

(案)

農薬評価書

チオベンカルブ

(第3版)

令和5年(2023年)8月

食品安全委員会農薬第一専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯.....	4
○ 食品安全委員会委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿.....	5
○ 食品安全委員会農薬第一専門調査会専門委員名簿.....	7
○ 要 約.....	8
I. 評価対象農薬の概要.....	9
1. 用途.....	9
2. 有効成分の一般名.....	9
3. 化学名.....	9
4. 分子式.....	9
5. 分子量.....	9
6. 構造式.....	9
7. 物理的・化学的性状.....	9
8. 開発の経緯.....	10
II. 安全性に係る試験の概要.....	11
1. 土壌中動態試験.....	11
(1) 好氣的湛水土壌中動態試験①.....	11
(2) 好氣的湛水土壌中動態試験②.....	11
(3) 好氣的土壌中動態試験①.....	11
(4) 好氣的土壌中動態試験②.....	12
(5) 好氣的土壌中動態試験③.....	12
(6) 嫌氣的湛水土壌中動態試験①.....	12
(7) 嫌氣的湛水土壌中動態試験②.....	13
(8) 土壌吸着試験.....	13
(9) 土壌吸脱着試験（分解物 M-7）.....	13
2. 水中動態試験.....	14
(1) 加水分解試験①.....	14
(2) 加水分解試験②.....	14
(3) 水中光分解試験.....	14
3. 土壌残留試験.....	15
(1) 土壌残留試験.....	15
4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験.....	15
(1) 植物代謝試験.....	15
(2) 作物残留試験.....	18

(3) 家畜代謝試験	19
(4) 畜産物残留試験	21
(5) 魚介類における最大推定残留値	22
5. 動物体内動態試験	23
(1) ラット	23
(2) マウス	24
(3) ラット及びマウス（代謝比較試験）	25
6. 急性毒性試験等	25
(1) 急性毒性試験（経口投与）	25
(2) 一般薬理試験	26
7. 亜急性毒性試験	28
(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）	28
(2) 6か月間亜急性毒性試験（ラット）	29
(3) 90日間亜急性毒性試験（マウス）	30
(4) 28日間亜急性毒性試験（イヌ）	30
8. 慢性毒性試験及び発がん性試験	31
(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）	31
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）	31
(3) 2年間発がん性試験（マウス）	32
9. 神経毒性試験	33
(1) 急性神経毒性試験	33
(2) 急性遅発性神経毒性試験	34
(3) 90日間亜急性神経毒性試験（ラット）	34
10. 生殖発生毒性試験	34
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	34
(2) 1世代繁殖試験（ラット）＜参考資料＞	35
(3) 発生毒性試験（ラット）	36
(4) 発生毒性試験（ウサギ）	37
11. 遺伝毒性試験	37
12. 経皮投与、吸入ばく露等試験	39
(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）	39
(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	39
(3) 21日間亜急性経皮毒性試験（ラット）＜参考資料＞	39
13. その他の試験	40
(1) し好性試験（ラット）	40
(2) ラット肝臓中のグルタチオン枯渇試験	40
(3) マウス肝臓中のグルタチオン枯渇試験	41
(4) 公表文献における研究結果	42

Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物、原体混在物）	43
1. 動物体内動態試験	43
(1) ラット（代謝物 M-15）＜参考資料＞	43
2. 急性毒性試験	43
(1) 急性毒性試験（経口投与、代謝物 M-2、M-7、M-14、M-15、M-27、M-33、M-47、 原体混在物 I-8、I-9、I-10、I-11）	43
3. 遺伝毒性試験（代謝物 M-2、M-7、M-14、M-15、M-16、M-17、M-26、M-27、M-33、M-47、 原体混在物 I-8、I-9、I-10、I-11）	44
Ⅳ. 食品健康影響評価	47
・ 別紙 1：代謝物/分解物及び原体混在物略称	55
・ 別紙 2：検査値等略称	56
・ 別紙 3：作物残留試験成績	57
・ 別紙 4：畜産物残留試験成績	61
・ 参照	65

＜審議の経緯＞

－第1版関係－

- 1970年 6月 27日 初回農薬登録
- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示（参照1）
- 2007年 7月 27日 農林水産省から厚生労働省へ基準設定依頼（魚介類）
- 2007年 8月 6日 厚生労働大臣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（厚生労働省発食安第0806002号）、関係書類の接受（参照2～5）
- 2007年 8月 9日 第202回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2007年 9月 12日 第7回農薬専門調査会確認評価第三部会
- 2007年 10月 19日 第29回農薬専門調査会幹事会
- 2007年 11月 1日 第213回食品安全委員会（報告）
- 2007年 11月 1日 から11月30日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2007年 12月 11日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2007年 12月 13日 第219回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照6）
- 2008年 11月 27日 残留農薬基準告示（参照7）

－第2版関係－

- 2009年 5月 29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設定依頼（適用拡大：移植水稻）並びに魚介類に係る基準設定依頼
- 2009年 10月 27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1027第3号）、関係書類の接受（参照8～12）
- 2009年 10月 29日 第307回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2010年 7月 14日 第64回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 8月 3日 農薬専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 8月 5日 第343回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）（参照15）
- 2011年 7月 19日 残留農薬基準告示（参照16）

－第3版関係－

- 2019年 9月 9日 再評価農薬に係る農林水産省告示（参照17）
- 2022年 9月 28日 農林水産大臣から農薬の再評価に係る食品健康影響評価について要請（4消安第3354号）、関係書類の接受（参照18～137等）
- 2022年 10月 4日 第874回食品安全委員会（要請事項説明）

2023年 2月 24日 第13回農薬第一専門調査会
2023年 3月 13日 追加資料受理（参照140、141）
2023年 4月 27日 第15回農薬第一専門調査会
2023年 8月 1日 追加資料受理（参照142）
2023年 8月 29日 第910回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)
見上 彪（委員長）	小泉直子（委員長）
小泉直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓
野村一正	野村一正
畑江敬子	畑江敬子
廣瀬雅雄**	廣瀬雅雄
本間清一	村田容常
*：2007年2月1日から	*：2009年7月9日から
**：2007年4月1日から	

(2021年7月1日から)

山本茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）
香西みどり
松永和紀
吉田 充

<食品安全委員会農薬専門調査会専門委員名簿>

(2008年3月31日まで)		
鈴木勝士（座長）	三枝順三	西川秋佳**
林 真（座長代理*）	佐々木有	布柴達男
赤池昭紀	代田眞理子****	根岸友恵
石井康雄	高木篤也	平塚 明
泉 啓介	玉井郁巳	藤本成明
上路雅子	田村廣人	細川正清
臼井健二	津田修治	松本清司
江馬 眞	津田洋幸	柳井徳磨

大澤貫寿
太田敏博
大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

出川雅邦
長尾哲二
中澤憲一
納屋聖人
成瀬一郎****

山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
吉田 緑
若栗 忍

* : 2007年4月11日から

** : 2007年4月25日から

*** : 2007年6月30日まで

**** : 2007年7月1日から

(2010年3月31日まで)

鈴木勝士 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

石井康雄

泉 啓介

今井田克己

上路雅子

臼井健二

太田敏博

大谷 浩

小澤正吾

川合是彰

小林裕子

三枝順三****

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

長尾哲二

中澤憲一*

永田 清

納屋聖人

西川秋佳

布柴達男

根岸友恵

根本信雄

平塚 明

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

松本清司

柳井徳磨

山崎浩史

山手丈至

與語靖洋

義澤克彦**

吉田 緑

若栗 忍

* : 2009年1月19日まで

** : 2009年4月10日から

*** : 2009年4月28日から

(2012年3月31日まで)

納屋聖人 (座長)

林 真 (座長代理)

相磯成敏

赤池昭紀

浅野 哲**

石井康雄

泉 啓介

佐々木有

代田眞理子

高木篤也

玉井郁巳

田村廣人

津田修治

津田洋幸

平塚 明

福井義浩

藤本成明

細川正清

堀本政夫

本間正充

増村健一**

上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
栞形麻樹子***
小林裕子
三枝順三

長尾哲二
永田 清
長野嘉介*
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄
八田稔久

松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋
義澤克彦
吉田 緑
若栗 忍

* : 2011年3月1日まで

** : 2011年3月1日から

*** : 2011年6月23日から

<食品安全委員会農薬第一専門調査会専門委員名簿>

(2022年4月1日から)

小野 敦 (座長)	清家伸康
美谷島克宏 (座長代理 第一順位)	祖父江友孝
義澤克彦 (座長代理 第二順位)	平林容子
井上真奈美	堀本政夫
小澤正吾	本間正充
栞形麻樹子	與語靖洋
杉山圭一	

<第13回農薬第一専門調査会専門参考人名簿>

赤池昭紀 (和歌山県立医科大学薬学部教授 兼 京都大学名誉教授)
中島美紀 (金沢大学新学術創成研究機構ナノ生命科学研究所教授)

<第15回農薬第一専門調査会専門参考人名簿>

赤池昭紀 (和歌山県立医科大学薬学部教授 兼 京都大学名誉教授)
中島美紀 (金沢大学新学術創成研究機構ナノ生命科学研究所教授)

要 約

チオカーバメート系除草剤である「チオベンカルブ」(CAS No. 28249-77-6)について、各種資料を用いて食品健康影響評価を実施した。第3版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、農林水産省から、家畜代謝試験(ヤギ及びニワトリ)の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、植物代謝(水稻、だいず等)、作物残留、家畜代謝(ヤギ及びニワトリ)、畜産物残留、動物体内動態(ラット及びマウス)、亜急性毒性(ラット、マウス及びイヌ)、慢性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性/発がん性併合(ラット)、発がん性(マウス)、急性神経毒性(ラット)、急性遅発性神経毒性(ニワトリ)、亜急性神経毒性(ラット)、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、チオベンカルブ投与による影響は、主に肝臓(重量増加、肝細胞肥大等:ラット及びマウス)及び腎臓(硝子滴沈着等:ラット)に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった。

ラットを用いた急性神経毒性試験において、歩行異常、感覚反応の低下等が認められたが、90日間亜急性神経毒性試験においては、神経毒性は認められなかった。

各種試験結果から、農産物、畜産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をチオベンカルブ(親化合物のみ)と設定した。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.009 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量(ADI)と設定した。

チオベンカルブ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又は最小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無毒性量100 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した1 mg/kg 体重を急性参照用量(ARfD)と設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

除草剤

2. 有効成分の一般名

和名：チオベンカルブ

英名：thiobencarb (ISO名)

3. 化学名

IUPAC

和名：S-(4-クロロベンジル)ジエチルカルバモチオエート

英名：S-(4-chlorobenzyl) diethylcarbamothioate

CAS (No. 28249-77-6)

和名：S-[(4-クロロフェニル)メチル]N,N-ジエチルカルバモチオエート

英名：S-[(4-chlorophenyl)methyl] N,N-diethylcarbamothioate

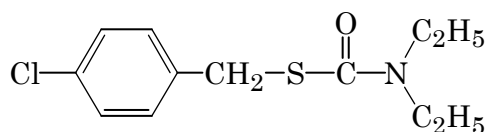
4. 分子式

C₁₂H₁₆ClNOS

5. 分子量

257.8

6. 構造式



7. 物理的・化学的性状

融点	: 10~12°C
沸点	: 164~220°C付近で熱分解 (大気圧) 153°C (133 Pa)
密度	: 1.17 g/cm ³ (20°C)
蒸気圧	: 2.39×10 ⁻³ Pa (25°C)
外観(色調及び形状)、臭気	: 無色透明液体 (室温)、弱い芳香臭 (室温)
水溶解度	: 16.7 mg/L (純水、20°C)
オクタノール/水分配係数	: log P _{ow} =4.23 (pH 7.4、20°C)
解離定数	: 解離しない

8. 開発の経緯

チオベンカルブは、クミアイ化学工業株式会社により開発されたチオカーバメート系除草剤である。作用機構は超長鎖脂肪酸生合成阻害による植物生長阻害である。

日本では、1970年に稲（直播水稻）、レタス等に農薬登録され、現在は穀類、いも類、野菜、林苗樹木等に広く用いられている。海外では米国、豪州等で登録されている。

II. 安全性に係る試験の概要

各種動態及び代謝試験 [II. 1、2、4 及び 5] 及び [III. 1] は、チオベンカルブのフェニル基の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの ([phe- ^{14}C]チオベンカルブ)、チオベンカルブのベンジル基の α 位の炭素を ^{14}C で標識したもの ([ben- ^{14}C]チオベンカルブ)、代謝物 M-7 のカルボキシル基の炭素を ^{14}C で標識したもの (^{14}C]M-7) 及び代謝物 M-15 を ^3H で標識したもの (^3H]M-15) 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) からチオベンカルブの濃度 (mg/kg 又は $\mu\text{g/g}$) に換算した値として示した。

代謝物/分解物等略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 土壌中動態試験

(1) 好氣的湛水土壌中動態試験①

[phe- ^{14}C]チオベンカルブを用いて、好氣的湛水土壌中動態試験が実施された。試験の概要及び結果については表 1 に示されている。(参照 19、20)

表 1 好氣的湛水土壌中動態試験①の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
水深約 5 cm、5.4 mg/kg 乾土(4.05 kg ai/ha 相当)、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 、暗所、最長 120 日間インキュベート	埴壤土(英国)	M-2、M-7、M-14、 $^{14}\text{CO}_2$	水層：14.2 日 土壌：106 日 全体：108 日

(2) 好氣的湛水土壌中動態試験②

[phe- ^{14}C]チオベンカルブを用いて、好氣的湛水土壌中動態試験が実施された。試験の概要及び結果については表 2 に示されている。(参照 19、21)

表 2 好氣的湛水土壌中動態試験②の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物 ^a	推定半減期
水深約 5 cm、5.4 mg/kg 乾土(4.05 kg ai/ha 相当)、 $20 \pm 2^\circ\text{C}$ 、暗所、最長 120 日間インキュベート	砂壤土(英国)	$^{14}\text{CO}_2$	水層：20.3 日 土壌：567 日 全体：585 日

^a：チオベンカルブの分解速度を調べるために実施された試験であり、 $^{14}\text{CO}_2$ 及び有機溶媒中のチオベンカルブのみ分析された。

(3) 好氣的土壌中動態試験①

[phe- ^{14}C]チオベンカルブを用いて、好氣的土壌中動態試験が実施された。試験の概要及び結果については表 3 に示されている。(参照 3、8、19、22)

表3 好氣的土壤中動態試験①の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
6.14 mg/kg 乾土、光条件不明、最長 365 日間インキュベート	埴土(米国)	M-2、M-7、M-14、M-15、M-16、M-27、 ¹⁴ CO ₂	22.1 日
5.98 mg/kg 乾土、暗所、最長 365 日間インキュベート	シルト質埴壤土(米国)	M-2、M-7、M-14、M-15、M-16、M-27、 ¹⁴ CO ₂	18.6 日

(4) 好氣的土壤中動態試験②

[phe-¹⁴C]チオベンカルブを用いて、好氣的土壤中動態試験が実施された。試験の概要及び結果については表 4 に示されている。(参照 19、23)

表4 好氣的土壤中動態試験②の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
3.05 mg/kg 乾土、23±1℃、暗所、最長 366 日間インキュベート	埴土(米国)	M-7、M-14、M-15、M-17、M-27、M-43、 ¹⁴ CO ₂	62.6 日

(5) 好氣的土壤中動態試験③

[phe-¹⁴C]チオベンカルブを用いて、好氣的土壤中動態試験が実施された。試験の概要及び結果については表 5 に示されている。(参照 19、24)

表5 好氣的土壤中動態試験③の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物 ^a	推定半減期
5.4 mg/kg 乾土(4.05 kg ai/ha 相当)、土壌水分 pF 2、20℃(壤質砂土については 10℃でも実施)、暗所、最長 120 日間インキュベート	壤質砂土(ドイツ)	¹⁴ CO ₂	72.1 日 (10℃ : 297 日)
	砂壤土(英国)		42.0 日
	シルト質埴壤土(英国)		164 日

^a: チオベンカルブの分解速度を調べるために実施された試験であり、¹⁴CO₂ 及び有機溶媒中のチオベンカルブのみ分析された。

(6) 嫌氣的湛水土壤中動態試験①

[phe-¹⁴C]チオベンカルブを用いて、嫌氣的湛水土壤中動態試験が実施された。試験の概要及び結果については表 6 に示されている。(参照 2、3、19、22)

表6 嫌氣的湛水土壤中動態試験①の概要及び結果

試験条件 ^a	土壌	認められた分解物	推定半減期
6.53 mg/kg 乾土、湛水条件下、暗所、最長 364 日間インキュベート	埴土(米国)	M-2、M-7、M-14、 M-15、M-16、M-27、 ¹⁴ CO ₂	255 日
6.46 mg/kg 乾土、湛水条件下、暗所、最長 364 日間インキュベート	シルト質埴壤土 (米国)	M-2、M-7、M-14、 M-15、M-16、M-17、 M-27、M-43、 ¹⁴ CO ₂	241 日

a：温度の記載なし。

(7) 嫌氣的湛水土壤中動態試験②

[phe-¹⁴C]チオベンカルブを用いて、嫌氣的湛水土壤中動態試験が実施された。試験の概要及び結果については表7に示されている。(参照 19、25)

表7 嫌氣的湛水土壤中動態試験②の概要及び結果

試験条件	土壌	認められた分解物	推定半減期
水深約 2 cm、5.4 mg/kg 乾土(4.05 kg ai/ha 相当)、20±2°C、暗所、最長 120 日間インキュベート	埴壤土 (英国)	M-7	水層：5.3 日 土壌：730 日 全体：340 日

(8) 土壌吸着試験

チオベンカルブを用いて、土壌吸着試験が実施された。試験の概要及び結果については表8に示されている。(参照 3、8、19、26)

表8 土壌吸着試験の概要及び結果

供試土壌	Freundlich の 吸着係数 K_{ads}	有機炭素含有率により 補正した吸着係数 $K_{ads_{oc}}$
砂壤土(群馬)、埴壤土 (茨城)、埴壤土(静岡)、 壤質砂土(静岡)	7.80～50.6	1,180～2,020

(9) 土壌吸脱着試験(分解物 M-7)

[¹⁴C]M-7を用いて、土壌吸脱着試験が実施された。試験の概要及び結果については表9に示されている。(参照 3、8、19、27)

表9 土壌吸脱着試験の概要及び結果(分解物 M-7)

供試土壌	Freundlich の 吸着係数 K_{ads}	有機炭素含有率 により補正した 吸着係数 $K_{ads_{oc}}$	Freundlich の 脱着係数 K_{des}	有機炭素含有率 により補正した 脱着係数 $K_{des_{oc}}$
シルト質壤土(米国)、 重埴土(米国)、壤質砂 土(米国)、砂壤土(米国)	0.743～3.26	84.2～163	1.94～8.31	249～416

2. 水中動態試験

(1) 加水分解試験①

チオベンカルブを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 10 に示されている。(参照 2、3、19、28)

表 10 加水分解試験①の概要及び結果

試験条件	緩衝液	認められた分解物	推定半減期
6.63~6.76 mg/L、 50°C、暗所、5 日 間インキュベート	pH 4(クエン酸緩衝液)	— ^a	— ^b
	pH 7(リン酸緩衝液)	— ^a	— ^b
	pH 9(ホウ酸緩衝液)	— ^a	— ^b

^a: 該当なし

^b: 分解しなかったことから、算出されなかった。

(2) 加水分解試験②

[phe-¹⁴C]チオベンカルブを用いて、加水分解試験が実施された。

試験の概要及び結果については表 11 に示されている。(参照 19、29)

表 11 加水分解試験②の概要及び結果

試験条件	緩衝液	認められた分解物	推定半減期
4.3 mg/L、25°C、 暗所、30 日間イン キュベート	pH 5(リン酸緩衝液)	— ^a	— ^b
	pH 7(リン酸緩衝液)	— ^a	— ^b
	pH 9(リン酸及びホウ酸緩衝液)	— ^a	— ^b

^a: 該当なし

^b: 分解しなかったことから、算出されなかった。

(3) 水中光分解試験

[phe-¹⁴C]チオベンカルブを用いて、水中光分解試験が実施された。

試験の概要及び結果は表 12 に示されている。(参照 3、8、19、30、31)

表 12 水中光分解試験の概要及び結果

試験条件	供試水	認められた分解物	推定半減期 ^a
約 5 mg/L、25±2°C、キ セノンランプ(光強度： 51.4 mW/cm ²)、120 時間 連続照射	滅菌蒸留水(pH 5.7)	M-2、M-5、M-6、 M-7、M-47、 ¹⁴ CO ₂	11.2 日 (74.3 日)
	滅菌自然水[河川水 (静岡)、pH 7.8]	M-5、M-6、M-7、 ¹⁴ CO ₂	3.37 日 (22.3 日)
約 5 mg/L、25±1°C、太 陽光(秋季)、30 日間イン キュベート	滅菌緩衝液(pH 7)	M-5、M-6、M-7、 M-27	190 日
	滅菌緩衝液(pH 7) +アセトン ^b	B、M-5、M-6、M-7、 M-27	11.9 日

^a: 括弧内は東京(北緯 35 度)の春季自然太陽光換算値

^b: アセトンは光増感剤として添加。

3. 土壤残留試験

(1) 土壤残留試験

チオベンカルブを分析対象化合物とした土壤残留試験が実施された。
試験の概要及び結果は表 13 に示されている。(参照 8、19、32～34)

表 13 土壤残留試験の概要及び結果

試験	濃度	土壌	推定半減期	
ほ場試験	4.2 kg ai/ha ^a	火山灰土・軽埴土(茨城)	1.2 日	
		沖積土・埴壤土(京都)	5.2 日	
	7.2 kg ai/ha ^b	火山灰土・軽埴土(茨城)	3.3 日	
		洪積土・壤質砂土(福岡)	8.4 日	
		4.8 kg ai/ha ^c	火山灰土・壤土(埼玉)	5 日
			沖積土・埴壤土(長崎)	2 日

a : 15.0%粒剤を使用。

b : 90%乳剤を使用。

c : 8.0%粒剤を使用。

4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験

(1) 植物代謝試験

① 水稻①

第 2 葉期 (播種 12 日後) の水稻 (品種 : L202) に、[phe-¹⁴C]チオベンカルブを 4.76 kg ai/ha の用量で散布処理し、処理 134 日後に稲わら、もみ殻、玄米及び根部を採取して、植物代謝試験が実施された。

水稻試料中の残留放射能分布及び代謝物は表 14 に示されている。

残留放射能濃度は、稲わらで 8.49 mg/kg、もみ殻で 1.22 mg/kg、玄米で 0.685 mg/kg、根部で 5.57 mg/kg であった。

いずれの試料においても未変化のチオベンカルブは検出されなかった。稲わらでは、代謝物 M-7、M-15 及び M-69 が 10%TRR 以上認められた。そのほか、代謝物 M-17、M-66、M-67 及び M-68 が認められたが、いずれも 10%TRR 未満であった。もみ殻では、主要代謝物として M-15 が 10%TRR を超えて認められたほか、代謝物 M-7、M-68 及び M-69 が認められた。玄米では、代謝物 M-15 が認められたが 10%TRR 未満であった。(参照 19、35)

表 14 水稲試料中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	稲わら	もみ殻	玄米
総残留放射能 ^a (mg/kg)	8.49	1.22	0.685
抽出画分	68.5	43.8	12.0
チオベンカルブ	ND	ND	ND
代謝物	M-69(12.4)、M-15(10.4)、 M-66(9.2)、M-67(4.6)、 M-7(4.5)、M-68(2.8)、 M-17(2.1)	M-15(29.2)	M-15(3.6)
酸塩基加水分解画分	28.4	41.9	87.2
代謝物 ^b	M-7(5.5)、M-15(2.5)、 M-69(2.4)、M-68(1.6)、 M-66(0.1)	M-15(10.3)、M-7(6.1)、 M-69(1.4)、M-68(1.4)	—
抽出残渣	3.1	14.3	0.8

—：分析せず、ND：検出されず

^a：燃焼法による測定値

^b：酢酸エチル抽出画分中の代謝物。玄米については、酢酸エチル抽出画分に認められた放射能濃度が低かったことから、分析せず。

② 水稲②

第2葉期（播種14日後）の水稲（品種：コシヒカリ）に、[phe-¹⁴C]チオベンカルブを4.49 kg ai/haの用量で散布処理し、処理113日後に玄米を採取して、植物代謝試験が実施された。

玄米中の残留放射能分布及び代謝物は表15に示されている。

玄米中の残留放射能濃度は0.043 mg/kgであった。未変化のチオベンカルブは検出されず、代謝物としてM-15が5.0%TRR認められた。抽出残渣中の残留放射能は、主にグルコース（44.7%TRR～68.3%TRR）に取り込まれた。（参照19、36）

表 15 玄米中の残留放射能分布及び代謝物 (%TRR)

試料	玄米
総残留放射能(mg/kg)	0.043
抽出画分	18.3
チオベンカルブ	ND
代謝物	M-15(5.0)
抽出残渣	81.8

ND：検出されず

③ だいず

だいず（品種：Elena）に[phe-¹⁴C]チオベンカルブを4.59 kg ai/haの用量で播種当日に土壌表面散布して、植物代謝試験が実施された。

だいず試料中の残留放射能分布は表16、代謝物は表17に示されている。

処理 85 日後の試料では、さやにのみ未変化のチオベンカルブが存在した。主要代謝物は M-15 であり、未成熟子実で 20.1%TRR、さやで 22.9%TRR、茎葉部で 21.2%TRR 認められたほか、茎葉部では代謝物 M-7 及び M-16 が 10%TRR を超えて認められた。そのほか、未成熟子実及びさやで代謝物 M-7 及び M-16 が、茎葉部で代謝物 M-14 が存在したが、5%TRR 未満であった。

収穫期（処理 113 日後）の子実中において、未変化のチオベンカルブが 10.6%TRR 認められ、主要代謝物として M-15 が 10.9%TRR 認められたほか、M-7 及び M-16 が検出された。抽出残渣に 43.7%TRR の残留放射能が存在し、植物構成成分に取り込まれることが示唆された。（参照 8、19、37）

表 16 だいず試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

採取時期	根部	子実	さや	茎葉部
処理 36 日後 (栄養成長期、BBCH16~22)	3.00	/	/	1.27
処理 85 日後 (子実肥大期、BBCH77)	2.74	0.084	0.131	1.94
処理 113 日後(収穫期)	3.49	0.295	/	1.11 ^a

/ : 試料採取せず a : さやを含む

表 17 だいず試料中の代謝物

採取時期	処理 85 日後 (子実肥大期、BBCH77)						処理 113 日後 (収穫期)	
	子実		さや		茎葉部		子実	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
チオベンカルブ	<1.1	<0.001	3.2	0.004	<0.5	<0.010	10.6	0.031
M-7	4.2	0.003	2.6	0.003	13.2	0.255	5.8	0.017
M-14	<1.1	<0.001	<1.7	<0.002	1.6	0.031	<0.4	<0.001
M-15	20.1	0.017	22.9	0.030	21.2	0.410	10.9	0.032
M-16	0.6	0.001	2.3	0.003	14.3	0.276	0.2	0.001

④ にんじん

にんじん（品種：Nairobi）に[phe-¹⁴C]チオベンカルブを 5.05 kg ai/ha の用量で播種当日に土壌表面散布して、植物代謝試験が実施された。

にんじん試料中の残留放射能分布は表 18、代謝物は表 19 に示されている。

根部では、未変化のチオベンカルブが最も多く存在し、処理 76 日後に 59.8%TRR (0.388 mg/kg)、処理 110 日後(収穫期)に 47.9%TRR (0.079 mg/kg) 検出された。主要代謝物は M-16 であり、処理 76 日後に 13.6%TRR、収穫期に 17.5%TRR 認められた。そのほか、処理 76 日後及び収穫期のいずれにおいても代謝物 M-2、M-15 及び M-17 が検出されたが 10%TRR 未満であった。

茎葉部では、未変化のチオベンカルブが処理 76 日後に 14.8%TRR (0.134 mg/kg)、処理 110 日後(収穫期)に 15.7%TRR (0.079 mg/kg) 存在した。

収穫期の茎葉中における主要代謝物は M-16 (39.6%TRR) 及び M-15 (23.7%TRR) であり、ほかに M-2 及び M-17 (いずれも 3%TRR 未満) が検出された。また、処理 76 日後の茎葉部では、代謝物 M-16 (42.0%TRR) 及び M-15 (17.5%TRR) のほか、M-2、M-14 及び M-17 (いずれも 7%TRR 未満) が検出された。(参照 8、19、38)

表 18 にんじん試料中の残留放射能分布 (mg/kg)

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

表 19 にんじん試料中の代謝物

採取時期	処理 76 日後				処理 110 日後(収穫期)			
	根部		茎葉部		根部		茎葉部	
	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg	%TRR	mg/kg
チオベンカルブ	59.8	0.388	14.8	0.134	47.9	0.079	15.7	0.079
M-2	1.7	0.011	2.2	0.020	1.3	0.002	1.0	0.005
M-14	—	—	6.7	0.061	—	—	—	—
M-15	2.8	0.018	17.5	0.158	6.4	0.011	23.7	0.119
M-16	13.6	0.088	42.0	0.379	17.5	0.029	39.6	0.199
M-17	8.2	0.053	3.4	0.030	6.8	0.011	2.4	0.012

—: 検出されず

チオベンカルブの植物体内における主要代謝経路は、①チオエステル結合の加水分解後のメチル化により生成した代謝物 M-13 (未検出) の硫黄の酸化による代謝物 M-14 及び M-15 の生成、②チオエステル結合の加水分解後の硫黄の酸化による代謝物 M-16 の生成、③チオエステル結合の加水分解後の酸化による代謝物 M-7 の生成、④ベンゼン環の水酸化による代謝物 M-17 の生成と考えられた。

(2) 作物残留試験

水稻、野菜等を用いて、チオベンカルブ並びに代謝物 M-7、M-15 及び M-16 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。

チオベンカルブの最大残留値は、散布 68~84 日後に収穫したえだまめ (子実) の 0.008 mg/kg であった。代謝物 M-7 の最大残留値は、散布 86~107 日後に収穫した水稻 (稲わら) の 0.26 mg/kg であったが、可食部においては全て定量限界未満であった。代謝物 M-15 及び M-16 はいずれの試料においても定量限界未満であった。(参照 8、19、39~75)

(3) 家畜代謝試験

① ヤギ

泌乳ヤギ（品種不明、一群雌 1 頭）に、[phe-¹⁴C]チオベンカルブを 40.5 mg/頭/日（14 mg/kg 飼料相当）の用量で 4 日間（4 日目は 13.5 mg/頭/日）カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。乳汁は 1 日 2 回、尿及び糞は 1 日 3 回、血液は試験期間中経時的に、臓器及び組織は最終投与 4 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 20 に示されている。

投与放射能は主に尿中に排泄され、尿中に 64.8%TAR、糞中に 17.8%TAR 排泄された。乳汁中の残留放射能は、0.13%TAR と僅かであった。

組織中残留放射能濃度は肝臓で最も高く 0.838 µg/g 認められたほか、腎臓で 0.158 µg/g 認められた。未変化のチオベンカルブは肝臓中においてのみ認められた。10%TRR を超える代謝物として、乳汁中で M-8 及び M-15 が、肝臓で M-14 が、腎臓中で M-2 及び M-8 が認められた。（参照 19、76）

表 20 各試料中の残留放射能濃度及び代謝物 (%TRR)

試料	総残留放射能濃度 (µg/g)	抽出画分 ^a							抽出残渣
			チオベンカルブ	M-2	M-7	M-8	M-14	M-15	
乳汁 (投与 2 日午後) ^b	0.062	—	ND	ND	ND	41.9 (0.026)	6.5 (0.004)	14.5 (0.009)	—
乳汁 (投与 3 日午前) ^b	0.021	—	ND	ND	ND	52.4 (0.011)	4.8 (0.001)	14.3 (0.003)	—
乳汁 (投与 3 日午後) ^b	0.050	—	ND	ND	ND	40.0 (0.020)	2.0 (0.001)	16.0 (0.008)	—
乳汁 (投与 4 日午前) ^b	0.012	—	ND	ND	ND	25.0 (0.003)	8.3 (0.001)	8.3 (0.001)	—
肝臓	0.838	52.9 (0.444)	3 (0.03)	6 (0.05)	2 (0.02)	3 (0.03)	17 (0.14)	8 (0.07)	24.8 (0.208)
腎臓	0.158	93.8 (0.149)	ND	13 (0.02)	ND	60 (0.10)	5 (0.01)	6 (0.01)	4.2 (0.007)
筋肉	前部	0.014	84.5 (0.012)	—					21.9 (0.003)
	後部	0.018	80.7 (0.015)	—					7.4 (0.001)
脂肪	腹膜	0.050	117 (0.059)	—					70.7 (0.035)
	皮下	0.031	124 (0.039)	—					19.3 (0.006)
血液 (と殺時) ^b	0.046	90.4 (0.042)	—					11.4 (0.005)	

(): µg/g ND: 検出されず —: 該当なし

a: 肝臓及び腎臓については、酢酸エチル抽出画分及びメタノール抽出画分の合計。筋肉及び脂肪については、メタノール抽出画分。血液については、エチルエーテル抽出画分。

b: 試料採取時間

② ニワトリ

産卵鶏 (白色レグホン種、一群雌 10 羽) に、[phe-¹⁴C]チオベンカルブを 4.99 mg/kg 体重/日 (57.5 mg/kg 飼料相当) の用量で 1 日 1 回、8 日間カプセル経口投与して、家畜代謝試験が実施された。卵は 1 日 2 回、排泄物は 1 日 1 回、臓器及び組織は最終投与 3~6 時間後に採取された。

各試料中の残留放射能濃度及び代謝物は表 21 に示されている。

投与放射能は排泄物中に 59.0%TAR 排出された。卵中に 1.9%TAR、臓器及び組織中に 6.5%TAR 認められた。

卵中の残留放射能濃度は、卵黄で投与 8 日、卵白で投与 7 日に最大値を示した。臓器及び組織中の残留放射能濃度は肝臓で最も高く 11.6 µg/g 認められ、次いで脂肪で高く、10.8 µg/g 認められた。

未変化のチオベンカルブは脂肪中においてのみ認められた。主要代謝物とし

て、卵中並びに臓器及び組織中のいずれの試料においても M-15 が検出され、87.6%TRR～99.5%TRR を占めた。（参照 19、77）

表 21 各試料中の残留放射能濃度及び代謝物（%TRR）

試料	試料採取日 (日)	総残留放射 能濃度 ($\mu\text{g/g}$)	抽出 画分	チオベン カルブ	M-15	抽出残渣	
卵黄	2	1.45	98.0	ND	98.0	2.00	
	3	3.30	97.5	ND	97.5	2.55	
	4	5.79	96.8	ND	96.8	3.24	
	5	7.48	96.6	ND	96.6	3.43	
	6	9.41	96.0	ND	96.0	3.97	
	7	11.8	96.6	ND	96.6	3.45	
	8	14.1	96.6	ND	96.6	3.37	
	卵白	2	0.745	92.2	ND	92.2	7.76
3		1.34	94.9	ND	94.9	5.13	
4		1.70	96.5	ND	96.5	3.48	
5		2.03	97.0	ND	97.0	2.99	
6		3.14	97.0	ND	97.0	3.02	
7		3.80	96.9	ND	96.9	3.08	
8		3.38	97.1	ND	97.1	2.94	
筋肉		胸部	と殺時	4.62	99.5	ND	99.5
	大腿部	5.51		99.5	ND	99.5	0.47
肝臓	11.6	90.0		ND	87.6	7.41	
脂肪	10.8	99.9		1.89	94.6	0.08	
皮膚	6.54	99.5		ND	99.5	0.55	
砂嚢	5.91	98.6		ND	96.4	1.37	
心臓	7.32	99.0		ND	99.0	1.05	

・卵は各採取日の午後と次の日の午前に採取したものを合わせて試料とした。

ND：検出されず。

チオベンカルブの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）における主要代謝経路は、チオエステル結合の加水分解後のメチル化により生成した代謝物 M-13（未検出）の硫黄の酸化による代謝物 M-14 及び M-15 の生成と考えられた。また、ヤギにおいては、*N*-脱エチル化による代謝物 M-2 の生成のほか、チオエステル結合の加水分解後の酸化による代謝物 M-7 の生成及び代謝物 M-7 のグリシン抱合による代謝物 M-8 の生成も考えられた。

（４）畜産物残留試験

① ウシ

泌乳牛（ホルスタイン種、一群 3 頭）に、チオベンカルブを 1.3、3.9 又は

13.0 mg/kg 飼料相当の用量¹で 1 日 2 回、28 日間カプセル経口投与して、チオベンカルブ並びに代謝物 M-7 (M-8 を含む。)、M-14 (臓器及び組織のみ) 及び M-15 を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。

結果は別紙 4-①に示されている。

乳汁、クリーム及び無脂肪乳中において、いずれの分析対象化合物も定量限界 (0.01 µg/g) 未満であった。

チオベンカルブ及び代謝物 M-14 はいずれの臓器及び組織においても定量限界 (チオベンカルブ : 0.01 µg/g、代謝物 M-14 : 0.02 µg/g) 未満であった。代謝物 M-7 (M-8 を含む。) の最大残留値は 0.076 µg/g (腎臓)、代謝物 M-15 の最大残留値は 0.01 µg/g (肝臓) であり、いずれも 13.0 mg/kg 飼料相当投与群で認められた。(参照 19、78)

② ニワトリ

産卵鶏 [白色レグホン種、検体投与群 : 一群雌 40 羽 (投与 7 日及び 28 日並びに休薬 7 日に 10 羽と殺、投与 21 日及び休薬 3 日に 5 羽と殺)、対照群 : 30 羽] に、チオベンカルブを 0.2、1.0 又は 5.0 mg/kg 飼料相当の用量¹で、28 日間混餌投与し、チオベンカルブ並びに代謝物 M-7 (抱合体を含む。) 及び M-15 を分析対象化合物とした畜産物残留試験が実施された。最終投与終了後、1~7 日間の休薬期間が設けられた。

結果は別紙 4-②に示されている。

チオベンカルブ及び代謝物 M-7 (抱合体を含む。) は卵並びにいずれの臓器及び組織においても検出されなかった。

卵中において、代謝物 M-15 の最大残留値は 5.0 mg/kg 飼料投与群において投与 14 日に認められた 0.14 µg/g であったが、休薬期間中速やかに減衰し、休薬期間 7 日には残留が認められなくなった。

臓器及び組織において、代謝物 M-15 の最大残留値は 5.0 mg/kg 飼料投与群の肝臓で認められた 0.30 µg/g であった。(参照 19、79)

(5) 魚介類における最大推定残留値

チオベンカルブの水域環境中予測濃度 (水域 PEC) 及び生物濃縮係数 (BCF) を基に、魚介類の最大推定残留値が算出された。

チオベンカルブの水域 PEC は 0.58 µg/L、BCF は貝類以外では 92 (試験魚種 : ブルーギル)、貝類では 2,908 (試験貝種 : シジミ)、魚介類における最大推定残留値は貝類以外では 0.27 mg/kg、貝類では 8.4 mg/kg であった。(参照 11、19、80、81)

¹ 本試験における用量は、作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度から算出された予想飼料負荷と比較して高かった。

5. 動物体内動態試験

(1) ラット

① 吸収

a. 血中濃度推移

SD ラット（一群雌雄各 4 匹）に[phe-¹⁴C]チオベンカルブを 30 mg/kg 体重で単回経口投与して、血中濃度推移について検討された。

血漿及び全血中薬物動態学的パラメータは表 22 に示されている。

T_{max} は血漿及び全血中で雌雄とも 6.0 時間であった。T_{1/2} は血漿中より全血中の方がやや長かった。（参照 8、19、82、83）

表 22 血漿及び全血中薬物動態学的パラメータ

投与量	30 mg/kg 体重			
	血漿		全血	
試料	血漿		全血	
性別	雄	雌	雄	雌
C _{max} (µg/g)	9.09	11.7	7.63	9.60
T _{max} (hr)	6.0	6.0	6.0	6.0
T _{1/2} (hr)	6.26	7.31 ^a	10.0	9.70
AUC ₀₋₁₂₀ (hr・µg/g)	202	284	183	257

^a : 推定値

b. 吸収率

排泄試験 [5.(1)④] における尿中排泄率から、投与後 168 時間の吸収率は、少なくとも 89.6%と推定された。（参照 8、19、82、83）

② 分布

SD ラット（一群雌雄各 3～5 匹）に[phe-¹⁴C]チオベンカルブを 30 mg/kg 体重（以下、[5.(1)②～④]において「低用量」という。）若しくは 300 mg/kg 体重（以下、[5.(1)②～④]において「高用量」という。）で単回経口投与又は低用量で反復経口投与（非標識体を 14 日間投与後、15 日目に標識体を単回投与）して、体内分布試験が実施された。

投与 7 日後の組織中残留放射能の最大値は、高用量投与群では雌雄とも肝臓（雄で 0.44 µg/g、雌で 0.95 µg/g）、低用量単回投与群では雌雄とも腎臓（雄で 0.09 µg/g、雌で 0.19 µg/g）、低用量反復投与群では雌雄とも腎臓（雄で 0.08 µg/g、雌で 0.12 µg/g）であり、いずれも 0.02%TAR 以下であった。カーカス²における残留量は 0.16%TAR～0.46%TAR であった。（参照 3、8、19、82、83）

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。）。

③ 代謝

排泄試験[5.(1)④]で得られた尿及び糞を用いた代謝試験が実施された。

いずれの投与群でも、尿及び糞中それぞれに検出された代謝物は同じであった。尿中にチオベンカルブは認められなかった。代謝物として、M-8が各投与群の雌雄で73.8%TAR～81.5%TAR存在した。またM-2、M-7、M-14及びM-15が検出されたが、最大でM-14の5.4%TARであった。

糞中には、チオベンカルブが各投与群の雄で0.7%TAR～1.7%TAR、雌で0.6%TAR～1.0%TAR存在した。代謝物はM-2、M-7、M-8、M-14及びM-15が各0.1%TAR～2.5%TAR存在した。

チオベンカルブのラットにおける主要代謝経路は、①チオエステル結合の加水分解後の酸化により生成した代謝物M-7のグリシン抱合による代謝物M-8の生成、②チオエステル結合の加水分解後のメチル化により生成した代謝物M-13（未検出）の硫黄の酸化による代謝物M-14及びM-15の生成、③N-脱エチル化による代謝物M-2の生成と考えられた。（参照3、8、19、82、83）

④ 排泄

SDラット（一群雌雄各3～5匹）に[phe-¹⁴C]チオベンカルブを低用量若しくは高用量で単回経口投与又は低用量で反復経口投与（非標識体を14日間投与後、15日目に標識体を単回投与）して、排泄試験が実施された。

尿及び糞中排泄率は表23に示されている。

各投与群とも投与後168時間の尿及び糞中に95.3%TAR～105%TARが排泄され、主に尿中に排泄された。排泄パターンに投与量及び性別による違いは認められなかった。また反復投与による影響も認められなかった。（参照3、8、19、82、83）

表23 尿及び糞中排泄率（%TAR）

投与量	30 mg/kg 体重				30 mg/kg 体重/日				300 mg/kg 体重			
	単回				反復				単回			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
試料	尿 ^a	糞	尿 ^a	糞	尿 ^a	糞	尿 ^a	糞	尿 ^a	糞	尿 ^a	糞
投与後48時間	97.8	5.5	91.1	5.4	91.9	7.5	92.2	6.3	86.8	8.3	60.4	4.4
投与後72時間	98.8	5.7	93.9	5.6	92.8	7.6	94.3	6.5	93.3	8.9	84.0	5.1
投与後96時間	99.0	5.8	94.4	5.6	93.0	7.7	94.6	6.5	94.2	9.0	88.0	5.4
投与後168時間	99.2	5.9	95.0	5.6	93.4	7.7	95.0	6.5	94.6	9.0	89.6	5.7

^a：ケージ洗浄液を含む。

(2) マウス

ddマウス（一群雄2匹）に[ben-¹⁴C]チオベンカルブを50 mg/kg 体重で単回経口投与して、動物体内動態試験が実施された。

血液及び組織中の放射能濃度は、投与 30 分～4 時間後に C_{max} に達した後、減少した。残留放射能濃度は、肝臓において血中より高い値を示したが、蓄積はないものと考えられた。

投与後 2 日で、尿中に 84%TAR、糞中に 7%ATR、呼気中に 0.4%TAR の放射能が排泄された。この値は投与後 7 日においてもほぼ同じであった。

尿中代謝物として、M-8 が尿中の 61%TRR、M-7（遊離体と抱合体の合計）が 11.3%TRR、M-5、M-14、M-15 が各 0.6%TRR～1.2%TRR 存在した。

マウスにおける主要代謝経路は、ラットと同様であると考えられた。（参照 8、19、84、85）

（3）ラット及びマウス（代謝比較試験）

SD ラット（一群雌 1 匹）に 5 mg/匹で、SW マウス（一群雌 5 匹）に 1 mg/匹で [^{14}C]チオベンカルブをそれぞれ単回経口投与して、ラット及びマウスにおける代謝比較試験が実施された。

投与放射能は主に尿中に排泄され、投与後 24 時間ではラットで 37.5%TAR、マウスで 62.0%TAR、投与後 48 時間ではラットで 89.0%TAR、マウスで 89.7%TAR が排泄された。糞中には、投与後 48 時間ではラットで 7.7%TAR、マウスで 9.3%TAR が排泄された。

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

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

投与後 48 時間のラット及びマウスの尿中には、チオベンカルブは 0.2%TRR～1.1%TRR 存在した。代謝物は M-8 が最も多く、ラットで 72.6%TRR、マウスで 76.5%TRR であった。また、M-7 が 3.0%TRR～4.5%TRR 存在したほか、M-2、M-4、M-14 及び M-15 が検出された。

ラット及びマウスにおけるチオベンカルブの吸収、排泄及び代謝物には大きな差は認められなかった。（参照 8、19、86）

6. 急性毒性試験等

（1）急性毒性試験（経口投与）

チオベンカルブ（原体）のラット及びマウスを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 24 に示されている。(参照 3、8、19、87、88)

表 24 急性毒性試験結果概要(経口投与、原体)

動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
	雄	雌	
Wistar ラット 雌雄各 10 匹 ^a (参照 87)	1,240	1,290	投与量：539、700、910、1,183 及び 1,538 mg/kg 体重 眼瞼部の赤色びらん、立毛、被毛の光沢の消失、腹臥及び横臥(投与 3~4 日後、所見の発現用量について詳細不明) 雄：700 mg/kg 体重以上で死亡例(投与 1~3 日後) 雌：910 mg/kg 体重以上で死亡例(投与 1~4 日後)
SD ラット 雌雄各 10 匹 ^b (参照 88)	1,030	1,130	投与量：579、694、833、1,000、1,200、1,440 及び 1,728 mg/kg 体重 1,440 mg/kg 体重以上： 雌：血尿 1,200 mg/kg 体重以上： 雄：血尿 雌：体温低下、流涎、眼球白濁 1,000 mg/kg 体重以上： 雄：体温低下 雌：振戦 833 mg/kg 体重以上： 雄：流涎、流涙、活動性低下、筋緊張の低下 694 mg/kg 体重以上： 雌：筋緊張の低下 579 mg/kg 体重以上： 雄：鎮静、異常歩行、呼吸困難、眼瞼下垂 雌：鎮静、異常歩行、流涙、活動性低下、呼吸困難、眼瞼下垂 (投与 15 分~3 日後) 雄：694 mg/kg 体重以上で死亡例(投与 1~2 日後) 雌：833 mg/kg 体重以上で死亡例(投与 6 時間~3 日後)
ddY マウス 雌雄各 10 匹 ^a (参照 87)	1,100	1,400	投与量：910、1,183 及び 1,538 mg/kg 体重 立毛、被毛の光沢の消失、腹臥及び横臥(投与 3~4 日後、所見の発現用量について詳細不明) 雌雄：1,183 mg/kg 体重以上で死亡例(投与 1~2 日後)

溶媒として、a：0.25%トラガントゴム溶液、b：オリーブ油が用いられた。

(2) 一般薬理試験

チオベンカルブのマウス、モルモット、ラット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施された。

結果は表 25 に示されている。(参照 8、19、89)

表 25 一般薬理試験概要

試験の種類	動物種	動物数 /群	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	最大 無作用量 (mg/kg 体重)	最小作用量 (mg/kg 体重)	結果の概要	
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法)	ddY マウス	雄 10	0、150、 300、600 (経口)	150	300	自発運動及び懸垂力低下、体温低下、粗呼吸、受動性発現。症状は6時間後に正常化。
	自発運動量	ddY マウス	雄 10	0、150、 300、600 (経口)	150	300	投与後10～50分では有意な低値、投与後150分以降では有意な高値。
自律神経系	摘出回腸 (単独作用)	Hartley モルモット	雄 5	0、 10^{-7} ～ 3×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-7} g/mL	3×10^{-7} g/mL	収縮反応が認められた。
	摘出回腸 (ACh 及び His 反応への影響)	Hartley モルモット	雄 5	0、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-6} g/mL	1×10^{-5} g/mL	ACh 及び His による収縮反応に対し抑制的に作用。
	摘出子宮 (単独作用)	Wistar ラット	雌 5	0、 10^{-7} ～ 3×10^{-4} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-6} g/mL	1×10^{-5} g/mL	収縮反応が認められた。
	摘出子宮 (ACh 及びオキシトシン反応への影響)	Wistar ラット	雌 5	0、 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} g/mL (<i>in vitro</i>)	1×10^{-7} g/mL	1×10^{-6} g/mL	ACh 及びオキシトシンによる収縮反応に対し抑制的に作用。
循環器系	呼吸・血圧・心拍数・心電図 (麻酔)	日本 白色種 ウサギ	雄 4～5	0、0.5、5、 50 (静注)	0.5	5	呼吸数増加、呼吸振幅の一過性減少、血圧の一過性低下、心拍数の一過性減少。心電図はなし。
	呼吸・血圧・心拍数・心電図 (ACh 及びアドレナリン反応への影響)	日本 白色種 ウサギ	雄 4～5	0、0.5 (静注)	0.5	—	影響なし。
肝機能 (BSP 排泄機能)	Wistar ラット	雄 10	0、150、 300、600 (経口)	300	600	有意な BSP 排泄抑制がみられた。	

- ・経口投与の溶媒には0.5%CMC 生理食塩水溶液が用いられた。
- ・肝機能 (BSP 排泄機能) の試験で認められた結果については、毒性学的意義が不明と考えられたことから、急性参照用量 (ARfD) のエンドポイントとしなかった。
- ：最小作用量を設定できなかった。

7. 亜急性毒性試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌投与（原体：0、250、750 及び 2,250 ppm：平均検体摂取量は表 26 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。また、ChE 活性測定のための衛星群（一群雌雄各 10 匹）を設け、さらに 0 及び 2,250 ppm 投与群には、90 日間の検体投与後、4 週間基礎飼料を与える回復群（一群雌雄各 5 匹）を設けた。

表 26 90 日間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		250 ppm	750 ppm	2,250 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	15.0	44.2	131
	雌	17.5	51.8	160

各投与群で認められた毒性所見は表 27 に示されている。

検体投与に関連した死亡は認められなかった。赤血球 ChE 活性の測定において、750 ppm 投与群の雄で投与 2 週時にのみ 20%以上の阻害がみられたが、用量相関性がなかった。また、雌では、阻害はみられず、高値が散見された。以上より、雌雄のいずれにおいても検体投与に関連した ChE 活性阻害はないと考えられた。脳 ChE 活性についても、検体投与の影響はみられなかった。

雄の腎臓で硝子滴沈着がみられたことから、対照群及び 2,250 ppm 投与群の雄各 3 例について α_{2u} -グロブリンの免疫染色が実施されたが、染色の程度に差は認められず、この硝子滴沈着が α_{2u} -グロブリンであるとの証拠は得られなかった。

250 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた。

2,250 ppm 投与回復群については、雄で腎皮質尿細管好塩基性化及び腎髄質尿細管内円柱、雌で Ht 及び Hb 減少が認められた。小葉中心性肝細胞肥大を含むその他の所見は認められず、回復がみられた。

本試験において、250 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 250 ppm 未満（雄：15.0 mg/kg 体重/日未満、雌：17.5 mg/kg 体重/日未満）であると考えられた。（参照 8、9、19）

表 27 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
2,250 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少(投与 1 週以降)^a ・ T. Chol 及び TP 増加 ・ クロール低下 ・ 肝比重量³増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ MCH、MCHC 及び MCV 低下 ・ PT 延長 ・ BUN 及びカリウム増加 ・ クロール低下
750 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 及び Alb 増加 ・ BUN、Cre 及びカリウム増加 ・ 尿量減少 ・ 腎皮質尿細管好塩基性化[§] ・ 腎皮質尿細管硝子滴沈着 ・ 腎髄質尿細管内円柱[§] ・ 小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ALP 増加 ・ Glu 増加 ・ 肝比重量増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大
250 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制(投与 1 週以降)^a 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加抑制及び摂餌量減少(投与 1 週以降)^a

^a : 投与初期に認められた体重増加抑制及び摂餌量減少について、摂餌忌避の可能性が考えられることから ARfD のエンドポイントとしなかった。

[§] : 750 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

(2) 6 か月間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar ラット（一群雄雌各 25 匹）を用いた混餌投与（原体：0、30、100、300 及び 1,000 ppm：平均検体摂取量は表 28 参照）による 6 か月間亜急性毒性試験が実施された。

表 28 6 か月間亜急性毒性試験（ラット）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	300 ppm	1,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2.5	8.5	25.4	83.8
	雌	2.8	8.6	26.7	90.2

各投与群で認められた毒性所見は表 29 に示されている。

死亡例は対照群を含む全群で認められず、また病理組織学的検査で検体投与の影響は認められなかった。ChE 活性は測定されなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 30 ppm (雄:2.5 mg/kg 体重/日、雌:2.8 mg/kg 体重/日) であると考えられた。（参照 8、19、90）

³ 体重比重量を比重量という（以下同じ。）。

表 29 6 か月間亜急性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
1,000 ppm	・立毛(投与 2 週以降)	・立毛(投与 2 週以降)
100 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 1 週以降)、 摂餌量減少(投与 2 週以降) ・肺絶対及び比重量増加	・体重増加抑制(投与 1 週以降)、 摂餌量減少(投与 2 週以降) ・Hb 及び MCHC 減少
30 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

(3) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）

ddy-S マウス（一群雄雌各 40 匹）を用いた混餌投与（原体：0、30、100、300 及び 3,000 ppm：平均検体摂取量は表 30 参照）による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

表 30 90 日間亜急性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群		30 ppm	100 ppm	300 ppm	3,000 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	6.7	16.7	50.0	517
	雌	4.0	16.0	48.0	500

各投与群で認められた毒性所見は表 31 に示されている。

血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査で検体投与による影響は認められなかった。ChE 活性は測定されなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雄で精巣の絶対及び比重量増加、3,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雄で 100 ppm（16.7 mg/kg 体重/日）、雌で 300 ppm（48.0 mg/kg 体重/日）であると考えられた。（参照 8、91）

表 31 90 日間亜急性毒性試験（マウス）で認められた毒性所見

投与群	雄	雌
3,000 ppm	・立毛、動作緩慢(投与 1 週) ・体重増加抑制(投与 1 週以降) ・肝比重量増加 ・脾絶対及び比重量増加	・立毛、動作緩慢(投与 1 週) ・体重増加抑制(投与 1 週以降)
300 ppm 以上	・精巣絶対及び比重量増加	300 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm 以下	毒性所見なし	

(4) 28 日間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（一群雄雌各 2 匹）を用いたカプセル経口投与（原体：0、1、4、16 及び 64 mg/kg 体重/日）による 28 日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 32 に示されている。

赤血球及び脳 ChE 活性阻害は認められなかった。

本試験において、64 mg/kg 体重/日投与群の雄で体重増加抑制等が、4 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で唾液過多が認められたことから、無毒性量は雄で 16 mg/kg 体重/日、雌で 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 8、19、92)

表 32 28 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
64 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制(投与 1 週) ・ 嘔吐(投与 2 週)	・ 唾液過多(投与 3~4 週)
16 mg/kg 体重/日以上	16 mg/kg 体重/日以下 毒性所見なし	・ 嘔吐(16 mg/kg 体重投与群のみ)(投与 1~2 週)
4 mg/kg 体重/日以上		・ 唾液過多(4 及び 64 mg/kg 体重投与群)(投与 2~3 週)
1 mg/kg 体重/日		毒性所見なし

8. 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 6 匹) を用いたカプセル経口投与 (原体 : 0、1、8 及び 64 mg/kg 体重/日) 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 33 に示されている。

64 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が死亡したが、検体投与に起因するものではなかった。

脳及び赤血球 ChE 活性に検体投与の影響は認められなかった。

本試験において、8 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で TP 及び Alb 減少が、雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 8、19、93)

表 33 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
64 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制	・ TP 及び Alb 減少
8 mg/kg 体重/日以上	・ TP 及び Alb 減少	・ 体重増加抑制
1 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

Fischer ラット [主群 : 一群雌雄各 60 匹、中間と殺群 : 一群雌雄各 40 匹 (28、52、79 及び 104 週に雌雄 10 匹ずつ中間と殺)] を用いた混餌投与 (原体 : 0、20、100 及び 500 ppm : 平均検体摂取量は表 34 参照) 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 34 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		20 ppm	100 ppm	500 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0.9	4.3	22
	雌	1.0	5.4	26

各投与群で認められた毒性所見は表 35 に示されている。

試験 1 年目に全投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたが、これは検体混餌に対する忌避に関連した変化と考えられた。

赤血球及び脳 ChE 活性に検体投与の影響は認められなかった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄:0.9 mg/kg 体重/日、雌:1.0 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 3、8、19、94)

表 35 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

投与群	雄	雌
500 ppm	・甲状腺絶対及び比重量増加	・甲状腺絶対及び比重量増加
100 ppm 以上	・体重増加抑制(投与 1~13 週累積) ・BUN 増加 ・尿量減少	・体重増加抑制(投与 1~13 週累積) ・Hb 減少 ・BUN 増加 ・尿量減少 [§]
20 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

[§] : 100 ppm 投与群では統計学的有意差はないが、検体投与による影響と考えられた。

(3) 2年間発がん性試験（マウス）

B6C3F1 マウス（一群雌雄各 72 匹）を用いた混餌投与（0、25、100、400 及び 1,600 ppm：平均検体摂取量は表 36 参照）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（マウス）の平均検体摂取量

投与群		25 ppm	100 ppm	400 ppm	1,600 ppm
平均検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	2	10	40	166
	雌	3	11	42	191

各投与群で認められた毒性所見は表 37 に示されている。

対照群と投与群で死亡率に差は認められなかった。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかった。

本試験において、100 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の病理組織学的変化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 25 ppm (雄:2 mg/kg 体重/日、雌:

3 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 3、8、19、95)

表 37 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
1,600 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 0~24 週累積)、摂餌量減少(投与 8~67 週累積)、摂餌効率低下 ・腎絶対及び比重量減少 ・肝絶対及び比重量増加 ・肺胞壁細胞扁平上皮化生巣増加 ・肝小葉中間帯大脂肪空胞形成増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制(投与 0~52 週累積)、摂餌量減少(投与 1~56 週累積)、摂餌効率低下 ・肺胞壁細胞扁平上皮化生巣増加
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・び慢性肝細胞淡明化の増加 ・肝小葉中間帯微細脂肪空胞形成増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・び慢性肝細胞淡明化の増加 ・肝小葉中間帯大脂肪空胞形成増加
25 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

9. 神経毒性試験

(1) 急性神経毒性試験

SD ラット(一群雌雄各 12~16 匹)を用いた強制経口投与(原体:0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒:1%Tween80 添加 0.7%CMC-Na)による急性神経毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重投与群の雌 1 匹が投与 3 日後に死亡し、検体投与の影響と考えられた。体重及び摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。1,000 mg/kg 体重投与群の雌で鼻及び口周囲の赤色沈着物が認められた。

500 mg/kg 体重投与群の雄 1 匹及び 1,000 mg/kg 体重投与群の雌 4 匹に歩行異常(よろめき、ぐらつき)が認められた。同群の雌 1 匹に眼球突出が認められた。また、FOB 及び自発運動量測定において、500 mg/kg 体重以上投与群の雌雄に検体投与の影響が認められたが、多くは一過性であり、また最大反応時間(投与 4 時間後)に現れた。認められた所見は、歩行異常、運動量の低下、感覚反応の低下(接近反応、接触反応、驚愕反応及びテールピンチ反応の消失)、後肢抵抗力の減少、自発運動量の減少等であった。また、平均体温が全投与群の雄及び 500 mg/kg 体重以上投与群の雌で低下した。

脳重量及び神経組織の病理組織学的検査では、検体投与に関連する変化は認められなかった。

本試験において、500 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で歩行異常及び臨床症状が認められたことから、一般毒性の無毒性量は 100 mg/kg 体重と考えられた。また、500 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で歩行異常、感覚反応の低下、平均体温の低下及び自発運動量の減少が認められたことから、神経毒性に関する無毒性量は 100 mg/kg 体重と考えられた。(参照 3、8、19、96)

(2) 急性遅発性神経毒性試験

Shavers 種ニワトリ（一群雌 10 羽）を用いた強制経口投与（原体：0、400、800 及び 1,600 mg/kg 体重、溶媒：コーン油、22 日間隔で 2 回）による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

1,600 mg/kg 投与群では 5 例が死亡又は切迫と殺された。また、800 mg/kg 体重以上投与群で体重減少及び摂餌量減少が認められた。一般症状として、800 mg/kg 体重以上投与群で糞色の異常、嗜眠、全身衰弱が認められた。神経症状、脊髄及び坐骨神経の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。NTE 及び ChE 活性の測定並びに脳の病理組織学的検査は実施されなかった。

本試験における無毒性量は、400 mg/kg 体重と考えられた。遅発性神経毒性は認められなかった。（参照 8、19、97）

(3) 90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた強制経口投与（原体：0、2、20 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：1%Tween80 添加 0.7%CMC-Na）による 90 日間亜急性神経毒性試験が実施された。

投与開始日の投与 4 時間後にのみ臨床症状が認められ、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で口周辺の黄褐色又は赤色物質の沈着が認められた。100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で腎臓の絶対及び比重量増加が、同群雄で体重増加抑制⁴（投与 0～1 週）が、雌で肝臓の絶対及び比重量増加が認められた。20 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝臓の絶対及び比重量増加が、同群雌で体重増加抑制（投与 0～2 週の累積）が認められた。

FOB、自発運動量、神経組織の病理組織学的検査において、検体投与の影響は認められなかった。ChE 活性は測定されなかった。

本試験において、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で臨床症状が、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で肝臓の絶対及び比重量増加が、雌で体重増加抑制が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 2 mg/kg 体重/日であると考えられた。神経毒性は認められなかった。（参照 3、8、19、98）

10. 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 25 匹）を用いた強制経口投与（原体：0、2、20 及び 100 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5 %CMC 溶液）による 2 世代繁殖試験が実施

⁴ 統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた。抑制の程度が僅かであったことから、ARfD のエンドポイントとしなかった。

された⁵。

各投与群で認められた毒性所見は表 38 に示されている。

児動物では、100 mg/kg 体重/日投与群において、F₂ 世代で開眼遅延が認められ、発育遅延によるものと考えられた。

本試験において、親動物では 20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量増加等が認められ、児動物では 100 mg/kg 体重/日投与群で開眼遅延等が認められたことから、無毒性量は親動物の雌雄で 2 mg/kg 体重/日、児動物で 20 mg/kg 体重/日と考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかった。（参照 3、8、19、99、100）

表 38 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	100 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制（投与 5 週以降） ・腎絶対及び比重量増加 ・腎再生又は変性、硝子滴、球状円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝絶対重量増加 ・腎比重量増加 ・腎尿細管上皮球状円柱 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制 ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大
	20 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝絶対及び比重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・肝比重量増加 ・小葉中心性肝細胞肥大 ・腎尿細管上皮再生及び変性、硝子滴 	20 mg/kg 体重/日以下毒性所見なし
	2 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	
児動物	100 mg/kg 体重/日	・体重増加抑制		・開眼遅延	
	20 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

（2）1 世代繁殖試験（ラット）＜参考資料⁶＞

ラットを用いた 2 世代繁殖試験 [10. (1)] において精子検査及び児動物の

⁵ 1984 年に実施されたラットを用いた 2 世代繁殖試験（参照 141）において、妊娠動物数の不足、不適切な実験手技等の問題があったことから、繁殖能に対する影響の評価に用いないと判断された。

⁶ 本試験は 2 世代繁殖試験（ラット）[10. (1)] の補足として実施された試験であり、P 世代は 1 用量、F₁ 世代は 2 用量で実施されたことから、参考資料とした。

性成熟の観察が未実施であることから、SD ラット（P 世代：一群雌雄各 30 匹、F₁ 世代：一群雌雄各 20 匹）を用いた強制経口投与（原体：P 世代：0 及び 100 mg/kg 体重/日、F₁ 世代：0、20 及び 100 mg/kg 体重/日）による 1 世代繁殖試験が実施された。親動物の体重増加抑制による二次的影響として、F₁ 世代について性成熟の遅延が誘発される可能性が考えられたことから、100 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 離乳児を 2 群に割り当て、20 及び 100 mg/kg 体重/日の用量で試験終了時（生育 13 週）まで投与が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 39 に示されている。

親動物では、100 mg/kg 体重/日投与群の P 世代雄において、精巣上体尾部の精子数の有意な低下及び異常形態率の有意な上昇が認められたが、背景データの範囲内であり、検体投与の影響とは考えられなかった。また、100 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 世代雄において、精巣上体尾部の精子数の低下が認められ、背景データの下限を下回っていたが、その程度は軽度であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

児動物では、100 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 児動物雄において包皮分離遅延が、雌において膈開口遅延が認められたが、哺育期の体重増加抑制による発育遅延の影響であると考えられた。

本試験において、親動物では 100 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増加抑制、児動物では 20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。精子及び児動物の性成熟に対する影響は認められなかった。（参照 19、101）

表 39 1 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	
		雄	雌
親動物	100 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	・体重増加抑制(投与 4 日以降)
児動物 ^a	20 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制(哺育 14 日以降)	・体重増加抑制(哺育 14 日以降)

^a：児動物は、離乳時に 20 及び 100 mg/kg/日投与群に群分けされた。

(3) 発生毒性試験（ラット）

SD ラット（一群雌 17～23 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口投与（原体：0、5、25 及び 150 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5 %Tween80 添加 CMC 0.7 %溶液）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 40 に示されている。

本試験において、母動物で 150 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制が認められ、胎児では 150 mg/kg 体重/日投与群で低体重及び胸骨分節の変異の増加が認められたことから、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 3、8、19、102）

表 40 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
150 mg/kg 体重/日	・ 体重増加抑制(妊娠 6～20 日) ^{§1}	・ 低体重 ・ 胸骨分節の変異(不完全骨化、未骨化等)の増加 ^{§2}
25 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}：胎児の低体重に関連した変化と考えられた。

(4) 発生毒性試験（ウサギ）

NZW ウサギ（一群雌 16 匹）の妊娠 6～18 日に強制経口投与（原体：0、20、100 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：0.5%CMC 溶液）して、発生毒性試験が実施された。

母動物では、200 mg/kg 体重/日投与群で肝臓の絶対及び比重量増加が認められた。胎児に検体投与の影響は認められなかった。

本試験の無毒性量は、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 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 3、8、19、103）

1 1. 遺伝毒性試験

チオベンカルブ（原体及び精製品）の、細菌を用いた DNA 修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞（CHL 細胞）を用いた *in vitro* 染色体異常試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマ TK 試験）、マウスを用いた小核試験及び優性致死試験並びにラット肝細胞を用いた UDS 試験が実施された。

結果は表 41 に示されている。

細菌を用いた復帰突然変異試験の一部で弱陽性、*in vitro* 染色体異常試験及びマウスリンフォーマ TK 試験で陽性であった。*In vivo* の試験では、小核試験で陽性が示されたが、UDS 試験及び優性致死試験では陰性であった。ラットを用いた UDS 試験及びマウスを用いた優性致死試験で陰性であったこと、また、チオベンカルブのラット及びマウスによる発がん性試験において発がん性が認められていないこと、並びに生殖発生毒性試験において問題となる所見がなかったことを総合的に判断すると、チオベンカルブが生体内で問題となる遺伝毒性を発現する可能性は低いものと考えられた。（参照 3、8、19、104～114）

表 41 遺伝毒性試験結果概要（原体及び精製品）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
DNA 修復試験 (参照 104)	<i>Bacillus subtilis</i> (H17、M45 株)	原液、5%溶液(原体及び精製品)	陰性	
DNA 修復試験 (参照 105)	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	1%~100%	陰性	
DNA 修復試験 (参照 106)	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	10~10,000 µg/ディスク	陰性	
復帰突然 変異試験 (参照 104)	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA1535、TA1536、 TA1537、TA1538 株) <i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>hcr</i> ⁺ 、WP2 <i>hcr</i> ⁻ 株)	①5%溶液(原体及び精製品、-S9) ②0.1%溶液(原体、-S9) ③1%溶液(精製品、-S9)	陰性	
復帰突然 変異試験 (参照 105)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> ⁺ 株)	10~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	10~20,000 µg/プレート(+/-S9)	弱陽性 ¹⁾	
復帰突然 変異試験 (参照 106)	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1536、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> ⁺ 、WP2 <i>hcr</i> ⁻ 株)	100、1,000 µg/プレート	陰性	
復帰突然 変異試験 (参照 107)	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	①プレート法 5~5,000 µg/プレート(+/-S9) ②プレインキュベーション法 50~5,000 µg/プレート(+/-S9)	陰性	
染色体異常試験 (参照 108)	チャイニーズハムスター肺 線維芽細胞(CHL 細胞)	①10~80 µg/mL(-S9) (処理後 24 及び 48 時間で標本作成) ②4.5~36.0 µg/mL(+S9) (6 時間処理、18 時間培養後標本作成)	陽性	
染色体異常試験 (参照 109)	ヒト末梢血リンパ球	①5~20 µg/mL(-S9) ②10~40 µg/mL(+S9)	陰性	
マウスリンフォ ーマ TK 試験 (参照 110)	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK+/-)	①0.02~0.4 mmol/L(-S9) ②0.0025~0.04 mmol/L (+S9)	陽性 ²⁾	
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 111)	BDF ₁ マウス(骨髄細胞) (一群雌雄各 5 匹)	①単回経口投与 雄：270、540、1,080 mg/kg 体重 雌：405、810、1,620 mg/kg 体重 (投与 48 時間後と殺) ②4 日間連続経口投与 雌雄：0、540 mg/kg 体重/日 (最終投与 24 時間後と殺)	陽性
	優性致死試験 (参照 112)	ICR マウス (一群雄 15 匹)	①単回経口投与 600 mg/kg 体重 ②5 日間連続経口投与 33、100、300 mg/kg 体重	陰性
	UDS 試験 (参照 113)	SD ラット(初代培養肝細胞) (一群雄 5 匹)	150、500 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性
	UDS 試験 (参照 114)	SD ラット(初代培養肝細胞) (一群雄 7 匹)	50、100、500 mg/kg 体重 (単回経口投与)	陰性

注) +/-S9：代謝活性化系存在下及び非存在下

¹⁾ 代謝活性化系非存在下において、ガイドラインの上限である 5,000 µg/プレートを超える用量 (20,000 µg/

プレート、最高濃度)でのみ弱陽性、他は陰性
 2) 溶媒対照群における突然変異頻度がガイドラインの許容基準を上回っていた。

1 2. 経皮投与、吸入ばく露等試験

(1) 急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）

チオベンカルブ（原体）の急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）が実施された。

結果は表 42 に示されている。（参照 3、8、19、88、115～117）

表 42 急性毒性試験結果概要（経皮投与及び吸入ばく露、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	
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹 ^a (参照 88)	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹 ^b (参照 115)	>5,000	>5,000	体重減少、鼻部及び四肢の赤色汚れ並びに肛門及び会陰部の黄色汚れ 死亡例なし
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹 ^c (参照 116)	LC ₅₀ (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>42.8	>42.8	
	SD ラット 雌雄各 5 匹 ^d (参照 117)	>2.43	>2.43	努力性呼吸、流涙、鼻汁及び湿性ラッセル音 死亡例なし

a : 溶媒はオリーブ油。24 時間貼付

b : 24 時間貼付

c : 1 時間全身ばく露（加熱気化式ガス発生装置による蒸気流）

d : 4 時間鼻部ばく露（エアロゾル）

(2) 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及び皮膚刺激性試験が実施された。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。（参照 2、19、118、119）

Hartley モルモットを用いた皮膚感作性試験（Buehler 法）が実施され、結果は陰性であった。（参照 8、19、120）

(3) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）＜参考資料＞

SD ラット（一群雌雄各 6 匹）を用いた経皮投与（製剤：0、40、160 及び 500 mg/kg 体重/日、5 日/週）による 21 日間亜急性経皮毒性試験が実施された。また、0 及び 500 mg/kg 体重/日投与群には回復群（一群雌雄各 6 匹）を設けた。

検体投与群では、皮膚の炎症の発生が用量相関的に増加した。160 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。500 mg/kg 体重/日投与群の雄の回復群では、2 週間の回復期間後も体重は回復しなかった。160 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では摂餌効率の低下が認められ

た。

本試験において、全投与群で皮膚への刺激性が認められたことから、局所刺激に対する無毒性量は 40 mg/kg 体重/日未満と考えられた。また、160 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は 40 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、138)

13. その他の試験

(1) し好性試験 (ラット)

チオベンカルブ投与により認められた体重増加抑制及び摂餌量減少について、毒性影響によるものか非し好性に起因するのかを調べるため、Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) に、チオベンカルブを 6 週間混餌投与 (原体: 0、60 及び 300 ppm) して、し好性試験が実施された。平均検体摂取量は、雄で 4.3~7.1 及び 22~33 mg/kg 体重/日、雌で 4.9~6.8 及び 24~34 mg/kg 体重/日であった。対照群として、基礎飼料を自由に摂取させる自由摂食対照群、60 及び 300 ppm 投与群それぞれの群の摂取量と同量の被験物質無添加飼料を摂取させる対合摂食対照群が設けられた。

投与群及び対合摂食対照群の体重増加量は、自由摂食対照群に比べ減少が認められ、投与群と対合摂食対照群の成長状態は概ね一致していたことから、チオベンカルブ投与による体重増加抑制は摂餌量の減少によるものであること、また、チオベンカルブ混合飼料には非し好性がある可能性が考えられた。(参照 19、121)

(2) ラット肝臓中のグルタチオン枯渇試験

高用量のチオベンカルブ投与によるグルタチオンの枯渇を検討するため、SD ラット (一群雄 15 匹) にチオベンカルブを単回経口投与 (原体: 0、125、250 及び 500 mg/kg 体重、溶媒: コーン油) し、投与後経時的に肝臓を採取 (各群 3 匹) して、グルタチオン枯渇試験が実施された。陽性対照としてマレイン酸ジエチル (600 mg/kg 体重) を投与する群が設定された。

ラット肝サイトゾル中の非タンパクチオール濃度は表 43 に示されている。

投与 2 時間後以降、用量依存的な非タンパクチオール濃度の減少が認められ、その影響は投与 24 時間後まで持続した。非タンパクチオールは主としてグルタチオンであることから、チオベンカルブ投与によりグルタチオンの減少が生じることが示された。(参照 19、122)

表 43 ラット肝サイトゾル中の非タンパクチオール濃度 (μmol/g)

検体		チオベンカルブ				マレイン酸 ジエチル
投与量		0 mg/kg 体重	125 mg/kg 体重	250 mg/kg 体重	500 mg/kg 体重	600 mg/kg 体重
採取 時間 ^a	30 分	2.92	2.76 [95]	3.00 [103]	2.49 [85]	2.18 [75]
	1 時間	3.38	2.70 [80]	2.54 [75]	2.42 [71]	2.06 [61+]
	2 時間	2.89	2.18 [75]	2.42 [84]	2.11 [73*]	1.80 [62++]
	6 時間	2.14	1.60 [75]	1.21 [56**]	0.84 [39**]	0.88 [41++]
	24 時間	3.61	1.86 [52**]	1.27 [35**]	1.25 [35**]	1.72 [48++]

注) 下段の[]中の値は、対照群を 100 とした場合の値

* : p < 0.05、** : p < 0.01 (William's test)、+ : p < 0.05、++ : p < 0.01 (Student's t test)

a : 投与後時間

(3) マウス肝臓中のグルタチオン枯渇試験

高用量のチオベンカルブ投与によるグルタチオンの枯渇を検討するため、ICR マウス (一群雄 45 匹) にチオベンカルブを単回経口投与 (原体 : 0、270、540 及び 1,080 mg/kg 体重、溶媒 : 1%Tween80 添加 0.7%CMC) し、投与後経時的に肝臓を採取 (各群 9 匹) して、グルタチオン枯渇試験が実施された。陽性対照としてマレイン酸ジエチル (600 mg/kg 体重) を投与する群が設定された。

マウス肝サイトゾル中の非タンパクチオール濃度は表 44 に示されている。

用量依存的な非タンパクチオール濃度の減少が認められ、その影響は投与 2 時間後に最大となった。非タンパクチオールは主としてグルタチオンであることから、チオベンカルブ投与によりグルタチオンの減少が生じることが示された。(参照 19、123)

表 44 マウス肝サイトゾル中の非タンパクチオール濃度 (μmol/g)

検体		チオベンカルブ				マレイン酸 ジエチル
投与量		0 mg/kg 体重	270 mg/kg 体重	540 mg/kg 体重	1,080 mg/kg 体重	600 mg/kg 体重
採取 時間 ^a	30 分	3.55	2.60 [73]	2.87 [81]	2.63 [74*]	1.54 [43++]
	1 時間	3.56	2.41 [68]	2.67 [75]	1.67 [47**]	0.45 [13++]
	2 時間	3.50	2.22 [63**]	1.88 [54**]	1.28 [36**]	0.98 [28++]
	6 時間	2.07	2.74 [132 ^b]	2.32 [112 ^b]	1.86 [90 ^b]	1.35 [65 ^b]
	24 時間	4.01	3.38 [84]	3.14 [78]	2.75 [69*]	2.80 [70+]

注) 下段の[]中の値は、対照群を 100 とした場合の値

* : p < 0.05、** : p < 0.01 (William's test) 、+ : p < 0.05、++ : p < 0.01 (Student's t test)

a : 投与後時間

b : 投与後 6 時間の対照群の濃度が、ほかの採取時間の濃度に比べ低かった。

(4) 公表文献における研究結果

チオベンカルブについて、データベース [Web of Science (Core Collection)] を用いて、2006 年 1 月 1 日～2021 年 4 月 1 日を検索対象期間とした公表文献検索が実施された結果、ヒトに対する毒性の分野（動物を用いた研究、疫学研究等）に該当するとして収集された公表文献 117 報のうち、選択された公表文献はなかった⁷。(参照 142)

⁷ 「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン（令和 3 年 9 月 22 日 農林水産省 農業資材審議会農薬分科会決定）」に基づく。

Ⅲ. 安全性に係る試験の概要（代謝物、原体混在物）

1. 動物体内動態試験

（1）ラット（代謝物 M-15）＜参考資料⁸＞

SD ラット（雌 1 匹）に³H]M-15 を 32 mg/kg 体重で単回経口投与し、投与後 2 日の尿を採取して、代謝物同定・定量試験が実施された。

投与後 2 日までに尿中に 95%TAR が排出された。尿中に M-15 は検出されず、主要代謝物として M-8 及び M-7 が検出された。（参照 19、125）

2. 急性毒性試験

（1）急性毒性試験（経口投与、代謝物 M-2、M-7、M-14、M-15、M-27、M-33、M-47、原体混在物 I-8、I-9、I-10、I-11）

代謝物 M-2、M-7、M-14、M-15、M-27、M-33 及び M-47 並びに原体混在物 I-8、I-9、I-10 及び I-11 のラットを用いた急性毒性試験（経口投与）が実施された。

結果は表 45 に示されている。（参照 3、8、19、126～130）

表 45 急性毒性試験結果概要（経口投与、代謝物及び原体混在物）

被験物質	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 M-2 (参照 126)	SD ラット 雌雄各 10 匹 ^a	2,300	2,310	体重増加抑制、鎮静、異常歩行、呼吸困難、腹臥、筋緊張の低下、流涙、一過性のチアノーゼ、角膜反射の抑制、眼瞼下垂、粗毛、体温低下、血尿及び眼球白濁 雌雄：1,347 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 M-7 (参照 127)	Wistar ラット 雌雄各 10 匹 ^b	2,440	2,250	痙攣 雄：1,500 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 M-14 (参照 126)	SD ラット 雌雄各 10 匹 ^a	746	836	体重増加抑制、鎮静、異常歩行、呼吸困難、腹臥、流涙、筋緊張の低下、角膜反射の抑制、体温低下、眼瞼下垂、粗毛及び角膜の白濁 雄：512 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：640 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 M-15 (参照 126)	SD ラット 雌雄各 10 匹 ^a	2,110	2,170	体重増加抑制、鎮静、異常歩行、呼吸困難、腹臥、筋緊張の低下、流涙、角膜反射の抑制、体温低下、眼瞼下垂及び粗毛 雄：1,183mg/kg 体重以上例 雌：1,538 mg/kg 体重以上で死亡例

⁸ 動物数が少ないことから、参考資料とした。

被験物質	動物種 性別・匹数	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
代謝物 M-27 (参照 126)	SD ラット 雌雄各 10 匹 ^c	763	837	体重増加抑制、鎮静、呼吸困難、腹臥、流涙、粗毛、異常歩行、間代性痙攣、体温低下、皮膚の蒼白化及び眼瞼皮膚に血様物の付着 雌雄：600 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 M-33 (参照 126)	SD ラット 雌雄各 10 匹 ^c	1,500	1,420	体重増加抑制、鎮静、呼吸困難、異常歩行、粗毛、腹臥、流涎、眼瞼下垂、皮膚の蒼白化及び血尿 雌雄：1,000 mg/kg 体重以上で死亡例
代謝物 M-47 (参照 128)	SD ラット 雌雄各 10 匹 ^c	547	531	体重増加抑制、間代性痙攣、振戦、鎮静、流涎、強直性痙攣、皮膚の蒼白化、腹臥及び眼瞼皮膚に血様物の付着 雌雄：420 mg/kg 体重以上で死亡例
原体 混在物 I-8 (参照 129)	Fischer ラット 雌雄各 10 匹 ^d	800	820	体重増加抑制、自発運動の増加及び減少、失調性歩行、歩行困難、脱力、腹臥、体温低下、流涎、流涙及び立毛 雄：658 mg/kg 体重以上で死亡例 雌：756 mg/kg 体重以上で死亡例
原体 混在物 I-9 (参照 128)	SD ラット 雌雄各 10 匹 ^a	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
原体 混在物 I-10 (参照 128)	SD ラット 雌雄各 10 匹 ^a	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
原体 混在物 I-11 (参照 130)	SD ラット 雌 3 匹 ^{e, f}		>2,000	症状及び死亡例なし

/: 実施せず

溶媒として、a：0.5%MC 溶液、b：0.25%CMC 溶液、c：オリーブ油、d：0.08%Tween80 添加 0.25%CMC 溶液、e：1%MC 溶液が用いられた。

f：毒性等級法による評価。

3. 遺伝毒性試験（代謝物 M-2、M-7、M-14、M-15、M-16、M-17、M-26、M-27、M-33、M-47、原体混在物 I-8、I-9、I-10、I-11）

代謝物 M-2、M-7、M-14、M-15 及び M-16（動物、植物及び環境由来）、M-17（植物及び環境由来）、M-27 及び M-47（環境由来）、M-26 及び M-33 並びに原体混在物 I-8、I-9、I-10 及び I-11 の細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された。このほかに、代謝物 M-2 並びに原体混在物 I-8、I-9 及び I-10 については細菌を用いた DNA 修復試験が実施された。

結果は表 46 に示されている。

植物体内及び土壌中で生じる代謝（分解）物 M-17 は、一部の菌株に対し代謝

活性化系存在下において、復帰突然変異性試験において陽性を示した。その他の代謝物及び原体混在物における試験は全て陰性であった。（参照 8、19、105、106、131～137）

表 46 遺伝毒性試験概要（代謝物及び原体混在物）

試験	対象	処理濃度・投与量	結果	
代謝物 M-2 (参照 106、 131)	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	10～10,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA1535、TA1536、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 hcr^+ 、WP2 hcr^- 株)	100、1,000 µg/プレート (-S9)	陰性
代謝物 M-7 (参照 132)	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	200～12,800 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 M-14 (参照 132)	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	200～12,800 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 M-15 (参照 132)	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	500～32,000 µg/プレート (-S9) 200～12,800 µg/プレート (+S9)	陰性
代謝物 M-16 (参照 133)	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) 50～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレインキュベーション 法)	陰性
代謝物 M-17 (参照 132)	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	250～16,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> (TA100 株)	125～16,000 µg/プレート (+S9) 250～16,000 µg/プレート (-S9)	陽性 ¹⁾
代謝物 M-26 (参照 134)	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10～10,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 M-27 (参照 132)	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	25～1,600 µg/プレート (+/-S9)	陰性
代謝物 M-33 (参照 132)	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	10～640 µg/プレート (+/-S9)	陰性

試験		対象	処理濃度・投与量	結果
代謝物 M-47 (参照 135)	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA97、TA98、TA100、 TA1535、TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	50～3,200 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 I-8 (参照 136)	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	1%～100%	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 I-9 (参照 105)	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	20～2,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 I-10 (参照 105)	DNA 修復試験	<i>B. subtilis</i> (H17、M45 株)	20～2,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>hcr</i> 株)	10～5,000 µg/プレート (+/-S9)	陰性
原体混在物 I-11 (参照 137)	復帰突然 変異試験	<i>S. typhimurium</i> (TA98、TA100、TA1535、 TA1537 株) <i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i> 株)	5～5,000 µg/プレート (+/-S9) (プレート法) 50～5,000 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

1) 代謝活性化系存在下でのみ陽性、ほかは陰性

IV. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「チオベンカルブ」の食品健康影響評価を実施した。第3版の改訂に当たっては、農薬取締法に基づく再評価に係る評価要請がなされており、農林水産省から、家畜代謝試験（ヤギ及びニワトリ）の成績、公表文献報告書等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績において、過去のテストガイドラインに基づき実施されている試験も確認されたが、チオベンカルブの代謝・毒性プロファイルを適切に把握できることから、評価は可能と判断した。

14Cで標識したチオベンカルブの植物代謝試験の結果、主要代謝物として、M-7、M-15、M-16及びM-69が10%TRRを超えて認められた。

チオベンカルブ、代謝物M-7、M-15及びM-16を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、チオベンカルブの最大残留値は、えだまめ（子実）の0.008 mg/kg、代謝物M-7の最大残留値は、稲わらの0.26 mg/kgであり、可食部においては定量限界未満であった。代謝物M-15及びM-16は、いずれの試料においても定量限界未満であった。

14Cで標識したチオベンカルブの畜産動物（ヤギ及びニワトリ）を用いた家畜代謝試験の結果、主要代謝物として、ヤギでM-2、M-8、M-14及びM-15、ニワトリではM-15が10%TRRを超えて認められた。

畜産物残留試験（ウシ及びニワトリ）の結果、チオベンカルブ及び代謝物M-14はいずれの試料においても定量限界未満であり、代謝物M-7（M-8を含む。）の最大残留値はウシの腎臓における0.076 µg/g、M-15の最大残留値はニワトリの肝臓における0.30 µg/gであった。

魚介類における最大推定残留値は貝類の8.4 mg/kgであった。

14Cで標識したチオベンカルブのラットを用いた動物体内動態試験の結果、経口投与後168時間の吸収率は少なくとも89.6%と推定された。残留放射能濃度は肝臓及び腎臓で高く認められた。投与放射能は、投与後168時間の尿及び糞中に95.3% TAR～105% TARが排泄され、主に尿中に排泄された。尿中の主要代謝物はM-8、糞中の主要代謝物はM-2、M-7、M-8、M-14及びM-15であった。また、ラット及びマウスにおけるチオベンカルブの吸収、排泄及び代謝物には大きな差は認められなかった。

各種毒性試験結果から、チオベンカルブ投与による影響は主に肝臓（重量増加、肝細胞肥大等：ラット及びマウス）及び腎臓（硝子滴沈着等：ラット）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響及び催奇形性は認められなかった。遺伝毒性において、一部の試験で陽性の結果が認められたものの、生体にとって問題となるものとは考えられなかった。

ラットを用いた急性神経毒性試験において、歩行異常、感覚反応の低下等が認められたが、90日間亜急性神経毒性試験においては、神経毒性は認められなかった。

代謝物 M-17 において、復帰突然変異試験の結果は陽性であったが、土壌及び水中動態試験、植物代謝試験、作物及び畜産物残留試験等の結果から、農産物、畜産物及び魚介類を介したばく露の可能性はないと考えられた。

植物代謝試験及び家畜代謝試験の結果、10%TRR を超える代謝物として、植物では M-7、M-15、M-16 及び M-69、畜産動物では M-2、M-8、M-14 及び M-15 が認められた。代謝物 M-2、M-7、M-8、M-14 及び M-15 はラットにおいても検出され、遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であった。代謝物 M-2、M-7 及び M-15 の急性経口毒性はチオベンカルブより弱かった。代謝物 M-16 及び M-69 はラットで認められていないが、M-16 は作物残留試験では全ての試料において定量限界未満であり、遺伝毒性試験は陰性であった。代謝物 M-69 は植物代謝試験において稲わら及びもみ殻のみで検出された。以上のことから、農産物、畜産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をチオベンカルブ（親化合物のみ）と設定した。

各試験の無毒性量等は表 47 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 48 に示されている。

ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験で無毒性量が設定できなかったが、より低い用量で、より長期に実施された 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において無毒性量が得られている。食品安全委員会農薬第一専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.9 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.009 mg/kg 体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

チオベンカルブの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響として、マウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験 [7. (3)] の 3,000 ppm（雄：517 mg/kg 体重/日、雌：500 mg/kg 体重/日）投与群雌雄において立毛及び動作緩慢が認められ、無毒性量は 300 ppm（雄：50.0 mg/kg 体重/日、雌：48.0 mg/kg 体重/日）であった。一方、マウスを用いた一般薬理試験 [6. (2)] では 300 mg/kg 体重投与群において自発運動及び懸垂力低下、体温低下等が認められたが、無作用量は 150 mg/kg 体重であったことから、これらの試験の用量設定等を考慮して、マウスにおける無毒性量は、一般薬理試験における 150 mg/kg 体重であると考えられた。したがって、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又は最小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無毒性量 100 mg/kg 体重であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 1 mg/kg 体重を急性参照用量（ARfD）と設定した。

ADI	0.009 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性/発がん性併合試験
(動物種)	ラット
(期間)	2 年間

(投与方法)	混餌
(無毒性量)	0.9 mg/kg 体重/日
(安全係数)	100

ARfD	1 mg/kg 体重
(ARfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	100 mg/kg 体重
(安全係数)	100

ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする。

< EPA (2018年) >

cRfD	0.01 mg/kg 体重/日
(cRfD 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)	1.0 mg/kg 体重/日
(不確実係数)	100

aRfD	1.0 mg/kg 体重
(aRfD 設定根拠資料)	急性神経毒性試験
(動物種)	ラット
(期間)	単回
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	100 mg/kg 体重
(不確実係数)	100

< APVMA (1989年) >

ADI	0.01 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	強制経口
(無毒性量)	1.0 mg/kg 体重/日

(安全係数)

100

(参照 138、139)

表 47 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⁾		
			米国	食品安全委員会 農薬第一専門調査会	参考(農薬ドシエ)
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0、250、750、2,250 ppm	/	雄：－ 雌：－	雄：－ 雌：－
		雄：0、15.0、44.2、 131 雌：0、17.5、51.8、 160		雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：体重増加抑制 等
	6か月間 亜急性 毒性試験	0、30、100、300、 1,000 ppm	/	雄：2.5 雌：2.8	雄：2.5 雌：2.8
		雄：0、2.5、8.5、 25.4、83.8 雌：0、2.8、8.6、 26.7、90.2		雌雄：体重増加抑制 等	雌雄：体重増加抑制 等
	2年間 慢性毒性 / 発がん性 併合試験	0、20、100、500 ppm	/	雄：0.9 雌：1.0	雄：0.9 雌：1.0
雄：0、0.9、4.3、 22 雌：0、1.0、5.4、 26		雌雄：体重増加抑制及 び BUN 増加 (発がん性は認められ ない)		雌雄：体重増加抑制 等 (発がん性は認められ ない)	雌雄：体重増加抑制 等 (発がん性は認められ ない)
90日間 亜急性 神経毒性 試験	0、2、20、100	雌雄：20	雌雄：2	雌雄：2	
2世代 繁殖試験	0、2、20、100	親動物 雌雄：20 児動物 雌雄：100	親動物 雌雄：2 児動物 雌雄：20	親動物 雌雄：2 児動物 雌雄：100	
		親動物 雌雄：肝重量増加、肝 臓の病理組織 学的変化、体重 減少 児動物 雌雄：影響なし (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物 雌雄：肝絶対及び比 重量増加等 児動物 雌雄：開眼遅延等 (繁殖能に対する影響 は認められない)	親動物 雌雄：肝絶対及び比 重量増加等 児動物 雌雄：毒性所見なし (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⁾		
			米国	食品安全委員会 農薬第一専門調査会	参考(農薬ドシエ)
	発生毒性 試験	0、5、25、150	母動物：150 胎児：25 母動物：毒性所見なし 胎児：低体重、骨格変 異等	母動物及び胎児：25 母動物：体重増加抑 制 胎児：低体重及び胸 骨分節の変異の増加 (催奇形性は認められ ない)	母動物及び胎児：25 母動物：体重増加抑 制 胎児：低体重及び胸 骨変異 (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、30、100、300、 3,000 ppm 雄：0、6.7、16.7、 50.0、517 雌：0、4.0、16.0、 48.0、500	/	雄：16.7 雌：48.0 雄：精巣の絶対及び 比重量増加 雌：体重増加抑制等	/
	2年間 発がん性 試験	0、25、100、400、 1,600 ppm 雄：0、2、10、40、 166 雌：0、3、11、42、 191	雄：3 雌：5 雌：肝臓の病理組織学 的变化 (発がん性は認められ ない)	雄：2 雌：3 雌雄：肝臓の病理組 織学的変化 (発がん性は認められ ない)	雄：40 雌：42 雌雄：体重増加抑制、 摂餌量減少等 (発がん性は認められ ない)
ウサギ	発生毒性 試験	0、20、100、200	母動物：100 胎児：200 母動物：肝絶対及び比 重量増加 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	母動物：100 胎児：200 母動物：肝絶対及び 比重量増加 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)	母動物：100 胎児：200 母動物：肝絶対及び 比重量増加 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められ ない)
イヌ	28日間 亜急性 毒性試験	0、1、4、16、64	雌雄：1(血漿 ChE 活 性)、8(全身/赤血球 ChE 活性)、64(脳 ChE 活性) 雌雄：体重減少(64 mg/kg 体重投与群)、 雄全投与群で血漿及 び赤血球の ChE 活性 低下、4 mg/kg 体重以 上投与群雌で血漿の ChE 活性低下	雄：16 雌：1 雄：体重増加抑制等 雌：唾液過多	雄：16 雌：1 雄：体重増加抑制等 雌：唾液過多

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾		
			米国	食品安全委員会 農薬第一専門調査会	参考(農薬ドシエ)
	1年間慢性毒性試験	0、1、8、64	雌雄：8 雌雄：赤血球の ChE 活性低下、肝及び腎重量増加等	雌雄：1 雄：TP 及び Alb 減少 雌：体重増加抑制	雌雄：1 雄：TP 減少等 雌：体重増加抑制
ADI(cRfD)			NOAEL：1 cRfD：0.01 UF：100	NOAEL：0.9 ADI：0.009 SF：100	NOAEL：0.9 ADI：0.009 SF：100
ADI(cRfD)設定根拠資料			ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	ラット 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験

NOAEL：無毒性量 SF：安全係数 ADI：許容一日摂取量 cRfD：慢性参照量 UF：不確実係数
 -：無毒性量は設定されなかった。

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。

表 48 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 体重又は mg/kg 体重/日)	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 体重又は mg/kg 体重/日)
ラット	急性毒性試験	539、700、910、 1,183、1,538	雌雄：－ 眼瞼部の赤色びらん、立毛、被毛の光沢の消 失、腹臥及び横臥
	急性毒性試験	579、694、833、 1,000、1,200、1,440、 1,728	雌雄：－ 雌雄：鎮静、異常歩行、呼吸困難、眼瞼下垂 等
	急性神経 毒性試験	0、100、500、1,000	雌雄：100 雌雄：歩行異常、運動量の低下、感覚反応の 低下等
マウス	急性毒性試験	910、1,183、1,538	雌雄：－ 立毛、被毛の光沢の消失、腹臥及び横臥
	一般薬理試験 (一般状態)	雄：0、150、300、 600	雄：150 自発運動及び懸垂力低下、体温低下、粗呼吸、 受動性発現
	一般薬理試験 (自発運動量)	雄：0、150、300、 600	雄：150 自発運動量の低値
	90日間亜急性 毒性試験	0、30、100、300、 3,000 ppm ----- 雄：0、6.7、16.7、 50.0、517 雌：0、4.0、16.0、 48.0、500	雄：50.0 雌：48.0 雌雄：立毛及び動作緩慢
	一般薬理試験（一般状態）、一般薬 理試験（自発運動量）及び90日間亜 急性毒性試験の総合評価		150
ARfD			NOAEL：100 SF：100 ARfD：1
ARfD 設定根拠資料			ラット急性神経毒性試験

ARfD：急性参照用量 NOAEL：無毒性量 SF：安全係数

－：無毒性量は設定されなかった。

¹⁾：最小毒性量又は最小作用量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物及び原体混在物略称>

記号	略称	化学名
M-2	代謝物[2]	<i>S</i> -4-chlorobenzyl <i>N</i> -ethylthiocarbamate
M-4	代謝物[4]	4-chlorobenzyl mercaptan
M-5	代謝物[5]	4-chlorobenzyl alcohol
M-6	代謝物[6]	4-chlorobenzaldehyde
M-7	代謝物[7]	4-chlorobenzoic acid
M-8	代謝物[8]	4-chlorohippuric acid
M-13	代謝物[13]	4-chlorobenzyl methyl sulfide
M-14	代謝物[14]	4-chlorobenzyl methyl sulfoxide
M-15	代謝物[15]	4-chlorobenzyl methyl sulfon
M-16	代謝物[16]	4-chlorophenylmethanesulfonic acid
M-17	代謝物[17]	<i>S</i> -4-chloro-2-hydroxybenzyl <i>N,N</i> -diethylthiocarbamate
M-20	代謝物[20]	4-chlorosalicylic acid
M-26	代謝物[26]	<i>S</i> -4-chlorobenzyl <i>N</i> -ethyl, <i>N</i> -vinylthiocarbamate
M-27	代謝物[27]	<i>S</i> -4-chlorobenzyl <i>N,N</i> -diethyl- <i>S</i> -oxo-thiocarbamate
M-33	代謝物[33]	<i>S</i> -benzyl <i>N,N</i> -diethylthiocarbamate
M-43	代謝物[43]	<i>S</i> -(4-chloro-3-hydroxybenzyl) <i>N,N</i> -diethylthiocarbamate
M-47	代謝物[47]	4-chlorobenzyl diethylamine
M-66	代謝物[66]	<i>S</i> -2-hydroxy-4-chlorobenzyl- <i>N</i> -ethylthiocarbamate
M-67	代謝物[67]	<i>S</i> -4-chlorobenzyl- <i>N</i> -ethyl- <i>S</i> -dioxo-thiocarbamate
M-68	代謝物[68]	2-hydroxy-4-chlorobenzyl methyl sulfone
M-69	代謝物[69]	2-hydroxy-3-(4-chlorobenzyl sulfinyl)propionic acid
B	bencarb	<i>O</i> -[(4-chlorophenyl)methyl]diethyl carbamate
I-8	原体混在物-8	
I-9	原体混在物-9	
I-10	原体混在物-10	
I-11	原体混在物-11	

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称	名称
ACh	アセチルコリン
ai	有効成分量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
BBCH	Biologische Bundesanstalt Bundessortenamt and Chemical industry : 植物成長の段階を表す
BSP	ブロムサルファレイン
BUN	血液尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
C _{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
FOB	機能観察総合評価
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
His	ヒスタミン
Ht	ヘマトクリット値
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
NTE	神経障害標的エステラーゼ
PHI	最終使用から収穫までの日数
PT	プロトロンビン時間
T _{1/2}	消失半減期
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
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
UDS	不定期 DNA 合成

<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	試験 ほ 場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					チオベンカルブ		代謝物M-15		代謝物 M-16		代謝物 M-7	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
水稻 (玄米) 1983年	3	4,000 ^G	1	86~ 107	<0.01	<0.01	<0.005	<0.005	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 (稲わら) 1983年	3	4,000 ^G	1	86~ 107	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.26	0.11
水稻 [露地] (玄米) 2018年	1	7,500 ^{EC+} 1,500 ^G	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	7,500 ^{EC+} 1,500 ^G	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 [露地] (もみ米) 2018年	1	7,500 ^{EC+} 1,500 ^G	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	7,500 ^{EC+} 1,500 ^G	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 [露地] (稲わら) 2018年	1	7,500 ^{EC+} 1,500 ^G	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02
	1	7,500 ^{EC+} 1,500 ^G	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.01	0.01
水稻 [露地] (玄米) 2019年	1	7,500 ^{EC+} 1,500 ^G	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	7,500 ^{EC+} 1,500 ^G	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 [露地] (もみ米) 2019年	1	7,500 ^{EC+} 1,500 ^G	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	7,500 ^{EC+} 1,500 ^G	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 [露地] (稲わら) 2019年	1	7,500 ^{EC+} 1,500 ^G	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	7,500 ^{EC+} 1,500 ^G	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.02	0.02
水稻 [露地] (玄米) 2020年	1	7,500 ^{EC+} 1,500 ^G	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	7,500 ^{EC+} 1,500 ^G	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 [露地] (もみ米) 2020年	1	7,500 ^{EC+} 1,500 ^G	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	7,500 ^{EC+} 1,500 ^G	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 [露地] (稲わら) 2020年	1	7,500 ^{EC+} 1,500 ^G	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	7,500 ^{EC+} 1,500 ^G	2	90	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
水稻 [露地] (植物体全体) 2003年	1	1,500 ^G	2	60 75	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	/	/	/	/	/	/
	1	1,500 ^G	2	38 53	<0.02 <0.02	<0.02 <0.02	/	/	/	/	/	/
小麦 (種子) 1984年	2	6,250 ^{EC}	1	212 ~ 245	0.007	0.005*	<0.005	<0.005	<0.03	<0.02	<0.01	<0.01

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					チオベンカルブ		代謝物M-15		代謝物 M-16		代謝物 M-7	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
小麦 [露地] (玄麦) 2008年	1	4,000 ^G	1	147	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	1	4,000 ^G	1	133	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
大麦 (種子) 1994年	2	4,000 ^G	1	209 ~ 243	<0.01	<0.01						
大麦 [露地] (種子) 2008~2009 年	1	4,000 ^G	1	132	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	1	4,000 ^G	1	87	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
大麦 [露地] (植物体全体) 2015~2016 年	1	3,500 ^{EC}	1	155 165	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01					<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
	1	3,500 ^{EC}	1	126 136	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01					<0.01 <0.01	<0.01 <0.01
とうもろこし (乾燥子実) 1979年	2	5,000 ^{EC}	1	109 ~ 129	<0.005	<0.005						
とうもろこし (未成熟子実) 1979年	2	5,000 ^{EC}	1	91~ 101	<0.005	<0.005						
とうもろこし (未成熟茎葉) 1996年	2	4,000 ^{EC}	1	115 ~ 131	<0.01	<0.01						
とうもろこし [露地] (未成熟子実) 2019年	1	5,000 ^{EC}	1	86	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	5,000 ^{EC}	1	85	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
飼料用 とうもろこし [露地] (乾燥子実) 2019年	1	5,000 ^{EC}	1	134	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	5,000 ^{EC}	1	115	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
飼料用 とうもろこし (青刈り) 2019年	1	4,000 ^{EC}	1	119	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	4,000 ^{EC}	1	104	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
はとむぎ [露地] (種子) 2019年	1	2,500 ^{EC}	1	122	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	2,500 ^{EC}	1	125	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
だいず (乾燥子実) 1984年	2	5,000 ^{EC}	1	97~ 123	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.03	<0.02	<0.02	<0.02
だいず [露地] (乾燥子実) 2008年	1	3,500 ^{EC}	1	169	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
	1	3,500 ^{EC}	1	153	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					チオベンカルブ		代謝物M-15		代謝物 M-16		代謝物 M-7	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
だいず [露地] (乾燥子実) 2007年	1	4,800 ^G	1	130	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
	1	4,800 ^G	1	133	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01	<0.01 <0.01		
いんげんまめ (乾燥子実) 1972年	2	5,000 ^{EC}	1	101 ~ 109	<0.02	<0.02						
いんげんまめ [露地] (乾燥子実) 2019年	1	5,000 ^{EC}	2	96	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	5,000 ^{EC}	2	98	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
らっかせい [露地] (乾燥子実) 2002年	2	5,000 ^{EC}	1	125 ~ 150	<0.01	<0.01						
ばれいしょ (塊茎) 1993年	2	4,000 ^{EC}	1	119 ~ 120	<0.005	<0.004						
ばれいしょ [露地] (塊茎) 2007年	1	4,000 ^{EC}	1	102	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
	1	4,000 ^{EC}	1	86	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
さといも [露地] (塊茎) 2002年	2	4,800 ^{DG}	1	186 ~ 199	<0.01	<0.01						
レタス (茎葉) 1971年	2	5,000 ^{EC}	1	63~ 80	<0.02	<0.02						
レタス [施設] (茎葉) 2019~2020 年	1	5,000 ^{EC}	1	54	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	5,000 ^{EC}	1	88	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
リーフレタス [施設] (茎葉) 2004~2005 年	2	5,000 ^{EC}	1	43~ 45	<0.01	<0.01						
たまねぎ (鱗茎) 1971年	2	5,000 ^{EC}	1	127 ~ 225	<0.005	<0.005						
たまねぎ [露地] (鱗茎) 2019~2020 年	1	4,800 ^G	1	210	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	4,800 ^G	1	193	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ねぎ (茎葉) 1973年	2	4,800 ^G	1	52~ 161	<0.005	<0.005						

作物名 [栽培形態] (分析部位) 実施年	試験 ほ場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)							
					チオベンカルブ		代謝物M-15		代謝物 M-16		代謝物 M-7	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
ねぎ [露地] (茎葉) 2019年	1	4,000 ^G	1	185	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1	4,000 ^G	1	62	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
にんじん (根部) 1971年	2	5,000 ^{EC}	1	116 ～ 121	0.005	0.005*	/	/	/	/	/	/
にんじん [露地] (根部) 2007年	1	5,000 ^{EC}	1	105	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
	1	5,000 ^{EC}	1	100	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
	1	4,800 ^G	1	105	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
	1	4,800 ^G	1	100	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
えだまめ (子実) 1984年	2	5,000 ^{EC}	1	68～ 84	0.008	0.006*	<0.005	<0.005	<0.05	<0.03	<0.02	0.02*
えだまめ [露地] (子実) 2008年	1	3,500 ^{EC}	1	91	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
	1	3,500 ^{EC}	1	111	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
えだまめ [露地] (子実) 2007年	1	4,800 ^G	1	91	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/
	1	4,800 ^G	1	96	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	/	/

注) G : 粒剤、EC : 乳剤、DG : 粉粒剤

- ・一部に定量限界未満を含むデータの平均を計算する場合は定量限界値を検出したものとして計算し、*を付した。
- ・全てのデータが定量限界未満の場合は定量限界値の平均に<を付して記載した。

<別紙4：畜産物残留試験成績>

①ウシ

・乳汁（全乳）

投与群	投与開始後日数	残留値(μg/g)					
		チオベンカルブ		代謝物 M-7 (M-8 を含む。)		代謝物 M-15	
		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
13.0 mg/kg 飼料	投与 1 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	2 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	4 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	7 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	10 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	14 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	17 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	21 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	24 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	28 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	休薬 1 日	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

- ・対照群は全て定量限界未満であった。
- ・1.3 及び 3.9 mg/kg 飼料投与群については分析されなかった。

・無脂肪乳及びクリーム中残留値

試料	投与群	残留値(μg/g)					
		チオベンカルブ		代謝物 M-7 (M-8 を含む。)		代謝物 M-15	
		最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
無脂肪乳 ^a	1.3 mg/kg 飼料	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
クリーム ^a	1.3 mg/kg 飼料	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

- ^a：無脂肪乳及びクリームは、投与 24 日の乳汁試料から調整された。
- ・対照群は全て定量限界未満であった。
 - ・1.3 及び 3.9 mg/kg 飼料投与群については分析されなかった。

・臓器及び組織（筋肉、脂肪、肝臓、腎臓）

試料	投与群	残留値(µg/g)							
		チオベンカルブ		代謝物 M-7 (M-8 を含む。)		代謝物 M-14		代謝物 M-15	
		最高値	平均値 ^a	最高値	平均値 ^a	最高値	平均値 ^a	最高値	平均値 ^a
筋肉	1.3 mg/kg 飼料	/	/	/	/	/	/	/	/
	3.9 mg/kg 飼料	/	/	/	/	/	/	/	/
	13.0 mg/kg 飼料	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
脂肪	1.3 mg/kg 飼料	/	/	/	/	/	/	/	/
	3.9 mg/kg 飼料	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
	13.0 mg/kg 飼料	<0.01	<0.01	0.012	0.011	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
肝臓	1.3 mg/kg 飼料	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
	3.9 mg/kg 飼料	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
	13.0 mg/kg 飼料	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	0.01	0.01
腎臓	1.3 mg/kg 飼料	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
	3.9 mg/kg 飼料	<0.01	<0.01	0.015	0.012	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01
	13.0 mg/kg 飼料	<0.01	<0.01	0.076	0.050	<0.02	<0.02	<0.01	<0.01

/ : 分析されず

a : 3 連の平均値。定量限界未満の値が混在する場合には、定量限界相当の残留があったものとして、平均値を算出した。

②ニワトリ

・卵

投与群	投与開始後日数	残留値(μg/g)					
		チオベンカルブ		代謝物 M-7 (抱合体を含む。)		代謝物 M-15	
		最高値	平均値 ^a	最高値	平均値 ^a	最高値	平均値 ^a
0.2 mg/kg 飼料	投与 1 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	3 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	7 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	14 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	28 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	休薬 1 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	3 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	7 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1.0 mg/kg 飼料	投与 1 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	3 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	7 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04	0.04
	14 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05	0.05
	28 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.04	0.04
	休薬 1 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05	0.05
	3 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	7 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
5.0 mg/kg 飼料	投与 1 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	3 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.10	0.10
	7 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.11	0.11
	14 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.14	0.14
	28 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.12	0.12
	休薬 1 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.13	0.13
	3 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.08	0.08
	7 日	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

・ 試料は投与群及び採取日ごとにプールされ、分析された。

a : 2 連の平均値

・ 臓器及び組織 (筋肉、脂肪、肝臓、砂嚢、心臓)

試料	投与群	投与開始後日数	残留値(μg/g)		
			チオベンカルブ	代謝物 M-7 (抱合体を含む。)	代謝物 M-15
筋肉	0.2 mg/kg 飼料	投与 7 日	0.00	0.00	0.00
		28 日	0.00	0.00	0.00
		休薬 7 日	0.00	0.00	0.00
	1.0 mg/kg 飼料	投与 7 日	0.00	0.00	0.00
		28 日	0.00	0.00	0.00
		休薬 7 日	0.00	0.00	0.00
	5.0 mg/kg 飼料	投与 7 日	0.00	0.00	0.07
		28 日	0.00	0.00	0.05
		休薬 7 日	0.00	0.00	0.00

試料	投与群	投与開始後日数	残留値(μg/g)		
			チオベンカルブ	代謝物 M-7 (抱合体を含む。)	代謝物 M-15
脂肪	0.2 mg/kg 飼料	投与 7 日	0.00	0.00	0.00
		28 日	0.00	0.00	0.00
		休薬 7 日	0.00	0.00	0.00
	1.0 mg/kg 飼料	投与 7 日	0.00	0.00	0.00
		28 日	0.00	0.00	0.00
		休薬 7 日	0.00	0.00	0.00
	5.0 mg/kg 飼料	投与 7 日	0.00	0.00	0.17
		28 日	0.00	0.00	0.10
		休薬 7 日	0.00	0.00	0.00
肝臓	0.2 mg/kg 飼料	投与 7 日	0.00	0.00	0.00
		28 日	0.00	0.00	0.00
		休薬 7 日	0.00	0.00	0.00
	1.0 mg/kg 飼料	投与 7 日	0.00	0.00	0.08
		28 日	0.00	0.00	0.09
		休薬 7 日	0.00	0.00	0.00
	5.0 mg/kg 飼料	投与 7 日	0.00	0.00	0.30
		28 日	0.00	0.00	0.13
		休薬 7 日	0.00	0.00	0.00
砂嚢	0.2 mg/kg 飼料	投与 7 日	0.00	0.00	0.00
		28 日	0.00	0.00	0.00
		休薬 7 日	0.00	0.00	0.00
	1.0 mg/kg 飼料	投与 7 日	0.00	0.00	0.03
		28 日	0.00	0.00	0.00
		休薬 7 日	0.00	0.00	0.00
	5.0 mg/kg 飼料	投与 7 日	0.00	0.00	0.10
		28 日	0.00	0.00	0.08
		休薬 7 日	0.00	0.00	0.00
心臓	0.2 mg/kg 飼料	投与 7 日	0.00	0.00	0.00
		28 日	0.00	0.00	0.00
		休薬 7 日	0.00	0.00	0.00
	1.0 mg/kg 飼料	投与 7 日	0.00	0.00	0.05
		28 日	0.00	0.00	0.05
		休薬 7 日	0.00	0.00	0.00
	5.0 mg/kg 飼料	投与 7 日	0.00	0.00	0.14
		28 日	0.00	0.00	0.10
		休薬 7 日	0.00	0.00	0.00

注) 試料は投与群及び採取日ごとに全てプールされ、分析された。

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付け平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 農薬抄録チオベンカルブ（除草剤）（平成 19 年 6 月 28 日改訂）：クミアイ化学工業株式会社、一部公表
- 3 US EPA①：Reregistration Eligibility Decision THIOBENCARB(1997)
- 4 食品健康影響評価について（平成 19 年 8 月 6 日付け厚生労働省発食安第 0806002 号）
- 5 チオベンカルブの魚介類における最大推定残留値に係る資料
- 6 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 19 年 12 月 13 日付け府食第 1221 号）
- 7 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 20 年 11 月 27 日付け平成 20 年厚生労働省告示第 529 号）
- 8 農薬抄録チオベンカルブ（除草剤）（平成 21 年 3 月 31 日改訂）：クミアイ化学工業株式会社、一部公表
- 9 チオベンカルブの混餌投与による CD 系ラットを用いた 13 週間毒性試験（GLP 対応）：Huntingdon Life Science Ltd. 2008 年、未公表
- 10 食品健康影響評価について（平成 21 年 10 月 27 日付け厚生労働省発食安 1027 第 3 号）
- 11 チオベンカルブの魚介類における最大推定残留値に係る追加資料
- 12 国民栄養の現状－平成 10 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2000 年
- 13 国民栄養の現状－平成 11 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2001 年
- 14 国民栄養の現状－平成 12 年国民栄養調査結果－：健康・栄養情報研究会編、2002 年
- 15 食品健康影響評価の結果の通知について（平成 22 年 8 月 5 日付け府食第 612 号）
- 16 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 23 年 7 月 19 日付け平成 23 年厚生労働省告示第 89 号）
- 17 再評価を受けるべき農薬の範囲を指定した件（令和元年 9 月 9 日付け農林水産省告示第 804 号）
- 18 食品健康影響評価について（令和 4 年 9 月 28 日付け 4 消安第 3354 号）
- 19 農薬ドシエ チオベンカルブ（除草剤）（2021 年）：クミアイ化学工業株式会社、一部公表
- 20 Thiobencarb: Laboratory Route of Degradation in Soil under Rice Paddy Conditions（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（英国）、2003 年、未公表
- 21 Thiobencarb: Laboratory Rate of Degradation in Various Soils and Conditions（GLP 対応）：Huntingdon Life Sciences Ltd.（英国）、2003 年、未公表

- 22 The Soil Metabolism of [Ring-U-¹⁴C] Benthocarb : Chevron Chemical Company (米国) 、1975年、未公表
- 23 Aerobic Metabolism of [Phenyl-¹⁴C]Thiobencarb in Soil (GLP 対応) : Plant Research Technologies, Inc. (米国) 、1994年、未公表
- 24 Thiobencarb: Laboratory Rate of Degradation in Various Soils and Conditions (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国) 、2003年、未公表
- 25 Thiobencarb Route and Rate of Degradation in Soil under Anaerobic Conditions (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国) 、2003年、未公表
- 26 ベンチオカーブの土壌吸脱着試験 (GLP 対応) : クミアイ化学工業株式会社、2000年、未公表
- 27 4-Chlorobenzoic Acid - Determination of the Adsorption and Desorption Properties (GLP 対応) : Springborn Laboratories, Inc. (米国) 、1994年、未公表
- 28 ベンチオカーブ (PAI) の物理化学性の測定 pH の関数としての加水分解 (GLP 対応) : 株式会社ケイ・アイ研究所、2000年、未公表
- 29 Hydrolysis of [Phenyl-U-¹⁴C]-Thiobencarb in Water (GLP 対応) : Chevron Chemical Company (米国) 、1990年、未公表
- 30 ベンチオカーブの水中光分解運命試験 (GLP 対応) : クミアイ化学工業株式会社、2006年、未公表
- 31 Photodegradation of [Phenyl-U-¹⁴C]-Thiobencarb in Water (GLP 対応) : Chevron Chemical Company (米国) 、1988年、未公表
- 32 パワーウルフ 1 キロ粒剤 51 土壌残留試験 (水田ほ場) : 株式会社化学分析コンサルタント、2020年、未公表
- 33 土壌残留分析結果報告書 (畑地ほ場) : 株式会社エコプロ・リサーチ、2008年、未公表
- 34 土壌残留分析結果報告書 (畑地ほ場) : クミアイ化学工業株式会社、1978年、未公表
- 35 Plant Metabolism Study of [Phenyl-U-¹⁴C]-Thiobencarb in Rice (GLP 対応) : Pan-Agricultural Laboratories (米国) 1992年、未公表
- 36 Thiobencarb: Characterisation of the residue in rice grain (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国) 、2011年、未公表
- 37 Thiobencarb: Soya Bean Metabolism (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国) 、2006年、未公表
- 38 Thiobencarb: Carrot Metabolism (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国) 、2006年、未公表
- 39 ベンチオカーブの直播水稲への作物残留試験 (GLP 対応) : 公益財団法人 日

- 本植物調節剤研究協会、2019年、未公表
- 40 ベンチオカーブの直播水稲への作物残留試験（GLP 対応）：公益財団法人 日本植物調節剤研究協会、2020年、未公表
 - 41 ベンチオカーブの直播水稲への作物残留試験（GLP 対応）：公益財団法人 日本植物調節剤研究協会、2021年、未公表
 - 42 作物残留分析結果報告（ホールクロップサイレージ用水稲）：財団法人 日本食品分析センター、2004年、未公表
 - 43 作物残留分析結果報告（ホールクロップサイレージ用水稲）：株式会社 化学分析コンサルタント、2004年、未公表
 - 44 作物残留分析結果報告（小麦）：財団法人 残留農薬研究所、2009年、未公表
 - 45 農薬残留分析結果報告（小麦）：株式会社 エコプロ・リサーチ、2008年、未公表
 - 46 作物残留分析結果報告（大麦）：財団法人 残留農薬研究所、2009年、未公表
 - 47 農薬残留分析結果報告（大麦）：株式会社 エコプロ・リサーチ、2009年、未公表
 - 48 作物残留分析結果報告（ホールクロップサイレージ用大麦）：株式会社 化学分析コンサルタント、2016年、未公表
 - 49 ベンチオカーブの未成熟とうもろこしへの作物残留試験（GLP 対応）：公益財団法人 日本植物調節剤研究協会、2020年、未公表
 - 50 ベンチオカーブの飼料用とうもろこしへの作物残留試験（GLP 対応）：公益財団法人 日本植物調節剤研究協会、2020年、未公表
 - 51 プロメトリン・ベンチオカーブ乳剤 はとむぎ作物残留試験報告書：一般財団法人 日本食品分析センター 多摩研究所、2020年、未公表
 - 52 作物残留分析結果報告（だいず）：財団法人 残留農薬研究所、2009年、未公表
 - 53 農薬残留分析結果報告（だいず）：株式会社 エコプロ・リサーチ、2009年、未公表
 - 54 作物残留分析結果報告（だいず）：財団法人 残留農薬研究所、2008年、未公表
 - 55 作物残留分析結果報告（だいず）：クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、2008年、未公表
 - 56 プロメトリン・ベンチオカーブ乳剤 いんげんまめ作物残留試験報告書：一般財団法人 日本食品分析センター 多摩研究所、2020年、未公表
 - 57 作物残留分析結果報告（らっかせい）：財団法人 残留農薬研究所、2003年、未公表
 - 58 作物残留分析結果報告（らっかせい）：株式会社 化学分析コンサルタント、2003年、未公表
 - 59 作物残留分析結果報告（ばれいしょ）：財団法人 残留農薬研究所、2008年、未公表
 - 60 農薬残留分析結果報告（ばれいしょ）：株式会社 エコプロ・リサーチ、2008年、未公表
 - 61 作物残留分析結果報告（さといも）：財団法人 残留農薬研究所、2003年、未公表

公表

- 62 作物残留分析結果報告（さといも）：株式会社 化学分析コンサルタント、2003年、未公表
- 63 ベンチオカーブの結球レタスへの作物残留試験（GLP 対応）：公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2021年、未公表
- 64 作物残留分析結果報告（リーフレタス）：財団法人 残留農薬研究所、2005年、未公表
- 65 作物残留分析結果報告（リーフレタス）：クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、2005年、未公表
- 66 ベンチオカーブのたまねぎへの作物残留試験（GLP 対応）：公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2021年、未公表
- 67 ベンチオカーブのねぎへの作物残留試験（GLP 対応）：公益財団法人日本植物調節剤研究協会、2021年、未公表
- 68 作物残留分析結果報告（にんじん）：財団法人 残留農薬研究所、2008年、未公表
- 69 農薬残留分析結果報告（にんじん）：株式会社 エコプロ・リサーチ、2008年、未公表
- 70 作物残留分析結果報告（にんじん）：財団法人 残留農薬研究所、2008年、未公表
- 71 農薬残留分析結果報告（にんじん）：株式会社 エコプロ・リサーチ、2008年、未公表
- 72 作物残留分析結果報告（えだまめ）：財団法人 残留農薬研究所、2009年、未公表
- 73 農薬残留分析結果報告（えだまめ）：株式会社 エコプロ・リサーチ、2009年、未公表
- 74 作物残留分析結果報告（えだまめ）：財団法人 残留農薬研究所、2008年、未公表
- 75 作物残留分析結果報告（えだまめ）：クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、2008年、未公表
- 76 Metabolism of ^{14}C -Ring-Labeled Benthio carb in a Lactating Goat : Chevron Chemical Company (米国)、1990年、未公表
- 77 The Metabolism of [Ring- ^{14}C]Thiobencarb in Laying Hens (GLP 対応) : PTRL East, Inc. (米国)、1992年、未公表
- 78 Meat and Milk Magnitude of the Residue Study in Lactating Dairy Cows with Thiobencarb (GLP 対応) : Bio-Life Associates, Ltd, Valent U.S.A. Corporation (米国)、1993年、未公表
- 79 Thiobencarb Meat and Egg Poultry Feeding Study : Chevron Chemical Company (米国)、1990年、未公表
- 80 Thiobencarb: A metabolic Fate Study with the Bluegill (GLP 対応) : Wildlife International Ltd. (米国)、1992年、未公表

- 81 ベンチオカーブ及び BCS のシジミでの濃縮度試験及び排泄性試験：財団法人化学品検査協会、1986年、未公表
- 82 Rat Metabolism Study of [Phenyl-U-¹⁴C]-Thiobencarb (GLP 対応)：PTRL East, Inc、PTRL East, Inc (米国)、1992年、未公表
- 83 Thiobencarb: Pharmacokinetics in the Rat (GLP 対応)：Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003年、未公表
- 84 マウスにおける Benthicarb (4-Chlorobenzyl N,N-diethylthiolcarbamate) の代謝：名古屋大学、クミアイ化学工業株式会社、1972年、未公表
- 85 4-Chlorobenzyl Methyl Sulfoxide および Sulfone マウス中の Benthicarb の代謝物：名古屋大学、クミアイ化学工業株式会社、1974年、未公表
- 86 ¹⁴C-環標識ベンチオカーブのマウス及びラットにおける比較代謝研究：Chevron Chemical Company (米国)、1977年、未公表
- 87 ベンチオカーブ (サターン®) の急性毒性試験：北海道立衛生研究所、1973年、未公表
- 88 ベンチオカーブのラットを用いた経口及び経皮投与による急性毒性試験 (GLP 対応)：株式会社ボゾリサーチセンター、1985年、未公表
- 89 ベンチオカーブの一般薬理試験：薬効開発研究会青梅研究所、1985年、未公表
- 90 ベンチオカーブのラットによる6ヶ月亜急性毒性試験：東京歯科大学衛生学教室、1972年、未公表
- 91 ベンチオカーブのマウスによる3ヶ月亜急性毒性試験：東京歯科大学衛生学教室、1972年、未公表
- 92 Four-week Pilot Oral Toxicity Study in Dogs (GLP 対応)：International Research and Development Corporation (米国)、1984年、未公表
- 93 One Year Subchronic Oral Toxicity Study with Thiobencarb Technical in Dogs (GLP 対応)：International Research and Development Corporation (米国)、1985年、未公表
- 94 Technical Bolero®：Combined Oncogenicity and Toxicity Study in Dietary Administration to the Rat, Amended Final Report (GLP 対応)：Life Science Research Limited (英国)、1984年、未公表
- 95 Technical Bolero®：Potential Oncogenicity in Dietary Administration to Mice (GLP 対応)：Life Science Research Limited (英国)、1982年、未公表
- 96 An Acute Neurotoxicity Study of BOLERO® Technical in Rats (GLP 対応)：WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、1993年、未公表
- 97 BOLERO: Examination for Potential to Cause Delayed Neurotoxicity in Hens：Life Science Research (英国)、1978年、未公表

- 98 A Subchronic (13-Week) Neurotoxicity Study of BOLERO® Technical in Rats (GLP 対応) : WIL Research Laboratories, Inc. (米国)、1993年、未公表
- 99 Reproduction study by oral forced administration of thiobencarb in rats (GLP 対応) : Preclinical Research Laboratories. Central Institute for Experimental Animals、1987年、未公表
- 100 A Discussion of Issues Related to Systemic NOEL and Reproductive NOEL and a Report and Discussion of Liver and Kidney Tissues for Reproductive Study by Oral Forced Administration of Thiobencarb in Rats : Chevron Environmental Health Center (米国)、1988年、未公表
- 101 Thiobencarb : A Supplemental Reproduction Study in the Sprague Dawley Rat by Oral Gavage Administration (GLP 対応) : Labcorp Early Development Laboratories Ltd. (英国)、2021年、未公表
- 102 Teratology Study in rats with Bolero® technical (GLP 対応) : Science Applications, Inc. (米国)、1982年、未公表
- 103 ベンチオカーブのウサギにおける催奇形性試験 (GLP 対応) : 財団法人動物繁殖研究所 安全性試験研究センター、1985年、未公表
- 104 *S*-(4-クロルベンジル)-*N,N*-ジエチルチオールカーバメートの細菌における突然変異誘起性試験報告 : 残留農薬研究所 毒性部、1974年、未公表
- 105 ベンチオカーブおよびその工業用原体中の不純物2種の細菌を用いた変異原性試験報告 : 残留農薬研究所 毒性部、1978年、未公表
- 106 ベンチオカーブおよび脱エチルベンチオカーブの微生物を用いた遺伝子突然変異性試験 : クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1975年、未公表
- 107 Thiobencarb Technical Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2011年、未公表
- 108 ベンチオカーブ原体の培養細胞を用いた染色体異常試験 (GLP 対応) : 財団法人 食品農医薬品安全性評価センター、1985年、未公表
- 109 *In vitro* Assessment of the Clastogenic Activity of Benthiocarb in Cultured Human Peripheral Lymphocytes (GLP 対応) : Life Science Research Limited (英国)、1985年、未公表
- 110 Thiobencarb Mammalian Cell Mutation Assay (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2003年、未公表
- 111 ベンチオカーブ原体のマウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1985年、未公表
- 112 BOLERO® (Thiobencarb): Dominant Lethal Study in Mice after Acute and Subacute Oral Administration : Life Science Research Limited (英国)、1978年、未公表

- 113 Thiobencarb *in vivo* DNA Repair (UDS) Test Using Rat Hepatocytes, Amended Final Report (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2004 年、未公表
- 114 Thiobencarb *in vivo* DNA Repair (UDS) Test Using Rat Hepatocytes, Amended Final Report (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2004 年、未公表
- 115 Thiobencarb Technical: Acute Dermal Toxicity Study in Rats (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2000 年、未公表
- 116 The Acute Inhalation Toxicity of Bolero technical Vapor : Chevron Chemical Company, Environmental Health & Toxicology (米国)、1976 年、未公表
- 117 Thiobencarb Technical: an Acute (4-hour) Inhalation Toxicity Study in the Rat via Nose-Only Exposure (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1999 年、未公表
- 118 Thiobencarb Technical: Acute Dermal Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1999 年、未公表
- 119 Thiobencarb Technical: Acute Eye Irritation Study in Rabbits (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1999 年、未公表
- 120 Thiobencarb Technical : Skin Sensitization Study in Guinea Pigs (Buehler Method) (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、1999 年、未公表
- 121 BOLERO® : Palatability Study by Paired Feeding in the Rat : Life Science Research Limited (英国)、1980 年、未公表
- 122 Thiobencarb: Single Dose Study to Assess the Potential for Glutathione Depletion in Livers of Male CD Rats (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2009 年、未公表
- 123 Thiobencarb: Single Dose Study to Assess the Potential for Glutathione Depletion in Livers of Male CD-1 Mice (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2009 年、未公表
- 124 ベンチオカーブの公表文献に関する報告書及び公表文献の写し : クミアイ化学工業株式会社、2022 年、公表
- 125 Metabolism of [³H]-4-Chlorobenzyl methyl Sulfone in a Rat : Chevron Chemical Company (米国)、1977 年、未公表
- 126 ベンチオカーブ代謝物のラットを用いた経口投与による急性毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所、1985 年、未公表
- 127 ベンチオカーブ代謝物 p-Chlorobenzoic acid のラットを用いた急性経口毒性試験 : クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1972 年、未公表

- 128ベンチオカーブ原体中不純物のラットを用いた経口投与による急性毒性試験 (GLP 対応) : 株式会社ボゾリサーチセンター 御殿場研究所、1985年、未公表
- 129原体混在物 I-8 のラットを用いた急性経口毒性試験 : 食品農医薬品安全性評価センター、1981年、未公表
- 130 Acute Oral Toxicity to the Rat (Acute Toxic Class Method) Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2007年、未公表
- 131ベンチオカーブおよび脱エチルベンチオカーブの微生物を用いた DNA 組換え修復性試験 : クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1975年、未公表
- 132ベンチオカーブ代謝物 (6化合物) の微生物を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1985年、未公表
- 133 CPMSA Bacterial Reverse Mutation Test (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2007年、未公表
- 134 S-4-chlorobenzyl-N-ethyl-N-vinyl thiocarbamate の微生物を用いた遺伝子突然変異試験 : クミアイ化学工業株式会社 生物科学研究所、1983年、未公表
- 135 4-クロロベンジルジエチルアミンの微生物を用いた復帰突然変異試験 (GLP 対応) : 財団法人食品農医薬品安全性評価センター、1985年、未公表
- 136原体混在物 I-8 の細菌を用いた変異原性試験報告 : 残留農薬研究所 毒性部、1979年、未公表
- 137 Thiobencarb I-11 Bacterial Reverse Mutation Test : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2007年、未公表
- 138 US EPA② : Thiobencarb - Registration Review Draft Human Health Risk Assessment、2018年
- 139 APVMA : Acceptable daily intakes (ADI) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals、2022年
- 140 チオベンカルブ回答書 : クミアイ化学工業株式会社、2023年、未公表
- 141 A Two-Generation Reproduction Study in Rats with BOLERO® Technical : Bio/dynamics Inc. (米国)、1984年、未公表
- 142ベンチオカーブの公表文献に関する報告書及び公表文献の写し : クミアイ化学工業株式会社、2023年、公表