

200 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5 %CMC 溶液) 投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では 200 mg/kg 体重/日投与群で肝絶対及び比重量の増加が認められた。

胎児に投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 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 2,3)

### 1.3. 遺伝毒性試験

チオベンカルブ及び代謝分解物に関しては多くの遺伝毒性試験が実施された。結果は表 15 及び表 16 に示されている。

チオベンカルブでは、細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ラットを用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験、マウスリンフォーマ TK 試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験及び優性致死試験が実施された。これらのうち、細菌を用いる復帰突然変異試験の一部で弱陽性、*in vitro* の染色体異常試験及び体細胞突然変異試験で陽性であった。*in vivo* の試験では、小核試験で陽性が示されたが、UDS 試験及び優性致死試験では陰性であった。マウス経口投与小核試験では、単回経口投与において雄で 1,080 mg/kg、雌で 810~1,620 mg/kg 体重の投与量で小核の出現頻度が増加したが、マウスの経口投与における LD<sub>50</sub> が雄で 1,100 mg/kg 体重、雌で 1,400 mg/kg 体重であり、LD<sub>50</sub> に近い投与量での反応であったこと、また、ラットを用いた UDS 試験およびマウスを用いた優性致死試験で陰性であったこと、さらに、チオベンカルブのラット及びマウスによる発がん性試験において発がん性が認められていないこと、ならびに生殖発生毒性試験において問題となる所見がなかったことを総合的に判断すると、チオベンカルブが生体内で問題となる遺伝毒性を発現する可能性は低いものと考えられた。(参照 2,3)

表 15 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
チオベンカルブ ( <i>in vitro</i> )	DNA 修復試験 ①	<i>Bacillus subtilis</i> (H17, M45 株)	原液、5%溶液	陰性
	DNA 修復試験 ②	<i>B. subtilis</i> (H17, M-45 株)	1~100 %	陰性
	DNA 修復試験 ③	<i>B. subtilis</i> (H17, M-45 株)	10~10,000 µg/ℓ <sup>イカ</sup>	陰性
	復帰突然変異試験①	<i>Salmonella</i> Typhimurium (TA1535, TA1536, TA1537, TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	① 原液, 5%溶液 (原体及び精製品、-S9) ② 原液, 0.1% 溶液 (原体、-S9)	陰性
	<i>S. Typhimurium</i> (TA1535, TA1536, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	③ 原液, 1% 溶液 (精製品、-S9)	陰性	

	復帰突然変異試験②	<i>S. Typhimurium</i> (TA98,TA1535, TA1537,TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10~5,000 µg/7° レト (+/-S9)	陰性
		<i>S. Typhimurium</i> (TA100 株)	10~5,000 µg/7° レト (+/-S9)	弱陽性 <sup>1)</sup>
	復帰突然変異試験③	<i>S. Typhimurium</i> (TA1535,TA1536, TA1537,TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	100, 1,000 µg/7° レト	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスタ 一肺線維芽細胞	①10~80 µg/mL (-S9) (処理後 24 及び 48 時間で細胞採取) ②4.5~36.0µg/mL (+S9) (処理後 6 時間で細胞採取)	陽性
	染色体異常試験	ヒトリンパ球	①5~20 µg/mL(-S9) ②10~40 µg/mL(+S9)	陰性
	体細胞突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y 3.7.2c 株)	①5.16~103 µg/mL (-S9) ②0.645~25.8 µg/mL(+S9)	陽性
チオベンカルブ ( <i>in vivo</i> )	小核試験	BDF1 マウス骨髓細胞 (一群雌雄各 5 匹)	①単回経口投与 雄: 0~1,080 mg/kg 体重 雌: 0~1,620 mg/kg 体重 (投与後 48 時間後と殺) ②4 日間連続経口投与 雌雄: 0, 540 mg/kg 体重/日(最終投与 24 時間後と殺)	陽性
	優性致死試験	ICR マウス	①雄: 単回経口投与 600 mg/kg 体重 ②雄: 5 日連続経口投与 33, 100, 300 mg/kg 体重	陰性
	不定期 DNA 合成 (UDS) 試験①	SD ラット一次培養肝細胞	(単回経口投与) 150, 500 mg/kg 体重	陰性
	不定期 DNA 合成 (UDS) 試験②	SD ラット一次培養肝細胞	(単回経口投与) 50, 100, 500 mg/kg 体重	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 代謝活性化系非存在下における最高濃度でのみ弱陽性、他は陰性

代謝物及び原体混在物において、DNA 修復試験及び復帰突然変異試験が実施された。植物体内及び土壌中で生じる代謝 (分解) 物 M-17 は、一部の菌株に対し代謝活性化系存在下において、復帰突然変異性試験において陽性を示したが、M-17 の生成量はごく少量であることから、生体にとって問題となるものではないと考えられた。その他の代謝物及び原体混在物における試験はすべて陰性であった。(表 16) (参照 2)

表 16 遺伝毒性試験概要 (代謝物及び原体混在物)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
代謝物 M-2	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M-45 株)	10~10,000 µg/ℓ <sup>イスク</sup>	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. Typhimurium</i> (TA1535, TA1536, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	100, 1,000 µg/ℓ <sup>レト (-S9)</sup>	陰性
代謝物 M-7	復帰突然変異試験	<i>S. Typhimurium</i> (TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	200~12,800 µg/ℓ <sup>レト (+/-S9)</sup>	陰性
代謝物 M-14	復帰突然変異試験	<i>S. Typhimurium</i> (TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	200~12,800 µg/ℓ <sup>レト (+/-S9)</sup>	陰性
代謝物 M-15	復帰突然変異試験	<i>S. Typhimurium</i> (TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	500~32,000 µg/ℓ <sup>レト (+/-S9)</sup>	陰性
代謝物 M-17	復帰突然変異試験	<i>S. Typhimurium</i> (TA97, TA98, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	250~16,000 µg/ℓ <sup>レト (+/-S9)</sup>	陰性
		<i>S. Typhimurium</i> (TA100 株)	125~16,000 µg/ℓ <sup>レト (+/-S9)</sup>	陽性 <sup>リ</sup>
代謝物 M-26	復帰突然変異試験	<i>S. Typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10~10,000 µg/ℓ <sup>レト (+/-S9)</sup>	陰性
代謝物 M-27	復帰突然変異試験	<i>S. Typhimurium</i> (TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	25~1,600 µg/ℓ <sup>レト (+/-S9)</sup>	陰性
代謝物 M-33	復帰突然変異試験	<i>S. Typhimurium</i> (TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10~640 µg/ℓ <sup>レト (+/-S9)</sup>	陰性
原体混在物 I-7	復帰突然変異試験	<i>S. Typhimurium</i> (TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50~3,200 µg/ℓ <sup>レト (+/-S9)</sup>	陰性
原体混在物 I-8	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M-45 株)	1~100%	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. Typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10~5,000 µg/ℓ <sup>レト (+/-S9)</sup>	陰性
原体混在物 I-9	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M-45 株)	20~2,000 µg/ℓ <sup>イスク</sup>	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. Typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	10~5,000 µg/ℓ <sup>レト (+/-S9)</sup>	陰性

		<i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)		
原体 混在物 I-10	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17, M-45 株)	20~2,000 $\mu\text{g}/\text{ディスク}$	陰性
	復帰突然変異 試験	<i>S. Typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10~5,000 $\mu\text{g}/\text{プレート} (+/-S9)$	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1) 代謝活性化系存在下でのみ陽性、他は陰性

### Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「チオベンカルブ」の食品健康影響評価を実施した。

動物体内運命試験の結果、チオベンカルブは主として尿中に排泄されると考えられた。尿中の主要代謝物は M-8、糞中の主要代謝物は M-2、M-7、M-8、M-14 及び M-15 であった。

植物体内運命試験の結果、主要な代謝物は M-2、M-7、M-14、M-15、M-16 及び M-17 であった。

チオベンカルブ、代謝物 M-7、M-15 及び M-16 を分析対象化合物として作物残留試験が実施された。チオベンカルブの最高値は、最終散布 68～84 日後に収穫したえだまめ（子実）の 0.008 mg/kg であった他、ほとんどが定量限界未満であった。代謝物はすべて定量限界未満であった。また、魚介類における最大推定残留値は 0.045ppm であった。

各種毒性試験結果から、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、催奇形性は認められなかった。遺伝毒性に関しては一部の試験で陽性結果が認められたものの、生体にとって問題となるものとは認められなかった。

各種試験結果から、食品中の暴露評価対象物質をチオベンカルブ（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量等は表 18 に示されている。

食品安全委員会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いた 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）と設定した。

ADI	0.009 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)	0.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

暴露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 18 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) <sup>D</sup>	
			農薬抄録	米国
ラット	90日間 亜急性神経 毒性試験	0, 2, 20, 100	雌雄：2  雄：肝絶対及び比重量の増加等 雌：体重増加抑制等 (神経毒性は認められない)	雌雄：2  肝及び腎重量の増加等 (神経毒性は認められない)
	6ヵ月間 慢性毒性 試験	0, 30, 100, 300 1,000 ppm 雄：0, 2.5, 8.5, 25.4, 83.8 雌：0, 2.8, 8.6, 26.7, 90.2	雄：2.5 雌：2.8  雌雄：体重増加抑制等	
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 20, 100, 500 ppm 雄：0, 0.9, 4.3, 22 雌：0, 1.0, 5.4, 26	雄：0.9 雌：1.0  雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雌雄：1  雌雄：体重増加抑制等
	2世代 繁殖試験①	0, 2, 10, 40	親動物 雌雄：2 児動物 雌雄：10  親動物：体重増加抑制等 児動物：生存率低下、低体重	
	2世代 繁殖試験②	0, 2, 20, 100	親動物 雌雄：2  児動物 雌雄：100  親動物 雌雄：肝絶対及び比重量の増加 等  児動物 雌雄：影響なし  (繁殖能に対する影響は認め られない)	親動物 雌雄：2  児動物 雌雄：100  親動物 雌雄：肝及び腎の病理組織学 的变化  児動物 雌雄：影響なし  (繁殖能に対する影響は認め られない)
	発生毒性 試験	0, 5, 25, 150	母動物及び胎児：25  母動物：体重増加抑制 胎児：低体重、胸骨変異 (催奇形性は認められない)	母動物及び胎児：25  母動物：体重増加抑制 胎児：低体重等 (催奇形性は認められない)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日) <sup>1)</sup>	
			農薬抄録	米国
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、30、100、300、 3,000 ppm 雄：0、6.7、16.7、 50.0、517 雌：0、4.0、16.0、 48.0、500	雄：16.7 雌：4.0  雄：精巣重量の増加 雌：腎絶対重量の減少	
	2年間 発がん性 試験	0、25、100、400、 1,600 ppm 雄：0、2、10、40、 166 雌：0、3、11、42、 191	雄：2 雌：3  雌雄：肝の病理組織学的変化 (発がん性は認められない)	雄：3 雌：5  雌雄：肝の病理組織学的変化 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、20、100、200	母動物：100 及び胎児：200  母動物：肝絶対及び比重量の増 加 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)	母動物：100 及び胎児：200  母動物：肝絶対及び比重量の増 加 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	28日間 亜急性 毒性試験	0、1、4、16、64	雄：16、雌：1  雄：体重増加抑制等 雌：唾液過多	
	1年間 慢性毒性 試験	0、1、8、64	雌雄：1  雄：TP 減少等 雌：体重増加抑制	雌雄：8  雌雄：肝及び腎重量の増加等
ADI			NOAEL：0.9 ADI：0.009 SF：100	NOAEL：1 cRfD：0.01 UF：100
ADI 設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん 性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん 性併合試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照量 UF：不確実係数

1)：無毒性量欄には、最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙1：代謝物/分解物及び原体混在物略称>

記号	略称	化学名
M-2	代謝物[2]	<i>S</i> -4-chlorobenzyl <i>N</i> -ethylthiocarbamate
M-4	代謝物[4]	4-chlorobenzyl mercaptan
M-5	代謝物[5]	4-chlorobenzyl alcohol
M-6	代謝物[6]	4-chlorobenzaldehyde
M-7	代謝物[7]	4-chlorobenzoic acid
M-8	代謝物[8]	4-chlorohippuric acid
M-14	代謝物[14]	4-chlorobenzyl methyl sulfoxide
M-15	代謝物[15]	4-chlorobenzyl methyl sulfon
M-16	代謝物[16]	4-chlorophenylmethanesulfonic acid
M-17	代謝物[17]	<i>S</i> -4-chloro-2-hydroxybenzyl <i>N,N</i> -diethylthiocarbamate
M-20	代謝物[20]	4-chlorosalicylic acid
M-26	代謝物[26]	<i>S</i> -4-chlorobenzyl <i>N</i> -ethyl, <i>N</i> -vinylthiocarbamate
M-27	代謝物[27]	<i>S</i> -4-chlorobenzyl <i>N,N</i> -diethyl- <i>S</i> -oxo-thiocarbamate
M-33	代謝物[33]	<i>S</i> -benzyl <i>N,N</i> -diethylthiocarbamate
M-43	代謝物[43]	<i>S</i> -(4-chloro-3-hydroxybenzyl) <i>N,N</i> -diethylthiocarbamate
M-47	代謝物[47]	4-chlorobenzyl diethylamine
B	bencarb	<i>O</i> -[(4-chlorophenyl)methyl]diethyl carbamate

原体混在物

記号	略称	化学名
I-7	原体混在物-7	
I-8	原体混在物-8	
I-9	原体混在物-9	
I-10	原体混在物-10	



<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
BCF	生物濃縮係数
BSP	ブロムサルファレイン
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C <sub>max</sub>	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
FOB	機能観察総合評価
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
His	ヒスタミン
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
PEC	環境中予測濃度
PHI	最終使用から収穫までの日数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
Ure	尿素

<別紙3：作物残留試験成績>

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					チオベンカルブ		M15		M16		M7	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稲 (玄米) 1983年	3	4000 <sup>G</sup>	1	86~ 107	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稲 (稲わら) 1983年	3	4000 <sup>G</sup>	1	86~ 107	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.26	0.11
小麦 (種子) 1984年	2	6250 <sup>EC</sup>	1	212 ~ 245	0.007	0.005*	<0.005	<0.005	<0.03	<0.02	<0.01	<0.01
大麦 (種子) 1994年	2	4000 <sup>G</sup>	1	209 ~ 243	<0.01	<0.01						
とうもろこし (乾燥子実) 1979年	2	5000 <sup>EC</sup>	1	109 ~ 129	<0.005	<0.005						
とうもろこし (未成熟子実) 1979年	2	5000 <sup>EC</sup>	1	91 ~ 101	<0.005	<0.005						
とうもろこし (未成熟茎葉) 1996年	2	4000 <sup>EC</sup>	1	115 ~ 131	<0.01	<0.01						
だいず (乾燥子実) 1984年	2	5000 <sup>EC</sup>	1	97 ~ 123	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02
いんげんまめ (乾燥子実) 1972年	2	5000 <sup>EC</sup>	1	101 ~ 109	<0.02	<0.02						
らっかせい (乾燥子実) 2002年	2	5000 <sup>EC</sup>	1	125 ~ 150	<0.01	<0.01						
ぼれいしょ (塊茎) 1993年	2	4000 <sup>EC</sup>	1	119 ~ 120	<0.005	<0.004						
さといも (塊茎) 2002年	2	4800 <sup>DG</sup>	1	186 ~ 199	<0.01	<0.01						
レタス (茎葉) 1971年	2	5000 <sup>EC</sup>	1	63~ 80	<0.02	<0.02						
リーフレタス (茎葉) 2005年	2	5000 <sup>EC</sup>	1	43~ 45	<0.01	<0.01						
たまねぎ (鱗茎) 1971年	2	5000 <sup>EC</sup>	1	127 ~ 225	<0.005	<0.005						
ねぎ (茎葉) 1973年	2	4800 <sup>G</sup>	1	52~ 161	<0.005	<0.005						

作物名 (分析部位) 実施年	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値 (mg/kg)							
					チオベンカルブ		M15		M16		M7	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
にんじん (根部) 1971年	2	5000 <sup>EC</sup>	1	116 ~ 121	0.005	0.005*	/	/	/	/	/	/
えだまめ (子実) 1984年	2	5000 <sup>EC</sup>	1	68 ~ 84	0.008	0.006*	<0.005	<0.005	<0.05	<0.03	<0.02	0.02*

注) G: 粒剤、EC: 乳剤、DG: 粉粒剤

- ・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、\*を付した。
- ・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。

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録チオベンカルブ（除草剤）（平成 19 年 6 月 28 日改訂）：クミアイ化学工業株式会社
- 3 US EPA : Reregistration Eligibility Decision THIOBENCARB(1997)
- 4 食品健康影響評価について：食品安全委員会第 202 回会合資料 1-1（URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai202/dai202kai-siryou1-1.pdf>）
- 5 チオベンカルブの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 6 「ジチアノン」、「チオベンカルブ」、「1-ナフタレン酢酸」及び「フルシラゾール」の食品安全基本法第 24 条第 1 項及び第 2 項に基づく食品健康影響評価について：食品安全委員会第 202 回会合資料 1-4（URL: <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai202/dai202kai-siryou1-4.pdf>）
- 7 食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会第 7 回会合（URL: [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3\\_dai7/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin3_dai7/index.html)）
- 8 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会第 29 回会合（URL: [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai\\_dai29/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kanjikai_dai29/index.html)）