資料　３

農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会における審議結果について

１．審議結果

厚生労働大臣及び農林水産大臣から食品安全委員会に求められたチアベンダゾールに係る食品健康影響評価(平成 22 年 12 月 10 日付け厚生労働省発食安 1210 第 8 号及び平成 22 年 12 月 13 日付け 22 消安第 7336 号）については、平成 26 年 3 月 12 日に開催された第 103 回農薬専門調査会幹事会及び平成 26 年 6 月 13 日に開催された第 165 回動物用医薬品専門調査会において審議され、審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

２．チアベンダゾールに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案)」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

１）募集期間

平成 26 年 8 月 19 日（火）開催の食品安全委員会（第 526 回会合）の翌日の平成 26 年 8 月 20 日（水）から平成 26 年 9 月 18 日（木）までの 30 日間。

２）受付体制

電子メール（ホームページ上)、ファックス及び郵送

３）意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等をとりまとめ、農薬専門調査会及び動物用専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果をとりまとめ、食品安全委員会に報告する。

（案）

農薬・添加物・動物用医薬品評価書

チアベンダゾール

２０１４年８月

食品安全委員会農薬専門調査会
食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

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
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 6
○ 要約 7

Ⅰ．評価対象農薬及び動物用医薬品の概要 8
１．用途 8
２．有効成分の一般名 8
３．化学名 8
４．分子式 8
５．分子量 8
６．構造式 8
７．開発の経緯 8

Ⅱ．安全性に係る試験の概要 10
１．動物体内運命試験 10
（１）ラット① 10
（２）ラット② 10
（３）ラット③ 11
（４）ラット④ 11
（５）マウス① 12
（６）マウス② 12
（７）マウス③ 13
（８）イヌ 13
（９）ヒト 13
（１０）畜産動物（牛） 13
（１１）畜産動物（山羊） 16
（１２）畜産動物（羊） 17
（１３）畜産動物（豚）＜参考資料＞ 19
（１４）畜産動物（鶏） 19
２．植物体内運命試験 20
（１）小麦 20
（２）だいず 20
（３）てんさい 21
（４）ばれいしょ種いも 22

（５）なし（収穫後処理）＜参考資料＞ 22
（６）オレンジ（収穫後処理） 22
（７）後作物 23
３．土壌中運命試験 24
（１）好気的土壌中運命試験 24
（２）好気的土壌及び嫌気的湛水土壌中運命試験 24
（３）土壌表面光分解試験 25
（４）土壌吸脱着試験 25
（５）土壌溶脱試験 25
４．水中運命試験 25
（１）加水分解試験 25
（２）水中光分解試験 26
５．土壌残留試験 26
６．作物等残留試験 26
（１）作物残留試験 26
（２）家畜残留試験 26
７．一般薬理試験 32
８．急性毒性試験 32
９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験 33
１０．亜急性毒性試験 33
（１）13 週間亜急性毒性試験（ラット）① 33
（２）13 週間亜急性毒性試験（ラット）② 34
（３）14 週間亜急性毒性試験（イヌ） 35
（４）3 週間亜急性経皮毒性試験（ウサギ） 35
１１．慢性毒性試験及び発がん性試験 36
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ） 36
（２）2 年間慢性毒性試験（イヌ）① 36
（３）2 年間慢性毒性試験（イヌ）②＜参考資料＞ 37
（４）180 日間慢性毒性試験（ラット） 37
（５）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）① 38
（６）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）② 38
（７）2 年間発がん性試験（ラット） 39
（８）2 年間発がん性試験（マウス） 40
１２．生殖発生毒性試験 40
（１）2 世代繁殖試験（ラット） 40
（２）3 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料＞ 41
（３）5 世代繁殖試験（マウス）＜参考資料＞ 41
（４）発生毒性試験（ラット） 41

（５）発生毒性試験（マウス） 41
（６）発生毒性試験（ウサギ）① 42
（７）発生毒性試験（ウサギ）② 42
（８）発生毒性試験（ウサギ）③ 42
１３．遺伝毒性試験 42
１４．その他の試験 45
（１）ラットの甲状腺に対する影響検討試験 45
（２）マウスの腎機能に対する影響検討試験 46
（３）ヒトにおける知見 46
（４）単回経口投与毒性試験（ラット）① 47
（５）単回経口投与毒性試験（ラット）② 47
（６）24 時間混餌投与毒性試験（ラット）③ 48
（７）発生毒性試験（マウス）①＜参考資料＞ 48
（８）発生毒性試験（マウス）②＜参考資料＞ 49

Ⅲ．食品健康影響評価 51

・別紙 1：代謝物/分解物略称 60
・別紙 2：検査値等略称 61
・別紙 3：作物残留試験成績 62
・参照 70

＜審議の経緯＞

2005 年	11 月	29 日	残留農薬基準告示（参照 1）
2010 年	12 月	10 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（厚生労働省発食安 1210 第 8 号）、関係書類の接受（参照 2～14）
2010 年	12 月	13 日	農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（22 消安第 7336 号）
2010 年	12 月	14 日	関係書類の接受（参照 15～17）
2010 年	12 月	16 日	第 360 回食品安全委員会（要請事項説明）
2014 年	3 月	12 日	第 103 回農薬専門調査会幹事会
2014 年	6 月	13 日	第 165 回動物用医薬品専門調査会
2014 年	8 月	19 日	第 526 回食品安全委員会（報告）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2011 年 1 月 6 日まで）	（2012 年 6 月 30 日まで）	（2012 年 7 月 1 日から）
小泉直子（委員長）	小泉直子（委員長）	熊谷　進（委員長）
見上　彪（委員長代理*）	熊谷　進（委員長代理*）	佐藤　洋（委員長代理）
長尾　拓	長尾　拓	山添　康（委員長代理）
野村一正	野村一正	三森国敏（委員長代理）
畑江敬子	畑江敬子	石井克枝
廣瀬雅雄	廣瀬雅雄	上安平洌子
村田容常	村田容常	村田容常
*：2009 年 7 月 9 日から	*：2011 年 1 月 13 日から	

＜食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿＞

（2012 年 3 月 31 日まで）

納屋聖人（座長）	佐々木有	平塚　明
林　　真（座長代理）	代田眞理子	福井義浩
相磯成敏	高木篤也	藤本成明
赤池昭紀	玉井郁巳	細川正清
浅野　哲**	田村廣人	堀本政夫
石井康雄	津田修治	本間正充
泉　啓介	津田洋幸	増村健一**
上路雅子	長尾哲二	松本清司
臼井健二	永田　清	柳井徳磨
太田敏博	長野嘉介*	山崎浩史
小澤正吾	西川秋佳	山手丈至
川合是彰	布柴達男	與語靖洋

川口博明	根岸友惠	義澤克彦
桑形麻樹子***	根本信雄	吉田　緑
小林裕子	八田稔久	若栗　忍
三枝順三		

*：2011 年 3 月 1 日まで
**：2011 年 3 月 1 日から
***：2011 年 6 月 23 日から

（2014 年 3 月 31 日まで）

・幹事会

納屋聖人（座長）	上路雅子	松本清司
西川秋佳*（座長代理）	永田　清	山手丈至**
三枝順三（座長代理**）	長野嘉介	吉田　緑
赤池昭紀	本間正充	

・評価第一部会

上路雅子（座長）	津田修治	山崎浩史
赤池昭紀（座長代理）	福井義浩	義澤克彦
相磯成敏	堀本政夫	若栗　忍

・評価第二部会

吉田　緑（座長）	桑形麻樹子	藤本成明
松本清司（座長代理）	腰岡政二	細川正清
泉　啓介	根岸友惠	本間正充

・評価第三部会

三枝順三（座長）	小野　敦	永田　清
納屋聖人（座長代理）	佐々木有	八田稔久
浅野　哲	田村廣人	増村健一

・評価第四部会

西川秋佳*（座長）	川口博明	根本信雄
長野嘉介（座長代理*; 座長**）	代田眞理子	森田　健
山手丈至（座長代理**）	玉井郁巳	與語靖洋
井上　薫**		

*：2013 年 9 月 30 日まで
**：2013 年 10 月 1 日から

（2014 年 4 月 1 日から）

・幹事会

西川秋佳（座長）	小澤正吾	林　　真
納屋聖人（座長代理）	三枝順三	本間正充
赤池昭紀	代田眞理子	松本清司
浅野　哲	永田　清	與語靖洋
上路雅子	長野嘉介	吉田　緑

・評価第一部会

上路雅子（座長）	清家伸康	藤本成明

赤池昭紀（座長代理）	林　　真	堀本政夫
相磯成敏	平塚　明	山崎浩史
浅野　哲	福井義浩	若栗　忍
篠原厚子		

・評価第二部会

吉田　緑（座長）	腰岡政二	細川正清
松本清司（座長代理）	佐藤　洋	本間正充
小澤正吾	杉原数美	山本雅子
川口博明	根岸友惠	吉田　充
桑形麻樹子		

・評価第三部会

三枝順三（座長）	高木篤也	中山真義
納屋聖人（座長代理）	田村廣人	八田稔久
太田敏博	中島美紀	増村健一
小野　敦	永田　清	義澤克彦

・評価第四部会

西川秋佳（座長）	佐々木有	本多一郎
長野嘉介（座長代理）	代田眞理子	森田　健
井上　薫	玉井郁巳	山手丈至
加藤美紀	中塚敏夫	與語靖洋

＜第 103 回農薬専門調査会幹事会専門参考人名簿＞

小澤正吾	西川秋佳	林　　真

〔調査審議に参画した食品安全委員会添加物専門調査会専門委員〕[1]

石井邦雄

＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞

（2013 年 10 月 1 日から）

山手丈至　（座長*）	川治聡子	松尾三郎
小川久美子（座長代理*）	須永藤子	宮田昌明
青木博史	辻　尚利	山崎浩史
青山博昭	寺岡宏樹	吉田和生
石川　整	能美健彦	吉田敏則
石川さと子	舞田正志	渡邊敏明

*：2013 年 10 月 22 日から

[1] 「農薬であって農作物の収穫後に添加物としても使用されるものについて、食品安全基本法第 24 条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて」（平成 22 年 5 月 20 日食品安全委員会決定）に基づき調査審議の際に招聘した添加物専門調査会の専門委員

要　約

ヘテロサイクリック系殺菌剤である「チアベンダゾール」（CAS No. 148-79-8）について、JMPR 資料、JECFA 資料、EU 資料、米国資料等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、イヌ及び畜産動物）、植物体内運命（小麦、だいず等）、作物等残留、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（ラット及びマウス）、2 世代繁殖（ラット）、発生毒性（ラット、マウス及びウサギ）、遺伝毒性等の試験成績である。

各種毒性試験結果から、チアベンダゾール投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）、甲状腺（ろ胞細胞過形成等）、腎臓（腎盂移行上皮過形成等）及び血液（貧血等）に認められた。繁殖能に対する影響は認められなかった。遺伝毒性に関しては染色体の数的異常が認められたが、閾値を設定できるものであった。

発がん性試験において、ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫及び包皮腺腺腫の発生頻度増加が認められたが、これらの腫瘍の発生機序に遺伝毒性の関与は考えにくいこと、また仮に遺伝毒性機序が関連するとしても、その機序はチューブリンの重合阻害に基づく染色体の数的異常によるものであり、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。

発生毒性試験において、ウサギでは母体毒性の認められる用量で胎児に奇形の発生頻度増加が認められた。ラットでは催奇形性は認められなかった。

各種試験結果から、暴露評価対象物質を農産物中ではチアベンダゾール（親化合物のみ）、畜産物中ではチアベンダゾール及び代謝物 H と設定した。

各試験で得られた無毒性量について、用量設定間隔等を考慮して比較検討した結果、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験並びにラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験、2 世代繁殖試験及び発生毒性試験の無毒性量 10 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

Ⅰ．評価対象農薬・添加物・動物用医薬品の概要

１．用途

殺菌剤（添加物としては防かび剤）、寄生虫駆除剤

２．有効成分の一般名

和名：チアベンダゾール

英名：thiabendazole

３．化学名

IUPAC

和名：2-(チアゾール-4-イル)ベンゾイミダゾール

英名：2-(thiazol-4-yl)benzimidazole

又は

和名：2-(1,3-チアゾール-4-イル)ベンゾイミダゾール

英名：2-(1,3-thiazol-4-yl)benzimidazole

CAS（No. 148-79-8）

和名：2-(4-チアゾリル)-1*H*-ベンゾイミダゾール

英名：2-(4-thiazolyl)-1*H*-benzimidazole

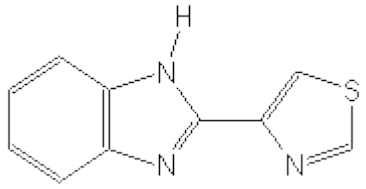
４．分子式

$C_{10}H_7N_3S$

５．分子量

201.25

６．構造式



７．開発の経緯

チアベンダゾールは、米国メルク社によって開発されたヘテロサイクリック系殺菌剤であり、細胞内のチューブリンに結合し、有糸分裂を阻害することにより作用すると考えられている。寄生虫駆除剤としては、蠕虫に特異的な酵素であるフマル酸塩還元酵素を阻害することにより作用すると考えられている。

国内では農薬としての登録が失効しており、動物用医薬品としても承認されて

いない。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されている。諸外国では米国、EU 等でりんご、かんきつ類、畜産物等に基準値が設定されている。

Ⅱ．安全性に係る試験の概要

JMPR 資料（1997 及び 2006 年）、JECFA 資料（1993、1997 及び 2001 年）米国（1999 及び 2000 年）、豪州（2009 年）、EU（2001 年）資料等を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。（参照 2～13、15～20）

各種運命試験［Ⅱ．1～4］は、チアベンダゾールのフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（以下「[phe-^{14}C]チアベンダゾール」という。）又はチアベンダゾールを ^{14}C で標識したもの（標識位置不明、以下「^{14}C-チアベンダゾール」という。）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は比放射能（質量放射能）からチアベンダゾールに換算した値（mg/kg 又はμg/g）を示した。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。また、各種毒性試験においては統計検定が行われたかどうか不明なものも多いが、本評価書においては参照した評価書に記載のあった所見を毒性所見とした。

１．動物体内運命試験

（１）ラット①

ラット（系統、性別及び匹数不明）に[phe-^{14}C]チアベンダゾールを 25 又は 100 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。

胃腸管からの吸収は速やかで、血中の T_{max}は 2～3 時間であった。投与後 3 日間における尿及び糞中排泄率は、25 及び 100 mg/kg 体重投与群でそれぞれ約 92 及び 80%TAR であった。チアベンダゾール及び代謝物の大部分は投与後 24 時間で排泄された。代謝物のうち 50%が C、40%が D であった。未変化のチアベンダゾール及び B は痕跡量検出された。（参照 5）

（２）ラット②

SD ラット（一群雌雄各 5 匹）に[phe-^{14}C]チアベンダゾールを 25 若しくは 400 mg/kg 体重で単回経口投与し、又は非標識のチアベンダゾールを 25 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与した後、[phe-^{14}C]チアベンダゾールを 25 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。

吸収は雌雄ともに速やかであった。投与後 168 時間における投与放射能の回収率は、尿中で 67.3～74.6%TAR、糞中で 21.3～26.7%TAR、ケージ洗浄液で 0.3～2.5%TAR であり、チアベンダゾールは主に尿中に排泄された。

尿中では未変化のチアベンダゾールは検出されなかった。尿中の主要代謝物は C（7.3～21.3%TAR）及び D（23.4～44.9%TAR）であり、B が少量（1%TAR 以下）認められた。糞中では、反復投与の雄及び 400 mg/kg 体重投与群の雌雄で未変化のチアベンダゾールが認められたほか、全ての投与群で B が少量検出された。

ラットに経口投与されたチアベンダゾールの体内吸収率は、尿中排泄率に基づき、投与後 168 時間で少なくとも 67.3%と推定された。

主要代謝経路は、酸化による B の生成並びに B の抱合化による C 及び D の生成であると考えられた。（参照 10）

（3）ラット③

Fischer ラット（雄、匹数不明）にチアベンダゾールを 800 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。

尿中の主要代謝物（C 及び D）のほかに、マウスの尿中で認められた未同定の代謝物（［1.(7)］参照）と同様の 2 種類の代謝物が少量検出され、これらは E 及び F と同定された。（参照 5）

（4）ラット④

SD ラット（雌雄、匹数不明）に ^{14}C-チアベンダゾールを単回経口投与（溶媒：0.5%CMC 水溶液）又は混餌投与し、血中濃度推移について検討された。群構成は表 1、血液及び血漿中薬物動態学的パラメータは、それぞれ表 2 及び表 3 に示されている。

血液における $T_{1/2}$が血漿における $T_{1/2}$を大きく上回っていた。これは検体の血球への結合に起因するものと考えられた。（参照 4）

表 1　ラットを用いた体内運命試験の群構成

試験群	投与量/飼料中濃度	投与方法
1	50 mg/kg 体重	単回経口(絶食)
2	50 mg/kg 体重	単回経口(非絶食)
3	20 mg/kg 体重	単回経口(非絶食)
4	500 ppm (雄：0.62 mg/kg 体重、雌：0.61 mg/kg 体重)	標識した検体混入飼料（スラリー状）を単回経口投与後、非標識の検体混入飼料を 24 時間混餌
5	500 ppm (雄：49 mg/kg 体重、雌：47 mg/kg 体重)	24 時間混餌
6	200 ppm (雄：15 mg/kg 体重、雌：15 mg/kg 体重)	24 時間混餌

表 2　血液中薬物動態学的パラメータ

試験群	投与量/ 飼料中濃度	投与方法	性別	T_{max} (hr)	C_{max} (μg/g)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC (hr・μg/g)
1	50 mg/kg 体重	単回経口 （絶食）	雄	4.15	21.9	132	899
			雌	2.11	23.9	84.4	706
2	50 mg/kg 体重	単回経口 （非絶食）	雄	5.05	13.5	68.0	638
			雌	4.36	11.7	74.2	465
3	20 mg/kg 体重	単回経口 （非絶食）	雄	0.510	9.47	42.4	179
			雌	1.01	11.5	34.4	168
4	500 ppm	スラリー＋ 非標識体混餌	雄	0.58	0.123	65.9	1.36
			雌	0.67	0.102	56.8	1.20
5	500 ppm	24 時間混餌	雄	13.2	6.91	94.6	364
			雌	12.2	5.84	72.3	267
6	200 ppm	24 時間混餌	雄	12.0	1.70	45.9	48.7
			雌	12.1	1.42	29.1	42.3

表 3　血漿中薬物動態学的パラメータ

試験群	投与量/ 飼料中濃度	投与方法	性別	T_{max} (hr)	C_{max} (μg/g)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC (hr・μg/g)
3	20 mg/kg 体重	単回経口 （非絶食）	雄	0.510	10.2	7.37	46.5
			雌	1.01	12.5	8.35	55.9
6	200 ppm	24 時間混餌	雄	12.0	1.14	9.49	21.5
			雌	12.1	1.28	10.1	23.2

（5）マウス①

ICR マウス（雌、匹数不明）の妊娠 9 日に、^{14}C-チアベンダゾールを 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与（溶媒：オリーブ油又はアラビアゴム水溶液）して、動物体内運命試験が実施された。

T_{max}は、溶媒としてオリーブ油を用いた場合（以下［1. (5)及び(6)］において「オリーブ油溶媒群」という。）は 30 分以内、アラビアゴム水溶液を用いた場合（以下［1. (5)及び(6)］において「アラビアゴム水溶液溶媒群」という。）は 6 時間であり、C_{max}は、オリーブ油溶媒群ではアラビアゴム水溶液溶媒群の 5 倍であった。投与 12 時間後の血漿中濃度には溶媒による差はみられず、72 時間後の血漿中濃度はいずれの場合も無視し得るレベルであった。受胎産物中の放射能濃度の経時的変化は、血漿中と同様であった。オリーブ油溶媒群及びアラビアゴム水溶液溶媒群における投与後 3 日間の排泄率は、尿中でそれぞれ 74 及び 60%TAR、糞中でそれぞれ 23 及び 18%TAR であった。（参照 5）

（6）マウス②

ICR マウス（雌、匹数不明）の妊娠 11 日に、^{14}C-チアベンダゾールを 1,300 mg/kg 体重で単回経口投与（溶媒：オリーブ油又はアラビアゴム水溶液）して、動物体内運命試験が実施された。

C_{max}は、オリーブ油溶媒群ではアラビアゴム水溶液溶媒群の 7 倍であった。尿中排泄率は、投与後初期にはオリーブ油溶媒群の方が高かったが、それ以外は両溶媒群で同様であった。投与後 7 日における放射能の回収率は尿中で 60%TAR、糞中で 37%TAR であった。尿中から未変化のチアベンダゾール（12～15%）並びに代謝物 B（22～24%）、C（28～29%）、D（30～31%）及び少量の G が検出された。（参照 5）

（7）マウス③

ICR マウス（雌、匹数不明）の妊娠 10 日に、^{14}C-チアベンダゾールを 1,000 mg/kg 体重で単回経口投与（溶媒：オリーブ油）して、動物体内運命試験が実施された。

投与後 24 時間における尿中放射能の主要成分は、未変化のチアベンダゾール並びに代謝物 B、C 及び D であった。そのほかに未同定の 2 種類の代謝物が少量認められた。（参照 5）

（8）イヌ

イヌ（系統、性別及び匹数不明）に ^{14}C-チアベンダゾールを 50 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。

血漿中の T_{max}は 2 時間であった。投与放射能は投与後 8 日間でほぼ完全に排泄され、尿中に約 35%TAR、糞中に 47%TAR 排泄された。（参照 5）

（9）ヒト

男性 16 名に、^{14}C-チアベンダゾール又は非標識のチアベンダゾールを 1～2 g/ヒトの用量で錠剤、ウエハース、カプセル又は懸濁液として投与し、体内運命試験が実施された。

低用量での吸収は速やかで、血漿中の T_{max}は 1 時間であった。その後、血漿中放射能濃度は急速に低下し、投与後 24～48 時間でほぼ消失した。チアベンダゾール及び代謝物の排泄は速やかで、投与後 48 時間で尿中に 81～91%TAR、糞中に 2～7%TAR 排泄された。尿中代謝物の約半量が C 及び D であった。血漿中では未変化のチアベンダゾール及び代謝物 B も検出された。高用量における血漿中の T_{max}は 3 時間であった。（参照 5）

（10）畜産動物（牛）

① 牛①

牛（品種及び性別不明、1 頭）に ^{3}H-チアベンダゾールを 50 mg/kg 体重でカプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

尿中から 65%TAR、糞中から 25%TAR が回収された。血漿中チアベンダゾール濃度は表 4 に示されている。投与 30 日後における組織中残留値は検出限界

（0.08 μg/g）未満であった。（参照 18）

表 4　^{3}H-チアベンダゾール経口投与後の血漿中チアベンダゾール濃度（μg/mL）

投与量 (mg/kg 体重)	投与後時間				
	1	2	4	6	24
50	0.5	0.8	1.8	2.0	≦1

②　牛②

牛（品種及び性別不明、3 頭）に ^{14}C-チアベンダゾールを 110、150 又は 200 mg/kg 体重でカプセル経口投与し、動物体内運命試験が実施された。

200 mg/kg 体重投与群では、尿中に 47%TAR、糞中に 34%TAR が排泄された。チアベンダゾールの血漿中濃度は表 5 に、投与後の組織中残留値は表 6 に示されている。同時に行われた蛍光分光解析により組織中チアベンダゾールの残留は低いことが示された。（参照 18～20）

表 5　^{14}C-チアベンダゾール経口投与後の血漿中チアベンダゾール濃度（μg/mL）

投与量 (mg/kg 体重)	投与後日数							
	1 時間	2 時間	4 時間	7 時間	24 時間	2	4	8
200	4.1	5.0	7.5	9.6	3.8	1.3	0.4	0.3

表 6　^{14}C-チアベンダゾール経口投与 34～59 日後の組織中残留値（μg/g）

組織	投与量（mg/kg 体重）		
	110 （34 日後測定）*	150 （59 日後測定）**	200 （57 日後測定）*
肝臓	1.5	0.39	0.59
腎臓	0.15	0.11	0.13
筋肉	0	0.13	0.16
脂肪	0.1	0.07	0.18

*：検出限界 0.08 μg/g、**：検出限界 0.07 μg/g

③　牛③＜参考資料 [2]＞

牛（品種及び性別不明、18 頭）に放射標識（^{14}C 又は ^{3}H）若しくは非標識チアベンダゾールを 50～200 mg/kg 体重で単回経口投与（カプセル又はドレンチによる）して、動物体内運命試験が実施された。

50 mg/kg 体重投与群（3 頭）及び 200 mg/kg 体重投与群（1 頭）では、投与後 4 日間のチアベンダゾール未変化体の排泄率は、投与量の 63%（尿中 55%、糞中 8%）であったが、糞中への放射能排泄率は 30%であった。尿中放射能は、50 mg/kg 体重投与では投与 10 日後までに、150 mg/kg 体重投与では投与 40 日後までに検出されなくなった。200 mg/kg 体重投与では投与 45～50 日後に検出

[2] 複数の試験がまとめて報告されており、試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

限界にまで低下した。（参照 18）

④ 牛④

泌乳牛（品種不明、雌 8 頭）にチアベンダゾールを 3、5 又は 10 g/100 lbs[3] でドレンチにより経口投与、又は 5 g/100 lbs でボーラスにより経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

投与量の 0.1%が乳汁中に排泄され、その 99%以上は代謝物として存在した。チアベンダゾール及び代謝物の乳汁中の T_{max}は投与後 24 時間以内であった。チアベンダゾール又は代謝物は投与 60 時間後には検出されなくなった。（参照 18）

⑤ 牛⑤

牛（品種及び性別不明、3 頭）にチアベンダゾールを 100 mg/kg 体重で第一胃内投与して、消化管内での薬物動態が検討された。

投与量の約 12%は第一胃内の消化液に留まり、第一胃からの吸収は 88%であった。代謝物は第一胃の内容物からは検出されなかった。チアベンダゾールは、投与 48 時間以内に第一胃から消失した。

投与量のそれぞれ約 10%及び 8%が幽門及び回腸末端から検出された。このうち第四胃では 9%、回腸では 100%が代謝物 B として存在し、吸収されたチアベンダゾールの代謝物が消化管内に再循環されることが示された。

チアベンダゾールは、投与約 4 時間後に血漿中 C_{max}（約 3 μg/mL）に達し、投与 24 時間後に約 0.3 μg/mL に低下した。投与 0.5 時間後には、代謝物 B が存在し、採取期間内を通して、血漿中の総チアベンダゾール量の 1/2 を占めた。投与量の 17～36%が最初の 24 時間に尿中に排泄され、尿中排泄は投与後 40 時間後で終止した。総尿中排泄の約 5%がチアベンダゾール未変化体であった。（参照 18）

⑥ 牛⑥

牛（品種及び性別不明、3 頭）にチアベンダゾールを 176 g/L（88 mg/kg 体重相当量）でドレンチにより経口投与して、チアベンダゾール及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された。

チアベンダゾールは検出限界（70 ng/mL）未満であった。代謝物 B は投与 4 時間後までに C_{max}（約 2 μg/mL）に達し、投与 30 時間後までに約 0.1 μg/mL に低下した。（参照 18）

[3] それぞれ 66.6、111 又は 222 mg/kg 体重に相当。1 pound (lb) = 0.453 kg として算出した。

（１１）畜産動物（山羊）

①　山羊①＜参考資料[4]＞

山羊（品種及び性別不明、7 頭）に放射標識（^{14}C、^{3}H 又は ^{35}S）のチアベンダゾールを 50 又は 150 mg/kg 体重で経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

血漿中チアベンダゾール濃度は、投与 2～8 時間後に C_{max}（1.9～10.9 μg/mL）に達し、投与 24 時間後に充分に低下した。と殺時（投与 1～30 日後）の排泄率は、尿中に 59%、糞中に 26%であった。（参照 18）

②　泌乳山羊②＜参考資料[5]＞

泌乳山羊（品種不明、雌 6 頭）にチアベンダゾールを 50、150 又は 225 mg/kg 体重でドレンチにより経口投与した群では、投与量の約 1%が乳汁中に分泌され、チアベンダゾール及び代謝物の乳汁中の T_{max}は投与後 24 時間以内であった。乳汁中では薬剤の 90%が代謝物として存在し、4 日後ではチアベンダゾール及び代謝物ともに検出されなくなった。（参照 18）

③　泌乳山羊③

泌乳山羊（品種不明、投与群：雌 3 頭、対照群：雌 2 頭）に、^{14}C-チアベンダゾールを 120 mg/日で 7 日間カプセル経口投与し、最終投与 24 時間後に動物をと殺して、動物体内運命試験が実施された。

泌乳山羊の各試料中の残留放射能濃度は表 7 に示されている。

試験終了時において、74%TAR が尿及び糞、組織、臓器並びに乳汁中から回収され、大部分が尿中（69%TRR）及び糞中（28%TRR）に存在した。

組織中では未変化のチアベンダゾール（肝臓で最大 0.2 μg/g）、B（肝臓で最大 0.12 μg/g）及び H（肝臓で最大 0.08 μg/g）が検出された。乳汁中の残留放射能は投与 3 日目に定常状態（1.13 μg/g）となり、投与 5 日目に最大値（1.24 μg/g）を示した。乳汁中の主要代謝物は D（約 39%TRR、0.4 μg/g）であった。尿中では B（最大 7.9 μg/g）及び D（最大 9.5 μg/g）、糞中では未変化のチアベンダゾール（最大 0.3 μg/g）、B（2.1 μg/g）及び H（最大 0.4 μg/g）が検出された。（参照 2）

---

[4] 複数の試験がまとめて報告されており、試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

[5] 試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

表 7　泌乳山羊の各試料中の残留放射能濃度

試料	残留放射能濃度（μg/g）		
	平均値	最小値	最大値
尿 [a]	40.2		
糞 [a]	24.3		
肝臓	4.8	3.7	6.2
腎臓	1.4	1.3	1.5
乳汁	1.0 [b]	0.49 [c]	1.24 [d]
胆嚢	0.85	0.37	1.49
心臓	0.22	0.19	0.24
血液	0.19	0.17	0.21
筋肉(半膜様筋、三頭筋及び背最長筋)	0.10	0.08	0.12
脂肪(腎周囲及び大網脂肪)	0.03	0.01	0.05

[a]：1 日当たりの平均値、[b]：7 日間の平均値、[c]：投与 1 日目、[d]：投与 5 日目、/：該当なし

（１２）畜産動物（羊）

①　羊①

羊（品種及び性別不明、1 頭/群）にチアベンダゾールを 60、82 又は 100 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。

82 mg/kg 体重投与群のチアベンダゾールの血漿及び赤血球中の T_{max}はともに 4 時間で、C_{max}はそれぞれ 1.51 及び 1.54 μg/mL であった。投与 24 時間後の濃度はいずれも 0.01 μg/mL に低下した。

投与後の組織中残留値は表 8 に示されている。

投与量の 4%が尿及び糞中から回収された。（参照 18～20）

表 8　チアベンダゾールの組織中残留値（μg/g）

組織	投与量（mg/kg 体重）		
	60 （4 時間後測定）	82 （7 日後測定）	100 （7 日後測定）
肝臓	4.12	0.04	0.09
腎臓	0.68	0.03	0.03
筋肉	0.38	0.02	0.02
心臓脂肪	4.40	NA	0.04
大網脂肪	NA	NA	0.03

NA：測定されず

②　羊②

子羊（フィン-ドーセット交雑種、性別不明、6 頭）にチアベンダゾールを 44 mg/kg 体重で単回経口投与して、チアベンダゾール及び代謝物 B の血漿中濃度が測定された。

投与 36 時間後までの結果は表 9 に示されている。

チアベンダゾールの血漿中 T_{max}は投与 2～4 時間後であった。チアベンダゾールは投与 24 時間後まで存在が確認され、36 時間後では検出されなかった。代謝物 B の血漿中 T_{max}は投与 6 時間後であり、投与 12 時間後まで検出され、24 時間後では検出されなかった。（参照 18）

表 9　チアベンダゾール及び代謝物 B の血漿中濃度（μg/mL）

投与後時間	チアベンダゾール	B
2	2.01±0.87	0.13±0.04
4	2.16±0.88	0.16±0.05
6	1.66±0.77	0.18±0.07
8	1.38±0.70	0.16±0.04
12	0.27±0.23	0.13±0.08
24	0.02±0.01	ND
36	ND	ND

ND：検出されず（検出限界不明）

③　羊③＜参考資料[6]＞

羊（品種及び性別不明、22 頭）に放射標識（^{14}C 又は ^{35}S）又は非標識のチアベンダゾールを経口投与（50、100 又は 200 mg/kg 体重）して、動物体内運命試験が実施された。

50 mg/kg 体重投与群（8 頭）では、投与後 4 日間の排泄率は投与量の 89%で、尿中に 75%、糞中に 14%が排泄された。

50 mg/kg 体重投与群（1 頭）の組織中残留放射能は、投与 6 時間後に盲腸、小腸及び腎臓でそれぞれの最高値がみられ、34.4 μg/g、33.6 μg/g 及び 13.9 μg/g であった。投与 5 日後では値が低下し、24 日までに検出限界（0.06 μg/g）未満となった。100 mg/kg 体重投与群（2 頭）では、膀胱（平均値 0.26 μg/g）、脾臓（平均値 0.26 μg/g）、皮膚（0.38 及び 0.44 μg/g）及びすい臓（0.66 及び 0.08 μg/g）で各組織における最高値がみられた。

非標識チアベンダゾールを 100 又は 200 mg/kg 体重で経口投与した群（12 頭）では、投与 1 日後の組織中残留値は、筋肉 0.36～3.87 μg/g、肝臓 2.05～3.69 μg/g 及び腎臓 1.11～3.80 μg/g で、投与 7 及び 28 日後では検出限界（0.2 μg/g）未満であった。（参照 18）

④　羊④

子羊（品種及び性別不明、2 頭）に ^{14}C-チアベンダゾールを 50 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。

投与後 96 時間の排泄率は、尿中に 74～77%TAR、糞中に 14～16%TAR であった。（参照 18）

---

[6] 複数の試験がまとめてあり、試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

（１３）畜産動物（豚）＜参考資料[7]＞

豚（品種及び性別不明、11 頭）に放射標識（^{14}C、^{3}H 又は ^{35}S）又は非標識チアベンダゾールを混餌又はカプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

飼料中濃度 0.02%で 4 日間混餌投与した群（2 頭）では、投与期間中の血漿中チアベンダゾール濃度が 1.2～2.0 μg/mL で、投与 30 日後には検出されなった（検出限界：チアベンダゾール 0.02 μg/mL、代謝物(B+C+D) 0.05 μg/mL）。

11 頭中 2 頭の組織中に有意な放射能が認められ、単回経口投与群（1 頭）では、投与 10 日後の大腸で最高残留値（0.36 μg/g）が、4 日間混餌投与群（1 頭）では、最終投与 1 日後の肝臓で最高残留値（8.9 μg/g）がみられた。

非標識チアベンダゾールを飼料中濃度 0.1%で 17 日間混餌投与し、さらに飼料中濃度 0.02%で 4 週間混餌投与した群（8 頭）では、組織中チアベンダゾール濃度は、最終投与 30 日後の肝臓で 0.08 μg/g、腎臓では 0.40 μg/g であった。筋肉中では、残留は認められなかった。（参照 18）

（１４）畜産動物（鶏）

①　産卵鶏

産卵鶏（品種不明、一群雌 4 羽）に ^{14}C-チアベンダゾールを 3.19 mg/日で 10 日間カプセル経口投与し、最終投与 24 時間後に動物をと殺して、動物体内運命試験が実施された。

産卵鶏の各試料中の残留放射能濃度は表 10 に示されている。

96.6%TAR が回収され、回収放射能の 99.6%が排泄物中に存在した。組織及び卵中の総残留放射能は 0.4%TAR 以下であった。卵中の残留放射能濃度は投与 2 日目で定常状態（0.1 μg/g）となった。

排泄物中では代謝物 B（3.4 μg/g）及びその抱合体（4.4 μg/g）が検出された。組織及び卵中の代謝物のプロファイルは同様であり、いずれも腎臓で未変化のチアベンダゾール（最大 0.11 μg/g）、代謝物 B（最大 0.4 μg/g）及び H（最大 0.12 μg/g）が検出された。（参照 2）

[7] 複数の試験がまとめてあり、試験の詳細が不明であることから参考資料とした。

表 10　産卵鶏の各試料中の残留放射能濃度

試料	残留放射能濃度（μg/g）		
	平均値	最小値	最大値
排泄物[a]	26.1		
肝臓	1.5	1.39	1.6
腎臓	1.2	1.17	1.25
砂嚢	0.3	0.25	0.34
心臓	0.3	0.31	0.34
卵	0.1	0.13	0.18
胸筋	0.07	0.06	0.76
大腿筋	0.09	0.08	0.11
脂肪	0.02	0.013	0.022

/：該当なし、[a]：10 日間の平均値

２．植物体内運命試験

（１）小麦

小麦（品種不明）の第 2～3 分げつ期に、[phe-^{14}C]チアベンダゾールを 800 g ai/ha の用量で 1 回散布し、試料として散布 2 時間後に未成熟茎葉、7 日後に青刈り茎葉飼料、37 日後にヘイレージ、63 日後に穀粒及びわらを採取して、植物体内運命試験が実施された。

小麦試料における残留放射能分布は表 11 に示されている。

各試料における残留放射能の主要成分は未変化のチアベンダゾールであり、10%TRR を超えて認められた代謝物は H 及びその抱合体であった。穀粒中の残留放射能濃度は低く、チアベンダゾール及び代謝物は検出されなかった（0.05 mg/kg 未満）。（参照 2）

表 11　小麦試料における残留放射能分布

試料		未成熟茎葉	青刈り茎葉飼料	ヘイレージ	穀粒	わら
試料採取時期		散布 2 時間後	散布 7 日後	散布 37 日後	散布 63 日後	散布 63 日後
総残留放射能濃度	mg/kg	67.5	41.2	21.9	0.12	22.4
チアベンダゾール	%TRR	97.2	79.3	36.8	23.2	33.1
	mg/kg	65.6	32.7	8.07	<0.05	6.40
H（抱合体を含む）	%TRR	0	0	23.1	18.3	33.5
	mg/kg	<0.05	<0.05	5.06	<0.05	7.49
抽出残渣	%TRR	1.8	14.0	11.7	17.5	16.8
	mg/kg	1.21	5.77	2.57	<0.05	3.76

（２）だいず

だいず（品種不明）の開花後期及び登熟初期に、[phe-^{14}C]チアベンダゾールを 340 g ai/ha の用量で、散布間隔を 14 日として 2 回散布（合計 680 g ai/ha）

し、試料として第 1 回散布 2 時間後に未成熟茎葉、27 日後に青刈り茎葉飼料、78 日後に種子及びわらを採取して、植物体内運命試験が実施された。

だいず試料における残留放射能分布は表 12 に示されている。

各試料における残留放射能の主要成分は未変化のチアベンダゾールであり、10%TRR を超える代謝物は認められなかった。（参照 2）

表 12　だいず試料における残留放射能分布

試料		未成熟茎葉	青刈り茎葉飼料	わら	種子
試料採取時期		散布 2 時間後	散布 27 日後	散布 78 日後	散布 78 日後
総残留放射能濃度	mg/kg	14.3	25.5	10.2	0.88
チアベンダゾール	%TRR	93.3	60.6	43.6	42.9
	mg/kg	13.4	15.1	4.22	0.38
H（抱合体を含む）	%TRR	0	1.4	7.3	0
	mg/kg	<0.05	0.36	0.74	<0.05
抽出残渣	%TRR	5.4	3.8	11.2	0
	mg/kg	0.77	0.97	1.14	<0.05

（3）てんさい

てんさい（品種不明）の生長期に、[phe-^{14}C]チアベンダゾールを 400 g ai/ha の用量で、散布間隔を 14 日として 5 回散布（合計 2,020 g ai/ha）し、試料として第 1 回散布 2 時間後及び最終散布 2 時間後（第 1 回散布 56 日後）に未成熟植物（地上部及び根部）、第 1 回散布 90 日後（最終散布 35 日後）に成熟植物（地上部及び根部）を採取して、植物体内運命試験が実施された。

てんさい試料における残留放射能分布は表 13 に示されている。

各試料における残留放射能の主要成分は未変化のチアベンダゾールであり、10%TRR を超えて認められた代謝物は H 及びその抱合体であった。（参照 2）

表 13　てんさい試料における残留放射能分布

試料		未成熟植物	未成熟植物		成熟植物	
		地上部	地上部	根部	地上部	根部
試料採取時期		散布2時間後	散布 56 日後		散布 90 日後	
総残留放射能濃度	mg/kg	10.1	24.7	0.86	10.0	0.40
チアベンダゾール	%TRR	91.0	52.2	55.6	27.1	25.8
	mg/kg	9.22	12.9	0.48	2.43	0.10
H (抱合体を含む)	%TRR	0	11.5	6.8	14.1	10.8
	mg/kg	<0.05	2.84	0.06	1.41	<0.05
抽出残渣	%TRR	6.9	6.8	0.2	11.0	6.0
	mg/kg	0.70	1.68	<0.05	1.10	<0.05

（４）ばれいしょ種いも

ばれいしょ種いも（品種：King Edward）を、^{14}C-チアベンダゾールの 50、100、200 及び 500 mg/L の濃度で pH 2～9 に調製した水溶液に短時間浸漬し、処理 2、10、21、45、75 及び 120 日後に塊茎を採取して、植物体内運命試験が実施された。

チアベンダゾールの塊茎への吸収は全ての pH の水溶液において認められたが、塊茎への浸透は 2 週間で約 2 mm であり、12 週間後で少し進む程度であった。オートラジオグラフィー解析では、チアベンダゾールの大部分が塊茎の外皮に存在し、内部組織への移行はほとんどみられなかった。処理 120 日後のばれいしょ塊茎において検出された放射性成分は未変化のチアベンダゾール（80%TAR 以上）のみであり、代謝物は認められなかった。（参照 2）

（５）なし（収穫後処理）＜参考資料[8]＞

なし（品種不明）を非標識のチアベンダゾールで収穫後処理（処理量不明）した結果、チアベンダゾールの残留量の 90%以上が果皮に存在し、果実内へはほとんど浸透しなかった。（参照 2）

（６）オレンジ（収穫後処理）

オレンジ（品種：バレンシア）を、0.1%に調製した ^{14}C-チアベンダゾール水溶液で収穫後処理した後、10±1℃又は 21±1℃で 28 日間保存して、植物体内運命試験が実施された。

保存期間及び温度にかかわらず、放射能の大部分（最大 95%）が果皮に存在し、果肉への浸透はみられなかった。28 日間保存したオレンジにおける放射性成分の約 95%が未変化のチアベンダゾールであった。（参照 2）

[8] 試験条件の詳細が不明なため、参考資料とした。

（7）後作物

砂壌土に ^{14}C-チアベンダゾールを総処理量 2,150 g ai/ha で 1 回又は 2 週間間隔で 2 回散布処理し、最終処理 30、120 及び 320 日後に後作物として小麦、かぶ及びレタスを植え付けて、植物体内運命試験が実施された。

土壌（上層 15 cm）における残留放射能分布は表 14 に、後作物における残留放射能分布は表 15 に示されている。

土壌では 75.3～93.8%TRR が抽出され、その大部分（63.2～93.8%TRR）が未変化のチアベンダゾールであった。後作物における残留放射能の主要成分はチアベンダゾール並びに H 及びその糖抱合体であった。ほかにいくつかの試料で B が少量検出された。（参照 2）

表 14　土壌(上層 15 ㎝)における残留放射能分布

試料採取位置		最終処理 30 日後の植付け位置		最終処理 120 日後の植え付け位置		最終処理 320 日後の植え付け位置	
試料採取時期		最終処理 2 時間後	最終処理 137 日後	最終処理 2 時間後	最終処理 223 日後	最終処理 2 時間後	最終処理 398 日後
総残留放射能濃度	mg/kg	0.79	0.98	1.07	0.76	0.95	0.95
抽出放射能	%TRR	93.8	75.3	89.0	88.6	-	78.1
チアベンダゾール	%TRR	93.8	69.6	89.0	86.9	-	63.2

-：測定されず

表 15　後作物における残留放射能分布（mg/kg）

作物	試料	植付け日[a]	試料採取日[a]	総残留放射能濃度	チアベンダゾール	B	H[b]	抽出残渣
小麦	未成熟茎葉	30	56	0.56	0.13	0.05	0.07	0.11
		120	153	2.29	0.66	0.18	0.49	0.25
		320	357	1.23	0.58	<0.05	0.31	0.11
	未成熟わら	30	137	6.79	2.52	0.15	2.12	0.07
		120	223	2.61	0.89	<0.05	0.80	<0.05
		320	408	10.3	2.55	0.70	2.49	0.49
	穎	30	137	4.65	2.42	<0.05	0.57	<0.05
		120	223	1.13	0.64	<0.05	<0.05	0.08
		320	408	6.58	2.01	<0.05	1.87	0.14
	穀粒	30	137	0.09	0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		120	223	0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
		320	408	0.18	0.09	<0.05	<0.05	<0.05
かぶ	未成熟植物地上部	30	56	0.10	0.04	<0.05	<0.05	<0.05
		120	153	0.85	0.42	<0.05	0.22	<0.05
		320	357	0.34	0.05	<0.05	0.12	<0.05
	成熟植物地上部	30	95	0.63	0.22	<0.05	0.09	0.07
		120	180	0.77	0.32	<0.05	0.05	0.05
		320	398	1.05	0.11	0.05	0.43	0.06
	成熟植物根部	30	95	0.15	0.08	<0.05	<0.05	<0.05
		120	180	0.16	0.09	<0.05	<0.05	<0.05
		320	398	0.15	0.11	<0.05	<0.05	<0.05
レタス	未成熟植物	30	75	0.37	0.07	<0.05	0.05	0.05
		120	153	0.66	0.23	0.05	0.15	0.09
		320	357	1.56	0.29	0.10	0.81	0.16
	成熟植物	30	95	0.66	0.23	<0.05	0.03	0.12
		120	174	0.27	0.05	<0.05	0.09	<0.05
		320	372	0.51	0.08	<0.05	0.32	<0.05

[a]：最終処理後の日数、[b]：抱合体及び非抱合体の合計

３．土壌中運命試験

（１）好気的土壌中運命試験

砂壌土（採取地不明）に、^{14}C-チアベンダゾールを 1.05 mg/kg となるように処理し、25℃の暗所で 12 か月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。

^{14}C-チアベンダゾールは、処理直後で 89.1%TAR、1 か月後で 73.2%TAR、1 年後で 56.8%TAR と緩やかに減衰し、好気的土壌におけるチアベンダゾールの推定半減期は 668 日であった。同定された分解物は B（0.33%TAR 以下）及び H（2.2%TAR 以下）であった。12 か月後に $^{14}CO_2$は 5.6%TAR、非抽出放射能は 20.2%TAR に達した。（参照 2、11）

（２）好気的土壌及び嫌気的湛水土壌中運命試験

砂壌土（採取地不明）に[phe-^{14}C]チアベンダゾールを処理し、25℃の暗所で

30 日間好気的条件下でインキュベートした後、湛水して窒素流下で嫌気状態とし、25℃の暗所で 60 日間インキュベートして、好気的土壌及び嫌気的湛水土壌中運命試験が実施された。

好気的条件下におけるチアベンダゾールの推定半減期は 211 日であった。嫌気的条件下では、チアベンダゾールの推定半減期は 737 日超であり、安定であった。未変化のチアベンダゾールは処理直後で 88.3%TAR、30 日後で 74.0%TAR、90 日後（湛水 60 日後）で 78.0%TAR 認められた。主要分解物は H で、処理 1 日後に最大 13.7%TAR 検出されたが、処理 30 日後には 8.3%TAR、90 日後（湛水 60 日後）には 5.5%TAR であった。処理 90 日後における非抽出放射能及び揮発性物質はそれぞれ 6.2 及び 0.82%TAR であった。（参照 2、11）

（３）土壌表面光分解試験

砂壌土（採取地不明）に[phe-^{14}C]チアベンダゾールを 48.5 μg/g で処理し、11～41℃で 30 日間キセノンアークランプを照射して土壌表面光分解試験が実施された。

光分解物は検出されず、土壌抽出放射能の 91～99%TRR が未変化のチアベンダゾールであった。（参照 2、11）

（４）土壌吸脱着試験

4 種類の土壌［シルト質壌土、埴土、砂壌土及び砂土（採取地不明）］を用いて、土壌吸脱着試験が実施された。

Freundlich の吸着係数 K^{ads}は 2.76～270、有機炭素含有率により補正した吸着係数 $K^{ads}oc$ は 1,100～22,500、脱着係数 K^{des}は 8.15～220、有機炭素含有率により補正した脱着係数 $K^{des}oc$ は 1,340～18,300 であった。（参照 2、11）

（５）土壌溶脱試験

バッチ及び土壌カラムによる土壌溶脱試験において、浸透速度の遅速、浸透水量及びエージングの有無にかかわらず、チアベンダゾールの溶脱はみられなかった。（参照 2）

４．水中運命試験

（１）加水分解試験

pH 5、pH 7 及び pH 9 の各滅菌緩衝液に、[phe-^{14}C]チアベンダゾールを 10 mg/L となるように加えた後、暗条件下、25℃で 30 日間インキュベートして加水分解試験が実施された。

いずれの緩衝液中でもチアベンダゾールは安定であり、推定半減期は 200 日以上と算出された。（参照 11）

（２）水中光分解試験

pH 5 の酢酸緩衝液中に、[phe-^{14}C]チアベンダゾールを 10 mg/L となるように加えた後、22.5～23.2℃で 96 時間キセノンアークランプを照射して、水中光分解試験が実施された。

^{14}C-チアベンダゾールは水中で速やかに光分解を受け、照射 96 時間後で 10.4%TAR まで減衰した。推定半減期は約 29 時間であった。照射 96 時間後において、分解物として J が 10.2%TAR、H が 6.49%TAR、K 及び少なくとも 1 種の未同定代謝物が合計 9.98%TAR 認められた。（参照 2、11）

５．土壌残留試験

米国土壌［砂壌土（2 か所）及び壌質砂土］を用いて、チアベンダゾールを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施された。推定半減期は表 16 に示されている。（参照 11）

表 16　土壌残留試験成績

ほ場の状態		処理濃度[a]	土壌	推定半減期（日）
				チアベンダゾール
裸地		約 1,080 g ai/ha	砂壌土（2 か所）	1,090～1,440
		約 1,210 g ai/ha	壌質砂土	
植生有	だいず	約 1,080 g ai/ha	砂壌土（2 か所）	833～1,100
	小麦	約 1,210 g ai/ha	壌質砂土	

[a]：フロアブル剤使用

６．作物等残留試験

（１）作物残留試験

りんご、バナナ等を用いてチアベンダゾール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。

チアベンダゾールの最大残留値は、収穫前処理では植付前処理のチコリ（根部）の 55 mg/kg、収穫後処理ではばれいしょの 12 mg/kg であった。

また、収穫後処理によるかんきつ類及び収穫前処理による小麦の穀粒で代謝物 H は検出されなかった。（参照 2）

（２）家畜残留試験

①　乳牛①

泌乳牛（品種不明、一群雌 3 頭）に、チアベンダゾールを飼料中濃度 0、25、75 及び 250 mg/kg 相当量を 28 日間カプセル経口投与し、チアベンダゾール及び代謝物 B を分析対象化合物とした家畜残留試験が実施された。

チアベンダゾール及び代謝物 B の乳汁並びに組織及び臓器中残留値はそれぞれ表 17 及び表 18 に示されている。チアベンダゾールの最大残留値は、乳汁中では 0.018 μg/g、組織及び臓器中では肝臓の 0.080 μg/g であった。代謝物 B の最大残留値は、乳汁中では 0.134 μg/g、組織及び臓器中では腎臓の 0.55 μg/g であった。（参照 2）

表 17　チアベンダゾール及び代謝物 B の乳汁中残留値（μg/g）

試料採取日		25 mg/kg		75 mg/kg		250 mg/kg	
		チアベンダゾール	B	チアベンダゾール	B	チアベンダゾール	B
投与前日		0.013	0.003	0.012	0.004	0.013	0.004
投与期間	試験 1 日	0.014	0.009	0.014	0.059	0.014	0.072
	試験 2 日	0.014	0.012	0.014	0.081	0.017	0.110
	試験 4 日	0.015	0.013	0.014	0.091	0.015	0.110
	試験 7 日	0.014	0.013	0.015	0.083	0.014	0.115
	試験 14 日	0.014	0.013	0.015	0.073	0.016	0.111
	試験 21 日	0.013	0.012	0.015	0.091	0.017	0.127
	試験 28 日	0.013	0.013	0.014	0.108	0.016	0.134
投与中止後	試験 29 日	0.016	0.004	0.013	0.008	0.015	0.067
	試験 35 日	0.014	0.003	0.013	0.004	0.012	0.004
	試験 42 日	0.010	0.002	0.014	0.006	0.014	0.004
	試験 49 日	0.015	0.004	0.014	0.005	0.018	0.002
	試験 56 日	0.013	0.004	0.014	0.004	0.018	0.002

表 18　チアベンダゾール及び代謝物 B の組織及び臓器中残留値（μg/g）

試料	採取日	25 mg/kg		75 mg/kg		250 mg/kg	
		チアベンダゾール	B	チアベンダゾール	B	チアベンダゾール	B
脂肪	試験 29 日	0.016 0.018	0.004 0.002	0.013 0.017	0.009 0.012	0.014 0.015	0.007 0.010
	試験 57 日	0.016	0.003	0.006	0.002	0.017	0.002
腎臓	試験 29 日	0.012	0.038 0.049	0.016 0.017	0.079 0.42	0.024 0.030	0.33 0.55
	試験 57 日	0.020	0.010	0.020	0.008	0.022	0.014
肝臓	試験 29 日	0.022	0.026 0.028	0.036 0.060	0.041 0.130	0.056 0.080	0.12 0.16
	試験 57 日	0.018	0.016	0.018	0.015	0.020	0.017
筋肉	試験 29 日	0.012 0.014	0.002 0.003	0.013 0.014	0.004 0.006	0.015 0.017	0.004 0.005
	試験 57 日	0.014	<0.01	0.012	0.002	0.014	0.002

② 牛②<参考資料[9]>

牛（品種及び性別不明、3 頭）にチアベンダゾールを 50 mg/kg 体重でドレンチにより経口投与し、チアベンダゾールを分析対象とした家畜残留試験が実施された。

組織中残留値は、投与 1 日後に低値、3 日後には痕跡程度～検出限界（0.2 μg/g）未満、3 日後以降では検出限界未満であった。（参照 18）

③ 牛③

牛（品種及び性別不明、一群 4 頭）にチアベンダゾールを 75 mg/kg 体重を経口投与して、チアベンダゾール及び代謝物 B を分析対象化合物とした家畜残留試験が実施された。

チアベンダゾール及び代謝物 B の合計の平均組織中残留値は表 19 に示されている。最大残留値は、初回採取時点における腎臓（1.357 μg/g）でみられた。（参照 19、20）

表 19　チアベンダゾール及び代謝物 B の合計の平均組織中残留値（μg/g）

組織	投与後日数		
	1	2	6
肝臓	0.472	0.215	0.063
腎臓	0.638	0.097	≦0.050
筋肉	0.079	0.050	≦0.028
脂肪	0.089	≦0.050	≦0.050

④ 羊

羊（品種及び性別不明、一群 1 頭）にチアベンダゾールを 44 mg/kg 体重で単回経口投与し、チアベンダゾール及び代謝物 B を分析対象化合物とした家畜残留試験が実施された。

肝臓及び筋肉中の残留値は表 20 に示されている。（参照 18～20）

表 20　チアベンダゾール及び代謝物 B の肝臓及び筋肉中残留値（μg/g）

組織	分析対象項目	投与後日数			
		1	2	3	4
肝臓	チアベンダゾール	2.24	0.31	0.80	ND
	B	2.44	ND	ND	ND
	合計*	4.68	0.33	0.83	ND
筋肉	チアベンダゾール	0.34	ND	ND	ND
	B	0.24	ND	ND	ND
	合計	0.58	ND	ND	ND

*：チアベンダゾール及び代謝物 B の合計値、ND：検出されず（検出限界 0.05 μg/g）

[9] 試験の詳細が不明なため、参考資料とした。

⑤ 豚①

豚（交雑種、性別不明、一群 4 頭）に、チアベンダゾールを 100 mg/kg 体重でドレンチにより単回経口投与し、チアベンダゾール及び代謝物を分析対象化合物とした家畜残留試験が実施された。

投与 7 及び 28 日後の残留値はともに検出限界（0.05 μg/g（チアベンダゾール＋代謝物））未満であった。（参照 18）

⑥ 豚②

豚（品種及び性別不明、3 頭）に、チアベンダゾールを飼料中濃度 1,000 mg/kg で 2 週間混餌投与し、チアベンダゾール及び代謝物（C 及び D）を分析対象化合物とした家畜残留試験が実施された。

チアベンダゾール及び代謝物の組織中残留値は表 21 に示されている。（参照 18）

表 21　チアベンダゾール及び代謝物*の組織中残留値（μg/g）

組織	分析対象項目	最終投与後日数		
		0	2	7
肝臓	チアベンダゾール	3.9	0.12	0.05
	代謝物	1.8	0	0
	合計**	5.7	0.12	0.05
腎臓	チアベンダゾール	2.7	0.19	0
	代謝物	5.3	0	0
	合計	8.0	0.19	0
筋肉	チアベンダゾール	2.1	0	0
	代謝物	0.16	0	0
	合計	2.3	0	0
脂肪	チアベンダゾール	3.5	0.17	0.02
	代謝物	0.22	0	0
	合計	3.7	0.17	0.02

*：代謝物 C 及び D の合計値、**：チアベンダゾール、代謝物 C 及び D の合計値

⑦ 豚、肉用鶏及び産卵鶏

豚：LW（一群去勢雄 3 頭）、肉用鶏：アーバーエーカー（一群初生雌雛 6 羽）及び産卵鶏：ジュリア（一群 6 羽）に、チアベンダゾールを飼料中濃度 0、1.0、5.0、20.0 及び 50.0 mg/kg で、豚及び産卵鶏には 4 週間、肉用鶏には 8 週間混餌投与して、チアベンダゾールを分析対象化合物とした家畜残留試験が実施された。

チアベンダゾールの可食部における平均残留値は表 22 に示されている。

50.0 mg/kg 投与群において、豚の肝臓で 3 標本中 1 標本に 0.01 μg/g、卵黄で 3 標本全てに 0.02～0.03 μg/g のチアベンダゾールが検出されたほかは、いず

れの試料中にもチアベンダゾールは検出されなかった。（参照 15）

表 22　可食部におけるチアベンダゾールの平均残留値（μg/g）

飼料中濃度	豚			肉用鶏			産卵鶏
(mg/kg)	肝臓	筋肉	脂肪	肝臓	筋肉	脂肪	卵黄
0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
1.0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
5.0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
20.0	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
50.0	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.03

注）検出限界：0.01 μg/g

⑧　鶏

鶏（一群雌雄各 25 羽）に、チアベンダゾールを飼料中濃度 0、2、20、200 及び 2,000 mg/kg で 7 週間混餌投与し、最終投与 4 時間後にと殺して、チアベンダゾール及び代謝物 B を分析対象化合物とした家畜残留試験が実施された。

チアベンダゾール及び代謝物 B の組織及び臓器並びに卵中残留値は表 23 に示されている。

チアベンダゾールの最大残留値は、組織及び臓器中では肝臓の 0.60 μg/g、卵中では卵黄の 0.67 μg/g であった。代謝物 B の最大残留値は、組織及び臓器中では腎臓の 5.7 μg/g、卵中では卵黄の 1.9 μg/g であった。（参照 2）

表 23　チアベンダゾール及び代謝物 B の組織及び臓器並びに卵中残留値（μg/g）

試料	0 mg/kg		2 mg/kg		20 mg/kg		200 mg/kg		2,000 mg/kg	
	チアベンダゾール	B	チアベンダゾール	B	チアベンダゾール	B	チアベンダゾール	B	チアベンダゾール	B
脂肪/皮膚	0.009 0.013	0.009 0.013	0.010 0.012	0.009 0.013	0.010 0.015	0.010 0.013	0.024 0.060	0.029 0.055	0.16 0.41	0.20 0.63
腎臓	0.01 0.026	0.013 0.02	0.018 0.040	0.022 0.041	0.018 0.029	0.050 0.093	0.038 0.057	0.24 0.79	0.19 0.54	1.5 5.7
肝臓	0.005 0.008	0.012 0.019	0.006 0.012	0.014 0.029	0.010 0.014	0.046 0.067	0.027 0.051	0.16 0.58	0.29 0.60	1.8 5.2
筋肉	0.007 0.008	0.005 0.007	0.007 0.009	0.006 0.008	0.009 0.013	0.008 0.010	0.019 0.035	0.016 0.036	0.081 0.26	0.17 0.64
卵黄					0.007 0.020	0.016 0.031	0.038 0.063	0.39 1.3	0.53 0.67	1.2 1.9
卵白					0.003 0.011	0.004 0.012	0.017 0.027	0.032 0.048	0.18 0.21	0.24 0.36

/：分析せず。

⑨　牛乳汁①

ホルスタイン種泌乳牛（雌 3 頭）に、チアベンダゾールを飼料中濃度 5.0 mg/kg で 4 週間混餌投与して乳汁移行試験が実施された。投与終了後 7 日間の休薬期間が設けられた。

投与期間及び休薬期間を通じて、いずれの時点においてもチアベンダゾールは乳汁中には検出されなかった（検出限界 0.01 μg/g 未満）。（参照 16）

⑩ 牛乳汁②

泌乳牛（品種不明、雌 8 頭）のうち 6 頭に、チアベンダゾールを 3、5 又は 10 g/100 lbs 体重[10]でドレンチにより経口投与し、残りの 2 頭に 5 g/100 lbs 体重でボーラスにより投与して、チアベンダゾール及び代謝物（B、C 及び D）を分析対象化合物とした乳汁移行試験が実施された。

チアベンダゾール及び代謝物の乳汁中残留値は表 24 に示されている。（参照 18）

表 24　チアベンダゾール及び代謝物の乳汁中残留値（μg/mL）

試料採取時間	投与量（g/100 lbs 体重）及び投与法							
	3（ドレンチ、66.6 mg/kg 体重相当）		5（ドレンチ、111 mg/kg 体重相当）		10（ドレンチ、222 mg/kg 体重相当）		5（ボーラス、111 mg/kg 体重相当）	
	チアベンダゾール	代謝物*	チアベンダゾール	代謝物	チアベンダゾール	代謝物	チアベンダゾール	代謝物
0～12	0.06	2.39	0.03	3.59	0.22	4.14	0.16	3.27
12～24	LOQ	1.10	0.03	2.08	0.05	3.82	LOQ	2.15
24～36	LOQ	0.26	LOQ	0.79	LOQ	0.83	LOQ	0.53
36～48	LOQ	0.07	LOQ	0.15	LOQ	0.29	LOQ	0.17
48～60	LOQ	LOQ	LOQ	0.05	LOQ	0.09	LOQ	LOQ
60～72	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ	LOQ

*：代謝物 B、C 及び D の合計値、LOQ：検出されず（定量限界：0.05 μg/mL）

⑪ 牛乳汁③

ホルスタイン種泌乳牛（雌 7 頭）にチアベンダゾール（17.6%懸濁液。チアベンダゾール 66 mg/kg 体重相当量）をドレンチにより経口投与して、乳汁移行試験を実施した。

チアベンダゾール及び代謝物の乳汁中残留値は表 25 に示されている。（参照 18）

表 25　チアベンダゾール及び代謝物 B の乳汁中残留値（μg/mL）

投与後時間	チアベンダゾール	B	合計
8	<0.1	0.93	0.97
24	<0.1	1.05	1.07
32	<0.1	<0.1	<0.1
48	<0.1	<0.1	<0.1

検出限界：0.1 μg/mL

[10] それぞれ 66.6、111 又は 222 mg/kg 体重に相当。1 pound (lb) = 0.453 kg として算出した。

⑫ 牛乳汁④

泌乳牛（品種不明、雌 10 頭）にチアベンダゾールを 66 mg/kg 体重で経口投与して、チアベンダゾール及び代謝物 B を分析対象化合物とした乳汁移行試験が実施された。

チアベンダゾール及び代謝物 B の合計の乳汁中残留値は表 26 に示されている。（参照 19、20）

表 26　チアベンダゾール及び代謝物 B の合計の乳汁中残留値（μg/g）

投与後時間	合計残留値（μg/g）	投与後時間	合計残留値（μg/g）
0	0.015	48	0.364
12	5.175	60	0.304
24	3.320	72	0.117
36	1.089	84	0.045

⑬ 牛乳汁⑤

ホルスタイン種泌乳牛（雌 2 頭）に、チアベンダゾールを 66 mg/kg 体重で経口投与して、投与 144 時間後までの全乳及び、水相（ホエー）/脂肪相（カード）分離後の水相中のチアベンダゾールの残留が検討された。チアベンダゾール及び代謝物 B はともに、いずれの試料から検出されなかった（検出限界 0.2 μg/mL）。（参照 18）

７．一般薬理試験

一般薬理試験については、参照した資料に記載がなかった。

８．急性毒性試験

チアベンダゾール（原体）を用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 27 に示されている。（参照 5、7）

表 27　急性毒性試験概要（原体）

投与経路	動物種	LD_{50}（mg/kg 体重）	
		雄	雌
経口	ラット	3,300	
	ラット（雌雄）	3,330~3,600	
	ラット（雌雄）	4,700~5,100	
	マウス		3,800
	マウス（雌雄）	2,400~3,810	
	ウサギ（性別不明）	3,800	
	ウサギ（雌雄）	3,850	
経皮	ウサギ（雌雄）	>2,000	
腹腔内	ラット（雌雄）	1,850	
	マウス（雌雄）	430	
静脈内	ラット（雌雄）	130	
	マウス（雌雄）	150	
吸入	ラット（雌雄）	LC_{50}（mg/L）	
		>0.397	

注）参照した資料に観察された症状の記載がなかった。/：該当なし

９．眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激性試験の結果、投与 15 分後に軽度の結膜充血がみられたが、投与 24 時間後には回復した。ウサギ（系統不明）を用いた皮膚刺激性試験では刺激性は認められなかった。モルモット（系統不明）を用いた皮膚感作性試験では陰性であった。（参照 5）

１０．亜急性毒性試験

（１）13 週間亜急性毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 20 匹）を用いた強制経口（原体：0、25、100 及び 400 mg/kg 体重/日）投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 28 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 5、10）

表 28　13 週間亜急性毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重/日	・摂餌量減少 ・尿中 Bil、ウロビリノーゲン及び亜硝酸塩増加 [a] ・肝絶対重量増加 ・甲状腺絶対重量増加 ・腎尿細管変性 [a] ・腺胃細胞質希薄化及び壊死 [a]	・尿中 Bil、ウロビリノーゲン及び亜硝酸塩増加 [a] ・甲状腺絶対重量増加 ・腎尿細管変性 [a] ・腺胃細胞質希薄化及び壊死 [a]
100 mg/kg 体重/日 以上	・体重増加抑制 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 [a] ・Chol 増加 [a] ・肝、甲状腺及び腎比重量 [11]増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞細胞過形成 ・脾臓うっ血及び色素沈着 [a] ・腎臓結石、腎移行上皮過形成 [a] ・前胃粘膜アカントーシス及び変性 [a]	・体重増加抑制 ・RBC、Hb 及び Ht 減少 [a] ・Chol 増加 [a] ・肝絶対及び比重量増加 ・甲状腺比重量増加 ・腎比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞細胞過形成 ・脾臓うっ血及び色素沈着 [a] ・腎臓結石、腎移行上皮過形成 [a] ・前胃粘膜アカントーシス及び変性 [a]
25 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：雌雄いずれの所見であるのか不明なため両方に記載した。

（2）13 週間亜急性毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、10、40、160 及び 320 mg/kg 体重/日：平均検体摂取量は表 29 参照）投与による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。

表 29　13 週間亜急性毒性試験（ラット）②の平均検体摂取量

投与群（mg/kg 体重/日）		10	40	160	320
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	9.4	37	149	302
	雌	9.4	38	152	302

各投与群で認められた毒性所見は表 30 に示されている。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日（雌雄：9.4 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 5、10）

[11] 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 30　13 週間亜急性毒性試験（ラット）②で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
320 mg/kg 体重/日		・骨格筋萎縮を伴う胸腺萎縮
160 mg/kg 体重/日 以上	・脱毛 a ・肝比重量増加 ・甲状腺比重量増加 ・Chol 増加 a ・Glu 減少 a ・RBC、Hb 及び Ht 減少 a ・異常赤血球増加 a ・脾臓色素沈着 a	・脱毛 a ・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・肝絶対重量増加 ・甲状腺絶対及び比重量増加 ・Chol 増加 a ・Glu 減少 a ・RBC、Hb 及び Ht 減少 a ・異常赤血球増加 a ・脾臓色素沈着 a
40 mg/kg 体重/日 以上	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・骨髄造血亢進 a	・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・骨髄造血亢進 a
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

a：雌雄いずれの所見であるのか不明なため両方に記載した。

（3）14 週間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、35、75 及び 150 mg/kg 体重/日）投与による 14 週間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

本試験において、75 mg/kg 体重/日以上投与群で嘔吐等が認められたので、無毒性量は 35 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 5）

表 31　14 週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見 a

投与群	雄/雌
150 mg/kg 体重/日	・流涎 ・RBC、Hb 及び Ht 減少
75 mg/kg 体重/日以上	・嘔吐 ・胆嚢細胞質空胞化
35 mg/kg 体重/日	毒性所見なし

a：雌雄いずれの所見であるのか不明なため、まとめて記載した。

（4）3 週間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌雄各 5 匹）を用いた経皮（原体：0、50、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日）投与による 3 週間亜急性経皮毒性試験が実施された。

本試験において、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ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 1,000 mg/kg 体重/日であると考えら

れた。（参照 5）

１１．慢性毒性試験及び発がん性試験

（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、10、40 及び 160 mg/kg 体重/日）投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 32 に示されている。

全投与群の動物の胆嚢に、細胞質空胞化、粘膜退色及び絨毛への胆汁付着が認められたが、JECFA（1997 年）は対照群にも観察された変化であることから、イヌにおける胆嚢の所見の毒性学的意義は不明であるとし、毒性とは判断していない。食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会はこの判断を支持した。

本試験において、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝絶対及び比重量増加等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 6、10）

表 32　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
160 mg/kg 体重/日	・嘔吐 [a] ・RBC、Hb 及び Ht 減少 [a] ・APTT、PLT 及び有核赤血球増加 [a] ・甲状腺絶対 [§]及び比重量増加 [a] ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・骨髄造血亢進 [a]	・嘔吐 [a] ・RBC、Hb 及び Ht 減少 [a] ・APTT、PLT 及び有核赤血球増加 [a] ・甲状腺絶対 [§]及び比重量増加 [a] ・甲状腺ろ胞腫大 ・甲状腺ろ胞細胞肥大 ・骨髄造血亢進 [a]
40 mg/kg 体重/日以上	・肝絶対及び比重量増加 ・胆管空胞化 ・膀胱上皮細胞質内封入体 ・脾臓ヘモジデリン沈着及び髄外造血	・肝絶対及び比重量増加 ・胆管空胞化 ・腎遠位尿細管空胞化 ・膀胱上皮細胞質内封入体 ・脾臓ヘモジデリン沈着及び髄外造血
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

[a]：雌雄いずれの所見であるのか不明なため、両方に記載した。
[§]：統計学的有意差はないが毒性影響と判断した。

（２）2 年間慢性毒性試験（イヌ）①

ビーグル犬（一群雌雄各 2 匹）を用いた経口（原体：0、20、100 及び 200 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

200 mg/kg 体重投与群で体重増加抑制並びに RBC、Hb 及び Ht 減少が、100 mg/kg 体重以上投与群で脾臓、肝臓、リンパ節及び骨髄におけるヘモジデリン沈着が認められたので、無毒性量は 20 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 5）

（3）2 年間慢性毒性試験（イヌ）②＜参考資料[12]＞

ビーグル犬（一群雌雄各 3 匹）を用いたカプセル経口（原体：0、20、50 及び 125 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間慢性毒性試験が実施された。

125 mg/kg 体重/日投与群で死亡が 2 例みられ、そのうち 1 例には顕著な肝硬変等が認められた。また同群のと殺動物 1 例に寄生虫による肺動脈炎が認められた。50 mg/kg 体重/日投与群では全例が生存し、雄に僅かな成長抑制、3 例に肝臓の Glu 枯渇、1 例に胆嚢粘膜への胆汁の付着がみられた。20 mg/kg 体重/日投与群では 5 例が生存し、3 例に軽微な肝臓の Glu 減少がみられた。全投与群で腎臓に軽度の慢性炎症性変化が認められた。（参照 5）

（4）180 日間慢性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた強制経口（原体：0、12.5、25、50、100、200 及び 400 mg/kg 体重/日）投与による 180 日間慢性毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 33 に示されている。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝腫大等が認められたので、無毒性量は雄で 50 mg/kg 体重/日、雌で 25 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 5）

表 33　180 日間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
400 mg/kg 体重/日	・RBC 成分減少 [a] ・好中球増加 [a] ・リンパ球減少 [a] ・多尿 ・飲水量増加 ・胸腺退縮	・体重増加抑制 ・RBC 成分減少 [a] ・好中球増加 [a] ・リンパ球減少 [a] ・多尿 ・飲水量増加 ・腎重量増加 [b]
200 mg/kg 体重/日 以上	・体重増加抑制 ・腎重量増加 [b] ・甲状腺コロイド分泌枯渇 [a]	・胸腺退縮 ・甲状腺コロイド分泌枯渇 [a]
100 mg/kg 体重/日 以上	・肝腫大 ・胸腺ヘモジデリン沈着 [a]	・胸腺ヘモジデリン沈着 [a]
50 mg/kg 体重/日 以上	50 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・肝腫大
25 mg/kg 体重/日 以下		毒性所見なし

[a]：雌雄いずれの所見であるのか不明なため、両方に記載した。
[b]：絶対重量又は比重量のいずれか不明。

[12] 詳細不明のため参考資料とした。

（５）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①

ラット（系統不明、一群雌雄各 35 匹）を用いた混餌（原体：0、10、40 及び 160 mg/kg 体重/日）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。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

160 mg/kg 体重/日投与群では、体重増加抑制及び摂餌量減少並びに Hb 及び Ht 減少が認められ、40 mg/kg 体重/日投与群では、雄で僅かな体重増加抑制が認められた。本試験における無毒性量は雄で 10 mg/kg 体重/日、雌で 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照 5）

（６）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30 及び 90 mg/kg 体重/日）投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見（非腫瘍性病変）は表 34 に、甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度は表 35 に示されている。

検体投与に関連した腫瘍性病変として、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 90 mg/kg 体重/日投与群の雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 90 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 10 mg/kg 体重/日、雌で 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 6、10）

（甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生機序に関しては［14.（1）］を参照。）

表 34　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
90 mg/kg 体重/日	・摂餌量減少 ・T.Chol 増加 ・肝比重量増加 ・甲状腺び漫性ろ胞細胞肥大	・体重増加抑制及び摂餌量減少 ・T.Chol 増加 ・甲状腺比重量増加 ・甲状腺び漫性ろ胞細胞肥大 ・甲状腺限局性ろ胞細胞過形成 ・腎盂移行上皮過形成
30 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎盂移行上皮過形成	30 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし
10 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	

表 35　甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌			
投与群 (mg/kg 体重/日)	0	10	30	90	0	10	30	90
甲状腺ろ胞細胞腺腫	0/97##	1/46	5/47**	5/46**	3/82#	0/36	1/43	5/44*
甲状腺ろ胞細胞癌	1/97	0/46	0/47	1/46	1/38	0/16	0/22	0/24
腺腫＋癌※	1/97##	1/46	5/47*	6/46**	4/82#	0/36	1/43	5/44

注）雄：Exact trend test and Fisher's exact test、雌：Peto's prevalence test
#：p<0.05、##：p<0.01（trend）、*：p<0.05、**：p<0.01（pair-wise comparison）
※：腺腫、癌のいずれかを有する個体数

（7）2 年間発がん性試験（ラット）

Fischer ラット（一群雌雄各 30 匹）を用いた混餌（原体：0、500、1,000、2,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 36　2 年間発がん性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		500	1,000	2,000	4,000
平均検体摂取量 （mg/kg 体重/日）	雄	21	43	90	207
	雌	26	53	112	237

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

4,000 ppm 投与群の雄で包皮腺腺腫の発生頻度の有意な増加が認められた。

本試験において、1,000 ppm 以上投与群で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は 500 ppm（雄：21 mg/kg 体重/日、雌：26 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 5）

表 37　2 年間発がん性試験（ラット）で認められた毒性所見[a]

投与群	雄/雌
4,000 ppm	・摂餌量減少
2,000 ppm 以上	・腎乳頭及び腎盂の上皮過形成
1,000 ppm 以上	・体重増加抑制 ・肝小肉芽腫 ・肺泡沫細胞集簇
500 ppm	毒性所見なし

[a]：雌雄いずれの所見であるか不明であったため、まとめて記載した。

（８）2 年間発がん性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（原体：雄；0、220/60[13]、660 及び 2,000 ppm、雌；0、660/60[13]、2,000 及び 5,330 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

表 38　2 年間発がん性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群（ppm）		220/60	660/60	660	2,000	5,330
平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	5.6~8.3		63~121	184~372	
	雌		5.7~9.9		209~368	534~1,010

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

検体投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

660 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群の雌で死亡率が増加した。2,000 ppm 投与群の雌雄及び 5,330 ppm 投与群の雌の主な死因は心房血栓症であったが、660 ppm 投与群の雄の死因は明らかではなかった。

本試験において、660 ppm 以上投与群の雄及び 2,000 ppm 以上投与群の雌でで体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄で 220/60 ppm（5.6～8.3 mg/kg 体重/日）、雌で 660/60 ppm（5.7～9.9 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 5）

表 39　2 年間発がん性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
5,330 ppm		
2,000 ppm 以上	・肝重量§増加 ・心房血栓症	・死亡率増加 ・体重増加抑制 ・肝重量§増加 ・腎重量§減少 ・心房血栓症
660 ppm 以上	・体重増加抑制 ・死亡率増加 ・腎重量§減少	
660/60 ppm		毒性所見なし
220/60 ppm	毒性所見なし	

§：絶対重量又は比重量のいずれか不明、/：該当なし。

１２．生殖発生毒性試験

（１）2 世代繁殖試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 33 匹）を用いた混餌（原体：0、10、30 及び 90 mg/kg 体重/日）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

親動物では 30 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 90 mg/kg 体重/日投与群の

[13] 投与第 7 週から投与量を 60 ppm に引き下げた。

雌で体重増加抑制及び摂餌量減少が、児動物では 90 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められた。これらの影響は両世代に一貫して認められた。

本試験における無毒性量は、親動物の雄で 10 mg/kg 体重/日、雌で 30 mg/kg 体重/日、児動物で 30 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 4、6）

（２）3 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料[14]＞

FDRL アルビノラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた経口（原体：0、20、40 及び 80 mg/kg 体重/日）投与による 3 世代繁殖試験が実施された。

本試験において、P 及び F_2世代の全投与群の雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少が、F_1及び F_2世代の 80 mg/kg 体重/日投群の雌で最終体重の僅かな低値及び摂餌量の減少が認められた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 5）

（３）5 世代繁殖試験（マウス）＜参考資料[15]＞

マウス（系統不明、一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、200、1,000 及び 5,000 ppm：平均検体摂取量不明）投与による 5 世代繁殖試験が実施された。

親動物では 5,000 ppm 投与群で出産児数の減少が認められ、児動物では 1,000 ppm 以上投与群で離乳児の低体重が認められた。（参照 5）

（４）発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 25 匹）の妊娠 6～17 日に強制経口（原体：0、10、40 及び 80 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

母動物では、40 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少、80 mg/kg 体重/日投与群で眼瞼下垂及び投与液の吐き戻しが認められ、胎児では、40 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められた。

本試験における無毒性量は、母動物及び胎児とも 10 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 4、5）

（５）発生毒性試験（マウス）

ICR マウス（一群雌 25 匹）の妊娠 6～15 日に強制経口（原体：0、25、100 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：オリーブ油）投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制及び

14 供試動物数が少ないため、参考資料とした。
15 試験の詳細不明であるため、参考資料とした。

摂餌量減少が、胎児で低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 25 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 4、6）

（６）発生毒性試験（ウサギ）①

NZW ウサギ（一群雌 10～32 匹）の妊娠 8～16 日に経口（原体：0、100、200、400 及び 800 mg/kg 体重/日、溶媒：1%CMC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 200 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、胎児では 200 mg/kg 体重/日以上投与群で胚吸収率増加、400 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 100 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 5）

（７）発生毒性試験（ウサギ）②

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 6～18 日に経口（原体：0、24、120 及び 600 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、母動物では 120 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少、600 mg/kg 体重/日投与群で死亡（1 例）及び流産（4 例）が、胎児では 120 mg/kg 体重/日以上投与群で胚吸収率増加、水頭が 120 mg/kg 体重/日投与群で 1 例、600 mg/kg 体重/日投与群で 2 例（2 腹）認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 24 mg/kg 体重/日であると考えられた。（参照 4、5）

（８）発生毒性試験（ウサギ）③

NZW ウサギ（一群雌 18 匹）の妊娠 6～18 日に経口（原体：0、50、150 及び 600 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%MC 水溶液）投与して発生毒性試験が実施された。

本試験において、600 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少が、胎児で胚吸収率増加、低体重、内臓変異（肺の分葉異常）及び骨格変異（中手骨の不完全骨化）の増加が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児とも 150 mg/kg 体重/日であると考えられた。本試験では、いずれの投与群の胎児にも、検体投与に関連した水頭の発生は認められなかった。（参照 4、5）

１３．遺伝毒性試験

チアベンダゾール（原体）の細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、ラット肝細胞を用いた DNA 損傷試験、糸状菌、出芽酵母、6 倍体小麦、チャ

イニーズハムスター胚線維芽細胞、チャイニーズハムスターLUC2 細胞及びヒト線維芽細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、チャイニーズハムスターDon 及びLUC2 細胞を用いた細胞分裂異常試験、チャイニーズハムスターCHO 細胞を用いた有糸分裂後期－終期における染色体異常試験、牛を用いたチューブリン重合阻害試験、ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 小核試験、マウスを用いた宿主経由試験、マウス及びラットを用いた *in vivo* 染色体異常試験並びにマウスを用いた姉妹染色分体交換（SCE）試験、小核試験及び優性致死試験が実施された。

結果は表 40 に示されている。

細菌を用いた復帰突然変異試験では、一試験の *S. typhimurium* TA98 株でのみ代謝活性化系存在下で陽性結果が得られたが、その他の試験では陰性であった。糸状菌、出芽酵母、6 倍体小麦及びチャイニーズハムスターの細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、細胞分裂異常試験、牛のチューブリン重合阻害試験、ヒトリンパ球を用いた mitotic index 試験、一部のマウスを用いた *in vivo* 染色体異常試験並びに小核試験では陽性結果が得られ、チアベンダゾールは染色体異数性誘発性であることが示されたが、その他の試験では陰性の結果が得られている。

チアベンダゾールによる甲状腺ろ胞細胞腺腫及び包皮腺腺腫の発生機序に遺伝毒性の関与は考えにくいこと、また仮に遺伝毒性機序が関連するとしても、その機序はチューブリンの重合阻害に基づく染色体の数的異常によるものであり閾値が設定できることから、実際の暴露レベルでは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 5、6、9、10）

表 40　遺伝毒性試験概要（原体）

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
in vitro	DNA 修復試験	*Bacillus subtilis* (H17、M45 株)	2~1,000 μg/ﾃﾞｨｽｸ（-S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株)	10~5,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98 、TA100 、TA1535 、TA1537、TA1538 株) *Escherichia coli* (WP2 *hcr-* 株)	100~2,500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（-S9） 10~1,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+S9）	陰性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium* (TA98、TA100、TA1538 株)	10~2,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		S. typhimurium (TA100、TA1538 株)	10~2,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+S9）	陰性
		S. typhimurium (TA98 株)	10~500 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+S9）	陰性
			1,000~2,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+S9）	陽性
			1,000~2,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
			（+S9）	
			20~1,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+S9）	陽性
	復帰突然変異試験	*S. typhimurium*（TA97A、TA98、TA100、TA1535 株）*E. coli*（WP2、WP2*uvr*A、WP2*uvr*A pKM101 株）	100~6,000 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
		S. typhimurium（TA97A 株）*E. coli*（WP2*uvr*A、WP2*uvr*A pKM101 株）	3~300 μg/ﾌﾟﾚｰﾄ（+/-S9）	陰性
	DNA 損傷試験	ラット肝細胞	60~262 μg/mL	陰性
	DNA 損傷試験	ラット肝細胞	0.3~1.3mM	陰性
	染色体異常試験	*Aspergillus nidulans*	≧19.87 μmol/L	陽性（異数性）
		Saccharomyces cerevisiae	≧49.7 μmol/L	陽性（異数性）
		6 倍体小麦	≧114.2 μmol/L	陽性（異数性）
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター胚線維芽細胞	50 μg/mL	陽性（異数性）
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター LUC2 細胞	100 μg/mL	陽性（異数性）
	染色体異常試験	ヒト胎児線維芽細胞	2~50 μg/mL（-S9）	陰性
	染色体異常試験	WI-38 ヒト胎児線維芽細胞	~1,000 μg/mL（-S9）	陰性
	細胞分裂異常試験	チャイニーズハムスター Don、LUC2 細胞	≧10 μg/mL	陽性
	有糸分裂後期-終期における染色体異常試験	チャイニーズハムスター CHO 細胞	0.06~0.12 μg/mL（-S9）	陰性
			0.24~0.6 μg/mL（-S9）	陽性
	チューブリン重合阻害試験	牛チューブリン	100 μmol/L	陽性
	小核試験	ヒトリンパ球	~300 μM（+/-S9）	陰性
	小核試験	ヒトリンパ球	≧200 μg/mL	陰性
	mitotic	ヒトリンパ球	100~900 μg/mL	陽性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
	index 試験			
宿主経由	復帰突然変異試験	ICR マウス *S. typhimurium* (G46 株)	300~1,000 mg/kg 体重/日 （5 日間反復経口投与）	陰性
in vivo	SCE 試験	マウス（骨髄細胞）	50~200 mg/kg 体重 （単回腹腔内投与）	陰性※
	染色体異常試験	Wistar ラット （骨髄細胞）	10~1,000 mg/kg 体重 （単回経口投与） 30~300 mg/kg 体重/日 （5 日間反復経口投与）	陰性
	染色体異常試験	ICR マウス（骨髄細胞）	200、667、2,000 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性
	染色体異常試験	(C57BL/Cne×C3H/Cne)F_1マウス（雄；精母細胞）	62.5~250 mg/kg 体重 （単回腹腔内投与）	陽性 (異数性)
	染色体異常試験	(102/E1×C3H/E1)F_1 マウス（雄；精母細胞）	62.5~250 mg/kg 体重 （単回腹腔内投与）	陰性
	染色体異常試験	ICR マウス （雌；卵母細胞）	50~150 mg/kg 体重 （単回腹腔内投与）	陽性 (異数性)
	小核試験	マウス（骨髄細胞）	125~500 mg/kg 体重 （単回経口投与）	陰性
	小核試験	CFW マウス（骨髄細胞）	50、100、200 mg/kg 体重 （単回腹腔内投与）	陽性
	小核試験	ICR マウス（骨髄細胞）	400、800、1,200 mg/kg 体重 （単回腹腔内投与）	陽性
	小核試験	(C57BL/Cne×C3H/Cne)F_1 雄マウス（骨髄細胞）	62.5 mg/kg 体重 （単回腹腔内投与）	陽性
	優性致死試験	マウス	200~600 mg/kg 体重/日 （5 日間反復経口投与）	陰性
	優性致死試験	マウス	125~500 mg/kg 体重/日 （5 日間反復経口投与）	陰性

+/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

１４．その他の試験

（１）ラットの甲状腺に対する影響検討試験

SD ラット（一群雄 35 匹）にチアベンダゾールを 0、10、90 及び 270 mg/kg 体重/日の用量で 3 か月間混餌投与し、各群から 15 匹を投与 91 日後にと殺、5 匹については 94 日後に T_4クリアランス試験に用い、残りの 15 匹については、さらに 3 か月間の回復期間を設けて、甲状腺に対する影響について検討された。

90 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、肝比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺ろ胞細胞び漫性過形成並びに血清中の T_3濃度の減少及び TSH 濃度の増加が、270 mg/kg 体重/日投与群では T_4クリアランスの亢進が認められた。回復期間終了後には、これらの変化は認めら

れなかった。

以上より、チアベンダゾールの投与により肝臓における甲状腺ホルモンの代謝が亢進されて血中の甲状腺ホルモン濃度が低下し、負のフィードバックによって下垂体からの TSH 分泌が増加することにより甲状腺ろ胞細胞肥大及び過形成が惹起されることが示唆された。（参照 6、10）

（２）マウスの腎機能に対する影響検討試験

ICR マウス（一群雌雄各 6～8 匹）にチアベンダゾールを 0、250 及び 500 mg/kg 体重で強制経口投与し、投与 1、3、5 又は 7 日後に動物をと殺して、腎機能に対する影響が検討された。

体重及び飲水量には影響はみられなかったが、いずれの投与群においても尿量の増加がみられ、500 mg/kg 体重/日投与群の雄では有意に増加した。血清中の Cre 及び BUN に影響はみられず、尿中にグルコース、タンパク質及び潜血も認められなかった。投与群の動物では腎病変（尿細管拡張及び変性上皮の剥離、細胞浸潤、線維化及び尿細管上皮の再生）が用量相関的に増加し、糸球体の損傷（足突起の扁平化及びメサンギウム細胞の浮腫）が認められた。（参照 5）

（３）ヒトにおける知見

①　24 週間二重盲検試験

男性ボランティア（各グループ 50 名、年齢 20～57 歳）に、チアベンダゾール 125 mg/ヒト又はプラセボを 1 日 2 回、24 週間カプセル経口投与し、二重盲検試験が実施された。

一般状態、血液検査、生化学的検査及び尿検査のいずれの指標にも、検体投与による影響は認められなかった。本試験における無毒性量は 3～4 mg/kg 体重/日であると考えられた。

食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、本試験は 1 用量のみで実施されており、ADI 設定根拠に用いるには適切ではないと判断した。（参照 4、5）

②　症例報告①

旋毛虫病の患者（性別不明、23 名）にチアベンダゾールを 50 mg/kg 体重/日（1 日当たり最大 3 g、合計 25～30 g）で 1 日 2 回、10 日間反復経口投与した結果、23 例中 14 例で副作用が認められた。主な症状は空吐、吐気、嘔吐等であった。（参照 4、5）

③　症例報告②

ヒト（性別及び人数不明）に、寄生虫駆除剤としてチアベンダゾールを 25

mg/kg 体重/日（標準的な治療量）で 1～4 日間経口投与した結果、25～30%に一時的な弱い副作用（食欲不振、吐気、嘔吐、めまい等）が認められた。（参照 4）

④ 症例報告③

ヒト（性別及び人数不明）にチアベンダゾールの治療量を経口投与（投与量及び投与期間不明）した結果、共通して認められた副作用はめまい（発生頻度：5%未満～80%、用量相関性あり）並びに吐気及び嘔吐（5～15%）であった。（参照 4）

以下の 4 試験［14.(4)、(5)、(6)及び(7)］は、JMPR（2006 年）においてARfD（急性参照用量）設定を目的とした評価に用いられた。

（4）単回経口投与毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、100、200 及び 1,000 mg/kg 体重）投与毒性試験が実施された。各群半数の動物は投与 24 時間後、残りの半数は 14 日後に計画殺された。

各投与群で認められた毒性所見は表 41 に示されている。

観察されたいずれの所見にも、投与 15 日後までに回復がみられた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で一時的な活動性低下等が認められたので、無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。（参照 4）

表 41 単回経口投与毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 mg/kg 体重	・体重増加抑制	・体重増加抑制 ・活動性低下（投与 3 時間後） ・自発運動量減少（投与 3 及び 24 時間後）
200 mg/kg 体重以上	・正向反射低下（投与 3 時間後）	
100 mg/kg 体重以上	・活動性低下[a]（投与 3 時間後） ・つま先歩行（投与 3 時間後） ・着地開脚幅減少（投与 24 時間後） ・自発運動量減少[a]（投与 3 時間後）	・つま先歩行（投与 3 時間後） ・着地開脚幅減少（投与 3 及び 24 時間後）

[a]：1,000 mg/kg 体重投与群では投与 24 時間後にも認められた。

（5）単回経口投与毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、20、50 及び 100 mg/kg 体重）投与毒性試験が実施された。各群半数の動物は投与 24 時

間後に、残りの半数は 14 日後に計画殺された。

本試験において、いずれの投与群にも毒性所見は認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 100 mg/kg 体重であると考えられた。（参照 4）

JMPR（2006 年）では、単回経口投与毒性試験①［14.(4)］及び②［14.(5)］の総合評価として、ラットの単回経口投与毒性試験における無毒性量は 100 mg/kg 体重と判断されており、食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会はこれを支持した。

（６）24 時間混餌投与毒性試験（ラット）③

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた 24 時間混餌（原体：0、300、400 及び 600 ppm：平均検体摂取量は表 42 参照）投与毒性試験が実施された。各群半数の動物は投与開始 24 時間後に、残りの半数は 14 日後に計画殺された。

表 42　24 時間混餌投与毒性試験（ラット）③の平均検体摂取量

投与群（ppm）		300	400	600
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	26	34	48
	雌	26	33	46

本試験において、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ので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 600 ppm（雄：48 mg/kg 体重、雌：46 mg/kg 体重）であると考えられた。（参照 4）

（７）発生毒性試験（マウス）①＜参考資料 [16]＞

ICR マウスを用いて、妊娠中の種々の期間に強制経口（原体：0～2,400 mg/kg 体重/日、溶媒：オリーブ油）投与し、発生毒性試験が実施された。

試験 1：ICR マウス（一群雌 39 匹）の妊娠 7～15 日に強制経口（原体：0、700、1,300 及び 2,400 mg/kg 体重/日）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 43 に示されている。

700 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で肝臓等の重量増加が、胎児で低体重及び奇形が認められた。

[16] 本試験は文献データであり、評価に必要な詳細が不明であるため参考資料とした。

表 43　発生毒性試験（マウス）①－試験 1 で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
2,400 mg/kg 体重/日		
1,300 mg/kg 体重/日以上	・死亡率増加 ・体重増加抑制	・胚吸収率増加 ・生存胎児数減少
700 mg/kg 体重/日以上	・肝、腎、心臓及び脾臓重量増加	・低体重 ・口蓋裂発生頻度増加 ・椎弓及び椎体癒合の発生頻度増加（700 及び 1,300 mg/kg 体重/日投与群のみ）

試験 2：ICR マウス（一群雌 7～12 匹）の妊娠 6～15 日の各 1 日に、2,400 mg/kg 体重/日の用量で単回経口投与して発生毒性試験が実施された。

母動物の死亡率は 8～55%であったが、体重のデータは得られていない。胎児では、いずれの投与日においても胚吸収率増加、低体重及び奇形が認められた。観察された奇形の型及び投与日は次のとおりであった。小頭及び外脳（妊娠 6～8 日）、短尾、無尾及び鎖肛（妊娠 9 日）、眼瞼開裂（妊娠 7、8、10、13 及び 14 日）、四肢減形成（妊娠 9～12 日）、口蓋裂（妊娠 8～13 日）、椎弓及び椎体癒合（妊娠 7～10 日及び 13 日）、肋骨癒合（妊娠 7～9 日）。

試験 3：ICR マウス（一群雌 21～31 匹）の妊娠 9 日に、投与用量 30～2,400 mg/kg 体重/日の間に 17 濃度段階を設けて単回投与し、発生毒性試験が実施された。

母動物では、1,160 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制、1,670 mg/kg 体重/日以上投与群で死亡率増加が認められた。胎児では、60 mg/kg 体重/日以上投与群で低体重、240 mg/kg 体重/日以上投与群で椎弓、椎体及び肋骨の癒合の発生頻度増加、480 mg/kg 体重/日以上投与群で四肢減形成の発生頻度増加、1,670 mg/kg 体重/日以上投与群で胚吸収率増加、2,000 mg/kg 体重/日以上投与群で生存胎児数減少が認められた。30 mg/kg 体重/日投与群では検体投与に関連した影響は認められなかった。（参照 4、5）

（8）発生毒性試験（マウス）②＜参考資料[17]＞

ICR マウス（一群雌 16～20 匹）の妊娠 9 日に、強制経口（原体：0、250、500 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒：オリーブ油）投与して、発生毒性試験が実施された。本試験はマウスの発生毒性試験①［14.（7）］の補足として実施された。

500 mg/kg 体重以上投与群では、［14.（7）］と同様の影響が認められた。P450 阻害剤（SKF-525A）で前処理した場合には、胚吸収率及び胎児奇形の発

17 本試験は文献データであり、評価に必要な詳細が不明であるため参考資料とした。

生頻度が増加した。PB の前処理では、胚吸収率及び胎児奇形の発生頻度は減少し、対照群と同程度となった。GSH、システイン又は GSH 生合成阻害剤（マレイン酸ジエチル）で前処理した場合には、胚吸収率に影響はみられなかったが、胎児奇形の発生頻度は GSH 及びシステインでは増加し、マレイン酸ジエチルでは対照群の水準まで減少した。母動物の血中及び胎児組織におけるチアベンダゾールの AUC は、GSH 前処理で増加し、マレイン酸ジエチルにより減少した。これらの結果から、チアベンダゾールのマウスの発生に対する影響は、代謝産物によるものではなく、未変化のチアベンダゾールによるものであることが示唆された。（参照 5）

Ⅲ．食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬・添加物・動物用医薬品「チアベンダゾール」の食品健康影響評価を実施した。

^{14}C で標識されたチアベンダゾールのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたチアベンダゾールの投与後 168 時間における体内吸収率は、少なくとも 67.3%と推定された。チアベンダゾールは主に尿中に排泄された。尿中の主要代謝物は C 及び D で、B が少量検出された。糞中ではチアベンダゾール及び B が検出された。

畜産動物（牛、山羊、羊、豚及び鶏）を用いた動物体内運命試験の結果、牛、山羊、羊及び豚では組織中でチアベンダゾール、代謝物 B 及び H、乳汁中で B 及び D、尿中で B 及び D、糞中でチアベンダゾール、B 及び H が検出された。鶏では、排泄物中で代謝物 B 及びその抱合体、組織及び卵中でチアベンダゾール、B 及び H が検出された。

ヒトでは投与後 48 時間で尿中に 81～91%TAR が排泄され、尿中の主要代謝物は C 及び D であった。

^{14}C で標識されたチアベンダゾールの植物体内運命試験の結果、各試料中残留放射能の主要成分は未変化のチアベンダゾールであり、10%TRR を超えて検出された代謝物は H 及びその抱合体であった。

チアベンダゾールを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、最大残留値は収穫前処理ではチコリ（根部）の 55 mg/kg、収穫後処理ではばれいしょの 12 mg/kg であった。また、収穫後処理によるかんきつ類及び収穫前処理による小麦の穀粒で代謝物 H は検出されなかった。

チアベンダゾール及び代謝物 B を分析対象化合物とした家畜残留試験の結果、チアベンダゾールの最大残留値は豚の肝臓の 3.9 μg/g（最終投与 0 日後）、代謝物 B の最大残留値は鶏の腎臓の 5.7 μg/g（最終投与 4 時間後）であった。

チアベンダゾール及び代謝物 B を分析対象化合物とした牛における乳汁移行試験の結果、チアベンダゾール及び代謝物 B の最大残留値はそれぞれ 0.22（投与 12 時間後）及び 1.05 μg/mL（投与 24 時間後）であった。いずれも投与 36 又は 32 時間後以降に検出限界（チアベンダゾール：0.05 μg/mL、代謝物 B：0.1 μg/mL）以下となった。

各種毒性試験結果から、チアベンダゾール投与による影響は、主に肝臓（肝細胞肥大等）、甲状腺（ろ胞細胞過形成等）、腎臓（腎盂移行上皮過形成等）及び血液（貧血等）に認められた。繁殖能に対する影響は認められなかった。遺伝毒性に関しては染色体の数的異常が認められたが、閾値を設定できるものであった。

発がん性試験において、ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫及び包皮腺腺腫の発生頻度増加が認められたが、これらの腫瘍の発生機序に遺伝毒性の関与は考えにくいこと、また仮に遺伝毒性機序が関連するとしても、その機序はチューブリンの重合阻害に基づく染色体の数的異常によるものであり、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。

発生毒性試験において、ウサギでは母体毒性の認められる用量で胎児に奇形の発生頻度増加が認められた。ラットでは催奇形性は認められなかった。

植物体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として H が認められているが残留試験では検出されなかった。また、畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、代謝物 B、D 及び H が検出されているが、代謝物 B 及び D についてはラットにおいても検出される代謝物であることから、暴露評価対象物質は農産物中ではチアベンダゾール（親化合物のみ）、畜産物中ではチアベンダゾール及び代謝物 H と設定した。

各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等は表 44 に示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、マウスを用いた 2 年間発がん性試験の 5.6 mg/kg 体重/日であったが、試験途中で投与用量が変更されていること及び用量設定間隔が広いため最小毒性量との差が大きいことから、食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、一日摂取許容量の設定根拠とするには不適切であると判断した。各試験で得られた無毒性量について、用量設定間隔等を考慮して比較検討した結果、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験並びにラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験、2 世代繁殖試験及び発生毒性試験の無毒性量 10 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.1 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定した。

ADI	0.1 mg/kg 体重/日
（設定根拠資料①）	慢性毒性試験
（動物種）	イヌ
（期間）	1 年間
（投与方法）	カプセル経口
（設定根拠資料②）	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
（設定根拠資料③）	繁殖試験
（動物種）	ラット
（期間）	2 世代
（投与方法）	混餌
（設定根拠資料④）	発生毒性試験
（動物種）	ラット

（期間）	妊娠 6～17 日
（投与方法）	強制経口
（無毒性量）	10 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。

1

表 44　各評価機関の評価結果及び各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]				
			JECFA	EU	米国	豪州 [2]	食品安全委員会 農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会
ラット	13 週間 亜急性 毒性試験 ①	0、25、100、400	25 小葉中心性肝細胞肥大等		25 肝及び甲状腺の病理組織学的変化		雌雄：25 小葉中心性肝細胞肥大等
	13 週間 亜急性 毒性試験 ②	0、10、40、160、320 雄：0、9.4、37、149、302 雌：0、9.4、38、152、302 [0、9、37、150、302][3]	9 小葉中心性肝細胞肥大等	10 肝及び甲状腺の変化	10（9.4） 体重増加抑制、骨髄、肝及び甲状腺の病理組織学的変化		雌雄：9.4 小葉中心性肝細胞肥大等
	180 日間 慢性毒性 試験	0、12.5、25、50、100、200、400	25 肝腫大等				雄：50 雌：25 肝腫大等
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験①	0、10、40、160	10 僅かな体重増加抑制（雄）				雄：10 雌：40 雄：僅かな体重増加抑制 雌：体重増加抑制等 （発がん性は認められない）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]				
			JECFA	EU	米国	豪州 [2]	食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会
	2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験②	0、10、30、90	10 肝、甲状腺及び腎の病理学的変化 （甲状腺ろ胞細胞腺腫）	10 肝及び甲状腺への影響 （甲状腺ろ胞細胞腺腫）	10 体重増加抑制、肝細胞肥大（雄） （甲状腺ろ胞細胞腺腫）		雄：10 雌：30 雌雄：体重増加抑制等 （甲状腺ろ胞細胞腺腫）
	2 年間 発がん性 試験	0 、 500 、 1,000 、 2,000、4,000 ppm 雄 ： 0 、 21 、 43 、 90、207 雌 ： 0 、 26 、 53 、 112、237	20 体重増加抑制等 （包皮腺腺腫）				雄：21 雌：26 体重増加抑制等 （包皮腺腺腫）
	2 世代 繁殖試験	0、10、30、90	10 体重増加抑制 （繁殖能に対する影響は認められない）	10 （繁殖能に対する影響は認められない）	親動物：10 児動物：10 親動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 児動物：体重増加抑制 （繁殖能に対する影響は認められない）		親動物 雄：10 雌：30 児動物：30 親動物及び児動物：体重増加抑制 （繁殖能に対する影響は認められない）

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]				
			JECFA	EU	米国	豪州 [2]	食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会
	発生毒性試験	0、10、40、80	10 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 （催奇形性は認められない）	10 （催奇形性は認められない）	母動物：10 発生：10 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少 発生：胎児低体重 （催奇形性は認められない）		母動物：10 胎児：10 母動物：体重増加抑制等 胎児：低体重 （催奇形性は認められない）
マウス	2 年間発がん性試験	雄：0、220/60、660、2,000 雌：0、660/60、2,000、5,330 --- 雄 ： 0 、5.6~8.3 、63~121、184~372 雌：0、5.7~9.9、209~368、534~1,010	6 体重増加抑制等 （発がん性は認められない）		雄：5.6~8.3 雌：5.7~9.9 体重増加抑制及び肝重量増加 （発がん性は認められない）		雄：5.6~8.3 雌：5.7~9.9 雌雄：体重増加抑制等 （発がん性は認められない）
	発生毒性試験①	0、25、100、200	25 着床数減少		25 母動物：体重増加抑制 発生：胎児低体重		母動物：25 胎児：25 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]				
			JECFA	EU	米国	豪州 [2]	食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会
							少 胎児：低体重 （催奇形性は認められない）
ウサギ	発生毒性試験①	0 、 100 、 200 、 400、800	100 母動物体重増加抑制、胚吸収率増加				母動物：100 胎児：100 母動物：体重増加抑制 胎児：胚吸収率増加
	発生毒性試験②	0、24、120、600	24 母動物体重増加抑制、胚吸収率増加				母動物：24 胎児：24 母動物：体重増加抑制等 胎児：胚吸収率増加等 （水頭が認められた）
	発生毒性試験③	0、50、150、600	150 母動物体重増加抑制、胚吸収率増加等		母動物：150 発生：150 母動物：体重増加抑制及び摂餌量減少		母動物：150 胎児：150 母動物：体重増加抑制等 胎児：胚吸収率増

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]				
			JECFA	EU	米国	豪州 [2]	食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会
					発生：低体重及び胚吸収率増加		加等
イヌ	14 週間 亜急性 毒性試験	0、35、75、150	35 嘔吐等		150 嘔吐及び胆嚢上皮細胞質空胞化の毒性学的意義不明		35 嘔吐等
	1 年間慢性 毒性試験	0、10、40、160	10 溶血性貧血	10 赤血球への影響	10 雌雄：肝重量増加、脾臓赤血球増生及びヘモジデリン沈着		雌雄：10 雌雄：肝絶対及び比重量増加等
	2 年間慢性 毒性試験①	0、20、100、200	20 脾臓ヘモジデリン沈着等				20 脾臓ヘモジデリン沈着等
ADI（cRfD）			NOEL：10 SF：100 ADI：0.1	NOAEL：3~4 SF：25 NOAEL：10 SF：100 ADI：0.1	NOAEL：10 UF：100 cRfD：0.1	NOEL：3 SF：10 ADI：0.3	NOAEL：10 SF：100 ADI：0.1
ADI（cRfD）設定根拠資料			・イヌ 1 年間慢性毒性試験 ・ラット発生毒性試験 ・ラット 2 年間慢	・ヒト 24 週間反復投与試験 ・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 ・ラット 2 世代繁殖試験	ヒトのデータ	・イヌ 1 年間慢性毒性試験 ・ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量（mg/kg 体重/日）[1]				
			JECFA	EU	米国	豪州 [2]	食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会
			性毒性/発がん性併合試験 ・ラット 2 世代繁殖試験				・ラット 2 世代繁殖試験 ・ラット発生毒性試験

ADI：一日摂取許容量　cRfD：慢性参照用量　SF：安全係数　UF：不確実係数　NOAEL：無毒性量　NOEL：無作用量
－：無毒性量は設定できない　/：記載なし
[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。
[2]：ADI のみ参照した。
[3]：JECFA 資料(1993 年)に記載されている値。

＜別紙１：代謝物/分解物略称＞

記号	名称（略称）	化学名
B	5-OH-TBZ	5-hydroxythiabendazole
C	5-OH-TBZ-glucuronide	5-hydroxythiabendazole-glucuronide
D	5-OH-TBZ-sulfate	5-hydroxythiabendazole *O*-sulfate
E	ABI	2-acetyl benzimidazole
F	4-OH-TBZ	4-hydroxythiabendazole
G		N-methyl thiabendazole
H	BNZ	benzimidazole
J		benzimidazole-2-carboxamide
K		benzimidazole-2-carboxylic acid

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称	名称
ai	有効成分量（active ingredient）
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
BUN	血液尿素窒素
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
DAT	最終処理後日数（Days after treatment）
Glu	グルコース（血糖）
GSH	還元型グルタチオン
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値［＝血中血球容積（PCV）］
LC_{50}	半数致死濃度
LD_{50}	半数致死量
MC	メチルセルロース
PB	フェノバルビタール（ナトリウム）
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
$T_{1/2}$	消失半減期
T_3	トリヨードサイロニン
T_4	サイロキシン
TAR	総投与（処理）放射能
T.Chol	総コレステロール
T_{max}	最高濃度到達時間
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン

＜別紙 3：作物残留試験成績＞

－かんきつ類（収穫後処理）－

作物名 実施年度	試験 実施 場所	使用量		使用方法	DAT (日)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
		g ai/ ha	g ai/ hl				チアベンダゾール
オレンジ 1990 年	米国	12,000	500 + 500	浸漬(3 分間) ＋ 散布			1.8、1.8
オレンジ 1991 年	米国	12,000	500 + 500	浸漬(3 分間) ＋ 散布			1.2、1.2
グレープ フルーツ 1991 年	米国	12,000	500 + 500	浸漬(3 分間) ＋ 散布			2.9、2.9
レモン 1991 年	米国	12,000	500 + 500	浸漬(3 分間) ＋ 散布			5.1、5.4
オレンジ 1994 年	米国	8,400	100 + 350	浸漬(3 分間) ＋ 散布			4.4、4.8、4.7、4.4、 4.4、4.6
オレンジ 1994 年	米国	8,400	100 + 350	浸漬(3 分間) ＋ 散布			3.0、3.1、3.0、2.8、 2.7、2.7
タンジェ リン 1994 年	米国	8,400	0.10 + 0.35	浸漬(3 分間) ＋ 散布			3.9、3.5、3.3、3.1、 3.5、3.4
グレープ フルーツ 1994 年	米国	8,400	100 + 350	浸漬(3 分間) ＋ 散布			3.0、2.8、2.5、3.6、 3.8、3.5
オレンジ 1990 年	スペイン		66 110	ドレンチ	8 8-11		<0.1、0.89、0.81 <0.1、1.1、1.1
オレンジ 1991 年	スペイン		66 110	ドレンチ	28-42 28-42		1.3、3.9 1.2、8.5
オレンジ 1991 年	スペイン		0.11	ドレンチ	40		1.7、2.5
オレンジ 1990 年	スペイン		0.066 0.11	ドレンチ	10-12 10-12		0.72、0.69、0.79 0.64、0.68、0.68
オレンジ 1991 年	スペイン		0.066 0.11	ドレンチ	20-20 20-29		3.5、0.69、0.98 3.8、0.52、2.7

注）試験にはフロアブル剤、ゾル剤、水和剤又は原体が用いられた。/：該当なし

－仁果類（収穫後処理及び収穫前処理）－

作物名 実施年度	試験 実施 場所	使用量		使用方法	DAT (日)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
		g ai/ ha	g ai/ hl				チアベンダゾール
りんご 1990 年	米国	8,400	60 + 200	浸漬 + 散布			3.0、2.7
							3.0、3.4
							3.1、3.4
							3.2、3.2
							3.2、3.4
りんご 1991 年	スペイン		110	ドレンチ	32 61 147		1.8、2.1 1.9、2.2 1.8、1.9
りんご 1974 年 (収穫前 処理)	日本	1,800	30	散布 WP		7 14 21	0.45、0.47 0.42、0.30 0.19、0.22
						7 14 21	1.1、1.1 1.1、1.1 0.68、0.77
						7 14 21	0.40、0.43 0.38、0.38 0.36、0.33
						7 14 21	1.3、1.3 0.90、0.89 0.41、0.41
なし 1990 年	米国	8,400	60 + 200	浸漬 + 散布			1.1、1.1
							3.0、3.2
							0.89、0.87
							3.6、3.7
							4.8、5.1
なし 1991 年	スペイン				75 160		1.7、1.8 2.0、2.1
なし 1974 年 (収穫前 処理)	日本	1,200	30	散布 WP		7 14 21	0.12、0.11 0.083、0.083 0.075、0.072
						7 14 21	0.50、0.50 0.52、0.51 0.28、0.27
						7 14 21	0.10、0.093 0.087、0.081 0.077、0.072

注）試験にはフロアブル剤、ゾル剤、水和剤（WP）又は原体が用いられた。/：該当なし

－いちご（収穫前処理）－

作物名 実施年度	試験 実施 場所	使用量		使用方法	DAT (日)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
		g ai/ ha	g ai/ hl				チアベンダゾール
いちご 1992 年	メキシコ	500	83	土壌散布 （4 回）		3 7 14	1.6、0.73 1.6、0.70 0.83、0.29
		1,000	170			3 7 14	2.7、1.7 1.8、1.6 1.8、1.7
		2,000	340			3 7 14	5.9、2.9 5.0、2.0 1.8、1.1
		500	83			3 7 14	4.3、3.2 1.4、0.89 0.71、0.33
		1,000	170			3 7 14	4.4、2.0 3.4、1.7 0.83、0.52
		2,000	340			3 7 14	9.3、4.3 6.4、3.5 3.6、1.2
		500	93			3 7 14	0.66 0.41 0.31
		1,000	190			3 7 14	1.2 0.87 0.53
		2,000	380			3 7 14	2.6 1.8 0.90
いちご 1989 年	スペイン	1,200	30	土壌散布 （1 回）		3 7 14	1.6 1.4 1.1
		1,200	30			3 7 14	0.33 0.43 0.1

注）試験にはフロアブル剤又は水和剤が用いられた。/：該当なし

－バナナ（収穫後処理）－

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用量		使用方法	DAT (日)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
		g ai/ ha	g ai/ hl				チアベンダゾール
未成熟 バナナ 1995 年	米国	4,200	40	浸漬 (15 秒)			1.4、1.3、1.2、1.6、1.4、 1.2、1.7、1.5、1.7、1.4
				浸漬 (60 秒)			1.8、1.6、1.6、1.6、1.9、 2.3、1.5、2.0、1.6、1.3
未成熟 バナナ 1995 年	米国	4,200	40	浸漬 (15 秒)			0.94、1.1、1.1、1.2、1.0、 0.97、1.4、1.0、1.0、0.97
				浸漬 (60 秒)			1.3、1.4、1.4、1.0、1.6、 1.3、1.1、1.4、1.5、0.96
未成熟 バナナ 1992 年	ホンジュ ラス	4,200	40	散布			0.96 、0.92 、1.1 、1.0 、 0.91、0.95、0.95、0.98、 1.2、0.96 (平均 0.99)
成熟 バナナ (果肉) 1992 年							0.023 、0.014 、0.023 、 0.020 、0.024 、0.005 、 0.012 、0.024 、0.029 、 0.022 (平均 0.019)
未成熟 バナナ 1992 年	ホンジュ ラス	4,200	40	散布			0.89、0.88、0.80、1.0、 0.79、0.60、0.67、1.0、 0.90、0.72 (平均 0.83)
成熟 バナナ (果肉) 1992 年							0.010 、0.009 、0.008 、 0.016 、0.014 、0.012 、 0.010 、0.016 、0.008 、 0.006 (平均 0.011)
未成熟 バナナ 1992 年	ホンジュ ラス	4,200	40	散布			0.67、0.67、0.79、0.78、 0.70、0.65、0.75、0.68、 0.64、0.85 (平均 0.72)
成熟 バナナ (果肉) 1992 年							0.018 、0.028 、0.008 、 0.003 、0.031 、0.025 、 0.025 、0.030 、0.031 、 0.015 (平均 0.021)
未成熟 バナナ 1992 年	ホンジュ ラス	4,200	40	散布			0.63、0.76、0.88、0.62、 0.59、 0.84、1.0、0.76、 0.63、0.72 (平均 0.74)
成熟 バナナ (果肉) 1992 年							0.018 、0.020 、0.026 、 0.025 、0.016 、0.019 、 0.014 、0.017 、0.016 、 0.028 (平均 0.02)
未成熟 バナナ 1992 年	グアド ループ		45	浸漬 (2 分)			1.8、1.6、1.5、1.1、1.3、 0.96、1.4、1.1、1.6
			45	浸漬 (2 分)			1.4、1.4、1.9、2.6、2.1、 1.7、3.3、2.8、3.5
			90	浸漬 (2 分)			1.8、1.8、1.1、1.0、2.1、 1.6、2.1、2.6、2.3
			90	浸漬 (2 分)			2.3、2.6、1.8、3.9、7.3、 5.3、4.7、4.3、3.9

注）試験にはフロアブル剤又はゾル剤が用いられた。/：該当なし

－トマト（収穫前処理）－

作物名 実施年度	試験 実施 場所	使用量		使用方法	DAT (日)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
		g ai/ ha	g ai/ hl				チアベンダゾール
トマト 1990~ 1991 年	スペイン	3,100	90	土壌散布 （1 回）		4 7 11 14 21	1.7、1.7、1.8 1.6、1.8、2.0 1.4、1.6、1.6 1.3、1.5、2.2 1.0、1.2、1.4
		3,100	90	土壌散布 （1 回）		4 7 11 14 21	1.9、2.1、1.7 1.6、2.0、1.5 1.4、1.9、1.1 1.3、1.5、0.83 1.3、1.3、0.84
		500	50	土壌散布 （2 回）		3 7 10	0.26、0.32、0.18、0.30 0.25、0.36、0.50、0.37 0.44、0.41、0.80、0.73
		500	50	土壌散布 （2 回）		3 7 10	0.28、0.32、0.40、0.25 0.35、0.30、0.43、0.40 0.52、0.32、0.72、0.68

注）試験にはフロアブル剤又は水和剤が用いられた。

－チコリ（植え付け前処理）－

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用量		使用方法	DAT (日)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
		g ai/ ha	g ai/ hl				チアベンダゾール
チコリ (葉部) 1979 年	フランス		67 100 200	浸漬 (2 分)			<0.005 <0.005 <0.005
チコリ (根部) 1979 年			67 100 200				<0.065 0.038 <0.015
チコリ (葉部) 1979 年	フランス		67 100 200	浸漬 (2 分)			<0.005
チコリ (根部) 1979 年			67 100 200				- <0.005 <0.005、0.036
チコリ (葉部) 1980 年	フランス		100 200 400	浸漬 (3~5 分)			<0.05 <0.05 <0.05
		20,000 40,000 50,000	250 500 630	散布			<0.05 <0.05 <0.05
チコリ (根部) 1980 年			100 200 400	浸漬 (3~5 分)			9.4 12 4.4
		20,000 40,000 50,000	250 500 630	散布			3.7 12 3.7

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用量		使用方法	DAT (日)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
		g ai/ ha	g ai/ hl				チアベンダゾール
チコリ (葉部) 1980 年	フランス		99 200 400	浸漬 (3~5 分)			<0.05 <0.05 1.2 [a]
		20,000 40,000 50,000	250 500 630	散布			<0.05 <0.05 <0.05
チコリ (根部) 1980 年			99 200 400	浸漬 (3~5 分)			13 23 37
		20,000 40,000 50,000	250 500 630	散布			55 7.3 12
チコリ (葉部) 1982 年	フランス		100	浸漬 (2 分)			<0.05
		60,000	600	散布			<0.05
チコリ (根部) 1982 年			100	浸漬 (2 分)			10、10
		60,000	600	散布			10、10

注）試験にはフロアブル剤又はゾル剤が用いられた。[a]：汚染と思われる、/：該当なし

－ばれいしょ（収穫後処理）－

作物名 実施年度	試験 実施 場所	使用量		使用方法	DAT (日)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
		g ai/t	g ai/ hl				チアベンダゾール
ばれいしょ 1990 年	米国	6.2 6.2	2,400	種いも浸漬 散布(収穫直後) 散布(30 日後)			1.8、1.9、1.6、1.6、1.7、 1.7、1.2、1.2
		6.2 6.2	2,400	種いも浸漬 散布(収穫直後) 散布(30 日後)			7.0、7.1、6.0、6.3、7.0、 7.1、7.0、7.3
ばれいしょ 1990 年	米国	6.2 6.2	2,400	種いも浸漬 散布(収穫直後) 散布(30 日後)			4.9、5.1、4.1、4.3、2.8、 3.8、5.1、5.5
		6.2 6.2	2,400	種いも浸漬 散布(収穫直後) 散布(30 日後)			3.3、3.4、2.6、3.4、4.0、 4.2、3.4、3.6
ばれいしょ 1990 年	英国	40		散布 (1 回)	0 42 84		0.6、1.3、1.0 1.3、1.9、1.9 2.0、2.0、2.0
		80		散布 (1 回)	0 42 84		1.9、1.6、1.9 2.5、2.9、3.5 3.1、3.0、2.8
ばれいしょ 1990 年	英国	40		散布 (1 回)	0 42 84		2.0 2.6 1.4
		80		散布 (1 回)	0 42 84		3.3 2.8 2.6

作物名 実施年度	試験 実施 場所	使用量		使用方法	DAT (日)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
		g ai/t	g ai/ hl				チアベンダゾール
ばれいしょ 1990 年	英国	40		散布 (1 回)	0 42 84		1.7 1.8 2.2
		80		散布 (1 回)	0 42 84		2.0 3.2 2.1
ばれいしょ 1990 年	英国	30	30,000	散布 (1 回)	0 42		1.2、2.6 1.7、2.4、1.5
ばれいしょ 1990 年	英国	30	30,000	散布 (1 回)	0 42		4.4 5.4
		60	30,000	散布 (1 回)	0 42		6.6、7.3 8.2、8.7
ばれいしょ 1990 年	英国	30	30,000	散布 (1 回)	0 42		12 11

注）試験にはフロアブル剤が用いられた。/：該当なし

－てんさい（収穫前処理）－

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用量		使用方法	DAT (日)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
		g ai/ ha	g ai/ hl				チアベンダゾール
てんさい (葉部) 1996 年	スペイン	480	120	土壌散布 (1~2 回)	0 29-36 59-65 >71		0.07 0.07、0.36、0.05、0.07 <0.01 、<0.01 、<0.01 、 0.41、0.12 <0.01、 0.019

注）試験にはフロアブル剤が用いられた。/：該当なし

－マッシュルーム（収穫前処理）－

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用量		使用方法	DAT (日)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
		g ai/ ha	g ai/hl				チアベンダゾール
マッシュ ルーム 1990 年	米国	10,800 5,400 5,400 5,400	19 9.5 9.5 9.5	灌水 (4 回)			3.1、3.2 (1、2 回) 3.1、3.1 (3 回) 3.8、3.9 (4 回)
マッシュ ルーム 1990 年	米国	10,800 5,400 5,400 5,400	19 9.5 9.5 9.5	灌水 (4 回)			1.9、1.9 (1、2 回) 2.0、2.2 (3 回) 2.4、2.5 (4 回)
マッシュ ルーム 1990~ 1991 年	米国	10,800 5,400 5,400 5,400	19 9.5 9.5 9.5	灌水 (4 回)			9.3、9.6 (1 回) 7.0、7.3 (2 回) 13、13 (3 回) 12、12 (4 回)
マッシュ ルーム 1990~ 1991 年	米国	10,800 5,400 5,400 5,400	19 9.5 9.5 9.5	灌水 (4 回)			5.8、6.0 (1 回) 3.9、3.9 (2 回) 5.9、6.1 (3 回) 7.6、8.0 (4 回)

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用量		使用方法	DAT (日)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
		g ai/ ha	g ai/hl				チアベンダゾール
マッシュ ルーム 1990 年	米国	10,800 5,400 5,400 5,400	19 9.5 9.5 9.5	散布 (4 回)			37、38 (1、2 回) 19、21 (3 回) 30、31 (4 回)
マッシュ ルーム 1990~ 1991 年	米国	10,800 5,400 5,400 5,400	19 9.5 9.5 9.5	散布 (4 回)			48、50、50、52 (1 回) 25、26、27、26 (2 回) 33、34、35、36 (3 回) 37、39、40、41 (4 回)
マッシュ ルーム 1988 年	日本	0.12 g ai/ kg 菌床		菌床処理 WP (1 回)		125 115 125 115	0.092、0.089 0.12、0.11 0.018 0.008
マッシュ ルーム 1993 年	日本	0.12 g ai/ kg 菌床		菌床処理 WP (1 回)		196 188	0.25、0.25 0.19、0.19

注）試験にはフロアブル剤又は水和剤（WP）が用いられた。/：該当なし

－小麦（収穫前処理）－

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 実施 場所	使用量		使用方法	DAT (日)	PHI (日)	残留値(mg/kg)
		g ai/ ha	kg ai/hl				チアベンダゾール
小麦 (穀粒) 1990 年	米国	620		土壌又は 空中散布 (2~3 分げつ期 に 1 回)			<0.05 (14 試料全て) （代謝物 H： <0.05）
小麦 (わら) 1990 年							<0.05 (11 試料) 0.11、0.07、0.13

注）試験には水和剤が用いられた。/：該当なし

＜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 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. JMPR："THIABENDAZOLE" Pesticide residues in food -1997 Evaluations. p.775-826.
3. JMPR："THIABENDAZOLE" Pesticide residues in food -2006. 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. p.225-229.
4. JMPR："THIABENDAZOLE(addendum)"Pesticide residues in food -2006 Evaluations. Part II-Toxicological. p.429-450.
5. JECFA："THIABENDAZOLE" Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 31, 1993.
6. JECFA："THIABENDAZOLE" Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 39, 1997.
7. JECFA："THIABENDAZOLE(addendum)" Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 49, 2001.
8. US EPA："THIABENDAZOLE" Report of the Hazard Identification Assessment Review Committee. 1999.
9. US EPA："THIABENDAZOLE" The HED toxicology chapter for the Reregistaration Eligibility Decision Document (RED). 1999.
10. US EPA：Cancer Assessment Document. Evaluation of the Carcinogenic Potential of THIABENDAZOLE. 2000.
11. US EPA：EFED Reregistration Document for Thiabendazole. 1999.
12. APVMA：Australian Residues Monograph for Thiabendazole. 2009.
13. EU：European Commission. Review report for the active substance thiabendazole. 2001.
14. 食品健康影響評価について（平成 22 年 12 月 10 日付け厚生労働省発食安 1210 第 8 号）
15. 家畜飼養試験による農薬の畜産物への残留調査（平成 4 年 3 月）：社団法人 日本科学飼料協会、未公表
16. 農薬（クロルピリホスメチル、ジクロルボス、フェンチオン、フェントエート、カルバリル及びチアベンダゾール）の乳汁への残留性（平成 6 年 3 月）：社団法人　日本科学飼料協会、未公表
17. 食品健康影響評価について（平成 22 年 12 月 13 日付け 22 消安第 7336 号）
18. JECFA："Thiabendazole" The FAO Food and Nutrition Papers -41/5, 1992.
19. EMEA："Thiabendazole" Committee for Veterinary Medicinal Producets, Summary Report (2). 1997

20. EMEA : "Thiabendazole(Extraporation to goats)" Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Summary Report (3). 2004.