

排泄・分布試験[1. (2)]における尿糞中の代謝物同定・定量試験が実施された。

いずれの投与群でも、尿中及び糞中それぞれに検出された代謝物は同じであった。尿中には親化合物は認められなかった。代謝物はM-8が各投与群の雌雄で73.8～81.5% TAR存在した。またM-2、M-7、M-14、M-15が検出されたが、最大でM-14の5.4% TARであった。

糞中には親化合物が各投与群雄で0.7～1.7% TAR、雌で0.6～1.0% TAR存在した。代謝物はM-2、M-7、M-8、M-14及びM-15が0.1～2.5% TAR存在した。

(参照 2,3)

#### (4) マウスにおける動物体内運命試験

ddマウス (雄) に[ben-<sup>14</sup>C]チオベンカルブを50 mg/kg体重で単回経口投与し、チオベンカルブのマウスにおける動物体内運命試験が実施された。

血液及び組織中の放射能濃度は投与30分～4時間後にC<sub>max</sub>に達した後、減少した。残留放射能は肝臓で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日には、尿、糞及び呼気中にそれぞれ84、7及び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が尿中総残留放射能 (TRR) の61%、M-7 (遊離体と抱合体の合計) が11.3%、M-5、M-14、M-15が0.6～1.2%存在した。(参照2)

#### (5) ラット及びマウスの代謝比較試験

SDラット (雌) に5 mg/kg体重で、SWマウス (雌) に1 mg/kg体重で[phe-<sup>14</sup>C]チオベンカルブをそれぞれ単回経口投与し、ラット及びマウスにおけるチオベンカルブの代謝比較試験が実施された。

放射能は主に尿中に排泄され、尿中放射能は投与後24時間ではラット及びマウスでそれぞれ37.5及び62.0% TAR、投与後48時間ではラット及びマウスでそれぞれ89.0及び89.7% TARとなった。投与後48時間の糞中放射能はラットで7.7% TAR、マウスで9.3% TARであった。

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、親化合物が0.3～0.8% TAR存在した。代謝物はM-15が最も多く、ラットで90.8% TAR、マウスで80.7% TAR存在した。その他投与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% TARであった。

投与後48時間のラット及びマウスの尿中には親化合物は0.1～0.2% TAR存在した。代謝物はM-8が最も多く、ラットで72.6% TAR、マウスで76.5% TARであった。またM-7が3.0～4.5% TAR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2)

## 2. 植物体内運命試験

### (1) 水稻

水稻(品種:Nato)に[phe-<sup>14</sup>C]チオベンカルブを5.60 kg ai/haの施用量で播種一週間後に土壌処理し、播種3週間後より収穫まで湛水状態で栽培して、水稻における植物体内運命試験が実施された。

収穫期(処理148日後)の籾殻、玄米及び稲わら中の総残留放射能濃度はそれぞれ0.40~0.45、0.20~0.22及び2 mg/kgであった。

籾殻及び玄米中に親化合物は確認されず、代謝物はM-15のみが同定された。放射性成分の約90%が未抽出残渣に存在し、ほとんどがリグニン、炭水化物等の生体成分に取り込まれた。

稲わら中には代謝物としてM-7(20.5%TRR、0.41 mg/kg)及びM-20(1.0%TRR、0.02 mg/kg)が同定された。また2種の酸性代謝物が確認され、アミノ酸抱合体(16.6%TRR、0.33 mg/kg)と推定された。(参照2)

### (2) だいず

だいず(品種:Elena)に[phe-<sup>14</sup>C]チオベンカルブ(非標識チオベンカルブと混合)を4.59 kg ai/haの施用量で播種当日に土壌表面散布し、だいずにおける植物体内運命試験が実施された。

だいず試料中の放射能分布は表1に示されている。

処理85日後の試料では、さやにのみ親化合物が存在(3.2%TRR、0.004 mg/kg)した。未成熟子実、さや、茎葉部で最も多く存在したのは代謝物M-15で、それぞれ20.1%TRR(0.017 mg/kg)、22.9%TRR(0.030 mg/kg)、21.2%TRR(0.410 mg/kg)であった。茎葉部では代謝物M-16が14.3%TRR(0.276 mg/kg)、M-7が13.2%TRR(0.255 mg/kg)及びM-14が1.6%TRR(0.031 mg/kg)存在したが、未成熟子実及びさやにM-14は検出されず、M-7及びM-16は4.2%TRR以下であった。

収穫期(処理113日後)の子実中には親化合物が10.6%TRR(0.031 mg/kg)存在した。代謝物はM-15が10.9%TRR(0.032 mg/kg)存在したほか、M-7(5.8%TRR)及びM-16(0.2%TRR)が検出された。未抽出残渣に43.7%TRRの放射能が存在し、天然の植物細胞構成成分に存在することが示唆された。(参照2)

表1 だいず試料中放射能分布(mg/kg)

採取時期	根部	子実	さや	茎葉部
処理36日後(茎葉期)	3.00			1.27
処理85日後(未成熟子実期)	2.74	0.084	0.131	1.94
処理113日後(収穫期)	3.49	0.295		1.11*

注 斜線：試料採取せず \*：さやを含む

### (3) にんじん

にんじん（品種：Nairobi）に[phe-<sup>14</sup>C]チオベンカルブ（非標識チオベンカルブと混合）を 5.05 kg ai/ha の施用量で播種当日に土壌表面散布し、にんじんにおける植物体内運命試験が実施された。

処理後のにんじん試料中放射能分布は表 2 に示されている。

根部では、親化合物が処理 76 日後及び処理 110 日後（収穫時）に 59.8%TRR (0.388 mg/kg) 及び 47.9%TRR (0.079 mg/kg) 存在した。収穫時の根部における代謝物は M-16 が 17.5%TRR (0.029 mg/kg) 存在したほか、M-17、M-15 及び M-2 が最大で 6.8%TRR 検出された。

茎葉部では、親化合物が処理 76 日後及び処理 110 日後（収穫時）にそれぞれ 14.8%TRR (0.134 mg/kg) 及び 15.7%TRR (0.079 mg/kg) 存在した。収穫時の茎葉中代謝物は M-16 が 39.6%TRR (0.199 mg/kg)、M-15 が 23.7%TRR (0.119 mg/kg) 存在したほか、M-17 及び M-2 が最大 2.4%TRR 検出された。

チオベンカルブの植物体内における代謝経路は、チオエステル結合の加水分解の後、Sメチル化及び硫黄の酸化により、スルホン及びスルホン酸 (M-15、M-16) などを生成する経路と考えられた。またチオベンカルブがベンゼン環の水酸化、N脱エチル化を受ける経路も推定された。（参照 2）

表 2 にんじん試料中放射能分布 (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

## 3. 土壌中運命試験

### (1) 好氣的土壌中運命試験（湛水及び畑地土壌）

[phe-<sup>14</sup>C]チオベンカルブを砂質壇壤土（愛知）に乾土当り 10 mg/kg の濃度で土壌混和し、湛水または畑地条件下における好氣的土壌中運命試験が実施された。

土壌中推定半減期は、湛水条件下で約 100 日、畑地条件下で約 45 日であった。同定された分解物は、M-2、M-7、M-15、M-17 及び M-27 であったが、最大で 2.3% TAR であり、M-7 及び M-15 は湛水条件下ではごく微量であった。その他に両土壌で M-5 及び M-14 がごく微量検出された。（参照 2）

### (2) 好氣的土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]チオベンカルブを壇土（米国カリフォルニア州）及びシルト質壇壤土（米国ルイジアナ州）に 6 mg/kg の濃度で添加後、よく混合し、好氣的土壌中運命試験が実施された。

分解物として CO<sub>2</sub> が試験開始後 365 日でカリフォルニア土壌で 77.4%TAR、ルイジアナ土壌で 54.5%TAR 発生した。CO<sub>2</sub> 以外の分解物として、両土壌で M-2、M-7、M-14、M-15 及び M-27 が存在したが、いずれも最大値で 5%TAR 以下であった。また試験開始 1 年後には 42%TAR の放射能が土壌における未抽出残渣であった。

チオベンカルブの推定半減期はカリフォルニア土壌で 37 日、ルイジアナ土壌で 27 日と算出された。(参照 2,3)

埴土(米国カリフォルニア州)における別の好氣的土壌中運命試験において、チオベンカルブは土壌中で二相性の分解を示した。試験開始後 0~56 日における推定半減期は 58 日、試験開始後 56~366 日における推定半減期は 137 日と算出された。チオベンカルブが土壌に結合したことにより、二相性の減少を示したと推定された。この試験において、主要な分解物は CO<sub>2</sub> であり、試験終了時(366 日)には 42.5%TAR に達した。他に 6 種の不揮発性分解物が存在したが、5.4%TAR を超える分解物はなかった。(参照 3)

### (3) 嫌氣的土壌中運命試験

[phe-<sup>14</sup>C]チオベンカルブを埴土(米国カリフォルニア州)及びシルト質埴土(米国ルイジアナ州)に乾土当り 6 mg/kg の濃度で添加後、よく混合し、湛水条件下で嫌氣的土壌中運命試験が実施された。

分解物は、CO<sub>2</sub> が試験開始後 364 日で両土壌で 1.52~2.56%TAR 発生したほか、カリフォルニア土壌では分解物 M-2、M-7、M-14、M-15 及び M-27 が、ルイジアナ土壌ではそれに加えて M-17 及び M-43 が存在したが、いずれも 2.9%TAR 以下であった。試験終了時には 27.8~42.8%TAR の放射能が土壌における未抽出残渣であった。

チオベンカルブの嫌氣的土壌における推定半減期はカリフォルニア土壌で 181 日以上、ルイジアナ土壌で 243 日と算出された。(参照 2,3)

埴土(米国カリフォルニア州)及び河川水(米国サクラメント川、pH 7.1)を用いた湛水条件下での嫌氣的土壌中運命試験が実施された。土壌中のチオベンカルブは試験開始時には 66.2 %TAR、試験開始 7~272 日には 76.6~86.8%TAR となったが、試験終了時(363 日)には 65%TAR であった。水中では分解物 M-7 が最大で 70 日後に 14.2%TRR (0.3%TAR) を占めたが、その他に 10%TRR を超えた化合物は存在しなかった。土壌中推定半減期は 5.4 年(1960 日)と算出された。

(参照 3)

### (4) 好氣的土壌中運命試験(非標識体)

非標識チオベンカルブを火山灰・軽埴土(長野)に 10.7 mg/kg の濃度で添加し、28°C、15 日間インキュベートし、畑地条件下における好氣的土壌中運命試験が実施された。

分解物として M-26 が同定されたが、生成量は添加量の 0.1% 以下であった。

チオベンカルブの土壌における主な分解過程は以下のように推定された。①エチル基の脱離を経てチオエステル基が加水分解を受けた後、SH 基が脱離して分解物 M-5 及び M-7 が生成する、あるいは S-メチル化及び酸化により分解物 M-14 及び M-15 が生成する。②スルホキシド化により M-27 が生成する。③ベンゼン環の水酸化により M-17 が生成する。(参照 2)

#### (5) 土壌吸着試験

チオベンカルブの土壌吸脱着試験が国内の 4 種類の土壌(黒ボク・砂壤土:群馬、黒ボク・埴壤土:茨城、造成・埴壤土:静岡、灰色低地・壤質砂土:静岡)及び 5 種類の海外土壌(砂質壤土、壤土、シルト質埴土、埴壤土、シルト質壤土)を用いて実施された。その結果、Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 5.42~50.6、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 384~2,020 であった。また、海外土壌での分解物 M-7 の Freundlich の吸着係数  $K_{ads}$  は 0.74~3.26、有機炭素含有率により補正した吸着係数  $K_{oc}$  は 84~160 であり、分解物 M-7 は土壌中の移動性が高いと考えられた。(参照 2、3)

### 4. 水中運命試験

#### (1) 加水分解試験

非標識チオベンカルブを pH 4 (クエン酸緩衝液)、pH 7 (リン酸緩衝液) 及び pH 9 (ホウ酸緩衝液) の各緩衝液に 6.7 mg/L の濃度で添加し、 $50 \pm 1^\circ\text{C}$  で 5 日間インキュベートする加水分解試験が実施された。

チオベンカルブの  $50^\circ\text{C}$  における 5 日後の分解率は、pH 4、7 及び 9 において 0% であり、それらから  $25^\circ\text{C}$  における推定半減期は 1 年以上と推定された。(参照 2)

チオベンカルブを用い、pH 5、7 及び 9 の滅菌緩衝液における加水分解試験が実施された。チオベンカルブは安定で、 $25^\circ\text{C}$ 、暗所条件で 30 日間インキュベートしても分解されなかった。(参照 3)

#### (2) 水中光分解試験

[phe- $^{14}\text{C}$ ]チオベンカルブを蒸留水 (pH 5.7) 及び滅菌自然水 (河川水、静岡県掛川市逆川、pH 7.8) に 5 mg/L の濃度で添加し、 $25 \pm 2^\circ\text{C}$  で 120 時間キセノン光 (光強度:  $51.4 \text{ mW/cm}^2$ 、波長範囲: 300-400 nm) を照射する水中光分解試験が実施された。

チオベンカルブの推定半減期は蒸留水及び自然水中でそれぞれ 11.1 日及び 3.2 日と算出され、東京における春の太陽光下での推定半減期に換算すると、それぞれ 73 日及び 21 日であった。

蒸留水中では分解物 M-2、M-5、M-6、M-7 及び M-47 が検出されたが、10% TAR を超える分解物はなかった。自然水中では、チオベンカルブは経時的に減少し、120 時間後に未同定分解物 (2 成分) が 31.3% TAR 検出された。また分解物 M-5、M-6、

M-7 が最大 4.0% TAR 存在した。(参照 2)

[phe-<sup>14</sup>C]チオベンカルブを滅菌緩衝液 (pH 7) に添加し、水中光分解試験が実施された。推定半減期は 190 日と算出された。暗対照区ではチオベンカルブは分解されなかった。光増感剤としてアセトン添加した緩衝液中では、光分解は促進され、推定半減期は 12 日と算出された。両緩衝液中で同定された分解物は M-5、M-6、M-7 及び M-27 であったが、アセトン非添加緩衝液中では分解物ではすべて 3.9% TAR 以下であった。アセトン添加緩衝液中では分解物 M-7 及び M-6 がそれぞれ最大で 56 及び 29.4% TAR 存在し、分解物 M-5 は最大 6.7% TAR、M-27 は最大 5% TAR であった。アセトン添加緩衝液中ではその他代謝物 B が最大 17.7% TAR 存在した。(参照 3)

## 5. 土壌残留試験

洪積・埴壤土 (静岡、長野)、火山灰・埴壤土 (栃木、茨城、長野)、沖積・壤土 (兵庫)、沖積・埴壤土 (静岡、長崎、愛知、兵庫)、洪積火山灰・壤土 (埼玉)、火山灰・壤土 (茨城)、沖積・埴土 (佐賀) を用い、チオベンカルブを分析対象化合物とした土壌残留試験 (圃場及び容器内) が実施された。推定半減期は表 3 に示されている。(参照 2)

表 3 土壌残留試験成績 (推定半減期)

試験		濃度*	土壌	推定半減期
圃場試験	水田状態	2.8 <sup>G</sup> kg ai/ha + 4.0 <sup>G</sup> kg ai/ha	沖積・埴壤土	62 日
			火山灰・埴壤土	163 日
		7.5 <sup>EC</sup> kg ai/ha + 4.0 <sup>G</sup> kg ai/ha	火山灰・埴壤土	74 日
			沖積・壤土	100 日
		4.2 <sup>G</sup> kg ai/ha	沖積・埴壤土	8 日
			沖積・埴壤土	7 日
	畑地状態	4.0 <sup>EC</sup> kg ai/ha	火山灰・埴壤土	5 日
			火山灰・埴壤土	20 日
		4.8 <sup>G</sup> kg ai/ha	洪積火山灰・壤土	5 日
			沖積・埴壤土	2 日
容器内試験	水田状態	20 mg/kg <sup>1)</sup>	洪積・埴壤土	64 日以上
			沖積・埴壤土	48 日
			火山灰・埴壤土	7 日
			沖積・埴壤土	10 日
			沖積・埴壤土	32 日
			沖積・埴壤土	64 日以上
	畑地状態	9.30 mg/kg <sup>2)</sup>	沖積・埴壤土	8 日
		11.9 mg/kg <sup>2)</sup>	火山灰・壤土	36 日

	10.5 mg/kg <sup>2)</sup>	沖積・埴土	13日
--	--------------------------	-------	-----

※圃場試験では G:粒剤、EC:乳剤、容器内試験では 1):純品、2):原体を使用

## 6. 作物等残留試験

### (1) 作物残留試験

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高値は最終散布 68~84 日後に収穫したえだまめ (子実) の 0.008 mg/kg であった。代謝物はすべて定量限界未満であった。(参照 2)

### (2) 魚介類における最大推定残留値

チオベンカルブの公共用水域における予測濃度である水産動植物被害予測濃度 (水産 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産 PEC は 0.030 ppb、BCF は 302、魚介類における最大推定残留値は 0.045 ppm であった。(参照 5)

## 7. 一般薬理試験

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 4 に示されている。(参照 2)

表 4 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)	無作用量 (mg/kg 体重)	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、懸垂力の低下、体温低下、粗呼吸、受動性、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を示した。行動性の抑制、刺激反応の低下等
自律神経系	摘出回腸 (単独作用)	Hartley モルモット	雄 5	0, 10 <sup>-7</sup> ~ 3×10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	1×10 <sup>-7</sup> g/mL	3×10 <sup>-7</sup> 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 <sup>-5</sup> , 10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	—	1×10 <sup>-5</sup> g/mL	ACh 及び His による収縮反応に対し抑制的に作用した。

	摘出子宮 (単独作用)	Wistar ラット	雌5	0, 10 <sup>-7</sup> ~ 3×10 <sup>-4</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	1×10 <sup>-6</sup> g/mL	1×10 <sup>-5</sup> 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 <sup>-7</sup> , 10 <sup>-6</sup> , 10 <sup>-5</sup> g/mL ( <i>in vitro</i> )	1×10 <sup>-7</sup> g/mL	1×10 <sup>-6</sup> 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した。
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, 振幅の一過性増加, 血圧の一過性低下, 心拍数の一過性減少。心電図の変化はなかった。
	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 (経口)	0.5	—	影響なし
	肝機能 (BSP排泄抑制)	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。

—: 無作用量及び作用量を設定できなかった。

※: 経口投与の溶媒には 0.5% CMC 生理食塩水溶液を用いた。

## 8. 急性毒性試験

### (1) 急性毒性試験

チオベンカルブ、代謝物及び原体混在物の急性毒性試験が実施された。結果は表5及び表6に示されている。(参照2)

表5 急性毒性試験結果概要 (原体)

投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
		雄	雌	
経口	ddY マウス 雌雄各 10 匹	1,100	1,400	立毛、被毛の光沢の消失、腹臥、横臥、死亡
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	1,240	1,290	眼瞼部の赤色びらん、立毛、被毛の光沢の消失、腹臥、横臥、死亡
	SD ラット 雌雄各 10 匹*	1,030	1,130	体重増加抑制、静穏、歩行異常、流涙、腹臥、筋緊張の低下、粗呼吸、眼瞼下垂、体温低下、流涎、血尿、歩行異常、眼球白濁、死亡例で胃の出血斑と膨満、腎の被膜下に暗赤色物、膀胱内暗赤色液の貯留
経皮	SD ラット 雌雄各 10 匹	>2,000	>2,000	症状及び死亡例なし
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>5,000	>5,000	体重減少、鼻部及び四肢の赤色汚れ、肛門・会陰部の黄色汚れ、死亡例なし

	ウサギ*	>2,000	>2,000	(症状記載なし)
腹腔内	ddY マウス 雌雄各 10 匹	1,340	1,460	立毛、被毛の光沢の消失、腹臥、横臥、死亡
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	1,240	1,220	眼瞼部の赤色びらん、立毛、被毛の光沢の消失、腹臥、横臥、死亡
皮下	ddY マウス 雌雄各 10 匹	>14,100	>14,500	症状及び死亡例なし
	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	10,900	11,700	死亡
吸入	SD ラット 雌雄各 5 匹*	LC <sub>50</sub> (mg/L)		症状及び死亡例なし
		>42.8	>42.8	
	SD ラット 雌雄各 5 匹	>2.43	>2.43	努力性呼吸、流涙、鼻汁、湿性ラッセル音、死亡例なし

注) \*の試験は EPA の評価書に記載されているもの (参照 3)

表 6 急性毒性試験結果概要 (代謝物及び原体混在物)

投与経路	検体	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重)		観察された症状
			雄	雌	
経口	代謝物 M-2	SD ラット 雌雄各 10 匹	2,300	2,310	体重増加抑制、静穏、異常歩行、粗呼吸、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、眼球白濁、死亡例で肺、肝及び腎の暗赤色化
	代謝物 M-7	Wistar ラット 雌雄各 10 匹	2,440	2,250	痙攣、死亡
	代謝物 M-14	SD ラット 雌雄各 10 匹	746	836	体重増加抑制、静穏、異常歩行、呼吸粗大、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、角膜の白濁、死亡例で肺及び肝の暗赤色化等
	代謝物 M-15	SD ラット 雌雄各 10 匹	2,110	2,170	体重増加抑制、静穏、異常歩行、呼吸粗大、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、粗毛、死亡例で肺及び肝の暗赤色化等
	代謝物 M-27	SD ラット 雌雄各 10 匹	763	837	体重増加抑制、静穏、粗呼吸、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、眼瞼皮膚に血様物の付着、死亡例で肺及び肝の暗赤色化等
	代謝物 M-33	SD ラット 雌雄各 10 匹	1,500	1,420	体重増加抑制、静穏、呼吸粗大、異常歩行、粗毛、腹臥、流涎、眼瞼下垂、皮膚の蒼白化、血尿、死亡例で肺、肝及び胸腺の暗赤色化等
	原体混在物	SD ラット	547	531	体重増加抑制、間代性痙攣、振

	I-7	雌雄各 10 匹			戦、静穏、流涎、強直性痙攣、皮膚の蒼白化、腹臥、死亡例で肺及び肝の暗赤色化、脾の退色
	原体混在物 I-8	Fischer ラット	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、立毛、死亡例で肝及び腎の退色、脾の萎縮等
	原体混在物 I-9	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし
	原体混在物 I-10	SD ラット 雌雄各 10 匹	>5,000	>5,000	症状及び死亡例なし

## (2) 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（原体：0、100、500 及び 1,000 mg/kg 体重、溶媒：1%Tween80 添加 0.7%CMC・Na）投与による急性神経毒性試験が実施された。

1,000 mg/kg 体重投与群雌の 1 匹が試験開始 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 体重投与群雄 1 匹及び 1,000 mg/kg 体重投与群雌 4 匹に歩行異常（よろめき、ぐらつき）が認められた。同群雌 1 匹に眼球突出が認められた。また機能観察総合評価（FOB）及び自発運動量測定において、500 mg/kg 体重以上投与群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、自発運動量の低下等であった。また平均体温が全投与群雄及び 500 mg/kg 体重以上投与群雌で低下した。

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 体重以上投与群雌雄で歩行異常及び臨床症状が認められたので、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ので、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 2、3）

## (3) 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（原体：0、400、800 及び 1,600 mg/kg 体重、22 日間隔で 2 回）投与による急性遅発性神経毒性試験が実施された。

一般症状、神経症状、神経組織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。

本試験における無毒性量は 1,600 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 2)

## 9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

NZW ウサギを用いた眼刺激試験性及び皮膚刺激性試験が実施された。その結果、チオベンカルブは眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。(参照 2)

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 2)

## 10. 亜急性毒性試験

### (1) 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 (原体 : 0、30、100、300 及び 3,000 ppm) 投与による 90 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 7 に示されている。血液学的検査、血液生化学検査及び病理学的検査で検体投与による影響は認められなかった。

本試験において、300 ppm 以上投与群雄で精巣重量の増加が、100 ppm 以上投与群雌で腎絶対重量の減少が認められたので、無毒性量は雄で 100 ppm (16.7 mg/kg 体重/日)、雌で 30 ppm (4.0 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 2)

表 7 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・立毛、動作緩慢</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・肝比重量<sup>1</sup>増加</li> <li>・脾絶対・比重量増加</li> <li>・腎絶対重量減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・立毛、動作緩慢</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・脳絶対重量減少</li> <li>・心、副腎及び卵巣絶対重量減少</li> </ul>
300 ppm 以上	・精巣絶対及び比重量増加	・肺絶対重量減少
100 ppm 以上	100ppm 以下毒性所見なし	・腎絶対重量減少
30 ppm		毒性所見なし

### (2) 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 (原体 : 0、1、4、16 及び 64 mg/kg 体重/日) 投与による 28 日間亜急性毒性試験が実施された。

各投与群に認められた毒性所見は表 8 に示されている。

本試験において、64 mg/kg 体重/日投与群雄で体重増加抑制等が、4 mg/kg 体重/日以上投与群雌で唾液過多が認められたので、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 2)

<sup>1</sup> 体重比重量を比重量という (以下同じ)