

(案)

# 農薬評価書

# TCMTB

2009年11月6日

食品安全委員会農薬専門調査会

1	目 次	頁
2		
3	○ 審議の経緯.....	3
4	○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
5	○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	3
6	○ 要約.....	5
7		
8	I. 評価対象農薬の概要.....	6
9	1. 用途.....	6
10	2. 有効成分の一般名.....	6
11	3. 化学名.....	6
12	4. 分子式.....	6
13	5. 分子量.....	6
14	6. 構造式.....	6
15	7. 開発の経緯.....	6
16		
17	II. 安全性に係る試験の概要.....	7
18	1. 動物体内運命試験.....	7
19	(1)ラット①.....	7
20	(2)ラット②.....	7
21	2. 植物体内運命試験.....	8
22	3. 土壌中運命試験.....	9
23	(1)土壌中運命試験.....	9
24	(2)土壌吸着試験.....	9
25	4. 水中運命試験.....	10
26	(1)加水分解試験.....	10
27	(2)水中光分解試験.....	10
28	5. 土壌残留試験.....	10
29	6. 作物残留試験.....	10
30	7. 一般薬理試験.....	10
31	8. 急性毒性試験.....	10
32	9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	10
33	10. 亜急性毒性試験.....	11
34	(1)90 日間亜急性毒性試験(ラット).....	11
35	(2)21 日間亜急性経皮毒性試験(ラット).....	11
36	11. 慢性毒性試験及び発がん性試験.....	12
37	(1)1 年間慢性毒性試験(イヌ).....	12
38	(2)2 年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット).....	13

1	(3)2 年間発がん性試験(マウス).....	14
2	12. 生殖発生毒性試験.....	15
3	(1)2 世代繁殖試験(ラット).....	15
4	(2)発生毒性試験(ラット).....	15
5	(3)発生毒性試験(ウサギ).....	16
6	13. 遺伝毒性試験.....	16
7	14. その他の試験.....	17
8	(1)90 日間亜急性毒性試験(ラット、用量設定試験).....	17
9	(2)ヒトにおける暴露試験.....	17
10	15. 代謝物 M4 を用いた毒性試験<参考データ>.....	18
11	(1)急性毒性試験.....	18
12	(2)眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験.....	18
13	(3)90 日間亜急性毒性試験(ラット).....	18
14	(4)90 日間亜急性毒性試験(マウス).....	18
15	(5)90 日間亜急性経皮毒性試験.....	18
16	(6)2 世代繁殖試験(ラット).....	19
17	(7)発生毒性試験(ラット).....	19
18	(8)発がん性試験(ラット).....	19
19	(9)発がん性試験(マウス).....	19
20	(10)遺伝毒性試験.....	20
21	(11)まとめ.....	21
22		
23	Ⅲ. 食品健康影響評価.....	22
24		
25	・別紙 1:代謝物/分解物略称.....	25
26	・別紙 2:検査値等略称.....	26
27	・参照.....	27
28		
29		
30		
31		

1 <審議の経緯>

- 2005 年 11 月 29 日 残留農薬基準告示 (参照 1)
- 2008 年 3 月 25 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 0325002 号)、関係書類の  
 接受 (参照 2~4)
- 2008 年 3 月 27 日 第 231 回食品安全委員会 (要請事項説明) (参照 5)
- 2009 年 11 月 6 日 第 28 回農薬専門調査会確認評価第二部会 (参照 6)

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

- |                       |                      |
|-----------------------|----------------------|
| (2009 年 6 月 30 日まで)   | (2009 年 7 月 1 日から)   |
| 見上 彪 (委員長)            | 小泉直子 (委員長)           |
| 小泉直子 (委員長代理*)         | 見上 彪 (委員長代理*)        |
| 長尾 拓                  | 長尾 拓                 |
| 野村一正                  | 野村一正                 |
| 畑江敬子                  | 畑江敬子                 |
| 廣瀬雅雄**                | 廣瀬雅雄                 |
| 本間清一                  | 村田容常                 |
| * : 2007 年 2 月 1 日から  | * : 2009 年 7 月 9 日から |
| ** : 2007 年 4 月 1 日から |                      |

4

5 <食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

- |                     |       |      |
|---------------------|-------|------|
| (2008 年 3 月 31 日まで) |       |      |
| 鈴木勝士 (座長)           | 三枝順三  | 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  |      |
| (2008 年 4 月 1 日から)  |       |      |
| 鈴木勝士 (座長)           | 佐々木有  | 平塚 明 |

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三\*\*\*

代田真理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一\*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦\*\*

吉田 緑

若栗 忍

\* : 2009 年 1 月 19 日まで

\*\* : 2009 年 4 月 10 日から

\*\*\* : 2009 年 4 月 28 日から

1  
2  
3  
4

## 1 要 約

2  
3 チアゾール系殺菌剤である「TCMTB」(CAS No. 21564-17-0)について、各種資  
4 料(米国)を用いて食品健康影響評価を実施した。【吉田専門委員より】使用した資料を  
5 明記したほうがよいと思います(「各種資料」→「米国 EPA 資料」)。米国における評価で  
6 は、非げっ歯類の亜急性毒性試験が実施されていない等、試験の不足が認められたが、  
7 当専門調査会は、本剤の評価は可能であると判断し、評価を実施した。【吉田専門委員  
8 修文】

9 評価に供した試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(メロン及びト  
10 マト)、土壤中運命、水中運命、急性毒性、亜急性毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、  
11 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  
12 毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

13 試験結果から、TCMTB 投与による影響は主に体重(体重増加抑制)及び胃腸管(炎  
14 症等、高用量投与のみ)に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性  
15 は認められなかった。発がん性試験において、ラットの雄で精巣間細胞腫、雌で甲状  
16 腺 C 細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考  
17 え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

18 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  
19 併合試験の 2 mg/kg 体重/日であったが、この試験では、雌の無毒性量が得られてお  
20 らず、最小毒性量は 8 mg/kg 体重/日であった。また、イヌを用いた 1 年間慢性毒性  
21 試験においても、雌雄ともに無毒性量が得られておらず、最小毒性量は雄で 3.8 mg/kg  
22 体重/日、雌で 4.0 mg/kg 体重/日であった。これらの結果から、一日摂取許容量(ADI)  
23 の設定には、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の最小毒性量 3.8 mg/kg 体重/日を根  
24 拠とし、安全係数は、無毒性量が得られていないこと及び投与量の公比が約 3 である  
25 ことを考慮し、300 とするのが妥当と考えられた。

26 したがって、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の最小毒性量である 3.8 mg/kg 体重  
27 /日を根拠として、安全係数 300 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

1 **I. 評価対象農薬の概要**

2 **1. 用途**

3 殺菌剤

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：TCMTB

7 英名：TCMTB

8

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

11 和名：2-(チオシアナートメチルチオ)-1,3-ベンゾチアゾール 又は  
12 2-(チオシアノメチルチオ)ベンゾチアゾール

13 英名：2-(thiocyanatomethylthio)-1,3-benzothiazole 又は  
14 2-(thiocyanomethylthio)benzothiazole

15

16 **CAS (No. 21564-17-0)**

17 和名：(2-ベンゾチアゾリルチオ)メチルチオシアナート

18 英名：(2-benzothiazolylthio)methyl thiocyanate

19

**4. 分子式**

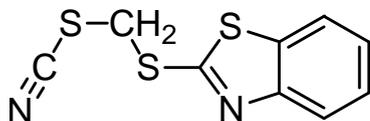


**5. 分子量**

238

20

21 **6. 構造式**



22

23

24 **7. 開発の経緯**

25 TCMTB はチアゾール系殺菌剤である。米国及び豪州でわた等を対象に登録され  
26 ているが、日本では農薬として登録されていない。ポジティブリスト制度導入に伴  
27 う暫定基準値が設定されている。

28

## 1 II. 安全性に係る試験の概要

2 米国資料 (2006 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 3)

4 米国資料を参照した各種毒性試験 [II. 8~13] は、米国テストガイドラインに基  
5 づき実施されたことが確認された。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1  
6 及び 2 に示されている。

### 【事務局より】

- ・ 豪州も参照基準国になっていますが、ADI に関する資料が入手できていません。必要に応じて問い合わせますが、現段階では、米国資料のみで評価書を作成しています。
- ・ 匹数等が不明な試験があることから、評価対象とできることを明示する記述を加えています (波下線部)。

### 【吉田専門委員より】

今回の EPA 資料で評価可能と考えます。

## 8 9 1. 動物体内運命試験

### 10 (1) ラット①

11 ラット (系統及び匹数不明、雄) に TCMTB を 15、75 又は 150 mg/kg 体重/  
12 日で 3 週間強制経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

13 経時的に回収された尿中からは、親化合物は検出されず、2 種類の代謝物が同  
14 定された。うち、主要代謝物は M4 であり、排泄量は投与量により異なっていた。  
15 もう 1 種類の代謝物は M6 であった。

16 M4 は、15、75 及び 150 mg/kg 体重/日投与群の尿中にそれぞれ 66、51 及び  
17 44%排泄された。75 及び 150 mg/kg 体重/日投与群では、投与 1 週目に利尿効果  
18 がみられた。3 週間の投与期間中、肝ミクロゾーム P450 のプロファイルに明ら  
19 かな変化はみられなかった。(参照 2 : 15~16 頁)

### 20 21 (2) ラット②

22 SD ラット (一群雌雄各 5 匹) に、炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識した TCMTB (標識位置  
23 不明) を 3 又は 30 mg/kg 体重で単回経口投与、若しくは 3 mg/kg 体重で反復経  
24 口投与し、動物体内運命試験が実施された。

25 TCMTB は速やかに吸収され、3 及び 30 mg/kg 体重投与群のいずれにおいて  
26 も、投与後 24 時間の尿中に総投与放射能 (TAR) の 80%が排泄された。このこ  
27 とから、体内吸収率は 80%以上であると考えられた。また、胆管カニューレを挿  
28 入したラットでは、投与後 24 時間の尿中排泄は 25~35%TAR に減少した。

29 主要組織で有意な残留放射能が認められたのは赤血球及び腎臓のみであった  
30 が、その濃度は低く、0.02~2.41  $\mu\text{g/g}$  であった。全血中からの放射能の消失に  
31 ついて検討された結果、赤血球における消失半減期は 7 日以上であることが示さ  
32 れた。

1 TCMTB の主要排泄経路は尿中であり、胆管カニューレを挿入していないラッ  
 2 トでは 80～85%TAR が尿中に排泄された。胆管カニューレ挿入の有無にかかわ  
 3 らず、糞中排泄は 5%TAR であったことから、投与放射能の腸管からの再吸収及  
 4 び尿中排泄が示唆された。

5 尿中から 1 種類、胆汁中から恐らく 2 種類の代謝物の存在が確認された。最終  
 6 的な同定には至らなかったが、少なくとも 1 種類はグルクロン酸抱合体であるこ  
 7 とが示唆された。(参照 2 : 16 頁)

## 9 2. 植物体内運命試験

10 炭素を  $^{14}\text{C}$  で標識した TCMTB (標識位置不明) を用い、メロン及びトマトにお  
 11 ける植物体内運命試験が実施された (試験条件不明)。

12 メロン果実では、親化合物は認められず、主要代謝物として M1 が総残留放射能  
 13 (TRR) の 31.9%認められた。他に、M2 が 8.4%TRR、M3 が 1.3%TRR、M4 が  
 14 0.7%TRR 認められた。トマト果実においても親化合物は認められず、代謝物とし  
 15 て M1 が 61.7%TRR、M2 が 8.5%TRR 認められた。(参照 3 : 18 頁)

### 【事務局より】

植物体内運命試験については、参照資料に適した記述 (文) がなかったため、参照 3 (18  
 頁) の table 4.を参考に作成しました。なお、「plant」がどこを指しているかあいまいであっ  
 たため、可食部 (果実) のみの記述にしました。

17 本試験において、主要代謝物 M1 が多く認められたが、EPA (米国環境保護庁)  
 18 は、以下の理由から、M1 は親化合物より毒性が低く、親化合物による慢性毒性の  
 19 明らかな要因になるとは考えられないため、暴露評価対象物質から除外できると結  
 20 論した。

### 【小林専門委員より】

植物の主要代謝物であるM1はメロン及びトマトで各々31.9%TRR及び61.7%TRRと日本  
 での規制の10%TRRをはるかに越えています。EPAのM1を分析対象物質にしなかった理由に  
 ついては、理解しますが、納得するのは厳しいです。これからも規制する代謝物については  
 この剤だけでは無いと思いますので、何らかの統一が必要と思われます。もし可能であるの  
 なら、作物残留試験でM1のデータが一例でもあるのなら確認したいと思います。

- 23
- 24 1. TCMTB の毒性の作用機序は明らかでないが、TCMTB のチオシアノメチルチオ  
 25 部分は毒性の高い物質に代謝されると考えられ、毒性の主要因となりうる。この  
 26 部分が、M1 には存在せず、また、M1 は非常に極性が高い。
- 27 2. M1 はスルホン酸なので、ほんのわずかに代謝されるか、若しくはまったく代謝さ  
 28 れずに排泄される。(例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸及びナフチ  
 29 ルアミンスルホン酸は、実験動物の体内で代謝されずに排泄される。)
- 30 3.メルカプト基 (-SH) を持つ化合物では、メルカプト基が酸化されてスルホン酸

1 になると、毒性が著しく軽減されることが知られている。例えば、フェニルメル  
 2 カプタン（ベンゼンチオール）は、相当な神経毒性、肝毒性及び他の影響をもた  
 3 らず化合物であり、ラットにおける急性経口の LD<sub>50</sub>は 46 mg/kg 体重である。対  
 4 照的に、酸化型であるベンゼンスルホン酸のラットにおける急性経口の LD<sub>50</sub>は、  
 5 890 mg/kg 体重と報告されている。

- 6 4. M1 は、M4 の酸化型（スルホン酸）であるため、ベンゼンチオールとベンゼンス  
 7 ルホン酸の関係性から類推すると、一般毒性は M4 と同等若しくは低いことが予  
 8 想される。M4 の慢性参照用量（cRfD）は 0.6 mg/kg 体重/日と設定されており  
 9 [15. (11)参照]、M1 の慢性毒性は、cRfD が 0.01 mg/kg 体重/日の親化合物より  
 10 かなり低いと考えられた。
- 11 5. また、M4 及び他の代謝物は、植物において暴露評価の対象として考慮するべきレ  
 12 ベルでの残留は認められていない。したがって、農作物における暴露評価対象物  
 13 質は TCMTB（親化合物のみ）のみでよいとするべきである。（参照 3：19～20  
 14 頁）

15 **【事務局より】**

小林専門委員からのご指摘を受け、修文いたしました。なお、参照 3 の 20 頁では、親化  
 16 合物の cRfD が 0.013 mg/kg 体重/日となっておりますが、結果は 0.01 mg/kg 体重/日となっ  
 17 ていますので、そちらに合わせました。

18 **3. 土壌中運命試験**

19 **(1) 土壌中運命試験**

20 好氣的土壌、好氣的湛水土壌及び嫌氣的湛水土壌中運命試験が実施された（試  
 21 験条件不明）。

22 好氣的条件下において、湖水底質における推定半減期は 6.9 日と算出されたが、  
 23 見かけ上の半減期は 2～4 日の間に存在した。同様に、嫌氣的条件下の湖水底質  
 24 においても分解され、推定半減期は 2.7 日であった。農業用土壌の代用として用  
 25 いられた砂壤土では、好氣的条件下における推定半減期は 1.4 日であった。  
 26 TCMTB は水中及び土壌において微生物的に分解されると考えられた。（参照 3：  
 27 12、17）

28 好氣的土壌における主要分解物は M1 であり、処理 58 日後に 70.8%TRR 認め  
 29 られた。この時点における親化合物は 0.6%TRR であった。他に、M3 が処理 21  
 30 日後に 7.0%TRR、M4 が処理 14～21 日後に 0.3～0.4%TRR、M5 が処理 1 日後  
 31 に 6.7%TRR 認められた。（参照 3：18～19 頁 table 4.）

32 **(2) 土壌吸着試験**

33 5 種類の海外土壌（埴壤土、砂土、砂壤土、埴土及びシルト質壤土）を用いた  
 34 土壌吸着試験が実施され、吸着係数 K<sub>d</sub> は 0.99～62.7 であった。（参照 3：12、

1 17 頁)

2  
3 **4. 水中運命試験**

4 **(1) 加水分解試験**

5 TCMTB の加水分解試験 (試験条件不明) が実施された。TCMTB の加水分解  
6 性は pH に依存しており、pH 5 の滅菌緩衝液下では加水分解に対して安定であ  
7 り、pH 7 の滅菌緩衝液下では徐々に分解された。アルカリ条件下では、加水分  
8 解はより急速に進み、推定半減期は 1.8~2.1 日と算出された。(参照 3 : 11、17  
9 頁)

10  
11 **(2) 水中光分解試験**

12 TCMTB の水中光分解試験 (試験条件不明) が実施された。pH 5 の緩衝液中  
13 における推定半減期は 1.5 時間と算出された。(参照 3 : 12、17 頁)

14  
15 **5. 土壌残留試験**

16 土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

17  
18 **6. 作物残留試験**

19 国内における作物残留試験成績は提出されていない。

20  
21 **7. 一般薬理試験**

22 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。

23  
24 **8. 急性毒性試験**

25 TCMTB 原体 (純度 : 80%) を用いた急性毒性試験が実施された (動物種、系統  
26 及び匹数不明)。急性経口 LD<sub>50</sub> は 750 mg/kg 体重、急性経皮 LD<sub>50</sub> は 2,000 mg/kg  
27 体重超、急性吸入 LC<sub>50</sub> は 0.07 mg/L であった。(参照 2 : 6 頁)

28  
29 **9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験**

30 TCMTB 原体 (純度 : 80%) を用いた皮膚刺激性試験が実施された結果、重度の  
31 紅斑及び浮腫が認められた。(参照 2 : 6 頁)

32 なお、TCMTB 原体を用いた眼刺激性試験及び皮膚感作性試験は、参照した資料  
33 に記載がなかった。

34  
35 **<参考データ> 製剤を用いた眼刺激性試験及び皮膚感作性試験**

36 TCMTB 製剤 (有効成分含有率 : 60%) を用いた眼刺激性試験が実施された結果、  
37 結膜蒼白、結膜浮腫及び角膜混濁が認められ、眼に対する刺激性が認められた。

38 モルモットにおける TCMTB 製剤 (有効成分含有率 : 80%) を用いた皮膚感作性

1 試験の結果、皮膚感作性が認められた。(参照 2 : 6 頁)

2

【事務局より】

眼刺激性試験及び皮膚感作性試験は、製剤で実施された試験しか記載がないため、記載して  
おりません。

【吉田専門委員より】

眼刺激性および皮膚感作性が陽性なので、製剤での試験であることを明記し（本剤の含有率  
も示す）、参考資料とすべきと考えます。

【事務局より】

文案を示しました。ご検討をお願いします。

3

## 4 10. 亜急性毒性試験

### 5 (1) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）[1980 年]

6 SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌 [原体（純度：80%）：0、333、  
7 500 及び 750 ppm] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

8 750 ppm 投与群の雄で胃粘膜の軽度の炎症性変化、雌で軽度～重度の胃の炎症、  
9 壊死及び潰瘍が認められた。

10 本試験において、750 ppm 投与群の雌雄で胃の炎症等が認められたので、無毒  
11 性量は雌雄とも 500 ppm [25 mg/kg 体重/日 (20 mg ai/kg 体重/日)] であると  
12 考えられた。(参照 2 : 7～8 頁)

13

【事務局より】

500 ppm 投与群の雌では、低い頻度で炎症細胞浸潤（対照群 0%に対し 5%）及び浮腫（対  
照群 0%に対し 10%）が認められたとありますが、用量相関性もないので、EPA と同様、毒  
性所見としてとらないということでもよろしいでしょうか。

【松本専門委員より】

単純な疑問ですが、500 ppm 投与群の炎症細胞浸潤の 5%（30 匹中？）は 1.5 匹の意味？

【吉田専門委員より】

1.5 匹の意味はわかりません。EPA が 500ppm 雌の変化を毒性としなかった理由はわかり  
ませんが、長期では 20 mg/kg 体重/日で胃の変化は認められていないようなのです。詳細は  
わかりませんが、有意差がないと思いますので、EPA の結果を受け入れてもよいのではない  
かと思います。

【泉専門委員より】

500 ppm の胃の炎症は毒性ととらなくてよいと考えますが、1) 500 ppm 雌の病変は対照  
群にはない病変がみられたこと、2) この剤の標的臓器が上部消化管であり、マウスで十二指  
腸過形成、ラットで前胃の扁平上皮過形成を起こしたことを考えると、「なお、500 ppm 雌  
には・・・がみられた。」の記載を残すのも手かと思えます。

14

### 15 (2) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）[1990 年]

16 SD ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮 [原体（純度：82.3%）：0、25、100  
17 及び 250 mg/kg 体重/日 (0、20.6、82.3 及び 206 mg ai/kg 体重/日)] 投与によ  
18 る 21 日間亜急性毒性試験が実施された。

1 投与 3～4 日目より、全投与群に軽微～中程度の皮膚刺激性が認められた。皮  
 2 膚刺激性は用量に依存しており、25 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 例及び 100  
 3 mg/kg 体重/日以上投与群の全動物で潰瘍に進行した。250 mg/kg 体重/日投与群  
 4 の全動物、100 mg/kg 体重/日投与群の雌全例及び雄 3 例で皮膚の青白化が認め  
 5 られた。

6 250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で Hb、及び Ht 減少、及び Seg 増加の変動【事  
 7 務局より】向きはわかりません、BUN、Glu 及び Glob の増加、雌で AST の増加  
 8 が認められたが、肝臓及び腎臓には、これらの血液生化学的指標の変動と対応す  
 9 る検体投与の影響はみられなかった。100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重  
 10 増加抑制が認められた。

11 本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制等、250  
 12 mg/kg 体重/日投与群の雌で BUN 増加等、25 mg/kg 体重/日以上投与群で皮膚刺  
 13 激性が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は雄で 25 mg/kg 体重/日 (20.6  
 14 mg ai/kg 体重/日)、雌で 100 mg/kg 体重/日 (82.3 mg ai/kg 体重/日)、25 mg/kg  
 15 体重/日以上投与群で皮膚刺激性が認められたので、投与局所に対する無毒性量は  
 16 雌雄とも 25 mg/kg 体重/日 (20.6 mg ai/kg 体重/日) 未満であると考えられた。

17 (参照 2 : 8～9 頁、参照 3 : 25 頁)

18 【事務局より】亜急性毒性試験がラットしかありません。

【吉田専門委員より】

ないものは仕方がないので、データセットが不足している旨を要約に記入しました。

【鈴木専門委員より】

慢性毒性試験でカバーできると考えますので、なくても評価可能です。

【松本専門委員より】Hb、Ht 及び Seg の変動について、参照 3 の 25 頁を参考に修文しま  
 した。皮膚刺激性反応 (炎症) と思われます。

19

## 20 1 1. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### 21 (1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) [1989 年]

22 ビーグル犬 (雌雄、匹数不明) を用いた混餌 [原体 (純度 : 81.6%) : 0、100、  
 23 300 及び 1,000 ppm] 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

24 各投与群で認められた毒性所見は表 1 に示されている。

25 本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で ALT 減少等が認められたので、  
 26 無毒性量は雌雄とも 100 pm (雄 : 3.8 mg/kg 体重/日、雌 : 4.0 mg/kg 体重/日)  
 27 未満であると考えられた。(参照 2 : 11 頁)

28

1 表 1 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肺、胸腺及び脾臓重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脾臓、胸腺及び子宮重量減少</li> </ul>
300 ppm 以上		
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・WBC 及び Mon 減少</li> <li>・ALT 減少</li> <li>・胸腺退縮</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ALT 減少</li> <li>・胸腺退縮</li> </ul>

2

## 【事務局より】

- ・EPA では、ALT 減少 (用量相関性あり) を毒性所見としていますが、これまでの調査会の議論を踏まえ、削除してよろしいでしょうか。
- ・100 ppm 投与群の雄において、試験 13 週まで体重増加抑制が認められたとありますが、300 ppm 投与群については記載がないので、100 及び 300 ppm については影響とするのか (用量相関がわからないので) 不明です。
- ・検体摂取量は、原体換算値と有効成分換算値のどちらなのか、明記されていません。(有効成分換算値の可能性が高いのですが。)

## 【松本専門委員より】

ALT の減少はこれまで毒性としてこなかったかも知れませんが、この剤では、体重増加抑制、脾臓重量減少 (高用量) と胸腺退縮、WBC 減少を認めるので、ひょっとすると、造血系を中心とする細胞増殖抑制があり、このことが肝臓を修飾して ALT 低下に結びつく可能性は残っているかも知れません。雌雄に変化があるので、これもデータ (減少の程度) を確認したいところです。

## 【吉田専門委員より】

松本先生の意見に賛成です。詳細が判らない以上、EPA での評価結果を受け入れて、その評価結果を採用するしかないと思います。

## 【事務局より】

本剤は評価書評価であるため、これ以上のデータが確認できる資料は得られておりませんことをご了承ください。

3

## 4 (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) [1989 年]

5 SD ラット (主群: 一群雌雄各 50 匹、中間と殺群: 一群雌雄各 20 匹) を用い  
6 た混餌 [原体 (純度: 81.6%): 0、2、8 及び 20 mg/kg 体重/日] 投与による 2  
7 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

8 生存率は、主群で 38~82%、中間と殺群で 80~100%であった。2 mg/kg 体重  
9 /日以上投与群の雌で PLT 減少が認められたが、他の血液学的指標には、毒性学  
10 的に意義のある変動はみられなかった。

11 検体投与に関連した腫瘍の発生頻度は表 2 に示されている。8 mg/kg 体重/日  
12 以上投与群の雄で精巣間細胞腫、20 mg/kg 体重/日投与群の雌で甲状腺 C 細胞腺腫  
13 が増加した。

14 本試験において、8 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣間細胞腫増加、2 mg/kg  
15 体重/日以上投与群の雌で PLT 減少が認められたので、無毒性量は雄で 2 mg/kg  
16 体重/日、雌で 2 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。(参照 2: 12 頁)

1

<p><b>【事務局より】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ EPA では、雌の PLT 減少を毒性影響とせず、かつ、発がん性の有無とは分けて評価し、一般毒性のみの無毒性量を 20 mg/kg 体重/日と設定しているようです。</li> <li>・ 検体摂取量は、原体換算値と有効成分換算値のどちらなのか、明記されていません。(有効成分換算値の可能性が高いのですが。)</li> </ul> <p><b>【松本専門委員より】</b></p> <p>PLT 減少は、雌の 104 週のみなので、影響としなくて良いかもしれませんが、可能なら、データ（減少の程度）を確認しておきたい。</p> <p><b>【吉田専門委員より】</b></p> <p>EPA ではこの試験の NOAEL を 20 mg/kg 体重/日としています。今回十分な情報は得られないと見え、この剤の全身への影響を minimal とした EPA と判断を受け入れざるを得ないと思います。PLT 変化は気になりますが、そのほかの凝固系が動いていないこと、ラットの中間解剖でも同様の変化が認められていないことから、大きな懸念はないと思います。</p> <p>雄の精巣及び雌の甲状腺の腫瘍は投与による変化なので、事務局案でよろしいと思います。</p> <p><b>【事務局より】</b></p> <p>本剤は評価書評価であるため、これ以上のデータが確認できる資料は得られておりませんことをご了承ください。</p>
---

2

3

表 2 検体投与に関連した腫瘍の発生頻度

投与群 (mg/kg 体重/日)		0	2	8	20
雄	検査動物数	50	50	50	50
	精巣間細胞腫	4	5	13*	14*
雌	検査動物数	49	49	48	50
	甲状腺 C 細胞腺腫	6	4	7	13**

\* : p<0.05    \*\* : p<0.01

4

5

6 (3) 2 年間発がん性試験 (マウス) [1990 年]

7 ICR マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた混餌 [原体 (純度 : 81.6%) : 0、5、  
8 50 及び 150 mg/kg 体重/日 (0、4、41 及び 122 mg ai/kg 体重/日)] 投与による  
9 2 年間発がん性試験が実施された。

10 150 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、雄で十二指腸粘膜限局性及  
11 びび慢性過形成が認められた。同群の雌でも十二指腸粘膜過形成が増加したが、  
12 有意差は認められなかった。

13 検体投与に関連した腫瘍性病変は認められなかった。

14 本試験において、150 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制等が認めら  
15 れたので、無毒性量は雌雄とも 50 mg/kg 体重/日 (41 mg ai/kg 体重/日) である  
16 と考えられた。発がん性は認められなかった。(参照 2 : 13~14)

17

1 **1 2. 生殖発生毒性試験**

2 **(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) [1988 年]**

3 SD ラット (雌雄、匹数不明) を用いた混餌 [原体 (純度 : 81.6%) : 0、25、  
4 100 及び 400 ppm] 投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

5 親動物では、毒性所見はみられなかった。

6 400 ppm 投与群の F<sub>2b</sub> 児動物において、哺育 21 日に軽度ではあるが統計学的  
7 に有意な体重増加抑制が認められたが、これは、哺育 14 日前後からは授乳を受  
8 けながら検体含有試料も食べるので、400 ppm より多い検体を摂取していること  
9 が影響しているものと考えられ、さらに、哺育 7 又は 14 日の体重及び F<sub>1</sub> 並びに  
10 F<sub>2a</sub> 児動物の体重には影響がみられなかったので、F<sub>2b</sub> 児動物にのみみられた体重  
11 増加抑制の毒性学的意義は不明であった。

12 本試験において、親動物及び児動物ともに毒性所見は認められなかったので、  
13 無毒性量は親動物及び児動物で本試験の最高用量 400 ppm (雄 : 38.4 mg/kg 体  
14 重/日、雌 : 45.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2 : 10~11 頁)

15 **【事務局より】**

- ・ 検体摂取量は、原体換算値と有効成分換算値のどちらなのか、明記されていません。(有効成分換算値の可能性が高いのですが。)
- ・ 波下線部は米国資料に記載されておりますが、このような考察は妥当でしょうか。(他の試験でも同じ状況と考えますが。)

**【鈴木専門委員より】**

(波下線部について) 修正しました。

16  
17 **(2) 発生毒性試験 (ラット) [1985 年]**

18 SD ラット (一群雌 29 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 [原体 (純度 : 83.6%) :  
19 0、25.1、76.5 及び 126 mg/kg 体重/日 (0、21、64 及び 105 mg ai/kg 体重/日)、  
20 溶媒 : コーン油/1% Tween80] 投与による発生毒性試験が実施された。

21 母動物では、76.5 mg/kg 体重/日以上投与群で腹部脱毛、被毛粗剛、呼吸困難  
22 又は喘鳴、口腔内分泌物 (oral discharge)、鼻汁、下痢又は無糞、尿の着色、立  
23 毛及び円背歩行が認められた。

24 胎児では、126 mg/kg 体重/日投与群で癒合又は波状肋骨、痕跡状肋骨 (頸肋、  
25 肋骨及び腰肋) を有する胎児及び腹数の増加、胸骨分節及び腰帯の異常の発生数  
26 増加が認められた。

27 本試験において、76.5 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で呼吸困難等、126  
28 mg/kg 体重/日投与群の胎児で波状肋骨の増加等が認められたので、無毒性量は  
29 母動物で 25.1 mg/kg 体重/日 (21 mg ai/kg 体重/日)、胎児で 76.5 mg/kg 体重/  
30 日 (64 mg ai/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2 : 9 頁)

1 (3) 発生毒性試験 (ウサギ) [1986 年]

2 ウサギ (品種不明、一群雌 20 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 [原体 (純度 :  
3 81.0%) : 0、10、20 及び 40 mg/kg 体重/日 (0、8、16 及び 32 mg ai/kg 体重/  
4 日)、溶媒 : コーン油/1% Tween80] 投与による発生毒性試験が実施された。

5 母動物では、40 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  
6 れた。40 mg/kg 体重/日投与群の 1 例及び 20 mg/kg 体重/日投与群の 2 例が死亡  
7 したが、40 mg/kg 体重/日投与群の 1 例のみ、胃粘膜の腐食及び十二指腸粘膜の  
8 発赤がみられたため、検体投与に関連した死亡と考えられた。対照群の 1 例、20  
9 mg/kg 体重/日以上投与群の各 2 例 (計 5 例) で流産が認められたが、用量相関  
10 性がないため、これらはウサギで頻発する自然発生的なものと考えられた。

11 胎児では、検体投与に関連した毒性所見はみられなかった。

12 本試験において、母動物では 40 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認め  
13 られ、胎児で毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 20 mg/kg  
14 体重/日 (16 mg ai/kg 体重/日)、胎児で本試験の最高用量 40 mg/kg 体重/日 (32  
15 mg ai/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 :  
16 9~10 頁)

17  
18 1.3. 遺伝毒性試験

19 TCMTB (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  
20 卵巣細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び姉妹染色分体交換試験 (SCE)、ラッ  
21 ト初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成 (UDS) 試験並びに及びマウスを用  
22 いた *in vivo* 小核試験が実施された。

23 結果は表 3 に示されているとおり、すべて陰性であった。TCMTB に遺伝毒性  
24 はないものと考えられた。(参照 2)

25  
【根岸専門委員より】

- EPAの資料をもとに、復帰突然変異試験の濃度を加えました (表3)。
- TCMTBについては、California EPA (2001、資料添付) のレポートがあり、いずれも negativeですが、CHO細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (HGPRT遺伝子) と同じくCHO細胞を用いた染色体異常試験 (SCE) の報告がありました。いずれも Acceptable となっているので、追加した方が良いのではないかと思います。追加した場合の修正案を示しました。
- 表3の *in vivo* 小核試験についても、用量が同じなので同じ実験だろうと判断して、California EPAのレポートから加筆しました。結果はすべて陰性ですので、遺伝毒性は無いと判断してよいと思いますが、このような場合、他の資料のデータも入れるかどうかについては先生方のご判断をいただきたいと思います。

【若栗専門委員より】

原体TCMTBにつきましては「遺伝毒性は陰性」の評価でよいと考えます。根岸先生の記載して下さったCalifornia EPAの資料につきましても資料として追記していただく方がよいと考えます。

1

表 3 遺伝毒性試験概要 (原体)

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 株)	—(不明)— ~33 µg/plate (-S9) ~68 µg/plate (+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 (CHO)細胞 (HGPRT 遺伝子)	0.1~1.5 µg/mL (-S9) 7~12 µg/mL (+S9)	陰性
	SCE 試験	チャイニーズハムスター卵巣 (CHO)細胞	0.05~1.0 µg/mL (-S9) 0.75~10 µg/mL (+S9)	陰性
	UDS 試験	ラット初代培養肝細胞	0.05~25 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	ICR マウス (骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	50, 167, 500 mg/kg <del>mL</del> (単回経口 投与) (24, 48 及び 72 時間処理)	陰性

2 注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

3

## 4 14. その他の試験

## 5 (1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット、用量設定試験)

6 SD ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 [原体 (有効成分含有率: 81.6%) :  
7 0、10、30、70 及び 100 mg/kg 体重/日 (0、8.2、24.5、57 及び 81.6 mg ai/kg  
8 体重/日)] 投与による 90 日間亜急性毒性試験 (用量設定試験) が実施された。9 70 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制 (対照群の 78~84%)、摂  
10 餌量減少 (対照群の 87~95%) 及び食餌効率減少 (対照群の 89~94%)、30 mg/kg  
11 体重/日以上投与群[性別は明記されていません]で胃の扁平上皮細胞過形成増加が認  
12 められた。13 本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群[性別は明記されていません]で胃の  
14 扁平上皮細胞過形成増加が認められたので、無毒性量は 10 mg/kg 体重/日 (雄 :  
15 8.3 mg ai/kg 体重/日、雌 : 8.4 mg ai/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2 :  
16 7 頁)

17

## 18 (2) ヒトにおける暴露試験

19 TCMTB に暴露された製材作業員において、製材作業終了後に回収された尿か  
20 ら TCMTB は検出されなかった。M4 は、数人で 0.12~0.15 µmol/L 検出された  
21 もの、多くは検出限界未満 (<0.12 µmol/L) であった。22 作業終了直後に尿が回収された場合には、尿中の M4 測定は TCMTB 暴露の指  
23 標になりうると考えられた。(参照 2 : 15~16 頁)

24

## 1 15. 代謝物 M4 を用いた毒性試験

M4 は、哺乳動物における TCMTB の主要代謝物である。M4 の現行使用はないが、TCMTB と M4 の毒性を比較することは有益であると考えられ、以下の試験が実施された。

【吉田専門委員より】

NTPstudy (TR332) に詳細が記載されています。この代謝物はヒト体内でも産生される可能性があるのでしょうか?

### (1) 急性毒性試験

M4 の急性毒性(経口及び経皮)は低く、LD<sub>50</sub> は 2,000 mg/kg 体重超であった。

【事務局より】参照資料には LC<sub>50</sub> とありますが、LD<sub>50</sub> の間違いと思われます。(参照 2 : 17 頁)

### (2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

M4 を用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験が実施された(試験詳細不明)。眼に対してごくわずかな刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性が認められた。

M4 の亜鉛塩を用いた皮膚感作性試験(Buehler 法)では、皮膚感作性は認められなかった。(参照 2 : 17 頁)

### (3) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)

ラット(試験詳細不明)を用いた経口(188、375、750 及び 1,500 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。

1,500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制及び肝重量増加が認められた。(参照 2 : 17 頁)

### (4) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)

マウス(系統不明、一群雌雄各 10 匹)を用いた経口(0、94、188、375、750 及び 1,500 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。

1,500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で死亡率増加(雄 : 5/10 例、雌 : 7/10 例)、750 mg/kg 体重/日以上投与群[性別は明記されていません]で間代性発作(clonic seizures)、流涙及び流涎、375 及び 750 mg/kg 体重/日投与群で嗜眠及び被毛粗剛が認められた。剖検及び病理組織学的所見は認められなかった。(参照 2 : 17 頁)

### (5) 90 日間亜急性経皮毒性試験

M4 を 90 日間経皮(0、200、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日)投与し、亜急性経皮毒性試験が実施された(試験詳細不明)。

1 1,000 mg/kg 体重/日以上投与群で肝比重量増加がみられたのみであった。(参  
2 照 2 : 17 頁)

#### 3 4 (6) 発がん性試験 (ラット)

5 ラットを用いた M4 の発がん性試験が実施された (試験詳細不明)。

6 雌雄ラットに発がん性の証拠が得られた。雌で下垂体腺腫及び腺癌並びに副腎  
7 (髄質?) 褐色細胞腫の発生頻度増加、雄で副腎褐色細胞腫及び悪性褐色細胞腫、  
8 包皮腺腺腫及び癌、単球単核細胞性白血病<sup>松本専門委員修文</sup>、膵腺房細胞腺腫の  
9 発生頻度増加が認められた。しかし、雄に関しては、投与量が高すぎると考えら  
10 れた。(参照 2 : 18 頁)

11  
12 【吉田専門委員より】 Mononuclear cell は単球 monocyte とは異なる細胞です。

#### 13 (7) 発がん性試験 (マウス)

14 マウスを用いた M4 の発がん性試験が実施された (試験詳細不明)。

15 雌マウスの低用量群において、肝細胞腺腫及び癌の合計発生頻度増加が認めら  
16 れた。高用量群の雌では、死亡率が増加したため、投与量が高すぎると考えられ  
17 た。(参照 2 : 18 頁)

#### 18 19 (8) 2 世代繁殖試験 (ラット)

20 COBS BR ラット (雌雄、匹数不明) を用いた混餌 (雄 : 0、194、695 及び 1,200  
21 mg/kg 体重/日、雌 : 0、218、783 及び 1,330 mg/kg 体重/日) 投与による 2 世代  
22 繁殖試験が実施された。

23 親動物では、最高用量群<sup>性別は明記されていません</sup>で体重増加抑制及び腎臓の組  
24 織変化が認められた。受精率、妊娠期間の長さ及び児動物の生存率には検体投与  
25 の影響はみられなかった。

26 児動物では、695 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 783 mg/kg 体重/日以上投  
27 与群の雌の F<sub>1</sub> 児動物並びに全投与群の F<sub>2</sub> 児動物で発育不全 (体重増加抑制) が  
28 みられた。

29 本試験の無毒性量は 194 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2 : 17~18  
30 頁)

#### 31 32 (9) 発生毒性試験 (ラット)

33 SD ラット (一群雌 26 匹) の妊娠 6~15 日に強制経口 (0、300、1,200 及び  
34 1,800 mg/kg 体重/日) 投与する発生毒性試験が実施された。

35 母動物では、1,200 mg/kg 体重/日投与群で流涎及び尿の着色が認められ、胎児  
36 では、毒性所見はみられなかったため、本試験の無毒性量は、母動物で 300 mg/kg  
37 体重/日、胎児で 1,800 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2 : 17 頁)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11**(10) 遺伝毒性試験**

細菌を用いた復帰突然変異試験、ラットを用いた優性致死試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO) を用いた HGPRT 遺伝子突然変異試験、及びマウスを用いた *in vivo* 小核試験及びラットを用いた優性致死試験が実施され、結果はすべて陰性であった。【若栗専門委員修文】

マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (代謝活性化系存在下及び非存在下) では、結果は陽性であった。

MBT ナトリウム塩のラット肝細胞を用いた UDS 試験では、結果は陰性であった。(参照 2 : 18 頁)

**【若栗専門委員より】**

この記載がNTP(National Toxicology Program)のデータを使っているかどうかわかりますでしょうか。NTPでこの物質について種々の試験を行っており、項目や結果で評価資料とは若干の差があるようです。また、一番の問題は陽性結果に対してなのですが、NTPのデータであれば数値がわかりますので、内容についてコメントがしやすいかと考えております。

**【事務局より】**

EPA資料 (参照2) の記述とNTPの該当箇所を照合しますと、NTPデータを引用した試験 (発がん性試験等) には、EPA資料中の個々の試験に、その旨が明記されているように思います。したがって、遺伝毒性試験に関しましては、NTPデータの引用でない可能性が高いと考えられます。

**【若栗専門委員より】**

NTPのデータの内容について評価書案に記載すべきかどうかはなかなか悩ましいところです。内容からすると評価書資料と異なっているので、NTPのデータでの評価ではないと考えられますが、使用している評価資料がアメリカのものなのでNTPのデータを全く知らないとも考えにくいと思います。

しかしながら、申請資料としてGLPに準拠したデータを用いての評価結果であるなら、そちらを重視することは賛成致します。

どちらにしましても、in vitroの染色体異常に関しましてはin vivoのマウス小核試験で陰性の結果が出ていることから「生体にとって問題となるようなものではない」と考えられると思います。

したがって問題なのはMLAの結果だと考えます。どの程度の強さかが全くわからないことと、原体でin vivoの試験はマウス小核試験のみなので、突然変異の指標となるような生体内での結果には乏しいと考えます。

MLAは有意差が付きやすい試験であり、NTPの結果ではS9-で陰性、S9+でもはっきりと陽性とは言えないような数値となっております。しかしながら、評価資料中ではS9+、両方で陽性であったような記載となっており、NTPとは異なったデータで評価している可能性があり、その場合に、どの程度の陽性反応なのかがわからないので、評価資料だけの結果からは、「生体にとって問題となるような遺伝毒性はない」とは言えないかと思います。

また、欧州のSCFの資料には2-MBTのデータが載っておりますが、この資料は評価対象として用いることができるでしょうか。出典が全くわからないので何とも言えない次第ですが、記載されている内容が2-MBTのものであれば、in vivoのデータに関する記載があるので使用

したいと考えております。

この資料にはin vivoでラットのUDS、limited in vivo DNA binding assayの試験（これについては根岸先生をご確認ください）についての記載があり、これらが引用できるような内容であれば、「生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられる」と言えるかと考えます。

したがって、本評価書については、評価に用いることのできる資料によって記載内容が変わるか考えます。欧州のSCFの資料が評価に用いることができるものであれば、「また、欧州のSCFでは細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性、培養哺乳類細胞を用いた染色体異常試験、突然変異試験及びin vitroのSCE試験では陽性の結果が得られている。しかしながら、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験、in vivoのラット肝臓を用いたUDS試験、およびlimited in vivo DNA binding assayでは陰性であることから、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられた。」という記載になると思います。

【根岸専門委員より】

2-MBTについては、発がん性との関係で遺伝毒性が重要になると思います。若栗先生からご指摘のあったin vivoのUDS試験の結果は見つけることができませんでしたが、NTPの試験でもin vitroで染色体異常とSCEが増加するという報告がありました（Abstractしか見ることができていません）。DNA bindingがnegativeであるというデータも見ることができました（Biochem.Biophys. Res. Commun. 1989, 165,342-8）。in vivo UDS試験とあわせて、発がん性が遺伝毒性でないとする根拠となると思いますので、評価書に追記した方が良いのではないかと思います。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8

(11) まとめ

米国では、M4のcRfDについて、2世代繁殖試験で得られた無毒性量194 mg/kg 体重/日を根拠に、不確実係数300（種差10、個体差10、非げっ歯類の慢性毒性試験データがないことを理由に追加3）で除した0.6 mg/kg 体重/日と設定した。毒性試験データから、M4の毒性はTCMTBより低いと考えられ、M4のcRfDは親化合物であるTCMTBより高い値と考えられた。（参照2：18頁）

### 1 III. 食品健康影響評価

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

3 【吉田専門委員より】使用した資料を明記したほうがよいと思います(「参照に挙げた資料」  
4 →「米国 EPA の資料」とする)。

5 <sup>14</sup>C で標識した TCMTB を用いた動物体内運命試験の結果、ラットに経口投与後  
6 の主要排泄経路は尿中であり、投与後 24 時間の尿中に 80%TAR が排泄された。体  
7 内吸収率は 80%以上であると考えられた。尿中から親化合物は検出されず、主要代  
8 謝物は M4 であった。主要組織で有意な残留放射能が認められたのは赤血球及び腎  
9 臓のみであったが、その濃度は低く、0.02~2.41 µg/g であった。

10 <sup>14</sup>C で標識した TCMTB を用いた植物体内運命試験が実施されており、メロン及  
11 びトマトの果実では、いずれも親化合物は認められず、主要代謝物は M1 であった。  
12 他に、メロンでは M2、M3 及び M4、トマトでは M2 が認められた。植物体内にお  
13 いて、主要代謝物 M1 が多く (メロンで 31.9%TRR、トマトで 61.7%TRR) 認めら  
14 れたが、TCMTB 及び M4 の化学構造と慢性参照用量 (cRfD) との関連から M1  
15 の cRfD を推測すると、M1 は親化合物より毒性が低いと考えられた。←したがっ  
16 て、M1 は親化合物による慢性毒性の明らかな要因になるとは考えられないため、  
17 暴露評価対象物質から除外できると考えられた。 小林専門委員修文

18 各種毒性試験から、TCMTB 投与による影響は主に体重 (体重増加抑制) 及び胃  
19 腸管 (炎症等、高用量投与のみ) に認められた。繁殖能に対する影響及び遺伝毒性  
20 は認められなかった。発がん性試験において、ラットの雄で精巣間細胞腫、雌で甲  
21 状腺 C 細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムと  
22 は考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。  
23 発生毒性試験において、ラットで骨格異常の増加が認められたが、奇形の増加は認  
24 められず、ウサギにおいては奇形及び異常の増加は認められなかった。このことか  
25 ら、TCMTB に催奇形性はないと考えられた。

26 各種試験結果から、農産物の暴露評価対照物質を TCMTB (親化合物のみ) と設  
27 定した。

28 各試験における無毒性量等は表 4 に示されている。

29 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  
30 性併合試験の 2 mg/kg 体重/日であったが、この試験では、雌の無毒性量が得られ  
31 ておらず、最小毒性量は 8 mg/kg 体重/日であった。また、イヌを用いた 1 年間慢  
32 性毒性試験においても、雌雄ともに無毒性量が得られておらず、最小毒性量は雄で  
33 3.8 mg/kg 体重/日、雌で 4.0 mg/kg 体重/日であった。これらの結果から、一日摂  
34 取許容量 (ADI) の設定には、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の最小毒性量 3.8  
35 mg/kg 体重/日を根拠とし、安全係数は、無毒性量が得られていないこと及び投与  
36 量の公比が約 3 であることを考慮し、300 とするのが妥当と考えられた。

37 したがって、食品安全委員会農薬専門調査会は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試  
38 験の最小毒性量である 3.8 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 300 で除した 0.01

1 mg/kg 体重/日を ADI と設定した。

2

**【事務局より】**

ADI 設定根拠について、現段階では EPA 資料に基づき作成しております。また、無毒性量が採れなかった場合、安全係数を 1,000 (×10 追加) とした事例もありますが、減じる適切な理由があれば減らすべきと考えます。ADI 設定根拠及び安全係数の妥当性についてご意見をお願いいたします。

**【吉田専門委員より】**

- ・この試験に基づいた ADI 設定は妥当であると考えます。
- ・ADI は一日摂取量なので、/日は不要と考えます。ご検討下さい。

3

4

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	3.8 mg/kg 体重/日
(安全係数)	300

5

6 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  
7 ることとする。

8

9 <米国>

cRfD	0.01 mg/kg 体重/日
(cRfD 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1 年間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	3.8 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	300

10

11

1 表 4 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 <sup>1)</sup> (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) <sup>1)2)</sup>	
			米国	食品安全委員会 農薬専門調査会
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0, 333, 500, 750 ppm ----- 0, 16.7, 25, 37.5 (0, 13.4, 20, 30)	雌雄：25(20)  雌雄：胃の炎症等	雌雄：25(20)  雌雄：胃の炎症等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 2, 8, 20	雌雄：20  雌雄：毒性所見なし (雄で精巣間細胞腫増加、雌で 甲状腺 C 細胞腺腫増加)	雄：2 雌：－  雄：精巣間細胞腫増加 雌：PLT 減少 (雄で精巣間細胞腫増加、雌で 甲状腺 C 細胞腺腫増加)
	2 世代 繁殖試験	0, 25, 100, 400 ppm ----- 雄：0, 2.4, 9.6, 38.4 雌：0, 3.0, 11.7, 45.5	親動物及び児動物 雄：38.4 雌：45.5  親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認め られない)	親動物及び児動物 雄：38.4 雌：45.5  親動物及び児動物： 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, 25.1, 76.5, 126 (0, 21, 64, 105)	母動物：25.1(21) 胎児：76.5(64)  母動物：呼吸困難等 胎児：波状肋骨の増加等	母動物：25.1(21) 胎児：76.5(64)  母動物：呼吸困難等 胎児：波状肋骨の増加等
マウス	2 年間 発がん性 試験	0, 5, 50, 150 (0, 4, 41, 122)	雌雄：41  雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)	雌雄：41  雌雄：体重増加抑制等 (発がん性は認められない)
ウサギ	発生毒性 試験	0, 10, 20, 40 (0, 8, 16, 32)	母動物：20(16) 胎児：40(32)  母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし	母動物：20(16) 胎児：40(32)  母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	1 年間 慢性毒性 試験	0, 100, 300, 1,000 ppm ----- 雄：0, 3.8, 11.7, 38.8 雌：0, 4.0, 11.2, 43.2	雄：－ 雌：－  雌雄：ALT 減少等	雄：－ 雌：－  雌雄：ALT 減少等
ADI (cRfD)			LOAEL：3.8 UF：300 cRfD：0.01	LOAEL：3.8 SF：300 ADI：0.01
ADI 設定根拠資料			イヌ 1 年間慢性毒性試験	イヌ 1 年間慢性毒性試験

2 ー：無毒性量は設定できない

3 ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 LOAEL：最小毒性量

4 SF：安全係数 UF：不確実係数

5 1) 検体摂取量については、( )なしの数値：原体の検体摂取量、( )内の数値：有効成分の検体摂取  
6 量 とした。

7 2) 無毒性量の欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

8

9

## 1 &lt;別紙 1 : 代謝物/分解物略称&gt;

記号	略称	化学名
M1	2-BTSA	2-benzothiazolesulfonic acid
M2	OH-2-BTSA	2-(hydroxybenzothiazolyl)sulfonic acid
M3	2-OH-BT (BTOL)	2-hydroxybenzothiazole (2-benzothiazolol)
M4	2-MBT (2-SH-BT)	2-mercaptobenzothiazole
M5	2,2'-DTBB (DBB)	2,2'-dithiobis(benzothiazole)
M6		2-(mercaptomethylthio)benzothiazole

2

3

## 1 &lt;別紙 2 : 検査値等略称&gt;

略称	名称
ai	有効成分量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) ]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT) ]
BUN	血液尿素窒素
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
Mon	単球数
P450	チトクローム P450
PLT	血小板数
TAR	総投与放射能
TRR	総残留放射能
Seg	分葉核好中球数
WBC	白血球数

2

3

1 <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、厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA : TCMTB: Toxicology Disciplinary Chapter for the Re-Registration Eligibility Decision (RED) Risk Assessment (2006)
- 3 US EPA : 2-(thiocyanomethylthio)benzothiazole (TCMTB) Risk Assessment for the Reregistration Eligibility Decision (RED) Document (2006)
- 4 食品健康影響評価について  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/hyouka/hy/hy-uke-tcmtb-200325.pdf>)
- 5 第 231 回食品安全委員会  
(URL : <http://www.fsc.go.jp/iinkai/i-dai231/index.html>)
- 6 第 28 回食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会  
(URL : [http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2\\_dai28/index.html](http://www.fsc.go.jp/senmon/nouyaku/kakunin2_dai28/index.html))

2

3