

農薬評価書

TCMTB

2010年9月

食品安全委員会

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専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	5
I. 評価対象農薬の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
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	7
2. 植物体内運命試験	8
3. 土壌中運命試験	8
(1) 土壌中運命試験	8
(2) 土壌吸着試験	9
4. 水中運命試験	9
(1) 加水分解試験	9
(2) 水中光分解試験	9
5. 土壌残留試験	9
6. 作物残留試験	9
7. 一般薬理試験	9
8. 急性毒性試験	9
9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験	10
10. 亜急性毒性試験	10
(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	10
(2) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)	10
11. 慢性毒性試験及び発がん性試験	11
(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)	11
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)	11

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

<審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 残留農薬基準告示 (参照 1)
- 2008年 3月 25日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請 (厚生労働省発食安第 0325002 号)、関係書類の接受 (参照 2~10)
- 2008年 3月 27日 第 231 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2009年 11月 6日 第 35 回農薬専門調査会総合評価第二部会
- 2010年 1月 20日 第 59 回農薬専門調査会幹事会
- 2010年 2月 25日 第 321 回食品安全委員会 (報告)
- 2010年 2月 25日 より 3月 26日 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 9月 13日 農薬専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2010年 9月 16日 第 348 回食品安全委員会 (報告)
(同日付け厚生労働大臣へ通知)

<食品安全委員会委員名簿>

(2009年 6月 30日 まで)

見上 彪 (委員長)
小泉直子 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄**
本間清一

(2009年 7月 1日 から)

小泉直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村一正
畑江敬子
廣瀬雅雄
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

<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)
林 真 (座長代理)
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
江馬 眞
大澤貫寿
太田敏博

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
出川雅邦
長尾哲二

布柴達男
根岸友恵
平塚 明
藤本成明
細川正清
松本清司
柳井徳磨
山崎浩史
山手丈至
與語靖洋

大谷 浩
小澤正吾
小林裕子

中澤憲一
納屋聖人
西川秋佳

吉田 緑
若栗 忍

(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
代田真理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
中澤憲一*
永田 清
納屋聖人
西川秋佳
布柴達男
根岸友恵
根本信雄

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

(2010年4月1日から)

納屋聖人 (座長)
林 真 (座長代理)
相磯成敏
赤池昭紀
石井康雄
泉 啓介
上路雅子
臼井健二
太田敏博
小澤正吾
川合是彰
川口博明
小林裕子
三枝順三
佐々木有

代田真理子
高木篤也
玉井郁巳
田村廣人
津田修治
津田洋幸
長尾哲二
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
平塚 明

福井義浩
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

要 約

チアゾール系殺菌剤である「TCMTB」(CAS No. 21564-17-0)は、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国における評価について、非げっ歯類の亜急性毒性試験が実施されていない等の試験の不足の指摘もあったが、慢性毒性試験の成績があり、また、米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認されたことから、食品安全委員会は、本剤の評価は可能であると判断した。

評価に用いた試験成績は、動物体内運命(ラット)、植物体内運命(メロン及びトマト)、亜急性毒性(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)、遺伝毒性試験等の成績である。

試験結果から、TCMTB投与による影響は、主に体重(増加抑制)及び胃腸管(炎症等)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。発がん性試験において、ラットの雄で精巣間細胞腫、雌で甲状腺C細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

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2 mg/kg 体重/日であった。これを根拠に安全係数100で除した場合、一日摂取許容量(ADI)として0.02 mg/kg 体重/日が算出される。一方、イヌを用いた1年間慢性毒性試験においては、雌雄ともに無毒性量が得られておらず、最小毒性量は雄で3.8 mg/kg 体重/日、雌で4.0 mg/kg 体重/日であった。この試験を根拠に、追加の安全係数3を考慮すると、ADIは0.012 mg/kg 体重/日となり、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験を根拠とした0.02 mg/kg 体重/日より低くなる。

したがって、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の最小毒性量である3.8 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数300で除した0.012 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

I. 評価対象農薬の概要

1. 用途

殺菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：TCMTB

英名：TCMTB

3. 化学名

IUPAC

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

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

CAS (No. 21564-17-0)

和名：(2-ベンゾチアゾリルチオ)メチルチオシアナート

英名：(2-benzothiazolythio)methyl thiocyanate

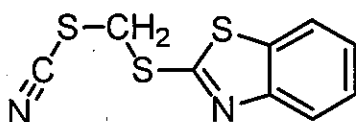
4. 分子式

$C_9H_6N_2S_3$

5. 分子量

238

6. 構造式



7. 開発の経緯

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

II. 安全性に係る試験の概要

米国資料 (2006 年) を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理した。(参照 2、3)
米国資料を参照した各種毒性試験[Ⅱ. 8~13]は、米国テストガイドラインに基づき実施されたことが確認された。代謝物/分解物略称及び検査値等略称は別紙 1 及び 2 に示されている。

1. 動物体内運命試験

(1) ラット①

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

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

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

(2) ラット②

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

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

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

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

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

2. 植物体内運命試験

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

メロン果実では、親化合物は認められず、主要代謝物として M1 が 31.9%TRR 認められた。他に、M2 が 8.4%TRR、M3 が 1.3%TRR、M4 が 0.7%TRR 認められた。トマト果実においても親化合物は認められず、代謝物として M1 が 61.7%TRR、M2 が 8.5%TRR 認められた。(参照 3)

本試験において、主要代謝物 M1 が多く認められたが、米国は、以下の理由から、M1 は親化合物より毒性が低く、親化合物による慢性毒性の明らかな要因になるとは考えられないため、暴露評価対象物質から除外できると結論している。

1. TCMTB の毒性の作用機序は明らかでないが、TCMTB のチオシアノメチルチオ部分は毒性の高い物質に代謝されると考えられ、毒性の主要因となりうる。この部分が、M1 には存在せず、また、M1 は非常に極性が高い。
2. M1 はスルホン酸であるため、ほんのわずかに代謝されるか、若しくは全く代謝されずに排泄される。(例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸及びナフチルアミンスルホン酸は、実験動物の体内で代謝されずに排泄される。)
- 3.メルカプト基 (-SH) を持つ化合物では、メルカプト基が酸化されてスルホン酸になると、毒性が著しく軽減されることが知られている。例えば、フェニルメルカプタン (ベンゼンチオール) は、相当な神経毒性、肝毒性及び他の影響をもたらす化合物であり、ラットにおける急性経口の LD₅₀ は 46 mg/kg 体重である。対照的に、酸化型であるベンゼンスルホン酸のラットにおける急性経口の LD₅₀ は、890 mg/kg 体重と報告されている。
4. M1 は、M4 の酸化型 (スルホン酸) であるため、ベンゼンチオールとベンゼンスルホン酸の関係性から類推すると、一般毒性は M4 と同等又は低いことが予想される。M4 の慢性参照用量 (cRfD) は 0.6 mg/kg 体重/日と設定されており ([15. (11)] 参照)、M1 の慢性毒性は、cRfD が 0.01 mg/kg 体重/日の親化合物よりかなり低いと考えられた。
5. また、M4 及び他の代謝物は、植物において暴露評価の対象として考慮すべきレベルでの残留は認められていない。したがって、農作物における暴露評価対象物質は TCMTB (親化合物のみ) でよい。(参照 3)

3. 土壌中運命試験

(1) 土壌中運命試験

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

好氣的条件下において、湖水底質における推定半減期は 6.9 日と算出されたが、

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

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

(2) 土壌吸着試験

5 種類の海外土壌 (埴壤土、砂土、砂壤土、埴土及びシルト質壤土) を用いた土壌吸着試験が実施され、吸着係数 K_d は 0.99~62.7 であった。(参照 3)

4. 水中運命試験

(1) 加水分解試験

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

(2) 水中光分解試験

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

5. 土壌残留試験

土壌残留試験については、参照した資料に記載がなかった。

6. 作物残留試験

国内における作物残留試験成績は提出されていない。

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

TCMTB 原体 (純度: 80%) を用いた急性毒性試験が実施された (動物種、系統及び匹数不明)。急性経口 LD_{50} は 750 mg/kg 体重、急性経皮 LD_{50} は 2,000 mg/kg 体重超、急性吸入 LC_{50} は 0.07 mg/L であった。(参照 2)

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

TCMTB 原体（純度：80%）を用いた皮膚刺激性試験（動物種及び系統不明）が実施された結果、重度の紅斑及び浮腫が認められた。（参照 2）

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

<参考データ> 製剤を用いた眼刺激性試験及び皮膚感作性試験

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

モルモット（系統不明）における TCMTB 製剤（有効成分含有率：80%）を用いた皮膚感作性試験の結果、皮膚感作性が認められた。（参照 2）

10. 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 30 匹）を用いた混餌 [原体（純度：80%）：0、333、500 及び 750 ppm] 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

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

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

(2) 21 日間亜急性経皮毒性試験（ラット）

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

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

250 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で Hb 及び Ht 減少、Seg 増加並びに BUN、Glu 及び Glob 増加、雌で AST 増加が認められたが、肝臓及び腎臓には、これらの血液生化学的指標の変動と対応する検体投与の影響はみられなかった。100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制が認められた。

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重増加抑制等、250 mg/kg 体重/日投与群の雌で BUN 増加等が認められたので、一般毒性に対する無毒性量は雄で 25 mg/kg 体重/日 (20.6 mg ai/kg 体重/日)、雌で 100 mg/kg 体重/日 (82.3 mg

ai/kg 体重/日) であり、25 mg/kg 体重/日以上投与群で皮膚刺激性が認められたので、投与局所に対する無毒性量は雌雄とも 25 mg/kg 体重/日未満 (20.6 mg ai/kg 体重/日未満) であると考えられた。(参照 2、3)

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

各投与群で認められた毒性所見は表 1 に示されている。また、雌雄とも用量に伴う胸腺退縮の程度の拡大傾向が認められた。

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

表 1 1年間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

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

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

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

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

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

本試験において、8 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で精巣間細胞腫増加、20 mg/kg 体重/日投与群の雌で甲状腺 C 細胞腺腫増加が認められたので、無毒性量は雄で 2 mg/kg 体重/日、雌で 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

表 2 検体投与に関連した腫瘍の発生頻度

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

* : p<0.05 ** : p<0.01

(3) 2年間発がん性試験 (マウス)

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

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

検体投与に関連した腫瘍性病変は認められなかった。

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

1.2. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験 (ラット)

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

親動物では、毒性所見はみられなかった。

400 ppm 投与群の F_{2b} 児動物において、哺育 21 日に軽度ではあるが統計学的に有意な体重増加抑制が認められた。しかし、哺育 7 又は 14 日の体重並びに F₁ 及び F_{2a} 児動物の体重には影響がみられなかったため、F_{2b} 児動物のみで一過性に認められた体重増加抑制の毒性学的意義はないと考えられた。

本試験において、親動物及び児動物で毒性所見は認められなかったため、無毒性量は親動物及び児動物で本試験の最高用量 400 ppm (雄 : 38.4 mg/kg 体重/日、雌 : 45.5 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

(2) 発生毒性試験 (ラット)

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

母動物では、76.5 mg/kg 体重/日以上投与群で腹部脱毛、被毛粗剛、呼吸困難又

は喘鳴、口腔内分泌物 (oral discharge)、鼻汁、下痢又は無糞、尿の着色、立毛及び円背歩行が認められた。

胎児では、126 mg/kg 体重/日投与群で癒合又は波状肋骨、痕跡状肋骨 (頸肋、肋骨及び腰肋) を有する胎児及び腹の頻度増加、胸骨分節及び下肢帯の異常の発生頻度増加が認められた。

本試験において、76.5 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で呼吸困難等、126 mg/kg 体重/日投与群の胎児で波状肋骨の増加等が認められたので、無毒性量は母動物で 25.1 mg/kg 体重/日 (21 mg ai/kg 体重/日)、胎児で 76.5 mg/kg 体重/日 (64 mg ai/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2、4)

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

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

母動物では、40 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。40 mg/kg 体重/日投与群の 1 例及び 20 mg/kg 体重/日投与群の 2 例が死亡した。40 mg/kg 体重/日投与群の 1 例では、胃粘膜の強度のびらん及び十二指腸粘膜の発赤がみられたため、米国では検体投与に関連した死亡と考えられている。対照群の 1 例、20 mg/kg 体重/日以上投与群の各 2 例 (計 5 例) で流産が認められたが、用量相関性がないため、これらはウサギで頻発する自然発生的なものと考えられた。

胎児では、検体投与に関連した毒性所見はみられなかった。

本試験において、母動物では 40 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制等が認められ、胎児で毒性所見は認められなかったため、無毒性量は母動物で 20 mg/kg 体重/日 (16 mg ai/kg 体重/日)、胎児で本試験の最高用量 40 mg/kg 体重/日 (32 mg ai/kg 体重/日) であると考えられた。催奇形性は認められなかった。(参照 2)

1.3. 遺伝毒性試験

TCMTB (原体) の細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び SCE 試験、ラット初代培養肝細胞を用いた UDS 試験並びにマウスを用いた *in vivo* 小核試験が実施された。

結果は表 3 に示されているとおり、すべて陰性であった。TCMTB に遺伝毒性はないものと考えられた。(参照 2、4)

表3 遺伝毒性試験概要（原体）

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

注) +/-S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

1.4. その他の試験

(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット、用量設定試験）＜参考データ＞

SD ラット（一群雌雄各 10 匹）を用いた混餌 [原体（有効成分含有率：81.6%）：0、10、30、70 及び 100 mg/kg 体重/日（0、8.2、24.5、57 及び 81.6 mg ai/kg 体重/日）] 投与による 90 日間亜急性毒性試験（用量設定試験）が実施された。

70 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で体重増加抑制（対照群の 78~84%）、摂餌量減少（対照群の 87~95%）及び食餌効率減少（対照群の 89~94%）、30 mg/kg 体重/日以上投与群で前胃の扁平上皮過形成の発生増加が認められた。

本試験において、30 mg/kg 体重/日以上投与群で前胃の扁平上皮過形成増加が認められたので、無毒性量は 10 mg/kg 体重/日（雄：8.3 mg ai/kg 体重/日、雌：8.4 mg ai/kg 体重/日）であると考えられた。なお、本試験は、90 日間の試験ではあるが、混餌試料の安定性、飼料中被験物質の濃度及び均一性が測定されていないことから、参考データとした。（参照 2）

(2) ヒトにおける暴露試験

TCMTB に暴露された製材作業員において、製材作業終了後に回収された尿から TCMTB は検出されなかった。M4 は、数人で 0.12~0.15 µM 検出されたものの、多くは検出限界未満 (<0.12 µM) であった。

作業終了直後に尿が回収された場合には、尿中の M4 測定は TCMTB 暴露の指標になりうると考えられた。（参照 2）

1.5. 代謝物 M4 を用いた毒性試験

(1) 急性毒性試験

M4 の急性毒性（経口及び経皮）は低く、LD₅₀ は 2,000 mg/kg 体重超であった。（参照 2）

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

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

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

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (0、188、375、750 及び 1,500 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

1,500 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制及び肝重量増加が認められた。(参照 2、5)

(4) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

B6C3F₁ マウス (一群雌雄各 10 匹) を用いた強制経口 (0、94、188、375、750 及び 1,500 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

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

(5) 90 日間亜急性経皮毒性試験

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

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

(6) 発がん性試験 (ラット)

Fischer ラット (一群雌雄各 50 匹) を用いた強制経口 (雄：0、375 及び 750 mg/kg 体重/日、雌：0、188 及び 375 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

雌で用量相関性のある下垂体腺腫及び腺癌並びに副腎褐色細胞腫の発生頻度増加が認められた。雄では、375 mg/kg 体重/日投与群でのみ副腎褐色細胞腫及び悪性褐色細胞腫、包皮腺腺腫及び癌、単核細胞性白血病並びに膵腺房細胞腺腫の発生頻度増加が認められた。(参照 2、5)

(7) 発がん性試験 (マウス)

B6C3F₁ マウス (一群雌雄各 50 匹) を用いた強制経口 (0、375 及び 750 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) 投与による 2 年間発がん性試験が実施された。

375 mg/kg 体重/日投与群の雌において、肝細胞腺腫及び癌の合計発生頻度増加が認められた。(参照 2、5)

(8) 2 世代繁殖試験 (ラット)

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

親動物では、最高用量群で体重増加抑制及び腎臓の組織変化が認められた。受胎率、妊娠期間の長さには検体投与の影響はみられなかった。

児動物では、695 mg/kg 体重/日以上投与群の雄、783 mg/kg 体重/日以上投与群の F₁ 児動物の雌及び全投与群の F₂ 児動物で発育不全 (体重増加抑制) がみられた。

米国では、F₂ 児動物でのみ認められた体重増加抑制については毒性影響とせず、本試験の無毒性量は、194 mg/kg 体重/日であると結論している。(参照 2)

(9) 発生毒性試験 (ラット)

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

本試験において、母動物では 1,200 mg/kg 体重/日投与群で流涎及び尿の着色が認められ、胎児では毒性所見はみられなかったため、無毒性量は母動物で 300 mg/kg 体重/日、胎児で本試験の最高用量 1,800 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 2)

(10) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、CHO 細胞、マウスリンパ腫細胞及びチャイニーズハムスター-V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験、CHO 細胞を用いた染色体異常試験及び SCE 試験、ラット肝細胞を用いた *in vitro* UDS 試験、マウスを用いた *in vivo* 小核試験並びにラットを用いた *in vivo* UDS 試験、優性致死試験及び DNA 結合試験が実施された。

in vitro の遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び SCE 試験を除くすべての試験では、結果は陰性であった。*in vitro* の遺伝子突然変異試験、染色体異常試験及び SCE 試験の一部で陽性の結果が報告されているが、*in vivo* の小核試験、UDS 試験及び DNA 結合試験では陰性であることから、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられた。(参照 2、5~8)

(11) まとめ

M4 は、哺乳動物における TCMTB の主要代謝物である。M4 の現行使用はないが、過去には農薬として使用されていたこともあり、TCMTB と M4 の毒性を比較することは有益であると考えられることから、上記の試験が実施された。

毒性試験データから、種々の影響が認められたが、いずれも親化合物である TCMTB の毒性試験における投与量よりもはるかに高い投与量で認められた。したがって、M4 の毒性は TCMTB より低いと考えられ、M4 の cRfD は親化合物である TCMTB より高い値と考えられた。

米国では、M4 の cRfD について、2 世代繁殖試験[15. (8)]で得られた無毒性量 194 mg/kg 体重/日を根拠に、不確実係数 300 (種差 10、個体差 10、非げっ歯類の慢性毒性試験データがないことを理由に追加 3) で除した 0.6 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 2)

Ⅲ. 食品健康影響評価

参照に挙げた資料を用いて、農薬「TCMTB」はポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されており、米国が行った評価を基に食品健康影響評価を実施した。米国における評価について、非げっ歯類の亜急性毒性試験が実施されていない等の試験の不足の指摘もあったが、慢性毒性試験の成績があり、また、米国テストガイドラインに基づいて実施されたことが確認されたことから、食品安全委員会は本剤の評価は可能であると判断した。

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

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

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

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質を TCMTB（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 4 に示されている。

各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 2 mg/kg 体重/日であった。これを根拠に安全係数 100 で除した場合、ADI として 0.02 mg/kg 体重/日が算出される。一方、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験においては、雌雄ともに無毒性量が得られておらず、最小毒性量は雄で 3.8 mg/kg 体重/日、雌で 4.0 mg/kg 体重/日であった。この試験を根拠に、追加の安全係数 3 を考慮すると、ADI は 0.012 mg/kg 体重/日となり、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験を根拠とした 0.02 mg/kg 体重/日より低くなる。

したがって、食品安全委員会は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の最小毒性量である3.8 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数300で除した0.012 mg/kg 体重/日をADIと設定した。

なお、イヌを用いた慢性毒性試験が実施されていることから、非げっ歯類の亜急性毒性試験が実施されていない等の試験の不足による追加の安全係数は不要であると判断した。

ADI	0.012 mg/kg 体重/日
(ADI 設定根拠資料)	慢性毒性試験
(動物種)	イヌ
(期間)	1年間
(投与方法)	混餌
(最小毒性量)	3.8 mg/kg 体重/日
(安全係数)	300

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

表4 各試験における無毒性量等

動物種	試験	投与量 ¹⁾ (mg/kg 体重/日)	無毒性量(mg/kg 体重/日) ¹⁾²⁾	
			米国	食品安全委員会
ラット	90日間 亜急性 毒性試験	0, 333, 500, 750 ppm	雌雄：25(20)	雌雄：25(20)
		0, 16.7, 25, 37.5 (0, 13.4, 20, 30)	雌雄：胃の炎症等	雌雄：胃の炎症等
	2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験	0, 2, 8, 20	雌雄：20	雄：2 雌：8
			雌雄：毒性所見なし (雄で精巣間細胞腫増加、雌で 甲状腺C細胞腺腫増加)	雄：精巣間細胞腫増加 雌：甲状腺C細胞腺腫増加 (雄で精巣間細胞腫増加、雌で甲 状腺C細胞腺腫増加)
2世代 繁殖試験	0, 25, 100, 400 ppm 雄：0, 2.4, 9.6, 38.4 雌：0, 3.0, 11.7, 45.5	親動物及び児動物 雄：38.4 雌：45.5	親動物及び児動物 雄：38.4 雌：45.5	
		親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認めら れない)	親動物及び児動物： 毒性所見なし (繁殖能に対する影響は認めら れない)	
発生毒性 試験	0, 25.1, 76.5, 126 (0, 21, 64, 105)	母動物：25.1(21) 胎児：76.5(64)	母動物：25.1(21) 胎児：76.5(64)	
		母動物：呼吸困難等 胎児：波状肋骨の増加等	母動物：呼吸困難等 胎児：波状肋骨の増加等	
マウス	2年間 発がん性 試験	0, 5, 50, 150 (0, 4, 41, 122)	雌雄：41	雌雄：41
ウサギ	発生毒性 試験	0, 10, 20, 40 (0, 8, 16, 32)	母動物：20(16) 胎児：40(32)	母動物：20(16) 胎児：40(32)
			母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし	母動物：体重増加抑制等 胎児：毒性所見なし (催奇形性は認められない)
イヌ	1年間 慢性毒性 試験	0, 100, 300, 1,000 ppm 雄：0, 3.8, 11.7, 38.8 雌：0, 4.0, 11.2, 43.2	雄：－ 雌：－ 雌雄：ALT減少等	雄：－ 雌：－ 雌雄：ALT減少等
ADI (cRfD)			LOAEL：3.8 UF：300 cRfD：0.01	LOAEL：3.8 SF：300 ADI：0.012
ADI 設定根拠資料			イヌ1年間慢性毒性試験	イヌ1年間慢性毒性試験

－：無毒性量は設定できない

ADI：一日摂取許容量 cRfD：慢性参照用量 LOAEL：最小毒性量

SF：安全係数 UF：不確実係数

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

2) 無毒性量の欄には最小毒性量で認められた主な毒性所見を記した。

<別紙 1 : 代謝物/分解物略称>

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

<別紙2：検査値等略称>

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

<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 日付け厚生労働省告示第 499 号）
- 2 US EPA : TCMTB: Toxicology Disciplinary Chapter for the Re-Registration Eligibility Decision (RED) Risk Assessment (2006)
- 3 US EPA : 2-(thiocyanomethylthio)benzothiazole (TCMTB) Risk Assessment for the Reregistration Eligibility Decision (RED) Document (2006)
- 4 California EPA : SUMMARY OF TOXICOLOGY DATA : TCMTB (2001)
- 5 National Toxicology Program : TOXICOLOGY AND CARCINOGENESIS STUDIES OF 2-MERCAPTOBENZOTHAZOLE IN F344/N RATS AND B6C3F₁ MICE (1988)
- 6 National Toxicology Program : Testing Status : 2-Mercaptobenzothiazole
- 7 EU : Opinion of the Scientific Committee on Food on the 11th additional list of monomers and additives for food contact materials (2000)
- 8 BC Environment : A REVIEW OF THE ENVIRONMENTAL IMPACT AND TOXIC EFFECTS OF 2-MBT (1991)
- 9 EC : International Uniform Chemical Information Database Dataset (2000)
- 10 食品健康影響評価について（平成 20 年 3 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0325002 号）