対・比重量増加が、

500 mg/kg 体重/日以上投与群雌で肝細胞空胞形成等が認められたことから、無毒性量は雄で 500 mg/kg 体重/日、雌で 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2~4) (HED : p.5、FS : p.5、FR : p. 9975)

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)

ビーグル犬イヌ(系統及び試験動物数不明)を用いた混餌(原体 : 0、20、200 及び 2,000 ppm)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 43 に示されている。

本試験において、200 ppm 以上投与群雌雄で肝細胞肥大及び過形成等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 ppm(雄 : 0.8 mg/kg 体重/日、雌 : 0.8 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2~4) (HED : p.5、FS : p.5、FR : p. 9975)

表 43 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
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> PT 延長 ALT 及び GGT 増加 TP、Alb 及びカルシウム減少 肝絶対・比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> PT 延長 ALP、ALT、AST 及び GGT 増加 Chol、TP、Alb 及びカルシウム減少 肝比重量増加
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ALP 増加 肝肥大(茶、黄、黄褐色)変色 肝細胞肥大及び過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 肝肥大(茶、黄、黄褐色)変色 肝細胞肥大及び過形成
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

投与群	
2,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> PT 延長 GOT、GPT、GCT 及び ALT 増加、Chol、Alb、TP 及びカルシウム減少 肝絶対及び比重量増加
200 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝細胞肥大及び過形成
20 ppm	毒性所見なし

1
2 **(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)**

3 SDラット(~~系統及び~~試験動物数不明)を用いた混餌(原体:0、1、10、100、
4 1,000及び3,000 ppm)投与による2年間慢性毒性/発がん性試験が実施され
5 た。

6 各投与群で認められた毒性所見は表54に示されている。

7 1,000 ppm以上投与群雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び嚢胞状ろ胞細胞腺腫
8 の統計学的に有意な増加が認められた。一方、高用量投与群雌で尿管腺腫
9 の増加が認められたが、統計学的有意差はなく、その毒性学的意義は不明瞭
10 であった。

11 本試験において、1,000 ppm以上投与群雌雄で肝肥大及び空胞化等が認
12 められたことから、無毒性量は雌雄とも100 ppm(雄:4.4 mg/kg 体重/日、
13 雌:5.6 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照2~4) (HED:p.5~6、FS:
14 p.6、FR:p.9975)

15
16 **表54 2年間慢性毒性/発がん性試験(ラット)で認められた毒性所見**

投与群	雄	雌
3,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 平均体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少 Hb減少、MCH増加 ALT、ALP、Chol、TP、Glob増加 甲状腺絶対重量増加 T₄減少 	<ul style="list-style-type: none"> 平均体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少 Hb、MCV減少 ALT、ALP、GGT、TP、Glob及びリン増加 [腎、甲状腺絶対重量増加] T₃増加
1,000 ppm以上	<ul style="list-style-type: none"> RBC、Ht、MCV減少、MCHC増加 GGT、BUN、Cre、カルシウム及びリンChol増加 肝、腎絶対・比重量増加、腎及び甲状腺比重量増加 肝肥大及び空胞化、腎症、甲状腺肥大及び過形成 甲状腺ろ胞細胞腺腫及び嚢胞状ろ胞細胞腺腫増加 	<ul style="list-style-type: none"> RBC、Ht減少、MCH、MCHC増加 眼球突出、(軽度の)貧血 GGT及びChol、BUN及びカルシウム増加 肝、腎、甲状腺絶対・比重量増加、腎及び甲状腺重量増加 肝肥大及び空胞化、腎症、甲状腺肥大及び過形成
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

17 []内の項目は統計学的有意差なし。

18

1

2

3 (3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)

4 ICR マウス(系統及び試験動物数不明)を用いた混餌(原体：0、1、10、100、
5 400 及び 800 ppm)投与による 18 カ月間発がん性試験が実施された。

6 各投与群で認められた毒性所見は表 65 に示されている。

7 本試験において、100 ppm 以上投与群雌雄及び 400 ppm 以上投与群雌で
8 肝絶対・比重量増加等肝細胞肥大、アミロイド沈着が認められたことから、
9 無毒性量は雌雄でとも 10 ppm(雄：1.6 mg/kg 体重/日、雌：2.6 mg/kg 体重/
10 日)、雌で 100 ppm(26.8 mg/kg 体重/日)であると考えられた。発がん性は認
11 められなかった。(参照 2~4) (HED：p.5、FS：p.6、FR：p. 9975)

12

13 表 65 18 カ月発がん性試験(マウス)で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 腹部膨張 ALP、AST 及び ALT 増加 肝の異常着色及び肥大 門脈周辺性肝細胞空胞化の散在 肝細胞好酸性化 腎症 	<ul style="list-style-type: none"> ALP 及び ALT 増加 肝の異常着色及び肥大 脾絶対・比重量減少 腎絶対・比重量増加 肝細胞好酸性化 アミロイド沈着 腸間膜リンパ節におけるリンパ球性過形成
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対・比重量増加 肝細胞空胞化の散在 	<ul style="list-style-type: none"> 肝絶対・比重量増加 肝細胞肥大 肝細胞及び門脈周辺性肝細胞空胞化の散在
100 ppm 以上	肝細胞肥大、アミロイド沈着	100 ppm 以下
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

14

投与群	
800 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 腹部膨張 ALP、GOT、GPT 増加 肝の異常退色及び増大、脾及び腎絶対及び比重量減少 肝細胞好酸性化 腎症 腸間膜リンパ節におけるリンパ球性過形成
400 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝重量増加、門脈周辺性肝細胞空胞化の散在

100 ppm 以上	肝細胞肥大、アミロイド沈着
10 ppm	毒性所見なし

1

2

3

4 **12. 生殖発生毒性試験**5 **(1) 2世代繁殖試験(ラット)**

6 SDラット(系統及び試験動物数不明)を用いた混餌(原体：0、10、100及び

7 1,000 ppm)投与による2世代繁殖試験が実施された。

8 本試験において、100 ppm 以上投与群雄で小葉中心性肝細胞肥大、1,000

9 ppm 投与群雄で小葉中心性肝細胞空胞化、肝絶対・比重量増加、肝変色及び

10 肝肥大、同投与群雌で小葉中心性肝細胞肥大、門脈周辺性肝細胞空胞化、肝

11 細胞変性/壊死、肝絶対・比重量増加が認められた。以上のことから、本試験の

12 無毒性量は雄で10 ppm(0.72 mg/kg 体重/日)、雌で100 ppm(8.49 mg/kg 体

13 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 2~4)

14 (HED：p.6、FS：p.6、FR：p. 9975)

15

16 **(2) 発生毒性試験(ラット)**

17 SDラット(系統及び試験動物数不明)を用いた強制経口(原体：0、10、100

18 及び250 mg/kg 体重/日、溶媒：コーンオイル)投与による発生毒性試験が実

19 施された。

20 本試験において、母動物では250 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制、摂

21 餌量低下、肝重量増加及び流涎が認められ、胎児では同投与群で胸骨の不骨

22 化及び第7頸部肋骨変形の発生が増加したことから、無毒性量は母動物及び

23 胎児とも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

24 かった。(参照 2~4) (HED：p.6、FS：p.5、FR：p. 9975)

25

1
2 **(3) 発生毒性試験(ウサギ)**

3 NZW ウサギ(~~系統及び~~試験動物数不明)を用いた強制経口(原体：0、10、75
4 及び 175 mg/kg 体重/日、溶媒：1% MC 水溶液)投与による発生毒性試験が
5 実施された。

6 本試験において、母動物では 175 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及
7 び摂餌量低下が認められ、胎児では検体投与による変化が認められなかつ
8 たことから、無毒性量は母動物で 75 mg/kg 体重/日、胎児では 175 mg/kg 体
9 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 2~4)
10 (HED：p.6、FS：p.6、FR：p. 9975)

12
13 **1 3. 遺伝毒性試験**

14 チアゾピル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
15 卵巣由来培養細胞(CHO 株)を用いた遺伝子突然変異試験、不定期 DNA 合成
16 試験及びマウスを用いた染色体異常試験が実施された。試験結果は表 ~~76~~
17 示されている通り、全て陰性であったことから、チアゾピルには遺伝毒性は
18 ないものと考えられた。(参照 2~4) (HED：p.7~8、FS：p.6~7、FR：p. 9975)

19
20 **表 76 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)	~10,000 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卵巣由来培養細胞(CHO 株)	処理濃度不明	陰性
	不定期 DNA 合成試験	ラット肝細胞	5~3,000 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	染色体異常試験	マウス(骨髄細胞)	80、400、800 mg/kg 体重 (単回腹腔内投与)	陰性

21 注)：+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下。 *処理濃度範囲不明(最高処理濃度のみの記載)。

22
23 **1 4. その他の試験**

24 **(1) 甲状腺機能に対する毒性影響発現に係わるメカニズム試験**

25 ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(11.(2))でみられた甲状腺ろ
26 胞細胞腺腫の発生機序を解明するために、三種の追加試験が実施された。

27 ホルモンレベルの亜急性影響及び生化学的エンドポイントを測定するた
28 めに、ラットを用いた混餌(原体：0 及び 150 mg/kg 体重/日)投与による試験

1 が実施された。試験開始7、14、28、56及び90日後に各動物を検査に供した。

2 90日後に顕著な体重増加抑制が認められた。試験開始初期段階において、
3 検体投与群ではTSHの増加(対照群の133~200%)、 T_4 の減少(対照群の43
4 ~76%)が認められた。さらに、肝臓及び甲状腺重量の増加、甲状腺濾胞細胞
5 肥大/過形成増加が認められた。リバーST₃(rT₃)は28日後に増加したが、T₃
6 の増加は認められなかった。一方、肝臓のUDPGT活性増加及び T_4 UDPGT
7 活性の顕著な増加の兆候が認められた。肝臓の5'-monodeiodinase活性には
8 影響しなかった。本試験で認められた影響はチアゾピルによる甲状腺-下垂
9 体ホルモンフィードバック機構の攪乱を通じ、甲状腺腫瘍をもたらすこと
10 を示唆するものであった。

11 甲状腺毒性の生化学的メカニズムに関するチアゾピルの影響を検査する
12 ため、ラットに原体(0、0.5、1.5、5、15、50及び150 mg/kg体重/日)を投与して
13 試験が実施された。

14 種々の生化学的パラメーターに関する用量反応効果が認められた。試験
15 開始56日及び112日までに検体投与群(二群)に可逆的影響が認められた。
16 15、50及び150 mg/kg体重/日投与群では肝臓重量が増加した。また、50及
17 び150 mg/kg体重/日投与群では甲状腺重量が増加した。試験を通じ、体重増
18 加には顕著な影響は認められなかった。50及び150 mg/kg体重/日投与群で
19 は T_4 UDPGTの増加(117~376%)、150 mg/kg体重/日投与群では血清中T₃、
20 TSH及びrT₃濃度の増加及び甲状腺濾胞細胞肥大/過形成の増加が認められ
21 た。肝臓重量の増加に基づき、本試験の無毒性量は1.5 mg/kg体重/日と考え
22 られた。

23 T_4 の体内動態に関連した生化学的メカニズムに関する甲状腺機能試験を
24 56日間ラットを用いた混餌(原体：0及び150 mg/kg体重/日)投与による試
25 験が実施された。

26 検体投与群の肝臓における T_4 UDPGT及びdeiodinase活性が増加した。

27 以上の結果から、グルクロン酸抱合、 T_4 及びT₃の脱ヨウ素、血液からの T_4
28 クリアランスの増加、甲状腺ホルモンの排泄、胆汁中における代謝が顕著に
29 雄ラットにおける T_4 レベルを減少させていることが示唆された。これらの
30 試験結果は、チアゾピルが甲状腺-下垂体ホルモンフィードバック機構の攪
31 乱を通じ、甲状腺腫瘍をもたらすことが示唆された。(参照2~4) (HED：
32 p.9~11、FS：p.7~8、FR：p.9975~9976)

1 **III. 食品健康影響評価**

2 参照に挙げた資料を用いて、農薬「チアゾピル」の食品健康影響評価を実施
3 した。

4 動物体内運命試験の結果、吸収されたチアゾピルは速やかに代謝及び排泄
5 された。主要分布臓器は肝臓、脂肪組織等であったが、体内残留は極めて僅か
6 であった。チアゾピルの主要代謝経路は、チアゾリン環、イソブチル基及びピ
7 リジン環の酸化であった。

8 植物体内運命試験の結果、チアゾピルは植物体内中で多数の極性代謝物を
9 生成したが、いずれの残留量も微量であった。植物体内における主要代謝経路
10 は硫黄原子の酸化、チアゾリン環の開環、メチルエステルの加水分解及びイソ
11 ブチル側鎖の変換であった。

12 各種毒性試験結果から、チアゾピル投与による影響は主に甲状腺及び肝臓
13 に認められた。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つ
14 た。

15 各種試験結果から、農作物の暴露評価対象物質をチアゾピル(親化合物)及び
16 2-(ジフルオロメチル)-6-(トリフルオロメチル)-3,4,5-ピリジントリカルボン
17 酸に変換可能な代謝物 B、C

18
19 と設定した。

20 各試験における無毒性量等は表 87に示されている。

22
23 **【ラット 2 世代繁殖試験を ADI 設定根拠とした場合】**

24 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値が
25 イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 0.2 mg/kg 体重/日であったが、より長
26 期の 1 年間慢性毒性試験での 0.8 mg/kg 体重/日が、イヌにおける無毒性量と
27 してより適切であると判断した。また、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の無毒
28 性量が 0.72 mg/kg 体重/日であったのでであったことから、これを根拠として、
29 安全係数 100 で除した 0.0070-0.008 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設
30 定した。

ADI	0.007 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	繁殖試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 世代

(投与方法)	混餌
(無毒性量)	<u>0.72 mg/kg 体重/日</u>
(安全係数)	<u>100</u>

1
2 【イヌ 1 年間慢性毒性試験を ADI 設定根拠とした場合(EPA の評価結果に準
3 じた場合)】

4 食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値が
5 イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験の 0.2 mg/kg 体重/日であったが、より長
6 期の 1 年間慢性毒性試験での 0.8 mg/kg 体重/日が、イヌにおける無毒性量と
7 してより適切であると判断したことから、これを根拠として、安全係数 100 で
8 除した 0.008 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

ADI	0.008 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)	0.8 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

10
11 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
12 確認することとする。

13

14

1
2

表 87 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⁾
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、1、10、100、1,000、3,000 ppm 雄：0、0.07、0.67、6.6、68、201 雌：0、0.08、0.79、8.0、79、227	雄：6.6 雌：8.0 雌雄：肝絶対・比重量増加及び甲状腺に おける病理組織学的変化等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0、1、10、100、1,000、3,000 ppm 雄：0、0.04、0.4、4.4、44.2、136 雌：0、0.06、0.6、5.6、56.3、177	雄：4.4 雌：5.6 雌雄：肝肥大及び空胞化等
	2世代繁殖 試験	0、10、100、1,000 ppm 雄：0、0.72、7.33、72.9 雌：0、0.86、8.49、81.3	雄：0.72 雌：8.49 雌雄：小葉中心性肝細胞肥大等 (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0、10、100、250	母動物：体重増加抑制等 胎児：第7頸部肋骨変形の発生増加等 母動物・胎児：100 (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、1、10、100、400、800 ppm 雄：0、0.17、1.6、16.9、66.3、128 雌：0、0.24、2.6、26.8、108.1、 216	雄：1.6 雌： 26.8 雌雄：肝絶対・比重量増加等細胞肥大、 ミ クロイド沈着 (発がん性は認められない)

ウサギ	発生毒性試験	0、10、75、175	母動物：75 胎児：175 母動物：体重増加抑制及び摂餌量低下 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、10、100、1,000、5,000 ppm 雄：0、3、6、35、175 雌：0、2、3、35、160	雄：0.2 3 雌：0.3 2 雌雄：ALT増加 体重増加抑制等 雌：体重増加抑制
	1年間 慢性毒性 試験	0、20、200、2,000 ppm 雄：0、0.8、7.8、86 雌：0、0.8、8.8、78	雄：0.8 雌：0.8 雌雄：肝細胞肥大及び過形成等
ADI(cRfD)			NOAEL：0.8 UF：100 cRfD：0.008
ADI(cRfD)設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性試験

- 1 NOAEL：無毒性量 UF：不確実係数 cRfD：慢性参照用量
- 2 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等を記した。

1 <別紙1：代謝物/分解物等略称>

記号(略称)	化学名
#2 (カルボン酸体)	
#3 (ニトリルエステル体)	
#5 (チアゾールエステル体)	
#6 (スルホキシドエステル体)	
#8 (スルホンエステル体)	
#26 (不飽和ニトリル酸体)	
#29 (ニトリル酸エステル体)	
ⓑ	3-ピリジンカルボン酸, 5-(アミノカルボニル)-2-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-6-トリフルオロメチル, メチルエステル
ⓒ	3-ピリジンカルボン酸, 2-(ジフルオロメチル)-4-(2-メチルプロピル)-5-((2-スルフォエチル)アミノ)カルボニル-6-(トリフルオロメチル)

2

1 <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
ALP	アルカリホスファターゼ
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)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)]
<u>BUN</u>	<u>血液尿素窒素</u>
Chol	コレステロール
<u>Cre</u>	<u>クレアチニン</u>
FOB	機能観察検査
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ターゼ(γ-GPT))
<u>Glob</u>	<u>グロブリン</u>
<u>Hb</u>	<u>ヘモグロビン(血色素量)</u>
<u>Ht</u>	<u>ヘマトクリット値</u>
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
<u>MC</u>	<u>メチルセルロース</u>
<u>MCH</u>	<u>平均赤血球血色素量</u>
<u>MCHC</u>	<u>平均赤血球血色素濃度</u>
<u>MCV</u>	<u>平均赤血球容積</u>
PT	プロトロンビン時間
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシシン
TAR	総投与(処理)放射能
TG	トリグリセリド
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ

2

1 <参照>

- 2 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
3 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)
- 4 2 EPA : HED Risk Assessment for Use of New Chemical Thiazopyr
5 (129100) in/on the RACs, orange and grapefruit (Petition No. 3F4187;
6 707-ELN, 707-ELR) (1997)
- 7 3 EPA : Pesticide Fact Sheet (1997)
- 8 4 EPA : Federal Register/Vol. 62, No. 43/Wednesday, March 5, 1997/Rules
9 and Regulations (1997)
- 10 5 食品健康影響評価について : 193 回食品安全委員会第資料 1-1(URL ;
11 <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/dai193kai-siryou1-1.pdf>)
- 12 6 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
13 基づく食品健康影響評価について : 第 193 回食品安全委員会資料
14 1-4(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/dai193kai-siryou1-4.pdf>)
- 15 7 第 13 回農薬専門調査会確認評価第一部会(URL ;)