

(案)

農薬評価書

チアゾピル

2008年7月

食品安全委員会農薬専門調査会

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. 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	7
①ヤギ	7
②ニワトリ	8
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	9
(1)加水分解試験	9
(2)水中光分解試験	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
(1)急性毒性試験	10
(2)急性神経毒性試験	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	11
(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)	11
(2)90日間亜急性毒性試験(イヌ)	11

(3)21 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.....	14
(1)2 世代繁殖試験(ラット).....	14
(2)発生毒性試験(ラット)	15
(3)発生毒性試験(ウサギ)	15
13. 遺伝毒性試験.....	15
14. その他の試験	15
(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	15
 III. 食品健康影響評価	 17
▪別紙 1:代謝物/分解物略称	19
▪別紙 2:検査値等略称.....	20
▪参照	21

<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)、関係書類の接受(参照 2~7)
2007年	6月	7日	第193回食品安全委員会(要請事項説明)(参照 8)
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 9)
2008年	6月	24日	第40回農薬専門調査会幹事会(参照 10)
2008年	7月	17日	第247回食品安全委員会(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

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)

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	代田眞理子**	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

* : 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)	佐々木有	根本信雄
-----------	------	------

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

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
中澤健一
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵

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

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。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 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 0.0072 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

1. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：チアゾピル

英名：thiazopyr (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

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
-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

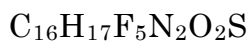
英名：methyl 2-difluoromethyl-5-(4,5-dihydro-1,3-thiazol
-2-yl)-4-isobutyl-6-trifluoromethylnicotinate

CAS (No.117718-60-2)

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
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

英名：methyl 2-(difluoromethyl)-5-(4,5-dihydro-2-thiazolyl)-4-(2-methyl
propyl)-6-(trifluoromethyl)-3-pyridinecarboxylate

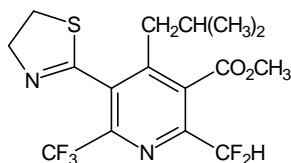
4. 分子式



5. 分子量

396.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

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 EPA の評価書(1993 年、1995 年、1997 年)を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2~6)

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 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 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

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]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 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実施された。

[thi- ^{14}C]チアゾピルの吸収速度は[pyr- ^{14}C]チアゾピルよりも小さく、[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。

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。

チアゾピル及び 10 種類の代謝物(#3、#5、#14、#22、#23、#24、#25、#26、#27 及び#28)が排泄物中から認められ、いずれも雌雄で総投与放射能(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、チアゾール環、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。

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 2~4)

(2) 畜産動物

① ヤギ

泌乳期ヤギ(品種不明:雌 2 匹)に[pyr- ^{14}C]チアゾピル及び ^{13}C -チアゾピルの混合物を 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験が実施された。

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。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、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#26 であり、脂肪中の主要残留成分はチアゾピル及び#8 であった。(参照 2、4)

②ニワトリ

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))投与し、ニワトリにおける動物体内運命試験が実施された。

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 種類、筋肉に 6 種類の代謝物が含有されていた。

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残留成分はチアゾピル及び#29 であった。(参照 2、4)

2. 植物体内運命試験

[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、レモン及びワタにおける植物体内運命試験が実施された。

砂壌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 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。

ピリジン環を持つ代謝物の土壌から果実への移行性は低く、また、野外での散布条件下にお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であった。

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)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。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)は合わせても 4%TRR 未満だった。

砂壌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[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、試験が実施された。葉は処理 56 日後に、また、綿実及び茎葉部(hay)は処理 249 日後にそれぞれ採取した。

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

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。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 13.2%TRR が 11 本のピークに分離された。57.8%TRR が水相に存在し、抽出された放射能の 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 本を超えるピークが存在しており、そのうちチアゾピル及び 8 種類の代謝物が同定された。同定されたピークの回収率は 0.1~9.4%TRR であった。

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され、多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った。

レモンにおけるチアゾピルの代謝分解は、他の作物及び土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、追加の試験データは必要ないと判断された。(参照 2、4)

3. 土壌中運命試験

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 111 日及び 437 日であった。

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、推定半減期は 1,370 日と算出された。

土壌吸脱着試験の結果から、チアゾピル及び分解物#2 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。(参照 5)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

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。

チアゾピルは pH 4 及び 5 の緩衝液中では安定であった。一方、pH 7 及び 9 でのチアゾピルの推定半減期はそれぞれ 3,390 日、64 日と算出された。加水分解で生成する分解物は#2 であった。(参照 5)

(2) 水中光分解試験

25°C で人工太陽光を照射し、pH 5 の滅菌緩衝液及びフミン酸添加緩衝液中におけるチアゾピルの水中光分解試験が実施された。

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 7.8 日と算出された。(参照 5)

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

(1) 急性毒性試験

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、結果は表 1 に示されている。(参照 2~3)

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

*：動物種及び試験に供した動物数は共に不明。

(2) 急性神経毒性試験

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(原体：0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日、投与方法不明)。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群で対照群と比べ機能観察検査(FOB)及び運動量において一過性の変化が認められたことから、無毒性量は 500 mg/kg 体重/日と考えられた。これらの投与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、本剤の神経毒性についての有無は不明であった。(参照 2、3、5)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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は、全て陰性であった。(参照 2、5)

10. 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、1、10、100、1,000 及び 3,000 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 2 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄に肝絶対及び比重量¹増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm(雄：6.6 mg/kg 体重/日、雌：8.0 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2、3、5、6)

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

注)雌における WBC 減少は 1,000 ppm 投与群のみ。

(2) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)

ビーグル犬(一群雌雄各 5 匹)を用いた混餌(原体：0、10、100、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。

各投与群で認められた毒性所見は表 3 に示されている。

100 ppm 以上投与群雄の血液生化学的検査において、ALT は統計学的に有意に増加したが、これらの変化には用量相関性が認められなかったため、毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群雌雄で ALP 増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm(雄：3.14 mg/kg 体重/日、雌：3.29 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2、3、5、6)

¹ 体重比重量を比重量という(以下同じ)。

表 3 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 肝腫大/黄変色 甲状腺ろ胞上皮細胞過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 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 甲状腺絶対及び比重量増加 肝腫大/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、肝細胞脂肪化 	<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、肝細胞脂肪化
100 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験(ラット)

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 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施された。

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しくは門脈周辺性肝細胞空胞化が認められた。

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

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群雄で肝絶対及び比重量増加が、500 mg/kg 体重/日以上投与群雌で肝細胞空胞化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、3、5)

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 6 匹)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 4 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、3、5、6)

表 4 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 肝腫大(茶、黄、黄褐色)変色 肝細胞肥大及び過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 肝腫大(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

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

SD ラット(一群雌雄 60 匹)を用いた混餌(原体：0、1、10、100、1,000 及び 3,000 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。

各投与群で認められた毒性所見は表 5 に示されている。

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の統計学的に有意な増加が認められた。一方、3,000 ppm 投与群雌で尿細管腺腫の増加が認められたが、統計学的有意差はなく、投与との関連は不明であった。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群雌雄で肝細胞肥大及び空胞化等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100 ppm(雄：4.4 mg/kg 体重/日、雌：5.6 mg/kg 体重/日)であると考えられた。(参照 2、3、5、6)

表 5 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
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増加 肝、腎絶対及び比重量増加、甲状腺比重量増加 肝細胞肥大及び空胞化、腎症、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び過形成 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 Chol、BUN 及びカルシウム増加 肝、腎、甲状腺絶対及び比重量増加 肝細胞肥大及び空胞化、腎症、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大及び過形成
100 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[]内の項目は統計学的有意差なし。

(3) 18 カ月間発がん性試験(マウス)

ICR マウス(試験動物数不明)を用いた混餌(原体：0、1、10、100、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。

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、100 ppm 以上投与群雄及び 400 ppm 以上投与群雌で肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雄で 10 ppm(1.6 mg/kg 体重/日)、雌で 100 ppm(26.8 mg/kg 体重/日)であると考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2、3、5、6)

表 6 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 ・ 肝の異常着色及び腫大 ・ 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 ・ 肝の異常着色及び腫大 ・ 脾絶対及び比重量減少 ・ 腎絶対及び比重量増加 ・ 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"> ・ 肝絶対及び比重量増加 ・ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞肥大、アミロイド沈着 	100 ppm 以下
10 ppm 以下	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)

SD ラット(試験動物数不明)を用いた混餌(原体：0、10、100 及び 1,000 ppm)投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

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 ppm 投与群雄で小葉中心性肝細胞空胞化、肝絶対及び比重量増加、肝変色及び肝腫大、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、肝細胞変性/壊死、肝絶対及び比重量増加が認められた。以上のことから、本試験の無毒性量は雄で 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、3、5、6)

(2) 発生毒性試験(ラット)

SD ラット(一群雌 25 匹)を用いた強制経口(原体:0、10、100 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施された。

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骨化遅延及び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かった。(参照 2、3、5、6)

(3) 発生毒性試験(ウサギ)

NZW ウサギ(一群雌 16~20 匹)を用いた強制経口(原体:0、10、75 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実施された。

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ったことから、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、5、6)

1.3. 遺伝毒性試験

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(UDS)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 7 に示されている通り、全て陰性であったことから、チアゾピルには遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、3、5)

表 7 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/プレート*(+/-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)	~1,000 µg/mL*	陰性
	UDS 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

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)。

1.4. その他の試験

(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

ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11.(2)]で認められた甲状腺ろ

胞細胞腺腫及び嚢胞状胞細胞腺腫の発生機序を解明するために、3種の追加試験が実施された。

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。

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、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43~76%)が認められた。さらに、肝臓及び甲状腺重量の増加、甲状腺胞細胞肥大/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、 T_3 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を示唆するものであった。

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)を投与して試験が実施された。

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。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/日投与群では T_4 UDPGTの増加(117~376%)、150 mg/kg 体重/日投与群では血清中 T_3 、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た。肝臓重量の増加に基づき、本試験の無毒性量は5 mg/kg 体重/日と考えられた。

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がSDラットへの56日間混餌(原体:0及び150 mg/kg 体重/日)投与により実施された。

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。

以上の結果から、グルクロン酸抱合、 T_4 及び T_3 の脱ヨウ素、血液からの T_4 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、3、5、6)

III. 食品健康影響評価

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した。

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、体内残留は僅かであった。チアゾピルの主要代謝経路は、チアゾール環、イソブチル基及びピリジン環の酸化であった。

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は硫黄原子の酸化、チアゾール環の開環、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った。

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腺腫の発生頻度が増加したが、メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、これらの発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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、農産物中の暴露評価対象物質をチアゾピル(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 8 に示されている。

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ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 0.72 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 0.0072 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

ADI	0.0072 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)	0.72 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 8 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	食品安全委員会 農薬専門調査会
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：肝絶対及び比重 増加	雄：6.6 雌：8.0 雌雄：肝絶対及び比重 増加等
	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：肝細胞肥大及び 空胞化 (甲状腺ろ胞細胞腺腫及 び嚢胞状ろ胞細胞腺腫 の増加)	雄：4.4 雌：5.6 雌雄：肝細胞肥大及び 空胞化等 (甲状腺ろ胞細胞腺腫及 び嚢胞状ろ胞細胞腺腫 の増加)
	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)	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・胎児：100 母動物：体重増加抑制 等 胎児：頸肋発生増加等 (催奇形性は認められ ない)	母動物・胎児：100 母動物：体重増加抑制 等 胎児：胸骨骨化遅延等 (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：肝細胞肥大等 (発がん性は認められ ない)	雄：1.6 雌：26.8 雌雄：肝細胞肥大等 (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)	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：0,0.31,3.14,31.9,166 雌：0,0.34,3.29,34.4,162	雄：0.2 雌：0.3 雄：ALT 増加 雌：体重増加抑制	雄：3.14 雌：3.29 雌雄：ALP 増加等
	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	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	NOAEL：0.72 SF：100 ADI：0.0072
ADI(cRfD)設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性 試験	ラット2世代繁殖試験

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

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
#2	monoacid	2-(difluoromethyl)-5-(4,5-dihydro-thiazol-2-yl)-4-isobutyl-6-(trifluoromethyl)nicotinic acid
#3	nitrile ester	methyl 5-cyano-2-(difluoromethyl)-4-isobutyl-6-(trifluoromethyl)nicotinate
#5	thiazole ester	methyl 2-(difluoromethyl)-4-isobutyl-5-(2-thiazolyl)-6-(trifluoromethyl)nicotinate
#6	sulfoxide ester	2-difluoromethyl-4-isobutyl-5-(1-oxo-4,5-dihydrothiazol-2-yl)-6-(trifluoromethyl)nicotinate acid methyl ester
#8	sulfone ester	methyl 2-(difluoromethyl)-5-(1,1-dioxido-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)-4-isobutyl-6-(trifluoromethyl)nicotinate
#14	thiazole acid	2-(difluoromethyl)-4-isobutyl-5-(1,3-thiazol-2-yl)-6-(trifluoromethyl)nicotinic acid
#15	glycine amide ether	<i>N</i> -{[6-(difluoromethyl)-4-isobutyl-5-(methoxycarbonyl)-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]carbonyl}glycine
#16	glycine amide acid	5-(carboxymethylcarbamoyl)-2-difluoromethyl-4-isobutyl-6-trifluoromethylnicotinic acid
#22		methyl 2-(difluoromethyl)-5-(5-hydroxy-4,5-dihydro-1,3-thiazol-2-yl)-4-isobutyl-6-(trifluoromethyl)nicotinate
#23	sulfate ester	methyl 2-(difluoromethyl)-4-isobutyl-5-({[2-(sulfoxy)ethyl]amino}carbonothioyl)-6-(trifluoromethyl)nicotinate
#24	glycine thioamide ester	<i>N</i> -{[6-(difluoromethyl)-4-isobutyl-5-(methoxycarbonyl)-2-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl]carbonothioyl}glycine
#25	aldehyde ester	methyl 2-(difluoromethyl)-5-formyl-4-isobutyl-6-(trifluoromethyl)nicotinate
#26	unsaturated nitrile acid	5-cyano-2-(difluoromethyl)-4-isobutyl-6-(trifluoromethyl)nicotinic acid
#27		8-(difluoromethyl)-6-hydroxy-3,3-dimethyl-1-oxo-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -pyrano[3,4- <i>c</i>]pyridine-5-carbonitrile
#28		3-(difluoromethyl)-6,6-dimethyl-8-oxo-1-(trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-2,7-naphthyridine-4-carboxylic acid
#29	nitrile acid ester	3-[3-cyano-6-(difluoromethyl)-5-(methoxycarbonyl)-2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl]-2-methylpropanoic acid

<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)]
BUN	血液尿素窒素
Chol	コレステロール
Cre	クレアチニン
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)]
Glob	グロブリン
Hb	ヘモグロビン(血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
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
WBC	白血球数

< 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 US EPA : HED Risk Assessment for Use of New Chemical Thiazopyr (129100) in/on the RACs, orange and grapefruit (Petition No. 3F4187; 707-ELN, 707-ELR) (1997)
- 3 US EPA : Federal Register/Vol. 62, No. 43/Wednesday, March 5, 1997/Rules and Regulations (1997)
- 4 US EPA : Request for a Metabolism Review of Thiazopyr (MON-13200) and Determination of Residue(s) to be Regulated (1995)
- 5 US EPA : Pesticide Fact Sheet (1997)
- 6 US EPA : Thiazopyr : HIARC Briefing Packages (1993)
- 7 食品健康影響評価について
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/dai193kai-siryou1-1.pdf>)
- 8 第 193 回食品安全委員会
(URL ; <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai193/dai193kai-siryou1-4.pdf>)
- 9 第 13 回農薬専門調査会確認評価第一部会
(URL ; http://www.fsc.go.jp/osirase/nouyaku_annai_kakunin3_11.html)
- 10 第 40 回農薬専門調査会幹事会
(URL; http://www.fsc.go.jp/osirase/nouyaku_annai_kanjikai_40.html)