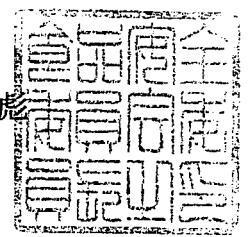


府食第1221号  
平成19年12月13日

厚生労働大臣  
舛添 要一 殿

食品安全委員会  
委員長 見上 虎



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年8月6日付け厚生労働省発食安第0806002号をもって貴省から当委員会に意見を求められたチオベンカルブ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

チオベンカルブの一日摂取許容量を0.009 mg/kg 体重/日と設定する。



# 農薬評価書

## チオベンカルブ

2007年12月

食品安全委員会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会農業専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	4
I. 評価対象農薬の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 開発の経緯	5
II. 安全性に係る試験の概要	6
1. 動物体内運命試験	6
(1) 薬物動態(ラット)	6
(2) 排泄・分布(ラット)	6
(3) 代謝物同定・定量(ラット)	7
(4) マウスにおける動物体内運命試験	7
(5) ラット及びマウスの代謝比較試験	7
2. 植物体内運命試験	8
(1) 水稻	8
(2) だいず	8
(3) にんじん	9
3. 土壌中運命試験	9
(1) 好氣的土壌中運命試験(湛水及び畑地土壌)	9
(2) 好氣的土壌中運命試験	10
(3) 嫌氣的土壌中運命試験	10
(4) 好氣的土壌中運命試験(非標識体)	11
(5) 土壌吸着試験	11
4. 水中運命試験	11
(1) 加水分解試験	11
(2) 水中光分解試験	11
5. 土壌残留試験	12
6. 作物等残留試験	13
(1) 作物残留試験	13

(2) 魚介類における最大推定残留値 .....	13
7. 一般薬理試験 .....	13
8. 急性毒性試験 .....	14
(1) 急性毒性試験 .....	14
(2) 急性神経毒性試験 .....	16
(3) 急性遅発性神経毒性試験 .....	17
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 .....	17
10. 亜急性毒性試験 .....	17
(1) 90日間亜急性毒性試験(マウス) .....	17
(2) 28日間亜急性毒性試験(イヌ) .....	18
(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット) .....	18
(参考) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット) .....	18
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験 .....	19
(1) 6カ月間慢性毒性試験(ラット) .....	19
(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ) .....	19
(3) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット) .....	20
(4) 2年間発がん性試験(マウス) .....	20
12. 生殖発生毒性試験 .....	21
(1) 2世代繁殖試験(ラット)① .....	21
(2) 2世代繁殖試験(ラット)② .....	22
(3) 発生毒性試験(ラット) .....	23
(4) 発生毒性試験(ウサギ) .....	23
13. 遺伝毒性試験 .....	23
Ⅲ. 食品健康影響評価 .....	27
・ 別紙1:代謝物/分解物及び原体混在物略称 .....	30
・ 別紙2:検査値等略称 .....	31
・ 別紙3:作物残留試験成績 .....	32
・ 参照 .....	34

<審議の経緯>

- 1970年 6月 27日 初回農薬登録  
2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）  
2007年 7月 27日 農林水産省より厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）  
2007年 8月 6日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0806002号）、  
同接受（参照2～5）  
2007年 8月 9日 第202回食品安全委員会（要請事項説明）（参照6）  
2007年 9月 12日 第7回農薬専門調査会確認評価第三部会（参照7）  
2007年 10月 19日 第29回農薬専門調査会幹事会（参照8）  
2007年 11月 1日 第213回食品安全委員会（報告）  
2007年 11月 1日 より11月30日 国民からの御意見・情報の募集  
2007年 12月 11日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告  
2007年 12月 13日 第219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>

見上 彪（委員長）  
小泉直子（委員長代理）  
長尾 拓  
野村一正  
畑江敬子  
廣瀬雅雄  
本間清一

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

鈴木勝士（座長）	三枝順三	布柴達男
林 真（座長代理）	佐々木有	根岸友恵
赤池昭紀	代田眞理子	平塚 明
石井康雄	高木篤也	藤本成明
泉 啓介	玉井郁巳	細川正清
上路雅子	田村廣人	松本清司
臼井健二	津田修治	柳井徳磨
江馬 眞	津田洋幸	山崎浩史
大澤貫寿	出川雅邦	山手丈至
太田敏博	長尾哲二	與語靖洋
大谷 浩	中澤憲一	吉田 緑
小澤正吾	納屋聖人	若栗 忍
小林裕子	西川秋佳	

## 要 約

チオカーバメート系除草剤である「チオベンカルブ」(CAS No. 28249-77-6)について、各種評価書等(農薬抄録、EPA レポート)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット及びマウス)、植物体内運命(水稻、だいず及びにんじん)、土壌中運命、水中運命、土壌残留、作物残留、急性毒性(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、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)、遺伝毒性試験等である。

試験結果から、チオベンカルブ投与による影響は主に肝臓及び腎臓に認められた。発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.9 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数100で除した0.009 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)とした。

# I. 評価対象農薬の概要

## 1. 用途

除草剤

## 2. 有効成分の一般名

和名：チオベンカルブ

英名：thiobencarb (ISO名)

## 3. 化学名

IUPAC

和名：S-4-クロロベンジルジエチル(チオカーバメート)

英名：S-4-chlorobenzyl diethyl(thiocarbamate)

CAS (No. 28249-77-6)

和名：S-[4-クロロフェニル)メチル]ジエチルカルバモチオエート

英名：S-[4-chlorophenyl)methyl] diethylcarbamoithioate

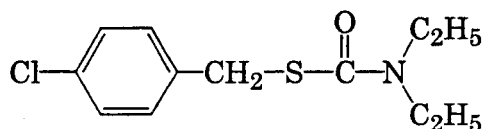
## 4. 分子式

C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>ClNOS

## 5. 分子量

257.8

## 6. 構造式



## 7. 開発の経緯

チオベンカルブは、クミアイ化学工業株式会社により開発されたチオカーバメート系除草剤である。作用機構は脂肪酸生合成阻害による生長点における細胞生長阻害である。わが国では、1970年に稲(直播水稻)、レタス等に農薬登録され、現在は穀類、いも類、野菜、林苗樹木等に広く用いられている。海外では米国、イタリア、豪州等で登録が取得されている。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されている。また魚介類への残留基準値の設定が申請されている。



## II. 安全性に係る試験の概要

農薬抄録（2007年）及び米国 EPA の評価書（1997年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2,3）

各種運命試験（II. 1~4）は、チオベンカルブのフェニル環部分の炭素を均一に  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[phe- $^{14}\text{C}$ ]チオベンカルブ）及びチオベンカルブのベンジル基の  $\alpha$ 位の炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識したもの（[ben- $^{14}\text{C}$ ]チオベンカルブ）を用いて実施された。放射能濃度及び代謝物濃度は特に断りがない場合チオベンカルブに換算した。代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

### 1. 動物体内運命試験

#### (1) 薬物動態（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に [phe- $^{14}\text{C}$ ]チオベンカルブを低用量（30 mg/kg 体重）で単回経口投与して、薬物動態試験が実施された。

最高濃度到達時間（ $T_{\max}$ ）は血漿及び全血中で雌雄ともに 6 時間であった。血漿中の最高濃度（ $C_{\max}$ ）は雄で 9.09  $\mu\text{g/g}$ 、雌で 11.7  $\mu\text{g/g}$  であり、その後速やかに減少した。血漿中消失半減期（ $T_{1/2}$ ）は雄で 6.26 時間、雌で 7.31 時間（推定値）であった。

全血中の  $C_{\max}$  は雄で 7.63  $\mu\text{g/g}$ 、雌で 9.60  $\mu\text{g/g}$  であった。 $T_{1/2}$  は雄で 10.0 時間、雌で 9.70 時間と、血漿中よりやや長かった。（参照 2）

#### (2) 排泄・分布（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 3~5 匹）に [phe- $^{14}\text{C}$ ]チオベンカルブを低用量または高用量（30 または 300 mg/kg 体重）で単回経口投与し、また低用量で反復経口投与（非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与）して、排泄・分布試験が実施された。

各投与群とも投与後 96 時間以内に総投与放射能（TAR）の 93.4~105% が排泄された。主要排泄経路は尿中であり、低用量単回投与及び反復投与群では投与後 48 時間に雄で 91.9~97.8% TAR、雌で 91.1~92.2% TAR が排泄された。高用量群では投与後 48 時間の尿中排泄は雄で 86.8% TAR、雌で 60.4% TAR、投与後 72 時間では雄で 93.3% TAR、雌で 84.0% TAR であった。各投与群の投与後 96 時間の糞中への排泄は雄で 5.8~9.0% TAR、雌で 5.4~6.5% TAR であった。排泄パターンに投与量、性別による違いは認められなかった。また反復投与による影響も認められなかった。

投与 7 日後の組織中残留放射能の最大値は、高用量単回投与群では雄で 0.44（肝臓）  $\mu\text{g/g}$ 、雌で 0.95（肝臓）  $\mu\text{g/g}$ 、低用量単回及び反復投与群では雄で 0.09（腎臓）  $\mu\text{g/g}$ 、雌で 0.19（腎臓）  $\mu\text{g/g}$  であり、いずれも 0.02% TAR 以下であった。カーカスにおける残留量は 0.5% TAR 以下であった。（参照 2,3）

#### (3) 代謝物同定・定量（ラット）

排泄・分布試験[1. (2)]における尿糞中の代謝物同定・定量試験が実施された。

いずれの投与群でも、尿中及び糞中それぞれに検出された代謝物は同じであった。尿中には親化合物は認められなかった。代謝物は M-8 が各投与群の雌雄で 73.8～81.5%TAR 存在した。また M-2、M-7、M-14、M-15 が検出されたが、最大で M-14 の 5.4%TAR であった。

糞中には親化合物が各投与群雄で 0.7～1.7%TAR、雌で 0.6～1.0%TAR 存在した。代謝物は M-2、M-7、M-8、M-14 及び M-15 が 0.1～2.5%TAR 存在した。

(参照 2、3)

#### (4) マウスにおける動物体内運命試験

ddマウス (雄) に[ben-<sup>14</sup>C]チオベンカルブを 50 mg/kg体重で単回経口投与し、チオベンカルブのマウスにおける動物体内運命試験が実施された。

血液及び組織中の放射能濃度は投与30分～4時間後にC<sub>max</sub>に達した後、減少した。残留放射能は肝臓で血中より高い値を示したが、蓄積はないものと考えられた。

投与後2日には、尿、糞及び呼気中にそれぞれ84、7及び0.4%TARの放射能が排泄された。この値は投与後7日においてもほぼ同じであった。

尿中代謝物として、M-8が尿中総残留放射能 (TRR) の61%、M-7 (遊離体と抱合体の合計) が11.3%、M-5、M-14、M-15が0.6～1.2%存在した。(参照2)

#### (5) ラット及びマウスの代謝比較試験

SDラット (雌) に 5 mg/kg体重で、SWマウス (雌) に 1 mg/kg体重で[phe-<sup>14</sup>C]チオベンカルブをそれぞれ単回経口投与し、ラット及びマウスにおけるチオベンカルブの代謝比較試験が実施された。

放射能は主に尿中に排泄され、尿中放射能は投与後24時間ではラット及びマウスでそれぞれ37.5及び62.0%TAR、投与後48時間ではラット及びマウスでそれぞれ89.0及び89.7%TARとなった。投与後48時間の糞中放射能はラットで7.7%TAR、マウスで9.3%TARであった。

肝臓における残留放射能はラットでは投与24時間後に最高値2.2%TAR、マウスでは投与3時間後に最高値2.6%TARに達した。ラット、マウスとも投与48時間後には肝臓中の放射能は0.1%TAR以下となった。

チオベンカルブ投与後の肝臓における代謝物は、ラット及びマウスで顕著な違いは認められなかった。投与24時間後の肝臓では、親化合物が0.3～0.8%TAR存在した。代謝物はM-15が最も多く、ラットで90.8%TAR、マウスで80.7%TAR存在した。その他投与24時間後の肝臓に存在した代謝物はM-2、M-4、M-7、M-8及びM-14であったが、最高値はマウスにおけるM-14の3.1%TARであった。

投与後48時間のラット及びマウスの尿中には親化合物は0.1～0.2%TAR存在した。代謝物はM-8が最も多く、ラットで72.6%TAR、マウスで76.5%TARであった。またM-7が3.0～4.5%TAR存在したほか、M-2、M-4、M-14及びM-15が検出された。

ラット及びマウスにおけるチオベンカルブの吸収、排泄及び代謝物には大きな差は認められなかった。(参照2)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稲

水稲(品種:Nato)に[phe-<sup>14</sup>C]チオベンカルブを5.60 kg ai/haの施用量で播種一週間後に土壌処理し、播種3週間後より収穫まで湛水状態で栽培して、水稲における植物体内運命試験が実施された。

収穫期(処理148日後)の籾殻、玄米及び稲わら中の総残留放射能濃度はそれぞれ0.40~0.45、0.20~0.22及び2 mg/kgであった。

籾殻及び玄米中に親化合物は確認されず、代謝物はM-15のみが同定された。放射性成分の約90%が未抽出残渣に存在し、ほとんどがリグニン、炭水化物等の生体成分に取り込まれた。

稲わら中には代謝物としてM-7(20.5%TRR、0.41 mg/kg)及びM-20(1.0%TRR、0.02 mg/kg)が同定された。また2種の酸性代謝物が確認され、アミノ酸抱合体(16.6%TRR、0.33 mg/kg)と推定された。(参照2)

### (2) だいず

だいず(品種:Elena)に[phe-<sup>14</sup>C]チオベンカルブ(非標識チオベンカルブと混合)を4.59 kg ai/haの施用量で播種当日に土壌表面散布し、だいずにおける植物体内運命試験が実施された。

だいず試料中の放射能分布は表1に示されている。

処理85日後の試料では、さやにのみ親化合物が存在(3.2%TRR、0.004 mg/kg)した。未成熟子実、さや、茎葉部で最も多く存在したのは代謝物M-15で、それぞれ20.1%TRR(0.017 mg/kg)、22.9%TRR(0.030 mg/kg)、21.2%TRR(0.410 mg/kg)であった。茎葉部では代謝物M-16が14.3%TRR(0.276 mg/kg)、M-7が13.2%TRR(0.255 mg/kg)及びM-14が1.6%TRR(0.031 mg/kg)存在したが、未成熟子実及びさやにM-14は検出されず、M-7及びM-16は4.2%TRR以下であった。

収穫期(処理113日後)の子実中には親化合物が10.6%TRR(0.031 mg/kg)存在した。代謝物はM-15が10.9%TRR(0.032 mg/kg)存在したほか、M-7(5.8%TRR)及びM-16(0.2%TRR)が検出された。未抽出残渣に43.7%TRRの放射能が存在し、天然の植物細胞構成成分に存在することが示唆された。(参照2)

表1 だいず試料中放射能分布 (mg/kg)

採取時期	根部	子実	さや	茎葉部
処理36日後(茎葉期)	3.00			1.27
処理85日後(未成熟子実期)	2.74	0.084	0.131	1.94
処理113日後(収穫期)	3.49	0.295		1.11*

注 斜線：試料採取せず \*：さやを含む

### (3) にんじん

にんじん（品種：Nairobi）に[phe-<sup>14</sup>C]チオベンカルブ（非標識チオベンカルブと混合）を 5.05 kg ai/ha の施用量で播種当日に土壌表面散布し、にんじんにおける植物体内運命試験が実施された。

処理後のにんじん試料中放射能分布は表 2 に示されている。

根部では、親化合物が処理 76 日後及び処理 110 日後（収穫時）に 59.8%TRR (0.388 mg/kg) 及び 47.9%TRR (0.079 mg/kg) 存在した。収穫時の根部における代謝物は M-16 が 17.5%TRR (0.029 mg/kg) 存在したほか、M-17、M-15 及び M-2 が最大で 6.8%TRR 検出された。

茎葉部では、親化合物が処理 76 日後及び処理 110 日後（収穫時）にそれぞれ 14.8%TRR (0.134 mg/kg) 及び 15.7%TRR (0.079 mg/kg) 存在した。収穫時の茎葉中代謝物は M-16 が 39.6%TRR (0.199 mg/kg)、M-15 が 23.7%TRR (0.119 mg/kg) 存在したほか、M-17 及び M-2 が最大 2.4%TRR 検出された。

チオベンカルブの植物体内における代謝経路は、チオエステル結合の加水分解の後、Sメチル化及び硫黄の酸化により、スルホン及びスルホン酸 (M-15、M-16) などを生成する経路と考えられた。またチオベンカルブがベンゼン環の水酸化、N脱エチル化を受ける経路も推定された。（参照 2）

表 2 にんじん試料中放射能分布 (mg/kg)

採取時期	根部	茎葉部
処理 76 日後	0.648	0.903
処理 110 日後（収穫期）	0.165	0.501

## 3. 土壌中運命試験

### (1) 好氣的土壌中運命試験（湛水及び畑地土壌）

[phe-<sup>14</sup>C]チオベンカルブを砂質埴壌土（愛知）に乾土当り 10 mg/kg の濃度で土壌混和し、湛水または畑地条件下における好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌中推定半減期は、湛水条件下で約 100 日、畑地条件下で約 45 日であった。同定された分解物は、M-2、M-7、M-15、M-17 及び M-27 であったが、最大で 2.3% TAR であり、M-7 及び M-15 は湛水条件下ではごく微量であった。その他に両土壌で M-5 及び M-14 がごく微量検出された。（参照 2）

### (2) 好氣的土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]チオベンカルブを埴土（米国カリフォルニア州）及びシルト質埴壌土（米国ルイジアナ州）に 6 mg/kg の濃度で添加後、よく混合し、好氣的土壌中運命試験が実施された。

分解物として CO<sub>2</sub> が試験開始後 365 日でカリフォルニア土壤で 77.4%TAR、ルイジアナ土壤で 54.5%TAR 発生した。CO<sub>2</sub> 以外の分解物として、両土壤で M-2、M-7、M-14、M-15 及び M-27 が存在したが、いずれも最大値で 5%TAR 以下であった。また試験開始 1 年後には 42%TAR の放射能が土壤における未抽出残渣であった。

チオベンカルブの推定半減期はカリフォルニア土壤で 37 日、ルイジアナ土壤で 27 日と算出された。(参照 2,3)

埴土(米国カリフォルニア州)における別の好氣的土壤中運命試験において、チオベンカルブは土壤中で二相性の分解を示した。試験開始後 0~56 日における推定半減期は 58 日、試験開始後 56~366 日における推定半減期は 137 日と算出された。チオベンカルブが土壤に結合したことにより、二相性の減少を示したと推定された。この試験において、主要な分解物は CO<sub>2</sub> であり、試験終了時(366 日)には 42.5%TAR に達した。他に 6 種の揮発性分解物が存在したが、5.4%TAR を超える分解物はなかった。(参照 3)

### (3) 嫌氣的土壤中運命試験

[p<sup>he-14</sup>C]チオベンカルブを埴土(米国カリフォルニア州)及びシルト質埴壤土(米国ルイジアナ州)に乾土当り 6 mg/kg の濃度で添加後、よく混合し、湛水条件下で嫌氣的土壤中運命試験が実施された。

分解物は、CO<sub>2</sub> が試験開始後 364 日で両土壤で 1.52~2.56%TAR 発生したほか、カリフォルニア土壤では分解物 M-2、M-7、M-14、M-15 及び M-27 が、ルイジアナ土壤ではそれに加えて M-17 及び M-43 が存在したが、いずれも 2.9%TAR 以下であった。試験終了時には 27.8~42.8%TAR の放射能が土壤における未抽出残渣であった。

チオベンカルブの嫌氣的土壤における推定半減期はカリフォルニア土壤で 181 日以上、ルイジアナ土壤で 243 日と算出された。(参照 2,3)

埴土(米国カリフォルニア州)及び河川水(米国サクラメント川、pH 7.1)を用いた湛水条件下での嫌氣的土壤中運命試験が実施された。土壤中のチオベンカルブは試験開始時には 66.2 %TAR、試験開始 7~272 日には 76.6~86.8%TAR となったが、試験終了時(363 日)には 65%TAR であった。水中では分解物 M-7 が最大で 70 日後に 14.2%TRR (0.3%TAR) を占めたが、その他に 10%TRR を超えた化合物は存在しなかった。土壤中推定半減期は 5.4 年(1960 日)と算出された。

(参照 3)

### (4) 好氣的土壤中運命試験(非標識体)

非標識チオベンカルブを火山灰・埴土(長野)に 10.7 mg/kg の濃度で添加し、28℃、15 日間インキュベートし、畑地条件下における好氣的土壤中運命試験が実施された。