厚生労働省発生食1026第3号
令 和 2 年 10 月 26 日

薬事・食品衛生審議会
会長　橋田　　充　殿

厚生労働大臣　　田村　憲久

諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13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

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品オクスフェンダゾール、フェバンテル及びフェンベンダゾール
動物用医薬品ゲンチアナバイオレット
農薬エタボキサム
農薬シフルメトフェン
農薬チオキサザフェン
農薬フェンブコナゾール
農薬プロクロラズ

以上

令和２年 11 月 12 日

薬事・食品衛生審議会
　食品衛生分科会長　村田　勝敬　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　穐山　浩

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

　令和２年 10 月 26 日付け厚生労働省発生食 1026 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 13 条第１項の規定に基づくチオキサザフェンに係る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。

チオキサザフェン

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、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：チオキサザフェン[Tioxazafen (ISO)]

（２）用　途：殺線虫剤

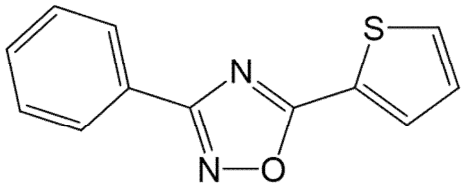
オキサジアゾール環を有する殺線虫剤である。ミトコンドリアリボソームのL3サブユニットの線虫に特異的な挿入部位との相互作用を介して、リボソームでの蛋白質合成をかく乱することにより、殺線虫作用を示すと考えられている。

（３）化学名及びCAS番号

3-Phenyl-5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-oxadiazole (IUPAC)

1,2,4-Oxadiazole, 3-phenyl-5-(2-thienyl)-　(CAS：No. 330459-31-9)

（４）構造式及び物性



分 子 式	$C_{12}H_8N_2OS$
分 子 量	228.27
水溶解度	1.24×10^{-3} g/L (20℃)
分配係数	$\log_{10}Pow = 4.13 \pm 0.15$ (20℃)

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方法は以下のとおり。

とうもろこし、大豆等に係る残留基準の設定についてインポートトレランス申請がなされている。

（１）海外での使用方法

① 45.9%チオキサザフェンフロアブル（米国）

作物名	適用	1回当たりの使用量	チオキサザフェンの総使用量	使用時期	使用方法
とうもろこし	土壌線虫	0.5～1.0 mg ai/seed	0.089 lb ai/acre/year (100 g ai/ha/year)	播種前	種子塗抹処理
だいず		0.25～0.5 mg ai/seed	0.28 lb ai/acre/year (313 g ai/ha/year)		
綿実		0.5～1.0 mg ai/acre	0.19 lb ai/acre/year (213 g ai/ha/year)		

ai: active ingredient（有効成分）

lb: ポンド（1 lb = 0.45359237 kg）

acre: エーカー（1 acre = 約 4,047 ㎡）

３．体内運命試験（代謝試験）

（１）植物体内運命試験

植物体内運命試験が、とうもろこし、大豆及び綿で実施されており、可食部で10%TRR[注)] 以上認められた代謝物は、代謝物TX2であった。

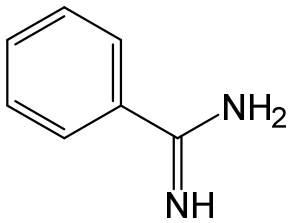
注）%TRR：総放射性残留物（TRR：Total Radioactive Residues）濃度に対する比率

（２）畜産動物を用いた体内運命試験

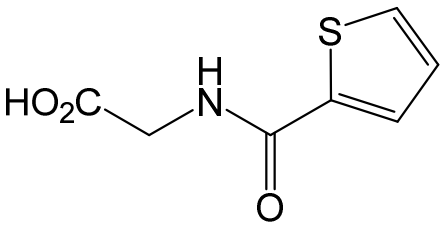
畜産動物を用いた体内運命試験が、泌乳山羊及び産卵鶏で実施されており、可食部で 10%TRR以上認められた代謝物は、代謝物TX2、代謝物TX22、代謝物TX27、代謝物TX37、代謝物TX38 及び代謝物TX39 であった。

【代謝物略称一覧】

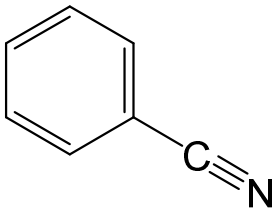
略称	化学名
TX2	ベンズアミジン
TX22	*N*-(2-チエニルカルボニル)グリシン
TX27	ベンズアミド
TX37	ベンゾニトリル
TX38	ヒドロキシチオキサザフェンのグルクロン酸抱合体（構造未決定）
TX39	ヒドロキシチオキサザフェンの硫酸抱合体（構造未決定）



代謝物TX2



代謝物TX22



代謝物TX37

注）残留試験の分析対象、残留の規制対象及び暴露評価対象となっている代謝物について構造式を明記した。

４．作物残留試験

（１）分析の概要

【海外】

① 分析対象物質

・チオキサザフェン

・代謝物TX2

② 分析法の概要

i） チオキサザフェン

試料から安定同位体標識チオキサザフェンを添加したアセトニトリル・水（13：7）混液で抽出し、トルエンに転溶した後、ガスクロマトグラフ・タンデム型質量分析計（GC-MS/MS）で定量する。

または、試料から安定同位体標識チオキサザフェンを添加したトルエンで抽出し、GC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.0025 mg/kg

ⅱ）代謝物TX2

試料から安定同位体標識代謝物TX2を添加したアセトニトリル・水（1：1）混液で抽出し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。

なお代謝物TX2の分析値は、換算係数1.90を用いてチオキサザフェン濃度に換算した値として示した。

定量限界：0.0025 mg/kg （チオキサザフェン換算濃度）

（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。

５．畜産物における推定残留濃度

本剤については、飼料として給与した作物を通じ家畜の筋肉等への移行が想定されることから、飼料の最大給与割合等から算出した飼料中の残留農薬濃度と動物飼養試験の結果を用い、以下のとおり畜産物中の推定残留濃度を算出した。

（１）分析の概要

① 分析対象物質

・チオキサザフェン
・代謝物TX2
・代謝物TX22
・代謝物TX37

② 分析法の概要

i）チオキサザフェン

【筋肉、肝臓、腎臓、乳及び卵】

試料から安定同位体標識チオキサザフェンを添加したアセトニトリル・水（4：1）混液（乳についてはアセトニトリル）で抽出し、トルエンに転溶した後、GC-MS/MSで定量する。

【脂肪】

試料に安定同位体標識チオキサザフェンを添加し、アセトニトリル及び*n*-ヘキサンをそれぞれ等量添加して抽出し、GC-MS/MSで定量する。

定量限界：0.010 mg/kg

ⅱ）代謝物TX2

【筋肉、肝臓、腎臓、乳及び卵】

試料から安定同位体標識代謝物TX2を添加したアセトニトリル・水（4：1）混液（乳についてはアセトニトリル)で抽出し、LC-MS/MSで定量する。

【脂肪】

試料に安定同位体標識代謝物TX2を添加し、アセトニトリル及び*n*-ヘキサンをそれぞれ等量添加して抽出し、LC-MS/MSで定量する。

なお代謝物TX2の分析値は、換算係数1.90を用いてチオキサザフェン濃度に換算した値として示した。

定量限界：0.010 mg/kg（チオキサザフェン換算濃度）

ⅲ）代謝物TX22

【肝臓、腎臓及び乳】

試料から安定同位体標識代謝物TX22を添加したアセトニトリル・水（4：1)混液(乳についてはアセトニトリル）で抽出し、LC-MS/MSで定量する。

なお、代謝物TX22の分析値は、換算係数1.23を用いてチオキサザフェン濃度に換算した値として示した。

定量限界：肝臓及び乳　0.010 mg/kg（チオキサザフェン換算濃度）
　　腎臓　0.025 mg/kg（チオキサザフェン換算濃度）

ⅳ）代謝物TX37

【脂肪】

試料に安定同位体標識代謝物TX37を添加し、アセトニトリル及び*n*-ヘキサンをそれぞれ等量添加して抽出し、GC-MS/MSで定量する。

なお、代謝物TX37の分析値は、換算係数2.21を用いてチオキサザフェン濃度に換算した値として示した。

定量限界：0.025 mg/kg（チオキサザフェン換算濃度）

（２）家畜残留試験（動物飼養試験）

①　乳牛を用いた残留試験

乳牛(ホルスタイン種、体重457～680 kg、3頭/群)に対して、飼料中濃度として0.12、0.60、3.00及び12.0 ppm に相当する量のチオキサザフェンを含むカプセルを28日間にわたり強制経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に含まれるチオキサザフェン、代謝物TX2、代謝物TX22（肝臓、腎臓及び乳のみ）及び代謝物TX37

（脂肪のみ）の濃度をGC-MS/MS又はLC-MS/MSで測定した。結果は表1を参照。

表1. 乳牛の試料中の残留濃度（mg/kg）

		0.12 ppm 投与群	0.60 ppm 投与群	3.00 ppm 投与群	12.0 ppm 投与群
筋肉	チオキサザフェン	－	－	－	<0.010(最大) <0.010(平均)
	代謝物TX2	<0.010(最大) <0.010(平均)	<0.010(最大) <0.010(平均)	0.0141(最大) 0.0118(平均)	0.0410(最大) 0.0329(平均)
	合計[注1)]	<0.020(最大) <0.020(平均)	<0.020(最大) <0.020(平均)	0.0241(最大) 0.0218(平均)	0.0510(最大) 0.0429(平均)
脂肪（腎臓周囲脂肪）	チオキサザフェン	－	－	－	<0.010（最大） <0.010（平均）
	代謝物TX2	<0.010（最大） <0.010（平均）	0.0114(最大) <0.010（平均）	0.0179(最大) 0.0123(平均)	0.0495(最大) 0.0372(平均)
	代謝物TX37	－	－	－	<0.025（最大） <0.025（平均）
	合計[注1)]	<0.020（最大） <0.020（平均）	0.0214(最大) <0.020(平均)	0.0279(最大) 0.0223(平均)	0.0595(最大) 0.0472(平均)
脂肪（腸間膜脂肪）	チオキサザフェン	－	－	－	<0.010（最大） <0.010（平均）
	代謝物TX2	<0.010（最大） <0.010（平均）	<0.010（最大） <0.010（平均）	<0.010（最大） <0.010（平均）	0.0171(最大) 0.0121(平均)
	代謝物TX37	－	－	－	<0.025（最大） <0.025（平均）
	合計[注1)]	<0.020（最大） <0.020（平均）	<0.020（最大） <0.020（平均）	<0.020（最大） <0.020（平均）	0.0271(最大) 0.0221(平均)
脂肪（皮下脂肪）	チオキサザフェン	－	－	－	<0.010（最大） <0.010（平均）
	代謝物TX2	<0.010（最大） <0.010（平均）	<0.010（最大） <0.010（平均）	<0.010（最大） <0.010（平均）	0.0160(最大) 0.0139(平均)
	代謝物TX37	－	－	－	<0.025（最大） <0.025（平均）
	合計[注1)]	<0.020（最大） <0.020（平均）	<0.020（最大） <0.020（平均）	<0.020（最大） <0.020（平均）	0.0260(最大) 0.0239(平均)

表1. 乳牛の試料中の残留濃度（mg/kg）（つづき）

		0.12 ppm 投与群	0.60 ppm 投与群	3.00 ppm 投与群	12.0 ppm 投与群
肝臓	チオキサザフェン	－	－	－	<0.010（最大） <0.010（平均）
	代謝物TX2	<0.010（最大） <0.010（平均）	0.0185(最大) 0.0143(平均)	0.0541(最大) 0.0473(平均)	0.1630(最大) 0.1310(平均)
	代謝物TX22	－	－	－	<0.010（最大） <0.010（平均）
	合計[注1)]	<0.020（最大） <0.020（平均）	0.0285(最大) 0.0243(平均)	0.0641(最大) 0.0573(平均)	0.1730(最大) 0.1410(平均)
腎臓	チオキサザフェン	－	－	－	<0.010（最大） <0.010（平均）
	代謝物TX2	<0.010（最大） <0.010（平均）	0.0177(最大) 0.0150(平均)	0.0688(最大) 0.0650(平均)	0.1940(最大) 0.1740(平均)
	代謝物TX22	<0.025（最大） <0.025（平均）	<0.025（最大） <0.025（平均）	0.0484(最大) 0.0451(平均s)	0.1170(最大) 0.1060(平均)
	合計[注1)]	<0.020（最大） <0.020（平均）	0.0277(最大) 0.025（平均）	0.0788(最大) 0.0750(平均)	0.2040(最大) 0.1840(平均)
乳[注2)]	チオキサザフェン	－	－	－	<0.010（平均）
	代謝物TX2	<0.010（平均）	<0.010（平均）	0.0234(平均)	0.0676(平均)
	代謝物TX22	－	－	<0.010（平均）	0.0146(平均)
	合計[注1)]	<0.020（平均）	<0.020（平均）	0.0334(平均)	0.0776(平均)

定量限界:チオキサザフェン及び代謝物TX2 0.010 mg/kg、代謝物TX22 0.010 mg/kg（肝臓）、0.025 mg/kg（腎臓）、0.010 mg/kg（乳）、代謝物TX37 0.025 mg/kg（脂肪）

－：分析せず

注1）暴露評価対象のチオキサザフェン及び代謝物TX2をチオキサザフェンに換算した濃度の合計濃度で示した。分析を行っていない欄は定量限界値を用いて合計した。

注2）投与期間中、採取した乳中の濃度を１頭ずつ別々に算出し、その平均値を求めた。

上記の結果に関連して、JMPRは、乳牛及び肉牛のMDB[注3)] をそれぞれ0.092及び0.19 ppm、STMR dietary burden[注4)] をそれぞれ0.041及び0.077 ppm と評価している。

注3）最大飼料由来負荷(Maximum Dietary Burden：MDB）：飼料として用いられる全ての飼料品目に農薬が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濃度。飼料中濃度として表示される。

注4）平均的飼料由来負荷(STMR dietary Burden 又は mean dietary burden)：飼料として用いられる全ての飼料品目に農薬が平均的に残留していると仮定した場合に（作物残留試験から得られた残留濃度の中央値を試算に用いる)、飼料の摂取によって畜産動物が暴露されうる最大濃度。飼料中濃度として表示される。

② 産卵鶏を用いた残留試験

産卵鶏（白色レグホン種、12 羽/1 群、79.1 ppm投与群のみ 24 羽）に対して、飼料中濃度(実測)として 0.81、4.0、20.8 及び 79.1 ppm のチオキサザフェンを含むカプセルを 28 日間経口投与し、筋肉、脂肪、肝臓及び卵におけるチオキサザフェン、代謝物TX2 及び代謝物TX37（脂肪のみ）の濃度を測定した。結果は表 2 を参照。

表 2．産卵鶏の試料中の残留濃度（mg/kg）

		0.81 ppm 投与群	4.0 ppm 投与群	20.8 ppm 投与群	79.1 ppm 投与群
筋肉	チオキサザフェン	－	－	－	<0.010（最大) <0.010（平均)
	代謝物TX2	<0.010(最大) <0.010(平均)	<0.010（最大) <0.010（平均)	<0.010（最大) <0.010（平均)	0.0177(最大) 0.0176(平均)
	合計[注1)]	<0.020(最大) <0.020(平均)	<0.020（最大) <0.020（平均)	<0.020（最大) <0.020（平均)	0.0277(最大) 0.0276(平均)
脂肪	チオキサザフェン	<0.010(最大) <0.010(平均)	0.0106(最大) <0.010（平均)	0.0519(最大) 0.0442(平均)	0.3620(最大) 0.3250(平均)
	代謝物TX2	－	－	－	<0.010（最大) <0.010（平均)
	代謝物TX37	<0.025(最大) <0.025(平均)	<0.025（最大) <0.025（平均)	<0.025(最大) <0.025(平均)	0.0645(最大) 0.0566(平均)
	合計[注1)]	<0.020(最大) <0.020(平均)	0.0206(最大) <0.020（平均)	0.0619(最大) 0.0542(平均)	0.3720(最大) 0.3350(平均)

表 2. 産卵鶏の試料中の残留濃度（mg/kg）（つづき）

		0.81 ppm 投与群	4.0 ppm 投与群	20.8 ppm 投与群	79.1 ppm 投与群
肝臓	チオキサザフェン	<0.010(最大) <0.010(平均)	<0.010(最大) <0.010(平均)	<0.010(最大) <0.010(平均)	<0.010(最大) <0.010(平均)
	代謝物TX2	<0.010(最大) <0.010(平均)	0.0135(最大) <0.010(平均)	0.0714(最大) <0.010(平均)	0.8070(最大) 0.2130(平均)
	合計注1)	<0.020(最大) <0.020(平均)	0.0235(最大) <0.020(平均)	0.0814(最大) <0.020(平均)	0.8170(最大) 0.2230(平均)
卵*,注2)	チオキサザフェン	－	－	<0.010(最大) <0.010(平均)	0.0239(最大) 0.0120(平均)
	代謝物TX2	－	<0.010(最大) <0.010(平均)	0.0111(最大) <0.010(平均)	0.0273(最大) 0.0162(平均)
	合計注1)	<0.020(最大) <0.020(平均)	<0.020(最大) <0.020(平均)	0.0211(最大) <0.020(平均)	0.0512(最大) 0.0282(平均)

＊　1～28日の値

定量限界:チオキサザフェン及び代謝物TX2 0.010 mg/kg、代謝物TX37 0.025 mg/kg（脂肪）

注1）暴露評価対象のチオキサザフェン及び代謝物TX2をチオキサザフェンに換算した濃度の合計濃度で示した。分析を行っていない欄は定量限界値を用いて合計した。

注2）表中の卵20.8 ppm 群については3亜群（1亜群4羽）の平均値を求めた。79.1 ppm 群については6亜群の平均値を求めた。

－：分析せず

上記の結果に関連して、JMPRでは産卵鶏のMDBを 0.027 ppm、STMR dietary burdenを 0.015 ppm と評価している。

（３）推定残留濃度

牛及び鶏について、MDB又はSTMR dietary burden 及び家畜残留試験結果から、畜産物中の推定残留濃度を算出した。結果は表3-1及び3-2を参照。推定残留濃度はチオキサザフェン及び代謝物TX2をチオキサザフェンに換算した濃度の合計濃度で示した。

表3-1. 畜産物中推定残留濃度：牛(mg/kg)

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	乳
乳牛	<0.020 (<0.020)	<0.020 (<0.020)	<0.020 (<0.020)	<0.020 (<0.020)	<0.020 (<0.020)
肉牛	<0.020 (<0.020)	0.0203 (<0.020)	0.0213 (<0.020)	0.0211 (<0.020)	

上段：最大残留濃度　　下段括弧内：平均的な残留濃度

表3-2. 畜産物中の推定残留濃度：鶏(mg/kg)

	筋肉	脂肪	肝臓	卵
産卵鶏	<0.020 (<0.020)	<0.020 (<0.020)	<0.020 (<0.020)	<0.020 (<0.020)
肉用鶏	<0.020 (<0.020)	<0.020 (<0.020)	<0.020 (<0.020)	

上段：最大残留濃度　　下段括弧内：平均的な残留濃度

６．ADI及びARfDの評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたチオキサザフェンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

（１）ADI

無毒性量：5 mg/kg 体重/day

(ADI 設定根拠資料①）2世代繁殖試験

(動物種)　　雄ラット

(投与方法)　混餌

(期間)　　260日

(ADI 設定根拠資料②）発生毒性試験

(動物種)　　ウサギ

(投与方法)　強制経口投与

(期間)　　妊娠7～28日

安全係数：100

ADI：0.05 mg/kg 体重/day

マウスを用いた78週間発がん性試験において、雄で肝細胞癌、雌で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、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。

（２）ARfD

最小毒性量：250 mg/kg 体重

(ARfD設定根拠資料①）急性神経毒性試験

(動物種)　　ラット

(投与方法)　　強制経口

（投与期間）　　単回
安全係数：500　（最小毒性量を用いたことによる追加係数5を使用）

無毒性量：50 mg/kg 体重
（ARfD設定根拠資料②）発生毒性試験
（動物種）　　ラット
（投与方法）　　強制経口
（投与期間）　　妊娠6～19日
安全係数：100
ARfD：0.5 mg/kg 体重

（参考）
食品安全委員会の評価によるとチオサザフェンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である50 mg/kg 体重/日であり、これを根拠とした場合、急性参照用量（ARfD）は安全係数100で除した0.5 mg/kg 体重と算出される。一方、ラットを用いた急性神経毒性試験の雌雄において無毒性量を設定できず、最小毒性量は250 mg/kg 体重であった。最小毒性量で認められた所見の程度及び発生頻度から、追加の安全係数を5として安全係数500で除したARfDはラットを用いた発生毒性試験と同じ0.5 mg/kg 体重と算出された。これらのことから、ラットを用いた急性神経毒性試験及び発生毒性試験を根拠として、0.5 mg/kg 体重をARfDと設定した。

７．諸外国における状況

JMPRにおける毒性評価が行われ、2018年にADI及びARfDが設定されている。国際基準はとうもろこし、大豆等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国においてとうもろこし、大豆等に基準値が設定されている。またカナダにおいてとうもろこし、大豆等に基準値が設定されている。

８．基準値案

（１）残留の規制対象

チオキサザフェン及び代謝物TX2とする。

植物代謝試験の結果、可食部で10%TRRを超える代謝物としてチオキサザフェンよりも高い濃度の代謝物TX2が認められた。

また、家畜代謝試験の結果、10%TRRを超える代謝物として代謝物TX2、代謝物TX22、代謝物TX27、代謝物TX37、代謝物TX38及び代謝物TX39が認められたが、家畜残留試験においてTX22及びTX37は一部を除き定量限界未満であり、代謝物TX27、代謝物TX38及び代謝物TX39はいずれも10%TRRを超えるのは一部の臓器等に限られている。

以上のこと及びJMPRが規制対象をチオキザサフェン及び代謝物TX2としていることから、残留の規制対象はチオキザサフェン及び代謝物TX2とする。

（２）基準値案

別紙2のとおりである。

（３）暴露評価対象

チオキサザフェン及び代謝物TX2とする。

植物代謝試験の結果、可食部で10%TRRを超える代謝物としてチオキサザフェンよりも高い濃度の代謝物TX2が認められた。

また、家畜代謝試験の結果、10%TRRを超える代謝物として代謝物TX2、代謝物TX22、代謝物TX27、代謝物TX37、代謝物TX38及び代謝物TX39が認められたが、家畜残留試験においてTX22及びTX37は一部を除き定量限界未満であり、代謝物TX27、代謝物TX38及び代謝物TX39はいずれも家畜代謝試験とMDBから推定される残留濃度が0.01 mg/kg未満である。

以上のことから、暴露評価対象はチオキザサフェン及び代謝物TX2とする。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をチオキサザフェン及び代謝物TX2 としている。

（４）暴露評価

① 長期暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量の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を参照。

	TMDI／ADI(%)注)
国民全体(1歳以上)	0.4
幼小児(1～6歳)	1.2
妊婦	0.4
高齢者(65歳以上)	0.3

注）各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

＜参考＞

	EDI／ADI(%)注)
国民全体(1歳以上)	0.2
幼小児(1～6歳)	0.5
妊婦	0.2
高齢者(65歳以上)	0.1

注）各食品の平均摂取量は、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量

② 短期暴露評価

各食品の短期推定摂取量(ESTI）を算出したところ、国民全体(1歳以上）及び幼小児(1～6歳）のそれぞれにおける摂取量は急性参照用量(ARfD）を超えていない注)。詳細な暴露評価は別紙4-1及び4-2を参照。

注）基準値案、作物残留試験における最高残留濃度(HR）又は中央値(STMR）を用い、平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査及び平成22年度の厚生労働科学研究の結果に基づきESTIを算出した。

（別紙1）

チオキサザフェンの作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件					各化合物の残留濃度の合計[注1)] (mg/kg)	各化合物の残留濃度（mg/kg）[注2)] 【チオキサザフェン／代謝物TX2】
		剤型	使用量・使用方法	回数	使用時期	播種後日数		
とうもろこし	22	47.3%フロアブル	0.53 mg ai/seed 0.039 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種81日前	129	圃場A:<0.005	圃場A:<0.0025/<0.0025
			1.02 mg ai/seed 0.076 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場A:<0.005	圃場A:<0.0025/<0.0025
			2.10 mg ai/seed *0.156 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場A:<0.005	圃場A:<0.0025/<0.0025（#）
			0.53 mg ai/seed 0.032 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種36日前	134	圃場B:<0.005	圃場B:<0.0025/<0.0025
			1.04 mg ai/seed 0.068 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場B:<0.005	圃場B:<0.0025/<0.0025
			2.14 mg ai/seed *0.132 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場B:<0.005	圃場B:<0.0025/<0.0025（#）
			0.51 mg ai/seed 0.036 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種73日前	138	圃場C:<0.005	圃場C:<0.0025/<0.0025
			1.03 mg ai/seed 0.072 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場C:<0.005	圃場C:<0.0025/<0.0025
			2.05 mg ai/seed *0.143 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場C:<0.005	圃場C:<0.0025/<0.0025（#）
			0.53 mg ai/seed 0.037 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種55日前	149	圃場D:<0.005	圃場D:<0.0025/<0.0025
			1.02 mg ai/seed 0.071 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場D:<0.005	圃場D:<0.0025/<0.0025
			2.10 mg ai/seed *0.151 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場D:<0.005	圃場D:<0.0025/<0.0025（#）
			0.54 mg ai/seed 0.039 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種77日前	154	圃場E:<0.005	圃場E:<0.0025/<0.0025
			1.07 mg ai/seed 0.077 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場E:<0.005	圃場E:<0.0025/<0.0025
			2.26 mg ai/seed *0.164 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場E:<0.005	圃場E:<0.0025/<0.0025（#）
			0.54 mg ai/seed 0.044 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種100日前	144	圃場F:<0.005	圃場F:<0.0025/<0.0025
			1.07 mg ai/seed 0.087 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場F:<0.005	圃場F:<0.0025/<0.0025
			2.26 mg ai/seed *0.184 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場F:<0.005	圃場F:<0.0025/<0.0025（#）
			0.53 mg ai/seed 0.040 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種58日前	154	圃場G:<0.005	圃場G:<0.0025/<0.0025
			1.04 mg ai/seed 0.079 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場G:<0.005	圃場G:<0.0025/<0.0025
			2.14 mg ai/seed *0.162 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場G:<0.005	圃場G:<0.0025/<0.0025（#）
			0.53 mg ai/seed 0.040 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種58日前	154	圃場H:<0.005	圃場H:<0.0025/<0.0025

（別紙1）

チオキサザフェンの作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件					各化合物の残留濃度の合計[注1)] (mg/kg)	各化合物の残留濃度（mg/kg）[注2)] 【チオキサザフェン／代謝物TX2】
		剤型	使用量・使用方法	回数	使用時期	播種後日数		
とうもろこし	22	47.3%フロアブル	1.04 mg ai/seed 0.079 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種58日前	154	圃場H:<0.005	圃場H:<0.0025/<0.0025
			2.14 mg ai/seed *0.162 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場H:<0.005	圃場H:<0.0025/<0.0025 (#)
			0.53 mg ai/seed 0.040 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種57日前	146	圃場I:<0.005	圃場I:<0.0025/<0.0025
			1.04 mg ai/seed 0.079 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場I:<0.005	圃場I:<0.0025/<0.0025
			2.14 mg ai/seed *0.163 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1		139、 146、153、 160	圃場I:<0.005	圃場I:<0.0025/<0.0025 (#)
			0.53 mg ai/seed 0.040 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種44日前	153	圃場J:<0.005	圃場J:<0.0025/<0.0025
			1.04 mg ai/seed 0.079 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場J:<0.005	圃場J:<0.0025/<0.0025
			2.14 mg ai/seed *0.162 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場J:<0.005	圃場J:<0.0025/<0.0025 (#)
			0.53 mg ai/seed 0.040 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種58日前	154	圃場K:<0.005	圃場K:<0.0025/<0.0025
			1.04 mg ai/seed 0.079 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場K:<0.005	圃場K:<0.0025/<0.0025
			2.14 mg ai/seed *0.162 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場K:<0.005	圃場K:<0.0025/<0.0025 (#)
			0.53 mg ai/seed 0.040 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種74日前	165	圃場L:<0.005	圃場L:<0.0025/<0.0025
			1.04 mg ai/seed 0.079 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場L:<0.005	圃場L:<0.0025/<0.0025
			2.14 mg ai/seed *0.162 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場L:<0.005	圃場L:<0.0025/<0.0025 (#)
			0.53 mg ai/seed 0.036 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種73日前	126	圃場M:<0.005	圃場M:<0.0025/<0.0025
			1.06 mg ai/seed 0.073 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場M:<0.005	圃場M:<0.0025/<0.0025
			2.15 mg ai/seed *0.149 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場M:<0.005	圃場M:<0.0025/<0.0025 (#)
			0.53 mg ai/seed 0.040 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種80日前	128	圃場N:<0.005	圃場N:<0.0025/<0.0025
			1.04 mg ai/seed 0.079 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場N:<0.005	圃場N:<0.0025/<0.0025
			2.14 mg ai/seed *0.162 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場N:<0.005	圃場N:<0.0025/<0.0025 (#)
			0.53 mg ai/seed 0.042 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種58日前	152	圃場O:<0.005	圃場O:<0.0025/<0.0025
			1.06 mg ai/seed 0.087 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場O:<0.005	圃場O:<0.0025/<0.0025

（別紙1）

チオキサザフェンの作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件					各化合物の残留濃度の合計[注1)] (mg/kg)	各化合物の残留濃度（mg/kg）[注2)] 【チオキサザフェン／代謝物TX2】
		剤型	使用量・使用方法	回数	使用時期	播種後日数		
とうもろこし	22	47.3%フロアブル	*2.15 mg ai/seed* *0.181 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1	播種58日前	145、152、159、166	圃場O:<0.005	圃場O:<0.0025/<0.0025（#）
			0.53 mg ai/seed 0.035 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種73日前	152	圃場P:<0.005	圃場P:<0.0025/<0.0025
			1.06 mg ai/seed 0.070 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場P:<0.005	圃場P:<0.0025/<0.0025
			2.15 mg ai/seed *0.145 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場P:<0.005	圃場P:<0.0025/<0.0025（#）
			0.53 mg ai/seed 0.041 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種72日前	134	圃場Q:<0.005	圃場Q:<0.0025/<0.0025
			1.06 mg ai/seed 0.081 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場Q:<0.005	圃場Q:<0.0025/<0.0025
			2.15 mg ai/seed *0.169 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場Q:<0.005	圃場Q:<0.0025/<0.0025（#）
			0.51 mg ai/seed 0.044 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種63日前	154	圃場R:<0.005	圃場R:<0.0025/<0.0025
			1.03 mg ai/seed 0.089 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場R:<0.005	圃場R:<0.0025/<0.0025
			2.05 mg ai/seed *0.177 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場R:<0.005	圃場R:<0.0025/<0.0025（#）
			0.51 mg ai/seed 0.044 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種63日前	154	圃場S:<0.005	圃場S:<0.0025/<0.0025
			1.03 mg ai/seed 0.089 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場S:<0.005	圃場S:<0.0025/<0.0025
			2.05 mg ai/seed *0.177 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場S:<0.005	圃場S:<0.0025/<0.0025（#）
			0.53 mg ai/seed 0.039 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種77日前	150	圃場T:<0.005	圃場T:<0.0025/<0.0025
			1.02 mg ai/seed 0.076 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場T:<0.005	圃場T:<0.0025/<0.0025
			2.10 mg ai/seed *0.155 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場T:<0.005	圃場T:<0.0025/<0.0025（#）
			0.54 mg ai/seed 0.042 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種55日前	118	圃場U:<0.005	圃場U:<0.0025/<0.0025
			1.07 mg ai/seed 0.081 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場U:<0.005	圃場U:<0.0025/<0.0025
			2.26 mg ai/seed *0.173 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場U:<0.005	圃場U:<0.0025/<0.0025（#）
			0.53 mg ai/seed 0.046 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種41日前	113	圃場V:<0.005	圃場V:<0.0025/<0.0025
			1.06 mg ai/seed 0.093 lb ai/acre 種子塗抹処理	1			圃場V:<0.005	圃場V:<0.0025/<0.0025
			2.15 mg ai/seed *0.189 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場V:<0.005	圃場V:<0.0025/<0.0025（#）

（別紙1）

チオキサザフェンの作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件					各化合物の残留濃度の合計[注1)] (mg/kg)	各化合物の残留濃度 (mg/kg) [注2)] 【チオキサザフェン／代謝物TX2】
		剤型	使用量・使用方法	回数	使用時期	播種後日数		
綿実	13	47.3%フロアブル	0.96 mg ai/seed 0.138 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種94日前	178	圃場A:<0.005	圃場A:<0.0025/<0.0025
			2.07 mg ai/seed *0.297 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場A:<0.005	圃場A:<0.0025/<0.0025 (#)
			0.96 mg ai/seed 0.103 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種88日前	162	圃場B:<0.005	圃場B:<0.0025/<0.0025
			2.07 mg ai/seed *0.223 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場B:<0.005	圃場B:<0.0025/<0.0025 (#)
			0.96 mg ai/seed 0.137 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種77日前	152	圃場C:0.005	圃場C:0.0025/<0.0025
			2.07 mg ai/seed *0.294 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場C:<0.005	圃場C:<0.0025/<0.0025 (#)
			0.96 mg ai/seed 0.124 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種69日前	181	圃場D:<0.005	圃場D:<0.0025/<0.0025
			2.07 mg ai/seed *0.267 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場D:<0.005	圃場D:<0.0025/<0.0025 (#)
			0.96 mg ai/seed 0.138 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種75日前	147	圃場E:<0.005	圃場E:<0.0025/<0.0025
			2.07 mg ai/seed *0.268 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場E:<0.005	圃場E:<0.0025/<0.0025 (#)
			0.96 mg ai/seed 0.124 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種25日前	156	圃場F:<0.005	圃場F:<0.0025/<0.0025
			2.07 mg ai/seed *0.267 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場F:<0.005	圃場F:<0.0025/<0.0025 (#)
			0.96 mg ai/seed 0.132 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種21日前	146	圃場G:<0.005	圃場G:<0.0025/<0.0025
			2.07 mg ai/seed *0.284 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場G:<0.005	圃場G:<0.0025/<0.0025 (#)
			0.96 mg ai/seed 0.099 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種82日前	151	圃場H:<0.005	圃場H:<0.0025/<0.0025
			2.07 mg ai/seed *0.213 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1		144	圃場H:<0.005	圃場H:<0.0025/<0.0025 (#)
				1		151	圃場H:<0.005	圃場H:<0.0025/<0.0025 (#)
				1		158	圃場H:<0.005	圃場H:<0.0025/<0.0025 (#)
				1		165	圃場H:<0.005	圃場H:<0.0025/<0.0025 (#)
			0.96 mg ai/seed 0.153 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種66日前	170	圃場I:<0.005	圃場I:<0.0025/<0.0025
			2.07 mg ai/seed *0.330 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1		163	圃場I:<0.005	圃場I:<0.0025/<0.0025 (#)
				1		170	圃場I:<0.005	圃場I:<0.0025/<0.0025 (#)

（別紙1）

チオキサザフェンの作物残留試験一覧表（米国）

農作物	試験圃場数	試験条件					各化合物の残留濃度の合計注1)（mg/kg）	各化合物の残留濃度（mg/kg）注2)【チオキサザフェン／代謝物TX2】
		剤型	使用量・使用方法	回数	使用時期	播種後日数		
綿実	13	47.3%フロアブル	*2.07 mg ai/seed* *0.330 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1	播種66日前	177	圃場I:<0.005	圃場I:<0.0025/<0.0025（#）
				1		184	圃場I:<0.005	圃場I:<0.0025/<0.0025（#）
			0.96 mg ai/seed 0.129 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種82日前	167	圃場J:<0.005	圃場J:<0.0025/<0.0025
			2.07 mg ai/seed *0.278 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場J:<0.005	圃場J:<0.0025/<0.0025（#）
			0.96 mg ai/seed 0.132 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種68日前	183	圃場K:<0.005	圃場K:<0.0025/<0.0025
			2.07 mg ai/seed *0.293 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場K:<0.005	圃場K:<0.0025/<0.0025（#）
			0.96 mg ai/seed 0.142 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種87日前	178	圃場L:<0.005	圃場L:<0.0025/<0.0025
			2.07 mg ai/seed *0.305 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1		179	圃場L:<0.005	圃場L:<0.0025/<0.0025（#）
			0.96 mg ai/seed 0.142 lb ai/acre 種子塗抹処理	1	播種89日前	155	圃場M:<0.005	圃場M:<0.0025/<0.0025
			2.07 mg ai/seed *0.305 lb ai/acre* 種子塗抹処理	1			圃場M:<0.005	圃場M:<0.0025/<0.0025（#）

（#）印で示した作物残留試験成績は、登録又は申請された適用範囲内で行われていないことを示す。また、適用範囲内ではない試験条件を斜体で示した。
注1）チオキサザフェン及び代謝物TX2の合計濃度（チオキサザフェン濃度に換算した値）を示した。（換算係数1.90）
注2）値は2回の分析の平均値。
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。

農薬名　チオキサザフェン

（別紙2）

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	登録有無	参考基準値 国際基準 ppm	参考基準値 外国基準値 ppm		作物残留試験成績等 ppm
とうもろこし	0.02		IT	0.01	0.02	米国	【<0.005 (n=22)(米国)】
大豆	0.04		IT	0.04			
綿実	0.02		IT	0.01	0.02	米国	【<0.005 (n=13)(米国)】
牛の筋肉	0.02			0.02			
豚の筋肉	0.02			0.02			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02			0.02			
牛の脂肪	0.03			0.03			
豚の脂肪	0.03			0.03			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.03			0.03			
牛の肝臓	0.03			0.03			
豚の肝臓	0.03			0.03			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.03			0.03			
牛の腎臓	0.03			0.03			
豚の腎臓	0.03			0.03			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.03			0.03			
牛の食用部分	0.03			0.03			
豚の食用部分	0.03			0.03			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.03			0.03			
乳	0.02			0.02			
鶏の筋肉	0.02			0.02			
その他の家きんの筋肉	0.02			0.02			
鶏の脂肪	0.02			0.02			
その他の家きんの脂肪	0.02			0.02			
鶏の肝臓	0.02			0.02			
その他の家きんの肝臓	0.02			0.02			
鶏の腎臓	0.02			0.02			
その他の家きんの腎臓	0.02			0.02			
鶏の食用部分	0.02			0.02			
その他の家きんの食用部分	0.02			0.02			
鶏の卵	0.02			0.02			
その他の家きんの卵	0.02			0.02			

申請（国内における登録、承認等の申請、ｲﾝﾎﾟｰﾄﾄﾚﾗﾝｽ申請）以外の理由により本基準（暫定基準以外の基準）を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。
「登録有無」の欄に「IT」の記載があるものは、ｲﾝﾎﾟｰﾄﾄﾚﾗﾝｽ申請に基づく基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

（別紙３）

チオキサザフェンの推定摂取量　（単位：μg／人／day）

食品名	基準値案（ppm）	暴露評価に用いた数値（ppm）	国民全体（1歳以上）TMDI	国民全体（1歳以上）EDI	幼小児（1～6歳）TMDI	幼小児（1～6歳）EDI	妊婦 TMDI	妊婦 EDI	高齢者（65歳以上）TMDI	高齢者（65歳以上）EDI
とうもろこし	0.02	0.005	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0
大豆	0.04	0.0125	1.6	0.5	0.8	0.3	1.3	0.4	1.8	0.6
綿実	0.02	0.005	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の肉類	0.03	筋肉　0.01 脂肪　0.01	1.7	0.6	1.3	0.4	1.9	0.6	1.2	0.4
陸棲哺乳類の食用部分（肉類除く）	0.03	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
陸棲哺乳類の乳類	0.02	0.01	5.3	2.6	6.6	3.3	7.3	3.6	4.3	2.2
家きんの肉類	0.02	0.02	0.4	0.4	0.3	0.3	0.5	0.5	0.3	0.3
家きんの卵類	0.02	0	0.8	0.0	0.7	0.0	1.0	0.0	0.8	0.0
計			10.0	4.2	9.9	4.3	12.2	5.2	8.6	3.5
ADI比（%）			0.4	0.2	1.2	0.5	0.4	0.2	0.3	0.1

TMDI：理論最大1日摂取量（Theoretical Maximum Daily Intake）
TMDI試算法：基準値案×各食品の平均摂取量
EDI:推定１日摂取量（Estimated Daily Intake）
EDI試算法：作物残留試験成績の平均値×各食品の平均摂取量
国際基準を参照して基準値案を設定したものについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてEDI試算をした。
「陸棲哺乳類の肉類」については、TMDI計算では、牛・豚・その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉、脂肪の摂取量にその範囲の基準値案で最も高い値を乗じた。また、EDI計算では、畜産物中の平均的な残留農薬濃度を用い、摂取量の筋肉及び脂肪の比率をそれぞれ80%、20%として試算した。

チオキサザフェンの推定摂取量（短期）：国民全体(1歳以上)

食品名 （基準値設定対象）	食品名 （ESTI推定対象）	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)	ESTI （μg/kg 体重/day）	ESTI/ARfD (%)
とうもろこし	スイートコーン	0.02	○ 0.005	0.1	0
大豆	大豆	0.04	○ 0.0125	0.0	0

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：作物残留試験における最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR）を用いて短期摂取量を推計した。

国際基準を参照して基準値案を設定したものについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてESTI試算をした。

チオキサザフェンの推定摂取量（短期）：幼小児(1～6歳)

食品名 (基準値設定対象)	食品名 (ESTI推定対象)	基準値案 (ppm)	評価に用いた数値 (ppm)	ESTI (μg/kg 体重/day)	ESTI/ARfD (%)
とうもろこし	スイートコーン	0.02	○ 0.005	0.1	0
大豆	大豆	0.04	○ 0.0125	0.0	0

ESTI：短期推定摂取量（Estimated Short-Term Intake）

ESTI/ARfD(%)の値は、有効数字1桁（値が100を超える場合は有効数字2桁）とし四捨五入して算出した。

○：最高残留濃度（HR）又は中央値（STMR)を用いて短期摂取量を推計した。

国際基準を参照して基準値案を設定したものについては、JMPRの評価に用いられた残留試験データを用いてESTI試算をした

（参考）

これまでの経緯

平成３１年　２月　１日	インポートトレランス申請(とうもろこし、大豆、綿実)
平成３１年１２月１８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
令和　２年　９月　１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
令和　２年１０月２６日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和　２年１０月２８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］

○穐山	浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井	里枝	埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
井之上	浩一	学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
大山	和俊	一般財団法人残留農薬研究所化学部長
折戸	謙介	学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
魏	民	公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学准教授
佐々木	一昭	国立大学法人東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐野	元彦	国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
瀧本	秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
永山	敏廣	学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
根本	了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村	睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井	俊一	元　一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
吉成	浩一	静岡県公立大学法人静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

（○：部会長）

答申（案）

チオキサザフェン

今回基準値を設定するチオキサザフェンとは、チオキサザフェン及び代謝物TX2【ベンズアミジン】をチオキサザフェンに換算したものの和をいう。

食品名	残留基準値 ppm
とうもろこし	0.02
大豆	0.04
綿実	0.02
牛の筋肉 豚の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物[注1)]の筋肉	0.02 0.02 0.02
牛の脂肪 豚の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.03 0.03 0.03
牛の肝臓 豚の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.03 0.03 0.03
牛の腎臓 豚の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.03 0.03 0.03
牛の食用部分[注2)] 豚の食用部分 その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.03 0.03 0.03
乳	0.02
鶏の筋肉 その他の家きん[注3)]の筋肉	0.02 0.02
鶏の脂肪 その他の家きんの脂肪	0.02 0.02
鶏の肝臓 その他の家きんの肝臓	0.02 0.02
鶏の腎臓 その他の家きんの腎臓	0.02 0.02
鶏の食用部分 その他の家きんの食用部分	0.02 0.02
鶏の卵 その他の家きんの卵	0.02 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。
注3)「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

府　食　第　５８４　号
令和２年９月１日

厚生労働大臣
　加藤　勝信　殿

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋

食品健康影響評価の結果の通知について

令和元年12月18日付け厚生労働省発生食1218第２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オキサザフェ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

チオキサザフェンの許容一日摂取量を0.05 mg/kg体重/日、急性参照用量を0.5 mg/kg体重と設定する。

別　添

農薬評価書

チオキサザフェン

２０２０年９月

食品安全委員会

目　次

頁

○　審議の経緯 4
○　食品安全委員会委員名簿 4
○　食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿 4
○　食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿 5
○　要　約 6

Ⅰ．評価対象農薬の概要 7
　１．用途 7
　２．有効成分の一般名 7
　３．化学名 7
　４．分子式 7
　５．分子量 7
　６．構造式 7
　７．開発の経緯 7

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 8
　１．動物体内運命試験 8
　　（１）ラット 8
　　（２）マウス 16
　　（３）ヤギ 18
　　（４）ニワトリ 20
　２．植物体内運命試験 22
　　（１）だいず 22
　　（２）とうもろこし 23
　　（３）わた 25
　　（４）後作物 26
　３．土壌中運命試験 28
　　（１）好気的土壌中運命試験 28
　　（２）好気的土壌/嫌気的湛水土壌中運命試験 28
　　（３）水/底質系における好気的湛水土壌中運命試験 30
　　（４）水/底質系における嫌気的湛水土壌中運命試験 33
　　（５）土壌表面光分解試験 36
　　（６）土壌吸脱着試験 36
　４．水中運命試験 37
　　（１）加水分解試験 37
　　（２）水中光分解試験（緩衝液） 37

５．土壌残留試験 37
（１）容器内試験 37
（２）ほ場試験 38
６．作物等残留試験 38
（１）作物残留試験 38
（２）後作物残留試験 39
（３）畜産物残留試験 39
７．一般薬理試験 40
８．急性毒性試験 41
（１）急性毒性試験 41
（２）急性神経毒性試験（ラット） 41
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 42
１０．亜急性毒性試験 42
（１）28 日間亜急性毒性試験（マウス） 42
（２）28 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞ 43
（３）90 日間亜急性毒性試験（ラット） 44
（４）90 日間亜急性毒性試験（マウス） 45
（５）90 日間亜急性毒性試験（イヌ） 46
（６）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット） 47
（７）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット） 47
（８）90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット） 48
（９）28 日間亜急性毒性試験（分解物 TX41、ラット） 49
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 50
（１）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 50
（２）78 週間発がん性試験（マウス） 51
１２．生殖発生毒性試験 53
（１）２世代繁殖試験（ラット） 53
（２）発生毒性試験（ラット） 54
（３）発生毒性試験（ウサギ） 55
１３．遺伝毒性試験 56
１４．その他の試験 57
（１）肝腫瘍発生機序検討試験（マウス） 57
（２）28 日間免疫毒性試験（マウス） 66

Ⅲ．食品健康影響評価 67

・別紙１：代謝物/分解物略称 75
・別紙２：検査値等略称 77

・別紙３：作物残留試験成績（海外）..... 79
・別紙４：後作物残留試験成績..... 86
・別紙５：畜産物残留試験成績..... 87
・参照..... 93

＜審議の経緯＞

2019 年　2 月　1 日 インポートトレランス設定の要請（とうもろこし、大豆等）
2019 年 12 月 18 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 1218 第 2 号）、関係書類の接受（参照 1～60）
2019 年 12 月 24 日 第 768 回食品安全委員会（要請事項説明）
2020 年　2 月　5 日 第 87 回農薬専門調査会評価第一部会
2020 年　2 月 26 日 第 88 回農薬専門調査会評価第一部会
2020 年　5 月 29 日 第 2 回農薬第二専門調査会
2020 年　6 月 16 日 第 782 回食品安全委員会（報告）
2020 年　6 月 17 日 から 7 月 16 日まで　国民からの意見・情報の募集
2020 年　8 月 26 日 農薬第二専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2020 年　9 月　1 日 第 788 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＞

（2018 年 7 月 1 日から）

佐藤　洋（委員長）
山本茂貴（委員長代理）
川西　徹
吉田　緑
香西みどり
堀口逸子
吉田　充

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2020 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

西川秋佳（座長）	代田眞理子	本間正充
納屋聖人（座長代理）	清家伸康	松本清司
赤池昭紀	中島美紀	森田　健
浅野　哲	永田　清	與語靖洋
小野　敦	長野嘉介	

・評価第一部会

浅野　哲（座長）	篠原厚子	福井義浩
平塚　明（座長代理）	清家伸康	藤本成明
堀本政夫（座長代理）	豊田武士	森田　健

赤池昭紀	中塚敏夫	吉田　充*
石井雄二		

・評価第二部会

松本清司（座長）	桒形麻樹子	山手丈至
平林容子（座長代理）	中島美紀	山本雅子
義澤克彦（座長代理）	本多一郎	若栗　忍
小澤正吾	増村健一	渡邉栄喜
久野壽也		

・評価第三部会

小野　敦（座長）	佐藤　洋	中山真義
納屋聖人（座長代理）	杉原数美	八田稔久
美谷島克宏（座長代理）	高木篤也	藤井咲子
太田敏博	永田　清	安井　学
腰岡政二		

・評価第四部会

本間正充（座長）	加藤美紀	玉井郁巳
長野嘉介（座長代理）	川口博明	中島裕司
與語靖洋（座長代理）	代田眞理子	西川秋佳
乾　秀之	髙橋祐次	根岸友惠

*：2018 年 6 月 30 日まで

＜食品安全委員会農薬第二専門調査会専門委員名簿＞

（2020 年 4 月 1 日から）

浅野　哲（座長）	篠原厚子	中塚敏夫
平塚　明（座長代理）	清家伸康	野村崇人
赤池昭紀	田中徹也	藤本成明
稲見圭子	豊田武士	森田　健

＜第 87 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿＞

久米利明

＜第 88 回農薬専門調査会評価第一部会専門参考人名簿＞

久米利明

＜第 2 回農薬第二専門調査会専門参考人名簿＞

堀本政夫

要　約

オキサジアゾール環を有する殺線虫剤である「チオキサザフェン」（CAS No. 330459-31-9）について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命（ラット、マウス、ヤギ等）、植物体内運命（だいず、とうもろこし等）、作物等残留、急性神経毒性（ラット）、亜急性毒性（ラット、マウス及びイヌ）、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、免疫毒性（マウス）等である。

各種毒性試験結果から、チオキサザフェン投与による影響は、主に肝臓（重量増加、細胞肥大等）、体重（増加抑制）、副腎（皮質細胞空胞化：ラット）及び大腿骨（骨幹端骨増生：ラット）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で肝細胞癌、雌で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、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、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をチオキサザフェン及び代謝物 TX2 と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験及びウサギを用いた発生毒性試験における 5 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 0.05 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、チオキサザフェンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である 50 mg/kg 体重/日であり、これを根拠とした場合、急性参照用量（ARfD）は安全係数 100 で除した 0.5 mg/kg 体重と算出される。一方、ラットを用いた急性神経毒性試験の雌雄において無毒性量が設定できず、最小毒性量は 250 mg/kg 体重であった。最小毒性量で認められた所見の程度及び発生頻度から、仮に追加の安全係数を 5 と設定しても ARfD はラットを用いた発生毒性試験と同じ 0.5 mg/kg 体重と算出され、安全性は担保されるものと考えられる。これらのことから、ラットを用いた急性神経毒性試験及び発生毒性試験を根拠として、0.5 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬の概要

１．用途

殺線虫剤

２．有効成分の一般名

和名：チオキサザフェン

英名：tioxazafen

３．化学名

IUPAC

和名：3-フェニル-5-チオフェン-2-イル-1,2,4-オキサジアゾール

英名：3-phenyl-5-thiophen-2-yl-1,2,4-oxadiazole

CAS (No. 330459-31-9)

和名：3-フェニル-5-(2-チエニル)-1,2,4-オキサジアゾール

英名：3-phenyl-5-(2-thienyl)-1,2,4-oxadiazole

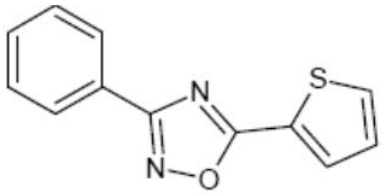
４．分子式

$C_{12}H_8N_2OS$

５．分子量

228.27

６．構造式



７．開発の経緯

チオキサザフェンは、モンサント社により開発されたオキサジアゾール環を有する殺線虫剤であり、ミトコンドリアリボソームの L3 サブユニットとの相互作用を介してタンパク質合成を阻害することにより、殺線虫活性を示すと考えられている。

国内では農薬登録されていない。海外では、米国及びカナダにおいて登録されている。

今回、インポートトレランス設定（とうもろこし、大豆等）の要請がなされている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

各種運命試験［Ⅱ．１～５］は、チオキサザフェンのフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したもの（以下「[phe-^{14}C]チオキサザフェン」という。）及びチオフェン環の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[thi-^{14}C]チオキサザフェン」という。）を用いて実施された[1]。放射能濃度及び代謝物濃度は、特に断りがない場合は比放射能（質量放射能）からチオキサザフェンの濃度（mg/kg 又はμg/g）に換算した値として示した。

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

①　吸収

a.　血中濃度推移

SD ラット（一群雄 4 匹）に[phe-^{14}C]チオキサザフェン又は[thi-^{14}C]チオキサザフェンを 3 mg/kg 体重（以下［１.（１）］において「低用量」という。）若しくは 100 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低用量で単回静脈内投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 1 に示されている。

単回経口投与後の血漿中放射能濃度に標識体による顕著な差は認められず、低用量投与群では投与 2 時間後に、高用量投与群では投与 4 時間後に C_{max} に達した。$T_{1/2}$ は、低用量投与群では 44.2～46.8 時間、高用量投与群では 37.9～41.7 時間であった。

経口及び静脈内投与群の結果から、低用量単回経口投与後の絶対的バイオアベイラビリティは、[phe-^{14}C]チオキサザフェン投与群では 57.5%、[thi-^{14}C]チオキサザフェン投与群では 72.7%と算出された。（参照 2、3）

---

[1] ラット及びマウスを用いた動物体内運命試験［１.（１）及び（２）］、植物体内運命試験［２.］、土壌表面光分解試験［３.（５）］及び水中光分解試験［４.（２）］においては、オキサジアゾール環の 3 位の炭素を ^{13}C で標識した[phe-^{14}C]チオキサザフェン及びオキサジアゾール環の 5 位の炭素を ^{13}C で標識した[thi-^{14}C]チオキサザフェンが用いられた。

表１　血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体	[phe-^{14}C]チオキサザフェン			[thi-^{14}C]チオキサザフェン		
投与方法	単回経口		単回静脈内	単回経口		単回静脈内
投与量(mg/kg 体重)	3	100	3	3	100	3
T_{max}(hr)	2	4	NA	2	4	NA
C_{max}(μg/g)	0.541	25.2	1.98[a]	0.800	23.2	2.41[a]
$T_{1/2}$(hr)	44.2	41.7	34.3	46.8	37.9	35.4
AUC_{inf}(hr・μg/g)	8.40	587	14.6	12.4	543	17.1

注）[phe-^{14}C]チオキサザフェン投与群では、高用量単回経口投与群の C_{max} 及び AUC_{inf} について低用量単回経口投与群に対して用量比以上の増加が認められたが、被験物質の投与シリンジへの付着により実投与量が設定用量より少なかった可能性が考えられた。
NA：該当なし
AUC_{inf}：投与から無限大時間までの AUC
[a]：投与直後の推定濃度

b.　吸収率

胆汁中排泄試験［１.（１）④b.］における胆汁、尿及びケージ洗浄液中放射能の合計から、投与後 48 時間の吸収率は、[phe-^{14}C]チオキサザフェン投与群では少なくとも 81.5%、[thi-^{14}C]チオキサザフェン投与群では少なくとも 78.3%と算出された[2]。

②　分布

a.　分布試験[3]

SD ラット（一群雄 4 匹、低用量単回経口投与群のみ雌雄各 4 匹）に、[phe-^{14}C]チオキサザフェン若しくは[thi-^{14}C]チオキサザフェンを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で静脈内投与して、体内分布試験が実施された。また、非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後、[phe-^{14}C]チオキサザフェン又は[thi-^{14}C]チオキサザフェンを低用量で単回経口投与（以下［１.（１）］において「反復投与」という。）して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 2 に示されている。

いずれの投与群においても残留放射能の分布に顕著な差は認められず、残留放射能濃度は副腎、腎臓、肝臓及び甲状腺で比較的高く認められたが、主要臓器及び組織中放射能の合計は 1.12%TAR 以下であった。（参照 2、3）

---

[2] [thi-^{14}C]チオキサザフェン投与群の吸収率については、胆汁中排泄試験において胆汁、尿及び糞中排泄率の個体差が大きいことから参考資料として記載した。

[3] [phe-^{14}C]チオキサザフェン低用量単回投与群及び[phe-^{14}C]チオキサザフェン反復投与群においては、放射能回収率が低かったことから再試験群が設定されており、本評価書では再試験群の結果を記載した。なお、[phe-^{14}C]チオキサザフェン低用量単回投与群の雌については、再試験群で放射能回収率（組織を除く）が低く全血及び組織中放射能の測定が行われなかったことから、同投与群の体内分布試験の結果のみ、当初設定された投与群の結果を参考資料として記載した。

表２　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与量	投与方法	性別	投与 168 時間後
[phe-^{14}C]チオキサザフェン	3 mg/kg 体重	単回経口	雄	副腎(0.59)、甲状腺(0.23)、腎臓(0.21)、肝臓(0.14)、全血(0.09)、肺(0.06)、精巣(0.06)、心臓(0.05)、脾臓(0.04)、下垂体(0.04)、精巣上体(0.04)、膵臓(0.03)、腸間膜リンパ節(0.03)、脳(0.02)、顎下腺(0.02)、胸腺(0.02)、カーカス[4](0.02)、骨髄(0.01)、筋肉(0.01)、精嚢(0.01)、前立腺(0.01)、血漿(0.01)
			雌[a]	腎臓(0.11)、副腎(0.11)、肝臓(0.06)、全血(0.06)、甲状腺(0.03)、心臓(0.02)、肺(0.02)、腹膜脂肪(0.02)、脾臓(0.02)、膵臓(0.01)、下垂体(0.01)、顎下腺(0.01)、腸間膜リンパ節(0.01)、卵巣(0.01)、皮膚(0.01)、カーカス(0.01)、血漿(0.01)
		単回 静脈内	雄	副腎(0.56)、腎臓(0.14)、甲状腺(0.09)、肝臓(0.08)、肺(0.05)、精巣(0.06)、脾臓(0.04)、精巣上体(0.04)、心臓(0.03)、腹膜脂肪(0.03)、皮膚(0.03)、全血(0.03)、腸間膜リンパ節(0.02)、膵臓(0.02)、下垂体(0.02)、胸腺(0.02)、カーカス(0.02)、骨髄(0.01)、脳(0.01)、精嚢(0.01)、前立腺(0.01)、顎下腺(0.01)、筋肉(0.01)、血漿(0.01)
	3 mg/kg 体重/日	反復経口	雄	副腎(0.50)、腎臓(0.27)、肝臓(0.16)、全血(0.11)、甲状腺(0.10)、肺(0.06)、精巣(0.06)、心臓(0.05)、精巣上体(0.04)、腸間膜リンパ節(0.04)、脾臓(0.04)、膵臓(0.03)、カーカス(0.03)、脳(0.02)、下垂体(0.02)、顎下腺(0.02)、胸腺(0.02)、骨髄(0.02)、血漿(0.02)
	100 mg/kg 体重	単回経口	雄	副腎(16.1)、腎臓(4.64)、肝臓(3.00)、甲状腺(2.77)、心臓(1.29)、全血(1.16)、肺(1.00)、皮膚(0.94)、精巣(0.89)、脾臓(0.64)、腹膜脂肪(0.62)、膵臓(0.61)、腸間膜リンパ節(0.53)、カーカス(0.51)、脳(0.42)、精巣上体(0.42)、顎下腺(0.42)、血漿(0.40)
[thi-^{14}C]チオキサザフェン	3 mg/kg 体重	単回経口	雄	副腎(0.30)、腎臓(0.17)、肝臓(0.10)、甲状腺(0.07)、全血(0.06)、肺(0.04)、精巣(0.04)、腸間膜リンパ節(0.04)、腹膜脂肪(0.04)、下垂体(0.03)、心臓(0.03)、脾臓(0.03)、精巣上体(0.03)、皮膚(0.03)、膵臓(0.02)、胸腺(0.02)、カーカス(0.02)、骨髄(0.01)、脳(0.01)、筋肉(0.01)、精嚢(0.01)、前立腺(0.01)、顎下腺(0.01)、血漿(0.01)
			雌	副腎(0.73)、腎臓(0.32)、肝臓(0.14)、全血(0.08)、卵巣(0.05)、皮膚(0.05)、甲状腺(0.04)、心臓(0.04)、脾臓(0.04)、肺(0.04)、腹膜脂肪(0.03)、腸間膜リンパ節(0.03)、膵臓(0.02)、胸腺(0.02)、子宮(0.02)、下垂体(0.02)、顎下腺(0.02)、カーカス(0.02)、脳(0.01)、骨髄(0.01)、眼球(0.01)、筋肉(0.01)、血漿(0.01)

[4] 組織･臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという（以下同じ。）。

標識体	投与量	投与方法	性別	投与 168 時間後
		単回 静脈内	雄	副腎(0.57)、腎臓(0.16)、肝臓(0.09)、甲状腺(0.08)、精巣(0.07)、全血(0.06)、肺(0.05)、精巣上体(0.05)、腹膜脂肪(0.05)、皮膚(0.05)、心臓(0.04)、脾臓(0.04)、腸間膜リンパ節(0.04)、膵臓(0.02)、胸腺(0.02)、カーカス(0.02)、下垂体(0.01)、骨髄(0.01)、脳(0.01)、筋肉(0.01)、前立腺(0.01)、精嚢(0.01)、顎下腺(0.01)、血漿(0.01)
	3 mg/kg 体重/日	反復経口	雄 [b]	副腎(0.34)、腎臓(0.20)、肝臓(0.11)、甲状腺(0.08)、心臓(0.04)、脾臓(0.04)、精巣(0.04)、腸間膜リンパ節(0.03)、肺(0.03)、腹膜脂肪(0.03)、精巣上体(0.03)、皮膚(0.03)、膵臓(0.02)、下垂体(0.02)、胸腺(0.02)、顎下腺(0.02)、カーカス(0.02)、骨髄(0.01)、脳(0.01)、筋肉(0.01)、精嚢(0.01)、前立腺(0.01)、血漿(0.01)
	100 mg/kg 体重	単回経口	雄	副腎(13.9)、腎臓(6.96)、肝臓(3.58)、甲状腺(3.57)、心臓(1.67)、肺(1.36)、皮膚(1.32)、全血(1.30)、精巣(1.05)、腹膜脂肪(1.01)、脾臓(0.91)、腸間膜リンパ節(0.87)、膵臓(0.80)、精巣上体(0.73)、カーカス(0.68)、脳(0.59)、血漿(0.51)

[a]：[phe-^{14}C]チオキサザフェン低用量単回投与群の雌については、放射能回収率が低かったことから、参考資料として記載した。
[b]：全血中放射能濃度は測定されていない。

b. 定量的全身オートラジオグラフィー

SD ラット（一群雌雄各 2 匹）に[phe-^{14}C]チオキサザフェン又は[thi-^{14}C]チオキサザフェンを低用量又は高用量で単回経口投与して、定量的全身オートラジオグラフィーによる体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

いずれの投与群においても、残留放射能の分布に顕著な差は認められなかった。残留放射能濃度は、いずれの臓器及び組織においても T_{max} 付近で高く認められたが、投与 48 時間後では顕著に低下し、副腎、肝臓、腎臓、腎臓（皮質）、甲状腺等で比較的高く認められた。（参照 2、3）

表３　主要臓器及び組織における残留放射能濃度（μg/g）

標識体	投与量	性別	T_{max}付近[a]	投与48時間後
[phe-^{14}C]チオキサザフェン	3 mg/kg体重	雄	胃(19.8)、腎臓(皮質) (4.34)、肝臓(3.97)、腎臓(3.25)、副腎(1.57)、膀胱(1.02)、腎臓(髄質)(0.90)、血漿(0.769)	副腎(0.318)、腎臓(皮質)(0.280)、腎臓(0.255)、肝臓(0.251)、膀胱(0.226)、腎臓(髄質)(0.137)、甲状腺(0.128)、全血(0.088)、肺(0.074)、心臓(0.058)、精巣(0.046)、脾臓(0.045)、脂肪(0.040)、血漿(0.039)
		雌	腎臓(皮質)(3.88)、胃(3.38)、腎臓(3.29)、肝臓(3.23)、副腎(2.04)、腎臓(髄質)(1.78)、小腸(1.07)、血漿(0.716)	副腎(0.663)、腎臓(0.319)、腎臓(皮質)(0.287)、肝臓(0.241)、膀胱(0.180)、全血(0.082)、腎臓(髄質) (0.68)、肺(0.065)、甲状腺(0.060)、卵巣(0.057)、心臓(0.052)、大腸(0.046)、血漿(0.045)
	100 mg/kg体重	雄	膀胱(690)、副腎(147)、肝臓(109)、腎臓(皮質)(72.4)、腎臓(66.9)、ハーダー腺(44.3)、甲状腺(33.4)、脂肪(33.2)、肺(30.0)、小腸(28.5)、血漿(26.3)	副腎(24.0)、膀胱(13.8)、腎臓(12.7)、肝臓(12.8)、腎臓(皮質)(11.7)、甲状腺(9.78)、肺(4.14)、心臓(3.54)、全血(3.41)、大腸(2.96)、血漿(2.95)
		雌	膀胱(430)、副腎(220)、腎臓(81.6)、腎臓(皮質)(80.0)、肝臓(69.0)、脂肪(50.7)、小腸(46.7)、腎臓(髄質)(37.8)、胃(36.8)、ハーダー腺(25.9)、皮膚(23.7)、甲状腺(22.4)、卵巣(22.3)、肺(18.8)、血漿(17.0)	副腎(33.2)、腎臓(14.4)、膀胱(12.8)、腎臓(皮質)(10.1)、肝臓(8.39)、卵巣(3.26)、ハーダー腺(3.22)、甲状腺(2.68)、肺(2.45)、心臓(2.28)、腎臓(髄質)(2.12)、脂肪(2.08)、血漿(2.02)
[thi-^{14}C]チオキサザフェン	3 mg/kg体重	雄	胃(9.41)、腎臓(皮質)(4.38)、肝臓(3.86)、腎臓(3.07)、副腎(2.88)、小腸(2.30)、ハーダー腺(1.15)、膀胱(0.891)、血漿(0.767)	副腎(1.04)、腎臓(0.337)、腎臓(皮質)(0.315)、肝臓(0.286)、甲状腺(0.218)、膀胱(0.204)、全血(0.107)、小腸(0.099)、肺(0.093)、精巣(0.074)、血漿(0.072)
		雌	副腎(4.50)、腎臓(皮質)(4.31)、肝臓(3.56)、腎臓(3.07)、胃(2.10)、膀胱(1.46)、小腸(1.27)、腎臓(髄質)(0.756)、血漿(0.744)	副腎(1.28)、腎臓(0.462)、腎臓(皮質)(0.373)、肝臓(0.256)、膀胱(0.248)、甲状腺(0.189)、全血(0.122)、卵巣(0.107)、肺(0.094)、心臓(0.071)、腎臓(髄質)(0.068)、脂肪(0.065)、小腸(0.064)、血漿(0.060)
	100 mg/kg体重	雄	副腎(147)、胃(146)、肝臓(102)、腎臓(皮質)(94.6)、腎臓(92.5)、脂肪(66.4)、小腸(66.3)、ハーダー腺(62.7)、甲状腺(40.0)、前立腺(33.6)、腎臓(髄質)(31.3)、肺(30.7)、血漿(28.6)	副腎(35.4)、腎臓(17.2)、腎臓(皮質)(16.2)、甲状腺(14.1)、肝臓(10.5)、脂肪(5.02)、大腸(4.67)、肺(3.73)、全血(3.65)、血漿(3.48)
		雌	副腎(189)、脂肪(97.8)、腎臓(皮質)(91.3)、肝臓(85.6)、腎臓(65.9)、ハーダー腺(39.5)、膀胱(35.0)、卵巣(34.4)、小腸(34.3)、甲状腺(31.0)、肺(28.2)、胃(25.0)、脳(20.7)、腎臓(髄質)(20.7)、血漿(20.6)	副腎(62.8)、膀胱(42.7)、腎臓(16.9)、腎臓(皮質)(14.3)、肝臓(11.7)、卵巣(5.73)、ハーダー腺(5.04)、脂肪(4.90)、甲状腺(4.32)、肺(3.83)、全血(3.42)、大腸(3.42)、血漿(3.39)

[a]：低用量投与群は投与2時間後、高用量投与群は投与4時間後。

③ 代謝

尿及び糞中排泄試験［１.（１）④a.］で得られた投与後 168 時間（反復経口投与群では最終投与後 168 時間）の尿及び糞並びに胆汁中排泄試験［１.（１）④b.］で得られた投与後 48 時間の胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に示されている。

投与経路、性別及び投与回数の違いによる代謝物プロファイルの顕著な差は認められなかった。

いずれの試料においても未変化のチオキサザフェンは認められず、主要代謝物として、尿中では TX2、TX6、TX15、TX22 等、糞中では TX2、胆汁中では TX3、TX9、TX11、TX15 等が、それぞれ認められた。

ラットにおけるチオキサザフェンの主要代謝経路は、①オキサジアゾール環の N-O 結合の開裂及び加水分解による代謝物 TX2 及び TX26 の生成、②代謝物 TX2 の加水分解により生成する代謝物 TX25 のグリシン抱合化による代謝物 TX6 の生成、③代謝物 TX26 のグリシン抱合化による代謝物 TX22 の生成、④オキサジアゾール環の N-O 結合の開裂並びにチオフェン環の酸化及びグルクロン酸抱合化による代謝物 TX3 及び TX4 の生成、⑤チオフェン環の酸化及びグルクロン酸又は硫酸抱合化による代謝物 TX9、TX15、TX20 等の生成と考えられた。（参照 2、3）

表４　尿、糞及び胆汁中の主要代謝物（%TAR）

標識体	投与量	投与方法	性別	試料	代謝物
[phe-^{14}C]チオキサザフェン	3 mg/kg 体重	単回経口	雄	尿	TX2(7.18)、TX15(4.32)、TX6(2.16)、TX10(1.32)、TX4(1.11)、TX3(1.04)、TX17(0.95)、TX13(0.77)、TX20(0.42)
				糞	TX2(37.9)
			雌	尿	TX2(4.06)、TX15(4.05)、TX10(1.29)、TX6(1.23)、TX13(0.89)、TX4(0.83)、TX17(0.62)、TX3(0.55)、TX20(0.33)
				糞	TX2(43.4)
		単回静脈内	雄	尿	TX2(10.1)、TX15(4.41)、TX6(2.59)、TX4(1.91)、TX13(1.73)、TX3(1.70)、TX9(0.96)、TX11(0.79)、TX10(0.39)、TX17(0.38)、TX21(0.29)、TX16(0.05)、TX19(0.05)、TX20(0.03)
				糞	TX2(40.5)
	3 mg/kg 体重/日	反復経口	雄	尿	TX2(6.64)、TX15(4.61)、TX6(2.25)、TX10(1.61)、TX13(1.28)、TX4(1.17)、TX3(0.95)、TX17(0.52)、TX20(0.47)
				糞	TX2(43.7)

標識体	投与量	投与方法	性別	試料	代謝物
	100 mg/kg 体重	単回経口	雄	尿	TX2(12.6)、TX6(2.16)、TX3(1.73)、TX15(1.49)、TX13(1.38)、TX4(1.06)、TX21(0.77)、TX19(0.59)、TX10(0.36)、TX20(0.23)、TX9(0.19)、TX17(0.19)、TX11(0.08)
				糞	TX2(17.6)
		単回経口	雄	胆汁	TX15(27.1)、TX11(3.12)、TX9(2.69)、TX13(2.01)、TX14(1.89)、TX20(1.35)、TX19(1.25)、TX17(1.19)、TX12(1.16)、TX5(1.12)、TX8(1.05)、TX18(0.90)、TX7(0.70)、TX3(0.69)
[thi-^{14}C]チオキサザフェン	3 mg/kg 体重 [a]	単回経口	雄	尿	TX15(3.88)、TX22(2.92)、TX4(1.40)、TX23(1.05)、TX24(1.05)、TX3(0.91)、TX10(0.35)、TX20(0.26)、TX14(0.18)
			雌	尿	TX22(5.48)、TX15(4.32)、TX23(1.39)、TX24(1.22)、TX10(0.65)、TX20(0.10)
		単回静脈内	雄	尿	TX15(4.62)、TX22(0.70)、TX10(0.54)、TX3(0.46)、TX23(0.23)、TX4(0.20)、TX20(0.15)、TX14(0.14)
	3 mg/kg 体重/日 [a]	反復経口	雄	尿	TX22(6.22)、TX15(4.70)、TX24(1.11)、TX23(0.51)、TX10(0.30)、TX20(0.21)、TX14(0.18)
	100 mg/kg 体重	単回経口	雄	尿	TX15(3.59)、TX22(1.54)、TX3(1.00)、TX23(0.44)、TX10(0.22)、TX4(0.19)、TX14(0.16)、TX24(0.16)、TX20(0.07)、TX21(0.04)
		単回経口	雄	胆汁	TX15(22.6)、TX3(1.93)、TX11(1.87)、TX9(0.67)、TX20(0.48)、TX8(0.43)、TX7(0.16)、TX5(0.12)、TX19(0.10)

[a]：いずれの投与群においても、糞中で代謝物は同定されなかった。

④ 排泄

a. 尿及び糞中排泄

分布試験［１.（１）②a.］における投与後 168 時間（反復経口投与群では最終投与後 168 時間）の尿及び糞を採取して、尿及び糞中排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与群においても排泄は比較的速やかで、投与放射能は投与後 48 時間では尿中に 23.8%TAR～37.4%TAR、糞中に 44.0%TAR～66.8%TAR、投与後 168 時間では尿中に 24.4%TAR～38.1%TAR、糞中に 44.8%TAR～68.6%TAR 排出され、主に糞中に排泄された。標識体、性別、投与経路及び投与回数の違いによる顕著な差は認められなかった。（参照 2、3）

表５　尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体		[phe-^{14}C]チオキサザフェン					[thi-^{14}C]チオキサザフェン				
投与量(mg/kg 体重)		3				100	3				100
投与方法		単回経口		単回静脈内	反復経口	単回経口	単回経口		単回静脈内	反復経口	単回経口
試料	採取時間(hr)	雄	雌 c	雄	雄	雄	雄	雌	雄	雄	雄
尿	0-24	29.2	22.2	35.6	30.3	27.8	28.3	32.7	28.0	28.8	27.5
	0-48	30.9	23.8	37.4	32.1	30.5	29.1	34.0	29.2	29.9	30.2
	0-168	31.5	24.4	38.1	32.9	31.3	29.7	34.9	29.9	30.5	31.1
糞	0-24	49.6	33.7	43.2	47.6	42.8	60.0	46.5	52.9	52.2	44.6
	0-48	57.7	44.0	50.0	59.9	51.6	66.8	63.1	58.8	61.9	59.9
	0-168	58.7	44.8	51.4	61.1	53.1	68.6	65.0	60.4	63.1	62.0
ケージ洗浄液 a		2.93	3.36	3.95	3.00	2.92	3.13	4.00	2.97	2.91	2.95
消化管及び内容物 b		0.05	0.02	0.06	0.05	0.05	0.05	0.06	0.07	0.04	0.05
組織 b		0.88	0.38	0.88	0.82	0.73	0.91	1.02	1.05	0.85	0.97

注）SD ラット（雄 2 匹）を用いて実施された予備試験において、投与後 48 時間の呼気中放射能は僅か（[phe-^{14}C]チオキサザフェン投与群：0.1%TAR 未満、[thi-^{14}C]チオキサザフェン投与群：0.7%TAR 未満）であったことから、本試験では呼気中排泄は測定されなかった。

NA：分析されず、／：該当なし

a：ケージ壁面リンス液（尿及び糞採取時に併せて採取）及びケージ洗浄液（脱イオン水及びメタノール、最終試料採取時に採取）の合計

b：投与 168 時間後（反復経口投与群では最終投与 168 時間後）に採取

c：尿、糞及びケージ洗浄液中排泄率は再試験群における値。消化管及び内容物並びに組織中放射能は、当初設定された投与群の結果を参考資料として記載した。

b.　胆汁中排泄

胆管カニューレを挿入した SD ラット（一群雄 4 匹）に[phe-^{14}C]チオキサザフェン又は[thi-^{14}C]チオキサザフェンを高用量で単回経口投与して、胆汁中排泄試験が実施された。

胆汁、尿及び糞中排泄率は表 6 に示されている。

投与放射能は、投与後 48 時間で、[phe-^{14}C]チオキサザフェン投与群では 60.2±5.43%TAR、[thi-^{14}C]チオキサザフェン投与群では 32.2±24.0%TAR が胆汁中に排泄された。

本試験並びに尿及び糞中排泄試験［１.（１）④a.］における糞中排泄率から、投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられた。（参照 2、3）

表６　胆汁、尿及び糞中排泄率（%TAR）

標識体		[phe-^{14}C]チオキサザフェン	[thi-^{14}C]チオキサザフェン[a]
試料	採取時間(hr)	100 mg/kg 体重	
胆汁	0-12	52.5	25.9
	0-24	58.1	30.6
	0-48	60.2±5.43	32.2±24.0
尿	0-12	15.7	32.2
	0-24	20.0	42.8
	0-48	21.0±8.44	44.9±23.0
糞	0-12	0.25	7.25
	0-24	2.41	10.3
	0-48	3.33±0.33	10.9±15.0
ケージ洗浄液[b]		0.32±0.14	1.16±0.39

注）投与後 48 時間の胆汁、尿及び糞並びにケージ洗浄液は平均値±標準偏差。その他は平均値。
[a]：試料採取の問題により胆汁、尿及び糞中排泄率の個体差が大きいことから、参考資料として記載した。
[b]：ケージ壁面リンス液（尿及び糞採取時に併せて採取）及びケージ洗浄液（脱イオン水及びメタノール、最終試料採取時に採取）の合計

（２）マウス

ICR マウス（一群雌雄各 5 匹）に非標識体を 3 日間混餌（雄：100、250、750 及び 1,750 ppm、雌：50、100、250 及び 750 ppm、平均検体摂取量は表 7 参照）投与した後、[phe-^{14}C]チオキサザフェンを雌雄とも低用量群から順に 1.07、1.60、1.60 及び 2.14 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された[5]。代謝物同定・定量試験は、[phe-^{14}C]チオキサザフェン投与 1 時間、2 時間、4 時間、8 時間及び 24 時間後の血漿並びに投与後 24 時間の尿及び糞を試料として実施された。

表７　動物体内運命試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	100 ppm	250 ppm	750 ppm	1,750 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	／	22.0	61.4	159	451
	雌	11.9	28.5	63.3	167	／

注）非標識体投与期間中の平均検体摂取量
／：該当なし

血漿中薬物動態学的パラメータは表 8 に、尿及び糞中排泄率は表 9 に、それぞれ示されている。

いずれの投与群においても、一般状態の変化及び死亡は認められなかった。1,750 ppm 投与群の雄で体重減少（非標識体投与 0～3 日）が認められた。

血漿中放射能は標識体投与 1～2 時間後に C_{max} に達し、$T_{1/2}$ は雄では 8.15～9.86 時間、雌では 9.52～11.9 時間であった。1,750 ppm 投与群の雄における C_{max}

[5] マウスを用いた 78 週間発がん性試験［11.（２）］において、雄で肝細胞癌の発生頻度増加傾向、雌で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたことから、肝腫瘍発生機序検討を目的として実施された。

及びAUCについて、750 ppm投与群に対して用量比以上の増加が認められた。750 ppm以下投与群の雌雄におけるC_{max}又はAUCでは、用量比に応じた増加が認められた。

未変化のチオキサザフェンは血漿中には認められず、尿中には5%TRR未満、糞中には最大45.0%TRR認められた。いずれの試料においても同定された代謝物は認められず、主要未同定代謝物が尿中には24.7%TRR～39.6%TRR、糞中には37.6%TRR～68.7%TRR認められた。

投与放射能は投与後24時間で尿中に35.6%TAR～58.9%TAR、糞中に26.1%TAR～51.3%TAR排泄され、尿及び糞中に同程度排泄された。いずれの投与群においても、排泄率及び排泄経路に顕著な差は認められなかった。（参照2、4）

表８　血漿中薬物動態学的パラメータ

性別	雄				雌			
投与群(ppm)	100	250	750	1,750	50	100	250	750
T_{max}(hr)	1	1	1	1	2	1	1	1
$T_{1/2}$(hr)	8.23	9.86	9.25	8.15	11.9	10.0	9.52	11.8
C_{max} [a]	0.240	0.286	0.286	0.432	0.127	0.223	0.201	0.184
AUC_{last} [b]	1.69	1.76	2.06	2.54	1.35	1.56	1.39	1.49
AUC_{inf} [b]	1.94	2.11	2.45	2.90	1.80	1.91	1.68	1.94

注）C_{max}及びAUCについては、[phe-^{14}C]チオキサザフェン投与量に基づく補正値。
AUC_{last}：定量可能最終時点までのAUC
AUC_{inf}：投与から無限大時間までのAUC
[a]：単位は(μg/g)/(mg/kg)
[b]：単位は(hr・μg/g)/(mg/kg)

表９　尿及び糞中排泄率（%TAR）

性別	雄				雌			
投与群(ppm)	100	250	750	1,750	50	100	250	750
尿	42.3	58.9	39.7	43.0	35.6	42.7	47.9	47.6
糞	43.2	34.1	37.9	26.1[a]	45.8	51.3	47.0	44.6
ケージ洗浄液	0.58	4.61	1.00	2.46	3.22	2.12	2.76	4.30
総回収率	86.1	97.5	78.6	71.6	84.7	96.1	97.7	96.5

注）投与後24時間の試料
[a]：糞の排泄が不十分であった可能性が考えられた。

（３）ヤギ

泌乳ヤギ（アルパイン種、一群雌 1 頭）に、[phe-^{14}C]チオキサザフェン又は[thi-^{14}C]チオキサザフェンを 0.51～0.71 mg/kg 体重/日（10.6 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 1 回、5 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁、尿、糞及びケージ洗浄液は 1 日 2 回、各臓器及び組織は最終投与 18～19 時間後に採取された。乳汁は乳脂肪及び脱脂乳に分けて分析された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 10 及び 11 に示されている。

投与放射能は、最終投与 1 日後までに、[phe-^{14}C]チオキサザフェン投与群では尿中に 19.9%TAR、糞中に 64.5%TAR、[thi-^{14}C]チオキサザフェン投与群では尿中に 49.6%TAR、糞中に 33.4%TAR、それぞれ排出された。乳汁中（乳脂肪及び脱脂乳の合計）には 0.08%TAR～0.24%TAR 移行した。いずれの標識体投与群においても、脱脂乳及び乳脂肪中放射能濃度は投与 2 日に定常状態となり、総残留放射能濃度は脱脂乳に比べて乳脂肪で高かった。臓器及び組織中残留放射能濃度は、肝臓及び腎臓で比較的高く認められた。

未変化のチオキサザフェンは、[phe-^{14}C]チオキサザフェン投与群における脂肪（大網及び皮下）中にのみ認められた。各試料中の主要代謝物として、乳汁では TX2、TX22、TX38 及び TX39 が、各臓器及び組織では TX2、TX22、TX25 及び TX27 が、それぞれ 10%TRR を超えて認められた。また、尿及び糞中の主要代謝物として、TX2、TX22、TX26 等が認められた。（参照 2、5）

表 10　各試料中の残留放射能濃度

試料		[phe-^{14}C]チオキサザフェン		[thi-^{14}C]チオキサザフェン	
		μg/g	%TAR	μg/g	%TAR
乳汁	乳脂肪	0.256 [a]	0.03 [b]	0.268 [a]	0.06 [b]
	脱脂乳	0.026 [a]	0.05 [b]	0.083 [a]	0.18 [b]
肝臓		1.10	0.53	0.334	0.29
腎臓		0.383	0.04	0.217	0.03
脂肪	大網	0.015	0.01	<0.001	－
	皮下	0.018	<0.01	<0.001	－
	腎周囲	0.014	<0.01	<0.001	－
筋肉	腹側部	0.052	0.01	<0.001	－
	腰部	0.055	0.03	<0.001	－
全血		0.049	<0.01	0.039	<0.01
胆汁		0.371	<0.01	0.194	<0.01
消化管及び内容物		／	5.41	／	2.86
尿		／	19.9	／	49.6
糞		／	64.5	／	33.4
ケージ洗浄液		／	0.35	／	0.25

／：該当なし、－：残留放射能濃度が定量限界未満であることから算出できなかった。
[a]：投与 2 日午後に採取された試料の値。
[b]：投与 1 日～最終投与 1 日後の値。

表 11　各試料中の代謝物（%TRR）

標識体	試料		総残留放射能濃度(μg/g)	チオキサザフェン	代謝物	抽出残渣
[phe-^{14}C]チオキサザフェン	乳汁 [a]			ND	TX39(30.2)、TX2(16.3)、TX38(11.6)、TX27(4.7)、TX25(2.3)	4.7
		乳脂肪 [b]	0.256	ND	TX39(67.8)、TX38(3.9)	
		脱脂乳 [b]	0.026	ND	TX2(28.6)、TX38(18.7)、TX27(7.5)、TX25(2.2)	7.6
	肝臓 [c、d]		1.10	ND	TX2(29.9)、TX25(12.5)、TX27(5.3)	0.5
	腎臓 [c、d]		0.383	ND	TX2(53.0)、TX27(10.5)、TX25(7.0)	0.5
	筋肉	腹側部	0.052	ND	TX2(99.4)	0.6
		腰部	0.055	ND	TX2(98.9)	0.5
	脂肪	大網	0.015	9.4	TX2(25.6)、TX37(8.3)	12.3
		皮下	0.018	10.7	TX2(38.5)、TX37(3.9)	8.6
		腎周囲	0.014	ND	TX2(55.9)、TX37(1.9)	8.2
	尿			ND	TX2(92.8)、TX28(3.8)、TX6(3.0)、TX27(2.2)、TX25(2.1)	
	糞			ND	TX2(50.1)、TX25(2.8)、TX27(1.6)	42.5
[thi-^{14}C]チオキサザフェン	乳汁 [a]			ND	TX22(51.5)、TX39(13.9)、TX38(3.0)	5.0
		乳脂肪 [b]	0.268	ND	TX39(55.8)、TX22(12.7)、TX38(1.3)	
		脱脂乳 [b]	0.083	ND	TX22(65.2)、TX38(3.4)	6.5
	肝臓 [d]		0.334	ND	TX22(1.5)、TX26(1.1)	0.4
	腎臓 [d]		0.217	ND	TX22(21.5)、TX26(1.5)	0.7
	尿			ND	TX22(93.5)、TX26(1.0)	
	糞			ND	TX26(64.1)	35.9

注）・[thi-^{14}C]チオキサザフェン投与群における筋肉及び脂肪については、残留放射能濃度が定量限界未満であったことから分析されず。
・代謝物 TX38 及び TX39 は、チオキサザフェンのグルクロン酸又は硫酸抱合体であるが、抱合位置は不明。

ND：検出されず、／：該当なし

[a]：乳脂肪及び脱脂乳の分析結果に基づき算出された。

[b]：投与 2 日午後に採取された試料の値。

[c]：有機溶媒抽出残渣を 0.1 及び 4 mol/L 水酸化カリウムにより追加抽出し、酢酸エチル相に認められた代謝物（肝臓；TX25：12.0%TRR、TX2：5.3%TRR、TX27：4.7%TRR、腎臓；TX2：8.7%TRR、TX25：7.0%TRR、TX27：5.6%TRR）を含む。

[d]：有機溶媒抽出残渣のプロテアーゼ可溶化処理が行われた結果、可溶化画分中に 22.4%TRR～35.5%TRR 認められた。

（4）ニワトリ

産卵鶏（系統不明、一群 10 羽）に、[phe-^{14}C]チオキサザフェンを 0.72 mg/kg 体重/日（10.5 mg/kg 飼料相当）又は[thi-^{14}C]チオキサザフェンを 0.78 mg/kg 体重/日（10.8 mg/kg 飼料相当）の用量で 1 日 1 回、7 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。卵及び排泄物は 1 日 2 回、各臓器及び組織は最終投与 19～21.5 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 12 及び 13 に示されている。

投与放射能は、最終投与 1 日後までに排泄物中に 87.7%TAR～88.5%TAR 排出され、卵中には 0.33%TAR～0.36%TAR 移行した。いずれの標識体投与群においても、卵中の総残留放射能濃度は経時的に増加し、最終投与 1 日後まで定常状態に達しなかった。臓器及び組織中残留放射能濃度は、肝臓で比較的高く認められた。

各試料中における主要成分として、未変化のチオキサザフェンのほか、代謝物 TX2、TX25 及び TX37 が 10%TRR を超えて認められた。そのほかに、代謝物 TX27、TX30 及び TX39 が認められた。また、排泄物中には、未変化のチオキサザフェンのほか、代謝物 TX2/TX28、TX26 等が認められた。（参照 2、6）

表 12　各試料中の残留放射能濃度

試料		[phe-^{14}C]チオキサザフェン		[thi-^{14}C]チオキサザフェン	
		μg/g	%TAR	μg/g	%TAR
卵	投与 3 日	0.023 [a]	0.01 [b]	0.023 [a]	0.01 [b]
	投与 5 日	0.085 [a]	0.06 [b]	0.086 [a]	0.06 [b]
	投与 7 日	0.135 [a]	0.09 [b]	0.168 [a]	0.10 [b]
	投与 1 日～最終投与 1 日後合計	／	0.33	／	0.36
肝臓		0.612	0.32	0.664	0.33
脂肪	腹部	0.045	0.02	0.046	0.01
	皮下	0.044	0.01	0.039	0.01
筋肉	腿部	0.014	0.01	0.015	0.01
	胸部	0.009	0.01	0.009	0.01
消化管及び内容物		／	1.1	／	1.5
排泄物			88.5		87.7
ケージ洗浄液			0.4		0.5

／：該当なし
[a]：午後及び午後に採取された試料の平均値
[b]：午後及び午後に採取された試料の合計値

表 13　各試料中の代謝物（%TRR）

標識体	試料		総残留放射能濃度(μg/g)	チオキサザフェン	代謝物	抽出残渣
[phe-^{14}C]チオキサザフェン	卵(投与 5 日)[a]		0.085	1.2	TX2(3.4)、TX30(1.5)、TX39(1.3)	72.7[d]
	卵(最終投与 1 日後)[a]		0.149	0.8	TX2(4.0)、TX30(1.5)、TX39(1.4)、TX27(0.6)	0.0[d]
	肝臓		0.612	0.3	TX25(14.6)[c]、TX2(5.8)、TX30(1.7)、TX27(1.2)	0.0
	脂肪	腹部	0.045	12.0	TX37(21.2)	8.4
		皮下	0.044	18.7	TX37(30.1)	8.2
	筋肉	腿部	0.014	5.6	TX2(17.5)	55.2
		胸部	0.009	3.7	TX2(18.1)	51.7
	排泄物[b]		／	0.9	TX2/TX28(8.2)、TX25(2.5)、TX27(2.3)、TX30(2.0)	27.4
[thi-^{14}C]チオキサザフェン	卵(投与 5 日)[a]		0.086	0.8	TX30(1.3)、TX39(1.3)	76.9[d]
	卵(最終投与 1 日後)[a]		0.175	0.8	TX39(1.4)、TX30(1.1)	0.0[d]
	肝臓		0.664	0.5	TX30(1.4)	0.0
	脂肪	腹部	0.046	20.7	－	12.4
		皮下	0.039	20.4	－	9.4
	筋肉	腿部	0.015	ND	－[e]	66.5
		胸部	0.009	ND	－[e]	65.7
	排泄物[b]		／	0.8	TX26(5.3)、TX29(2.7)、TX30(1.4)	27.9

／：該当なし、ND：検出されず、－：代謝物は同定されず

[a]：午前に採取された試料

[b]：HPLC 分析の結果、分離不十分な多数のピークが認められたことから、不確実な定量及び同定結果となっている可能性がある。

[c]：有機溶媒抽出残渣を 24%水酸化カリウムにより追加抽出し、酢酸エチル相に認められた。

[d]：最終投与 1 日後（午前）に採取された卵では、有機溶媒抽出残渣を 0.1 mol/L 及び 24%水酸化カリウムにより追加抽出した結果、全ての放射能が抽出可能であった。

[e]：[thi-^{14}C]チオキサザフェン固有の未同定代謝物が、腿部では 11.8%TRR、胸部では 13.2%TRR 認められた。

ヤギ及びニワトリにおけるチオキサザフェンの主要代謝経路は、①オキサジアゾール環の N-O 結合の開裂及び加水分解による代謝物 TX2 及び TX26 の生成、②代謝物 TX2 の加水分解による代謝物 TX27 及び TX25 の生成、③代謝物 TX2 から代謝物 TX37 の生成、④代謝物 TX26 のグリシン抱合化による代謝物 TX22 の生成、⑤チオフェン環の酸化及びグルクロン酸又は硫酸抱合化による代謝物 TX38 又は TX39 の生成と考えられた。

２．植物体内運命試験

（１）だいず

だいず（品種：Asgrow®AG4606）種子に、フロアブル剤に調製した[phe-^{14}C]チオキサザフェンを 1.30 mg/種子（0.81 kg ai/ha 相当）又は[thi-^{14}C]チオキサザフェンを 1.26 mg/種子（0.78 kg ai/ha 相当）の用量で塗抹処理し、処理翌日に播種し、屋外で栽培して、植物体内運命試験が実施された。試料として、播種 28 日後に未成熟茎葉が、48 日後に飼料用茎葉が、88 日後に乾草（水分含量 10%～20%）が、147 日後に子実が、それぞれ採取された。

各試料における放射能分布及び代謝物は表 14 に示されている。

総残留放射能濃度は、未成熟茎葉で 9.05～10.9 mg/kg と最も高く、飼料用茎葉では 0.426～0.510 mg/kg、乾草では 0.779～1.06 mg/kg、子実では 0.0696～0.165 mg/kg であった。

未成熟茎葉、飼料用茎葉及び乾草における主要成分として未変化のチオキサザフェンが認められたほか、未成熟茎葉で代謝物 TX2 が 10%TRR を超えて認められた。そのほかに、代謝物 TX31、TX32、TX33 及び TX34 が認められた。

子実における主要代謝物として、TX2 が 10%TRR を超えて認められた。そのほかに、代謝物 TX33 が認められた。（参照 2、7）

表 14　各試料における放射能分布及び代謝物

標識体	[phe-^{14}C]チオキサザフェン				[thi-^{14}C]チオキサザフェン			
試料	未成熟茎葉	飼料用茎葉	乾草	子実	未成熟茎葉	飼料用茎葉	乾草	子実
総残留放射能濃度(mg/kg)	9.05	0.426	0.779	0.0696	10.9	0.510	1.06	0.165
溶媒抽出画分 [a]	74.1 (6.71)	62.2 (0.265)	56.0 (0.436)	69.6 (0.0485)	69.1 (7.56)	55.6 (0.284)	52.1 (0.553)	69.7 (0.115)
チオキサザフェン [b]	5.63 (0.510)	12.5 (0.0532)	4.33 (0.0337)	≤0.89 (≤0.0006)	4.69 (0.514)	5.01 (0.0256)	5.12 (0.0544)	≤0.50 (≤0.0008)
TX2	10.6 (0.955)	8.48 (0.0362)	8.11 (0.0631)	10.9 (0.0076)				
TX31	8.53 (0.772)	ND	ND	ND				
TX32					3.61 (0.395)	ND	ND	ND
TX33	4.26 (0.386)	1.70 (0.0073)	0.86 (0.0067)	0.60 (0.0004)	4.91 (0.537)	4.40 (0.0224)	1.08 (0.0114)	ND
TX34	3.82 (0.346)	2.66 (0.0113)	2.41 (0.0188)	ND	4.07 (0.445)	2.89 (0.0147)	2.67 (0.0283)	ND
抽出残渣 [c]	25.9 (2.34)	37.8 (0.161)	44.0 (0.343)	30.4 (0.0212)	30.9 (3.38)	44.4 (0.226)	47.9 (0.509)	30.3 (0.0498)

上段：%TRR、下段( )：mg/kg
ND：検出されず、／：標識部位を含まないことから検出されず
[a]：子実は、油脂除去を目的として実施されたヘキサン抽出画分（[phe-^{14}C]チオキサザフェン処理区：7.48%TRR、[thi-^{14}C]チオキサザフェン処理区：7.04%TRR）を含む。
[b]：子実について、残留放射能濃度が低かったことから、ヘキサン抽出画分を用いた HPLC 分析は行われていない。表中の値は、ヘキサン抽出液を用いたアセトニトリル分配画分における残留放射能であり、未変化のチオキサザフェン又は類似の極性を有する物質と考えられた。
[c]：飼料用茎葉及び乾草にについて、アセトン/水抽出後の残渣を用いて酵素処理及び化学的抽出により特徴付けが行われた結果、リグニン画分（15.7%TRR～17.8%TRR）及びヘミセルロース画分（6.91%TRR～14.5%TRR）に比較的多くの残留放射能が認められた。

（2）とうもろこし

とうもろこし（品種：DeKalb® DKC69-71）種子に、フロアブル剤に調製した[phe-^{14}C]チオキサザフェンを 1.09 mg/種子（0.26 kg ai/ha 相当）又は[thi-^{14}C]チオキサザフェンを 1.28 mg/種子（0.30 kg ai/ha 相当）の用量で塗抹処理し、処理翌日に播種し、屋外で栽培して、植物体内運命試験が実施された。試料として、播種 24 日後に未成熟茎葉が、101 日後に飼料用茎葉が、130 日後に飼料用乾燥茎葉（水分含量 15%～20%）及び子実が、それぞれ採取された。

各試料における放射能分布及び代謝物は表 15 に示されている。

総残留放射能濃度は、未成熟茎葉で 1.72～1.97 mg/kg と最も高く、飼料用茎葉では 0.0084～0.0148 mg/kg、飼料用乾燥茎葉では 0.0415～0.0644 mg/kg、子実では 0.0012～0.0020 mg/kg であった。

未変化のチオキサザフェンは、未成熟茎葉にのみ 33.1%TRR～46.1%TRR 認め

られた。飼料用茎葉及び飼料用乾燥茎葉における主要成分として、代謝物 TX2 のほか、代謝物 TX25 及び TX26（いずれも抱合体を含む）が 10%TRR を超えて認められた。そのほかに、代謝物 TX27、TX34 及び TX36 が認められた。子実において代謝物は同定されなかった。（参照 2、8）

表 15　各試料における放射能分布及び代謝物

標識体	[phe-^{14}C]チオキサザフェン				[thi-^{14}C]チオキサザフェン			
試料	未成熟茎葉	飼料用茎葉	飼料用乾燥茎葉	子実 [a]	未成熟茎葉	飼料用茎葉	飼料用乾燥茎葉	子実 [a]
総残留放射能濃度(mg/kg)	1.72	0.0148	0.0644	0.0012	1.97	0.0084	0.0415	0.0020
溶媒抽出画分	96.8 (1.66)	95.0 (0.0140)	90.6 (0.0585)	42.0 (0.0005)	97.4 (1.92)	71.0 (0.0060)	89.9 (0.0373)	11.6 (0.0002)
チオキサザフェン	33.1 (0.569)	ND	ND	ND (<0.0001)	46.1 (0.907)	<1.0 (<0.0001)	ND	ND (<0.0001)
TX2	8.8 (0.151)	12.4 (0.0018)	11.2 (0.0072)	ND				
TX25	ND	4.2 (0.0006)	6.5 (0.0042)	ND				
TX25 抱合体 [b]	ND	17.0 (0.0025)	14.2 (0.0091)	ND				
TX26					ND	9.0 (0.0008)	5.1 (0.0021)	ND
TX26 抱合体 [b]					ND	12.5 (0.0011)	11.0 (0.0046)	ND
TX27	1.9 (0.033)	4.8 (0.0007)	4.0 (0.0026)	ND				
TX34	7.1 (0.122)	ND	ND	ND	4.2 (0.083)	ND	ND	ND
TX36					ND	2.6 (0.0002)	3.4 (0.0014)	ND
抽出残渣	3.3 (0.056)	4.9 (0.0007)	9.4 (0.0060)	58.1 (0.0007)	2.6 (0.052)	29.0 (0.0024)	10.1 (0.0042)	88.4 (0.0018)

上段：%TRR、下段( )：mg/kg
ND：検出されず、／：標識部位を含まないことから検出されず
[a]：子実について、残留放射能濃度が低かったことから、アセトン/水抽出画分を用いた HPLC 分析は行われていない。表中の値は、塩基性条件下での酢酸エチル分配画分における残留放射能。
[b]：代謝物 TX25/TX26 の抱合体又は加水分解により代謝物 TX25/TX26 を生成する代謝物の合量。

（３）わた

わた（品種：PHY 800 PIMA）種子に、フロアブル剤に調製した[phe-^{14}C]チオキサザフェンを 1.20 mg/種子（0.28 kg ai/ha 相当）又は[thi-^{14}C]チオキサザフェンを 1.30 mg/種子（0.31 kg ai/ha 相当）の用量で塗抹処理し、処理翌日に播種し、屋外で栽培して、植物体内運命試験が実施された。試料として、播種 39 日後に未成熟茎葉が、182 日後に茎葉及びコットンボールが、それぞれ採取された。コットンボールは綿繰り処理され、リント付き種子が採取された。

各試料における放射能分布及び代謝物は表 16 に示されている。

総残留放射能濃度は、未成熟茎葉で 1.04～2.40 mg/kg と最も高く、茎葉では 0.0632～0.0653 mg/kg、リント付き種子では 0.0087～0.0090 mg/kg であった。

未変化のチオキサザフェンは未成熟茎葉にのみ認められた。茎葉における主要成分として、代謝物 TX2、TX25（抱合体を含む）及び TX29 が 10%TRR を超えて認められた。そのほかに、代謝物 TX26、TX27 及び TX36 が認められた。リント付き種子において代謝物は同定されなかった。（参照 2、9）

表 16　各試料における放射能分布及び代謝物

標識体	[phe-^{14}C]チオキサザフェン			[thi-^{14}C]チオキサザフェン		
試料	未成熟茎葉	茎葉	リント付き種子	未成熟茎葉	茎葉	リント付き種子
総残留放射能濃度(mg/kg)	1.04	0.0653	0.0087	2.40	0.0632	0.0090
溶媒抽出画分	98.7 (1.03)	91.4 (0.060)	37.9 (0.003)	97.9 (2.35)	86.8 (0.055)	43.3 (0.004)
チオキサザフェン	6.3 (0.065)	ND	ND	15.7 (0.377)	ND	ND
TX2	6.2 (0.064)	10.9 (0.0071)	ND	／	／	／
TX25	7.5 (0.078)	3.7 (0.0024)	ND	／	／	／
TX25 抱合体 [a]	ND	18.0 (0.0118)	ND	／	／	／
TX26	／	／	／	9.4 (0.226)	7.9 (0.0050)	ND
TX27	4.0 (0.042)	7.6 (0.0050)	ND	／	／	／
TX29	ND	12.5 (0.0082)	ND	ND	ND	ND
TX36	／	／	／	0.8 (0.019)	ND	ND
抽出残渣	1.3 (0.013)	8.6 (0.006)	62.1 (0.005)	2.1 (0.051)	13.3 (0.008)	56.7 (0.005)

上段：%TRR、下段()：mg/kg
ND：検出されず、／：標識部位を含まないことから検出されず
[a]：代謝物 TX25/TX26 の抱合体又は加水分解により代謝物 TX25/TX26 を生成する代謝物の合量。

（４）後作物

とうもろこし（品種不明）種子に、フロアブル剤に調製した[phe-^{14}C]チオキサザフェン又は[thi-^{14}C]チオキサザフェンを 0.50 mg/種子（0.32 kg ai/ha 相当）の用量で塗抹処理し、処理当日に播種し、出芽約 2 週間後の植物体を鋤込んだほ場を用いて、植物体内運命試験が実施された。とうもろこし（以下［２.（４）］において「前作物」という。）の播種 30 日、120 日及び 360 日（レタスのみ 413 日）後に、後作物として、レタス（品種：Salad Bowl）、ラディッシュ（品種：Crimson Giant）及び小麦（品種：Blanco Royale）が、それぞれ播種され、経時的に試料が採取された。

各試料における放射能分布及び代謝物は表 17 に示されている。

総残留放射能濃度は、いずれの標識体処理区においても、前作物の播種 30 日又は 120 日後の土壌を用いて栽培された試料で高く、小麦（わら）で最大 0.0869 mg/kg 認められた。

未変化のチオキサザフェンは、レタス（未成熟）で最大 4.4%TRR 認められた。各試料中の主要代謝物として、TX25［ラディッシュ（根部）］及び TX26［ラディッシュ（茎葉部及び根部）及び小麦（青刈り）］が 10%TRR を超えて認められたほか、TX2、TX27、TX29、TX30 及び TX36 が認められた。（参照 10）

表 17　各試料における放射能分布及び代謝物（%TRR）

試料	標識化合物	前作物播種後日数（日）	総残留放射能（mg/kg）	抽出画分	チオキサザフェン	代謝物	抽出残渣
レタス（未成熟）	[phe-^{14}C]チオキサザフェン	30	0.0083	81.7	ND	TX2(2.2)、TX25(1.7)	14.0
		120	0.0075	74.1	4.4	TX2(3.6)、TX30(2.4)	25.9
		413	0.0038				
	[thi-^{14}C]チオキサザフェン	30	0.0072	77.5	0.7	－	18.1
		120	0.0095	78.7	ND	TX36(7.0)	21.3
		413	0.0025				
レタス（成熟）	[phe-^{14}C]チオキサザフェン	30	0.0041	76.1	ND	TX2(3.8)	23.8
		120	0.0043	72.2	0.7	TX25(5.0)、TX2(2.4)、TX30(0.9)	10.9
		413	0.0023				
	[thi-^{14}C]チオキサザフェン	30	0.0048	77.9	0.2	－	22.1
		120	0.0071	73.4	0.7	TX26(5.7)、TX36(0.5)	11.8
		413	0.0030				
ラディッシュ（茎葉部）	[phe-^{14}C]チオキサザフェン	30	0.0049	91.8	ND	TX25(5.2)、TX29(4.7)、TX27(2.9)、TX2(2.2)、TX30(0.6)	8.2
		120	0.0104	86.9	0.2	TX27(4.0)、TX29(3.8)、TX25(3.0)、TX2(1.1)、TX30(1.1)	8.7
		360	0.0014				
	[thi-^{14}C]チオキサザフェン	30	0.0058	88.8	ND	TX26(10.1)、TX36(3.6)、TX30(0.9)	11.2
		120	0.0184	87.5	ND	TX26(16.2)、TX30(1.5)、TX36(1.1)	8.2
		360	0.0050				

試料	標識化合物	前作物播種後日数(日)	総残留放射能(mg/kg)	抽出画分	チオキサザフェン	代謝物	抽出残渣
ラディッシュ(根部)	[phe-^{14}C]チオキサザフェン	30	0.0073	64.9	ND	TX25(6.7)、TX29(6.0)、TX2(2.9)	35.1
		120	0.0503	83.0	ND	TX25(10.9)、TX29(5.6)、TX30(2.7)、TX2(2.2)	4.0
		360	0.0054				
	[thi-^{14}C]チオキサザフェン	30	0.0096	62.9	ND	TX26(9.0)、TX36(1.1)	37.1
		120	0.0568	80.7	ND	TX26(11.8)、TX29(6.1)、TX30(3.7)	4.1
		360	0.0145	59.7	ND	TX26(5.4)	6.6
小麦(青刈り)	[phe-^{14}C]チオキサザフェン	30	0.0157	85.7	ND	TX25(3.3)、TX2(3.0)、TX27(2.8)、TX30(0.4)	6.6
		120	0.0422	88.7	2.5	TX29(9.4)、TX25(3.9)、TX27(3.2)、TX2(1.2)、TX30(0.6)	5.0
		360	0.0148	79.9	ND	TX25(8.8)、TX2(6.7)	12.5
	[thi-^{14}C]チオキサザフェン	30	0.0160	78.7	ND	TX26(10.9)、TX36(4.2)、TX29(3.8)、TX30(0.7)	12.2
		120	0.0226	85.3	ND	TX26(10.4)、TX29(4.5)、TX30(0.5)	6.3
		360	0.0242	77.9	ND	TX26(7.6)	13.9
小麦(干草)	[phe-^{14}C]チオキサザフェン	30	0.0315	65.3	ND	TX29(3.5)、TX2(2.8)、TX25(1.6)	2.3
		120	0.0713	63.5	0.5	TX25(2.9)、TX2(2.6)、TX30(0.5)	12.3
		360	0.0228	41.8	ND	TX2(5.4)、TX25(2.0)	12.4
	[thi-^{14}C]チオキサザフェン	30	0.0552	66.5	ND	TX26(6.5)、TX30(0.9)	3.6
		120	0.0526	65.9	ND	TX26(6.4)、TX30(0.5)	7.6
		360	0.0339	47.0	ND	TX26(4.6)	12.5
小麦(わら)	[phe-^{14}C]チオキサザフェン	30	0.0435	58.7	0.2	TX2(2.3)、TX30(0.9)	6.6
		120	0.0769	53.2	0.5	TX29(3.4)、TX25(2.3)、TX2(1.9)、TX30(1.6)	4.8
		360	0.0176	68.2	ND	TX29(9.8)、TX30(2.7)	31.8
	[thi-^{14}C]チオキサザフェン	30	0.0592	50.7	0.8	TX26(5.3)、TX30(0.7)	10.1
		120	0.0869	54.5	0.5	TX26(2.6)、TX36(1.6)	5.3
		360	0.0220	58.4	ND	－	41.6
小麦(穀粒)	[phe-^{14}C]チオキサザフェン	30	0.0039	37.0	ND	TX2(2.6)	53.6
		120	0.0070	46.3			53.7
		360	0.0029				
	[thi-^{14}C]チオキサザフェン	30	0.0035	32.5	ND	－	55.1
		120	0.0050				
		360	0.0032				

ND：検出されず、／：総残留放射能濃度が低かったことから分析されず
－：代謝物は同定されなかった。

植物におけるチオキサザフェンの主要代謝経路は、①オキサジアゾール環のN-O結合の開裂による代謝物TX29の生成、②代謝物TX29の加水分解による代謝物TX2及びTX26の生成、③代謝物TX2の加水分解よる代謝物TX27及びTX25の生成、④チオキサザフェンのチオフェン環又は代謝物TX29の酸化及び抱合化による代謝物TX33及びTX34の生成と考えられた。代謝物TX25及び

TX26 は更に抱合化されると考えられ、だいずにおいては代謝物 TX31 及び TX32 が認められた。

３．土壌中運命試験[6]

（１）好気的土壌中運命試験

砂壌土（米国）に[phe-^{14}C]チオキサザフェン又は[thi-^{14}C]チオキサザフェンを 0.62 mg/kg 乾土（310 g ai/ha 相当）の用量で添加し、20℃、暗条件下で最長 123 日間インキュベートして、好気的土壌中運命試験が実施された。試験期間中、加湿空気を通気して、土壌中水分含量が pF 2.0～2.5 に調整された。

好気的土壌における放射能分布は表 18 に示されている。

いずれの標識体処理区においても、抽出画分中放射能は経時的に減少し、試験終了時に 13.6%TAR～21.8%TAR となった。主要成分として、未変化のチオキサザフェンが認められた。$^{14}CO_2$ 及び抽出残渣中放射能は経時的に増加し、試験終了時に、$^{14}CO_2$ は 17.2%TAR～19.7%TAR、抽出残渣中放射能は 50.3%TAR～51.8%TAR となった。揮発性有機化合物は認められなかった。

好気的土壌におけるチオキサザフェンの推定半減期は、[phe-^{14}C]チオキサザフェン処理区で 23.5 日、[thi-^{14}C]チオキサザフェン処理区で 20.2 日と算出された。

好気的土壌におけるチオキサザフェンの主要分解経路は、CO_2 に無機化されるほか、土壌残渣に取り込まれると考えられた。（参照 2、11）

表 18　好気的土壌における放射能分布

画分及び分解物	処理後日数(日)							
	[phe-^{14}C]チオキサザフェン				[thi-^{14}C]チオキサザフェン			
	0	10	52	123	0	7	48	121
抽出画分	99.1	65.2	34.4	21.8	98.4	73.6	30.6	13.6
チオキサザフェン	99.1	63.4	28.8	17.5	98.4	73.5	28.6	11.2
$^{14}CO_2$	NA	4.6	11.9	17.2	NA	2.9	14.5	19.7
抽出残渣	0.7	27.4	49.4	50.3[a]	1.3	20.5	51.8	51.8[a]

NA：分析されず

[a]：有機物分画の結果、フルボ酸画分に 14.6%TAR～15.8%TAR、フミン酸画分に 3.8%TAR～5.1%TAR、フミン画分に 20.9%TAR～23.1%TAR 認められた。

（２）好気的土壌/嫌気的湛水土壌中運命試験

砂壌土（米国）に[phe-^{14}C]チオキサザフェン又は[thi-^{14}C]チオキサザフェンを 0.62 mg/kg 乾土（310 g ai/ha 相当）の用量で添加し、好気的条件下、20±2℃の暗条件下で 14 日間インキュベートし、湛水後、窒素ガスを通気し、嫌気的条件下、20±2℃の暗条件下で 120 日間インキュベートして、好気的土壌/嫌気的湛水土壌中運命試験が実施された。

---

[6] いずれの試験においても、土性は USDA 分類に基づく。

好気的土壌/嫌気的湛水土壌における放射能分布及び分解物は表 19 に示されている。

いずれの標識体処理区においても、チオキサザフェンは経時的に分解され、嫌気的湛水処理 120 日後には試験系全体で 1.9%TAR～2.4%TAR となった。主要分解物として、[phe-^{14}C]チオキサザフェン処理区では TX2 が最大 26.5%TAR、[thi-^{14}C]チオキサザフェン処理区では TX26 が最大 13.6%TAR 認められた。そのほかに、分解物 TX25、TX29 及び TX30 が認められた。

揮発性成分として、$^{14}CO_2$ が、試験終了時に、[phe-^{14}C]チオキサザフェン処理区では最大 7.6%TAR 認められ、[thi-^{14}C]チオキサザフェン処理区では水層中に溶解した $^{14}CO_2/H^{14}CO_3^-$ との合量として最大 18.1%TAR 認められた。揮発性有機化合物は認められなかった。

好気的土壌/嫌気的湛水土壌におけるチオキサザフェンの推定半減期は、試験系全体で 18.9～22.6 日と算出された。また、分解物 TX2 の推定半減期は算出できず、分解物 TX26 の推定半減期は 6.9 日と算出された。（参照 2、12）

表 19　好気的土壌/嫌気的湛水土壌における放射能分布及び分解物（%TAR）

標識体	試験条件		好気的条件下		嫌気的条件下					
	処理後日数(日)[a]		0	14	21 [7]	28 [14]	43 [29]	73 [59]	104 [90]	134 [120]
[phe-^{14}C] チオキサザフェン	水層		／	／	1.9	1.8	1.7	2.5	3.0	2.5
	土壌抽出画分		99.5	61.4	56.3	58.1	40.5	32.8	29.7	26.7
	水層＋抽出画分	チオキサザフェン	99.1	59.5	55.5	57.0	25.6	6.2	2.4	1.9
		TX2	0.0	0.0	0.3	1.0	12.3	24.4	26.5	25.7
		TX25	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.5	0.0
		TX29	0.0	0.0	0.0	0.0	3.5	3.6	2.2	1.3
		TX30	0.0	0.0	0.0	0.2	0.1	0.1	0.7	0.3
	$^{14}CO_2$		NA	5.6	6.0	5.9	6.6	6.1	7.2	7.6
	抽出残渣		0.8	26.5	34.6	32.6	45.9	52.1	54.6	57.3[c]
[thi-^{14}C] チオキサザフェン	水層		／	／	2.3	2.4	11.6	16.9	9.0	8.6
	土壌抽出画分		101	56.3	57.5	49.2	32.5	19.1	10.0	8.1
	水層＋抽出画分	チオキサザフェン	101	56.3	57.5	45.6	13.8	3.9	2.8	2.4
		TX26	0.0	0.0	0.0	1.0	6.9	13.6	0.4	0.0
		TX29	0.0	0.0	0.0	1.3	7.9	4.1	2.2	2.1
		TX30	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0	0.2	0.0	0.4
	$^{14}CO_2$[b]		NA	7.5	4.9	7.7	10.4	11.1	17.0	18.1
	抽出残渣		0.8	35.1	30.0	40.5	42.7	46.8	46.6	45.9[c]

／：該当なし、NA：分析されず

[a]：[ ]内は、嫌気的湛水条件における処理後日数を表す。

[b]：水層由来の $^{14}CO_2/H^{14}CO_3^-$（最大 10.2%TAR、処理 134 日後）を含む。

[c]：有機物分画の結果、フルボ酸画分に 11.1%TAR～19.5%TAR、フミン酸画分に 3.0%TAR～3.9%TAR、フミン画分に 31.0%TAR～34.9%TAR 認められた。

（３）水/底質系における好気的湛水土壌中運命試験

2 種類の水/底質系［河川水/埴壌土及び湖水/砂土（いずれも米国）］に、[phe-^{14}C]チオキサザフェン又は[thi-^{14}C]チオキサザフェンを 0.1 mg/L の用量で水層に添加し、20±2℃、暗条件下で最長 129 日間インキュベートして、水/底質系における好気的湛水土壌中運命試験が実施された。

水/底質系における放射能分布及び分解物は表 20 及び 21 に、チオキサザフェン及び分解物の推定半減期は表 22 に、それぞれ示されている。

水層中において、未変化のチオキサザフェンは速やかに減少し、処理 14 日後に 1.1%TAR～4.8%TAR となった。底質抽出画分において、未変化のチオキサザフェンは最大 9.4%TAR～36.1%TAR 認められ、水層及び底質中の主要分解物として TX2、TX26 及び TX29 が認められた。

いずれの処理区においても $^{14}CO_2$ は経時的に増加し、試験終了時に[phe-^{14}C]チオキサザフェン処理区では 11.8%TAR～23.3%TAR、[thi-^{14}C]チオキサザフェン処理区では系全体で 70.3%TAR～71.2%TAR 認められた。（参照 2、13）

表 20　河川水/埴壌土における放射能分布及び分解物（%TAR）

標識体	画分及び分解物		処理後日数(日)					
			0	3	7	14	59	98/129[a]
[phe-^{14}C]チオキサザフェン	水層		92.3	75.2	30.9	28.7	7.1	3.5
		チオキサザフェン	92.3	68.2	1.4	4.8	0.0	NA
		TX2	0.0	0.0	13.8	22.1	7.1	NA
		TX29	0.0	7.0	14.5	1.4	0.0	NA
		TX30	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0	NA
	底質抽出画分		3.0	15.5	32.0	22.5	14.6	10.7
		チオキサザフェン	NA	10.8	5.6	4.9	1.1	1.0
		TX2	NA	0.0	4.4	9.6	9.2	9.6
		TX29	NA	4.7	21.2	8.1	0.5	0.2
		TX30	NA	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0
	抽出残渣		0.7	4.3	34.2	43.7	65.8	69.0[c]
	$^{14}CO_2$		NA	0.2	0.5	1.2	7.2	11.8
[thi-^{14}C]チオキサザフェン	水層		93.1	78.3	57.5	19.2	2.9	1.9
		チオキサザフェン	93.1	78.3	33.3	1.3	NA	NA
		TX26	0.0	0.0	14.8	13.1	NA	NA
		TX29	0.0	0.0	5.7	0.0	NA	NA
	底質抽出画分		6.5	13.4	25.1	13.6	5.1	2.8
		チオキサザフェン	4.1	9.4	4.8	3.6	2.2	NA
		TX26	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	NA
		TX29	0.0	4.0	19.9	12.1	1.7	NA
		TX30	0.0	0.0	0.0	0.0	0.3	NA
	抽出残渣		1.1	3.2	13.9	23.4	23.0[d]	17.6
	$^{14}CO_2$ [b]		NA	0.1	0.4	32.6	56.5	70.3

NA：分析されず

[a]：[phe-^{14}C]チオキサザフェン処理区は処理後 129 日、[thi-^{14}C]チオキサザフェン処理区は処理後 98 日。

[b]：処理 14 日後以降の値は、水層（最大 20.6%TAR、処理 14 日後）及び土壌抽出画分（最大 2.7%TAR、処理 14 日後）由来の $^{14}CO_2$ を含む。

[c]：有機物分画の結果、フルボ酸画分に 14.4%TAR、フミン酸画分に 2.9%TAR、フミン画分に 51.8%TAR 認められた。

[d]：有機物分画の結果、フルボ酸画分に 5.5%TAR、フミン酸画分に 1.9%TAR、フミン画分に 15.6%TAR 認められた。

表 21　湖水/砂土における放射能分布及び分解物（%TAR）

標識体	画分及び分解物		処理後日数(日)					
			0	3	7	14	59	98/129[a]
[phe-^{14}C]チオキサザフェン	水層		91.8	49.0	76.9	39.0	16.2	6.3
		チオキサザフェン	91.8	48.3	56.4	1.1	0.0	0.0
		TX2	0.0	0.0	3.9	37.9	15.2	8.7
		TX29	0.0	0.7	16.6	0.0	0.3	0.0
	底質抽出画分		3.8	41.7	13.1	30.4	28.8	18.0
		チオキサザフェン	NA	36.1	3.7	2.4	0.5	0.9
		TX2	NA	1.1	2.9	25.1	28.4	17.1
		TX29	NA	4.5	6.5	2.9	0.0	0.0
	抽出残渣		0.1	4.5	4.9	25.5	35.5	43.5[c]
	$^{14}CO_2$		NA	0.2	0.3	1.5	8.5	23.3
[thi-^{14}C]チオキサザフェン	水層		95.2	67.5	72.1	21.6	4.0	2.5
		チオキサザフェン	95.2	65.5	40.7	1.5	NA	NA
		TX26	0.0	1.2	20.8	14.3	NA	NA
		TX29	0.0	0.9	1.5	0.0	NA	NA
	底質抽出画分		3.7	25.8	16.6	6.6	2.8	1.8
		チオキサザフェン	NA	23.5	6.2	4.1	NA	NA
		TX26	NA	2.3	0.0	0.0	NA	NA
		TX29	NA	0.0	10.4	3.8	NA	NA
	抽出残渣		0.1	0.1	3.9	12.7	17.4	13.2
	$^{14}CO_2$[b]		NA	0.2	0.9	42.2	66.5[d]	71.2

NA：分析されず

[a]：[phe-^{14}C]チオキサザフェン処理区は 129 日、[thi-^{14}C]チオキサザフェン処理区は 98 日。

[b]：処理 14 日後以降の値は、水層（最大 18.2%TAR、処理 14 日後）及び土壌抽出画分（最大 2.3%TAR、処理 14 日後）由来の $^{14}CO_2$ を含む。

[c]：有機物分画の結果、フルボ酸画分に 10.9%TAR、フミン酸画分に 2.1%TAR、フミン画分に 30.5%TAR 認められた。

[d]：有機物分画の結果、フルボ酸画分に 3.8%TAR、フミン酸画分に 1.5%TAR、フミン画分に 10.3%TAR 認められた。

表 22　チオキサザフェン及び分解物の推定半減期（日）

土壌	試験区	チオキサザフェン	TX2	TX26	TX29
河川水/埴壌土	水層	4	－	－	－
	底質	10.6	－	－	－
	系全体	4.37	55.2	13.1	5.09
湖水/砂土	水層	4.87	－	－	－
	底質	1.61	－	－	－
	系全体	5.94	78.7	10.6	2.94

注）チオキサザフェン及び分解物 TX29 の推定半減期は、[phe-^{14}C]チオキサザフェン及び[thi-^{14}C]チオキサザフェン処理区の結果に基づき算出された。

－：算出されず

（４）水/底質系における嫌気的湛水土壌中運命試験

2 種類の水/底質系［河川水/埴壌土及び湖水/砂土（いずれも米国）］の試験系に窒素ガスを通気し、嫌気的条件下、20±2℃、暗条件下で 4 週間インキュベートした後、水層に[phe-^{14}C]チオキサザフェン又は[thi-^{14}C]チオキサザフェンを 0.10 mg/L の用量で添加し、20±2℃、暗条件下で最長 127 日間インキュベートして、水/底質系における嫌気的湛水土壌中運命試験が実施された。

水/底質系における放射能分布及び分解物は表 23 及び 24 に、チオキサザフェン及び分解物の推定半減期は表 25 に、それぞれ示されている。

水層中において、未変化のチオキサザフェンは速やかに減少し、処理 14 日後に 10.1%TAR～20.9%TAR となった。底質抽出画分において、未変化のチオキサザフェンは最大 4.8%TAR～16.7%TAR 認められ、水層及び底質中の主要分解物として TX2、TX26 及び TX29 が認められた。いずれの処理区においても $^{14}CO_2$ は経時的に増加し、試験終了時に[phe-^{14}C]チオキサザフェン処理区では 8.5%TAR～9.6%TAR、[thi-^{14}C]チオキサザフェン処理区では系全体で 38.0%TAR～65.9%TAR 認められた。（参照 2、14）

表 23　河川水/埴壌土における放射能分布及び分解物（%TAR）

標識体	画分及び分解物		処理後日数(日)					
			0	3	7	14	62	99/127[a]
[phe-^{14}C]チオキサザフェン	水層		93.5	54.0	45.9	29.4	6.8	2.8
		チオキサザフェン	92.1	50.8	27.0	10.9	0.0	NA
		TX2	0.0	0.3	5.5	16.7	6.1	NA
		TX29	0.0	1.5	12.5	1.8	0.0	NA
		TX30	1.4	0.0	0.4	0.0	0.0	NA
	底質抽出画分		2.9	24.0	22.0	21.1	13.9	9.7
		チオキサザフェン	NA	7.1	1.8	1.9	0.0	0.0
		TX2	NA	0.0	1.4	8.6	12.4	9.7
		TX29	NA	17.0	17.1	10.6	1.2	0.0
		TX30	NA	0.0	0.0	0.0	0.3	0.0
	抽出残渣		0.6	14.3	25.2	44.9	65.9	67.3[c]
	$^{14}CO_2$		NA	0.0	0.4	1.0	4.3	8.5
[thi-^{14}C]チオキサザフェン	水層		93.7	54.3	37.5	28.2	2.0	1.8
		チオキサザフェン	93.7	51.2	27.3	18.0	NA	NA
		TX26	0.0	1.5	4.9	3.5	NA	NA
		TX29	0.0	0.8	5.3	3.0	NA	NA
		TX30	0.0	0.0	0.0	1.2	NA	NA
	底質抽出画分		3.4	22.8	19.7	16.2	3.7	2.7
		チオキサザフェン	NA	7.7	3.1	0.9	NA	NA
		TX29	NA	15.1	16.6	14.9	NA	NA
		TX30	NA	0.0	0.0	0.4	NA	NA
	抽出残渣		0.8	10.3	12.8	16.0	22.7	23.9[d]
	$^{14}CO_2$ [b]		NA	0.0	15.2	20.0	35.5	38.0

NA：分析されず

[a]：[phe-^{14}C]チオキサザフェン処理区は 127 日、[thi-^{14}C]チオキサザフェン処理区は 99 日。

[b]： 処理 7 日後以降の値は、水層（最大 14.5%TAR、処理 28 日後）及び土壌抽出画分（最大 3.7%TAR、処理 28 日後）由来の $^{14}CO_2$ を含む。

[c]：有機物分画の結果、フルボ酸画分に 13.2%TAR、フミン酸画分に 3.9%TAR、フミン画分に 51.1%TAR 認められた。

[d]：有機物分画の結果、フルボ酸画分に 3.8%TAR、フミン酸画分に 1.6%TAR、フミン画分に 18.6%TAR 認められた。

表 24　湖水/砂土における放射能分布及び分解物（%TAR）

標識体	画分及び分解物		処理後日数(日)					
			0	3	7	14	62	99/127[a]
[phe-^{14}C]チオキサザフェン	水層		91.6	68.3	70.1	44.9	16.4	9.0
		チオキサザフェン	91.0	68.3	49.3	10.1	0.0	0.0
		TX2	0.0	0.0	4.0	26.0	16.4	9.0
		TX29	0.0	0.0	14.5	8.9	0.0	0.0
		TX30	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	底質抽出画分		3.3	21.5	18.1	28.5	23.5	20.3
		チオキサザフェン	NA	16.7	3.7	1.0	0.0	0.0
		TX2	NA	1.0	5.8	23.6	23.5	20.3
		TX29	NA	3.9	7.6	3.9	0.0	0.0
	抽出残渣		0.1	3.9	7.4	24.2	64.8	60.1[c]
	$^{14}CO_2$		NA	0.0	0.1	0.5	5.0	9.6
[thi-^{14}C]チオキサザフェン	水層		95.8	76.2	61.6	45.8	5.7	3.1
		チオキサザフェン	95.8	68.6	31.5	20.9	0.0	NA
		TX26	0.0	4.4	12.7	19.8	0.0	NA
		TX29	0.0	2.2	13.4	3.3	0.0	NA
		TX30	0.0	0.0	3.6	2.9	0.0	NA
	底質抽出画分		3.0	11.3	17.6	11.6	2.5	2.0
		チオキサザフェン	NA	3.8	4.8	2.5	NA	NA
		TX29	NA	7.5	12.8	10.3	NA	NA
	抽出残渣		0.1	2.3	3.8	7.8	12.7	13.2[d]
	$^{14}CO_2$ [b]		NA	0.0	12.0	24.9	66.5	65.9

NA：分析されず
[a]：[phe-^{14}C]チオキサザフェン処理区は 127 日、[thi-^{14}C]チオキサザフェン処理区は 99 日。
[b]： 処理 7 日後以降の値は、水層（最大 34.3%TAR、処理 28 日後）及び土壌抽出画分（最大 2.1%TAR、処理 28 日後）由来の $^{14}CO_2$ を含む。
[c]：有機物分画の結果、フルボ酸画分に 19.6%TAR、フミン酸画分に 2.6%TAR、フミン画分に 30.1%TAR 認められた。
[d]：有機物分画の結果、フルボ酸画分に 2.6%TAR、フミン酸画分に 1.2%TAR、フミン画分に 9.5%TAR 認められた。

表 25　チオキサザフェン及び分解物の推定半減期（日）

土壌	試験区	チオキサザフェン	TX2	TX26	TX29/30
河川水/埴壌土	水層	3.41	－	－	－
	底質	3.10	－	－	－
	系全体	4.37	97.9	13.4	12.9
湖水/砂土	水層	5.49	－	－	－
	底質	3.59	－	－	－
	系全体	6.06	100	4.56	6.81

注）チオキサザフェン及び分解物 TX29/30 の推定半減期は、[phe-^{14}C]チオキサザフェン及び[thi-^{14}C]チオキサザフェン処理区の結果に基づき算出された。
－：算出されず

嫌気的湛水土壌及び水/底質系における好気的又は嫌気的湛水土壌におけるチ

オキサザフェンの主要分解経路は、①オキサジアゾール環の N-O 結合の開裂による分解物TX29の生成、②分解物TX29の加水分解による分解物TX2及びTX26の生成であり、最終的に CO_2 に無機化されるほか、土壌残渣に取り込まれると考えられた。

（５）土壌表面光分解試験

薄層にしたシルト質壌土（米国）に[phe-^{14}C]チオキサザフェン又は[thi-^{14}C]チオキサザフェンを 2.76～2.85 mg/kg 乾土（1.4 kg ai/ha 相当）の用量で添加し、水分含量を最大容水量の 40%に調整して、20±2℃、15 日間キセノンランプ光（光強度：137.2 W/m^2、波長：295 nm 未満をフィルターでカット）を照射して、土壌表面光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

光照射区において、試験終了時に、未変化のチオキサザフェンが 92.9%TAR～102%TAR 認められたほか、分解物 TX41 が 3.0%TAR～3.6%TAR 認められた。$^{14}CO_2$ は、照射 7 日に最大 0.4%TAR 認められた。揮発性有機化合物は認められなかった。

暗所対照区では、試験終了時に未変化のチオキサザフェンは 95.1%TAR～106%TAR 認められた。分解物のほか、$^{14}CO_2$ 及び揮発性有機化合物は、いずれも認められなかった。

土壌薄層上でチオキサザフェンはほとんど光分解を受けなかったことから、推定半減期は算出されなかった。（参照 2、15）

（６）土壌吸脱着試験

6 種類の米国土壌（壌質砂土、砂壌土、シルト質壌土、砂質埴壌土、埴壌土及び砂質埴土）に[phe-^{14}C]チオキサザフェンを添加して、土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸脱着係数は表 26 に示されている。（参照 2、16）

表 26　各土壌における吸脱着係数

土壌	壌質砂土	砂壌土	シルト質壌土	砂質埴壌土	埴壌土	砂質埴土
K^{ads}_{F}	26.1	33.3	25.1	67.5	124	15.8
K^{ads}_{Foc}	4,070	2,390	2,060	2,040	5,060	3,660
K^{des}_{F}	30.9	38.0	28.3	65.7	141	21.9
K^{des}_{Foc}	4,830	2,730	2,320	1,980	5,790	5,080

K^{ads}_{F}：Freundlich の吸着係数、K^{ads}_{Foc}：有機炭素含有率により補正した吸着係数
K^{des}_{F}：Freundlich の脱着係数、K^{des}_{Foc}：有機炭素含有率により補正した脱着係数

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 4（フタル酸緩衝液）、pH 7（リン酸緩衝液）及び pH 9（ホウ酸緩衝液）の各滅菌緩衝液に、[phe-^{14}C]チオキサザフェンを 0.508～0.537 mg/L の用量で添加し、50℃、暗条件下で 5 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

各緩衝液中において、未変化のチオキサザフェンは試験終了時に 98.6%TAR～99.5%TAR 認められた。チオキサザフェンは加水分解に対して安定であると考えられた。（参照 2、17）

（２）水中光分解試験（緩衝液）

pH 7 の滅菌リン酸緩衝液に[phe-^{14}C]チオキサザフェンを 0.4 μg/mL の用量で添加し、25±2℃で 24 時間キセノンランプ光（光強度：137.2 W/m^2、波長：295 nm 未満をフィルターでカット）を照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

光照射区において、未変化のチオキサザフェンは処理直後の 99.7%TAR から試験終了時に 0.3%TAR となった。主要分解物として、TX41 が照射 10 時間後に最大 94.1%TAR 認められた。暗所対照区において、未変化のチオキサザフェンは試験終了時に 95.1%TAR 認められ、分解物は認められなかった。

チオキサザフェンの推定半減期は 3.01 時間（東京春季太陽光換算で 1.96 時間）と算出された。

水中におけるチオキサザフェンの主要光分解経路は、光異性化による分解物 TX41 の生成であると考えられた。（参照 2、18）

５．土壌残留試験

（１）容器内試験

シルト質壌土、砂質埴壌土、砂壌土埴壌土及び壌土（いずれも米国）を用いて、チオキサザフェンを分析対象化合物とした土壌残留試験（容器内試験）が実施された。

結果は表 27 に示されている。（参照 2、19、20）

表 27　土壌残留試験成績(容器内)

処理標識体	条件	濃度 (処理回数)	土壌	推定半減期 (日)
[phe-^{14}C]チオキサザフェン	好気的	310 g ai/ha (1 回)	シルト質壌土	50.8
[thi-^{14}C]チオキサザフェン				57.1
[phe-^{14}C]チオキサザフェン			砂質埴壌土	141
[thi-^{14}C]チオキサザフェン				144
[phe-^{14}C]チオキサザフェン			埴壌土	221
[thi-^{14}C]チオキサザフェン				277
[phe-^{14}C]チオキサザフェン	好気的/ 嫌気的 [a]		シルト質壌土	87.7
[phe-^{14}C]チオキサザフェン			砂壌土	465
[phe-^{14}C]チオキサザフェン			壌土	500

[a]：30 日間好気的条件下でインキュベートされた後、120 日間嫌気的条件下でインキュベートされた。推定半減期は、嫌気的条件下におけるチオキサザフェン濃度に基づき算出された。

（２）ほ場試験

砂土-砂質埴壌土（米国）、埴壌土-シルト質壌土（①及び②、いずれも米国）及び壌質砂土-砂壌土（カナダ）を用いて、チオキサザフェン及び分解物 TX2 を分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場試験）が実施された。

結果は表 28 に示されている。（参照 2、21）

表 28　土壌残留試験成績(ほ場)

濃度 (処理回数)	処理方法	土壌	推定半減期(日)[b] チオキサザフェン
310 g ai/ha[a] (1 回)	種子塗抹処理	砂土-砂質埴壌土	94.3
	土壌表面散布		40.1
	種子塗抹処理	埴壌土-シルト質壌土①	14.7
	土壌表面散布		101
	種子塗抹処理	埴壌土-シルト質壌土②	44.7
	土壌表面散布		90.5
	種子塗抹処理	壌質砂土-砂壌土	258
	土壌表面散布		87.3

[a]：47.3%フロアブル剤が用いられた。
[b]：分解物 TX2 については、残留値が低く（各処理区における最大残留値は 0.0014～0.0117 mg/kg）、推定半減期は算出されなかった。

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

海外において、とうもろこし、だいず及びわたを用いて、チオキサザフェン及び代謝物 TX2 を分析対象化合物とした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。

チオキサザフェンの最大残留値は、播種 43 日前に種子に塗抹処理を行い播種 88 日後に収穫しただいず（子実）における 0.0038 mg/kg であったが、他の試料

においてはいずれも定量限界（0.0025 mg/kg）未満であった。代謝物 TX2 並びにチオキサザフェン及び代謝物 TX2 の合量の最大残留値は、いずれも播種 63 日前に種子に塗抹処理を行い播種 65 日後に収穫しただいず（子実）で認められ、代謝物 TX2 が 0.0449 mg/kg、チオキサザフェン及び代謝物 TX2 の合量が 0.0474 mg/kg であった。（参照 2、22～24）

（２）後作物残留試験

フロアブル剤に調製したチオキサザフェンを 0.568 mg ai/種子（0.293～0.348 kg ai/ha 相当）の用量で塗抹処理した種子を用いてだいずを栽培した後、後作物としてレタス、ラディッシュ、ソルガム及び小麦を栽培し、チオキサザフェン及び代謝物 TX2 を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施された。

結果は別紙 4 に示されている。

チオキサザフェンの最大残留値は、レタス（茎葉）における 0.0043 mg/kg であった。代謝物 TX2 の最大残留値は、ラディッシュ（茎葉部）における 0.0038 mg/kg であった。チオキサザフェン及び代謝物 TX2 の合量の最大残留値は、レタス（茎葉）における 0.0068 mg/kg であった。（参照 2、25）

（３）畜産物残留試験

①　ウシ

泌乳牛［ホルスタイン種、一群雌 3 頭（12.0 mg/kg 飼料相当投与群のみ 6 頭、うち 3 頭は休薬期間設定群）］にチオキサザフェンを 0、0.12、0.60、3.00 及び 12.0 mg/kg 飼料相当の用量[7]で、1 日 1 回、28 日間カプセル経口投与して、チオキサザフェン並びに代謝物 TX2、TX22（肝臓及び腎臓のみ）及び TX37（脂肪のみ）を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。12.0 mg/kg 試料相当投与群について、投与期間終了後に最長 10 日間の休薬期間が設けられた。

結果は別紙 5-①に示されている。

チオキサザフェン及び代謝物 TX37 は、いずれの試料においても定量限界（チオキサザフェン：0.010 μg/g、代謝物 TX37：0.025 μg/g）未満であった。代謝物 TX2 の最大残留値は 12.0 mg/kg 飼料相当投与群における 0.194 μg/g（腎臓）、代謝物 TX22 の最大残留値は同投与群における 0.117 μg/g（腎臓）であった。

乳汁中における代謝物 TX2 及び TX22 の残留値はいずれも投与 4 日で定常状態となり、TX2 の最大残留値は 12.0 mg/kg 飼料相当投与群における 0.0801 μg/g（投与 10 日）、TX22 の最大残留値は同投与群における 0.0178 μg/g（投与 10 日）であった。いずれの代謝物も、休薬 2 日以降は定量限界（0.010 μg/g）未満となった。投与 22 日、25 日及び 28 日の乳汁から調製された脱脂乳及び乳脂肪

---

[7] 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度から算出された牛におけるチオキサザフェンの予想飼料最大負荷量（0.187 mg/kg）に比べて高かった。

中における代謝物 TX2 及び TX22 の残留値は、試料採取日にかかわらず同程度であった。

組織中における TX2 及び TX22 の残留濃度は経時的に減少し、休薬 10 日ではいずれの試料においても定量限界（TX2：0.010 μg/g、TX22：0.025 μg/g）未満であった。（参照 2、26）

② ニワトリ

産卵鶏［白色レグホン種、一群雌 12 羽（79.1 mg/kg 飼料相当投与群のみ 24 羽、うち 12 羽は休薬期間設定群）］にチオキサザフェンを 0、0.81、4.0、20.8 及び 79.1 mg/kg 飼料相当の用量[8]で、1 日 1 回、28 日間カプセル経口投与して、チオキサザフェン並びに代謝物 TX2 及び TX37（脂肪のみ）を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。79.1 mg/kg 試料相当投与群について、投与期間終了後に最長 10 日間の休薬期間が設けられた。

結果は別紙 5-②に示されている。

卵中におけるチオキサザフェン及び代謝物 TX2 の残留値は、79.1 mg/kg 飼料相当投与群において投与 7～10 日で定常状態となり、最大残留値はチオキサザフェンで 0.0239 μg/g（投与 25 日）、代謝物 TX2 で 0.0273 μg/g（投与 28 日）であった。チオキサザフェン及び代謝物 TX2 とも、休薬 6 日以降は定量限界（0.010 μg/g）未満となった。投与 21 日、24 日及び 27 日の卵から調製された卵黄及び卵白中において、チオキサザフェン及び代謝物 TX2 の最大残留値は、79.1 mg/kg 飼料相当投与群の卵黄における 0.0636 及び 0.0704 μg/g（いずれも投与 27 日）であり、卵白中ではいずれも検出限界未満であった。

組織中において、チオキサザフェン並びに代謝物 TX2 及び TX37 の最大残留値は、79.1 mg/kg 飼料相当投与群における 0.362（脂肪）、0.807（肝臓）及び 0.0645 μg/g（脂肪）であった。チオキサザフェン及び代謝物 TX37 の残留値は、休薬 6 日以降、いずれの試料においても定量限界未満となったが、代謝物 TX2 は休薬期間終了時に肝臓で最大 0.0649 μg/g 認められた。（参照 2、27）

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] 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度から算出された産卵鶏におけるチオキサザフェンの予想飼料最大負荷量（0.031 mg/kg）に比べて高かった。

８．急性毒性試験

（１）急性毒性試験

チオキサザフェン（原体）のラットを用いた急性毒性試験が実施された。

結果は表 29 に示されている。（参照 2、28～30）

表 29　急性毒性試験結果概要（原体）

投与経路	動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 [a]	SD ラット 雌 3 匹	／	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 症状及び死亡例なし
経皮	SD ラット 雌雄各 5 匹 [b]	>5,000	>5,000	目及び鼻からの分泌物、軟便、肛門及び性器周囲部の汚れ、紅斑並びに体重減少 雌雄とも死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹 [c]	LC_{50}(mg/L)		異常呼吸及び体重減少 雌雄とも死亡例なし
		>5.21	>5.21	

／：該当なし
[a]：上げ下げ法による評価。溶媒として蒸留水が用いられた。
[b]：24 時間閉塞塗布
[c]：4 時間暴露（ダスト）

分解物 TX41 のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された。

結果は表 30 に示されている。（参照 31）

表 30　急性経口毒性試験結果概要（分解物）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD_{50}(mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
TX41	SD ラット 雌 5 匹 [a]	／	>5,000	投与量：5,000 mg/kg 体重 自発運動低下、円背位、不規則呼吸、糞便量減少、軟便、性器周囲部の汚れ及び消化管膨張 2 例死亡

／：該当なし
[a]：上げ下げ法による評価。溶媒としてコーン油が用いられた。

（２）急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、250、750 及び 2,000 mg/kg 体重、溶媒：0.5%CMC 溶液）投与による急性神経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 31 に示されている。

神経病理組織学的検査において、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、250 mg/kg 体重投与群の雌雄で自発運動量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 250 mg/kg 体重未満と考えられた。（参照 2、32）

表 31　急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,000 mg/kg 体重		・硬便(投与 7 日)
750 mg/kg 体重以上	・糞便量減少及び小型便(投与 1 日以降)§1 ・体重増加抑制(投与 0～7 日)§2 ・体温低下(投与 4 時間後)	
250 mg/kg 体重以上	・自発運動量減少(投与 4 時間後)[a]	・糞便量減少及び小型便(投与 3 日以降)§1 ・体温低下(投与 4 時間後) ・自発運動量減少(投与 4 時間後)[b]

注）750 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で肛門生殖器部褐色物付着及び赤色便が認められ、各反復投与毒性試験においても高用量投与群で同様に赤色又は白色便、赤色尿等が認められた。イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験［10.（5）］において実施された便潜血検査の結果は陰性であり、これらは被験物質又は代謝物に起因した変化と考えられたことから、毒性所見としなかった。

§1：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：750 mg/kg 体重投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

[a]：総運動量（投与 0～10 分、11～20 分及び 60 分間累積）並びに移動運動量（250 mg/kg 体重：60 分間累積、750 mg/kg 体重：投与 0～10 分及び 60 分間累積、2,000 mg/kg 体重：投与 0～10 分、投与 11～20 分及び 60 分間累積）について、統計学的有意差が認められた。

[b]：総運動量（250 及び 750 mg/kg 体重：投与 0～10 分、11～20 分及び 60 分間累積、2,000 mg/kg 体重：投与 0～10 分、11～20 分、21～30 分及び 60 分間累積）並びに移動運動量（投与 0～10 分、11～20 分、31～40 分及び 60 分間累積）について、統計学的有意差が認められた。

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

チオキサザフェン（原体）の NZW ウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、眼に対して軽度の刺激性が認められた。皮膚刺激性は認められなかった。

CBA マウスを用いた皮膚感作性試験（LLNA 法）及び Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施された。その結果、LLNA 法では陽性であったが、Buehler 法では陰性であった。（参照 2、33～36）

１０．亜急性毒性試験

（１）28 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、20、100、300、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 32 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された[9]。

[9] 3,000 ppm 投与群について、雌雄で死亡、体重減少及び一般状態の悪化が認められたことから、雄においては投与 8 日、雌においては投与 5 日に全生存動物がと殺された。

表 32　28 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		20 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm[a]
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	4	19	58	184	437
	雌	5	25	70	219	399

[a]：雄については投与 0～7 日、雌については投与 0～3 日における平均検体摂取量

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 300 ppm（雄：58 mg/kg 体重/日、雌：70 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、37）

表 33　28 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
3,000 ppm	・死亡(1 例、投与 8 日)[皮膚弛緩、冷感及び糞便量減少] ・皮膚弛緩、四肢蒼白及び小型便(投与 7 日以降) ・体重減少(投与 0～3 日)/増加抑制及び摂餌量減少(投与 0～3 日以降)	・死亡(4 例、投与 3 日)[冷感、蒼白、緩徐呼吸、努力呼吸及び糞便量減少] ・削痩、四肢蒼白、糞便量減少及び小型便(投与 5 日)
1,000 ppm 以上	・T.Bil 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大	・切迫と殺[a](1 例、投与 5 日)[間欠性振戦、半開眼、削痩、四肢蒼白、皮膚弛緩、糞便量減少及び肝細胞単細胞壊死] ・体重減少(投与 0～3 日)及び摂餌量減少(投与 0～3 日以降) ・T.Bil、Chol 及び GGT[§]増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
300 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注）3,000 ppm 投与群において、血液生化学的検査、臓器重量測定及び病理組織学的検査は行われていない。

[ ]：死亡動物又は切迫と殺動物で認められた所見

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

[a]：3,000 ppm 投与群では 2 例（投与 3 日）に認められた。切迫と殺動物では、活動性低下、継続性振戦、半開眼、皮膚弛緩、冷感、糞便量減少、小型便、蒼白及び緩徐呼吸が認められた。

（２）28 日間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料[10]＞

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、100、250 及び 500 mg/kg 体重/日）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された[11]。

---

[10] 90 日間亜急性毒性試験［10.（５）］の用量設定試験であり、供試動物数が少ないことから、参考資料とした。

[11] 500 mg/kg 体重/日投与群においては、投与 16 日に雌 1 例が切迫と殺されたほか、他の生存動物についても一般状態の悪化が認められたことから検体投与が中止され、と殺された。

各投与群で認められた毒性所見は表 34 に示されている。

本試験において、250 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重減少/増加抑制、摂餌量減少等、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で胸腺絶対及び比重量減少等が認められた。（参照 2、38）

表 34　28 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
500 mg/kg 体重/日	・歯茎蒼白(投与 16 日) ・WBC、Neu 及び Mon 増加 ・カルシウム及びリン減少 ・TG 増加 ・浮腫(腸間膜、膵臓及び腹腔内) ・精巣、精巣上体、前立腺及び胸腺絶対及び比重量減少 ・肝グリコーゲン増加	・切迫と殺(1 例、投与 16 日)[冷感、活動性低下、削痩、歯茎蒼白、呼吸数増加、糞便量減少、軟便、嘔吐、体重増加抑制、摂餌量減少、胸腺リンパ球消失及び胸腺単細胞壊死] ・Ret 増加 ・Alb、A/G 比、TP、カルシウム及びリン減少 ・TG 増加 ・浮腫(膵臓) ・肝グリコーゲン増加
250 mg/kg 体重/日以上	・嘔吐(投与 2 日以降)、下痢(投与 3 日以降)、軟便(投与 4 日以降)、糞便量減少(投与 6 日以降)及び粘液便(投与 10 日以降) ・体重減少(投与 0～3 日)/増加抑制(投与期間累積)及び摂餌量減少(投与期間累積) ・Eos 増加 ・Alb、A/G 比及び TP 減少 ・尿素窒素増加	・嘔吐(投与 2 日以降)、糞便量減少(投与 5 日以降)、粘液便(投与 7 日以降)、下痢(投与 10 日以降)、削痩(投与 10 日以降)、皮膚弛緩(投与 12 日以降)、活動性低下(投与 12 日以降)、軟便(投与 13 日以降)、冷感(投与 13 日以降) ・体重減少(投与 0～13 日)/増加抑制(投与期間累積)及び摂餌量減少(投与期間累積) ・WBC、Neu 及び Mon 増加 [a] ・心臓絶対及び比重量減少 ・胸腺リンパ球消失 [b]
100 mg/kg 体重/日以上	100 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・Alb、A/G 比及び TP 減少 ・胸腺絶対及び比重量減少 ・胸腺リンパ球単細胞壊死 [c]
10 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

注)・500 mg/kg 体重/日投与群の血液学的及び血液生化学的検査結果は、投与前値との比較による。
・500 mg/kg 体重/日投与群における臓器重量は、試験終了時の対照群との比較による。
・雄においては、剖検で胸腺縮小が認められた 100 mg/kg 体重/日投与群の 1 例を除いて、胸腺の病理組織学的検査は行われていない。

[a]：250 mg/kg 体重/日投与群では、ほかに Lym、Baso、LUC 及び PLT 増加が 1 例に認められた。
[b]：250 mg/kg 体重/日投与群では、胸腺リンパ球消失及び胸腺髄質リンパ球消失が各 1 例認められた。
[c]：250 mg/kg 体重/日投与群では認められていない。

（３）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、10、50、250、750 及び 1,500 ppm：平均検体摂取量は表 35 参照）投与による 90 日間亜急性毒性

試験が実施された。

表 35　90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	250 ppm	750 ppm	1,500 ppm
平均検体摂取量	雄	1	3	16	47	91
(mg/kg 体重/日)	雌	1	4	19	55	113

各投与群で認められた毒性所見は表 36 に示されている。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雌雄で大腿骨骨幹端骨増生等が認められたことから、無毒性量は雌雄で 250 ppm（雄：16 mg/kg 体重/日、雌：19 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、39）

表 36　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
1,500 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少(いずれも投与 0～1 週) ・T.Chol 増加[§1] ・尿 pH 低下 ・肝及び腎比重量増加 ・腎尿細管過形成[§1、a]	・RBC、Hb 及び Ht 減少 ・T.Chol 増加 ・肝及び腎比重量増加 ・腎尿細管過形成[§1、a]
750 ppm 以上	・大腿骨骨幹端骨増生(Hyperostosis, metaphyseal)[§2、b] ・腎尿細管上皮褐色色素沈着	・体重増加抑制(投与 1～2 週)[c]及び摂餌量減少(投与 4 週以降) ・大腿骨骨幹端骨増生[§1、b]
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注）750 ppm 以上投与群の雌雄で腎尿細管管腔内顆粒状異物が認められたが、尿細管/炎症性細胞残渣ではなく、1,500 ppm 投与群の雌雄で認められた尿細管過形成との関連性も認められなかったことから、毒性所見としなかった。また、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験[11.（1）]における 250 ppm 以上投与群の雌雄、2 世代繁殖試験[12.（1）]における 20 mg/kg 体重/日以上投与群の P 及び F_1 親動物の雌雄においても同所見が認められたが、同様に毒性所見としなかった。

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：750 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：髄質外帯外層に認められたが、その形態は慢性進行性腎症及びその初期病変である好塩基性尿細管とは異なっていた。

b：骨髄腔における骨梁増加が認められた。

c：1,500 ppm 投与群では投与 0～1 週以降に認められた。

（4）90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、50、200、600 及び 1,250 ppm[12]：平均検体摂取量は表 37 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

[12] 用量設定試験（28 日間亜急性毒性試験［10.（1）］）の結果、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等が認められたことから、本試験の最高用量が 1,250 ppm に設定された。

表 37　90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		10 ppm	50 ppm	200 ppm	600 ppm	1,250 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	2.1	10.3	42.2	125	259
	雌	2.6	13.8	54.4	174	319

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

雄において、1,250 ppm 投与群で肝比重量増加が、200 ppm 以上投与群で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、雄ではいずれの投与群においても毒性所見は認められず、600 ppm 以上投与群の雌で T.Bil 増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められたことから、無毒性量は雄で本試験の最高用量 1,250 ppm（259 mg/kg 体重/日）、雌で 200 ppm（54.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、40）

表 38　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
1,250 ppm	1,250 ppm 以下 毒性所見なし	・切迫と殺(1 例、投与 3 日)[半開眼、皮膚弛緩、冷感、活動性低下、肝細胞壊死及び肝細胞肥大(いずれも小葉中心性～中間帯性)並びに胸腺皮質リンパ球壊死] ・体重増加抑制及び摂餌量減少§1(いずれも投与 0～1 週) ・Chol 増加 ・肝絶対及び比重量増加
600 ppm 以上		・T.Bil 増加 ・小葉中心性肝細胞肥大§2
200 ppm 以下		毒性所見なし

注）本試験において、FOB 及び尿検査は行われていない。
[ ]：切迫と殺動物で認められた所見
§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§2：600 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

（５）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 5 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、1、3、10、40 及び 120 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。試験実施後に、病理組織学的検査結果についてピアレビューが実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

120 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝比重量増加が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 120 mg/kg 体重/日投与群の雌で WBC 及び Neu 増加等が認められたことから、無毒性量は雄で 10 mg/kg 体重/日、雌で 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 2、41）

表 39　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
120 mg/kg 体重/日		・WBC、Neu 及び Mon 増加
40 mg/kg 体重/日以上	・WBC、Neu 及び Eos 増加	40 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
10 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

注）病理組織学的検査のピアレビューの結果、検体投与に起因した毒性所見は認められなかった。

（６）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 40　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	20	67
	雌	8	24	75

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

神経病理組織学的検査において、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、1,000 ppm 投与群の雄及び 300 ppm 以上投与群の雌で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雄で 300 ppm（20 mg/kg 体重/日）、雌で 100 ppm（8 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、42）

表 41　90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・体重増加抑制(投与 0～2 日以降)及び摂餌量減少(投与 1～2 日) ・大腿骨骨幹端骨増生[§]	・大腿骨骨幹端骨増生[§]
300 ppm 以上	300 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加抑制(投与期間累積 [a])及び摂餌量減少(投与 1～2 日以降)
100 ppm		毒性所見なし

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[a]：1,000 ppm 投与群では投与 0～2 日以降に認められた。

（７）28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

SD 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、6 時間/日）による 28 日間亜急性経皮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 42 に示されている。

本試験において、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、全身性の無毒性量は 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。また、いずれの検体投与群においても投与部位の表皮過形成が認められたことから、皮膚の局所作用に対する無毒性量は 100 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 2、43）

表 42　28 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重/日	・摂餌量減少 ・T.Bil 増加 ・ウロビリノーゲン増加 ・肺絶対及び比重量増加 ・肝細胞質好酸性変化(小葉中心性～中間帯性)[§1]	・肝[§3]及び肺絶対及び比重量増加 ・副腎皮質細胞空胞化[a]及び褐色色素沈着(束状帯) ・肝細胞質好酸性変化(小葉中心性～中間帯性)
300 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ・尿 pH 低下[§2] ・副腎皮質細胞空胞化[a]	・体重増加抑制 ・Alb 及び Chol 増加
100 mg/kg 体重/日以上	・表皮過形成[b]	・表皮過形成[b]

[§1]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[§2]：300 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[§3]：絶対重量について統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[a]：束状帯及び網状帯に、多数の微細空胞又は大型空胞が認められた。
[b]：投与部位に認められた。

（８）90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた吸入［原体：0、0.015、0.050 及び 0.275 mg/L（エアロゾル）、1 日 6 時間、5 日/週］暴露による 90 日間亜急性吸入毒性試験が実施された。

各暴露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、0.050 mg/L 以上投与群の雄及び 0.275 mg/L 投与群の雌で副腎皮質細胞空胞化等が認められたことから、無毒性量は雄で 0.015 mg/L、雌で 0.050 mg/L であると考えられた。（参照 2、44）

表 43　90 日間亜急性吸入毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
0.275 mg/L	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・Alb、T.Bil、Cre 及び Chol 増加 ・塩素減少 ・尿 pH 低下、ウロビリノーゲン増加 ・甲状腺/上皮小体絶対及び比重量増加 ・副腎絶対重量減少 ・副腎皮質萎縮 ・鼻腔呼吸上皮変性及び過形成、嗅上皮変性、扁平上皮化生[§1]並びにリンパ球浸潤 ・精のう退縮[§1、a] ・肺拡張不全	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・T.Bil 及び Chol 増加 ・塩素減少 ・尿量増加及び尿比重低下 ・腎及び肝絶対及び比重量増加 ・副腎絶対及び比重量減少 ・副腎皮質萎縮及び細胞空胞化[§1] ・鼻腔呼吸上皮変性及び過形成、扁平上皮化生、リンパ球浸潤並びにリンパ過形成 ・肝細胞肥大(小葉中心性～び漫性)
0.050 mg/L 以上	・SDH 増加 ・副腎皮質細胞空胞化[§2] ・鼻腔リンパ過形成	0.050 mg/L 以下 毒性所見なし
0.015 mg/L	毒性所見なし	

[§1]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[§2]：0.050 mg/L 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[a]：体重増加抑制に伴う二次的影響と考えられた。

（９）28 日間亜急性毒性試験（分解物 TX41、ラット）

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた混餌（分解物 TX41：0、200、1,000 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 44 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 44　28 日間亜急性毒性試験（分解物 TX41、ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15	72	207
	雌	16	77	211

各投与群で認められた毒性所見は表 45 に示されている。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄：15 mg/kg 体重/日、雌：16 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 45）

表 45　28 日間亜急性毒性試験（分解物 TX41、ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・Ret 増加 ・RBC§1、MCH 及び MCHC 減少 ・T.Bil 及び SDH 増加 ・肝及び腎単核細胞浸潤	・RBC 減少 ・RDW、HDW、Lym 及び LUC 増加 ・SDH 増加 ・脾絶対及び比重量増加 ・肝及び腎単核細胞浸潤
1,000 ppm 以上	・体重増加抑制§2及び摂餌量減少(投与 0～7 日) ・Hb 及び Ht 減少 ・Alb、Glob、TP 及び Chol 増加 ・肝及び脾§3絶対及び比重量増加 ・小葉中心肝細胞肥大	・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 0～7 日) ・Hb 及び Ht 減少 ・Alb、Glob、TP、T.Bil 及び Chol 増加 ・肝及び腎絶対及び比重量増加 ・小葉中心肝細胞肥大
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

注）病理組織学的所見について、統計検定は実施されていない。
§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§2：1,000 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§3：絶対重量について統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験[13]

（１）２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

SD ラット（発がん性群：一群雌雄各 52 匹、慢性毒性群：一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、5、25、75、250 及び 750 ppm：平均検体摂取量は表 46 参照）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[14]。

表 46　２年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	25 ppm	75 ppm	250 ppm	750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.3	1.3	3.9	13.3	39.6
	雌	0.3	1.6	4.9	16.0	48.1

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 47 に示されている。

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

250 ppm 投与群の雄及び 750 ppm 投与群の雌で褐色脂肪腫（胸腔軟部組織、良性及び悪性腫瘍の合計）の発生頻度（雄：15.4%、雌：17.3%）が試験実施施設の背景データの上限［雄：13.3%、雌：11.7%（2006～2012 年、11 試験）］を超えて認められたが、雌雄とも統計学的有意差はなく、発生頻度の用量相関性

[13] イヌを用いた慢性毒性試験は提出されていないが、本剤の毒性プロファイル及び感受性について、イヌ及びげっ歯類で顕著な差は認められず、本剤の蓄積性は懸念されないと考えられたことから、食品安全委員会は、チオキサザフェンのイヌにおける慢性毒性は 28 日及び 90 日間亜急性毒性試験［10.（２）及び（５）］の結果から評価可能であり、「農薬の食品健康影響評価におけるイヌを用いた１年間反復経口投与毒性試験の取扱いについて」（平成 29 年 12 月 21 日 農薬専門調査会決定）における、イヌ慢性毒性試験が必要であると考えられる場合には該当しないと判断した。

[14] 雄については、25 ppm 投与群の生存率がガイドラインで規定されている下限値（25%）に近づいたことから、投与期間は 710 日に短縮された。

が不明確であることから、毒性所見としなかった。また、2000～2007 年に実施された SD ラットを用いた発がん性試験において、従来に比べて対照群での褐色脂肪腫の発生率増加が認められたとの報告[15]がある。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 250 ppm（雄：13.3 mg/kg 体重/日、雌：16.0 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、46）

表 47　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（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
750 ppm	・体重増加抑制(投与 0～1 週以降)及び摂餌量減少(投与 2～3 及び 3～4 週) ・Chol 増加(投与 26 週及び 52 週)[§] ・大腿骨骨幹端骨増生[§、a] ・副腎皮質び漫性束状帯細胞空胞化[a]	・体重増加抑制(投与 0～1 週以降)及び摂餌量減少(投与 3～4 週以降) ・Chol 増加(投与 26 週及び 52 週) ・大腿骨骨幹端骨増生[§、a]
250 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
a：慢性毒性群及び発がん性群で認められた。

（２）78 週間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌［原体：0、5、50、250、750 及び 1,750（雄のみ）ppm[16]：平均検体摂取量は表 48 参照］投与による 78 週間発がん性試験が実施された。

表 48　78 週間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		5 ppm	50 ppm	250 ppm	750 ppm	1,750 ppm
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0.8	8.0	40.9	119	281
	雌	1.0	10.2	49.7	153	／

／：該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 49 に、肝臓における腫瘍性病変の発生頻度は表 50 に示されている。

検体投与に関連する腫瘍性病変として、1,750 ppm 投与群の雄で肝細胞癌の発生頻度増加傾向、750 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度増加が、それぞれ認められた。

---

[15] Richard H. Bruner, et al. Spontaneous hibernomas in Sprague-Dawley rats. Toxicologic Pathology 2009, 37: 547-552

[16] マウスを用いた 28 日間亜急性毒性試験［10.（1）］において、3,000 ppm 投与群の雄で死亡、1,000 ppm 以上投与群の雌で切迫と殺が認められたことから、本試験の最高用量について雄は 1,750 ppm、雌は 750 ppm と設定された。

本試験において、750 ppm 以上投与群の雄及び 250 ppm 投与群の雌で肝細胞肥大及びマクロファージ褐色色素沈着が認められたことから、無毒性量は雄で 250 ppm（40.9 mg/kg 体重/日）、雌で 50 ppm（10.2 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、47）

（肝腫瘍の発生メカニズムに関しては[14.（1）]を参照。）

表 49　78 週間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）

投与群	雄	雌
1,750 ppm	・肝絶対[§1]及び比重量増加 ・変異肝細胞巣(明細胞及び好塩基性細胞)	／
750 ppm 以上	・肝細胞肥大[a]及びマクロファージ褐色色素沈着[b]	750 ppm ・死亡率増加[§2]
250 ppm 以上	250 ppm 以下 毒性所見なし	・肝細胞肥大[§3、a]及びマクロファージ褐色色素沈着[§1、b]
50 ppm 以下		毒性所見なし

／：該当なし
§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§2：Log-rank 傾向検定において死亡率の増加傾向が認められた。生存率は 56%であり、試験実施施設の背景データ（平均：75%、範囲：50%～88%）の下限値に近いことから、検体投与による影響と考えられた。
§3：250 ppm 投与群では統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。
a：小葉中心性～汎小葉性に認められた。
b：特殊染色により、リポフスチン又はセロイド色素であることが確認された。また、炎症性細胞浸潤を伴って認められる場合があった。

表 50　肝臓における腫瘍性病変の発生頻度

投与群(ppm)		雄						雌				
		0	5	50	250	750	1,750	0	5	50	250	750
途中死亡・切迫と殺	検査動物数	17	21	15	13	18	15	10	11	16	12	22
	肝細胞腺腫	0	0	2	0	1	1	0	0	0	1	1
	肝細胞癌	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0
計画と殺	検査動物数	33	29	35	37	32	35	40	39	34	38	28
	肝細胞腺腫	4	2	5	2	3	5	0	2	0	1	4
	肝細胞癌	0	0	2	0	2	4	0	1	0	0	0
全動物	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝細胞腺腫	4	2	7	2	4	6	0**	2	0	2	5
	肝細胞癌	0	1	2	0	2	6	0	1	0	0	0
	肝細胞腺腫/癌	4	3	7	2	6	9	0**	2	0	2	5

注）試験実施施設における背景データ（2003～2007 年）は、以下のとおり。
・肝細胞腺腫；雄：7.8%（最大 9.2%）、雌：2.1%（最大 3.3%）
・肝細胞癌；雄：3.3%（最大 4.6%）、雌：0.8%（最大 3.1%）
・肝細胞腺腫/癌；雄：10.6%（最大 13.9%）、雌：2.9%（最大 6.2%）
**：$p<0.01$ (Peto 検定)

１２．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 30 匹）を用いた混餌（原体：0、5、20 及び 60 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 51 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。試験実施後に、副腎について病理組織学的検査のピアレビューが実施された。

表 51　２世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			5 mg/kg 体重/日	20 mg/kg 体重/日	60 mg/kg 体重/日
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	P 世代	雄	5	21	62
		雌	5	20	61
	F_1 世代	雄	5	21	63
		雌	5	21	62

各投与群で認められた毒性所見は表 52 に示されている。

20 mg/kg 体重/日以上投与群の P 世代の雄、5 mg/kg 体重/日以上投与群の P 世代の雌及び F_1 世代の雄で肝比重量増加並びに 60 mg/kg 体重/日投与群の P 及び F_1 世代の雄で肝細胞質変化[17]が認められたが、肝毒性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた[18]。

本試験において、親動物では 20 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で副腎皮質束状帯細胞空胞化、60 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、児動物ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は親動物の雄で 5 mg/kg 体重/日（P 及び F_1 雄：5 mg/kg 体重/日）、雌で 20 mg/kg 体重/日（P 雌：20 mg/kg 体重/日、F_1 雌：21 mg/kg 体重/日）、児動物で本試験の最高用量 60 mg/kg 体重/日（P 雄：62 mg/kg 体重/日、P 雌：61 mg/kg 体重/日、F_1 雄：63 mg/kg 体重/日、F_1 雌：62 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、48）

---

17 小葉中心性～中間帯及び門脈周囲性に好酸性顆粒の増加が認められた。

18 本試験において血液検査は行われていないが、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験［10.（３）］において、750 ppm 投与群で肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化は認められず、1,500 ppm 投与群で認められた T.Chol 増加の程度は軽度であることを踏まえて、食品安全委員会は、適応性変化であると判断した。

表 52　２世代繁殖試験（ラット）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	60 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 0～1 週以降) ・腎比重量増加 ・大腿骨骨幹端骨増生 ・腎尿細管上皮褐色色素沈着§1	・体重増加抑制(投与 14 週及び 20 週)及び摂餌量減少(妊娠 0～7 日以降)	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・大腿骨骨幹端骨増生	・体重増加抑制及び摂餌量減少
	20 mg/kg 体重/日以上	・副腎皮質束状帯細胞空胞化§2	20 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・副腎皮質束状帯細胞空胞化§2	20 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
	5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし		毒性所見なし	
児動物	60 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
§2：ピアレビューの結果に基づき判断された。20 mg/kg 体重/日投与群では統計学的有意差はないが、病変の増悪が認められたことから、検体投与の影響と考えられた。

（２）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、10、50 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生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 53 に示されている。

本試験において、母動物では 50 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量の 200 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、49）

表 53　発生毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日	・脱毛(妊娠 8～20 日)[a] ・体重減少(妊娠 6～8 日) ・副腎絶対重量減少	200 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
50 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制及び摂餌量減少(妊娠 6～7 日以降)[b]	
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

[a]：後肢、臀部、背側腹部、腹側頸部、腹側胸部及び腹側腹部に認められた。
[b]：50 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 6～7 日の体重増加抑制及び摂餌量減少の程度が軽度であったことから、当該用量は ARfD のエンドポイントとしなかった。

（３）発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 25 匹）の妊娠 7～28 日に強制経口（原体：0、5、20 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 水溶液）投与して、発生毒性試験が実施された。

20 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で、糞便量減少（妊娠 10 日以降）、体重減少/増加抑制及び摂餌量減少（いずれも妊娠 13～14 日[19]）が認められた。

本試験において、母動物では 20 mg/kg 体重/日投与群で体重減少/増加抑制、摂餌量減少等が認められ、胎児ではいずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物で 5 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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、50）

[19] 100 mg/kg 体重/日投与群では、体重増加抑制及び摂餌量減少とも妊娠 8～9 日以降に認められた。

１３．遺伝毒性試験

チオキサザフェン（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卵巣由来細胞（CHO-K1-BH_4）を用いた遺伝子突然変異試験、初代培養ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 54 に示されているとおり全て陰性であったことから、チオキサザフェンに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、51～54）

表 54　遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株)	10.0～5,000 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細胞(CHO-K1-BH_4) (*Hprt* 遺伝子)	5.00～1,400 μg/mL(-S9) 0.500～6.00 μg/mL(+S9)	陰性
	染色体異常試験	初代培養ヒト末梢血リンパ球	試験① 40.4～168 μg/mL(-S9) 57.6～240 μg/mL(+S9) (3 時間処理、19 時間培養後標本作製) 試験② 60.0～122 μg/mL(-S9) (22 時間処理後標本作製) 42.0～175 μg /mL(+S9) (3 時間処理、19 時間後標本作製)	陰性
in vivo	小核試験	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雄 5 匹)	250、500、1,000 mg/kg 体重 (単回強制経口投与、250 及び 500 mg/kg 体重：投与 24 時間後に標本作製、1,000 mg/kg 体重：投与 24 時間及び 48 時間後に標本作製)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

分解物 TX41（土壌表面及び水中由来）の細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスを用いた小核試験が実施された。

試験結果は表 55 に示されているとおり、いずれも陰性であった。（参照 55、56）

表 55　遺伝毒性試験結果概要（分解物 TX41）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) *E. coli* (WP2 *uvrA* 株)	TA98 株 0.15～5,000 μg/プレート(+/-S9) TA100、TA1535、TA1537 及び WP2 *uvrA* 株 15～5,000 μg/プレート(+/-S9)	陰性
in vivo	小核試験 [a、b]	ICR マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹又は雄 5 匹)	試験① 雄：50、100、200 mg/kg 体重 雌：75、150、300 mg/kg 体重 試験② 雄：200、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (いずれも単回強制経口投与 24 時間及び 48 時間後に標本作製)	陰性

注）+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下
[a]：溶媒として、試験①ではコーン油が、試験②では 0.5%CMC が、それぞれ用いられた。
[b]：試験①において、200 mg/kg 体重投与群の雄で立毛及び下痢、300 mg/kg 体重投与群の雌で立毛、嗜眠、下痢及び衰弱が認められた。

１４．その他の試験

（１）肝腫瘍発生機序検討試験（マウス）

マウスを用いた 78 週間発がん性試験[11.（２）]において、1,750 ppm 投与群の雄で肝細胞癌の発生頻度増加傾向、750 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたことから、肝腫瘍発生機序検討試験が実施された。

①　細胞増殖活性及びペルオキシソーム増殖検討試験

マウスを用いた 28 日及び 90 日間亜急性毒性試験［10.（１）及び（４）］から得られた肝臓試料を用いて、細胞増殖活性及びペルオキシソーム増殖の有無について評価が行われた。

肝細胞の Ki67 標識率は表 56 及び 57 に、ペルオキシソームマーカータンパク質染色率は表 58 に、それぞれ示されている。

本試験において、いずれの試料においても肝細胞増殖活性は認められなかった。また、ペルオキシソーム増殖について、ペルオキシソーム膜タンパク質（PMP70）では 1,250 ppm 投与群の雄で染色率増加傾向が認められたが、カタラーゼでは認められなかったことから、検体投与との関連性はないと考えられた。（参照 2、57）

表 56　28 日間亜急性毒性試験における肝細胞の Ki67 標識率（%）

投与群	0 ppm	20 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
雄	0.07±0.07	0.11±0.08	0.07±0.05	0.07±0.03	0.10±0.06
雌	0.18±0.14	0.66±1.21	0.19±0.16	0.27±0.31	0.26±0.12

注）値は平均±標準偏差

表 57　90 日間亜急性毒性試験における肝細胞の Ki67 標識率（%）

投与群	0 ppm	10 ppm	50 ppm	200 ppm	600 ppm	1,250 ppm
雄	0.11±0.11	0.15±0.12	0.08±0.06	0.26±0.26	0.15±0.10	0.16±0.14
雌	0.13±0.07	0.10±0.06	0.15±0.12	0.12±0.07	0.12±0. 06	0.12±0.10[a]

注）値は平均±標準偏差

[a]：投与 3 日に切迫と殺された動物において、Ki67 標識率の著しい高値（2.86%）が認められ、同動物で認められた肝細胞壊死等に起因する可能性が考えられた。なお、統計解析にあたって、当該値は除外されている。

表 58　90 日間亜急性毒性試験における肝細胞の
ペルオキシソームマーカータンパク質染色率（%）

マーカータンパク質	性別	0 ppm	1,250 ppm
PMP70	雄	14.4±7.44	23.1±10.6
	雌	20.7±9.61	24.5±15.7
カタラーゼ	雄	3.01±1.72	3.00±3.61
	雌	5.98±4.76	2.90±2.50

注）・値は平均±標準偏差。
・600 ppm 以下投与群における試料及び 28 日間亜急性毒性試験から得られた試料を用いた染色は行われていない。

②　肝薬物代謝酵素誘導能検討試験①

ICR マウス（一群雌雄各 6 匹）を用いた 4 日及び 14 日間混餌（原体；雄：0、250 及び 1,750 ppm、雌：0、50 及び 750 ppm）投与による肝薬物代謝酵素誘導能検討試験が実施された。陽性対照として、PB（500 ppm）投与群が設けられた。

各投与群で認められた影響は表 59 に、BrdU 標識率は表 60 に、肝臓中 P450 の mRNA 解析結果は表 61 に、肝ミクロソーム酵素活性測定結果は表 62 に、肝グルタチオン量測定結果は表 63 に、それぞれ示されている。

1,750 ppm 投与群の雄で投与 4 日に BrdU 標識率増加が認められた。投与 14 日においても増加傾向が認められたが、その程度は投与 4 日に比べて軽度であった。BrdU 標識肝細胞は、PB 投与群では小葉中心性に認められたのに対して、チオキサザフェン投与群では主に小葉周辺性又はび漫性に認められた。

1,750 ppm 投与群の雄で Cyp1a1 及び Cyp2b10（いずれも投与 4 日及び 14 日）並びに Cyp4a10（投与 14 日）、750 ppm 投与群の雌で Cyp2b10（投与 4 日）について、それぞれ mRNA の発現増加が認められた。Cyp1a1 mRNA の発現量は PB 投与群に比べて高値であったのに対して、Cyp2b10 及び Cyp4a10 mRNA

の発現量はPB投与群に比べて低値であった。

肝ミクロソーム酵素活性測定の結果、1,750 ppm投与群の雄及び750 ppm投与群の雌においてEROD、PROD及びBRODの変化が認められたが、いずれも活性の程度はPB投与群に比べて軽度であり、P450 mRNAの発現解析結果との関連は認められなかった。また、肝グルタチオン量について、チオキサザフェン投与によるGSH/GSSG比の変化は認められなかった。（参照2、58）

表59　肝薬物代謝酵素誘導能検討試験①で認められた影響

投与群	雄		雌	
	4日間投与	14日間投与	4日間投与	14日間投与
1,750/750 ppm	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・AST[§]、ALT及びT.Bil増加 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝有糸分裂像増加 ・巨大核肝細胞[§] ・肝細胞単細胞壊死 ・肝細胞脂肪化[a] ・肝炎症性細胞浸潤[§] ・肝マクロファージ浸潤[§]	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・AST及びALT増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・巨大核肝細胞 ・肝細胞単細胞壊死	・体重増加抑制[§] ・AST[§]、ALT[§]及びT.Bil増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞単細胞壊死[§] ・肝細胞脂肪化[a] ・肝炎症性細胞浸潤[§] ・肝細胞質好酸性化	・T.Bil増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝細胞単細胞壊死[§] ・肝細胞質好酸性化[§]
250/50 ppm	影響なし	影響なし	影響なし	影響なし

注）雌の摂餌量については、餌こぼしが認められたことから評価されていない。
[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。
[a]：Oil Red O染色により確認された。また、大滴性及び小滴性いずれも認められた。

表60　BrdU標識率（%）

投与期間	性別及び投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	250	1,750	PB	0	50	750	PB
4日	0.3	1.37	24.9*	10.7	0.5	0.44	1.2	13.2
14日	0.12	0.017	1.63	0.83	1.1	1.0	0.63	0.43

*：$p<0.05$（Dunnett検定）

表 61　肝臓中 P450 の mRNA 解析結果

測定項目	投与期間	性別及び投与量(ppm)					
		雄			雌		
		250	1,750	PB	50	750	PB
Cyp1a1	4 日	1.9	12.2*	1.9*	1.1	4.2	0.9
	14 日	2.2	5.6*	4.4*	4.5	4.1	1.6*
Cyp2b10	4 日	1.8	5.7*	96.0*	1.3	2.3*	52.4*
	14 日	2.7	31.8*	173*	0.8	2.0	52.9*
Cyp2b9	4 日	6.2	2.3	1.5	1.1	0.8	0.9
	14 日	0.6	4.0	40.4*	1.0	1.0	1.3
Cyp3a11	4 日	1.0	0.7	1.8*	1.1	0.8	2.1*
	14 日	1.2	1.6	4.5	2.0	0.9	2.5*
Cyp4a10	4 日	2.6	2.7	0.4	1.3	1.4	1.3
	14 日	3.0	15.2*	35.0	3.7	3.6	1.0

注）数値は対照群を1.0とした場合の値。
*：p<0.05（Mann-Whitney/Dunnett 検定）

表 62　肝ミクロソーム酵素活性測定結果

測定項目 [a]	投与期間	性別及び投与量(ppm)							
		雄				雌			
		0	250	1,750	PB	0	50	750	PB
EROD (Cyp1a1)	4 日	44.5	49.2	25.0*	105*	38.8	39.5	54.0	157*
	14 日	35.0	40.4	40.9	113*	24.8	30.7	33.9	132*
PROD (Cyp2b10)	4 日	5.8	5.2	6.5	49.6*	4.0	4.6	4.9	14.9*
	14 日	2.8	6.9	7.8	23.3*	2.4	2.7	3.6*	13.9*
BROD (Cyp3a11)	4 日	15.7	24.6	34.2*	89.4*	41.1	42.8	59.7*	160*
	14 日	25.8	38.4	101*	369*	22.5	29.6	43.4*	170*

単位：p moles Resorufin formed/min/mg protein
*：p<0.05（Mann-Whitney/Dunnett 検定）
[a]：下段( )はマーカーとなる P450 を示す。

表 63　肝グルタチオン量

測定項目	投与期間	性別及び投与量(ppm)							
		雄				雌			
		0	250	1,750	PB	0	50	750	PB
GSH[a]	4 日	1,080	1,070	1,410*	986	1,070	1,110	1,360*	1,240
	14 日	1,110	1,060	991	795*	1,270	1,320	1,450	1,140
GSSG[a]	4 日	125	109	188*	94*	54	68	91	81
	14 日	134	105	104	64*	150	165	175	153
GSH/ GSSG 比	4 日	8.7	10.0	7.7	10.7*	32.0	16.7	18.2	15.7
	14 日	8.9	10.7	10.5	12.9*	8.6	8.3	8.3	7.6

単位：μM GSH/mg protein 又はμM GSSG/mg protein
*：p<0.05（Mann-Whitney/Dunnett 検定）

③　肝薬物代謝酵素誘導能検討試験②

ICR マウス（一群雌雄各 10 匹、ただし PB 投与群は雄 10 匹、シプロフィブラート及びトログリタゾン投与群は雄 20 匹）を用いて、混餌（原体；雄：0、50、250 及び 1,750 ppm、雌：0 及び 750 ppm）投与による肝薬物代謝酵素誘導能検討試験が実施された。投与期間について、雄では 7 日、14 日及び 28 日間、雌では 7 日及び 14 日間が設定された。また、対照群及び 1,750 ppm 投与群においては､28 日間の投与期間終了後に 28 日間の休薬期間を設ける回復群が設定された。陽性対照として PB（750 ppm、混餌投与）、シプロフィブラート（125 ppm、混餌投与）及びトログリタゾン（400 mg/kg/日、強制経口投与）投与群が設けられた（平均検体摂取量は表 64 参照）。

表 64　肝薬物代謝酵素誘導能検討試験②の平均検体摂取量

投与群		50 ppm	250 ppm	750 ppm	1,750 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	7	39		263
	雌			166	

注）雄は投与 0～28 日、雌は投与 0～7 日の平均値。
／：該当なし

各投与群で認められた影響は表 65 に、BrdU 標識率は表 66 に、肝ミクロソーム酵素活性測定結果は表 67 に、肝臓/腹腔脂肪中 P450 等の mRNA 解析結果は表 68 に、それぞれ示されている。

細胞増殖活性測定の結果、1,750 ppm 投与群の雄で肝細胞（小葉中心性及び周辺性）及び内皮細胞の、750 ppm 投与群の雌で肝細胞（小葉周辺性）及び内皮細胞の BrdU 標識率増加が、それぞれ認められた。いずれの細胞においても、増加の程度は投与 7 日に顕著であり、BrdU 標識率は、PB 投与群では小葉中心性肝細胞で高く認められたのに対して、チオキサザフェン投与群では小葉中心性肝細胞に比べて小葉周辺性肝細胞で高かった。

肝ミクロソーム酵素活性並びに P450 及び核内受容体関連 mRNA の発現について、複数の検査項目で統計学的有意差を伴う変化が認められたが、いずれも変化の程度は陽性対照群に比べて小さく生物学的意義は低いと考えられた。チオキサザフェンと各核内受容体（AHR、CAR、PXR、PPARα及び PPARγ）との明確な関連性は認められなかった。また、低酸素応答、血管新生及び炎症反応マーカー遺伝子の mRNA 発現にチオキサザフェン投与による影響は認められなかった。（参照 2、59）

表 65　肝薬物代謝酵素誘導能検討試験②で認められた影響

投与群		7 日間投与	14 日間投与	28 日間投与
雄	1,750 ppm	・死亡(1 例、投与 3 日)[§1] ・T.Bil、ALT、AST、SDH 及び TG 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞壊死 ・肝細胞単細胞壊死 ・小葉中心性各種炎症性細胞浸潤 ・巨大核肝細胞 ・多核肝細胞 ・肝有糸分裂像増加 ・肝脂肪蓄積量増加[a]	・T.Bil 及び SDH 増加 ・Chol 及び HDL 増加[§2] ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・小葉中心性肝細胞壊死 ・肝細胞変性[b] ・巨大核肝細胞 ・肝有糸分裂像増加 ・肝脂肪蓄積量増加[§1、a]	・T.Bil 及び SDH 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・肝色素貧食マクロファージ[c]
	250 ppm 以下	影響なし	影響なし	影響なし
雌	750 ppm	・T.Bil 及び SDH 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞単細胞壊死 ・肝細胞凝固壊死	・T.Bil、Chol 及び HDL 増加 ・肝絶対及び比重量増加 ・肝細胞単細胞壊死 ・肝細胞変性[b] ・小葉中心性肝細胞肥大	

注）・病理組織学的所見について、いずれも統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。
・いずれの所見についても、回復期間終了時には認められなかった。

／：該当なし

[§1]：死因は明らかとなっていないが、マウスを用いた 28 日間及び 90 日間亜急性毒性試験［10.（1）及び（4）］において、3,000 ppm 投与群の雄並びに 1,000 及び 1,250 ppm 投与群の雌で検体投与に起因した死亡又は切迫と殺が認められたことから、検体投与によるものと考えられた。

[§2]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

[a]：オスミウム染色陽性面積率により評価された。

[b]：大滴性及び小滴性空胞を伴う。肝薬物代謝酵素誘導能検討試験①［14.（1）②］の結果から、脂肪化であると考えられた。

[c]：特殊染色により、マクロファージ中の色素はリポフスチンと確認された。

表 66　BrdU 標識率（%）

対象細胞	投与期間(日)	チオキサザフェン						PB	シプロフィブラート	トログリタゾン
		雄				雌		雄		
		0 ppm	50 ppm	250 pm	1,750 pm	0 ppm	750 ppm	750 ppm	125 ppm	400 mg/kg/日
小葉中心性肝細胞	7	0.3 ±0.3	0.5 ±0.5	0.5 ±0.5	14.4** ±8.6	6.9 ±5.8	9.4 ±8.3	33.3** ±13.7	8.6 ±4.3	／
	14	0.2 ±0.2	0.3 ±0.3	1.5 ±3.5	3.6** ±2.6	6.2 ±4.5	6.8 ±3.9	／	17.3** ±2.6	0.1 ±0.2
	28	0.4 ±0.4	0.3 ±0.3	0.1 ±0.2	1.0 ±1.1	／	／	／	／	0.1 ±0.1
	56	0.3 ±0.3	／	／	1.5* ±1.6	／	／	／	／	／
小葉周辺性肝細胞	7	0.4 ±0.6	0.9 ±1.0	1.0 ±0.7	66.5** ±22.7	7.5 ±4.6	15.0* ±8.9	1.9 ±1.0	31.2** ±15.7	／
	14	0.3 ±0.4	0.7 ±0.8	2.2 ±2.9	8.3** ±8.7	6.5 ±4.1	7.1 ±4.5	／	56.5** ±18.4	0.3 ±0.3
	28	0.9 ±0.9	0.4 ±0.4	0.5 ±0.6	3.4** ±3.3	／	／	／	／	0.2 ±0.3
	56	0.4 ±0.5	／	／	1.0 ±1.2	／	／	／	／	／
内皮細胞	7	13.9 ±5.8	16.0 ±9.9	20.2 ±5.3	55.8** ±16.9	30.5 ±8.3	41.1** ±7.7	30.8**± 7.2	39.5**± 8.4	／
	14	12.5 ±2.5	16.2 ±2.9	14.7 ±5.5	20.8** ±8.4	23.5 ±5.8	24.7 ±5.1	／	32.7**± 6.7	11.4 ±5.2
	28	18.5 ±3.0	22.1 ±6.6	23.5 ±6.2	26.3** ±7.3	／	／	／	／	22.1**± 4.4
	56	23.0 ±4.0	／	／	25.5± 4.2	／	／	／	／	／

／：該当なし
*：$p<0.05$、**：$p<0.01$（Dunnett 検定）

表 67　肝ミクロソーム酵素活性測定結果

測定項目 [a]	投与期間（日）	チオキサザフェン				PB	シプロフィブラート	トログリタゾン
		雄			雌	雄		
		50 ppm	250 ppm	1,750 ppm	750 ppm	750 ppm	125 ppm	400 mg/kg/日
EROD (AHR)	7	94	90	76**	112	93**	21**	／
	14	89	101	80*	121*	／	28**	114
	28	84	79*	78*	／	／	／	90
PROD (CAR)	7	75	106	205**	191**	3,080**	27**	／
	14	90	57	135	158**	／	28**	115
	28	68	76	132	／	／	／	103
BROD (CAR、PXR)	7	88	91	246**	147**	1,720**	33**	／
	14	88	70	168**	168**	／	24**	187**
	28	73	91	147*	／	／	／	119
BQ (PXR)	7	100	103	173**	102	229**	86	／
	14	96	99	120	112	／	55**	102
	28	100	94	90	／	／	／	117
LAH (PPARα)	7	187**	280**	227**	117	360**	4,680**	／
	14	96	157	143	95	／	1,530**	211**
	28	111	130	122	／	／	／	148*
PCoA (PPARα)	7	98	101	97	113	74**	569**	／
	14	86	108	101	64**	／	321**	103
	28	139**	140**	129*	／	／	／	154**
Arg1 (PPARγ)	7	107	144	131	77	133*	116	／
	14	67	98	108	107	／	89	110
	28	80	100	132	／	／	／	114

注）数値は対照群を 100 とした値
／：該当なし
*：p<0.05、**：p<0.01（雄：Dunnett 検定、雌：Student の t 検定）
[a]：下段( )は対象となる核内受容体を示す。

表 68　肝臓/腹腔脂肪中 P450 等の mRNA 解析結果

測定項目 [a、b]	投与期間（日）	チオキサザフェン				PB	シプロフィブラート	トログリタゾン
		雄			雌	雄		
		50 ppm	250 ppm	1,750 ppm	750 ppm	750 ppm	125 ppm	400 mg/kg/日
Cyp1a1 (AHR)	7	1.21	0.95	15.6**	1.16	1.16	0.41*	／
	14	0.95	0.78	7.62**	2.11*	／	0.48*	0.79
	28	1.04	0.77	1.64*	／	／	／	0.98
Cyp2b10 (CAR)	7	0.74	0.67	2.63**	1.09	36.1**	0.54*	／
	14	0.72	0.80	3.38**	2.17*	／	0.47**	1.20
	28	0.81	2.08	5.04**	／	／	／	2.64*

測定項目 a、b	投与期間（日）	チオキサザフェン				PB	シプロフィブラート	トログリタゾン
		雄			雌	雄		
		50 ppm	250 ppm	1,750 ppm	750 ppm	750 ppm	125 ppm	400 mg/kg/日
Cyp3a11 (PXR)	7	1.05	0.91	0.85	0.77	1.22*	0.41**	
	14	0.83	0.76*	0.77*	0.73		0.48**	0.99
	28	1.02	0.98	1.01				1.40**
Cyp4a10 (PPARα)	7	0.80	0.59	0.96	1.40	0.17*	92.3**	
	14	1.07	1.53	2.11	0.64		38.9**	1.75*
	28	1.11	2.14	2.77				3.63**
Cyp4a14 (PPARα)	7	1.02	0.73	1.03	0.86	0.06*	86.3**	
	14	0.85	1.43	1.43	0.47		25.6**	1.63
	28	1.02	1.89	1.44				3.78**
Acox1 (PPARα)	7	1.07	1.02	0.64*	1.14	0.77	6.39**	
	14	0.90	1.08	0.99	0.93		5.41**	0.98
	28	0.93	1.19	1.76**				1.48*
Cd36 (PPARα、PPARγ)	7	1.25	0.91	3.87**	0.90	0.89	29.9**	
	14	0.97	0.86	4.02**	1.28		37.7**	2.25**
	28	1.40	1.22	4.50**				3.04**
Angptl4 (PPARα、PPARγ)	7	0.65	0.60	0.44*	0.78	1.03	2.39*	
	14	0.76	0.76	0.50**	0.79		1.42	0.55*
	28	0.98	2.88**	2.17				3.33**
Hif-1α	7	1.09	0.96	0.70*	0.96	0.69**	1.05	
	14	0.85	0.99	0.90	0.92		1.07	0.89
	28	1.09	0.94	1.11				1.02
Vegfα	7	0.94	1.04	0.67**	0.94	1.17	0.93	
	14	0.85	1.00	0.88	0.97		0.63**	0.93
	28	1.17	1.00	1.19				1.34**
Il-6	7				0.99			
	14				0.91			
	28	1.59	1.29	1.24				1.66**
aP2	7	1.39	1.11	0.40**	0.85			
	14	1.06	0.69*	1.31*	0.93			1.41*
	28	0.89	0.88	0.88				0.81
LpL	7	1.49	1.20	0.48**	0.84			
	14	1.06	0.83	1.14	0.83			1.22
	28	0.85	0.76*	0.72*				0.85

注）・数値は対照群を1.0とした値
・Plin mRNA発現量は、いずれの投与群においても極めて僅かであり、対照群比は算出できなかった。
／：該当なし
*：p<0.05、**：p<0.01（雄：Dunnett 検定、雌：Student の t 検定）
a：aP2 及び LpL は腹腔脂肪、その他は肝臓を試料として測定された。
b：下段( )は対象となる核内受容体を示す。

＜チオキサザフェン投与によるマウスの肝臓に対する影響及び肝腫瘍の発生頻度増加に対する考察＞

マウスを用いた 28 日及び 90 日間亜急性毒性試験［10.（1）及び（4）］並びに肝腫瘍発生機序検討試験［14.（1）］の短期間投与試験において、チオキサザフェン投与による肝重量増加、肝毒性を示唆する血液生化学的変化、小葉中心性肝細胞肥大、肝細胞単細胞壊死、肝細胞脂肪化等の病理組織学的変化が認められた。78 週間発がん性試験［11.（2）］では、750 ppm 以上投与群の雄及び 250 ppm 以上投与群の雌において小葉中心性～汎小葉性肝細胞肥大及び肝マクロファージ褐色色素沈着が、1,750 ppm 投与群の雄で肝細胞癌、750 ppm 投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度増加が、チオキサザフェン投与により認められた。

肝腫瘍発生機序検討試験の結果、核内受容体及び血管内皮に関連する既知の作用機序との関連性は認められなかった。しかしながら、腫瘍の発生頻度増加が認められた用量において、雌雄とも投与初期に肝細胞増殖活性の増加が認められており、発がん性試験においては持続的な炎症性細胞浸潤及び消耗性色素を含む肝マクロファージがチオキサザフェン投与により認められた。

以上のことから、詳細な腫瘍発生機序は明らかとなっていないものの、核内受容体の活性化を介した肝薬物代謝酵素誘導は主要因ではなく、持続的な細胞障害が腫瘍発生に関与している可能性が示唆された。

（2）28 日間免疫毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌 10 匹）に混餌（原体：0、100、300、及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 69 参照）投与し、投与 23 日に SRBC を単回静脈内投与して、28 日間免疫毒性試験が実施された。

表 69　28 日間免疫毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雌	26.3	79.5	240

1,000 ppm 投与群において、体重増加抑制（投与 0～7 日以降）、T.Bil 増加、肝絶対及び比重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

いずれの投与群においても、血漿中抗 SRBC IgM 濃度並びに脾臓及び胸腺重量に検体投与による影響は認められなかった。

本試験条件下において免疫毒性は認められなかった。（参照 2、60）

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「チオキサザフェン」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識したチオキサザフェンのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与後 48 時間の吸収率は、少なくとも 78.3%～81.5%と算出された。残留放射能濃度は、副腎、腎臓、肝臓及び甲状腺で比較的高く認められた。排泄は比較的速やかであり、投与放射能は投与後 48 時間で尿中に 23.8%TAR～37.4%TAR、糞中に 44.0%TAR～66.8%TAR 排出され、主に糞中に排泄された。尿、糞及び胆汁中に未変化のチオキサザフェンは認められず、主要代謝物として、尿中では TX2、TX6、TX15、TX22 等、糞中では TX2、胆汁中では TX3、TX9、TX11、TX15 等が、それぞれ認められた。

^{14}C で標識したチオキサザフェンの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた体内運命試験の結果、可食部における主要成分として、未変化のチオキサザフェンのほか、代謝物 TX2、TX22、TX25、TX27、TX37、TX38 及び TX39 が 10%TRR を超えて認められた。

^{14}C で標識したチオキサザフェンを用いた植物体内運命試験の結果、可食部及び家畜の飼料となりうる部位における主要成分として、未変化のチオキサザフェンのほか、TX25 及び TX26（いずれも抱合体を含む）並びに TX2 が 10%TRR を超えて認められた。

チオキサザフェン及び代謝物 TX2 を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、チオキサザフェン及び代謝物 TX2 の最大残留値は、だいず（子実）における 0.0038 mg/kg 及び 0.0449 mg/kg であった。チオキサザフェン及び代謝物 TX2 の合量の最大残留値は、だいず（子実）における 0.0474 mg/kg であった。

チオキサザフェン並びに代謝物 TX2、TX22 及び TX37 を分析対象化合物としたウシ及びニワトリを用いた畜産物残留試験の結果、ウシにおいては、チオキサザフェン及び代謝物 TX37 はいずれの試料においても定量限界未満であり、代謝物 TX2 及び TX22 の最大残留値は 0.194 mg/kg 及び 0.117 mg/kg（いずれも腎臓）であった。ニワトリにおいては、チオキサザフェン並びに TX2 及び TX37 の最大残留値は、それぞれ 0.362 mg/kg（脂肪）、0.807 mg/kg（肝臓）及び 0.0645 mg/kg（脂肪）であった。

各種毒性試験結果から、チオキサザフェン投与による影響は、主に肝臓（重量増加、細胞肥大等）、体重（増加抑制）、副腎（皮質細胞空胞化：ラット）及び大腿骨（骨幹端骨増生：ラット）に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった。

マウスを用いた 78 週間発がん性試験において、雄で肝細胞癌、雌で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、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。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、可食部及び家畜の

飼料となりうる部位において、10%TRR を超える代謝物として TX2、TX22、TX25（抱合体を含む）、TX26（抱合体を含む）、TX27、TX37、TX38 及び TX39 が認められた。代謝物 TX2 及び TX22 はラットにおいても認められている。代謝物 TX25、TX26 及び TX27 について、ラットにおいては加水分解及びグリシン抱合化を受けた代謝物 TX6 及び TX22 が認められていることから、ラットにおいても生成される可能性があると考えられた。代謝物 TX37 はニワトリでのみ 10%TRR を超えて認められ、動物体内運命試験における残留放射能濃度は 0.0132 μg/g（腹部脂肪）、予想飼料最大負荷量における残留値は定量限界未満であった。また、代謝物 TX38 及び TX39 について、チオキサザフェンのグルクロン酸又は硫酸抱合体であり、いずれも抱合位置は不明であるが、ラットにおいて構造異性体となる代謝物 TX15 及び TX17 が認められている。一方、作物及び畜産物残留試験において、代謝物 TX2 の残留値はチオキサザフェンに比べ高く認められる場合があった。以上のことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をチオキサザフェン及び代謝物 TX2 と設定した。

各試験における無毒性量等は表 70 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 71 に、それぞれ示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験及びウサギを用いた発生毒性試験における 5 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 0.05 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

また、チオキサザフェンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である 50 mg/kg 体重/日であり、これを根拠とした場合、急性参照用量（ARfD）は安全係数 100 で除した 0.5 mg/kg 体重と算出される。一方、ラットを用いた急性神経毒性試験の雌雄において無毒性量が設定できず、最小毒性量は 250 mg/kg 体重であった。最小毒性量で認められた所見の程度及び発生頻度から、仮に追加の安全係数を 5 と設定しても ARfD はラットを用いた発生毒性試験と同じ 0.5 mg/kg 体重と算出され、安全性は担保されるものと考えられる。これらのことから、ラットを用いた急性神経毒性試験及び発生毒性試験を根拠として、0.5 mg/kg 体重を ARfD と設定した。

ADI	0.05 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料①）	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）	5 mg/kg 体重/日

（ADI 設定根拠資料②）　発生毒性試験
（動物種）　ウサギ
（期間）　妊娠 7～28 日
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　5 mg/kg 体重/日

（安全係数）　100

ARfD　0.5 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料①）　急性神経毒性試験
（動物種）　ラット
（期間）　単回
（投与方法）　強制経口
（最小毒性量）　250 mg/kg 体重
（安全係数）　500（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数 5）

（ARfD 設定根拠資料②）　発生毒性試験
（動物種）　ラット
（期間）　妊娠 6～19 日
（投与方法）　強制経口
（無毒性量）　50 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

＜参考＞
＜JMPR＞（2018 年）
ADI　0.05 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）　慢性毒性/発がん性併合試験
（動物種）　ラット
（期間）　2 年間
（投与方法）　混餌
（無毒性量）　4.9 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

ARfD　0.5 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）　急性神経毒性試験
（動物種）　ラット

（期間）　単回
（投与方法）　強制経口
（最小毒性量）　250 mg/kg 体重
（安全係数）　500（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数 5）

＜EPA＞（2017 年）

cRfD　0.05 mg/kg 体重/日
（cRfD 設定根拠資料）　繁殖毒性試験
（動物種）　ラット
（期間）　2 世代
（投与方法）　混餌
（無毒性量）　5 mg/kg 体重/日
（不確実係数）　100

aRfD　0.25 mg/kg 体重
（aRfD 設定根拠資料）　急性神経毒性試験
（動物種）　ラット
（期間）　単回
（投与方法）　強制経口
（最小毒性量）　250 mg/kg 体重
（不確実係数）　1,000（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数 10）

＜HC＞（2017 年）

ADI　0.05 mg/kg 体重/日
（ADI 設定根拠資料）　繁殖毒性試験
（動物種）　ラット
（期間）　2 世代
（投与方法）　混餌
（無毒性量）　5 mg/kg 体重/日
（安全係数）　100

ARfD　0.8 mg/kg 体重
（ARfD 設定根拠資料）　急性神経毒性試験
（動物種）　ラット

（期間）	単回
（投与方法）	強制経口
（最小毒性量）	250 mg/kg 体重
（安全係数）	300（種差：10、個体差：10、最小毒性量を用いたことによる追加係数 3）

（参照 61～66）

表 70　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)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 1)
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、10、50、250、750、1,500 ppm 雄：0、1、3、16、47、91 雌：0、1、4、19、55、113	雄：16 雌：19	雄：47 雌：55	雌雄：大腿骨骨幹端骨増生等
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、100、300、1,000 ppm 雄：0、7、20、67 雌：0、8、24、75	雄：20 雌：8	雄：67 雌：24	雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少等 (亜急性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、5、25、75、250、750 ppm 雄：0、0.3、1.3、3.9、13.3、39.6 雌：0、0.3、1.6、4.9、16.0、48.1	雄：13.3 雌：16.0	雄：39.6 雌：48.1	雌雄：体重増加抑制、摂餌量減少等 (発がん性は認められない)
	2 世代 繁殖試験	P 雄：0、5、21、62 P 雌：0、5、20、61 F_1 雄：0、5、21、63 F_1 雌：0、5、21、62	親動物 P 雄：5 P 雌：20 F_1 雄：5 F_1 雌：21 児動物 P 雄：62 P 雌：61 F_1 雄：63 F_1 雌：62	親動物 P 雄：21 P 雌：61 F_1 雄：21 F_1 雌：62 児動物 P 雄：－ P 雌：－ F_1 雄：－ F_1 雌：－	親動物： 雄：副腎皮質束状帯細胞空胞化等 雌：体重増加抑制及び摂餌量減少 児動物： 雌雄：毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認められない)
	発生毒性 試験	0、10、50、200	母動物：10 胎児：200	母動物：50 胎児：－	母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 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)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考 [1)]
マウス	28 日間 亜急性 毒性試験	0、20、100、300、1,000、3,000 ppm 雄：0、4、19、58、184、437 雌：0、5、25、70、219、399	雄：58 雌：70	雄：184 雌：219	雌雄：肝絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大等
	90 日間 亜急性 毒性試験	0、10、50、200、600、1,250 ppm 雄：0、2.1、10.3、42.2、125、259 雌：0、2.6、13.8、54.4、174、319	雄：259 雌：54.4	雄：－ 雌：174	雄：毒性所見なし 雌：T.Bil 増加及び小葉中心性肝細胞肥大
	78 週間 発がん性 試験	0、5、50、250、750、1,750(雄のみ) ppm 雄：0、0.8、8.0、40.9、119、281 雌：0、1.0、10.2、49.7、153	雄：40.9 雌：10.2	雄：119 雌：49.7	雌雄：肝細胞肥大及びマクロファージ褐色色素沈着 (雄：肝細胞癌の発生頻度増加、雌：肝細胞腺腫の発生頻度増加)
ウサギ	発生毒性 試験	0、5、20、100	母動物：5 胎児：100	母動物：20 胎児：－	母動物：体重減少/増加抑制、摂餌量減少等 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、1、3、10、40、120	雄：10 雌：40	雄：40 雌：120	雌雄：WBC 及び Neu 増加等
ADI			NOAEL：5 SF：100 ADI：0.05		
ADI 設定根拠資料			①ラット 2 世代繁殖試験 ②ウサギ発生毒性試験		

ADI：許容一日摂取量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数
－：最小毒性量は設定できなかった。
[1)]：最小毒性量で認められた所見の概要を示す。

表 71　単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）	無毒性量及び急性参照用量設定に 関連するエンドポイント[1)] （mg/kg 体重又は mg/kg 体重/日）
ラット	急性神経毒性試験	0、250、750、2,000	雌雄：－ 雄：自発運動量減少 雌：自発運動量減少及び体温低下
	発生毒性試験	0、10、50、200	母動物：50 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少
ARfD 及び ARfD 設定根拠資料			①ラット急性神経毒性試験 LOAEL：250 SF：500 ②ラット発生毒性試験 NOAEL：50 SF：100 ARfD：0.5

ARfD：急性参照用量、LOAEL：最小毒性量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数
－：無毒性量は設定できなかった。
[1)]：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
TX2	ベンズアミジン M1	benzamidine
TX3	5-ヒドロキシイミノアミドグルクロニド M3	[5-[(iminophenylmethyl)=aminocarbonyl] thiophen-2-yl]-β-D-glucopyranosiduronic acid
TX4	4-ヒドロキシイミノアミドグルクロニド M4	[2-[(iminophenylmethyl)=aminocarbonyl] thiophen-4-yl]-β-D-glucopyranosiduronic acid
TX5	ジヒドロキシイミノアミドジグルクロニド M5	[3-(β-D-Glucopyranuronosyloxy)-5-[(iminophenylmethyl)=aminocarbonyl] thiophen-2-yl]-β-D-glucopyranosiduronic acid
TX6	馬尿酸 M7	*N*-benzoylglycine
TX7	5-ヒドロキシイミノアミドサルフェート M10	5-sulfuric acid mono-[2-[(Iminophenylmethyl)= aminocarbonyl]thiophen-5-yl]ester
TX8	MON 102100 システイニルグリシン	*N*-[*S*-[5-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-2-yl)]-L-cysteinyl]glycine
TX9	MON 102100 ジグルクロニド M22	[3-(β-D-glucopyranuronosyloxy)-5-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl) thiophen-2-yl]-β-D-glucopyranosiduronic acid
TX10	ブテン酸スルフィナート M24	4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4sulfinobut-3-enoic acid
TX11	ブテン酸スルフィナートグルタチオン M30	*N*-[*S*-[4-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-4-sulfinobut-3-enoyl]-*N*-L-γ-gultamyl-L-cysteinyl]glycine
TX12	MON 102100 グルタチオン M32	*N*-[*S*-[5-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)thiophen -2-yl]-*N*-L-γ-glutamyl-L-cysteinyl]glycine
TX13	ジヒドロキシMON 102100 グルコシドサルフェート M34	sulfuric acid mono-[2-(β-D-glucopyranosyloxy)-5-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)thiophen-3-yl] ester
TX14	ジヒドロキシMON 102100 5-グルクロニド M38/M71	3-hydroxy-5-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl) thiophen-2-yl]-β-D-glucopyranosiduronic acid
TX15	5-ヒドロキシMON 102100 グルクロニド M39	[5-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)thiophen-2-yl]-β-D-glucopyranosiduronic acid
TX16	ジヒドロキシMON 102100 グルクロニドサルフェート M42	sulfuric acid mono-[2-(β-D-glucopyranuronosyloxy)-5-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)thiophen-3-yl] ester
TX17	5-ヒドロキシMON 102100 サルフェート M44	sulfuric acid mono-[5-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-thiophen-2-yl] ester
TX18	MON 102100 メルカプツレート M49	*S*-[5-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-2-yl)]-*N*-acetyl-L-cysteine

記号	略称	化学名
TX19	5-ヒドロキシ MON 102100 M53	5-(5-hydroxythiophen-2-yl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazole
TX20	4-ヒドロキシ MON 102100 サルフェート M55	sulfuric acid mono-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl) thiophen-4-yl ester
TX21	ジヒドロキシ MON 102100 4-サルフェート M56	sulfuric acid mono-2-hydroxy-5-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)thiophen-3-yl] ester
TX22	2-テノイルグリシン テノイルグリシン M57	*N*-(2-thienylcarbonyl)glycine
TX23	5-ヒドロキシイミドグルクロニド M59	[5-[*N*-benzoyl-2-thiophene=carboxamide-2-yl]-β-D-glucopyranosiduronic acid
TX24	ヒドロキシ MON 102100 グルクロニド M69	[2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)thiophen-4-yl]-β-D-glucopyranosiduronic acid
TX25	安息香酸 M75	benzoic acid
TX26	2-チオフェンカルボン酸 M76	2-thiophenecarboxylic acid
TX27	ベンズアミド	benzamide
TX28	ベンズアミドオキシム	*N*-hydroxybenzenecarboximid=amide
TX29	MON 102100 イミノアミド	*N*-(iminophenylmethyl)-2-thiophenecarboxamide
TX30	MON 102100 イミド	*N*-benzoyl-2-thiophenecarboxamide
TX31	ベンゾイルリンゴ酸	2-(benzoyloxy)butanedioic acid
TX32	テノイルリンゴ酸	2-(2-thienylcarbonyloxy)=butanedioic acid
TX33	ヒドロキシ(チオフェン) MON 102100 マロニルグルコシド	3-phenyl-5-[5-[6-*O*-(2-carboxyacetyl)-β-D-glucopyranosyloxy]thiophen-2-yl]-1,2,4-oxadiazole
TX34	テノイルベンズアミドキシムマロニルグルコシド	2-thiophenecarboxylic acid [[6-*O*-(2-carboxyacetyl)-β-D-glucopyranosyloxy]imino=phenylmethyl)] amide
TX35	テノイルベンズアミドキシム	*N*-(2-thenoyl)-benzamidoxime
TX36	2-チオフェンカルボキサミド	2-thiophenecarboxamide
TX37	ベンゾニトリル	benzonitrile
TX38	ヒドロキシ MON 102100 グルクロニド	構造未決定
TX39	ヒドロキシ MON 102100 サルフェート	構造未決定
TX41	MON 102130	3-phenyl-5-thiophen-3-yl-1,2,4-oxadiazole

＜別紙２：検査値等略称＞

略称	名称
Acox	アシル CoA オキシダーゼ
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
AHR	アリルハイドロカーボン受容体
ai	有効成分量（active ingredient）
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）］
Angptl	アンジオポエチン様蛋白質
aP	脂肪酸結合蛋白質（fatty acid-binding protein）
Arg	アルギナーゼ
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）］
AUC	薬物濃度曲線下面積
Baso	好塩基球数
BrdU	5-ブロモ-2'-デオキシウリジン
BROD	ベンジルオキシレゾルフィン *O*-デベンジラーゼ
BQ	ベンジルオキシキノリン *O*-デベンジラーゼ
CAR	恒常性アンドロスタン受容体の同義語（constitutively active receptor）
Cd	白血球分化抗原（cluster of differentiation）
Chol	コレステロール
C_{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
Cre	クレアチニン
CYP	チトクローム P450 アイソザイム
EPA	米国環境保護庁
Eos	好酸球数
EROD	エトキシレゾルフィン *O*-デエチラーゼ
FOB	機能観察総合検査
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ペプチダーゼ（γ-GTP）］
Glob	グロブリン
GSH	還元型グルタチオン
GSSG	酸化型グルタチオン
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
HC	カナダ保健省
HDL	高密度リポ蛋白質
HDW	ヘモグロビン濃度分布幅
Hif	低酸素誘導因子（hypoxia-inducible factor）
Ht	ヘマトクリット値
Ig	免疫グロブリン
Il	インターロイキン（interleukin）
JMPR	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量

略称	名称
LAH	ラウリン酸 12-水酸化酵素
LLNA	局所リンパ節法（Local Lymph Node Assay）
LpL	リポ蛋白質リパーゼ（lipoprotein lipase）
LUC	大型非染色球数
Lym	リンパ球数
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
Mon	単球数
Neu	好中球数
P450	チトクローム P450
PB	フェノバルビタール
PBI	前作物の播種から後作物の播種までの日数
PCoA	パルミトイル CoA オキシダーゼ
PHI	最終使用から収穫までの日数
Plin	ペリリピン（perilipin）
PLT	血小板数
PPAR	ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体
PROD	ペントキシレゾルフィン *O*-デペンチラーゼ
PXR	プレグナン X 受容体
RBC	赤血球数
RDW	赤血球分布幅
Ret	網状赤血球数
SDH	ソルビトールデヒドロゲナーゼ
SRBC	ヒツジ赤血球
TAR	総投与（処理）放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
$T_{1/2}$	消失半減期
Vegf	血管内皮細胞増殖因子（vascular endothelial growth factor）
WBC	白血球数

＜別紙３：作物残留試験成績（海外）＞

作物名 ［品種］ (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 [a]	回数(回)	使用時期	PHI[b]（日）	残留値(mg/kg) [c]		
						チオキサザフェン	TX2	合量値
とうもろこし ［DKC53-78］ (子実) 2012 年	1	0.53(0.039) 1.02(0.076) 2.10(0.156)	1	播種 81 日前	129	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050
とうもろこし ［DKC58-83］ (子実) 2012 年	1	0.53(0.032) 1.04(0.068) 2.14(0.132)	1	播種 36 日前	134	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050
とうもろこし ［DKC46-07］ (子実) 2012 年	1	0.51(0.036) 1.03(0.072) 2.05(0.143)	1	播種 73 日前	138	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050
とうもろこし ［DKC53-78］ (子実) 2012 年	1	0.53(0.037) 1.02(0.071) 2.10(0.151)	1	播種 55 日前	149	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050
とうもろこし ［DKC62-97］ (子実) 2012 年	1	0.54(0.039) 1.07(0.077) 2.26(0.164)	1	播種 77 日前	154	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050
とうもろこし ［DKC62-97］ (子実) 2012 年	1	0.54(0.044) 1.07(0.087) 2.26(0.184)	1	播種 100 日前	144	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050
とうもろこし ［DKC58-83］ (子実) 2012 年	1	0.53(0.040) 1.04(0.079) 2.14(0.162)	1	播種 58 日前	154	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050
とうもろこし ［DKC58-83］ (子実) 2012 年	1	0.53(0.040) 1.04(0.079) 2.14(0.162)	1	播種 58 日前	154	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050
とうもろこし ［DKC58-83］ (子実) 2012 年	1	0.53(0.040) 1.04(0.079) 2.14(0.163)	1	播種 57 日前	139～ 160	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050
とうもろこし ［DKC58-83］ (子実) 2012 年	1	0.53(0.040) 1.04(0.079) 2.14(0.162)	1	播種 44 日前	153	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050

作物名 ［品種］ (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 [a]	回数(回)	使用時期	PHI[b](日)	残留値(mg/kg) [c]		
						チオキサザフェン	TX2	合量値
とうもろこし ［DKC58-83］ (子実) 2012 年	1	0.53(0.040) 1.04(0.079) 2.14(0.162)	1	播種 58 日前	154	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050
とうもろこし ［DKC58-83］ (子実) 2012 年	1	0.53(0.040) 1.04(0.079) 2.14(0.162)	1	播種 74 日前	165	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050
とうもろこし ［DKC59-35］ (子実) 2012 年	1	0.53(0.036) 1.06(0.073) 2.15(0.149)	1	播種 73 日前	126	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050
とうもろこし ［DKC58-83］ (子実) 2012 年	1	0.53(0.040) 1.04(0.079) 2.14(0.162)	1	播種 80 日前	128	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050
とうもろこし ［DKC59-35］ (子実) 2012 年	1	0.53(0.042) 1.06(0.087) 2.15(0.181)	1	播種 58 日前	145～ 166	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050
とうもろこし ［DKC59-35］ (子実) 2012 年	1	0.53(0.035) 1.06(0.070) 2.15(0.145)	1	播種 73 日前	152	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050
とうもろこし ［DKC59-35］ (子実) 2012 年	1	0.53(0.041) 1.06(0.081) 2.15(0.169)	1	播種 72 日前	134	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050
とうもろこし ［DKC46-07］ (子実) 2012 年	1	0.51(0.044) 1.03(0.089) 2.05(0.177)	1	播種 63 日前	154	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050
とうもろこし ［DKC46-07］ (子実) 2012 年	1	0.51(0.044) 1.03(0.089) 2.05(0.177)	1	播種 63 日前	154	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050
とうもろこし ［DKC53-78］ (子実) 2012 年	1	0.53(0.039) 1.02(0.076) 2.10(0.155)	1	播種 77 日前	150	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050
とうもろこし ［DKC62-97］ (子実) 2012 年	1	0.54(0.042) 1.07(0.081) 2.26(0.173)	1	播種 55 日前	118	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050

作物名 ［品種］ (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 [a]	回数(回)	使用時期	PHI[b]（日）	残留値(mg/kg) [c]		
						チオキサザフェン	TX2	合量値
とうもろこし ［DKC59-35］ (子実) 2012 年	1	0.53(0.046) 1.06(0.093) 2.15(0.189)	1	播種 41 日前	113	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050 <0.0050
だいず ［AG6132］ (子実) 2013 年	1	0.57(0.244) 0.93(0.380)	1	播種 42 日前	176	<0.0025 <0.0025	0.0126 0.0178	0.0151* 0.0203*
だいず ［AG6132］ (子実) 2013 年	1	0.57(0.163) 0.93(0.266)	1	播種 85 日前	131	<0.0025 <0.0025	0.0146 0.0114	0.0171* 0.0139*
だいず ［AG4832］ (子実) 2013 年	1	0.53(0.190) 0.93(0.333)	1	播種 43 日前	131	0.0038 <0.0025	0.0164 0.0223	0.0202 0.0248*
だいず ［AG4832］ (子実) 2013 年	1	0.53(0.183) 0.93(0.320)	1	播種 62 日前	153	<0.0025 <0.0025	0.0038 0.0204	0.0063* 0.0229*
だいず ［AG4832］ (子実) 2013 年	1	0.53(0.170) 0.93(0.298)	1	播種 79 日前	132	<0.0025 <0.0025	0.0155 0.0291	0.0180* 0.0316*
だいず ［AG4832］ (子実) 2013 年	1	0.53(0.257) 0.93(0.472)	1	播種 63 日前	128	<0.0025 <0.0025	0.0281 0.0449	0.0306* 0.0474*
だいず ［AG2031］ (子実) 2013 年	1	0.54(0.173) 1.09(0.352)	1	播種 53 日前	145	<0.0025 <0.0025	0.0049 0.0069	0.0074* 0.0094*
だいず ［AG4130］ (子実) 2013 年	1	0.54(0.222) 0.96(0.364)	1	播種 49 日前	156	<0.025 <0.025	0.0074 0.0157	0.0099* 0.0182*
だいず ［AG4130］ (子実) 2013 年	1	0.54(0.230) 0.96(0.355)	1	播種 86 日前	111	<0.0025 <0.0025	0.0103 0.0215	0.0128* 0.0240*
だいず ［AG4130］ (子実) 2013 年	1	0.54(0.208) 0.96(0.370)	1	播種 101 日前	113	<0.0025 <0.0025	0.0130 0.0320	0.0155* 0.0345*

作物名 ［品種］ (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 [a]	回数(回)	使用時期	PHI[b]（日）	残留値(mg/kg) [c]		
						チオキサザフェン	TX2	合量値
だいず ［AG3130］ (子実) 2013 年	1	0.46(0.148) 0.88(0.284)	1	播種 69 日前	128	<0.0025 <0.0025	0.0071 0.0156	0.0096* 0.0181*
だいず ［AG3130］ (子実) 2013 年	1	0.46(0.148) 0.88(0.192) 0.88(0.192) 0.88(0.192) 0.88(0.192)	1	播種 72 日前	123 123 129 136 143	<0.025 <0.025 <0.025 <0.025 <0.025	0.0069 0.0098 0.0086 0.0117 0.0082	0.0094* 0.0123* 0.0111* 0.0142* 0.0107*
だいず ［AG3130］ (子実) 2013 年	1	0.46(0.148) 0.88(0.284)	1	播種 79 日前	120	<0.0025 <0.0025	0.0049 0.0074	0.0074* 0.0099*
だいず ［AG3130］ (子実) 2013 年	1	0.46(0.148) 0.88(0.284)	1	播種 79 日前	134	<0.0025 <0.0025	0.0067 0.0136	0.0092* 0.0161*
だいず ［AG3130］ (子実) 2013 年	1	0.46(0.148) 0.88(0.284)	1	播種 69 日前	128	<0.0025 <0.0025	0.0055 0.0076	0.0080* 0.0101*
だいず ［AG3130］ (子実) 2013 年	1	0.46(0.148) 0.88(0.284)	1	播種 77 日前	135	<0.0025 <0.0025	0.0129 0.0174	0.0154* 0.0199*
だいず ［AG3130］ (子実) 2013 年	1	0.46(0.196) 0.88(0.385) 0.88(0.385) 0.88(0.385) 0.88(0.385)	1	播種 56 日前	141 141 148 155 162	<0.0025 <0.0025 <0.0025 <0.0025 <0.0025	0.0094 0.0162 0.0157 0.0120 0.0134	0.0119* 0.0187* 0.0182* 0.0145* 0.0159*
だいず ［AG3130］ (子実) 2013 年	1	0.46(0.163) 0.88(0.322)	1	播種 63 日前	132	<0.0025 <0.0025	0.0135 0.0218	0.0160* 0.0243*
だいず ［AG3130］ (子実) 2013 年	1	0.46(0.160) 0.88(0.308)	1	播種 76 日前	120	<0.0025 <0.0025	0.0194 0.0222	0.0219* 0.0247*
だいず ［AG2031］ (子実) 2013 年	1	0.54(0.207) 1.09(0.420)	1	播種 65 日前	134	<0.0025 <0.0025	0.0037 0.0060	0.0062* 0.0085*

作物名 ［品種］ (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 [a]	回数(回)	使用時期	PHI[b]（日）	残留値(mg/kg) [c]		
						チオキサザフェン	TX2	合量値
だいず ［AG2031］ (子実) 2013 年	1	0.54(0.204) 1.09(0.418)	1	播種 73 日前	136	<0.0025 <0.0025	0.0030 0.0049	0.0055* 0.0074*
だいず ［AG2031］ (子実) 2013 年	1	0.54(0.227) 1.09(0.458)	1	播種 70 日前	127	<0.0025 <0.0025	0.0100 0.0086	0.0125* 0.0111*
わた ［DP 1044］ (綿実) 2013 年	1	0.96(0.138) 2.07(0.297)	1	播種 94 日前	178	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050
わた ［DP 1044］ (綿実) 2013 年	1	0.96(0.103) 2.07(0.223)	1	播種 88 日前	162	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050
わた ［DP 1044］ (綿実) 2013 年	1	0.96(0.137) 2.07(0.294)	1	播種 77 日前	152	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050
わた ［DP 1044］ (綿実) 2013 年	1	0.96(0.124) 2.07(0.267)	1	播種 69 日前	181	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050
わた ［DP 1044］ (綿実) 2013 年	1	0.96(0.138) 2.07(0.268)	1	播種 75 日前	147	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050
わた ［DP 1044］ (綿実) 2013 年	1	0.96(0.124) 2.07(0.267)	1	播種 25 日前	156	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050
わた ［DP 1044］ (綿実) 2013 年	1	0.96(0.132) 2.07(0.284)	1	播種 21 日前	146	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050
わた ［DP 1044］ (綿実) 2013 年	1	0.96(0.110) 2.07(0.238)	1	播種 82 日前	144～ 165	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050

作物名 ［品種］ (分析部位) 実施年度	試験ほ場数	使用量 [a]	回数(回)	使用時期	PHI[b]（日）	残留値(mg/kg) [c]		
						チオキサザフェン	TX2	合量値
わた ［DP 1044］ (Gin By-Products) 2013 年	1	0.96(0.110) 2.07(0.238)	1	播種 82 日前	144～ 165	<0.0025 <0.0025	0.0037 0.0060	0.0062* 0.0085*
わた ［DP 1044］ (綿実) 2013 年	1	0.96(0.172) 2.07(0.370)	1	播種 66 日前	163～ 184	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050
わた ［DP 1044］ (Gin By-Products) 2013 年	1	0.96(0.172) 2.07(0.370)	1	播種 66 日前	163～ 184	<0.0025 <0.0025	0.0040 0.0089	0.0065* 0.0114*
わた ［DP 1044］ (綿実) 2013 年	1	0.96(0.129) 2.07(0.278)	1	播種 82 日前	167	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050
わた ［DP 1044］ (Gin By-Products) 2013 年	1	0.96(0.129) 2.07(0.278)	1	播種 82 日前	167	<0.0025 <0.0025	0.0027 0.0030	0.0052* 0.0055*
わた ［DP 1044］ (綿実) 2013 年	1	0.96(0.132) 2.07(0.293)	1	播種 68 日前	183	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050
わた ［DP 1044］ (Gin By-Products) 2013 年	1	0.96(0.132) 2.07(0.293)	1	播種 68 日前	183	<0.0025 <0.0025	0.0073 0.0128	0.0098* 0.0153*
わた ［DP 1044］ (綿実) 2013 年	1	0.96(0.142) 2.07(0.305)	1	播種 87 日前	178 179	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050
わた ［DP 1044］ (綿実) 2013 年	1	0.96(0.142) 2.07(0.305)	1	播種 89 日前	155	<0.0025 <0.0025	<0.0025 <0.0025	<0.0050 <0.0050

注）・いずれの試験においても、47.3%フロアブル剤を用いて種子塗抹処理が行われた。
・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。
・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。

[a]：単位は mg ai/種子、( )内の値は kg ai/ha 相当。

[b]：いずれの試験においても播種後日数
[c]：値は 2 回の分析の平均値。また、代謝物 TX2 はチオキサザフェン換算値（換算係数：1.90）。

＜別紙４：後作物残留試験成績＞

試料	PBI (日)	PHI[a] (日)	残留値(mg/kg)[b]		
			チオキサザフェン	TX2	合量値
レタス (茎葉)	29	52	0.0043	<0.0025	0.0068*
	30	52	<0.0025	<0.0025	<0.0050
	117	83	<0.0025	<0.0025	<0.0050
	124	117	<0.0025	<0.0025	<0.0050
ラディッシュ (茎葉部)	29	39	<0.0025	0.0028	0.0053*
	30	35	<0.0025	0.0038	0.0063*
	117	54	<0.0025	<0.0025	<0.0050
	124	106	<0.0025	<0.0025	<0.0050
ラディッシュ (根部)	29	39	<0.0025	<0.0025	<0.0050
	30	35	<0.0025	<0.0025	<0.0050
	117	54	<0.0025	<0.0025	<0.0050
	124	106	<0.0025	<0.0025	<0.0050
ソルガム (青刈り)	29	81	<0.0025	<0.0025	<0.0050
	30	11	<0.0025	<0.0025	<0.0050
ソルガム (穀粒)	29	103	<0.0025	<0.0025	<0.0050
	30	151	<0.0025	<0.0025	<0.0050
ソルガム (茎葉部)	29	107	<0.0025	<0.0025	<0.0050
	30	151	<0.0025	<0.0025	<0.0050
小麦 (青刈り)	124	202	<0.0025	<0.0025	<0.0050
	124	133	<0.0025	<0.0025	<0.0050
小麦 (干草)	124	229	<0.0025	<0.0025	<0.0050
	124	168	<0.0025	<0.0025	<0.0050
小麦 (穀粒)	124	249	<0.0025	<0.0025	<0.0050
	124	202	<0.0025	<0.0025	<0.0050
小麦 (わら)	124	249	<0.0025	<0.0025	<0.0050
	124	202	<0.0025	<0.0025	<0.0050

注）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。

[a]：後作物の播種後日数

[b]：値は 2 回の分析の平均値。また、代謝物 TX2 はチオキサザフェン換算値（換算係数：1.90）。

＜別紙５：畜産物残留試験成績＞

①ウシ

・乳汁中残留値（μg/g）

分析対象化合物	試料採取日(日)	0.12 mg/kg 飼料相当 投与群	0.60 mg/kg 飼料相当 投与群	3.00 mg/kg 飼料相当 投与群	12.0 mg/kg 飼料相当 投与群
チオキサザフェン	1	NA	NA	NA	<LOD
	4	NA	NA	NA	<LOD
	7	NA	NA	NA	<LOD
	10	NA	NA	NA	(0.0034)
	13	NA	NA	NA	(0.0031)
	16	NA	NA	NA	(0.0033)
	19	NA	NA	NA	<LOD
	22	NA	NA	NA	<LOD
	25	NA	NA	NA	<LOD
	28	NA	NA	NA	<LOD
	平均(1～28 日)	NA	NA	NA	(0.0032)
	30(休薬 2 日)	／	／	／	<LOD
	33(休薬 5 日)	／	／	／	<LOD
	37(休薬 9 日)	／	／	／	<LOD
TX2	1	(0.0029)	(0.0053)	0.0177	0.0514
	4	(0.0030)	(0.0063)	0.0245	0.0719
	7	(0.0028)	(0.0059)	0.0221	0.0693
	10	(0.0029)	(0.0063)	0.0250	0.0801
	13	(0.0028)	(0.0062)	0.0209	0.0702
	16	(0.0030)	(0.0060)	0.0266	0.0696
	19	(0.0028)	(0.0063)	0.0259	0.0751
	22	(0.0029)	(0.0064)	0.0242	0.0604
	25	(0.0028)	(0.0064)	0.0230	0.0600
	28	(0.0029)	(0.0070)	0.0235	0.0678
	平均(1～28 日)	(0.0029)	(0.0062)	0.0234	0.0676
	30(休薬 2 日)	／	／	／	(0.0073)
	33(休薬 5 日)	／	／	／	<LOD
	37(休薬 9 日)	／	／	／	<LOD
TX22	1	NA	NA	(0.0046)	0.0119
	4	NA	NA	(0.0057)	0.0148
	7	NA	NA	(0.0055)	0.0151
	10	NA	NA	(0.0060)	0.0178
	13	NA	NA	(0.0049)	0.0151
	16	NA	NA	(0.0058)	0.0153
	19	NA	NA	(0.0055)	0.0156
	22	NA	NA	(0.0063)	0.0140
	25	NA	NA	(0.0064)	0.0134
	28	NA	NA	(0.0062)	0.0127
	平均(1～28 日)	NA	NA	(0.0057)	0.0146
	30(休薬 2 日)	／	／	／	(0.0024)
	33(休薬 5 日)	／	／	／	(0.0019)
	37(休薬 9 日)	／	／	／	(0.0023)

注）・値はいずれも群平均値

・( )内の値は、定量限界（0.010 μg/g）未満であるが検出限界（TX22：0.0017 μg/g）以上の値。

・代謝物は、いずれもチオキサザフェン換算値（換算係数；TX2：1.90、TX22：1.23）。

NA：分析されず、／：該当なし

<LOD：検出限界（チオキサザフェン：0.031 μg/g、TX2：0.0024 μg/g）未満

・脱脂乳及び乳脂肪中残留値（μg/g）

試料	試料採取日(日)	チオキサザフェン		TX2		TX22	
		3.00 mg/kg 飼料相当投与群	12.0 mg/kg 飼料相当投与群	3.00 mg/kg 飼料相当投与群	12.0 mg/kg 飼料相当投与群	3.00 mg/kg 飼料相当投与群	12.0 mg/kg 飼料相当投与群
脱脂乳	22	NA	<LOD	0.0213	0.0664	(0.0063)	0.0155
	25	NA	<LOD	0.0207	0.0703	(0.0060)	0.0147
	28	NA	<LOD	0.0245	0.0640	(0.0065)	0.0138
乳脂肪	22	NA	<LOD	0.0194	0.0574	(0.0058)	0.0128
	25	NA	<LOD	0.0187	0.0596	(0.0058)	0.0121
	28	NA	<LOD	0.0225	0.0544	(0.0058)	0.0116

注）・値はいずれも群平均値
・( )内の値は、定量限界（0.010 μg/g）未満であるが検出限界（0.0017 μg/g）以上の値。
・代謝物は、いずれもチオキサザフェン換算値（換算係数；TX2：1.90、TX22：1.23）。
NA：分析されず、<LOD：検出限界（0.031 μg/g）未満

・臓器及び組織中残留値（μg/g）

分析対象化合物	試料	試料採取日(日)	0.12 mg/kg 飼料相当投与群	0.60 mg/kg 飼料相当投与群	3.00 mg/kg 飼料相当投与群	12.0 mg/kg 飼料相当投与群
チオキサザフェン	肝臓	29	NA	NA	NA	<LOD [<LOD]
		31(休薬 3 日)				<LOD
		34(休薬 6 日)				<LOD
		38(休薬 10 日)				<LOD
	腎臓	29	NA	NA	NA	(0.0016) [(0.0019)]
		31(休薬 3 日)				(0.0015)
		34(休薬 6 日)				(0.0017)
		38(休薬 10 日)				<LOD
	筋肉	29	NA	NA	NA	(0.0017) [(0.0022)]
		31(休薬 3 日)				<LOD
		34(休薬 6 日)				<LOD
		38(休薬 10 日)				(0.0015)
	脂肪(皮下)	29	NA	NA	NA	<LOD [<LOD]
		31(休薬 3 日)				<LOD
		34(休薬 6 日)				<LOD
		38(休薬 10 日)				<LOD
	脂肪(腸間膜)	29	NA	NA	NA	<LOD [<LOD]
		31(休薬 3 日)				<LOD
		34(休薬 6 日)				<LOD
		38(休薬 10 日)				<LOD
	脂肪(腎周囲)	29	NA	NA	NA	<LOD [<LOD]
		31(休薬 3 日)				<LOD
		34(休薬 6 日)				<LOD
		38(休薬 10 日)				<LOD

分析対象化合物	試料	試料採取日(日)	0.12 mg/kg 飼料相当投与群	0.60 mg/kg 飼料相当投与群	3.00 mg/kg 飼料相当投与群	12.0 mg/kg 飼料相当投与群
TX2	肝臓	29	(0.0034) [(0.0035)]	0.0143 [0.0185]	0.0473 [0.0541]	0.131 [0.163]
		31(休薬 3 日)				0.0143
		34(休薬 6 日)				0.0118
		38(休薬 10 日)				(0.0044)
	腎臓	29	(0.0050) [(0.0053)]	0.0150 [0.0177]	0.0650 [0.0688]	0.174 [0.194]
		31(休薬 3 日)				0.0199
		34(休薬 6 日)				(0.0072)
		38(休薬 10 日)				(0.0066)
	筋肉	29	(0.0017) [(0.0018)]	(0.0043) [(0.0050)]	0.0118 [0.0141]	0.0329 [0.041]
		31(休薬 3 日)				(0.0028)
		34(休薬 6 日)				(0.0015)
		38(休薬 10 日)				<LOD
	脂肪(皮下)	29	(0.0023) [(0.0024)]	(0.0028) [(0.0029)]	(0.0054) [(0.0067)]	0.0139 [0.0160]
		31(休薬 3 日)				(0.0024)
		34(休薬 6 日)				(0.0020)
		38(休薬 10 日)				<LOD
	脂肪(腸間膜)	29	(0.0024) [(0.0025)]	(0.0031) [(0.0041)]	(0.0053) [(0.0087)]	0.0121 [0.0171]
		31(休薬 3 日)				(0.0026)
		34(休薬 6 日)				(0.0020)
		38(休薬 10 日)				<LOD
	脂肪(腎周囲)	29	(0.0024) [(0.0026)]	(0.0071) [0.0114]	0.0123 [0.0179]	0.0372 [0.0495]
		31(休薬 3 日)				(0.0029)
		34(休薬 6 日)				(0.0020)
		38(休薬 10 日)				<LOD
TX22	肝臓	29	NA	NA	NA	(0.0231) [(0.0307)]
		31(休薬 3 日)				(0.0211)
		34(休薬 6 日)				(0.0140)
		38(休薬 10 日)				(0.0136)
	腎臓	29	(0.0168) [(0.0183)]	(0.0214) [(0.0218)]	0.0451 [0.0484]	0.106 [0.117]
		31(休薬 3 日)				(0.0192)
		34(休薬 6 日)				(0.0081)
		38(休薬 10 日)				(0.0076)
TX37	脂肪(皮下)	29	NA	NA	NA	(0.0111) [(0.0171)]
		31(休薬 3 日)				(0.0097)
		34(休薬 6 日)				(0.0063)
		38(休薬 10 日)				(0.0041)
	脂肪(腸間膜)	29	NA	NA	NA	(0.0136) [(0.0151)]
		31(休薬 3 日)				(0.0091)
		34(休薬 6 日)				(0.0044)
		38(休薬 10 日)				(0.0036)

分析対象化合物	試料	試料採取日(日)	0.12 mg/kg 飼料相当投与群	0.60 mg/kg 飼料相当投与群	3.00 mg/kg 飼料相当投与群	12.0 mg/kg 飼料相当投与群
	脂肪(腎周囲)	29	NA	NA	NA	(0.0132) [(0.0172)]
		31(休薬 3 日)				(0.0057)
		34(休薬 6 日)				(0.0038)
		38(休薬 10 日)				(0.0039)

注）・29 日は群平均値。31 日、34 日及び 38 日は、それぞれ 1 頭の値。
・[ ]内は個体別最大値。
・( )内の値は、定量限界（チオキサザフェン、TX2 : 0.010 μg/g、TX22 ; 肝臓 : 0.060 μg/g、腎臓 : 0.025 μg/g、TX37 : 0.025 μg/g）未満であるが検出限界（TX22 ; 肝臓 : 0.0091 μg/g、腎臓 : 0.0049 μg/g、TX37 : 0.0036 μg/g）以上の値。
・代謝物は、いずれもチオキサザフェン換算値（換算係数 ; TX2 : 1.90、TX22 : 1.23、TX37 : 2.21）。

<LOD : 検出限界（チオキサザフェン : 0.0014～0.0027 μg/g、TX2 ; 筋肉 : 0.0015 μg/g、脂肪 : 0.0008 μg/g）未満
／ : 該当なし、NA : 分析されず。

②ニワトリ

・全卵並びに卵白及び卵黄中残留値（μg/g）

試料	試料採取日(日)	チオキサザフェン		TX2	
		20.8 mg/kg 飼料相当投与群 [a]	79.1 mg/kg 飼料相当投与群 [b]	20.8 mg/kg 飼料相当投与群 [a]	79.1 mg/kg 飼料相当投与群 [b]
全卵	1	NA	<LOD	NA	<LOD
	4	<LOD	(0.0053)	(0.0043)	(0.0090)
	7	<LOD	0.0112	(0.0074)	0.0177
	10	<LOD	0.0117	(0.0067)	0.0169
	13	<LOD	0.0120	(0.0066)	0.0165
	16	(0.0035)	0.0131	(0.0075)	0.0168
	19	(0.0037)	0.0135	(0.0080)	0.0167
	22	<LOD	0.0140	(0.0073)	0.0178
	25	<LOD	0.0180	(0.0081)	0.0239
	28	(0.0034)	0.0176	(0.0083)	0.0229
	31		0.0127		0.0165
	34		(0.0037)		(0.0067)
	38		<LOD		<LOD
	平均(1～28 日)	(0.0035)	0.0120		0.0162
	最大(1～28 日)	(0.0042)	0.0239	0.0111	0.0273
卵白	21		<LOD		<LOD
	24		<LOD		<LOD
	27		<LOD		<LOD
卵黄	21	(0.0097)	0.0465	0.0169	0.0495
	24	0.0106	0.0517	0.0224	0.0624
	27	(0.0088)	0.0636	0.0226	0.0704

注）・0.81 mg/kg 飼料相当投与群については、チオキサザフェン及び代謝物 TX2 とも分析されず。
・4.0 mg/kg 飼料相当投与群については、チオキサザフェンは分析されず、TX2 は投与 19 日の試料のみ分析され定量限界（0.010 μg/g）未満であった。
・( )内の値は定量限界（0.010 μg/g）未満であるが、検出限界（チオキサザフェン：0.0034 μg/g、TX2：0.0036 μg/g）以上の値。
・代謝物は、いずれもチオキサザフェン換算値（換算係数；TX2：1.90）。

<LOD：検出限界（チオキサザフェン：0.0034 μg/g、TX2：0.0036 μg/g）未満

NA：分析されず、／：該当なし

[a]：3 亜群（4 羽/亜群）の平均値。

[b]：全卵：6 亜群の平均値。31 日は 3 亜群、34 日は 2 亜群、38 日は 1 亜群の平均値。
卵白及び卵黄：3 亜群の平均値

・臓器及び組織中残留値（μg/g）

分析対象化合物	試料	試料採取日(日)	0.81 mg/kg 飼料相当 投与群	4.0 mg/kg 飼料相当 投与群	20.8 mg/kg 飼料相当 投与群	79.1 mg/kg 飼料相当 投与群
チオキサザフェン	肝臓	29	<LOD [<LOD]	<LOD [<LOD]	<LOD [<LOD]	(0.0028) [(0.0037)]
		31				<LOD
		34				<LOD
		38				<LOD
	筋肉	29	NA	NA	NA	(0.0068) [(0.0080)]
		31				<LOD
		34				<LOD
		38				<LOD
	脂肪	29	(<0.0010) [(0.0010)]	(0.0080) [0.0106]	0.0442 [0.0519]	0.325 [0.362]
		31				0.0159
		34				(0.0025)
		38				<LOD
TX2	肝臓	29	0.0011 [(0.0058)]	0.0013 [0.0135]	0.0091 [0.0714]	0.213 [0.807]
		31				0.191
		34				0.0982
		38				0.0649
	筋肉	29	(<0.0015) [(0.0020)]	(0.0027) [(0.0027)]	(0.0076) [(0.0091)]	0.0176 [0.0177]
		31				(0.0029)
		34				(0.0024)
		38				(0.0018)
	脂肪	29	NA	NA	NA	(0.0057) [(0.0067)]
		31				(0.0022)
		34				(0.0025)
		38				(0.0020)
TX37	脂肪	29	(<0.0019) [(0.0021)]	(0.0049) [(0.0054)]	(0.0181) [(0.0196)]	0.0566 [0.0645]
		31				(0.0123)
		34				(0.0026)
		38				<LOD

注）・上段：3 亜群（4 羽/亜群）の平均値。ただし、31 日、34 日及び 38 日は 1 亜群の平均値。下段[ ]：亜群別の最大値。

・( )内の値は定量限界（チオキサザフェン及び TX2：0.010 μg/g、TX37：0.025 μg/g）未満であるが、検出限界（チオキサザフェン；肝臓：0.0010 μg/g、筋肉：0.0012 μg/g、脂肪：0.0009 μg/g、TX2；肝臓：0.0004 μg/g、筋肉：0.0006 μg/g、脂肪：0.0002 μg/g、TX37：0.0018 μg/g）以上の値。

・代謝物は、いずれもチオキサザフェン換算値（換算係数；TX2：1.90、TX37：2.21）。

<LOD：検出限界未満

／：該当なし、NA：分析されず

＜参照＞

1. 食品健康影響評価について（令和元年 12 月 18 日付け厚生労働省発生食 1218 第 2 号）
2. チオキサザフェン安全性評価資料　試験成績の概要及び考察（平成31年1月16日）：日本モンサント株式会社（現バイエルクロップサイエンス株式会社）、一部公表
3. The Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [^{14}C]-MON 102100 following Oral and Intravenous Administration to Rats (GLP)：WIL Research、2016年、未公表
4. Pharmacokinetic Evaluation of [^{14}C]MON 102100 Following Oral (Gavage) Administration to CD-1 Mice (GLP)：WIL Research Laboratories, LLC、2015年、未公表
5. Metabolism of [^{14}C] MON 102100 in the Lactating Goat (GLP)：PTRL West、Genesis Midwest Laboratories、2014年、未公表
6. Metabolism of [^{14}C]MON 102100 in Laying Hens (GLP)：PTRL West、Genesis Midwest Laboratories、2014年、未公表
7. Nature of ^{14}C-MON 102100 Residues in Soybean Raw Agricultural Commodities after Application as a Seed Treatment (GLP)：Excel Research Services, Inc.、PTRL West、Monsanto Company、2014年、未公表
8. Nature of ^{14}C-MON 102100 Residues in Corn Raw Agricultural Commodities after Application as a Seed Treatment (GLP)：Excel Research Services, Inc.、PTRL West、2014年、未公表
9. Nature of ^{14}C-MON 102100 Residues in Cotton Raw Agricultural Commodities after Application as a Seed Treatment (GLP)：Excel Research Services, Inc.、PTRL West、2014年、未公表
10. A Confined Rotational Crop Study with Two Radiolabeled Forms of ^{14}C-MON 102100 using Radish, Lettuce and Wheat (GLP)：Excel Research Services, Inc.、PTRL West、2014年、未公表
11. Route and Rate of Degradation of [^{14}C]MON 102100 in Four Soils Incubated under Aerobic Conditions (GLP)：PTRL West、2013 年、未公表
12. Route and Rate of Anaerobic Degradation of [^{14}C]MON 102100 in Four Soils (GLP)：PTRL West、2013年、未公表
13. Aerobic Aquatic Metabolism of [14C]MON 102100 (GLP)：PTRL West、2014年、未公表
14. Anaerobic Aquatic Metabolism of [^{14}C]MON 102100 (GLP)：PTRL West、2014年、未公表
15. Photodegradation of MON 102100 on Soil (GLP)：ABC Laboratories, Inc.、2014年、未公表

16. Determination of Adsorption－Desorption of MON 102100 Using the Batch Equilibrium Method (GLP)：ABC Laboratories, Inc.、2013年、未公表
17. Determination of Hydrolysis as a Function of pH (GLP)：ABC Laboratories, Inc.、2012年、未公表
18. Photodegradation in Water by Direct Photolysis (GLP)：ABC Laboratories, Inc.、2014年、未公表
19. Route and Rate of Degradation of [^{14}C]MON 102100 in Four Soils Incubated under Aerobic Conditions (GLP)：PTRL West、2013年、未公表
20. Route and Rate of Anaerobic Degradation of [^{14}C]MON 102100 in Four Soils (GLP)：PTRL West、2013年、未公表
21. Terrestrial field dissipation of MON 102100 applied as a seed treatment under field conditions at four regional North American locations (GLP)：Waterborne Environmental, Inc. (WEI)、Monsanto Company、2014年、未公表
22. Magnitude of MON 102100 Residues in Corn Raw Agricultural Commodities and Processed Fractions Following Seed Treatment Applications (GLP)：The Carringers, Inc.、Monsanto Company、2014年、未公表
23. Magnitude of MON 102100 Residues in Soybean Raw Agricultural Commodities and Processed Fractions Following Seed Treatment Applications 2013 U.S. Trials (GLP)：The Carringers, Inc.、Monsanto Company、2014年、未公表
24. Magnitude of MON 102100 Residues in Cotton Raw Agricultural Commodities and Processed Fractions Following Seed Treatment Applications 2013 U.S. Trials (GLP)：The Carringers, Inc.、Monsanto Company、2014年、未公表
25. Amended from MSL0025808, Magnitude of MON 102100 Residues in Rotation Crop Raw Agricultural Commodities Following Seed Treatment Application (GLP)：The Carringers, Inc.、Monsanto Company、2014年、未公表
26. Magnitude of MON 102100 Residues in Milk and Tissues of Lactating Dairy Cattle Following Oral Administration (GLP)：Genesis Midwest Laboratories, LLC、SynTech Research Laboratory Services, LLC、2014年、未公表
27. Magnitude of MON 102100 Residues in Eggs and Tissues of Laying Hens Following Oral Administration (GLP)：Genesis Midwest Laboratories, LLC、SynTech Research Laboratory Services, LLC、2014年、未公表
28. MON 102100: Acute Oral Toxicity Up And Down Procedure In Rats (GLP)：Eurofins PSL、2011年、未公表
29. MON 102100: Acute Dermal Toxicity Study in Rats (GLP)：Eurofins PSL、2011年、未公表
30. MON 102100: Acute Inhalation Toxicity Study in Rats (GLP)：Eurofins PSL、2011年、未公表

31. MON 102130: Acute Oral Toxicity Up And Down Procedure In Rats (GLP) : Product Safety Labs (PSL)、2014年、未公表
32. An Oral (Gavage) Acute Neurotoxicity Study of MON 102100 in Rats (GLP) : WIL Research、2014年、未公表
33. MON 102100: Primary Eye Irritation Study in Rabbits (GLP) : Eurofins PSL、2011年、未公表
34. MON 102100: Primary Skin Irritation Study in Rabbits (GLP) : Eurofins PSL、2011年、未公表
35. MON 102100: Dermal Sensitization Study in Guinea Pigs (Buehler Method) (GLP) : Eurofins PSL、2011年、未公表
36. MON 102100: Local Lymph Node Assay (LLNA) in Mice (GLP) : Product Safety Labs (PSL)、2019年、未公表
37. A 28-Day Oral (Diet) Study of MON 102100 in Mice (GLP) : WIL Research Laboratories, LLC、2013年、未公表
38. A 28-Day Oral (Capsule) ToxicityStudy of MON 102100 in Beagle Dogs (GLP) : WIL Research Laboratories, LLC、2012年、未公表
39. A 90-Day Oral (Diet) Study of MON102100 in Rats (GLP) : WIL Research Laboratories, LLC、2013年、未公表
40. A 90-Day Oral (Diet) Study of MON102100 in Mice (GLP) : WIL Research Laboratories, LLC、2013年、未公表
41. A 90-Day Toxicity Study in the Beagle Dog with MON 102100 (GLP) : Xenometrics, LLC、2013年、未公表
42. A 90-Day Dietary Neurotoxicity Study of MON 102100 in Rats (GLP) : WIL Research Laboratories, LLC、2014 年、未公表
43. A Four-Week Dermal Toxicity Study of MON102100 in Sprague Dawley Rats (GLP) : WIL Research Laboratories, LLC、2014年、未公表
44. A 13-Week Nose-Only Inhalation Toxicity Study of MON102100 in Sprague Dawley Rats (GLP) : WIL Research Laboratories, LLC、2014 年、未公表
45. A 28-Day Oral (Dietary) Toxicity Study of MON 102130 in Sprague Dawley Rats (GLP) : WIL Research Laboratories, LLC、2014年、未公表
46. A 24-Month Oral (Diet) Combined Chronic Toxicity/Carcinogenicity Study of MON 102100 in Sprague Dawley Rats (GLP) : WIL Research Laboratories, LLC、2014年、未公表
47. An 18-Month Oral (Diet) Carcinogenicity Study of MON102100 in CD-1 Mice (GLP) : WIL Research Laboratories, LLC、2014年、未公表
48. A Dietary Two-Generation Reproductive Toxicity Study of MON 102100 in Rats (GLP) : WIL Research Laboratories, LLC、2014年、未公表
49. An Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study of MON 102100 in

Rats (GLP)：WIL Research Laboratories, LLC、2012年、未公表
50. An Oral (Gavage) Prenatal Developmental Toxicity Study of MON 102100 in Rabbits (GLP)：WIL Research Laboratories, LLC、2012年、未公表
51. Bacterial Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay with MON 102100 (GLP)：Covance Laboratories Inc.、2011年、未公表
52. CHO/HPRT Forward Mutation Assay with Duplicate Cultures and a Confirmatory Assay with MON 102100 (GLP)：Covance Laboratories Inc.、2011年、未公表
53. Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes Treated with MON 102100 (GLP)：Covance Laboratories Inc.、2011年、未公表
54. *In Vivo* Mouse Bone Marrow Micronucleus Assay with MON 102100 (GLP)：Covance Laboratories Inc.、2011年、未公表
55. Bacterial Reverse Mutation Assay (MON 102130) (GLP)：BioReliance Corporation、2014年、未公表
56. *In Vivo* Micronucleus Assay in Mice (MON 102130) (GLP)：BioReliance Corporation、2014年、未公表
57. A Mode of Action Immunohistochemical Study of Liver Effects of MON 102100 in CD-1 Mice：WIL Research Laboratories, LLC、2014年、未公表
58. *In Vivo* Mouse Liver Tumor CAR/PXR Mode-of-Action Study with MON 102100 (GLP)：Integrated Laboratory Systems, Inc.、2014年、未公表
59. A 28-Day Mode of Action Study with Dietary MON 102100 in CD-1 Mice (GLP)：Charles River Laboratories、2017年、未公表
60. A 28-Day Oral (Dietary) Immunotoxicity Study of MON 102100 in Female CD-1 Mice (GLP)：WIL Research Laboratories, LLC、2014年、未公表
61. JMPR①：“Tioxazafen”, Pesticide residues in food-2018. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. p.367-389（2018）
62. JMPR②：“Tioxazafen”, Pesticide residues in food-2018 evaluations. Part I. Residues. p.1,541-1,650（2018）
63. JMPR③：“Tioxazafen”, Pesticide residues in food-2018 evaluations. Part II. Toxicological. p.712-767（2018）
64. EPA①：Federal Register；“Tioxazafen” Vol.82, No.82：20279～20284（2017）
65. EPA②：Tioxazafen. Revised Human Health Risk Assessment for the First Food Uses on Corn, Cotton and Soybean Seeds.（2017）
66. HC: Proposed Registration Decision PRD2017-10； Tioxazafen and MON 102133 SC Nematicide Seed Treatment（2017）