

令和2年10月14日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

農薬第三専門調査会

座 長 松本 清司

農薬に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

令和2年6月11日付け厚生労働省発生食0611第5号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたチエンカルバゾンメチルに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別 添

農薬評価書

チエンカルバゾンメチル

2020年10月

食品安全委員会農薬第三専門調査会

目次

	頁
○ 審議の経緯.....	3
○ 食品安全委員会委員名簿.....	3
○ 食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿.....	3
○ 要約.....	4
I. 評価対象農薬の概要.....	5
1. 用途.....	5
2. 有効成分の一般名.....	5
3. 化学名.....	5
4. 分子式.....	5
5. 分子量.....	5
6. 構造式.....	6
7. 開発の経緯.....	6
II. 安全性に係る試験の概要.....	7
1. 動物体内運命試験.....	7
(1) ラット①.....	7
(2) ラット②.....	11
(3) ヤギ.....	13
(4) ニワトリ.....	15
2. 植物体内運命試験.....	17
(1) 小麦.....	17
(2) てんさい.....	18
(3) とうもろこし①.....	19
(4) とうもろこし②.....	20
(5) とうもろこし③.....	21
(6) 薬害軽減剤の影響検討試験<参考資料>.....	23
3. 土壌中運命試験.....	27
(1) 好氣的土壌中運命試験①.....	27
(2) 好氣的土壌中運命試験②.....	28
(3) 好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験.....	30
(4) 土壌吸脱着試験①.....	31
(5) 土壌吸脱着試験②(分解物).....	31
4. 水中運命試験.....	32
(1) 加水分解試験.....	32
(2) 水中光分解試験(滅菌緩衝液).....	33

5. 土壤残留試験	34
6. 作物等残留試験	35
(1) 作物残留試験	35
(2) 畜産物残留試験 (ウシ)	35
(3) 推定摂取量	35
7. 一般薬理試験	36
8. 急性毒性試験	36
(1) 急性毒性試験	36
(2) 急性神経毒性試験 (ラット)	37
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	37
10. 亜急性毒性試験	38
(1) 28日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	38
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	39
(3) 90日間亜急性毒性試験 (マウス)	40
(4) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	40
(5) 90日間亜急性神経毒性試験 (ラット)	41
(6) 28日間亜急性毒性試験 (代謝物M9、ラット)	41
(7) 28日間亜急性毒性試験 (代謝物M17、ラット)	41
(8) 90日間亜急性毒性試験 (代謝物M1、ラット)	42
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	42
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	42
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	43
(3) 78週間発がん性試験 (マウス)	44
12. 生殖発生毒性試験	45
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	45
(2) 発生毒性試験 (ラット)	47
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	47
13. 遺伝毒性試験	48
III. 食品健康影響評価	51
・別紙1：代謝物/分解物/原体混在物略称	57
・別紙2：検査値等略称	59
・別紙3：作物残留試験成績	60
・別紙4：畜産物残留試験成績 (ウシ)	61
・別紙5：推定摂取量	62
・参照	63

<審議の経緯>

- 2020年 2月 13日 農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び
基準値設定依頼 [新規：てんさい (ALS 阻害剤耐性)]
- 2020年 6月 11日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価に
ついて要請 (厚生労働省発生食 0611 第 5 号) 、関係書類の
接受 (参照 1~78)
- 2020年 6月 16日 第 782 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2020年 7月 6日 第 3 回農薬第三専門調査会
- 2020年 8月 18日 第 787 回食品安全委員会 (報告)
- 2020年 8月 19日 から 9月 17 日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2020年 10月 14日 農薬第三専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員名簿>

(2018年7月1日から)

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

<食品安全委員会農薬第三専門調査会専門委員名簿>

(2020年4月1日から)

松本清司 (座長)	栗形麻樹子	山本雅子
平林容子 (座長代理)	古武弥一郎	若栗 忍
小澤正吾	中島美紀	渡邊栄喜
久野壽也	山手丈至	

<第 3 回農薬第三専門調査会専門参考人名簿>

八田稔久	増村健一	義澤克彦
------	------	------

要 約

スルホニルアミノカルボニルトリアゾリノン系除草剤である「チエンカルバゾンメチル」(CAS No. 317815-83-1)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット、ヤギ及びニワトリ)、植物体内運命(小麦、てんさい等)、作物等残留、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、亜急性神経毒性(ラット)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、2世代繁殖(ラット)、発生毒性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性等である。

各種毒性試験結果から、チエンカルバゾンメチル投与による影響は、主に尿路系の結晶形成に伴う腎臓(腎盂拡張等:ラット及びマウス)及び膀胱(結石、炎症、移行上皮過形成等)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は認められなかった。

マウスを用いた78週間発がん性試験において、雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫、雄で前立腺部尿道移行上皮癌、雌で膀胱移行上皮癌が認められたが、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各種試験結果から、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をチエンカルバゾンメチル(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の117 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した1.1 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

また、チエンカルバゾンメチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の512 mg/kg 体重であり、カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上であったことから、急性参照用量(ARfD)は設定する必要がないと判断した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：チエンカルバゾンメチル

英名：thiencarbazone-methyl (ISO 名)

3. 化学名

IUPAC

和名：メチル=4-[(4,5-ジヒドロ-3-メトキシ-4-メチル-5-オキソ-1*H*-1,2,4-
トリアゾール-1-イル)カルボニルスルファモイル]-5-メチルチオフェン-
3-カルボキシラート

英名：methyl 4-[(4,5-dihydro-3-methoxy-4-methyl-5-oxo-1*H*-1,2,4-
triazol-1-yl)carbonylsulfamoyl]-5-methylthiophene-
3-carboxylate

CAS (No. 317815-83-1)

和名：3-チオフェンカルボン酸, 4-[[[(4,5-ジヒドロ-3-メトキシ-4-メチル-5-
オキソ-1*H*-1,2,4-トリアゾール-1-イル)カルボニル]アミノ]スルホニル]-
5-メチル-,メチルエステル

又は

メチル 4-[[[(4,5-ジヒドロ-3-メトキシ-4-メチル-5-オキソ-1*H*-1,2,4-
トリアゾール-1-イル)カルボニル]アミノ]スルホニル]-5-メチル-3-
チオフェンカルボキシラート

英名：3-thiophenecarboxylic acid, 4-[[[(4,5-dihydro-3-methoxy-4-methyl-5-
oxo-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)carbonyl]amino]sulfonyl]-
5-methyl-, methyl ester

or

methyl 4-[[[(4,5-dihydro-3-methoxy-4-methyl-5-oxo-1*H*-1,2,4-
triazol-1-yl)carbonyl]amino]sulfonyl]-5-methyl-3-
thiophenecarboxylate

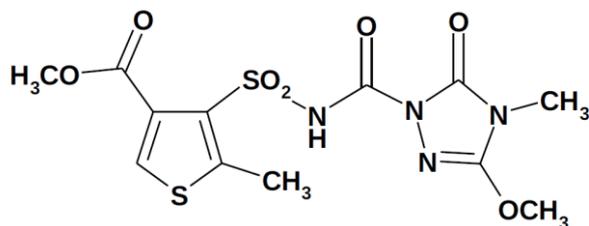
4. 分子式

$C_{12}H_{14}N_4O_7S_2$

5. 分子量

390.4

6. 構造式



7. 開発の経緯

チエンカルバゾンメチルは、バイエルクロップサイエンス社により開発されたスルホニルアミノカルボニルトリアゾリノン系除草剤であり、植物のアセト乳酸合成酵素（ALS）活性を阻害することにより除草効果を示すと考えられている。

海外では、EU、米国等において登録されている。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請〔新規：てんさい（ALS 阻害剤耐性¹）〕の要請がなされている。

¹ ALS遺伝子に突然変異を有する選抜品種であり、遺伝子組み換え及びゲノム編集植物ではない。

II. 安全性に係る試験の概要

各種運命試験 [II. 1 ~ 4] は、表 1 に示す標識体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）からチエンカルバゾンメチルの濃度（mg/kg 又はµg/g）に換算した値として示した。

代謝物/分解物/原体混在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。

表 1 標識体の略称及び標識位置

略称	標識位置
[thi- ¹⁴ C]チエンカルバゾンメチル	チエンカルバゾンメチルのチオフェン環 4 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[dht- ¹⁴ C]チエンカルバゾンメチル	チエンカルバゾンメチルのジヒドロトリアゾール環 3 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[thi- ¹⁴ C]M1	M1 のチオフェン環 4 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[thi- ¹⁴ C]M3	M3 のチオフェン環 4 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[thi- ¹⁴ C]M17	M17 のチオフェン環 4 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの
[dht- ¹⁴ C]M23	M23 のジヒドロトリアゾール環 3 位の炭素を ¹⁴ C で標識したもの

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

Wistar ラットを用いて、[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル（一群雌雄各 4 匹）又は[dht-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル（雄 4 匹）を 2 mg/kg 体重（以下[1.(1)]において「低用量」という。）又は[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル（雄 4 匹）を 100 mg/kg 体重（以下[1.(1)]において「高用量」という。）で単回経口投与し、又は非標識体を低用量で 14 日間反復経口投与後に[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを単回経口投与して、動物体内運命試験が実施された。

また、胆管カニューレを挿入した Wistar ラット（雄各 6 匹）に[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを低用量で単回経口投与する胆汁中排泄試験群を用いて、動物体内運命試験（代謝及び排泄試験）が実施された。

① 吸収

a. 血中濃度推移

各投与群における投与後 48 時間の血液を経時的に採取して、血中濃度推移について検討された。

血漿中薬物動態学的パラメータは表 2 に示されている。

血漿中放射能に標識体による顕著な差は認められず、いずれの投与群においても投与放射能は速やかに吸収され、投与 0.67~1 時間後に C_{max} となった後、二相性の減衰が認められた。高用量投与群の C_{max} 及び AUC について、用量比に応じた増加が認められた。

反復経口投与群における血漿中薬物動態学的パラメータについて、単回経口投

与群と比べて顕著な差は認められなかった。(参照 2~4)

表 2 血漿中薬物動態学的パラメータ

標識体		[thi- ¹⁴ C]チエンカルバゾンメチル			[dht- ¹⁴ C]チエンカルバゾンメチル	
投与方法		単回経口投与		反復経口投与	単回経口投与	
投与量		2 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	2 mg/kg 体重/日	
性別		雄	雌	雄	雄	
T _{max} (hr)		1.00	0.67	0.67	0.67	1.00
C _{max} (μg/g)		1.74	1.85	53.4	1.62	3.04
T _{1/2} (hr)	吸収相	0.11	0.11	0.15	0.09	0.05
	消失相(α)	0.12	0.16	0.39	0.55	0.30
	消失相(β)	29.3	11.5	12.2	7.86	35.5
AUC _{0-∞} (hr・μg/g)		7.83	9.41	341	5.82	13.6

注) T_{max} 及び C_{max} は測定値。

b. 吸収率

排泄試験 [1.(1)④] で得られた尿並びに臓器及び組織（皮膚を含む。）中放射能の合計から、投与後 48 時間の吸収率は、低用量単回投与群で 46.0%~54.6%、高用量単回投与群で 41.8%と算出された。

② 分布

各投与群における投与 48 時間後（反復経口投与群では最終投与 48 時間後）の主要臓器及び組織を採取して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 3 に示されている。

いずれの投与群においても主要臓器及び組織における残留放射能濃度は低く、総残留放射能は 0.322%TAR~0.656%TAR であった。

[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル投与群では肝臓、肺等で比較的高い残留放射能濃度が認められ、性別、投与量及び投与回数の違いによる顕著な差は認められなかった。[dht-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル投与群では、甲状腺で比較的高い残留放射能濃度が認められた。(参照 2~4)

表3 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与方法	投与量	性別	投与 48 時間後 ^a
[thi- ¹⁴ C] チエンカル ルバゾン メチル	単回経口 投与	2 mg/kg 体重	雄	肝臓(0.0997)、肺(0.0338)、腎周囲脂肪(0.0216)、 甲状腺(0.0175)、腎臓(0.0161)、精巣(0.0157)、副 腎(0.0077)、皮膚(0.0064)、カーカス ² (0.0035)、 心臓(0.0027)、赤血球(0.0023)、骨格筋(0.0023)、 血漿(0.0016)
			雌	肝臓(0.122)、肺(0.0320)、腎臓(0.0193)、甲状腺 (0.0175)、腎周囲脂肪(0.0149)、皮膚(0.0075)、副 腎(0.0067)、卵巣(0.0067)、血漿(0.0052)、カーカ ス(0.0051)、子宮(0.0047)、心臓(0.0027)、赤血球 (0.0021)
	反復経口 投与	2 mg/kg 体重/日	雄	肝臓(1.06)、肺(0.648)、精巣(0.516)、腎臓(0.381)、 血漿(0.358)、腎周囲脂肪(0.280)、副腎(0.168)、 皮膚(0.175)、カーカス(0.131)、赤血球(0.124)
			雌	肝臓(0.112)、肺(0.0229)、腎臓周囲脂肪(0.0166)、 腎臓(0.0120)、精巣(0.0101)、副腎(0.0049)、血漿 (0.0045)、皮膚(0.0042)、カーカス(0.0033)、赤血 球(0.0018)
[dht- ¹⁴ C] チエンカル ルバゾン メチル	単回経口 投与	2 mg/kg 体重	雄	甲状腺(0.0271)、血漿(0.0248)、肝臓(0.0165)、副 腎(0.0161)、カーカス(0.0141)、腎臓(0.0061)、大 腿骨(0.0051)、腎周囲脂肪(0.0046)、赤血球 (0.0045)

^a : 反復経口投与群では最終投与 48 時間後

③ 代謝

各投与群で得られた投与後 48 時間 (反復経口投与群では最終投与後 48 時間) の尿、糞及び胆汁を試料として、代謝物同定・定量試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中の主要代謝物は表 4 に示されている。

代謝物プロファイルに性別、投与量及び投与回数による顕著な差は認められなかった。

未変化のチエンカルバゾンメチルは、尿及び糞中排泄試験群において、尿中では 41.9%TAR~52.4%TAR、糞中では 38.7%TAR~51.6%TAR 認められ、胆汁中では 1.39%TAR 認められた。尿中の主要代謝物として M3、M6、M25 等が認められた。(参照 2~4)

² 組織・臓器を取り除いた残渣のことをカーカスという (以下同じ)。

表 4 尿、糞及び胆汁中の主要代謝物 (%TAR)

標識体	投与方法	投与量	性別	試料 ^a	チエンカルバゾンメチル	代謝物 ^c
[thi- ¹⁴ C]チエンカルバゾンメチル	単回経口投与	2 mg/kg 体重	雄	尿	42.8	M3(2.16)、M6(0.21)、M17(0.20)
				尿 ^b	31.8	M3(1.31)、M6(0.13)、M17(0.13)
			糞	42.3	M17(0.48)	
			胆汁 ^b	1.39	—	
	雌	尿	41.9	M3(1.45)、M6(0.14)、M17(0.11)		
		糞	39.2	M17(1.40)		
	100 mg/kg 体重	雄	尿	40.2	M3(1.31)、M6(0.13)	
			糞	51.6	—	
反復経口投与	2 mg/kg 体重/日	雄	尿	44.4	M3(1.89)、M6(0.20)、M17(0.14)	
			糞	42.9	M17(1.04)	
[dht- ¹⁴ C]チエンカルバゾンメチル	単回経口投与	2 mg/kg 体重	雄	尿	52.4	M25(0.64)、M23(0.47)、M13(0.36)、M22(0.11)
				糞	38.7	—

—：代謝物は同定されず

a：単回経口投与群においては投与後 48 時間、反復経口投与群では最終投与後 48 時間の採取試料

b：胆汁中排泄試験群における結果

c：[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル溶液中に M17 が最大 0.7%TAR、[dht-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル溶液中に M22 が 0.1%TAR、M23 が 0.2%TAR、それぞれ認められたことから、代謝物 M17、M22 及び M23 の一部又は全部は、被験溶液中放射能に由来する可能性が考えられた。

④ 排泄

各投与群における投与後 48 時間（反復経口投与群では最終投与後 48 時間）の尿、糞及び胆汁を採取して、尿及び糞中排泄試験並びに胆汁中排泄試験が実施された。

尿、糞及び胆汁中排泄率は表 5 に示されている。

いずれの投与群においても投与放射能の排泄は速やかであり、尿及び糞中排泄試験群では、投与後 48 時間で、尿中に 41.6%TAR～54.2%TAR、糞中に 44.3%TAR～57.7%TAR 排泄された。標識体、性別及び投与回数の違いによる顕著な差は認められなかった。

胆汁中排泄試験群における投与後 48 時間の胆汁中排泄率は 1.42%TAR と僅かであり、投与放射能は主に胆汁を介することなく尿及び糞中に排泄されると考えられた。（参照 2～4）

表5 尿、糞及び胆汁中排泄率 (%TAR)

試料	試料採取時間 (hr)	[thi- ¹⁴ C]チエンカルバゾンメチル					[dht- ¹⁴ C]チエンカルバゾンメチル	
		2 mg/kg 体重			100 mg/kg 体重	2 mg/kg 体重 /日	2 mg/kg 体重	
		単回経口					反復経口	単回経口
		雄	雌	雄 ^b	雄	雄	雄	雄
尿	0-24	45.0	43.6	33.4	33.9	46.7	53.8	
	0-48	45.5	45.9	34.7	41.6	47.7	54.2	
糞	0-24	48.2	43.4	59.0	39.5	40.4	43.1	
	0-48	49.2	45.4	60.2	57.7	48.1	44.3	
胆汁	0-24	/	/	1.39	/	/	/	
	0-48	/	/	1.42	/	/	/	
消化管及び内容物	48	0.022	0.170	0.034	0.360	0.122	0.067	
臓器及び組織 ^a		0.452	0.486	0.416	0.198	0.446	0.425	

注) いずれの投与群においても呼気中排泄率は測定されていない。

/: 該当なし

a: 皮膚を含む。

b: 胆汁中排泄試験群における結果

(2) ラット②

Wistar ラット (一群雄 1 匹、投与 1~168 時間後に経時的にと殺) に [thi-¹⁴C] チエンカルバゾンメチル又は [dht-¹⁴C] チエンカルバゾンメチルを 3 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。

① 分布

定量的全身オートラジオグラフィーにより、投与後 168 時間の臓器及び組織中放射能濃度を測定して、体内分布試験が実施された。

主要臓器及び組織における残留放射能濃度は表 6 に示されている。

いずれの標識体投与群においても残留放射能濃度は投与 1 時間後で最も高く、肝臓、全血、腎臓 (皮質及び髓質) 等で比較的高く認められた。その後、いずれの臓器及び組織においても残留放射能濃度は経時的に速やかに減少し、投与 168 時間後では、鼻粘膜 (最大 0.014 µg/g)、肝臓 (最大 0.009 µg/g) 及び精巣 (最大 0.005 µg/g) を除き定量限界未満であった。(参照 2、5、6)

表6 主要臓器及び組織における残留放射能濃度 (µg/g)

標識体	投与量	投与1時間後	投与24時間後	投与48時間後
[thi- ¹⁴ C] チエンカルバゾン メチル	3 mg/kg 体重	肝臓(4.70)、全血(2.25)、腎髄質(2.08)、腎皮質(1.44)、肺(1.03)、副腎(1.01)、心筋(0.983)、褐色脂肪(0.860)、皮膚(0.727)、唾液腺(0.667)、松果体(0.631)、下垂体(0.561)、甲状腺(0.584)、骨髄(0.404)、脾臓(0.365)、胸腺(0.352)、膵臓(0.344)、精巣(0.343)、骨格筋(0.306)、鼻粘膜(0.261)、腎周囲脂肪(0.247)、硝子体(0.162)、脊髄(0.057)、脳(0.050)	肝臓(0.137)、鼻粘膜(0.123)、褐色脂肪(0.060)、腎皮質(0.057)、肺(0.050)、腎周囲脂肪(0.046)、精巣(0.046)、皮膚(0.034)、腎髄質(0.033)、甲状腺(0.019)、全血(0.013)、副腎(0.007)、心筋(0.007)、唾液腺(0.006)	肝臓(0.121)、鼻粘膜(0.073)、褐色脂肪(0.038)、腎周囲脂肪(0.034)、肺(0.033)、腎皮質(0.027)、精巣(0.027)、腎髄質(0.022)、皮膚(0.021)、甲状腺(0.016)、全血(0.006)
[dht- ¹⁴ C] チエンカルバゾン メチル		肝臓(5.04)、全血(2.25)、腎髄質(2.15)、腎皮質(1.74)、肺(1.47)、心筋(0.953)、副腎(0.903)、褐色脂肪(0.847)、皮膚(0.741)、唾液腺(0.719)、甲状腺(0.621)、松果体(0.585)、下垂体(0.570)、骨髄(0.463)、胸腺(0.405)、膵臓(0.356)、脾臓(0.345)、精巣(0.338)、骨格筋(0.279)、腎周囲脂肪(0.246)、鼻粘膜(0.222)、硝子体(0.159)、脊髄(0.080)、脳(0.072)	肝臓(0.031)、鼻粘膜(0.021)、下垂体(0.013)、腎髄質(0.012)、全血(0.011)、腎皮質(0.011)、副腎(0.007)、骨格筋(0.006)、心筋(0.006)、膵臓(0.005)	肝臓(0.015)、鼻粘膜(0.012)、全血(0.005)

② 代謝

投与1時間後と殺群及び投与24時間後と殺群で得られた尿及び糞を試料として、代謝物同定試験が実施された。

尿及び糞中の主要成分として未変化のチエンカルバゾンメチルが認められた。そのほかに、尿中では代謝物 M3、M6、M17、M22 及び M23 が、糞中では代謝物 M17 及び M23 が認められた³。

なお、尿中代謝物の安定性確認試験の結果、50℃条件下で未変化のチエンカルバゾンメチルの分解及び分解物 M17 の生成が認められた。(参照 2、5、6)

³ 代謝物 M17、M22 及び M23 は、被験溶液中に僅かに認められていることから、一部又は全部は被験溶液中放射能に由来する可能性が考えられた。

【1.(1)及び(2)] から、ラットにおけるチエンカルバゾンメチルの主要代謝経路は、①尿素結合の加水分解による代謝物 M17 及び M23 の生成、②代謝物 M17 のメチルエステルの加水分解による代謝物 M3 の生成、③代謝物 M3 の分子内スルホンアミドへの環化による代謝物 M6 の生成、④代謝物 M23 の脱メチル化による代謝物 M13 の生成、⑤代謝物 M13 のトリアゾリノン環の開裂による代謝物 M25 の生成と考えられた。

③ 排泄

投与後 168 時間の尿及び糞並びに投与後 48 時間の呼気を採取して、尿、糞及び呼気中排泄試験が実施された。

尿、糞及び呼気中排泄率は表 7 に示されている。

いずれの標識体投与群においても投与放射能の排泄は速やかであり、投与後 24 時間で、尿中に 36.5%TAR～58.1%TAR、糞中に 36.4%TAR～59.0%TAR 排泄された。呼気中には投与後 48 時間で最大 0.79%TAR 排出された。(参照 2、5、6)

表 7 尿、糞及び呼気中排泄率 (%TAR)

標識体 試料採取 時間(hr)	[thi- ¹⁴ C]チエンカルバゾンメチル			[dht- ¹⁴ C]チエンカルバゾンメチル		
	尿	糞	呼気	尿	糞	呼気
0-1	7.38	/	/	6.94	/	/
0-24	47.3～58.1	36.4～49.2	0.00～0.01	36.5～48.3	39.1～59.0	0.41～0.56
0-48	49.3～59.3	39.4～49.9	0.01	37.0～49.4	41.4～62.4	0.56～0.79
0-168	52.3	50.3	/	46.1	48.6	/

注) 投与後 24 時間の値は 5 匹、投与後 48 時間の値は 4 匹における排泄率を示す。
/ : 該当なし

(3) ヤギ

泌乳ヤギ (Weiße deutsche Edelziege 系統、一群雌 1 頭) に [thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル又は [dht-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを 41.3 mg/kg 飼料相当の用量⁴で 1 日 1 回、5 日間カプセル経口投与して、動物体内運命試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、尿、糞及びケージ洗浄液は 1 日 1 回、血液 ([dht-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル投与群のみ) は試験期間中経時的に、臓器及び組織は最終投与 24 時間後に、それぞれ採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 8 に、各試料中の代謝物は表 9 に示されている。

投与放射能は、尿中に 35.6%TAR～43.8%TAR、糞中に 45.3%TAR～47.0%TAR 排出された。乳汁中には 0.15%TAR～2.00%TAR 移行し、残留放射

⁴ 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料となる作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量 (0.045 mg/kg) と比較して高かった。

能濃度は投与 2 日又は 3 日には定常状態となった。血漿中濃度は投与 2 日以降、定常状態となり、臓器及び組織中の残留放射能濃度は肝臓で比較的高く認められた。

乳汁中の主要成分として、未変化のチエンカルバゾンメチルのほか、代謝物 M23 及び M25 が 10%TRR を超えて認められた。臓器及び組織中の主要成分として、未変化のチエンカルバゾンメチルのほか、代謝物 M3、M17、M23、M25 及び M28 が 10%TRR を超えて認められた。

尿及び糞中の主要成分として、未変化のチエンカルバゾンメチルのほか、代謝物 M3、M23 等が認められた。（参照 2、7、8）

表 8 各試料中の残留放射能分布

試料		試料採取時間 (hr) ^a	[thi- ¹⁴ C]チエンカルバゾンメチル		[dht- ¹⁴ C]チエンカルバゾンメチル		
			µg/g	%TAR	µg/g	%TAR	
乳汁	投与 1 日	8	0.121	0.02	0.549	0.118	
		24	0.020	0.01	0.445	0.151	
	投与 2 日	32	0.214	0.04	0.786	0.171	
		48	0.032	0.01	0.601	0.202	
	投与 3 日	56	0.127	0.02	0.928	0.202	
		72	0.020	0.01	0.666	0.230	
	投与 4 日	80	0.093	0.02	0.939	0.211	
		96	0.015	0.01	0.674	0.237	
	投与 5 日	104	0.084	0.02	0.978	0.200	
		120	0.015	0.01	0.698	0.239	
合計				0.15		2.00	
臓器及び組織	血漿	0.25	/		0.002	/	
		24			0.457		
		48			0.616		
		72			0.661		
		96			0.684		
	肝臓	と殺時	3.62	0.84	1.11	0.264	
	腎臓		0.319	0.01	0.800	0.026	
	筋肉		0.034	0.10	0.544	1.45	
	脂肪 ^b		0.033	0.04	0.164	0.175	
	合計			0.98		1.92	
尿	0-120	/		43.8	/		
糞				47.0			35.6
						45.3	

/ : 該当なし

a : 初回投与後時間

b : [thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル投与群では大網脂肪、[dht-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル投与群では大網脂肪及び腎周囲脂肪の混合試料

表 9 各試料中の代謝物 (%TRR)

標識体	試料 ^a	総残留放射能 (μg/g)	抽出画分		抽出残渣
			チエンカルバゾンメチル	代謝物	
[thi- ¹⁴ C] チエンカルバゾンメチル	乳汁	0.128	79.7	M3(7.8)、M6(7.2)、M17(1.0)	0.1
	肝臓	3.62	ND	M17(84.9) ^b 、M3(9.6) ^b	4.7
	腎臓	0.319	9.5	M17(61.3) ^b 、M3(21.6)、M6(1.8)	2.4
	筋肉	0.034	27.2 ^b	M17(49.3) ^c 、M3(0.7)	21.0
	脂肪	0.023	5.7	M3(52.3)、M6(4.4)、M17(3.9)	26.1
	尿	/	11.1	M3(13.1)、M6(1.5)、M17(0.1)	/
	糞	/	38.2	M3(1.8)、M17(0.8)、M1(0.4)、M9(0.1)	1.9
[dht- ¹⁴ C] チエンカルバゾンメチル	乳汁	0.707	8.6	M23(45.0)、M25(35.7)、M13(2.1)	1.8
	肝臓	1.11	ND	M25(26.5)、M23(23.4)、M28(18.3)、M13(1.9)	0.4
	腎臓	0.800	ND	M23(49.4)、M25(34.6)、M28(9.6)	3.6
	筋肉	0.544	ND	M25(54.5)、M23(33.9)、M28(1.5)、M13(2.8)	1.6
	脂肪	0.164	ND	M25(43.9)、M23(36.9)、M28(4.9)	9.1
	尿	/	59.7	M23(21.0)、M13(8.1)、M28(4.5)、M25(2.5)	/
	糞	/	84.5	—	4.5

ND：検出されず、/：該当なし、—：代謝物は同定されず

a：[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル投与群では、乳汁は初回投与 8～104 時間後採取試料、尿は初回投与 72～120 時間後採取試料、糞は初回投与 48～120 時間後採取試料。[dht-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル投与群では、乳汁及び糞は試験期間中のプール試料、尿は初回投与 96～120 時間後採取試料。

b：マイクロ波抽出画分を含む。

c：マイクロ波抽出画分でのみ認められた。

(4) ニワトリ

産卵鶏（白色レグホン種、一群雌 6 羽）に [thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを 25.2 mg/kg 飼料相当又は [dht-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを 27.2 mg/kg 飼料相当の用量⁵で 1 日 1 回、14 日間強制経口投与して、動物体内運命試験が実施された。卵及び排泄物は 1 日 1 回、臓器及び組織は最終投与約 24 時間後に、それぞれ採取された。

各試料中の残留放射能分布は表 10 に、各試料中の代謝物は表 11 に示されている。

投与放射能は排泄物中に 91.0%TRR～92.6%TRR 排泄された。卵中には 0.007%TRR～0.245%TRR 移行し、残留放射能濃度は投与 7～9 日には定常状態となった。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓及び腎臓で比較的高く認められた。

卵中の主要成分として、未変化のチエンカルバゾンメチルのほか、代謝物 M23、M25 及び M26 が 10%TRR を超えて認められた。臓器及び組織中では未変化のチエンカルバゾンメチルが認められたほか、主要代謝物として M3/M6、M17、M23、M25 及び M26 が 10%TRR を超えて認められた。

⁵ 本試験における用量は産卵鶏における予想飼料最大負荷量と比較して高かった。

排泄物中の主要成分として、未変化のチエンカルバゾンメチルのほか、代謝物 M3/M6、M23 等が認められた。(参照 2、9、10)

表 10 各試料中の残留放射能分布

試料	試料採取時間	[thi- ¹⁴ C]チエンカルバゾン メチル		[dht- ¹⁴ C]エンカルバゾン メチル		
		μg/g	%TAR	μg/g	%TAR	
卵	投与 1 日	0.001	<0.001	0.021	0.0038	
	投与 3 日	0.004	0.001	0.124	0.0130	
	投与 7 日	0.005	0.001	0.149	0.0155	
	投与 9 日	0.005	0.001	0.173	0.0230	
	投与 14 日	0.005	0.001	0.178	0.0282	
	合計			0.007		0.245
未形成卵			0.007	0.001	0.080	0.009
臓器 及び 組織	と殺時	肝臓	0.189	0.016	0.148	0.012
		腎臓	0.257	0.006	0.135	0.003
		筋肉 ^a	0.003	0.003	0.097	0.133
		脂肪	0.004	0.002	0.014	0.040
		皮膚	0.009	0.001	0.096	0.002
		合計			0.029	
排泄物	投与 1~14 日			91.0		92.6

／：該当なし

a：胸部及び脚部筋肉の混合試料

表 11 各試料中の代謝物 (%TRR)

標識体	試料 ^a	総残留 放射能 (μg/g)	抽出画分		抽出 残渣
			チエンカ ルバゾン メチル	代謝物	
[thi- ¹⁴ C] チエンカ ルバゾン メチル	卵	0.005	83.2	M3/M6(9.6)	7.2
	筋肉	0.003	ND	M3/M6(40.5)、M17(3.3)	52.3
	肝臓	0.189	ND	M3/M6(29.5)、M17(61.5) ^b	5.0
	排泄物	11.9	93.3	M3/M6(3.2)、M17(1.5)、M1(0.6)	1.5
[dht- ¹⁴ C] チエンカ ルバゾン メチル	卵	0.159	2.6	M23(69.6)、M25(13.4)、M26(12.1)、M22(1.0)	1.3
	筋肉	0.097	3.2	M23(55.1)、M25(19.5)、M26(17.2)、M22(0.7)	1.6
	脂肪	0.014	2.2	M23(49.3)、M25(18.3)、M26(21.4)、M22(0.7)	4.0
	肝臓	0.148	0.7	M23(63.3)、M25(22.5)、M26(4.3)、M22(1.0)	4.5
	排泄物	12.5	96.2	M23(3.1)、M1(0.5)	0.3

注) [thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル投与群において、脂肪は総残留放射能濃度が低かったことから、代謝物の分析は行われなかった。

ND：検出されず

a：[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル投与群では、卵は投与 4~14 日のプール試料、筋肉は脚部試料、排泄物は投与 14 日採取試料。[dht-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル投与群では、卵は投与 3~14 日のプール試料、筋肉は胸部及び脚部の混合試料、排泄物は投与 14 日採取試料。

b：マイクロ波抽出画分を含む。

畜産動物におけるチエンカルバゾンメチルの主要代謝経路は、①尿素結合の加水分解による代謝物 M17 及び M23 の生成、②代謝物 M17 のメチルエステルの加水分解による代謝物 M3 の生成、③代謝物 M3 の分子内スルホンアミドへの環化による代謝物 M6 の生成であり、ヤギでは代謝物 M23 の脱メチル化による代謝物 M13 又は M28 の生成及びそれに続くトリアゾリノン環の開裂により代謝物 M25 が生成されることが考えられた。ニワトリでは、代謝物 M23 はカルボキサミドスルホニル部位の開裂により生成される代謝物 M22 を経て生成され、代謝物 M23 のジヒドロトリアゾロン部位の開裂による代謝物 M26 の生成及びそれに続く *N*-脱メチル化により代謝物 M25 が生成されることが考えられた。

2. 植物体内運命試験

(1) 小麦

小麦（品種：Thasos、4～5 葉期）に、水和剤に調製した [thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル又は [dht-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを 15、30 又は 60 g ai/ha の用量で 1 回散布し、処理 16 日後（分けつ終期、BBCH29）に青刈り茎葉を、処理 54 日後（乳熟中期、BBCH75）に干草を、処理 89 日後（成熟期、BBCH93）にわら及び穀粒をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

小麦における放射能分布及び代謝物は表 12 に示されている。

総残留放射能濃度は、青刈り茎葉で 0.27～0.37 mg/kg、干草で 0.29～0.31 mg/kg、わらで 0.28～0.39 mg/kg、穀粒で 0.011～0.014 mg/kg であった。

未変化のチエンカルバゾンメチルは青刈り茎葉で最大 17.3%TRR 認められ、青刈り茎葉、干草及びわらにおける主要代謝物として M4、M9、M11、M15、M17 及び M24 が 10%TRR を超えて認められた。

穀粒における主要代謝物として、M9、M11 及び M16 が 10%TRR を超えて認められた。（参照 2、11、12）

表 12 小麦における放射能分布及び代謝物

標識体	試料	青刈り茎葉		干草		わら		穀粒		
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	
[thi- ¹⁴ C] チエンカルバ ズンメチル	総残留放射能	100	0.27	100	0.31	100	0.39	100	0.011	
	抽出液 ^a	98.0	0.27	88.3	0.27	96.0	0.37	80.6	0.009	
	チエンカルバ ズンメチル	17.3	0.05	6.1	0.02	2.9	0.01	0.4	<0.001	
	M1	ND	ND	ND	ND	1.5	0.01	ND	ND	
	M3	ND	ND	1.5	<0.01	1.2	<0.01	ND	ND	
	M4	ND	ND	7.2	0.02	10.4	0.04	ND	ND	
	M7	ND	ND	1.1	<0.01	4.5	0.02	ND	ND	
	M9	41.3	0.11	17.4	0.06	13.7	0.06	30.7	0.003	
	M10	5.1	0.01	8.6	0.03	6.1	0.02	9.9	0.001	
	M11	8.0	0.02	10.9	0.03	7.9	0.03	12.1	0.001	
	M12	1.4	<0.01	2.4	0.01	1.4	0.01	4.5	0.001	
	M15	10.6	0.03	6.4	0.02	4.5	0.02	5.6	0.001	
	M16	5.9	0.02	7.3	0.02	4.4	0.02	13.3	0.001	
	M17	2.3	0.01	7.5	0.02	10.1	0.04	1.4	<0.001	
	M18	1.0	<0.01	1.0	<0.01	3.5	0.01	0.5	<0.001	
	M19	1.9	0.01	3.3	0.01	4.1	0.02	ND	ND	
	M20	0.7	<0.01	1.6	<0.01	1.5	0.01	ND	ND	
	M21	ND	ND	1.5	<0.01	1.1	<0.01	ND	ND	
	抽出残渣	2.0	0.01	11.7	0.04	4.0	0.02	19.4	0.002	
	[dht- ¹⁴ C] チエンカルバ ズンメチル	総残留放射能	100	0.37	100	0.29	100	0.28	100	0.014
		抽出液 ^a	96.1	0.35	87.5	0.25	97.0	0.27	69.9	0.010
チエンカルバ ズンメチル		13.2	0.05	2.6	0.01	2.4	0.01	0.1	<0.001	
M1		ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.3	<0.001	
M9		47.2	0.17	23.8	0.07	12.7	0.03	13.0	0.002	
M10		4.1	0.02	7.0	0.02	5.9	0.02	2.2	<0.001	
M11		5.8	0.02	9.4	0.03	9.0	0.03	4.9	0.001	
M12		1.5	0.01	1.9	0.01	1.3	<0.01	1.1	<0.001	
M13/M14		1.1	<0.01	3.7	0.01	5.2	0.01	6.2	<0.001	
M15		10.8	0.04	7.6	0.02	3.2	0.01	1.2	<0.001	
M16		5.9	0.02	7.1	0.02	3.5	0.01	1.3	<0.001	
M22		1.0	<0.01	1.8	0.01	2.3	0.01	0.4	<0.001	
M23		ND	ND	ND	ND	1.8	0.01	1.6	<0.001	
M24		2.2	0.01	10.5	0.03	21.6	0.06	3.4	<0.001	
抽出残渣	3.9	0.01	12.4	0.04	3.0	0.01	30.1	0.004		

注) ・いずれも 15 g ai/ha 処理区の結果。

・ 30 g ai/ha 処理区における総残留放射能濃度は、わらで 0.98 mg/kg、穀粒で 0.020 mg/kg、60 g ai/ha 処理区における総残留放射能濃度は、わらで 1.69 mg/kg、穀粒で 0.031 mg/kg であった。

ND：検出されず

^a：有機相（ジクロロメタン）、水相及びマイクロ波抽出画分の合計。

(2) てんさい

てんさい（品種：スルホニルウレア系除草剤耐性種）に、水和剤に調製した [thi-¹⁴C]チエンカルバズンメチル又は[dht-¹⁴C]チエンカルバズンメチルを 16 又は 32 g ai/ha の用量で 2 回（2～4 葉期及び 4～8 葉期）散布し、根部が収穫可能となった時期（BBCH49）に根部及び葉部を採取して、植物体内運命試験が実施された。

てんさいにおける放射能分布及び代謝物は表 13 に示されている。

総残留放射能濃度は、根部では 16 g ai/ha 処理区で 0.017~0.036 mg/kg、32 g ai/ha 処理区で 0.026~0.068 mg/kg、葉部では 16 g ai/ha 処理区で 0.119~0.133 mg/kg、32 g ai/ha 処理区で 0.202~0.336 mg/kg であった。

いずれの試料においても、主要成分として未変化のチエンカルバゾンメチルが認められたほか、根部及び葉部で代謝物 M5 が、葉部で代謝物 M16、M17、M19、M23 及び M24 が、それぞれ 10%TRR を超えて認められた。（参照 2、13、14）

表 13 てんさいにおける放射能分布及び代謝物

標識体	処理区及び試料	16 g ai/ha				32 g ai/ha			
		根部		葉部		根部		葉部	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[thi- ¹⁴ C] チエンカルバ ゾンメチル	総残留放射能	100	0.036	100	0.133	100	0.068	100	0.336
	抽出液	94.1	0.033	95.4	0.126	94.3	0.064	94.7	0.318
	チエンカルバ ゾンメチル	40.6	0.014	12.6	0.017	37.6	0.026	13.5	0.045
	M1	6.1	0.002	2.3	0.003	4.8	0.003	2.1	0.007
	M3	8.7	0.003	2.2	0.003	6.6	0.004	1.4	0.005
	M5	8.9	0.003	23.9	0.032	16.1	0.011	29.3	0.098
	M16	4.6	0.002	2.8	0.004	4.1	0.003	3.0	0.010
	M17	6.3	0.002	12.0	0.016	6.0	0.004	11.9	0.040
	M19	ND	ND	15.8	0.021	ND	ND	15.5	0.052
	抽出残渣	5.9	0.002	4.6	0.006	5.7	0.004	5.3	0.018
[dht- ¹⁴ C] チエンカルバ ゾンメチル	総残留放射能	100	0.017	100	0.119	100	0.026	100	0.202
	抽出液	81.6	0.014	92.7	0.111	85.6	0.022	92.9	0.188
	チエンカルバ ゾンメチル	58.8	0.010	13.7	0.016	52.0	0.013	12.2	0.025
	M1	8.2	0.001	3.3	0.004	9.1	0.002	2.6	0.005
	M16	0.8	<0.001	10.2	0.012	2.4	0.01	10.0	0.020
	M22	ND	ND	5.2	0.006	ND	ND	4.4	0.009
	M23	4.4	0.001	14.7	0.017	6.3	0.002	16.4	0.033
	M24	ND	ND	38.7	0.046	ND	ND	41.0	0.083
抽出残渣	18.4	0.003	7.3	0.009	14.4	0.004	7.1	0.014	

ND：検出されず

(3) とうもろこし①

とうもろこし（品種：Romario）を播種した土壤に、薬害軽減剤⁶を含む顆粒水和剤に調製した [thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル又は [dht-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを 45 g ai/ha の用量で、出芽前に 1 回散布処理し、糊熟初期 (BBCH83) に植物体地上部を、収穫期 (BBCH99) に茎葉部及び穀粒をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

とうもろこしにおける放射能分布及び代謝物は表 14 に示されている。

総残留放射能濃度は、糊熟初期植物体地上部で 0.005 mg/kg、収穫期茎葉部で

⁶ 詳細は参照した資料に記載されていなかった。[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル又は [dht-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルと 1:1 の割合で混合された。

0.013～0.016 mg/kg、穀粒で 0.001 mg/kg であった。

糊熟初期植物体地上部及び収穫期茎葉部において未変化のチエンカルバゾンメチルが認められたほか、主要代謝物として M4/M5、M7/M8、M22 及び M24 が 10%TRR を超えて認められた。（参照 2、15、16）

表 14 とうもろこしにおける放射能分布及び代謝物

標識体	試料	糊熟初期植物体地上部		収穫期茎葉部		穀粒	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[thi- ¹⁴ C] チエンカルバゾン メチル	総残留放射能	100	0.005	100	0.013	100	0.001
	抽出液 ^a	90.8	0.004	91.1	0.012	/	/
	チエンカルバゾン メチル	3.4	<0.001	2.7	<0.001		
	M3	7.1	<0.001	3.3	<0.001		
	M4/M5	32.0	0.001	23.1	0.003		
	M7/M8			7.0	0.001		
	M9	ND	ND	0.7	<0.001		
	M17	7.8	<0.001	4.8	0.001		
	M18	ND	ND	2.6	<0.001		
	M19	4.4	<0.001	5.2	0.001		
	M21	6.3	<0.001	2.3	<0.001		
抽出残渣	9.2	<0.001	8.9	0.001			
[dht- ¹⁴ C] チエンカルバゾン メチル	総残留放射能	100	0.005	100	0.016	100	0.001
	抽出液 ^a	93.9	0.005	91.8	0.015	/	/
	チエンカルバゾン メチル	4.3	<0.001	3.2	0.001		
	M1	ND	ND	0.4	<0.001		
	M9	ND	ND	0.5	<0.001		
	M22	15.4	0.001	15.2	0.002		
	M23	3.3	<0.001	4.9	0.001		
	M24	65.0	0.003	61.6	0.010		
抽出残渣	6.1	<0.001	8.2	0.001			

ND：検出されず、/：残留放射能濃度が僅かであったことから分析されず

a：[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル処理区ではジクロロメタン相、水相及びマイクロ波抽出画分の合計、[dht-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル処理区ではジクロロメタン相及び水相の合計。

(4) とうもろこし②

とうもろこし（品種：Romario、3～6 葉期）に、水和剤に調製した [thi-¹⁴C] チエンカルバゾンメチル又は [dht-¹⁴C] チエンカルバゾンメチルを 15 g ai/ha 又は 30 g ai/ha の用量で 1 回葉面散布し、糊熟初期（BBCH83）に植物体地上部を、収穫期（BBCH99）に茎葉部及び穀粒をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

とうもろこしにおける放射能分布及び代謝物は表 15 に示されている。

総残留放射能濃度は、糊熟初期植物体地上部で 0.031～0.051 mg/kg、収穫期茎葉部で 0.054～0.083 mg/kg、穀粒で 0.001～0.002 mg/kg であった。

糊熟初期植物体地上部及び収穫期茎葉部における主要成分として、未変化のチエンカルバゾンメチルのほか、代謝物 M11、M19 及び M24 が 10%TRR を超え

て認められた。(参照 2、17、18)

表 15 とうもろこしにおける放射能分布及び代謝物

標識体	試料	糊熟初期植物体 地上部		収穫期茎葉		穀粒	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[thi- ¹⁴ C] チエンカルバゾン メチル	総残留放射能	100	0.051	100	0.083	100	0.001
	抽出液 ^a	93.4	0.048	93.6	0.078	46.5	<0.001
	チエンカルバゾン メチル	7.2	0.004	8.4	0.007	/	/
	M1	8.9	0.005	7.3	0.006		
	M2	6.9	0.004	4.6	0.004		
	M3	2.5	0.001	ND	ND		
	M4/M7及びM5/M8	5.4	0.003	9.9	0.008		
	M9	3.6	0.002	4.5	0.004		
	M11	12.5	0.006	11.3	0.009		
	M12	2.7	0.001	3.8	0.003		
	M16	3.4	0.002	ND	ND		
	M17	4.5	0.002	4.5	0.004		
	M18	1.2	0.001	1.5	0.001		
	M19 ^b	6.4	0.003	12.2	0.010		
	M21	5.2	0.003	5.5	0.005		
抽出残渣	6.6	0.003	6.4	0.005	53.5	<0.001	
[dht- ¹⁴ C] チエンカルバゾン メチル	総残留放射能	100	0.031	100	0.054	100	0.002
	抽出液 ^a	91.3	0.028	92.0	0.050	55.7	0.001
	チエンカルバゾン メチル	10.8	0.003	12.4	0.007	/	/
	M1	7.5	0.002	5.2	0.003		
	M2	6.8	0.002	3.0	0.002		
	M9	4.4	0.001	3.4	0.002		
	M11	11.3	0.003	9.0	0.005		
	M12	2.2	0.001	1.9	0.001		
	M13/M14	8.6	0.003	7.1	0.004		
	M16	1.5	<0.001	ND	ND		
	M22	6.7	0.002	9.7	0.005		
	M23	1.7	0.001	2.8	0.002		
	M24	11.3	0.003	16.8	0.009		
抽出残渣	8.7	0.003	8.0	0.004	44.3	0.001	

ND：検出されず、/：残留放射能濃度が僅かであったことから分析されず

a：ジクロロメタン相、水相及びマイクロ波抽出画分の合計。

b：少量の未同定化合物を含む。

(5) とうもろこし③

とうもろこし（品種：Romario）に、水和剤に調製した[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル又は[dht-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを、30 g ai/ha の用量で6葉期に全面散布した後、更に15 g ai/ha の用量で12葉期に土壌散布し、糊熟初期（BBCH83）に植物体地上部を、収穫期（BBCH99）に茎葉部及び穀粒をそれぞれ採取して、植物体内運命試験が実施された。

とうもろこしにおける放射能分布及び代謝物は表 16 に示されている。

総残留放射能濃度は、糊熟初期植物体地上部で 0.014~0.022 mg/kg、収穫期茎葉部で 0.047~0.063 mg/kg、穀粒で 0.004~0.005 mg/kg であった。

糊熟初期植物体地上部及び収穫期茎葉部において未変化のチエンカルバゾンメチルが認められたほか、主要代謝物として M4/M5、M7/M8 及び M24 が 10%TRR を超えて認められた。

穀粒における主要代謝物として M4/M5、M7/M8、M21 等が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。（参照 2、19、20）

表 16 とうもろこしにおける放射能分布及び代謝物

標識体	抽出画分	試料					
		糊熟初期植物体地上部		収穫期茎葉		穀粒	
		%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
[thi- ¹⁴ C] チエンカルバゾン メチル	総残留放射能	100	0.014	100	0.063	100	0.005
	抽出液 ^a	89.6	0.012	89.6	0.057	87.7	0.005
	チエンカルバゾン メチル	2.5	<0.001	1.4	0.001	ND	ND
	M1	1.7	<0.001	1.1	0.001	ND	ND
	M2	1.1	<0.001	0.6	<0.001	ND	ND
	M3	2.2	<0.001	2.5	0.002	5.2	<0.001
	M4/M5	24.6	0.003	11.0	0.007	7.1	<0.001
	M7/M8			6.0	0.004		
	M6	7.9	0.001	2.5	0.002	6.1	<0.001
	M9	ND	ND	0.7	<0.001	ND	ND
	M11	1.7	<0.001	0.4	<0.001	ND	ND
	M12	1.7	<0.001	1.4	0.001	ND	ND
	M17	3.6	<0.001	2.0	0.001	ND	ND
	M18	6.2	0.001	5.3	0.003	ND	ND
	M19	4.9	0.001	5.9	0.004	ND	ND
	M21	ND	ND	1.7	0.001	7.8	<0.001
抽出残渣	10.4	0.001	10.4	0.007	12.3	0.001	
[dht- ¹⁴ C] チエンカルバゾン メチル	総残留放射能	100	0.022	100	0.047	100	0.004
	抽出液 ^a	90.0	0.020	91.8	0.043	91.0	0.003
	チエンカルバゾン メチル	6.8	0.002	0.7	<0.001	ND	ND
	M1	ND	ND	0.2	<0.001	ND	ND
	M2	1.1	<0.001	0.3	<0.001	ND	ND
	M9	2.5	0.001	0.7	<0.001	ND	ND
	M11	1.8	<0.001	ND	ND	ND	ND
	M12	1.1	<0.001	0.2	<0.001	ND	ND
	M13/M14	3.8	0.001	1.3	0.001	ND ^b	ND ^b
	M16	0.3	<0.001	ND	ND	ND	ND
	M22	8.0	0.002	8.3	0.004	ND	ND
	M23	2.2	<0.001	2.0	0.001	ND	ND
M24	50.1	0.011	63.5	0.030	3.6	<0.001	
抽出残渣	10.0	0.002	8.2	0.004	9.0	<0.001	

ND：検出されず

a：ジクロロメタン相、水相及びマイクロ波抽出画分又はジアスターゼ加水分解画分の合計。

b：微量（0.001 mg/kg 未満）の代謝物 M14 が認められた。

(6) 薬害軽減剤の影響検討試験<参考資料⁷⁾>

チエンカルバゾンメチルは、海外で薬害軽減剤を混合した製剤が開発され、小麦及びとうもろこしに使用されている。以下の試験は、薬害軽減剤の存在下での吸収、代謝等を確認することを目的として実施された。

① 小麦、カラスムギ及びソバカズラ

小麦（品種：Triso）、カラスムギ及びソバカズラ（いずれも2葉期）に、水和剤に調製した[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル及び薬害軽減剤⁸⁾の混合試料（混合比は1:3）を15 g ai/ha（チエンカルバゾンメチル投下量）の用量で1回、茎葉部に滴下又は土壌灌注処理して、植物体内運命試験が実施された。また、水和剤に調製した薬害軽減剤を45 g ai/haの用量で植物体に1回散布した後、茎葉部を[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを4 ppmの用量で含む緩衝液中に2時間浸漬し、更に[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを含まない緩衝液中で最長24時間浸漬して、薬害軽減剤のチエンカルバゾンメチルの代謝への影響試験が実施された。

各試験区における処理放射能の移行性は表17に、茎葉部滴下処理区における放射能分布及び代謝物は表18に、薬害軽減剤のチエンカルバゾンメチルの代謝への影響は表19に、それぞれ示されている。

処理放射能の吸収は、土壌灌注処理区に比べて茎葉部滴下処理区で高く認められた。

小麦における主要成分として未変化のチエンカルバゾンメチルのほか、代謝物M9が認められた。また、薬害軽減剤の加用により、チエンカルバゾンメチルの代謝/分解の促進が認められたが、主要代謝物の種類に対する影響は認められなかった。（参照2、21）

表17 各試験区における処理放射能の移行性 (%TAR)

試験区	茎葉部滴下						土壌灌注	
	処理葉 (基部)	処理葉 (先端部)	若葉	シュート 基部	根部	葉 洗浄液	根部	葉部
小麦	66.5	4.1	3.6	8.9	2.3	2.0	1.0	0.3
カラスムギ	49.9	7.5	2.2	13.5	4.9	13.6	1.8	0.7

注) ・茎葉部滴下処理区では、葉基部に滴下処理された。

- ・試料は、茎葉基部滴下区では処理2日後、土壌表面散布区では処理6日後に採取された。
- ・ソバカズラを用いた試験は行われていない。

⁷⁾ 食用作物（小麦及びとうもろこし）及び雑草（カラスムギ、ソバカズラ、エノコログサ及びイチビ）における吸収・代謝の比較及び薬害軽減剤の加用によるチエンカルバゾンメチルの代謝への影響確認を主な目的として実施されていることから、参考資料とした。

⁸⁾ メフェンピルジエチル：diethyl (RS)-1-(2,4-dichlorophenyl)-5-methyl-2-pyrazoline-3,5-dicarboxylate (IUPAC)

表 18 茎葉部滴下処理区における放射能分布及び代謝物

供試作物	試料採取日	葉洗浄液	抽出画分		抽出残渣	チエンカルバゾンメチル		M9	
			処理葉	処理葉以外		処理葉	処理葉以外	処理葉	処理葉以外
小麦	処理 1 日	56.3	36.8	6.2	0.7	18.8	31.2	52.8	42.4
	処理 2 日	47.1	45.3	5.9	0.7	7.2	9.7	61.2	60.5
	処理 5 日	30.3	61.0	8.1	0.6	4.3	4.9	64.1	51.5
カラスムギ	処理 1 日	56.6	32.2	10.5	0.6	57.3	84.7	29.7	9.3
	処理 2 日	52.6	35.5	11.2	0.7	38.0	73.3	44.6	26.7
	処理 5 日	29.8	49.9	19.7	0.6	9.3	29.9	62.1	56.8
ソバカズラ	処理 1 日	75.3	19.8	4.3	0.6	100	100	ND	ND
	処理 2 日	50.3	34.4	14.6	0.7	100	100	ND	ND
	処理 5 日	23.7	47.5	28.1	0.7	100	100	ND	ND

注) 各作物における放射能分布に係る値は%TAR、チエンカルバゾンメチル及び代謝物 M9 の値は分析放射能に対する%を示す。

ND：検出されず

表 19 薬害軽減剤のチエンカルバゾンメチルの代謝への影響

供試作物	試料採取時期 ^a	薬害軽減剤の事前散布の有無	チエンカルバゾンメチル	M9
小麦	浸漬直後	無し	88.0	5.4
		あり	65.5	25.6
	浸漬 3 時間	無し	76.0	13.9
		あり	41.3	45.7
	浸漬 24 時間	無し	31.1	31.4
		あり	11.2	61.7
カラスムギ	浸漬直後	無し	100	ND
		あり	100	ND
	浸漬 3 時間	無し	94.9	5.1
		あり	96.5	3.5
	浸漬 24 時間	無し	68.5	18.3
		あり	62.3	22.9

注) ・ソバカズラを用いた試験は行われていない。

・値は分析放射能に対する%を示す。

ND：検出されず

^a：[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを含まない緩衝液浸漬時間を示す。

② とうもろこし、エノコログサ及びイチビ

とうもろこし（品種：Dea 及び Lorenzo、2～4 葉期）、エノコログサ（2～4 葉期）及びイチビ（1～2 葉期）に、水和剤に調製した[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル及び薬害軽減剤⁹の混合試料（混合比は 1:3）を 15 g ai/ha（チエンカルバゾンメチル投下量）の用量で 1 回、茎葉部に滴下又は土壌灌注処理して、植物体内運命試験が実施された。また、水和剤に調製した薬害軽減剤を 45 g ai/ha の用

⁹ イソキサジフェンエチル：ethyl 4,5-dihydro-5,5-diphenyl-1,2-oxazole-3-carboxylate (IUPAC)

量で植物体に1回散布した後、[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを4 ppmの用量で含む緩衝液中に2時間浸漬し、更に[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを含まない緩衝液中で最長24時間浸漬して、薬害軽減剤のチエンカルバゾンメチルの代謝への影響試験が実施された。

各試験区における処理放射能の移行性は表20に、茎葉部滴下処理区における放射能分布及び代謝物は表21に、薬害軽減剤のチエンカルバゾンメチルの代謝への影響は表22に、それぞれ示されている。

処理放射能の吸収は、土壤灌注処理区に比べて茎葉部滴下処理区で高く認められた。また、とうもろこしでは、薬害軽減剤の加用により、処理放射能の吸収及び移行の低下が認められた。

とうもろこしにおける主要成分として未変化のチエンカルバゾンメチルのほか、代謝物M9が認められた。また、薬害軽減剤の加用により、チエンカルバゾンメチルの代謝/分解の促進が認められたが、主要代謝物の種類に対する影響は認められなかった。(参照2、22)

表20 各試験区における処理放射能の移行性 (%TAR)

試験区	茎葉部滴下					土壤灌注
	処理葉 (基部/ 第1葉)	処理葉(先 端部)/ 第2葉	シュート	根部	葉洗浄液	根部
とうもろこし(Dea)	47.9	1.3	1.1	0.5	44.9	0.8
エノコログサ	57.1	4.4	6.8	2.4	21.9	/
イチビ	63.1	1.0	1.1	0.1	31.6	0.2

注) ・茎葉部滴下処理区では、とうもろこし及びエノコログサでは葉基部に、イチビでは第1葉の表面に、それぞれ滴下処理された。

・試料は、茎葉基部滴下区では処理2日後、土壤灌注処理区では処理6日後に採取された。

/: 該当なし

表21 茎葉部滴下処理区における放射能分布及び代謝物

供試作物	試料 採取日	葉洗 浄液	抽出画分		抽出残渣		チエンカ ルバゾン メチル	M9
			処理葉	処理葉 以外	処理葉	処理葉 以外		
とうもろこし (Dea)	処理1日	67.1	27.7	2.9	2.2	<0.1	41.5	45.0
	処理2日	34.2	59.3	4.1	2.1	0.2	20.2	62.8
	処理5日	13.4	70.3	8.8	7.0	0.5	12.4	51.4
エノコログサ	処理1日	53.2	35.1	11.2	0.4	<0.1	82.9	6.1
	処理2日	32.6	55.4	11.4	0.5	0.2	52.0	5.1
	処理5日	11.7	71.7	14.7	1.6	0.3	27.8	ND
イチビ	処理1日	41.1	52.3	4.6	2.0	<0.1	100	ND
	処理2日	41.4	47.9	7.1	3.0	0.5	100	ND
	処理5日	40.9	46.2	10.0	2.1	0.8	90.3	ND

注) 各作物における放射能分布に係る値は%TAR、チエンカルバゾンメチル及び代謝物M9の値は分析放射能に対する%を示す。

ND: 検出されず

表 22 薬害軽減剤のチエンカルバゾンメチルの代謝への影響

供試作物	試料採取時期 ^a	薬害軽減剤の 事前散布の有無	チエンカルバゾン メチル	M9
とうもろこし (Dea)	浸漬 2 時間	無し	79	21
		あり	59	41
	浸漬 6 時間	無し	67	33
		あり	44	56
	浸漬 24 時間	無し	29	36
		あり	ND	52
とうもろこし (Lorenzo)	浸漬 2 時間	無し	100	ND
		あり	75	20
	浸漬 6 時間	無し	88	12
		あり	74	15
	浸漬 24 時間	無し	46	27
		あり	34	34

注) ・値は分析放射能に対する%を示す。

・エノコログサでは処理 24 時間後(薬害軽減剤処理区)でチエンカルバゾンメチルの僅かな代謝/分解が認められた。イチビではいずれの処理区においてもチエンカルバゾンメチルの代謝/分解は認められなかった。

ND: 検出されず

a: [thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを含まない緩衝液浸漬時間を示す。

植物におけるチエンカルバゾンメチルの代謝経路は、①メチルエステルの加水分解による代謝物 M1 の生成、M1 の N-脱メチル化による代謝物 M2 の生成及びそれに続く加水分解による代謝物 M3 の生成を経た、M3 の水酸化又は抱合化による代謝物 M4 又は M5 の生成及びそれに続く環化による代謝物 M7 又は M8 の生成、②尿素結合の加水分解による代謝物 M17 の生成並びに M17 の水酸化及び抱合化による代謝物 M18、M19、M20 及び M21 の生成、③スルホンアミド基の加水分解及び脱カルバモイル化又は尿素結合の加水分解による代謝物 M22 並びに M23 の生成及び代謝物 M23 の抱合化による代謝物 M24 の生成、④水酸化及び抱合化による代謝物 M15 及び M16 の生成、⑤N-脱メチル化による代謝物 M9 の生成を経た、M9 の抱合化又は水酸化による代謝物 M10 又は M11 の生成であると考えられた。

3. 土壤中運命試験¹⁰

(1) 好氣的土壤中運命試験①

3種類の土壌 [シルト質壤土 (ドイツ①及び②) 及び砂壤土 (ドイツ)] の水分含量を最大容水量の 43%~50%に、シルト質壤土 (米国) のほ場容水量の 79%にそれぞれ調整し、20°Cの暗所条件下で 5 日間プレインキュベートした後、[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル又は[dht-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを 0.04 mg/kg 乾土 (30 又は 90 g/ha 相当¹¹) 又は 0.8 mg/kg 乾土の用量で処理し、20°Cの暗所条件下で 365 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壌における放射能分布及び分解物は表 23 に示されている。

いずれの処理区においても土壌抽出画分中の放射能は経時的に減少し、試験終了時に 10.3%**TAR**~48.2%**TAR** となった。試験終了時における抽出残渣中の放射能は 25.8%**TAR**~56.9%**TAR** であった。

土壌抽出画分において、未変化のチエンカルバゾンメチルは試験終了時に 0.3%**TAR**~3.9%**TAR** となり、主要分解物として M1、M3、M17 及び M23 が認められた。揮発性物質として ¹⁴CO₂ が試験終了時に最大 11.6%**TAR**~59.4%**TAR** 認められた。揮発性有機物はいずれの試料においても 0.1%**TAR** 以下であった。

好氣的土壌におけるチエンカルバゾンメチルの推定半減期は、13.2~54.9 日と算出された。(参照 2、23)

¹⁰ 土壤中運命試験における土性は米国農務省 (USDA) 分類に基づく。

¹¹ 土壌層を 5 cm と仮定する場合は 30 g/ha、土壌層を 15 cm と仮定する場合は 90 g/ha となる。

表 23 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	試験土壤	処理後 日数 (日)	土壤 抽出 画分	放射能分布				¹⁴ CO ₂	抽出 残渣	
				チエンカ ルバゾン メチル	M1	M3	M17			M23
[thi- ¹⁴ C] チエンカ ルバゾン メチル	シルト質壤土 (ドイツ①)	0	100	97.2	0.4	ND	2.9	NA	0.0	
		15	88.1	56.0	8.6	10.3	11.9	4.7	4.3	
		120	36.1	7.5	11.9	9.7	2.6	37.6	24.7 ^a	
		365	21.8	1.5	11.0	3.6	0.4	50.5	26.0	
	シルト質壤土 (ドイツ②)	0	94.3	90.4	0.6	ND	3.2	NA	3.9	
		15	89.6	73.0	13.3	0.5	2.9	0.8	7.8	
		120	72.6	19.2	49.0	0.6	3.1	5.6	18.6 ^a	
		365	47.3	3.2	40.3	0.4	1.1	25.0	26.1	
	シルト質壤土 (米国)	0	98.9	96.0	0.5	ND	2.4	NA	0.5	
		15	89.6	49.7	30.4	1.4	8.0	2.4	7.7	
		120	60.0	3.6	51.4	1.8	2.7	15.5	19.4	
		365	41.9	0.8	38.2	0.2	0.8	30.4	26.8 ^a	
	砂壤土 (ドイツ)	0	101	97.1	ND	ND	3.5	NA	0.0	
		15	74.3	43.6	7.9	8.0	13.1	8.9	14.3	
		120	22.9	2.4	12.5	0.8	1.9	49.3	24.7 ^a	
		365	12.0	0.3	7.8	0.4	0.3	59.4	25.8	
[dht- ¹⁴ C] チエンカ ルバゾン メチル	シルト質壤土 (ドイツ①)	0	99.4	97.6	ND			1.9	NA	0.6
		15	67.5	51.3	9.2			6.5	3.2	22.5
		120	24.6	7.7	12.8			3.1	23.5	45.1 ^a
		365	15.5	1.7	12.7			0.4	38.9	42.7
	シルト質壤土 (ドイツ②)	0	95.9	91.3	0.8			3.4	NA	4.1
		15	90.4	71.1	14.7			3.7	0.1	8.6
		120	70.2	18.0	48.0			2.6	3.0	27.3 ^a
		365	48.2	3.9	41.5			1.4	11.6	38.8
	シルト質壤土 (米国)	0	100	97.2	0.6			2.5	NA	0.2
		15	87.3	46.9	34.4			3.6	0.9	9.3
		120	57.2	3.7	50.5			1.2	9.2	31.1
		365	40.6	0.6	37.4			0.7	18.6	40.1 ^a
	砂壤土 (ドイツ)	0	100	96.6	ND			3.6	NA	0.0
		15	67.0	41.9	8.3			15.0	2.3	26.5
		120	14.6	1.9	10.6			1.7	19.0	60.0 ^a
		365	10.3	0.3	9.2			0.3	27.8	56.9

注) いずれも 0.04 mg/kg 乾土処理区における結果。なお、分解物 M6 及び M22 について 0.04 mg/kg 乾土処理区では認められなかったが、0.8 mg/kg 乾土処理区において、分解物 M6 が最大 1.3% TAR、M22 が最大 0.5% TAR、それぞれ認められた。

ND: 検出されず、NA: 分析されず、/: 標識部位を含まないことから検出されず

a: 腐植物質分画の結果、フミン酸画分に 6.0% TRR~25.9% TRR、フルボ酸画分に 27.1% TRR~53.7% TRR、不溶性フミン画分に 29.1% TRR~54.6% TRR 認められた。

(2) 好氣的土壤中運命試験②

壤質砂土 (米国) の水分含量をほ場容水量の 76% に調整し、25°C の暗所条件下で 3 日間プレインキュベートした後、[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル又は

[dht-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを 0.04 mg/kg 乾土 (90 g/ha 相当) の用量で処理し、25°Cの暗所条件下で 367 日間インキュベートして、好氣的土壤中運命試験が実施された。

好氣的土壤における放射能分布及び分解物は表 24 に示されている。

いずれの処理区においても土壤抽出画分中の放射能は経時的に減少し、試験終了時に 7.2%TAR~11.1%TAR となった。試験終了時における抽出残渣中の放射能は 22.0%TAR~52.1%TAR であった。

土壤抽出画分において、未変化のチエンカルバゾンメチルは試験終了時に 0.1%TAR となり、主要分解物として M1、M3、M17、M23 等が認められた。揮発性物質として、¹⁴CO₂が試験終了時に最大 31.8%TAR~70.9%TAR 認められた。揮発性有機物はいずれの試料においても 0.2%TAR 以下であった。

好氣的土壤におけるチエンカルバゾンメチルの推定半減期は、3.2~3.3 日と算出された。

また、好氣的土壤中運命試験①及び② [3. (1)及び(2)] の結果から、分解物の推定半減期について、M1 は 51.3~451 日、M3 は 0.46~26.6 日、M17 は 0.53~25.0 日、M23 は 3.4~20.6 日と、それぞれ算出された。(参照 2、24、25)

表 24 好氣的土壤における放射能分布及び分解物 (%TAR)

標識体	処理後 日数 (日)	土壤 抽出 画分	放射能分布							¹⁴ CO ₂	抽出 残渣 ^a
			チエンカ ルバゾン メチル	M1	M3	M6	M17	M22	M23		
[thi- ¹⁴ C] チエンカ ルバゾン メチル	0	104	103	ND	ND	ND	0.9	/	/	NA	0.5
	1	91.9	61.6	3.9	7.9	0.9	15.6	/	/	2.8	6.2
	2	82.5	50.7	6.4	10.2	1.9	7.4	/	/	9.3	12.3
	10	42.4	16.9	15.4	1.1	0.8	2.3	/	/	31.9	27.1
	50	18.1	1.2	10.0	0.9	0.3	0.7	/	/	51.7	31.3
	367	7.2	0.1	1.5	1.9	0.1	0.3	/	/	70.9	22.0
[dht- ¹⁴ C] チエンカ ルバゾン メチル	0	104	103	ND	/	/	/	ND	0.5	NA	0.2
	1	74.8	66.1	3.3	/	/	/	0.5	3.4	1.4	23.0
	2	63.3	50.0	6.7	/	/	/	1.2	4.3	4.1	32.9
	10	42.1	16.4	15.8	/	/	/	0.4	8.3	9.7	46.3
	50	23.6	1.1	9.6	/	/	/	0.2	11.7	18.4	56.4
	367	11.1	0.1	1.6	/	/	/	ND	8.1	31.8	52.1

ND：検出されず、NA：分析されず、/：標識部位を含まないことから検出されず

^a：処理 30 日後の抽出残渣を腐植物質分画した結果、フミン酸画分に 7.4%TRR~11.0%TRR、フルボ酸画分に 15.8%TRR~25.7%TRR、不溶性フミン画分に 10.0%TRR~14.1%TRR 認められた。

好氣的土壤におけるチエンカルバゾンメチルの主要分解経路は、①尿素結合の加水分解による分解物 M17 及び M23 の生成、②分解物 M17 のメチルエステルの加水分解による分解物 M3 の生成、③M17 の分子内アミノリシスを経るエステルの開裂による分解物 M6 の生成、④メチルエステルの加水分解による分解物

M1 の生成、⑤分解物 M1 のカルボキサミド結合の開裂による分解物 M3 及び M23 の生成と考えられた。また、チエンカルバゾンメチル及び分解物 M1 のスルホンアミド結合の開裂による分解物 M22 の生成及びそれに続く脱カルバモイル化による分解物 M23 の生成経路も考えられた。その後、土壌残渣に結合又は CO₂ へ無機化されると考えられた。

(3) 好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験

砂壤土(ドイツ)の水分含量を最大容水量の46%に調整し、6日間プレインキュベートした後、[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル又は[dht-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを0.12 mg/kg 乾土(45 g ai/ha 相当)の用量で処理し、20°Cの暗所条件下、好氣的条件下で5日間インキュベートした後、湛水状態で窒素を通気し182日間インキュベートして、好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験が実施された。

好氣的/嫌氣的湛水土壤中における放射能分布及び分解物は表25に示されている。

いずれの処理区においても土壌抽出画分中の放射能は経時的に減少し、試験終了時に72.8%TAR~82.3%TARとなった。試験終了時における抽出残渣中の放射能は12.4%TAR~25.0%TARであった。主要分解物としてM1、M3、M17及びM23が認められた。揮発性物質として¹⁴CO₂が最大1.3%~2.5%TAR認められ、¹⁴CO₂の発生は好氣的条件下で認められ、嫌氣的湛水条件下では認められなかった。揮発性有機物はいずれの試料においても0.1%TAR未満であった。

嫌氣的湛水土壤中におけるチエンカルバゾンメチルの半減期は109日と算出された。(参照2、26)

表25 好氣的/嫌氣的湛水土壤中における放射能分布及び分解物(%TAR)

標識体	試験条件	処理後日数(日)	水層	土壌抽出画分	水層+土壌抽出画分					¹⁴ CO ₂	抽出残渣
					チエンカルバゾンメチル	M1	M3	M17	M23		
[thi- ¹⁴ C] チエンカルバゾンメチル	好氣的	0	NA	98.6	96.9	ND	0.5	1.3	/	NA	1.6
		5	NA	91.1	66.7	12.4	2.5	9.5		2.3	8.1
	嫌氣的	8	42.4	90.9	62.5	14.0	5.2	9.1		2.5	7.1
		26	55.7	91.3	57.4	16.1	15.1	2.8		2.4	6.2
		68	52.2	88.8	44.6	21.7	20.7	1.0		2.3	8.9
		187	47.7	82.3	20.7	27.2	33.4	1.0		1.7	12.4
[dht- ¹⁴ C] チエンカルバゾンメチル	好氣的	0	NA	100	99.1	0.2	/	/	0.7	NA	1.9
		5	NA	87.0	65.3	15.1			1.4	1.2	12.0
	嫌氣的	8	39.2	87.0	65.1	16.9			2.8	1.3	13.2
		26	47.4	82.0	58.3	18.2			4.6	1.3	16.1
		68	44.7	77.3	42.5	24.2			8.0	1.3	21.1
		187	42.4	72.8	20.5	32.8			14.5	1.2	25.0

ND: 検出されず、NA: 分析されず、/: 標識部位を含まないことから検出されず

(4) 土壤吸脱着試験①

5種類の海外土壌 [砂壤土 (ドイツ) 及びシルト質壤土 (ドイツ①及び②並びに米国①及び②)] に[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを、1種類の国内土壌 [壤土 (熊本)] に[dht-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを添加して、チエンカルバゾンメチルの土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸脱着係数は表 26 に示されている。(参照 2、27、28)

表 26 各土壌における吸脱着係数

土壌	砂壤土	シルト質 壤土 (ドイツ①)	シルト質 壤土 (ドイツ②)	シルト質 壤土 (米国①)	シルト質 壤土 (米国②)	壤土
K^{ads}	0.637	0.402	0.884	6.23	2.18	0.936
K^{ads}_{oc}	43.3	45.7	68.0	152	190	12.0
K^{des}	2.13	1.71	2.60	9.62	4.17	
K^{des}_{oc}	145	194	200	235	363	

／：算出されず

K^{ads} 及び K^{des} : Freundlich の吸着係数及び脱着係数

K^{ads}_{oc} 及び K^{des}_{oc} : 有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

(5) 土壤吸脱着試験② (分解物)

5種類の海外土壌 [砂壤土 (ドイツ①及び②) 及びシルト質壤土 (ドイツ並びに米国①及び②)] に[thi-¹⁴C]M1、[thi-¹⁴C]M17 又は[dht-¹⁴C]M23 を添加して分解物 M1、M17 及び M23 の土壌吸脱着試験が実施された。

また、5種類の海外土壌 [シルト質壤土 (米国並びにドイツ①及び②)、埴壤土 (米国)、砂壤土 (ドイツ)] に[thi-¹⁴C]M3 を添加して、分解物 M3 の土壌吸脱着試験が実施された。

各土壌における吸脱着係数は表 27 に示されている。(参照 2、29～32)

表 27 各土壌における吸脱着係数

分解物	土壌	砂壤土 (ドイツ①)	砂壤土 (ドイツ②)	シルト質壤土 (ドイツ)	シルト質壤土 (米国①)	シルト質壤土 (米国②)
M1	K_{ads}	0.129	0.036	0.116	0.605	0.376
	$K_{ads_{oc}}$	4.8	8.9	12.9	12.3	32.7
	K_{des}	1.53	1.30	1.50	5.03	2.81
	$K_{des_{oc}}$	56.8	326	167	103	245
M17	K_{ads}	0.88	0.41	0.86	7.07	2.54
	$K_{ads_{oc}}$	32.6	102	95.3	144	221
	K_{des}	2.07	1.19	2.20	11.2	5.11
	$K_{des_{oc}}$	76.7	298	245	229	445
M23	K_{ads}	0.13	0.07	0.13	0.76	0.34
	$K_{ads_{oc}}$	4.7	17.8	14.7	15.5	29.8
	K_{des}	2.81	0.92	1.68	4.63	2.54
	$K_{des_{oc}}$	104	231	186	94.5	221
分解物	土壌	シルト質壤土 (米国)	シルト質壤土 (ドイツ①)	シルト質壤土 (ドイツ②)	埴壤土	砂壤土
M3	K_{ads}	0.464	0.060	0.095	0.236	0.066
	$K_{ads_{oc}}$	11.3	6.5	7.3	9.8	3.9
	K_{des}	0.824	0.096	0.184	0.490	0.138
	$K_{des_{oc}}$	20.1	10.6	14.1	20.4	8.1

K_{ads} 及び K_{des} : Freundlich の吸着係数及び脱着係数

$K_{ads_{oc}}$ 及び $K_{des_{oc}}$: 有機炭素含有率により補正した吸着係数及び脱着係数

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

pH 4 (酢酸緩衝液)、pH 7 (Tris 緩衝液) 又は pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各滅菌緩衝液に、[thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル又は[dht-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを 1 mg/L の用量で添加し、20°C (pH 4 のみ)、25°C 及び 50°C の暗所条件下で最大 30 日間インキュベートして、加水分解試験が実施された。

各緩衝液中の分解物は表 28、チエンカルバゾンメチルの推定半減期は表 29 に、それぞれ示されている。

いずれの処理区においても、主要分解物として M17 及び M23 が認められた。そのほかに、pH 9 (50°C) では主要分解物として M3 及び M6 も認められた。

(参照 2、33)

表 28 各緩衝液中の分解物 (%TAR)

試験区		試料採取時期 (日)	チエンカル ルバゾン メチル	M1	M3	M6	M17	M23
20°C	pH 4	2	97.4	ND	ND	ND	ND	ND
		13	94.6	ND	ND	ND	9.7	8.7
		30	84.9	ND	ND	ND	18.5	17.8
25°C	pH 4	2	90.4	ND	ND	ND	12.2	10.8
		13	77.6	ND	ND	ND	23.5	22.3
		30	60.5	ND	ND	ND	41.0	41.5
	pH 7	2	99.2	ND	ND	ND	ND	3.5
		13	91.9	ND	ND	ND	7.4	8.4
		30	87.1	ND	ND	ND	13.4	11.1
	pH 9	2	99.8	ND	ND	ND	3.0	ND
		13	92.6	ND	ND	ND	5.2	7.3
		30	87.3	ND	5.9	ND	6.5	13.0
50°C	pH 4	1	65.7	ND	ND	ND	29.0	33.9
		2	43.5	ND	ND	ND	49.4	56.7
		3	30.1	ND	ND	ND	61.1	73.8
		6	9.6	ND	ND	ND	78.9	92.8
	pH 7	1	84.1	ND	ND	ND	15.5	18.3
		2	66.6	2.7	2.5	ND	27.5	34.8
		3	58.1	ND	4.9	ND	32.2	46.5
		6	33.6	ND	14.4	1.2	45.5	69.5
	pH 9	1	78.1	4.3	10.7	3.7	3.6	18.9
		2	63.6	2.4	23.0	7.3	2.8	32.3
		3	49.0	4.7	31.2	10.1	2.1	50.4
		6	23.4	1.7	54.6	14.9	3.0	77.6

注) 値は各標識体処理区の平均
ND : 検出されず

表 29 チエンカルバゾンメチルの推定半減期

緩衝液		推定半減期(日) ^a
pH 4	20°C	118
	25°C	50
	50°C	1.83(44 時間)
pH 7	25°C	146
	50°C	3.90(94 時間)
pH 9	25°C	153
	50°C	2.59(71 時間)

^a : 各標識体処理区の結果に基づき計算された。

(2) 水中光分解試験 (滅菌緩衝液)

pH 7 の滅菌緩衝液 (リン酸緩衝液) に [thi-¹⁴C]チエンカルバゾンメチル又は [dht-¹⁴C]チエンカルバゾンメチルを 1.1 mg/L の用量で添加し、25°C で 9 日間キ

セノンランプ（光強度：764 W/m²、波長：290 nm 以下をフィルターでカット）を連続照射して、水中光分解試験が実施された。また、暗所対照区が設定された。

緩衝液中における分解物は表 30 に示されている。

光照射区において、試験終了時に未変化のチエンカルバゾンメチルが 93.4%TAR 認められ、主要分解物として M17、M22 及び M23 が認められた。暗所対照区では、試験終了時に未変化のチエンカルバゾンメチルは 97.1%TAR 認められ、主要分解物として M17 及び M23 が認められた。

滅菌緩衝液中におけるチエンカルバゾンメチルの推定半減期は 90.6 日（東京、4～6 月における太陽光換算では 700 日）と算出された。（参照 2、34）

表 30 緩衝液中における分解物（%TAR）

試験区	光照射区				暗所対照区	
	1	2	5	9	5	9
試験採取時期(日)						
チエンカルバゾンメチル	98.1	97.0	98.0	93.4	97.2	97.1
M17	3.1	1.8	3.3	5.2	2.3	3.8
M22	ND	ND	ND	1.2	ND	ND
M23	1.4	1.9	2.3	8.3	2.3	4.0
¹⁴ CO ₂	NA	NA	NA	0.1	NA	<0.1
揮発性有機物	NA	NA	NA	<0.1	NA	<0.1

注) 値は各標識体処理区の平均

ND：検出されず、NA：分析されず

5. 土壌残留試験

火山灰土・軽壤土（北海道）及び沖積土・埴壤土（福島）を用いて、チエンカルバゾンメチル並びに分解物 M1、M3、M17 及び M23 を分析対象化合物とした土壌残留試験（ほ場）が実施された。

結果は表 31 に示されている。（参照 2、35）

表 31 土壌残留試験成績

試験	濃度 (処理回数)	土壌及び採取試料 ^b		推定半減期(日)	
				チエンカルバゾン メチル	チエンカルバゾン メチル+分解物 M17
ほ場試験 (畑地)	60 g ai/ha ^a (1回)	火山灰土・軽壤土	0-10 cm	2.2	4.2
			0-20 cm	3.6	26.5
		沖積・壤土	0-10 cm	5.3	9.4
			0-20 cm	5.7	11.7

注) チエンカルバゾンメチル及び分解物 M1、M3 又は M23 の含量値の推定半減期は算出されていない。

^a：4.8%水和剤を使用、^b：地表面からの深さを示す。

6. 作物等残留試験

(1) 作物残留試験

てんさいを用いて、チエンカルバゾンメチル並びに代謝物 M9 及び M24 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。

チエンカルバゾンメチルの最大残留値は、最終散布 87 日後に収穫されたてんさい（根部）の 0.02 mg/kg であった。代謝物 M9 及び M24 は、いずれの試料においても定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。（参照 2、36）

(2) 畜産物残留試験（ウシ）

泌乳牛（ホルスタイン種、一群雌 3 頭）に、チエンカルバゾンメチルを 0.4、1.2 又は 4.0 mg/kg 飼料相当の用量¹²で 1 日 1 回 28 日間カプセル経口投与して、チエンカルバゾンメチル並びに代謝物 M17、M23 及び M25 を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。4.0 mg/kg 飼料相当投与群における投与 24 日の乳汁は、乳脂肪及びスキムミルクに分けて分析された。

結果は別紙 4 に示されている。

乳汁、乳脂肪及びスキムミルク中において、チエンカルバゾンメチル並びに代謝物 M17 及び M25 はいずれの試料においても定量限界（0.01 µg/g）未満であった。代謝物 M23 の最大残留量は、4.0 mg/kg 飼料相当投与群において、乳汁では 0.06 µg/g、乳脂肪では 0.02 µg/g、スキムミルクでは 0.04 µg/g あった。

主要臓器及び組織におけるチエンカルバゾンメチル並びに代謝物 M17 及び M23 の最大残留値は、4.0 mg/kg 飼料相当投与群において、それぞれ 0.03（腎臓）、1.0（肝臓）及び 0.14（肝臓）µg/g であった。代謝物 M25 は、いずれの試料においても定量限界（0.01 µg/g）未満であった。（参照 2、37）

(3) 推定摂取量

別紙 3 の作物残留試験及び別紙 4 の畜産物残留試験の分析値を用いて、チエンカルバゾンメチルをばく露評価対象物質とした際に、食品中から摂取される推定摂取量が表 32 に示されている（別紙 5 参照）。

なお、本推定摂取量の算定は、申請された使用方法から、チエンカルバゾンメチルが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないとの仮定の下に行った。

¹² 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料となる作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量（0.045 mg/kg）と比較して高かった。

表 32 食品中から摂取されるチエンカルバゾンメチルの推定摂取量

	国民平均 (体重：55.1 kg)	小児(1～6 歳) (体重：16.5 kg)	妊婦 (体重：58.5 kg)	高齢者(65 歳以上) (56.1 kg)
摂取量 ($\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)	0.65	0.55	0.82	0.66

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

(1) 急性毒性試験

チエンカルバゾンメチル (原体) のラットを用いた急性毒性試験が実施された。結果は表 33 に示されている。(参照 2、38～41)

表 33 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口 ^a	Wistar ラット 雌 6 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
経口 ^a	Wistar ラット 雌 6 匹	/	>2,000	症状及び死亡例なし
経皮 ^b	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	>2,000	>2,000	塗布部位の発赤(1 例)及び体重減少(いずれも雌) 死亡例なし
吸入 ^c	Wistar ラット 雌雄各 5 匹	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>5.16	>5.16	

/ : 該当なし

a : 毒性等級法による評価。溶媒として 2%クレモホア EL 水溶液が用いられた。

b : 24 時間閉塞貼付

c : 4 時間ばく露 (エアロゾル)

代謝物 M1、M9 及び M17 のラットを用いた急性経口毒性試験が実施された¹³。結果は表 34 に示されている。(参照 2、42～45)

¹³ 原体混在物④について、TopKat モデル (ver3.1) を用いた構造活性相関分析が実施され、ラット急性経口毒性の LD₅₀ 値は 10,000 mg/kg 体重と予測された。

表 34 急性経口毒性試験結果概要（代謝物）

被験物質	動物種	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	観察された症状
M1	Wistar ラット 雌 6 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
M9	Wistar ラット 雌 6 匹	>2,000	症状及び死亡例なし
M17	Wistar ラット 雌 6 匹	>2,000	症状及び死亡例なし

注) いずれの試験においても毒性等級法による評価。溶媒として 2%クレモホア EL 水溶液が用いられた。

(2) 急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた単回強制経口（原体：0、131、512 及び 2,180 mg/kg 体重、溶媒：0.5%MC/0.4%Tween80 水溶液）投与による急性神経毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、2,180 mg/kg 体重与群の雌雄で鼻部赤色汚れ及び外生殖器周囲被毛の尿汚れが、同投与群の雌で自発運動量及び移動運動量減少が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 512 mg/kg 体重と考えられた。急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、46）

表 35 急性神経毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
2,180 mg/kg 体重	・鼻部赤色汚れ(投与 1 日後)及び外生殖器周囲被毛の尿汚れ(投与 1～4 日後) [§]	・鼻部赤色汚れ(投与 1 日後)及び外生殖器周囲被毛の尿汚れ(投与 1～4 日後) [§] ・自発運動量及び移動運動量減少(投与 3 時間後) ^a
512 mg/kg 体重以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 512 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で、投与当日に外生殖器周囲の被毛の白色汚れ及び床敷又は採尿皿に白色又は赤色物質が認められたが、2,180 mg/kg 体重投与群の尿及び尿沈渣分析の結果、被験物質に起因するものと考えられたことから、毒性所見としなかった。

§：統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

a: 計 60 分間の自発運動量及び移動運動量について統計学的有意差が認められた。10 分間の各セッションにおける自発運動量及び移動運動量は、いずれも統計学的有意差はないが、対照群に比べて低値であった。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

チエンカルバゾンメチル（原体）のNZWウサギを用いた眼及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚刺激性は認められなかった。

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Maximization 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 2、47～49）

10. 亜急性毒性試験

(1) 28日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料¹⁴＞

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（チエンカルバゾンメチルナトリウム塩：0、1,000、7,000 及び 15,000 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。本試験において、試験終了時に血中 TSH、T₃ 及び T₄ 濃度の測定並びに肝薬物代謝酵素誘導能（N-DEM 及び O-DEM 活性並びに P450 量）の測定が実施された。

表 36 28 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	7,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	75.2	552	1,100
	雌	89.1	579	1,200

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

いずれの投与群においても、血中 TSH、T₃ 及び T₄ 濃度並びに肝薬物代謝酵素誘導能に検体投与の影響は認められなかった。（参照 2、50）

表 37 28 日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
15,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・床敷上に血液(1 例) ・体重増加抑制(投与 1～2 週以降)及び摂餌量減少(投与 2 週以降) ・飲水量増加[§](投与期間累積) ・尿潜血 ・腎比重量増加 ・腎尿細管拡張、好塩基性尿細管、移行上皮過形成、腎盂結石、腎盂腎炎及び腎盂拡張 ・尿管移行上皮過形成、肥大及び炎症 ・膀胱移行上皮過形成、炎症及び浮腫 ・尿道結石 ・大腿骨及び胸骨骨髓脂肪細胞増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制[§](投与 1 週以降)及び摂餌量減少[§](投与 1 週以降) ・飲水量増加(投与 2 週以降) ・Hb 及び Ht 減少 ・PLT 増加 ・尿潜血及び尿蛋白増加 ・腎比重量増加 ・腎尿細管拡張、腎盂腎炎及び腎盂拡張 ・尿管炎症及び浮腫
7,000 ppm 以上	7,000 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・好塩基性尿細管、移行上皮過形成及び腎盂結石 ・尿管移行上皮過形成及び肥大 ・膀胱移行上皮過形成、炎症及び浮腫 ・大腿骨及び胸骨骨髓脂肪細胞増加
1,000 ppm		毒性所見なし

注) 尿潜血、尿蛋白及び病理組織学的所見について統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えられた。

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

¹⁴ 被験物質としてチエンカルバゾンメチルナトリウム塩が用いられていることから、参考資料とした。

(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット [主群：一群雌雄各 10 匹、回復群（対照群及び 7,000 ppm 投与群）：一群雌雄各 10 匹] を用いた混餌（原体：0、400、2,000 及び 7,000 ppm：平均検体摂取量は表 38 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。回復群においては、投与期間終了後に 30 日間の回復期間が設定された。

表 38 90日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	2,000 ppm	7,000 ppm ^a
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	24.7	123	439
	雌	30.8	154	543

^a：回復群を含む。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

尿検査において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄でスルホンアミド様結晶が認められたが、2,000 ppm 投与群では雌雄とも尿検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において当該結晶に起因すると考えられる毒性影響は認められなかったことから、同投与群で認められた当該結晶について毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、7,000 ppm 投与群の雌雄で腎盂結石、腎集合管及び膀胱移行上皮過形成等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 2,000 ppm（雄：123 mg/kg 体重/日、雌：154 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、51）

表 39 90日間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡(1 例、投与 49 日)[肛門性器周辺被毛赤色汚れ、赤色尿、腎盂拡張、腎集合管過形成、閉塞性腎症、膀胱移行上皮過形成、膀胱漿膜炎並びに脾臓及び腸間膜リンパ節リンパ球枯渇] ・ALP 増加^a ・尿混濁^{a、b}及び尿中スルホンアミド様結晶 ・腎盂結石(好酸性)^{§、a}及び腎集合管過形成^c ・膀胱結石(好酸性)^{§、a}及び移行上皮過形成(単純性、び漫性)^{§、c} 	<ul style="list-style-type: none"> ・尿混濁^{a、b}及び尿中スルホンアミド様結晶 ・腎盂結石(好酸性)[§]及び腎集合管過形成^{§、c} ・膀胱移行上皮過形成(単純性、び漫性)^{§、a}
2,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[]：死亡動物で認められた所見

[§]：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^a：回復群では認められなかった。

^b：7,000 ppm 投与群における尿及び尿管内に認められた白色沈殿物が分析された結果、主成分は被験物質であることが認められた。

^c：回復群では発生頻度の減少が認められた。

(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）

C57BL/6 マウス（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（原体：0、500、2,000 及び 4,000 ppm：平均検体摂取量は表 40 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 40 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	76	315	637
	雌	103	409	789

本試験において、4,000 ppm 投与群の雄で膀胱結石、膀胱粘膜下炎症性細胞浸潤並びに膀胱移行上皮炎症（び慢性）及び過形成（び慢性）が認められ、雌ではいずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雄で 2,000 ppm（315 mg/kg 体重/日）、雌で本試験の最高用量 4,000 ppm（789 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、52）

(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雌雄各 4 匹）を用いた混餌（原体：0、1,000、5,000 及び 10,000 ppm：平均検体摂取量は表 41 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 41 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	34	149	335
	雌	32	159	351

各投与群で認められた毒性所見は表 42 に示されている。

本試験において、10,000 ppm 投与群の雌雄で膀胱出血、膀胱移行上皮過形成等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 5,000 ppm（雄：149 mg/kg 体重/日、雌：159 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、53）

表 42 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
10,000 ppm	・膀胱結石 ^a ・膀胱出血、炎症及び移行上皮過形成	・膀胱結石 ^a ・膀胱出血及び移行上皮過形成
5,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注) いずれも統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^a：肉眼的病理検査で認められた。

(5) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）

Wistar Hannover ラット（一群雌雄各 12 匹）を用いた混餌（原体：0、500、2,000 及び 6,000 ppm：平均検体摂取量は表 43 参照）投与による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

表 43 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	2,000 ppm	6,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	33.1	137	411
	雌	42.4	171	527

神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 6,000 ppm（雄：411 mg/kg 体重/日、雌：527 mg/kg 体重/日）であると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかった。（参照 2、54）

(6) 28日間亜急性毒性試験（代謝物M9、ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 M9：0、60、120、1,200 及び 12,000 ppm、平均検体摂取量は表 44 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 44 28 日間亜急性毒性試験（代謝物M9、ラット）の平均検体摂取量

投与群		60 ppm	120 ppm	1,200 ppm	12,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	5.2	10.3	106	1,050
	雌	5.5	11.1	116	1,130

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量12,000 ppm（雄：1,050 mg/kg体重/日、雌：1,130 mg/kg体重/日）であると考えられた。（参照2、55）

(7) 28日間亜急性毒性試験（代謝物M17、ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 5 匹）を用いた混餌（代謝物 M17：0、500、5,000、及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 45 参照）投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 45 28 日間亜急性毒性試験（代謝物M17、ラット）の平均検体摂取量

投与群		500 ppm	5,000 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	40.4	399	800
	雌	47.3	460	917

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 10,000 ppm（雄：800 mg/kg 体重/日、雌：917 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、56）

(8) 90 日間亜急性毒性試験（代謝物 M 1、ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌（代謝物 M1：0、400、2,000 及び 15,000 ppm、平均検体摂取量は表 46 参照）投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 46 90 日間亜急性毒性試験（代謝物 M 1、ラット）の平均検体摂取量

投与群		400 ppm	2,000 ppm	15,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	25.3	127	972
	雌	30.4	152	1,170

本試験において、いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量 15,000 ppm（雄：972 mg/kg 体重/日、雌：1,170 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 2、57）

1 1. 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）を用いた混餌 [原体：0、1,000、4,000 及び 8,000/7,000/6,000（雄）又は 8,000/7,000（雌）ppm¹⁵：平均検体摂取量は表 47 参照] 投与による 1 年間慢性毒性試験が実施された。

表 47 1 年間亜急性毒性試験（イヌ）の平均検体摂取量

投与群		1,000 ppm	4,000 ppm	8,000/7,000/ 6,000 ppm	8,000/7,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29	117	179	/
	雌	27	127	/	200

/：該当なし

各投与群で認められた毒性所見は表 48 に示されている。

本試験において、8,000/7,000/6,000 ppm 投与群の雄で膀胱結石、膀胱炎症、膀胱移行上皮過形成等が認められ、雌ではいずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雄で 4,000 ppm (117 mg/kg 体重/日)、雌で本試験の最高用量 8,000/7,000 ppm (200 mg/kg 体重/日) であると考えられた。

¹⁵ 8,000 ppm 投与群の雄で投与 13 日以降に一般状態観察により尿結石が認められたことから、投与 21 日以降、雌雄とも投与量が 7,000 ppm とされた。雄ではその後も尿結石が認められたことから、投与 52～55 日に休薬期間が設定された後、投与 56 日以降、投与量が 6,000 ppm とされた。

(参照 2、58)

表 48 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
(雄)8,000/7,000/6,000 ppm (雌)8,000/7,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・尿結石^a ・尿蛋白増加[§] ・膀胱結石、うっ血、出血、炎症、潰瘍及び移行上皮過形成[§] 	8,000/7,000 ppm 以下 毒性所見なし
4,000 ppm 以下	毒性所見なし	

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：一般状態観察により、砂状の黄色微粒子として認められた。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）

Wistar ラット（慢性毒性群：一群雌雄各 10 匹、発がん性群：一群雌雄各 60 匹）を用いた混餌[原体:0、200 (慢性毒性群のみ)、500、2,500 及び 5,000 ppm¹⁶、平均検体摂取量は表 49 参照] 投与による 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

表 49 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	500 ppm	2,500 ppm	5,000 ppm	
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	慢性毒性群	雄	10.6	27.2	136	269
		雌	13.2	35.8	177	367
	発がん性群	雄	／	22.8	115	234
		雌	／	29.9	153	313

／：該当なし

検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。

尿検査において、投与 78 週に 2,500 ppm 以上投与群の雌雄で尿沈査中に結晶¹⁷が認められたが、投与 103 週ではいずれの投与群においても認められず、同用量以上投与群の雌雄とも尿検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において当該結晶に起因すると考えられる毒性影響は認められなかったことから、毒性的意義は低いと考えられた。

本試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量5,000 ppm（雄：234 mg/kg体重/日、雌：313 mg/kg体重/日）であると考えられた。発がん性は認められなかった。（参照2、59）

¹⁶ ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (2)] において、2,000 ppm 以上投与群の雌雄で尿中にスルホンアミド様結晶が認められ、7,000 ppm 投与群では死亡例のほか腎集合管及び膀胱移行上皮過形成等が認められたが、2,000 ppm 投与群では雌雄とも尿検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において当該結晶に起因すると考えられる毒性影響は認められなかったことから、本試験の最高用量は 5,000 ppm と設定された。

¹⁷ 黄色、複屈曲性構造として認められた。

(3) 78 週間発がん性試験 (マウス)

C57BL/6J マウス (主群：一群雌雄各 50 匹、28 週間中間と殺群：一群雌雄各 10 匹) を用いた混餌 (原体：0、200、1,000 及び 4,000 ppm、平均検体摂取量は表 50 参照) 投与による 78 週間発がん性試験が実施された。

表 50 78 週間発がん性試験 (マウス) の平均検体摂取量

投与群		200 ppm	1,000 ppm	4,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	29.2	147	599
	雌	36.8	185	758

各投与群で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変) は表 51 に、腫瘍性病変の発生頻度は表 52 に、それぞれ示されている。

腫瘍性病変として、4,000 ppm 投与群の雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫、雄で前立腺部尿道移行上皮癌、雌で膀胱移行上皮癌が認められた。

本試験において、4,000 ppm 投与群の雌雄で膀胱結石、膀胱移行上皮過形成等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm (雄：147 mg/kg 体重/日、雌：185 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、60)

表 51 78 週間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与群	雄	雌
4,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率増加 ・皮膚病巣(主に肛門生殖器部)、全身性の被毛の汚れ、削瘦及び陰茎異常^a ・体重増加抑制(投与 4~13 週以降) ・膀胱結石^b、間質浮腫、漿膜・筋層内炎症細胞浸潤(単状/多巢性)、移行上皮過形成(単純性及び結節性/腺性)及び動脈炎[§] ・腎盂拡張 ・尿道前立腺部移行上皮過形成 ・尿管移行上皮単純過形成[§] ・慢性潰瘍性皮膚炎^c ・包皮腺慢性膿瘍[§] ・骨髓過形成^d 	<ul style="list-style-type: none"> ・全身性の被毛の汚れ ・膀胱結石、間質浮腫、漿膜・筋層内炎症性細胞浸潤(単状/多巢性)、移行上皮過形成(単純性及び結節性/腺性)及び動脈炎[§] ・腎盂拡張 ・骨髓過形成^{§、d}
1,000 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

注) 死亡率及び病理組織学的所見は主群の結果。一般状態の変化及び体重増加量は主群及び中間と殺群を区別せずに評価された。

§：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

a：慢性潰瘍性皮膚炎又は包皮腺慢性膿瘍と関連していた。

b：膀胱結石は肉眼的病理検査でも認められており、主群 (計画と殺群、雄 5 匹) で認められた結石について分析された結果、結石重量の約 70%~75%は被験物質であることが認められた。

c：肛門生殖器周辺で認められ、排尿障害に起因するものと考えられた。

d：膀胱の慢性炎症及び慢性潰瘍性皮膚炎に関連したものと考えられた。

表 52 腫瘍性病変の発生頻度

性別		雄				雌			
投与群(ppm)		0	200	1,000	4,000	0	200	1,000	4,000
膀胱	検査動物数	49	49	50	50	48	49	47	49
	移行上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	1
	移行上皮乳頭腫	0	0	0	1	0	0	0	2
尿道 (前立腺部)	検査動物数	49	50	48	50				
	移行上皮癌	0	0	0	1				

注) いずれも統計学的有意差は認められないが、検体投与の影響と考えられた。
 /: 該当なし

<マウスにおける膀胱及び尿道（前立腺部）腫瘍の発生機序について>

マウスを用いた 78 週間発がん性試験 [11. (3)] で認められた膀胱及び尿道（前立腺部）腫瘍の発生頻度増加について、機序検討試験は実施されていないことから、詳細な発生機序は明らかとならなかった。

しかし、マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [10. (3)] 及び 78 週間発がん性試験において尿路系臓器で認められた毒性影響及び毒性影響が認められた用量、腫瘍が認められた用量等を総合的に判断し、膀胱及び尿道（前立腺部）腫瘍の発生には、尿中に析出した被験物質を主成分とする結石の持続的な刺激による移行上皮の慢性炎症、過形成等が関与している可能性が高いと考えられた。

1 2. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

Wistar ラット（一群雌雄各 25 匹）を用いた混餌（原体：0、500、2,500 及び 10,000 ppm、平均検体摂取量は表 53 参照）投与による 2 世代繁殖試験が実施された。

表 53 2 世代繁殖試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群			500 ppm	2,500 ppm	10,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	P 世代	雄	46.0	245	946
		雌	55.6	264	968
	F ₁ 世代	雄	50.2	261	992
		雌	68.0	353	1,280

各投与群で認められた毒性所見は表 54 に示されている。

本試験において、親動物では 10,000 ppm 投与群の雌雄で腎結石、膀胱粘膜下浮腫、膀胱移行上皮過形成等が、児動物では同投与群の F₂ 世代で腎及び膀胱結石等が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物とも 2,500 ppm (P 雄：245 mg/kg 体重/日、P 雌：264 mg/kg 体重/日、F₁ 雄：261 mg/kg 体重/日、F₁ 雌：353 mg/kg 体重/日) であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 2、61）

表 54 2世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	親：P、児：F ₁		親：F ₁ 、児：F ₂		
	雄	雌	雄	雌	
親動物	10,000 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 腎結石^{§1}、乳頭尿管拡張^{§1}、腎盂炎/腎盂変性^{§1}及び腎盂腎炎^{§1} 尿管肥大^{§1} 膀胱粘膜下浮腫^{§1}及び結石^{§1} 尿道移行上皮過形成^{§1} 	<ul style="list-style-type: none"> 腎絶対及び比重量増加 腎結石、皮質/髓質尿管拡張、炎症^{§1}、好塩基性尿管、移行上皮過形成及び腎盂拡張 尿管肥大、拡張^{§1}、浮腫^{§1}、炎症細胞浸潤^{§1}、結石^{§1}及び移行上皮過形成 膀胱粘膜下細胞浸潤^{§1}、浮腫^{§1}及び移行上皮過形成 	<ul style="list-style-type: none"> 死亡(1例、生後85日)[衰弱、飲水量減少、腎乳頭壊死、腎移行上皮過形成、皮質/髓質尿管拡張、尿管肥大及び膀胱移行上皮過形成] 頭を下げた姿勢、腹側部陥没及び衰弱 腎結石^{§1}及び乳頭尿管拡張^{§1} 尿管肥大^{§1}及び移行上皮過形成^{§1} 膀胱粘膜下細胞浸潤、浮腫^{§1}及び結石^{§1} 尿道移行上皮過形成^{§1} 	<ul style="list-style-type: none"> 排尿量増加 体重増加抑制 腎絶対及び比重量増加 腎結石、皮質/髓質及び乳頭尿管拡張、腎盂炎/腎盂変性、腎盂腎炎^{§1}、好塩基性尿管、移行上皮過形成及び腎盂拡張及び間質線維化^{§1} 尿管肥大、拡張^{§1}、浮腫^{§1}、炎症細胞浸潤^{§1}、粘膜下細胞浸潤^{§1}及び移行上皮過形成 膀胱粘膜下細胞浸潤、浮腫^{§1}及び移行上皮過形成
	2,500 ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児動物	10,000 ppm	10,000 ppm 以下 毒性所見なし	10,000 ppm 以下 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> 腎結石^{§2}及び腎盂拡張^{§2} 膀胱結石^{§2} 	
	2,500 ppm 以下			毒性所見なし	

[]：死亡例で認められた所見

§1：統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

§2：肉眼的病理検査で認められた。統計学的有意差はなく、発生頻度は親動物に比べて低い（1例又は2例）が、児動物では病理組織学的検査が実施されていないことから、検体投与による影響と判断した。

(2) 発生毒性試験 (ラット)

Wistar ラット (一群雌 25 匹) の妊娠 6~19 日に強制経口 (原体 : 0、50、200 及び 1,000 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%CMC 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 55 に示されている。

本試験において、1,000 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少等、胎児で低体重、骨化遅延等が認められたことから、本試験の無毒性量は、母動物及び胎児とも 200 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、62)

表 55 発生毒性試験 (ラット) で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
1,000 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none">・ 体重減少(妊娠 6~7 日)^{§1}/増加抑制(妊娠 6~19 日以降)及び補正体重増加抑制¹⁸・ 摂餌量減少(妊娠 6~9 日以降)・ 膀胱、尿道及び尿管黄色物質^{a、§2}・ 腎退色及び腎尾端腫大/淡褐色化(各 1 例)^{§2}・ 尿管拡張^{§2}	<ul style="list-style-type: none">・ 低体重(雌雄)・ 骨化遅延(第 5 末節骨及び中手骨、胸骨分節並びに仙尾椎)及び波状肋骨
200 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	毒性所見なし

^{§1} : 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。

^{§2} : 統計検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。

^a : 尿路系への被験物質の析出に関連する所見と考えられた。

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

NZW ウサギ (一群雌 25 匹) の妊娠 6~28 日に強制経口 (原体 : 0、50、125 及び 500 mg/kg 体重/日、溶媒 : 0.5%MC400 水溶液) 投与して、発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 56 に示されている。

125 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で尿中黄色沈査が認められたが、125 mg/kg 体重/日投与群では他に検体投与による毒性影響は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

本試験において、500 mg/kg 体重/日投与群の母動物で体重減少/増加抑制、摂餌量減少等が認められ、胎児では低体重等が認められたことから、本試験の無毒性量は、母動物及び胎児ともに 125 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2、63)

¹⁸ 補正体重増加量 = 妊娠 20 日体重 - 妊娠 0 日体重 - 妊娠子宮重量 (以下同じ。)

表 56 発生毒性試験（ウサギ）で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
500 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・切迫と殺(1 例、妊娠 15 日)[排糞減少及び尿中黄色沈査] ・排糞減少、尿中黄色沈査^a及びトレー上の赤色物[§] ・体重減少(妊娠 6～10 日)/増加抑制(妊娠 6～10 日以降)及び補正体重増加抑制 ・摂餌量減少(妊娠 8～10 日) ・腎白色及び黄色物質(各 1 例)^{§、a} ・膀胱黄色物質(2 例)^{§、a} 	<ul style="list-style-type: none"> ・低体重 ・腎白色物質(1 例)^{§、a}
125 mg/kg 体重/日 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

[]：切迫と殺例で認められた所見

§：統計検定は実施されていないが、検体投与による影響と考えられた。

a：尿路系への被験物質の析出に関連する所見と考えられた。

1 3. 遺伝毒性試験

チエンカルバゾンメチル（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肺由来細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びにマウスを用いた小核試験が実施された。

結果は表 57 に示されているとおり、全て陰性であったことから、チエンカルバゾンメチルに遺伝毒性はないものと考えられた。（参照 2、64～70）

表 57 遺伝毒性試験結果概要（原体）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株) ①16～5,000 µg/プレート(+/-S9) ②20～1,200 µg/プレート(+/-S9) ^a ③50～400 µg/プレート(+S9、TA98 株のみ) (いずれもプレート法) ④10～400 µg/プレート(+/-S9) ^b (プレインキュベーション法)	陰性
	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537 株) ①15～480 µg/プレート(+/-S9) (プレート法) ②4～512 µg/プレート(+/-S9) ^c (プレインキュベーション法)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79) (<i>Hprt</i> 遺伝子) 60～600 µg/プレート(+/-S9) (5 時間処理)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79) (<i>Hprt</i> 遺伝子) 30～600 µg/プレート(+/-S9) (5 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79) ①100～400 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理後、14 時間培養) ②400 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理後、26 時間培養) ③100～400 µg/mL(-S9) (18 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞(V79) ①100～400 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理後、14 時間培養) ②400 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理後、26 時間培養) ③100～400 µg/mL(-S9) (18 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 NMRI マウス (骨髄細胞) (一群雄各 5 匹)	125、250、500 mg/kg 体重/日 ^d (24 時間間隔で 2 回腹腔内投与、最終投与 24 時間後に標本作製)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

a : TA98 株は 100～400 µg/プレート、TA100 株は 400～1,200 µg/プレート、TA102、TA1535 及び TA1537 株は 20～100 µg/プレートにより、それぞれ試験が実施された。

b : TA98 及び TA100 株は 30～400 µg/プレート、TA102、TA1535 及び TA1537 株は 10～100 µg/プレートにより、それぞれ試験が実施された。

c : TA98、TA1535 及び TA1537 株は 8～256 µg/プレート、TA100 株は 16～512 µg/プレート、TA102 株は 4～128 µg/プレートにより、それぞれ試験が実施された。

d : 500 mg/kg/日投与群で死亡 (予備群 5 匹を含む計 10 匹中 3 匹)、体重減少、無関心、粗毛、痙攣、呼吸困難、眼瞼下垂及び定期的な身体伸長が認められた。

代謝物 M1 (動物、植物、土壌及び水中由来)、M9 (動物及び植物由来) 及び M17 (動物、植物、土壌及び水中由来) 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肺由来細胞 (V79) を用いた遺伝子突然変異試験 (M1 及び M9 のみ) 及び染色体異常試験並びに原体混在物④の細菌を用いた復帰突然変異試験が

実施された。

結果は表 58 に示されているとおり、全て陰性であった。(参照 2、71~79)

表 58 遺伝毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

被験物質	試験	対象	処理濃度・投与量	結果
M1	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	16~5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレート法及びプレインキュ ベーション法)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(V79) (<i>Hprt</i> 遺伝子)	75~1,200 µg/mL(+/-S9) (5 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(V79)	①300~1,200 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理後、14 時間培養) ②1,200 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理後、26 時間培養) ③300~1,200 µg/mL(-S9) (18 時間処理)	陰性
M9	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	16~5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレート法及びプレインキュ ベーション法)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(V79) (<i>Hprt</i> 遺伝子)	41~1,310 µg/mL(+/-S9) (5 時間処理)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(V79)	①325~1,300 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理後、14 時間培養) ②1,300 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理後、26 時間培養) ③325~1,300 µg/mL(-S9) (18 時間処理)	陰性
M17	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	①16~5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレート法及びプレインキュ ベーション法) ②1,000~7,000 µg/プレート(-S9) (プレート法、TA1535 株のみ)	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター 肺由来細胞(V79)	①600~2,400 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理後、14 時間培養) ②2,400 µg/mL(+/-S9) (4 時間処理後、26 時間培養) ③150~900 µg/mL(-S9) (18 時間処理)	陰性
原体混在物④	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA102、 TA1535、TA1537 株)	①3~5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレート法) ②33~5,000 µg/プレート(+/-S9) (プレインキュベーション法)	陰性

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「チエンカルバゾンメチル」の食品健康影響評価を実施した。

¹⁴C で標識したチエンカルバゾンメチルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、吸収率は低用量単回投与群で 46.0%~54.6%、高用量単回投与群で 41.8%であった。残留放射能濃度は主に肝臓、腎臓、肺等で比較的高く認められた。投与放射能は投与後 48 時間で尿中に 41.6%TAR~54.2%TAR、糞中に 44.3%TAR~57.7%TAR 排出され、胆汁中排泄率は 1.42%TAR であった。尿及び糞中の主要成分として未変化のカルバゾンメチルが認められたほか、尿中の主要代謝物として M3、M6、M25 等が認められた。

¹⁴C で標識したチエンカルバゾンメチルの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた体内運命試験の結果、可食部における主要成分として、未変化のチエンカルバゾンメチルのほか、代謝物 M3/M6、M17、M23、M25、M26 及び M28 が 10%TRR を超えて認められた。

¹⁴Cで標識したチエンカルバゾンメチルを用いた植物体内運命試験の結果、可食部又は家畜の飼料となりうる部位における主要成分として、未変化のチエンカルバゾンメチルのほか、代謝物M4、M5、M7/M8、M9、M11、M15、M16、M17、M19、M22及びM24が10%TRRを超えて認められた。

チエンカルバゾンメチル並びに代謝物M9及びM24を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、チエンカルバゾンメチルの最大残留値はてんさい（根部）の0.02 mg/kgであった。代謝物M9及びM24は、いずれの試料においても定量限界（0.01 mg/kg）未満であった。

チエンカルバゾンメチル並びに代謝物M17、M23及びM25を分析対象化合物としたウシを用いた畜産物残留試験の結果、チエンカルバゾンメチル並びに代謝物M17及びM23の最大残留値は、それぞれ0.03（腎臓）、1.0（肝臓）及び0.14（肝臓）µg/gであった。代謝物M25は、いずれの試料においても定量限界（0.01 µg/g）未満であった。

各種毒性試験結果から、チエンカルバゾンメチル投与による影響は、主に尿路系の結晶形成に伴う腎臓（腎盂拡張等：ラット及びマウス）及び膀胱（結石、炎症、移行上皮過形成等）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は認められなかった。

マウスを用いた 78 週間発がん性試験において、雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫、雄で前立腺部尿道移行上皮癌、雌で膀胱移行上皮癌が認められたが、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、植物の可食部及び飼料となり得る部位では M4、M5、M7/M8、M9、M11、M15、M16、M17、M19、M22 及び M24 が、畜産動物の可食部では

M3/M6、M17、M23、M25、M26 及び M28 が、それぞれ認められた。代謝物 M3、M6、M17、M22、M23 及び M25 はラットで認められた。代謝物 M15、M19 及び M24 はラットで認められていないが、代謝物 M15 はチエンカルバゾンメチルの水酸化体、代謝物 M19 は M17 の水酸化及び抱合体、代謝物 M24 は M23 の抱合体であった。また、代謝物 M4、M5、M7、M8、M9、M11、M16、M26 及び M28 はラットで認められていないが、植物体内運命試験の結果から、代謝物 M5、M9、M11 及び M16 の残留量はいずれも僅かと考えられ、代謝物 M26 はてんさいが飼料として用いられないニワトリでのみ認められ、代謝物 M28 は、畜産動物を用いた体内運命試験の結果から、チエンカルバゾンメチルの予想飼料最大負荷量における残留量は僅かと考えられた。更に、家畜の飼料となり得る部位で認められた代謝物 M4、M5、M7 及び M8 は、いずれも高極性の物質と考えられた。作物残留試験において代謝物 M9 及び M24 の残留値はいずれも定量限界未満であった。畜産物残留試験において代謝物 M17 及び M23 の残留値がチエンカルバゾンメチルに比べて高く認められたが、予想飼料最大負荷量における残留量はいずれも僅かと考えられた。また、代謝物 M9 及び M17 について、急性経口毒性試験の結果はチエンカルバゾンメチルと同等 (LD₅₀ : 2,000 mg/kg 体重超) であり、亜急性毒性試験ではいずれの投与群でも毒性影響は認められず、細菌を用いた復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験の結果は、いずれも陰性であった。以上のことから、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をチエンカルバゾンメチル (親化合物のみ) と設定した。

各試験における無毒性量等は表 59 に、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表 60 に示されている。

食品安全委員会農薬第三専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 117 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1.1 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量 (ADI) と設定した。

また、チエンカルバゾンメチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験の 512 mg/kg 体重であり、カットオフ値 (500 mg/kg 体重) 以上であったことから、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要がないと判断した。

ADI	1.1 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
(無毒性量)	117 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

<参考>

<EFSA (2013年)>

ADI	0.23 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2年間
(投与方法)	混餌
(無毒性量)	22.8 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD 設定の必要なし

<EPA (2018年)>

cRfD	1.17 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
(無毒性量)	117 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD 設定の必要なし

<HC (2010年)>

ADI	1.17 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
(無毒性量)	117 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

ARfD 設定の必要なし

(参照 80~82、86)

表 59 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90 日間 亜急性 毒性試験	0、400、2,000、7,000 ppm	雄：123 雌：154	雄：439 雌：543	雌雄：腎盂結石、腎集 合管及び膀胱移行上皮 過形成等
		雄：0、24.7、123、 439 雌：0、30.8、154、 543			
	90 日間 亜急性 神経毒性 試験	0、500、2,000、6,000 ppm	雄：411 雌：527	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (亜急性神経毒性は認 められない)
		雄：0、33.1、137、 411 雌：0、42.4、171、 527			
2 年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	慢性毒性群：0、200、 500、2,500、5,000 ppm 発がん性群：0、500、 2,500、5,000 ppm	雄：234 雌：313	雄：－ 雌：－	雌雄：毒性所見なし (発がん性は認められ ない)	
	慢性毒性群： 雄：0、10.6、27.2、 136、269 雌：0、13.2、35.8、 177、367 発がん性群： 雄：0、22.8、115、 234 雌：0、29.9、153、 313				
2 世代 繁殖試験	0、500、2,500、 10,000 ppm	親動物及び児動 物 P 雄：245 P 雌：264 F ₁ 雄：261 F ₁ 雌：353	親動物及び児動 物 P 雄：946 P 雌：968 F ₁ 雄：992 F ₁ 雌：1,280	親動物 雌雄：腎結石、膀胱粘 膜下浮腫、膀胱移行上 皮過形成等 児動物：腎及び膀胱結 石等 (繁殖能に対する影響 は認められない)	
	P 雄：0、46.0、245、 946 P 雌：0、55.6、264、 968 F ₁ 雄：0、50.2、261、 992 F ₁ 雌：0、68.0、353、 1,280				

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
	発生毒性試験	0、50、200、1,000	母動物：200 胎児：200	母動物：1,000 胎児：1,000	母動物：体重増加抑制、 摂餌量減少等 胎児：低体重、骨化遅延等 (催奇形性は認められない)
マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、500、2,000、4,000 ppm 雄：0、76、315、637 雌：0、103、409、 789	雄：315 雌：789	雄：637 雌：-	雄：膀胱結石、膀胱粘 膜下炎症性細胞浸潤並 びに膀胱移行上皮炎症 (び漫性)及び過形成(び 漫性) 雌：毒性所見なし
	78週間 発がん性 試験	0、200、1,000、4,000 ppm 雄：0、29.2、147、 599 雌：0、36.8、185、 758	雄：147 雌：185	雄：599 雌：758	雌雄：膀胱結石、膀胱 移行上皮過形成等 (雌雄で膀胱移行上皮 乳頭腫、雄で前立腺部 尿道移行上皮癌、雌で 膀胱移行上皮癌)
ウサギ	発生毒性試験	0、50、125、500	母動物：125 胎児：125	母動物：500 胎児：500	母動物：体重減少/増加 抑制、摂餌量減少等 胎児：低体重等 (催奇形性は認められ ない)
イヌ	90日間 亜急性 毒性試験	0、1,000、5,000、 10,000 ppm 雄：0、34、149、335 雌：0、32、159、351	雄：149 雌：159	雄：335 雌：351	雌雄：膀胱出血、膀胱 移行上皮過形成等
	1年間 慢性毒性 試験	雄：0、1,000、4,000、 8,000/7,000/6,000 ppm 雌：0、1,000、4,000、 8,000/7,000 ppm 雄：0、29、117、179 雌：0、27、127、200	雄：117 雌：200	雄：179 雌：-	雄：膀胱結石、膀胱炎 症、膀胱移行上皮過形 成等 雌：毒性所見なし
ADI			NOAEL：117 SF：100 ADI：1.1		
ADI 設定根拠資料			イヌ 1年間慢性毒性試験		

ADI：許容一日摂取量、NOAEL：無毒性量、SF：安全係数
-：最小毒性量は設定できなかった。

表 60 単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重)	無毒性量及び急性参照用量設定に関連する エンドポイント ¹⁾ (mg/kg 体重)
ラット	急性神経毒性試験	0、131、512、2,180	雌雄：512 外生殖器周囲被毛の尿汚れ、自発運動量及び 移動運動量減少等
ARfD			設定の必要なし (カットオフ値(500 mg/kg 体重)以上)

ARfD：急性参照用量

¹⁾：最小毒性量で認められた主な毒性所見等を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物/原体混在物略称>

記号	略称	化学名
M1	カルボン酸体 AE 1394083 GSE28226 GSE29091	4-[(4,5-dihydro-3-methoxy-4-methyl-5-oxo-1 <i>H</i> 1,2,4-triazol-1-yl)carboxamidosulfonyl]-5-methylthiophene-3-carboxylic acid
M2	N-脱メチルカルボン酸体	4-({[(3-methoxy-5-oxo-4,5-dihydro-1 <i>H</i> 1,2,4-triazol-1-yl)carbonyl]amino}sulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylic acid
M3	スルホンアミド-カルボン酸体 AE 1395853 GSE28098 GSE28269	4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylic acid
M4	ヒドロキシ-スルホンアミド- カルボン酸体	4-(aminosulfonyl)-5-(hydroxymethyl)thiophene-3-carboxylic acid
M5	ヒドロキシ-スルホンアミド- カルボン酸-グリコシド体	M4 のグリコシド体
M6	チエノサッカリン体 AE 1396119 GSE26354	6-methylthieno[3,4-d]isothiazol-3(2 <i>H</i>)-one 1,1-dioxide
M7	ヒドロキシ-チエノサッカリン体	6-(hydroxymethyl)thieno[3,4-d]isothiazol-3(2 <i>H</i>)-one 1,1-dioxide
M8	ヒドロキシ-チエノサッカリン- グリコシド体	M7 のグリコシド体
M9	N-脱メチル体 AE 1417257 GSE28223	methyl 4-({[(3-methoxy-5-oxo-4,5-dihydro-1 <i>H</i> 1,2,4-triazol-1-yl)carbonyl]amino}sulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylate
M10	N-脱メチル体-グリコシド体	M9 のグリコシド体
M11	N-脱メチル体-ヒドロキシ体	methyl 5-(hydroxymethyl)-4-({[(3-methoxy-5-oxo-4,5-dihydro-1 <i>H</i> 1,2,4-triazol-1-yl)carbonyl]amino}sulfonyl)thiophene-3-carboxylate
M12	N-脱メチル体-ヒドロキシ- グリコシド体	M11 のグリコシド体
M13	OMT 体	5-methoxy-2,4-dihydro-3 <i>H</i> 1,2,4-triazol-3-one
M14	OMT-グリコシド体	M13 のグリコシド体
M15	ヒドロキシ体	methyl 5-(hydroxymethyl)-4-({[(3-methoxy-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1 <i>H</i> 1,2,4-triazol-1-yl)carbonyl]amino}sulfonyl)thiophene-3-carboxylate
M16	ヒドロキシ-グリコシド体	methyl 5-(glycosidemethyl)-4-({[(3-methoxy-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1 <i>H</i> 1,2,4-triazol-1-yl)carbonyl]amino}sulfonyl)thiophene-3-carboxylate
M17	スルホンアミド体 AE 1364547 GSE18448	methyl 4-(aminosulfonyl)-5-methylthiophene-3-carboxylate
M18	ヒドロキシ-スルホンアミド体	methyl 4-(aminosulfonyl)-5-(hydroxymethyl)thiophene-3-carboxylate

記号	略称	化学名
M19	ヒドロキシ-スルホンアミド-グリコシド体	M18 のグリコシド体
M20	ヒドロキシ-スルホンアミド-アセチル-グリコシド体	M18 のアセチルグリコシド体
M21	ヒドロキシ-スルホンアミド-グリセリン酸エステル体	M18 のグリセリン酸エステル体
M22	トリアゾリノン-カルボキサミド体 AE 1430601 GSE28097	3-methoxy-4-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1 <i>H</i> -1,2,4-triazole-1-carboxamide
M23	MMT 体 AE 1277106 GSE12201	5-methoxy-4-methyl-2,4-dihydro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-one
M24	MMT-グルコシド体 AE2225804	2-hexopyranosyl-5-methoxy-4-methyl-2,4-dihydro-3 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-one
M25	メチル-カーバメート体	methyl carbamate
M26	ジメチル-カーバメート体	methyl methylcarbamate
M28	トリアゾールジオン体 NMT N-methyltriazolinone AE 0345336 4-Methylurazole	4-methyl-1,2,4-triazolidine-3,5-dione
原体 混在物④	—	—

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
ALP	アルカリホスファターゼ
AUC	薬物濃度曲線下面積
BBCH	B iologische B undesanstalt Bundessortenamt and C hemical industry：植物成長の段階を表す
C _{max}	最高濃度
CMC	カルボキシメチルセルロース
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	米国環境保護庁
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
HC	カナダ保健省
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LD ₅₀	半数致死量
MC	メチルセルロース
N-DEM	アミノピリン <i>N</i> -脱メチル化酵素
O-DEM	<i>p</i> -ニトロアニソール <i>O</i> -脱メチル化酵素
P450	チトクローム P450
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
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 _{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>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 実施年度	試験 ほ場数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)		
					チエンカルバ ゾンメチル	M9	M24
てんさい ^a (露地) (根部) 平成30年	1	2.9 ^{WP}	1	60	0.02	<0.01	<0.01
				87	0.02	<0.01	<0.01
				120	<0.01	<0.01	<0.01
	1	2.9 ^{WP}	1	60	0.02	<0.01	<0.01
				88	<0.01	<0.01	<0.01
				120	<0.01	<0.01	<0.01
	1	2.9 ^{WP}	1	60	0.02	<0.01	<0.01
				88	0.01	<0.01	<0.01
				120	<0.01	<0.01	<0.01

^a : ALS 阻害剤耐性品種、WP : 水和剤

- ・代謝物の測定値は、チエンカルバゾンメチル換算値（換算係数は代謝物 M9 : 1.04、代謝物 M24 : 1.34）。

<別紙4：畜産物残留試験成績（ウシ）>

試料	投与量 (mg/kg 試料 相当)	試料 採取 日	残留値(μg/g)							
			チエンカルバゾン メチル		M17		M23		M25	
			最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値	最大値	平均値
乳汁	0.4	投与 4 ~29 日	<0.01	—	/		<0.01	—	<0.01	—
	1.2		<0.01	—	/		0.02	—	<0.01	—
	4.0		<0.01	—	<0.01	—	0.06	0.04	<0.01	—
乳脂肪	4.0	投与 24日	<0.01	—	/		0.02	0.02	<0.01	—
スキムミルク	4.0		<0.01	—	/		0.04	0.04	<0.01	—
皮下脂肪	1.2	と殺時	<0.01	—	/		<0.01	—	/	
	4.0		<0.01	—	<0.01	—	0.01	—	<0.01	—
大網脂肪	1.2		<0.01	—	/		<0.01	—	/	
	4.0		<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
腎周囲脂肪	1.2		<0.01	—	/		<0.01	—	/	
	4.0		<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—
腎臓	0.4		<0.01	—	<0.01	—	<0.01	—	/	
	1.2		0.01	—	<0.01	—	0.02	0.02	/	
	4.0		0.03	0.02	0.01	—	0.08	0.06	<0.01	—
筋肉 ^a	0.4		<0.01	—	/		<0.01	—	/	
	1.2		<0.01	—	/		0.02	0.01	/	
	4.0		<0.01	—	<0.01	—	0.05	0.04	<0.01	—
肝臓	0.4	<0.01	—	0.16	0.13	0.03	—	/		
	1.2	<0.01	—	0.53	0.40	0.06	0.04	/		
	4.0	<0.01	—	1.0	0.88	0.14	0.12	<0.01	—	

注) 代謝物 M17 及び M23 はチエンカルバゾンメチル換算値 (換算係数は代謝物 M17 : 1.66、代謝物 M23 : 3.02)。代謝物 M25 はチエンカルバゾンメチル換算されていない。

/ : 分析されず、— : 算出されず

a : 臀部、脚部及び腹部筋肉の混合試料

<別紙5：推定摂取量>

農産物名	残留値 (mg/kg)	国民平均 (体重：55.1 kg)		小児(1～6歳) (体重：16.5kg)		妊婦 (体重：58.5 kg)		高齢者(65歳以上) (56.1 kg)	
		ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)	ff (g/人/日)	摂取量 (μg/人/日)
てんさい	0.02	32.5	0.65	27.7	0.55	41.1	0.82	33.2	0.66
合計			0.65		0.55		0.82		0.66

- ・農産物の残留値は、申請されている使用時期・回数によるチエンカルバゾンメチルの平均残留値のうち最大値を用いた（参照 別紙3）。
- ・「ff」：平成17～19年の食品摂取頻度・摂取量調査（参照83）の結果に基づく食品摂取量（g/人/日）
- ・「摂取量」：残留値及び食品摂取量から求めたチエンカルバゾンメチルの推定摂取量（μg/人/日）
- ・牛及びその他陸生哺乳類に関する畜産物残留値は、飼料として利用される作物におけるチエンカルバゾンメチルの残留値を考慮して、畜産物残留試験（ウシ）の0.4 mg/kg 飼料相当投与群におけるチエンカルバゾンメチルの最大残留値がいずれも定量限界（0.01 μg/g）未満であったことから、摂取量の計算に用いなかった。

<参照>

- 1 食品健康影響評価について（令和 2 年 6 月 11 日付け厚生労働省発生食 0611 第 5 号）
- 2 チエンカルバゾンメチルの試験成績の概要及び考察（2019 年 2 月 27 日）：バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表
- 3 [Thiophene-4-¹⁴C]BYH18636: Adsorption, Distribution, Excretion, and Metabolism in the Rat (GLP) : Bayer CropScience AG、2006 年、未公表
- 4 [Dihydrotriazole-3-¹⁴C]BYH 18636: Absorption, Distribution, Excretion and Metabolism in the Rat (GLP) : Bayer CropScience AG、2006 年、未公表
- 5 [Thiophene-4-¹⁴C]BYH18636: Distribution of the total radioactivity in male rats determined by quantitative whole body autoradiography, determination of the exhaled ¹⁴CO₂ (GLP) : Bayer CropScience AG、2005 年、未公表
- 6 [Dihydrotriazole-3-¹⁴C]BYH18636: Distribution of the total radioactivity in male rats determined by quantitative whole body autoradiography, determination of the exhaled ¹⁴CO₂ (GLP) : Bayer CropScience AG、2005 年、未公表
- 7 [Thiophene-4-¹⁴C]BYH 18636: Absorption, Distribution, Excretion, and Metabolism in the Lactating Goat (GLP) : Bayer CropScience AG、2006 年、未公表
- 8 [Dihydrotriazole-3-¹⁴C]BYH 18636: Absorption, Distribution, Excretion, and Metabolism in the Lactating Goat (GLP) : Bayer CropScience AG、2006 年、未公表
- 9 Metabolism of [Thiophene-4-¹⁴C]BYH18636 in the Laying Hen (GLP) : Bayer CropScience AG、2006 年、未公表
- 10 Metabolism of [Dihydrotriazole-3-¹⁴C]BYH18636 in the Laying Hen (GLP) : Bayer CropScience AG、2006 年、未公表
- 11 Metabolism of [thiophene-4-¹⁴C]BYH18636 in Wheat (GLP) : Bayer CropScience AG、2005 年、未公表
- 12 Metabolism of [dihydrotriazole-3-¹⁴C]BYH18636 in Wheat (GLP) : Bayer CropScience AG、2005 年、未公表
- 13 Amendment No 1 to Metabolism of [thiophene-4-¹⁴C]Thiencarbazone-methyl in sugar beets (GLP) : Bayer CropScience AG、2014 年、未公表
- 14 Amendment No 1 to Metabolism of [dihydrotriazole-3-¹⁴C]Thiencarbazone-methyl in sugar beets (GLP) : Bayer CropScience AG、2014 年、未公表
- 15 Metabolism of [thiophene-4-¹⁴C]BYH18636 in Corn in Combination with the Safener AE 0001789 as a Pre-emergence Application (GLP) : Bayer CropScience AG、2005 年、未公表
- 16 Metabolism of [dihydrotriazole-3-¹⁴C]BYH18636 in Corn in Combination with

- the Safener AE 0001789 as a Pre-emergence Application (GLP) : Bayer CropScience AG、2005 年、未公表
- 17 Metabolism of [thiophene-4-¹⁴C]BYH18636 in Corn (GLP) : Bayer CropScience AG、2005 年、未公表
 - 18 Metabolism of [dihydrotriazole-3-¹⁴C]BYH18636 in Corn (GLP) : Bayer CropScience AG、2006 年、未公表
 - 19 Metabolism of [thiophene-4-¹⁴C]BYH18636 in Corn in Combination with the Safener Isoxadifen-ethyl following two Post-emergence Applications at Growth Stages V6 and V12 (GLP) : Bayer CropScience AG、2006 年、未公表
 - 20 Metabolism of [dihydrotriazole-3-¹⁴C]BYH18636 in Corn in Combination with the Safener Isoxadifen-ethyl following two Post-emergence Applications at Growth Stages V6 and V12 (GLP) : Bayer CropScience AG、2005 年、未公表
 - 21 Mode of Action of the Herbicide BYH18636 (= AE 1162464) in Combination with the Safener Mefenpyr-diethyl : Bayer CropScience GmbH、2004 年、未公表
 - 22 Mode of Action of the Herbicide BYH18636 (= AE 1162464) in Combination with the Safener Isoxadifen-ethyl : Bayer CropScience GmbH、2004 年、未公表
 - 23 [Dihydrotriazole-3-¹⁴C] and [Thiophene-4-¹⁴C] BYH 18636: Aerobic Soil Metabolism in Four Soils (GLP) : Bayer CropScience AG、2006 年、未公表
 - 24 [Dihydrotriazole-3-¹⁴C] and [Thiophene-4-¹⁴C] BYH 18636: Aerobic Soil Metabolism in one US Soil (GLP) : Bayer CropScience AG、2005 年、未公表
 - 25 Kinetic Evaluation of the Aerobic Metabolism of BYH 18636, BYH 18636-carboxylic acid, BYH 18636-sulfonamide, BYH 18636-sulfonamide-carboxylic acid and BYH 18636-MMT in Soil for Modelling Purposes : Bayer CropScience AG、2005 年、未公表
 - 26 [Dihydrotriazole-3-¹⁴C] and [Thiophene-4-¹⁴C] BYH 18636: Anaerobic Soil Metabolism (GLP) : Bayer CropScience AG、2006 年、未公表
 - 27 Adsorption / Desorption of BYH 18636 on five Soils (GLP) : Bayer CropScience AG、2003 年、未公表
 - 28 BCS-AG17468: Adsorption / Desorption on One Soil (GLP) : Bayer CropScience AG、2019 年、未公表
 - 29 GSE28226: Adsorption/Desorption in Five Soils (GLP) : Bayer CropScience AG、2004 年、未公表
 - 30 GSE18448: Adsorption / Desorption on five Soils(GLP) : Bayer CropScience AG、2004 年、未公表
 - 31 GSE12201: Adsorption / Desorption on five Soils (GLP) : Bayer CropScience AG、2007 年、未公表

- 32 [¹⁴C]-BYH18636-Sulfonamide-Carboxylic Acid: Adsorption to and Desorption from Five Soils (GLP) : Bayer CropScience AG、2005 年、未公表
- 33 BYH18636: Hydrolytic Degradation (GLP) : Bayer CropScience AG、2007 年、未公表
- 34 BYH18636: Phototransformation in Water (GLP) : Bayer CropScience AG、2005 年、未公表
- 35 チエンカルバゾンメチル：土壌残留試験（畑地）：公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2019 年、未公表
- 36 チエンカルバゾンメチル・ホラムスルフロンのてんさいへの作物残留試験：公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2019 年、未公表
- 37 BYH 18636: Dairy Cattle Feeding Study (GLP) : Bayer CropScience AG、2007 年、未公表
- 38 BYH 18636 : 1st Amendment to AT01452 Acute Toxicity in the Rat after Oral Administration (GLP) : Bayer healthCare AG、2004 年、未公表
- 39 BYH 18636 : Acute Toxicity in the Rat after Oral Administration (GLP) : Bayer HealthCare AG、2006 年、未公表
- 40 BYH 18636 : 1st Amendment to AT01445 Acute Toxicity in the Rat after Dermal Application (GLP) : Bayer HealthCare AG、2004 年、未公表
- 41 BYH 18636 : Acute Inhalation Toxicity in Rats (GLP) : Bayer HealthCare AG、2004 年、未公表
- 42 BYH 18636-carboxylic acid : (AE 1394083) Acute Toxicity in the Rat after Oral Administration (GLP) : Bayer HealthCare AG、2006 年、未公表
- 43 BYH 18636 N-desmethyl : Acute Toxicity in the Rat after Oral Administration (GLP) : Bayer HealthCare AG、2007 年、未公表
- 44 BYH 18636-sulfonamide : Acute Toxicity in the Rat after Oral Administration (GLP) : Bayer HealthCare AG、2006 年、未公表
- 45 Thiencarbazone-methyl - In Silico Prediction of Acute Oral Toxicity of the Impurity : Bayer S.A.S、2019 年、未公表
- 46 An Acute Oral Neurotoxicity Screening Study with Technical Grade BYH 18636 in Wistar Rats (GLP) : Bayer CropScience LP、2006 年、未公表
- 47 BYH 18636 : Acute Eye Irritation on Rabbits (GLP) : Bayer HealthCare AG、2005 年、未公表
- 48 BYH 18636 : Acute Skin irritation/corrosion on rabbits (GLP) : Bayer HealthCare AG、2004 年、未公表
- 49 BYH 18636 : Study for the Skin Sensitization Effect in Guinea Pigs (Guinea pig Maximization Test According to Magnusson and Kligman) (GLP) : Bayer HealthCare AG、2004 年、未公表
- 50 BYH 22178 Study for Subacute Oral Toxicity in Rats Dietary Administration

- (food) for about 4 weeks(GLP) : Bayer AG、2003 年、未公表
- 51 BYH 18636 : 90-day Toxicity Study in the Rat by Dietary Administration (GLP) : Bayer CropScience、2003 年、未公表
 - 52 BYH 18636 : 90-Day Toxicity Study in the Mouse by Dietary Administration (GLP) : Bayer CropScience、2004 年、未公表
 - 53 A 90-Day Toxicity Feeding Study in the Beagle Dog with Technical Grade BYH 18636 (GLP) : Bayer CropScience LP、2007 年、未公表
 - 54 A Subchronic Neurotoxicity Screening Study with Technical Grade BYH 18636 in Wistar Rats (GLP) : Bayer CropScience LP、2006 年、未公表
 - 55 BYH 18636 N-desmethyl (AE1417257) : 28-day Toxicity study in the Rat by Dietary Administration (GLP) : Bayer CropScience、2007 年、未公表
 - 56 BYH 18636-sulfonamide : 28-day Toxicity Study in the Rat by Dietary Administration (GLP) : Bayer CropScience、2007 年、未公表
 - 57 BYH 18636- carboxylic acid : 90-day Toxicity Study in the Rat by Dietary Administration (GLP) : Bayer CropScience、2007 年、未公表
 - 58 A Chronic Toxicity Feeding Study in the Beagle Dog with Technical Grade BYH 18636 (GLP) : Bayer CropScience LP、2007 年、未公表
 - 59 BYH 18636 : Combined Chronic Toxicity and Carcinogenicity Study in Wistar Rats (Dietary Administration for 2 Years) (GLP) : Bayer HealthCare AG、2007 年、未公表
 - 60 Carcinogenicity Study of BYH 18636 in the C57BL/6J Mouse by Dietary Administration (GLP) : Bayer CropScience、2006 年、未公表
 - 61 BYH 18636 : Two-Generation Reproduction Study in the Wistar Rat by Administration in the Diet (GLP) : Bayer HealthCare AG、2006 年、未公表
 - 62 BYH 18636 : Developmental Toxicity Study in Rats after Oral Administration (GLP) : Bayer HealthCare AG、2005 年、未公表
 - 63 BYH 18636 : Developmental Toxicity Study in the Rabbit by Gavage : Bayer CropScience、2006 年、未公表
 - 64 BYH 18636 : Salmonella/Microsome Test (GLP) : Bayer HealthCare AG、2005 年、未公表
 - 65 BYH 18636 : Salmonella/Microsome Test (GLP) : Bayer HealthCare AG、2007 年、未公表
 - 66 BYH 18636 : V79/Hprt-test in Vitro for the Detection of Induced Forward Mutations (GLP) : Bayer HealthCare AG、2005 年、未公表
 - 67 BYH 18636 : V79/Hprt-test in Vitro for the Detection of Induced Forward Mutations (GLP) : Bayer HealthCare AG、2007 年、未公表
 - 68 BYH 18636 : In Vitro Chromosome Aberration Test with Chinese Hamster V79 Cells (GLP) : Bayer HealthCare AG、2005 年、未公表

- 69 BYH 18636: In Vitro Chromosome Aberration Test with Chinese Hamster V79 Cells (GLP) : Bayer HealthCare AG、2007年、未公表
- 70 BYH 18636 : Micronucleus-Test on the Male Mouse (GLP) : Bayer HealthCare AG、2004年、未公表
- 71 BYH 18636- carboxylic acid : Salmonella/microsome Test (GLP) : Bayer HealthCare AG、2006年、未公表
- 72 BYH 18636- carboxylic acid : V79/Hprt-test in Vitro for the Detection of Induced Forward Mutations (GLP) : Bayer HealthCare AG、2005年、未公表
- 73 BYH 18636- carboxylic acid : In Vitro Chromosome Aberration Test with Chinese Hamster V79 cells (GLP) : Bayer HealthCare AG、2005年、未公表
- 74 BYH 18636 N-desmethyl : Salmonella/Microsome Test (GLP) : Bayer HealthCare AG、2006年、未公表
- 75 BYH 18636 N-desmethyl : In Vitro Chromosome Aberration Test with Chinese Hamster V79 Cells (GLP) : Bayer HealthCare AG、2007年、未公表
- 76 BYH 18636 N-desmethyl : V79/Hprt-test in Vitro for the Detection of Induced Forward Mutations (GLP) : Bayer HealthCare AG、2007年、未公表
- 77 BYH 18636-sulfonamide : Salmonella/Microsome Test (GLP) : Bayer HealthCare AG、2006年、未公表
- 78 BYH 18636-sulfonamide : In Vitro Chromosome Aberration Test with Chinese Hamster V79 Cells (GLP) : Bayer HealthCare AG、2007年、未公表
- 79 Salmonella typhimurium Reverse Mutation Assay with Impurity (GLP) : Harlan CCR、2012年、未公表
- 80 EFSA : Conclusion on the Peer Review of the Pesticide Risk Assessment of the Active Substance Thiencarbazone-methyl. EFSA Journal 11(7):3270 (2013)
- 81 EPA① : Federal Register; “Thiencarbazone-methyl” Vol. 83, No.121 : 29028 ~29033 (2018)
- 82 EPA② : Thiencarbazone-methyl: Petition for Revises Tolerances for Residues in Wheat Commodities Based on a New Formulation. (2018)
- 83 EPA③ : Federal Register; “Thiencarbazone-methyl” Vol. 73, No.200 : 60963 ~60969 (2008)
- 84 EPA④ : Pesticide Fact Sheet; “Thiencarbazone-methyl” (2008)
- 85 EPA⑤ : Thiencarbazone-methyl: Human Health Risk Assessment for Proposed Uses on Corn(Field, Sweet, and Pop), Wheat, Residential Turf and Ornamentals. (2008)
- 86 HC : Evaluation Report ERC2010-03 Revised : Thiencarbazone-methyl (2010)

チエンカルバゾンメチルに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和2年8月19日～令和2年9月17日

2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送

3. 提出状況 1通

4. 頂いた意見・情報及びそれに対する食品安全委員会農薬第三専門調査会の回答

頂いた意見・情報※	食品安全委員会農薬第三専門調査会の回答
<ul style="list-style-type: none"> • 日本で登録されている農薬（殺菌剤、抗生物質含む）の種類、成分数はダントツの世界一と理解していますが、まずはその数字を他国のものも含めて明らかにしてください。その数字を踏まえた上で、農薬の総種類数規制、総量規制の必要性を感じられるかどうかをお答えください。 また、複数の農薬の複合影響を確認する必要性についての見解もお願いします。 • 100の安全係数で除しているからリスクはないとみなされているようですが、これほど多くの種の農薬や添加物、遺伝子組換え品が認められている日本では、安全係数100では不十分でリスクを最小化するために1000にすべきではないでしょうか？ • 「マウスを用いた78週間発がん性試験において、雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫、雄で前立腺部尿道移行上皮癌、雌で膀胱移行上皮癌が認められたが、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く」としていますが、発生機序が遺伝毒性によるものか関係なく、腫瘍発生リスクを高めることには変わりはありません。よって、量の大小に関わらず一律に残留禁止とするのが国民の健康を第一に考えれば当然の処置と考えられますが、なぜそうしないのでしょうか？ 	<ul style="list-style-type: none"> • 複数の化合物へのばく露については、現段階では国際的にも、評価手法として確立したものはなく、検討段階にあることから、現段階では総合的な評価は困難であると考えています。FAO/WHOでは、JMPR（FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議）やJECFA（FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議）において、複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。 国内の登録農薬の種類及び成分数を含めた農薬の登録については、リスク管理機関である農林水産省にお問い合わせください。 • マウスを用いた78週間発がん性試験において、雌雄で膀胱移行上皮乳頭腫、雄で前立腺部尿道移行上皮癌、雌で膀胱移行上皮癌の発生頻度増加が認められましたが、遺伝毒性試験の結果から遺伝毒性は認められなかったことから、発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、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ました。また、詳細な発生機序は明らかとなりませんが、膀胱及び尿道（前立腺部）腫瘍の発生には、尿中に析出した被験物質を主成分とする結石の持続的な刺激による移行上皮の慢性炎症、過形成等が関与している可能性が高いと考えられました。食品安全委員会農薬第三専門調査会は、

	今回設定した許容一日摂取量 (ADI) 及び急性参照用量 (ARFD) に基づき適切なリスク管理措置が実施されれば、残留した本剤の食品を介した安全性は担保されるところと考えます。
--	---

※頂いたものをそのまま掲載しています。